DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.04.022
第25卷第4期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 4
2003年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2003

文章编号:1000-5404(2003)04-0327-03

论著

赛尼哌诱导治疗对肝移植相关性肾衰的保护作用

王槐志,董家鸿,王曙光,别 平,何 宇,卢 倩 (第三军医大学附属西南医院全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院,重庆 400038)

提 要:目的 评估赛尼哌诱导治疗对肝移植相关性肾衰的保护作用。方法 对照研究非诱导组、诱导组手术成功率、围手术期透析时间、感染性并发症、肝肾功能的变化。结果 诱导组的手术成功率显著高于非诱导组;急性排斥反应的发生率显著低于非诱导组;围手术期透析时间显著低于非诱导组;术后血清肌酐的下降速度明显快于非诱导组;感染性并发症发生率、转氨酶变化与非诱导组无显著差异。结论 在肝移植相关性肾衰患者中应用赛尼哌诱导治疗是安全、有效的。它可显著提高手术成功率,降低急性排斥反应的发生率。

关键词:肝移植;肾功能衰竭;赛尼哌
中图法分类号:R657.305;R692.506;R979.5 文献标识码:A

The protective effect of daclizumab induction therapy to renal failure associated with liver transplantation

WANG Huai-zhi, DONG Jia-hong, WANG Shu-guang, BIE Ping, HE Yu, LU Qian (Institue of Hepatobiliary Surgery of PLA, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the protective effect of daclizumab induction therapy to renal failure associated with liver transplantation. Methods Clinical data of 36 cases renal failure associated with liver transplantation in the early stage after liver transplantation were analyzed retrospectively from Jan 1999 to Oct 2002. Results Success rate of daclizumab-induced group was significantly higher than that of non-daclizumab-induced group. Morbidity of acute rejection and time needing dialysis of daclizumab-induced group were significantly lower than that of non-daclizumab-induced group. Morbidity of infectious complications and change of amino-transferase of daclizumab-induced group were the same as that of non-daclizumab-induced group. Conclusions Daclizumab induction therapy is safe and effective for patients with renal failure associated with liver transplantation. It can significantly improve success rate of operation and decrease the morbidity of acute rejection.

Key words: liver transplantation; renal failure; daclizumab

肾功能不全在终末期肝病病人中常见,但并不是肝移植的禁忌症。肝移植前存在的肾功能损害及手术并发症如长期低血压、大量输血、败血症及弥漫性血管内凝血均可导致移植后急性肾功能衰竭,移植后生存率降低。肝移植术后早期出现肾功能不全是预后不良的标志之一,严重影响手术成功率及长期生存率[1,2]。

肾毒性是钙调素抑制剂严重的副作用之一,这对移植后早期肾功能的维护提出了技术挑战。赛尼哌是对T细胞白介素2受体α链高度亲和的单克隆抗体,通过与活化的淋巴细胞表达的白介素2受体的α链结合而阻断白介素2的作用,从而发挥免疫抑制作用。理论上,加用赛尼哌可体现诱导治疗的益处但不增加副作用[3]。在本研究中,我们将报告使用赛尼哌诱导治疗对肝移植相关性肾衰的保护作用。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 肝移植相关性肾衰的诊断标准 目前世界上对于肝移植术后急性肾功能衰竭尚缺乏准确的定义及统一的诊断标准。Rimola等[4]提出的标准为:对于术前肾功能正常者,术后血Cr(Creatinine)≥132 μmol/L和(或)血UN(Urea nitrogen)≥18 mmol/L;对于术前肾功异常者,术后血Cr和(或)血UN增加50%以上,可诊断为肝移植相关性肾衰(Renal Failure Associated with Liver Transplantation)。

基金项目:重庆市科技攻关资助项目(2000-8-47)
作者简介:王槐志(1969-),男,四川省乐山市人,博士,主治医师,讲师,主要从事肝脏移植方面的研究。电话:13018301689
通信作者:董家鸿,电话:(023)68754168,传真:023-65430233,E-mail:jhdong@hbsky.com.cn
收稿日期:2002-11-28;修回日期:2003-01-09

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.1.2 肾功能的分级[5] 根据肝移植时计算肌酐清除率分为4级。肾功能正常：计算肌酐清除率> 70 ml/min；轻度肾功能不全：计算肌酐清除率 40～69.9 ml/min；中度肾功能不全：计算肌酐清除率 20～39.9 ml/min；重度肾功能不全：计算肌酐清除率< 20 ml/min。

1.2 病人和方法

回顾性研究了1999年1月至2002年10月在我院所行的88例肝移植，其中36例术后出现肾功能不全。2例患者接受了肝肾联合移植，被排除在本研究之外。在该阶段，19例患者接受了赛尼哌诱导疗法，其余15例患者用传统免疫抑制方案（无诱导用药）。两组病人的性别、年龄、配型、术中情况无显著差异。病人的原发疾病、术前肝功能 Child-Pugh 评分、UNOS（United Network for Organ Sharing）分级及肾功能分级见表1，2。

表1 术前 **Child-Pugh** 评分、**UNOS** 分级及肾功能分级

Tab 1 Preoperative Child-Pugh score, UNOS status and classification of renal function

	Daclizumab-induced group	Non-daclizumab-induced group	*P*
B(5-8 points)	9	7	> 0.05
C(9-12 points)	10	8	> 0.05
UNOS status 1	8	7	> 0.05
UNOS status 2A	6	6	> 0.05
UNOS status 2B	3	4	> 0.05
UNOS status 3	2	1	> 0.05
Normal renal function	3	2	> 0.05
Mild renal failure	4	3	> 0.05
Moderate renal failure	5	4	> 0.05
Severe renal failure	7	6	> 0.05

表2 两组原发疾病的比较

Tab 2 Comparison of primary diseases between two groups

Primary diseases	Daclizumab-induced group	Non-daclizumab-induced group	*P*
Fulminant hepatic failure	7	5	> 0.05
Posthepatitic cirrhosis	8	6	> 0.05
Biliary cirrhosis	2	2	> 0.05
Posthepatitic cirrhosis with accidental carcinoma	2	2	> 0.05

1.3 免疫抑制方案

1.3.1 对照组（无诱导治疗） 病人在术后48 h内开始口服FK506（Tacrolimus）或环孢霉素（Cyclosporine A, CsA），剂量分别为0.07 mg·kg^{-1}·d^{-1}或0.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，剂量调整使谷浓度控制在5～15 μg/L或100～150 μg/L。病人术中使用甲基强的松龙（750 mg, IV），术后第1天使用200 mg，分4次静注，以后5 d内每天减少40 mg。术后第6天开始口服强的松20 mg/d。激素撤除的方案是：强的松1个月内减少至10 mg/d，3个月后完全撤除。

1.3.2 诱导组 病人在器官移植前开始用赛尼哌（1 mg/kg, IV），术后第14天再次使用相同剂量的赛尼哌。对术前合并轻、中度肾功能不全的患者，术后FK506或CsA用量为正常用量的1/3，根据肾功能的恢复情况逐渐加量；对术前合并重度肾功能不全的患者，术后1～2周不用CsA或FK506，根据肾功能的恢复情况从正常用量的1/3开始加量。病人术中使用甲基强的松龙（750 mg, IV），术后第1天使用200 mg，分4次静注，以后5 d内每天减少40 mg。术后第6天开始口服强的松20 mg/d。激素撤除的方案是：强的松半月内减少至10 mg/d，1个月内完全撤除。

1.4 排斥反应的诊断

在出现肝功能的生化指标恶化和/或临床症状时要怀疑排斥，通过适当的检测排除血管和胆管并发症。所有怀疑排斥的病人都做病理学检查。所有病人均使用甲基强的松龙冲击来治疗急性排斥反应。没有病人出现激素抵抗型排斥反应。

2 结果

2.1 手术成功率

非诱导组的手术成功率为53.33%，诱导组的手术成功率为84.21%，两组差异显著（$P< 0.05$）；急性排斥反应的发生率：非诱导组为20%，诱导组为5.26%，两组差异显著（$P< 0.05$）；感染性并发症发生率：非诱导组术后发生肺部感染、腹腔感染共10例次，感染发生率为66.67%，诱导组的术后发生肺部感染、腹腔感染共12例次，感染发生率为63.16%，两组无显著差异（$P> 0.05$）；围手术期透析时间：非诱导组27.5 h，诱导组16 h，两组差异显著（$P< 0.05$）。

2.2 肝移植前后两组肾功能的变化，见图1

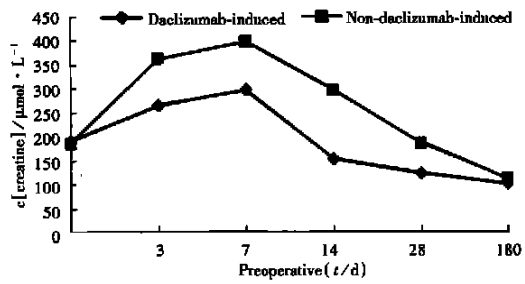


图1 肝移植前后两组肾功能的变化

Fig 1 Changes of preoperative and postoperative renal function in two groups

2.3 肝移植前后两组肝功能的变化，见图2

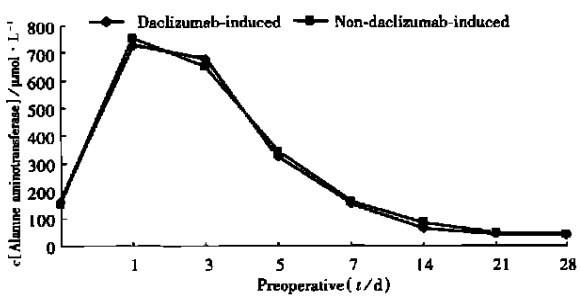


图2 肝移植前后两组肝功能变化

Fig 2 Changes of preoperative and postoperative alanine aminotransferase in the two groups

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3　讨论

伴有肝肾综合征或肾功能衰竭的肝移植患者的预后较差, 是肝移植医师所面临的最棘手的问题之一。急性肾衰是肝移植后患者死亡的危险因素, 为了提高病人的生存率和生活质量, 专家们提出了一些减少急性肾衰危险因素(包括肾毒性药物)的策略, 也发展了一些外科技术如静脉-静脉转流、背驮式肝移植以及"减少肾毒性"的免疫抑制方案[2]。

钙调素抑制剂(CsA 或 FK506)在抑制移植器官排斥方面取得了良好的效果。但是, 它们都具有剂量依赖的肾毒性、高血压、神经毒性、致糖尿病性等副作用。肝移植后立即发生的肾功能不全常导致死亡率的增加。抗增殖药物如骁悉(MMF)不具有钙调素抑制剂的副作用, 常用于减少肾毒性的方案中, 但它需要数天乃至数月才能达到最高免疫抑制效力, 而且它们都是非选择性的免疫抑制剂, 会导致机会感染的增加, 而且它在 20% ~50%患者中有胃肠道症状, 特别是在肝移植后的早期更为显著[6]。理想的免疫抑制方案应为非中毒剂量的免疫抑制剂免疫诱导, 待病人腹部手术稳定后再给予骁悉。在此期间, 需要有效但是非毒性的免疫抑制剂。

活化 T 细胞克隆增殖介导的对移植器官的排斥反应是基于白介素 2 和具有高度选择性的白介素 2 受体的相互作用。白介素 2 受体至少由 3 个亚单位组成: α 亚单位(CD25)、β 亚单位(CD122)、γ 亚单位(CD132), 而 α 链是有功能受体的至关重要的组成部分。赛尼哌就是针对 T 细胞白介素 2 受体 α 链的高度亲力单克隆抗体, 通过与活化 T 淋巴细胞表达的白介素 2 受体的 α 链结合而阻断白介素 2 的作用而达到免疫抑制的目标。它能在术后 120 d 内发挥有效的免疫抑制作用, 因而能在术后早期替代钙调素抑制剂发挥免疫抑制作用, 避免了钙调素抑制剂的肾毒性。据研究证实可以减少急性排斥反应发生率而没有发现肾毒性, 加入标准的免疫抑制方案时不增加副作用。我们对术前合并轻、中度肾功能不全的患者, 术后除使用赛尼哌、甲基强的松龙外, 钙调素抑制剂(CsA 或 FK506)的用量为正常用量的 1/3, 根据肾功能的恢复情况逐渐加量; 对术前合并重度肾功能不全的患者, 术后 1 ~2 周内只使用赛尼哌、甲基强的松龙, 不用 CsA 或 FK506, 根据肾功能的恢复情况从正常用量的 1/3 开始加量, 从而避免了 CsA 或 FK506 对肾脏的毒副作用[2]。我们的诱导治疗方案促进了患者肾功能的恢复, 围手术期透析时间明显缩短, 术后血清肌酐的下降速度明显快于非诱导组, 同时不增加急性排斥反应、感染性并发症的发生率, 手术成功率显著提高。当然不能完全排除围手术期管理水平的提高对手术成功率的影响, 因此还需进一步的前瞻性研究。

我们的随访证明赛尼哌抗排斥作用是可靠的。它能预防急性排斥反应的发生, 而不是仅仅推迟急性排斥反应的发生。使用赛尼哌的病人激素减量的速度快、累积激素用量的减少也支持赛尼哌减少急性排斥反应的作用。赛尼哌不会增加感染发生率, 相反, 还观察到更低的感染发生趋势。这可能是因为激素等广泛作用的免疫抑制剂用量的显著减少, 使得感染呈下降趋势。因此应用赛尼哌可以在术后最初的几月内提供一个高度选择的免疫抑制, 从而减少其它维持免疫抑制的用药。我们没有观察到与赛尼哌诱导治疗有关的副作用, 所有患者耐受良好。

这些发现提示赛尼哌、低剂量的钙调素抑制剂(CsA 或 FK506)及激素三联的方案是有肾功能损害的肝移植患者的一个新选择。此方案关键的益处在于可采用足够低剂量的钙调素抑制剂来避免肾毒性但足以阻止急性排斥反应, 同时可在术后 3 月内迅速将钙调素抑制剂的浓度降低至维持治疗水平, 因此该方案的益处将是长期的。我们认为用赛尼哌、低剂量的钙调素抑制剂及激素三联诱导, 随后用钙调素抑制剂、MMF、激素三联维持, 减少钙调素抑制剂和激素的剂量是安全有效的。它使每一种药物的效用最大化, 而减少了其副作用。

参考文献:

[1] Eckhoff D, McGuire B, Frenette L, *et al*. Tacrolimus(FK506) and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation[J]. Transplantation, 1998, 65(2): 180—187.

[2] Eckhoff D, McGuire B, Sellers M, *et al*. The safety and efficacy of a two-dose daclizumab(Zenapax) induction therapy in liver transplant recipients [J]. Transplantation, 2000, 69(9): 1867—1872.

[3] Emre S, Gondolesi G, Polat K, *et al*. Use of daclizumab as initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function[J]. Liver Transpl, 2001, 7(3): 220—225.

[4] Rimola A, Gavaler J S, Schade R R, *et al*. Effects of renal impairment on liver transplantation[J]. Gastroenterology, 1987, 93(1): 148—156.

[5] Nair S, Verma S, Thuluvath P J. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation[J]. Hepatology, 2002, 35(5): 1179—1185.

[6] Fahlke J, Wolff S, Mantke R, *et al*. Staggered immunosuppression with the interleukin-2 receptor antagonist daclizumab combined with tacrolimus, prednisolone, and mycophenolate mofetil after orthotopic liver transplantation: a pilot efficacy and safety study[J]. Transplant Proc, 2002, 34(4): 1242—1244.

[7] Heffron T G, Smallwood G A, de Vera M E, *et al*. Daclizumab induction in liver transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2001, 33(1-2): 1527.

(编辑　冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net