

·指南与共识·

他克莫司在临床肝移植中的应用指南(2025 版)

中华医学会器官移植学分会 中国医师协会器官移植医师分会

通信作者:朱继业,北京大学人民医院肝胆外科 北京大学器官移植研究所,北京 100044, Email: gandanwk@vip.sina.com;徐骁,江苏省人民医院肝胆外科,南京 210036, Email: zjxu@zju.edu.cn;高杰,北京大学人民医院肝胆外科 北京大学器官移植研究所,北京 100044, Email: gaojie_1131@163.com

【摘要】 他克莫司是肝移植术后免疫抑制治疗的一线用药。为了提升临床医师对他克莫司药物应用的认识,进一步规范他克莫司药物的临床应用,本指南工作组组织行业专家,基于循证医学证据和临床实践经验形成此指南,包括他克莫司在肝移植受者中的使用方法、血药浓度监测、药物相互作用及不良反应、在特殊人群中的应用策略、不同剂型间相互转换及药物联合应用等方面,以期规范他克莫司在肝移植受者中的临床应用。

【关键词】 指南; 肝移植; 免疫抑制剂; 他克莫司

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2026CN486)

Guidelines for application of tacrolimus in clinical liver transplantation*Chinese Society of Organ Transplantation, Chinese College of Transplant Doctors*

Corresponding authors: Zhu Jiye, Department of Hepatobiliary Surgery, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Organ Transplantation, Beijing 100044, China, Email: gandanwk@vip.sina.com; Xu Xiao, Department of Hepatobiliary Surgery, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210036, China, Email: zjxu@zju.edu.cn; Gao Jie, Department of Hepatobiliary Surgery, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Organ Transplantation, Beijing 100044, China, Email: gaojie_1131@163.com

【Abstract】 Tacrolimus remains a cornerstone of immunosuppressive therapy following liver transplantation. To refine clinical practice and improve comprehension of its application, the committee of this guideline developed these comprehensive guidelines grounded in evidence-based medicine and clinical experience. These guidelines address key aspects of tacrolimus management in liver transplant recipients, including administration protocols, therapeutic drug monitoring, drug interactions, adverse effects, strategies for use in special populations, the interchangeability of different formulations and combination therapies. The objective of these guidelines is to establish a robust framework for the effective clinical use of tacrolimus in liver transplantation.

【Key words】 Guideline; Liver transplantation; Immunosuppressive agents; Tacrolimus

Practice Guideline Registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2026CN486)

1984年,他克莫司的有效成分首次在日本从土壤真菌的肉汤培养基中提取出来,实验室命名为FK506,通用名为他克莫司。1993年,每日2次他克莫司(常释剂型/速释剂型)首先于日本上市,1994年在美国和英国等国家上市,1999年在中国上市。国产他克莫司最早于2008年在国内获批上市。每日1次他克莫司(缓释剂型)和他克莫司颗粒

剂型分别于2011年和2021年在中国上市。他克莫司目前已成为肝移植术后主要免疫抑制药物之一^[1-4]。

他克莫司是一种钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI),其免疫抑制作用机制主要是通过与T淋巴细胞内的FK506受体结合蛋白-12(FK binding protein-12, FKBP-12)结合,形成Tac-FKBP-12复合体,与钙调磷酸酶结

DOI: 10.3760/cma.j.cn 113855-20260201-00078

收稿日期 2026-02-01 本文编辑 尚永刚

引用本文:中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会.他克莫司在临床肝移植中的应用指南(2025版)[J].中华普通外科杂志,2026,41(3):193-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn 113855-20260201-00078.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



合,并抑制后者的活化,从而抑制细胞毒性T淋巴细胞向移植物的浸润,达到预防和(或)治疗排斥反应的目的。以他克莫司为基础的免疫抑制方案能够显著降低肝移植后排斥反应的发生率,改善移植植物功能,并减少糖皮质激素的用量。在肝移植受者中,有多种以他克莫司为基础的联合用药免疫抑制方案,包括与霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)类药物、糖皮质激素、西罗莫司等联用。由于治疗窗狭窄,他克莫司的给药剂量应遵循个体化原则,同时注意血药浓度的监测。对于一些特殊人群如肾功能不全的受者,应尤其重视他克莫司的给药时机与剂量调整。

为了规范化肝移植受者中他克莫司的使用,中华医学会器官移植学分会肝移植学组和中国医师协会器官移植医师分会组织专家讨论,在2010版《他克莫司在临床肝移植中的应用指南》的基础上,充分借鉴相关国内外文献,并结合循证医学依据和我国临床实践经验,制订了2025版《他克莫司在临床肝移植中的应用指南》。

一、本指南制订的方法

(一)制订流程

本指南严格遵循《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》制作指南计划书和正式指南文件。依托中华医学会器官移植学分会和中国医师协会器官移植医师分会建立相关工作组,包括统筹专家组、执笔专家组、审定专家组、秘书组。组织肝移植、肝胆外科专家撰写指南,邀请肝病科、药学等相关领域专家进行审定,并提供文献检索、证据评价及指南制订的方法学支持。本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE, <https://guidelines-registry.org/>)进行中英文双语注册。

本指南的临床问题形成严格遵循规范流程,指南工作

组通过检索文献在第一轮讨论中采用德尔菲法初步确定本指南的主要撰写方向,包括:(1)他克莫司在肝移植中的一般应用;(2)他克莫司在特殊肝移植受者中的应用;(3)他克莫司与环孢素及他克莫司不同剂型间的转换应用;(4)以他克莫司为基础的常用免疫抑制方案。经49位专家进行第二轮德尔菲法投票后,归纳汇总出18条推荐意见。

(二)证据检索

对于本指南的4个主要撰写方向,委托49名专家针对与每一临床问题设立对应的关键词或主题词进行系统性文献检索。检索英文数据库包括PubMed和Cochrane Library,中文数据库包括中国知网、万方数据库和中华医学期刊全文数据库。检索时间最终截至2025年9月,语种限定为中文和英文。纳入标准:(1)研究对象:接受肝移植手术、术后应用他克莫司免疫抑制方案的患者;(2)研究类型:系统评价、Meta分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究、病例对照研究及指南共识。排除标准:(1)重复发表文献;(2)无法获取全文;(3)短篇报道或综述。

(三)证据质量分级及推荐强度说明

本指南采用《牛津循证医学中心2011版》循证医学证据等级对证据质量和推荐强度进行分级,见表1、2。通过复习文献,指南工作组在充分评价其偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性及发表偏倚等影响证据质量的因素后,对证据质量、受益与风险之间的平衡、价值观和意愿以及资源利用等进行综合评估,指南工作组通过第三轮德尔菲法收集投票情况,并按照下述原则最终确定推荐强度,具体规则如下:若“利弊相当或无法确定”以外的任意一格票数超过50%,则视为达成共识,可直接确定推荐强度;若“利弊相当或无法确定”某一侧两格总票数超过70%,亦视为达成共识,可确定推荐方向,推荐强度则直接定为“弱”;其余情况

表1 《牛津循证医学中心2011版》循证医学证据等级

临床问题	步骤1	步骤2	步骤3	步骤4	步骤5
	等级1	等级2	等级3	等级4	等级5
这个疾病有多普遍?(患病率)	当地的、当前的随机样本调查(或普查)	与当地情况相匹配调查的系统综述	当地的非随机样本调查	病例系列	N/A
诊断或监测试验是否准确(诊断)	一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究的系统综述	一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究	非连续病例研究,或研究未能一致应用参考标准	病例对照研究,或应用了差的或独立的参考标准	基于机制的推理
若不给予这个治疗会发生什么?(预后)	起始队列研究的系统综述	起始队列研究	队列研究或随机研究病例系列或病例的对照组	对照研究,或低质量预后队列研究	N/A
这个治疗有用吗?(治疗效益)	随机试验或单病例随机对照试验的系统综述	随机试验或具有巨大效果的观察性研究	非随机对照队列或随访研究	病例系列、病例对照研究或历史对照研究	基于机制的推理
这个治疗常见的伤害是什么?(治疗伤害)	随机试验的系统综述,巢式病例对照研究的系统综述,针对所提临床问题患者的n-of-1试验,具有巨大效果的观察性研究	单个随机试验或(特殊地)具有巨大效果的观察性研究	非随机对照队列或随访研究(上市后监测)提供,足够数量来排除常见的伤害(对长期伤害需要足够长的随访时间)	病例系列、病例对照研究或历史对照研究	基于机制的推理
这个治疗少见的伤害是什么?(治疗伤害)	随机试验或n-of-1试验的系统综述	随机试验或(特殊地)具有巨大效果的观察性研究			
这个试验(早期发现)值得吗?(筛查)	随机研究的系统综述	随机试验	非随机对照队列或随访研究	病例系列、病例对照研究或历史对照研究	基于机制的推理



表2 证据推荐强度

推荐强度	具体描述
A	证据极有效(证据等级为1级),推荐
B	证据有效(证据等级为2级和3级),可推荐,可能会在将来出现更高质量的新证据后改变
C	证据在一定条件下有效(证据等级为4级),应谨慎应用研究成果
D	证据的有效性具有局限性(证据等级为5级),只在较窄的范围内有效

视为未达成一致。对于未达成一致意见,最终通过会议讨论法确定推荐等级。

(四)推荐意见形成及审定

2023年8月至2025年9月,指南编写专家组根据纳入文献,撰写推荐意见及文献解读,撰写过程遵循医疗保健实践指南报告规范(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)。2024年4月,指南指导专家组组织49名专家进行第一次审定。此后,指南编写专家组基于第一轮评价结果再次对文献进行检索,并对初稿进行修订及点对点复审,最终形成指南文件,并对收集到的意见进行复议,点对点复审。于2025年9月在北京召开定稿会。本指南发布前进行了同行评议,并对审稿意见进行了回复和修改。

(五)指南的目标人群和使用者

本指南的目标人群为肝移植受者。本指南的主要使用者为中国肝移植领域的临床医师。指南内容还可为初级卫生保健提供者、公共卫生从业人员、医院管理人员和政策制定者提供参考,有助于制定相关的临床路径和管理政策。

(六)利益冲突声明

参与指南撰写和研讨的所有工作组成员均填写了利益冲突声明表,声明与指南不存在直接经济利益冲突。指南制订过程中的文献筛选、评价、证据提取均由工作组成员完成。

(七)指南发布与更新

指南出版后,计划通过学术会议、学习班、自媒体等方式进行传播。指南工作组计划每3~5年进行指南更新。如有新的重大证据即时修订,以确保其对临床指导的时效性和价值。

二、他克莫司在肝移植中的应用

(一)初始应用

他克莫司一般推荐口服给药,无法口服或胃肠内给药时才考虑静脉用药,但应尽早(一般2~3 d内)转为口服给药。无论口服还是静脉给药,他克莫司首次剂量宜在肝移植后24~48 h内给予。在维持治疗期间,应在对排斥反应和受者的耐受性进行综合评估的基础上调整剂量。

1. 他克莫司胶囊:他克莫司胶囊起始剂量为 $0.075\sim 0.15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分2次服用,每12小时1次(早晨和晚上),最好用水送服。建议空腹,或者至少在餐前1 h或餐后2~3 h服用^[5-7]。如必要,可将胶囊内容物悬浮于水,经鼻饲管给药。

2. 缓释他克莫司胶囊:状况稳定的患者可由他克莫司

胶囊转换为缓释他克莫司胶囊^[8-15],肝移植受者推荐的起始剂量为每日 $0.03\sim 0.11\text{ mg/kg}$,定期监测血药浓度。口服,每日1次,清晨服用。建议在空腹状态下服用,即餐前至少1 h或餐后2~3 h,以确保药物吸收稳定^[16]。

3. 他克莫司颗粒:他克莫司颗粒的初始剂量应为 $0.15\sim 0.30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分2次口服(如早晨和晚上)^[17]。

4. 静脉途径:若受者不能口服,首剂需静脉给药,总量 $0.01\sim 0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,24 h持续静脉滴注。根据血药浓度调整剂量。

推荐意见1:他克莫司推荐空腹口服给药,首次用药宜在肝移植后24~48 h内给予,稳定期可转换为缓释他克莫司剂型(证据等级:2,推荐强度:B)。

(二)维持治疗和目标血药浓度

1. 维持治疗:他克莫司属于治疗窗狭窄的药物,治疗剂量和中毒剂量相当接近,且个体差异较大,因此必须注意血药浓度的监测。血药浓度的监测频率根据临床需要而定,理想的监测时间为开始服用后的第2天或第3天,抽血时间应为服药前5~10 min,检测他克莫司谷浓度(C_0)。移植后第1个月内每周检测1~2次,以后每2周检测1~2次至术后3个月。特殊情况下,如肝功能改变、出现药物不良反应、使用能改变他克莫司药代动力学的药物时必须增加监测频率。调整他克莫司剂量后,或从其他免疫抑制剂转换为他克莫司后,应进行血药浓度的测定。

2. 目标血药浓度:目前最常用的他克莫司目标全血 C_0 为 $5\sim 20\text{ ng/ml}$,不同移植中心在移植后早期和维持治疗期的目标 C_0 略有不同^[2,5,18]。他克莫司目标 C_0 与给药方案相关,肝移植后他克莫司单药治疗,或仅与诱导治疗联合时可能需要更高的目标 C_0 。他克莫司 C_0 个体内变异度可反映血药浓度波动幅度,在调整他克莫司剂量时,应基于目标血药浓度进行调整,少量多次,避免“大起大落”,移植后6周内维持血药浓度接近 $10\sim 12\text{ ng/ml}$ ^[2,5]。他克莫司 C_0 个体内高变异度可显著降低移植长期存活^[19-22],因此,需采取有效措施降低其变异度,例如服药时间保持一致、避免应用与他克莫司具有相互作用的药物、及时治疗肠道疾病、提高患者依从性、转换为他克莫司缓释胶囊治疗等^[23-26]。

推荐意见2:他克莫司治疗期间应密切监测血药浓度,常用的目标全血浓度谷值为 $5\sim 20\text{ ng/ml}$,应根据术后时间及受者个体情况调整目标全血浓度谷值(证据等级:2,推荐强度:B)。

(三)药物间的相互作用

他克莫司的口服生物利用度易受到食物的影响。进食



(尤其是高脂饮食)可显著降低其吸收速率与吸收总量。因此,建议患者在空腹或至少在餐前 1 h 或餐后 2~3 h 服用他克莫司。

目前,有关他克莫司与其他药物间相互作用的临床资料有限,主要来自体外研究。他克莫司主要经细胞色素 P450 3A4(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)代谢,因此,同时使用能诱导 CYP3A4 同工酶系统的药物如巴比妥类、苯妥因、利福平、卡马西平等可降低他克莫司的血药浓度;而抑制 CYP3A4 同工酶系统的药物或食物如伏立康唑、氟康唑、五味子制剂、奥美拉唑、阿扎那韦、利托那韦、克拉霉素、维拉帕米、地尔硫卓、葡萄柚汁等,则有可能增加血他克莫司的血药浓度,应谨慎或避免与他克莫司合用^[27-34]。

他克莫司与已知有肾毒性药物联合使用时需谨慎,如氨基糖甙类抗生素、两性霉素 B、万古霉素、复方磺胺甲噁唑和非甾体类抗炎药等;与更昔洛韦或阿昔洛韦等合用时有可能会增加这些药物的神经毒性^[35]。

推荐意见 3: 应谨慎或避免合用与他克莫司存在相互作用的药物,联合用药时注意增加他克莫司血药浓度的监测频次(证据等级:3,推荐强度:B)。

(四)不良反应

他克莫司常见不良反应^[36-39]包括:(1)神经毒性和消化道不良反应较明显,临床表现有头痛、失眠、无力、恶心、呕吐、腹泻等;(2)肝、肾功能损伤,可出现高钾血症及低镁血症;(3)胰岛细胞毒性,导致胰岛素的合成和分泌减少而继发高血糖;(4)高血压病、白细胞增多等。

他克莫司的不良反应与其血药浓度密切相关,大部分不良反应在停药或减量后均能缓解,故使用时应加强他克莫司血药浓度监测。

推荐意见 4: 他克莫司常见不良反应包括神经毒性、消化道症状、肝肾功能损伤、代谢病等,应加强他克莫司血药浓度监测,出现不良反应时根据受者个体情况决定是否减药或停药(证据等级:2,推荐强度:B)。

三、他克莫司在特殊肝移植受者中的应用

(一)老年肝移植受者

近年来,65 岁及以上的老年肝移植受者比例呈增加趋势,据我国的肝移植注册中心(China Liver Transplant Registry, CLTR)的数据,在 2021—2023 年间成人肝移植受者中,65 岁及以上的老年肝移植受者占比分别为 6.4%、7.2%、7.3%^[40]。影响老年受者他克莫司给药剂量的因素主要包括:(1)药代动力学特点:老年受者 CYP3A4 和 P-糖蛋白(P-glycoprotein)表达和(或)活性等的变化可能影响他克莫司的药代动力学;(2)合并疾病:老年受者常合并其他疾病,从而影响受者的用药以及移植存活率;(3)合并用药:老年人同时服用其他的药物可能会对血他克莫司浓度产生影响;(4)供肝特征:老年受者获得的供肝更可能来自于年龄较大的供者^[41-43],从而可能影响移植存活率以及免疫抑制剂的使用。

目前,有关他克莫司在老年受者中的用量和血药浓度

的研究仍然缺乏。一般认为,对于老年受者,他克莫司的起始用量和目标血药浓度并不需特别调整^[44-45],而维持剂量和维持期的目标血药浓度可控制在中青年肝移植受者的下限水平。与此同时,应加强血药浓度的监测,尤其是伴有其他疾病而同时服用多种药物者,不论是开始服用一种新的药物还是停用一种药物,都应监测血他克莫司浓度,直至重新达到稳态目标血药浓度。

此外,少数老年肝移植受者骨折事件风险升高,可能与使用大剂量糖皮质激素有关,而应用他克莫司免疫抑制治疗与骨折风险下降相关^[46-47]。

推荐意见 5: 老年肝移植受者应用他克莫司应加强血药浓度监测,维持他克莫司目标血药浓度于中青年肝移植人群下限水平(证据等级:4,推荐强度:C)。

(二)儿童肝移植受者

儿童肝移植受者接受他克莫司治疗时,受者和移植物的长期存活率、撤除糖皮质激素的受者比例都显著高于使用环孢素 A(cyclosporin A, CsA)者;而再移植率、急性排斥反应和耐糖皮质激素的急性排斥反应发生率以及糖皮质激素平均用量则显著低于使用 CsA 者。一项随机对照临床试验研究(180 例儿童肝移植受者)表明,儿童肝移植受者使用他克莫司治疗是安全的,并在预防急性排斥反应等方面具有优势^[48]。此外,与成人肝移植受者相比,接受他克莫司治疗的儿童受者糖尿病的发病率显著下降。

一般而言,由于儿童对他克莫司的代谢和清除较快,因此需要给予较高的单位体重剂量才能达到与成人相同的血药浓度。在儿童肝移植受者中,他克莫司起始口服剂量略高于成人受者,约为成人推荐量的 1.5~2.0 倍^[1, 49-50],目标 C_0 则与成人相当。他克莫司是儿童肝移植后初始期和维持期免疫抑制剂的首选药物。在可能的情况下,儿童肝移植受者在术后第 1 年后的免疫抑制治疗方案可使用无糖皮质激素的他克莫司单药治疗,并同时权衡排斥风险^[2]。此外,对于肝移植术后半年至 1 年的稳定期儿童肝移植受者由他克莫司转为缓释他克莫司是安全有效的^[51-52]。

服药依从性差是儿童肝移植受者的普遍问题^[53],免疫抑制剂服用依从性差会引起排斥反应、移植器官丢失、移植器官丢失风险增加等问题。免疫抑制药物的剂型是影响儿童受者依从性的重要因素之一。一些儿童肝移植受者存在吞咽片剂或胶囊的困难的问题,导致延迟服药、漏服甚至中断治疗。因此,他克莫司颗粒剂型是儿童肝移植受者的常用剂型,尤其适用于吞咽困难的儿童肝移植受者,并具有改善用药依从性、便于灵活调整剂量的优势^[52, 54]。此外,青少年肝移植受者在心理及社会因素等多重因素作用下更可能出现服药依从性下降的问题,数据统计约 35%~50% 的青少年肝移植受者不依从用药^[55]。一项纳入了 179 例儿童肝移植受者的前瞻性队列研究显示,由他克莫司转换为缓释他克莫司是安全、可行、有效的,且可提高用药依从性,降低他克莫司个体内变异度^[51]。



推荐意见 6: 儿童肝移植受者首选以他克莫司为基础的免疫抑制治疗方案, 单位体重剂量略高于成人, 颗粒剂型是儿童常用剂型。稳定期青少年肝移植受者可转换为缓释他克莫司 (证据等级: 2, 推荐强度: B)。

(三) 肝移植受者妊娠

所有肝移植后的妊娠妇女都属于高危妊娠, 因此, 移植医师和妇产科医师都应对妊娠期间的移植受者进行密切随访。大多数生育期妇女肝移植后妊娠都可获得满意的结局, 不过一般建议在移植 1 年后再考虑妊娠以降低早产的风险^[56]。妊娠期间应严格规范免疫抑制治疗, CNI 和糖皮质激素是安全且适当的选择, 而不建议服用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTOR) 抑制剂及霉酚酸类免疫抑制剂^[57-58]。妊娠后, 由于体重和体内分布容积的增加, 他克莫司血药浓度显著下降, 免疫抑制剂的用量可能需有所增加, 应严密监测他克莫司血药浓度, 根据个体情况以最小剂量的他克莫司维持血药浓度在治疗窗内, 与妊娠前稳定的血药浓度水平基本一致^[57-59]。

一般来说, 患者在哺乳期不应停止免疫抑制治疗, 研究表明, 经乳汁分泌的 CNI 剂量可忽略不计, 免疫抑制治疗稳定期的患者鼓励哺乳^[60-61]。

推荐意见 7: 肝移植受者妊娠属于高危妊娠, 应密切随访监测他克莫司血药浓度, 根据个体情况以最小剂量的他克莫司维持目标血药浓度 (证据等级: 3, 推荐强度: B)。

(四) 乙型肝炎病毒 (HBV) 感染或携带的肝移植受者

中国绝大多数 HBV 感染为慢性携带状态。对于 HBsAg 阳性的肝移植受者, 近年来乙型肝炎球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIG) 联合恩替卡韦/替诺福韦/丙酚替诺福韦等强效、高耐药屏障核苷类似物治疗已成为预防肝移植术后乙型肝炎复发的标准方案^[62]。他克莫司的用药方案与一般受者相似, 95% 以上的受者可以避免 HBV 再感染^[63]。一旦发生 HBV 再感染, 很容易导致移植损伤和功能衰竭。对于肝移植受者出现 HBV 感染, 应注意调整他克莫司的用量, 使血药浓度维持在治疗窗内, 避免血药浓度过高。

推荐意见 8: 肝移植受者出现 HBV 感染, 应在积极抗病毒治疗的基础上, 使他克莫司血药浓度维持在治疗窗内, 避免血药浓度过高 (证据等级: 3, 推荐强度: B)。

(五) 丙型肝炎病毒 (HCV) 感染的肝移植受者

对于术前 HCV 感染的肝移植受者, 以他克莫司为基础的、无糖皮质激素方案 (他克莫司+MPA 或他克莫司单药治疗) 可能减少 HCV 复发、代谢并发症的风险, 且不增加急性排斥风险^[3, 64]。他克莫司在这些受者中的起始剂量和目标浓度与一般肝移植受者并无明显差别。需要指出的是, HCV 感染可影响他克莫司的代谢, 增加其血药浓度, 这一过程可随着抗病毒药物的应用、HCV 相关性炎症反应的消除而改善, 应注意同步监测他克莫司血药浓度并调整剂量^[65-66]。近年来, 有临床研究显示, 对于肝移植术后 HCV 复发的患者, 使用以 CsA 为主的免疫抑制方案可能较他克莫

司对抗病毒治疗更有利^[67-68], 但也有研究认为二者对于抗病毒治疗疗效的影响没有显著差异^[69-71]。因此, 使用 CsA 的患者对抗病毒治疗的应答是否优于使用他克莫司的患者仍有待进一步大规模临床研究。

推荐意见 9: 对于术前 HCV 感染的肝移植受者, 以他克莫司或 CsA 为基础的、无糖皮质激素用药方案可降低 HCV 复发率 (证据等级: 2, 推荐强度: B)。

(六) 原发病为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的肝移植受者

对于接受肝移植治疗的 HCC 患者, HCC 复发是导致受者长期生存率较低的主要原因。研究表明, 肝移植后长期使用较高剂量的免疫抑制剂以及他克莫司的高累积暴露量均是肿瘤复发的重要危险因素^[72-75]。一项纳入了 84 例肝癌肝移植受者的回顾性研究显示, 肝移植术后复发组的治疗范围内达标时间百分比显著低于非复发组, 提示减少他克莫司暴露量、控制他克莫司血药浓度在治疗窗内可预防肝移植术后肝癌复发^[72]。建议他克莫司的起始用量可略低于一般肝移植受者, 同时可考虑早期撤除糖皮质激素或采用无糖皮质激素的免疫抑制策略^[73, 76-78]。对于 HCC 肝移植受者, 目前临床指南尚未推荐完全撤除免疫抑制剂, 但主张实施个体化的低剂量免疫抑制方案, 并推荐采用以 mTOR 抑制剂为主的免疫抑制策略^[2, 62, 79]。一项纳入了 508 例肝癌肝移植受者的大型 RCT 研究显示, 使用 mTOR 抑制剂超过 3 个月可显著改善肝癌患者肝移植预后, 提示了 mTOR 抑制剂在肝癌肝移植受者免疫抑制方案中的重要性^[80]。此外, 他克莫司个体内高变异度可导致 HCC 复发率更高、患者总体生存更差^[81], 这与患者依从性差、药物相互作用、饮食习惯、胃肠道功能紊乱等多种因素有关^[81-85]。由他克莫司剂型转换为缓释他克莫司剂型可提高患者依从性, 降低他克莫司个体内变异度^[86-88], 可能降低 HCC 复发, 改善患者生存。他克莫司个体内高变异度患者应更加密切监测他克莫司血药浓度及有无肿瘤复发, 个体化调整免疫抑制策略。

推荐意见 10: 原发病为 HCC 的肝移植受者应采用个体化的低剂量免疫抑制方案, 低剂量他克莫司联合 mTOR 抑制剂的方案可减少肿瘤复发和转移, 需注意监测他克莫司血药浓度及个体变异度 (证据等级: 2, 推荐强度: B)。

(七) 原发病为自身免疫性肝病的肝移植受者

因各种自身免疫性肝病接受肝移植的受者, 肝移植术后 5 年复发率达 10%~68%^[89-92]; 同时, 非免疫性肝病的肝移植受者也有 3%~5% 可发生新发自身免疫性肝病 (一般发生在移植后晚期)^[93]。自身免疫性肝病包括自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 及重叠综合征 (overlap syndrome, OS)。他克莫司是自身免疫性肝病的肝移植受者免疫抑制治疗的核心药物, 针对不同类型的自身免疫性肝病, 维持期采用他克莫司单药或联合糖皮质激素的二联治疗方案^[94]。自身免疫性肝病的肝移植受者术后应积极预防原发疾病复



发,一旦发生自身免疫性肝病,如果已经撤除糖皮质激素者,可重新加用糖皮质激素,并根据疾病严重程度适量增加免疫抑制强度,必要时联合硫唑嘌呤控制疾病活动^[95]。此外,对于原发病为PBC的肝移植受者,有研究认为应用他克莫司可能与受者PBC复发风险升高有关^[89, 91, 96],转换为CsA为主的免疫抑制策略可能降低PBC复发风险^[89, 96],但也有研究认为应用他克莫司或CsA与PBC复发风险无关^[97-98]。因此,PBC肝移植受者的他克莫司应用策略仍有待大规模临床研究。目前,各器官移植中心多采用以他克莫司为基础联合糖皮质激素的免疫抑制方案^[94]。

推荐意见 11: 自身免疫性肝病的肝移植受者采用以他克莫司为基础的免疫抑制方案,并积极预防原发疾病复发。出现自身免疫性肝病术后复发时可加用糖皮质激素,根据疾病严重程度适量增加免疫抑制强度(证据等级:3,推荐强度:B)。

(八)巨细胞病毒(CMV)感染的肝移植受者

移植受者中CMV的感染相当常见。不同的调查人群中,血清CMV抗体阳性率为40%~100%^[99],在没有使用预防性抗病毒措施的情况下,18%~29%的肝移植受者可出现CMV感染相关的临床症状^[100]。除了CMV血清学阴性受者接受血清学阳性供肝是CMV感染的危险因素外,免疫抑制剂的类型和使用强度也是CMV感染的重要外因^[100]。对于CMV感染的高危人群,以他克莫司为基础的免疫抑制方案(尤其是无糖皮质激素方案、单药或两联方案)有一定的优势^[101]。同时,考虑给予更昔洛韦等预防性治疗。对于出现CMV感染相关临床症状或确诊为CMV病的受者,在密切监测肝功能的前提下,可考虑感染期间减少或暂停免疫抑制剂的使用,直至感染得到有效缓解,随后根据个体情况重新调整他克莫司剂量。

推荐意见 12: CMV感染的肝移植受者可采用以他克莫司为基础、无糖皮质激素的免疫抑制方案,CMV病发病期间可减少或停用免疫抑制剂至感染缓解(证据等级:4,推荐强度:C)。

(九)肾功能或肝功能损害的肝移植受者

1. 肾功能受损的肝移植受者:肾损伤包括急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。肾功能不全在肝移植受者中相当常见^[102]。不同文献中报道的肝移植术后肾功能不全发生率存在差异,AKI和CKD的发生率分别为8.0%~81.0%和17.1%~80.0%^[103-106]。对于伴有肾功能不全的受者,建议术后推迟使用他克莫司,可加用单克隆抗体[抗白介素(IL)-2受体],然后根据肾功能恢复情况给予最低推荐剂量(即推荐剂量的下限)的他克莫司,同时根据具体情况进一步调整剂量^[107]。多项大型RCT研究证实了低剂量、推迟使用他克莫司或转换为mTOR抑制剂联合MPA类药物的免疫抑制方案可改善肝移植受者的肾功能^[108-112]。在治疗过程中出现肾功能损害的受者,他克莫司的剂量可减少20%,目标C₀可维持在6 ng/ml(4~8 ng/ml)。

2. 肝功能受损的肝移植受者:对于移植后肝功能延迟恢复、胆汁排出量不足以及原因不明的肝功能受损但高度怀疑与药物相关的受者,由于肝功能受损影响他克莫司的正常代谢及血药浓度^[113],且不能除外他克莫司本身引起的肝功能受损,建议减少他克莫司的用量或停药,然后根据肝功能恢复情况给予较低剂量的他克莫司口服(0.05~0.075 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。对于接受扩大标准供者的肝脏移植受者,也建议减少他克莫司的用量。

推荐意见 13: 肾功能不全的肝移植受者建议推迟使用他克莫司,根据肾功能恢复情况予最低剂量他克莫司(证据等级:2,推荐强度:B)。

推荐意见 14: 对于移植后肝功能恢复延迟及可能与药物相关的肝功能受损受者,建议减少他克莫司用量或停药,根据肝功能恢复情况给予较低剂量的他克莫司(证据等级:4,推荐强度:C)。

(十)他克莫司在活体肝移植及辅助性肝移植受者中的应用

1. 活体肝移植受者:近年来活体肝移植呈上升趋势。目前,在活体肝移植中比较常用的免疫抑制方案包括单克隆抗体诱导(如巴利昔单抗)+他克莫司(+糖皮质激素)、他克莫司+MPA/西罗莫司(+糖皮质激素)。需要指出的是,以成人活体肝移植为例,受者使用的肝右叶移植一般只占供者全肝的50%~60%,尽管移植后2周即可再生至全肝的90%以上,但早期肝脏对药物的代谢能力仍然有限,如果按照全肝移植的剂量给药容易导致早期血药浓度过高。因此在移植后前3个月,他克莫司的剂量较全肝移植减少一半左右即可达到相似的血药浓度,此后两者剂量需求无明显差别^[114-116]。

2. 辅助性肝移植受者:随着肝移植技术的发展,辅助性肝移植的开展和应用亦逐渐增加^[117],其适应证包括急性肝衰竭、代谢性肝病、使用小体积移植、高致敏肾移植等,对于不可切除的巨大原发性肝癌及肝转移瘤的辅助性肝移植研究也正在开展^[118]。由于应用场景多样,辅助性肝移植中免疫抑制治疗应根据不同适应证、移植物和残肝体积情况个体化调控^[119]。

推荐意见 15: 活体肝移植建议应用以他克莫司为基础的联合免疫抑制方案,术后他克莫司起始剂量根据供肝大小、受者体重个体化调整,密切监测血药浓度。辅助性肝移植受者可根据手术适应证、移植物和残肝体积情况个体化调控他克莫司用量(证据等级:3,推荐强度:B)。

(十一)伴有代谢病的肝移植受者

代谢病是肝移植术后的一类常见并发症,影响患者的长期生存和生活质量^[120]。

对于并发移植后糖尿病的受者,可采用无糖皮质激素的方案,或早期撤除糖皮质激素,同时密切监测他克莫司血药浓度,并及时调整其用量,肝移植术后长期他克莫司目标C₀维持<6 ng/ml^[121]。此外,使用缓释他克莫司剂型的高血糖发生率显著低于普通剂型组^[122],每日1次他克莫司免疫



抑制方案的高血糖发生率略低于每日 2 次的治疗方案^[15]。在不增加移植排斥反应的风险基础上,他克莫司适当减量或替换为对血糖影响较小的 CsA、早期糖皮质激素减量或停用以及使用抗人胸腺细胞免疫球蛋白等可以作为优化的免疫抑制方案来降低移植后糖尿病(post-transplant diabetes mellitus, PTDM)的发生风险^[123]。

相较于糖皮质激素、CsA 以及西罗莫司,他克莫司对血脂的影响较小^[124]。术后半年内单用他克莫司的高脂血症的发生率显著低于他克莫司联合糖皮质激素组。因高脂血症由 CsA 转换为他克莫司的受者的血脂水平显著下降。对于高脂血症受者,推荐采用以他克莫司为基础的免疫抑制方案,并注意控制血药浓度^[83]。

他克莫司治疗对移植后高血压的影响小于 CsA,如果确系因 CsA 引起的高血压,可以考虑改用以他克莫司为基础的免疫抑制方案。

推荐意见 16:肝移植受者应重视代谢病的监测,根据个体情况及时调整免疫抑制方案,采用糖皮质激素最小化及他克莫司减量的方案有助于减少肝移植术后代谢病的发生率(证据等级:3,推荐强度:B)。

四、他克莫司与 CsA 的转换应用

(一)CsA 转换为他克莫司

对于由 CsA 转换为他克莫司的受者,建议在停用 CsA 后 24 h 开始使用他克莫司,空腹给药,或至少餐前 1 h 或餐后 2~3 h 口服:(1)因排斥反应而转换者:他克莫司的用量为 0.1~0.15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次给药;(2)因 CsA 毒性而转换者:他克莫司的用量为 0.05~0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次给药。

(二)他克莫司转换为 CsA

对于由他克莫司转换为 CsA 的受者,建议在停用他克莫司后 24 h 开始使用 CsA,CsA 首次给药剂量依赖于移植受者的肝肾功能情况和他克莫司 C₀。以微乳化 CsA 为例(因不能耐受他克莫司不良反应而转换):首次剂量为 2~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次服用,目标 C₀ 为 50~250 ng/ml^[37, 125]。

(三)不同剂型他克莫司相互转换

1. 他克莫司胶囊转换为缓释他克莫司胶囊:肝移植术后早期(1 个月内),由他克莫司胶囊转换为缓释他克莫司,按照 1:1.1~1:1.2 的剂量比进行转换,住院期间和出院后定期检测 C₀ 水平。维持期的受者,由他克莫司胶囊(一日 2 次)转换缓释他克莫司给药(一日 1 次),则日总剂量比为 1:1(mg:mg)。由他克莫司胶囊转换为缓释他克莫司治疗时,应在转换前或转换后对他克莫司 C₀ 进行监测,并持续到转换后的 2 周内,为保持全身暴露量的一致性则要做剂量调整。从他克莫司到缓释他克莫司的 1:1 转换是安全、可行和有效的,改善肾功能、依从性和受者生活质量^[8, 126-128]。

2. 他克莫司颗粒与其他剂型间的转换:对稳定期肝移植受者的维持治疗,他克莫司颗粒剂型与其他剂型转换时应按 1:1(mg:mg)总日剂量转换。如果不能等剂量转换,应尽可能调整至最接近的量,且早上使用较高剂量、晚上使用较低剂量。

3. 他克莫司注射剂转为他克莫司胶囊:在受者情况允许时,应尽早从静脉转为口服给药。推荐静脉初始日剂量为 0.01~0.05 mg/kg,术后约 6 h 开始使用;口服胶囊初始日剂量为 0.075~0.150 mg/kg,分早、晚 2 次服用。

4. 他克莫司注射剂转为缓释他克莫司胶囊:成人肝移植受者在胃肠功能恢复时,静脉给予他克莫司可改为口服缓释他克莫司胶囊,1 日 1 次,转换第 1 日,使用缓释他克莫司胶囊替换 1/4 的静脉剂量;第 2 日,参照 C₀ 水平,用缓释他克莫司胶囊替换 1/2 的静脉剂量;当 C₀ 水平不稳定时,可暂停转换;最后,口服全剂量缓释他克莫司胶囊后,停止静脉给药,缓释他克莫司胶囊最佳初始剂量为静脉给药剂量的 8 倍^[17, 35, 129]。

推荐意见 17:他克莫司与 CsA、他克莫司不同剂型间的转换是安全且有效的,可根据患者用药不良反应及个体情况合理选择用药剂型及方案(证据等级:3,推荐强度:B)。

五、他克莫司为基础的常用免疫抑制方案

(一)三联方案

他克莫司+小剂量 MPA+糖皮质激素:他克莫司的起始剂量为 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,目标浓度同前。MPA 的起始剂量为 0.75 g,每 12 小时 1 次,1 个月后减至 0.5 g,每 12 小时 1 次。糖皮质激素的使用,术中给予甲泼尼龙 500~1 000 mg 或 5 mg/kg 静脉注射,术后第 1 天为 200 mg/d,至第 5 天为 40 mg/d(每天减 40 mg),第 6 天开始改用泼尼松 20 mg/d 口服,此后逐渐减量,第 1、2、3 个月分别给予泼尼松 15~20 mg/d、10~15 mg/d 和 5~10 mg/d 口服,从第 4 个月起可根据具体情况考虑完全撤除糖皮质激素。

(二)二联方案

1. 无抗体诱导的他克莫司为基础的二联方案:他克莫司+糖皮质激素:他克莫司的起始剂量为 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次给药,前 6 周的目标血药浓度为 10~15 ng/ml,此后 < 10 ng/ml。糖皮质激素用法同前。

2. 抗体诱导的他克莫司为基础的二联方案:巴利昔单抗+他克莫司+糖皮质激素:巴利昔单抗于术中和移植后第 4 天各静脉注射 20mg 1 次。他克莫司的起始剂量为 0.10~0.15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,目标浓度同期,糖皮质激素用法同前。

3. 他克莫司+MPA:他克莫司的起始剂量为 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,目标浓度同前。MPA 的起始剂量为 0.75 g,每 12 h 1 次,维持治疗期间可根据临床表现或 MPA-AUC 调整剂量^[130]。

4. 他克莫司+西罗莫司:他克莫司的起始剂量为 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,目标浓度同前。术后 2~6 周加用西罗莫司,首次予负荷剂量 1~3 mg/m²,维持剂量为 1~3 mg/d,稳定期可逐步减量他克莫司。

(三)免疫抑制方案最小化

患者可考虑采用免疫抑制剂最小化方案,但以下情况除外:(1)活检证实有糖皮质激素抵抗性排斥反应的患者,(2)因免疫介导疾病(首次或再次移植)而接受移植的患者,(3)有明确急性排斥反应发作的患者。所有符合最小化免疫抑制剂条件的患者在 3 个月后都有可能接受钙调磷酸酶



单药治疗^[2]。

推荐意见 18:他克莫司+MPA/mTOR 抑制剂(+糖皮质激素)的二联或三联方案是安全且有效的,应用过程中需根据患者个体情况调整用药方案及剂量(证据等级:3,推荐强度:B)。

六、结语

肝移植术后免疫抑制方案的制定和管理是肝移植术后治疗的关键。他克莫司作为目前肝移植术后主要免疫抑制方案的选择之一,可降低排斥反应发生率、改善肝移植受者生活质量。规范的用药方案制定、密切的血药浓度监测是他克莫司在临床肝移植中应用的基石。在实际临床治疗过程中,应充分评估受者的全身情况,结合受者的个体情况制定严谨、科学的治疗方案。

《他克莫司在临床肝移植中的应用指南(2025 版)》编审委员会成员名单

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);樊嘉(复旦大学附属中山医院);夏强(上海交通大学医学院附属仁济医院);陈实(华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所)

编写专家组组长

徐晓(江苏省人民医院);朱继业(北京大学人民医院)

编写专家组成员(按姓氏拼音排序)

蔡金贞(青岛大学附属医院);曹经琳(河北医科大学第三医院);陈知水(华中科技大学同济医学院附属同济医院);杜国盛(中国人民解放军总医院第八医学中心);傅志仁(上海交通大学医学院附属瑞金医院);顾劲扬(重庆医科大学附属第一医院);郭志勇(中山大学附属第一医院);黄建钊(四川现代医院);黄姪珣(中南大学湘雅二医院);霍枫(中国人民解放军南部战区总医院);蓝柳根(广西医科大学第二附属医院);郎韧(首都医科大学附属北京朝阳医院);李立(昆明市第一人民医院);李相成(江苏省人民医院);栗光明(首都医科大学附属北京佑安医院);刘超(中山大学孙逸仙纪念医院);刘军(山东第一医科大学附属省立医院);刘景丰(福建省肿瘤医院);刘连新(中国科学技术大学附属第一医院);卢倩(清华大学附属北京清华长庚医院);卢实春(中国人民解放军总医院);鲁迪(杭州医学院);陆朝阳(哈尔滨医科大学附属第一医院);吕国悦(吉林大学第一医院);明英姿(中南大学湘雅三医院);邵英梅(新疆医科大学第一附属医院);孙倍成(安徽医科大学附属第一医院);孙汉勇(上海交通大学医学院附属仁济医院);陶开山(空军军医大学西京医院);滕飞(海军军医大学第二附属医院);王博(西安交通大学附属第一医院);王正昕(复旦大学附属华山医院);吴刚(中国医科大学第一附属医院);吴忠均(重庆医科大学附属第一医院);徐剑(海南医科大学第一附属医院);杨扬(中山大学附属第三医院);杨喆(树兰医院);杨家印(四川大学

华西医院);叶少军(武汉大学中南医院);张宇(四川省人民医院);张嘉凯(郑州大学第一附属医院);张雷达(陆军军医大学第一附属医院);张宇红(山西省人民医院);郑虹(天津市第一中心医院);钟林(深圳市第三人民医院);周俭(复旦大学附属中山医院);朱志军(首都医科大学附属北京友谊医院)

执笔

高杰(北京大学人民医院);陈栋(华中科技大学同济医学院附属同济医院);陈峻(江苏省人民医院);刘鹏(青岛大学附属医院);罗毅(上海交通大学医学院附属仁济医院);王峰(青岛大学附属医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会器官移植学分会. 中国肝移植免疫抑制治疗与排斥反应诊疗规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2021, 12(1): 8-14, 28. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.002).
- [2] Charlton M, Levitsky J, Aql B, et al. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients [J]. Transplantation, 2018, 102(5): 727-743. DOI: [10.1097/TP.0000000000002535](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002535).
- [3] Gu J, Wu X, Lu L, et al. Role of steroid minimization in the tacrolimus-based immunosuppressive regimen for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of prospective randomized controlled trials[J]. Hepatol Int, 2014, 8(2): 198-215. DOI: [10.1007/s12072-014-9523-y](https://doi.org/10.1007/s12072-014-9523-y).
- [4] 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).
- [5] 陈文倩, 张雷, 张弋, 等. 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识[J]. 实用器官移植电子杂志, 2022, 10(4): 301-308. DOI: [10.3969/j.issn.2095-5332.2022.04.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-5332.2022.04.003).
- [6] Fischer L, Trunečka P, Gridelli B, et al. Pharmacokinetics for once-daily versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo liver transplantation: a randomized, open-label trial[J]. Liver Transpl, 2011, 17(2): 167-177. DOI: [10.1002/lt.22211](https://doi.org/10.1002/lt.22211).
- [7] Neuhaus P, Langrehr JM, Williams R, et al. Tacrolimus-based immunosuppression after liver transplantation: a randomised study comparing dual versus triple low-dose oral regimens[J]. Transpl Int, 1997, 10(4): 253-261. DOI: [10.1007/s001470050054](https://doi.org/10.1007/s001470050054).
- [8] Toti L, Manzia TM, Blasi F, et al. Renal function, adherence and quality of life improvement after conversion from immediate to prolonged-release tacrolimus in liver transplantation: prospective ten-year follow-up study[J]. Transpl Int, 2022, 35: 10384. DOI: [10.3389/ti.2022.10384](https://doi.org/10.3389/ti.2022.10384).
- [9] Verma M, Zaki R, Sadeh J, et al. Improved medication adherence with the use of extended-release tacrolimus in liver transplant recipients: a pilot randomized controlled trial[J]. J Transplant, 2023, 2023: 7915781. DOI: [10.1155/2023/7915781](https://doi.org/10.1155/2023/7915781).
- [10] Dumortier J, Duvoux C, Dubel L, et al. A multicenter, prospective, observational study of conversion from



- twice-daily immediate-release to once-daily prolonged-release tacrolimus in liver transplant recipients in France: the COBALT study[J]. *Ann Transplant*, 2019,24:506-516. DOI: [10.12659/AOT.916041](https://doi.org/10.12659/AOT.916041).
- [11] Thorat A, Chou HS, Lee CF, et al. Effects of converting tacrolimus formulation from twice-daily to once-daily in liver transplantation recipients[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:265658. DOI: [10.1155/2014/265658](https://doi.org/10.1155/2014/265658).
- [12] Lee EC, Kim SH, Park SJ. Safety and Efficacy of once-daily prolonged-release tacrolimus in living donor liver transplantation: an open-label, prospective, single-arm, phase 4 study[J]. *Ann Transplant*, 2018,23:713-720. DOI: [10.12659/AOT.910618](https://doi.org/10.12659/AOT.910618).
- [13] Kim JM, Kwon CH, Joh JW, et al. Conversion of once-daily extended-release tacrolimus is safe in stable liver transplant recipients: a randomized prospective study[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(2): 209-216. DOI: [10.1002/lt.24336](https://doi.org/10.1002/lt.24336).
- [14] Coilly A, Calmus Y, Chermak F, et al. Once-daily prolonged release tacrolimus in liver transplantation: Experts' literature review and recommendations[J]. *Liver Transpl*, 2015,21(10):1312-1321. DOI: [10.1002/lt.24228](https://doi.org/10.1002/lt.24228).
- [15] Trunečka P, Boillot O, Seehofer D, et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(10): 2313-2323. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2010.03255.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03255.x).
- [16] Gastaca M, Valdivieso A, Bustamante J, et al. Favorable longterm outcomes of liver transplant recipients treated de novo with once-daily tacrolimus: Results of a single-center cohort[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(10): 1391-1400. DOI: [10.1002/lt.24514](https://doi.org/10.1002/lt.24514).
- [17] 他克莫司颗粒说明书 [M].
- [18] Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, et al. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(10): 2797-2814. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2012.04140.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04140.x).
- [19] Süssal C, Döhler B. Late intra-patient tacrolimus trough level variability as a major problem in kidney transplantation: a collaborative transplant study report [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(10): 2805-2813. DOI: [10.1111/ajt.15346](https://doi.org/10.1111/ajt.15346).
- [20] Rayar M, Tron C, Jézéquel C, et al. High inpatient variability of tacrolimus exposure in the early period after liver transplantation is associated with poorer outcomes[J]. *Transplantation*, 2018, 102(3): e108-e114. DOI: [10.1097/TP.0000000000002052](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002052).
- [21] Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, et al. High tacrolimus intra-patient variability is associated with graft rejection, and de novo donor-specific antibodies occurrence after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(16): 1795-1802. DOI: [10.3748/wjg.v24.i16.1795](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i16.1795).
- [22] 田敏, 王博, 刘学民, 等. 他克莫司个体内高变异性与肝移植术后免疫介导移植损伤的临床研究 [J]. *中华移植杂志 (电子版)*, 2022, 16(2): 65-71. DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.02.001](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.02.001).
- [23] Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: a guidance report and clinical checklist by the consensus on managing modifiable risk in transplantation (COMMIT) group[J]. *Transplantation*, 2017, 101(4S Suppl 2): S1-S56. DOI: [10.1097/TP.0000000000001651](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001651).
- [24] Considine A, Tredger JM, Heneghan M, et al. Performance of modified-release tacrolimus after conversion in liver transplant patients indicates potentially favorable outcomes in selected cohorts[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(1):29-37. DOI: [10.1002/lt.24022](https://doi.org/10.1002/lt.24022).
- [25] Stiff F, Stolk LM, Undre N, et al. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2014, 97(7): 775-780. DOI: [10.1097/01.TP.00000437561.31212.0e](https://doi.org/10.1097/01.TP.00000437561.31212.0e).
- [26] Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(5): 1267-1282. DOI: [10.1111/ajt.13171](https://doi.org/10.1111/ajt.13171).
- [27] Wen J, ChenYang, Zhao M, et al. Effects of clarithromycin on the pharmacokinetics of tacrolimus and expression of CYP3A4 and P-glycoprotein in rats[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2023,37(4):843-848. DOI: [10.1111/fcp.12882](https://doi.org/10.1111/fcp.12882).
- [28] Li ZR, Shen CH, Li RD, et al. Individual dose recommendations for drug interaction between tacrolimus and voriconazole in adult liver transplant recipients: a semiphysiologically based population pharmacokinetic modeling approach[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023,184:106405. DOI: [10.1016/j.ejps.2023.106405](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106405).
- [29] He Q, Bu F, Wang Q, et al. Examination of the impact of CYP3A4/5 on drug-drug interaction between schizandrol A/schizandrol B and tacrolimus (FK-506): a physiologically based pharmacokinetic modeling approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(9):4485. DOI: [10.3390/ijms23094485](https://doi.org/10.3390/ijms23094485).
- [30] Qin XL, Li JL, Wang SH, et al. Co-administration of Wuzhi tablet (schisandra sphenanthera extract) alters tacrolimus pharmacokinetics in a dose- and time-dependent manner in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020,263:113233. DOI: [10.1016/j.jep.2020.113233](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113233).
- [31] Liu C, Shang YF, Zhang XF, et al. Co-administration of grapefruit juice increases bioavailability of tacrolimus in liver transplant patients: a prospective study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(9): 881-885. DOI: [10.1007/s00228-009-0702-z](https://doi.org/10.1007/s00228-009-0702-z).
- [32] Hebert MF, Fisher RM, Marsh CL, et al. Effects of rifampin on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39(1): 91-96. DOI: [10.1177/00912709922007499](https://doi.org/10.1177/00912709922007499).
- [33] Lumlertgul D, Noppakun K, Rojanasthien N, et al. Pharmacokinetic study of the combination of tacrolimus and fluconazole in renal transplant patients[J]. *J Med Assoc Thai*, 2006,89 Suppl 2:S73-S78.
- [34] Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(10): 623-653. DOI: [10.2165/00003088-200443100-00001](https://doi.org/10.2165/00003088-200443100-00001).
- [35] 他克莫司胶囊说明书 [M].
- [36] Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, et al. Adverse effects associated with the use of FK 506[J]. *Transplant Proc*, 1991,23(6):3105-3108.
- [37] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应



- 用技术规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 213-226. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001](#).
- [38] Verona P, Edwards J, Hubert K, et al. Tacrolimus-induced neurotoxicity after transplant: a literature review[J]. *Drug Saf*, 2024, 47(5): 419-438. DOI: [10.1007/s40264-024-01398-5](#).
- [39] Tustumi F, Miranda Neto AA, Silveira Júnior S, et al. Safety and effectiveness of mycophenolate mofetil associated with tacrolimus for liver transplantation immunosuppression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021, 76: e2597. DOI: [10.6061/clinics/2021/e2597](#).
- [40] 中国肝移植注册中心. 中国肝移植科学报告[M].
- [41] Hu L, Zhao Z, Mu F, et al. Utilization of elderly donors in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: a national retrospective cohort study of China[J]. *Int J Surg*, 2022, 105: 106839. DOI: [10.1016/j.ijssu.2022.106839](#).
- [42] Haugen CE, Holscher CM, Luo X, et al. Assessment of trends in transplantation of liver grafts from older donors and outcomes in recipients of liver grafts from older donors, 2003-2016[J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(5): 441-449. DOI: [10.1001/jamasurg.2018.5568](#).
- [43] Bittermann T, Goldberg DS. Quantifying the effect of transplanting older donor livers into younger recipients: the need for donor-recipient age matching[J]. *Transplantation*, 2018, 102(12): 2033-2037. DOI: [10.1097/TP.0000000000002341](#).
- [44] Almalki B, Kane C, Cunningham K, et al. Evaluation of rejection, infection, and malignancy outcomes in elderly liver transplant recipients receiving a similar level of immunosuppression compared to a younger group[J]. *Transpl Immunol*, 2021, 69: 101485. DOI: [10.1016/j.trim.2021.101485](#).
- [45] Lu YX, Su QH, Wu KH, et al. A population pharmacokinetic study of tacrolimus in healthy Chinese volunteers and liver transplant patients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(2): 281-288. DOI: [10.1038/aps.2014.110](#).
- [46] Chang JW, Yang HH, Lin NC, et al. Risk factors for fractures following liver transplantation: a population-based cohort study[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 2230871. DOI: [10.1080/07853890.2023.2230871](#).
- [47] Tsai HL, Lin TC, Lin NC, et al. Risk factors for fractures in renal transplantation: a population-based cohort study[J]. *Am J Nephrol*, 2023, 54(11-12): 498-507. DOI: [10.1159/000533125](#).
- [48] Kelly D, Jara P, Rodeck B, et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9439): 1054-1061. DOI: [10.1016/S0140-6736\(04\)17060-8](#).
- [49] Prusinskas B, Ohlsson S, Kathemann S, et al. Role of tacrolimus C/D ratio in the first year after pediatric liver transplantation[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 659608. DOI: [10.3389/fped.2021.659608](#).
- [50] Wallin JE, Bergstrand M, Wilczek HE, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric liver transplantation: early posttransplantation clearance[J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(6): 663-672. DOI: [10.1097/FTD.0b013e31823415cc](#).
- [51] An S, Lee S, Rhu J, et al. Safety and efficacy of conversion to once-daily tacrolimus from twice-daily tacrolimus in pediatric liver transplant recipients[J]. *J Pediatr Surg*, 2023, 58(10): 2054-2058. DOI: [10.1016/j.jpedsurg.2023.05.005](#).
- [52] Rubik J, Debray D, Iserin F, et al. Comparative pharmacokinetics of tacrolimus in stable pediatric allograft recipients converted from immediate-release tacrolimus to prolonged-release tacrolimus formulation[J]. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(4): e13391. DOI: [10.1111/petr.13391](#).
- [53] Meng X, Gao W, Wang K, et al. Adherence to medical regimen after pediatric liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2019, 13: 1-8. DOI: [10.2147/PPA.S181195](#).
- [54] Webb N, Baumann U, Camino M, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus granules in pediatric de novo liver, kidney, and heart transplantation: The OPTION study[J]. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(1): e13328. DOI: [10.1111/petr.13328](#).
- [55] McDiarmid SV. Adolescence: challenges and responses[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19 Suppl 2: S35-S39. DOI: [10.1002/lt.23740](#).
- [56] Kamarajah SK, Arntz K, Bundred J, et al. Outcomes of pregnancy in recipients of liver transplants[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(7): 1398-1404. e1. DOI: [10.1016/j.cgh.2018.11.055](#).
- [57] Sivaprasadan S, Mathew JS, Surendran S, et al. Pregnancy after liver transplantation: outcomes from a single-center experience[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2020, 10(4): 329-333. DOI: [10.1016/j.jceh.2019.10.002](#).
- [58] Le HL, Francke MI, Andrews LM, et al. Usage of tacrolimus and mycophenolic acid during conception, pregnancy, and lactation, and its implications for therapeutic drug monitoring: a systematic critical review[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(4): 518-531. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000769](#).
- [59] Versluis J, Bourgonje AR, Touw DJ, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus in pregnant solid-organ transplant recipients: a retrospective study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64(4): 428-436. DOI: [10.1002/jcp.2393](#).
- [60] Society for Maternal-Fetal Medicine. Prepregnancy evaluation and pregnancy management of patients with solid organ transplants[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 229(2): B10-B32. DOI: [10.1016/j.ajog.2023.04.022](#).
- [61] Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, et al. Breast-feeding after transplantation[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(8): 1163-1173. DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2014.09.001](#).
- [62] 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]. 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](#).
- [63] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398. DOI: [10.1016/j.jhep.2017.03.021](#).
- [64] Fairfield C, Penninga L, Powell J, et al. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (12): CD007606. DOI: [10.1002/14651858.CD007606.pub3](#).
- [65] Bixby AL, Fitzgerald L, Leek R, et al. Impact of direct-acting antivirals for hepatitis C virus therapy on tacrolimus dosing in liver transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(3): e13078. DOI: [10.1111/tid.13078](#).



- [66] Barrail-Tran A, Goldwirth L, Gelé T, et al. Comparison of the effect of direct-acting antiviral with and without ribavirin on cyclosporine and tacrolimus clearance values: results from the ANRS C023 CUPILT cohort[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(11): 1555-1563. DOI: [10.1007/s00228-019-02725-x](https://doi.org/10.1007/s00228-019-02725-x).
- [67] Rabie R, Mumtaz K, Renner EL. Efficacy of antiviral therapy for hepatitis C after liver transplantation with cyclosporine and tacrolimus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(1): 36-48. DOI: [10.1002/lt.23516](https://doi.org/10.1002/lt.23516).
- [68] Duvoux C, Villamil F, Renner EL, et al. Sustained virological response to antiviral therapy in a randomized trial of cyclosporine versus tacrolimus in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection[J]. *Ann Transplant*, 2015, 20:25-35. DOI: [10.12659/AOT.892032](https://doi.org/10.12659/AOT.892032).
- [69] Lan X, Liu MG, Chen HX, et al. Efficacy of immunosuppression monotherapy after liver transplantation: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34): 12330-12340. DOI: [10.3748/wjg.v20.i34.12330](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12330).
- [70] Liu Z, Chen Y, Tao R, et al. Tacrolimus-based versus cyclosporine-based immunosuppression in hepatitis C virus-infected patients after liver transplantation: a meta-analysis and systematic review[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107057. DOI: [10.1371/journal.pone.0107057](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107057).
- [71] El-Hamamsy M, Montasser IF, Mansy AE, et al. Effect of cyclosporine A versus tacrolimus on the response to antiviral therapy after hepatitis C genotype-4 recurrence post-liver transplantation: a prospective cohort trial[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(3): 447-453. DOI: [10.1111/jcpt.12807](https://doi.org/10.1111/jcpt.12807).
- [72] Lao Q, Wu X, Zheng X, et al. Effect of tacrolimus time in therapeutic range on postoperative recurrence in patients undergoing liver transplantation for liver cancer[J]. *Ther Drug Monit*, 2024, 46(1): 42-48. DOI: [10.1097/FTD.0000000000001119](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001119).
- [73] Rodríguez-Perálvarez M, Colmenero J, González A, et al. Cumulative exposure to tacrolimus and incidence of cancer after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(6): 1671-1682. DOI: [10.1111/ajt.17021](https://doi.org/10.1111/ajt.17021).
- [74] 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).
- [75] 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).
- [76] Wei Q, Xu X, Wang C, et al. Efficacy and safety of a steroid-free immunosuppressive regimen after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(4): 604-610. DOI: [10.5009/gnl15017](https://doi.org/10.5009/gnl15017).
- [77] Chen ZS, He F, Zeng FJ, et al. Early steroid withdrawal after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(39): 5273-5276. DOI: [10.3748/wjg.v13.i39.5273](https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i39.5273).
- [78] Sapisochin G, Lee WC, Joo DJ, et al. Long-term effects of everolimus-facilitated tacrolimus reduction in living-donor liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Transplant*, 2022, 27: e937988. DOI: [10.12659/AOT.937988](https://doi.org/10.12659/AOT.937988).
- [79] Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, et al. Systematic review with Meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(10): 1260-1273. DOI: [10.1111/apt.15253](https://doi.org/10.1111/apt.15253).
- [80] 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).
- [81] Kim HJ, Lee J, Lee JG, et al. Clinical association between tacrolimus intra-patient variability and liver transplantation outcomes in patients with and without hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 16169. DOI: [10.1038/s41598-022-20636-3](https://doi.org/10.1038/s41598-022-20636-3).
- [82] Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 261-307. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000640](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000640).
- [83] 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. 中国肝移植受者代谢病管理专家共识 (2019 版)[J]. *器官移植*, 2020, 11(1): 19-29. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2020.01.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2020.01.004).
- [84] Kim JM, Park PJ, Hong G, et al. Efficacy and safety of a switch from twice-daily tacrolimus to once-daily generic tacrolimus in stable liver transplant patients[J]. *Korean J Transplant*, 2021, 35(3): 168-176. DOI: [10.4285/kjt.21.0012](https://doi.org/10.4285/kjt.21.0012).
- [85] Leino AD, King EC, Jiang W, et al. Assessment of tacrolimus inpatient variability in stable adherent transplant recipients: establishing baseline values[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(5): 1410-1420. DOI: [10.1111/ajt.15199](https://doi.org/10.1111/ajt.15199).
- [86] Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring[J]. *Transplantation*, 2013, 95(2): 333-340. DOI: [10.1097/TP.0b013e3182725532](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182725532).
- [87] Toti L, Manzia TM, Blasi F, et al. Renal function, adherence and quality of life improvement after conversion from immediate to prolonged-release tacrolimus in liver transplantation: prospective ten-year follow-up study[J]. *Transpl Int*, 2022, 35: 10384. DOI: [10.3389/ti.2022.10384](https://doi.org/10.3389/ti.2022.10384).
- [88] Maurer MM, Ibach M, Plewe J, et al. Reducing the pill burden: immunosuppressant adherence and safety after conversion from a twice-daily (IR-Tac) to a novel once-daily (LCP-Tac) tacrolimus formulation in 161 liver transplant patients[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(2): 272. DOI: [10.3390/biomedicine10020272](https://doi.org/10.3390/biomedicine10020272).
- [89] Chen C, Ke R, Yang F, et al. Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: a Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(20): e20205. DOI: [10.1097/MD.00000000000020205](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020205).
- [90] Puustinen L, Boyd S, Arkkila P, et al. Histologic surveillance after liver transplantation due to autoimmune hepatitis[J]. *Clin Transplant*, 2017, 31(5): e12936. DOI: [10.1111/ctr.12936](https://doi.org/10.1111/ctr.12936).
- [91] Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, et al. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,



- 2017;45(4):485-500. DOI: [10.1111/apt.13894](https://doi.org/10.1111/apt.13894).
- [92] Kerkar N, Yanni G. 'De novo' and 'recurrent' autoimmune hepatitis after liver transplantation: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2016, 66: 17-24. DOI: [10.1016/j.jaut.2015.08.017](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.017).
- [93] Montano-Loza AJ, Vargas-Vorackova F, Ma M, et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation[J]. *Liver Int*, 2012, 32(9): 1426-1433. DOI: [10.1111/j.1478-3231.2012.02832.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02832.x).
- [94] 中华医学会器官移植学分会肝移植学组, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国自身免疫性肝病肝移植受者免疫抑制方案应用指南[J/CD]. *中华移植杂志(电子版)*, 2025, 19(2): 76-85.
- [95] Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, et al. Recurrent and de novo autoimmune hepatitis[J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(1): 152-166. DOI: [10.1002/lt.25375](https://doi.org/10.1002/lt.25375).
- [96] Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(1): 96-107. e1. DOI: [10.1053/j.gastro.2018.10.001](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.001).
- [97] Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a retrospective multicenter analysis[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(1): 42-52. DOI: [10.1002/lt.24350](https://doi.org/10.1002/lt.24350).
- [98] Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, et al. Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: a Japanese multicenter retrospective study[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(5): 394-405. DOI: [10.1002/hep4.1037](https://doi.org/10.1002/hep4.1037).
- [99] Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world[J]. *Bull World Health Organ*, 1973, 49(1): 103-106.
- [100] Bruminhent J, Razonable RR. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients[J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(6): 370-383. DOI: [10.4254/wjh.v6.i6.370](https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i6.370).
- [101] Gu J, Wu X, Lu L, et al. Role of steroid minimization in the tacrolimus-based immunosuppressive regimen for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of prospective randomized controlled trials[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(2): 198-215. DOI: [10.1007/s12072-014-9523-y](https://doi.org/10.1007/s12072-014-9523-y).
- [102] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会, 徐晓, 等. 中国肝移植受者肾损伤管理临床实践指南(2023 版)[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2024, 16(8): 1-13. DOI: [10.12037/YXQY.2024.08-01](https://doi.org/10.12037/YXQY.2024.08-01).
- [103] Peng JC, Li YJ, Wang J, et al. Incidence of chronic kidney disease after orthotopic liver transplantation in a Chinese cohort[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(9): 806-812. DOI: [10.1007/s10157-020-01910-y](https://doi.org/10.1007/s10157-020-01910-y).
- [104] Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, et al. Incidence and impact of acute kidney injury after liver transplantation: a Meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(3): 372. DOI: [10.3390/jcm8030372](https://doi.org/10.3390/jcm8030372).
- [105] Miyata H, Morita Y, Kumar A. A systematic review of the literature on chronic kidney disease following liver transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2022, 27: e935170. DOI: [10.12659/AOT.935170](https://doi.org/10.12659/AOT.935170).
- [106] Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Chronic kidney disease after liver transplantation: Recent evidence[J]. *Int J Artif Organs*, 2010, 33(11): 803-811.
- [107] Lange NW, Salerno DM, Sammons CM, et al. Delayed calcineurin inhibitor introduction and renal outcomes in liver transplant recipients receiving basiliximab induction[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(12): e13415. DOI: [10.1111/ctr.13415](https://doi.org/10.1111/ctr.13415).
- [108] 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](https://doi.org/10.1111/ajt.14212).
- [109] 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).
- [110] 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](https://doi.org/10.1111/ajt.12280).
- [111] 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](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x).
- [112] Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(2): 327-336. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2008.02493.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02493.x).
- [113] Yoon SB, Lee JM, Jung CW, et al. Machine-learning model to predict the tacrolimus concentration and suggest optimal dose in liver transplantation recipients: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 19996. DOI: [10.1038/s41598-024-71032-y](https://doi.org/10.1038/s41598-024-71032-y).
- [114] Nakagawa J, Ishido K, Tono Y, et al. Relationship between change rate of tacrolimus clearance during continuous intravenous infusion and recipient recovery at an early stage after living donor liver transplantation[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(5): 619-626. DOI: [10.1007/s13318-020-00628-2](https://doi.org/10.1007/s13318-020-00628-2).
- [115] Iwasaki M, Yano I, Fukatsu S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily tacrolimus compared with twice-daily tacrolimus in the early stage after living donor liver transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(6): 675-681. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000551](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000551).
- [116] Allard M, Puszkiel A, Conti F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily prolonged-release tacrolimus in liver transplant recipients[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(5): 882-896.e3. DOI: [10.1016/j.clinthera.2019.03.006](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.03.006).
- [117] 朱志军, 曾志贵. 辅助性肝移植的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 2020-2022. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.007).
- [118] Li J, Tian DZ, Jiang WT, et al. Clinical progress of auxiliary liver transplantation[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(1): 4-8. DOI: [10.1097/MEG.0000000000001751](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001751).
- [119] 中华医学会器官移植学分会. 辅助肝移植临床应用指南(2024 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(11): 1373-1388. DOI: [10.3760/cma.j.cn115610-20241023-00462](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115610-20241023-00462).
- [120] Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, et al. Metabolic



- syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(11): 1648-1654. DOI: [10.1002/lt.21588](https://doi.org/10.1002/lt.21588).
- [121] Song JL, Gao W, Zhong Y, et al. Minimizing tacrolimus decreases the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(6):2133-2141. DOI: [10.3748/wjg.v22.i6.2133](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2133).
- [122] 石伟龙,唐惠林,胡永芳.系统评价肝移植受者使用他克莫司缓释剂型与普通剂型的有效性与安全性[J].*中国临床药理学杂志*,2014,(8):727-729.
- [123] 中国康复医学会器官移植康复专业委员会.成人实体器官移植后糖尿病管理专家共识[J].*器官移植*,2023,14(5): 623-642. DOI:[10.3969/j.issn.1674-7445.2023110](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2023110).
- [124] 中华医学会器官移植学分会.中国实体器官移植受者血脂管理规范(2019版)[J].*器官移植*,2019,10(2):101-111. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.001).
- [125] Di Maira T, Sapisochin G, Lilly L, et al. Posttransplant calcineurin inhibitors levels and inpatient variability are not associated with long-term outcomes following liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2020, 104(6): 1201-1209. DOI: [10.1097/TP.0000000000002987](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002987).
- [126] Lim TY, McPhail MJ, Shah A, et al. Sequential cohort analysis after liver transplantation shows de novo extended release tacrolimus is safe, efficacious, and minimizes renal dysfunction[J]. *Transplant Direct*, 2020, 6(2):e528. DOI: [10.1097/TXD.0000000000000970](https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000970).
- [127] 栗光明,郑树森,刘永锋,等.他克莫司胶囊和缓释胶囊预防肝移植急性排斥反应的效果和安全性[J].*中华器官移植杂志*, 2011, 32(4): 217-220. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.04.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.04.007).
- [128] Willuweit K, Frey A, Hörster A, et al. Real-world administration of once-daily meltdose® prolonged-release tacrolimus (LCPT) allows for dose reduction of tacrolimus and stabilizes graft function following liver transplantation [J]. *J Clin Med*, 2020,10(1):124. DOI: [10.3390/jcm10010124](https://doi.org/10.3390/jcm10010124).
- [129] Mita A, Ikegami T, Masuda Y, et al. Optimal initial dose of orally administered once-daily extended-release tacrolimus following intravenous tacrolimus therapy after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(3): 794-796. DOI: [10.1016/j.transproceed.2014.01.006](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.01.006).
- [130] Saliba F, Rostaing L, Gugenheim J, et al. Corticosteroid-sparing and optimization of mycophenolic acid exposure in liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and tacrolimus: a randomized, multicenter study[J]. *Transplantation*, 2016, 100(8): 1705-1713. DOI: [10.1097/TP.0000000000001228](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001228).

