

· 临床药师与用药监护 ·

1 例心脏移植术后糖尿病患者的药物治疗分析及药学监护

李敬 孙闻续 徐珽

(四川大学华西医院临床药学部 成都 610041)

摘要 本文介绍了临床药师参与 1 例心脏移植术后糖尿病患者药物治疗方案调整及药学监护过程。临床药师通过监测患者他克莫司血药浓度和血糖值,协助医师制定和调整免疫抑制治疗和降糖治疗方案,复测他克莫司血药浓度达标,心肌活检证实未发生排斥反应;患者血糖平稳控制,期间未出现低血糖等不良反应。说明临床药师可以融入临床治疗团队,发挥专业优势,为患者提供药事服务,保证患者合理用药。

关键词 心脏移植;移植术后糖尿病;药学监护

中图分类号:R97 **文献标识码**:A **文章编号**:1005-0698(2019)12-0820-05

Analysis of Drug Therapy and Pharmaceutical Care of a Patient with Diabetes after Heart Transplantation

Li Jing, Sun Wenxu, Xu Ting

Department of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

ABSTRACT To participate the adjustment of drug treatment regimen and pharmaceutical care of a patient with diabetes after heart transplantation, clinical pharmacist assisted physicians in formulating and adjusting immunosuppressive therapy and hypoglycemic therapy through monitoring the patient's blood concentration of tacrolimus and blood glucose. The blood concentration of tacrolimus was up to standard, and the myocardial biopsy showed no rejection reaction. The patient's blood glucose was controlled smoothly and no adverse reactions such as hypoglycemia occurred during the period. It is indicated that clinical pharmacists can integrate into the clinical treatment team, make full use of professional advantages, and provide pharmaceutical services for patients to ensure the rational use of drugs.

KEY WORDS Heart transplantation; Diabetes after transplantation; Pharmaceutical care

移植后糖尿病(post transplantation diabetes mellitus, PTDM)指器官移植术后发生的糖尿病^[1]。实体器官移植后的患者,约有 15%~40%会出现 PTDM^[2]。欧洲一项大样本、随机对照试验比较了他克莫司与环孢素分别联合硫唑嘌呤和糖皮质激素用于心脏移植术后免疫抑制治疗情况,发生 PTDM 的概率:他克莫司组为 20.3%,环孢素组为 10.5%,差异有统计学意义^[3]。作为器官移植后的常见并发症之一,PTDM 严重增加了患者的疾病负担,占用了更多的个人医疗保健资源^[4],并与患者 5~10 年后生存率降低有关^[5]。资料显示,PTDM 患者相比未发生 PTDM 者平均生存期明显缩短(8.1 年 vs. 11 年)^[6]。PTDM 的发生机制多与应用免疫抑制药相关,对于心脏移植术后的 PTDM 患者,在免疫抑制治疗同时需进行降糖治疗,通过治疗药物监测(TDM)和血糖监测调整给药方案至关重要。本文分析 1 例心脏移植术后 PTDM 患者的治疗经过,探讨临床药师如何对该类患者进行药学

监护的临床实践。

1 病例资料及治疗经过

患者,女,15 岁 4 个月,身高 162 cm,体重 51 kg,于 2018 年 12 月 7 日在全麻及体外循环下行心脏移植术+临时起搏导线安置术,术后使用吗替麦考酚酯胶囊、他克莫司胶囊、醋酸泼尼松片免疫抑制治疗,阿托伐他汀钙片降脂,他克莫司血药浓度波动于 11.3~23.4 ng·ml⁻¹。患者无糖尿病病史,术前空腹血糖(GLU)4.96~5.36 mmol·L⁻¹;移植后在院期间,GLU 波动于 6.58~11.85 mmol·L⁻¹,治疗 10 d 后于 2018 年 12 月 19 出院。患者长期门诊随访,GLU 波动于 4.37~7.43 mmol·L⁻¹ 范围内。2019 年 3 月 17 日,患者为行心内膜心肌活检入院。体检:T 36.5℃,P 98 次/min,R 20 次/min,BP 130/78 mmHg(1 mmHg=133.322 Pa)。入院诊断:心脏移植术后。入院后,患者诉最近 1 个月出现口渴、多

饮(约 3 500 ml · d⁻¹)、多尿(10 余次/d,每次约 300 ml),无明显多食或体重减轻。入院后查 GLU 为 18 mmol · L⁻¹,糖化血红蛋白(HbA1c)9.3%,他克莫司血药浓度为 15.7 ng · ml⁻¹,肌酸激酶(CK)48 IU · L⁻¹;血脂、血常规、肝肾功能等无异常。请内分泌科会诊,诊断为移植后糖尿病(PTDM)。

临床药师协助医生梳理患者药物治疗方案。患者目前服用的药物:吗替麦考酚酯胶囊 500 mg bid,他克莫司胶囊 1.5 mg bid,醋酸泼尼松片 10 mg qd,阿托伐他汀钙片 20 mg qd。根据他克莫司血药浓度和患者糖尿病状态,临床药师协助医生调整免疫抑制药剂量,建议治疗期间他克莫司剂量调整为 1 mg bid,醋酸泼尼松片 5 mg qd,医生接受建议。参考内分泌科意见给予患者降糖治疗。降糖方案为:门冬胰岛素注射液三餐前+甘精胰岛素注射液睡前皮下注射,监测空腹血糖、三餐后 2 h 血糖及睡前血糖值。多次调整胰岛素用量(表 1)后,患者餐后 2 h 血糖平稳降低至 7~10 mmol · L⁻¹,睡前 8 mmol · L⁻¹左右,期间未发生低血糖。患者住院期间具体药物治疗方案及监测指标见表 1。患者血糖平稳控制,无明显口干、多饮、多尿,未出现免疫排斥反应相关症状和体征,复查他克莫司血药浓度为 7.7 ng · ml⁻¹,并于 3 月 20 日在心导管检查下行“经皮心内

膜心肌活检术”,心肌活检报告显示无排斥反应发生,心脏彩超、血常规、肝肾功能等未见明显异常。患者于 2019 年 3 月 22 日遵医嘱出院,出院诊断:心脏移植状态,心脏移植术后糖尿病。患者出院 10 d 后门诊随访,自述能根据测得血糖值调整胰岛素剂量,血糖控制在目标范围内(空腹血糖 6~8 mmol · L⁻¹,餐后 2 h 血糖 8~10 mmol · L⁻¹),期间未发生低血糖(血糖 ≤ 3.9 mmol · L⁻¹),复测他克莫司血药浓度为 9.9 ng · ml⁻¹,浓度达标。

2 药物治疗方案分析及药学监护

2.1 心脏移植术后免疫抑制药治疗方案分析及药学监护

2.1.1 免疫抑制药治疗方案分析 中国心脏移植科学注册中心的数据显示,截至 2017 年底,中国大陆心脏移植注册登记例数共计 2 591 例。异体心脏移植受者需终身服用免疫抑制药预防排斥反应发生。目前普遍使用钙调磷酸酶抑制药(CNI)联合一种抗增殖类药物加糖皮质激素的三联免疫抑制方案作为维持治疗方案^[7],儿童心脏移植术后亦使用以他克莫司为基础的免疫抑制方案^[8]。本例患者心脏移植术后,药物治疗方案符合指南相关推荐^[7,9-11]。具体方案及监测目标见表 2。

表 1 患者住院期间药物治疗方案与监测指标

药品名称	用法用量	日期	监测指标与结果
吗替麦考酚酯胶囊	500 mg, po, bid	3 月 17~22 日	
他克莫司胶囊	1.5 mg, po, bid	3 月 17~19 日	血药浓度 15.7 ng · ml ⁻¹
	1 mg, po, bid	3 月 20~22 日	血药浓度 7.7 ng · ml ⁻¹
醋酸泼尼松片	10 mg, po, qd	3 月 17~19 日	
	5 mg, po, qd	3 月 20~22 日	
阿托伐他汀钙片	20 mg, po, qd	3 月 17~22 日	CK 48 U · L ⁻¹
甘精胰岛素注射液	6 u, ih, 睡前	3 月 18 日	空腹血糖 18 mmol · L ⁻¹
门冬胰岛素注射液	6u, ih, 早餐前	3 月 19 日	空腹血糖 10.5 mmol · L ⁻¹ 早餐后 2 h 血糖 11.6 mmol · L ⁻¹
	6 u, ih, 午餐前		午餐后 2 h 血糖 16.4 mmol · L ⁻¹
	6 u, ih, 晚餐前		晚餐后 2 h 血糖 12.5 mmol · L ⁻¹
甘精胰岛素注射液	6 u, ih, 睡前		睡前血糖 10.4 mmol · L ⁻¹
门冬胰岛素注射液	8 u, ih, 早餐前	3 月 20 日	空腹血糖 7.2 mmol · L ⁻¹ 早餐后 2 h 血糖 10.3 mmol · L ⁻¹
	10u, ih, 午餐前		午餐后 2 h 血糖 10.9 mmol · L ⁻¹
	8 u, ih, 晚餐前		晚餐后 2 h 血糖 10.5 mmol · L ⁻¹
甘精胰岛素注射液	6 u, ih, 睡前		睡前血糖 9.6 mmol · L ⁻¹
门冬胰岛素注射液	9u, ih, 早餐前	3 月 21 日	空腹血糖 6.9 mmol · L ⁻¹ 早餐后 2 h 血糖 9.8 mmol · L ⁻¹
	12u, ih, 午餐前		午餐后 2 h 血糖 8.2 mmol · L ⁻¹
	9 u, ih, 晚餐前		晚餐后 2 h 血糖 9.1 mmol · L ⁻¹
甘精胰岛素注射液	6 u, ih, 睡前		睡前血糖 8.7 mmol · L ⁻¹
门冬胰岛素注射液	9u, ih, 早餐前	3 月 22 日	空腹血糖 5.6 mmol · L ⁻¹ 早餐后 2 h 血糖 7.1 mmol · L ⁻¹
	12 u, ih, 午餐前		午餐后 2 h 血糖 8.5 mmol · L ⁻¹

表 2 患者心脏移植术后免疫抑制治疗方案及监测

移植后时间	免疫抑制药	用法用量	指南推荐	监测指标与结果
<3 个月	他克莫司胶囊	1~2 mg, po, bid	口服初始剂量 0.05~0.25 mg·(kg·d) ⁻¹ , 分 2 次服用, 血药浓度控制在 10~15 ng·ml ⁻¹	血药浓度 5.2~23.4 ng·ml ⁻¹
	醋酸泼尼松片	10~25 mg, po, bid	泼尼松口服起始剂量 0.5~1 mg·(kg·d) ⁻¹ , 共 1~3 周, 然后逐渐减量	
	吗替麦考酚酯胶囊	500~1000 mg, po, bid	0.5~1 g, bid	
3~6 个月	他克莫司胶囊	1.5~1 mg, po bid	维持治疗根据血药浓度调整剂量, 血药浓度控制在 8~12 ng·ml ⁻¹	血药浓度 7.7~15.7 ng·ml ⁻¹
	醋酸泼尼片	10~5 mg, po, qd	逐渐减量至低剂量维持, 成人 10 mg·d ⁻¹ , 儿童 0.1 mg·(kg·d) ⁻¹	
	吗替麦考酚酯胶囊	500 mg, po, bid	维持治疗可根据临床表现或血药浓度调整剂量	

2.1.2 免疫抑制药治疗的药学监护 患者为 PT-DM, 在保证足够免疫抑制同时, 需对他克莫司和糖皮质激素进行剂量调整, 以利于下一步的降糖治疗。患者 15 岁, 体重 51 kg, 移植术后 3 个月, 根据相关指南, 目前他克莫司血药浓度目标值应为 8~12 ng·ml⁻¹, 醋酸泼尼松片维持剂量至 5mg qd。实测他克莫司血药浓度 15.7 ng·ml⁻¹, 高于目标浓度, 故药师建议降低他克莫司剂量。他克莫司 AUC 与全血谷浓度具有良好的相关性, 剂量调整幅度通常为每剂 0.5~1 mg, 并根据剂量调整 2~3 d 后的血药浓度监测结果进行评估。患者他克莫司胶囊剂量由 1.5 mg 减至 1 mg bid, 剂量调整后复查两次血药浓度分别为 7.7 ng·ml⁻¹、9.9 ng·ml⁻¹, 浓度达标。同时将醋酸泼尼松片剂量减至 5 mg qd。免疫抑制药减量期间, 患者未发生低血压、低心排量等血流动力学不稳定情况, 追踪心内膜心肌活检显示无排斥反应发生。

因他克莫司与血浆蛋白结合率>98.8%, 饮食可降低其吸收速率和程度; 吗替麦考酚酯血浆蛋白结合率约 97%, 食物对其吸收的程度无明显影响, 两者同时服用会竞争血浆结合蛋白, 使他克莫司血药浓度升高^[12]。临床药师告知患者: 他克莫司胶囊需空腹使用, 可于饭前 1 h 或饭后 2 h 服用; 吗替麦考酚酯胶囊可于饭后即刻服用。

2.2 心脏移植后糖尿病药物治疗方案分析及药学监护

2.2.1 PTDM 发病机制 PTDM 是一类与应用免疫抑制药相关的糖尿病, 发病机制与 2 型糖尿病有相似性, 即出现外周胰岛素抵抗增加或胰岛素敏感性下降以及胰岛 β 细胞分泌功能降低, 导致空腹血糖受损, 糖耐量减低^[13]。免疫抑制药中的糖皮质激素、CNI 常被认为是导致 PTDM 的主要因素。其中 CNI 对血糖的影响最大, 导致 PTDM 的发生率为

15%~30%^[14]。他克莫司能够减少胰岛 β 细胞的复制和存活, 剂量依赖性损伤胰岛素的分泌功能, 促进外周组织的胰岛素抵抗, 其对胰岛素分泌的抑制效应是谷浓度过高所致, 降低其谷浓度可以改善胰岛 β 细胞分泌功能。他克莫司还可通过诱导肠道葡萄糖转运蛋白(SGLT1)表达及活性上调, 加强肠道对葡萄糖的吸收转运, 使血糖升高, 糖耐量异常, 进而导致糖尿病^[15]。糖皮质激素一方面通过刺激胰高血糖素分泌, 促进肝脏糖异生与糖原分解, 增加肝糖输出, 减少骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的利用, 降低胰岛素敏感性, 这一效应具有剂量相关性; 另一方面, 糖皮质激素通过直接作用, 抑制胰岛素分泌, 诱导胰岛细胞凋亡而出现高血糖^[16]。

2.2.2 PTDM 药物治疗方案分析 患者既往无糖尿病史, 心脏移植术前血糖正常, 术后随着免疫抑制药的长期使用时间, 血糖大幅上升, 入院时 GLU 18 mmol·L⁻¹, HbA1c 9.3%。临床药师参考相关指南和他克莫司血药浓度, 建议减少他克莫司、醋酸泼尼松剂量, 同时使用胰岛素降糖治疗。胰岛素是控制高血糖的重要手段, 根据其来源和化学结构不同, 分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物。人胰岛素制剂的药效达峰时间和持续时间无法模拟内源性基础胰岛素和餐后胰岛素的分泌。与人胰岛素相比, 胰岛素类似物控制血糖的效能相似, 而在减少低血糖发生风险方面更优^[17]。门冬胰岛素为普通人胰岛素 B28 位的脯氨酸被门冬氨酸替换而得, 这种替换减少了六聚体形成, 比普通人胰岛素吸收更快, 起效更迅速, 药效更短暂, 起效时间在 3~15 min, 达峰时间在 45~75 min, 药效持续 2~4 h^[18]。甘精胰岛素为长效胰岛素类似物, 其分子 A21 位的门冬氨酸被甘氨酸替换, 同时 B 链上增加了 2 个精氨酸分子, 以致于皮下给药后甘精胰岛素在组织内沉淀形成六聚体, 从而延缓吸收, 且没有明显的峰效应, 药

效可持续 24 h^[19]。门冬胰岛素作为速效胰岛素用作餐前负荷量,能够满足食物吸收后的额外降糖需求,且比普通胰岛素起效更快,药效更短,用于控制食物吸收后的血糖升高;甘精胰岛素作为基础胰岛素能抑制肝脏生成葡萄糖,使空腹血糖维持在接近正常的水平,且比人胰岛素制剂的降糖效果更持久、更平稳。患者使用门冬胰岛素三餐前联合甘精胰岛素睡前给药可以降低餐后血糖和基础血糖,使全天血糖值平稳控制。

2.2.3 心脏移植后糖尿病药物治疗的药学监护
《中国移植后糖尿病诊疗技术规范(2019版)》^[1]推荐:对于 PTDM 患者,理想的空腹血糖为 5.0~7.2 mmol·L⁻¹,餐后高峰血糖<10 mmol·L⁻¹,睡前血糖为 6.1~8.3 mmol·L⁻¹。患者入院后,使用门冬胰岛素注射液 6 u 三餐前+甘精胰岛素注射液 6 u 睡前皮下注射,查空腹血糖 5~8 mmol·L⁻¹,餐后 2 h 血糖 11~17 mmol·L⁻¹,睡前血糖为 10 mmol·L⁻¹ 左右,其中午餐后 2 h 血糖最高,可达 16.4 mmol·L⁻¹。临床药师分析午餐后血糖较高的原因,可能与患者每日清晨一次服用醋酸泼尼松片有关。血糖的高峰期与醋酸泼尼松片的药效高峰期趋势一致,建议继续增加胰岛素剂量。门冬胰岛素注射液早餐前、晚餐前各增加 2 u,午餐前增加 4 u,而清晨空腹血糖基本达标,睡前长效胰岛素暂不加量,复测餐后 2 h 血糖在 10~11 mmol·L⁻¹,继续加强血糖监测。经过多次调整胰岛素剂量后,患者空腹血糖 5~7 mmol·L⁻¹,餐后 2 h 血糖 7~10 mmol·L⁻¹,睡前血糖 8 mmol·L⁻¹ 左右,期间未发生低血糖,口渴、多饮、多尿明显改善。

患者之前未使用过胰岛素,出院时临床药师就胰岛素的剂量调整方法、胰岛素储存、注射方法、注意事项等对患者和家属进行了用药教育,并告知患者住院期间午餐后血糖较高,清晨空腹血糖值较低,出院后午餐前可维持较高胰岛素剂量,睡前长效胰岛素剂量不可过高,防治夜间低血糖发生。

2.3 其他药物治疗方案及药学监护

糖尿病是心血管疾病的独立危险因素,糖尿病患者则是心血管疾病的高危人群。《中国成人血脂异常防治指南》^[20]指出:他汀类药物降低冠状动脉粥样硬化性心血管疾病事件的临床获益大小与其降低低密度脂蛋白(LDL-C)幅度呈线性正相关,其产生的临床获益来自 LDL-C 降低效应。在没有明显血管并发症的糖尿病患者中,采用他汀类药物降低 LDL-C 的策略可以降低心血管事件的发生风险^[21]。研究显示,不管血脂代谢如何,在心脏移植 1~2 d

内开始使用他汀类药物,可以提高心脏移植患者的生存率,防止致命性排斥反应发生并降低冠状动脉血管病变的发生率^[22]。

阿托伐他汀钙片主要经肝药酶细胞色素 P450 氧化酶 CYP3A4 酶代谢^[23],与 CYP3A4 酶强抑制药联合用药可引起阿托伐他汀血浆浓度升高,而同服的他克莫司是已知的 CYP3A4 酶抑制药。他克莫司是否会通过抑制 CYP3A4 酶影响阿托伐他汀钙片的代谢,使其血药浓度升高,增加肌病的风险?临床药师查阅他克莫司胶囊说明书指出:他汀类药物与他克莫司联用时,其药动学基本不变。考虑到,对于心脏移植术后合并糖尿病的患者,服用阿托伐他汀钙片有获益,且患者服药期间未出现肌肉酸痛、肌无力、肝功能异常等不良反应,患者可以继续服用阿托伐他汀钙片治疗,且晚上服用时 LDL-C 降低幅度可稍有增多。临床药师告知患者:阿托伐他汀钙片于每晚睡前服用。

3 小结

对于心脏移植术后的患者,PTDM 有较高发生率。目前国内尚无临床药师对心脏移植术后糖尿病患者药学监护的报道。本文就临床药师对心脏移植术后 PTDM 患者进行抗排斥反应药物和降糖药物进行药学监护做分析,提高心脏移植术后患者免疫抑制和血糖控制效果,增加患者用药依从性,减少不良反应。PTDM 的发生与他克莫司的使用关系较大,特别是对于接受心脏移植的未成年患者是否有更有效的办法确定他克莫司初始剂量并能提前对药物调整方案进行评估,预测治疗效果?文献报道,他克莫司的生物利用度与去脂体重显著相关,血药浓度受体成分的影响较体重或体重指数更显著,且他克莫司的高初始血药浓度与 PTDM 有关^[24],提示他克莫司用于免疫抑制治疗的初始剂量可依据去脂体重而定,再根据体成分预估血药浓度,调整给药剂量,可减少因浓度不足发生排斥反应或浓度过高引起 PTDM 的风险。

参 考 文 献

- 1 中华医学会器官移植学分会. 中国移植后糖尿病诊疗技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(1):1-9
- 2 Hornum M, Lindahl JP, Zur-Mühlen BV, et al. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation; a position statement from the Nordic Transplantation Societies[J]. Transpl Int, 2013,

- 26(11):1049-1060
- 3 Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients—a large European trial[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(6):1387-1397
- 4 Dieleman JL, Baral R, Birger M, et al. US Spending on Personal Health Care and Public Health, 1996-2013 [J]. *JAMA*, 2016, 316(24):2627-2646
- 5 Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(6):686-694
- 6 Jindal RM, Hjelmæsaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus [J]. *Transplantation*, 2000, 70(11):SS58-SS63
- 7 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版) [J]. *器官移植*, 2016, 7(5):355-358
- 8 Goldfarb SB, Levvey BJ, Cherikh WS, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation; twentieth pediatric lung and heart-lung transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(10):1070-1079
- 9 Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(8):914-956
- 10 黄洁, 郑哲, 胡盛寿. 糖皮质激素在心脏移植中的应用 [J]. *实用器官移植电子杂志*, 2014, 2(2):70-74
- 11 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏移植免疫抑制治疗及排斥反应诊疗规范(2019版) [J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2019, 13(1):15-20
- 12 刘洁, 朱立勤, 陈凡. 临床药师对 1 例肾移植术后新发糖尿病及高血压患者的药学监护 [J]. *中国药房*, 2013, 24(34):3255-3257
- 13 Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test [J]. *Transplantation*, 2011, 91(7):757-764
- 14 陈凡, 徐彦贵. 他克莫司致器官移植后新发糖尿病的发病机制研究进展 [J]. *中国执业药师*, 2014, 11(6):35-38
- 15 厉智威. 他克莫司与肝移植术后新发糖尿病的相关性及其作用机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学博士学位论文, 2015
- 16 Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia [J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(4):274-277
- 17 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67
- 18 Owen WE, Roberts WL. Cross-reactivity of three recombinant insulin analogs with five commercial insulin immunoassays [J]. *Clin Chem*, 2004, 50(1):257-259
- 19 Hirsch IB. Insulin analogues [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(2):174-183
- 20 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10):937-953
- 21 洪天配, 母义明, 纪立农. 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者降糖药物应用专家共识 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(6):481-492
- 22 俞杰. 他汀类药物对心脏移植术后患者影响的荟萃分析 [D]. 北京: 北京协和医学院硕士学位论文, 2017
- 23 李小丝, 杜淑贤, 陈林. CYP450 介导的他汀类药物相互作用及其药理学监护 [J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(12):755-762
- 24 李馥伶, 林美钦, 宋洪涛, 等. 影响他克莫司体内药动学参数、临床疗效的因素 [J]. *中国药房*, 2016, 27(2):937-953

(2019-07-05 收稿 2019-10-19 修回)