

细胞是一个十分有效的表面标志。这种观点是否与 Tordjman 相矛盾? 临床中是应该将 NRP-1 作为免疫反应性的特征还是作为免疫调节细胞的标记呢? 我们认为排斥反应发生时, Treg 的比例应该是减少的, 如果 NRP-1 是 Treg 的标志, 那么在发生排斥反应的组织中, NRP-1 阳性细胞在淋巴细胞中的比例应该减小。本实验首次发现在移植肾发生急性排斥反应时, NRP-1 在组织中淋巴细胞上的表达率明显低于正常组织, 证实了我们的推论。从而也从一个侧面证实了 NRP-1 可作为 Treg 标志的正确性。

虽然目前对于 NRP-1 在免疫调节中的功能了解的还不是很清楚。但本研究进一步证实了它可作为 Treg 的表面标志, 这对于区分 Treg、初始 T 细胞和活化的 T 细胞, 对进一步研究 Treg 的功能和特点均十分有价值; 同时, NRP-1 可作为排斥反应诊断的辅助指标之一, 通过了解移植后患者淋巴细胞上 NRP-1 的表达情况, 我们就可以更准确的了解患者的免疫状态, 以便做出更准确的诊断。

参 考 文 献

- [1] Fujisawa H, Takagi S, Hirata T. Growth-associated expres-

sion of a membrane protein, neuropilin, in xenopus optic nerve fibers. Dev Neurosci, 1995, 17(5-6): 343-349.

- [2] Tordjman R, Lepelletier Y, Lemarchandel V, et al. A neuronal receptor, neuropilin-1, is essential for the initiation of the primary immune response. Nature Immunol, 2002, 3(5): 477-482.
- [3] Bruder D, Probst-Kepper M, Westendorf AM, et al. Neuropilin-1: a surface marker of regulatory T cells. Eur J Immunol, 2004, 34(3): 623-630.
- [4] Becker PM, Waltenberger J, Yachechko R, et al. Neuropilin-1 regulates vascular endothelial growth factor-mediated endothelial permeability. Circ Res, 2005, 96(12): 1257-1265.
- [5] Bachelder RE, Crago A, Chung J, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine survival factor for neuropilin-1 expressing breast carcinoma cells. Cancer Research, 2001, 61(15): 5736-5740.
- [6] Wlfling C, Rupp F. Neuropilin-1: another neuronal molecule in the "immunological synapse". Nature Immunol, 2002, 3(5): 418-419.

(收稿日期: 2006-06-21)

• 研究报告 •

研究心脏移植患者服用环孢素 A 2 小时后的目标血药浓度

贾一新 李岩 韩杰 张海波 陈阳天 孟旭

由于我国心脏移植工作起步较晚, 开展数量较少, 免疫抑制方案的经验大部分是从其他器官移植工作中得来。而且从免疫学角度来说, 移植心脏要比移植肝、肾的排斥反应程度轻微。因此, 盲目借鉴其他器官移植的用药经验, 可能对心脏移植患者预后不利。另外, 根据遗传药理学的原理, 黄色人种器官移植借鉴其他肤色人种器官移植的经验, 也可能存在这个问题。所以, 我们设计了实验, 以期寻找最适合黄色人种心脏移植术后服用环孢素 A (CsA) 2 h 后的血药浓度 (C_2)。本实验经过了首都医科大学附属北京安贞医院器官移植伦理委员会批准, 并向所有参加实验的患者详细说明风险并签定书面同意后实行。

资料与方法

1. 患者的一般情况: 本组研究的 27 例心脏移植患者中, 男性 16 例, 女性 11 例, 年龄为 25~50 岁, 平均 (32.3 ± 12.1) 岁, 平均体重 (52.4 ± 17.8) kg。心脏移植患者全部采用 CsA + 霉酚酸酯 (MMF) + 泼尼松 (Pred) 的三联免疫抑制方案。术后 1 个月内, 按 5 mg/kg 起始剂量给予 CsA 口

服, 将血药浓度 C_2 控制在 0.832~0.998 $\mu\text{mol/L}$ 。每例患者 MMF 的剂量均为 0.75 g/d, 分 2 次口服。Pred 的用法及撤离, 完全依照本中心已有的经验, 术后开始, 逐步减量至术后第 3 个月, 最低剂量再维持 3 个月, 所有患者 Pred 的使用量均相同。

2. 实验分组: 心脏移植术后 1 个月时, 将 27 例患者随机分为 3 组, 第 1 组 9 例, 将 CsA C_2 控制在 0.499~0.666 $\mu\text{mol/L}$; 第 2 组 11 例, 将 CsA C_2 控制在 0.666~0.832 $\mu\text{mol/L}$; 第 3 组 7 例, 将 CsA C_2 控制在 0.832~0.998 $\mu\text{mol/L}$ 。患者服用 CsA 的剂量根据其 C_2 血药浓度进行调整。患者 CsA C_2 的测定方法为在口服 CsA 2 h 后, 抽取静脉血, 以高效液相色谱法 (HPLC) 进行检测。

3. 观察项目: 第 3 组中有 1 例患者因肾功能衰竭停用 CsA 并行透析治疗, 于心脏移植术后 10 个月退出实验。其余患者的随访时间均为 1 年, 分别于心脏移植术后第 1、3、6、9、12 个月时, 检测患者血压, 并采集血液进行甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白、血糖、天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 等指标的检测。所有患者在每次随诊时均行心电图、组织多普勒成像检查, 并于心脏移植术后第 1 个月及第 9 个月时行心肌内

膜活检(EMB),其余时间根据前两项检查结果判断是否需要立即进行 EMB 来监测患者排斥反应的情况。实验终止的条件为患者死亡、发生 ISHLT 3 级排斥反应或出现严重药物不良反应。

4. 统计学方法:本数据统计分析采用 SPSS 11.0 软件包,结果测定值用平均数 \pm 标准差表示,各组内不同时限的比较及各组间相同时限的比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血压:每组中各有 1 例患者于心脏移植术后确诊为高血压病,随访期间均给予口服血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)作降压治疗。比较各组内不同时限及各组间相同时限的血压,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 血糖和血脂:所有患者在心脏移植术前均无糖尿病或高脂血症。第 2 组有 1 例患者在心脏移植术后诊断为糖尿病,须服用降糖药物治疗。第 1 组 1 例、第 2 组 1 例、第 3 组 2 例患者在心脏移植术后诊断为高脂血症,须服用他汀类药物。比较各组内不同时限及各组间相同时限的血糖、甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白等数据,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 肝、肾功能:第 1 组 2 例、第 2 组 3 例、第 3 组 2 例患者于心脏移植术后 6 个月出现非少尿性肾功能不全,第 3 组有 1 例患者出现急性肾功能衰竭而退出实验。比较各组内不同时限及各组间相同时限的 AST、ALT、BUN 等数据,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组患者的血 Cr 浓度在心脏移植术后均逐步升高,到第 12 个月时,血 Cr 浓度达到最高,其中第 3 组升高最为显著,第 1 组始终保持在 3 个组中较低的水平。在心脏移植术后第 6 个月时,患者血 Cr 浓度第 3 组与第 2 组比较,差异有统计学意义;第 2 组与第 1 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

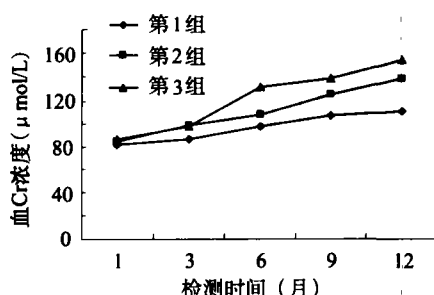


图 1 三组各时段血 Cr 浓度比较

4. 排斥反应:所有患者在每次随访时进行的心肌心电图、组织多普勒成像及 EMB 检查,均未发现 ISHLT 3 级及以上的排斥反应。

讨 论

大量临床实验已经证明,应用 CsA C_2 监测,可以明显降低心脏移植术后急性排斥反应的发生率,患者对药物的耐受

性更好,副作用更少。而且 C_2 是一个已被公认的浓度-时间曲线(AUC₀₋₄)的单时点检测指标^[1]。因此,我们选用 C_2 监测来作为免疫抑制方案的主要调整依据。CsA 个体间的吸收差异明显,在给药后 4 h 内吸收差异最大^[2]。在心脏移植术后的 1~2 周内,多数患者对 CsA 的吸收可能会出现明显变化,随着患者的一般状态、胃肠道运动、饮食等因素的改善,CsA 的吸收会逐步稳定。心脏移植患者约在术后 3 周达到吸收平台期。所以我们设计该实验于心脏移植术后 1 个月开始。

目前,CsA C_2 的目标浓度在各国以及各器官移植中心之间有所不同。这主要是因为以下几方面的原因:(1)辅助的免疫抑制药物;(2)存在公认的危险因素(如 HLA 不匹配、PRA 阳性、再次移植等);(3)患者对药物耐受性的降低;(4)药物的不良反应,尤其是肾毒性;(5)心脏移植术后的时间等。在 2005 年出版的《 C_2 监测临床应用欧洲指南》中介绍,各国各器官移植中心控制的 CsA C_2 目标浓度在 0.499~0.998 $\mu\text{mol/L}$ 不等,联合应用 MMF 或 Aza 应有较高的 CsA C_2 目标浓度,而联合应用西罗莫司或依维莫司则可使 CsA C_2 目标浓度降低^[3]。在我国,由于心脏移植工作开展较晚,数量较少,缺乏严谨、科学的大样本研究,在免疫抑制方案和 CsA C_2 目标浓度控制方面基本借鉴国外和国内其他器官的移植经验,而在以往将心脏移植患者术后 1 年内 CsA C_2 目标浓度控制在 0.666~0.998 $\mu\text{mol/L}$,排斥反应发生率虽然降低,但也凸显了患者药物耐受性和不良反应等问题。有研究表明^[4],过高的药物浓度未必会减少排斥反应的发生,却会增加不良反应的发生。亦有研究认为 CsA C_2 低于 0.499 $\mu\text{mol/L}$,是免疫抑制不足、排斥反应发生的预兆。因此,我们设计了本实验,试图寻找安全有效的 CsA C_2 目标浓度。在本实验结果中发现,中国黄色人种的严重急性排斥反应发生率较低,而药物不良反应,尤其是肾功能损害发生率极高。这也与我们临床工作中的数据相符。基于以上研究结果,有必要将中国黄色人种 CsA C_2 目标浓度保持在一个相对较低的水平。本实验显示,在心脏移植术后 1 年内,联合应用 MMF 和 Pred 的免疫抑制方案中,将 CsA C_2 控制在 0.499~0.666 $\mu\text{mol/L}$ 可能是最适宜中国黄色人种的目标浓度。

参 考 文 献

- [1] Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve. *Transplantation*, 1999, 68(1): 55-62.
- [2] Levy G. C_2 monitoring strategy for optimizing cyclosporine immunosuppression. *Bio Drugs*, 2001, 15(5): 279-290.
- [3] Vitko S, Tedesco H, Eris J, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplantation recipients: 6-month safety and efficacy result of two randomized studies. *Am J Transplant*, 2004, 4(4): 626-635.
- [4] Caforio AL, Tona F, Piacerico S, et al. C_2 is superior to C_0 as predictor of renal toxicity and rejection risk profile in stable heart transplant recipients. *Transpl Int*, 2005, 18(1): 116-124.

(收稿日期: 2006-10-27)