

# 心脏移植术后的长期免疫抑制治疗\*

肖泽周, 张钟, 朱平, 麦明杰, 陈星权, 郑少忆<sup>△</sup>

广东省血管病研究所、广东省人民医院(广东省医学科学院) 心外科(广州 510080)

1967 年 12 月 3 日,南非的巴纳德完成了人类历史上的第 1 例心脏移植。然而,早期心脏移植的长期存活率并不高,大部分患者都在术后的一两年内死亡。影响心脏移植成功率的因素有很多,包括受体和供体的选择、器官的保存、移植本身的手术方式等。术后的免疫抑制治疗仍然是心脏移植术后能否长期存活的最关键因素。在过去的 40 多年中,关于最佳的免疫抑制治疗方案争论不断。尤其是近 20 年,随着大量新的免疫抑制剂的问世,特别是他克莫司(tacrolimus, FK506)、麦考酚吗乙酯(mycophenolate mofetil, MMF)、雷帕霉素(sirolimus, Rapa)、依维莫司(everolimus, RAD001)等的出现,产生了许多不同的治疗方案。理想的免疫抑制剂是在预防排异反应发生的同时,减少因免疫缺陷或非免疫毒性带来的致死性并发症。在心脏移植的历史初期,临床上使用硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)和糖皮质激素(glucocorticosteroids, GCS)来预防排异反应的发生。一旦发生排异反应,则使用大剂量的皮质醇冲击治疗。1978 年,环孢菌素 A(cyclosporine, CsA)替代 AZA 用于临床,使患者的长期生存率大幅度提高,让移植成为了一种常规治疗手段。目前,大部分心脏移植中心使用三联用药的治疗方案,包括一种钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI; 通常是 CsA 或者 FK506),一种抗增殖类药(antiproliferative agent, 通常是 MMF)和 GCS(泼尼松或泼尼松龙)。也有一些研究中心将此种治疗方案中的抗增殖类免疫抑制剂换成了增殖信号抑制剂[proliferation signal inhibitor, PSI; 又称哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂; 主要是 Rapa 和 RAD001]。为了减少 CNI 带来的肾毒性,有一些研究中心尝试放弃这种以 CNI 为基础的治疗,转而使用一种 PSI/mTOR + MMF + GCS 的治疗方案<sup>[1]</sup>。本文以 CNI 的应用方案为主线,分析不同的免疫抑制剂在维持性免疫抑制治疗中的优缺点。

## 1 以 CNI 为基础的治疗方案

自从 CsA 问世以来,以 CNI 为基础的治疗方案一直是长期免疫抑制治疗的标准。目前,常用的 CNI 包括 CsA 和 FK506。虽然这两种药物同属 CNI 类,但一项多中心的随机对照试验却表明这两种药物在疗效和安全性方面有明显的差异。相比 FK506, CsA 有更高的急性排异反应发生率,而

且发生高血压和高血脂的风险也更高。而 FK506 则有更高的糖尿病发生率<sup>[2]</sup>。

在以 CNI 类免疫抑制剂为基础的维持性免疫抑制治疗方案中,FK506 的使用越来越多。根据国际心肺移植协会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)的统计数据,自 2004 年开始,FK506 + MMF ± GCS 的方案在全世界得到了广泛的使用。在 2004—2006 年间,心脏移植手术后 1 年内使用 CsA + MMF ± GCS 方案的患者为 33%,使用 FK506 + MMF ± GCS 方案的患者有 39%。而在 2005—2007 年间,这两个数据变成了 30% vs 46%<sup>[3]</sup>。一份 2009 年发表的 Meta 分析总结了所有有关 FK506 或 CsA 作为心脏移植术后首要抑制剂的随机对照试验。分析表明这两者在术后 1 年的病死率上没有区别,但 FK506 能减少术后 6 个月、1 年的急性排异反应的发生<sup>[4]</sup>。KOBASHIGAWA 等<sup>[5]</sup>的一项随机试验表明,FK506 + MMF 的方案不仅在预防相关排异反应( $\geq 3A$ )方面相比 CsA + MMF 方案有明显的优势(23.4% vs 36.8%,  $P = 0.029$ ),而且能减少 CNI 类对肾功能的损伤,有着更低的血清肌酐值(1.3 mg/dL vs 1.5 mg/dL,  $P = 0.032$ )和三酰甘油水平(126 mg/dL vs 154 mg/dL,  $P = 0.028$ )。从某个层面讲,CNI 类免疫抑制剂的选择主要取决于其引起的不良反应。目前,许多中心都会根据患者的具体情况,个性化的进行选择。对那些有高排异反应风险、术前有高血压或者高血脂的患者,倾向于使用 FK506,而 CsA 则更多地用于有糖尿病的移植患者。

**1.1 以 MMF 为第二免疫抑制剂的治疗效果** 根据 ISHLT 的统计数据,1982—1991 年间接受心脏移植手术的患者生存率中位数为 8.8 年。而 1992—2001 年间,生存率的中位数提高到了 10.5 年。这样的改变主要源自 FK506 对 CsA 的替代使用以及 MMF 的应用。76% 以上的患者在移植术后第一年内使用 MMF 替代 AZA,而且术后五年的使用率也达到了 66%<sup>[3]</sup>。

目前,在以 CNI 类为基础的治疗方案中,MMF 是抗增殖类抑制剂的首选。美国 and 欧洲的大部分研究中心基本上都已经使用 MMF 替代 AZA。其优势就在于 MMF 在免疫抑制方面的高效性可以完全替代 AZA 的使用。一项随机双盲的对照试验表明,术后 36 个月内 MMF 组比 AZA 组有更低的病死率和移植失败率<sup>[6]</sup>。某个中心回顾性分析了在 1994 年 1 月至 2003 年 5 月间接受手术的患者,使用 CsA + MMF + GCS 方案的患者致死性并发症的发生率(18.3%)相比使用 AZA + CsA + GCS 方案的患者(47.9%)有明显的统计学差异( $P < 0.01$ )<sup>[7]</sup>。这个分析同时也表明,那些在术后 1 年内将 AZA 改为 MMF 的患者的 5、10 年生存率也比一直使

\* 中华人民共和国科学技术部国际科技合作项目(编号: S2010GR0755),广东省自然科学基金面上项目(编号: 10151008002000003)

△通信作者。主任医师,博士研究生导师; E-mail: shaoyi\_zsy@so-hu.com

用 AZA + CsA 方案者明显提高 ( $P < 0.01$ )。

有证据表明,MMF 不仅能减少排异反应的发生率,还能有效减少平滑肌细胞和成纤维细胞在血管壁上的增生,减少心脏移植血管病变 (cardiac allograft vasculopathy, CAV) 的发生<sup>[8]</sup>。KOBASHIGAWA 等<sup>[9]</sup>对 28 个中心的 650 位心脏移植术后 1 年内的患者进行了点对点的血管内超声 (intravascular ultrasound) 分析。结果表明,使用 MMF 的患者的血管内膜增厚 ( $\geq 0.3$  mm) 概率明显低于使用 CsA 者 (23% vs 43%,  $P = 0.005$ )。一项单中心随访 8 年半的研究结果表明,使用 MMF + CsA 的患者冠脉内膜增厚的发生率 ( $> 50\%$  狭窄) 为 11.6%。而使用 AZA + CsA 者,狭窄率达 24.8%<sup>[7]</sup>。

CNI 类的一个常见不良反应是引发或加重心血管病的危险因素。MMF 不会对人体主要器官产生不良反应,不会引起或者加重高血压、高血脂、糖尿病,适合与 CNI 类联合使用。CNI 类与 MMF 联用还可以减少 CNI 类的使用剂量,而且不会增加急性排异反应的发生率。所以,从另一个侧面讲,MMF 的使用还可以减少 CNI 类抑制剂带来的心血管疾病危险因素<sup>[10]</sup>。

## 1.2 PSI/mTOR 抑制剂作为第二免疫抑制剂的治疗效果

Rapa 和 RAD001 已被证明,与 CsA 和 GCS 联合使用能较 AZA 更好地预防急性排异反应的发生。RAD001 相比 AZA 能更好地预防术后 6 个月 (27% vs 46.7%,  $P < 0.001$ ) 和 24 个月 (36% vs 57.5%,  $P < 0.001$ ) 排异反应的发生<sup>[11-12]</sup>。而与 MMF 相比,术后 6 个月 ( $P = 0.271$ ) 和 12 个月 ( $P = 0.056$ ) 的急性排异反应发生率没有差别<sup>[5]</sup>。这项随机对照试验表明,在以 CNI 为基础的维持性免疫抑制治疗中,FK506 + RAD001 与 FK506 + MMF 这两个方案在预防术后急性排异反应方面 ( $\geq 3A$ ),没有明显的差别。然而,FK506 + RAD001 这个方案相比 FK506 + MMF 有更多的不良反应,比如血清肌酐水平偏高、血糖水平高、伤口愈合差,而且更容易导致真菌感染。

PSI/mTOR 抑制剂的另一个优势在于减少 CAV 的发生。PSI/mTOR 抑制剂作为维持性免疫抑制治疗的第二用药,相比 MMF 或 AZA 能更好地预防 CAV 的发生或延缓 CAV 的进程,并且能减少临床心血管事件的发生<sup>[13]</sup>。一项多中心的试验表明,使用 RAD001 的患者,术后 24 个月的血管内膜增厚程度远轻于使用 AZA 的患者 (RAD001, 1.5 mg 组: 增厚 0.07 mm,  $P = 0.014$ ; RAD001, 3 mg 组: 增厚 0.06 mm,  $P = 0.004$ ; AZA 增厚 0.15 mm)<sup>[12]</sup>。

还有研究表明,PSI/mTOR 抑制剂能减少恶性肿瘤的发生。这类抑制剂的抗癌效果已经在一些随机临床试验中得到了证实,但其作用机制和确切结论仍需更多的实验来加以证明<sup>[14]</sup>。目前,CNI + PSI/mTOR 抑制剂的方案主要还是用于合并 CAV 或恶性肿瘤的患者<sup>[15]</sup>。

## 2 小剂量 CNI 的维持性免疫抑制治疗

CNI 类免疫抑制剂因其在防止急性排异反应发生方面的显著成效,目前仍然是术后维持性免疫抑制治疗的核心用药。然而,这类药物因其与剂量和用药时间相关的肾毒性影响到患者的生活质量和长期生存率。大量数据表明,心脏移

植术后 5 年,慢性肾功能不全的发生率达到了 10.9%。其中,以 CNI 为基础用药方案的患者中,4% ~ 11% 在术后 5 年发展到了晚期肾功能衰竭<sup>[16]</sup>。

使用 MMF、Rapa 或者 RAD001 替代以 CNI 为核心的维持性免疫抑制治疗方案中的 AZA,是一种有效的用于减低肾毒性的方法。这样的替换还能够减少 CNI 类抑制剂的使用剂量,并且不会减少免疫抑制的功效。多项有着相同实验设计的研究表明,在维持性治疗中,减少 CNI 类的使用剂量,并且将 AZA 替换成 MMF 不但不会降低免疫抑制的效力 (排异反应的级别  $\geq 1B$  级的发生率没有明显改变),而且基本上所有患者的血清肌酐水平都会不同程度地下降。而且,这样的方案还能降低患者血清中血脂的水平<sup>[17-18]</sup>。在一项探讨有关最低限度使用 CNI 类的多中心随机试验中,将 36 例术后长期使用 MMF 或者 AZA 的患者,改为使用 RAD001,并且同时减少 25% 的 CsA 剂量,之后再根据患者的肾功能情况维持最低限度的 CsA。经过 3 个月的观察,没有出现移植失败或者死亡的患者,只有 1 例发生了排异反应 ( $\geq 3A$ ),血清肌酐清除率也没有发生明显的改变 ( $P = 0.132$ )<sup>[19]</sup>。

## 3 不使用 CNI 类的维持性免疫抑制治疗

使用小剂量 CNI 的治疗方案对肾功能的保护作用是十分有限的。只有彻底免除 CNI 类的使用才是术后保护肾功能最理想的办法。然而,目前这种完全不使用 CNI 类的方案更多应用于肾移植患者。只有少数几项研究涉及到了这个方面。

**3.1 术后逐步替代 CNI 类免疫抑制剂** 用 PSI/mTOR 抑制剂替代 CNI 并联用 MMF 和 GCS 是一种能在术后逐步取消 CNI 类抑制剂使用的办法。但这种治疗方式也有一些争议,主要包括 PSI/mTOR 抑制剂是否真的能完全替代 CNI 类并且不增加急、慢性排异反应的发生以及是否在术后 1 年撤销 CNI 类也能预防慢性肾功能衰竭。一项囊括 31 例患者 (术后 0.2 ~ 14.2 年) 的研究表明,用药方案从以 CNI 类为基础调整为 Rapa + MMF,不仅明显提高了肾功能 (血清肌酐:  $2.95 \pm 1.06$  mg/L vs  $2.02 \pm 1.1$  mg/L,  $P = 0.01$ ),而且没有发生急性排异反应<sup>[20]</sup>。一项前瞻性、随机、多中心的研究 (63 例术后 0.5 ~ 18.4 年的肌酐清除率低于 60 mL/min 的心脏移植患者,分为 CIN 类替代组和 CIN 类减量组) 表明使用这种替代治疗方案 (Rapa + MMF),在免疫抑制方面是安全的,急性排异反应的发生率基本相同。而且相比于在术后逐步减少 CIN (剂量减少 40%) 能更好地保护肾功能 [肌酐清除率: ( $53 \pm 24$ ) mg/dL vs ( $38 \pm 20$ ) mg/dL,  $P = 0.01$ ]。在 12 个月的随访期间,CIN 类替代组没有发生终末期肾功能衰竭,而在减量组有 6 例患者出现了终末期肾功能衰竭 ( $P = 0.01$ )<sup>[21]</sup>。

**3.2 术后不使用 CNI 类免疫抑制剂** 从移植一开始就不使用 CNI 类免疫抑制剂的可行性仍旧存在很多争议。在一项创新性试验中,8 例心脏移植患者接受了没有 CNI 类的维持性免疫抑制治疗方案,包括 Rapa、MMF,并且在术后前 6 个月使用 GCS。3 ~ 12 个月的随访期间,8 例患者的生存率达 100%,75% 的患者没有发生急性排异反应,而且血清肌酐水

平一直保持稳定<sup>[22]</sup>。另一项单中心研究表明,使用以 PSI/mTOR 抑制剂为基础的治疗方案能显著改善肾功能( $P < 0.05$ )。但同时,早期急性排异反应,细菌、真菌的感染以及胸腔积液等得发生率也明显增多<sup>[23]</sup>。对于这种方案,还需要更多的研究去证明它的优势与风险。

许多数据都证明,在以 CNI 为基础的方案中,使用 MMF 替代 AZA 有更多的优势。MMF 显著的肾脏保护和强大的免疫抑制作用,允许使用低剂量的 CNI,而不增加治疗方案的风险。Rapa 和 RAD001 同样能减少 CsA 和 FK506 的使用,并且不导致排异反应发生率的升高。但也有研究表示 PSI/mTOR 抑制剂对 CNI 类的肾脏损害有协同作用,即使减少 CsA 和 FK506 的使用,对肾功能的损伤也依旧存在。使用 RAD001/Rapa + MMF  $\pm$  GCS,替代以 CIN 为基础的方案,适用于术后有严重肾功能不全的患者。如果在血清肌酐没有明显升高之前替换 CIN,则肾功能保护效果更好。然而,这样的治疗方案还需要更多的研究去证明其有效性和安全性。

### 参考文献

- [1] DANDEL M, LEHMKUHL H B, KNOSALLA C, et al. Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation[J]. Transplant Immunol, 2010, 23(3): 93-103.
- [2] TAYLOR D O, BARR M L, RADOVANCEVIC B, et al. A randomized multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus[J]. J Heart Lung Transplant, 1999, 18(4): 336-345.
- [3] TAYLOR D O, EDWARDS L B, AURORA P, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report: 2008[J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27(9): 943-956.
- [4] FAN Ye, XIAO Ying-bin, WENG Yu-guo, et al. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsions for heart transplant recipients: a meta-analysis[J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(1): 58-66.
- [5] KOBASHIGAWA J A, MILLER L M, RUSSELL S D, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1 year report[J]. Am J Transplant, 2006, 6(6): 1377-1386.
- [6] EISEN H J, KOBASHIGAWA J, KEOGH A, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(5): 517-525.
- [7] DANDEL M, JASAITYTE R, LEHMKUHL H, et al. Maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil: long-term efficacy and safety after heart transplantation[J]. Transplant Proc, 2009, 41(6): 2585-2588.
- [8] MAMELOK R. From mechanisms to long-term benefits[J]. Transplantation, 2005, 79(3): S43-S44.
- [9] KOBASHIGAWA J A, TOBIS J M, MENTZER R M, et al. Mycophenolate mofetil reduces intimal thickness by intravascular ultrasound after heart transplant: reanalysis of the multicenter trial[J]. Am J Transplant, 2006, 6(5): 993-997.
- [10] NANKIVELL B J, WAVAMUNNO M D, BORROWS R J, et al. Mycophenolate mofetil is associated with altered expression of chronic renal transplant histology[J]. Am J Transplant, 2007, 7(2): 366-376.
- [11] EISEN H J, TUZCU E M, DORENT R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients[J]. N Engl J Med, 2003, 349(9): 847-858.
- [12] VIGANO M, TUZCU M, BENZA R, et al. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplant recipients: a 24 month analysis[J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(6): 584-592.
- [13] RAICHLIN E, KUSHWAHA S S. Proliferation signal inhibitors and cardiac vasculopathy[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2008, 13(5): 543-550.
- [14] VALANTINE H. Is there a role for proliferation signal/mTOR inhibitors in the prevention and treatment of de novo malignancies after heart transplantation? Lessons learned from renal transplantation and oncology[J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(6): 557-564.
- [15] HUNT S A, HADDAD F. The changing face of heart transplantation[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(8): 587-588.
- [16] FLECHNER S M, KOBASHIGAWA J, KLINTMALM G, et al. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity[J]. Clin Transpl, 2008, 22(1): 1-15.
- [17] ZUCKERMANN A O, ALIABADI A Z. Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation[J]. Transpl Int, 2009, 22(1): 78-89.
- [18] ALEKSIC I, BARYALEI M, BUSCH T, et al. Improvement of impaired renal function in heart transplant recipients treated with mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine[J]. Transplantation, 2000, 69(8): 1586-1590.
- [19] ROSS H, PFLUGFELDER P, HADDAD H, et al. Cyclosporine reduction in the presence of everolimus: 3 months data from a Canadian pilot study of maintenance cardiac allograft recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27(5): 197-202.
- [20] GROETZNER J, MEISER B, LANDWEHR P, et al. Mycophenolate mofetil and sirolimus as calcineurin-inhibitor free immunosuppression for late cardiac transplant recipients with chronic renal failure[J]. Transplantation, 2004, 77(4): 568-574.
- [21] GROETZNER J, KACZMAREK I, SCHULZ U, et al. Mycophenolate and sirolimus as CNI-free immunosuppression improves renal function better than CNI-reduction in late cardiac transplant recipients with chronic heart failure[J]. Transplantation, 2009, 87(5): 726-733.
- [22] MEISER B, REICHAERT B, ADAMIDIS I, et al. First experience with de novo calcineurin-inhibitor-free immunosuppression following heart transplantation[J]. Am J Transplant, 2005, 5(4): 827-831.
- [23] LEET A S, BERGIN P J, RICHARDSON M, et al. Outcomes following de novo CNI-free immunosuppression after heart transplantation: A single center experience[J]. Am J Transplant, 2009, 9(1): 140-148.