

无激素免疫抑制方案对肝移植患者术后常见并发症的影响的系统评价

魏晓晨*, 朱立勤#, 王春革(天津市第一中心医院, 天津 300192)

中图分类号 R96;R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3808-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.23

摘要 目的: 系统评价无激素免疫抑制方案对肝移植患者术后常见并发症的影响。方法: 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库, 收集评价无激素免疫抑制方案对肝移植患者术后常见并发症的影响的随机对照试验(RCT)。对符合纳入标准的临床研究进行质量评价和资料提取后, 采用 Rev Man 5.1 统计学软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 15 项 RCT, 合计 1 914 例患者。Meta 分析结果显示, 与含激素免疫抑制方案比较, 用白细胞介素 2 受体单克隆抗体(巴利昔单抗、达利珠单抗)或抗胸腺细胞球蛋白代替激素的免疫抑制方案能有效降低肝移植患者术后的总感染率[RR=0.81, 95%CI(0.68, 0.97), $P=0.02$], 且不会增加患者术后急性排斥反应的发生率; 不加用激素的免疫抑制方案在肝移植患者术后总感染率方面差异无统计学意义, 但会增加患者术后急性排斥反应的发生率[RR=1.62, 95%CI(1.19, 2.22), $P<0.01$]; 无激素免疫抑制方案能有效降低肝移植患者术后糖尿病发生率[RR=0.48, 95%CI(0.37, 0.62), $P<0.01$]; 无激素免疫抑制方案能有效降低肝移植患者术后高血压发生率[RR=0.82, 95%CI(0.71, 0.95), $P<0.01$]。结论: 建议临床肝移植患者术后应用的免疫抑制方案为他克莫司/环孢素 A (+吗替麦考酚酯)+白细胞介素 2 受体单克隆抗体/抗胸腺细胞球蛋白。

关键词 肝移植; 激素; 并发症; Meta 分析

Systematic Review of the Effects of Hormone-free Immunosuppression Regimen on Common Complications in Liver Transplant Recipients

WEI Xiao-chen, ZHU Li-qin, WANG Chun-ge(Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effect of hormone-free immunosuppression (IS) regimen on common complications in liver transplant recipients. METHODS: Related literatures were retrieved from PubMed, EMbase, Cochrane library, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) about the effect of hormone-free IS regimen on common complications in liver transplant recipients were collected and evaluated. Statistical analysis was performed with Rev Man 5.1 software after quality evaluation and information extraction were used to the test publication bias. RESULTS: 15 RCTs were included, involving 1 914 patients. Results of Meta-analyses showed: compared with hormone IS regimen, IS regimen in which hormones were replaced by IL-2 receptor antibody or antithymocyte globulin could decrease total infection rate [RR=0.81, 95% CI(0.68, 0.97), $P=0.02$]; while the incidence of postoperative acute rejections had no increase; there was no statistical significance in postoperative total infection rate of liver transplant recipients in hormone-free IS regimen in which hormone were not replaced by another IS agent; while the incidence of postoperative acute rejections was increased [RR=1.62, 95% CI(1.19, 2.22), $P<0.01$]. hormone-free IS regimen could effectively decrease the incidence of postoperative transplant diabetes mellitus (PTDM) [RR=0.48, 95% CI(0.37, 0.62), $P<0.01$]. hormone-free IS regimen could effectively decrease the incidence of hypertension [RR=0.82, 95% CI(0.71, 0.95), $P<0.01$]. CONCLUSIONS: Suggested IS regimen include Tac/CsA (+MMF)+IL-2 receptor antibody/ATG.

KEY WORDS Liver transplantation; Hormone; Complication; Meta-analysis

肝移植已成为治疗终末期肝病和急性肝功能衰竭最有效的方法, 而术后并发症的防治是手术成败的关键, 也是影响患者远期存活率和生存质量的重要原因之一。一直以来, 激素作为免疫抑制剂使用是不可或缺的, 常作为三联或四联免疫

抑制方案的一部分, 在临床得到广泛应用。感染和代谢性疾病是肝移植术后常见的并发症, 且与激素的使用有一定的关系^[1]。有研究表明, 在肝移植术后不使用激素是可行而有益的, 能减少感染和代谢性疾病的发生^[2]。但是, 由于同类研究

效观察[J]. 中国医药指南, 2010, 8(25):124.
[9] 孙莹. 银杏叶制剂(舒血宁)治疗脑出血的临床研究[D]. 长春: 吉林大学, 2006: 1.

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 022-23626391。
E-mail: onlyxiao23@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 022-23626417。E-mail: zllq0713@yahoo.com.cn

[10] 董玉香. 舒血宁注射液对高血压性脑出血血肿吸收速度的影响[J]. 医学临床研究, 2012, 29(11): 2 212.
[11] 白丽华, 王小强. 舒血宁注射液治疗高血压脑出血的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(26): 292.
[12] 吴国平. 舒血宁注射液治疗原发性脑出血的临床研究[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(4): 200.

(收稿日期: 2013-04-24 修回日期: 2013-06-18)

样本量较小,质量参差不齐,影响了其结果的可信度。因此,本研究对国内、外报道的无激素免疫抑制方案对肝移植患者术后常见并发症的影响的随机对照试验(RCT)进行系统评价,以为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 RCT。

1.1.2 研究对象 接受肝移植的患者,种族、年龄、性别、移植原因、免疫抑制方案不限。

1.1.3 干预措施 对照组为移植术后免疫抑制方案中含激素;试验组为相同的免疫抑制方案中不加用激素或以其他药物代替激素。

1.1.4 结局指标 ①总感染率;②移植术后糖尿病(PTDM)发生率;③高血压发生率;④急性排斥反应发生率。

1.2 排除标准

1)非RCT;2)对照组移植后未使用激素;3)试验组移植后使用了一段时间激素;4)肝、肾联合移植或多器官移植的患者;5)研究数据中结局指标无法提取。

1.3 文献检索

计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库;手工检索《中华外科杂志》《中华器官移植杂志》等医学杂志。筛选相关中、英文文献及其参考文献,检索年限均从建库起至2012年12月。中文检索词:“肝(脏)移植”“感染”“并发症”“糖尿病”“高血压”“预防”“激素”“免疫抑制”“泼尼松”“甲强龙”等;英文检索词:“liver (hepatic) transplant”“infection”“complication”“PTDM”“hypertension”“prophylaxis”“prevent”“immunosuppression”“steroid”“glucocorticoid”“corticosteroids”“prednison”“methylprednisolone”“avoid”“free”。

1.4 资料提取与质量评价

两名评价员独立选择试验、提取资料,并进行质量评价,如遇分歧讨论解决或由第三方判定。纳入文献的质量评价参考“Cochrane 系统评价员手册”5.1.0版关于RCT的质量评价标准^[3]进行。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.1 统计学软件进行 Meta 分析。先对纳入研究的临床异质性和方法学异质性进行分析,采用 χ^2 检验和 I^2 检验分析统计学异质性。当 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 时,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;当 $P\leq 0.1$, $I^2\geq 50\%$ 时,表示各研究间有统计学异质性,则进一步进行亚组分析。若异质性仍存在,数据从临床意义角度能够进行合并者,则采用随机效应模型进行分析,并谨慎解释所得结果;如果研究异质性太大,无法进行 Meta 分析,则进行描述性分析。二分类变量用比值比(OR)或相对危险度(RR)及其95%CI表示效应量,区间估计和假设检验的结果在森林图中列出。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 敏感性分析

通过排除低质量研究及选择不同统计模型进行敏感性分析。

1.7 发表偏倚分析

本研究采用漏斗图来识别发表偏倚,并用 Stata 11.0 软件通过 Begg 秩相关检验和 Egger 加权回归模型分析漏斗图的对

称性。

2 结果

2.1 文献检索结果

计算机检索出相关文献 1 313 篇,手工检索到 35 篇,共 1 348 篇。阅读文题及摘要后剔除重复和不合格文献 1 312 篇,初步筛选出文献 36 篇。进一步阅读全文,排除不符合纳入标准的 21 篇,最终纳入 15 项 RCT,均是英文文献^[2,4-17]。文献筛查流程及结果见图 1。

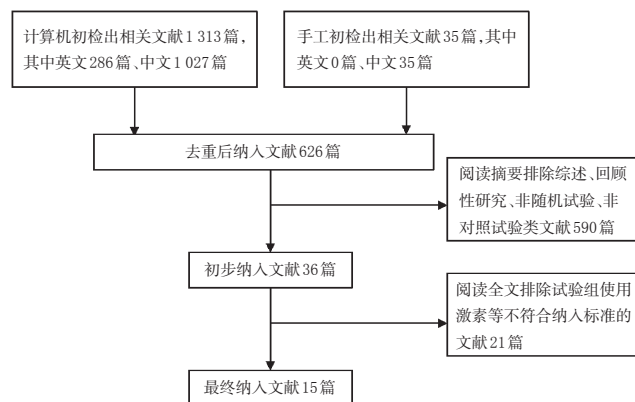


图1 文献筛查流程及结果

Fig 1 Process and results of literature screening

2.2 纳入研究基本信息

纳入的 15 项研究均为 RCT^[2,4-17]。15 项研究比较了无激素与含激素免疫抑制方案对肝移植患者术后常见并发症的影响^[2,4-17],6 项研究的试验组没有使用激素^[2,5,7-8,10,12],9 项研究的试验组使用其他的免疫抑制剂代替激素^[4,6,9,11,13-17],其中 2 项研究使用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)替代^[4,15],3 项研究使用达利珠单抗(Dac)替代^[6,11,14],2 项研究使用巴利昔单抗(Bas)替代^[13,16],1 项研究使用吗替麦考酚酯(MMF)替代^[9],1 项研究使用 MMF+Dac 替代^[17]。15 项研究共包括患者 1 914 例,其中试验组 989 例,对照组 925 例。15 项研究均比较了两组对患者术后总感染率的影响^[2,4-17];11 项研究比较了两组患者 PTDM 发生率^[2,5-6,10-17];9 项研究比较了两组患者术后高血压发生率^[2,4-6,11-12,14,16-17];15 项研究均比较了两组患者术后急性排斥反应发生率^[2,4-17]。纳入研究基本信息详见表 1。

2.3 纳入研究质量评价结果

纳入的 15 项研究中^[2,4-17],有 4 项研究描述了具体的随机方法^[4,8,10,13],其中 3 项研究采用计算机产生的随机数字^[4,8,10],1 项研究采用随机数字表^[13]。其余研究虽标明“随机”,但未说明具体的随机方法。有 3 项研究描述了具体的分配隐藏方法^[2,4,17],是通过揭开密封的信封实施,其余研究没有描述。有 3 项研究报道了盲法的使用情况^[2,8,14],其中 2 项研究采用双盲^[8,14],1 项研究未使用盲法^[2],其余研究没有描述。15 项研究均报道了失访和退出情况,其原因主要是患者死亡、发生不良反应而中断干预措施或患者不能耐受、依从等^[2,4-17]。有 9 项研究采用了意向性分析(ITT)^[2,4-5,7-8,11,13-14,17],1 项研究未采用^[6],其余均未描述。7 项研究实施了样本大小估计^[2,4,8,11,13-14,17],其余均未描述。15 项研究均进行了基线分析,基线相似,两组具有可比性^[2,4-17]。2 项研究评分为 C 级(高度偏倚),其余均为 B 级(中度偏倚)^[2,6]。纳入研究质量评价结果详见表 2。

2.4 Meta 分析结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of the included studies

第一作者及发表年份	例数(男性/女性)		年龄,岁		移植原因	干预措施		对照组激素撤消时间,月	随访时间	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		试验组	对照组			
Llado L(2006) ^[2]	96(75/21)	102(80/22)	52.9±9.5	55.4±8.9	酒精性肝硬化、HBV、HCV、肝细胞癌、其他	CsA+Bas	CsA+Bas+St	3	6个月	①②③④
Benitez CE(2010) ^[4]	21(18/3)	16(12/4)	51±11	53±9	酒精性肝硬化、肝脏淀粉样变性、HBV、隐源性肝硬化、Wilson's病	Tac+ATG	Tac+St	3~6	12个月	①②③④
Margarit C(2005) ^[5]	28(18/10)	32(25/7)	57±7	56±8	酒精性肝硬化、HBV、HCV、隐源性肝硬化、肝细胞癌、血色病	Tac	Tac+St	3	44个月	①②③④
Kato T(2005) ^[6]	19(16/3)	20(16/4)	52(42~68)	50(44~67)	HCV	Tac+MMF+Dac	Tac+MMF+St	3	458 d	①②③④
Pelletier SJ(2005) ^[7]	36(25/11)	36(28/8)	55±1	53±1	酒精性肝硬化、HCV、肝细胞癌	Tac+MMF	Tac+MMF+St	3~6	412 d	①④
Filipponi F(2004) ^[8]	66(51/15)	74(54/20)	53.6±6.3	51.8±8.4	HCV	CsA+Aza+Bas	CsA+Aza+Bas+St	3	12个月	①④
Langrehr JM(2002) ^[9]	15	15	50(25~67)		HCV	Tac+MMF	Tac+St	未描述	425 d	①④
Tisone G(1999) ^[10]	23(18/5)	22(16/6)	49.0±9.8	50.5±6.2	酒精性肝硬化、HBV、HCV、隐源性肝硬化、其他	CsA+Aza	CsA+Aza+St	3	14个月	①②④
Klintmalm GB(2011) ^[11]	146(105/41)	72(54/18)	51.3±7.4	51.6±7.8	HCV	Tac+MMF+Dac	Tac+MMF+St	未描述	21个月	①②③④
Reggiani P(2005) ^[12]	12(8/4)	18(13/5)	49.7±4.6	50.4±8.9	酒精性肝硬化、原发性胆汁性肝硬化、病毒性肝炎、隐源性肝硬化、血色病、暴发性肝衰竭、多囊肝病	Tac+MMF	Tac+MMF+St	3	31个月	①②③④
Lupo L(2008) ^[13]	26(23/3)	21(18/3)	50(34~64)	54(30~65)	原发性胆汁性肝硬化、HBV、HCV、隐源性肝硬化、肝细胞癌、Wilson's病	CsA+Bas	CsA+St	3	21.6个月	①④
Boillot O(2005) ^[14]	351(239/112)	347(238/109)	50.9±10.4	51.0±9.8	肝硬化、肝细胞癌、硬化性胆管炎、Budd-Chiari综合征、代谢性疾病、其他	Tac+Dac	Tac+St	3	3个月	①②③④
Eason JD(2001) ^[15]	36	35			酒精性肝硬化、HCV、暴发性肝衰竭、隐源性肝硬化、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、其他	Tac+MMF+ATG	Tac+MMF+St	3	9个月	①②④
Spada M(2006) ^[16]	36(18/18)	36(15/21)	2.9(1~5)	2.8(1~5)	胆汁郁积性疾病、代谢性疾病、其他	Tac+Bas	Tac+St	3~6	12个月	①③④
Otero A(2009) ^[17]	78(55/23)	79(59/20)	54(22~69)	54(18~67)	酒精性肝硬化、HBV、HCV、肝细胞癌、原发性胆汁性肝硬化、血色病、其他	Tac+MMF+Dac	Tac+St	3~6	13个月	①②③④

注:HBV为乙型肝炎病毒;HCV为丙型肝炎病毒;St为激素;CsA为环孢素A;AZA为硫唑嘌呤;Tac为他克莫司

note: HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; St, hormone; CsA, cyclosporine A; AZA, azathioprine; Tac, tacrolimus

表2 纳入研究的方法学质量评价

Tab 2 Methodological quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	盲法	分配隐藏	基线	失访(退出),例	失访/退出的解释	样本大小估计	ITT分析	质量等级
					试验组/对照组				
Llado L(2006) ^[2]	未描述	否	密封的信封	相似	18	是	是	是	C
Benitez CE(2010) ^[4]	计算机产生随机数字	未描述	密封的信封	相似	9/3	是	是	是	B
Margarit C(2005) ^[5]	未描述	未描述	未描述	相似	7/14	是	未描述	是	B
Kato T(2005) ^[6]	未描述	未描述	未描述	相似	3	是	未描述	否	C
Pelletier SJ(2005) ^[7]	未描述	未描述	未描述	相似	4/0	是	未描述	是	B
Filipponi F(2004) ^[8]	计算机产生随机数字	双盲	未描述	相似	18/23	是	是	是	B
Langrehr JM(2002) ^[9]	未描述	未描述	未描述	相似	2/2	是	未描述	未描述	B
Tisone G(1999) ^[10]	计算机产生随机数字	未描述	未描述	相似	5/6	是	未描述	未描述	B
Klintmalm GB(2011) ^[11]	未描述	未描述	未描述	相似	36/14	是	是	是	B
Reggiani P(2005) ^[12]	未描述	未描述	未描述	相似	1/3	是	未描述	未描述	B
Lupo L(2008) ^[13]	随机数字表	未描述	未描述	相似	2/6	是	是	是	B
Boillot O(2005) ^[14]	未描述	双盲	未描述	相似	92/66	是	是	是	B
Eason JD(2001) ^[15]	未描述	未描述	未描述	相似	4/4	是	未描述	未描述	B
Spada M(2006) ^[16]	未描述	未描述	未描述	相似	4/3	是	未描述	未描述	B
Otero A(2009) ^[17]	未描述	未描述	密封的信封	相似	24/23	是	是	是	B

2.4.1 总感染率 15项研究均比较了两组患者术后总感染率^[2,4-17],共1 914例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.24$, $I^2=19\%$),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=0.88, 95% CI (0.80, 0.98), $P=0.02$],提示无激素组较含激素组能显著降低患者术后总感染率。按照试验组不加用激素或以其他药物代替激素分为两个亚组进一步分析。①激素被代替亚组:共纳入9项研究^[4,6,9,11,13-17],包括1 369例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.52$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。Meta分

析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=0.81, 95% CI (0.68, 0.97), $P=0.02$],提示激素被其他免疫抑制剂代替组较含激素组能降低患者术后总感染率。②不加用激素亚组:纳入6项研究^[2,5,7-8,10,12],包括545例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.51$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[RR=0.96, 95% CI (0.85, 1.08), $P=0.49$],提示不加用激素组与含激素组患者术后总感染率相似。

2.4.2 PTDM发生率 11项研究比较了两组患者PTDM发生

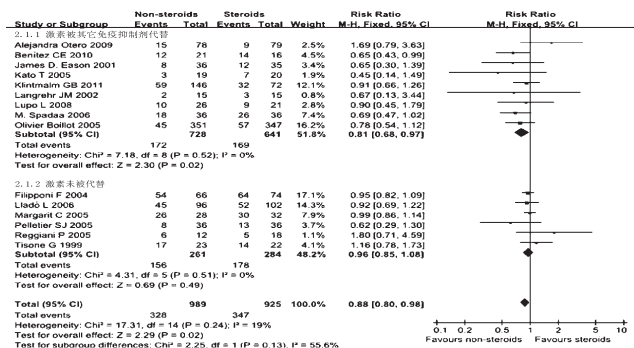


图2 两组对肝移植患者术后总感染率的影响的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of total infection rate in liver transplant recipients in 2 groups

率^[2,4-6,10-12,14-17],共1 625例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.62, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=0.48, 95% CI (0.37, 0.62), $P<0.01$],提示无激素组较含激素组能降低患者PTDM发生率。

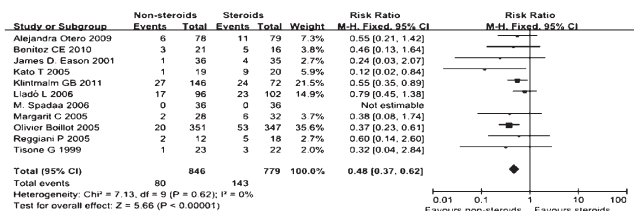


图3 两组对肝移植患者术后PTDM发生率的影响的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of PTDM in liver transplant recipients in 2 groups

2.4.3 高血压发生率 9项研究比较了两组患者术后高血压发生率^[2,4-6,11-12,14,16-17],共1 509例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.63, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=0.82, 95% CI(0.71, 0.95), $P<0.01$],提示无激素组较含激素组能降低患者术后高血压发生率。

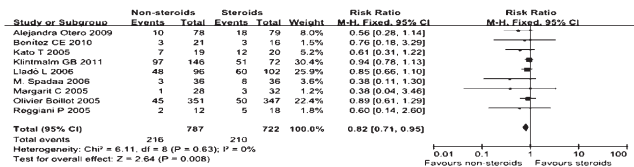


图4 两组对肝移植患者术后高血压发生率的影响的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of hypertension in liver transplant recipients in 2 groups

2.4.4 急性排斥反应发生率 15项研究均比较了两组患者术后急性排斥反应发生率^[2,4-17],共1 914例患者,各研究间有统计学异质性($P<0.10, I^2=53%$),采用随机效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[RR=1.04, 95% CI(0.78, 1.39), $P=0.77$],提示无激素组与含激素组患者术后急性排斥反应发生率相似。按照试验组不加用激素或以其他药物代替激素分为两个亚组进一步分析。①激素被代替亚组:共纳入9项研究^[1,6,9,11,13-17],各研究间无统计

学异质性($P=0.07, I^2=45%$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[RR=0.78, 95% CI(0.56, 1.10), $P=0.16$],提示激素被其他免疫抑制剂代替组与含激素组患者术后急性排斥反应发生率相似。②不加用激素亚组:纳入6项研究^[2,5,7-8,10,12],各研究间无统计学异质性($P=0.51, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=1.62, 95% CI (1.19, 2.22), $P<0.01$],提示不加用激素组较含激素组患者术后急性排斥反应发生率高。

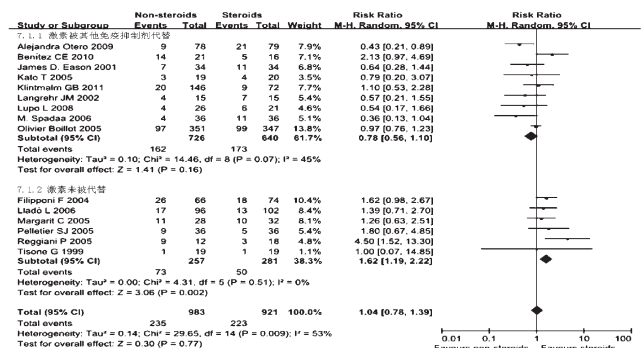


图5 两组对肝移植患者术后急性排斥反应发生率的影响的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of post-operative acute rejections in liver transplant recipients in 2 groups

2.5 敏感性分析结果

分别通过改变统计模型和剔除低质量研究(剔除2项C级研究^[2,6])进行敏感性分析,结果发现“总感染率”敏感性较高,其余的研究结果敏感性较低。由于“总感染率”指标存在一定的异质性,所以进一步对其亚组结果进行敏感性分析,结果显示各亚组该指标的敏感性较低,均较稳定。

2.6 发表偏倚分析结果

在以“总感染率”为结局指标的15项研究中^[2,4-17],以效应量的标准误SE(logRR)作为纵坐标,以各研究的效应量RR的对数值logRR作为横坐标绘制漏斗图,详见图6。由图6可知,数据基本呈对称分布。进一步应用Begg秩相关检验和Egger加权回归模型进行定量分析。结果,经Begg秩相关检验, $P=0.488$;经Egger加权回归模型分析:截距及其95%CI为一0.493(-1.474, -0.488), $P=0.297$ 。由此表明,本研究不存在明显的发表偏倚。

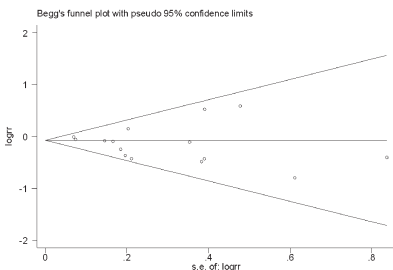


图6 两组总感染率的Begg漏斗图分析

Fig 6 Begg funnel plot of total infection rate in 2 groups

3 讨论

感染、PTDM及高血压是肝移植患者术后常见的并发症,均可引起移植物功能减退、丧失的危险性增加和受体存活率

下降,尤其感染,已成为受体死亡的首要原因。而肝移植术后激素的使用被认为是这些并发症的重要危险因素。近年来随着作用更具选择性的新型免疫抑制剂的出现,使移植后的免疫抑制治疗更为安全、有效,可以更好地预防排斥反应的发生,同时减轻毒副反应。因此,移植术后激素是否被真正需要以及是否能完全避免使用已经成为一个亟需解答的问题^[1-2,18-19]。

本次系统评价结果显示:(1)肝移植术后应用白细胞介素2受体单克隆抗体(Bas、Dac)或ATG(+MMF)代替激素的免疫抑制方案能有效降低患者术后的总感染率,较含激素免疫抑制方案降低了19%,且没有增加患者术后急性排斥反应发生率。(2)不加用激素的免疫抑制方案不仅不能降低患者术后的总感染率,而且还会增加患者术后急性排斥反应发生率,较含激素免疫抑制方案增加了62%。(3)应用无激素免疫抑制方案能有效降低患者PTDM发生率,较含激素免疫抑制方案降低了52%。(4)应用无激素免疫抑制方案能有效降低患者术后高血压发生率,较含激素免疫抑制方案降低了18%。

因此,在不增加急性排斥反应发生的前提下,为减少肝移植患者术后感染和代谢性疾病的发生,建议临床应用的免疫抑制方案为:Tac/CSA(+MMF)+白细胞介素2受体单克隆抗体/ATG。

本研究仍存在一些局限性,如部分纳入研究属低质量研究,有些RCT的样本量较小等,因此尚需更多高质量、大样本、双盲RCT来加以验证。

参考文献

- [1] 鞠卫强.肝移植术后代谢并发症[J].中华肝胆外科杂志,2003,9(5):315.
- [2] Llado L, Xiol X, Figueras J, et al. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study[J]. *J Hepatol*, 2006,44(4):710.
- [3] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL]. [2013-04-01]http://www.Cochrane-handbook.org.
- [4] Benitez CE, Pey IP, Lopez M, et al. ATG-Fresenius treatment and low-dose tacrolimus: results of a randomized controlled trial in liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2010,10(10):2296.
- [5] Margarit C, Bilbao I, Castells L, et al. A prospective randomized trial comparing tacrolimus and steroids with tacrolimus monotherapy in liver transplantation: the impact on recurrence of hepatitis C[J]. *Transplant Int*, 2005,18(12):1336.
- [6] Kato T, Yoshida H, Sadfar K, et al. Steroid-free induction and preemptive antiviral therapy for liver transplant recipients with hepatitis C: a preliminary report from a prospective randomized study[J]. *Transplant Proc*, 2005,37(2):1217.
- [7] Pelletier SJ, Vanderwall K, Debroy MA, et al. Preliminary analysis of early outcomes of a prospective, randomized trial of complete steroid avoidance in liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2005,37(2):1214.
- [8] Filipponi F, Callea F, Salizzoni M, et al. Double-blind comparison of hepatitis C histological recurrence rate in HCV+ liver transplant recipients given basiliximab + steroids or basiliximab + placebo, in addition to cyclosporine and azathioprine[J]. *Transplantation*, 2004,78(10):1488.
- [9] Langrehr JM, Neumann UP, Lang M, et al. First results from a prospective randomized trial comparing steroid-free induction therapy with tacrolimus and MMF versus tacrolimus and steroids in patients after liver transplantation for HCV[J]. *Transplant Proc*, 2002,34(5):1565.
- [10] Tisone G, Angelico M, Palmieri G, et al. A pilot study on the safety and effectiveness of immunosuppression without prednisone after liver Transplantation[J]. *Transplantation*, 1999,67(10):1308.
- [11] Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, et al. A randomized, multicenter study comparing steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant recipients with chronic hepatitis C[J]. *Liver Transplant*, 2011,17(12):1394.
- [12] Reggiani P, Arru M, Regazzi M, et al. A "steroid-free" tacrolimus and low-dose mycophenolate mofetil primary immunosuppression does not prevent early acute rejection after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2005,37(4):1697.
- [13] Lupo L, Panzera P, Tandoi F, et al. Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation: a prospective randomized clinical trial [J]. *Transplantation*, 2008,86(7):925.
- [14] Boillot O, Mayer DA, Boudjema K, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: a large randomized clinical study[J]. *Liver Transplant*, 2005,11(1):61.
- [15] Eason JD, Loss GE, Blazek J, et al. Liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: results of a prospective randomized trial[J]. *Liver Transplant*, 2001,7(8):693.
- [16] Spada M, Petz W, Bertani, et al. A randomized trial of basiliximab induction versus steroid therapy in pediatric liver allograft recipients under tacrolimus immunosuppression[J]. *Am J Transplant*, 2006,6(8):1913.
- [17] Otero A, Varo E, Urbina JO, et al. A prospective randomized open study in liver transplant recipients: daclizumab, mycophenolate mofetil, and tacrolimus versus tacrolimus and steroids[J]. *Liver Transplant*, 2009,15(11):1542.
- [18] 张弋,王炎炎,沈中阳.我院50例肝移植患者术后早期抗感染药应用及合理性分析[J].中国药房,2008,19(8):580.
- [19] 中华医学会.临床诊疗指南:器官移植分册[M].北京:人民卫生出版社,2010:182.
(收稿日期:2013-06-08 修回日期:2013-07-20)