

细胞进行输注。本例患者与多例献血者交叉配血次侧凝集强度不一,提示不同人群中抗-T 抗体效价不同,如必须输注血浆应充分评估患者情况,选择抗-T 抗体效价较低,即次侧凝集较弱的血浆输注<sup>[2]</sup>。输血后应密切、动态观察,是否有出现输血引起的溶血反应。结合本例患者情况及上述多例文献报道的 T 多凝集案例的诊治经验,将 T 多凝集确认实验及后续输血策略制定流程图,可为今后输血科工作提供一定的参考依据。见图 1。

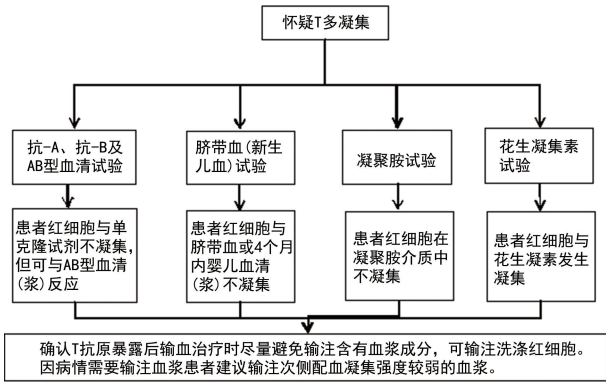


图 1 T 多凝集红细胞确认流程及输血策略

配血不合分析[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(8):602-604.

[2] 张静,王素玲,乔芳,等. NEC 患儿 T 抗原暴露导致红细胞多凝集现象的鉴定及输血策略[J]. 临床输血与检验, 2023, 25(4):494-497.

[3] 桂嵘,张志昇,王勇军. 输血相容性检测及疑难病例分析[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:170-172.

[4] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:118-139.

[5] 杰夫·丹尼尔. 人类血型[M]. 2 版. 朱自严,译. 北京:科学出版社, 2007:632-637.

[6] 刘芸,陆敏,徐姿. 多凝集红细胞的研究进展[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2016, 29(3):512-517.

[7] 刘德龙,吴思梦,范诗晴,等. 肺炎链球菌导致 T 多凝集红细胞的确认及血浆置换策略[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(7):728-731.

[8] 孔凡生,耿微. 多凝集红细胞致患儿交叉配血次侧凝集的诊断特征分析[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2021, 9(3):187-191.

[9] 刁雪芹,郝萧,夏小叶,等. 肠梗阻、脓毒血症、多器官衰竭伴红细胞 T 多凝集 1 例[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(6):454-456.

[10] 戎霞,罗广平,张伟东,等. 多凝集红细胞 1 例[J]. 中国输血杂志, 2006, 19(5):407-408.

参考文献

[1] 高昂,李萌,王晓卫,等. 幼儿红细胞 T 抗原活化导致交叉

(收稿日期:2025-05-19 修回日期:2025-10-26)

• 病例报告 •

# 他克莫司致移植肾失功的血液透析患者难治性腹泻 1 例并文献复习

王婷婷<sup>1</sup>, 吴攀<sup>1,2△</sup>, 冯泽会<sup>1,2</sup>, 肖辉<sup>1,2</sup>

(1. 湖北医药学院,湖北 十堰 442000; 2. 湖北医药学院附属国药东风总医院肾脏内科,湖北 十堰 430072)

**【摘要】** 该文报道了 1 例因他克莫司(TAC)致移植肾失功的血液透析患者发生难治性腹泻的病例,患者异体移植肾 20 余年期间规律服用该药物未出现异常,失功后行规律血液透析,出现持续性腹泻,并进行性加重,多种常规治疗无效,属特殊人群的难治性腹泻。最终考虑是由于患者长期服用免疫抑制剂 TAC,导致肾功能的改变,以及肠道菌群多样性、稳定性发生了变化,腹泻难以纠正。TAC 是肾移植术后患者需服用的免疫抑制剂药物,腹泻是其不良反应之一。结合文献进行回顾性分析,探讨了 TAC 致腹泻的可能机制及对该类特殊患者的治疗策略,对透析患者不仅要考虑药物间的相关作用及代谢情况,还要考虑残肾功能和透析对药物的影响,个体化给予调整治疗方案。

**【关键词】** 难治性腹泻; 他克莫司; 肾移植失功; 肾透析

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.03.043

中图法分类号:R442.2;R617

文章编号:1009-5519(2026)03-0700-04

文献标识码:B

肾移植可改善肾衰竭患者生活质量、降低发病率和死亡率,但为维持移植肾功能所需的长期免疫抑制治疗可能引发一系列不良反应,如感染、代谢异常、消化道症状(包括腹泻)等<sup>[1]</sup>。其中腹泻是最常见的症状之一<sup>[2]</sup>。临床实践中将常规治疗无效的持续性腹泻定义为难治性腹泻,其病因复杂多样,涉及病原体

感染、药物因素、肠道功能异常等多个方面。在接受免疫抑制治疗的移植受者中他克莫司(TAC)是最易引发腹泻症状的药物之一。值得注意的是,腹泻不仅影响患者生活质量,还与移植功能减退及不良预后密切相关<sup>[3]</sup>。因此,优化免疫抑制方案以降低不良反应已成为当前移植领域的重要课题<sup>[4]</sup>。由于腹泻发

△ 通信作者, E-mail:wupanasn@163.com.

病机制复杂且患者个体差异明显,临床诊治往往面临挑战<sup>[5]</sup>。现将湖北医药学院附属国药东风总医院收治的 1 例移植肾失功患者维持性血液透析期间发生的难治性腹泻病例报道如下,旨在为类似患者的合理用药提供临床借鉴。

## 1 临床资料

患者,男,58 岁。2001 年因慢性肾功能衰竭在湖北医药学院附属国药东风总医院行“同种异体肾移植术”,术后病情稳定,口服(po)TAC,每天 2 次(bid),每次 2.0 mg;吗替麦考酚酯胶囊(MMF),bid,每次 0.5 g,肾功恢复正常后出院,出院后肾功维持在正常范围。2022 年 4 月因“呼吸道感染”致血肌酐升高至 592  $\mu\text{mol/L}$ ,经左前臂内瘘行规律血液透析治疗,透析频次为每周 3 次,每次超滤 1 kg 左右,透析模式为血液透析、血液透析滤过联合血液灌流,每次 4 h。2023 年 8 月因“腹痛、腹泻 4 个月余”,近 4 个月体重下降 5 kg 收入华中科技大学同济医学院附属同济医院,血液检查白细胞计数、中性粒细胞计数均未见明显异常,血肌酐 682  $\mu\text{mol/L}$ ,胃肠镜、粪便常规+潜血试验均未提示肿瘤相关性疾病,食物不耐受 14 项组合正常,调整血液透析模式、更换滤器,同时,给予蒙脱石散、抑酸、护胃、补液等对症治疗,MMF 减至每天 1 次(qd),维持口服。2024 年 1 月又因长期腹泻加重 1 个月,排稀水样便每天 5~6 次,每次量多,伴恶心、呕吐胃内容物,转至外院,TAC 减至 1.0 mg, bid, MMF 减至 0.25 g, qd, 同时,给予益生菌、止泻匀浆、对症支持治疗等;2024 年 2 月再次出现严重腹泻,排稀水样便每天 7~8 次、食欲缺乏、乏力、消瘦等,为进一步诊治,收入湖北医药学院附属国药东风总医院。患者既往有肾性高血压病史,口服苯磺酸氨氯地平片,血压波动在(90~150)/(60~90) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。有肾性贫血史,目前口服“罗沙司他”,血红蛋白维持在 100~130 g/L。否认糖尿病、传染病史及家族遗传疾病史等。对磺胺过敏,否认其他药物及食物过敏史。入院查血常规:白细胞计数  $5.75 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,中性粒细胞计数  $4.03 \times 10^9$

$\text{L}^{-1}$ ,C 反应蛋白(CRP) $<10 \text{ mg/L}$ ,糖化血红蛋白 4.9%,促甲状腺激素 0.200 5  $\mu\text{IU/mL}$ ,总三碘甲状腺原氨酸小于 0.40 ng/mL,游离三碘甲状腺原氨酸小于 1.50 pmol/L,甲状腺素 1.76  $\mu\text{g/dL}$ ,游离甲状腺素小于 0.40 ng/dL,显示甲状腺功能减退;抗双链 DNA 抗体、抗可溶性抗原、抗核抗体、抗中性粒细胞质抗体、肿瘤标志物 5 项(消化道)、肿瘤标志物 4 项(胃癌)、糖类抗原(糖链抗原 19-9、癌抗原 72-4、癌抗原 125、细胞角蛋白 19 片段)、甲胎蛋白、前列腺特异性抗原、游离前列腺特异性抗原均未见明显异常;免疫球蛋白 A(IgA) 3.42 g/L, IgG 8.59 g/L, IgM 0.70 g/L,补体(C3)0.73 g/L(下降),C4 0.16 g/L,粪便检查提示稀便阳性,大便潜血阴性。胃肠镜检查提示十二指肠溃疡糜烂性胃炎,肠镜检查所见结肠及直肠黏膜未见明显异常。2001 年患者行“同种异体肾移植术”,术后给予免疫抑制剂治疗,规律服药 23 余年期间并未发生严重腹泻,于 2022 年 4 月移植肾失功,行规律血液透析半年后出现难治性腹泻。2022 年 11 月给予第 1 次药学监护及干预:监测 TAC 血药浓度为 4.8 ng/L,嘱患者服用抑酸、护胃药物对症治疗。2023 年 8 月给予第 2 次药学监护及干预:监测患者 TAC 血药浓度为 6.8 ng/L,予血液透析前预防性使用氯雷他定,并调整血液透析模式(血液透析滤过、血液透析)、更换滤器(F60S、15 U、R400、17 G)、预充管路时使用地塞米松循管等措施,疗效均不佳。2023 年 9 月给予第 3 次药学监护及干预:监测 TAC 血药浓度为 5.7 ng/L,予对症治疗及静脉营养支持。2024 年 1 月给予第 4 次药学监护及干预:因严重腹泻转至武汉某三甲医院,减少 TAC 至 1.0 mg,加用益生菌、止泻匀浆等治疗,腹泻并未改善,又于同年 2 月再次转至湖北医药学院附属国药东风总医院,监测 TAC 血药浓度为 6.5 ng/L,MMF 血药浓度为 1.46 ng/L,暂停 TAC,改为环孢素 A(CsA),次日腹泻症状好转,第 3 天患者腹泻停止,出院。患者住院期间所用药物见表 1。TAC 血药浓度变化趋势见图 1。

表 1 患者治疗期间所用药物

药名	用药目的	时间及剂量				
		2022 年 1 月	2022 年 12 月	2023 年 8 月	2024 年 1 月	2024 年 2 月
TAC	抗排斥反应	2.0 mg, bid, po	2.0 mg, bid, po	2.0 mg, bid, po	1.0 mg, bid, po	1.0 mg, bid, po
吗替麦考酚酯	抗排斥反应	0.50 g, bid, po	0.25 g, bid, po	0.25 g, bid, po	0.25 g, bid, po	0.25 g, bid, po
双歧杆菌四联活菌片	肠道菌群调节	1.00 g, tid, po	1.00 g, tid, po	1.00 g, tid, po	1.00 g, tid, po	—
阿司匹林肠溶片	抗血小板凝聚	0.1 g, qd, po	0.1 g, qd, po	—	—	—
阿托伐他汀片	降脂	10.0 mg, qn, po	10.0 mg, qn, po	10.0 mg, qn, po	—	—
法莫替丁	护胃	20.0 mg, qd, iv	20.0 mg, qd, iv	20.0 mg, qd, iv	20.0 mg, qd, iv	—
苯磺酸氨氯地平片	降压	5.0 mg, qd, po	5.0 mg, qd, po	5.0 mg, qd, po	5.0 mg, qd, po	5.0 mg, qd, po
骨化三醇软胶囊	调节钙磷平衡	0.25 $\mu\text{g}$ , qd, po	0.25 $\mu\text{g}$ , qd, po	0.25 $\mu\text{g}$ , qd, po	0.25 $\mu\text{g}$ , qd, po	0.25 $\mu\text{g}$ , qd, po
吲哚布芬片	抗血栓	0.10 g, bid, po	0.10 g, bid, po	0.10 g, bid, po	0.10 g, bid, po	—
苯扎贝特分散片	降血脂	0.40 g, q3d, po	0.40 g, q3d, po	0.40 g, q3d, po	0.40 g, q3d, po	0.40 g, q3d, po
甲泼尼龙片	抗炎	8.0 mg, qd, po	8.0 mg, qd, po	—	—	—

注:—表示无数据;tid 为每天 3 次;q3d 为每 3 天 1 次;qn 为每晚 1 次;iv 为静脉注射。

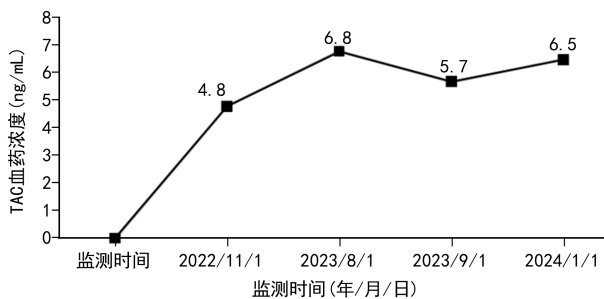


图 1 TAC 血药浓度变化趋势

### 3 讨 论

消化道症状是肾移植受者术后高发的临床问题,其中腹泻尤为常见,其发生率为 13%~53%<sup>[6-7]</sup>。国外统计,由免疫抑制剂导致的腹泻发生率为 9%~33%<sup>[8]</sup>,国内回顾性队列研究显示为 55%<sup>[9]</sup>;腹泻不仅会导致患者水、电解质紊乱,营养吸收障碍,出现贫血、营养不良等情况,还会干扰药物代谢,增加排斥反应风险,严重腹泻甚至会导致移植肾失功,影响透析效果,导致患者死亡<sup>[10]</sup>。移植肾患者腹泻病因可概括为两大类,即感染性因素和非感染性因素<sup>[11-12]</sup>。前者主要包括细菌(如幽门螺杆菌等)、病毒(巨细胞病毒等)、寄生虫等。后者则涉及免疫抑制剂药物的不良反应、其他药物(如泻药、质子泵抑制剂等)的反应及其他,如炎症性肠病、食物过敏等。值得注意的是,有研究表明,血液透析本身也可能通过改变肠道微生态环境而诱发腹泻<sup>[13]</sup>。目前,针对移植肾失功后接受维持性血液透析患者的腹泻管理临床尚缺乏统一标准,主要采取病因排查与对症处理相结合的策略。

本例患者异体移植肾 20 余年后失功行规律血液透析,属特殊人群的难治性腹泻,后续进行性加重。腹泻的发生可能与免疫抑制剂长期应用有关。具体分析如下。(1)感染:本例患者多次查淋巴细胞、CRP 等指标正常,无发热等临床症状,故感染导致腹泻加重的依据不足。(2)透析影响:血液透析引起腹泻的原因主要是透析器及管路过敏、透析不充分、血透医生多次调整透析模式及滤器、使用抗过敏药物等,查毒素清除率正常,故透析导致腹泻证据不足。(3)药物影响:免疫抑制剂引起腹泻的原因主要与肠道相关淋巴组织的抑制作用相关,TAC、MMF 等均可能引起腹泻。结合相关实验室检查结果排除感染性原因、胃肠道器质性病变、食物过敏因素的可能,考虑为药物引起的腹泻。根据会诊意见和科内讨论,减少免疫抑制剂药物剂量,对症治疗仍不能减轻腹泻症状,其原因值得进一步探讨。肾移植受者术后需长期接受免疫抑制剂治疗<sup>[14]</sup>,TAC 联合 MMF 是大多数器官移植受者最常见的抗排斥用药方案,免疫抑制剂引发腹泻的致病机制目前尚无明确定论,但对肾脏移植术后患者会造成明显影响,已有研究表明,肾移植术后

患者发生腹泻的主要诱因多数与免疫抑制治疗有关<sup>[15]</sup>,当出现原因不明的腹泻时,MMF 通常是首要考虑的因素,因其可能干扰嘌呤从头合成途径,进而影响肠上皮细胞的增殖与更新<sup>[16]</sup>。由于所有免疫抑制导致的消化道反应普遍存在剂量依赖,所以,适当调整 MMF 剂量可能会缓解一定程度上的腹泻<sup>[17]</sup>。然而,临床医生同时调整了 MMF 剂量还无法缓解腹泻,从而忽略了其他免疫抑制剂对腹泻的影响。

TAC 作为器官移植术后常用的抗排斥药物,其血药浓度与腹泻症状的因果关系尚未完全阐明。该药主要经肠道上皮细胞吸收,其代谢过程经肝脏和肠道中的 CYP3A 酶系统<sup>[18]</sup>(其作为人体重要的代谢酶系统,在内外源物质生物转化过程中发挥着重要作用,以及维持内环境的动态平衡),同时作为 P-糖蛋白(P-gp)的产物被排出。P-gp 是一种重要的膜转运蛋白,主要作用于肠道上皮细胞表面,通过主动外排机制能阻止肠腔内毒素和病原微生物进入血液循环,维持肠道内环境稳定,以及调节药物吸收和分布<sup>[19]</sup>。值得注意的是,P-gp 在肠道中的分布呈梯度变化,是从十二指肠到回肠末端逐渐增加<sup>[20]</sup>。因此,肠道蠕动频率可能会影响其在肠道不同节段的停留时间。短肠综合征及肠黏膜损伤患者由于肠道 CYP3A4/3A5 酶<sup>[21]</sup>(其是细胞色素 P450 超家族中的重要组成,属肝脏和肠道中主要的药物代谢酶系统,主要参与药物的生物转化,能影响多种药物的代谢清除)活性和 P-gp 表达降低,导致 TAC 清除减少,生物利用度提高,血药浓度上升<sup>[22]</sup>,进而会加快促进胃肠道蠕动,促进霉酚酸的吸收,形成腹泻加重的恶性循环。由于 TAC 的治疗窗安全范围窄,药物剂量不足会增加机体排斥风险,剂量过高则易出现腹泻、感染、血小板减少等不良反应。其明显的个体药动学差异直接影响免疫抑制效果和药物不良事件发生率<sup>[23]</sup>。临床医生应密切关注对免疫抑制剂血药浓度的监测,但本例患者已下调了 TAC 剂量,且血药浓度一直维持在正常参考范围内(5~10 ng/L)。2024 年 2 月 15 日患者停用 TAC 改用 CsA 后次日腹泻症状减轻,第 3 天腹泻停止,疗效明显。

近年来,CsA 类作为一种钙调磷酸酶抑制剂,其独特的药理特性受到学界重视。与 TAC 类似,该药在自身免疫性疾病治疗和移植抗排斥中具有重要应用价值。临床观察发现,当免疫抑制方案由 TAC 调整为 CsA 后患者腹泻症状明显缓解,其作用机制可能涉及:(1)调控辅助性 T 淋巴细胞干扰素分泌;(2)降低血管通透性;(3)控制炎症反应,从而改善腹泻症状<sup>[24]</sup>。动物实验表明,CsA 对肠道菌群的影响呈给药方式依赖性。在大鼠和小鼠肝移植模型中该药表现出与 TAC 不同的微生物调节特性,能促进有益菌

增殖,同时,抑制肠杆菌科和梭菌等致病菌生长<sup>[25-26]</sup>,值得注意的是,当 CsA 单独使用时有助于维持肠道菌群平衡,但与其他免疫抑制剂联用则可能导致菌群失调<sup>[27]</sup>。

肠道菌群的检测可通过多种检测技术(光学、计算机技术和分子生物学)对细菌群落的组成、真菌及病毒等微生物及微生物代谢活性产物进行系统分析<sup>[28]</sup>,从而评估微生态失衡的程度、监测疗效、预测疾病发生风险等。且多项研究表明,肾移植术后腹泻的发生也与肠道菌群的紊乱明显相关,肠道微环境与免疫抑制剂存在复杂的双向调控关系<sup>[29-30]</sup>。有研究发现,长期使用霉酚酸、TAC、CsA 等免疫抑制剂药物会导致机体肠道菌群结构和数量发生改变,同时,这些菌群又能调节药物代谢过程,加之维持性血液透析的患者由于持续受到尿毒症毒素的影响,胃肠道生态平衡也存在改变的可能<sup>[31]</sup>。因此,对这种特殊人群在制定免疫抑制剂方案时应将肠道菌落的检测纳入综合考量,以优化疗效并降低不良反应风险。尽管 TAC 仍是移植后免疫抑制治疗的主流选择,但其安全性问题不容忽视。有研究数据表明,TAC 的谷浓度与急性排斥反应明显相关,而峰浓度则更易引发不良反应。另外,由于 TAC 在血浆中与蛋白的结合率高达 98.8%,常规的血液透析过程难以有效清除<sup>[32]</sup>。

本例患者入院后补充病史发现,移植肾失功后口服 TAC 2.0 mg, bid, 2024 年 1 月因考虑腹泻加重, TAC 减量至 1.0 mg, bid, 腹泻未见好转, 2024 年 2 月停用 TAC 改为 CsA, 考虑患者难治性腹泻治疗低反应性不排除与 TAC 相关。科内讨论予停 TAC, 出院后继续服用免疫抑制剂(MMF、CsA)治疗, 门诊规律血液透析。2024 年 2 月出院时患者腹泻停止, 水、电解质营养状况得到明显改善, 验证了腹泻可通过增加 TAC 生物利用度导致血药浓度升高和毒性风险增加, 临床需据此调整剂量并密切监测。

当肾小球滤过率下降时, TAC 及代谢产物排泄减少, 加之随着移植术后时间推移及血液透析的影响, 肠道菌群组成及稳态发生改变, 多重因素共同作用下引发顽固性腹泻等不良反应。因此, 对接受免疫抑制剂治疗的透析患者, 不仅要考虑药物之间的相关作用及代谢情况, 还要考虑残肾功能, 以及透析对药物的影响, 同时, 不可忽视肠道菌群的检测, 从而指导个性化干预, 对此类特殊人群建议多学科协作诊治, 个体化调整治疗方案。

## 参考文献

[1] GARCIA-MARTINEZ Y, BORRIELLO M, CAPOLON-GO G, et al. The gut microbiota in kidney transplantation: a target for personalized therapy? [J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(2): 163.

- [2] KIM J E, HA J, KIM Y S, et al. Effect of severe diarrhoea on kidney transplant outcomes[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25(3): 255-263.
- [3] COLLINI A, ONGARO A, FAVI E, et al. Tacrolimus-associated terminal ileitis after kidney transplantation, mimicking crohn disease: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2024, 56(2): 459-462.
- [4] EKBERG H, BERNASCONI C, NÖLDEKE J, et al. Cyclosporine, tacrolimus and sirolimus retain their distinct toxicity profiles despite low doses in the symphony study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(6): 2004-2010.
- [5] 王於尘, 苗芸. 肾移植术后腹泻的管理[J]. *器官移植*, 2023, 14(2): 220-226.
- [6] SONAMBEKAR A, MEHTA V, DESAI D, et al. Diarrhea in kidney transplant recipients: etiology and outcome [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2020, 39(2): 141-146.
- [7] AULAGNON F, SCEMLA A, DEWOLF S, et al. Diarrhea after kidney transplantation: a new look at a frequent symptom[J]. *Transplantation*, 2014, 98(8): 806-816.
- [8] VAN DEN HOOGEN M, HILBRANDS L. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(23): 2519-2520.
- [9] 中华医学会器官移植学分会, 杨猛, 秦文瀚, 等. 中国肾脏移植受者消化系统并发症临床诊疗指南[J]. *器官移植*, 2024, 15(4): 497-508.
- [10] RAJA K, ABBAS Z, HASSAN S M, et al. Prevalence of cryptosporidiosis in renal transplant recipients presenting with acute diarrhea at a single center in Pakistan [J]. *J Nephrothol*, 2014, 3(4): 127-131.
- [11] 缪晓辉, 冉陆, 张文宏, 等. 成人急性感染性腹泻诊疗专家共识[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(12): 793-802.
- [12] PANT C, DESHPANDE A, LARSON A, et al. Diarrhea in solid-organ transplant recipients: a review of the evidence [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(10): 1315-1328.
- [13] 靳政玺, 黎曼, 王红梅, 等. 益生菌对维持性血液透析的慢性便秘患者肠道菌群及生存质量的影响 [J]. *中国血液净化*, 2022, 21(4): 244-248.
- [14] 王元元, 邓卫平, 彭吉霞, 等. FK506 对肝细胞癌模型大鼠肝移植术后免疫调节的影响 [J]. *湖北医药学院学报*, 2019, 38(5): 430-434.
- [15] GIOCO R, CORONA D, EKSER B, et al. Gastrointestinal complications after kidney transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(38): 5797-5811.
- [16] BUNNAPRADIST S, NERI L, WONG W, et al. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3): 478-486.
- [17] FATLY Z A, BETJES M G, VAN GESTEL J, et al. The burden of gastrointestinal complaints in kidney transplant recipients using tacrolimus with and without mycophenolate mofetil: a randomized controlled study [J]. *Front Nephrol*, 2022, 2: 933954.

- [4] PIUBELLO ORSINI L, LEARDINI C, VERNIZZI S, et al. Inefficiency of public hospitals: a multistage data envelopment analysis in an Italian region[J]. BMC Health Serv Res, 2021, 21(1): 1281.
- [5] RAEISI A R, YARMOHAMMADIAN M H, BAKHSH R M, et al. Performance evaluation of Al-Zahra academic medical center based on Iran balanced scorecard model[J]. J Educ Health Promot, 2012, 1: 1.
- [6] 刘健, 徐佳苗, 王欣媛, 等. 三级中医医院综合医疗服务能力评价指标体系构建[J]. 中国医院, 2024, 28(6): 48-52.
- [7] 张翔, 李胜利, 王人颢. TOPSIS 法在某三甲医院 DRG 综合评价管理中的应用[J]. 中国医院管理, 2024, 44(7): 71-74.
- [8] 章珂. 基于 AHP-TOPSIS 法的海南省县域医共体建设运行评价指标体系研究[D]. 海口: 海南医学院, 2023.
- [9] 吴冕, 田昕, 程思齐, 等. 城市纵向医联体分级诊疗效果评价体系构建研究[J]. 中国社会医学杂志, 2023, 40(1): 97-100.
- [10] SAATY R W. The analytic hierarchy process: what it is and how it is used[J]. Mathemat Modell, 1987, 9(3/5): 161-176.
- [11] SCHMIDT K, AUMANN I, HOLLANDER I, et al. Applying the analytic hierarchy process in healthcare research: a systematic literature review and evaluation of reporting[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2015, 15: 112.
- [12] LIBERATORE M J, NYDICK R L. The analytic hierarchy process in medical and health care decision making: a literature review[J]. Eur J Oper Res, 2008, 189(1): 194-207.
- [13] 王元, 李倩. 模糊综合评价法在达芬奇手术机器人论证评估中的应用[J]. 医疗装备, 2022, 35(13): 60-63.
- [14] 朱建军. 层次分析法的若干问题研究及应用[D]. 沈阳: 东北大学, 2005.
- [15] 马宗奎, 胡靖琛, 刘明孝, 等. 基于 DRGs 的 TOPSIS 和 RSR 模糊联合评价心血管内科医疗服务能力[J]. 中国卫生质量管理, 2020, 27(3): 55-58.
- [16] ZHANG P, FENG G Q. Application of fuzzy comprehensive evaluation to evaluate the effect of water flooding development[J]. J Pet Explor Prod Technol, 2018, 8(4): 1455-1463.
- [17] 王华. 基于层次分析的模糊综合评价方法[J]. 信阳农林学院学报, 2018, 28(3): 129-132.
- [18] 陈秀彦, 张远妮, 关小倩, 等. 基于层次分析法的县级综合医院医疗服务能力评价指标体系研究[J]. 现代预防医学, 2024, 51(20): 3730-3735.
- [19] 和小女, 刘新奎, 杨林朋, 等. 河南省 70 家三级公立医院住院医疗服务绩效综合评价[J]. 医学与社会, 2023, 36(1): 111-116.

(收稿日期: 2025-02-25 修回日期: 2025-11-23)

(上接第 703 页)

- [18] SHOUN H, FUSHINOBU S. Physiological function, reaction mechanism, and structure of cytochrome P450nor[J]. Seikagaku, 2008, 80(6): 560-568.
- [19] 马园园, 颜天华, 程涛, 等. P 糖蛋白在细胞膜的定位和功能研究进展[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(4): 439-442.
- [20] MOULY S, PAINE M F. P-glycoprotein increases from proximal to distal regions of human small intestine[J]. Pharm Res, 2003, 20(10): 1595-1599.
- [21] 李丹滢, 陈燕华, 方芸. CYP3A4/5 单倍型影响他克莫司血药谷浓度[J]. 国际药学研究杂志, 2013, 40(3): 350-354.
- [22] EVERS R, PIQUETTE-MILLER M, POLLI J W, et al. Disease-associated changes in drug transporters may impact the pharmacokinetics and/or toxicity of drugs: a White Paper from the international transporter consortium[J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 104(5): 900-915.
- [23] MEERA M, MANIKANDAN S, PARAMESWARAN S. Adverse effects of tacrolimus and its associated risk factors in renal transplant recipients[J]. Exp Clin Transplant, 2023, 21(1): 22-27.
- [24] 黄健, 梅俏, 韩亮, 等. 环孢素 A 对 DSS 结肠炎小鼠肠黏膜通透性影响及其机制的研究[J]. 中国药理学通报, 2012(10): 1468-1471.
- [25] FREEMAN D J. Pharmacology and pharmacokinetics of cyclosporine[J]. Clin Biochem, 1991, 24(1): 9-14.
- [26] JIA J J, TIAN X Y, JIANG J W, et al. Structural shifts in the intestinal microbiota of rats treated with cyclosporine A after orthotopic liver transplantation[J]. Front Med, 2019, 13(4): 451-460.
- [27] O'REILLY C, O'SULLIVAN Ó, COTTER P D, et al. Encapsulated cyclosporine does not change the composition of the human microbiota when assessed ex vivo and in vivo[J]. J Med Microbiol, 2020, 69(6): 854-863.
- [28] PAN T T, SU L H, ZHANG Y N, et al. Advances in bio-optical imaging systems for spatiotemporal monitoring of intestinal bacteria[J]. Mol Nutr Food Res, 2024, 68(7): e2300760.
- [29] SOUAI N, ZIDI O M A, MOSBAH A, et al. Impact of the post-transplant period and lifestyle diseases on human gut microbiota in kidney graft recipients[J]. Microorganisms, 2020, 8(11): 1724.
- [30] KUYPERS D R J. Immunotherapy in elderly transplant recipients: a guide to clinically significant drug interactions[J]. Drugs Aging, 2009, 26(9): 715-737.
- [31] 周锦屏, 张蕊, 刘亚妮, 等. 肠道菌群与免疫抑制剂相互作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(22): 2377-2381.
- [32] LI Y, SHI H, WANG W M, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(24): e3872.

(收稿日期: 2025-03-12 修回日期: 2025-10-23)