

· 标准与指南 ·

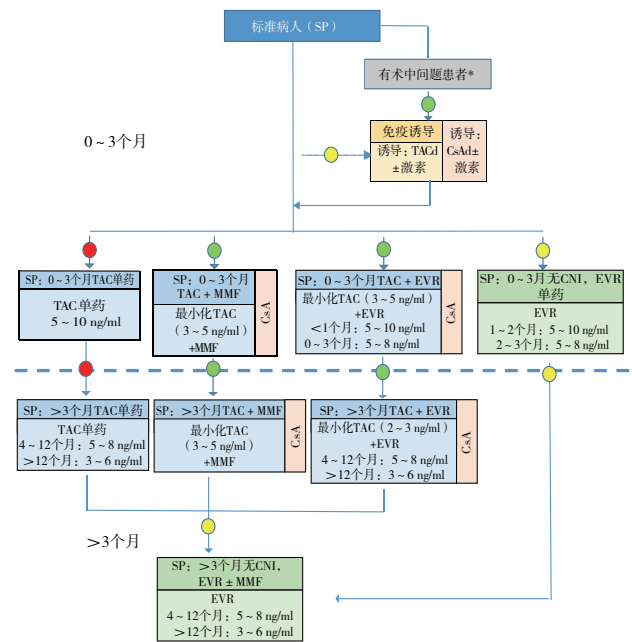
《成人肝移植受者免疫抑制方案：意大利工作小组的共识推荐》解读

章云涛, 吴萍萍, 沈世超, 张微, 梁廷波 (浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科, 肝移植中心, 浙江 杭州 310003)

随着实体器官移植技术的日趋精进和免疫抑制治疗方案的不断优化, 各移植中心的移植受者数量不断增多, 移植物存活率不断提高。但如何避免排斥反应和减少免疫抑制治疗相关并发症, 仍然是移植医生面临的挑战。意大利专家根据不同的肝脏移植受者群体, 对术后不同时期 (0 ~ 3个月及 > 3个月) 的免疫抑制剂方案进行了规范整理, 并于2020年9月发表。我们在此解读该共识内容, 希望可供国内从事移植相关工作的同行们参考。

长期使用钙调神经磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 会增加肝移植受者肾功能不全、代谢紊乱、神经毒性和新发恶性肿瘤的风险^[1-3], 约20%肝移植受者在移植后5年内会出现慢性肾功能衰竭^[4]。免疫抑制剂与代谢病关系密切, 长期使用会加重或促进肝移植受者代谢性疾病 (糖尿病、高血压、血脂异常、肥胖、高尿酸血症) 发生和发展。因此, 减少或停用CNI的策略是目前主流的方向^[5]。mTOR抑制剂 (例如依维莫司、西罗莫司等) 因其具有免疫抑制和抗增殖双重作用而备受关注。已有研究表明CNI减量联合mTOR抑制剂治疗可有效保护肝移植受者肾功能。为了进一步评估现有肝移植免疫抑制治疗方案及不同类型肝移植受者治疗方案的受益情况, 意大利肝病和移植专家组成的科学委员会将肝脏移植受者划分为5类: ①标准受者; ②危重症受者; ③具有特定病因的受者; ④肝癌受者; ⑤新发恶性肿瘤受者。他们为每类受者分别起草了免疫抑制方案并提交给临床专家评估形成共识, 并通过临床实践对共识进行了修订和批准。

根据分类, 成人 ABO 兼容肝移植受者免疫抑制治疗方案见图 1 ~ 图 5。肝移植受者免疫抑制治疗方案的总原则见表 1, 有关注释如表 2 所示。



*如果发生严重的术中事件, 考虑切换到“危重患者-高手术风险”
CNI: 钙调磷酸酶抑制剂; CsA: 环孢素; d: 延迟; EVR: 依维莫司;
IND: 免疫诱导; MMF: 甲氧苄氨嘧啶; TAC: 他克莫司。

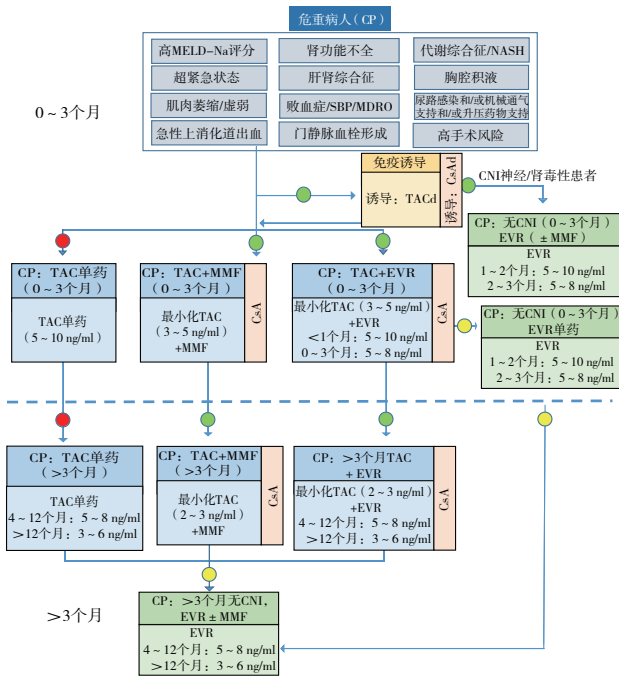
图 1 标准受者的免疫抑制方案

注: 绿色圆圈=推荐; 黄色圆圈=谨慎建议; 红色圆圈=不推荐。

1 标准患者

1.1 定义 / 描述: 终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分 < 25 且无自身免疫性疾病、肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 及肾功能不全等病史的低风险受者。

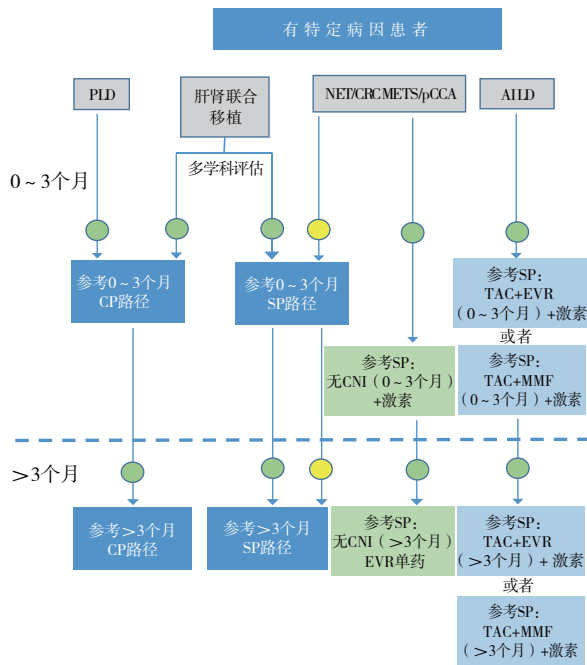
1.2 文献中相关支持证据: 早期 [移植后 (30 ± 5) d] 或非常早期 (移植后 10 d) 使用 mTOR 抑制剂可以减少 CNI 暴露, 可将受者移植后 1 年的估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 提高 8 ~ 12 ml / (min · 1.73m²)^[6]。在 H2304 研究及 H2304 扩展研究中, 移植后 (30 ± 5) d 随机分配肝移植受者到依维莫司加减量他克莫司组 (实验组) 与传统的他克莫司组, 在移植术后 12 个月、24 个月、36 个月实验组的 eGFR 均优于对照组



CNI: 钙调磷酸酶抑制剂; CSA: 环孢素; d: 延迟; EVR: 依维莫司; IND: 免疫诱导; MDRO: 多重耐药菌; MELD-Na: 终末期肝病钠模型; MMF: 霉酚酸酯; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; SBP: 自发性腹膜炎; TAC: 他克莫司; UTI: 尿路感染。

图2 危重受者的免疫抑制方案

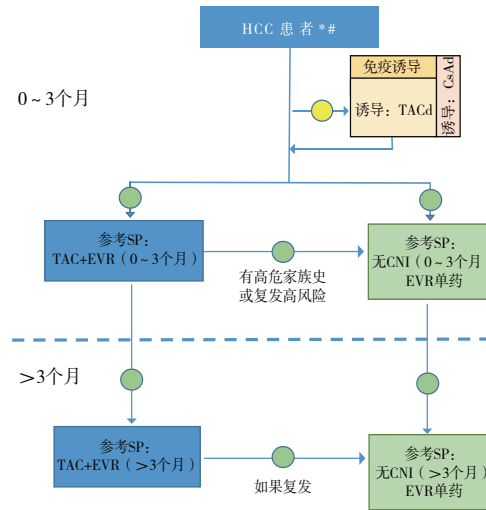
注: 绿色圆圈=推荐; 黄色圆圈=谨慎建议; 红色圆圈=不推荐。



AIILD: 自身免疫性肝病; CNI: 钙调磷酸酶抑制剂; CRC METS: 结肠癌转移; EVR: 依维莫司; MMF: 霉酚酸酯; NET: 神经内分泌肿瘤; pCCA: 肝内胆管细胞癌; PLD: 多囊肝; TAC: 他克莫司。

图3 针对特定病因受者的免疫抑制方案

注: 绿色圆圈=推荐; 黄色圆圈=谨慎建议。

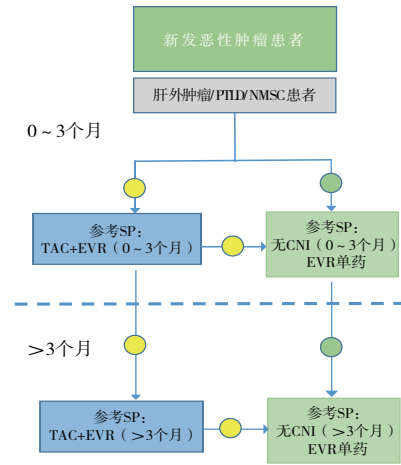


*该方案也适用于其他原发性或继发性肝脏恶性肿瘤患者 #不管高风险还是低风险患者, 文献均提示最小化或无CNI并早期使用mTORi的优势。

CNI: 钙调磷酸酶抑制剂; CsA: 环孢素; d: 延迟; EVR: 依维莫司; HCC: 肝细胞肝癌; IND: 免疫诱导; mTORi: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂; TAC: 他克莫司。

图4 肝细胞癌患者的免疫抑制方案

注: 绿色圆圈=推荐; 黄色圆圈=谨慎建议。



CNI: 钙调磷酸酶抑制剂; EVR: 依维莫司; NMSC: 非黑色素瘤皮肤癌; PTLD: 移植后淋巴增生性疾病; SP: 标准化患者; TAC: 他克莫司。

图5 新发恶性肿瘤受者的免疫抑制方案

注: 绿色圆圈=推荐; 黄色圆圈=谨慎建议。

(P 值分别为 $P < 0.001, P = 0.002, P = 0.005$)^[7-9]。在 PROTECT 研究中, 203 例肝移植受者在移植后 4 周被随机分配到停用 CNI 治疗并切换为依维莫司组或继续 CNI 方案组, 移植后 12 个月 eGFR 在依维莫司治疗组优于 CNI 组 (治疗差异为 7.8 ml/min, $P = 0.021$)^[10], 到 35 个月, 依维莫司依然优于实验组 [使用 Cockcroft-Gault 公式计算的 eGFR 差异为 10.1 ml/min, $P = 0.082$, 使用 Nankivell 公式计算

表1 肝移植受者免疫抑制治疗方案综述

项目	一般建议
血药浓度	指游离血药浓度
类固醇激素	推荐无激素方案
CNI	可以选择环孢素替代他克莫司（尤其是患有严重糖尿病的代谢紊乱患者）
免疫诱导	ATG 可作为抗 IL-2R 的替代方案
MMF 与依维莫司联合的无 CNI 方案	评估依维莫司减量
MMF	可以使用 MPA 的钠盐形式作为替代方案

注：ATG 为抗胸腺细胞球蛋白，CNI 为钙调磷酸酶抑制剂，IL 为白细胞介素，MMF 为霉酚酸酯，MPA 为霉酚酸。

表2 肝移植受者免疫抑制治疗方案的注释

项目	一般建议
不同 CNI 制剂的诱导方案（TAC-d 诱导 / CsA-d 诱导）	通过诱导处理可将 CNI 的使用推迟到移植后 3 ~ 5 d 抗 IL-2R（巴利昔单抗）在 0 d（再灌注后 6 h 内）使用 20 mg，第 4 天再使用 20 mg 在第 3 天到第 5 天之间每天服用 0.03 ~ 0.075 mg/kg 他克莫司 在第 3 天到第 5 天之间每 12 h 服用 5 mg/kg 环孢素
目标血药浓度	他克莫司 3 ~ 5 ng/ml 环孢素 3 ~ 5 d：200 ~ 250 ng/ml；0 ~ 3 月：150 ~ 200 ng/ml；> 3 月：120 ng/ml
激素	总原则是无激素方案 如使用激素，推荐剂量：术中静脉推注 500 ~ 1000 mg（鉴于肝脏是免疫特惠器官，目前国内各大移植中心通常术中静脉推注 500 mg）并逐渐减量和 / 或直接停用，一般在 1 个月内完全撤除，自身免疫性疾病受者除外。
依维莫司	应用指征 < 1 个月：蛋白尿 < 1 g 且血小板 > 50 000 1 个月到 > 3 个月如果没有以下情况可以应用 开始治疗 2 周内放弃使用 血小板 < 50 000 和 / 或 白细胞 < 2 500 和 / 或 血红蛋白 ≤ 8 高甘油三酯血症 > 250 mg/dl 和 / 或 高胆固醇血症 > 250 mg/dl 蛋白尿 > 1 g；持续性腹水；伤口感染；间质性肺炎
霉酚酸酯	应用指征 无全血细胞减少 红细胞比容 > 26% 血小板 > 50 000（+10 000）

注：CNI 为钙调神经磷酸酶抑制剂；IL 为白细胞介素。

的 eGFR 差异为 9.4 ml / (min · 1.73 m²), $P = 0.053$]。依维莫司治疗组（将 CNI 替换为依维莫司）与 CNI 治疗组（继续 CNI 治疗），移植术后 12 个月 eGFR 在依维莫司治疗组优于 CNI 治疗组（治疗差异为 7.8 ml/min, $P = 0.021$ ）^[10]；至 35 个月，依维莫司治疗组依然优于 CNI 治疗组（Cockcroft-Gault 公式计算的 eGFR 差异为 10.1 ml/min, $P = 0.082$ ；Nankivell 公式 eGFR 差异为 9.4 ml / (min · 1.73 m²), $P = 0.053$)。另一项纳入 78 例肝移植患者的研究显示在移植术后 12 个月依维莫司治疗组（早期停用环孢素改依维莫司治疗）患者相比于环孢素持续治疗组患者肾功能显著改善 [平均 eGFR

值 (MDRD 公式) 分别为 (87.6 ± 26.1) ml/min 和 (59.9 ± 12.6) ml/min ; $P < 0.001$]^[11]。有随机研究和回顾性分析的证据表明 CNI 的减量治疗策略宜尽早施行。如果将 CNI 减量的治疗策略推迟到肾功能恶化发生 [eGFR < 60 ml / (min · 1.73 m²)] 时，肾功能的改善非常有限^[12-14]。

1.3 推荐和专家意见摘要 (图 1)：基础免疫抑制方案为 CNI (他克莫司或环孢素)，不推荐他克莫司单药治疗。早期 CNI 减药后使用依维莫司或麦考酚酸衍生物是可行的，并可通过给予诱导剂（通常用巴利昔单抗）以进一步促进 CNI 减量。建议采用不含类固醇的方案。

2 危重症受者

2.1 定义/描述: 高终末期肝病模型联合血清钠评分(即 MELD-Na > 29 或者 MELD-Na = 25 ~ 29 伴有肾功能不全/透析或慢性脑病)、超紧急状态、急性上消化道出血、肾功能不全/透析、肝肾综合征、脓毒症, 自发性细菌性腹膜炎、多药耐药菌的定植、门静脉血栓、代谢综合征或非酒精性脂肪性肝炎、胸水、尿路感染和/或机械通气支持和/或使用正性肌力药物、高手术风险及以肌少症为特征的体弱受者等。

2.2 文献相关支持证据: 由于大多数临床研究纳入的都是低风险受者(如无肾功能损害), 危重症受者的相关文献研究缺乏支持证据。

2.3 建议总结和专家意见(图2): 建议对危重症受者进行诱导治疗(例如巴利昔单抗方案), CNI 推迟到移植后 3 ~ 5 d 使用。对于高 MELD-Na (> 29) 的患者, 应慎重考虑使用诱导治疗。与标准受者相比, CNI 应以更低剂量开始且不推荐 CNI 单药治疗。存在代谢异常和失代偿性糖尿病的受者可选择环孢素替代他克莫司。建议联合使用霉酚酸衍生物和依维莫司来进行 CNI 减量。出现 CNI 相关的神经或肾毒性症状的受者, 可以考虑停用 CNI。依维莫司适用于有肾功能不全风险或经 eGFR 评估证实为肾功能不全的受者。有糖尿病或代谢性疾病的受者也会受益于依维莫司, 因为 mTOR 抑制剂除了具有肾脏保护特性外, 还具有心血管保护作用。高脂血症、高三酸甘油酯血症在使用依维莫司前需要治疗。合并蛋白尿的受者需要进行肾功能检查并采取相应的对症治疗。

3 具有特定病因学的肝移植受者

3.1 定义/描述: 伴或不伴肾脏受累的多囊性肝病、需要肝肾联合移植、自身免疫性肝病、神经内分泌肿瘤、转移性结直肠癌或胆管细胞癌等肿瘤移植适应证受者(图3)。

3.2 文献相关支持证据: 内分泌肿瘤肝转移的受者可以进行肝移植, 有研究发现移植后 5 年总生存率为 47% ~ 97%, 无瘤生存率为 32% ~ 87%^[15-17], 生存结果与 HCC 受者肝移植相似^[16]。术后肿瘤复发率仍然较高, 建议维持低免疫抑制剂状态。对于结肠癌肝转移患者, 肝移植效果需要通过临床试验和实践进行验证。挪威针对 21 例无法切除的结直肠癌肝转移受者的研究表明, 移植后 5 年生存率为 60%, 优于单纯化疗组患者^[18]。另一项无法切除

的仅肝转移的结直肠癌受者肝移植研究中, 移植后 5 年总生存率达 83%^[19], 充分说明患者选择标准的改进对获得最佳生存率有重要影响^[20]。胆管细胞型肝癌是第二大常见的肝癌, 预后很差。肿瘤大小(> 2 cm)和多发结节是肿瘤复发的危险因素^[21]。接受新辅助放化疗后再行肝移植的一项临床研究结果发现有不错的临床效果^[22]。当然, 免疫抑制策略必须平衡肿瘤复发风险。也有实验和临床证据表明 mTOR 抑制剂在胆管细胞型肝癌中具有抗增殖、抗肿瘤作用^[23]。

3.3 建议和专家意见(图3): ① 孤立的多囊肝(polycystic liver disease, PCLD)患者, 由于手术复杂, 免疫抑制剂使用可参考危重症受者。患有常染色体多囊肝多囊肾和肾功能损害和/或接受肾脏替代治疗的受者可考虑同时或延迟联合肝肾移植。在这种情况下, 免疫抑制治疗根据临床情况并经过仔细的多学科评估后, 可将患者纳入标准组或者重症组。上述受者均应尽早实施 CNI 减量联合依维莫司治疗, 以避免进一步损害肾脏。② 对于肿瘤受者: 应考虑早期使用 mTOR 抑制剂, 这也适用于移植后有新发恶性肿瘤风险的疾病, 如酒精相关肝病。③ 自身免疫性肝病: 应使用他克莫司和皮质类固醇治疗, 并根据疗效和不良反应调整后者剂量, 也可以添加依维莫司或霉酚酸酯。可以使用环孢素代替他克莫司, 尤其是原发病复发接受二次移植的受者。

4 肝细胞癌受者

4.1 定义/描述: 因 HCC 接受肝移植的受者。

4.2 文献相关支持证据: mTOR 抑制剂可以减缓肝移植受者的 HCC 复发和进展^[24-26]。在对 2491 例患者进行的多变量分析中, 西罗莫司组肝癌肝移植受者术后生存率显著优于传统 CNI 组(风险比 = 0.53, 95% CI = 0.31 ~ 0.92; $P \leq 0.05$), 并且其复发率也明显低于传统 CNI 组^[24-25](8% 比 13.8%; $P < 0.001$)。尽管在 525 例 HCC 肝移植受者前瞻性随机 3 期临床试验中, 仅在符合米兰标准的患者(即低风险患者)中观察到 mTOR 抑制剂的显著益处^[27], 并且 mTOR 抑制剂对 HCC 的复发和生存率的影响在移植后 3 ~ 5 年是最明显的, 但此后并未持续。来自美国移植受者登记库的资料表明, 肝癌肝移植受者在肿瘤复发的生存率上均获益于以 mTOR 为基础的免疫抑制剂治疗方案, 并且在年龄 < 55 岁的受者中差异更明显^[28]。

将23项关于肝移植受者肝癌生存和复发的研究进行系统回顾和荟萃分析发现：基于mTOR信号途径的免疫抑制方案显著提高肝移植术后1年和3年的生存率（风险比分别为1.09和1.1），减缓了复发风险（RR = 0.67）^[29]。

4.4 建议和专家意见（图4）：建议所有HCC肝癌肝移植患者实施CNI减量的策略，并切换为以mTOR抑制剂为基础的免疫抑制剂方案，以限制CNI相关的肾脏毒性和CNI暴露对癌症复发的影响。同时首选无类固醇免疫抑制方案。

5 新发恶性肿瘤

5.1 定义/描述：肝移植受者在移植后任何时候都可能发生新发恶性肿瘤，包括肝外实体瘤、非黑色素瘤皮肤癌和淋巴增生性疾病等。

5.2 文献相关支持证据：在心脏、肾脏和肝脏移植受者研究中发现，使用mTOR抑制剂可降低实体器官移植后新发恶性肿瘤的发生率^[30-31]。mTOR抑制剂可用作单一疗法或与低剂量CNI联合使用，具体取决于个体风险因素（即移植后时间、移植适应证、移植年龄等）。

5.3 建议和专家意见（图5）：所有具有新发恶性肿瘤高风险的肝移植受者（即人类疱疹病毒-8型阳性、酒精性肝硬化、并发炎症性肠病、供器官来自有恶性肿瘤传播风险的捐献者、移植后EB病毒DNA阳性）均推荐使用基于mTOR抑制剂的免疫抑制。

6 讨论

此共识侧重于如何减少免疫抑制治疗带来的相关不良事件，而不聚焦治疗肝移植的急性排斥反应。对于肝移植急性排斥的管理和治疗，仍然建议参照国际肝移植协会免疫抑制剂共识指南^[32]。

尽管肝移植在意大利和其他中心都快速开展，但不同移植中心使用的免疫抑制方案存在较大差异。意大利工作组开展此项目，旨在将成人ABO血型兼容的肝移植免疫抑制剂方案标准化，为移植医生提供指导。对移植受者的免疫抑制方案进行分层管理，体现了本共识的科学性和客观性。个体化免疫抑制方案的探索始终贯穿整个移植过程，只有准确充分地评估好不同移植受者及其每一个阶段的免疫状态、脏器功能、合并症等情况，才能制定出科学、合理、精准的个体化免疫抑制方案。这也是精准医疗最核心的核心^[33-35]。现阶段仍存在许多有争议或未解决的问题，包括蛋白尿的管理、危重

症受者的管理，mTOR抑制剂在预防肝癌复发中的证据支持还非常有限，需要更深入的研究来佐证其预防肝癌复发的作用。

7 展望

肝移植免疫抑制方案的选择应考虑多种临床变量^[36-37]，包括原发疾病、移植时患者状态、手术类型、术后早期事件以及与长期使用CNI相关的预期并发症。目前的临床实践与证据支持移植后应尽早实施预防CNI相关不良事件的策略。最有效的肾脏保护策略是通过早期使用依维莫司或霉酚酸酯（如果尚未应用依维莫司）来减少CNI暴露。精准评估每一个移植受者及其不同阶段免疫状态，最大程度上科学合理制定个体化免疫抑制方案，是移植术后免疫抑制管理的精髓。同时，供器官短缺仍然是当今移植界面临的主要问题，探索并建立科学合理的边缘供器官移植术后的免疫抑制方案、异种移植免疫抑制方案，是移植专家们未来需要进一步研究的方向。

参考文献

- [1] OJO A O, HELD P J, PORT F K, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (10): 931-940.
- [2] BURRA P, RODRIGUEZ-CASTRO K I. Neoplastic disease after liver transplantation: Focus on de novo neoplasms [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (29): 8753-8768.
- [3] JAIN A, MARCOS A, REYES J, et al. Tacrolimus for primary liver transplantation: 12 to 15 years actual follow-up with safety profile [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37 (2): 1207-1210.
- [4] SHARMA P, WELCH K, EIKSTADT R, et al. Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era [J]. *Liver Transpl*, 2009, 15 (9): 1142-1148.
- [5] PILLAI A A, LEVITSKY J. Overview of immunosuppression in liver transplantation [J]. *World J of Gastroenterol*, 2009, 15 (34): 4225-4233.
- [6] DE SIMONE P, FAGIUOLI S, CESCO M, et al. Use of everolimus in liver transplantation: recommendations from a working group [J]. *Transplantation*, 2017, 101 (2): 239-251.
- [7] DE SIMONE P, NEVENS F, DE CARLIS L, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12 (11): 3008-3020.
- [8] SALIBA F, DE SIMONE P, NEVENS F, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (7): 1734-1745.
- [9] FISCHER L, SALIBA F, KAISER G M, et al. Three-year outcomes in de novo liver transplant patients receiving everolimus with reduced tacrolimus: follow-up results from a randomized, multicenter study [J]. *Transplantation*, 2015, 99 (7): 1455-1462.
- [10] FISCHER L, KLEMPNAUER J, BECKEBAUM S, et al.

- A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation—PROTECT [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12 (7): 1855–1865.
- [11] MASETTI M, MONTALTI R, ROMPIANESI G, et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10 (10): 2252–2262.
- [12] DE SIMONE P, METSELAAR H J, FISCHER L, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial [J]. *Liver Transpl*, 2009, 15 (10): 1262–1269.
- [13] ABDELMALEK M F, HUMAR A, STICKEL F, et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12 (3): 694–705.
- [14] CASTROAGUDÍN J F, MOLINA E, ROMERO R, et al. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction [J]. *Liver Transpl*, 2009, 15 (12): 1792–1797.
- [15] GEDALY R, DAILY M F, DAVENPORT D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database [J]. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 2011, 146 (8): 953–958.
- [16] LIM C, LAHAT E, OSSEIS M, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors: what have we learned? [J]. *Semin Liver Dis*, 2018, 38 (4): 351–356.
- [17] MAZZAFERRO V, SPOSITO C, COPPA J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16 (10): 2892–2902.
- [18] HAGNESS M, FOSS A, LINE P D, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2013, 257 (5): 800–806.
- [19] DUELAND S, SYVERSVEEN T, SOLHEIM J M, et al. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases [J]. *Ann Surg*, 2020, 271 (2): 212–218.
- [20] DUELAND S, GRUT H, SYVERSVEEN T, et al. Selection criteria related to long-term survival following liver transplantation for colorectal liver metastasis [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20 (2): 530–537.
- [21] SAPISOCHIN G, DE LOPE C R, GASTACA M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular–cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study [J]. *Ann Surg*, 2014, 259 (5): 944–952.
- [22] ZABOROWSKI A, HENEGHAN H M, FIORE B, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable hilar cholangiocarcinoma: the irish experience of the mayo protocol [J]. *Transplantation*, 2020, 104 (10): 2097–2104.
- [23] HEITS N, HEINZE T, BERNSMIEIER A, et al. Influence of mTOR-inhibitors and mycophenolic acid on human cholangiocellular carcinoma and cancer associated fibroblasts [J]. *BMC cancer*, 2016, 16: 322.
- [24] CHOLONGITAS E, MAMOU C, RODRÍGUEZ-CASTRO K I, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review [J]. *Transpl Int*, 2014, 27 (10): 1039–1049.
- [25] TOSO C, MERANI S, BIGAM D L, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (4): 1237–1243.
- [26] TREIBER G. mTOR inhibitors for hepatocellular cancer: a forward-moving target [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9 (2): 247–261.
- [27] GEISSLER E K, SCHNITZBAUER A A, ZÜLKE C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial [J]. *Transplantation*, 2016, 100 (1): 116–125.
- [28] YANIK E L, CHINNAKOTLA S, GUSTAFSON S K, et al. Effects of maintenance immunosuppression with sirolimus after liver transplant for hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Transpl*, 2016, 22 (5): 627–634.
- [29] GRIGG S E, SARRI G L, GOW P J, et al. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49 (10): 1260–1273.
- [30] KAUFFMAN H M, CHERIKH W S, CHENG Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies [J]. *Transplantation*, 2005, 80 (7): 883–889.
- [31] PISELLI P, SERRAINO D, SEGOLONI G P, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997–2009 [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (2): 336–344.
- [32] CHARLTON M, LEVITSKY J, AQEL B, et al. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2018, 102 (5): 727–743.
- [33] 董源,邵笑笑,秦彦,等. CYP3A5 基因检测技术在肾移植术后精准化用药的指导意义[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2021, 9 (3): 198–201.
- [34] 杨墨丹,鲁迪,陈俊丽,等. 大数据时代背景下的中国肝移植质量提升[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2020, 8 (2): 93–95.
- [35] 宋学武,高慧儿,秦寅鹏,等. 他克莫司个体化用药的研究进展[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2020, 8 (1): 63–67.
- [36] 闫美玲,李姗霓. 新型直接抗 HCV 药物与免疫抑制剂相互作用研究进展[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2021, 9 (1): 75–79.
- [37] 张伟杰. 免疫抑制剂及免疫抑制方案的进展[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2015, 3 (5): 272–275.

(收稿日期: 2022-04-25)

章云涛,吴萍萍,沈世超,张微,梁廷波.《成人肝移植受者免疫抑制方案:意大利工作小组的共识推荐》解读[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2022, 10 (4): 309–314.