

细胞内他克莫司浓度监测在个体化治疗中的研究进展

Research advances in monitoring intracellular tacrolimus concentration for individualized treatment

王成彬, 朱闻杰

(浙江大学 医学院 附属第二医院 药学部, 杭州 310009)

WANG Cheng - bin, ZHU Wen - jie

(Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital, School of Medicine Zhejiang University, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China)

摘要:他克莫司(TAC)是临床一线免疫抑制剂,目前主要通过全血浓度监测指导临床给药。然而随着研究的深入及临床实践显示,即使全血浓度处于治疗窗内,患者仍可能出现疗效不佳或者毒性反应,现有监测策略不能满足临床需求。TAC主要作用于淋巴细胞内,因此检测细胞内TAC浓度能更准确地反映其药效学活性,进而促进个体化治疗。目前关于细胞内TAC浓度的研究尚处于早期阶段,明确细胞内TAC浓度与临床疗效的关系、相关影响因素以及当前检测技术的局限性对推动其临床规范化应用具有重要意义。本文从TAC药动学和药效学出发,综述国内外细胞内TAC浓度的研究进展,以期优化TAC治疗药物监测提供参考。

关键词:他克莫司;细胞内浓度;治疗药物监测;外周血单核细胞;个体化治疗

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.018

中图分类号:R969 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2026)10-1462-07

Abstract: Tacrolimus (TAC) is a first-line immunosuppressive agent in clinical practice, with therapeutic decisions currently guided primarily by whole-blood concentration monitoring. However, with the deepening of research and clinical practice, it has been indicated that patients may experience suboptimal efficacy or toxic reactions even when whole-blood concentrations remain within the therapeutic window, rendering current monitoring strategies inadequate for clinical needs. TAC primarily acts within lymphocytes, making intracellular TAC concentration a more accurate indicator of its pharmacodynamic activity and a key driver for individualized treatment. Research on intracellular TAC levels remains in its early stages. Clarifying the relationship between intracellular TAC concentrations and clinical efficacy, identifying relevant influencing factors, and understanding the limitations of current detection technologies are crucial for promoting its standardized clinical application. Based on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of TAC, this review summarizes the research progress on intracellular TAC concentrations domestically and internationally, aiming to provide insights for optimizing therapeutic drug monitoring of TAC.

Key words: tacrolimus; intracellular concentration; therapeutic drug monitoring; peripheral blood mononuclear cells; individualized treatment

作者简介:王成彬(1998-),男,药师,主要从事临床药学及临床药理学相关研究

通信作者:朱闻杰,主管药师

Tel: (0571) 87784540

E-mail: zhuwenjie919@zju.edu.cn

自数十年前发现以来,他克莫司(tacrolimus, TAC)作为一种关键的钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs),因其较低的心

血管风险、更强的预防急性排斥反应以及促进长期移植存活的能力,已成为免疫抑制方案的重要组成部分,广泛用于多种器官移植后移植抗宿主疾病 (graft versus host disease, GVHD) 的治疗^[1]。此外, TAC 通过抑制 T 细胞的活化、T 辅助细胞依赖性 B 细胞的增殖和炎性细胞因子分泌,在肾病综合征、风湿免疫性疾病等非移植性免疫相关疾病中也展现出良好的疗效^[2-4]。然而,由于 TAC 治疗窗窄,药动学/药效学个体间和个体内变异大,限制了其临床应用。目前国内外指南推荐对 TAC 的全血谷浓度 C_0 进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 来调整给药方案^[5]。但有研究表明血药浓度维持在治疗窗内的患者仍然存在毒性或移植排斥反应,提示全血浓度作为 TDM 指标尚不足以完全反映出 TAC 的药理作用,需要其他指标或标志物来进行更精确的监测^[6-7]。影响药物治疗效果的关键因素包括药物在细胞内的处置和药物与作用靶点的有效结合,而 TAC 的作用部位主要在淋巴细胞内,通过监测 TAC 在外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 中的浓度可以进一步改善 TAC 治疗的效果,对实现患者个体化用药具有重要意义^[8]。近年来国内外围绕细胞内 TAC 浓度监测的研究逐渐增多,本文基于现有文献综述 PBMCs 内 TAC 浓度与临床疗效的相关性,总结影响细胞内 TAC 浓度的因素,并探究当前监测 PBMCs 内 TAC 浓度面临的局限性以及未来临床应用前景,以期优化 TAC 临床个体化治疗提供参考。

1 TAC 药动学和药效学特点

TAC 口服吸收迅速,约 1~2 h 达到血药浓度峰值,但生物利用度较低 (平均约为 25%) 且个体间差异显著。进入体循环后,约 85%~95% 的 TAC 与红细胞结合,仅游离部分可进入淋巴系统并发挥主要免疫抑制活性^[9-11]。TAC 主要在肝脏和小肠中经 CYP3A 酶系 (包括 CYP3A5、CYP3A4 等) 代谢,部分代谢产物仍具备一定药理活性。TAC 的体内总清除率 (total body clearance, TBC) 相对较低,约 $0.06 \text{ L} \cdot (\text{h} \cdot \text{kg})^{-1}$,半衰期 $t_{1/2}$ 长且个体间变异大,平均约 12 h。经代谢后约 95% 的代谢产物经胆汁排入肠道,原型药物在肾脏的清除占总清除的不到 1%^[12-13]。

TAC 作为一种强效 CNIs,其药效学作用主要通过抑制 T 细胞介导的免疫应答实现。进入细胞后,TAC 与 T 细胞内的 FK506 结合蛋白 (FK506 binding protein, FKBP)-12 结合,抑制钙调神经磷酸酶的活性,阻断活化 T 细胞核因子 (activated T cells, NFAT)

的去磷酸化及核转位,最终抑制白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 等 Th1 型细胞因子以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子的转录和分泌^[14-15]。此外,TAC 还可抑制 CD4^+ T 辅助细胞的活化与增殖,降低细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 的效应功能,并减少抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 表面共刺激分子的表达^[16-17]。除抑制钙调神经磷酸酶途径外,TAC 能通过抑制 MAPK 通路来减少 IL-2 的转录,从而发挥多层次的免疫抑制作用^[14]。

TAC 的药效学效应具有浓度依赖性,但由于其主要作用于 T 细胞内,相同血药浓度下仍可能观察到显著的药效学变异^[5],迫切需要将传统的药代动力学研究从“宏观”的全血/血浆药物浓度深化至“微观”的细胞/亚细胞层面的细胞药代动力学研究,从而更精准地揭示其体内药效行为。

2 PBMCs 内 TAC 浓度与全血浓度及疗效的相关性

PBMCs 主要包括具有免疫功能的淋巴细胞与单核细胞,因其分离方法相对简便且标准化,已成为研究细胞内免疫抑制剂浓度的主要细胞群。早期,CAPRON 等^[18]采用 LC-MS/MS 检测方法测定了 65 例肾移植患者的 162 份临床样本的细胞内 TAC 浓度,结果显示 PBMCs 内 TAC 浓度与对应的全血谷浓度水平无显著相关性 [$(6 \sim 179) \text{ pg} \cdot 10^{-6} \text{ PBMCs vs. } (4.9 \sim 14.8) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $r < 0.5$],提示测定全血 TAC 浓度可能无法鉴别其在靶细胞内的浓度差异。随后,该团队进一步在 90 例肝移植患者的研究中发现,与未发生排斥反应的患者相比,发生排斥反应的患者 PBMCs 内 TAC 浓度显著降低 [$(33.8 \pm 16.7) \text{ pg} \cdot 10^{-6} \text{ PBMCs vs. } (90.9 \pm 41.2) \text{ pg} \cdot 10^{-6} \text{ PBMCs}$, $P < 0.05$],且患者 PBMCs 与全血 TAC 浓度仍无显著相关性 ($r = 0.0142$, $P > 0.05$)^[19]。

近年来,国内外关于 TAC PBMCs 浓度对患者疗效影响的研究逐渐增多,但结果尚不一致。刘晓雪等^[20]在中国肾移植患者中的研究显示,TAC 全血谷浓度 C_0 和 $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 分别与 TAC PBMCs 浓度及 $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 呈现一定相关性 ($r^2 = 0.5854$ 和 0.4226 , $P < 0.05$);同样,TRON C 等^[21]通过对 32 例肝移植患者的研究发现 TAC PBMCs 峰浓度及谷浓度与全血峰浓度和谷浓度之间存在一定相关性 ($r^2 = 0.53$ 和 0.39 , $P < 0.001$)。然而,也有研究报道 TAC PBMCs 和全血 C_0 的相关性不显著 ($r^2 = 0.1677$, $P = 0.0523$),但 $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 的相关性更显著 ($r^2 = 0.5260$, $P < 0.0001$)^[22]。

西班牙的一个研究小组最近进行的研究表明,在接受缓释 TAC 治疗的肾移植患者中,细胞内 TAC 的峰值浓度与钙调磷酸酶的最大抑制活性之间存在明显的负相关,而全血浓度与钙调磷酸酶活性之间无法建立同样的相关性,表明细胞内 TAC 浓度可能更准确地反映其药效学作用^[23-24]。上述结论的差异可能由于在不同研究中的样本数量、检测方法和疗效指标等因素的不同所致,但仍提示 TAC 全血浓度与其对靶细胞内药理作用并不高度相关,有必要监测细胞内 TAC 浓度以替代全血浓度,为实现精准治疗提供更可靠的依据。

3 PBMCs 内 TAC 浓度的影响因素

关于 TAC 血药浓度影响因素的研究已大量报道,生理病理状态、基因多态性和合并用药等因素会影响 TAC 在全血中的浓度^[25],而影响细胞内药物浓度因素则可能更为复杂,目前关于 PBMCs 细胞内 TAC 浓度影响因素的研究较少,明确其影响因素对指导不同人群用药具有重要意义。

3.1 生理病理因素

体重对 TAC 全血浓度的影响在儿童患者中研究较多,而年龄作为与发育成熟度密切相关的因素,且与儿童体重显著相关,也会对 TAC 体内清除产生影响,体重较大或年龄较高的患儿通常需要更高剂量的 TAC 才能维持治疗浓度^[26-27]。然而,一项针对成人肾移植患者的研究表明^[28],年龄增长与 TAC 代谢和剂量需求降低有关,随着年龄的增加,TAC PBMCs 浓度/TAC 全血浓度比值也随之增加,但影响极其有限(比值增加 0.02/年)。目前关于体重或年龄对 PBMCs 内 TAC 浓度影响的内在机制尚不明确,其在儿童与成人群体中是否存在差异仍有争议。

有报道称 TAC 的药代动力学存在性别差异^[29],但目前大多数研究仅限于血液水平,而未开展细胞水平的研究。仅有一项来自韩国的研究报告显示^[30],全血中 TAC 的浓度相同,但女性患者细胞内 TAC 浓度显著高于男性患者。既往研究^[31]报道了女性患者在相同给药剂量下 TAC 全血浓度低于男性患者,推测女性患者细胞外排 TAC 的能力可能较弱,从而导致药物在细胞内累积浓度更高。

在全血中,TAC 与红细胞高度结合,因此较高的血细胞比容(hematocrit, HCT)反映了更强的 TAC 结合能力,可能限制 TAC 向细胞内的转移,进而降低细胞内 TAC 的浓度。MARITH 等^[28]对 175 名肾移植受者进行的前瞻性研究证明了这一点,该研究团队考察了影响 TAC PBMCs 浓度/TAC 全血浓度比值的各种

因素,发现 HCT 是 TAC PBMCs 浓度/TAC 全血浓度比值的负向预测因子($\beta = -16.138, P < 0.001$),当 HCT 从 0.35 增加到 0.45 时,比值下降约 46.1%。因此,对于 HCT 水平较高且 TAC 全血浓度处于目标范围内的患者,应当监测其细胞内 TAC 浓度,这些患者面临不良预后的风险可能更高^[28, 32]。此外,移植术后时间(postoperative days, POD)也被认为是影响 TAC 代谢的关键因素之一,术后早期 HCT 水平较低,在移植后 3 个月内逐渐上升,移植早期 TAC PBMCs 浓度/全血浓度比值显著高于后期,提示在移植早期阶段也应关注细胞内 TAC 浓度的监测,以实现更精准的药物管理^[30, 33]。

3.2 基因多态性

目前,遗传变异对 TAC 体内药动学影响的研究已在全球范围广泛展开。现有证据显示,除 CYP3A5 基因多态性可显著影响 TAC 全血浓度外,ABCB1、NR1I2 等基因多态性对 TAC 药代动力学的影响仍存在较大争议^[34]。针对细胞内 TAC 浓度的相关研究或许可为上述结论的不一致提供补充解释或新的见解。

3.2.1 CYP3A5 基因多态性

TAC 是药物代谢酶 CYP3A4 和 CYP3A5 的底物,其中 CYP3A5 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是影响 TAC 血药浓度关键遗传因素之一,快代谢型患者(即 CYP3A5 *1 等位基因携带者)需要服用更高剂量的 TAC 以维持治疗浓度^[35]。同样,CYP3A5 基因多态性也影响 PBMCs 内 TAC 的代谢。YOON 等^[36]在一项针对 12 名接受 TAC 治疗的肾移植患者的研究发现,CYP3A5 *3/*3 基因型患者 PBMCs 内 TAC 的剂量校正谷浓度及细胞内 AUC_{0-12h} 均显著更高。类似地,国内有学者也在研究中发现与 CYP3A5 *1/*1 或 *1/*3 基因型患者相比,*3/*3 基因型患者 PBMCs 中 TAC 的 AUC_{0-12h} 值更高^[22]。值得注意的是,之前有报道表明 CYP3A5 在淋巴细胞中的表达水平较低^[30, 37],这可能会影响 TAC 在细胞内的处置,仍需进一步的研究阐明 CYP3A5 多态性对 PBMCs 内 TAC 浓度的具体影响机制。

3.2.2 CYP3A4 基因多态性

CYP3A4 酶也参与 TAC 的代谢过程,国际治疗药物监测和临床毒理学专家小组协会(international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology, IATDMCT)指出除 CYP3A5 外,CYP3A4 *22 可能是影响 TAC 代谢最关键的多态性位点,该突变与 CYP3A4 基因表达及酶活性降低相关^[5]。由于

CYP3A4 * 22 在亚洲人群中突变频率较低 (约 0.04)^[38-39], 目前关于该位点对 PBMCs 内 TAC 浓度影响的研究主要集中在国外。UDOMKARNJANANUN 等^[40]通过对 28 例肾移植患者的细胞内 TAC 浓度 ($n = 109$) 和全血浓度 ($n = 248$) 数据进行群体药动学分析发现, *CYP3A4* * 22 等位基因与 TAC 口服清除率降低有关, 且可导致细胞内 TAC 浓度增加。一项来自荷兰的研究也表明 *CYP3A5* 和 *CYP3A4* 基因型的不同会影响患者剂量校正后的细胞内 TAC 浓度^[28]。然而, 另一项在 32 例肝移植受者中进行的的研究中并未发现不同 *CYP3A4* 基因型患者间细胞内 TAC 浓度或全血浓度存在显著性差异^[21]。关于 *CYP3A4* 对 TAC 细胞内代谢的影响有待深入探究, 但仍提示在 *CYP3A5* 不表达的患者中, 考虑 *CYP3A4* 基因多态性的影响可能有助于改善 TAC 给药方案的制定^[41]。

3.2.3 *ABCB1* 基因多态性

TAC 是由 ATP 结合盒 B 亚家族成员 1 (*ABCB1*, 又称 *MDR1*) 编码的 P-gp 底物, P-gp 作为膜外排泵, 影响肠道对 TAC 的吸收^[42]。*ABCB1* 存在于各种白细胞上, 包括 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞, *ABCB1* 基因多态性所导致的 P-gp 外排泵活性差异可能影响 PBMCs 内 TAC 的蓄积和药效学的差异。2010 年, CAPRON 等^[43]对 96 例肾移植受者的 *ABCB1* 基因多态性 (包括 1199G > A、C3435T 以及 G2677 T/A) 进行分析, 并于术后第 7 天检测患者全血及 PBMCs 内 TAC 浓度, 结果显示 *ABCB1* 1199A、3435T 和 2677 T/A 等位基因可通过降低 P-gp 活性, 减少 PBMCs 内 TAC 的外排, 从而提高细胞内 TAC 的浓度。2014 年, 一项体外研究^[44]详细探究了 *ABCB1* 1199G > A 多态性对 TAC 转运活性的影响。研究发现, 与对照组细胞相比, 过表达野生型蛋白 (1199G) 的细胞中 TAC 蓄积显著减少, 而过表达变异蛋白 (1199A) 对 TAC 在细胞内的蓄积几乎没有影响, 这表明携带野生型等位基因 1199G 的细胞具有更高的 TAC 外排效率。

随后, 关于 *ABCB1* 基因多态性对 PBMCs 内 TAC 药动学的影响研究逐渐增多。2019 年, WANG 等^[22]在研究肾移植受者中遗传因素对全血和 PBMCs 中 TAC 暴露量的影响时发现, *ABCB1* 3435TT 基因型患者 PBMCs 中的 TAC AUC_{0-12h} 显著高于 CC 和 CT 基因型患者 (43.1 ± 16.2 vs. 29.8 ± 11.9 、 31.6 ± 14.0 ng · h · 10^{-6} PBMCs, $P = 0.046$)。此外, 在另一项肝移植患者中的临床研究中^[21], 研究人员通过群体药动学研究方法探究了全血和 PBMCs 中 TAC 的药动学特征, 评估了供体和受体的 *ABCB1*、*CYP3A4* 和

CYP3A5 基因多态性对 TAC 暴露的影响, 结果表明受体的 *ABCB1* 1199G > A 多态性可影响 TAC 在全血及细胞内的暴露水平, 而 *CYP3A4* 或 *CYP3A5* 基因型与细胞内 TAC 浓度之间没有关联。相较于 *CYP3A* 基因多态性, *ABCB1* 基因多态性可能对细胞内 TAC 暴露的影响更大, 先前基于全血浓度的研究中, *ABCB1* 基因多态性对 TAC 疗效的影响可能在一定程度上被忽视。

3.2.4 其他基因多态性

类固醇和异型生物物质受体 (SXR, 亦称孕烷 X 受体, PXR) 主要由 *NR1I2* 基因编码, 负责调控 *CYP3A* 和 *ABCB1* 的表达, 也被认为会影响 TAC 代谢。近期有研究发现 *NR1I2* 25385C > T 基因多态性可影响 TAC 在 PBMCs 中的暴露, TT 等位基因携带者 TAC 全血与 PBMCs 浓度的比值较 C 等位基因携带者高 60.7%^[45]。此外, P450 氧化还原酶 (POR) 基因多态性通过调控 P450 酶活性间接影响 TAC 的体内代谢^[46]; 有机阴离子转运多肽 OATP1B1 (编码基因 *SLCO1B1*) 是一种特异性分布于肝细胞基底膜上转运蛋白, 促进肝细胞将药物从肝门静脉血液中摄入细胞内, TAC 被证实是 OATP1B1 的底物之一^[47]。然而, 上述基因多态性对 PBMCs 内 TAC 浓度的影响尚缺乏直接研究, 有待未来进一步验证。

3.3 其他影响因素

目前已有多项研究报道合并用药对 TAC 体内代谢的影响, 其中作用较为明确的包括五酯胶囊、唑类抗真菌药、质子泵抑制剂及糖皮质激素等。然而, 上述药物对 PBMCs 内 TAC 浓度的影响尚未见系统报道, MAO 等^[33]在考察全血和细胞内 TAC 浓度关系时发现, 联用五酯胶囊以及泼尼松剂量的减少可能是移植早期 TAC 药动学变异性高的原因, 但该研究并未探究合并用药对 PBMCs 中 TAC 浓度的具体影响。最新的研究报道了肾功能可能会影响 PBMCs 中 TAC 的代谢。GUO 等^[48]研究发现, 与肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) > 90 mL · min⁻¹ 的患者相比, GFR < 90 mL · min⁻¹ 的患者 PBMCs 内 TAC 谷浓度有所下降, 而全血 TAC 浓度未见差异, 并且在慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 大鼠模型中观察到, PBMCs 中 TAC 的药代动力学参数明显低于正常对照组大鼠, 但两组血液中的 TAC 药代动力学特征相似; 进一步的体外实验表明肾功能不全时细胞内尿毒症毒素会蓄积, 可能通过调节 P-gp 等转运体的表达, 改变 TAC 在 PBMCs 中的处置过程, 从而影响其细胞内浓度。

4 目前临床监测 PBMCs 内 TAC 浓度代替全血浓度的局限

尽管 IATDMCT 的专家共识对细胞分离流程及细胞内 TAC 浓度检测方法提供了详细指导^[8],但在常规 TDM 中实现细胞内 TAC 浓度的监测之前,仍有一些技术与标准化问题有待解决。

为确保细胞内 TAC 浓度检测的准确性避免结果假性升高,样本前处理中必须进行红细胞裂解以纯化 PBMCs。先前的研究明确表明,若忽略红细胞裂解和洗涤步骤,所测得的 PBMCs 内 TAC 浓度会比经过红细胞裂解步骤时高 38% - 58%^[49]。此外,在不使用 P-gp 抑制剂(如维拉帕米)的情况下进行细胞分离时,T 淋巴细胞内 TAC 通过 P-gp 介导的外排作用而显著流失。因此,在采集血液后应立即向血液样本及细胞分离过程中的各阶段溶液中添加维拉帕米,以有效维持细胞内 TAC 的稳定性,确保检测结果准确^[7, 50]。另需注意的是,在获取患者血液样本后应尽快进行浓度测定,与未经冻存的样本相比,经冷冻保存后再解冻的患者样本中细胞内 TAC 浓度显著下降,TAC 在冻融过程中可能会流失^[51]。

自 2009 年 CAPRON 等^[18]开发了一种特异且灵敏的 LC-MS/MS 方法对患者 PBMCs 内 TAC 药物浓度进行检测以来,目前已开发出几种细胞内 TAC 浓度测定方法,但由于操作复杂且依赖精密仪器,多数方法尚未适用于常规临床检测^[52]。此外,不同检测方法可能对 TAC 浓度的测定产生影响,导致不同临床中心的数据可比性受限。目前,研究者们试图开发并验证一种简便的、适用于临床常规的 PBMCs 内 TAC 定量检测方法,随着分析技术的不断发展,未来针对 PBMCs 内药物浓度的检测手段也将逐步完善。

另外,目标浓度范围的确定目前也是困难的。由于不同研究在患者数量、疾病状态及检测方法上存在差异,导致所报道的有效浓度范围不一致,迄今仍未形成公认的细胞内 TAC 目标浓度标准。并且现有研究主要集中于移植患者群体,而 TAC 在非移植患者中的应用近年来增多,其目标浓度范围及影响因素等可能与移植患者存在差异,亟待更多更大队列、不同疾病的研究来确定。最后,有必要在随机对照试验中验证细胞内 TAC 浓度监测的临床实用性,评估其是否优于传统的全血浓度监测。

基于模型的精确给药是一种有效的个体化药物治疗前瞻性策略,通过整合影响患者药代动力学变异的特异性因素,可以精确设计用药方案,最大限度地

减少药物治疗的个体间差异。已有学者通过群体药动学研究方法探究影响 PBMCs 内 TAC 药动学的关键因素,或尝试建立 TAC 全血浓度与 PBMCs 浓度之间的定量模型,以期通过监测全血浓度预测其细胞内浓度,并最终指导临床给药。尽管相关研究尚未广泛展开,模型预测性能与实用性仍须在大规模临床试验中证明,但其在精准医疗中的优越性及潜力为今后的研究提供了一个重要方向。

5 结语

TAC 作为免疫抑制治疗的核心药物,目前临床主要依赖全血浓度监测进行治疗药物管理,然而全血浓度难以完全反映其在淋巴细胞内的药效强度,因此细胞内 TAC 浓度被视为更具潜力的疗效指标。尽管细胞内 TAC 浓度的监测尚处于开发阶段,未能用于常规临床应用,但未来通过完善检测方法、开展多中心前瞻性研究确定安全有效的细胞内 TAC 浓度范围,阐明疗效个体差异的机制,并结合基因组学与群体药动学建立精准给药模型,最终实现临床安全、有效、个体化用药,推动精准医疗发展。

参考文献:

- [1] VEITCH M, BEAUMONT K, POWWER R, *et al.* Local blockade of tacrolimus promotes T-cell-mediated tumor regression in systemically immunosuppressed hosts [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(9): e006783.
- [2] ZHENG Z, ZHANG H, PENG X, *et al.* Effect of Tacrolimus vs. Intravenous Cyclophosphamide on Complete or Partial Response in Patients with Lupus Nephritis [J]. *JAMA Network Open*, 2022, 5(3): e224492.
- [3] YUAN W, SUI L, XIN H, *et al.* Discussion on machine learning technology to predict tacrolimus blood concentration in patients with nephrotic syndrome and membranous nephropathy in real-world settings [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2022, 22(1): 336.
- [4] FUJISAWA T, HOZUMI H, KAMIYA Y, *et al.* Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis-associated ILD: A randomized, open-label trial [J]. *Respirology*, 2020, 26(4): 370-377.
- [5] TEUN G, ANDERS Å, VINCENT H, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus - Personalized Therapy: Second Consensus Report [J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 261-307.
- [6] NICK H, GUANGDA M, DAVID M. TDM is dead. Long live TCI! [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 88(4): 1406-1413.
- [7] SUWASIN U, THANEE E, BRWNA W, *et al.* Should we abandon therapeutic drug monitoring of tacrolimus in whole blood and move to intracellular concentration measurements? [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 91(6): 1530-1541.
- [8] LEMAITRE F, VETHE NT, D'AVOLIO A, *et al.* Measuring Intracellular Concentrations of Calcineurin Inhibitors: Expert Consensus from the International Association of Therapeutic Drug

- Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) Expert Panel [J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(5):665—670.
- [9] CHRISTINE S, SUSAN T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(10): 623—653.
- [10] SIKMA M A, VAN MAARSEVEEN E M, VAN DE GRAAF E A, et al. Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(9): 2301—2313.
- [11] UWE C, TOBIN S, LING Z Y, et al. Active drug transport of immunosuppressants: New insights for pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(1): 39—44.
- [12] YU M, LIU M, ZHANG W, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(6): 513—522.
- [13] 陈冰, 左笑丛, 李新刚, 等. 模型引导的抗排斥治疗患者他克莫司精准用药专家共识 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(4): 433—445.
- [14] BROEN J C A, VAN LAAR J M. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: Mechanisms in rheumatology [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(3): 167—178.
- [15] LIU J, FARMER J D, LANE W S, et al. Calcineurin is a common target of cyclophilin – cyclosporin A and FKBP – FK506 complexes [J]. *Cell*, 1991, 66(4): 807—815.
- [16] REN Y, YANG Y, YANG J, et al. Tolerogenic dendritic cells modified by tacrolimus suppress CD4⁺ T – cell proliferation and inhibit collagen – induced arthritis in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(1): 247—254.
- [17] MACIAN F. NFAT proteins: Key regulators of T – cell development and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(6): 472—484.
- [18] CAPRON A, MUSUAMBA F, LATINNE D, et al. Validation of a liquid chromatography – mass spectrometric assay for tacrolimus in peripheral blood mononuclear cells [J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(2): 178—186.
- [19] CAPRON A, LERUT J, LATINNE D, et al. Correlation of tacrolimus levels in peripheral blood mononuclear cells with histological staging of rejection after liver transplantation: Preliminary results of a prospective study [J]. *Transpl Int*, 2012, 25(1): 41—47.
- [20] 刘晓雪, 王雨萍, 石浩强, 等. 肾移植患者全血和外周血单个核细胞内他克莫司的药动学 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 32(08): 561—565.
- [21] CHATENOU D L, TRON C, WOILLARD J B, et al. Pharmacogenetic—Whole blood and intracellular pharmacokinetic—Pharmacodynamic (PG – PK2 – PD) relationship of tacrolimus in liver transplant recipients [J]. *Plos One*, 2020, 15(3): e0230195.
- [22] WANG X H, SHAO K, AN H M, et al. The pharmacokinetics of tacrolimus in peripheral blood mononuclear cells and limited sampling strategy for estimation of exposure in renal transplant recipients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(8): 1261—1272.
- [23] FONTOVA P, VAN MERENDONK L N, VIDAL – ALABRO A, et al. The Effect of Intracellular Tacrolimus Exposure on Calcineurin Inhibition in Immediate – and Extended – Release Tacrolimus Formulations [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1481.
- [24] FONTOVA P, COLOM H, RIGO – BONNIN R, et al. Sustained Inhibition of Calcineurin Activity with a Melt – Dose Once – daily Tacrolimus Formulation in Renal Transplant Recipients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(1): 238—247.
- [25] WANG C B, ZHANG Y J, ZHAO M M, et al. Population pharmacokinetic analyses of tacrolimus in non – transplant patients: A systematic review [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(7): 897—913.
- [26] HUANG L, LIU Y, JIAO Z, et al. Population pharmacokinetic study of tacrolimus in pediatric patients with primary nephrotic syndrome: A comparison of linear and nonlinear Michaelis – Menten pharmacokinetic model [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 143(1): 105199.
- [27] ANDERSON B J, HOLFORD N H G. Mechanism – Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, 48(1): 303—332.
- [28] MARITH I F, DENNIS A H, YI L, et al. Monitoring the tacrolimus concentration in peripheral blood mononuclear cells of kidney transplant recipients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 1918—1929.
- [29] VELICKOVIĆ – RADOVANOVIĆ R, MIKOV M, PAUNOVIĆ G, et al. Gender Differences in Pharmacokinetics of Tacrolimus and Their Clinical Significance in Kidney Transplant Recipients [J]. *Gen Med*, 2011, 8(1): 23—31.
- [30] HAN S S, YANG S H, KIM M C, et al. Monitoring the Intracellular Tacrolimus Concentration in Kidney Transplant Recipients with Stable Graft Function [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153491.
- [31] 朱旭, 路童, 印紫薇, 等. 肾病综合征患者他克莫司血药浓度影响因素分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(18): 1810—1812, 1816.
- [32] PILETTA – ZANIN A, DE MUL A, ROCK N, et al. Case Report: Low Hematocrit Leading to Tacrolimus Toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(8): 717148.
- [33] MAO J, ZENG F, QIN W, et al. A joint population pharmacokinetic model to assess the high variability of whole – blood and intracellular tacrolimus in early adult renal transplant recipients [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 137(8): 112535.
- [34] 王成彬, 于丹, 肇丽梅. 他克莫司在系统性红斑狼疮患者中的治疗药物监测研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(1): 140—144.
- [35] 陈文倩, 张雷, 张弋, 等. 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识 [J]. 实用器官移植电子杂志, 2022, 10(04): 301—308.
- [36] YOON S H, CHO J H, KWON O, et al. CYP3A and ABCB1 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus and Its Metabolites (M – I and M – III) [J]. *Transplantation*, 2013, 95(6): 828—834.
- [37] WOJNOWSKI L, ARMSTRONG V W, OELLERICH M, et al. Contribution of CYP3A5 to the *in Vitro* Hepatic Clearance of Tacrolimus [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(8): 1374—1381.

- [38] CHRISTINE S, LUCY G, SUSAN T. Effect of *CYP3A* and *ABCB1* single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part I [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(3): 207—221.
- [39] WERK A N, CASCORBI I. Functional gene variants of *CYP3A4* [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96(3): 340—348.
- [40] UDOMKARNJANANUN S, SCHAGEN M R, VOLAREVIĆ H, et al. Prediction of the Intra - T Lymphocyte Tacrolimus Concentration after Kidney Transplantation with Population Pharmacokinetic Modeling [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 117(1): 162—173.
- [41] LINGFEI H, JUNYAN W, JUFEI Y, et al. Impact of *CYP3A4/5* and *ABCB1* polymorphisms on tacrolimus exposure and response in pediatric primary nephrotic syndrome [J]. *Pharmacogenomics*, 2019, 20(15): 1071—1083.
- [42] NAITO T, MINO Y, AOKI Y, et al. *ABCB1* genetic variant and its associated tacrolimus pharmacokinetics affect renal function in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 445(5): 79—84.
- [43] ARNAUD C, MICHEL M, MARTINE D, et al. *CYP3A5* and *ABCB1* polymorphisms influence tacrolimus concentrations in peripheral blood mononuclear cells after renal transplantation [J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(5): 703—714.
- [44] ZHANG J T, DESSILLY G, ELENS L, et al. *ABCB1* 1199G > A Genetic Polymorphism (Rs2229109) Influences the Intracellular Accumulation of Tacrolimus in HEK293 and K562 Recombinant Cell Lines [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(3): e91555.
- [45] AGERGAARD K, THIESSON H C, CARSTENS J, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus whole blood and peripheral blood mononuclear cell concentrations in stable kidney - transplanted patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2024, 91(3): 761—773.
- [46] VISHAL A, NINGWU H, L M W. Pharmacogenetics of P450 oxidoreductase: Effect of sequence variants on activities of *CYP1A2* and *CYP2C19* [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(7): 569—576.
- [47] VAN DE STEEG E, GREUPINK R, SCHREURS M, et al. Drug - drug interactions between rosuvastatin and oral antidiabetic drugs occurring at the level of OATP1B1 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(3): 592—601.
- [48] GUO P, ZHANG R, ZHOU J, et al. Intracellular tacrolimus concentration correlates with impaired renal function through regulation of the IS - AHR - ABC transporter in peripheral blood mononuclear cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126(1): 111233.
- [49] BAHMANY S, DE WIT L E A, HESSELINK D A, et al. Highly sensitive and rapid determination of tacrolimus in peripheral blood mononuclear cells by liquid chromatography - tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 33(1): e4416.
- [50] UDOMKARNJANANUN S, FRANCKE M I, DIETERICH M, et al. P - glycoprotein, FK - binding Protein - 12, and the Intracellular Tacrolimus Concentration in T - lymphocytes and Monocytes of Kidney Transplant Recipients [J]. *Transplantation*, 2022, 107(2): 382—391.
- [51] SUWASIN U, MARITH F, MARJOLEIN D, et al. Association Between the Intracellular Tacrolimus Concentration in CD3⁺ T Lymphocytes and CD14⁺ Monocytes and Acute Kidney Transplant Rejection [J]. *Ther Drug Monit*, 2022, 44(5): 625—632.
- [52] TANATHITIPHUWARAT N, LEELAHAVANICHKUL A, CHARIYAVILASKUL P, et al. Robust UPLC - MS/MS Method with Acetonitrile for Precise Intracellular Quantification of Tacrolimus in PBMCs: A Step Toward Clinical Integration [J]. *Clin Transl Sci*, 2025, 18(4): e70210.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026 - 02 - 09)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《以患者为中心的中药新药 临床研发技术指导原则》的公告(2026年第29号)

为加快建立和完善符合中药特点的技术评价体系,进一步建立与中药临床实际相适应,能够充分体现中医药作用特点和优势的以临床价值为导向的多元化中药疗效评价方法和技术标准,药审中心组织制定了《以患者为中心的中药新药临床研发技术指导原则》。

根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 - 04 - 09