

• 诺华专栏 •

细胞增殖信号传递抑制剂在心脏移植中的应用进展

由于对移植免疫学认识的不断深入,以及各种安全、高效免疫抑制剂的开发和临床上广泛应用,极大地推动了心脏移植的前进步伐,提高了其临床效果,使之成为根治终末期心脏功能衰竭的首选治疗。心脏移植受者术后 1 年和 10 年存活率分别达到 83 % 和 50 %^[1]。目前,临床常用钙调磷酸酶抑制剂(环孢素 A 和他克莫司)、抗增殖类药物(硫唑嘌呤和霉酚酸酯)以及皮质类固醇三联免疫抑制疗法预防排斥反应,但移植后 1 年仍有 30 %~40 % 的患者面临急性排斥反应的威胁。而且,由于长期应用钙调磷酸酶抑制剂(CNI)类药物导致的不良反应、慢性移植物血管病变及恶性肿瘤等,都将影响移植患者的长期存活。因此,传统免疫抑制治疗方案(CNI+抗增殖类药物+皮质类固醇)仍有进一步完善和提升的空间。研发强力、高效、低毒的新型免疫抑制剂,将是当前器官移植领域的重点之一。细胞增殖信号传递抑制剂(PSI)作为新一代免疫抑制药物,将有可能进一步推进心脏移植的发展。本文就这类药物在心脏移植方面的研究进展作一综述。

目前,已有的两种商品化 PSI 类药物为西罗莫司和依维莫司。西罗莫司是由 Vezina 和 Sehgal 于 1975 年从采自 Rapa Nui 岛上土壤中的吸水链霉菌中分离获得的具有抗真菌作用的大环内酯类化合物。1977 年, Martel 发现其对自身免疫性疾病有免疫抑制作用。Morris 等在 1989 年首次将西罗莫司作为器官移植后新型抗排斥药物进行研究,发现西罗莫司不仅可延长动物模型中移植物的存活时间,而且与环孢素 A (CsA) 具有协同效应。此后,西罗莫司作为一种新型免疫抑制剂,日益受到人们的关注。依维莫司是西罗莫司的 25-羟乙基衍生物。目前,这两种药物均被用于临床器官移植,并表现出多重功效,不仅具有很强的免疫抑制作用,还有抗肿瘤、抗病毒以及对血管、肾脏保护的作用,具有广阔的临床应用前景。

一、作用机理

PSI 的作用机理与 CNI 及抗增殖类药物有所不同。CNI 主要抑制钙调神经蛋白所引起的细胞因子(IL-2)转录、分泌,从而阻止 T 淋巴细胞激活、分化。抗增殖类药物抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞活化所依赖的嘌呤代谢途径,抑制排斥反应。PSI 类药物的主要作用机理是通过与他克莫司(FK506)结合蛋白(FKBP)相结合,形成抑制性复合物,此复合物再与 mTOR 结合,抑制 mTOR 第 389 位苏氨酸残基的磷酸化,干扰细胞周期蛋白产物的表达和细胞周期依赖性蛋白激酶(CDK)活性,从而阻断钙依赖性和非依赖性的白细胞介素 2 受体(IL-2R)后的信号传导,包括由淋巴因子白细胞介素 2(IL-2)、IL-4、IL-15 以及非淋巴因子 IGF、血小板生长因子(PDGF)等传递的增殖信号,在 G₁ 中后期阻止细胞周期的进展,阻止 T 淋巴细胞从 G₁ 向 S 期进展。PSI 与 CNI 的重要区别就是,PSI 类药物只影响 IL-2R 的信号传递,并不像 CNI 类药物那样干扰 IL-2 的转录和合成。PSI 类药物除了可抑制 T、B 淋巴细胞的增殖外,对由生长因子和细胞因子所促进的血管平滑肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞甚至肿瘤细胞的增殖同样有抑制作用。

二、药理学特点

西罗莫司经口服给药后被迅速吸收,平均半衰期为 60 h。依维莫司作为西罗莫司的衍生物,药物清除率明显加快,生物活性也相应提高。与西罗莫司相比,其半衰期只有 43 h。PSI 类药物绝大多数在肝脏被 CYP3A4 酶系统所代谢。CsA 能显著提高血浆中西罗莫司和依维莫司的浓度,而依维莫司和西罗莫司却不能提高血中 CsA 的浓度。除了与 CsA 的相互作用外,PSI 类药物与通过 CYP3A4 酶系统代谢的药物均可相互影响。因此,与这些药物合用时,需进行相关血药浓度监测。文献报道,西罗莫司和依维莫司用于预防心脏移植术后急性排斥反应的血浆药物浓度谷值分别要求达到 5~15 μg/L 和 3~8 μg/L^[2,3]。

参 考 文 献

- [1] Hoffman FM. Outcomes and complications after heart transplantation. J Cardiovascular Nurs. 2005, 20(5 Suppl):S31-42.
- [2] Starling RC, Hare JM, Hauptman P, et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in heart transplant recipients based on exposure-effect modeling. Am J Transplant, 2004, 4(12):2126-2131.
- [3] Moloney ED, O'Mahony U, Kirwan M, et al. Pharmacokinetics of sirolimus in heart transplant recipients with chronic renal impairment. Transplant Proc. 2004, 36(5):1547-1550.

(未完待续)

(200032 上海,复旦大学附属中山医院心外科 杨兆华 综述 王春生 审校)