

心脏移植术后肾功能不全患者不同免疫抑制方案的临床研究

贾一新 孟旭 李岩 韩杰 张海波 罗天戈 程虹 孙丽君

〔摘要〕 目的: 回顾性分析心脏移植后出现肾功能不全的患者, 进行不同的免疫抑制方案调整策略的结果。方法: 34 例在心脏移植 1 年后随访期出现肾功能不全的患者, 以诊断标准分类, 进行 3 种不同的免疫抑制方案调整: ①、降低环孢素 A 剂量, 记为 Lo-C 组; ②、转换为低剂量他克莫司, 记为 Lo-F 组; ③、转换为西罗莫司, 记为 S 组。观察各组方案调整后的血肌酐(Scr)及肾小球滤过率(GFR)变化趋势、血压、血脂、血糖变化情况及全部随访期的排斥反应发生情况。结果: 33 例患者存活并完成 1 年随访, 1 例死亡。排斥反应发生率分别为 16.7%(2/12) vs. 5.9%(1/17) vs. 20%(1/5)。各组 Scr 及 GFR 在免疫抑制方案替换后均有所改善, 其中 Lo-C 组在替换后 6 个月和 12 个月时 Scr 值比较替换前差异有统计学意义($P < 0.05$); Lo-F 组在替换后 3 个月、6 个月和 12 个月时 Scr 及 GFR 比较替换前差异均有统计学意义($P < 0.05$); S 组在替换后 3 个月、6 个月和 12 个月时 Scr 及 GFR 比较替换前差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组患者高血压、糖尿病及高脂血症罹患情况, Lo-C 组在替换前后无变化; Lo-F 组在替换后 6 个月较替换前糖尿病明显增多, 而高脂血症减少; S 组在替换后 6 个月较替换前高脂血症明显增多。结论: 心脏移植术后出现肾功能不全的患者, 低剂量的钙调素抑制剂(CNI)或替换为西罗莫司(SLR)可改善肾功能, 但相应排斥反应和代谢并发症的风险会加大, 免疫抑制方案的调整仍须谨慎, 并考虑个体情况和加强监测。

〔关键词〕 心脏移植; 肾功能; 肾毒性; 钙调素抑制剂; 西罗莫司

〔中图分类号〕 R54 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1007-5062(2013)03-316-05

The analysis of immunosuppression adjusting strategies for renal dysfunction following human heart transplantation JIA Yixin, MENG Xu, LI Yan, HAN Jie, ZHANG Haibo, LUO Tiange, CHENG Hong, SUN Lijun. Department of Cardiac Surgery, Capital Medical University affiliated Beijing Anzhen Hospital, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China

〔Abstract〕 Objective: To evaluate the result of immunosuppressive agents adjusting in patients with renal function impairment after heart transplantation. **Methods:** Heart graft recipients with nephropathy were assigned into 3 group with different strategies of immunosuppressive agents adjusting: low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus, or low-dose sirolimus in combination with standard dose of mycophenolate mofetil and corticosteroids. Serum creatine (Scr) and glomerular filtration rate (GFR) were observed, so as the rejection, survival and metabolic syndrome. **Results:** There were 34 patients included in this trial, 12 in low-dose cyclosporine group (Lo-C), 17 in low-dose tacrolimus group (Lo-F), and 5 in low-dose sirolimus group (S). One death occurred in S group caused of rejection and renal failure. Renal function improved in all groups apparently after 12 months compared to the beginning. The occurrence rate of rejection in 3 groups were Lo-C: 16.7% (2/12); Lo-F: 5.9% (1/17); S: 20% (1/5), metabolic syndrome remains no change in Lo-C, yet the diabetes mellitus morbidity in Lo-F is highly increased so that hyperlipidemia in S. **Conclusion:** CNI-reduced or conversion to

作者单位: 100029 北京 首都医科大学附属北京安贞医院-北京市心肺血管疾病研究所 心外科 (贾一新 孟旭

李岩 韩杰 张海波 罗天戈) 肾内科 (程虹 孙丽君)

通信作者: 孟旭, E-mail: mxu@263.net

sirolimus immunosuppression can both improve the renal function in heart transplantation patients with renal dysfunction caused by drugs nephrotoxicity. On the other hand, the risk of rejection and complications was also increased.

[Key words] Heart transplantation; Renal function; Nephrotoxicity; Calcineurin inhibitors; Sirolimus

随着高效免疫抑制剂的应用、外科技术和随诊体系的不断规范与完善,心脏移植术后患者的生存率和生活质量不断提高。绝大多数心脏移植患者在术后早期采用了环孢素 A (Cyclosporine A, CsA) 或他克莫司 (Tacrolimus, FK506), 联合霉酚酸酯或硫唑嘌呤的免疫抑制方案。这些免疫抑制方案的选择有效地控制或降低了排斥反应的发生, 然而钙调素抑制剂 (CNI) 的肾毒性在愈长期存活的患者中却愈明显地显现出来。本研究纳入 2005 年至 2011 年间, 我院 34 例心脏移植后出现肾功能不全的患者, 回顾分析不同的免疫抑制方案调整策略的结果。本研究经首都医科大学北京安贞医院伦理委员会批准, 并取得患者知情同意。

资料与方法

1. 病例选择: 本研究纳入自 2005 年 5 月至 2011 年 7 月, 34 例在心脏移植 1 年后随访期出现肾功能不全的患者。男性 29 例, 女性 5 例, 其中原发病为扩张型心肌病 32 例, 瓣膜病 2 例 (均为瓣膜置换术后)。术前合并糖尿病 7 例, 术前血肌酐 (Scr) 值略高于正常值 3 例。1 例行标准法原位心脏移植手术, 其余均行双腔法。诊断肾功能不全时年龄为 28 ~ 55 岁, 平均 (34.6 ± 7.1) 岁, 体质量 53 ~ 102 kg, 平均 (65.3 ± 9.7) kg, 移植后年限为 1.3 ~ 8.5 年, 平均 (3.7 ± 1.3) 年, 诊断时全部病例采用“环孢素 A (CsA) + 霉酚酸酯 (MMF)”二联免疫抑制方案。

2. 肾功能不全诊断标准^[1]: 肾功能不全的判定采用测定 Scr 筛选, 对 Scr > 132.6 μmol/L (1.5 mg/dL) 的患者, 采用 MDRD 公式计算肾小球滤过率 (GFR): $GFR (mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}) = 186 \times (Scr \times 0.013)^{-1.154} \times 年龄^{-0.203} \times 0.742 (女性) \times 1.233 (中国人)$ 。

3. 以 Scr 和/或 GFR 将肾功能不全分期, 以 GFR 为主要诊断标准: 轻度肾功能不全: ① 221.0 μmol/L ≥ Scr > 132.6 μmol/L; ② 60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² ≤ GFR < 90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。中度肾功能不全: ① 353.6 μmol/L ≥ Scr > 221.0 μmol/L; ② 30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² ≤ GFR < 60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。重度肾功能不全及肾衰竭: ① Scr > 353.6

μmol/L; ② GFR ≤ 29 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²; ③ 尿量 < 0.3 mL/kg·h, 持续 24 h, 或无尿持续 12 h。

4. 免疫抑制方案调整: ① 轻度肾功能不全: 方案一: 将 CsA 谷浓度 (CsA C₀) 目标降低^[2] 控制于 50 ~ 100 μg/L, MMF 0.75/bid, 口服, 加用强的松龙 10 mg/bid, 口服; 方案二: 更换免疫抑制方案为 FK506 + MMF + 强的松龙^[2], 将 FK506 谷浓度控制于 3 ~ 7 μg/L, MMF 0.75/bid, 口服, 加用强的松龙 10 mg/bid, 口服。② 中、重度肾功能不全及肾衰竭: 方案三: 更换免疫抑制方案为西罗莫司 (Sirolimus, SLR) + MMF + 强的松龙^[3], 将 SLR 谷浓度控制于 8 ~ 14 μg/L, MMF 0.75/bid, 口服, 加用强的松龙 10 mg/bid, 口服。

5. 观察指标: ① 更换方案后 3 个月、6 个月及 1 年时的 Scr 及 GFR 变化趋势; ② 更换方案后 6 个月时的血压、血脂、血糖变化情况; ③ 全部随访期的排斥反应发生情况。

6. 研究终点设定: ① 轻度肾功能不全转为中重度肾功能不全或肾衰竭; ② 急性排斥反应发生; ③ 无尿或少尿 (< 400 mL/d), 开始透析治疗; ④ 死亡。

7. 统计学方法: 所有资料采用 SPSS 13.0 软件进行分析处理。计量数据用均数 ± 标准差表示。各组间比较采用方差分析, 两两比较采用 Dunnett 法和 t 检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1. 随访及分组情况: 33 例患者存活并完成 1 年随访, 1 例死亡。12 例患者采用方案一, 记为 Lo-C 组 (n = 12), 17 例患者采用方案二, 记为 Lo-F 组 (n = 17), 5 例患者采用方案三, 记为 S 组 (n = 5)。三组一般临床资料见表 1。

2. 排斥反应发生及研究终止情况: Lo-C 组中 2 名患者分别于方案更换后 6 个月、9 个月产生急性排斥反应 (ISHLT 3A 和 2 级), 给予冲击治疗, 继续以足量 FK506 免疫抑制方案, 研究终止; Lo-F 组中 1 例患者于方案更换后 6 个月发生急性排斥反应 (ISHLT 3A 级), 给予相应治疗, 研究终止; S 组 1 例患者死亡, 死亡时间为免疫方案调整后的 3 个月, 死亡原因为排斥反应心力衰竭及肾衰竭。排斥反应发

表 1 三组患者一般资料($\bar{x} \pm s$ n)

| 项目 | Lo-C 组 ($n=12$) | Lo-F 组 ($n=17$) | S 组 ($n=5$) |
|--|----------------------|----------------------|------------------|
| 年龄/岁 | 38.6 ± 6.9 | 33.7 ± 12.4 | 29.5 ± 11.3 |
| 性别(男/女) | 10/2 | 15/2 | 4/1 |
| 体质量/kg | 61.5 ± 9.7 | 62.6 ± 12.1 | 66.9 ± 7.9 |
| BMI/(kg/m ²) | 20.5 ± 5.7 | 23.5 ± 9.1 | 22.2 ± 4.2 |
| 原发疾病 | | | |
| 扩张型心肌病 | 10 | 17 | 5 |
| 瓣膜病 | 2 | 0 | 5 |
| 移植后年限 | 2.9 ± 1.8 | 3.3 ± 2.2 | 3.7 ± 3.2 |
| 替换前伴随用药 | | | |
| 利尿剂 | 4 | 5 | 3 |
| 降压药 | 3 | 4 | 1 |
| 降糖药 | 2 | 2 | 1 |
| 降脂药 | 6 | 7 | 1 |
| 保肾药 | 10 | 12 | 5 |
| 替换前 | | | |
| CsA 剂量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹) | 3.27 ± 0.41 | 3.22 ± 0.79 | 3.03 ± 0.56 |
| CsA 浓度/(ug/L) | 181 ± 39 | 190 ± 61 | 156 ± 42 |
| 替换后 12 个月用药 | CsA | FK506 | SLR |
| 药物剂量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹) | 1.66 ± 0.58 | 0.05 ± 0.03 | 0.022 ± 0.003 |
| 药物浓度/(ug/L) | 78 ± 33 | 4.5 ± 2.7 | 8.6 ± 3.0 |

生率分别为 Lo-C 组, 16.7% (2/12); Lo-F 组, 5.9% (1/17); S 组 20% (1/5)。

3. Scr 及 GFR 变化情况: 各组 Scr 及 GFR 在免疫抑制方案替换后均有所改善, 其中 Lo-C 组在替换后 6 个月和 12 个月时 Scr 值比较替换前有显著性差异; Lo-F 组在替换后 3 个月、6 个月和 12 个月时, Scr 及 GFR 比较替换前均有显著性差异; S 组在替换后 3 个月、6 个月和 12 个月时 Scr 及 GFR 比较替换前均有显著性差异; Lo-F 组较 Lo-C 组替换前 Scr 及 GFR 值无显著性差异, 而在替换后 12 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2, 图 1~2)。

4. 并发症罹患情况 各组患者高血压、糖尿病、高脂血症罹患情况(在 6 个月随访点时, 须服用降压、降糖、降脂药物), Lo-C 组在替换前后无变化; Lo-F 组在替换后 6 个月较替换前糖尿病明显增多, 而高脂血症减少; S 组在替换后 6 个月较替换前高

表 2 三组 Scr 及 GFR 各随访点的数值($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | Scr/ ($\mu\text{mol/L}$) | GFR/ ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) |
|---------------------|-------------------------------|---|
| Lo-S 组 | | |
| 替换前($n=12$) | 173.6 ± 22.1 | 66.3 ± 7.9 |
| 替换后 3 个月($n=12$) | 164.4 ± 18.6 | 69.3 ± 9.9 |
| 替换后 6 个月($n=12$) | 161.8 ± 16.8* | 73.5 ± 11.9* |
| 替换后 12 个月($n=10$) | 146.7 ± 15.0* | 72.7 ± 12.2 |
| Lo-F 组 | | |
| 替换前($n=17$) | 167.1 ± 28.3 | 71.3 ± 9.2 |
| 替换后 3 个月($n=17$) | 157.4 ± 22.1* | 74.1 ± 11.2* |
| 替换后 6 个月($n=17$) | 152.0 ± 31.8* | 75.3 ± 12.6* |
| 替换后 12 个月($n=16$) | 134.4 ± 36.2 [△] | 78.3 ± 12.4 [△] |
| S 组 | | |
| 替换前($n=5$) | 244.9 ± 30.9 | 39.3 ± 15.5 |
| 替换后 3 个月($n=5$) | 208.6 ± 78.7* | 43.5 ± 16.1* |
| 替换后 6 个月($n=4$) | 186.5 ± 66.3* | 45.0 ± 14.1* |
| 替换后 12 个月($n=4$) | 182.1 ± 67.2* | 47.3 ± 19.6* |

注: 三组间比较, $\Delta P < 0.05$; 组内比较, * $P < 0.05$

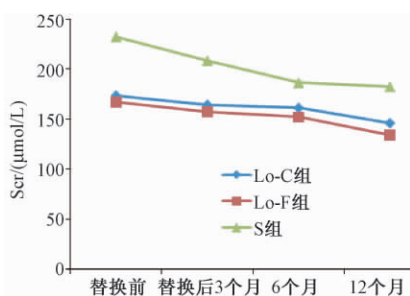


图 1 三组 Scr 在替换前后的变化趋势

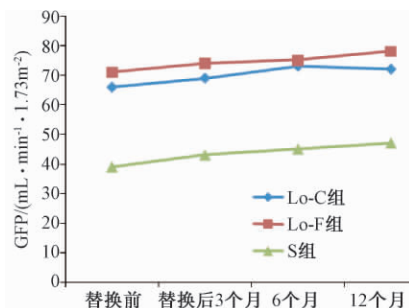


图 2 三组 GFR 在替换前后的变化趋势

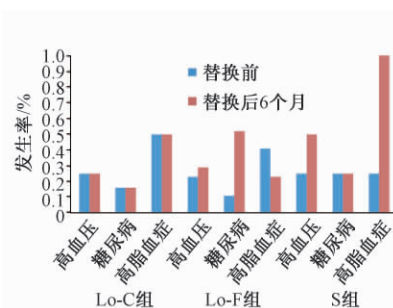


图 3 三组并发症在替换前后发生情况

表 3 三组患者替换 6 个月后患病情况 [n(%)]

| 组别 | 时间 | 高血压 | 糖尿病 | 高脂血症 |
|---------------|----------|---------|---------|----------|
| Lo-C 组 (n=12) | 替换前 | 3(25.0) | 2(16.7) | 6(50.0) |
| | 替换后 6 个月 | 3(25.0) | 2(16.7) | 6(50.0) |
| Lo-F 组 (n=17) | 替换前 | 4(23.5) | 2(11.7) | 7(41.1) |
| | 替换后 6 个月 | 5(29.4) | 9(52.9) | 4(23.5) |
| S 组 (n=4) | 替换前 | 1(25.0) | 1(25.0) | 1(25.0) |
| | 替换后 6 个月 | 2(50.0) | 1(25.0) | 4(100.0) |

脂血症明显增多,罹患率 100%(表 3,图 3)。

讨 论

国际心肺移植协会(ISHLT)统计 20 000 余例心脏移植后患者,移植 1 年后,肾功能不全的发生率为 27.2%,5 年时为 31.9%,10 年时为 38.3%;移植后 1 年、5 年及 10 年时,分别有 1.4%、2.4% 及 4.7% 的患者需要长期透析,更有 0.3%、0.4% 及 1.5% 的患者接受了肾脏移植。肾衰竭占心脏移植后患者远期 3~5 年、5~10 年及 >10 年死亡原因的 3.7%、5.8% 及 8.4%^[4]。

尽管 CNI 的应用被认为是非肾固体器官移植后肾功能损害的主要致病因素,绝大多数器官移植患者在早期仍然须选择 CNI 为主的免疫抑制方案,这是由于 CNI 类药物难以替代的抗免疫排斥的卓越疗效。在一项肾移植后无 CNI 药物应用的多中心研究中,排斥反应的发生率高达 53%^[5]。即使在 2007 年著名的 SYMPHONY 研究报告中,应用 SLR 组的移植肾排斥反应发生率也是达到 37%^[2]。

CNI 类药物中,FK506 较 CsA 似乎有着更强的免疫抑制作用和略轻的肾毒性,但也有较多的研究并未显示出显著性差异^[7-8]。在心脏移植领域,FK506 的应用逐年增多。在中国国内,由于用药经验和经济条件等因素,心脏移植患者仍旧采用 CsA。

Rubel 等^[6]报道,在心脏移植后 1 年,GFR 平均降低 24%,在移植后 3 年,有 23% 的患者 GFR 降低了 50%,在心脏移植后 10 年,有 20% 的患者发展为终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)。发生 ESRD 的显著风险因子为:术前 GFR <50 mL/min、术后前 6 个月高浓度环孢素和糖尿病。Van Gelder 等^[7]研究了 304 例心脏移植后应用 CsA 并出现肾功能不全的患者,发现肾衰竭的发生与原发病为缺血性心肌病或扩张型心肌病无关,与老年人或青年人无关,与是否口服降压药及利尿剂无关,甚至与口服 CsA 的剂量和药物浓度也无关,并认为 CsA 的肾毒性仅与个体化的耐受性有关。CsA 肾毒性的作用机制为:肾小动脉收缩、血管阻力增加、肾血浆流量

减少,继而发生肾小球毛细血管袢开放不佳,球囊壁增厚和囊外轻度纤维化;肾小管混浊肿胀和空泡变性,小管扩张,基膜裸露;肾间质局灶纤维化改变;肾小动脉透明样变性、坏死,管腔闭塞、血栓形成等病理改变。黄种人对 CNI 药物肾毒性的耐受性似乎更差,移植后远期多数患者都会出现程度不同的肾功能不全。为了避免或减轻 CNI 导致的肾功能损害,世界范围内的很多研究进行了各种尝试。

Groetzner 等^[3]将 63 例心脏移植后肾功能不全患者分为两组:一组将 CNI 撤离,改用 SLR 并控制药物浓度为 8~14 ug/L,另一组将 CNI 药物减量 40%,1 年后,SLR 组肾功能明显改善,而 CNI 减量组变化不显著。Lyster 等^[8]将 39 例心脏移植后患者的 CNI 药物完全撤除并替换为 SLR,并依据目标浓度分为两组,一组药物浓度为 16(12~20) ug/L,一组药物浓度为 7(5~10) ug/L,结果发现两组肾功能均有改善,而药物浓度高的组发生 2 例(15.3%)排斥反应。Demirjian 等^[9]将 131 例心脏移植后患者和 55 例肺移植后患者分为三组,第一组 25 例,为单独应用 SLR,第二组 94 例,应用 SLR+低剂量 FK506,第三组 67 例,应用 SLR+低剂量 CsA,结果显示,GFR 最初有显著改善,而后又持续缓慢下降,三组的肾功能情况和生存率没有差别。2010 年一项多中心随机研究^[10]282 例心脏或肺移植 1 年后患者被分为研究组和对照组,研究组应用依维莫司(Evorolimus,EVO)+低剂量 CsA 或 FK506,对照组仍旧维持原有 CsA 或 FK506 的方案。12 个月后,研究组的 CsA 或 FK506 药物浓度分别降低了 57% 和 56%;研究组和对照组的 GFR 变化分别为 +4.6 mL/min 和 -0.5 mL/min。2007 年,著名 SYMPHONY 研究将 1 645 例肾移植患者随机分为标准剂量 CsA 组、低剂量 CsA 组、低剂量 FK506 组、低剂量 SLR 组,12 个月后结果显示,GFR 数值和排斥反应发生率,低剂量 FK506 组均较其他三组为好。

多数关于心脏、肺、肝及肾等固体器官移植后肾功能不全的研究结论都认为完全撤除 CNI,替换为 SLR 或将 CNI 减量加用 SLR/EVO 显著改善了肾功能。目前为止,国内还未见对心脏移植后肾功能损害时免疫抑制方案调整经验的报道。

本研究正是基于权威的 SYMPHONY 报告的结论以及上述研究的一些结果设计实施。研究结果表明,低剂量的 CNI 仍可以改善肾功能,但低剂量的 CNI 使排斥反应的风险加大;将 CNI 完全替换为 SLR,确实可使肾功能明显改善,但排斥反应风险

严重的高脂血症,以及肾功能继续恶化的情况仍然存在。事实上 5 例应用 SLR 的患者,目前仅 1 例在替换后 4 年仍然存活,除研究中死亡 1 例外,其他 3 例分别于替换后 18 个月、20 个月、26 个月死亡,死亡原因分别为肾衰竭+排斥反应、排斥反应及肾衰竭。该例应用 SLR 且长期存活的患者,截至 2012 年 6 月随访,其 Scr 为 369.6 $\mu\text{mol/L}$,大量蛋白尿,我们对其进行了肾穿刺活检。病理标本(图 4)显示,可能是 SLR 仍然存在一定的肾毒性。此种结论目前并不确定,在世界范围内也仅有个案报道^[11]。

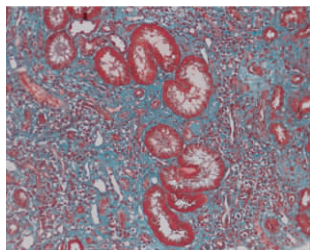


图 4 肾间质广泛纤维化,肾小管萎缩,部分肾小管肥大,有明显颗粒、空泡变性,部分肾小管刷状缘脱落,细胞坏死,呈现裸基底膜

另外,针对慢性肾功能不全,我们也辅以一些其他治疗,包括中成药制剂冬虫夏草胶囊、复方 α 酮酸片、析清胶囊等。有研究^[15]表明,冬虫夏草胶囊能促进肾小管上皮细胞增殖、修复功能,降低小血管透明样变性的发生率,抑制 TGF- β 在小血管的表达,减少纤维连接蛋白在球囊壁、间质和血管的沉积,逆转 CsA 引起的肾小管上皮细胞生长抑制,减少 CsA 中毒引起的肾小管细胞空泡变性和细胞坏死,减少间质炎症及纤维化。

而事实上,无论哪种免疫抑制方案的调整,并不能完全避免或逆转非器官移植患者肾功能的持续减退^[1]。在 ESRD 时,透析和肾移植是不得不面对的问题,心脏移植后需透析的患者其 1 年、3 年、5 年生存率分别为 76.2%、57.1% 及 28.6%,其死亡风险较非心脏移植透析患者为 2.27 倍,33.3% 的死亡原因为猝死^[13]。而相对于透析较差的预后,肾移植似乎是较好的选择。Lonze^[14]等统计了 568 例心脏移植后再接受肾移植的患者,其肾移植的时间为心脏移植后 100.3 个月,相较于单纯肾移植的患者,肾移植物的存活率稍低: 61% vs. 73.8%;而相较于透析患者,其死亡风险降低了 43%。

应该指出的是,本研究中的方案一和方案二并不是随机分组,而是考虑患者的依从性和经济条件等因素;患者对免疫抑制剂和保肾药物的敏感度的个体化差异以及其他一些轻微的不良事件未予讨论;另外患者利尿剂的应用剂量和尿量的情况比较复杂,且并不与 Scr 和 GFR 完全相关,故未予研究。

本研究认为,对心脏移植术后出现肾功能不全的患者,低剂量的 CNi 或替换为 SLR 可改善肾功能,但相应排斥反应和代谢并发症的风险会加大,免疫抑制方案的调整仍须谨慎,并考虑个体情况和加强监测。

参考文献

- [1] Akinlolu O, Philip H, Friedrich P, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*, 2003, 349: 931-940.
- [2] Henrik E, Helio T, Alper D, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2562-2575.
- [3] Groetzer J, Kaczmarek I, Schulz U, et al. Mycophenolate and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression improves renal function better than calcineurin inhibitor-reduction in late cardiac transplant recipients with chronic renal failure. *Transplant* 2009, 87: 726-733.
- [4] Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report—2011. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30: 1071-1132.
- [5] Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, et al. Multi centre trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation*, 2001, 71: 1282-1287.
- [6] Rubel JR, Milford EL, McKay DB, et al. Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23: 289-300.
- [7] Van Gelder T, Balk AH, Zietse R, et al. Renal insufficiency after heart transplantation: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13: 2322-2326.
- [8] Lyster H, Leaver N, Hamour I, et al. Transfer from ciclosporin to mycophenolate-sirolimus immunosuppression for chronic renal disease after heart transplantation: safety and efficacy of two regimens. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 3872-3875.
- [9] Demirjian S, Stephany B, Abu Romeh IS, et al. Conversion to sirolimus with calcineurin inhibitor elimination vs. dose minimization and renal outcome in heart and lung transplant recipients. *Clin Transplant*, 2009, 23: 351-360.
- [10] Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation* 2010, 89: 864-872.
- [11] Pallet N, Thervet E, Legendre C, et al. Sirolimus early graft nephrotoxicity: clinical and experimental data. *Curr Drug Saf*, 2006, 2: 179-187.
- [12] 郭啸华,刘志红,黄海东,等. 百令及其提取液对大鼠环孢素 A 肾毒性的防治作用. *肾脏病与透析肾移植杂志*. 2003, 12: 322-324.
- [13] Emmanuel V, Pascale B, Laurent S, et al. Poor prognosis of heart transplant patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22: 1383-1389.
- [14] Lonze BE, Warren DS, Stewart ZA, et al. Kidney transplantation in previous heart or lung recipients. *Am J Transplant*, 2009, 9: 578-585.