DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.12.039
第24卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 12
1460 2002年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2002

论著

文章编号:1000-5404(2002)12-1460-02

肾移植后慢性移植物肾病患者的免疫抑制方案

王平贤,张艮甫,黄赤兵,范明齐 (第三军医大学附属新桥医院泌尿外科,重庆 400037)

提 要:目的 明确调整免疫抑制剂的使用方案能否改善肾移植后慢性移植物肾病患者的肾功能。方法 对25例(A组)慢性移植物肾病早期肾功不全的患者在1~2周内将其神经钙蛋白阻滞剂(环孢素A或他克莫司)减少至原剂量的1/3或完全停用,同时适当增加硫唑嘌呤或骁悉的用量,与同期内环孢素A或他克莫司未作大幅度减量、仅适当增加硫唑嘌呤或骁悉用量的19例(B组)慢性移植物肾病患者进行对比,随访比较两组的移植肾功能,观察急性排斥反应情况。结果 1年后A组有16例(64.0%)患者移植肾功能得以好转或不再继续恶化,而B组除2例(10.5%)移植肾功能维持在原有水平外,其他患者肾功能均进行性恶化。两组急性排斥反应发生率无显著差异。结论 大幅度减少甚至停用神经钙蛋白阻滞剂可使部分肾移植后慢性移植物肾病患者的肾功能得以改善或者防止其进行性恶化。这种药物调整是安全的。

关键词:肾移植;肾病;免疫抑制剂
中图法分类号:R692;R699.2;R979.5 文献标识码:A

Immunosuppressive regimens in patients with chronic allograft nephropathy

WANG Ping-xian, ZHANG Yin-fu, HUANG Chi-bing, FAN Ming-qi (Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate whether reduced or discontinued calcineurin inhibitor (CNI) can improve the renal functions of renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy (CAN). Methods A total of 46 renal transplant recipients with declining graft function and biopsy proven CAN were studied. Within 1~2 weeks, CNI (Cyclosporine A or Tacrolimus) in 27 recipients (group A) was discontinued or reduced to one third of their original doses, but Azathioprine (Aza) or mycophenolate mofetil (MMF) was increased properly. The doses of CNI in the 19 recipients (group B) were not changed obviously, but Aza or MMF was increased properly. At least 1-year follow-up was performed in all patients. Renal functions were compared between the two groups. The incidence of acute renal graft rejection was calculated in both groups. Results One year later, there were 17 patients (63.0%) with stabilized or improved graft function in group A, and 2 (10.5%) in group B. The difference was significant. The incidences of acute rejection in both groups were not significantly different. Conclusion For some renal transplant recipients with declining graft function and biopsy proven CAN, remarkably reduced or discontinued CNI can stabilize or improve their renal functions. Adjusting the doses of immunosuppressive agents does not increase the risk of acute rejection.

Key words: kidney transplantation; nephropathy; immunosuppression

由于环孢素A(CsA)的应用,器官移植受者及其移植物的存活状况得以根本改善,特别是肾脏移植1年人肾存活率显著提高。新的免疫抑制剂他克莫司(FK-506)虽然其化学结构与CsA完全不同,但它们抗排斥的作用机制却很相似,即同属神经钙蛋白(Calcineurin,又名钙神经蛋白或钙神经素等)阻滞剂(CNI),而且二者都具有明显的肾毒性[1]。在临床上,慢性移植物肾病(CAN)是目前肾移植受者移植物失功的主要原因,其发生机制尚不清楚。本研究旨在探讨在CAN导致肾功能不全早期,减少甚至撤除神经钙蛋白阻滞剂、与此同时适当增加硫唑嘌呤或骁悉的剂量是否能有效地改善移植肾的功能或防止其进行性恶化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 患者基本条件 ①在1999年1月至2001年5月期间开始发生血清肌酐(Cr)异常升高,而且以后移植肾功能呈现出进行性减退趋势。②发现Cr异常升高后,以甲强的松龙针冲击治疗0.5 g,1/d连续3~4 d静脉注射,移植肾功能无好转。③发生进行性肾功能减退时,患者正在使用的免疫抑制剂中包括有CsA或FK-506。④移植肾穿刺活检病理学上显示出慢性移植物肾病改变。

1.1.2 患者一般情况 ①符合上述条件的患者共有44例,其中男30例,女15例,年龄为19~62岁(38.2±18.2岁);②开始发生Cr异常升高的时间为术后第8~76个月(38.4±27.5月);③开始发生Cr异常升高时,35例使用CsA(20~260 mg/d),9例为FK-506(1~4 mg/d);硫唑嘌呤(Aza)使用剂量为50~100 mg/d或骁悉(MMF)500~1 250 mg/d;强的松为10~15 mg/d。

1.2 药物的调整方法和临床观察与判断

在44例患者中,随机有25例(A组)在1~2周内逐渐将CsA或FK-506减少至其原剂量的1/3左右(若剩余剂量CsA<40 mg/d或FK-506<1 mg/d时,则将其完全停用);其余19例患者(B组)其CsA或FK-506用量未作大幅度调整。

所有44例患者均适当增加Aza或MMF的剂量(一般增加约其原剂量的1/3)。

密切随访1年以上,每1~3周复查一次血Cr等。

通过观察患者的体温和血压等生命体征、尿量、血Cr的波

作者简介:王平贤(1964-),男,湖南省双峰县人,硕士,副教授,主要从事肾脏移植方面的研究,发表论文13篇。电话:(023)68755141

收稿日期:2002-07-20;修回日期:2002-09-10

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

动幅度、移植肾彩超等判断其有无急性排斥反应。

随访 1 年以后复查, 若血 Cr 变化与 1 年前比较在 5 % 以内, 则视为移植肾功能无变化(稳定), 否则为肾功好转或恶化。

2 结　果

2.1 移植肾功能的变化

随访 1 年后检查, A 组中有 16 例(64.0 %)移植肾功能稳定或好转; B 组中除 2 例(10.5 %)移植肾功能无变化外, 其他患者肾功能均进行性恶化。两组比较有显著差异($P<0.01$)。

2.2 临床急性排斥反应发生情况

在随访 1 年中, A 组患者临床诊断有急性排斥反应的 3 例(12.0 %), B 组有 2 例(10.5 %), 两组比较无显著差异($P>0.05$)。

2.3 两组肾功能及急性排斥反应发生情况, 见表 1

表 1　随访 1 年后两组肾功能及急性排斥反应发生情况(例)

Tab 1　Renal function and incidences of acute rejection in two groups

	Stabilized or improved function	Declined function	Dialysis	Acute rejection
Group A($n=25$)	16	9	3	3
CsA ($n=19$)	13	6	2	4
FK506 ($n=6$)	3	3	1	0
Group B($n=19$)	2 *	17	2	2 #
CsA ($n=16$)	2	14	2	1
FK506 ($n=3$)	0	3	0	1

*: $P<0.01$ *vs* Group A; #: $P>0.05$ *vs* Group A

3 讨论

CsA 和 FK506 是目前器官移植领域中广泛应用的主要免疫抑制剂, 其发挥免疫抑制作用的机制为 CsA 和 FK506 分别与细胞内的 CsA 或 FK 结合蛋白结合, 虽然二者是与不同的免疫亲和素相结合, 但却形成了具有相似生物活性的复合物, CsA 和 FK506 作为一种"分子胶"将该复合物与细胞内的神经钙蛋白(Calcineurin)粘合在一起, 从而阻断后者的生物功能, 使细胞内钙依赖性信息通道传导受阻, 导致白介素-2(IL-2)合成减少, 最终抑制了由 IL-2 介导的 T 细胞活化过程[2]。

实践证明 CsA 和 FK506 这些神经钙蛋白阻滞剂(拮抗剂)能有效地减轻排斥反应, 延长移植物的半衰期、提高受者的生存率。然而这些药物的肾毒性又可能反过来在肾移植中不利于移植物的长期存活或者使其他器官移植病人发生严重的肾功能损害。临床上, 在器官移植受者和自身免疫性疾病患者中都常发生与剂量有关的急性肾中毒或与剂量无关的慢性肾中毒[3]。有证据显示在治疗中即使对这些神经钙蛋白阻滞剂实施药物监测, 对诊断和控制其肾毒性也收效甚微[4]。虽然目前对其肾毒性的发生机制尚不十分清楚, 但有些因素在免疫抑制剂诱导肾中毒的发生中可能发挥作用, 这些药物引起机体不利的改变主要包括: 肾及全身血管痉挛、内皮因子-I 释放增多、细胞 β-IGF 过度表达以及降低体内硝酸的产生等[4]。

慢性移植物肾病(CAN)是目前肾移植中移植肾失功的主要原因, 其临床特点表现为患者进行性肾功能减退, 且常伴有高血压、蛋白尿等。虽然很多因素可能与其发病有关, 但是神经钙蛋白拮抗剂诱导肾中毒可能是主要原因之一[5]。降低或使用不包括神经钙蛋白拮抗剂的免疫抑制剂方案可能从根本上减少这种因药物毒性带来的危险, 改善移植物的功能[6]。新的临床经验显示在免疫抑制方案中选用如 MMF 这类没有肾毒性的新型免疫抑制剂可以在不增加发生排斥反应危险的前提下, 早期减少甚至不使用神经钙蛋白拮抗剂, 从而提高移植物的长期存活[7]。

本研究显示在慢性移植物肾病发生进行性肾功能减退的早期, 如果能及时减少甚至停用神经钙蛋白拮抗剂、并适当增加没有肾毒性的免疫抑制剂用量, 将有利于移植肾功能的改善或延缓其进行性损害, 同时又不增加发生急性排斥反应的危险。作者认为在临床上对无明确原因的移植肾功能不全、以激素冲击治疗无效的患者, 及早对免疫抑制剂进行上述方式的调整可能会收到良好的效果。

参考文献:

[1] Tsuzuki K. Role of mizoribine in renal transplantation[J]. Pediatr Int, 2002, 44(3): 224-231.

[2] Clipstone N A, Crabtree G R. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation[J]. Nature, 1992, 357(6 380): 695-697.

[3] Weir M R, Ward M T, Blahut S A, *et al*. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy[J]. Kidney Int, 2001, 59(11): 1 567-1 573.

[4] Olyaei A J, de Mattos A M, Bennett W M. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies[J]. Curr Opin Crit Care, 2001, 7(4): 384-389.

[5] Weir M R. Methods and outcomes of calcineurin inhibitor reduction or withdrawal in patients with chronic allograft nephropathy after the first year post-transplantation[J]. Transplant Proc, 2001, 33: 19S-28S.

[6] Mele T S, Halloran P F. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients[J]. Immunopharmacology, 2000, 47(3): 215-245.

[7] Tran H B, Acharya M K, Mckay D B, *et al*. Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11: 1 903-1 909.

(编辑　陈聪连)

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