

肾移植术后环孢素 A 诱导牙龈增生的临床因素及血清亲环素浓度分析

姜 蕾^{1△}, 高明津^{1△}, 赵 婧¹, 赵舒薇^{2*}, 赵云富^{1*}

1. 第二军医大学长征医院口腔科, 上海 200003

2. 第二军医大学长征医院耳鼻咽喉科, 上海 200003

[摘要] **目的** 分析服用环孢素 A(CsA)的肾移植患者相关临床因素与牙龈增生(GO)程度的关系,初步探讨血清亲环素(CyPA)浓度与 CsA 诱导的牙龈增生(CIGO)的关系。**方法** 本研究以 65 例用 CsA 为主要免疫抑制剂抗排斥患者为研究对象,经牙龈增生指数(GOD)评价后将患者分为牙龈增生组(GO⁺)和牙龈无增生组(GO⁻)。比较两组患者年龄、性别、服药时间、服药剂量、血清 CsA 和 CyPA 服药浓度、尿素、肌酐、牙龈评价之间的差异,观察血清 CyPA 浓度与 CIGO 发生及严重程度的关系。**结果** GO(GOI≥30)发生率为 21.54%(14/65)。GO⁺组和 GO⁻组间年龄、性别、服药时间、尿素、肌酐、服药剂量和血清 CsA 浓度差异均无统计学意义。GO⁺组血清 CyPA 浓度低于 GO⁻组[0.23(0.16~0.30) ng/mL vs 0.34(0.22~0.54) ng/mL, $P=0.04$];血清 CyPA 浓度与 GO 严重程度呈负相关($r=-0.264$, $P=0.03$),但与 CsA 服药剂量和其血清浓度无关($r=-0.014$, $P=0.91$; $r=0.012$, $P=0.93$);牙龈评价结果:GO⁺组的菌斑指数和龈乳头出血指数均高于 GO⁻组($1.41±0.27$ vs $1.15±0.34$, $P=0.01$; $0.49±0.30$ vs $0.25±0.11$, $P=0.01$)。**结论** CIGO 的发生可能是局部因素与系统因素共同作用的结果;血清 CyPA 浓度可能是独立于 CsA 服药剂量和血药浓度之外的 CIGO 风险因素,对其进行检测有助于临床医师预判 GO 的发生。

[关键词] 牙龈增生;环孢素;亲环素 A;肾移植

[中图分类号] R 781.4

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2013)05-0515-06

Clinical factors of cyclosporine A-induced gingival overgrowth and serum cyclophilin A in renal transplant recipients

JIANG Lei^{1△}, GAO Ming-jin^{1△}, ZHAO Jing¹, ZHAO Shu-wei^{2*}, ZHAO Yun-fu^{1*}

1. Department of Stomatology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Otorhinolaryngology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the clinical factors of renal transplant recipients medicated with cyclosporine A (CsA) and gingival overgrowth (GO), so as to evaluate the association of serum cyclophilin A (CyPA) with CsA-induced GO. **Methods** Totally 65 renal transplant recipients were enrolled in this study. The degrees of GO were evaluated using gingival overgrowth index (GOD) and the patients were subsequently grouped into overgrowth (GO⁺) and non-overgrowth (GO⁻). The age, gender, medication duration, dosage of immunosuppressive agents, serum concentrations of CsA and CyPA, creatinine, ureal and gingival assessments were compared between the two groups. The possible correlation between CyPA level and the development and severity of CsA-induced GO was also identified. **Results** The number of GO⁺ subjects (GOI≥30) was 14 (21.54%) in the present patients. There were no significant differences in age, gender and medication duration, dosage of immunosuppressive agents, serum concentration of CsA, serum creatinine or ureal level between the two groups. Serum CyPA level in GO⁺ group was significantly lower than that in GO⁻ group (0.23 [0.16-0.30] ng/mL vs 0.34 [0.22-0.54] ng/mL, $P=0.04$). Serum CyPA concentration was negatively correlated with GO degree ($r=-0.264$, $P=0.03$), and was not correlated with dosage or concentration of CsA ($r=-0.014$, $P=0.91$; $r=0.012$, $P=0.93$). In addition, the patients with GO presented a significantly high plaque index and papilla bleeding index than those without GO ($1.41±0.27$ vs $1.15±0.34$, $P=0.01$; $0.49±0.30$ vs $0.25±0.11$, $P=0.01$). **Conclusion** Development of CsA-induced GO may be due to a co-work of both local and system factors; serum CyPA level might be an risk factor for CsA-induced GO independent to dosage

[收稿日期] 2012-12-31 **[接受日期]** 2013-04-02

[基金项目] 国家自然科学基金(81170966). Supported by National Natural Science Foundation of China (81170966).

[作者简介] 姜 蕾, 博士生. E-mail: ajianglei@yeah.net; 高明津, 主治医师. E-mail: gxmjg@aliyun.com

△共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-81885941, E-mail: zyf1818@126.com; Tel: 021-81885964, E-mail: zhaoshw1@aliyun.com

and serum level of CsA, which may help to detect GO in clinic.

[Key words] gingival hyperplasia; cyclosporine; cyclophilin A; kidney transplantation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(5): 515-520]

环孢素 A(cyclosporine A, CsA)是一种从真菌多孔木霉素中提取的环状多肽,自 1972 年被发现以来,已作为有效的免疫抑制剂广泛应用于器官移植后的抗排斥反应^[1]。CsA 在细胞内与其受体亲环素 A(cyclophilin A, CyPA)结合,形成 CsA-CyPA 复合物,特异性发挥 T 细胞的免疫抑制作用^[2]。CsA 的临床应用显著提高了器官移植的成功率,然而其不良反应也逐步显现:牙龈增生(gingival overgrowth, GO)是其在口腔内最常见的不良反应,增生的牙龈不仅影响美观和咀嚼功能,龈袋内大量积聚的菌斑还增加了免疫功能低下患者系统感染的风险,甚至造成严重的并发症^[1]。

CsA 诱导的牙龈增生(CsA-induced gingival overgrowth, CIGO)在组织病理学上表现为上皮细胞增生、细胞外基质堆积和炎细胞浸润^[1]。其具体发病机制尚不明确,局部、系统及遗传易感因素均可能与发病有关,国内外学者对此进行了大量的基础和临床研究^[3-5],但至今仍不明确为何有些个体发病,而有些个体则不受影响。因此寻找潜在的风险因子一直是该研究领域的热点。

CyPA 属于亲免疫素家族(immunophilins)的一员,是一种在各种细胞内大量存在的细胞溶质蛋白,约占全部胞质蛋白的 0.6%^[2,6]。近年的研究发现,CyPA 不仅是 CsA 的胞内受体,还可以在炎症或活性氧介质刺激下分泌至细胞外^[7-8],参与炎症细胞的趋化激活及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的分泌调节,CsA 能够阻断细胞外 CyPA 的作用^[8]。已有研究发现 CyPA 在系统性红斑狼疮等自身免疫病患者的外周血中异常升高,并可作为判断病情活动性的参考指标之一^[9]。有学者提出,在对器官移植者做 CsA 浓度检测的同时进行 CyPA 浓度检测,能为合理应用 CsA 并判断预后提供指导和参考^[10]。鉴于 CyPA 在细胞内外具有多种作用,尤其是其在细胞外参与了炎症反应和调节 MMP 分泌,探讨 CyPA 与 CIGO 之间的关系有望为进一步揭示 CIGO 的发病机制提供一条新的途径。

本研究以 65 例使用 CsA 为主要免疫抑制剂抗排斥的患者为研究对象,分析相关临床资料和 GO 程度的关系,重点观察 GO 患者和非 GO 患者血清 CyPA 浓度,初步探讨血清 CyPA 浓度与 CIGO 发生

及严重程度之间的关系。

1 资料和方法

1.1 病例收集 采用横断面研究方法,收集 2011 年 3 月至 2011 年 7 月在第二军医大学长征医院器官移植中心接受常规血清免疫抑制剂浓度检测的肾移植患者的临床资料。纳入标准:18 岁以上;采用三联疗法[环孢素+泼尼松(prednisone, PED)+吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)];服药时间超过 6 个月;上、下前牙均无缺失。排除标准:吸烟、牙周炎、严重牙列拥挤、口呼吸或开 者;过去 6 个月内进行过牙周治疗或 3 个月内使用过广谱抗生素的患者;同时服用钙离子拮抗剂、苯妥英钠等易导致牙龈增生药物的患者。

收集资料包括:年龄、性别、服药时间,CsA、PED 和 MMF 剂量,空腹尿素、肌酐、CsA、CyPA 血清浓度以及牙龈状况。

1.2 牙龈评价 牙龈评价内容包括:牙龈增生指数(gingival overgrowth index, GOI)、菌斑指数(plaque index, PI)和龈乳头出血指数(papilla bleeding index, PBI)。分别代表牙龈增生程度、口腔卫生状况及牙龈炎症程度。

1.2.1 GOI 和分组标准 参考 Seymour 评分法^[11],全口牙取模后灌注石膏模型,选取上下颌共 12 颗前牙的唇侧和舌(腭)侧共 20 个牙龈乳头记分,并根据结果进行后续研究。为了检验该方法的重复性和可信度,由 2 位医师分别对患者口腔内牙龈和石膏模型的情况同时进行测量记分。记分标准:根据牙龈乳头的增生程度记 0~5 分,其中垂直向 0~3 分,水平向 0~2 分。每个牙龈乳头最大值为 5 分,合计最高分为 100 分。GOI < 30 分者归入牙龈未增生组(GO⁻组),GOI ≥ 30 分者归入牙龈增生组(GO⁺组)。

1.2.2 PI 采用 Silness 和 Løe 的评分方法^[12]:检查上下颌共 12 颗前牙,每颗牙检查 4 个面,即近中颊面、正中颊面、远中颊面以及舌面。每颗牙的记分为 4 个牙面记分之总和除以 4,个人记分为受检牙记分之总和除以受检牙数。记分标准:0 分,龈缘区无菌斑;1 分,龈缘区的牙面有薄的菌斑,视诊不可见,用探针尖的侧面可刮出菌斑;2 分,在龈缘或邻面可见中等

量菌斑;3分,龈沟内或龈缘区及邻面有大量软垢。

1.2.3 PBI 采用 Saxer 和 Mühlemann 的评分方法^[13];检查上下颌共 12 颗前牙,个人记分为受检牙记分之和除以受检牙数。使用牙周探针轻探牙龈乳头并沿龈沟轻轻滑动,记分标准:0分为不出血;1分为探诊后点状出血;2分为探诊后线状或多点出血;3分为探诊后出血充满牙间乳头;4分为探诊后大量出血。

1.3 血清 CsA、CyPA 浓度的检测 所有患者空腹采外周静脉血 4 mL,其中 2 mL 常规送实验诊断科以化学发光微粒子免疫分析法(chemiluminescence microparticle immuno assay, CMIA)检测血清 CsA 浓度。另 2 mL 静脉血静置 1 h 后 3 500 r/min (离心半径为 8 cm)离心 8 min,所得的上清液转入 1.5 mL EP 管,置-80℃冰箱冻存;收集标本完成后,采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 CyPA 浓度,试剂盒购自 Abnova 公司(美国, Cat #: KA1176),最低检测浓度为 0.039 ng/mL,具体步骤按说明书操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的数据采用独立样本 *t* 检验;非正态分布数据采用中位数(上下四分位数)描述和独立样本的非参数检验。计数资料采用 Fisher 精确概率法检验。采用

Spearman 相关性检验分析牙龈增生程度与各临床指标之间的关系。对不同测量手段及不同医师测得牙龈增生评分的一致性用 Kappa 指数比较,按照可信度的常规标准,即 ≤ 0.4 表示两者一致性差,0.4~0.7 表示基本一致, ≥ 0.7 表示一致性好。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般情况 本组患者共 65 例,男性 45 例(69.23%),女性 20 例(30.77%),年龄 25~81 岁,平均(50.67±11.95)岁;移植术后 6~259 个月,平均(108.23±56.99)个月;牙龈增生者(GO⁺组)14 例,牙龈增生发生率为 21.54%,无牙龈增生者(GO⁻组)51 例(78.46%)。

2.2 临床因素与牙龈增生相关性分析 65 例临床资料统计结果(表 1)显示:年龄、性别、用药时间、尿素和肌酐值在 GO⁺组和 GO⁻组之间差异无统计学意义;CsA、PED 和 MMF 的服药剂量在两组间差异无统计学意义;GO⁺组血清 CsA 浓度与 GO⁻组差异无统计学意义($P=0.25$);GO⁺组 CyPA 血清浓度低于 GO⁻组,差异有统计学意义($P=0.04$);牙龈评价结果显示:GO⁺组 PI 和 PBI 均高于 GO⁻组,差异有统计学意义(P 均=0.01)。

表 1 65 例肾移植术后牙龈增生组与无牙龈增生组临床资料统计

Tab 1 Clinical data of 65 renal recipients with and without gingival overgrowth (GO)

Variable	GO ⁻ (N=51)	GO ⁺ (N=14)	P value
Age median (P25-P75) (year)	53.35(41.44-58.04)	51.49(43.13-60.04)	0.58 ^a
Gender (male/female) n/n	36/15	9/5	0.75 ^b
Medication duration median (P25-P75) t/month	9.01(7.10-12.05)	7.34(5.77-10.98)	0.31 ^a
Daily dosage of CsA $\bar{x} \pm s$, $\omega_B / (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1})$	4.05±0.97	3.85±0.91	0.48 ^c
Daily dosage of PED median (P25-P75) m/mg	10.00(10.00-12.50)	10.00(7.50-10.00)	0.18 ^a
Daily dosage of MMF median (P25-P75) m/g	0.25(0.25-0.375)	0.25(0.00-0.375)	0.22 ^a
Ureal level $\bar{x} \pm s$, $c_B / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	8.55±2.82	7.49±3.52	0.23 ^c
Creatinine level $\bar{x} \pm s$, $c_B / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	114.35±33.22	97.73±33.00	0.10 ^c
CsA serum level $\bar{x} \pm s$, $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	124.31±55.87	142.25±28.42	0.25 ^c
CyPA serum level median (P25-P75) $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	0.34(0.22-0.54)	0.23(0.16-0.30)	0.04 ^a
PI $\bar{x} \pm s$	1.15±0.34	1.41±0.27	0.01 ^c
PBI $\bar{x} \pm s$	0.25±0.11	0.49±0.30	0.01 ^c

^a: Wilcoxon rank sum test; ^b: Fisher's Exact test; ^c: Independent-sample *t* test. CsA: Cyclosporine A; PED: Prednisone; MMF: Mycophenolate mofetil; PI: Plaque index; PBI: Papilla bleeding index

Spearman 相关性检验发现:GO 的严重程度与血清 CyPA 浓度呈负相关($r=-0.264$, $P=0.03$),

即血清 CyPA 浓度越低,GO 程度越严重;但血清 CyPA 浓度与 CsA 服药剂量和其血清浓度均不相关

($r = -0.014, P = 0.91; r = 0.012, P = 0.93$); PI、PBI 与 GO 严重程度呈正相关($r = 0.299, P = 0.02; r = 0.325, P = 0.01$)。

2.3 GOI 评分的一致性检验 由表 2、表 3 可见:

石膏模型与口腔内测量的 GOI 一致性好(Kappa = 0.752),不同医师的测量结果一致性好(Kappa = 0.767)。

表 2 石膏模型和口内评分的牙龈增生指数的一致性比较

Tab 2 Comparison of gingival overgrowth indices (GOI) between plaster models and intraoral evaluation

Evaluation of plaster models (GOI score)	Intraoral evaluation (GOI score)				Total
	<1	1-29	30-59	≥60	
<1	31	6	0	0	37
1-29	3	11	0	0	14
30-59	0	0	9	0	9
≥60	0	0	1	4	5
Total	34	17	10	4	65

Kappa=0.752

表 3 不同医师牙龈增生评分的一致性比较

Tab 3 Comparison of gingival overgrowth indices (GOI) between different examiners

Examiner B (GOI score)	Examiner A (GOI score)				Total
	<1	1-29	30-59	≥60	
<1	35	2	0	0	37
1-29	4	10	0	0	14
30-59	0	0	7	2	9
≥60	0	0	1	4	5
Total	39	12	8	6	65

Kappa=0.767

3 讨论

CsA 除了用于器官移植的抗排斥反应,近年来也用于治疗再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜等多种难治性自身免疫性疾病^[14]。文献报道 CIGO 发病率在 25%~70%不等,差异较大,可能与纳入标准、评价标准不同有关^[15]。此外,药物的相互作用也影响了 GO 的发病和严重程度^[16]。有文献报道,儿童、青少年患者 GO 发病率更高^[1,17];同时服用钙离子拮抗剂会加重 GO 程度,并且被认为是 GO 发病的独立风险因素^[16]。为了更准确地研究成年患者的 CIGO 发生情况及其影响因素,本研究排除了青少年和同时服用钙离子拮抗剂、抗癫痫药物的患者,故本组 CIGO 的发生率(21.54%)稍低于以往文献。

最早评价 GO 的方法仅以“有”或“无”来表示,缺乏客观量化,无法显示严重程度。此后,Angelopoulos^[18]将牙冠按垂直向三等分,按牙龈覆盖牙冠

的程度将增生分为轻度、中度和重度。这种半定量的方法在一定程度上增加了数据的客观性,但忽略了牙龈水平方向的增生程度。本研究参考 Seymour 等^[11]的评价方法,以上、下颌前牙为代表,在石膏模型上测量水平向和垂直向的牙龈增生情况,并把两者的总和作为评分结果。结果证实,不同医师采用该方法进行测量有较高的一致性(Kappa=0.767),重复性好。同时,在石膏模型和患者口腔内的测量结果一致性好(Kappa=0.752),提示临床上可以采用直接口内测量的方法进行评价,以减少操作步骤,提高工作效率。

本研究结果显示,年龄、性别、用药时间、PED 和 MMF 的服药剂量以及尿素、肌酐等临床指标在 GO⁺组和 GO⁻组间差异均无统计学意义,提示上述临床因素与 GO 无明显相关性,该结果与大部分临床研究结果相一致^[1,16-17]。关于 CsA 的服药剂量、血药浓度与 CIGO 发生之间的关系,尚存争议。Daley 等^[19]认为,CsA 的服药剂量与 GO 的严重程度

有关,服药剂量超过 500 mg/d 会导致 CIGO。Gha-fari 等^[20]认为 CIGO 更大程度上与 CsA 血清浓度相关,而非 CsA 服药剂量。也有学者认为两者与 CIGO 发生均无关联^[21]。本研究结果显示,CsA 服药剂量在 GO⁺组和 GO⁻组之间差异无统计学意义($P=0.48$);GO⁺组 CsA 血清浓度与 GO⁻组比较差异亦无统计学意义($P=0.25$)。

值得注意的是,本研究发现 GO⁺组 CsA 受体 CyPA 的血清浓度低于 GO⁻组($P=0.04$),并与 GO 的严重程度呈负相关($r=-0.264$, $P=0.03$),提示 CyPA 血清浓度降低与 GO 发生相关。同时,CyPA 血清浓度与 CsA 服药剂量、血清浓度不相关,说明血清 CyPA 浓度可能是独立的 CIGO 风险因素。尽管许多学者就 CsA 与 CIGO 之间关系进行了研究^[1,16-17,19-21],但有关 CyPA 与 CIGO 的关系尚缺乏相关报道。近期的研究发现,CyPA 除了在细胞内作为 CsA 受体共同发挥免疫抑制作用外,还可与细胞外基质金属蛋白酶诱导剂(extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN)以配体-受体的形式结合参与趋炎活动^[8],介导 MMPs 的产生和活化^[22]。CIGO 的主要特征为细胞外基质增多^[1]。正常情况下,胶原的合成和降解处于动态平衡中,当平衡打破时可能引起 GO^[23]。以往的研究^[1,5,23-26]证实 CsA 通过影响胶原代谢引起 GO,而 MMPs 是负责细胞外基质塑型和胶原降解的主要酶系,所以许多学者认为 MMPs 可能在 CIGO 的发生发展中发挥了重要的作用。Thomason 等^[24]应用免疫组化的方法证实了 CIGO 患者增生的牙龈组织中 MMP-1 表达减少;Bolzani 等^[25]发现 CsA 能显著抑制人牙龈成纤维细胞中 MMP-1 和 MMP-3 的 mRNA 和蛋白产生;Chiu 等^[26]发现 CsA 通过抑制膜型基质金属蛋白酶-1 (MT1-MMP) 的表达,降低 MMP-2 的明胶裂解活性,从而导致牙龈内 I 型胶原的积聚。但 CsA 通过何种途径影响 MMPs 的表达与活性,至今尚不清楚。但本研究结果提示,CyPA 可能参与了 CIGO 的发病。然而,CsA 是否通过阻止细胞外 CyPA 与细胞膜上的 EMMPRIN 结合,导致 MMPs 分泌减少或活性降低,还需要更多的基础研究加以证实。本研究结果提示,临床上可以通过检测血清 CyPA 浓度来预测 CIGO 发生风险,从而及时调整用药或采取其他预防措施。

牙龈炎症的发展取决于细菌和宿主之间的平衡,其中局部环境和宿主的易感性都起着至关重要

的作用。本组牙龈检查结果显示:GO⁺患者的 PI 和 PBI 都高于 GO⁻患者,说明 CIGO 患者的口腔卫生情况差,牙龈炎症严重,这与大部分学者的结果相同^[1]。GO 不仅改变牙龈乳头的外形,还形成了较深的假性牙周袋,影响口腔自洁效果,为致病菌的生长提供了合适的微环境,导致菌斑积聚;致病菌分泌的内毒素和牙龈素等毒性物质刺激牙龈组织肿胀充血,加重炎症改变。本研究结果提示了菌斑和口腔卫生在 CIGO 中的作用,口腔卫生状况的改善至少可减轻 GO 的严重程度,提高患者的生活质量。

综上所述,采用口内 Seymour 评分法,可重复性好、临床操作简单,可为 GO 严重程度的临床研究提供定量评价参考。CIGO 的发生可能是局部因素与系统因素共同作用的结果。血清 CyPA 浓度可能是独立于 CsA 服药剂量和血药浓度之外的 CIGO 风险因素,对其进行检测可以帮助临床医师预判 GO 的发生。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Ciavarella D, Guiglia R, Campisi G, Di Cosola M, Di Liberto C, Sabatucci A, et al. Update on gingival overgrowth by cyclosporine A in renal transplants[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2007, 12: 19-25.
- [2] Takahashi N, Hayano T, Suzuki M. Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporin A-binding protein cyclophilin[J]. Nature, 1989, 337: 473-475.
- [3] Namikawa K, Maruo T, Honda M, Hirata H, Lynch J, Madarame H. Gingival overgrowth in a dog that received long-term cyclosporine for immune-mediated hemolytic anemia[J]. Can Vet J, 2012, 53: 67-70.
- [4] Dannewitz B, Kruck E M, Staehle H J, Eickholz P, Giese T, Meuer S, et al. Cyclosporine-induced gingival overgrowth correlates with NFAT-regulated gene expression: a pilot study[J]. J Clin Periodontol, 2011, 38: 984-991.
- [5] Sobral L M, Aseredo F, Agostini M, Bufalino A, Pereira M C, Graner E. Molecular events associated with cyclosporin A-induced gingival overgrowth are attenuated by Smad7 over expression in fibroblasts[J]. J Periodontol Res, 2012, 47: 149-158.
- [6] Yan J, Zang X, Chen R, Yuan W, Gong J, Wang C, et al. The clinical implications of increased cyclophilin A

- levels in patients with acute coronary syndromes[J]. *Clin Chim Acta*,2012,413:691-695.
- [7] Jin Z G, Melaragno M G, Liao D F, Yan C, Haendeler J, Suh Y A, et al. Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress[J]. *Circ Res*,2000,87:789-896.
- [8] Yurchenko V, Constant S, Eisenmesser E, Bukrinsky M. Cyclophilin-CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics [J]. *Clin Exp Immunol*,2010,160:305-317.
- [9] Harigai M, Hara M, Takahashi N, Kitani A, Hirose T, Suzuki K, et al. Presence of autoantibodies to peptidyl-prolyl cistrans isomerase (cyclosporin A-binding protein) in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Immunol Immunopathol*,1992,63:58-65.
- [10] Moscoso-Solorzano G T, Ortega F, Rodríguez I, García-Castro M, Gómez E, Díaz-Corte C, et al. A search for cyclophilin-A gene variants in cyclosporine A-treated renal transplanted patients[J]. *Clin Transplant*,2008,22:722-729.
- [11] Seymour R A, Smith D G, Turnbull D N. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients[J]. *J Clin Periodontol*,1985,12:413-419.
- [12] Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition[J]. *Acta Odontol Scand*,1964,22:121-135.
- [13] Saxer U P, Mühlemann H R. Motivation and education [J]. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*,1975,85:905-919.
- [14] 梁立艳,张莉,井丽萍,周康,王晓丹,李洋,等. 环孢素血药浓度水平对重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗近期疗效的影响[J]. *中华血液学杂志*,2011,32:766-771.
- [15] Miranda J, Brunet L, Roset P, Farré M, Mendieta C. Reliability of two measurement indices for gingival enlargement[J]. *J Periodontol Res*,2012,47:776-782.
- [16] Cota L O, Aquino D R, Franco G C, Cortelli J R, Cortelli S C, Costa F O. Gingival overgrowth in subjects under immunosuppressive regimens based on cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus [J]. *J Clin Periodontol*,2010,37:894-902.
- [17] Romito G A, Pustiglioni F E, Saraiva L, Pustiglioni A N, Lotufo R F, Stolf N A. Relationship of subgingival and salivary microbiota to gingival overgrowth in heart transplant patients following cyclosporin A therapy[J]. *J Periodontol*,2004,75:918-924.
- [18] Angelopoulos A P. A clinicopathological review. Diphenylhydantoin gingival hyperplasia; 2. Aetiology, pathogenesis, differential diagnosis and treatment[J]. *Dent J*,1975,41:275-283.
- [19] Daley T D, Wysocki G P, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*,1986,62:417-421.
- [20] Ghafari A, Poorabbas R, Takieh J A, Sephehvand N, Kargar C, Hatami S. Gingival enlargement and its risk factors in kidney transplant patients receiving cyclosporine A[J]. *Iran J Kidney Dis*,2010,4:66-70.
- [21] Lin Y T, Yang F T. Gingival enlargement in children administered cyclosporine after liver transplantation [J]. *J Periodontol*,2010,81:1250-1255.
- [22] Arora K, Gwinn W M, Bower M A, Watson A, Okwumabua I, MacDonald H R, et al. Extracellular cyclophilins contribute to the regulation of inflammatory responses[J]. *J Immunol*,2005,175:517-522.
- [23] Dannewitz B, Tomakidi P, Syagailo Y, Kohl A, Staehle H J, Eickholz P, et al. Elevation of collagen type I in fibroblast-keratinocyte cocultures emphasizes the decisive role of fibroblasts in the manifestation of the phenotype of cyclosporin A-induced gingival overgrowth[J]. *J Periodontol Res*,2009,44:62-72.
- [24] Thomason J M, Sloan P, Seymour R A. Immunolocalization of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) in the gingival tissues of organ transplant patients medicated with cyclosporine[J]. *J Clin Periodontol*,1998,25:554-560.
- [25] Bolzani G, Della Coletta R, Martelli Júnior H, Martelli Júnior H, Graner E. Cyclosporin A inhibits production and activity of matrix metalloproteinases by gingival fibroblasts[J]. *J Periodontol Res*,2000,35:51-58.
- [26] Chiu H C, Lu Y T, Chin Y T, Tu H P, Chiang C Y, Gau C H, et al. Cyclosporine A inhibits the expression of membrane type- I matrix metalloproteinase in gingiva [J]. *J Periodontol Res*,2009,44:338-347.