

· 指南与共识 ·

肝移植受者雷帕霉素靶蛋白抑制剂临床应用 中国专家共识（2023版）

中国器官移植发展基金会器官移植受者健康管理专家委员会 中国医师协会器官移植医师分会
中华医学会器官移植学分会 国家肝脏移植质控中心

【摘要】 肝移植受者的长期存活和生存质量很大程度上取决于术后中长期健康管理和免疫抑制方案。长期服用免疫抑制剂可导致受者出现肾损伤、代谢性疾病和新发恶性肿瘤等严重并发症，甚至增加肝癌肝移植术后肿瘤复发风险。目前肝移植受者常用的免疫抑制方案以钙调磷酸酶抑制剂（CNI）为基础，但是CNI引起的肾脏毒性、神经毒性和促进肿瘤复发等问题极大地影响了受者预后，近年来临床逐渐减少其用量并寻求替代药物。近年来使用以哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂（mTORi）为基础的免疫抑制方案逐渐增多，国内外多部指南均对肝移植受者使用mTORi给出了指导意见。为了更好地为国内肝移植临床医师提供参考，中国器官移植发展基金会组织国内经验丰富的移植专家，结合已发表的国内外指南、共识和研究进展，经广泛征求意见，共同制订本专家共识。

【关键词】 肝移植；免疫抑制；雷帕霉素；西罗莫司；依维莫司；肿瘤复发

【中图分类号】 R617, R979.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2023）06-0001-16

Chinese expert consensus on clinical application of inhibitors of mammalian target of rapamycin in liver transplant recipients (2023 edition) Committee of Health Management for Organ Transplant Recipient of China Organ Transplantation Development Foundation, Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association, Branch of Organ Transplant of Chinese Medical Association, National Center for Healthcare Quality Management in Liver Transplant.

Corresponding authors: Huo Feng, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, China, Email:

gzhufeng@163.com

Xu Xiao, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China, Email: zjxu@zju.edu.cn

Ye Qifa, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430026, China, Email: yqf_china@163.com

Xue Wujun, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China, Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

【Abstract】 The long-term survival and quality of life of liver transplant recipients largely depend on long-term health management and immunosuppression regimen after surgery. Long-term use of immunosuppressants may lead to severe complications, such as kidney injury, metabolic diseases and new malignant tumors, and even increase the risk of liver cancer recurrence after liver transplantation. At present, common immunosuppressive regimens in liver transplant recipients are delivered based on calcineurin inhibitor (CNI). However, renal toxicity, neurotoxicity and increased tumor recurrence caused by CNI have significantly affected clinical prognosis of the recipients. In recent years, the dosage of CNI has been gradually reduced and alternative drugs have been explored. Recently, the use of immunosuppressive regimens based on mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) has been gradually increased. Multiple domestic

DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2023167](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2023167)

基金项目：中国器官移植发展基金会器官移植受者健康管理专项基金（COTDF-020004）

通信作者：霍枫（510010 广州，中国人民解放军南部战区总医院，Email: gzhufeng@163.com）；徐骁（310003 杭州，浙江大学医学院，Email: zjxu@zju.edu.cn）；叶启发（430026 武汉，武汉大学中南医院，Email: yqf_china@163.com）；薛武军（710061 西安，西安交通大学第一附属医院，Email: xwujun126@xjtu.edu.cn）

and international guidelines have provided guidance on the use of mTORi in liver transplant recipients. China Organ Transplantation Development Foundation organized experienced transplant experts in China, combined with published guidelines, consensus and research progress at home and abroad and solicited extensive opinions to jointly formulate this expert consensus, aiming to provide reference for liver transplant clinicians in China.

【Key words】 Liver transplantation; Immunosuppression; Rapamycin; Sirolimus; Everolimus; Tumor recurrence

肝移植是治疗终末期肝病最有效的方法。随着外科技术和免疫抑制药物的发展,肝移植受者和移植物生存率已显著提高。根据中国肝移植注册中心(China Liver Transplant Registry, CLTR)数据,2015至2021年我国共实施肝移植35 566例,公民逝世后器官捐献肝移植和活体肝移植受者术后1、3、5年生存率分别为83.7%、74.5%、68.9%和92.4%、89.3%、88.2%^[1]。肝移植受者的长期存活和生存质量很大程度上取决于术后中长期健康管理和免疫抑制方案。长期服用免疫抑制剂可导致受者出现肾损伤、代谢性疾病和新发恶性肿瘤等严重并发症,甚至增加肝癌肝移植术后肿瘤复发风险^[2]。目前肝移植受者常用的免疫抑制方案以钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibition, CNI)为基础,其中以他克莫司+吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)+泼尼松方案最为普遍。但是CNI引起的肾脏毒性、神经毒性和促进肿瘤复发等问题极大地影响了受者预后,近年来临床逐渐减少其用量并寻求替代药物。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi)是一种三烯大环内酯类免疫抑制剂,主要通过特异性结合哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)并磷酸化下游靶蛋白,抑制白细胞介素(interleukin, IL)-2诱导的T细胞蛋白和DNA合成,阻断T细胞由G1期至S期的进程,从而发挥其免疫抑制作用^[3]。除抑制T细胞增殖外,mTORi还可通过抑制树突状细胞成熟和促进调节性T细胞增殖,诱导受者免疫耐受,减少排斥反应的发生^[4-5]。此外,研究发现mTORi还能减轻CNI的肾脏毒性,有效抑制肿瘤细胞生长^[6-8]。因此,近年来使用以mTORi为基础的免疫抑制方案逐渐增多,国内外多部指南均对肝移植受者使用mTORi给出了指导意见^[9-13]。为了更好地为国内肝移植临床医师提供参考,中国器官移植发展基金会组织国内经验丰富的移植专家,结合已发表的国内外指南、共识和研究进展,经广泛征求意见,共同制订本专家共识。

1 mTORi 在肝移植中的作用

1.1 免疫抑制作用

推荐意见 1: 以 mTORi 为基础的免疫抑制方案是肝移植常用免疫抑制方案,不显著增加排斥反应、移植物失功或感染的发生率。

推荐说明: 目前用于移植后免疫抑制治疗的 mTORi 主要有西罗莫司和依维莫司。Watson 等^[14]在 1999 年首次报道了肝移植受者使用西罗莫司的前瞻性研究,证实西罗莫司作为免疫抑制剂的有效性。但早期的研究提示西罗莫司与肝动脉血栓形成(hepatic artery thrombosis, HAT)以及肝移植后死亡率和移植物失功发生率增加有关^[15]。2009 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)警告西罗莫司有增加肝移植受者病死率的风险^[16]。然而之后开展的几项研究对肝移植受者使用西罗莫司的安全性进行了评估,并未发现西罗莫司导致 HAT 发生风险升高的证据^[17-19]。2006 年,国内学者也报道了西罗莫司用于肝癌肝移植的初步经验^[20]。美国器官获取和移植网络以及移植受者科学登记处 2017 年的数据显示,肝移植初始使用西罗莫司方案的比例为 1.1%,移植 1 年后增加至 8.3%^[21]。CLTR 2018 至 2022 年的数据显示,我国肝移植受者使用西罗莫司方案的比例为 19.7%,其中肝癌肝移植受者使用西罗莫司方案的比例为 39.9%,显著高于良性终末期肝病肝移植受者(8.6%)^[13]。依维莫司为西罗莫司的衍生物,具有较短的半衰期,与西罗莫司相比口服生物利用度和代谢稳定性更高^[22]。研究发现,肝移植术后 30 d 使用依维莫司+低剂量他克莫司组受者急性排斥反应和移植物失功发生率以及死亡率均较对照组(常规剂量他克莫司组)显著降低^[23]。在一项回顾性研究中,研究者观察了 44 例肝移植术后使用依维莫司+低剂量环孢素或依维莫司+低剂量 MMF 的受试者,随访 48 个月期间未发现肝移植后急性排斥反应发生,该研究结果证实了依维莫司在免疫抑制方面的安全性^[24]。此外,以依维莫司为基础的免疫抑制方案不会增加机会性感染

的发生风险^[25]。目前依维莫司已获得美国FDA和欧洲药品管理局批准,用于与他克莫司联合使用预防肝移植术后排斥反应。

1.2 肾功能保护作用

肾损伤是肝移植术后常见并发症之一,对受者生存质量和长期生存产生极大影响。肝移植术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)的发生率分别为17.0%~95.0%和17.6%~80.0%^[26-28]。CNI长期暴露是肝移植术后发生AKI和CKD最常见的危险因素之一^[27]。mTORi主要由位于肝脏和肠壁细胞色素P450 3A4同工酶代谢后经粪便排出,少量药物(约2.2%)通过尿液排出;且mTORi还可通过调控肾小管上皮细胞间质转化抑制肾间质纤维化,并在一定程度上改善肝移植受者的肾功能^[29]。

推荐意见 2: 对于因CNI引起肾功能不全的肝移植受者,联合使用mTORi和低剂量CNI有助于降低AKI和CKD的发生率并显著改善肾功能。

推荐说明: 虽然2012年有研究评估将CNI转换为西罗莫司的免疫抑制方案对肝移植受者肾功能的保护作用,发现转换治疗1年后受者肾功能未见明显改善^[30]。但2013年一项前瞻性、开放性、多中心研究结果显示,肝移植受者在移植后4至12周随机接受西罗莫司+MMF或CNI+MMF免疫抑制方案,与CNI+MMF组相比,西罗莫司+MMF组受者肾小球滤过率较基线(随机分组时)改善更显著^[31]。2020年一项多中心、长期随访、随机对照研究结果显示,西罗莫司联合低剂量CNI组肝移植受者估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)显著高于常规剂量CNI治疗组,CKD(≥ 3 期)发生率显著降低^[32]。

多项研究结果表明,依维莫司联合低剂量CNI方案对肾功能具有良好的保护作用。一项多中心、前瞻性、随机对照研究发现,合并CNI相关肾功能不全的肝移植受者,转换至依维莫司可显著减少CNI剂量或停用CNI,且不会显著增加经活检证实的急性排斥反应(biopsy-proven acute rejection, BPAR)发生率^[33-34]。另一项为期24个月的多中心、前瞻性、随机、开放标签的研究结果表明,依维莫司+低剂量他克莫司较常规剂量他克莫司治疗方案具有更好的肾功能保护作用,移植后12个月eGFR提高8~12 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²),且BPAR发生率显著

降低^[35]。但依维莫司单药治疗对肾功能的保护作用尚无定论,上述研究中依维莫司单药组因BPAR发生率显著升高导致研究提前终止^[35]。另一项随机对照研究发现,肝移植后早期使用以依维莫司为基础的免疫抑制方案具有较好的潜在应用前景,在术后4周转换为以依维莫司为基础的治疗方案后,肝移植受者的肾功能在术后12个月和5年时优于以CNI为基础的治疗组^[36-37]。

推荐意见 3: 合并CKD的肝移植受者早期(肝移植术后3个月内)由CNI转换为mTORi后,肾功能改善效果要优于晚期(肝移植术后12个月后)转换的受者。

推荐说明: 法国一项真实世界研究观察了合并CKD[eGFR<60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)]肝移植受者在不同时间由CNI转换为mTORi治疗后肾功能的变化,其中55%早期(肝移植后 ≤ 3 个月)转换和39.4%中期(肝移植后4~12个月)转换的肝移植受者,在转换后第36个月eGFR显著提高,而晚期(肝移植后>12个月)转换的肝移植受者在转换后第36和60个月,仅分别有20.9%和17.4%的受者观察到肾功能改善^[38-39]。

1.3 抗肿瘤作用

磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/mTOR通路是调控细胞增殖、凋亡的关键信号通路,其异常激活与肿瘤发生、发展密切相关,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者mTOR通路的异常激活率为15%~41%^[40]。mTORi不仅可直接抑制肿瘤细胞增殖,还能通过抑制血管内皮细胞生长并降低其对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)反应活性等作用抑制血管生成,间接发挥抗肿瘤作用^[41]。此外,mTORi还可通过干扰血管内皮细胞内VEGF介导的相关通路,抑制其增殖和迁移,并通过诱导大量肿瘤血管特异性微血栓形成抑制肿瘤生长^[13, 42]。最新国内研究发现,E2F转录因子7/结节性硬化1通路抑制的HCC肝移植受者可进一步从西罗莫司治疗中获益^[43]。

1.3.1 预防HCC肝移植术后肿瘤复发

推荐意见 4: HCC肝移植术后肿瘤复发风险与CNI暴露呈剂量依赖性,因此HCC肝移植受者术后应避免大剂量CNI暴露。

推荐说明: 一项回顾性研究显示,70例HCC肝移植受者术后接受以环孢素为基础的免疫抑制方案,

10% 的受者出现肿瘤复发, 其中肿瘤复发者环孢素暴露剂量为 (278.0 ± 86.4) ng/mL, 非复发者环孢素暴露剂量为 (169.9 ± 33.3) ng/mL ($P < 0.001$); 多变量分析发现环孢素暴露剂量 > 189.6 ng/mL 是肿瘤复发的独立预测因子^[44]。上述研究团队的另一项研究发现, CNI 高血药浓度 (他克莫司血药浓度谷值 > 10 ng/mL 或环孢素血药浓度谷值 > 220 ng/mL) 可使肿瘤复发风险增加 5~6 倍^[45]。除大剂量 CNI 暴露外, 暴露时间也可能影响 HCC 肝移植术后肿瘤复发。研究发现, 肝移植术后第 1 个月 CNI 高血药浓度 (他克莫司血药浓度谷值 > 10 ng/mL 或环孢素血药浓度谷值 > 300 ng/mL) 使肿瘤复发风险增加了近 3 倍, 并推测降低肝移植术后第 1 个月 CNI 暴露剂量可使肿瘤复发率显著降低^[46]。

推荐意见 5: HCC 肝移植受者术后使用 mTORi 显著降低肿瘤复发风险, 提高总体生存率。

推荐说明: 近年来, 多项队列研究和荟萃分析结果均表明, 与常规 CNI 方案相比, mTORi 联合低剂量 CNI 方案能够显著降低 HCC 肝移植术后肿瘤复发风险, 提高受者总体生存率^[47-50]。三项多中心、开放标签、随机对照研究得到了相似结论, 肝移植术后使用基于 mTORi 的免疫抑制方案, 受者术后 1~3 年肿瘤复发率显著低于未接受 mTORi 治疗者^[23, 31, 51]。

一项全球多中心、前瞻性、随机对照研究纳入 525 例 HCC 肝移植受者, 在移植 4~6 周后将其随机分为两组 (1:1), 一组接受以 CNI 为基础 (无西罗莫司组) 的免疫抑制方案, 另一组使用西罗莫司单药或联合用药 (含西罗莫司组) 的免疫抑制方案, 结果显示含西罗莫司组受者 3 年无复发生存 (recurrence-free survival, RFS) 和 5 年总生存期 (overall survival, OS) 显著优于无西罗莫司组; 在基于 HCC 肝移植米兰标准的亚组分析中, 低风险 (符合米兰标准)、年轻 (≤ 60 岁)、肝移植前未接受任何针对 HCC 治疗的受者从西罗莫司治疗中获益更多; 此外, 西罗莫司单药治疗受者 RFS 和 OS 均优于西罗莫司联合用药受者^[52]。随后上述研究结果的多变量分析发现, 西罗莫司治疗少于 3 个月是影响受者 OS 的独立危险因素, 与西罗莫司治疗时间少于 3 个月相比, 西罗莫司治疗时间超过 3 个月的受者死亡风险下降 30%; 此外, 甲胎蛋白 ≥ 10 μ g/L 且西罗莫司治疗超过 3 个月的受者死亡风险下降 41%^[53]。

1.3.2 HCC 肝移植术后肿瘤复发的治疗

推荐意见 6: HCC 肝移植受者肿瘤复发后应及早使用 mTORi, 同时减少或停用 CNI。

推荐说明: HCC 肝移植术后 5 年复发率达 20.0%~57.8%, 即使符合米兰标准的 HCC 肝移植 5 年复发率也有 4.3%^[11]。肿瘤复发后可通过手术、局部消融治疗或系统治疗 [如酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI)]。2020 年, 一项前瞻性、随机对照、多中心研究比较西罗莫司联合 MMF 与他克莫司联合 MMF 两种免疫抑制方案对 HCC 肝移植术后肿瘤复发受者生存时间的影响, 发现移植后 1 个月开始使用西罗莫司组受者肿瘤复发后生存期显著延长 [(21.1 ± 1.5) 和 (14.1 ± 1.7) 个月, $P = 0.001$]^[54]。其他回顾性研究和荟萃分析也同样发现西罗莫司可显著延长 HCC 肝移植术后肿瘤复发受者生存期^[49-50, 55]。

推荐意见 7: mTORi 联合 TKI 显著改善 HCC 肝移植术后肿瘤复发受者的预后, 使用过程应严密观察药物不良反应。

推荐说明: 目前已获批准的中晚期 HCC 一线治疗适应证的 TKI 包括索拉非尼、仑伐替尼和多纳非尼等。当 HCC 肝移植术后复发灶不可切除时, 索拉非尼联合 mTORi 可显著延长受者中位生存期 (18.2 个月), 而单独使用索拉非尼的受者中位生存期为 12.1 个月, 支持治疗的中位生存期仅为 3.3 个月^[56-59]。一项回顾性研究共纳入 64 例 HCC 肝移植后肿瘤复发受者, 其中 11 例索拉非尼耐药或进展的受者改用仑伐替尼后, OS 显著优于停用索拉非尼和转换为瑞戈非尼的受者, 6 例在根治性手术后口服仑伐替尼联合西罗莫司的受者 2 年总生存率达 80%^[60]。目前尚无多纳非尼联合 mTORi 的研究报道。索拉非尼与 mTORi 联合使用时, 42.1% 的肝移植受者因不良反应须减少索拉非尼的剂量, 9.6% 的肝移植受者因严重不良反应须停药, 甚至因严重不良反应导致死亡^[56]。建议在 HCC 肝移植术后肿瘤复发受者使用 TKI 联合 mTORi 时, 应由有经验的移植医师定期随访并严密观察相关不良反应^[10]。

1.3.3 新发肿瘤的防治

推荐意见 8: 存在新发肿瘤高危因素 (酒精性肝硬化、炎症性肠病、病毒感染、术前肿瘤病史和癌前病变等) 的肝移植受者, 以 mTORi 为基础的免疫抑制方案具有降低新发肿瘤发生率、提高受者生存率的

潜在作用。

推荐说明: 肝移植受者新发肿瘤的风险比正常人群要高 11 倍, 总体发生率为 3.1%~14.4%, 并且随着移植术后生存时间的延长, 累积新发肿瘤的风险也会逐渐增加^[61-62]。肝移植术后新发肿瘤已成为受者的主要死亡原因之一。常见新发肿瘤包括皮肤癌、淋巴细胞增生性疾病、卡波氏肉瘤和实体细胞肿瘤等。新发肿瘤高危因素包括: 酒精性肝硬化、炎症性肠病、病毒感染、术前肿瘤病史和癌前病变以及大剂量 CNI 暴露等^[63-64]。研究证实, 肾移植受者采用基于 mTORi 的免疫抑制方案, 可以显著降低新发肿瘤发生率^[65-67]。但肝移植受者相关研究较少。一项单中心回顾性研究比较了 243 例接受依维莫司治疗与 1 182 例未接受依维莫司治疗的肝移植受者新发肿瘤发生率, 在中位随访 1 740 d 后, 依维莫司治疗组受者新发肿瘤发生率仅为 0.2%, 而未使用依维莫司组为 3.4%; 未接受依维莫司治疗被视为肝移植术后新发肿瘤的独立预测因素^[68]。单中心回顾性研究结果显示, 使用依维莫司的治疗方案可显著提高肝移植术后新发肿瘤受者 1 和 5 年生存率^[69]。

1.4 其他作用

推荐意见 9: 对于丙型肝炎病毒 (HCV) 阳性、合并巨细胞病毒或多瘤病毒感染以及 CNI 诱导的神经毒性肝移植受者, 转换为 mTORi 治疗有望延缓肝脏纤维化进展、降低病毒感染风险以及改善神经毒性症状。

推荐说明: 我国肝移植受者中病毒性肝炎相关患者占 74.79%, 其中乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 占 71.25%, 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 占 3.5%^[70]。目前 mTORi 对 HBV 阳性肝移植受者的影响尚未见报道。肝移植术后 HCV 复发风险高、疾病进展快, 约 1/3 复发受者可在术后 5 年后内出现肝硬化, 降低移植肝存活率^[71]。研究发现, 接受西罗莫司治疗的 HCV 阳性肝移植受者移植后第 1、2 年肝脏纤维化程度显著低于无西罗莫司治疗组, 且西罗莫司使用时间越长, 中等以上肝纤维化 ($\geq$ F2 期) 的发生率越低, 表明西罗莫司可显著延缓 HCV 阳性肝移植受者肝脏纤维化的进展速度^[72-73]。mTORi 可通过抑制 Akt-mTOR-真核翻译起始因子 4 通路阻断巨细胞病毒和多瘤病毒 mRNA 转录, 从而发挥抗感染作用^[74]。约 10%~15% 的肝移植受者发生神经毒性不良事件, 如意识混乱、癫痫和震颤, 伴有

罕见、严重的神经并发症, 如脑出血、缺血性卒中和可逆性后部脑病综合征。已知 CNI 治疗与神经毒性不良事件相关, 这些不良事件通常随着 CNI 剂量降低而显著减少^[68]。

2 mTORi 在肝移植中的应用

mTORi 在肝移植术后的使用包括以下两种方法: (1) 术后早期使用, 即为初始治疗; (2) 术后稳定定期替换或联合其他免疫抑制剂, 又称为转换治疗^[75]。

2.1 初始治疗

推荐意见 10: 在新的循证医学证据出现前, 谨慎选择在肝移植术后早期 (≤ 30 d) 初始使用 mTORi。

推荐说明: 早期研究结果显示, 术后早期初始使用 mTORi 可能会导致 HAT 或剂量依赖性切口愈合延迟等不良反应发生风险增加, mTORi 单药治疗可能会导致排斥反应发生率升高^[30, 76]。然而临床实践中, 一些受者在肝移植术后早期初始治疗时即使用 mTORi。2018 至 2022 年 CLTR 的数据显示, 约 0.77% 肝移植受者在术后 2 周内使用 mTORi, 2.56% 在肝移植术后 2~4 周使用 mTORi。根据国内部分中心的有限经验, 合并肾功能不全的肝移植受者术后早期初始使用西罗莫司并未增加 HAT 等并发症发生风险。

推荐意见 11: 建议肝移植术后 30 d 以上开始使用 mTORi。如早期出现严重的 CNI 毒性反应, 且无可用的替代方案时, 也可在术后 15 d 后开始使用 mTORi 并严密监测不良反应的发生。

推荐说明: 多数移植中心采用初始使用 IL-2 抑制剂 (巴利昔单抗克隆抗体)+CNI+MMF+糖皮质激素的抗排斥反应方案。对于合并肾损伤的肝移植受者, 采用 IL-2 抑制剂诱导后, 应用 MMF+低剂量糖皮质激素+他克莫司 (术后第 1 个月血药浓度谷值维持在 6~10 ng/mL) 的三联治疗方案, 从术后第 4~6 周开始加用 mTORi, 同时根据 mTORi 血药浓度谷值减少 CNI 剂量^[66, 72-73]。该方案免疫抑制效果较为稳定, 不良反应少, 且排斥反应发生率低。但也有部分中心在移植术后早期 (2~4 周) 加用 mTORi 并逐渐减少 CNI 剂量, 最终实现受者获益, 且无明显不良反应发生^[77]。

2.2 转换治疗

推荐意见 12: 为了预防或改善 CNI 不良反应, 降低 HCC 复发或新发肿瘤风险, 可转换 mTORi 联合

用药或单药维持治疗；由于 mTORi 与其他药物可能存在相互作用，在转换初期应注意监测血药浓度。

推荐说明：按照转换时间可将转换治疗分为早期（≤3 个月）转换、中期（4~12 个月）转换和晚期（>12 个月）转换。按照转换目的又可分为主动转换和被动转换，主动转换用于避免可预期的 CNI 不良反应或存在 HCC 复发或新发肿瘤高危因素的人群；被动转换是指出现 CNI 不良反应后进行转换^[13]。转换后用药方案可分为以 mTORi 为基础的联合用药方案和 mTORi 单药维持方案。2018 至 2022 年 CLTR 的数据显示，19.46% 的肝移植受者在术后 4 周后联合或转换使用 mTORi。由于 mTORi 与其他免疫抑制剂可能存在药物代谢动力学相互作用，在转换初期应采取不同的转换策略，并加强药物血药浓度监测。mTORi 与他克莫司在药物代谢动力学相互作用，因此在 mTORi 血药浓度谷值达到目标范围后，他克莫司剂量再逐渐减量；但 mTORi 与环孢素存在药物代谢动力学相互作用，可引起环孢素血药浓度显著升高，因此在 mTORi 血药浓度谷值接近目标浓度时应迅速减少环孢素剂量^[68]。

2.3 单药维持治疗

推荐意见 13：在肝移植术后 12 个月内，谨慎使用 mTORi 单药维持治疗。

推荐说明：研究发现，西罗莫司单药维持与他克莫司单药维持治疗方案相比，西罗莫司单药维持组受者 OS 显著延长 [(594±35) 和 (480±42) d, $P=0.011$]，并且移植后肿瘤复发率显著降低^[78]。一项全球多中心、前瞻性、随机对照研究也显示，使用西罗莫司单药治疗的 HCC 肝移植受者 RFS 和 OS 均高于西罗莫司+CNI 治疗组^[52]。有学者建议，对于超出米兰标准或已经出现 HCC 复发或转移的受者，在肝功能稳定情况下，建议免疫抑制方案完全转换为 mTORi 单药维持^[79]。但是有研究结果显示，mTORi 单药维持方案与传统 CNI 方案比较，急性排斥反应发生率明显增加^[25, 36, 51, 79]。因此，仍须进行更多的临床研究来验证能否选择 mTORi 单药维持方案。

3 mTORi 推荐剂量和血药浓度监测

推荐意见 14：由于西罗莫司和依维莫司的分子结构和药理性质不完全相同，因此两种药物不能简单互换。

推荐说明：由于西罗莫司与依维莫司分子结构不

同，所以两者在与活性药物转运蛋白、代谢酶的亲和力以及和蛋白质的相互作用方面存在差异。这两种药物的药理作用和效能并不完全相同。因此，不能简单地将这两种药物互换使用^[3, 9]。

3.1 西罗莫司推荐剂量和血药浓度谷值

推荐意见 15：（1）低剂量 CNI+西罗莫司方案：西罗莫司负荷剂量为 1~3 mg，维持剂量 0.5~3.0 mg/d，血药浓度谷值维持在 4~8 ng/mL；（2）无 CNI+西罗莫司方案：西罗莫司负荷剂量为 1~3 mg，维持剂量 0.5~3.0 mg/d，血药浓度谷值维持在 6~10 ng/mL。

推荐说明：国内外多部指南推荐西罗莫司应用于肝移植术后免疫抑制治疗^[9-11, 13, 80]。常用的免疫抑制方案为：初始使用 IL-2 抑制剂（巴利昔单抗克隆抗体）+CNI+MMF+糖皮质激素的抗排斥反应方案，4~6 周后加用西罗莫司，负荷剂量为 1~3 mg，维持剂量 0.5~3.0 mg/d，CNI 和 MMF 逐渐减量，西罗莫司血药浓度谷值维持在 4~8 ng/mL。但也有部分中心有在移植术后早期（2~4 周）转换为西罗莫司方案并实现受者获益，且无明显不良反应的经验。对于评估后选择西罗莫司单药维持方案的肝移植受者，术后常规使用 IL-2 抑制剂+CNI+MMF+糖皮质激素的初始抗排斥反应方案 4~6 周后，加用西罗莫司，负荷剂量为 1~3 mg，维持剂量 0.5~3.0 mg/d，血药浓度谷值维持在 6~10 ng/mL，同时 CNI 和 MMF 剂量减半并逐渐撤除 CNI，1~6 个月后实现西罗莫司单药维持^[13]。西罗莫司在国内有胶囊（每粒 0.5 mg）、片剂（每片 1.0 mg）和口服液（50 mL : 50 mg）三种剂型。胶囊和片剂可以室温保存，口服液需 0~4 ℃ 保存。如果在治疗过程中须换用不同厂家的产品，0.5~2.0 mg 对应的西罗莫司剂量之间可以等量互换，2.0 mg 以上剂量在不同产品和剂型之间是否等效尚不明确。需要注意的是，早期使用西罗莫司单药维持方案要警惕急性排斥反应。

推荐意见 16：早期低剂量西罗莫司（血药浓度谷值维持在 4~8 ng/mL）治疗可显著改善肝移植受者肾功能，延长生存时间。

推荐说明：研究发现，早期使用大剂量西罗莫司（血药浓度谷值≥10 ng/mL）会显著增加肝移植受者并发症发生率，包括受者死亡率、移植物失功率和脓毒症发生率；对于因 CNI 引起肾功能不全的肝移植受者，使用大剂量西罗莫司治疗，不仅对肾功能没有

明显的改善作用,反而显著增加了BPAR发生率、治疗失败率和严重不良反应发生率^[31, 52, 76, 81-83]。一项单中心研究纳入61例合并CKD[eGFR<60 mL/(min·1.73 m²)]的肝移植受者,80%以上的以CNI为基础治疗的受者在术后3个月内转换为mTORi治疗,初始剂量1 mg/d,血药浓度谷值维持在4~10 ng/mL,结果显示受者肾功能显著改善^[84]。另一项单中心回顾性研究中,在HCC肝移植术后15~30 d开始转换西罗莫司治疗,首剂负荷3 mg/d,血药浓度谷值维持在4~8 ng/mL,结果发现接受西罗莫司治疗受者HCC复发后带瘤存活时间显著长于未接受西罗莫司治疗者^[85]。

3.2 依维莫司推荐剂量和血药浓度谷值

推荐意见 17: 鉴于当前我国肝移植受者使用依维莫司的比例很低,国内各中心对适用于我国肝移植人群的依维莫司血药浓度谷值尚无统一认识,建议谨慎参考国外依维莫司的推荐剂量和血药浓度谷值,使用过程应根据受者免疫抑制状态和不良反应及时调整。

推荐说明: 作为肝移植受者初始和维持治疗方案,国外学者对依维莫司的推荐剂量和血药浓度谷值推荐如下:(1)依维莫司+低剂量CNI方案:依维莫司起始剂量为0.75~1.00 mg,2次/d,根据需要逐步增加剂量(最大2 mg),依维莫司血药浓度谷值达到3~8 ng/mL,他克莫司逐渐减量(目标血药浓度谷值为3~5 ng/mL),而环孢素应迅速减量(目标血药浓度谷值为50~100 ng/mL);(2)依维莫司+无CNI方案:根据肿瘤复发的风险/获益比,通常在1年后进行转换,在无MMF治疗的情况下依维莫司目标血药浓度谷值应为6~10 ng/mL,在同时接受MMF治疗的低风险维持受者中可考虑将依维莫司血药浓度谷值控制在6 ng/mL^[68]。

3.3 mTORi 浓度监测

推荐意见 18: 根据西罗莫司和依维莫司不同的药物代谢动力学特点,合理选择血药浓度监测的时间和频率。

推荐说明: mTORi具有治疗窗窄、不良反应多和个体差异大的特点,因此应定期对使用此类药物的肝移植受者进行药物血药浓度监测以维持稳定。西罗莫司半衰期较长,如首剂给予负荷剂量后再予维持剂量,需在服药后3~4 d进行药物血药浓度监测;如首剂仅给予维持剂量,应在第5~7日进行药物血药浓度

监测。建议在调整剂量后第1个月内每周复查1次,第2个月内每2周复查1次;获得稳定的目标血药浓度后,每个月复查1次;移植时间较长、血药浓度稳定的受者可每3个月复查1次^[13]。由于依维莫司生物利用度和代谢稳定性较西罗莫司更高,其全身清除速度快于西罗莫司,因此依维莫司半衰期(约为28 h)明显短于西罗莫司。建议给予依维莫司维持剂量或调整剂量后第4~5日进行血药浓度监测^[22, 68]。

4 mTORi 的不良反应及应对措施

mTORi的药物不良反应主要包括血液系统改变(贫血13%、白细胞减少9%、血小板减少6%)、血脂代谢异常(7%~43%)、切口愈合不良(2.2%~15.0%)、口腔黏膜病变(2%~19%)、间质性肺炎(5%~7%)、蛋白尿(10%~36%)和生殖性腺损伤等,并且呈剂量依赖性,大多数药物不良反应在mTORi剂量减少或停药后可以改善^[68, 86-88]。

4.1 血液系统改变

推荐意见 19: 使用mTORi的受者应每1~3个月复查血常规,如果出现血液系统不良反应≥3级并排除消化道出血、感染、炎症、恶性肿瘤或营养不良等原因后,建议mTORi减量或停药。

推荐说明: mTORi使用1年内引起贫血的发生率为12%~76%,特征为小红细胞增多和血清铁水平低,并呈剂量依赖性^[89]。可能的致病机制包括铁元素消化吸收异常以及促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)信号通路改变导致红系前体细胞增殖分化异常^[89-90]。对于使用mTORi的受者应每1~3个月复查血常规,如果发现贫血并在排除消化道出血、感染、炎症、恶性肿瘤或营养不良等原因后,应考虑mTORi引起的贫血,尤其是合并小红细胞增多症^[88];如果存在铁缺乏(血清铁蛋白<100 ng/mL、转铁蛋白饱和度<20%或网织红细胞血红蛋白含量<29 pg/cell),应考虑口服补铁剂(≥200 mg/d)并仔细监测避免铁过载。EPO可有效控制mTORi引起的贫血。如使用补铁剂和(或)EPO等药物仍不能纠正贫血(血红蛋白<80 g/L),则应减量或停用mTORi^[86, 90]。

mTORi还可导致白细胞和血小板减少,尤其是在联合使用MMF的情况下。一项多中心、随机对照研究观察到,肝移植术后接受依维莫司联合早期停用他克莫司导致贫血发生率显著高于常规他克莫司治疗(14.4%和7.4%),而中性粒细胞减少(11.1%和

14.9%) 和血小板减少 (8.9% 和 10.6%) 的发生率则相对较低^[91]。中性粒细胞减少的受者应注意个人卫生防护, 避免继发感染。血小板减少的受者应尽量减少出血风险, 避免使用阿司匹林和布洛芬等非甾体抗炎药。受者出现血液系统不良反应 ≥ 3 级 (白细胞 $<2.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/L$ 或血小板 $<50 \times 10^9/L$) 须停用 mTORi^[86]。

4.2 血脂代谢异常

推荐意见 20: 当观察到接受 mTORi 治疗的肝移植受者血脂水平高于正常值上限时, 应重视血脂监测和降脂治疗, 必要时减量或停用 mTORi。

推荐说明: mTOR 信号通路在脂质代谢中起关键作用。mTORi 通过多种机制导致血脂异常, 包括通过抑制脂肪酶活性降低循环脂蛋白分解代谢、限制脂肪组织清除脂质的能力以及抑制 mTOR 复合物 2 促进肝脂质代谢等^[87, 92-93]。研究发现, 接受 mTORi 治疗的受者中高脂血症发生率为 30%~64%, 高三酰甘油血症为 21%~57%, 高胆固醇血症为 20%~46%^[86]。在一项前瞻性、随机对照、多中心研究中, 依维莫司+低剂量他克莫司治疗组受者在移植术后 12 和 24 个月时血清三酰甘油、低密度脂蛋白水平显著高于常规剂量他克莫司治疗组^[94]。在使用 mTORi 之前, 应充分评估已诊断为高脂血症受者的风险/获益比。通过给予他汀类药物、依折麦布和鱼油治疗, 同时结合饮食调整和适度运动, 可有效降低受者血脂水平。血脂水平过高或饮食、药物治疗效果不佳时, 应减量或停用 mTORi^[90]。

4.3 切口愈合不良

推荐意见 21: 对于患有糖尿病、营养不良 [体质指数 (body mass index, BMI) $<20 \text{ kg/m}^2$] 和肥胖 (BMI $>35 \text{ kg/m}^2$) 的肝移植受者, 应避免早期使用 mTORi; 如果受者存在手术并发症、局部感染或引起切口延迟愈合因素 (如留置 T 管或其他外引流管), 建议待切口或窦道完全愈合后再使用 mTORi。

推荐说明: 肝移植术后切口愈合不良事件包括切口疝、胆漏和手术切口愈合延迟^[68]。动物实验研究显示, 依维莫司通过抑制新生血管形成、抑制内皮细胞和成纤维细胞增殖以及减少胶原蛋白沉积等多种途径, 减弱组织损伤后的修复能力^[95]。以肾移植受者为研究对象的三项前瞻性、随机对照研究结果表明, 依维莫司+环孢素治疗组中依维莫司血药浓度谷值为 6~10 ng/mL 时, 切口愈合不良发生率显著高于 MMF+

环孢素治疗组; 但当依维莫司血药浓度谷值为 3~8 ng/mL 时, 切口愈合不良事件发生率与 MMF+环孢素治疗组无显著差异^[96]。导致 mTORi 相关切口愈合不良事件发生风险增加的因素包括高龄、糖尿病、肥胖 (BMI $>35 \text{ kg/m}^2$)、营养不良 (BMI $<20 \text{ kg/m}^2$)、大剂量使用糖皮质激素和手术持续时间长^[97]。将 mTORi 治疗延迟至移植后 3~7 d, 同时避免高负荷剂量可显著降低切口愈合不良的发生风险, 尤其是肥胖或合并糖尿病的受者; 不建议在肝移植后立即使用 mTORi, 通常在移植后 $\geq 30 \text{ d}$ 、皮肤切口基本愈合时使用, 此时出现切口愈合不良的风险最小^[86]。

4.4 口腔黏膜病变

推荐意见 22: mTORi 相关性口腔黏膜病变通常在接受 mTORi 治疗 1 周左右出现, 大多数不需要停药, 早期局部治疗可有效减轻疼痛、促进愈合。如果出现 ≥ 2 级不良反应, 建议减量或停用 mTORi。

推荐说明: mTORi 相关性口腔黏膜病变 (mTOR inhibitor-associated stomatitis, mIAS) 表现为内唇、软腭、舌腹面和侧面出现疼痛明显的类圆形浅表溃疡, 溃疡通常为灰白色病变, 直径一般不超过 10 mm, 边缘有特征性红斑。西罗莫司治疗后 mIAS 发生率为 10%~19%, 依维莫司治疗后 mIAS 发生率为 3%~8%, 通常在 mTORi 治疗开始后短期出现, 使用西罗莫司受者的 mIAS 发病中位时间为 1 周^[90]。除了 mTORi 对口腔黏膜有直接毒性作用外, 长期 CNI 治疗可能会导致黏膜脆性改变, 而 mTORi 会进一步加重口腔黏膜脆性改变^[98]。mIAS 预防策略包括保持良好的口腔卫生、使用柔软的牙刷和温和的牙膏以及避免辛辣刺激的食物。如果早期发现, 局部使用皮质类固醇 (如氯倍他索、地塞米松)、非甾体抗炎药和黏膜麻醉剂 (如利多卡因凝胶) 可有效减轻疼痛并促进愈合。持续性或复发性 mIAS 可以通过局部加强或全身性皮质类固醇治疗。大多数药物不良反应程度较轻, 无须减量和停用 mTORi^[99]。2 级以上的药物不良反应 (疼痛明显、限制营养物质经口摄入) 须减量或停用 mTORi。如果在积极治疗和停用 mTORi 治疗后病变仍持续存在, 受者应转诊至口腔科排除恶性病变可能^[100]。

4.5 间质性肺炎

推荐意见 23: 重视 mTORi 使用前肝移植受者肺功能评估, 患有中重度肺纤维化或严重慢性阻塞性肺疾病的受者应避免使用 mTORi。对使用期间明确诊

断为间质性肺炎的受者,应定期行影像学 and 肺功能检查,根据症状严重程度分级处置。

推荐说明: mTORi 引起的间质性肺炎是一种少见但严重的肺部浸润性病变,常见症状包括干咳、劳力性呼吸困难和发热,甚至咯血。X 线胸片表现为毛玻璃样阴影和局灶性实变,动脉血气分析提示低氧血症。组织学变化包括机化性肺炎、肺泡蛋白沉积症、局灶性纤维化和肺泡出血^[101]。mTORi 相关性肺炎通常发生在治疗开始后的 2~6 个月内,具体致病机制尚不清楚^[102]。对于存在呼吸系统症状的肝移植受者,应在使用 mTORi 前进行肺功能检查,只有在肺功能正常的情况下才能使用,患有明显肺纤维化或严重慢性阻塞性肺疾病的受者应避免使用^[90]。1 级(无症状)间质性肺炎应密切监测,每 4~8 周进行影像学 and 肺功能评估;出现 2 级(不影响日常活动、不需要氧气支持)或 3 级[症状影响日常活动和(或)需要氧气支持]间质性肺炎时,须减量或停用 mTORi,联合糖皮质激素和抗菌药物治疗^[103]。停用 mTORi 后,受者临床症状可迅速改善,且 2~4 个月内影像学检查可观察到间质性肺炎表现完全消退。如果怀疑存在 mTORi 相关性肺炎,注意排除细菌或真菌感染、自身免疫性疾病或其他肺部疾病^[86]。

4.6 蛋白尿

推荐意见 24: 接受 mTORi 治疗的肝移植受者应监测 24 h 尿蛋白定量。轻度蛋白尿可通过控制饮食和口服药物治疗;如尿蛋白继续增加,考虑减量、停用 mTORi 或重新联合 CNI 治疗。

推荐说明: mTORi 有可能导致或加重蛋白尿,在有糖尿病史的肝移植受者中尤为明显。接受西罗莫司治疗的受者蛋白尿发生率为 10%,依维莫司治疗的受者发生率为 3%~36%^[90]。蛋白尿不仅可在初始使用 mTORi 治疗的受者中观察到,从 CNI 转换为 mTORi 治疗的受者中也常发现。mTORi 影响肾小球通透性的具体机制尚不清楚,可能的致病机制包括:失去 CNI 的血管收缩作用;VEGF 合成和表达减少,导致足细胞损伤和局灶节段性肾小球硬化;足细胞裂隙膜相关蛋白结构和功能改变,导致足细胞结构完整性丧失;免疫系统改变导致大量巨噬细胞聚集在肾小球^[86]。使用 mTORi 前应谨慎筛选受者,检测 24 h 尿蛋白定量或尿蛋白/肌酐比值。对于已存在蛋白尿($>0.8 \text{ g/d}$)、 $\text{eGFR}<40 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的受者,从 CNI 转换为 mTORi 治疗时应谨慎^[104]。接受

mTORi 治疗的受者,应定期监测 24 h 尿蛋白定量。轻度蛋白尿的治疗方法包括:使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂降低血压,限制钠和蛋白质摄入,控制体质量和血脂(使用他汀类药物)以及戒烟;如果蛋白尿继续增加($>1.0 \text{ g/d}$),须停用 mTORi 以降低急性肾功能衰竭发生风险^[88]。蛋白尿通常在停用 mTORi 数月内好转,并且大多数受者无长期肾功能损伤。对于 mTORi 转换治疗后出现大量蛋白尿,部分肝移植受者重新使用 CNI 后蛋白尿会消失。血浆置换有助于治疗局灶节段性肾小球硬化或膜增生性肾小球肾炎肝移植受者^[86]。

4.7 生殖性腺损伤

推荐意见 25: 对有生育计划的男性肝移植受者,应至少提前 6 周停用 mTORi 并调整免疫抑制方案。

推荐说明: 一项回顾性研究发现,使用大剂量西罗莫司对男性性腺有潜在损伤作用,可导致睾酮水平下降,而促卵泡激素和黄体生成素反而升高,精子数量减少且活动度下降,主要致病机制为 mTORi 抑制精原细胞干细胞/III 型受体酪氨酸激酶依赖性信号通路^[105]。建议有生育计划的男性受者,至少提前 6 周停用 mTORi 并调整免疫抑制方案^[68]。尽管西罗莫司药物说明书禁止孕妇或哺乳期妇女使用,但仍有少量关于妊娠期使用 mTORi 的病例报道,尚未发现西罗莫司对胎儿有不良影响^[106]。此外,国外学者对 mTORi 治疗期间哺乳持谨慎、乐观态度,安全性仍需要更多临床研究数据进一步证实^[68]。

5 结 语

mTORi 从问世至今已有 50 余年,已逐渐发展成为兼具免疫抑制和抗肿瘤作用的多效应免疫调节剂,大量研究聚焦于 mTORi 能否为实体器官移植受者带来更多的生存获益。但关于 mTORi(尤其是西罗莫司)应用于肝移植的具体适应证和治疗剂量仍需深入探究。如何制订科学的个体化用药方案仍需要大样本、多中心、随机对照研究等高级别的循证医学证据支持。此外, mTORi 与抗肿瘤药物联用是否具有协同及增敏作用,对于 HCC 肝移植术后复发的受者具有较好的临床研究价值。有针对性开展相关应用研究,将进一步拓展 mTORi 在肝移植受者中的临床应用。

主审专家:

郑树森 浙江大学医学院附属第一医院
董家鸿 清华大学附属北京清华长庚医院
窦科峰 空军军医大学西京医院

通信作者:

霍 枫 中国人民解放军南部战区总医院
徐 骁 浙江大学医学院
叶启发 武汉大学中南医院
薛武军 西安交通大学第一附属医院

编审专家(按姓氏汉语拼音排序):

蔡金贞 青岛大学附属医院
曹经琳 河北医科大学第三医院
陈建雄 中国人民解放军南部战区总医院
陈知水 华中科技大学同济医学院附属同济医院
程 颖 中国医科大学附属第一医院
傅志仁 上海交通大学附属瑞金医院
郭文治 郑州大学第一附属医院
何晓顺 中山大学附属第一医院
侯一夫 四川省人民医院
蒋文涛 天津市第一中心医院
郎 韧 首都医科大学附属北京朝阳医院
明英姿 中南大学湘雅三医院
欧阳青 中国人民解放军南部战区总医院
齐海智 中南大学湘雅二医院
陶开山 空军军医大学西京医院
王立明 大连医科大学附属第二医院
汪邵平 中国人民解放军南部战区总医院
王彦峰 武汉大学中南医院
薛 峰 上海交通大学医学院附属仁济医院
杨洪吉 四川省人民医院
杨家印 四川大学华西医院
杨 扬 中山大学附属第三医院
张 骊 天津市第一中心医院
郑于剑 中国人民解放军南部战区总医院
钟 林 上海交通大学医学院附属第一人民医院
周 杰 南方医科大学南方医院
朱志军 首都医科大学附属北京友谊医院

执 笔:

季 茹 中国人民解放军南部战区总医院
李建辉 树兰(杭州)医院
张洪涛 空军军医大学西京医院
庄 莉 树兰(杭州)医院
范晓礼 武汉大学中南医院

卢 倩 清华大学附属北京清华长庚医院
郭志勇 中山大学附属第一医院
汪国营 广州医科大学附属第一医院
孙 强 中山市人民医院

秘 书:

韩 楠 中国器官移植发展基金会
张殿英 中国器官移植发展基金会器官移植受者健康管理专项基金办公室

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献:

- [1] 中国器官移植发展基金会.《中国器官移植发展报告(2021)》正式发布[EB/OL]. (2022-12-09) [2023-06-01]. <http://www.cotdf.org.cn/article/1331>.
- [2] HALLIDAY N, WESTBROOK RH. Liver transplantation: post-transplant management[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2017, 78(5): 278-285. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.5.278.
- [3] PANACKEL C, MATHEW JF, FAWAS NM, et al. Immunosuppressive drugs in liver transplant: an insight[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(6): 1557-1571. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.06.007.
- [4] SCHILDKNECHT A, BRAUER S, BRENNER C, et al. FoxP3⁺ regulatory T cells essentially contribute to peripheral CD8⁺ T-cell tolerance induced by steady-state dendritic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(1): 199-203. DOI: 10.1073/pnas.0910620107.
- [5] FU BM, HE XS, YU S, et al. A tolerogenic semimature dendritic cells induce effector T-cell hyporesponsiveness by activation of antigen-specific CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells that promotes skin allograft survival in mice[J]. *Cell Immunol*, 2010, 261(1): 69-76. DOI: 10.1016/j.cellimm.2009.11.003.
- [6] SHENOY S, HARDINGER KL, CRIPPIN J, et al. Sirolimus conversion in liver transplant recipients with renal dysfunction: a prospective, randomized, single-center trial[J]. *Transplantation*, 2007, 83(10): 1389-1392. DOI: 10.1097/01.tp.0000261630.63550.41.
- [7] SIEGHART W, FUEREDER T, SCHMID K, et al. Mammalian target of rapamycin pathway activity in hepatocellular carcinomas of patients undergoing liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2007, 83(4): 425-432. DOI: 10.1097/01.tp.0000252780.42104.95.
- [8] SEMELA D, PIGUET AC, KOLEV M, et al. Vascular remodeling and antitumoral effects of mTOR inhibition in a rat model of hepatocellular carcinoma[J]. *J*

- Hepatology, 2007, 46(5): 840-848. DOI: [10.1016/j.jhep.2006.11.021](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.11.021).
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 433-485. DOI: [10.1016/j.jhep.2015.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006).
- [10] TAN PS, MUTHIAH MD, KOH T, et al. Asian Liver Transplant Network clinical guidelines on immunosuppression in liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2019, 103(3): 470-480. DOI: [10.1097/TP.0000000000002532](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002532).
- [11] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 中国肝癌肝移植临床实践指南(2021版)[J/CD]. 中华移植杂志(电子版), 2021, 15(6): 321-328. DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.06.001](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.06.001).
Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association, Liver Transplantation Group of Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. The Chinese clinical practice guidelines on liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2021 edition) [J/CD]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2021, 15(6): 321-328. DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.06.001](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.06.001).
- [12] DE SIMONE P, FAGIUOLI S, CESCONE M, et al. Use of everolimus in liver transplantation: recommendations from a working group[J]. *Transplantation*, 2017, 101(2): 239-251. DOI: [10.1097/TP.0000000000001438](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001438).
- [13] 中国医师协会器官移植医师分会肝移植学组, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 西罗莫司在肝癌肝移植中应用的中国专家共识(2020版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(6): 589-597. DOI: [10.3760/cma.j.cn115610-20200513-00349](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115610-20200513-00349).
Liver Transplantation Group of Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association, Liver Transplantation Group of Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on application of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2020 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2020, 19(6): 589-597. DOI: [10.3760/cma.j.cn115610-20200513-00349](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115610-20200513-00349).
- [14] WATSON CJ, FRIEND PJ, JAMIESON NV, et al. Sirolimus: a potent new immunosuppressant for liver transplantation[J]. *Transplantation*, 1999, 67(4): 505-509. DOI: [10.1097/00007890-199902270-00002](https://doi.org/10.1097/00007890-199902270-00002).
- [15] TROTTER JF. Sirolimus in liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(3 Suppl): 193S-200S. DOI: [10.1016/s0041-1345\(03\)00234-3](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(03)00234-3).
- [16] MASSOUD O, WIESNER RH. The use of sirolimus should be restricted in liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): 288-290. DOI: [10.1016/j.jhep.2011.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.06.012).
- [17] DUNKELBERG JC, TROTTER JF, WACHS M, et al. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications[J]. *Liver Transpl*, 2003, 9(5): 463-468. DOI: [10.1053/jlts.2003.50079](https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50079).
- [18] MCALISTER VC, PELTEKIAN KM, MALATJALIAN DA, et al. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus[J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(8): 701-708. DOI: [10.1053/jlts.2001.26510](https://doi.org/10.1053/jlts.2001.26510).
- [19] MCKENNA GJ, TROTTER JF. Sirolimus--it doesn't deserve its bad Rap(a) [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): 285-287. DOI: [10.1016/j.jhep.2011.06.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.06.013).
- [20] 周俭, 樊嘉, 王征, 等. 雷帕霉素转换治疗在肝癌肝移植中的初步经验[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12(4): 280-281. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2006.04.024](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2006.04.024).
ZHOU J, FAN J, WANG Z, et al. Preliminary experience of rapamycin conversion therapy in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2006, 12(4): 280-281. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2006.04.024](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2006.04.024).
- [21] KIM WR, LAKE JR, SMITH JM, et al. OPTN/SRTR 2017 annual data report: liver[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(Suppl 2): 184-283. DOI: [10.1111/ajt.15276](https://doi.org/10.1111/ajt.15276).
- [22] 何倩颖, 王卫星. 依维莫司在肝细胞癌肝移植术后的临床应用[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(6): 759-762. DOI: [10.7507/1007-9424.201909060](https://doi.org/10.7507/1007-9424.201909060).
HE QY, WANG WX. The clinical application of everolimus after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2020, 27(6): 759-762. DOI: [10.7507/1007-9424.201909060](https://doi.org/10.7507/1007-9424.201909060).
- [23] 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](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000555).
- [24] CHOLONGITAS E, GOULIS I, THEOCHARIDOU E, et al. Everolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients: a single-centre experience[J]. *Hepatology*, 2014, 58(1): 137-145. DOI: [10.1007/s12072-013-9492-6](https://doi.org/10.1007/s12072-013-9492-6).
- [25] STERNECK M, KAISER GM, HEYNE N, et al.

- Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(3): 701-710. DOI: [10.1111/ajt.12615](#).
- [26] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 中国肝移植受者肾损伤管理专家共识 (2017 版) [J/CD]. 中华移植杂志 (电子版), 2017, 11(3): 130-137. DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2017.03.002](#).
- Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association, Liver Transplantation Group of Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on management of kidney injury in liver transplant recipients (2017 edition) [J/CD]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2017, 11(3): 130-137. DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2017.03.002](#).
- [27] PACHECO MP, CARNEIRO-D 'ALBUQUERQUE LA, MAZO DF. Current aspects of renal dysfunction after liver transplantation[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(1): 45-61. DOI: [10.4254/wjh.v14.i1.45](#).
- [28] BERKOWITZ RJ, ENGOREN MC, MENTZ G, et al. Intraoperative risk factors of acute kidney injury after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2022, 28(7): 1207-1223. DOI: [10.1002/lt.26417](#).
- [29] ZAZA G, GRANATA S, CALETTI C, et al. mTOR inhibition role in cellular mechanisms[J]. *Transplantation*, 2018, 102(2S Suppl 1): S3-S16. DOI: [10.1097/TP.0000000000001806](#).
- [30] ABDELMALEK MF, 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. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2011.03919.x](#).
- [31] TEPERMAN L, MOONKA D, SEBASTIAN A, et al. Calcineurin inhibitor free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(7): 675-689. DOI: [10.1002/lt.23658](#).
- [32] BUCHHOLZ BM, FERGUSON JW, SCHNITZBAUER AA, et al. Randomized sirolimus-based early calcineurin inhibitor reduction in liver transplantation: impact on renal function[J]. *Transplantation*, 2020, 104(5): 1003-1018. DOI: [10.1097/TP.0000000000002980](#).
- [33] DE SIMONE P, METSELAAR HJ, 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. DOI: [10.1002/lt.21827](#).
- [34] 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. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x](#).
- [35] 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. DOI: [10.1111/ajt.12280](#).
- [36] 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. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2012.04049.x](#).
- [37] STERNECK M, KAISER GM, HEYNE N, et al. Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study[J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(6): 741-748. DOI: [10.1111/ctr.12744](#).
- [38] SALIBA F, DHARANCY S, SALAMÉ E, et al. Time to conversion to an everolimus-based regimen: renal outcomes in liver transplant recipients from the EVEROLIVER Registry[J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(11): 1465-1476. DOI: [10.1002/lt.25879](#).
- [39] WADEI HM, KEAVENY AP. Timing of everolimus conversion after liver transplantation: ever early and never late[J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(11): 1395-1397. DOI: [10.1002/lt.25881](#).
- [40] SUN EJ, WANKELL M, PALAMUTHUSINGAM P, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1639. DOI: [10.3390/biomedicines9111639](#).
- [41] KARAR J, MAITY A. PI3K/Akt/mTOR pathway in angiogenesis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 51. DOI: [10.3389/fnmol.2011.00051](#).
- [42] GUBA M, YEZHELYEV M, EICHHORN ME, et al. Rapamycin induces tumor-specific thrombosis via tissue factor in the presence of VEGF[J]. *Blood*, 2005, 105(11): 4463-4469. DOI: [10.1182/blood-2004-09-3540](#).
- [43] LING S, ZHAN Q, JIANG G, et al. E2F7 promotes

- mammalian target of rapamycin inhibitor resistance in hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(10): 2323-2336. DOI: [10.1111/ajt.17124](https://doi.org/10.1111/ajt.17124).
- [44] VIVARELLI M, CUCCHETTI A, PISCAGLIA F, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression[J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(5): 497-503. DOI: [10.1002/lt.20391](https://doi.org/10.1002/lt.20391).
- [45] VIVARELLI M, CUCCHETTI A, LA BARBA G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(5): 857-862. DOI: [10.1097/SLA.0b013e3181896278](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181896278).
- [46] RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ 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. DOI: [10.1016/j.jhep.2013.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.012).
- [47] TEJEDOR-TEJADA J, ALONSO-MARTÍN C, ALMOHALLA-ÁLVAREZ C, et al. Immunosuppressive treatment with mTOR inhibitors for malignancies after liver transplantation: long-term survival retrospective analysis[J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(5): 1507-1510. DOI: [10.1016/j.transproceed.2020.02.058](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.058).
- [48] YILMAZ S, INCE V. The importance of the immunosuppressive regime on hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2021, 52(4): 1350-1355. DOI: [10.1007/s12029-021-00716-9](https://doi.org/10.1007/s12029-021-00716-9).
- [49] ZHANG G, DUAN B, LI G. mTORi-based immunosuppression reduces HCC recurrence at the expense of increased adverse side effects: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Transplant*, 2022, 36(12): e14823. DOI: [10.1111/ctr.14823](https://doi.org/10.1111/ctr.14823).
- [50] YAN X, HUANG S, YANG Y, et al. Sirolimus or everolimus improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2022, 28(6): 1063-1077. DOI: [10.1002/lt.26387](https://doi.org/10.1002/lt.26387).
- [51] 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. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2010.03128.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03128.x).
- [52] GEISSLER 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](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000965).
- [53] SCHNITZBAUER AA, FILMANN N, ADAM R, et al. mTOR inhibition is most beneficial after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with active tumors[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(5): 855-862. DOI: [10.1097/SLA.0000000000004280](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004280).
- [54] LEE KW, KIM SH, YOON KC, et al. Sirolimus prolongs survival after living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: a prospective, randomised, open-label, multicentre phase 2 trial[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3264. DOI: [10.3390/jcm9103264](https://doi.org/10.3390/jcm9103264).
- [55] AL-AMERI A, YU X, ZHENG S. Predictors of post-recurrence survival in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation: systematic review and meta-analysis[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2022, 36(1): 100676. DOI: [10.1016/j.trre.2021.100676](https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100676).
- [56] DE 'ANGELIS N, LANDI F, CARRA MC, et al. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(39): 11185-11198. DOI: [10.3748/wjg.v21.i39.11185](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11185).
- [57] BHOORI S, TOFFANIN S, SPOSITO C, et al. Personalized molecular targeted therapy in advanced, recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a proof of principle[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(5): 771-775. DOI: [10.1016/j.jhep.2010.01.025](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.025).
- [58] GOMEZ-MARTIN C, BUSTAMANTE J, CASTROAGUDIN JF, et al. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(1): 45-52. DOI: [10.1002/lt.22434](https://doi.org/10.1002/lt.22434).
- [59] SPADA F, BARNES TM, GREIVE KA. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids[J]. *Australas J Dermatol*, 2018, 59(3): e168-e174. DOI: [10.1111/ajd.12762](https://doi.org/10.1111/ajd.12762).
- [60] YANG Z, WANG S, TIAN XY, et al. Impact of treatment modalities on patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: preliminary experience[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020, 19(4): 365-370. DOI: [10.1016/j.hbpd.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.03.001).

- 06.002.
- [61] 王连江, 张雅敏. 应重视肝移植术后新发肿瘤的研究[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(20): 1523-1526. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.20.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.20.002).
WANG LJ, ZHANG YM. Attach importance to malignancies after liver transplantation[J]. *Natl Med J China*, 2019, 99(20): 1523-1526. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.20.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.20.002).
- [62] ABERG F, PUKKALA E, H-CKERSTEDT K, et al. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(10): 1428-1436. DOI: [10.1002/lt.21475](https://doi.org/10.1002/lt.21475).
- [63] CARENCO C, ASSENAT E, FAURE S, et al. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: a dose effect relationship[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(3): 678-686. DOI: [10.1111/ajt.13018](https://doi.org/10.1111/ajt.13018).
- [64] 孟令展, 刘振文, 朱震宇. 肝移植术后新发恶性肿瘤危险因素的研究进展[J]. *器官移植*, 2020, 11(5): 646-650. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.019).
MENG LZ, LIU ZW, ZHU ZY. Research progress on risk factors of de novo malignancy after liver transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2020, 11(5): 646-650. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.019).
- [65] KAHAN BD, YAKUPOGLU YK, SCHOENBERG L, et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2005, 80(6): 749-758. DOI: [10.1097/01.tp.0000173770.42403.f7](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000173770.42403.f7).
- [66] YAKUPOGLU YK, BUELL JF, WOODLE S, et al. Individualization of immunosuppressive therapy. III. sirolimus associated with a reduced incidence of malignancy[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(2): 358-361. DOI: [10.1016/j.transproceed.2006.01.019](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.01.019).
- [67] KAUFFMAN HM, CHERIKH WS, 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. DOI: [10.1097/01.tp.0000184006.43152.8d](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000184006.43152.8d).
- [68] DUMORTIER J, DHARANCY S, CALMUS Y, et al. Use of everolimus in liver transplantation: the French experience[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2016, 30(3): 161-170. DOI: [10.1016/j.trre.2015.12.003](https://doi.org/10.1016/j.trre.2015.12.003).
- [69] THIMONIER E, GUILLAUD O, WALTER T, et al. Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease[J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(12): 1339-1348. DOI: [10.1111/ctr.12430](https://doi.org/10.1111/ctr.12430).
- [70] 中华医学会器官移植学分会, 中华医学会肝病学会. 中国肝移植乙型肝炎防治指南(2016版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(12): 885-891. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.12.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.12.002).
Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association, Branch of Liver Disease of Chinese Medical Association. The practice guideline on prophylaxis and treatment of hepatitis B for liver transplantation in China (2016 edition)[J]. *J Clin Hepatol*, 2016, 24(12): 885-891. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.12.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.12.002).
- [71] 王静月, 魏来, 黄缘, 等. 肝移植术后丙型肝炎抗病毒治疗进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(5): 452-456. DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20190902-00320](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20190902-00320).
WANG JY, WEI L, HUANG Y, et al. Progress in antiviral treatment of hepatitis C after liver transplantation[J]. *Chin J Hepatol*, 2020, 28(5): 452-456. DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20190902-00320](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20190902-00320).
- [72] MCKENNA GJ, TROTTER JF, KLINTMALM E, et al. Limiting hepatitis C virus progression in liver transplant recipients using sirolimus-based immunosuppression[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(11): 2379-2387. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2011.03767.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03767.x).
- [73] KELLY MA, KAPLAN M, NYDAM T, et al. Sirolimus reduces the risk of significant hepatic fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus: a single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(9): 3325-3328. DOI: [10.1016/j.transproceed.2013.04.011](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.04.011).
- [74] MA MKM, YUNG S, CHAN TM. mTOR inhibition and kidney diseases[J]. *Transplantation*, 2018, 102(2S Suppl 1): S32-S40. DOI: [10.1097/TP.0000000000001729](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001729).
- [75] 中华医学会器官移植学分会. 中国肾移植受者哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂临床应用专家共识[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2018, 6(2): 83-89. DOI: [10.3969/j.issn.2095-5332.2018.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-5332.2018.02.001).
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Expert consensus on the clinical application of mammalian target protein inhibitors of rapamycin in kidney transplant recipients in China [J/CD]. *Pract J Organ Transplant(Electr Vers)*, 2018, 6(2): 83-89. DOI: [10.3969/j.issn.2095-5332.2018.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-5332.2018.02.001).
- [76] ASRANI SK, WIESNER RH, TROTTER JF, et al. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the

- 2000-2003 phase II prospective randomized trial[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(2): 356-366. DOI: [10.1111/ajt.12543](#).
- [77] RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, GUERRERO M, BARRERA L, et al. Impact of early initiated everolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2018, 102(12): 2056-2064. DOI: [10.1097/TP.0000000000002270](#).
- [78] ZHOU J, WANG Z, WU ZQ, et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(10): 3548-3553. DOI: [10.1016/j.transproceed.2008.03.165](#).
- [79] DE SIMONE P, CROCKETTI L, PEZZATI D, et al. Efficacy and safety of combination therapy with everolimus and sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(1): 241-244. DOI: [10.1016/j.transproceed.2013.10.035](#).
- [80] 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](#).
- [81] MOLINARI M, BERMAN K, MEEBERG G, et al. Multicentric outcome analysis of sirolimus-based immunosuppression in 252 liver transplant recipients[J]. *Transpl Int*, 2010, 23(2): 155-168. DOI: [10.1111/j.1432-2277.2009.00969.x](#).
- [82] SCHNITZBAUER AA, SOTHMANN J, BAIER L, et al. Calcineurin inhibitor free de novo immunosuppression in liver transplant recipients with pretransplant renal impairment: results of a pilot study (PATRON07)[J]. *Transplantation*, 2015, 99(12): 2565-2575. DOI: [10.1097/TP.0000000000000779](#).
- [83] LEVITSKY J, MATHEW JM, ABECASSIS M, et al. Systemic immunoregulatory and proteogenomic effects of tacrolimus to sirolimus conversion in liver transplant recipients[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1): 239-248. DOI: [10.1002/hep.25579](#).
- [84] TSAI KF, LI LC, HSU CN, et al. Effects of conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus or everolimus on renal function and possible mechanisms in liver transplant recipients[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(3): 326-334. DOI: [10.1002/jcph.1334](#).
- [85] 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](#).
- [86] KAPLAN B, QAZI Y, WELLEN JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2014, 28(3): 126-133. DOI: [10.1016/j.trre.2014.03.002](#).
- [87] PALLET N, LEGENDRE C. Adverse events associated with mTOR inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(2): 177-186. DOI: [10.1517/14740338.2013.752814](#).
- [88] VENTURA-AGUIAR P, CAMPISTOL JM, DIEKMANN F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(3): 303-319. DOI: [10.1517/14740338.2016.1132698](#).
- [89] MCDONALD MA, GUSTAFSSON F, ALMASOOD A, et al. Sirolimus is associated with impaired hematopoiesis in heart transplant patients? a retrospective analysis[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(7): 2693-2696. DOI: [10.1016/j.transproceed.2010.05.158](#).
- [90] NGUYEN LS, VAUTIER M, ALLENBACH Y, et al. Sirolimus and mTOR inhibitors: a review of side effects and specific management in solid organ transplantation[J]. *Drug Saf*, 2019, 42(7): 813-825. DOI: [10.1007/s40264-019-00810-9](#).
- [91] SALIBA F, DUVOUX C, GUGENHEIM J, et al. Efficacy and safety of everolimus and mycophenolic acid with early tacrolimus withdrawal after liver transplantation: a multicenter randomized trial[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(7): 1843-1852. DOI: [10.1111/ajt.14212](#).
- [92] LAMMING DW, SABATINI DM. A central role for mTOR in lipid homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4): 465-469. DOI: [10.1016/j.cmet.2013.08.002](#).
- [93] HOUDE VP, BRÛLÉ S, FESTUCCIA WT, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2010, 59(6): 1338-1348. DOI: [10.2337/db09-1324](#).
- [94] CHARLTON M, RINELLA M, PATEL D, et al. Everolimus is associated with less weight gain than tacrolimus 2 years after liver transplantation: results of a randomized multicenter study[J]. *Transplantation*, 2017, 101(12): 2873-2882. DOI: [10.1097/TP.0000000000001913](#).
- [95] VAN DER VLIET JA, WILLEMS MC, DE MAN BM,

- et al. Everolimus interferes with healing of experimental intestinal anastomoses[J]. *Transplantation*, 2006, 82(11): 1477-1483. DOI: [10.1097/01.tp.0000246078.09845.9c](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000246078.09845.9c).
- [96] COOPER M, WISEMAN AC, ZIBARI G, et al. Wound events in kidney transplant patients receiving de novo everolimus: a pooled analysis of three randomized controlled trials[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(6): E625-E635. DOI: [10.1111/ctr.12223](https://doi.org/10.1111/ctr.12223).
- [97] MONTALTI R, MIMMO A, ROMPIANESI G, et al. Early use of mammalian target of rapamycin inhibitors is an independent risk factor for incisional hernia development after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(2): 188-194. DOI: [10.1002/lt.22445](https://doi.org/10.1002/lt.22445).
- [98] CAMPISTOL JM, DE FIJTER JW, FLECHNER SM, et al. mTOR inhibitor-associated dermatologic and mucosal problems[J]. *Clin Transplant*, 2010, 24(2): 149-156. DOI: [10.1111/j.1399-0012.2010.01232.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2010.01232.x).
- [99] PETERSON DE, O'SHAUGHNESSY JA, RUGO HS, et al. Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(8): 1897-1907. DOI: [10.1002/cam4.761](https://doi.org/10.1002/cam4.761).
- [100] PILOTTE AP, HOHOS MB, POLSON KM, et al. Managing stomatitis in patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2011, 15(5): E83-E89. DOI: [10.1188/11.CJON.E83-E89](https://doi.org/10.1188/11.CJON.E83-E89).
- [101] PHAM PT, PHAM PC, DANOVITCH GM, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity[J]. *Transplantation*, 2004, 77(8): 1215-1220. DOI: [10.1097/01.tp.0000118413.92211.b6](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000118413.92211.b6).
- [102] LOPEZ P, KOHLER S, DIMRI S. Interstitial lung disease associated with mTOR inhibitors in solid organ transplant recipients: results from a large phase III clinical trial program of everolimus and review of the literature[J]. *J Transplant*, 2014: 305931. DOI: [10.1155/2014/305931](https://doi.org/10.1155/2014/305931).
- [103] RODRIGUEZ-PASCUAL J, CHENG E, MAROTO P, et al. Emergent toxicities associated with the use of mTOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma[J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(5): 478-486. DOI: [10.1097/cad.0b013e32833760bf](https://doi.org/10.1097/cad.0b013e32833760bf).
- [104] LETAVERNIER E, LEGENDRE C. mTOR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2008, 22(2): 125-130. DOI: [10.1016/j.trre.2007.12.001](https://doi.org/10.1016/j.trre.2007.12.001).
- [105] HUYGHE E, ZAIRI A, NOHRA J, et al. Gonadal impact of target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) in male patients: an overview[J]. *Transpl Int*, 2007, 20(4): 305-311. DOI: [10.1111/j.1432-2277.2006.00423.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2006.00423.x).
- [106] CARTA P, ZANAZZI M, MINETTI EE. Unplanned pregnancies in kidney transplanted patients treated with everolimus: three case reports[J]. *Transpl Int*, 2015, 28(3): 370-372. DOI: [10.1111/tri.12479](https://doi.org/10.1111/tri.12479).

(收稿日期: 2023-07-03)

(本文编辑: 林佳美 邬加佳)

本文转载自《中华移植杂志(电子版)》2023年第4期发表的专家共识, 为保持文章的统一性, 文章内容未作改动。