

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00663

肝移植术后环孢素微乳剂与他克莫司疗效比较 Meta 分析

肖亮,傅宏,倪之嘉,丁国善*,施晓敏,郭闻渊,谢江平,刘炜,阳揭宇,高晓刚,马钧,王正昕,傅志仁
第二军医大学长征医院肝移植科,上海 200003

[摘要] 目的:评价肝移植术后以环孢素微乳剂(Neoral)或他克莫司(FK506)为基础的免疫抑制治疗的疗效差异。方法:根据纳入标准,摘录15篇文献中有关试验设计、研究对象特征、研究结果等内容,用RevMan4.2.8软件进行分析。结果:两组的患者/移植物存活率、肾毒性和感染发生率差别无统计学意义,RR(95%CI,P)分别为:0.99(0.96~1.02,0.37),0.97(0.92~1.03,0.30),0.99(0.87~1.13,0.86),1.08(0.97~1.20,0.16);FK506组高血压、急性排斥反应发生率相对较低,而急性排斥反应严重程度无差别,RR(95%CI,P)分别为:1.34(1.15~1.55,0.0001),1.15(1.06~1.25,0.001),1.00(0.92~1.22,0.98);FK506组术后1年的糖尿病发病率显著较高,1年后差异不明显,RR(95%CI,P)分别为:0.72(0.62~0.83,<0.0001),1.47(0.98~2.20,0.06)。结论:两组患者/移植物存活率、肾毒性、感染发生率无显著差异;FK506相对于Neoral能减少急性排斥反应发生,但不能减轻其严重程度;肝移植术后对于糖尿病患者推荐使用Neoral,高血压患者则以FK506为宜。

[关键词] 环孢素微乳剂;他克莫司;肝移植;Meta分析

[中图分类号] R 657.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)06-0663-08

A meta-analysis of therapeutic effect of cyclosporine microemulsion and tacrolimus for patients undergoing liver transplantation

XIAO Liang, FU Hong, NI Zhi-jia, DING Guo-shan*, SHI Xiao-min, GUO Wen-yuan, XIE Jiang-ping, LIU Wei, YANG Jie-yu, GAO Xiao-gang, MA Jun, WANG Zheng-xin, FU Zhi-ren

Department of Liver Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of microemulsified cyclosporine (Neoral) and tacrolimus (FK506) for immunodepression after liver transplantation. **Methods:** According to the including criteria, fifteen randomized controlled trials were enrolled in this analysis. The data of trial design, characteristics of the subjects, and findings of the studies were reviewed and analyzed by RevMan 4.2.8 software. **Results:** The patient survival rate, graft survival rate, incidence of nephrotoxicity, and incidence of infection were not significantly different between Neoral and FK506 groups, with the relative risk and (95% CI, P) being 0.99(0.96-1.02, 0.37), 0.97(0.92-1.03, 0.30), 0.99(0.87-1.13, 0.86) and 1.08(0.97-1.20, 0.16), respectively. The incidences of hypertension (1.34[1.15-1.55, 0.0001]) and acute rejection (1.15[1.06-1.25, 0.001]) were significantly lower in the FK506 group, with no significant difference found in the degree of acute rejection (1.00[0.92-1.22], 0.98). Interestingly, the incidence of diabetes was significantly higher in the FK506 group within 1 year after the operation, but was similar to that of the Neoral group thereafter, with relative risk(95%CI, P) being 0.72(0.62-0.83, <0.0001) and 1.47(0.98-2.20, 0.06), respectively. **Conclusion:** The 2 drugs have comparable patient/graft survival rates and incidences of nephrotoxicity and infection. FK506 can better reduce the incidence of acute rejection, but can not alleviate the degree of rejection. FK506 should be recommended for patients suffering from hypertension after liver transplantation and Neoral should be recommended for patients with diabetes.

[KEY WORDS] cyclosporine microemulsion; tacrolimus; liver transplantation; Meta-analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(6):663-670]

同种异体肝移植是治疗终末期肝病的唯一有效手段,与其他方法相比,它使患者具有更好的生活质

量和较少的并发症。目前肝移植患者的1年和5年生存率已超过90%和70%,这主要得益于高效安全

[收稿日期] 2007-10-13 **[接受日期]** 2008-02-25

[作者简介] 肖亮,硕士生. E-mail:erjunda163@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-63610109-73305, E-mail:dingguoshan@medmail.com.cn

的免疫抑制剂的广泛使用。1978年环孢素(CsA)和1989年他克莫司(FK506)的问世是器官移植发展史上具有里程碑意义的大事,有系统评价^[1]证实FK506较之传统CsA油剂能明显提高术后患者/移植物存活率,降低急性排斥反应发生率,并减轻其严重程度。但是,近年来有学者研究发现新型环孢素制剂——CsA-ME(环孢素微乳剂,Neoral)具有与FK506相似的疗效^[2-16],本研究运用系统评价(Meta-analysis)的方法比较肝移植术后以Neoral或FK506为基础的免疫抑制方案的疗效差异,为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 纳入标准 (1)研究类型:随机对照试验(randomized control trial,RCT),无论是否隐藏或采用盲法;(2)研究对象:同种异体肝移植患者,其种族、国籍、年龄、性别不限,肝移植术后治疗时间不少于3个月。(3)干预措施:Neoral组接受包括Neoral在内的免疫抑制治疗,FK506组接受包括FK506在内的免疫抑制治疗,同一研究中两组患者使用的其他免疫抑制药须一致。(4)测量指标:肝移植术后3个月以上患者/移植物存活率、急性排斥反应、高血压、糖尿病、肾毒性和感染发生率。

1.2 排除标准 (1)包括肝脏在内的多器官联合移植;(2)除Neoral和FK506外,两组间其他免疫抑制药不一致的临床对照研究(剂量不同除外)。

1.3 检索策略 搜集所有肝移植术后对比Neoral和FK506的RCT资料。两位评价者单独检索并交叉核对。检索Medline(1990年1月至2007年1月)及EMBASE;检索词为“liver transplantation, tacrolimus, FK506, prograf, Neoral, cyclosporine microemulsion, microemulsified ciclosporin”。检索中国生物医学文献数据库(CBMdisk,1990年1月至2007年1月);检索词为“肝移植、肝脏移植、FK506、他克莫司、普乐可复、环孢素微乳剂、新山地明、新赛斯平、随机对照试验或随机分配”。查阅所有检出文献的参考文献作为补充,并与作者及相关专家联系,以进一步取得全文及更完整的资料。共有15项RCT纳入本研究^[2-16],均为检索Medline所获。其中Fisher等^[2]和Fisher等^[3]、Levy等^[7]和Tanaka等^[13]所报道的虽为同一组患者,但两者分别记录不同时期的数据,故均被保留。排除的研究包括非RCT或两篇文献为同一研究^[16-17]。

1.4 资料分析与质量评价 参照Jadad量表^[18];主要从受试者分组是否真正随机、研究过程中是否使用盲法、对失访者是否记录等对入选文献进行质量评价。Jadad积分 ≥ 3 为高质量研究。本文15项研究积分为2者10项,积分为3者4项,积分为4者1项。

1.5 数据提取 用统一表格提取所有研究的数据,包括研究例数、平均年龄、干预措施、随访时间,各研究终点指标情况及RR值和急性排斥反应严重程度。

1.6 统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan4.2.8软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(relative risk,RR)为疗效分析统计量,RR以95%可信限(CI)表示, χ^2 检验分析研究间的异质性,当亚组内各研究间有统计学同质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型;如各研究间存在统计学异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$),采用随机效应模型。各亚组间有统计学同质性($P \geq 0.05, I^2 \leq 70\%$),采用固定效应模型进行分析;若存在统计学异质性($P < 0.05, I^2 > 70\%$),采用随机效应模型分析。异质性源于低质量研究,进行敏感性分析。

2 结果

2.1 系统评价 本文系统评价显示:肝移植术后以Neoral或FK506为基础的免疫抑制治疗其患者/移植物存活率、肾毒性、感染发生率差别无统计学意义;FK506组高血压、急性排斥反应发生率相对较低(严重程度无差别),而术后1年的糖尿病发病率显著较高,之后差异不明显。

2.2 急性排斥反应发生率 有14项RCT^[2-13,15-16]均提供了详细的急性排斥反应发生人数,共1146例,其中Neoral组616例,FK506组530例,各研究间无统计学异质性($P = 0.14, I^2 = 29.8\%$),Meta分析结果显示,Neoral组的急性排斥反应发生率显著较高(RR=1.15,95%CI为1.06~1.25, $P = 0.001$,图1)。

有4项研究^[7,12-13,16]提供了详细的急性排斥反应发生次数及严重程度。按照Banff标准,两组患者急性排斥反应的严重程度类似:病理评分为中(6~7分)、重度(8~9分)者RR(95%CI, P)值分别为0.96(0.76~1.22,0.76),0.62(0.30~1.25,0.18)。各研究间无统计学异质性, (P, I^2)分别为(0.36,7.5%和0.78,0)。

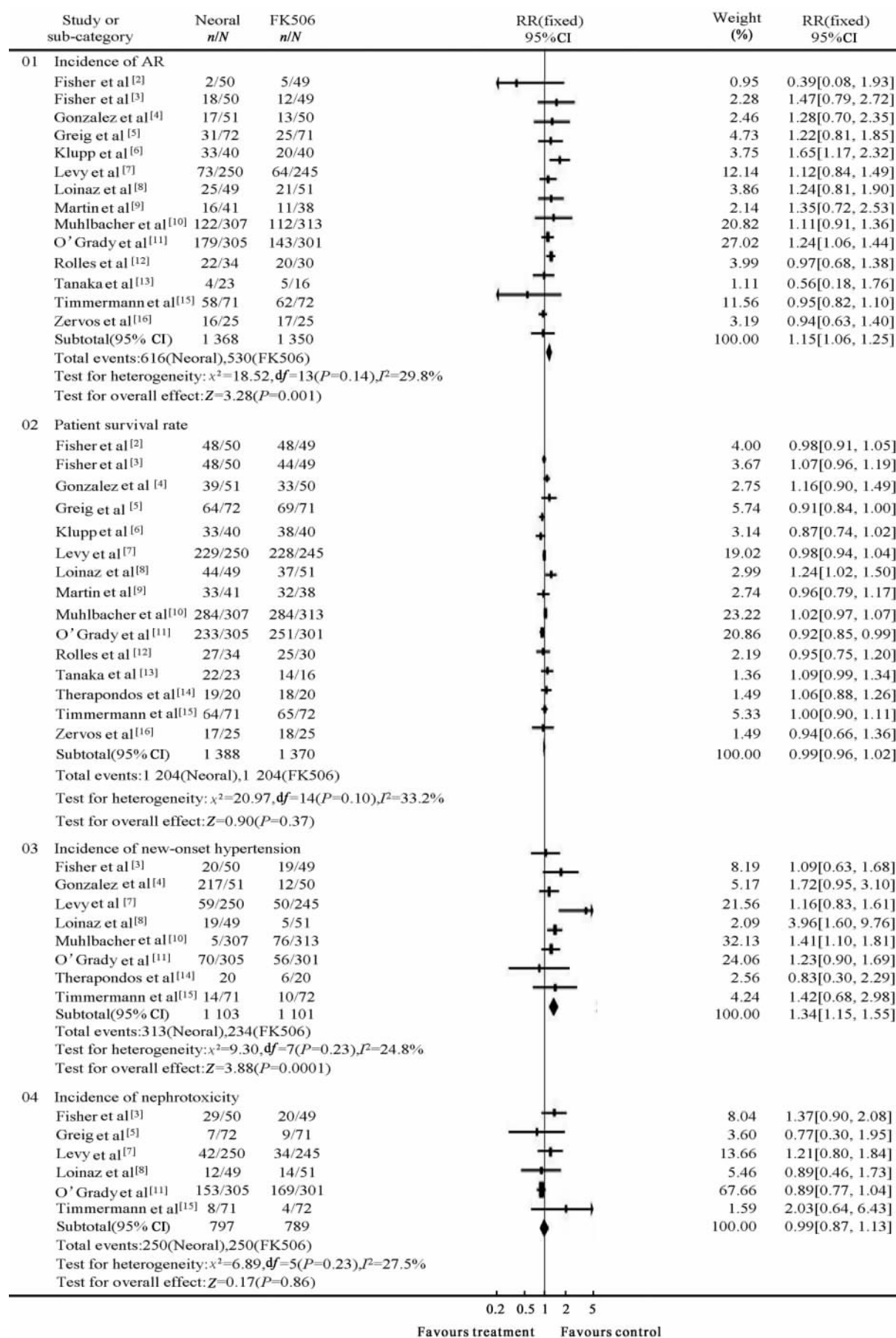


图 1 Neoral 组相对 FK506 组急性排斥反应发生率、患者存活率、高血压病及肾毒性发生率的 RR

Fig 1 Patient survival rates and incidences of acute rejection, new-onset hypertension, nephrotoxicity (Neoral versus FK506, fixed effects model)

轻度排斥(4~5分)者,各研究间^[7,12-13,16]有统计学异质性($P=0.07, I^2=57.6\%$),采用随机效应模型计算RR(95%CI, P)值为1.03(0.49~2.15, 0.94),差异无统计学意义。从图2可见, Zervos

组^[16]差异较大,作敏感性分析,剔除该组患者后再作Meta分析,RR(95%CI, P)值为1.49(0.96~2.31, 0.07),对结果影响不大,说明Meta分析结果稳定性较好。

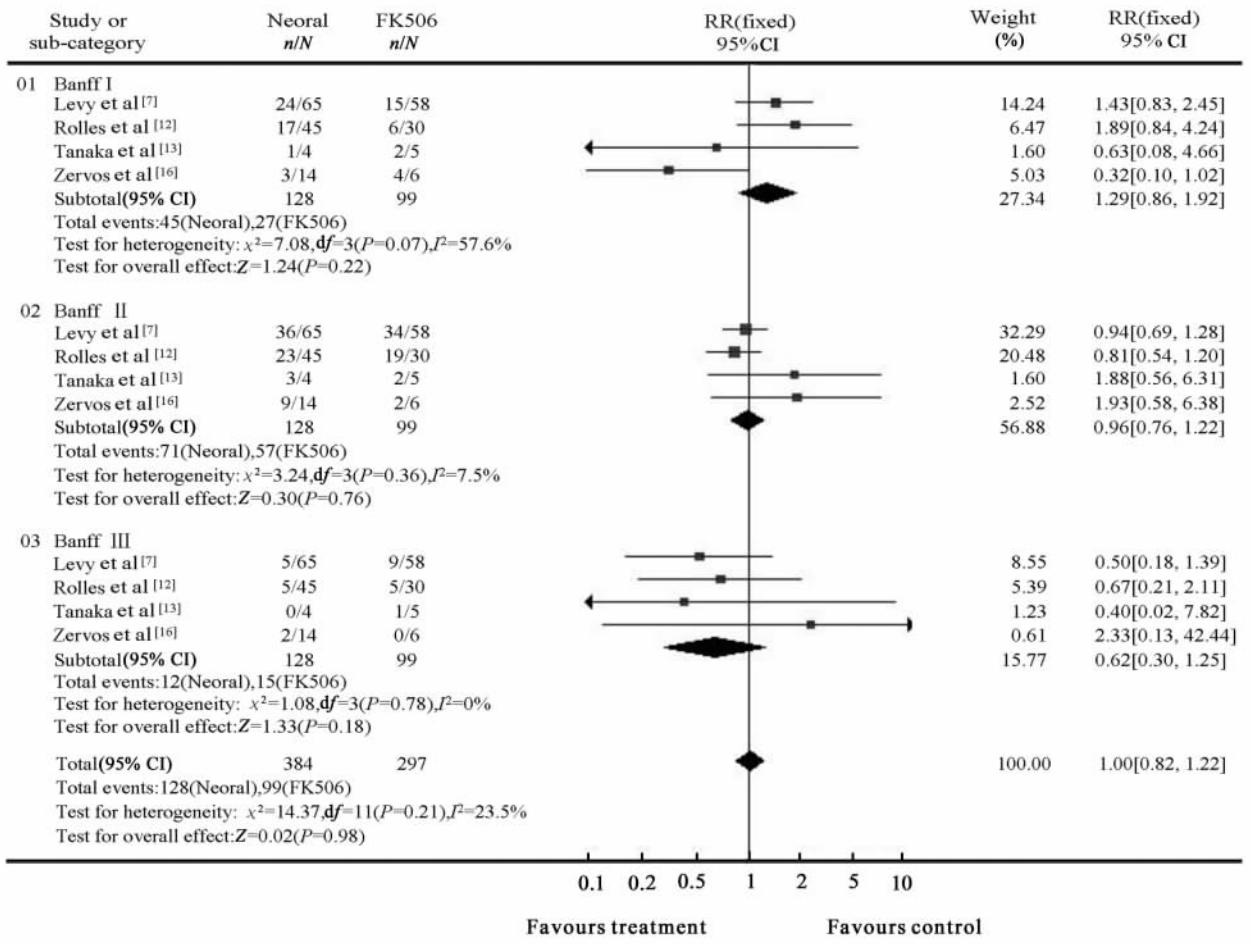


图2 Neoral组相对FK506组急性排斥反应严重程度的RR

Fig 2 Histological severity of acute rejection(Neoral versus FK506, fixed effects model)

2.3 患者存活率 纳入本研究的15项RCT^[2-16]提供了详细的患者存活人数,共2408例。其中Neoral组1204例,FK506组1204例,各研究间无统计学异质性($P=0.10, I^2=33.2\%$),Meta分析结果显示,Neoral组与FK506组患者存活率差异无统计学意义(RR=0.99, 95%CI为0.96~1.02, $P=0.37$, 图1)。

2.4 移植物存活率 有15项RCT^[2-16]提供了详细的移植物存活人数,共2295例。其中Neoral组1139例,FK506组1156例,各研究间有统计学异质性($P=0.007, I^2=53.8\%$),采用随机效应模型,Meta分析结果显示,Neoral组与FK506组移植物存活率差异无统计学意义(RR=0.97, 95%CI为0.92~1.03, $P=0.30$, 图3)。从图3可见有3组^[5-6,11]差异明显,作敏感性分析,剔除3组研究后

再行Meta分析,RR(95%CI, P)值为1.02(0.98~1.05, 0.38),显示对结果影响不大,说明Meta分析结果稳定性较好。

2.5 并发症发生率 有8项RCT^[3-4,7-8,10-11,14-15]均提供了详细的高血压发病人数,共547例,其中Neoral组313例,FK506组234例,各研究间无统计学异质性($P=0.23, I^2=24.8\%$),Meta分析结果显示,Neoral组的高血压发病率显著高于FK506组(RR=1.34, 95%CI为1.15~1.55, $P=0.0001$, 图1)。

有7项RCT^[2-4,7-8,11,15]提供了详细的糖尿病发病人数,共478例,其中Neoral组211例,FK506组267例,各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=59\%$),Meta分析结果显示,两组的糖尿病发病率差异无统计学意义(RR=0.96, 95%CI为0.66~

1.40, $P=0.85$, 图 3)。但是, 亚组分析发现, 术后 1 年内, FK506 组糖尿病发病率显著较高 ($RR=0.72$, 95%CI 为 0.63~0.83, $P<0.00001$, 图 4), 1 年以

后则无显著差异 ($RR=1.47$, 95%CI 为 0.98~2.20, $P=0.06$, 图 4)。

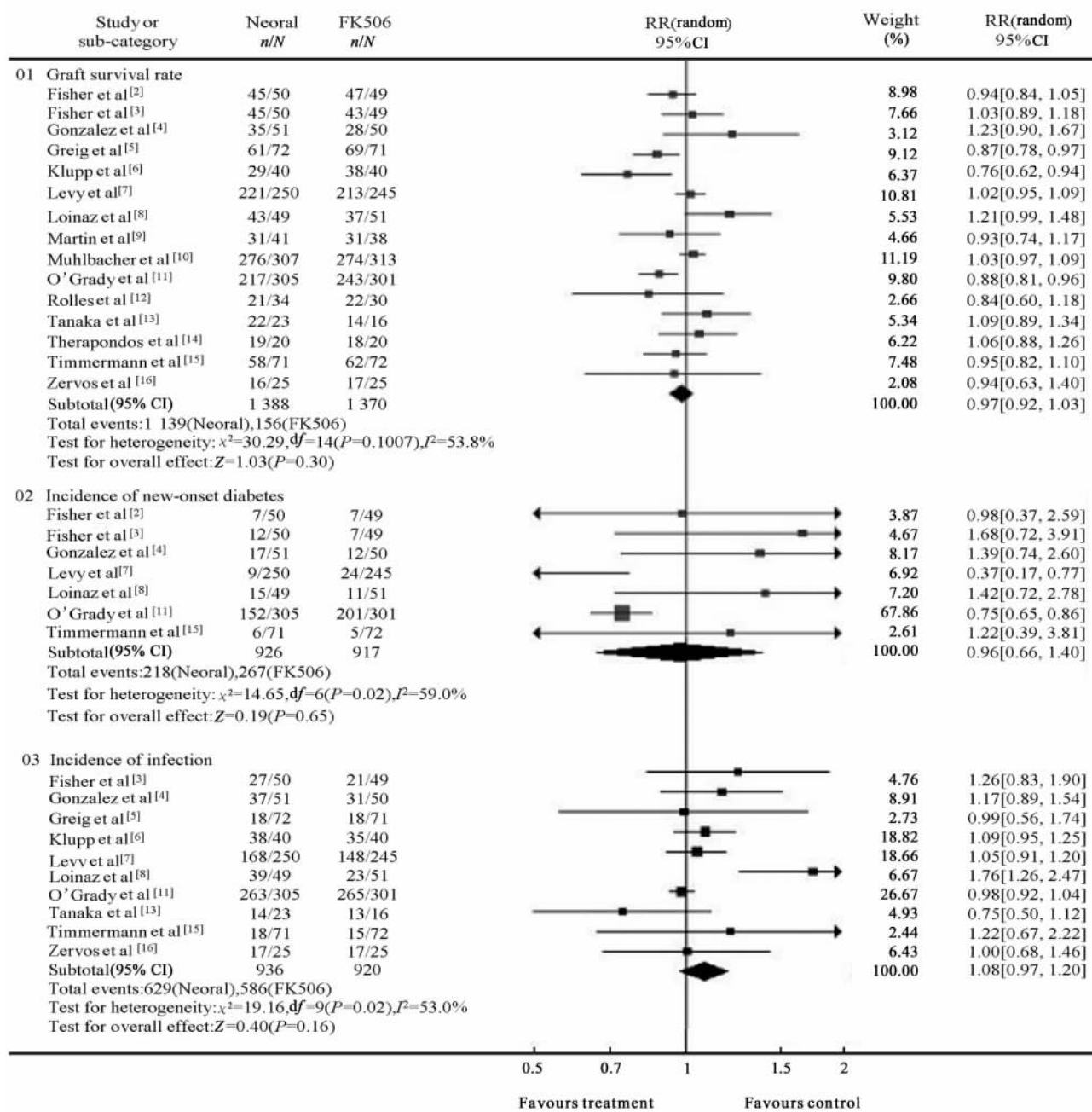


图 3 Neoral 组相对 FK506 组移植物存活率、糖尿病及感染发生率的 RR

Fig 3 Graft survival rates and incidences of new-onset diabete and infection(Neoral versus FK506, randomized effects model)

有 6 项 RCT^[3,5,7-8,11,15] 提供了详细的肾毒性发生人数, 共 500 例, 其中 Neoral 组 250 例, FK506 组 250 例, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.23, I^2=27.5\%$), Meta 分析结果显示, 两组的肾毒性发生率差异无统计学意义 ($RR=0.99$, 95%CI 为 0.87~1.13, $P=0.86$, 图 1)。

有 10 项 RCT^[3-8,11,13,15-16] 提供了详细的感染发

生人数, 共 1153 例, 其中 Neoral 组 629 例, FK506 组 586 例, 各研究间有统计学异质性 ($P=0.02, I^2=53\%$), Meta 分析结果显示, 两组的感染发生率差异无统计学意义 ($RR=1.08$, 95%CI 为 0.97~1.20, $P=0.16$, 图 3)。Loinaz 组^[8] 患者差异明显, 作敏感性分析, 剔除后再作 Meta 分析, $RR(95\%CI, P)$ 值为 1.01(0.96~1.06, 0.75), 显示对结果影响不大,

说明 Meta 分析结果稳定性较好。

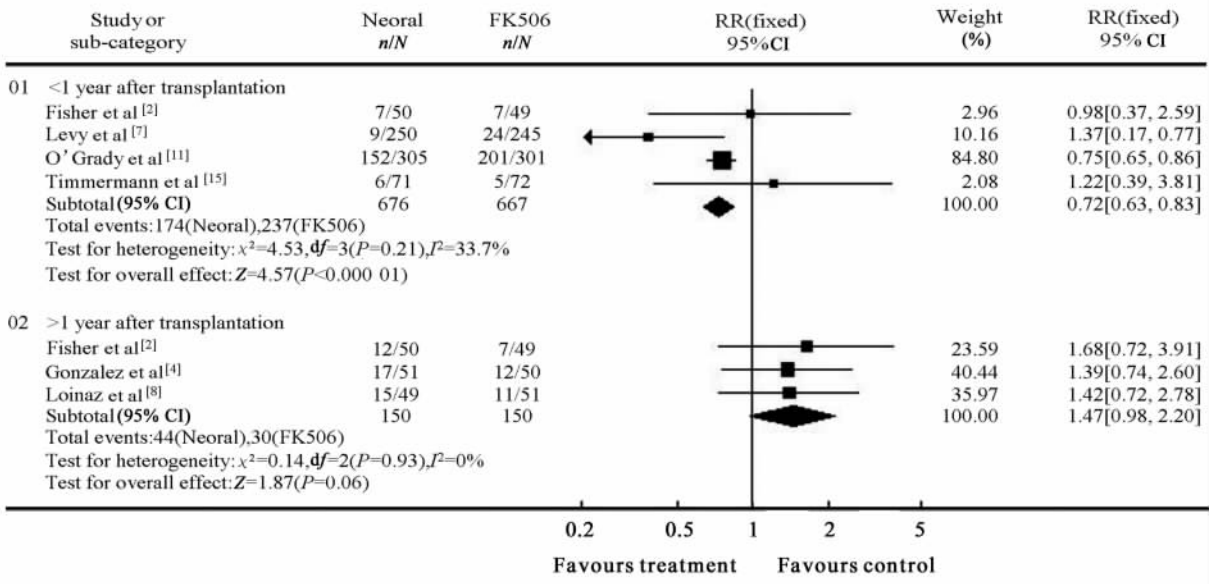


图 4 Neoral 组相对 FK506 组患者不同时期糖尿病发生率的 RR

Fig 4 Incidences of new-onset diabete(Neoral versus FK506, fixed effects model)

3 讨论

3.1 Neoral 与 FK506 治疗组抗急性排斥反应的疗效分析 急性排斥反应是肝移植术后最严重的并发症之一,其发生率高达 50%以上,常发生于术后 7~14 d,其早期诊断与治疗是保证移植肝存活的关键^[19]。CsA 与 FK506 因具有非常相近的作用机制,成为第 2 代免疫抑制剂的代表性药物。McAlister 等^[1]搜集 16 项 RCT 经 Meta 分析发现,较之传统 CsA 油剂,FK506 能显著降低肝移植术后患者的死亡率(RR=0.85,95%CI 0.73~0.99)、移植物失功率(RR=0.73,95%CI 0.61~0.86)和急性排斥反应发生率(RR=0.73,95%CI 0.75~0.88),并减轻其严重程度(RR=0.54,95%CI 0.47~0.74)。其原因可能是,FK506 能抑制原始的及已接触抗原的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)产生,抑制 IL-14、IL-9、IL-10 及 IL-2R 的表达^[20];而 CsA 只能抑制已接触抗原的 CTL 产生,而急性排斥反应以细胞免疫为主,故 FK506 的免疫抑制作用要比 CsA 强 100 倍,能更好地阻止急性排斥反应发生。

本研究搜集 15 项 RCT 研究发现,Neoral 组急性排斥反应发生率为 45.0%(616/1368),FK506 组为 39.1%,差异有统计学意义(RR=1.15,95%CI 1.06~1.25),与 McAlister 研究结果一致,但是两组患者急性排斥反应严重程度无显著差异:从急性排斥反应的病理评分看,Neoral 组轻度急性排斥反

应发生率较 FK506 组高,但中、重度排斥反应较少,RR(95%CI,P)值分别为 1.03(0.49~2.15,0.94),0.96(0.76~1.22,0.76)和 0.62(0.30~1.25,0.18),结果虽然无统计学差异,但它提示 Neoral 可能具有更好的减轻急性排斥反应严重程度的作用。原因可能是,与传统 CsA 制剂相比,Neoral 口服吸收好、达峰时间短、峰浓度更高且不受胆汁分泌影响,因而在肝移植中,尤其是术后早期,胆汁从 T 管中排出,Neoral 吸收未受到太大影响,从而保证足够的血药浓度,起到预防急性排斥反应的作用。陈知水等^[21]回顾性分析 32 例初次肝移植患者使用新山地明的情况,发现术后 6 个月在新山地明 4.6~6.1 mg/(kg·d)剂量范围,移植肝 1、3、6 个月急性排斥反应的累计急性排斥反应发生率分别为 12.5%、18.7%、21.9%。比国外报道的急性排斥反应发生率低,显示了良好效果。

值得一提的是,近年来许多中心研究发现,服用 Neoral 后相对于传统 C₀ 血药浓度监测,C₂ 监测与 AUC₀₋₄(血药浓度-时间曲线图中 0~4 h 曲线下面积)和移植物急性排斥反应有更好的相关性^[22-23],它能够估计 CsA 的吸收程度,并使服用 CsA 的患者自身可变性及患者之间的可变性达到最大程度,便于对免疫抑制程度进行更为精确的估算,从而降低急性排斥反应发生率,并先于 C₀ 提示出现中毒剂量。Levy 等^[24]进行了一项国际多中心试验,将 306 例初次肝移植患者随机分配至使用 C₀ 或 C₂ 测法,结果

C₂组治疗期间急性排斥反应发生率比C₀组少25%,且组织学上证实排斥反应程度较轻,而两组毒性反应即安全性相似。Levy推荐的肝移植最初6个月C₂的目标浓度为1 000 ng/ml(850~1 400 ng/ml)较为理想,一旦超过1 200 ng/ml毒性反应将明显增加。Tanaka等^[13]采用C₂血药浓度监测调整活体肝移植患者Neoral用药,6个月内患者急性排斥反应发生率仅17%,低于FK506组(RR=0.56,95%CI 0.18~1.76)。相信随着C₂监测法推广与应用,Neoral组的急性排斥反应发生率有望进一步降低,甚至可与FK506相媲美。

3.2 Neoral与FK506治疗组患者/移植物存活率比较 本研究发现Neoral和FK506组患者/移植物存活率分别为86.7%/82.1%和87.9%,84.4%,FK506组预后较好,但差异无显著性:RR(95%CI, P)值分别为0.99(0.96~1.02,0.37),0.97(0.92~1.03,0.30)。而FK506组急性排斥反应发生率显著较低(39.3% vs 45.0%),这是否说明急性排斥反应的发生与患者/移植物存活率(5年内)无关?或者某一种药的远期疗效由于观察期较短还没有表现出来?目前认为,急性排斥反应患者约有5%~10%发生慢性排斥,而后者是移植物失功和患者死亡的主要原因之一。纤维化是实质性器官慢性排斥反应的共同特点,参与纤维化最重要的细胞因子为TGF-β。FK506与TGF-β受体有相同的结合部位,即FKBP₁₂,推测FK506通过竞争性结合干扰TGF-β的表达,而CsA无此作用^[20]。体内、外试验表明,CsA为TGF-β促进剂,可诱导TGF-β产生并促进其与受体结合。长期使用CsA的患者,血中CsA浓度与TGF-β水平有很强的相关性。该机制可能与Neoral组患者/移植物存活率相对较低有关。遗憾的是,纳入研究的15项RCT治疗时间较短,最长为5年^[4],仅2项研究提供了确切的慢性排斥反应发生人数^[8,15],且由于异质性明显,无法进行Meta分析。关于Neoral和FK506组慢性排斥反应发生率及其与患者/移植物存活率之间的关系有待更大样本长时间的随访证实。进一步分析发现,导致患者死亡的主要原因为感染(脓毒血症)和多器官功能衰竭(占10%~30%)^[7,11,13];移植物失功(再移植)的主要原因为肝动脉栓塞,最高可达50%左右^[7]。

3.3 Neoral与FK506并发症发生率比较 如上所述,感染和多器官衰竭是导致肝移植术后患者死亡的主要原因。而本文研究发现Neoral与FK506组患者感染发生率差异无统计学意义(RR=1.08,

95%CI为0.97~1.20, P=0.16),从另一个角度解释了患者/移植物存活率相当的现象。总的来说,CsA和FK506的不良反应差不多,均有相似的肾毒性、轻度神经毒性,但CsA能引起多毛、齿龈增生、高血压等,而FK506少见;高血糖、糖尿病等不良反应的发生率则相反^[25]。本研究经Meta分析证实:两组患者的肾毒性发生率无统计学差异,Neoral组患者高血压发病率显著较高,而术后1年内糖尿病发病率则显著低于FK506组,三者RR(95%CI, P)值分别为:0.99(0.87~1.13,0.86),1.34(1.15~1.55,0.000 1)和0.72(0.63~0.83,<0.000 1)。有趣的是,1年后两组患者糖尿病发病率十分接近——RR=1.47,95%CI为0.98~2.20, P=0.06。这可能与FK506组患者血糖水平降低有关。Minguillan等^[26]对52例肝移植患者使用FK506和激素作为免疫抑制治疗,并进行了467 d的随访,发现50%的患者使用FK506的1年内先后需要使用胰岛素来维持正常的血糖水平,但到18个月以后已无人需用胰岛素。对胰岛素的需求与FK506的血浆水平无关,亦不影响患者和移植物的长期存活。可见,FK506可能具有一种非剂量依赖性的可逆性致糖尿病作用。

3.4 本系统评价的局限性 本系统评价纳入的文献仅1/3为高质量研究,其他研究主要是分组时未采用盲法,但阅读全文可以看出文献的实际质量大多较高,随机方法恰当。但由于各研究采用的免疫抑制方案不尽相同,可能增加组间异质性。从数据也可以看到,移植物存活率、糖尿病和感染发生率各研究间异质性明显,故采用随机效应模型,将差异明显的研究剔除后再作Meta分析,发现对结果影响不大,表明Meta分析结果稳定性较好。另外,由于本组绝大多数RCT对Neoral组患者采用C₀监测法,尚不能说明C₂监测下两组急性排斥反应发生率是否有显著差异。

综上所述,经系统评价证实,肝移植术后以Neoral或FK506为基础的免疫抑制方案(C₀监测)其患者/移植物存活率、急性排斥反应严重程度、肾毒性、感染发病率差异均无统计学意义,而FK506组急性排斥反应发生率显著较低。从药物不良反应方面考虑,对于糖尿病患者,术后建议使用Neoral,高血压病患者则宜选用FK506。Neoral组C₂监测能否进一步降低急性排斥反应发生率,或两种药物对患者慢性排斥反应发生率的影响尚待更多RCT的证实。

[参考文献]

- [1] McAlister V C, Haddad E, Renouf E, Malthaner R A, Kjaer M S, Gluud L L. Cyclosporin *versus* tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6: 1578-1585.
- [2] Fisher R A, Ham J M, Marcos A, Shiffman M L, Luketic V A, Kimball P M, et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic transplantation[J]. *Transplantation*, 1998, 66: 1616-1621.
- [3] Fisher R A, Stone J J, Wolfe L G, Rodgers C M, Anderson M L, Sterling R K, et al. Four-year follow-up of a prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with cyclosporine microemulsion or tacrolimus following liver transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2004, 18: 463-472.
- [4] Gonzalez-Pinto I M, Rimola A, Margarit C, Cuervas-Mons V, Abradelo M, Alvarez-Laso C, et al. Five-year follow-up of a trial comparing Tacrolimus and cyclosporine microemulsion in liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37: 1713-1715.
- [5] Greig P, Lilly L, Scudamore C, Erb S, Yoshida E, Kneteman N, et al. Early steroid withdrawal after liver transplantation: The Canadian tacrolimus *versus* microemulsion cyclosporin a trial; 1-year follow-up[J]. *Liver Transpl*, 2003, 9: 587-595.
- [6] Klupp J, Glanemann M, Bechstein W O, Platz K P, Langrehr J M, Keck H, et al. Mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus *versus* neoral after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 1999, 31: 1113-1114.
- [7] Levy G, Grazi G L, Sanjuan F, Mühlbacher F, Samuel D, Friman S, et al. 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C₂ monitoring) and tacrolimus[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12: 1464-1472.
- [8] Loinaz C, Marin L M, Gonzalez-Pinto I, Gómez R, Jiménez C, Moreno E, et al. A single-centre experience with cyclosporine microemulsion *versus* tacrolimus in 100 randomized liver transplant recipients: midterm efficacy and safety[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33: 3439-3441.
- [9] Martin P, Busuttill R W, Goldstein R M, Crippin J S, Klintmalm G B, Fitzsimmons W E, et al. Impact of tacrolimus *versus* cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective randomized trial[J]. *Liver Transpl*, 2004, 10: 1258-1262.
- [10] Mühlbacher F, European Liver Transplantation Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Study Group. Tacrolimus *versus* cyclosporin microemulsion in liver transplantation: results of a 3-month study[J]. *Transpl Proc*, 2001, 33: 1339-1340.
- [11] O'Grady J G, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A, UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group, et al. Tacrolimus *versus* microemulsified cyclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360: 1119-1125.
- [12] Rolles K, Davidson B R, Burroughs A K. A pilot study of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus *versus* microemulsified cyclosporin[J]. *Transplantation*, 1999, 68: 1195-1198.
- [13] Tanaka K, Lake J, Villanmil F, Levy G, Marotta P, Mies S, et al. Comparison of cyclosporine microemulsion and tacrolimus in 39 recipients of living donor liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2005, 11: 1395-1402.
- [14] Therapondos G, Flapan A D, Dollinger M M, Garden O J, Plevris J N, Hayes P C. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (neoral) and tacrolimus[J]. *Liver Transpl*, 2002, 8: 690-700.
- [15] Timmermann W, Erhard J, Lange R, Reck T, Köckerling F, Müller A, et al. A randomised trial comparing the efficacy and safety of tacrolimus with microemulsified cyclosporine after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2002, 34: 1516-1518.
- [16] Zervos X A, Weppler D, Fragulidis G P, Torres M B, Nery J R, Khan M F, et al. Comparison of tacrolimus with microemulsion cyclosporine as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 1998, 65: 1044-1046.
- [17] Zervos X A, Weppler D, Fragulidis G P, Torres M B, Nery J R, Khan M F, et al. Comparison of tacrolimus with neoral as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 1998, 30: 1405-1406.
- [18] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D J, Gavaghan D J, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17: 1-12.
- [19] Andreu H, Rimola A, Bruguera M, Navasa M, Cirera I, Grande L, et al. Acute cellular rejection in liver transplant recipients under cyclosporine immunosuppression: predictive factors of response to antirejection therapy[J]. *Transplantation*, 2002, 73: 1936-1943.
- [20] 魏晓平, 李立. 他克莫司与环孢素A在器官移植中的应用比较[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2003, 10: 415-418.
- [21] 陈知水, 叶启发, 曾凡军, 明长生, 魏来, 蒋继平, 等. 新山地明在肝移植中的应用[J]. *外科理论与实践*, 2002, 7: 158-159.
- [22] 钱方, 王海, 朱有华, 缪海均, 邓渝林, 刘泉林, 等. 国产环孢素A微乳胶囊血药浓度监测指标C₂与C₀的比较[J]. *中华器官移植杂志*, 2003, 24: 281-283.
- [23] 陈耿, 何宇, 陈勇川, 王槐志, 陈剑鸿, 董家鸿. 中国成人肝移植受体微乳环孢素A吸收期血药浓度与药物暴露量的相关性研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12: 328-330.
- [24] Levy G A, Lake J R, Beauregard-zollinger L, Duvoux C, Lake J, Mayer A D, et al. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine blood level monitoring based on two-hour post-dose level [J]. *Transplantation*, 2000, 69: 1059.
- [25] 郑树森. 肝脏移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 464-465.
- [26] Tabasco-Minquillan J, Miele L, Carroll P, Gavaler J, Van Thiel D H, Starzl T E. Insulin requirements after liver transplantation and FK-506 immunosuppression[J]. *Transplantation*, 1993, 56: 863-867.