

他克莫司替代环孢素A肾移植患者35例：1年随访★

杨磊¹, 郭娟¹, 朱明慧², 苗书斋¹, 曲青山¹, 郭凯²

Thirty-five kidney transplant recipients after conversion to tacrolimus from ciclosporin A: A one-year follow-up

Yang Lei¹, Guo Juan¹, Zhu Ming-hui², Miao Shu-zhai¹, Qu Qing-shan¹, Guo Kai²

Abstract

BACKGROUND: Since cyclosporine A has been used in clinical, the survival rate of transplanted kidney have been significantly improved, but renal toxicity, hypertension, hyperlipidemia and other adverse reactions subsequently, increased the incidence of rejection.

OBJECTIVE: To evaluate the effect of Tacrolimus on renal function, blood fat, and blood pressure of patients following renal transplantation.

METHODS: A total of 35 patients with allograft renal transplantation, including 21 males and 14 females, average aging (38.3±22.6) years, were selected from People's Hospital of Zhengzhou. All received the immunosuppressive regimen of cyclosporine A, mycophenolate mofetil, and prednisone. Transplantation time was 27 (11–53) months, and serum creatinine level was 134.4–232.8 μmol/L. Following one-year following up, blood pressure of 12 patients was up to 140/90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 6 patients had hypertrichosis and gingival hyperplasia, and 17 patients had hyperlipidemia. After stopping taking cyclosporin A, mycophenolate mofetil was adjusted to 750 mg, and administrated twice a day. Two days later, tacrolimus (0.10–0.15 mg/kg) was additionally given. According to serum concentration, the dose was adjusted correspondingly. Serum creatinine (SCr), glomerular filtration rate (GFR), 24-hour urinary protein, blood lipids and other biochemical parameters were monitored, and the adverse drug reactions were observed during the following-up.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 32 out of 35 patients finished the one-year following up. Two patients were given cyclosporine A due to diabetes mellitus and moderate alopecia, and one patient was lost during following up. After 1 year, blood pressure of 12 patients was improved remarkably ($P < 0.05$), and blood fat level of most patients significantly decreased, including the level of 7 patients was normal. Additionally, hypertrichosis and gingival hyperplasia of 6 patients were improved obviously, and diabetes mellitus or aggravation was not checked out after change of dressing. Serum creatinine (SCr) and urea nitrogen clearance ratio of all patients were significantly improved ($P < 0.05$). This suggested that tacrolimus remarkably improved cardio-cerebral vessel and renal function, and relieved or eliminated adverse effects.

¹Department of Organ Transplantation, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Yang Lei★, Master, Department of Organ Transplantation, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, Henan Province, China
cynthiagj@163.com

Received:2010-03-05
Accepted:2010-04-01

Yang L, Guo J, Zhu MH, Miao SZ, Qu QS, Guo K. Thirty-five kidney transplant recipients after conversion to tacrolimus from ciclosporin A: A one-year follow-up. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(44): 8277-8280. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 自环孢素A应用于临床以来, 肾移植患者肾存活率得到了显著的提高, 但随后出现的肾毒性、高血压、高血脂等不良反应, 增加了排斥反应的发生。

目的: 观察以他克莫司替换环孢素A对肾移植患者移植后肾功能、血脂及血压的影响。

方法: 选择郑州人民医院接受同种异体肾移植患者35例, 其中男21例, 女14例, 平均年龄(38.3±22.6)岁。移植后均采用环孢素A、霉酚酸酯及泼尼松三联免疫抑制方案, 移植时间27(11~53)个月, 血清肌酐水平为134.4~232.8 μmol/L。随访1年以上, 有12例患者血压持续高于140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 6例患者出现多毛症和牙龈增生, 17例有高血脂症。停用环孢素A的同时增加霉酚酸酯剂量至750 mg, 2次/d, 2 d后加服他克莫司0.10~0.15 mg/kg, 随后根据血药浓度调整药物剂量。监测血清肌酐、肾小球滤过率、24 h尿蛋白定量、血脂等生化指标的变化情况, 并观察随访期间药物的不良反应。

结果与结论: 35例患者中32例完成了1年随访, 2例患者重新服用环孢素A, 其中1例是因服用他克莫司导致产生的糖尿病, 另1例因中度脱发问题而放弃服用他克莫司, 1例患者随访丢失。替代治疗1年后, 12例患者血压明显改善($P < 0.05$), 服用高血压药物已基本能控制; 绝大多数患者血脂浓度显著降低, 其中7例患者血脂水平已明显正常; 6例患者多毛症和牙龈增生现象好转, 换药后无新发糖尿病或恶化现象; 所有患者肌酐和尿素氮清除率明显改善($P < 0.05$)。提示在某些情况下, 以他克莫司替换环孢素A可以明显改善心脑血管和肾功能, 减轻或消除不良反应。

关键词: 他克莫司; 肾移植; 高血压; 高血脂; 环孢素A

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.44.027

郑州人民医院,
1 器官移植科,
2 检验科, 河南省
郑州市 450003

杨磊★, 1969年生, 河南省驻马店市, 汉族, 1992年新乡医学院毕业, 硕士, 主要从事肾小球肾炎研究。
cynthiagj@163.com

中图分类号:R617
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2010)44-08277-04

收稿日期: 2010-03-05
修回日期: 2010-04-01
(20100127019/GW·H)

杨磊, 郭娟, 朱明慧, 苗书斋, 曲青山, 郭凯. 他克莫司替代环孢素A肾移植患者35例: 1年随访[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(44):8277-8280. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

由于环孢素A的广泛应用, 使肾移植近期效果得到了显著改善, 而在长期服用免疫抑制剂环孢素A后患者出现的肾毒性、高血压、高血脂等不良反应越来越受到移植界的关注, 长此以往导致移植肾功能进行性减退, 最终导致移植肾功能衰竭而恢复透析。环孢素A和他克莫司是目前器官移植领域中广泛应用的主要免疫抑制剂, 其发挥免疫抑制作用的机制为环孢素A和他克莫司分别与细胞内的环孢素A或FK结合蛋白结合, 虽然二者分子结构完全不同, 而且是分别与细胞内不同的免疫亲和素相结合, 但却形成了具有相似生物活性的复合物。环孢素A和他克莫司作为一种分子胶将该复合物与细胞内的神经钙蛋白黏合在一起, 从而阻断神经钙蛋白的生物活性, 使细胞内钙依赖性信息通道传导受阻, 导致白细胞介素2合成减少, 最终抑制了由白细胞介素2介导的T细胞活化过程^[1]。有研究显示, 环孢素A可诱导转化生长因子 β 过度表达, 升高受者转化生长因子 β 的水平, 从而引起慢性移植肾肾病的发生, 而他克莫司则没有这种作用^[2-3]。

高脂血症是肾移植后使用他克莫司和环孢素A等药物时的常见现象, 主要以高胆固醇血症和高三酰甘油血症为主。而且越来越多的研究表明, 这种现象与慢性移植肾失功能有重大关系。

有研究通过对肝移植患者术后用药的观察, 发现服用他克莫司者术后脂质代谢的改善比服用环孢素A者好。有研究认为, 他克莫司与环孢素A比较没有改变肾移植患者的脂质代谢, 而改善了患者术后高血压及移植肾的功能。

因此, 认识高血脂对移植肾的危害、机制和采用有效的手段加以防范, 对移植肾的长远存活有着至关重要的意义。由于高脂血症主要由环孢素A及激素引起, 故可以尽量降低免疫抑制剂用量, 同时又要兼顾减少排斥的发生率, 这样常可以收到明显的效果, 达到降低总胆固醇、极低密度脂蛋白及低密度脂蛋白水平的目的, 必要时可以换成他克莫司。并且, 随着应用环孢素A时间的延长, 人们发现由于移植肾环孢素A纤维化而致肾脏进行性损害以及严重齿龈增生的患者也日渐增多。

为防止因减少或停用环孢素A 可能增加排斥反应的危险性, 本实验对已经出现肾毒性或容貌变化的受者以他克莫司替换环孢素A, 希望以此能延缓肾功能衰竭的速度。为防止因减少或停用环孢素A可能增加排斥反应的危险性, 本实验对部分出现高血脂、高血压、多毛症和牙龈增生受者以他克莫司替换环孢素A, 希望以此能改变因服用环孢素A导致的毒副作用。观察将环

孢素A换成以他克莫司为基础的免疫抑制方案对患者肾功能、血脂、血压等指标的影响, 探讨他克莫司替代环孢素A治疗后的临床效果。

1 对象和方法

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 于2006-03/2008-12在郑州人民医院器官移植科及检验科完成。

对象:

纳入标准: ①接受同种异体肾移植患者。②血压持续高于150/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。③血脂异常, 评定标准参考中国血脂异常防治建议^[4], 三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白四项中有一项或以上异常就定为血脂异常, 其中以三酰甘油 ≥ 1.7 mmol/L、总胆固醇 ≥ 5.2 mmol/L、低密度脂蛋白 ≥ 3.1 mmol/L、高密度脂蛋白 ≤ 1.0 mmol/L为界限。

纳入35例患者, 其中男 21 例, 女 14 例, 平均年龄(38.3 $\pm$ 22.6) 岁。术后均采用环孢素A、霉酚酸酯及泼尼松三联免疫抑制方案, 平均移植时间27(11~53)个月, 血清肌酐水平为134.4~232.8 μ mol/L; 有22例患者血压持续高于150/90 mm Hg; 18例患者血脂异常; 6例患者出现多毛症和牙龈增生现象。患者均为同种异体肾移植术服用以环孢素为基础免疫抑制剂方案的受者, 对实验知情, 同意过程符合中华人民共和国国务院1994年颁发的《医疗机构管理条例》^[5]。

主要药品及规格: 环孢素A购自华北制药集团有限公司, 25 mg/粒; 霉酚酸酯 25 mg/粒, 购自浙江海正医药; 他克莫司, 0.5 mg/粒, 购自安斯泰来制药。

方法: 停用环孢素A的同时, 增加霉酚酸酯剂量至750 mg, 2次/d, 2 d后加服他克莫司。服用剂量的一般标准: 0.1~0.15 mg/kg, 随后根据血药浓度调整药物剂量。

主要观察指标: 停用环孢素A后1个月每周随访1次, 情况稳定, 则延长至2周1次, 以后则是1个月1次, 时间为1年。①肾功能: 测定血尿素氮、肌酐、肾小球滤过率。②血脂: 测定空腹12 h全血血脂, 包括总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白。③ 他克莫司血药浓度: 第1个月每周测1次, 第2个月每2周测1次, 以后每月测1次。④观察受者的体温和血压等生命体征, 空腹血糖、尿量、血肌酐的波动幅度。

设计、实施、评估者: 实验设计者及血药浓度监测为第一作者, 肾功能、血脂、血压监测为第二、三、四、五作者。均经过正规培训。

统计学分析: 应用 SPSS 13.0统计学软件包分析, 实验数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。以 $P \leq$

0.05为差异有显著性意义。统计学处理由第一作者完成。

2 结果

2.1 参与者数量分析 35例患者中有32例患者完成了1年的随访。2例患者重新服用环孢素A, 其中1例是因服用他克莫司导致产生的糖尿病, 另1例因中度脱发的问题而放弃服用他克莫司, 1例患者则是随访丢失。

2.2 治疗效果 替代治疗1年后, 大部分患者毒副作用消失或减轻。12例患者服用抗高血压药物已基本能控制血压, 收缩压和舒张压明显改善($P < 0.05$), 患者服用的抗高血压药剂量较前有所减少。免疫抑制剂从环孢素A转换到他克莫司后, 无患者出现肾毒性或急性排斥反应。平均血清尿素氮浓度从(11.50 ± 5.92) mmol/L降到(10.10 ± 5.22) mmol/L; 血清肌酐水平从(183.6 ± 82.1) μ mol/L降到(154.8 ± 60.5) μ mol/L, 肌酐和尿素氮清除率明显改善($P < 0.05$)。总的胆固醇从之前的(5.60 ± 1.18) mmol/L降到(4.62 ± 0.90) mmol/L; 转换前的三酰甘油是(2.26 ± 1.40) mmol/L, 转换后为(2.14 ± 0.98) mmol/L; 低密度脂蛋白从(2.94 ± 0.96) mmol/L 降到(2.49 ± 0.68) mmol/L; 只有高密度脂蛋白浓度开始为(1.39 ± 0.46) mmol/L, 最后为(1.40 ± 0.52) mmol/L, 差异不显著。

值得注意的是, 大多数受者服用的降血脂药物剂量都有所减少, 其中7例患者已经完全停止服用(占高脂血症患者的50%)。6例患者多毛症和牙龈增生现象不同程度的好转或消失, 换药后无新发糖尿病患者或恶化现象, 研究发现替代治疗前后空腹血糖浓度并没有明显的改变。见表1, 2。

表1 环孢素A转换到他克莫司后患者血压、尿素氮、血肌酐变化
Table 1 Changes of blood pressure, urea nitrogen and serum creatinine after conversion to tacrolimus from cyclosporine A ($\bar{x} \pm s$)

Time	Systolic pressure (mm Hg)	Diastolic pressure (mm Hg)	Urea nitrogen (mmol/L)	Serum creatinine (μ mol/L)
0 d	142.4 $\pm$ 21.6	85.6 $\pm$ 9.5	11.3 $\pm$ 5.8	184.4 $\pm$ 80.2
1 mon	134.8 $\pm$ 19.1	83.2 $\pm$ 8.0	12.1 $\pm$ 5.8	193.0 $\pm$ 91.2
2 mon	134.6 $\pm$ 14.5	80.5 $\pm$ 8.8	10.7 $\pm$ 5.73	180.7 $\pm$ 81.5
3 mon	138.2 $\pm$ 10.3	83.1 $\pm$ 8.4	11.7 $\pm$ 8.3	187.2 $\pm$ 90.9
4 mon	135.7 $\pm$ 16.6	82.3 $\pm$ 8.5	11.6 $\pm$ 5.4	179.5 $\pm$ 81.6
5 mon	134.1 $\pm$ 11.2	81.3 $\pm$ 7.5	11.2 $\pm$ 4.5	184.4 $\pm$ 73.9
6 mon	132.1 $\pm$ 15.0	81.1 $\pm$ 8.1	10.2 $\pm$ 6.3	177.3 $\pm$ 76.6
7 mon	131.1 $\pm$ 11.7	80.1 $\pm$ 9.0	11.3 $\pm$ 5.7	175.7 $\pm$ 86.9
8 mon	127.4 $\pm$ 13.0	80.1 $\pm$ 8.8	11.8 $\pm$ 5.7	173.7 $\pm$ 91.3
9 mon	132.1 $\pm$ 16.5	79.4 $\pm$ 7.7	11.1 $\pm$ 6.6	175.5 $\pm$ 92.8
10 mon	129.5 $\pm$ 12.1	79.2 $\pm$ 7.1	10.5 $\pm$ 5.6	178.7 $\pm$ 88.6
11 mon	125.5 $\pm$ 13.5	80.4 $\pm$ 7.3	11.5 $\pm$ 6.2	164.1 $\pm$ 70.5
12 mon	129.2 $\pm$ 13.8	81.1 $\pm$ 7.9	10.2 $\pm$ 5.2	163.8 $\pm$ 70.8

1 mm Hg=0.133 kPa

表2 环孢素A转换到他克莫司后患者血脂代谢变化
Table 2 Changes of lipid metabolism after conversion to tacrolimus from cyclosporine A ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Time	Total cholesterol	Low density lipoprotein	High density lipoprotein	Triacylglycerol
0 d	5.63 $\pm$ 1.11	2.94 $\pm$ 0.98	1.39 $\pm$ 0.48	2.29 $\pm$ 1.39
1 mon	4.86 $\pm$ 0.95	2.86 $\pm$ 1.84	1.26 $\pm$ 0.41	1.80 $\pm$ 0.88
2 mon	5.15 $\pm$ 0.82	2.49 $\pm$ 0.90	1.32 $\pm$ 0.46	2.03 $\pm$ 1.12
3 mon	4.98 $\pm$ 0.76	2.45 $\pm$ 0.73	1.52 $\pm$ 0.55	1.82 $\pm$ 1.01
4 mon	5.48 $\pm$ 1.29	3.02 $\pm$ 0.85	1.11 $\pm$ 0.53	2.16 $\pm$ 1.30
5 mon	5.32 $\pm$ 1.32	2.76 $\pm$ 0.99	1.39 $\pm$ 0.48	1.97 $\pm$ 1.08
6 mon	5.31 $\pm$ 1.26	2.71 $\pm$ 0.85	1.51 $\pm$ 0.54	2.15 $\pm$ 1.08
7 mon	5.31 $\pm$ 1.20	2.53 $\pm$ 0.90	1.29 $\pm$ 0.53	2.03 $\pm$ 0.97
8 mon	5.05 $\pm$ 0.98	3.41 $\pm$ 0.65	1.14 $\pm$ 0.47	2.06 $\pm$ 0.84
9 mon	5.06 $\pm$ 0.96	2.58 $\pm$ 0.83	1.50 $\pm$ 0.40	2.03 $\pm$ 0.91
10 mon	5.11 $\pm$ 1.05	2.71 $\pm$ 0.70	1.12 $\pm$ 0.41	2.20 $\pm$ 1.00
11 mon	4.91 $\pm$ 1.03	2.72 $\pm$ 0.79	0.97 $\pm$ 0.50	2.06 $\pm$ 0.97
12 mon	4.67 $\pm$ 0.96	2.48 $\pm$ 0.68	1.40 $\pm$ 0.52	2.13 $\pm$ 0.96

3 讨论

3.1 相关知识 自环孢素A应用于临床以来, 移植患者的人肾存活率得到了显著的提高, 可以说环孢素A的应用具有划时代的意义。但是随之而来的不良反应日益受到人们的重视, 尤其是肝肾毒性的发病率较高, 在环孢素A应用于临床以前, 曾有因为肝毒性而致重度肝损害死亡的患者^[6]。随着应用环孢素A时间的延长, 人们发现由于移植肾环孢素A纤维化而致肾脏进行性损害以及严重齿龈增生的患者也日渐增多^[7]。他克莫司与环孢素A虽同属钙调素抑制剂, 但他克莫司无诱导转化生长因子 β 过度表达的作用^[8-9]。为防止因减少或停用环孢素A可能增加排斥反应的危险性, 本实验对部分已经出现肾毒性或容貌变化的受者以他克莫司替换环孢素A, 希望以此能延缓肾功能衰竭的速度。

目前认为他克莫司能够逆转环孢素A治疗过程中出现的毒副作用, 延缓移植肾肾功能衰竭机制可能有以下几个方面。首先, 他克莫司体外抑制T淋巴细胞增殖的能力强, 体内只需很小的剂量就可以有效预防移植物的排斥反应, 因此可以延缓急、慢性排斥所致的肾功能衰竭, 保护因为环孢素A治疗失败而导致的肾功能损害^[10]; 其次, 转化生长因子 β 被认为与纤维化和动脉硬化有关, 而这两个可引起慢性移植失功, 研究表明环孢素A能增加转化生长因子 β 的水平, 而他克莫司却不会^[11]; 另外, 他克莫司能抑制白细胞介素10的表达, 白细胞介素10介导了Tc细胞和NK细胞向移植浸润的趋化, 而环孢素对白细胞介素10没有影响, 因此他克莫司能治疗环孢素A治疗无效的进展期的移植排斥反应; 此外长期使用环孢素A可造成移植患者产生高血压和高血脂, 进一步造成肾功能损害, 而他克莫司能有效降低高血压和高血脂的发病率, 这些都有利于肾功能的改善^[12-14]。

3.2 结果分析 本实验发现, 采用他克莫司替换环孢

素A治疗后可以减少患者抗高血压药物的使用。这是由于环孢素A的长期使用可使肾血浆流量和血流量明显下降, 肾血管阻力上升, 平均动脉压上升, 从而加重肾脏的损害^[15-17]。而接受他克莫司治疗的患者肾血管阻力上升不明显, 故高血压发生率低, 对高血压药物的需求减少。另外本文还发现替换治疗可以降低血脂水平, 减少降脂药物的应用, 这是由于他克莫司对于脂质代谢过程的影响作用远小于环孢素A^[18-19]。本实验发现替换前后的空腹血糖水平改变并不显著, 在替换之后无明显变化。替换治疗对于血脂、血压和血糖的作用, 可以降低患者在心血管疾病方面的发病率和病死率, 提高移植受者的长期存活率。环孢素A导致明显牙龈增生和多毛症的患者, 3例牙龈增生患者在他克莫司替换治疗后均得到治愈, 而3 例多毛症的患者也有明显好转。作者认为这是与环孢素A和他克莫司两者的作用机制有关, 与环孢素A不同的是, 他克莫司可以抑制转化生长因子 β 的表达, 而转化生长因子 β 可促进纤维蛋白形成和平滑肌细胞生成, 这些都是与移植慢性排斥反应有关的因素。因此, 应用他克莫司代替治疗可以明显的改善患者服用环孢素A所出现的毒副作用。

他克莫司作为新一代免疫抑制剂, 其安全高效的特点可望发展成为主要免疫抑制剂。但是使用他克莫司后还应注意它的毒副作用, 比如高血糖、手颤、乏力、心动过速和精神症状等^[20], 因此临床上使用还有待进一步临床观察和研究。

3.3 文章的偏倚或不足 本实验纳入实验的患者35例, 今后需要扩大样本量; 且实验设计的随访时间为1年, 为使本实验结论更具有说服力, 应适当延长实验时间。

3.4 提供临床借鉴的意义 文章揭示了环孢素A应用于临床以来, 对有些患者出现的肾毒性、高血压、高血脂等不良反应, 替换成他克莫司后患者情况的改善, 这对于临床用药具有一定的指导意义。

4 参考文献

- [1] Nickl P, Bold G, Presber F, et al. High levels of CMV-IE-1-specific memory T cells are associated with less alloimmunity and improved renal allograft function. *Transpl Immunol*.2009;20 (4): 238.
- [2] Xue W, Liu H, Yan H, et al. Methodology for monitoring cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Clin Chem Lab Med*.2009;47 (2):177.
- [3] Yang R, Xia T, Xu G, et al. Human cytomegalovirus specific CD8 + T lymphocytes display interferon-gamma secretion impairment in kidney transplant recipients with pp65 antigenemia. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3500.
- [4] Alvarez Secord A, Sayer R, Snyder SA, et al. The relationship between serum vascularendothelial growth factor, persistent disease, and survival at second-look laparotomy ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;94(1):74-79.
- [5] State Council of the People's Republic of China. Administrative Regulations on Medical Institution. 中华人民共和国国务院. 医疗机构管理条例. 1994-09-01.
- [6] Pan XM, Xue WJ, Tian PX, et al. Shanxi Yixue Zazhi. 2007;36(1): 96-99. 潘晓鸣, 薛武军, 田普训, 等. 肾移植术后普乐可复替换环孢素A的临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2007, 36 (1):96-99.
- [7] Cheung CY, Wang KM, Chan HW, et al. Paired kidney analysis of tacrolimus and cyclosporine microemulsion-based therapy in Chinese cadaveric renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2006;19 (8):657-666.
- [8] Bing P, Maode L, Li F, et al. Comparison of expression of TGF- β 1, its receptors TGF β 1R- and TGF β 1R- in rat kidneys during chronic nephropathy induced by cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Proc*.2006;38 (7):2180-2182.
- [9] Wang PX, Huang XY, Wang AJ, et al. Zhongnan Daxue Xuebao: Yixueban. 2004;29(6):700-703. 王平贤, 黄秀英, 王安静, 等. 移植肾转化生长因子 β 1与远期肾功能的关系 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2004, 29 (6): 700-703.
- [10] Ni XJ, Cai Y, Yang YR, et al. Shandong Yiyao. 2008;48(9):25-27. 倪晓洁, 蔡勇, 杨亦荣, 等. 肾移植术后“爬行肌酐”患者使用他克莫司替换环孢素A疗效观察[J]. 山东医药, 2008, 48 (9):25-27.
- [11] Bai HW, Shi BY, Qian YY, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2006; 27(6): 356-358. 柏宏伟, 石炳毅, 钱叶勇, 等. 用他克莫司替换环孢素A预防和治疗肾移植后慢性移植肾肾病[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27 (6): 356-358.
- [12] Chae HJ, Ha MS, Yun DH, et al. Mechanism of cyclosporine-induced overgrowth in gingiva. *J Dent Res*.2006;85(6):515-519.
- [13] Artz MA, Boots JM, Ligtner G, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant*. 2004;4(6):937-945.
- [14] Marcén R, Chahin J, Alarcón A, et al. Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus in stable kidney transplant patients with hypercholesterolemia is related to an improvement in cardiovascular risk profile: a prospective study. *Transplant Proc*.2006;38(8):2427-2430.
- [15] Baid-Agrawal S, Delmonico FL, Tolkoff-Rubin NE, et al. Cardiovascular risk profile after conversion from cyclosporine A to tacrolimus in stable renal transplant recipients. *Transplantation*. 2004;77(8):1199-1202.
- [16] Li F, Xiao Y, Wang PX. Chongqing Yixue. 2009; 38(9): 2139-2141. 李风, 肖亚, 王平贤. 环孢素A 代以他克莫司延缓移植肾慢性失功临床研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(9) 2139-2141.
- [17] Jiang Q, Wang PX. Chongqing Yixue. 2008;37(14):1531. 姜庆, 王平贤. 肾移植后尿转化因子 β 1对远期肾功能的预测研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(14):1531.
- [18] Chamienia A, Biedunkiewicz B, Król E, et al. One-year observation of kidney allograft recipients converted from cyclosporine microemulsion to tacrolimus. *Transplant Proc*.2006; 38(1):81-85.
- [19] Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant*.2005;20(5): 968-973.
- [20] Margreiter R, Pohanka E, Sparacino V, et al. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing ciclosporin-related side-effects. *Transplant Int*.2005;18(7):816-823.