

肝移植术后免疫抑制剂的减药方案临床研究进展

刘子希 朱继巧 马军 寇建涛 李先亮 贺强

【摘要】 肝移植已成为治疗终末期肝病的主要手段，然而术后的肿瘤复发、代谢性疾病、肾功能不全等严重影响受体的生活质量及长期生存率。这些疾病的发生发展与免疫抑制剂的方案有着密切的关系。本文主要针对肾上腺皮质激素（激素）和钙神经蛋白抑制剂（CNI）这两类药物在原发性肝脏恶性肿瘤术后、肝移植术后预防代谢性疾病以及预防肾损伤的减药方案及联合应用其他免疫抑制剂三方面进行综述，以期对术后免疫抑制剂管理提供参考。

【关键词】 肝移植；免疫抑制剂；肿瘤复发；代谢性疾病；肾功能不全；肾上腺皮质激素；钙神经蛋白抑制剂
【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 03-0018-05

肝移植作为治疗终末期肝病最为有效的方法，其疗效已得到认可。随着外科技术的发展和改进以及免疫抑制剂不断地研发与创新，肝移植围手术期病死率已降至5%以下，受体术后1、5年的总体生存率分别为90%、80%^[1]。然而，近年来数据显示，60%~80%肝移植术后死亡受体并非死于肝功能因素，而与恶性肿瘤复发、肾功能不全、感染和代谢性疾病导致的心血管疾病等术后并发症有关^[2]。肝移植术后免疫抑制剂的过量使用，可导致上述并发症发生率增加。因此，在不增加受体移植排斥反应的前提下，合理减少免疫抑制剂的剂量，能有效地延长受体的生存期，并改善其生活质量。目前，钙神经蛋白抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）仍是免疫抑制方案的主体，CNI联用肾上腺皮质激素（激素）的联合用药方案依旧被许多移植中心所使用。本文将重点阐述肝移植术后CNI类药物及激素的减药方案。

1 原发性肝脏恶性肿瘤术后减药方案

虽然肝移植是治疗原发性肝脏恶性肿瘤的有效手段，但术后肿瘤的复发会严重影响受体生存率。肝脏恶性肿瘤患者肝移植术后5年肿瘤复发率可达20.0%~57.8%，故防治肿瘤复发、转移十分重要^[3]。免疫抑制剂干扰机体正常的免疫系统，显著降低机体免疫功能，促进肿瘤复发。因此需要对每例受体制订个体化低剂量免疫抑制治疗方案。

1.1 激素减药方案

激素可通过抑制巨噬细胞的抗原提呈作用、抑制辅助性T细胞及B淋巴细胞的功能以及抑制白细胞介素（interleukin, IL）-2等细胞因子等众多途径达到免疫抑制的效果。然而，激素对免疫系统的抑制是非特异性的，免疫系统对肿瘤的生长起着直接的控制作用，激素可通过降低免疫反应的效力以及抑制恶性肿瘤细胞凋亡，促进这些细胞的迁移，从而造成肿瘤的复发。近年来，国内外已有多个肝移植中心尝试肝细胞癌（肝癌）肝移植术后免除激素的免疫抑制方案。Wei等^[4]和Xing等^[5]研究数据显示，此方案可明显降低术后肿瘤复发的几率，对于符合米兰标准的肝癌肝移植患者，效果尤为突出。

激素撤离面临的主要矛盾为是否会提高排斥反应的发生率。大量研究表明，无激素的免疫抑制方案不会增加术后排斥反应的风险^[5]。Figueras等^[6]报道的一项多中心研究发现，免激素的同时加用IL-2受体拮抗剂（如巴利昔单抗、达利珠单抗等），术后排斥反应的发生率并未升高，且能够增加移植植物及受体的生存率。我们中心针对肿瘤患者，一般考虑免激素免疫抑制方案，个别患者可以使用术后早期激素快速递减方案，在术后1个月时完全停用激素，术后免疫效果良好，没有增加急性排斥反应发生率，但是观察到个别免激素患者的胆红素水平下降缓慢。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.018

基金项目：国家自然科学基金（81571554、81471590、81273270、81041110）

作者单位：100020 北京，首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科

作者简介：刘子希，男，1994年生，硕士研究生，研究方向为肝移植，Email: 13381166278@163.com

通信作者：李先亮，男，1971年生，博士，副主任医师，研究方向为肝移植与肝胆胰恶性肿瘤，Email: lixianliangbjcy@126.com；贺强，男，1964年生，博士，主任医师，研究方向为肝移植与肝胆胰恶性肿瘤，Email: heqiang349@sina.com

1.2 钙神经蛋白抑制剂减药方案

目前, CNI 类药物(以他克莫司为主)是肝移植术后的一线免疫抑制剂,可分别通过细胞和分子的水平降低排斥反应发生率。然而,国内外大量的研究已明确表示, CNI 的应用是肝移植术后肝癌复发的独立危险因素^[7]。当受体处于强免疫抑制状态的情况下,其免疫监视系统受到破坏,免疫力下降,肿瘤容易发生、复发、转移。所以在不增加排斥风险的情况下,提倡 CNI 减量甚至被替换。

CNI 类药物是早期重要的免疫抑制剂,我们中心根据患者免疫状态检查和免疫评分,指导术后个体化药物管理,尽早降低该类药物的血药浓度。术后调节血药浓度以免疫状态和移植肝功能为主,而不是强调按常规的免疫抑制剂血药浓度。个别患者可以在术后早期维持他克莫司血药浓度在 2~5 ng/mL。如果移植肝功能稳定,在使用其它免疫抑制剂情况下,可以逐渐停用该类药物。

近年来,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂(以西罗莫司及依维莫司为主)在各中心肝癌肝移植患者中的使用愈发广泛。mTOR 抑制剂可通过降低癌细胞过量表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)来抑制癌细胞中血管的生成,以及选择性阻断 mTOR 信号通路的靶点等方式来抑制肿瘤细胞的生长并诱导其凋亡,且对其他正常组织影响很小^[8]。Thorat 等^[9]、Xu 等^[10]和 Lee 等^[11]多项研究报道,与对照组相比, mTOR 抑制剂的使用显著地降低了受者术后肿瘤的复发率。

虽然 mTOR 抑制剂具有抗癌疗效,但术后单药治疗方案往往不足以达到最佳的免疫抑制状态来预防排斥反应。吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)作为较为常用的免疫抑制剂可与 mTOR 抑制剂联用,既可以有效地降低肿瘤的复发,又能够保持良好的移植免疫效应以保证移植长期稳定的存活^[11]。而且, Dun 等^[12]在异体肿瘤移植模型实验中证实, MMF 同样具有一定的抗肿瘤效应,对于肝脏恶性肿瘤肝移植患者有良好的疗效。

对于肝癌肝移植患者术后推荐的免疫抑制方案有很多,我们综合临床研究数据,总结归纳为 3 种常见方案。方案 1 为他克莫司+西罗莫司+MMF 联合用药。他克莫司于肝移植术后 2 d 开始服药,起始量为 1~2 mg,每日 2 次,根据肝功能调整药物剂量,与其他免疫抑制剂联用时,可适当减量。西罗莫司于肝移植术后 1 个月开始服药,剂量为 1 mg,每日 1 次,若患者肿瘤分期较差或肿瘤分化程度较低,可酌情加量至 1 mg,每日 2 次。在患者肝移植术后白细胞水平正常情况下,可于术后 7 d 开始服用 MMF,起始剂量为 0.25 g,每日 2 次,若患者未出现明显骨髓抑制、消化系统等不良反应,可酌情加量,并适当减少他克莫司剂量。如果白细胞水平比较低,待稳定到正常水平后,根据移植器官功能情况再考虑添加。方案 2 为他克莫司+西罗莫司+MMF+IL-2 受体拮抗剂联合用药。在方案 1 的基础上,于肝移植术后 1、4 d 静脉滴注巴利昔单抗 20 mg。方

案 3 为西罗莫司+MMF+IL-2 受体拮抗剂联合用药。西罗莫司于肝移植术后 1 个月开始服药,剂量为 1 mg,每日 1 次,若患者肿瘤分期较差或肿瘤分化程度较低,可酌情加量至 1 mg,每日 2 次。在患者肝移植术后白细胞水平正常情况下,可于术后 7 d 开始服用 MMF,起始剂量为 0.25 g,每日 2 次,若患者未出现明显骨髓抑制、消化系统等不良反应,可酌情加量。肝移植术后 1、4 d 静脉滴注巴利昔单抗 20 mg。个别中心个别患者可以考虑单药维持方案。

2 肝移植术后预防代谢性疾病的免疫抑制剂减药方案

代谢性疾病是肝移植术后治疗的一大挑战,其中以糖尿病、高血压、高脂血症以及肥胖症为主。国内外研究结果表明,肝移植术后代谢性疾病的发生率为 50%~60%^[13]。因肝移植术后代谢性疾病的高患病率,导致心血管疾病、肾病、感染等并发症的发生率增加,严重影响受体生活质量以及远期病死率,故近年来越来越受到重视^[14]。长期免疫抑制剂治疗是造成代谢性疾病的重要原因之一。因此,针对代谢性疾病的防治,在改变生活方式和饮食习惯的基础上,应尽量减少相关免疫抑制剂的使用。

2.1 激素减药方案

激素的长期使用对人体的糖类、脂类、蛋白质等物质的代谢均有不同程度的影响。有研究显示,和传统含激素的方案相比,免激素或早期撤除激素的免疫抑制方案,可显著降低肝移植术后新发糖尿病(new-onset diabetes after transplantation, NODAT)的发生率^[15]。因此,对于如肥胖、糖耐量受损等糖尿病高风险的移植受体,尽量应用免激素或早期撤除激素的用药方案。

高脂血症是受体患心脑血管疾病的一项重要危险因素。已有数据及相关的 Meta 分析表明,术后激素的应用是导致高脂血症的主要原因之一^[16]。故在血脂异常的高危人群中应首先考虑无激素或快速撤除激素的方案。

MMF 不同于其他免疫抑制剂,对于代谢性疾病并无明显的不良影响。免激素或快速撤除激素的同时加用 MMF 药物,既可有效地控制排斥反应的出现,也能够降低相关代谢性疾病的发生^[14]。

2.2 CNI 类药物减药方案

CNI 类药物(以他克莫司为主)通过胰岛细胞毒性、胰岛素合成或释放减少以及降低外周血胰岛素敏感性的方式对糖代谢产生不良的影响^[17]。多项研究显示,他克莫司对 NODAT 的影响为剂量依赖性,尤其当其血药浓度大于 10 ng/mL 时,已被证明是肝移植术后 NODAT 发病的独立危险因素^[18]。因此多个移植中心对此进行研究,结果表明他克莫司减量联合 MMF 可使空腹血糖以及糖化血红蛋白水平明显下降。所以,糖尿病高危人群以及长期血糖控制不佳的患者,可及早地将他克莫司减量并加用 MMF,各个药物对代谢都有不同的影响(表 1),可以根据患者代谢的具体情况选择药物治疗。

关于 CNI 对肝移植术后高血压及高脂血症影响的研究结果显示, 使用 CNI 减量联合 MMF 甚至 MMF 单药的免疫抑制方案, 大部分受体的高血压可得到改善, 也能使肝移植术后新发高血压的风险明显下降^[19]。同时, 此方案对血脂如总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平均能有效地控制^[19]。所以针对高血压及血脂异常的高危人群, 考虑早期降低 CNI 剂量, 并添加 MMF。

针对代谢性疾病患者, 中华医学会器官移植分会推出了代谢性疾病的免疫药物指南, 这可作为中国人的参考方案。综合来看, 仍以停止激素应用的联合药物方案为主要选择 (表 2)。

3 肝移植术后预防肾损伤的免疫抑制剂减药方案

肾损伤是肝移植术后常见的并发症之一, 极大地影响患者的生存质量, 并使长期生存率明显下降, 同时也是造成肝移植术后死亡的重要原因之一^[20]。因定义标准不同, 相关文献报道的肝移植术后肾损伤的发生率相差较大, 其中急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 和慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的发生率分别达 17.0%~95.0% 和 17.6%~80.0%^[21-22]。且随着肝移植术后时间延长, 肾损伤的发生率也会随之升高。手术后免疫抑制方案的选择对 AKI 及 CKD 的出现均有着极大的影响^[23]。所以, 肝移植术后应尽量优化免疫抑制方案, 从而保护肾功能。

3.1 激素减药方案

Sgourakis 等^[16]研究表明, 有激素组和无激素组对肾功能的影响无明显统计学差异。然而, 如糖尿病、高血压、肥胖等均为移植术后 CKD 发生的危险因素^[24]。无激素或快速撤除激素的方案可有效地减少如糖尿病、高血压、肥胖等代谢性疾病的发生率, 因此, 可间接地保护肾功能。

3.2 CNI 类药物减药方案

肝移植术后 CNI 类药物的使用是造成肾功能损伤的最主要原因^[25]。CNI 主要通过收缩肾小球的入球和出球小动脉, 增加血管阻力, 减少肾脏灌注和肾小球的滤过而发挥其肾毒性^[26]。因此, 移植术后 CNI 类药物减量对于保护肾功能至关重要。

肝移植术后给予受体较低起始剂量的 CNI 或者延迟使用 CNI, 能够有效地预防 AKI 的出现。MMF 类药物对肾功能无明显不良影响, 且有研究表明, MMF 能通过降低转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β 的水平来发挥逆转肾脏疾病的优势效应^[26]。因此, 多个中心对此进行研究, 结果显示 CNI 减量或 CNI 延迟使用且减量与 MMF 相联合的免疫抑制方案能够在不提高急性排斥反应风险、受体病死率以及移植肝丢失率的情况下, 降低患者术后 AKI 的发生率。有研究证实, 移植术后早期添加依维莫司并降低 CNI 剂量, 与标准的以 CNI 为基础的免疫抑制方案相比, 前者可以降低 AKI 的发生率, 且能明显改善受体远期肾功能, 同时不增加发生排斥反应的风险^[27-30]。

同肝移植术后 AKI 一样, CNI 类药物的肾毒性可造成移植后的慢性肾损伤, 所以优化的免疫抑制方案也能减少 CKD 的发生^[23]。依维莫司联合低剂量 CNI 的方案以及 MMF 联合减量 CNI 或 CNI 延迟并减量的方案均显示出

表 1 免疫抑制剂对肝移植术后代谢性疾病的不良影响

Table 1 Adverse effects of immunosuppressive agents on metabolic diseases after liver transplantation

肝移植术后代谢性疾病	糖皮质激素	他克莫司	西罗莫司	MMF
糖尿病	+++	++	-	-
高血压	+	++	+	-
高脂血症	+	+	+++	-

+ 代表不良影响强度, - 代表未发现不良影响

表 2 肝移植受体预防代谢性疾病的免疫抑制剂推荐应用方案

Table 2 Recommended application project of immunosuppressive agents in the prevention of metabolic diseases in liver transplant recipients

肝移植术后代谢性疾病	免疫抑制方案
糖尿病	他克莫司 (减量) ^a +MMF ^b
高血压	他克莫司 (减量) ^a +MMF ^b (+糖皮质激素快速撤除) ^c
高脂血症	他克莫司 (减量) ^a +MMF ^b (+糖皮质激素快速撤除) ^c

^a 他克莫司于肝移植术后 2 d 开始服药, 起始量为 1~2 mg, 每日 2 次, 根据肝功能调整药物剂量, 与其他免疫抑制剂联用时, 可适当减量。

^b 若患者肝移植术后白细胞水平正常, 可于术后 7 d 开始服用 MMF, 起始剂量为 0.25 g, 每日 2 次, 若患者未出现明显骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应, 可酌情加量, 并适当减少他克莫司剂量; 若白细胞水平比较低, 待稳定到正常水平后, 根据移植器官功能情况再考虑添加。

^c 肝移植术后 1 d 60 mg, 每日 4 次静脉滴注, 此后每日减量 10 mg, 术后 1 周改为口服 20 mg (每日 1 次), 每周递减 5 mg, 直至停药

了相对较好的远期肾功能^[27, 31-33]。而在小儿肝移植中, MMF 提供安全且足量的免疫抑制效应的同时, 添加低剂量 CNI 甚至完全免除 CNI 的治疗方案对改善长期肾功能显示出了更好的效果。具体的免疫抑制方案选择, 需要根据患者的具体病情来分析, 做到个体化治疗, 常见的免疫抑制方案如表 3。

4 小 结

肝移植术后受体联合用药可以降低药物的不良反应, 维持比较理想的药物治疗效果^[34-37]。因此术后早期适当减免 CNI 类药物和激素, 并联合其他免疫抑制剂使用, 可有效地降低肿瘤复发、肾功能不全、代谢性疾病的发生率, 提高受体的生存率以及改善其生活质量, 与此同时, 并不增加排斥反应的发生率。而在临床操作中, 如果能够根据免疫状态早期调整药物, 可能对预防降低免疫抑制剂引起的不良反应有积极的作用, 个体化的术后免疫抑制方案是值得推荐的。

参考文献:

- [1] 郑树森, 俞军, 张武. 肝移植在中国的发展现状 [J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(1): 2-4. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.01.001.
ZHENG SS, YU J, ZHANG W. Current development of liver transplantation in China [J]. J Clin Hepatol, 2014, 30(1): 2-4. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.01.001.
- [2] ÅBERG F, GISSLER M, KARLSEN TH, et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study [J]. Hepatology, 2015, 61(2): 668-677. DOI: 10.1002/hep.27538.
- [3] MENAHEM B, LUBRANO J, DUVOUX C, et al. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: an attempt to perform an ideal Meta-analysis [J]. Liver Transpl, 2017, 23(6): 836-844. DOI: 10.1002/lt.24758.
- [4] WEI Q, GAO F, ZHUANG R, et al. A national report from China Liver Transplant Registry: steroid avoidance after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(5): 426-437. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.05.07.
- [5] XING T, HUANG L, YU Z, et al. Comparison of steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant patients with hepatocellular carcinoma [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71251. DOI: 10.1371/journal.pone.0071251.
- [6] FIGUERAS J, PRIETO M, BERNARDOS A, et al. Daclizumab induction and maintenance steroid-free immunosuppression with mycophenolate mofetil and tacrolimus to prevent acute rejection of hepatic allografts [J]. Transpl Int, 2006, 19(8): 641-648.
- [7] JUNG DH, HWANG S, SONG GW, et al. Longterm prognosis of combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma following liver transplantation and resection [J]. Liver Transpl, 2017, 23(3): 330-341. DOI: 10.1002/lt.24711.
- [8] GEISLER EK, SCHNITZBAUER AA, 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. DOI: 10.1097/TP.0000000000000965.
- [9] THORAT A, JENG LB, YANG HR, et al. Assessing the role of everolimus in reducing hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation for patients within the UCSF criteria: re-inventing the role of mammalian target of rapamycin inhibitors [J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2017, 21(4): 205-211. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.4.205.
- [10] XU SL, ZHANG YC, WANG GY, et al. Survival analysis of sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40(6): 674-681. DOI: 10.1016/j.clinre.2016.03.006.
- [11] LEE KW, SEO YD, OH SC, et al. What is the best immunosuppressant combination in terms of antitumor effect in hepatocellular carcinoma? [J]. Hepatol Res, 2016, 46(6): 593-600. DOI: 10.1111/hepr.12588.
- [12] DUN B, XU H, SHARMA A, et al. Delineation of biological and molecular mechanisms underlying the diverse anticancer activities of mycophenolic acid [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(12): 2880-2886.
- [13] LUCEY MR, TERRAULT N, OJO L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation [J]. Liver Transpl, 2013, 19(1): 3-26. DOI: 10.1002/lt.23566.
- [14] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会外科学分会器官移植学

表 3 预防肝移植受体肾损伤的免疫抑制剂推荐应用方案

Table 3 Recommended application project of immunosuppressive agents in the prevention of renal injury in liver transplant recipients

肝移植术后肾损伤	免疫抑制方案
AKI	他克莫司 (减量) ^a + MMF ^b 他克莫司 (减量) ^a + 依维莫司 ^c 他克莫司 (减量) ^a + MMF ^b + IL-2 受体拮抗剂 ^d
CKD	他克莫司 (减量) ^a + MMF ^b 他克莫司 (减量) ^a + 依维莫司 ^c

^a 他克莫司于肝移植术后 2 d 开始服药, 起始量为 1~2 mg, 每日 2 次, 根据肝功能调整药物剂量, 与其他免疫抑制药联用时, 可适当减量。
^b 若患者肝移植术后白细胞水平正常, 可于术后第 1 周开始服用 MMF, 起始剂量为 0.25 g, 每日 2 次, 若患者未出现明显骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应, 可酌情加量, 并适当减少他克莫司剂量; 若白细胞水平较低, 待稳定到正常水平后, 根据移植器官功能情况再考虑添加。
^c 依维莫司于肝移植术后 1 个月开始服药, 起始剂量为 1 mg, 每日 2 次, 目标血药谷浓度调整至 3~8 ng/mL。
^d 肝移植术后 1、4 d 巴利昔单抗 20 mg 静脉滴注

- 组,中华医学会器官移植学分会肝移植学组.中国肝移植受体代谢病管理专家共识(2015版)[J].中华消化外科杂志,2015,14(8):601-605. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.08.001.
- Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association, Division of Transplantation of Branch of Surgery of Chinese Medical Association, Liver Transplantation Group of Organ Transplantation Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on management of metabolic diseases in Chinese liver transplant recipients (2015 edition) [J]. Chin J Dig Surg, 2015, 14(8): 601-605. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.08.001.
- [15] CHI MJ, LIANG CK, LEE WJ, et al. Association of new-onset diabetes mellitus in older people and mortality in Taiwan: a 10-year nationwide population-based study[J]. J Nutr Health Aging, 2017, 21(2): 227-232. DOI: 10.1007/s12603-016-0751-9.
- [16] SGOURAKIS G, RADTKE A, FOUZAS I, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: a Meta-analysis and Meta-regression of outcomes[J]. Transpl Int, 2009, 22(9): 892-905. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00893.x.
- [17] OTHMAN N, GHEITH O, AL-OTAIBI T, et al. Assessment of diabetes knowledge among renal transplant recipients with posttransplant diabetes mellitus: Kuwait experience[J]. Exp Clin Transplant, 2019, 17(Suppl 1): 277-285. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.P126.
- [18] LING Q, XIE H, LU D, et al. Association between donor and recipient TCF7L2 gene polymorphisms and the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation in a Han Chinese population[J]. J Hepatol, 2013, 58(2): 271-277. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.025.
- [19] CRUZ CM, PEREIRA S, GANDARA J, et al. Efficacy and safety of monotherapy with mycophenolate mofetil in liver transplantation patients with nephrotoxicity[J]. Transplant Proc, 2016, 48(7): 2341-2343. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.06.033.
- [20] KIM WR, LAKE JR, SMITH JM, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: liver[J]. Am J Transplant, 2018, 18 (Suppl 1): 172-253. DOI: 10.1111/ajt.14559.
- [21] ROSSI AP, VELLA JP. Acute kidney disease after liver and heart transplantation[J]. Transplantation, 2016, 100(3): 506-514. DOI: 10.1097/TP.0000000000000916.
- [22] ABDEL-KHALEK EE, ALREFAEY AK, YASSEN AM, et al. Renal dysfunction after living-donor liver transplantation: experience with 500 cases[J]. J Transplant, 2018: 5910372. DOI: 10.1155/2018/5910372.
- [23] SPARROW HG, SWAN JT, MOORE LW, et al. Disparate outcomes observed within Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) acute kidney injury stage 1[J]. Kidney Int, 2019, 95(4): 905-913. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.030.
- [24] YE L, MAO W. Metabonomic biomarkers for risk factors of chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(4): 547-552. DOI: 10.1007/s11255-016-1239-6.
- [25] CHARLTON MR, WALL WJ, OJO AO, et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2009, 15(11): S1-S34. DOI: 10.1002/lt.21877.
- [26] 谢琴芬, 郑树森. 肝癌患者肝移植后的免疫抑制剂应用[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(9): 573-575. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.09.018.
- XIE QF, ZHENG SS. Application of immunosuppressive agents after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Organ Transplant, 2013, 34(9): 573-575. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.09.018.
- [27] FISCHER L, SALIBA F, KAISER GM, 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. DOI: 10.1097/TP.0000000000000555.
- [28] ZIDAN AS. Taste-masked tacrolimus-phospholipid nanodispersions: dissolution enhancement, taste masking and reduced gastric complications[J]. Pharm Dev Technol, 2017, 22(2): 173-183. DOI: 10.3109/10837450.2016.1138131.
- [29] HOLT CD. Overview of immunosuppressive therapy in solid organ transplantation[J]. Anesthesiol Clin, 2017, 35(3): 365-380. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.04.001.
- [30] THANAVARO J, TAYLOR J, VITT L, et al. Predictors and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Nephrol Nurs J, 2019, 46(1): 31-40.
- [31] BAEK SD, JANG M, KIM W, et al. Benefits of intraoperative continuous renal replacement therapy during liver transplantation in patients with renal dysfunction[J]. Transplant Proc, 2017, 49(6): 1344-1350. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.03.094.
- [32] ZHAO HL, LU Y, LING W. Change in albuminuria as a surrogate endpoint in chronic kidney disease[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(5): 335-336. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30085-3.
- [33] HEERSPINK HJL, CORESH J, GANSEVOORT RT, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint in chronic kidney disease - authors' reply[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(5): 336-337. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30080-4.
- [34] FENG S, BUCUVALAS J. Tolerance after liver transplantation: where are we? [J]. Liver Transpl, 2017, 23(12): 1601-1614. DOI: 10.1002/lt.24845.
- [35] LEVITSKY J, FENG S. Tolerance in clinical liver transplantation[J]. Hum Immunol, 2018, 79(5): 283-287. DOI: 10.1016/j.humimm.2017.10.007.
- [36] WONG TC, LO CM, FUNG JY. Emerging drugs for prevention of T-cell mediated rejection in liver and kidney transplantation[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2017, 22(2): 123-136. DOI: 10.1080/14728214.2017.1330884.
- [37] DHANASEKARAN R. Management of immunosuppression in liver transplantation[J]. Clin Liver Dis, 2017, 21(2): 337-353. DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.007.

(收稿日期 : 2019-02-22)

(本文编辑 : 王维苹 吴秋玲)