论著

文章编号:1000-5404(2008)07-0644-03

肾移植术后雷帕霉素初始治疗疗效的初步分析

刘 宏,赵洪雯,李 敛,余荣杰,吴雄飞 (第三军医大学西南医院肾科,重庆 400038)

摘 要:目的 观察ATG+雷帕霉素初始治疗对肾移植的疗效和安全性。方法 选取我院2006年3月至2007年7月收治的同种异体肾移植患者38例,其中雷帕霉素组18例,对照组20例。雷帕霉素组采用即复宁术前、术后24 h各50 mg诱导,术后3 d雷帕霉素+骁悉+激素初始治疗;对照组采用硫唑嘌呤诱导,术后采用激素+环孢素(或普乐可复)+骁悉三联免疫抑制治疗,观察两组患者术后肝功能、血肌酐、血脂、C反应蛋白、血色素及术后并发症发生。结果 术后3周两组患者肝功能、血肌酐、C反应蛋白、血色素指标无明显差异,雷帕霉素组血肌酐恢复正常时间显著早于对照组,血甘油三酯、胆固醇显著高于对照组;雷帕霉素组出现切口愈合延迟2例(2/18),血小板减少1例(1/18),对照组出现急性排斥反应3例(3/20),移植肾功能迟延恢复4例(4/20)。结论 ATG诱导+雷帕霉素用于肾移植后的初始治疗可显著减少移植后急性排斥和移植肾功能迟延恢复的发生率,安全性较好。

关键词:抗胸腺淋巴细胞免疫球蛋白;雷帕霉素;肾移植

中图法分类号:R392.8;R699.2;R979.5 文献标识码:A

Initial use of rapamycin after kidney transplantation

LIU Hong, ZHAO Hong-wen, LI Lian, YU Rong-jie, WU Xiong-fei (Department of Kidney, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effects and safety of initial use of antithymocyte globulin (ATG) and rapamycin during the early stage after kidney transplantation. Methods Thirty-eight patients were enrolled during 2006 to 2007, 18 in rapamycin group and 20 in control group. In rapamycin group, 50 mg ATG was used 24 h before and 24 h after kidney transplantation, and triple immunosuppressive therapy (rapamycin + MMF + steroid) was applied 3 d after the operation; Control group was induced by azathioprine, and treated by triple immunosuppressive therapy [steroid + cyclosporine (or Prograf) + MMF]. Liver function, serum creatinine, blood lipid, C reactive protein, and Hb were measured and the postoperative complications were observed. Results There was no significant difference in liver function, serum creatinine, C reactive protein, Hb level between 2 groups 3 weeks after kidney transplantation. Serum creatinine decreased more rapidly in rapamycin group, while triglyceride and cholesterol increased. In rapamycin group, delayed wound healing occurred in 2 patients and thrombocytopenia in 1 patient. In contrast, acute rejection occurred in 3 patients and delayed graft function was found in 4 patients in control group. Conclusion ATG induction and initial use of rapamycin is safe and can obviously decrease the incidence of acute rejection and delayed graft function after kidney transplantation.

Key words: antithymocyte globulin; rapamycin; kidney transplantation

移植免疫耐受是肾移植乃至器官移植的理想状态和最终目标。近年来的研究表明:①受者接受抗原刺激时抗原特异性杀伤T细胞与调节T细胞间的力量对比是决定移植物走向排斥或耐受的主要因素[1];②不同免疫抑制剂对杀伤性T细胞和调节T细胞有不同的作用[2-5];③现有的以CNI制剂为主体的传统免疫抑制方案无法有效诱导免疫耐受的出现[6]。因而,有必要探索新的有利于调节T细胞生成和免疫耐受形成的肾移植免疫耐受方案,并对其疗效和安全性进行评价。已有研究表明,抗胸腺淋巴细胞免疫球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)、雷帕霉素、骁悉均有一定的诱导调节T细胞生成和抑制杀伤性T细胞的作

基金项目:重庆市自然科学基金(CSTC2006BB5066)
Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2006BB5066)

作者简介:刘 宏,男,湖北省襄樊市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事急性肾衰及肾移植方面的研究,发表论文20余篇。电话:(023)68754210, E-mail:lhzhm12@yahoo.com.cn

收稿日期:2007-09-20 修回日期:2007-12-20

用,从而在一定程度上诱导耐受的形成。在此研究基础上,本研究设计采用 ATG 诱导联合以雷帕霉素为主的免疫抑制方案用于肾移植后的初始治疗,取得较好效果,报告如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料

选取我院 2006 年 3 月至 2007 年 7 月收治的同种异体尸体肾移植患者 38 例,其中男性 22 例,女性 16 例,年龄 29 ~ 48 岁,平均 33.74 岁,随机分为雷帕霉素组和对照组,其中雷帕霉素组 18 例,对照组 20 例。雷帕霉素组采用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(即复宁)术前、术后 24 h 各 50 mg 诱导治疗,术后 3 d 采用激素 + 骁悉 + 雷帕霉素进行初始治疗,雷帕霉素服用前 2 d 剂量 4 ~ 5 mg/d,后改为 3 ~ 4 mg/d,维持其谷值浓度 8 ~ 12 ng/ml,口服骁悉 1.5 g/d,强的松由 80 mg/d 每天减量 10 mg 至 30 mg 维持;对照组采用硫唑嘌呤诱导,于术前晚及术晨口服硫唑嘌呤 100 mg,术后采用激素 + 环孢素 + 骁悉三联免疫抑制治疗。术后 3 ~ 4 d 开始口服环孢素 4 ~ 8 mg · kg^{-1} · d^{-1},术后 5 d 按环孢素谷值浓度 150 ~ 250 ng/ml 调整剂量,骁悉及强的松剂量同雷帕霉素组。两组患者均于术中常规静滴甲基强的松龙 1.0 g,术后 3 ~ 5 d 静脉滴注甲基强的松龙 500 mg/d。

1.2　化验检查指标

肾移植术前、术后 1、3、5、7、14、21 d 分别抽血检测血常规、血肌酐、C 反应蛋白;术前及术后 3 d、1、2、3 周抽血检测肝功、血脂。

1.3　术后并发症

观察术后 3 周内患者体温、血压、尿量、切口愈合情况,发现并及时处理可能的术后并发症。

1.4　统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 进行单因素方差分析和 t 检验。

2　结果

2.1　一般资料

两组患者在术前群体反应 PRA 水平、供受者间 CDC、HLA 配型、供受者年龄、性别分布方面均无显著差异。2 例患者术前检查为乙肝“小三阳”,病毒拷贝 $10^3 \sim 10^4$,肝功检测正常,术前、术后予贺普丁 100 mg/d 治疗,术后 1 个月肝功能未见明显异常。

2.2　不同用药方案对肾移植术后肝、肾功能、血脂、C 反应蛋白及血常规影响

术后 3 周两组患者肝功、血肌酐、血红蛋白、血白细胞、C 反应蛋白无显著差异;雷帕霉素组血甘油三酯、胆固醇显著高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.3　血肌酐稳定时间

虽两组患者术后 1 个月血肌酐水平无显著差异($P > 0.05$),但雷帕霉素组血肌酐恢复正常时间短于对照组($P < 0.05$,$P < 0.01$),见表 2。

2.4　术后并发症

雷帕霉素组出现切口愈合延迟 2 例(2/18),经暂时停用雷帕霉素后切口延期愈合;血小板减少 1 例(1/18),经加用 IL-11 针 25 μg 皮下注射治疗 1 周后恢复。对照组出现急性排斥反应 3 例(3/20),经甲基强的松龙冲击治疗后缓解,移植肾功能迟延恢复 4 例(4/20)($P < 0.05$),经透析等待及低剂量免疫抑制剂维持治疗肾功能均获恢复,恢复时间:7 ~ 18 d;两组患者术后 1 个月内均未发生明显的特异及非特异感染。

3　讨论

自环孢素使用以来,随着新型免疫抑制剂的不断出现和在临床上的广泛使用,肾移植的短期存活率显著提高,长期存活也有一定改善,肾移植已经成为临床治疗终末期肾功能衰竭的常规治疗手段。但是,急性排斥反应、移植肾功能延迟恢复、慢性移植肾病、非特异性免疫抑制剂使用引起的毒副作用仍是目前阻碍肾移植存活率和移植受者生活质量提高的主要障碍。因而,探索具有免疫耐受诱导作用的新型免疫抑制方案有着重要的临床价值。

现代免疫学观点认为,移植受者接触同种异体抗原后的免疫反应依赖于细胞毒性和调节 T 细胞间的动态平衡[7],如抗原特异性调节 T 细胞占优势,则可诱导机体对移植抗原产生免疫耐受。研究表明,不同免疫抑制剂对效应 T 细胞和调节 T 细胞的增殖和活性具有不同的影响。如环孢素等 CNI 制剂可阻断活化介导的T细胞死亡(AICD),抑制Tregs功能,对耐

表 1　肾移植术后 3 周实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cr(μmol/L)	Glu(mmol/L)	Hb(g/L)	WBC(10^9/L)	CRP(mg/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TG(mmol/L)	Ch(mmol/L)
对照组	20	90.15 ± 27.21	4.95 ± 1.22	9.23 ± 3.72	7.25 ± 2.48	8.29 ± 3.36	26.87 ± 6.91	38.72 ± 6.65	1.23 ± 0.31	4.56 ± 0.74
雷帕霉素组	18	79.37 ± 16.74	4.46 ± 0.48	10.78 ± 2.65	6.58 ± 2.34	6.23 ± 3.41	22.73 ± 5.68	33.62 ± 6.85	3.28 ± 0.77[a]	5.78 ± 1.42[a]

a:$P < 0.05$,与对照组比较

表 2　肾移植术后不同时相点血肌酐改变(μmol/L,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前	术后					
			1 d	3 d	5 d	7 d	14 d	21 d
对照组	20	698.36 ± 186.77	575.26 ± 129.26	123.78 ± 56.88	102.85 ± 35.26	95.78 ± 32.74	93.33 ± 32.41	90.15 ± 27.21
雷帕霉素组	18	739.86 ± 231.64	421.73 ± 133.22	82.38 ± 38.69[a]	75.52 ± 22.85[a]	71.23 ± 15.26[a]	82.75 ± 20.12	79.37 ± 16.74

a:$P < 0.05$, b:$P < 0.01$,与对照组比较

受的形成不利[4]，而雷帕霉素的作用则与之相反。因而，采用不同的免疫抑制方案对免疫耐受的形成会产生不同的作用。另一方面，移植肾功能延迟恢复的发生也与免疫性的损伤密切相关[6]。良好的免疫抑制方案有利于充分控制排斥反应，诱导免疫耐受，减少移植肾功能延迟恢复出现的可能，进一步提高移植受者的围手术期成功率。这些基础研究成果使临床探索新型免疫抑制方案成为可能。

研究表明，ATG、雷帕霉素、骁悉均有诱导免疫耐受的作用，但其作用机制不同。ATG 对免疫系统有多重作用：①通过补体依赖的细胞溶解、T 细胞活化和凋亡使血液及外周淋巴组织中的 T 细胞耗竭；②调节细胞表面介导白细胞/内皮细胞相互作用的黏附分子；③诱导 B 细胞谱系的凋亡；④与树突状细胞功能基团进行相互作用；⑤诱导调节 T 细胞和自然杀伤 T 细胞生成。由此对免疫系统产生多方面的作用。可减少移植排斥促进免疫耐受[8]；雷帕霉素对移植受者免疫系统有独特作用：体外培养的 $CD4^+CD25^+$ Tregs 在雷帕霉素作用下较环孢素有更强的免疫抑制能力，可抑制已发生的同种免疫反应[3]。雷帕霉素一方面可导致 Tregs 的扩增，另一方面可导致 $CD4^+CD25^-$ T 细胞的增生阻断，并诱导其凋亡[9]。在分子水平，雷帕霉素与特异性的细胞内靶点（mammalian target of rapamycin，mTOR）结合发挥免疫抑制作用，当抗原识别是在 mTOR 活化时发生则导致免疫排斥反应，当识别是在 mTOR 抑制时发生则导致活化的 T 细胞无能。因而，mTOR 在决定抗原识别的效应阶段中起决定性作用[10]；骁悉可通过抑制树突状细胞的成熟和功能导致移植后供体特异性耐受的发生[11]。在本研究中，我们将上述 3 种具有免疫耐受诱导作用的免疫抑制剂共同使用，形成新的免疫抑制方案，观察其疗效和安全性。初步的结果表明，这一免疫抑制剂方案可显著减少肾移植术后围手术期急性排斥反应和移植肾功能延迟恢复的可能。雷帕霉素组肾移植术后血肌酐水平恢复正常时间显著短于对照组。我们认为，本研究方案的优势在于：3 种药物均无明显的肝、肾毒性，对移植肾功能的早期恢复有利；ATG 的强大免疫抑制作用可有效避免抑制早期的急性排斥反应，与雷帕霉素及骁悉形成作用互补；3 种药物的致耐受作用有利于移植受者早期形成对移植物的免疫耐受，其远期临床疗效有待于进一步观察。

通过我们对这一免疫抑制方案的初始应用观察表明，其围手术期药物毒副反应及术后并发症发生率并不高于对照组，使用安全性较好。术前 ATG 诱导治疗并不增加术后早期感染发生率，且由于采用雷帕霉素替代 CNI 制剂，有效防止了术后早期较高的 CNI 浓度引起的药物中毒可能，术后血肌酐水平更加平稳。实验组的总体术后并发症发生率少于对照组。目前，由于雷帕霉素显著的抗增殖活性对切口愈合的潜在影响及其相对较弱的免疫抑制活性，临床目前多不把其用于移植后早期。另一方面，雷帕霉素无明显肝肾毒性，对移植肾纤维化有对抗作用，因而多用于慢性移植肾病的治疗中替代以 CNI 为主的免疫抑制方案。我们的结果表明，通过移植术中精细化操作，严密止血、结扎，注意缝合技术，肾移植术后雷帕霉素的初始化使用并不造成广泛的切口愈合障碍。对已出现的切口愈合问题，通过暂时停用雷帕霉素，切口可在短期内正常愈合。另一方面，高剂量雷帕霉素使用引起的血脂增高经他汀类药物治疗可有效控制，且随着后期雷帕霉素剂量的减少，高血脂可自然缓解。

参考文献：

[1] Zheng X X, Sanchez-Fueyo A, Sho M, *et al*. Favorably tipping the balance between cytopathic and regulatory T cells to create transplantation tolerance[J]. Immunity, 2003, 19(4): 503 – 514.

[2] Lopez M, Clarkson M R, Albin M, *et al*. A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ regulatory T cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2844 – 2853.

[3] Coenen J J, Koenen H J, van-Rijssen E, *et al*. Rapamycin, and not cyclosporin A, preserves the highly suppressive CD27 + subset of human $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells[J]. Blood, 2006, 107(3): 1018 – 1023.

[4] Zeiser R, Nguyen V H, Beilhack A, *et al*. Inhibition of $CD4^+CD25^+$ regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production[J]. Blood, 2006, 108(1): 390 – 399.

[5] Segundo D S, Ruiz J C, Izquierdo M, *et al*. Calcineurin inhibitors, but not rapamycin, reduce percentages of $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ regulatory T cells in renal transplant recipients[J]. Transplantation, 2006, 82(4): 550 – 557.

[6] Scherer M N, Banas B, Mantouvalou K, *et al*. Current concepts and perspectives of immunosuppression in organ transplantation[J]. Langenbecks Arch Surg, 2007, 392(5): 511 – 523.

[7] Gao W, Lu Y, El-Essawy B, *et al*. Contrasting effects of cyclosporine and rapamycin in de novo generation of alloantigen-specific regulatory T cells[J]. Am J Transplant, 2007, 7(7): 1722 – 1732.

[8] Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond[J]. Leukemia, 2007, 21(7): 1387 – 1394.

[9] Strauss L, Whiteside T L, Knights A, *et al*. Selective survival of naturally occurring human $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ regulatory T cells cultured with rapamycin[J]. J Immunol, 2007, 178(1): 320 – 329.

[10] Zheng Y, Collins S L, Lutz M A, *et al*. A role for mammalian target of rapamycin in regulating T cell activation versus anergy[J]. J Immunol, 2007, 178(4): 2163 – 2170.

[11] 韩从辉，李怀富，王玉新，等. 霉酚酸酯对树突状细胞抗原递呈功能的影响和诱导同种移植免疫耐受作用[J]. 中华医学杂志，2005，85(19)：1327 – 1332.

（编辑 王 红）