

免疫抑制剂在肺移植中的应用进展

梁朝阳^{*} 刘德若

免疫抑制剂已在肺移植中广泛应用,而小分子免疫抑制剂的研究也已取得很大进展,较以环孢菌素为主的三联免疫方案具有更好的疗效。

一、诱导治疗药物(induction agents)

最新资料显示,达昔单抗(daclizumab,商品名赛尼哌)已经替代抗胸腺球蛋白(ATG)/抗淋巴细胞球蛋白(ALG)/抗淋巴细胞单克隆抗体(OKT3)成为诱导治疗的主要药物,从肾移植开始,逐步应用于肝、心、胰腺以及肺移植中,取得良好效果^[1,2]。与传统方案相比,急性排斥反应发生次数与程度和慢性排斥反应程度均显著降低^[3]。

达昔单抗是罗氏公司生产的一种重组并人源化的G亚型免疫球蛋白(IgG1)抗Tac抗体,其功能类似于白细胞介素-2(IL-2)受体拮抗剂,与高亲和力的IL-2受体复合物(在激活的T细胞表面表达)的 α -亚单位或Tac亚单位高特异性结合,从而抑制IL-2的结合和生物活性;可抑制IL-2介导的淋巴细胞激活,亦即抑制移植排斥过程中的细胞免疫反应的关键通道,足剂量时,可使Tac受体饱和约120d。

达昔单抗的半衰期为270~919h(平均480h),与人体IgG半衰期相同,其系统清除率受体重、年龄、性别、蛋白尿和种族的影响。其使用剂量为1mg/kg,移植前24h内给药,以后每14d给药1次,共5次。

目前未发现达昔单抗的显著毒性以及与其他主要免疫抑制药物的相互作用,主要不良反应为胃肠功能紊乱。因而,除过敏外无使用禁忌。同时,达昔单抗不增加细菌及病毒感染的概率^[3]。

二、他克莫司(tacrolimus, FK506, 商品名普乐可复)

FK506是日本藤泽公司于1984年从筑波链霉菌(streptomyces sukvaensis)中提取的大环内酯类药物,分子式为 $C_{44}H_{69}NO_{12}H_2O$ 。FK506作为预防和治疗排斥药物已经用于肝、肾、心、肺、小肠、胰岛和骨髓移植,并主要替代环孢菌素。

最近的一个双中心随机试验,将50例肺移植者随机分为FK506组(26例)和环孢菌素A(cyclosporine A, CsA)组(24例),同时接受麦考酚酯

(mycophenolate mofetil, MMF, 商品名骁悉)和激素治疗,结果FK506组患者日需治疗的排斥次数显著低于CsA组($P<0.05$),而CsA组有4例需改用FK506,另2例行再移植。感染率两组相似^[4]。

FK506的用法为先静脉滴注,首次0.15mg/kg,以后0.025mg/(kg·12h);2~3d后改口服0.15mg/kg,每日2次。不良反应为轻度肾毒性及头痛、皮疹、震颤、失眠和毛发脱落等。有报道儿童及青年心肺移植后可致血液成分异常^[5]。总之,一般认为FK506可替代环孢菌素而成为肺移植后一线免疫抑制剂,或作为顽固性排斥及环孢菌素治疗失败后的首选药^[6]。

三、麦考酚酯

MMF为青霉菌真菌产生麦考酚酸(MPA)的2-乙基酯类衍生物。MMF是前体药物,其活性代谢物为通过肝酯酶水解后生成的MPA。MMF主要替代硫唑嘌呤(azathioprine, Aza)用于三联免疫抑制方案,优点是安全性好,肝功能损害和骨髓抑制程度低,常与CsA和激素联用。

在1997年国际心肺移植会议上,三个中心的MMF应用结果均显示经活检证实的急性排斥显著下降,感染率无显著升高^[7]。比较MMF和Aza术后6个月内经活检证实2级以上的急性排斥,Aza组为58%,MMF组为63%,半年生存率分别为82%和86%,均无显著性差异,二者对急性排斥的疗效相似^[8]。

研究发现,MMF+激素+CsA与MMF+激素+FK506相比,前者MPA的剂量浓度比显著高于后者。CsA剂量升高,可使MPA血药浓度显著升高,预示MMF和CsA之间可能存在协同作用,因而联用可减少CsA用量^[9]。其不良反应主要为上消化道反应,3g/d组发生率为31%^[10],2g/d组较低;白细胞下降3g/d组和Aza组也比2g/d组明显;3g/d组巨细胞病毒感染率轻度增加。3g/d组恶性肿瘤发生率为9%,2g/d组为11%,Aza组为7%。淋巴细胞增生性疾病分别为10%、1%和<1%。已证实MMF的不良反应与MPA的血药浓度相关^[11]。MMF的治疗剂量为

2~3g/d, 分 2 次口服。目前 MMF 已替代 Aza 成为肺移植免疫抑制的主要用药。

四、雷帕霉素(rapamycin, 商品名雷帕吗)

雷帕霉素亦称西罗莫司(siridimus), 由放线菌(潮湿链霉菌属 streptomyces hygroscopicus)产生, 是 20 世纪 70 年代加拿大人发现的抗真菌药, 其结构为大环内酯, 与 FK506 极其相似^[12]。目前雷帕霉素及其衍生物 SDZ-RAD 正在进行 III-IV 期临床试验。

Kahan^[13]于 1997 年报道肾移植应用雷帕霉素的 II 期临床结果, 发现可降低急性排斥发生率(10%~40%), 同时降低对激素的长期依赖。该作者继续完成 III-IV 期临床试验, 发现雷帕霉素和 CsA 联用可显著降低急性排斥发生率, 不增加恶性肿瘤发病率。雷帕霉素可有血小板减少、白细胞下降和贫血等不良反应; 多数患者减少剂量使血药浓度低于 15ng/ml, 症状可缓解^[14]。最新结果表明, 36 例活检证实为 IIb 及 III 级排斥, 应用激素及 OKT3 或 ATG 治疗 14~21d 的肾移植患者, 24 例应用雷帕霉素+CsA, 12 例应用 MMF+CsA, 前者肾功能缓解率为 96%, 后者为 67%, 而且前者大部分患者治疗前已经历多次急性排斥(17/24), 后者相对较少(6/12), 急性排斥复发率两者相似(4%~8%), 患者及移植器官 1 年生存率也相似(88%~92%, 83%~67%)^[15]。

雷帕霉素在肝移植中同样取得良好效果, 值得注意的是, 其主要不良反应是高胆固醇血症(44%), 和 FK506 联用可控制肝移植后排斥, 并减轻高脂血症, 对肝移植后高胆固醇血症的治疗有意义^[16]。

2 例心脏移植后发生顽固性慢性排斥并对常用免疫抑制剂无效, 连续应用雷帕霉素 10 个月后, 慢性排斥消失^[17]。

目前还没有雷帕霉素用于肺移植的随机双盲临床试验的报道。雷帕霉素剂量为 15mg/(m²·d)。

五、急性排斥反应的治疗方案

肺移植后抗急性排斥分为始动、冲击治疗和维持用药三个阶段。

(一) 以环孢菌素为主的始动方案: 以往预防急性排斥的免疫抑制措施是以 CsA 为主的联合方案。大样本统计表明, 二联(CsA+皮质激素)、三联(CsA+Aza+皮质激素)或四联(ALG+CsA+Aza+皮质激素)方案, 近、远期患者移植物存活率无显著性差异^[18]。

始动阶段免疫抑制剂应用新方案: 近来 FK506 广泛用于临床, 因其与 CsA 呈拮抗作用, 故不能联用, 可与激素和 MMF 合用。其分为静脉治疗及口服

两种: 静脉用药适于不能口服患者; 一旦进食恢复应尽快改口服。美国芝加哥大学移植中心将 FK506 血药浓度分为 6 度, 以便于监测和指导治疗: 1 度 4~7ng/ml, 2 度 8~10ng/ml, 3 度 10~15ng/ml, 4 度 15~20ng/ml, 5 度 20~30ng/ml, 6 度 30~40ng/ml。<12 岁改分 4 度: 1 度 0~5ng/ml, 2 度 6~10ng/ml, 3 度 10~15ng/ml, 4 度 15~20ng/ml。一般手术当日到术后 21d 使血药浓度保持 4 度; 60d 左右可逐渐减量, 维持 3 度; 60~90d 降至 2 度; 3 个月后维持 1 度。

MMF 可与 CsA、FK506 或激素合用, 不能与 Aza 联用。中性粒细胞减少则减量甚至停用。另外, 抗胃酸制剂及考来烯胺(colestyramine, 商品名消胆胺)影响其吸收, 不宜同时服用。

达昔单抗已经逐步替代 ATG/ALG 成为免疫抑制治疗始动方案的主要药物^[2]。

(二) 抗急性排斥治疗方案: 一旦急性排斥确立, 应即刻予以抗排斥治疗(冲击治疗)。目前主要有下列三类方案。

1. 大剂量激素: 是目前最广泛采用的方案, 90% 患者有效。一般用甲泼尼龙 500~1000mg 静脉滴注, 连续 2~3d, 然后改泼尼松口服, 迅速减量, 10d 左右减至维持量。过长时间、过大剂量激素治疗将导致严重并发症。国外建议大剂量激素治疗以 2~3d 为宜, 最长不超过 5d。若排斥仍未见明显缓解, 则属于“抗激素性排斥”, 应改用 ALG 或 OKT3, 否则将导致移植脏器功能不可逆的损伤。

2. ALG(ATG)、OKT3 和达昔单抗: ALG(ATG)与 OKT3 疗效相似, 术后用 ALG 者, 此时可沿用, 但多选 OKT3。为防过敏或细胞因子释放综合征, 同时给予泼尼松和抗组胺药。OKT3 采用剂量分离法可减少细胞因子释放综合征: 首日按 1mg、2mg 和 2mg 三次静脉滴注, 1 次/8h; 次日 2.5mg/次, 1 次/12h, 以后 5mg/d。激素或生物制剂治疗期间, 环孢菌素剂量应减少 50%, 以避免肾毒性。直接使用达昔单抗也可避免细胞因子释放, 可在急性排斥反应发生时临时加用 1 个剂量的达昔单抗^[19]。

3. FK506: 可逆转已发生的急性排斥。诱导治疗血药浓度 4 度时, 排斥发生, 则立即加量 5%~25%, 使血药浓度上升 1 度(儿童 4 度)。如仍不能逆转, 则升到 6 度。一旦排斥得到控制(活检组织学证实), 则保持现有血药浓度至少 2 周, 然后每个月降 1 度, 每次药物减量 5%~15%, 最终降至 1 度并维持。

(三) 维持治疗阶段的方案: 术后 3~6 个月后若

患者一般状况好,肺功能稳定,无排斥、感染,则进入维持治疗阶段,具体方案不一,往往取决于患者经济状况及医师用药经验。患者可长期单用低剂量环孢菌素[4mg/(kg·d)];也可与 MMF 和激素三联、三联;还可停用环孢菌素,仅用 MMF 与激素长期维持。激素剂量一般每过 2 个月每日减少 2.5mg^[18]。维持治疗时环孢菌素应用与否对患者和移植肺远期存活率无显著影响^[20]。应用 FK506 者,按血药浓度 1 度维持,激素减量方案同前。维持治疗时可随时发生急性排斥,治疗原则同前^[21]。

综上所述,多数学者认为,用 FK506 替代 CsA, MMF 替代 Aza, 达昔单抗替代 ATG/ALG 联合激素治疗,与传统方案相比,效果更好,已成为目前抗排斥反应的新趋势^[2,5,22,23]。新的肺移植免疫抑制方案已提出^[2,23](图 1),经过几年的应用,效果良好。

他克莫司+MMF+适量激素+达昔单抗或 MMF+IL-2 抗体+适量激素+达昔单抗

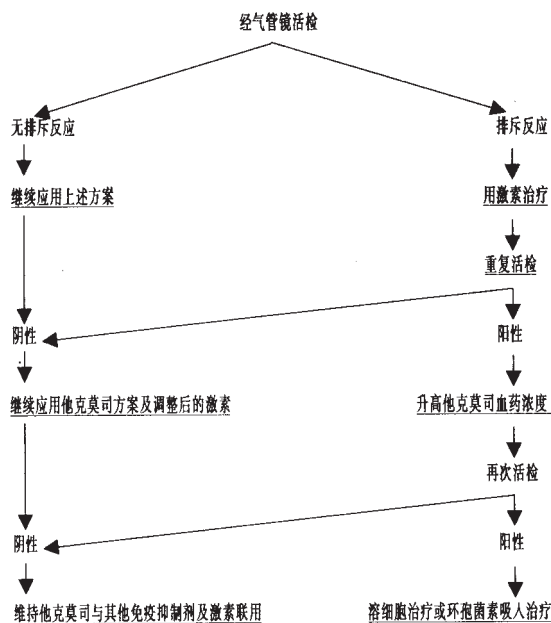


图 1 肺移植免疫抑制剂应用方案

参 考 文 献

1. Wiland AM, Philosophe B. Daclizumab induction in solid organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther*, 2004, 4: 729 - 740.
2. Bhorade SM, Jordan A, Villanueva J, et al. Comparison of three tacrolimus-based immunosuppressive regimens in lung transplantation. *Am J Transplant*, 2003, 3: 1570 - 1575.
3. Lee SJ, Zahrieh D, Agura E, et al. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft - ver-

- sus - host disease: results of a randomized trial. *Blood*, 2004, 104: 1559 - 1564.
4. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prespective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *Life Sci*, 2001, 69: 17 - 26.
5. Dobrolet NC, Webber SA, Blatt J, et al. Hematologic abnormalities in children and young adults receiving tacrolimus-based immunosuppression following cardiothoracic transplantation. *Pediatr Transplant*, 2001, 5: 125 - 131.
6. Plosker GI, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*, 2000, 59: 323 - 389.
7. Mackie FE, Umetsu D, Salvatierra O, et al. Pulmonary capillary leak syndrom with intravenous cyclosporin A in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*, 2000, 4: 35 - 38.
8. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation*, 2001, 71: 1772 - 1776.
9. Vidal E, Cantarel C, Capdevila L, et al. Mycophenolate mofetil pharmacokinetics in transplant patients receiving cyclosporine or tacrolimus in combination therapy. *Pharmacol Toxicol*, 2000, 87: 182 - 184.
10. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 1996, 61: 1029 - 1037.
11. Mourad M, Malais S, Chaib ED, et al. Pharmacokinetic basis for the efficient and save use of low-dose mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus in kidney transplantation. *Clin Chem*, 2001, 47: 1241 - 1248.
12. Morris R, Meiser B. Identification of a new pharmacologic action for an old compound. *Med Sci Res*, 1989, 17: 609 - 610.
13. Kahan B. Sirolimus: a new agent for clinical renal transplantation. *Transplant Proceedings*, 1997, 29: 48 - 50.
14. Kahan BD, Stepkowski SM, Napoli KL, et al. The development of sirolimus: the university of texas-houston experience. *Clin Transpl*, 2000, 7: 145 - 158.
15. Hong JC, Kahan BD. Sirolimus rescues therapy for refractory rejection in renal transplantation. *Transplantation*, 2001, 71: 1579 - 1584.
16. Trotter JF, Wachs ME, Trouillot TE, et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. *Liver Transpl*, 2001, 7: 401 - 408.
17. Haddad H, MacNeil DM, Howlett J, et al. Sirolimus, a new potent immunosuppressant agent for refractory cardiac transplantation rejection: two case reports. *Can J Cardiol*, 2000, 16: 221 - 224.
18. 夏穗生. 器官移植急性排斥反应的早期诊断和新治疗方法. 引进国外医药技术与设备, 1998, 4: 12.
19. 姜格宁, 丁嘉安, 高文, 等. 单肺移植治疗老年重度肺气肿. 中华胸心血管外科杂志, 2003, 19: 335 - 337.

20. 张 璟, 洪志鹏. 肺移植的研究进展. 医学综述, 2004, 10: 431 - 443.
21. 陈肖嘉. 临床肺移植进展. 中华胸心血管外科杂志, 2002, 18: 60 - 61.
22. 孟 辉, 陈 刚. 肺移植研究进展. 第一军医大学学报, 2001, 21:

224 - 227.

23. Briffa N, Morris RE. New immunosuppressive regimens in lung transplantation. Eur Respir J, 1997, 10: 2630 - 2637.

(收稿: 2005-04-15)

· 短篇报道 ·

肉毒素治疗局限性张力障碍 55 例疗效观察

李 娟 魏亚洲 范正公 张微微

临床上常见的局限性肌张力障碍或阶段性肌张力障碍为偏侧面肌痉挛、眼睑痉挛和口下颌肌张力障碍(Meige 综合征)。其治疗方法包括口服药物、封闭疗法、针灸、手术疗法, 效果均不甚理想, 且不良反应较多。我们于 2004 年 3 月至 2005 年 2 月应用 A 型肉毒素(BTX-A, 商品名衡力)治疗局限性肌张力障碍患者 55 例, 疗效较好, 报告如下。

对象与方法

1. 一般资料: 本组 55 例, 男 24 例, 女 31 例; 平均年龄 46 岁; 病程 6 个月~20 年; 偏侧面肌痉挛 46 例, 眼睑痉挛 7 例, Meige 综合征 2 例。所有患者均无神经系统其他症状和体征, 32 例患者头颅 CT、MRI 检查未见异常。本组中 49 例(89%) 分别口服卡马西平、苯妥英钠、地西泮(商品名安定)等; 9 例局部注射乙醇或地西泮; 5 例行手术治疗。本组经上述治疗短期复发或无效, 且 38 例患者出现头晕、共济失调, 纳入本组治疗。

2. 方法: A 型肉毒素为兰州生物制品研究所研制。用生理盐水稀释成浓度为 2.5U/0.1ml, 用 1ml 皮试注射器、4.5 号针头进行面部注射。根据受累肌肉的部位、痉挛的程度选择注射部位及剂量。一般眼睑及面肌痉挛注射 25~50U, Meige 综合征注射 110U。

3. 疗效判定: 按 Shorr 的眼睑及面肌痉挛强度分级进行判定。0 级: 无痉挛; I 级: 外部刺激引起轻度瞬目增多; II 级: 轻度, 眼睑面肌轻微颤动, 无功能障碍; III 级: 中度, 明显痉挛, 轻度功能障碍; IV 级: 重度, 严重痉挛和功能障碍, 伴眼裂变小, 影响工作、行走, 不能开车、阅读。疗效判定: 治疗后, 患者由 II~IV 级降为 0 级者为完全缓解, 由 II~IV 级降为 I~II 级者为明显缓解, 由 IV 级降为 III 级者为部分缓解。按此标准, 本组 55 例患者中, 治疗前 IV 级 14 例, III 级 36 例, II 级 3 例, I 级 2 例。

结 果

本组患者注射肉毒素后 3~7d 临床效果开始出现, 症状缓解可持续 6~9 个月, 仅有 1 例持续 2 个月, 复发后再次注射肉毒素, 其注射剂量与首次剂量相同。46 例偏侧面肌痉挛者中, 完全缓解(0 级)35 例, 明显缓解(I~II 级)11 例。部分缓解(III 级)1 例。7 例眼睑痉挛者完全缓解。2 例 Meige 综合征中, 完全缓解 1 例, 明显缓解 1 例, 其中 1 例年轻患者, 为不影响容貌, 未注射口轮匝肌, 7d 后口部撅嘴动作完全消失。

不良反应: 本组患者局部不良反应轻微、短暂, 注射时疼痛, 注射后局部有瘀斑、水肿, 一般 3~5d 瘀斑可消退, 1~2 周水肿可消退。11 例出现轻度口角下垂, 一般 3~5 周自然恢复。未见过敏和全身中毒反应。

讨 论

自 1973 年 Scott 首次应用 BTX-A 注射治疗斜视成功后, 该疗法逐渐被应用于局限性肌张力障碍, 并取得了惊人的疗效, 其治疗范围也逐渐扩大, 如小儿脑瘫、震颤、卒中患者肌张力增高、痉挛状态及疼痛等, 其治疗前景令人瞩目。

肉毒素是 G⁺芽胞杆菌产生的一种细胞外毒素, 通过阻断钙离子介导的乙酰胆碱(ACh)的释放, 产生化学性失神经支配, 从而缓解肌肉痉挛。本组共治疗 55 例局限性肌张力障碍患者, 有效率达 98%, 持续时间约 8 个月, 仅有 1 例持续 2 个月后复发。对于复发的病例, 再次注射肉毒素疗效仍佳, 注射剂量与首次基本相同。

本组患者治疗过程中, 除少数出现局部水肿、瘀血, 轻度眼睑下垂、口角下垂等不良反应外, 几乎无过敏及全身中毒反应, 无须治疗可自行缓解。准确的定位、注射合适的剂量, 注射后避免卧床、揉面部, 可减轻上述不良反应的发生。

(收稿: 2005-03-19)

北京军区总医院神经内科(邮编 100700)