西罗莫司在肝癌肝移植中应用的中国专家共识(2020 版)

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

通信作者: 郑树森, 浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科, 杭州 310003, Email: shusenzheng@zju.edu.cn; 徐骁, 浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科, 杭州 310003, Email: zjxu@zju.edu.cn

Chinese expert consensus on application of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2020 edition)

Committee of Liver Transplantation, Chinese College of Transplant Doctors, Chinese Medical Doctor Association; Section of Liver Transplantation, Chinese Society of Organ Transplantation, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Zheng Shusen, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China, Email: shusenzheng@zju.edu.cn; Xu Xiao, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China, Email: zjxu@zju.edu.cn

[Key words] Hepatic neoplasms; Liver transplantation; Sirolimus; Application; Consensus

Fund programs: National Science and Technology Major Project (2017ZX10203205); National Science Foundation for Distinguished Young Scholars (81625003); Key Program of National Natural Science Foundation of China (81930016); Key R & D Program of Zhejiang Province (2019C3050)

[关键词] 肝肿瘤; 肝移植; 西罗莫司; 应用; 共识
基金项目: 国家科技重大专项(2017ZX10203205); 国家杰出青年科学基金(81625003); 国家自然科学基金重点基金项目(81930016); 浙江省重点研发计划(2019C3050)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200513-00349

肝细胞癌(以下简称肝癌)是常见的恶性肿瘤之一,我国每年新发病例数占全世界病例数的 55%^[1-2]。肝癌的发病率和病死率均高居我国<60 岁男性恶性肿瘤的首位^[3-4]。肝癌起病隐匿,进展快,常合并严重肝硬化,易发生肝内、外转移,因此,大多数肝癌患者确诊时已失去手术治疗机会。肝癌合并肝硬化是肝移植的主要适应证之一,肝移植是目前治疗终末期肝病最有效的根治性方法。根据中国肝移植注册中心(CLTR)数据显示:近 5 年我国肝癌肝移植例数

占移植总例数的 37.1%, 远超美国的 18.5%~35.0%, 但肝移植术后患者肝癌复发仍是目前需要面临的严峻挑战^[5]。有研究结果显示:尽管根据肝移植标准精准选择受者,但肝移植术后肝癌 5 年复发率仍高达 30%^[6-7]。影响肝移植术后肝癌复发的因素众多,除原发肿瘤外,移植术后免疫抑制药物钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)的使用被认为是肝癌复发的独立危险因素^[8-9]。因此,肝癌肝移植中免疫抑制剂的使用应在有效抑制排斥反应的同时尽可能减少剂量,以避免肿瘤复发。

雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂给肝癌肝移植受者带来新选择。mTOR 抑制剂不仅能预防排斥反应,同时能有效抑制肿瘤细胞生长^[10]。近年来,国内外使用包含 mTOR 抑制剂免疫抑制方案移植受者的比例逐渐增多,目前的免疫抑制方案主要包括西罗莫司和依维莫司等。本文针对中国肝移植受者中使用较多的西罗莫司方案进行经验总结。

2006 年,国内学者报道西罗莫司用于肝癌肝移植的初步经验^[11]。美国国家器官获取和移植网络/移植受者科学登记处(OPTN/SRTR)2017 年数据结果显示:肝移植主要免疫抑制剂方案为他克莫司+霉酚酸酯+糖皮质激素(59.7%),移植后初始使用西罗莫司方案的比例仅为 1.1%,移植 1 年后增加至 8.3%^[12]。CLTR 2019 年数据结果显示:中国肝移植受者术后使用西罗莫司方案的比例为 12.6%,其中肝癌肝移植受者使用西罗莫司方案的比例为 26.4%,显著高于良性肝病肝移植受者的 4.6%^[13]。由于西罗莫司具有抗肿瘤作用,且较 CNI 类药物对肾功能影响更小,因此,目前西罗莫司主要应用于肝移植术后出现肾功能异常、不可耐受 CNI 类药物不良反应以及存在肿瘤复发风险的受者,其能够改善部分 CNI 导致的肾功能异常并缓解 CNI 类药物的

不良反应^[14-15]。2015 年欧洲肝脏研究学会 (EASL) 发布的《肝移植临床实践指南》指出:肝移植受者使用西罗莫司方案,安全、可行,其能在提供足够免疫抑制的同时,不增加排斥反应、移植物功能丧失或感染的发生率^[16]。在此基础上,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组织国内经验丰富的相关领域专家,经过反复论证,共同制订《西罗莫司在肝癌肝移植中应用的中国专家共识(2020 版)》,旨在为从事肝癌肝移植的临床医师提供理论依据,促进其临床工作规范、有序地开展。

1 西罗莫司的临床作用

与 CNI 类药物比较,西罗莫司治疗肝癌肝移植受者有以下临床作用。

1.1 免疫抑制作用

西罗莫司通过与免疫嗜素 FKBP12 结合抑制哺乳动物 mTOR 活性,从而抑制 IL-2 驱动的 T 细胞增殖,具有较强的免疫抑制作用^[17]。西罗莫司不仅能抑制效应 T 细胞增殖,还可通过促进调节性 T 细胞产生诱导受者免疫耐受,减轻排斥反应。有研究结果显示:CNI 方案转换为西罗莫司方案能增加肝移植受者调节性 T 细胞、调节性树突状细胞和免疫调节相关蛋白的产生,促进免疫抑制剂使用的最小化或停用,与其他免疫抑制剂比较,单用西罗莫司方案的受者耐受性较好且短期随访并发症较少^[18-19]。

1.2 肾功能保护作用

西罗莫司由肠壁和肝脏中的 CYP3A4 同工酶代谢,大部分(91%)经粪便排泄,仅少量(2.2%)经尿液排泄。肝移植术后因使用 CNI 类药物致肾功能损害的受者,可转换为西罗莫司方案,其能在不同程度上改善患者肾功能^[14,20]。但西罗莫司不适用于有重度高血压病和微量蛋白尿的患者,其可能会加重上述疾病^[21]。

1.3 抗肿瘤作用

PI3K/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。肝癌中,mTOR 通路的异常激活率为 15%~41%^[22-24]。抑制 mTOR 活性不仅可直接抑制肿瘤细胞增殖,也能通过抑制血管内皮细胞生长、降低其对 VEGF 反应活性,从而抑制血管生成,间接发挥抗肿瘤作用^[25]。此外,西罗莫司还可通过干扰血管内皮细胞内 VEGF 介导的相关通路,抑制其增殖与迁移,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^[26-27]。因此,针对 PI3K/Akt/mTOR 通路异常活化肝癌,西罗莫司的疗效尤为显著^[22]。已有多项临床研究结果显示:西罗莫司能有效降低肝移植术后肿瘤复发率,延长患者无复发生存时间^[21,28-30]。Geissler 等^[31]的研究结果显示:与无西罗莫司的方案比较,以西罗莫司为基础免疫抑制方案的受者第 1、3 年无复发生存率获益显著($P \leq 0.0499$),第 1、4、5 年总体生存率获益显著($P \leq 0.0479$),西罗莫司可改善肝癌肝移植受者,尤其是低风险受者的预后;进一步的亚组分析结果显示:与年龄>60 岁或超米兰标准的受者比较,年龄≤60 岁或符合米兰标准的受者获益更为显著。这说明西罗莫司的抗癌特性为在早期阶段减缓相对“幼稚”肿瘤的发展。此外,国内部分研究结果显示:对于超米兰标准的肝癌肝移植受者,西罗莫司仍可能使其受益^[32-33]。

1.4 其他

西罗莫司降低心血管事件发生率。西罗莫司能抑制血管平滑肌细胞增殖,抑制血管病灶处巨噬细胞及其他免疫细胞活性,具有一定程度的心脏保护作用。有研究结果显示:西罗莫司可能通过抑制整合素链激酶表达,进而抑制晚期糖基化终末产物诱导的血管平滑肌细胞向成骨样细胞表型分化及血管平滑肌细胞增殖,从而降低心血管疾病发生率^[34-35]。此外,活化 mTOR 信号通路还与代谢性疾病如糖尿病、肥胖症等相关,而长期应用西罗莫司可通过阻断 mTORC1 通路减轻肥胖症状,改善血糖^[36-37]。

2 肝癌肝移植中西罗莫司的应用

基于西罗莫司抗细胞增殖和抗肿瘤血管生成等作用机制,其能够降低肝癌肝移植术后肿瘤复发率,且不增加排斥风险,尤其是符合米兰标准的低风险受者,在 3~5 年内能明显获益^[16]。《中国肝癌肝移植临床实践指南(2018 版)》明确指出:肝癌肝移植受者应用西罗莫司为代表的 mTOR 抑制剂可减少术后肿瘤复发和转移^[38]。

2.1 西罗莫司免疫抑制方案

肝癌肝移植术后,激素与 CNI 类药物的使用是肿瘤复发的危险因素^[39]。《中国肝癌肝移植临床实践指南(2018 版)》建议:肝癌肝移植受者可采用低剂量 CNI+糖皮质激素早期撤除或无糖皮质激素免疫抑制方案^[38]。因此,对于肝癌肝移植受者,应避免 CNI 与激素的高暴露,建议术后使用西罗莫司作为基础免疫抑制剂方案,若单药维持免疫强度不足,

可联合其他免疫抑制剂进行抗排斥治疗,如采用低剂量 CNI+西罗莫司的联合方案。见表 1。

2.1.1 低剂量 CNI+西罗莫司联合方案:多项研究结果显示使用以西罗莫司为基础免疫抑制方案的肝癌肝移植受者术后总体生存率及长期无复发生存率均高于使用以 CNI 为基础方案的受者^[28,40-42]。尽管 Geissler 等^[31]的研究结果显示:使用西罗莫司方案的受者在 3~5 年获益最为显著,其远期(>5 年)预后与使用 CNI 方案的受者比较,差异无统计学意义。但西罗莫司方案长达 5 年的获益窗口仍使其成为肝癌肝移植受者免疫抑制方案的重要选择之一。此外,有研究结果显示:西罗莫司早期使用可能会导致剂量依赖性伤口愈合延迟等不良反应风险增加,单药治疗可能会导致排斥反应发生率增加^[43-44]。根据上述西罗莫司的特点,多数移植中心采用在移植术后 4~6 周转换为西罗莫司联合低剂量 CNI 免疫抑制方案,该方案较早期转换更为稳定,不良反应更少且排斥率更低。综上,多数学者建议:肝癌肝移植受者术后的抗排斥方案为:初始使用 IL-2 抑制剂(巴利昔单抗克隆抗体)+CNI 类药物±吗替麦考酚酯±糖皮质激素的抗排斥方案,4~6 周后加用西罗莫司,负荷剂量为 1~3 mg/m²,维持剂量为 1~3 mg/d,同时 CNI 类药物±吗替麦考酚酯减量,维持西罗莫司峰谷浓度为 4~8 μg/L^[45-47](表 1)。但也有部分中心有移植术后早期(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。

多项西罗莫司转换治疗后对肾小球滤过率改善研究的结果显示:在肾功能损害患者中,CNI 转换西罗莫司治疗后可显著改善肝移植术后受者肾功能,且安全性较好^[15,48-49]。因此,合并肾功能异常的肝癌肝移植受者,可尽早联合使用西罗莫司。目前的临床经验显示:合并肾功能不全的肝癌肝移植受者术后抗排斥方案为:初始使用 IL-2 抑制剂(巴利昔单抗克隆抗体)+CNI 类药物±吗替麦考酚酯±糖皮质激素的抗排斥方案,1 个月内(≥术后 10 d)加用西

罗莫司,负荷剂量为 1~3 mg/m²,维持剂量为 1~3 mg/d,同时 CNI 类药物±吗替麦考酚酯减量,维持西罗莫司峰谷浓度为 4~8 μg/L^[40-41,50-52](表 1)。

2.1.2 西罗莫司单药维持方案:Zhou 等^[32]针对超出米兰标准的肝癌肝移植受者,术后 1 个月起加用西罗莫司,同时他克莫司剂量减半,待西罗莫司达目标浓度后,他克莫司逐渐撤药,其研究结果显示:西罗莫司单药维持与他克莫司单药维持比较,患者总体生存时间显著延长[(594±35) d 比 (480±42) d, P=0.011],移植后肿瘤复发率显著降低。Ling 等^[33]纳入 204 例肝癌肝移植受者开展研究,其中 76 例在术后 30~45 d 转换为西罗莫司单药维持方案,其结果显示:对于超米兰标准或超杭州标准的受者,西罗莫司均能使总体生存率显著获益(P<0.001),而标准内受者未能获益。Geissler 等^[31]的研究结果也显示:肝癌肝移植受者西罗莫司单药组的无复发生存率和总体生存率均高于联合用药组(无复发生存率 82.9%比 68.2%;总体生存率 85.4%比 72.3%)。

基于上述研究及部分中心的实际临床经验,肝癌肝移植受者在常规使用 IL-2 抑制剂(巴利昔单抗克隆抗体)+CNI 类药物±吗替麦考酚酯±糖皮质激素的初始免疫抗排斥方案 4~6 周后,可加用西罗莫司,其负荷剂量为 1~3 mg/m²,维持剂量为 1~3 mg/d,峰谷浓度为 6~10 μg/L,同时 CNI 类药物或吗替麦考酚酯用量减半并逐渐撤药,1~6 个月实现西罗莫司单药维持(表 1)。对于超米兰标准或已经出现肝癌复发或转移的受者,在肝功能稳定情况下,免疫抑制方案建议完全转换为西罗莫司单药维持^[53]。但是有研究结果显示:西罗莫司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,因此,能否选择西罗莫司单药维持方案仍需更多的临床研究^[43]。

2.2 西罗莫司与抗肿瘤药物联用研究进展

肝癌的发生、发展与细胞中信号通路的活性改变密切相关,抑制相关信号通路已成为肿瘤靶向治

表 1 肝癌肝移植受者西罗莫司免疫抑制方案

受者人群	初始抗排斥方案	西罗莫司维持方案
肝癌肝移植受者		4~6 周后加用西罗莫司,峰谷浓度为 4~8 μg/L;钙调磷酸酶抑制剂±吗替麦考酚酯减量
肝癌肝移植受者 合并肾功能不全	白细胞介素-2 抑制剂(巴利昔单抗克隆抗体)+钙调磷酸酶抑制剂±吗替麦考酚酯±糖皮质激素	1 个月内(≥术后 10 d)加用西罗莫司,峰谷浓度为 4~8 μg/L;钙调磷酸酶抑制剂±吗替麦考酚酯减量
肿瘤复发高风险的 肝癌肝移植受者		4~6 周后加用西罗莫司,峰谷浓度为 4~8 μg/L;患者肝功能稳定后钙调磷酸酶抑制剂或吗替麦考酚酯用量减半并逐渐撤药,尽早实现西罗莫司单药维持

疗的热点^[54]。有研究结果显示:结合抗肿瘤药物与基因靶点(PTEN、TSC1/2、KRAS、PIK3CA等)治疗肝癌肝移植受者,并以此为依据选择免疫抑制剂可使肿瘤患者得到更好的临床获益^[55-56]。Gulhati等^[57]的研究结果显示:同时存在KRAS和PIK3CA突变的结直肠癌对雷帕霉素或索拉非尼单药治疗部分敏感,但对雷帕霉素和索拉非尼联合治疗高度敏感,联合索拉非尼可使雷帕霉素诱导细胞凋亡,抑制结直肠癌进展的疗效增强。

西罗莫司虽具有抗肿瘤作用,但需要与其他靶向药物联合使用才有较好的疗效。西罗莫司与抗肿瘤药物联合使用的基本前提为:两种药物毒性不重叠、抗肿瘤作用机制不相同且具有协同作用。Wang等^[58]利用小鼠原位肝癌模型首次验证雷帕霉素与索拉非尼联合治疗的疗效,其研究结果显示:联合治疗能显著抑制肿瘤生长与转移。Gomez-Martin等^[53]对西罗莫司联合索拉非尼治疗肝移植术后肝癌复发患者进行研究,其结果显示:西罗莫司与分子靶向药物索拉非尼有协同抗肿瘤作用,对于高风险患者,可以考虑在转换西罗莫司为基础的抗排斥方案同时,联用索拉非尼等分子靶向药物预防肝癌复发。此外,相关的动物试验结果显示:西罗莫司与抗肿瘤药物西妥昔单抗克隆抗体、司美替尼、贝伐珠单抗克隆抗体和硼替佐米等联合治疗肝癌可能是一种有前景的肝癌治疗方案^[53,59-62]。

3 西罗莫司的不良反应及应对措施

西罗莫司作为mTOR抑制剂,在肝癌肝移植中存在相应的不良反应^[39-40,63]。

3.1 高脂血症

高脂血症在肝移植受者中发生率为7.69%~50.00%^[64]。通过改变生活习惯,如给予低脂饮食以及加强运动通常可改善。必要时可使用阿托伐他汀和辛伐他汀类药物进行降脂治疗。受者严重高脂血症时建议换用其他免疫抑制药物。

3.2 血细胞减少

血细胞减少在肝移植受者中发生率为13.38%~45%^[50]。患者可出现WBC、PLT减少,Hb降低等症状,且存在西罗莫司药物剂量依赖性和浓度依赖性。西罗莫司的血液学影响是可逆的,严重的血细胞减少可考虑西罗莫司减量或停药。

3.3 蛋白尿

mTOR抑制剂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。应谨慎筛选受

者,出现轻微蛋白尿时,可给予血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂缓解蛋白尿;若出现蛋白尿 $\geq 1\ 000\ \text{mg/d}$ 或移植后糖尿病,说明受者肾功能进一步恶化,此时应停用西罗莫司,转换为低剂量CNI方案^[65]。

3.4 间质性肺炎

在肝移植受者中发生率为2%~4%^[66]。常表现为无明确感染病因下,运动后呼吸困难、干咳,也可出现发热、乏力甚至咳血,影像学检查明显改变。发生西罗莫司相关肺炎的危险因素包括:(1)西罗莫司峰谷浓度 $>12\ \mu\text{g/L}$ 。(2)西罗莫司方案转换时间较晚。(3)老年受者。(4)西罗莫司方案转换初期采用负荷剂量。西罗莫司减量有利于症状改善,但若要使炎症完全恢复需停用西罗莫司,必要时可辅以静脉类固醇治疗以促进炎症修复^[67]。

3.5 影响伤口愈合

西罗莫司可能会引起切口愈合不良,如吻合部位破裂、切口疝和筋膜开裂,作用机制为mTOR信号通路受抑制影响纤维化^[68]。建议术后早期使用CNI为基础的传统免疫抑制方案,4~6周后转换为西罗莫司为基础的免疫抑制方案;糖尿病等高危患者可辅助使用促进伤口愈合的措施。

3.6 口腔溃疡

西罗莫司可导致口腔溃疡。局部使用药物止痛、促进愈合,可不中断西罗莫司治疗;如使用西罗莫司口服液,可用橙汁或维生素C稀释西罗莫司口服液,服药后立即用清水漱口,确保口腔无药物残留。此外,正确的饮食及口腔护理指导可促进口腔溃疡愈合,从而减轻患者痛苦,促进患者的治疗和康复^[69]。

3.7 消化道溃疡

西罗莫司能引起消化道溃疡,进而导致消化道出血、恶心呕吐、厌食等症状。有研究结果显示:西罗莫司能通过干扰生长因子合成或增殖相关信号通路而抑制平滑肌细胞增殖和内膜增厚^[70]。对于已存在消化道溃疡的受者,应谨慎转换为西罗莫司方案;对于出现消化道溃疡的受者,应停用西罗莫司,辅以抑酸和胃黏膜保护治疗,必要时行内镜治疗;对于有消化道病史者,可预防性加用抑酸药物,并密切监测西罗莫司血药浓度。

4 西罗莫司治疗的药物监测

4.1 西罗莫司血药浓度的影响因素

西罗莫司的血药浓度受患者生理状态及药物相互作用等因素的影响,见表2^[40]。

表 2 西罗莫司血药浓度的影响因素

影响因素	具体指标
生理状态	体质量、总胆红素、食物、腹泻状态、贫血状态和 CYP3A4 和(或)CYP3A5 基因型等
药物相互作用	CYP3A4 和 P-gp 的代谢底物和抑制剂:环孢素等 CYP3A4 和 P-gp 的诱导剂:利福平等 CYP3A4 和 P-gp 的抑制剂:酮康唑、伏立康唑、伊曲康唑、红霉素、特利霉素、克拉霉素等

4.2 西罗莫司浓度监测原则

和其他免疫抑制剂一样,西罗莫司也具有治疗窗窄,不良反应多,个体内、个体间差异较大的特点,所以应对使用此类药物的患者进行药物监测以维持稳定的血药浓度。西罗莫司的半衰期较长,如首剂给予负荷剂量继以维持剂量,需在 $\geq 3 \sim 4$ d 监测血药峰谷浓度;如不给予负荷剂量,仅给予维持剂量,应在第 5~7 d 进行监测。一旦调整维持剂量,应以新的维持剂量连用 7~14 d 后在血药浓度监测下进一步调整剂量,根据不稳定的血药浓度频繁调整剂

量可能导致用药过量或用药不足。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 个月监测 1 次。

5 展望

西罗莫司既是一种有效的抗排斥药物,又可经 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制肿瘤细胞生长,还同时具有低肾脏毒性、糖代谢保护作用等优点。此外,新型 mTOR 抑制剂,如依维莫司,在肝癌肝移植中也取得了多项有价值的研究成果。本共识针对肝癌肝移植受者肿瘤复发危险程度及复发转移情况提出西罗莫司联合用药或单药维持的治疗方案,并对各类常见不良反应的判断与处理提供合理建议。肝癌肝移植术后西罗莫司的应用仍有赖于大样本、多中心随机对照研究等高级别循证医学证据支持。

附录 肝癌肝移植西罗莫司免疫抑制方案应用研究列表

研究	受者人群	例数	西罗莫司免疫抑制方案	主要结果
Geissler 等 ^[31]	肝细胞癌	525	含西罗莫司的免疫抑制方案	研究结束时,无西罗莫司组和西罗莫司组无复发生存率分别为 64.5% 和 70.2% ($P=0.28$); 西罗莫司组受者移植后 3 年无复发生存率明显获益 ($HR=0.7, 95\%CI:0.48 \sim 1.00$)。研究结束时,无西罗莫司组和西罗莫司组总体生存率分别为 68.4% 和 74.6% ($P=0.21$); 西罗莫司组受者移植后 5 年总体生存率明显获益 ($HR=0.7, 95\%CI:0.49 \sim 1.00$)。低风险受者从西罗莫司治疗中获益更多
Zhou 等 ^[32]	超米兰标准肝细胞癌	73	初始方案为基于他克莫司的基础免疫方案,1 个月后转换为基于西罗莫司的方案;他克莫司剂量减半,血药浓度维持在 2~5 $\mu\text{g/L}$;西罗莫司治疗开始后停用吗替麦考酚酯,初始负荷剂量为 3 mg/m^2 ,随后调整西罗莫司剂量维持浓度在 5~8 $\mu\text{g/L}$	西罗莫司组总体生存时间为 (594 $\pm$ 35) d,他克莫司组总体生存时间为 (480 $\pm$ 42) d ($P=0.011$); 西罗莫司组无病生存时间为 (519 $\pm$ 43) d,他克莫司组无病生存时间为 (477 $\pm$ 48) d ($P=0.234$)
Ling 等 ^[33]	肝细胞癌	204	初始方案为基于钙调磷酸酶抑制剂的基础免疫方案,30~45 d 后转换为基于西罗莫司的方案;钙调磷酸酶抑制剂剂量减半,西罗莫司血药浓度维持在 4~10 $\mu\text{g/L}$,当西罗莫司达到目标水平时停用钙调磷酸酶抑制剂	西罗莫司组第 1、3 年无病生存率分别为 76.3%、65.7%,非西罗莫司组第 1、3 年无病生存率分别为 68.0%、66.4% ($P=0.755$); 西罗莫司组第 1、3 年总体生存率分别为 97.4%、85.5%,非西罗莫司组第 1、3 年总体生存率分别为 82.0%、71.9% ($P<0.001$); 亚组(基于米兰标准或杭州标准)分析显示:超米兰或杭州标准的患者受益于西罗莫司(超米兰标准: $P=0.002$,超杭州标准: $P<0.001$)
Toso 等 ^[40]	肝细胞癌	2 491	含西罗莫司的免疫抑制方案	基于西罗莫司的方案与无西罗莫司方案比较,受者 5 年生存率显著提高 ($P \leq 0.05$); 基于西罗莫司的维持治疗方案与提高术后生存率相关 ($HR=0.53, 95\%CI:0.31 \sim 0.92, P<0.05$)

续附录

研究	用药人群	例数	西罗莫司免疫抑制方案	主要结果
Liang 等 ^[41]	肝细胞癌	2 950	①西罗莫司+吗替麦考酚酯+他克莫司+激素对比吗替麦考酚酯+他克莫司+激素;②西罗莫司+他克莫司+激素对比他克莫司+激素;③西罗莫司+钙调磷酸酶抑制剂对比钙调磷酸酶抑制剂+吗替麦考酚酯+激素;④西罗莫司+环孢素+吗替麦考酚酯+激素对比环孢素+吗替麦考酚酯+激素;⑤西罗莫司使用对比西罗莫司停用	与无西罗莫司的方案比较,基于西罗莫司的方案可改善患者 1、3、5 年总体生存时间($OR=4.53, 1.97, 2.47, 95\% CI: 2.31 \sim 8.89, 1.29 \sim 3.00, 1.72 \sim 3.55$),降低肿瘤复发($OR=0.42, 95\% CI: 0.21 \sim 0.83$)
Zhou 等 ^[45]	肝细胞癌	36 (A 组:晚期肝细胞癌 11 例;B 组:肝细胞癌复发转移 18 例;C 组:钙调磷酸酶抑制剂相关肾功能不全 7 例)	初始方案为基于他克莫司的基础免疫方案,≥1 个月后转换为基于西罗莫司的方案:他克莫司剂量减半,血药浓度维持在 2~5 $\mu\text{g/L}$;西罗莫司治疗开始后停用吗替麦考酚酯,初始负荷量为 3 mg/m^2 ,随后调整西罗莫司剂量维持血药浓度 5~8 $\mu\text{g/L}$	A 组:1 例患者术后 12 个月发现肝癌复发转移;B 组:12 例患者仍存活(进展期 2 例,稳定期 7 例,无瘤 3 例);C 组:无肝癌复发,西罗莫司治疗后肾功能恢复正常
Chinnakotla 等 ^[50]	肝细胞癌	227	术后第 1 天,西罗莫司(2mg, 1 次/d, 口服)联合环孢素(5 mg/kg, 2 次/d, 口服);前 3 个月西罗莫司维持血药浓度 5~8 $\mu\text{g/L}$,此后维持在 5 $\mu\text{g/L}$,环孢素血药浓度维持在 200 $\mu\text{g/L}$	西罗莫司组无复发生存率显著高于他克莫司组($P=0.0003$);西罗莫司组 1、3、5 年总体生存率显著高于他克莫司组(94%、85%、80%比 79%、66%、59%, $P=0.001$);患者对西罗莫司耐受性更好
Alamo 等 ^[51]	肝细胞癌, 肝内胆管癌, 新发恶性肿瘤	193	转换为雷帕霉素靶蛋白抑制剂(主要为西罗莫司)后,钙调磷酸酶抑制剂在 15 d 内逐渐撤药,直至西罗莫司血药浓度达到 50~100 ng/L	使用雷帕霉素靶蛋白抑制剂肝细胞癌患者总体生存率为 100%(随访时间 3~53 个月,平均随访时间 16 个月);使用钙调磷酸酶抑制剂肝细胞癌患者总体生存率为 61.5%(随访时间 3~89 个月,平均随访时间 29 个月);两组患者肿瘤复发率分别为 6.2% 和 19.1%($P<0.05$)
Zimmerman 等 ^[52]	肝细胞癌 合并肝硬化	97	术后 2 周内使用西罗莫司(第 0 天给予 6 mg, 此后 2 mg/d)	接受西罗莫司治疗患者术后 1、5 年总体生存率分别为 95.5%、78.8%,接受钙调磷酸酶抑制剂治疗患者 1、5 年总体生存率分别为 83.0%、62.0%;西罗莫司组患者肾功能有一定程度的改善
张弋等 ^[71]	肝细胞癌, 肝硬化等	60	初始方案为基于钙调磷酸酶抑制剂的基础免疫方案,后转换为基于西罗莫司的方案,西罗莫司负荷剂量范围(0.036±0.020) $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,维持剂量范围(0.030±0.016) $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$: ①四联免疫抑制方案:西罗莫司+他克莫司+吗替麦考酚酯+激素;②三联免疫抑制方案:西罗莫司+起环孢素 A+激素;西罗莫司+他克莫司+激素;西罗莫司+他克莫司+吗替麦考酚酯;西罗莫司+吗替麦考酚酯+激素;③二联免疫抑制方案:西罗莫司+他克莫司;西罗莫司+激素;西罗莫司+吗替麦考酚酯;④单用西罗莫司经过转换治疗待西罗莫司血药浓度平稳后,逐渐撤去起环孢素 A 和他克莫司,形成西罗莫司+吗替麦考酚酯+激素、西罗莫司+激素、西罗莫司单药的治疗方案	肾功能异常肝移植受者转换治疗后肾功能明显好转($P<0.05$);在与他克莫司合用时应同时检测他克莫司的血药浓度,保证受者免疫抑制剂血药浓度维持在有效浓度范围

注:HR 为风险比;OR 为优势比;CI 为可信区间

《西罗莫司在肝癌肝移植中应用的中国专家共识(2020版)》

编审委员会成员名单

组长:郑树森 徐 骁

成员(按姓氏笔画排序):

万云乐 卫 强 王正昕 王彦峰 王振兴 孔凌祥
 石炳毅 卢实春 叶敬发 史颖弘 冉江华 吕国悦
 吕 凌 吕 毅 朱志军 朱晓峰 朱继业 刘 军
 刘连新 刘振文 刘景丰 齐海智 江 艺 孙玉岭
 孙诚谊 孙倍成 孙维建 杜国盛 李文岗 李玉民
 李 立 李 宁 李幼生 李齐根 李 汛 李 宏
 李启勇 李 波 杨占宇 杨 宁 杨 扬 杨洪吉
 杨家印 时 军 吴存造 吴忠均 吴 健 别 平
 何晓顺 宋九林 张水军 张全保 张 武 张明满
 张 珉 张 峰 张海斌 张雷达 陆才德 陈天然
 陈规划 陈忠华 陈知水 陈新国 林栋栋 明英姿
 易述红 周 俭 郑 虹 单云峰 郎 韧 赵中帅
 赵红川 赵 勇 柯庆宏 钟 林 俞 军 施晓雷
 祝哲诚 贺 强 耿 磊 栗光明 夏 强 徐志丹
 徐 钧 高良辉 郭文治 陶开山 黄建钊 黄 磊
 梁廷波 彭志海 彭贵主 董家鸿 蒋文涛 景鸿恩
 程 颖 傅志仁 焦作义 温 浩 蒙泓宇 窦科峰
 窦 剑 臧运金 滕木俭 潘耀振 薛武军 霍 枫
 魏永刚 魏 来

执笔:庄 莉 杨 喆 沈 恬 鲁 迪 林祖源 凌孙彬
 蒋国平 王卓轶 刘景峰 徐 骁

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108. DOI: 10.3322/canclin.55.2.74.
- [2] Shi J, Zhu L, Liu S, et al. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China [J]. Br J Cancer, 2005, 92(3): 607-612. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602333.
- [3] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. Vaccine, 2009, 27(47): 6550-6557. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.048.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [5] 危荣沥, 徐骁. 肝细胞癌肝移植分子分型与精准治疗 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2019, 7(1): 62. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2019.01.016.
- [6] Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(4): 203-217. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.193.
- [7] Xu X, Lu D, Ling Q, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria [J]. Gut, 2016, 65(6): 1035-1041. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308513.
- [8] 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.
- [9] Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Analysis of risk fac-

- tors 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.
- [10] Wang W, Jia WD, Xu GL, et al. Antitumoral activity of rapamycin mediated through inhibition of HIF-1alpha and VEGF in hepatocellular carcinoma [J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(10): 2128-2136. DOI: 10.1007/s10620-008-0605-3.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 中国肝移植注册中心. 2019 中国肝移植注册年度科学报告 [R]. 杭州: 中国肝移植注册中心, 2019.
- [14] 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.
- [15] Harper SJ, Gelson W, Harper IG, et al. Switching to sirolimus-based immune suppression after liver transplantation is safe and effective: a single-center experience [J]. Transplantation, 2011, 91(1): 128-132. DOI: 10.1097/tp.0b013e3181fe131b.
- [16] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation [J]. J Hepatol, 2016, 64(2): 433-485. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
- [17] Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation [J]. N Engl J Med, 2004, 351(26): 2715-2729. DOI: 10.1056/NEJMra033540.
- [18] 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.
- [19] Zaghla H, Selby RR, Chan LS, et al. A comparison of sirolimus vs. calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapies in liver transplantation [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(4): 513-520. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02770.x.
- [20] Cotterell AH, Fisher RA, King AL, et al. Calcineurin inhibitor-induced chronic nephrotoxicity in liver transplant patients is reversible using rapamycin as the primary immunosuppressive agent [J]. Clin Transplant, 2002, 16 Suppl 7: 49-51. DOI: 10.1034/j.1399-0012.16.s7.7.x.
- [21] Kawahara T, Asthana S, Kneteman NM. m-TOR inhibitors: what role in liver transplantation? [J]. J Hepatol, 2011, 55(6): 1441-1451. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.015.
- [22] Sahin F, Kannangai R, Adeghola O, et al. mTOR and P70 S6 kinase expression in primary liver neoplasms [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(24): 8421-8425. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0941.
- [23] 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.
- [24] Semela D, Piguat AC, Kolev M, et al. Vascular remodeling and antitumoral effects of mTOR inhibition in a rat model of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2007, 46(5): 840-848. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.11.021.
- [25] Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor [J]. Nat Med, 2002, 8(2): 128-135. DOI: 10.1038/nm0202-128.
- [26] 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.
- [27] Guba M, Graeb C, Jauch KW, et al. Pro- and anti-cancer effects

- of immunosuppressive agents used in organ transplantation [J]. *Transplantation*, 2004, 77 (12): 1777-1782. DOI: 10.1097/01.tp.0000120181.89206.54.
- [28] Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(4): 411-419. DOI: 10.1111/apt.12185.
- [29] Yanik EL, Chinnakotla S, Gustafson SK, et al. Effects of maintenance immunosuppression with sirolimus after liver transplant for hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Transpl*, 2016, 22 (5): 627-634. DOI: 10.1002/lt.24395.
- [30] Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, 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. DOI: 10.1111/tri.12372.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Ling S, Feng T, Zhan Q, et al. Sirolimus-based immunosuppression improves outcomes in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma beyond the Hangzhou criteria [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4): 80. DOI: 10.21037/atm.2020.01.10.
- [34] Ko HT, Yin JL, Wyburn K, et al. Sirolimus reduces vasculopathy but exacerbates proteinuria in association with inhibition of VEGF and VEGFR in a rat kidney model of chronic allograft dysfunction [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28 (2): 327-336. DOI: 10.1093/ndt/gfs453.
- [35] Wong MM, Winkler B, Karamariti E, et al. Sirolimus stimulates vascular stem/progenitor cell migration and differentiation into smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor/extracellular signal-regulated kinase/ β -catenin signaling pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 (10): 2397-2406. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301595.
- [36] Perl A. mTOR activation is a biomarker and a central pathway to autoimmune disorders, cancer, obesity, and aging [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1346(1): 33-44. DOI: 10.1111/nyas.12756.
- [37] 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.
- [38] 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. 中国肝癌肝移植临床实践指南 (2018 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.001.
- [39] Hu AB, Wu LW, Tai Q, et al. Safety and efficacy of four steroid-minimization protocols in liver transplant recipients: 3-year follow-up in a single center [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(1): 38-44. DOI: 10.1111/1751-2980.12008.
- [40] Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2010, 51(4): 1237-1243. DOI: 10.1002/hep.23437.
- [41] Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Liver Transpl*, 2012, 18 (1): 62-69. DOI: 10.1002/lt.22441.
- [42] Zhang ZH, Li LX, Li P, et al. Sirolimus in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: an updated Meta-analysis [J]. *J Invest Surg*, 2019, 32 (7): 632-641. DOI: 10.1080/08941939.2018.1447053.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Zhou J, Fan J, Wang Z, et al. Conversion to sirolimus immunosuppression in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma: report of an initial experience [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12 (19): 3114-3118. DOI: 10.3748/wjg.v12.i19.3114.
- [46] Perrakis A, Schwarz K, Yedibela S, et al. Impact of the conversion of the immunosuppressive regimen from prograf to advagraf or to sirolimus in long-term stable liver transplant recipients: indications, safety, and outcome [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 (10): 3702-3707. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.09.015.
- [47] Campbell MS, Rai J, Kozin E, et al. Effects of sirolimus vs. calcineurin inhibitors on renal dysfunction after orthotopic liver transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2007, 21 (3): 377-384. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00653.x.
- [48] Ju WQ, Guo ZY, Liang WH, et al. Sirolimus conversion in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced complications: efficacy and safety [J]. *Exp Clin Transplant*, 2012, 10(2): 132-135. DOI: 10.6002/ect.2010.0126.
- [49] Yang YJ, Chen DZ, Li LX, et al. Sirolimus-based immunosuppressive therapy in liver transplant recipient with tacrolimus-related chronic renal insufficiency [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40 (5): 1541-1544. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.01.081.
- [50] Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2009, 15 (12): 1834-1842. DOI: 10.1002/lt.21953.
- [51] Alamo JM, Bernal C, Marín LM, et al. Antitumor efficacy of mammalian target of rapamycin inhibitor therapy in liver transplant recipients with oncological disease: a case-control study [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(7): 2089-2092. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.079.
- [52] Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Transpl*, 2008, 14 (5): 633-638. DOI: 10.1002/lt.21420.
- [53] 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.
- [54] Zhang Y, Jia QA, Kadel D, et al. Targeting mTORC1/2 complexes inhibit tumorigenesis and enhance sensitivity to 5-fluorouracil (5-FU) in hepatocellular carcinoma: a preclinical study of mTORC1/2-targeted therapy in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2735-2743. DOI: 10.12659/MSM.907514.
- [55] 肖兰, 杨越波, 沈慧敏, 等. 信号通路抑制剂对 PTEN 基因不同表达状态子宫内膜癌细胞的作用 [J]. *中华妇产科杂志*, 2009, 44(9): 681-685. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2009.09.012.
- [56] King MA, Ganley IG, Flemington V. Inhibition of cholesterol metabolism underlies synergy between mTOR pathway inhibition and chloroquine in bladder cancer cells [J]. *Oncogene*, 2016, 35 (34): 4518-4528. DOI: 10.1038/onc.2015.511.
- [57] Gulhati P, Zaytseva YY, Valentino JD, et al. Sorafenib enhances the therapeutic efficacy of rapamycin in colorectal cancers harbo-

- ring oncogenic KRAS and PIK3CA [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (9):1782-1790. DOI:10.1093/carcin/bgs203.
- [58] Wang Z, Zhou J, Fan J, et al. Effect of rapamycin alone and in combination with sorafenib in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (16):5124-5130. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-4774.
- [59] Geng J, Li X, Lang X, et al. Combination of cetuximab and rapamycin enhances the therapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2014, 13 (4):377-385. DOI:10.7785/1crt.2012.500389.
- [60] Huynh H. AZD6244 (ARRY-142886) enhances the antitumor activity of rapamycin in mouse models of human hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2010, 116 (5):1315-1325. DOI:10.1002/cncr.24863.
- [61] Ong LC, Song IC, Jin Y, et al. Effective inhibition of xenografts of hepatocellular carcinoma (HepG2) by rapamycin and bevacizumab in an intrahepatic model [J]. *Mol Imaging Biol*, 2009, 11 (5):334-342. DOI:10.1007/s11307-009-0213-4.
- [62] Wang C, Gao D, Guo K, et al. Novel synergistic antitumor effects of rapamycin with bortezomib on hepatocellular carcinoma cells and orthotopic tumor model [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:166. DOI:10.1186/1471-2407-12-166.
- [63] Vivarelli M, Dazzi A, Zanella M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Transplantation*, 2010, 89 (2):227-231. DOI:10.1097/TP.0b013e3181e3c540.
- [64] 安玉玲, 张婷婷, 蔡常洁. 西罗莫司用于治疗肝癌肝移植术后肿瘤复发患者的疗效分析 [J]. *器官移植*, 2011, 2 (2):73-76. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2011.02.004.
- [65] Wadei HM, Zaky ZS, Keaveny AP, et al. Proteinuria following sirolimus conversion is associated with deterioration of kidney function in liver transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2012, 93 (10):1006-1012. DOI:10.1097/TP.0b013e31824bbd01.
- [66] Fairbanks KD, Eustace JA, Fine D, et al. Renal function improves in liver transplant recipients when switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus [J]. *Liver Transpl*, 2003, 9 (10):1079-1085. DOI:10.1053/jlts.2003.50183.
- [67] 张全胜. 西罗莫司致间质性肺炎 [J]. *海南医学院学报*, 2011, 17 (5):715-717. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.2011.05.017.
- [68] 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.
- [69] 李雪丽, 郑小芳, 袁胜梅, 等. 肝移植术后患者服用西罗莫司的口腔护理 [J]. *医药前沿*, 2014, 4 (14):94-95. DOI:10.3969/j.issn.2095-1752.2014.14.082.
- [70] Smith AD, Bai D, Marroquin CE, et al. Gastrointestinal hemorrhage due to complicated gastroduodenal ulcer disease in liver transplant patients taking sirolimus [J]. *Clin Transplant*, 2005, 19 (2):250-254. DOI:10.1111/j.1399-0012.2005.00332.x.
- [71] 张弋, 王晓杰, 沈中阳. 276 例次肝移植患者西罗莫司血药浓度监测及临床应用分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31 (24):2041-2044.

(收稿日期: 2020-05-13)

本文引用格式

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/ema.j.cn115610-20200513-00349.

Committee of Liver Transplantation, Chinese College of Transplant Doctors, Chinese Medical Doctor Association; Section of Liver Transplantation, Chinese Society of Organ Transplantation, 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/ema.j.cn115610-20200513-00349.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会系列杂志版权声明

中华医学会系列杂志上刊载的所有内容, 包括但不限于版面设计、数字资源、文字报道、图片、声音、录像、图表、标志、标识、广告、商标、商号、域名、软件、程序、版面设计、专栏目录与名称、内容分类标准以及为注册用户提供的任何或所有信息, 均受《中华人民共和国著作权法》《中华人民共和国商标法》《中华人民共和国专利法》及适用之国际公约中有关著作权、商标权、专利权及/或其它财产所有权法律的保护, 为中华医学会及/或相关权利人专属所有或持有。中华医学会授权《中华医学杂志》社有限责任公司管理和经营。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于非商业用途、非盈利、非广告目的而纯作个人消费时, 应遵守著作权法以及其他相关法律的规定, 不得侵犯中华医学会、《中华医学杂志》社有限责任公司及/或相关权利人的权利。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于商业、盈利、广告性目的时, 需征得《中华医学杂志》社有限责任公司及/或相关权利人的书面特别授权, 注明作者及文章出处, 并按有关国际公约和中华人民共和国法律的有关规定向相关权利人支付相关费用。

未经《中华医学杂志》社有限责任公司的明确书面特别授权, 任何人不得变更、发行、播送、转载、复制、重制、改动、散布、表演、展示或利用中华医学会系列杂志的局部或全部的内容或服务或在非《中华医学杂志》社有限责任公司所属的服务器上作镜像, 否则以侵权论, 依照《中华人民共和国著作权法》及相关法律追究经济赔偿和其它侵权责任。

《中华医学杂志》社有限责任公司

2019 年 8 月