

# 他克莫司替换环孢素A联合雷公藤多甙片治疗慢性移植肾肾病\*

张建强, 魏亚非, 胡建敏, 陈桦, 李留洋, 李民, 赵明

## Conversion from cyclosporin A to tacrolimus combined with *Tripterygium wilfordii* Hook. f. for the treatment of chronic allograft nephropathy

Zhang Jian-qiang, Wei Ya-fei, Hu Jian-min, Chen Hua, Li Liu-yang, Li Min, Zhao Ming

### Abstract

**BACKGROUND:** In recent years, several studies have shown that immunosuppressive regimen of tacrolimus converted from cyclosporine A (CsA) has a certain effect on chronic allograft nephropathy.

**OBJECTIVE:** To investigate the clinical efficacy and safety of conversion from CsA to tacrolimus combined with *Tripterygium wilfordii* Hook. f. (T<sub>II</sub>) on CAN.

**METHODS:** Retrospectively analysis of 57 patients with chronic allograft nephropathy diagnosed by clinical and pathological identification. The patients were treated with CsA+mycophenolate mofetil+prednisone immunosuppressive therapy before diagnosis, and then the patients were divided into two groups according to different treatment options: CsA group ( $n=27$ ) which was continued to use the initial therapy, CsA+T<sub>II</sub> group ( $n=30$ ) was treated by tacrolimus instead of CsA combined with T<sub>II</sub>.

**RESULTS AND CONCLUSION:** There was significant difference on the level of serum creatinine and quantity of 24-hour urine protein excretion in two groups at 3 and 6 months after conversion ( $P < 0.05$ ), but there were no statistical difference of those in each group at 3 and 6 months ( $P > 0.05$ ). And there were no significant differences on the level of total cholesterol, triacylglycerol, alanine aminotransferase and aspartic acid aminotransferase between two groups ( $P > 0.05$ ). The tremor incidence in CsA+T<sub>II</sub> group was obviously higher than that in the CsA group ( $P < 0.05$ ), but the incidence of hypertension, hypertrichosis, hyperglycemia and gingival overgrowth in CsA+T<sub>II</sub> group was significantly lower than that in the CsA group ( $P < 0.05$ ). Conversion from CsA to tacrolimus combined with T<sub>II</sub> has a good efficacy for the treatment of chronic allograft nephropathy in kidney transplant recipients with fewer adverse effects, which benefits for the long-term survival of allograft.

Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China

Zhang Jian-qiang★, Studying for master's degree, Physician, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China  
jianqiang0626@163.com

Correspondence to: Zhao Ming, Doctor, Chief physician, Doctoral supervisor, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China

Received: 2011-08-16  
Accepted: 2011-12-22

Zhang JQ, Wei YF, Hu JM, Chen H, Li LY, Li M, Zhao M. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus combined with *Tripterygium wilfordii* Hook. f. for the treatment of chronic allograft nephropathy. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2012;16(5): 801-804. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

### 摘要

**背景:** 近年来, 多项研究表明环孢素 A 转换成他克莫司的免疫抑制方案对慢性移植肾肾病有一定疗效。

**目的:** 探讨他克莫司替换环孢素 A 联合雷公藤多甙片治疗慢性移植肾肾病的疗效及安全性。

**方法:** 回顾性分析经临床及病理证实为慢性移植肾肾病的患者 57 例, 诊断前均采用环孢素 A+吗替麦考酚酯+泼尼松免疫抑制治疗, 然后根据不同的治疗方案分成两组: 环孢素 A 组( $n=27$ ), 继续采用原方案治疗; 他克莫司+雷公藤多甙片组( $n=30$ ), 环孢素 A 转换成他克莫司的同时再联用雷公藤多甙片治疗。

**结果与结论:** 转换后 3, 6 个月两组间血肌酐、24 h 尿蛋白水平比较差异均有显著性意义( $P < 0.05$ ), 各组 3 个月与 6 个月的血肌酐、24 h 尿蛋白水平比较差异均无显著性意义( $P > 0.05$ ), 血总胆固醇、三酰甘油、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶等指标两组间差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。他克莫司+雷公藤多甙片组震颤发生率较环孢素 A 组高( $P < 0.05$ ), 但高血压、多毛症、血糖升高、牙龈增生的发生率显著低于环孢素 A 组( $P < 0.05$ )。结果表明他克莫司替换环孢素 A 联合雷公藤多甙片的治疗方案对慢性移植肾肾病有显著的疗效, 且安全性能好, 有助于移植肾的长期存活。

**关键词:** 他克莫司; 环孢素 A; 雷公藤多甙片; 慢性移植肾肾病; 肾移植

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.05.010

张建强, 魏亚非, 胡建敏, 陈桦, 李留洋, 李民, 赵明. 他克莫司替换环孢素 A 联合雷公藤多甙片治疗慢性移植肾肾病[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(5): 801-804. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

## 0 引言

自环孢素A问世以来, 移植肾早期存活率得到显著提升, 但移植肾长期存活率仍未得到明显改善<sup>[1-2]</sup>。移植肾长期存活受诸多因素影响, 其中慢性移植肾肾病 (chronic allograft nephropathy, CAN) 是主要的影响因素<sup>[3-4]</sup>, 因此如何治疗慢性移植肾肾病备受关注。近年来, 多项研究表明环孢素A转换成他克莫司(FK506)的免疫抑制方案对慢性移植肾肾病有一定疗

效<sup>[5-9]</sup>。雷公藤多甙, 原名为雷公藤总甙, 为含雷公藤二萜内酯和雷公藤生物碱等成分的提取物<sup>[10]</sup>。国内多个中心报道用雷公藤多甙片治疗慢性移植肾肾病可取得一定疗效<sup>[11-12]</sup>。本文旨在探讨他克莫司替换环孢素A联合雷公藤多甙片治疗慢性移植肾肾病的疗效及安全性。

## 1 对象和方法

**设计:** 回顾性病例分析。

**时间及地点:** 南方医科大学珠江医院2008/

南方医科大学珠江医院, 广东省广州市 510282

张建强★, 男, 1986 年生, 江西省上饶市余干县人, 汉族, 在读硕士, 医师, 主要从事移植免疫临床及基础研究。jianqiang0626@163.com

通讯作者: 赵明, 博士, 主任医师, 博士生导师, 南方医科大学珠江医院, 广东省广州市 510282

中图分类号: R617  
文献标识码: A  
文章编号: 1673-8225 (2012)05-00801-04

收稿日期: 2011-08-16  
修回日期: 2011-12-22  
(20110816016/M·C)

2010 首次接受尸体肾移植的慢性移植肾病患者。

**对象:**

**纳入标准:** ①患者术后免疫抑制方案均为: 环孢素 A+霉酚酸酯+泼尼松。②临床诊断: 肾移植后 1 年以上, 血肌酐水平高于 133 μmol/L (男性) 或 106 μmol/L (女性), 常伴有高血压、蛋白尿, 移植肾彩超提示移植肾血供减少及阻力指数增高。③移植肾穿刺活检提示: 肾小球硬化、肾小管萎缩、肾间质纤维化、管腔闭塞性动脉病变, 根据 Banff 97 标准诊断为慢性移植肾肾病<sup>[13]</sup>。④患者对治疗和实验方法知情同意, 并经医院伦理委员会批准。

**排除标准:** 排除移植肾动脉狭窄、移植肾动静脉血栓形成、难以控制的感染、尿路梗阻、急性排斥反应、慢性环孢素中毒、原发性或继发性糖尿病等原因引起的肾功能不全。

**分组:** 经临床及病理证实为慢性移植肾病患者 57 例, 按照不同的服药方案分成两组: 环孢素 A 组 (n=27) 继续采用原方案治疗; 他克莫司+雷公藤多甙组 (n=30) 环孢素 A 切换成他克莫司的同时再联用雷公藤多甙片。

**方法:**

**免疫抑制剂用法:** 肾移植术中及术后 3 d 予以甲基泼尼松龙 (Pfizer Manufacturing 生产, 每支 500 mg) 500 mg/d 静滴, 第 4 天 250 mg, 以后口服环孢素 A (诺华制药生产, 25 mg×50 片)+吗替麦考酚酯 (Roche 生产, 0.25 g×40 粒)+泼尼松 (天津焦作, 5 mg×100 粒), 移植后第 1 个月环孢素 A 剂量按 6~8 mg/(kg·d) 计算给药, 每天 2 次 (1 次/12 h) 服用, 移植后根据受者环孢素 A 血药浓度调整用药剂量, 使其达到治疗窗 (移植后 4 个月内 150~300 μg/L, 4 个月后 100~200 μg/L)。移植后吗替麦考酚酯剂量为 500 mg, 2 次/12 h。泼尼松起始剂量为 30 mg, 1 次/d, 2 个月内逐渐减至 20 mg, 1 次/d。

**转换方案:** 在环孢素 A 最后一个剂量的 24 h 后转换, 按环孢素 A: 他克莫司=50:1 剂量转换, 口服他克莫司, 每天 2 次 (1 次/12 h) 服用。口服 5 d 左右达稳态血药浓度, 按个体差异、临床疗效、不良反应发生情况调整剂量。根据患者移植时间长短, 使他克莫司浓度维持在 5~10 μg/L。雷公藤多甙片 (浙江普洛康生产, 10 mg×50 片) 初始剂量按体质量每 1 kg 每日 1.0~1.5 mg, 分 3 次饭后服用, 以后按个体差异、临床疗效、不良反应发生情况调整剂量。吗替麦考酚酯及泼尼松剂量转换时不调整。

**环孢素 A、他克莫司血药浓度检测:** 应用雅培全自动药物浓度检测系统 (IMX、TDX)、德灵 Syva 药物浓度分析系统 (Viva-E) 于测定日晨 (距上次服药 12 h) 抽取肾移植患者静脉血 2 mL, 置于加有乙二胺四乙酸二钠 (EDTA) 抗凝的试管中待测, 用微粒子酶免疫分析仪检测。

**主要观察指标:** 检测入组前及入组后 3, 6 个月肾功能、血脂、24 h 尿蛋白定量、肝功能。

**统计学分析:** 采用 SPSS 13.0 对数据进行统计学分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  形式表示, 计数资料组内、组间比较采用 *t* 检验, 计量资料组间比较采用  $\chi^2$  检验, *P* < 0.05 为差异有显著性意义。

**2 结果**

**2.1 参与者数量分析** 57 例患者均进入结果分析。

**2.2 两组基线资料比较** 见表 1。两组患者性别、年龄、术前透析时间、人类白细胞抗原 (HLA) 错配数、移植时群体反应性抗体 (PRA) 水平、供肾缺血时间、移植肾延迟恢复发生率、发生急性排斥反应次数、入组时血肌酐、尿蛋白水平差异均无显著性意义。

表 1 环孢素 A 组与他克莫司+雷公藤多甙组入选病例的基本资料  
Table 1 Baseline information of cyclosporine A (CsA) group and tacrolimus (FK506)+Tripterygium wilfordii Hook. f. (T<sub>II</sub>) group

Item	CsA group (n=27)	FK506+ T <sub>II</sub> group (n=30)
Age ( $\bar{x} \pm s$ , yr)	39.6 ± 16.3	38.9 ± 17.1
Gender (Male:Female)	15:12	17:13
Dialysis time before operation ( $\bar{x} \pm s$ , mon)	7.9 ± 6.1	8.0 ± 5.9
HLA mismatches ( $\bar{x} \pm s$ )	2.2 ± 0.5	2.5 ± 0.3
Panel-reactive antibody ( $\bar{x} \pm s$ , %)	20.1 ± 24.7	18.8 ± 27.6
Heat ischemia time ( $\bar{x} \pm s$ , min)	5.1 ± 2.2	5.5 ± 1.9
Cold ischemia time ( $\bar{x} \pm s$ , h)	13.6 ± 3.8	14.0 ± 3.5
Delayed renal allograft function (n/%)	3/11.1	3/10.0
Acute rejection (n/%)	2/7.4	2/6.7
Serum creatinine level ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	161.47 ± 45.96	171.15 ± 36.98
Urine protein level ( $\bar{x} \pm s$ , g/24 h)	1.70 ± 1.59	1.74 ± 1.62

HLA: human leukocyte antigen

**2.3 血肌酐水平变化**

**环孢素 A 组:** 分别在 3, 6 个月后随访, 血肌酐水平由入组时的 (161.47 ± 45.96) μmol/L 升至 3 个月后的 (181.12 ± 50.31) μmol/L, 再升至 6 个月后的 (211.29 ± 61.02) μmol/L, 入组时与 6 个月相比差异有显著性意义 (*t* = 3.386, *P* < 0.01), 但入组时与 3 个月以及 3 个月与 6 个

月相比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

Index	CsA group (n=27)		
	Prior to conversion	3 mon after conversion	6 mon after conversion
Serum creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	161.40 $\pm$ 45.96	181.12 $\pm$ 50.31	211.29 $\pm$ 61.02 <sup>d</sup>
Urine protein (g/24 h)	1.70 $\pm$ 1.59	2.04 $\pm$ 1.61	1.58 $\pm$ 1.65 <sup>e</sup>
TC (mmol/L)	5.92 $\pm$ 1.52	5.87 $\pm$ 1.69	6.23 $\pm$ 1.93
TG (mmol/L)	1.54 $\pm$ 0.66	1.84 $\pm$ 0.89	1.92 $\pm$ 1.27
ALT (nkat/L)	335.40 $\pm$ 123.69	356.90 $\pm$ 145.03	330.40 $\pm$ 203.37
AST (nkat/L)	469.93 $\pm$ 416.75	473.59 $\pm$ 334.23	384.41 $\pm$ 249.55
Index	FK506+T <sub>II</sub> group (n=30)		
	Prior to conversion	3 mon after conversion	6 mon after conversion
Serum creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	171.15 $\pm$ 36.98	148.5 $\pm$ 41.77 <sup>a</sup>	138.25 $\pm$ 36.37 <sup>be</sup>
Urine protein (g/24 h)	1.74 $\pm$ 1.62	0.86 $\pm$ 1.39 <sup>a</sup>	0.46 $\pm$ 0.96 <sup>ce</sup>
TC (mmol/L)	5.95 $\pm$ 1.42	6.04 $\pm$ 1.52	5.74 $\pm$ 1.91
TG (mmol/L)	1.73 $\pm$ 0.82	1.91 $\pm$ 0.84	1.76 $\pm$ 0.73
ALT (nkat/L)	392.58 $\pm$ 304.73	395.91 $\pm$ 237.88	354.24 $\pm$ 194.54
AST (nkat/L)	425.08 $\pm$ 332.57	523.44 $\pm$ 628.29	425.92 $\pm$ 281.22

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs. 3 mon after conversion in CsA group; <sup>b</sup> $P < 0.01$ , <sup>c</sup> $P < 0.001$ , vs. 6 mon after conversion in CsA group; <sup>d</sup> $P < 0.01$ , <sup>e</sup> $P < 0.05$ , vs. prior to conversion; TC: Total cholesterol; TG: triacylglycerol; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartic acid aminotransferase; CsA: cyclosporine A; FK506: tacrolimus, T<sub>II</sub>: *Triptenygium wilfordii* Hook. f.

他克莫司+雷公藤多甙组: 同样在3, 6个月后随访, 血肌酐水平由入组时的(171.15 $\pm$ 36.98)  $\mu\text{mol/L}$ 降至3个月后的(148.5 $\pm$ 41.77)  $\mu\text{mol/L}$ , 再降至6个月后的(138.25 $\pm$ 36.37)  $\mu\text{mol/L}$ , 入组时与6个月相比差异有显著性意义( $t=2.460$ ,  $P < 0.05$ ), 但入组时与3个月以及3个月与6个月相比差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

两组间比较: 入组时两组血肌酐值差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 3, 6个月后两组间相比较差异有显著性意义( $t=2.281$ ,  $P < 0.05$ ;  $t=4.536$ ,  $P < 0.01$ ), 见表2。

#### 2.4 24 h尿蛋白定量的变化

环孢素A组: 分别在3, 6个月后随访, 24 h尿蛋白水平由入组时的(1.70 $\pm$ 1.59) g/24 h升至3个月后的(2.04 $\pm$ 1.61) g/24 h, 再升至6个月后的(1.58 $\pm$ 1.65) g/24 h, 入组时与6个月相比差异有显著性意义( $t=2.757$ ,  $P < 0.05$ ), 但入组时与3个月以及3个月与6个月相比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

他克莫司+雷公藤多甙组: 同样在3, 6个月后随访, 24 h尿蛋白水平由入组时的(1.74 $\pm$ 1.63) g/24 h降至3个月后的(0.86 $\pm$ 1.39) g/24 h, 再降至6个月后的(0.46 $\pm$ 0.96) g/24 h, 入组时与6个月相比差异有显著性意义( $t=2.913$ ,  $P < 0.05$ ), 但入组时与3个月以及3个月与6个月相比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

两组间比较: 入组时两组24 h尿蛋白相比差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 3, 6个月后两组24 h尿蛋白水平相比较差异有显著性意义( $t=2.754$ ,  $P < 0.05$ ;  $t=5.873$ ,

$P < 0.001$ ), 见表2。

2.5 其他指标 分别在3, 6个月后随访, 血总胆固醇、三酰甘油、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶等指标未出现明显变化, 两组间及组内各时间点上述观察指标差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

2.6 药物的毒副作用 他克莫司+雷公藤多甙组高血压、多毛症、牙龈增生的发生率显著低于环孢素A组( $P < 0.01$ ;  $P < 0.01$ ;  $P < 0.05$ ), 见表3, 而他克莫司+雷公藤多甙组震颤、血糖升高、白细胞减低发生率与环孢素A组相比差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表3, 以上毒副作用, 通过适当减少或停用免疫抑制药以及加用辅助药物的治疗后症状大部分消失。两组均有患者出现恶心、呕吐、纳差、腹泻等消化系症状, 但发生率差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

Group	n	Hypertension	Hirsutism	Gingival hyperplasia
FK506+T <sub>II</sub>	30	15	0	2
CsA	27	24 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>	12 <sup>a</sup>
Group	n	Fremitus	Diabetes mellitus	Hypoleukia
FK506+T <sub>II</sub>	30	7	3	3
CsA	27	1	1	0

One male in FK506+T<sub>II</sub> group had developed pain of breasts, symptom disappeared after reducing dose of T<sub>II</sub>; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs. CsA group; CsA: cyclosporine A; FK506: tacrolimus; T<sub>II</sub>: *Triptenygium wilfordii* Hook. f.

### 3 讨论

他克莫司与环孢素A同属钙调神经素抑制剂药物, 通过与内源性磷酸钙调神经素受体结合成复合物, 抑制胞浆内磷酸酶钙调神经素的活性, 阻断白细胞介素2转录, 抑制T淋巴细胞的活化, 从而发挥比环孢素A更为强大的免疫抑制作用, 从而达到预防和治疗慢性排斥反应的目的<sup>[2]</sup>。钙调神经素抑制剂类药物肾毒性是导致慢性移植肾肾病的重要因素, 他克莫司临床用剂剂量远较环孢素A低, 肾毒性小, 更有利于预防和减缓慢性移植肾肾病的发生<sup>[14]</sup>。另外, 环孢素A长期应用可激活肾素-血管紧张素系统及影响肾血管收缩/舒张功能而引起高血压, 它还可增强激素的副作用, 引起低密度脂蛋白的升高, 从而诱发高脂血症<sup>[15-16]</sup>。他克莫司无此类毒副作用, 因而可减少此类因素导致的慢性移植肾肾病的发生和进展<sup>[17]</sup>。本研究中他克莫司替换环孢素A后, 6个月时血肌酐、尿蛋白水平均较前明显降低( $P < 0.05$ )<sup>[9]</sup>, 且高血压、多毛、牙龈增生等毒副作用减少。但在震颤、血糖升高及白细胞减少的发生率与环孢素A组差异无显著性意义, 而国内外报道多认为他克莫司更易引起血糖升高<sup>[18-19]</sup>。

研究表明, 雷公藤总甙可明显改善抗肾小球基底膜炎症所致肾脏病变, 影响*c-fos/c-jun*基因转录、抑制血管内皮生长因子mRNA的表达及血管内皮生长因子的合成, 改善肾小球脏层上皮细胞病变, 改变肾小球基底膜的电荷状态, 恢复肾小球毛细血管的负电荷, 从而使尿蛋白排泄量减少<sup>[20]</sup>。本研究中他克莫司替换环孢素 A 联合雷公藤多甙治疗后6个月尿蛋白水平较前明显降低( $P < 0.05$ ), 表明雷公藤多甙确实可减少慢性移植肾肾病患者的尿蛋白水平<sup>[11, 21]</sup>。雷公藤多甙对慢性移植肾肾病的疗效, 可能涉及的机制有: ①抑制白细胞介素2的产生及其受体效应, 在该机制上可能与CNI类免疫抑制剂有协同作用。②诱导淋巴细胞凋亡, 通过降低抑凋亡基因*bcl-2*的表达, 增加促凋亡基因*bax*的表达, *bax/bcl-2*比值提高, 从而诱导细胞凋亡。着重是已活化的淋巴细胞, 对胸腺细胞相对无影响<sup>[22-23]</sup>。③干扰淋巴细胞的生活周期, 影响其增生<sup>[24]</sup>。④抑制核因子*κB*的活性, 能够通过抑制核因子*κB*的活性而明显降低氧自由基介导的移植物的损伤和降低黏附分子的表达, 发挥一定的抗炎作用<sup>[25-26]</sup>。后3种作用机制均是他克莫司所不具备的, 因而在治疗慢性移植肾肾病方面联用雷公藤多甙片起到他克莫司所不可替代的作用。鉴于本实验临床样本量小, 观察时间短, 非多中心, 非前瞻性研究, 有关雷公藤多甙片联合他克莫司对慢性移植肾肾病疗效是否存在确切的协同作用尚有待进一步研究。

综上分析, 他克莫司替换环孢素 A 并联合雷公藤多甙片的免疫抑制方案可以有效降低慢性移植肾肾病患者血肌酐、尿蛋白水平, 减少相关并发症的发生, 改善了患者的肾功能, 有利于提高移植肾的长期存活率。

#### 4 参考文献

[1] Meier M, Nitschke M, Weidtmann B, et al. Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporine to tacrolimus: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2006; 81(7):1035-1040.

[2] Gao S, Gao Y, Liu YG, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(18): 3408-3411. 高森, 高毅, 刘永光, 等. 他克莫司替代环孢素 A 为基础方案治疗不同病理类型慢性移植肾肾病: 有效性和安全性(英文)[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(18): 3408-3411.

[3] Frascà GM, Nastasi V, Balestra E, et al. Prevention of chronic allograft nephropathy. *G Ital Nefrol*. 2010;27 Suppl 52:S73-S77.

[4] Grinyo JM, Saval N, Campistol JM, et al. Clinical assessment and determinants of chronic allograft nephropathy in maintenance renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11): 3750-3755.

[5] Meier M, Nitschke M, Weidtmann B, et al. Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporine to tacrolimus: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2006; 81(7):1035-1040.

[6] Marcard T, Ivens K, Grabensee B, et al. Early conversion from cyclosporine to tacrolimus increases renal graft function in chronic allograft nephropathy at BANFF stages I and II. *Transpl Int*. 2008; 21(12):1153-1162.

[7] Peng LK, Xie XB, Peng FH, et al. Slowing progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporin A to tacrolimus. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007; 32(1):59-62.

[8] Ji SM, Li LS, Sha GZ, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus for chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc*. 2007;39(5):1402-1405.

[9] Wang JJ, Ni XJ, Chen Y, et al. Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Shenbing Zazhi. 2011;12(2):168-169. 王瑾珺, 倪晓洁, 陈琰, 等. 肾移植术后“爬行肌酐”患者以他克莫司替换环孢素 A 临床分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(2): 168-169.

[10] Guan Y, Yan Z, Chen L, et al. Pharmacokinetics of triptolide in Tripterygium wilfordii microemulsion gel. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2011;36(2):216-219.

[11] Yin LP, Su J, Zhang P, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2009; 30(9): 545-547. 殷立平, 苏健, 张平等. 雷公藤多甙治疗慢性移植肾肾病的效果观察[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(9):545-547.

[12] Chen JS, Tang Z, Ji SM, et al. Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Shenbing Zazhi. 2006;7(4):219-222. 陈劲松, 唐政, 季黎明, 等. 雷公藤多甙对移植肾长期存活率的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(4):219-222.

[13] Ji SM, Chen JS, Sun QQ, et al. Yixue Yanjiusheng Xuebao. 2011; 24(1):34-38. 季黎明, 陈劲松, 孙启全, 等. 环孢素转换至他克莫司治疗慢性移植肾肾病的临床和病理观察[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(1):34-38.

[14] Wu B, Su L, Xu T, et al. Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi. 2009; 29(22):1957-1959. 吴斌, 苏兰, 徐琰, 等. 他克莫司替代环孢素 A 防治移植植物抗宿主病的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(22):1957-1959.

[15] Martínez Castela A, Ramos R, et al. Effect of cyclosporin and tacrolimus on lipoprotein oxidation after renal transplantation. *Nefrologia*. 2002;22(4):364-369.

[16] Wang WG, Fu YW, Zhou HL, et al. Zhongguo Shiyān Zhenduanxue. 2006;10(6):631-632. 王伟刚, 傅耀文, 周洪澜, 等. 普乐可复与环孢素 A 对肾移植患者血脂影响的临床研究[J]. 中国实验诊断学, 2006, 10(6):631-632.

[17] Marcard T, Ivens K, Grabensee B, et al. Early conversion from cyclosporine to tacrolimus increases renal graft function in chronic allograft nephropathy at BANFF stages I and II. *Transpl Int*. 2008; 21(12):1153-1162.

[18] Paixão CG, Sekiguchi RT, Saraiva L, et al. Gingival overgrowth among patients medicated with cyclosporin A and tacrolimus undergoing renal transplantation: a prospective study. *J Periodontol*. 2011;82(2):251-258.

[19] Töz H, Sen S, Seziş M, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporin in renal transplantation by the protocol biopsies. *Transplant Proc*. 2004;36(1):134-136.

[20] Chen BJ. Triptolide, a novel immunosuppressive and anti-inflammatory agent purified from a Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook F. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(3):253-265.

[21] Ji SM, Wang QW, Yin G, et al. Yixue Yanjiusheng Xuebao. 2007; 20(1):53-57. 季黎明, 王庆文, 尹广, 等. 同种异体肾移植术后长期应用雷公藤多甙的临床观察[J]. 医学研究生学报, 2007, 20(1): 53-57.

[22] Li LS, Liu ZH, Shenzhangbing yu Touxi Shenyizhi Zazhi. 2003;12(3):246-247. 黎磊石, 刘志红. 应用雷公藤治疗肾衰二十五载的体会[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12(3):246-247.

[23] Wu G, Shi D. Chongqing Yike Daxue Xuebao. 2008;33(6):683-690. 武国, 时德. 局部缓释雷公藤内酯醇对移植肾平滑肌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(6):683-690.

[24] Chen BJ, Chen Y, Cui X, et al. Mechanisms of tolerance induced by PG490-88 in a bone marrow transplantation model. *Transplantation*. 2002;73(1):115-121.

[25] Zhu HJ, Li WY, Yu SD, et al. Zhongguo Wuzhenxue Zazhi. 2008; 8(22): 5296-5298. 朱红军, 李文艳, 于署东, 等. 肺移植中应用雷公藤内酯醇保护供肺的实验研究[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(22): 5296-5298.

[26] YinJun L, Jie J, Yungui W. Triptolide inhibits transcription factor NF- $\kappa$ B and induces apoptosis of multiple myeloma cells. *Leuk Res*. 2005;29(1):99-105.

#### 来自本文课题的更多信息——

**作者贡献:** 实验设计为第一作者、通讯作者, 实验实施第一、三、四作者, 实验评估第一、二、六作者, 资料收集为第一、二、四作者。第一作者成文, 通讯作者、第五作者审校, 第一作者、通讯作者对文章负责。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理批准:** 所有参与试验的个体均获完全知情同意, 该试验方案已获伦理委员会批准。

**本文创新性:** 首次观察到他克莫司替换环孢素 A 联合雷公藤多甙片可改善慢性移植肾肾病的肾功能。具有一定的创新性和临床指导意义。