

肺移植受者应用巴利昔单抗诱导治疗的回顾性分析

陈岚¹, 吴波¹, 贺晴¹, 张稷¹, 褚超群² (1. 南京医科大学附属无锡市人民医院, 江苏 无锡 214023; 2. 蚌埠医学院药学院, 安徽 蚌埠 233000)

[摘要] 目的: 探讨肺移植受者应用巴利昔单抗诱导治疗的免疫抑制方案疗效。方法: 回顾性分析 101 例肺移植患者, 依照入选/排除标准筛选出有效病例 73 例。其中 30 例为诱导组, 即分别在术中、术后给予两剂巴利昔单抗诱导治疗; 另 43 例为对照组, 即不接受诱导治疗。所有患者术后均采用他克莫司、吗替麦考酚酯和泼尼松三联免疫抑制方案预防排斥反应。2 组患者均随访 12 个月, 观察排斥反应、代谢并发症的发生以及患者的存活情况。结果: 术后 1 年内, 诱导组的急性排斥反应发生率为 10%, 对照组为 33%, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。诱导组并发症的发生率为 63%, 对照组为 47%, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。生存分析提示 2 组患者的半数生存期无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论: 以他克莫司为基础的免疫抑制方案中应用巴利昔单抗诱导治疗可以明显降低肺移植术后急性排斥反应发生率, 但对肺移植患者的长期存活率没有显著性影响。

[关键词] 肺移植; 诱导治疗; 巴利昔单抗; 急性排斥

[中图分类号] R969 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2015)12-1122-05 DOI:10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2015.12.17

Retrospective analysis of basiliximab induction therapy in patients after lung transplantation

CHEN Lan¹, WU Bo¹, HE Qing¹, ZHANG Ji¹, CHU Chao-qun² (1. Wuxi People's hospital, Jiangsu Wuxi 214023, China; 2. Student of Department of Pharmacology of Bangbu Medical College, Anhui Bengbu 233000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate efficacy and safety of immunosuppressive regimen with Basiliximab induction in patients after lung transplantation. **METHODS** A total of 101 patients receiving lung transplantation in our center were analyzed retrospectively. According to inclusion/exclusion criteria, 73 effective cases were selected, including 30 cases in Basiliximab induction group, and 43 cases in control group. All patients received immunosuppressive therapy with tacrolimus (FK506), mycophenolate mofetil (MMF) and steroids as basic treatment. All patients were followed up at least for 12 months. The acute rejection episodes, infection and metabolic complications were compared between two groups. **RESULTS** Incidence of acute rejection was 10% in induction group and 33% in control group one year after operation, respectively, with the significant difference between two groups ($P < 0.05$). One year incidence of complication was 63% in induction group, and 47% in control group ($P < 0.05$). Survival analysis suggested that there was no statistical difference in half lifetime in both groups ($P > 0.05$). **CONCLUSION** Basiliximab can significantly decrease incidence of acute rejection in lung allograft recipients receiving FK506-based immunosuppressive regimen. But it has no significant effects on long-term survival of patients after lung transplantation.

KEY WORDS: lung transplantation; induction therapy; basiliximab; graft rejection

肺移植是目前治疗终末期肺疾病的唯一方法, 适用于阻塞性肺疾病、肺纤维化、肺感染性疾病等^[1]。成功的肺移植手术可使这些危重患者恢复正常的肺功能和生活质量, 但是中长期的疗效仍不够满意。由于肺直接与外界接触, 吸入的烟尘、毒物和微生物均可触发局部炎症, 因此肺移植后 6 个月内的急性排斥反应 (AR) 发生率为 49% ~ 54%, 远远高于同时间的其他移植^[2]。术后急性排斥反应是发生阻塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS) 的高危因素, 而 BOS 和感染又会明显降低移植患者的长期生存率。美国器官移植共享

网络 (UNOS) 的数据资料显示, 目前在肾移植、心脏移植、肝移植、胰腺移植和肺移植中接受诱导治疗的比例分别达到 83%、72%、61%、77% 和 67%^[3]。临床上在应用多克隆抗体预防急性排斥反应的同时, 患者全身感染发病率也明显上升。巴利昔单抗 (舒莱) 作为一种新型的选择性抗人 IL-2R 受体的单克隆抗体, 已被收录在 KDIGO 指南和我国指南中, 即在移植领域可以使用更精确、更单一的抗 CD25 单克隆抗体^[4]。在预防急性排斥反应的同时并不会增加感染的风险。本中心自 2009 年始陆续在肺移植患者中进行巴利昔单抗诱导治疗, 旨在能够降低急

性排斥反应发生率,提高患者生存率。现将本中心近几年来应用巴利昔单抗的治疗情况进行总结,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本中心从 2009 年 1 月—2012 年 12 月共实施完成 101 例肺移植手术,按照下述入选和排除标准筛选研究病例。入选标准:首次接受肺移植,并签署知情同意书。排除标准:再次接受肺移植者,接受多器官移植者,术前存在明确的严重感染者,术前肝肾功能异常者,艾滋病病毒阳性者,有恶性肿瘤病史,有酗酒和药物滥用史者,精神障碍者,围手术期死亡病例者。101 病例中,满足上述入选标准者 73 例,另 28 例符合排除标准,被排除在研究病例之外。

1.2 免疫抑制方案 诱导组均接受含巴利昔单抗诱导治疗的免疫抑制方案。即术前 2 h 及术后第 4 天分 2 次给予巴利昔单抗,每次 20 mg 于 30 min 静脉滴注完。手术当日胃管内给予吗替麦考酚酯 1.0 g,每天 2 次;手术开始后 6 h 内,5% 葡萄糖注射液或生理盐水 50 ml 加他克莫司 5 mg,静脉微泵 5 ml·h⁻¹ 连续注入;术中在移植肺再灌注前给予甲泼尼龙 500 mg 静脉注射,如为双肺移植,则在每侧移植肺再灌注前各给予甲泼尼龙 500 mg 静脉注射,术后继续给予 120 mg 每 8 小时 1 次;术后他克莫司初始剂量为 0.04 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每 12 小时给药 1 次,术后 6 个月内应维持最低有效浓度为 10~15 ng·ml⁻¹;6 个月以上调整有效浓度为 8~12 ng·ml⁻¹;若患者有明显的肾功能不全,可能需要维持更低浓度。吗替麦考酚酯 0.75~1.00 g,每天 2 次口服,监测血象,如中性粒细胞计数绝对值小于 1.3×10³ 个/μl,应减量或停用。泼尼松术后 3 个月内,每天口服 20 mg;4~6 个月内,每天口服 15 mg;6 个月以上,每天口服 10 mg。对照组除不接受巴利昔单抗诱导治疗外,其余用药与诱导组均相同。

1.3 随访及观察指标 所有患者均随访 12 个月,记录术后免疫抑制方案、肺功能、肝功能、肾功能、血压、血脂、血糖、感染和急性排斥反应的发生和患者的存活情况。

急性排斥的病理学特征是血管周围淋巴细胞浸润,其临床诊断的金标准是多处支气管活检获得的肺实质的组织学检测。患者临床表现有胸闷、乏力、食欲减退、咳嗽、白痰、呼吸困难和气急、低热、低氧血症等症状。轻度的排斥反应时加用静脉激素治疗,每日用甲泼尼龙 500 mg,连续 3 d;然后改为口服泼尼松,从每日 60 mg 开始,逐渐减量至每日 5 mg。

中度或类固醇耐受性的排斥反应时加用静脉兔抗胸腺细胞球蛋白 1.5 mg·kg⁻¹,连续 3 d;给药前 30 min 先静脉给予甲泼尼龙 40 mg,苯海拉明 50 mg 和口服对乙酰氨基酚 650 mg。

1.4 统计分析 采用 SPSS 统计软件(17.0 版)进行统计学处理。所有的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验分析数据的统计学差异;所有的计数资料以百分比(%)表示,采用 Chi-Square 卡方检验分析数据的统计学差异。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,生存曲线的比较采用 Log-Rank 检验计算不同时期的肺移植患者存活率。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺移植患者基础信息 符合入选/排除标准的 73 例中,30 例接受巴利昔单抗治疗者为诱导组,另 43 例不接受巴利昔单抗治疗者为对照组。诱导组中,男性 18 例,女性 12 例,年龄 35~67 岁,平均 51.5 岁。其原发病分别为慢性阻塞性肺病(COPD) 5 例,特发性肺间质纤维化 16 例,支气管扩张 4 例,闭塞性细支气管炎 3 例,矽肺 1 例,淋巴管肌瘤 1 例。进行单肺移植 12 人。对照组中,男性 32 例,女性 11 例,年龄 40~66 岁,平均 53.8 岁。其原发病分别为 COPD 6 例,特发性肺间质纤维化 25 例,支气管扩张 4 例,闭塞性细支气管炎 2 例,矽肺 2 例,淋巴管肌瘤 1 例,原发性肺动脉高压 1 例,干燥综合征 1 例,过敏性肺炎 1 例。进行单肺移植 18 人。经独立样本 *t* 检验和 chi-square 卡方检验分析数据,两个组在性别、年龄、原发病组成等方面均无统计学差异。

2.2 急性排斥反应发生情况 术后 1 年内,诱导组急性排斥反应发生率为 10% (3/30),对照组为 33% (14/43),两组之间差异有统计学意义(*P* < 0.05)。诱导组临床急排表现比较轻微,经甲泼尼龙冲击治疗 3 d 明显好转,随即转为口服泼尼松。对照组临床急排表现普遍较重,部分患者对甲泼尼龙耐受,需加用抗胸腺细胞球蛋白冲击治疗后再转为口服治疗。

2.3 术后并发症的发生情况 诱导组并发症的发生率为 63% (19/30),其中移植后糖尿病 7 例,重症感染 1 例,肺结核 1 例,支气管吻合口并发症 1 例,药物粒细胞减少 3 例,骨髓抑制 1 例,侵袭性肺曲霉 3 例,非特异性胸腔积液 1 例,右下肢静脉血栓 1 例。对照组并发症的发生率为 47% (20/43),其中移植后糖尿病 9 例,重症感染 1 例,肺结核 1 例,支气管吻合口并发症 1 例,药物粒细胞减少 1 例,侵袭

性肺曲霉菌 6 例,结核性心包炎 1 例。经统计分析,2 组并发症的发生情况有统计学差异($P < 0.05$)。诱导组药物粒细胞减少和骨髓抑制的发生率(分别为 10% 和 3.3%) 高于对照组的发生率(分别为 2.3% 和 0%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。由于他克莫司的作用机制,2 组患者的移植术后糖尿病并发症占据比例最高;诱导组的药物粒细胞减少和骨髓抑制显著高于对照组,这可能与诱导治疗的免疫过度有关。

2.4 他克莫司血药浓度的监测情况 诱导组术后 7 d、21 d、3、6、12 个月的药物浓度分别是(10.0 ± 5.5)、(11.2 ± 3.9)、(10.5 ± 4.5)、(9.8 ± 4.4)、(10.5 ± 4.1) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。对照组术后 7、21 d、3、6、12 个月的药物浓度分别是(12.6 ± 6.7)、(11.0 ± 5.9)、(10.1 ± 4.5)、(9.0 ± 2.3)、(10.2 ± 3.6) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。经统计分析,在上述不同阶段内,诱导组和对照组的他克莫司药物浓度均无显著性差异($P > 0.05$)。虽然诱导治疗对高危人群能明显降低其急性排斥反应,但对术后早期免疫抑制剂他克莫司用量没有显著性影响。

2.5 患者存活率及半数生存期的情况 诱导组随访期内死亡 8 例,其中 2 例死于细菌性肺炎,1 例死于病毒性肺炎,重症感染 4 例,原发性移植失功死亡 1 例。对照组随访期内死亡 8 例,其中肝衰竭 2 例,肾衰竭 2 例,败血症 1 例,重症感染 1 例,原发性移植失功死亡 2 例。随访结束时,诱导组的存活率为 73.3% (22/30),对照组的存活率为 81.4% (35/43),差异无统计学意义($P > 0.05$)。但是在死亡病例中,诱导组重症感染占比 50% (4/8),对照组重症感染占比则是 12.5% (1/8),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

所有患者均随访到截止日期,依据患者尚存活或失访或死于其他疾病的信息,利用生存分析 Kaplan-Meier 法统计 2 组患者长期生存率有无统计学差异。结果显示诱导组 3 个月、1 年的生存率分别为 84%、75.3%;对照组则为 88.5%、82.1%,诱导组的平均生存期为 795 d,对照组的平均生存期为 1 079 d,经 Log Rank (Mantel-Cox) 统计检验, $P = 0.446$,表明 2 组患者长期存活率无显著性差异($P > 0.05$)。说明巴利昔单抗诱导治疗可能对肺移植患者长期存活率没有显著性影响。

3 讨论

器官移植术后的免疫抑制治疗包括诱导治疗、维持治疗和挽救性治疗。诱导治疗是围手术期应用强效生物免疫抑制剂在抗原递增阶段清除或调解 T

淋巴细胞反应来降低患者的免疫敏感性,达到降低急性排斥反应发生率和反应发生强度,从而提高器官移植物和患者存活率。近年来诱导疗法已经成为免疫抑制方案中的重要组成部分,尤其是白细胞介素 2 受体抑制剂(IL-2R)在肺移植中已有较为广泛的应用^[5]。据最新的国外文献资料表明^[6-7],应用 IL-2R 诱导治疗会降低肺移植术后 1 年随访期内的急排和闭塞性细支气管炎(BOS)的发生率。这点与本研究的部分结果有相似之处:即采用巴利昔单抗的诱导组在 1 年内的急性排斥反应发生率为 10%,明显低于对照组的 33% ($P < 0.05$),表明在他克莫司、吗替麦考酚酯和泼尼松三联用药方案基础上加上巴利昔单抗免疫诱导治疗,可以更有效地降低肺移植术后急性排斥反应的发生率,有助于术后移植肺功能的早期恢复。但是对降低 BOS 的发生率本研究并未观察到。另有报道^[8]称 IL-2R 诱导治疗可以轻微改善肺移植患者的长期存活率,也有报道^[9-10]称该诱导治疗对改善肺移植患者的长期存活率多有不稳定性。本研究结果则更倾向于后者。这可能与本研究的随访时间不够长(最长 4 年,最短 1 年),病例数相对太少,个别病例随访 1 年后有失访现象,仅通过生存分析法来预测诱导治疗对肺移植患者的长期生存率是否有显著性改善。这是本文的不足之处,还有待于增加随访年限,扩大病例数,做进一步的研究。

免疫诱导药物在降低移植患者免疫敏感性的同时是否会增加移植后感染的发生率是临床关注的问题之一。从本研究的结果来看,诱导治疗显著增加了并发症的发生率。对于存活病例,诱导组当以药物性粒细胞减少和骨髓抑制发生率较高;而对于死亡病例,诱导组则以重症感染的死亡原因居多。说明巴利昔单抗诱导治疗可能会导致个别患者的免疫抑制过度,也可能会增加患者重症感染的发生而导致死亡。其次免疫诱导治疗是否能减少免疫抑制剂的应用总量也是临床较为关注的问题之一。本研究结果显示术后 1 年时间内 2 组他克莫司浓度均无显著性差异($P > 0.05$),这与我国肺移植受者术前身体条件普遍较差,术后感染发生率较高有关。为了降低术后感染,有利于患者恢复,术后早期的他克莫司浓度一般不会调整到靶值范围(即 15 ~ 20 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$),因此他克莫司浓度不会像其它实体器官移植那样在 1 年内有明显递减趋势。巴利昔单抗诱导治疗是否会对免疫抑制剂总量的减少有影响,还有待于延长随访时间,做进一步的研究。

本中心通过近几年应用巴利昔单抗诱导治疗的

临床结果 逐步对肺移植患者的诱导治疗有了清晰的认识。从 2013 年起我院对肺移植患者制定出需要进行巴利昔单抗诱导治疗的临床标准,如年龄小于 60 岁、供体-受体 HLA 的相同位点数小于 2 个以下、供体-受体血型不匹配等条件满足才可以采用诱导治疗。虽然本研究生存曲线显示有差异,但经检验后显示无统计学意义,因此巴利昔单抗诱导治疗对肺移植患者长期预后的影响将随着本中心长期存活人数的增加和随访时间的延长还有待于做进一步的研究,从而得出适合中国肺移植患者的诱导治疗指南。

参考文献:

- [1] 周鸿敏. 肺移植免疫抑制治疗方案进展概况[J]. 器官移植, 2010, 1(3):187-192.
- [2] Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, *et al.* Cyclosporine a versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125(4): 891-900.
- [3] Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data[J]. Transplantation, 2010, 90(12): 1511-1515.

- [4] 佚名. 标题为空[J]. Kidney Disease: Improving Global Outcomes: KDIGO Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009 9 Suppl 3(期缺失):S1-S155.
- [5] Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, *et al.* The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012[J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(10): 1073-1086.
- [6] Sweet SC. Induction therapy in lung transplantation[J]. Transplant International, 2013, 26(7, SI): 696-703.
- [7] Swarup R, Allenspach LL, Nemeh HW, *et al.* Timing of basiliximab induction and development of acute rejection in lung transplant patients[J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(11): 1228-1235.
- [8] Ailawadi G, Smith PW, Oka T, *et al.* Effects of induction immunosuppression regimen on acute rejection, bronchiolitis obliterans, and survival after lung transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 135(3): 594-602.
- [9] Hachem RR, Edwards LB, Yusef RD, *et al.* The impact of induction on survival after lung transplantation: an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry[J]. Clin Transplant, 2008, 22(5): 603-608.
- [10] Gregory I, Snell, Glen P, *et al.* Immunosuppression and allograft rejection following lung transplantation: evidence to date[J]. J Drugs, 2013, 73:1793-1813.

[收稿日期]2014-07-06