

# 他克莫司和西罗莫司对行肝癌肝移植患者Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞产生及肝癌复发的影响\*

陈国勇, 孙建军, 李彩丽, 陈建斌, 汤高枫, 谢占涛, 赵会博, 季 节, 蒋进发

## Effects of tacrolimus and sirolimus on generation of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation

Chen Guo-yong, Sun Jian-jun, Li Cai-li, Chen Jian-bin, Tang Gao-feng, Xie Zhan-tao, Zhao Hui-bo, Ji Jie, Jiang Jin-fa

### Abstract

**BACKGROUND:** Increasing the generation and function of regulatory T cells has become an effective means of maintaining the immune tolerance of grafts.

**OBJECTIVE:** To study the effects of tacrolimus and sirolimus on generation of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation.

**METHODS:** Forty patients with hepatocellular carcinoma accord to Milan criteria were randomly divided into tacrolimus group and sirolimus group with 20 patients in each group. Peripheral blood of patients was extracted monthly during the 2-12 months after transplantation for detection of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. Color doppler ultrasound and the peripheral blood alpha-fetoprotein detection were performed. Liver biopsy was performed to observe the rejection and recurrence.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Flow cytometry results showed that positive rate of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in the sirolimus group was significantly increased compared with the tacrolimus group ( $P < 0.05$ ). Liver biopsy showed no significant difference in rejection between the two groups ( $P > 0.05$ ). The hepatocellular carcinoma recurrence rate in the sirolimus group was obviously lower than the tacrolimus group by color doppler ultrasound, peripheral blood alpha-fetoprotein detection and liver biopsy (operation) ( $P < 0.05$ ). It is suggested that sirolimus is superior to tacrolimus in inhibiting recurrence of liver transplantation, and the rejection of sirolimus does not increase compared with tacrolimus, or even has better results in immunological tolerance.

People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Chen Guo-yong, Associate chief physician, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, Henan Province, China andydapao@163.com

Correspondence to: Sun Jian-jun, Master, Associate chief physician, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, Henan Province, China sunjijandy@sohu.com

Supported by: Science and Technology Program of Henan Province, No. 092102310347\*

Received: 2011-09-13 Accepted: 2011-11-25

郑州人民医院, 河南省郑州市 450003

陈国勇, 男, 1971年生, 河南省郑州市人, 汉族, 1996年河南医科大学毕业, 副主任医师, 主要从事肝胆疾病的外科治疗及肝移植的研究。andydapao@163.com

通讯作者: 孙建军, 硕士, 副主任医师, 郑州人民医院, 河南省郑州市 450003 sunjijandy@sohu.com

中图分类号: R617  
文献标识码: A  
文章编号: 1673-8225 (2011)53-09881-04

收稿日期: 2011-09-13  
修回日期: 2011-11-25  
(20110913016/WLM -L)

Chen GY, Sun JJ, Li CL, Chen JB, Tang GF, Xie ZT, Zhao HB, Ji J, Jiang JF. Effects of tacrolimus and sirolimus on generation of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(53): 9881-9884. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 通过促进调节性T细胞的产生及增强其功能的发挥已成为维持移植免疫耐受的有效手段。

**目的:** 探讨他克莫司和西罗莫司对行肝移植的肝癌患者Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞产生及肝癌复发的影响。

**方法:** 纳入符合米兰标准的肝癌肝移植患者40例, 随机分为西罗莫司组和他克莫司组, 每组20例, 移植后第2~12个月间每月抽取受试者外周血检测Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞, 并行彩超和外周血检测甲胎蛋白, 必要时肝穿刺活检观察排斥反应及肿瘤的复发情况。

**结果与结论:** 流式细胞仪检测结果显示, 西罗莫司组外周血Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞阳性率明显高于他克莫司组( $P < 0.05$ ), 移植肝穿刺活检证实西罗莫司组排斥反应与他克莫司组差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 而移植肝彩超、外周血甲胎蛋白检测及移植肝穿刺活检或手术亦证实肝癌复发率方面西罗莫司组明显低于他克莫司组( $P < 0.05$ )。说明西罗莫司在肝癌肝移植中对肿瘤复发的抑制作用方面优于他克莫司, 且排斥反应较他克莫司并未增加, 甚至有更好的免疫耐受效果。

**关键词:** 西罗莫司; 他克莫司; 肝癌肝移植; 肝癌复发; Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞

doi: 10.3969/j.issn.1673-8225.2011.53.001

陈国勇, 孙建军, 李彩丽, 陈建斌, 汤高枫, 谢占涛, 赵会博, 季节, 蒋进发. 他克莫司和西罗莫司对行肝癌肝移植患者Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞产生及肝癌复发的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(53): 9881-9884. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

移植排斥反应是器官移植后的常见并发症。随着对新型免疫细胞亚群如调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)在控制移植排斥中的作用以及新型免疫抑制剂对不同细胞亚群作用的进一步了解, 尤以Foxp3<sup>+</sup>Treg最为重要, 如何更有效地使用免疫抑制剂并减少剂量以及实施个体化的免疫抑制治疗、有效地通过机体自身的负向免疫调控作用来维持免疫稳定以有利

于诱导免疫耐受、延长移植物存活期, 成为一个重要的问题, 此外, 器官移植后肿瘤的发生及复发也是影响移植患者长期存活的因素之一。因此, 通过促进Treg的产生及增强其功能的发挥已成为维持移植免疫耐受的有效手段, 并通过调整免疫抑制剂减少甚至避免恶性肿瘤的发生和复发尤为重要<sup>[1-8]</sup>。

课题拟研究肝癌肝移植患者在移植后早期采用他克莫司+吗替麦考酚酯钠+醋酸泼尼松方案, 4周后分为采用他克莫司+吗替麦考酚酯钠+醋酸泼尼松方案组以及西罗莫司+吗替麦考酚酯

钠+醋酸泼尼松方案组, 并于治疗不同时间抽取外周血, 分别检测 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞数量, 探讨他克莫司和西罗莫司在肝癌肝移植患者中使用后对 Treg 细胞产生的影响, 并应用移植肝彩超及甲胎蛋白监测肝癌复发, 必要时肝穿刺活检或手术证实排斥反应及肿瘤的复发, 为肝癌肝移植患者寻找更有效的免疫抑制方案以及降低肿瘤复发率提供实验依据。

## 1 对象和方法

**设计:** 回顾性病例分析。

**时间和地点:** 于2009-08/2010-08在郑州人民医院完成。

**对象:** 纳入2009-08/2010-08在郑州人民医院和上海长征医院肝胆外科行肝移植的肝癌患者。

**诊断标准:** 符合米兰标准的肝癌肝移植患者<sup>[8]</sup>, 单个肿瘤, 直径≤5 cm, 或瘤灶数目≤3个, 每个直径≤3 cm。

**纳入标准:** 肝癌肝移植患者, 无移植禁忌证, 签署知情同意书的患者。

**排除标准:** 移植过程中发现门静脉癌栓及腹腔转移者。

共纳入符合要求患者40例, 年龄27~62岁, 男29例, 女11例, 按随机数法分为西罗莫司组和他克莫司组, 每组20例, 分组根据患者调整免疫抑制剂情况及患者意愿。

**药物:**

药物	来源
他克莫司胶囊	杭州中美华东制药有限公司
吗替麦考酚酯钠	罗氏制药
甲基泼尼松	浙江仙居制药

**方法:**

**免疫抑制方案:** 西罗莫司组移植后4周内采用他克莫司+吗替麦考酚酯钠+醋酸泼尼松方案, 4周后改用西罗莫司+吗替麦考酚酯钠+醋酸泼尼松方案; 他克莫司组一直采用他克莫司+吗替麦考酚酯钠+醋酸泼尼松方案。其中, 他克莫司血药浓度移植后1~3个月维持在8~10 μg/L, 3~6个月维持在6~8 μg/L, 6个月以上维持在5.0~6.0 μg/L; 西罗莫司血药浓度维持在5~10 μg/L; 肝移植应用吗替麦考酚酯钠量较小为500 mg, 6个月后停药, 只用他克莫司或西罗莫司一种; 移植后第1, 2天甲基泼尼松500 mg静滴, 移植后第3天改为240 mg静滴, 以后每天减量40 mg, 七八天后改为泼尼松5 mg/d口服, 1个月后撤药。

**移植后观察和实验室检查:** 移植后2~12个月, 每月抽取外周血, 应用流式细胞仪检测 Foxp3<sup>+</sup>T 细胞; 移植肝彩超、外周血检测甲胎蛋白(经彩超检查发现低回声病灶, 甲胎蛋白≥200 μg/L为阳性)及移植肝穿刺活检或手术证实肝癌复发情况。

**主要观察指标:** 两组患者 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞阳性率、移植排斥反应及肝癌复发率。

**统计学分析:** 采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计学处理, 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较用重复测量的方差分析法; Kaplan-Meier 法计算累积和无瘤生存率, Log-rank 检验和 Cox 回归模型分别进行预后单、多因素分析。P < 0.05 为差异有显著性意义。

## 2 结果

**2.1 研究对象数量分析** 实验共纳入20例受试者, 均进入结果分析。

**2.2 基线资料** 纳入的两组患者在人口统计学及移植配型差异均无显著性意义(P > 0.05), 见表1。

表1 纳入的两组患者的基线资料  
Table 1 Baseline information of the involved patients

Item	Sirolimus group (n=20)	Tacrolimus group (n=20)	P
Gender (male/female, n)	12/8	17/3	0.077
Age ( $\bar{x} \pm s$ , yr)	41±5	38±7	0.127
Transplant matching	Same blood type	Same blood type	

**2.3 受试者外周血 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞检测结果** 见表2。

表2 肝移植后患者外周血 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞阳性率  
Table 2 Positive rates of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in peripheral blood of patients after liver transplantation in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , %)

Time after transplantation (mon)	Sirolimus group (n=20)	Tacrolimus group (n=20)
2	50±3	41±2 <sup>a</sup>
3	63±4	36±3 <sup>a</sup>
4	59±3	33±3 <sup>a</sup>
5	72±5	45±2 <sup>a</sup>
6	75±4	55±4 <sup>a</sup>
7	58±4	43±3 <sup>a</sup>
8	57±4	34±2 <sup>a</sup>
9	66±4	39±4 <sup>a</sup>
10	59±3	37±3 <sup>a</sup>
11	55±5	34±4 <sup>a</sup>
12	73±5	59±4 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P < 0.05, vs. sirolimus group

由表2可见, 西罗莫司组外周血 Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 细胞阳性率明显高于他克莫司组(P < 0.05)。

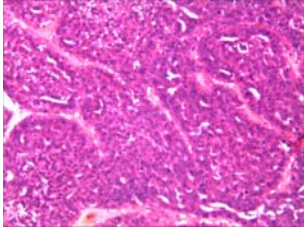
**2.4 肝移植后两组患者的肿瘤复发率** 见表3。

表3 两组患者肿瘤1年复发情况  
Table 3 Hepatocellular carcinoma (HCC) recurrence rate of patients in the two groups

Group	n	Positive of HCC	Negative of HCC	Positive rate
Tacrolimus	20	8	12	40% <sup>a</sup>
Sirolimus	20	2	18	10%

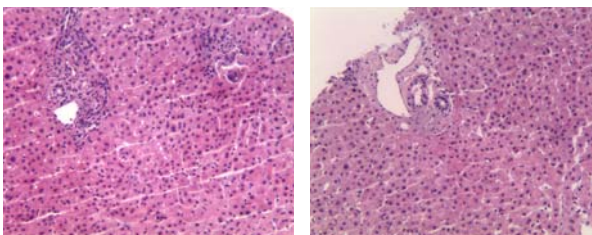
<sup>a</sup>P < 0.05, vs. sirolimus group

经彩超检查发现低回声病灶, 甲胎蛋白 $\geq 200 \mu\text{g/L}$ , 后经肝穿刺活检或手术证实为肝癌复发, 见图1。移植肝彩超、外周血甲胎蛋白检测及移植肝穿刺活检或手术证实肝癌复发率方面西罗莫司组明显低于他克莫司组( $P < 0.05$ )。



**Figure 1** Pathological changes of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation (Hematoxylin-eosin staining,  $\times 20$ )  
图1 肝移植后肝癌复发的病理学改变(苏木精-伊红染色,  $\times 20$ )

**2.5 肝移植后两组患者的移植排斥反应** 肝穿刺活检发现, 西罗莫司组排斥反应与他克莫司组差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见图2。



**Figure 2** Liver biopsy showed no obvious rejection in the two groups (Hematoxylin-eosin staining,  $\times 20$ )  
图2 肝穿刺活检发现两组均未见明显的排斥反应(苏木精-伊红染色,  $\times 20$ )

### 3 讨论

目前, 临床上常用的一线免疫抑制剂以环孢素、他克莫司以及糖皮质激素最为广泛, 但他克莫司已被证实其不但具有移植效应性T细胞的作用, 也具有强烈的抑制Treg细胞的作用, 不利于免疫耐受的形成。西罗莫司是现有的唯一可以替代钙调磷酸酶抑制剂的药物<sup>[5-12]</sup>。西罗莫司具有相对较低肾毒性, 并且不易诱导肿瘤复发, 甚至对肿瘤有抑制作用。这两个重要的优势使其可能越来越多的应用于肝癌肝移植患者的长期免疫抑制治疗之中。西罗莫司可特异性结合细胞内的mTOR分子, 抑制细胞的增殖, 具有较强的免疫抑制作用<sup>[13-19]</sup>。西罗莫司与他克莫司等抑制剂的作用机制不同, 且无肾毒性。近年来, 越来越多的动物和体外研究显示, 西罗莫司西罗莫司不仅具有抑制效应T细胞的作用, 而且, 还可促进Treg的产生<sup>[18-23]</sup>, 这对于诱导机体的免疫耐受

具有重要的意义。

研究采用流式细胞仪检测外周血Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞阳性率发现, 西罗莫司组明显高于他克莫司组, 显示西罗莫司在诱导免疫耐受方面较他克莫司更有优势, 移植肝穿刺活检亦证实西罗莫司组排斥反应较他克莫司组并未增加。而在肝癌肝移植肿瘤复发率中他克莫司组有4例复发, 明显高于西罗莫司组的仅1例复发(均肝穿刺活检证实), 显示在肝癌肝移植中应用西罗莫司作为免疫抑制方案较他克莫司更具优越性。

西罗莫司与他克莫司虽然有相似的分子结构, 但是其作用机制与钙神经素抑制剂不同。西罗莫司可抑制白细胞介素2受体后信号传递, 阻断T细胞增殖循环中G<sub>1</sub>期向S期的发展, 还可抑制Ca<sup>2+</sup>依赖性和Ca<sup>2+</sup>非依赖性、白细胞介素2介导的和非白细胞介素2介导的T细胞及B细胞活化, 对其他非免疫细胞也有抑制作用<sup>[24-29]</sup>。除此之外, 西罗莫司尚可抑制B细胞产生IgA, IgM和IgG等免疫球蛋白<sup>[29-32]</sup>。两组中移植后早期的排斥反应均轻微, 且在肝移植中早期的排斥反应对移植物和患者的长期存活没有影响。肝癌属于实体肿瘤, 而实体瘤的生长和转移与血管生成密切相关, 西罗莫司可抑制肿瘤血管生成可作为控制肿瘤的重要手段, 这也是因为移植后4周才改为西罗莫司的原因(因其对刀口生长不利)。这种作用可能与抑制血管内皮细胞增殖与迁移, 减少促血管生成因子释放及促进肿瘤血管血栓形成等有关<sup>[22-28, 32]</sup>。还有研究表明西罗莫司能有效地抑制肝癌细胞HepG-2的增殖, 并且能降低细胞的侵袭能力。

研究通过西罗莫司和他克莫司的应用对于肝癌肝移植患者的免疫耐受及肿瘤复发的影响, 其结果表明西罗莫司在肝癌肝移植中排斥反应较他克莫司并未增加, 甚至有更好的免疫耐受结果, 而其对肿瘤复发的抑制作用方面明显优于他克莫司。当然, 由于研究时间较短, 入选研究例数较少, 且有报道西罗莫司在肝移植应用时有高发肝动脉血栓形成及发生诱导性肺炎等, 因此是否所有肝癌肝移植患者均需移植后早期即进行他克莫司向西罗莫司的转换仍需进一步研究。

### 4 参考文献

- [1] Xiao YS, Tang ZY, Fan J, et al. Interferon-alpha 2a upregulated thymidine phosphorylase and enhanced antitumor effect of capecitabine on hepatocellular carcinoma in nude mice. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(9):546-550.
- [2] Ma ZL, Zhang TL, Wang K, et al. *Zhongguo Weichuang Waikexue*. 2004;5:438-439.  
马朝来, 张同琳, 王坤, 等. 他克莫司预处理下骨髓移植诱导同种异体小鼠皮肤移植耐受的实验研究[J]. *中国微创外科杂志*. 2004;5: 438-439.
- [3] Jiao HC. *Guoji Mianyixue Zazhi*. 2007;30(2):91-95.  
焦海春. Foxp3的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*. 2007;30(2):91-95.
- [4] Xie SS. *Shanghai Mianyixue Zazhi*. 2001;21(1):1-3.  
谢蜀生. 血细胞嵌合体与移植耐受[J]. *上海免疫学杂志*. 2001;21(1): 1-3.
- [5] Sehgal SN. Rapamune (Rapa, Rapamycin, Rapamycin): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem*. 2006;39(5):484-489.



- [6] Fung J, Kelly D, Kadry Z, et al. Immunosuppression in liver transplantation: beyond calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2005;11(3):267-280.
- [7] Li CX, Hou GH, Song J, et al. Shandong Daxue Xuebao. 2006; 44(8): 760-765.  
李春霞,侯桂华,宋静,等.黄芪在同种移植排斥中对CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T细胞及Foxp3的影响[J].山东大学学报,2006,44(8):760-765.
- [8] Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, et al. Impact of Rapamycin on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1834-1842.
- [9] Zhang H, Chua KS, Guimond M, et al. Lymphopenia and interleukin-2 therapy alter homeostasis of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nat Med.* 2005;11(11):1238-1243.
- [10] Zhou J, Fan J, Wang Z, et al. Conversion to Rapamycin immunosuppression in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma: report of an initial experience. *World J Gastroenterol.* 2006;12(19):3114-3118.
- [11] Soliman GA. The mammalian target of Rapamycin signaling network and gene regulation. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(3): 317-323.
- [12] Hoffmann P, Ermann J, Edinger M, et al. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med.* 2002;196(3):389-399.
- [13] Battaglia M, Stabili A, Roncarolo MG. Rapamycin selectively expands CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Blood.* 2005;105(15):4743-4748.
- [14] Hou GH, Han JK, Yu M, et al. *Zhonghua He Yixue Zazhi.* 2004; 24(1):49-51.  
侯桂华,韩建奎,于敏,等.125I-抗MIFMcAb体内检测同种移植排斥过程中MIF产生和分布的研究[J].中华核医学杂志,2004,24(1):49-51.
- [15] Yu Z, Xing FY, Zeng YY. *Xibao yu Fenzi Mianyixue Zazhi.* 2005; 21(6):798-800.  
于哲,邢飞跃,曾耀英.Jagged1(CD339)诱导调节性T细胞分化,成熟及介导免疫耐受[J].细胞与分子免疫学杂志,2005,21(6):798-800.
- [16] He YF, Fan J, Zhou J, et al. *Zhonghua Yixue Zazhi.* 2006;86(18): 1232-1235.  
贺轶峰,樊嘉,周俭,等.影响肝癌肝移植预后的高危因素分析及诊治经验[J].中华医学杂志,2006,86(18):1232-1235.
- [17] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cells development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003; 299(5609):1057-1061.
- [18] Li YM. *Linchuang Waike Zazhi.* 2006;14(6):335-336.  
李玉民.肝癌肝移植移植后复发的危险因素及预防[J].临床外科杂志,2006,14(6):335-336.
- [19] Yu L, Zhou J, Fan J. *Zhonghua Shiyian Waike Zazhi.* 2009;26(5): 676-678.  
於雷,周俭,樊嘉.肝癌肝移植移植后转移复发分子预测的研究进展[J].中华实验外科杂志,2009,26(5):676-678.
- [20] Bai DS, Dai Z, Zhou J, et al. Capn4 overexpression underlies tumor invasion and metastasis after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009;49(2):460-470.
- [21] Fan J, Yang GS, Fu ZR, et al. Liver transplantation outcomes in 1,078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China. *Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135(10):1403-1412.
- [22] Xue F, Zhang J, Han L, et al. Immune cell functional assay in monitoring of adult liver transplantation recipients with infection. *Transplantation.* 2010;89(5):620-626.
- [23] Mendler M, Kwok H, Franco E, et al. Monitoring peripheral blood CD4+ adenosine triphosphate activity in a liver transplant cohort: insight into the interplay between hepatitis C virus infection and cellular immunity. *Liver Transpl.* 2008;14(9):1313-1322.
- [24] Fan J, Xu Y. *Linchuang Waike Zazhi.* 2008;16(9):589-590.  
樊嘉,徐洪.肝癌肝移植移植后复发机制及其防治[J].临床外科杂志,2008,16(9):589-590.
- [25] Cabrera R, Ararat M, Soldevila-Pico C, et al. Using an immune functional assay to differentiate acute cellular rejection from recurrent hepatitis C in liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2009;15(2):216-222.
- [26] Millán O, Sánchez-Fueyo A, Rimola A, et al. Is the intracellular ATP concentration of CD4<sup>+</sup> T-Cells a predictive biomarker of immune status in stable transplant recipients? *Transplantation.* 2009;88(3 Suppl):S78-84.
- [27] Wang Z, Fan J, Zhou J, et al. *Zhonghua Xiaohua Waike Zazhi.* 2008;7(4):268-270.  
王征,樊嘉,周俭,等.超出 Milan 标准肝癌肝移植患者移植后预防性化疗对患者存活和肿瘤复发率的影响[J].中华消化外科杂志,2008,7(4):268-270.
- [28] Lan Z, Chen ZS, Zeng FJ, et al. *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi.* 2006;27(8):481-484.  
兰竹,陈知水,曾凡军,等.超出米兰标准的原发性肝癌肝移植移植后化疗对患者存活和肿瘤复发率的影响[J].中华器官移植杂志,2006, 27(8):481-484.
- [29] Zhou J, Fan J, Wu ZQ, et al. Liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma at the Liver Cancer Institute of Fudan University, China. *Chin Med J.* 2005;118(8):654-659.
- [30] Wang Z, Zhou J, Fan J, et al. Rapamycin inhibits the growth and metastatic progression of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(5):715-722.
- [31] di Benedetto F, di Sandro S, de Ruvo N, et al. Rapamycin monotherapy in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007; 39(6):1930-1932.
- [32] Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Rapamycin based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14(5):633-638.

来自本文课题的更多信息--

**基金资助:** 豫科计(2009)1号(编号: 092102310347),  
**课题名称:** 他克莫司和西罗莫司对肝癌肝移植患者 Foxp3<sup>+</sup>  
**Treg 产生的影响及其防治排斥反应的效果研究。**

**作者贡献:** 所有参与实验的设计与实施, 第一作者对文章负责。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理批准:** 研究征得了受试者的知情同意, 符合《医疗机构管理条例》的相关要求。



SCI 收录的心血管类期刊介绍: 本刊发展部

英文刊名: Bone Marrow Transplantation  
中文刊名: 《骨髓移植》  
ISSN: 0268-3369  
影响因子: 2.998  
出版周期: 月刊  
出版数据: 195 篇/年  
创刊年份: 1986 年  
出版单位(或出版地): NATURE PUBLISHING GROUP  
期刊网址: <http://www.nature.com/bmt/index.html>  
主编: J M Goldman, UK  
投稿平台: <http://mts-bmt.nature.com/cgi-bin/main.plex>  
收录数据库: BIOBASE/Current Awareness in Biological Sciences; BIOSIS; Current Contents/Clinical Medicine; Current Contents/Life Sciences; EMBASE/Excerpta Medica; MEDLINE/Index Medicus; Reference Update; Research Alert; Science Citation Index; SciSearch; SIIC Data Bases; UK Health Centre Index.  
栏目: 研究原著, 专题论丛, 经典回顾, 报告等。

英文简介: Bone Marrow Transplantation publishes high quality, peer reviewed original research that addresses all aspects of basic biology and clinical use of haemopoietic stem cell transplantation.

The broad scope of the journal thus encompasses topics such as stem cell biology, e.g., kinetics and cytokine control, transplantation immunology e.g., HLA and matching techniques, translational research, and clinical results of specific transplant protocols. Bone Marrow Transplantation publishes 12 issues a year.

中文简介:  
《骨髓移植》杂志出版高质量的同行评审的关于基本生物学及造血干细胞移植临床应用的各个方面研究。这本期刊的范围广泛, 包括干细胞生物学等课题, 如动力学和细胞因子的控制, 移植免疫, HLA 与匹配技术, 移植研究以及具体移植物的临床结果。