肝移植患者术后他克莫司血药浓度及肝肾功能的探讨

潘 慧，石晨阳，范国荣，唐原君*
（上海市第一人民医院临床药学科，上海 200080）

摘要：目的 探讨肝移植术后患者他克莫司的血药浓度分布及肝肾功能情况。**方法** 回顾性收集2015年9月至2019年10月于上海市第一人民医院行原位肝移植术后应用他克莫司治疗的66例患者临床资料，以及不同时期的他克莫司血药谷浓度及肝肾功能。**结果** 66例患者30 d内他克莫司平均血药浓度（7.39±3.18）ng/ml，39%的患者血药浓度在6～10 ng/ml；90 d平均血药浓度为（6.32±3.09）ng/ml，58%的患者血药浓度在4～8 ng/ml；180 d平均血药浓度为（6.43±3.03）ng/ml，55%的患者血药浓度在4～8 ng/ml，均低于国内指南参考浓度；66例移植患者术后30 d内谷丙转氨酶和谷草转氨酶均恢复正常，术后180 d基本保持在正常范围内，与术前相比无统计学差异；肌酐（serum creatinine，Scr）在术后30 d内恢复，但180 d Scr明显高于术前，且差异有统计学意义（$P<0.05$）。他克莫司组的180 d Scr与术前相比，差异有统计学意义（$P<0.05$）；他克莫司＋西罗莫司组的180 d Scr与术前无差异。**结论** 肝移植术后患者维持较低他克莫司有效浓度，既可发挥抗排异疗效，又不易引起不良反应；长期使用他克莫司易对肾脏蓄积性损伤。

关键词：他克莫司；血药浓度；肝移植
中图分类号：R969.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）01-0066-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.01.011

Study on tacrolimus concentration and liver and kidney function after liver transplantation

PAN Hui, SHI Chenyang, FAN Guorong, TANG Yuanjun*
（*Department of Clinical Pharmacy, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the distribution of blood concentration and liver and kidney function of tacrolimus in patients after liver transplantation. ***Methods*** The clinical data of 66 patients who underwent orthotopic liver transplantation in Shanghai General Hospital from September 2015 to October 2019 and were treated with tacrolimus regimen were retrospecticely collected, as well as the blood trough concentration of tacrolimus and liver and kidney function at different periods. ***Results*** The average blood concentration of tacrolimus in 66 patients whthin 30 days was（7.39±3.18）ng/ml, and 39% of patients had a blood concentration of 6—10 ng/ml. The average blood concentration in 90 days was（6.32±3.09）ng/ml, and 58% of patients had blood concentration was 4—8 ng/ml. The average blood concentration in 180 days was（6.43±3.03）ng/ml, and 55% of patients had blood concentration was 4—8 ng/ml, which was lower than the reference concentration of domestic guidelines. The alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in 66 patients gradually decreased to normal levels within 30 days after surgery, and remained basically within the normal range at 180 days after surgery, with no statistically significant difference compared with that before surgery. Serum creatinine（Scr）recovered within 30 days after surgery, but at D180 Scr was significantly higher than that before surgery, with statistical difference（$P<0.05$）. In tacrolimus group, Scr was significantly different from that before operation at D180（$P<0.05$）. In tacrolimus＋sirolimus group, Scr did not differ from that before surgery at D180. ***Conclusion*** Low tacrolimus effective concentration after liver transplantation can exert anti-rejection therapy and not cause adverse reactions. Long-term use of tacrolimus is associated with cumulative renal injury.

Key words: tacrolimus; blood drug concentration monitoring; liver transplantation

收稿日期：2022-04-10
作者简介：潘慧，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：唐原君，主管药师，研究方向：药物分析。
基金项目：国家自然科学基金项目（81902395）

作为一种新型钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor，CNI），他克莫司现已成为肝移植术后抗排异治疗的一线用药，其能更有效地减少急性排斥反应，提高移植物存活率及受体生存率[1]。但他克莫司生物利用度仅为 20% ～ 25%[2]，治疗窗窄且个体差异大；其具有肾脏毒性，移植后 10 年慢性肾脏病的发病率高达 28%，死亡率增加 4 倍。如何通过长期使用最小维持剂量来减少不良反应并同时起到抗排异作用仍然是一个挑战。

本研究搜集 2015 年 9 月至 2019 年 10 月在我院行肝移植术后应用他克莫司的患者资料，包括术后 30、90 和 180 d 的他克莫司浓度，肝功能谷丙转氨酶（alanine amiotransferase，ALT）、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）及肾功能肌酐（serum creatinine，Scr）指标，回顾性分析他克莫司血药浓度的分布、用药疗效、术后肝肾功能指标长期变化趋势，探讨他克莫司使用的疗效及安全性，为临床他克莫司的合理应用、安全性及有效性提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2015 年 9 月至 2019 年 10 月在我院行原位肝移植术的患者 85 例，排除术后未使用他克莫司及术后 30 d 内死亡患者，经过筛查后入选 66 例。根据术后免疫治疗方案不同，分为他克莫司组（45 例）和他克莫司＋西罗莫司组（21 例）。

1.2 免疫抑制方案

患者均在肝移植术中及移植后 D4 接受巴利昔单抗 20 mg 抗体诱导治疗，术后 24 h 内给予他克莫司（商品名：普乐可复，0.5 mg，0E2277A、0E2280A、0E2276A、0E2272A；1 mg，1E2260B、1E2660A、1E2652A、1E2644A，安斯泰来制药）＋吗替麦考酚酯（商品名：骁悉，0.5 g，SH2428、SH2425、SH2421、SH2418，上海罗氏制药公司）＋肾上腺皮质激素的三联抗排异方案治疗。具体为：口服吗替麦考酚酯 500 mg/d 及他克莫司 0.075 ～ 0.15 mg/（kg·d），分 2 次服用（早晨和晚上），手术当天及术后 D1 至 D5 分别静脉输入甲泼尼龙 500、500、240、200、160 及 120 mg，后给予醋酸泼尼松片 20 mg/d，后逐渐停用。

1.3 血样的采集与检测

检测他克莫司的血药谷浓度，即每次采血当天早晨服用他克莫司前，抽取患者静脉血，置 EDTA 管内送检。本研究全部血样均采用雅培 i1000 仪器完成检测。

1.4 研究方法

通过查阅我院医院信息系统（Hospital Information System，HIS）及实验室信息管理系统（Laboratory Information Management System，LIS），追溯记录肝移植受者术前及术后 30、90 及 180 d 他克莫司血药浓度，以及相关生化指标 ALT、AST 及 Scr。对所有数据及患者资料通过 Excel 记录，形成数据库，采用 GraphPad Prism 5 统计学软件分析，符合正态分布的计量资料和等级资料采用（$\bar{x}\pm s$）描述，不符合正态分布则采用中位数和四分位间距描述。组间比较符合正态分布的采用配对样本 t 检验，不符合正态分布则采用 Wilcoxon 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝移植受者情况

本研究共入选 66 例，其中男性受者 51 例（77%），女性受者 15 例（23%）；40 ～ 50 岁有 19 例，占 29%，51 ～ 60 岁有 33 例，占 50%，平均年龄（51.55±7.73）岁。66 例患者的原发病中前 3 位分别为乙肝肝硬化（29%）、乙肝肝硬化伴肝癌（24%）、肝癌（21%），具体见表 1、2。

2.2 他克莫司血药浓度分布

本研究共搜集 66 例患者血药浓度监测次数 1 117 次，其中 30 d 内监测次数为 1 016 次，详情见图 1。可见，本研究肝移植术后 30 d 内他克莫司平均血药浓度为（7.39±3.18）ng/ml，其中 39% 的患者血药浓度为 6 ～ 10 ng/ml；术后 90 d 他克莫司平均

表 1 肝移植受者原发病分布表

Table 1 Distribution of primary disease in liver transplant recipients

原发病分布	例数	占比/%
乙肝后肝硬化	19	28.79
乙肝肝硬化伴肝癌	16	24.24
肝癌	14	21.21
自身免疫性肝病	6	9.09
其他肝硬化	8	12.12
多囊肝	1	1.52
肝胆管腺癌	1	1.52
重症肝炎	1	1.52

血药浓度为（6.32±3.09）ng/ml，其中 58% 的患者血药浓度为 4 ～ 8 ng/ml；术后 180 d 他克莫司平均血药浓度为（6.43±3.03）ng/ml，其中 55% 的患者血药浓度为 4 ～ 8 ng/ml。

在长期随访过程中，分别有 13 例患者在 30 d 内、3 例患者在 60 ～ 90 d 内及 5 例患者在 90 ～ 180 d 内均更改抗排异方案为他克莫司＋西罗莫司。这 21 例患者中，原发病为癌症相关疾病者占 66.7%，包括 8 例乙肝肝硬化伴肝癌、5 例肝癌及 1 例肝胆管腺癌；另有乙肝肝硬化患者 5 例，以及自身免疫性肝炎和多囊肝患者各 1 例。

2.3 患者肝肾功能情况

本研究中 66 例移植受者术前肝功能指标 ALT 和 AST 分别为 33.15（22.88, 44.03）及 46.0（33.5, 69.0）U/L，术后 30 d 内，两者逐渐下降至正常水平，且在服用免疫抑制剂后的 180 d 内，ALT 和 AST 基本保持在正常范围。他克莫司＋西罗莫司组相较于他克莫司组，部分 ALT 及 AST 指标值更低，但无统计学差异，详见图 2 及表 2。

本研究中，66 例移植受者术前 Scr 值为 64.0（55.0, 73.5）μmol/L，术后 30、90 及 180 d，Scr 值则分别为（64.21±24.60）、71.0（56.5，86.55）及 70.0（60.0，90.0）μmol/L。与术前相比，180 d 的 Scr

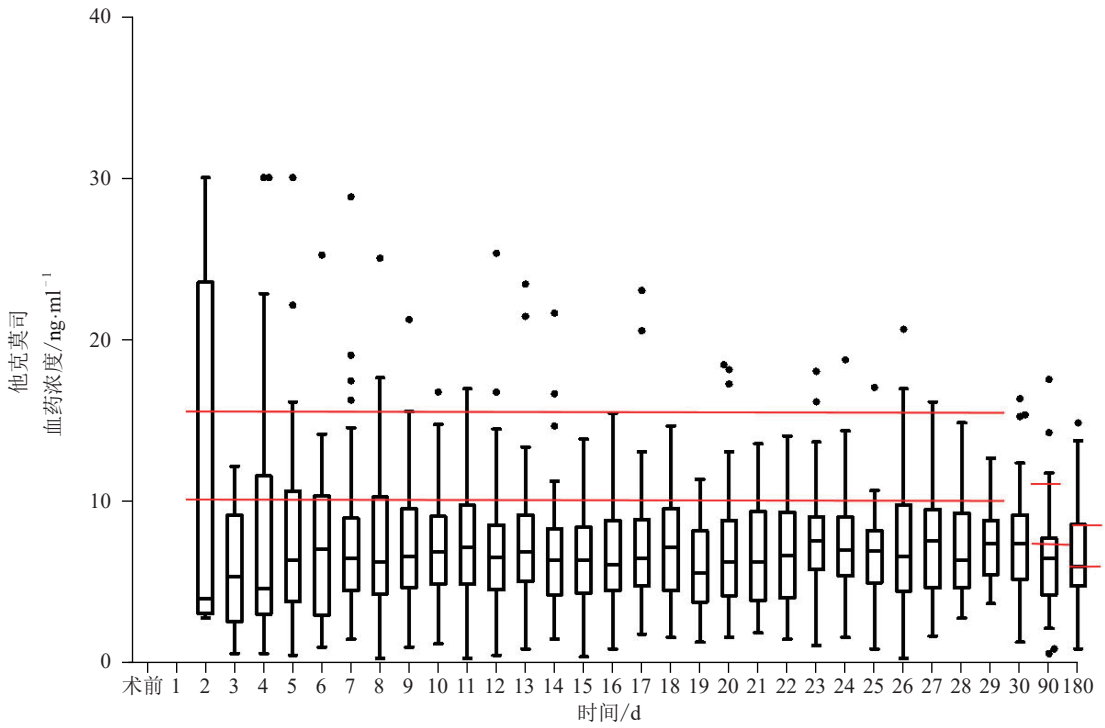


图 1 他克莫司血药浓度各时间点的分布情况

Figure 1 Distribution of tacrolimus blood concentration at various stages

明显高于术前值（P = 0.013），30 d（P = 0.530）及 90 d（P = 0.214）的 Scr 与术前相比差异无统计学意义。他克莫司＋西罗莫司组相较他克莫司组，各阶段的 Scr 值无差异。与术前 Scr 值相比，他克莫司组 180 d 的 Scr 值明显更高（P = 0.021），30 d（P = 0.338）及 90 d（P = 0.467）的差异无统计学意义；他克莫司＋西罗莫司组各阶段 Scr 与术前相比，差异均无统计学意义（P > 0.05）。具体情况见图 2 及表 2。

3 讨论

我国由乙肝病毒造成的肝脏疾病基数较大。本研究纳入的 66 例患者中，35 例肝移植受者的原发病是乙肝相关性肝病，占 53%，而这其中只有 2 例女性。有研究[3—6]指出，乙肝在男性中发病率比女性高，与本研究一致，这种性别上的差异可能与自身免疫及体内类固醇激素的水平等因素有关。

参考《他克莫司在临床肝移植中的应用指南》[7]：

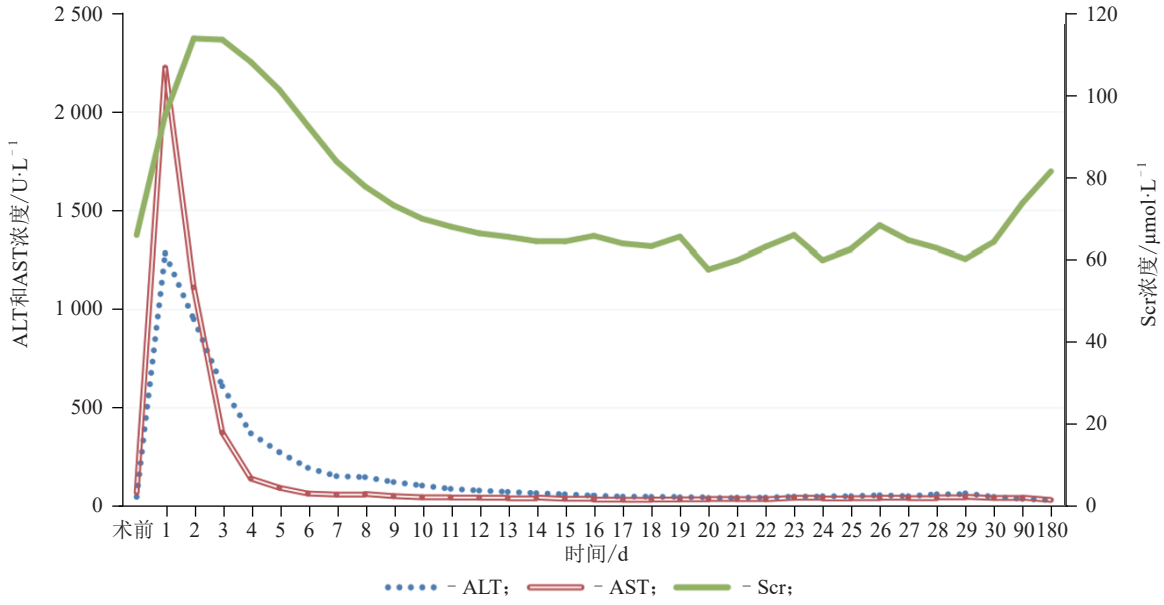


图 2　66 例肝移植受者 180 d 内肝肾功能情况

Figure 2　Liver and kidney function in 66 liver transplant recipients within 180 d

表 2　66 例肝移植受者单用他克莫司或联合西罗莫司治疗的肝肾功能情况

Table 2　Liver and kidney function of 66 liver transplantation recipients treated with tacrolimus alone or with sirolimus

	指标	术前	术后30 d	术后90 d	术后180 d
66例患者	ALT/U·L^{-1}	33.15（22.88, 44.03）	31.25（14.13, 58.93）	24.60（16.90, 44.85）	22.70（16.30, 38.0）
	AST/U·L^{-1}	46.0（33.5, 69.0）	27.3（18.5, 42.05）	25.01（20.15, 43.6）	22.9（19.16, 29.6）
	Scr/μmol·L^{-1}	64.0（55.0, 73.5）	64.21±24.60	71.0（56.5, 86.55）	70.0（60.0, 90.0）*
他克莫司组（n=45）	ALT/U·L^{-1}	33, 4（26.03, 46.28）	35.8（15.78, 65.6）	25.8（16.9, 43.55）	23.45（17.38, 34.48）
	AST/U·L^{-1}	48.0（32.75, 72.45）	27.35（18.09, 52.80）	23.8（19.29, 45.5）	23.0（20.17, 30.35）
	Scr/μmol·L^{-1}	68.9±19.73	65.6±24.12	74.0（56.95, 89.5）	75.5（64.0, 25.97）*
他克莫司＋西罗莫司组（n=21）	ALT/U·L^{-1}	36.15±20.8	30.19±19.50	30.33±16.18	26.47±15.1
	AST/U·L^{-1}	45.65（34.55, 56.18）	27.10（19.85, 31.95）	25.40（21.80, 32.68）	22.70（18.20, 28.0）
	Scr/μmol·L^{-1}	58.35±18.04	61.06±26.05	68.45±20.62	68.46±19.5

注：* 与术前相比，P < 0.05

Note: *vs before operation, P < 0.05

移植后的第 1 个月，他克莫司谷浓度应维持在 10 ～ 15 ng/ml，第 2、3 个月谷浓度维持在 7 ～ 11 ng/ml，3 个月以后维持在 5.0 ～ 8.0 ng/ml。本研究肝移植术后 30 d 内他克莫司平均血药浓度为 (7.39±3.18) ng/ml，血药浓度达标率为 14%，其中 39% 的患者血药浓度落在 6 ～ 10 ng/ml；术后 90 d 为 (6.32±3.09) ng/ml，达标率为 33%，其中 58% 的患者血药浓度落在 4 ～ 8 ng/ml；术后 180 d 为 (6.43±3.03) ng/ml，达标率为 40%，其中 55% 的患者血药浓度落在 4 ～ 8 ng/ml。他克莫司血药浓度偏低，主要考虑以下几个因素。

首先，早期使用免疫诱导治疗来实现 CNI 的最小化。移植早期，较高水平的他克莫司暴露易造成肝癌复发 [8] 及肾功能损害 [9—10]，甚至死亡 [11]。本研究中，移植受者在移植术中及移植后 4 d 均使用巴利昔单抗 20 mg 进行抗体诱导治疗，术后 24 h 内开始以他克莫司主导的免疫治疗方案进行治疗。有研究表明，通过两剂巴利昔单抗的诱导，他克莫司推迟 1 周使用，临床无论是成人肝移植还是儿童肝移植都可改善受者移植后的肾功能，且不增加其他并发症 [12—14]。

其次，部分患者联合西罗莫司治疗。本研究各阶段中，有 32%(21 例) 的患者在他克莫司的基础上联用西罗莫司，其中 13 例早在术后 30 d 已联用。在这 21 例联用患者中，62% 移植受者的原发病为乙肝肝硬化伴肝癌 (8 例) 及肝癌 (5 例)。为减少肿瘤复发，对于接受肝移植的原发性肝癌患者，首选治疗及术后早期 CNI 最小化暴露 [15]。西罗莫司是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin，mTOR) 的靶向抑制剂，具有免疫抑制和抗肿瘤作用。mTOR 抑制剂具有潜在的抗肿瘤作用，对肿瘤干细胞的自我更新、肿瘤细胞的生长或增殖，以及对肿瘤血管生成均具有抑制作用，这使 mTOR 抑制剂成为肝癌移植患者潜在的免疫抑制选择。近期 2 项 meta 分析 [16—17] 表明，使用西罗莫司的肝移植受者肝细胞癌的复发率和总死亡率均较低。

最后，肝脏免疫耐受。肝脏由于本身具有独特的免疫学微环境，相对于其他实体器官移植，只需较低剂量的免疫抑制剂就可有效抑制排斥反应，因此肝脏被称为免疫豁免器官，也最容易实现免疫耐受 [18]。多个移植中心一直在探索肝移植术后他克莫司最低有效剂量。2018 年，COMMIT 专家组发布共识 [19]，指出在肝移植受者中，术后 1 个月内应维持在 6 ～ 10 ng/ml，1 个月后维持在 4 ～ 8 ng/ml。2019 年有共识报告也指出，当他克莫司与麦考酚酸盐和皮质类固醇合用时，他克莫司可在移植后的前 4 周内目标谷浓度 6 ～ 10 ng/ml，随后目标谷浓度为 5 ～ 8 ng/ml [20]。本研究在术后 30 d 内他克莫司的平均血药浓度为 7.19 ng/ml，90 d 为 6.32 ng/ml，180 d 为 6.43 ng/ml，均低于国内指南参考浓度，但移植患者术后 30、90 及 180 d 的 AST 和 ALT 均已恢复至正常水平，且 Scr 在正常范围内，说明他克莫司血药浓度虽未达到国内参考指南，但已产生有效抗排斥作用，移植受者的肝功能恢复良好，并未出现由于他克莫司浓度不够而导致的免疫抑制不足，或者肝肾功能损害的情况。

多项研究显示，患者的肾功能在肝移植术后逐渐下降 [21—26]。由于长期使用 CNI 可使肾动脉变性、肾动脉血管壁增厚及管腔变窄，造成肾小球硬化和萎缩、间质纤维化，最终使肾脏功能衰竭 [27]。本研究中，66 例患者术后 30、90 d 的 Scr 与术前 Scr 相比，差异无统计学意义，而 180 d 的 Scr 明显升高，且与术前相比差异有统计学意义，表明应用他克莫司在短期内对肾脏没有显著影响，但是随着时间的推移，维持在低剂量水平也可在体内蓄积，对肾脏造成损伤。无论是 CNI 的环孢素还是他克莫司，引起术后肾功能损害的原因主要是：移植术后早期偏高的谷浓度，以及术后长期剂量在体内的慢慢累积，这些危险因素易造成患者晚期严重肾功能不全 [23,28]。值得关注的是，由于他克莫司需经肝药酶 P450 代谢，在移植术后早期，患者肝功能尚未恢复，过高剂量的药物易在体内蓄积，造成血药浓度升高，进一步损伤肾功能。

作为一种新型的免疫抑制剂，尽管西罗莫司在肝脏及胃肠道代谢，依赖于细胞色素 P450，胃肠道可代谢 91%，2% 依赖皮肤代谢，因此对肾脏造成的影响小。在预防移植物排斥反应方面作用强大，与 CNI 相当，但无神经毒性、肾毒性和糖尿病发生，且能够缓解 CNI 造成的肾损伤，使其有可能替代 CNI [29]。西罗莫司没有保护肾脏作用，但转换或联用西罗莫司，可减少 50% 他克莫司暴露，有助于改善肾功能 [30—31]。本研究中，他克莫司＋西罗莫司组术后 30、90 及 180 d 的 Scr，与术前相比差异均无统计学意义，他克莫司组在术后 180 d 的 Scr 与术前差异有统计学意义；且同阶段的 Scr，他克莫司组均比他克莫司＋西罗莫司组高，说明确实联用起到降低 Scr 的作用，保护肾功能。主要考虑他克莫司和西罗莫司分别对应抗排异作用的两个作用靶点，两者联用后不仅产生协同抗排异作用，还可通过减少他克莫司的暴露，来减轻其肾毒性，提高疗效。但需要注意的是，西罗莫司治疗窗较窄，后续也需监测药物浓度来观察疗效，同时降低不良反应 [32]。

4 结论

综上所述，肝移植术后维持他克莫司较低有效浓度，既可发挥抗排异作用，亦能保护肝肾功能，减少相关不良反应。因他克莫司对肾脏的损伤可日积月累，故在日常随访中，也应该加强患者血清肌酐、尿常规等检查，尽早发现可能已经存在的损伤。此外，值得思考的是，目前中国指南推荐浓度范围是否偏高。笔者将开展更进一步的跟踪随访，探索他克莫司最低有效浓度，完善研究结论。

参考文献：

[1] Haddad EM, Mcalister VC, Renouf E, *et al*. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 2006(4): CD005161.

[2] Gu J, Zhang CY, Liy Z. The approach of tacrolimus therapeutic durgmonitoring[J]. Chin Pharm J, 2007, 42(1): 6-9.

[3] 张文钦. 1994—2005年汕头市濠江区乙型肝炎流行特征分析[J]. 预防医学情报杂志, 2007, 23(1): 98-99.

[4] 吴隽, 刘丹, 贾秀岩. 大连市病毒性乙型肝炎的流行现状及预防对策[J]. 中国自然医学杂志, 2007, 9(6): 502-505.

[5] 苏小可, 姚令辉, 匡旭中. 湖南郴州市1992～2006年乙肝流行特征分析[J]. 中国热带医学, 2008, 8(2): 293-295.

[6] 吴金菊, 叶临湘, 马尔健, 等. 合肥市1997～2005年病毒性肝炎流行病学分析[J]. 疾病控制杂志, 2007, 11(2): 137-139.

[7] 中华医学会器官移植学分会. 他克莫司在临床肝移植中的应用指南[J]. 临床肝胆病, 2015, 31(9): 1372-1374.

[8] Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation[J]. Transplantation, 1996, 62(7): 920-926.

[9] Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, *et al*. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Transplant, 2012, 12(10): 2797-2814.

[10] Ojo AO, Held PJ, Port FK, *et al*. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ[J]. N Engl J Med, 2003, 349(10): 931-940.

[11] Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, *et al*. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2013, 59(6): 1193-1199.

[12] Lin CC, Chuang FR, Lee CH, *et al*. The renalsparing efficacy of basiliximab in adult living donor liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2005, 11(10): 1258-1264.

[13] Mouzaki M, Yap J, Avinashi V, *et al*. Basiliximab with delayed introduction of calcineurin inhibitors as a renal-sparing protocol following liver transplantation in children with renal impairment[J]. Pediatr Transplant, 2013, 17(8): 751-756.

[14] Martín-Mateos RM, Graus J, Albillos A, *et al*. Initial immunosuppression with or without basiliximab, a comparative study[J]. Transplant Proc, 2012, 44(9): 2570-2572.

[15] Duvoux C, Toso C. mTOR inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation[J]. Transplant Rev(Orlando), 2015, 29(3): 168-174.

[16] Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis:recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(4): 411-419.

[17] Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, *et al*. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular

carcinoma[J]. J Hepatol, 2013, 59(6): 1193-1199.

[18] Perrella A, Esposito C, Amato G, *et al*. Antifungal prophylaxis with liposomal amphotericin B and caspofungin in high-risk patients after liver transplantation: impact on fungal infections and immune system[J]. Infect Dis(Lond), 2016, 48(2): 161-166.

[19] COMMIT共识: 肾移植和肝移植中可调控风险因素长期管理的建议[J]. 中华器官移植杂志, 2018, (2): 128.

[20] Brunet M, van Gelder T, Asberg A, *et al*. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report[J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(3): 261-307.

[21] U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus(FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation[J]. N Engl J Med, 1994, 331(17): 1110-1115.

[22] Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G, *et al*. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506[J]. Transplantation, 1994, 58(2): 170-178.

[23] Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, *et al*. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis[J]. Transplantation 1998, 66(1): 59-66.

[24] Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, *et al*. End-stage renal disease(ESRD) after orthotopic liver transplantation(OLTX) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment[J]. Transplantation, 2001, 72(12): 1934-1939.

[25] Iwatsuki S, Esquivel CO, Klintmalm GB, *et al*. Nephrotoxicity of cyclosporine in liver transplantation[J]. Transplant Proc, 1985, 17(4 Suppl 1): 191-195.

[26] de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 35(2): 333-346.

[27] Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, *et al*. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018, 29(6): 1376-1385.

[28] Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, *et al*. Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil[J]. Transplantation, 2000, 69(9): 1886-1890.

[29] Murgia MG, Jordan S, Kahan BD. The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients[J]. Kidney Int, 1996, 49(1): 209-216.

[30] Sayin B, Karakayali H, Colak T, *et al*. Conversion to sirolimus for chronic allograft nephropathy and calcineurin inhibitor toxicity and the adverse effects of sirolimus after conversion[J]. Transplant Proc, 2009, 41(7): 2789-2793.

[31] 林俊, 唐雅望, 杜林栋, 等. 西罗莫司替代钙调素抑制剂在慢性移植肾功能减退患者中使用的临床观察[J]. 中华外科杂志, 2008, 46(1): 70-71.

[32] 徐志强, 万有贵, 陈博, 等. 西罗莫司在肾移植受者中的转换治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(5): 810-812.

(编辑：刘玲玲)