

巴利昔单抗作为免疫诱导剂预防国人心脏移植术后早期急性排斥反应的疗效和安全性的观察

黄洁 郑哲 胡盛寿 宋云虎 杨跃进 朱俊 刘平 赵红 李立环 刘明政

【摘要】 目的 观察国人心脏移植用巴利昔单抗作为免疫诱导剂与传统的三联免疫抑制剂合用的耐受性和预防术后早期急性排斥反应的效果。**方法** 心脏移植患者 47例,男 38例,女 9例,平均年龄(44.9 ± 13.4)岁,包括扩张型心肌病 20例(42.5%)、缺血性心肌病 12例(25.5%),致右室心律失常性心肌病 8例(17.0%)、肥厚型心肌病 2例(4.2%)、心脏肿瘤 2例(4.2%)、瓣膜性心肌病 1例(2.1%)、高血压心脏病 1例(2.1%)、巨细胞性心肌炎 1例(2.1%)。术前淋巴细胞群体反应抗体(TRA) $>10\%$ 者 4例,交叉配型均 $<5\%$ 。用巴利昔单抗诱导治疗 $20 \text{ mg} \times 2$ 次。三联免疫抑制剂用法:术中给予甲基强的松龙 $500 \text{ mg} \times 2$ 次,术后 125 mg 每 8 h 1次;拔除气管插管后给予强的松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,以后每 3天减量 10 mg 至总量 10 mg/d 维持。环孢素 A(CsA)于术后血肌酐 $<150 \mu \text{mol/L}$ 开始服用,剂量 $3 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2次服用,血药谷值浓度维持在 $180 \sim 300 \text{ ng/ml}$ 。术后 3周作 1次心内膜活检。霉酚酸酯(MMF) $1.0 \sim 2.0 \text{ mg/d}$ 分 2次服用。急性排斥反应分级按照国际心肺移植协会(ISHLT)的标准。巨细胞病毒感染的监测用 PP65抗原血症试验,EB病毒感染用 ELISA方法查抗体。**结果** 47例患者全部存活。急性排斥反应分级结果:0级 30(63.8%)人,ⅠA级 11(23.4%)人,ⅠB级 3(6.3%)人,Ⅱ级 3(6.3%)人。MMF平均剂量(1.2 ± 0.3) g/d CsA于术后平均(3.4 ± 2.1)d开始服用,平均累积剂量(4.1 ± 1.2) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,平均谷值浓度(237.0 ± 76.2) ng/ml 。术后 1个月内感染 5人,但无巨细胞病毒和 EB病毒感染。**结论** 国人心脏移植用巴利昔单抗作为免疫诱导剂与传统的三联免疫抑制剂合用的耐受性良好,预防术后早期急性排斥反应有效。

【关键词】 心脏移植; 移植排斥; 巴利昔单抗

The safety and efficacy of basiliximab as induction agent in preventing early acute rejection in Chinese cardiac transplantation recipients HUANG Jie ZHENG Zhe HU Sheng-shou SONG Yun-hu, YANG Yue-jin ZHU Jun LIU Ping ZHAO Hong LILi-huan LIU Ming zheng Cardiovascular Regeneration Laboratory Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College Beijing 100037, China

Corresponding author: HU Sheng-shou Email: hss@163 bj.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of basiliximab as induction agent in preventing early acute rejection post heart transplantation. **Methods** Basiliximab (20 mg iv) was administered one hour before and 4 days post operation to patients ($n=47$) underwent heart transplantation between June 2004 and Feb 2005 in our department. Intravenous methylprednisolone (500 mg at operation beginning and repeated immediately post operation followed by 125 mg every 8 hours for the first day). Prednisolone was then initiated at $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ tapered 10 mg every 3 days to 10 mg/d . Mycophenolate mofetil (MMF; $0.5 \sim 1.0 \text{ g}$ twice daily) was also administered post intubation. oral Cyclosporine A (CsA; 3 to $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) was prescribed after transplantation if serum creatinine was $<150 \mu \text{mol/L}$. The dose of CsA was individually adjusted to achieve a target serum concentration of $180 \sim 300 \text{ ng/ml}$. Endomyocardial biopsies were performed 3 weeks (19.7 ± 9.6) d post heart transplantation. Biopsy specimens were graded according to the standardized criteria of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Echocardiograms were routinely performed weekly within the first 3 weeks post operation. **Results** All 47 consecutive patients mean age (44.9 ± 13.4) years range 13-63 years 38 men survived the operation and the underlying diseases was idiopathic cardiomyopathy (42.5%), ischemic heart disease

(25.5%), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (17.0%), hypertrophic cardiomyopathy (4.2%), heart tumor (4.25%), valve heart disease (2.1%), hypertensive cardiomyopathy (2.1%) and giant cell myocarditis (2.1%). There were 4 patients with pre-operation PRA > 10% and CDC was less than 5% in all patients. The grades of the acute rejection in biopsy specimens were as follow: Grade (G) 0 in 30 (63.8%), GI A in 11 (23.4%), GI B in 3 (6.3%) and GI in 3 (6.3%) patients. The average dose of MMF was (1.2 ± 0.3) g/d. The initial time of receiving CSA was (3.4 ± 2.1) day post operation. The average cumulative dose of CSA was (4.1 ± 1.2) mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ before endomyocardial biopsy. The average serum concentration of CSA was (237.0 ± 76.2) ng/ml. Left ventricular ejection fraction assessed by echocardiogram was normal in all patients within the first 3 weeks. Five patients suffered from respiratory infections and recovered post antibiotic and symptomatic therapies. Conclusion: Basiliximab as induction agent in combination with conventional triple immunosuppressive therapy is safe and effective in preventing acute rejection in Chinese cardiac transplantation recipients.

【Key words】 Heart transplantation; Graft rejection; Basiliximab

心脏移植是经药物治疗效果不佳的严重终末期心力衰竭最好的治疗方法。急性排斥反应占心脏移植术后早期死亡的67%^[1]。在围手术期使用单克隆或多克隆抗体进行诱导治疗,大大地减少了同种异体移植排斥反应发生的频率和严重程度,但是较多的不良反应限制了它们的应用。

巴利昔单抗(Simulect, 舒莱, 诺华公司)系化学合成的单克隆抗体,它通过高选择性地与CD25结合,阻断白介素-2与受体复合物的结合,继而阻断T淋巴细胞的增生^[2]。巴利昔单抗2003年在中国上市,目前未见其应用于亚洲人心脏移植的安全性和减少急性排斥反应疗效的报道。

本研究观察了国人用巴利昔单抗作为免疫诱导剂与传统的三联免疫抑制剂合用预防术后早期急性排斥反应的效果。

资料与方法

1. 研究对象:阜外心血管病医院2004年6月至2005年2月的连续心脏移植患者47例,年龄13~63(44.9±13.4)岁,其中男38例,女9例。包括扩张型心肌病20例(42.5%),缺血性心肌病12例(25.5%),致右室心律失常性心肌病8例(17.0%),肥厚型心肌病2例(4.2%),心脏肿瘤2例(4.2%),瓣膜性心肌病1例(2.1%),高血压心脏病1例(2.1%),巨细胞性心肌炎1例(2.1%)。术前淋巴细胞群体反应抗体(PRA)>10%者4例,交叉配型均<5%。

2. 药品来源:巴利昔单抗(Simulect, 舒莱)系诺华公司产品。环孢素(CSA)用华北制药厂产品。霉酚酸酯(MMF)用罗氏公司产品。

3. 给药方法:所有患者均用两剂20 mg巴利昔单抗诱导治疗。第1剂于手术前1 h,第2剂于

麻醉后给予甲基强的松龙500 mg,体外循环停机后给予甲基强的松龙500 mg回到监护病房给予甲基强的松龙125 mg以后125 mg每8 h 1次。拔除气管插管后使用强的松替代甲强龙,剂量1 mg/kg以后每3天减量10 mg至总量10 mg/维持。MMF用法:拔除气管插管后,给予MMF 1.0~2.0 mg/d分2次给药,每12 h一次。CSA用法:术后血肌酐<150 μmol/L时,开始使用CSA 3~6 mg/kg分2次给药,每12 h一次,用药后第3天开始测定血药谷值,维持浓度范围在180~300 ng/ml。MMF拔除气管插管后予1.0~2.0 mg/d分2次服用。

4. 监测手段:心内膜活检于手术后3周作1次。急性排斥反应≥II级者,调整免疫抑制剂方案,2周后复查心内膜活检。急性排斥反应的病理分级按照国际心肺移植协会的分级标准(ISHLT)分为0级,IA,IB级,II级,III,IV级和IV级。用超声心动图在术后1、2、3周监测心功能。术后1周内每日,2~3周内每隔2日查血生化,检测肝肾功能等。用TDX监测CSA浓度。

5. 病毒学检测:巨细胞病毒感染的监测用PR65抗原血症试验,采用芬兰IQ公司试剂盒。EB病毒感染用ELISA方法查抗体。抗体阳性者用PCR方法查EB抗原。

6. 统计学分析:计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 心内膜活检结果:心内膜活检于术后(19.7±9.6) d进行。急性排斥反应分级结果:0级30(63.8%)人,IA级11(23.4%)人,IB级3(6.3%)人,II级2(4.2%)人。术前PRA>10%的

心内膜活检的病理结果分别为急性排异反应 0级, 0级, 0级, I级排异。

2. 免疫抑制剂剂量和浓度监测: CSA于术后平均 (3.4 ± 2.1) d开始服用, 其中 ≥ 5 d后开始使用 CSA者 6例, 最长者达 13天。术后至心内膜活检日的平均累积剂量 $(4.1 \pm 1.2) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 平均谷值浓度 $(237.0 \pm 76.2) \text{ ng/ml}$ 。MMF平均剂量 $(1.2 \pm 0.3) \text{ g/d}$ 。有排异组和无排异组的 MMF剂量, CSA剂量和谷浓度组间比较差异无统计学意义。

3. 超声心动图检查: 术后均未发现血液动力学异常。术后肝酶无超过术前 3倍者。

4. 安全性评价: 所有患者均存活, 术后患者无过敏反应发生。无巨细胞病毒和 EB病毒感染。术后 1个月内感染 5人 (15.4%)。1人为肺炎, 抗菌素治疗效果不佳, 合用氟康唑 2天体温正常, 共用 3周后停药。2人为支气管炎, 1人为细菌性, 另 1人咳血痰, 多次痰培养和 1次肺泡灌洗液培养结果均为烟曲霉菌, 但无发热和曲霉菌感染的典型的 X线胸片表现, 伊曲康唑静脉应用 10天, 口服液治疗 2周后痰培养转阴, 予伊曲康唑胶囊继续治疗 10天。另 2人术后 2周不明原因发热, 对症治疗 10天好转。

讨 论

心脏移植术后第 1个月内急性排异反应的发生率最高。国外未用免疫诱导剂而 CSA平均谷值浓度与本研究相似的一项研究结果显示, 发生至少 1次 II级以上 (包括 II级) 急性细胞排异反应的患者 1年内为 48%, 其中大部分 (28%) 发生在术后 1个月内^[3]。本研究心脏移植术后 3周内无高于 II级的急性细胞排异反应。因此有理由认为心脏移植用巴利昔单抗作为免疫诱导剂与三联免疫维持治疗结合, 预防国人同种异体心脏移植早期的急性排异反应的效果良好。

心脏移植术前因严重的心力衰竭很多患者合并肾功能不全^[4], 术中体外循环, 部分术后早期低血压状态和缩血管药的应用使围手术期许多患者血肌酐高, 给 CSA的早期应用带来困难。本研究的 6例患者术后第 5天才开始服用 CSA无排异反应发生, 表明围手术期有肾功能不全高危因素的患者用巴利

昔单抗免疫诱导较安全^[5]。

文献报道用单克隆 (不包括白介素-2受体阻断剂) 或多克隆抗体诱导治疗, 虽然降低了心脏移植术后急性排异反应的发生率, 但感染等不良反应发生率升高。目前国际上仅有的一项巴利昔单抗作为诱导剂与安慰剂对照的临床研究显示巴利昔单抗组 ($n=25$) 和安慰剂组 ($n=31$) 中由于感染引起的严重不良反应的发生率分别为 48% 和 35% ($P>0.05$)^[6]。本研究的感染发生率仅 15.4%, 其原因可能是本研究的维持免疫药物的剂量低于西方人的剂量。其中本研究的 MMF剂量 $(1.4 \pm 0.3) \text{ g/d}$ 低于上述文献报道的 MMF 3.0 g/d 本研究术后早期 CSA平均谷值的目标浓度在 $180 \sim 300 \text{ ng/ml}$ 低于文献要求的 $250 \sim 400 \text{ ng/ml}$ ^[7]。

本研究由于没有设立安慰剂对照组, 使其评价巴利昔单抗作为免疫诱导剂的疗效受到一些限制。因此为了全面了解巴利昔单抗对亚洲人急性排异反应和移植心脏血管病变的影响, 随着国内心脏移植病例数的迅速增加, 我们需要设立对照组对巴利昔单抗影响心脏移植短期和长期存活进行观察。

参 考 文 献

- 1 Luckraz H, Goddard M, Chaman SC, et al. Early mortality after cardiac transplantation: should we do better? J Heart Lung Transplant 2005; 24: 401-405.
- 2 Delgado DH, Ross HJ. The promise of CytoS, Simulect and Certican in heart transplantation. Transplant Proc 2004; 36 (2 Suppl): 504 S-508 S.
- 3 Aumont MD, Arizon M, Segura J, et al. Relationship between pharmacokinetic parameters of cyclosporin and the incidence of acute rejection after heart transplantation. Transplant Proc 2005; 37: 4014-4017.
- 4 Delgado DH, Miruka SG, Cusimano RJ, et al. Use of basiliximab and cyclosporine in heart transplant patients with pre-operative renal dysfunction. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 166-169.
- 5 Rosenbreg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1327-1331.
- 6 Higgins R, Kirklin JK, Brown RN, et al. To induce or not to induce: do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy? J Heart Lung Transplant 2005; 24: 392-400.
- 7 Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, et al. A multicenter prospective randomized double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1297-1304.

(收稿日期: 2006-03-27)

(本文编辑: 徐静)