

· 临床研究 ·

心脏死亡供者肾移植患者注射用巴利昔单抗免疫诱导治疗效果观察

姚许平, 高文波, 楼江涌, 翁锡君, 张曙伟

【摘要】目的 探讨注射用巴利昔单抗在心脏死亡供者(DCD)肾移植患者中的免疫诱导治疗效果及安全性。方法 33例DCD肾移植患者,在围手术期应用注射用巴利昔单抗行免疫诱导治疗,观察移植术后1年内移植肾功能恢复情况、急性排斥反应的发生率和转归、人/肾存活情况,并进行安全性评价。结果 33例患者术后1周的血清肌酐(SCr)水平为 $(257.6 \pm 89.3) \mu\text{mol/L}$,1年后为 $(110.8 \pm 32.9) \mu\text{mol/L}$,呈逐渐下降的趋势;术后1年内急性排斥反应发生率是9.1%,人/肾存活率分别是96.9%和90.9%,仅有2例患者发生的丙氨酸氨基转移酶轻度升高,与注射用巴利昔单抗有关。结论 在DCD肾移植围手术期中应用注射用巴利昔单抗免疫诱导治疗,急性排斥反应发生率不高,人/肾存活情况良好,不良反应较少,具有较好的效果。

【关键词】 肾移植;心脏死亡;免疫诱导;单克隆抗体

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2014.10.005

【中图分类号】 R657.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2014)10-1204-02

肾脏移植是终末期肾病患者(ESRD)肾脏替代疗法的首选方式,以往的尸肾移植术中,笔者对肾移植术的患者在围手术期应用注射用巴利昔单抗进行免疫诱导治疗,取得了较好的效果。在此基础上,笔者对心脏死亡供者(DCD)肾移植患者围手术期采用注射用巴利昔单抗免疫诱导治疗,效果满意。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2011年11月至2013年7月宁波市泌尿外科医院行DCD肾移植33例,其中男19例,女14例;年龄 (41.1 ± 15.7) 岁;体质指数(BMI)为 $(22.25 \pm 3.71) \text{kg/m}^2$;术前透析时间为 (10.6 ± 4.5) 个月。受者的群体反应性抗体(PRA)水平平均10%,平均 $(4.1 \pm 2.5)\%$ 。人类白细胞抗原(HLA)配型:1、2、3、4、5、6个错配位点的构成比分别为6.1%、15.2%、48.4%、18.2%、9.1%、3.0%。原发病为慢性肾小球肾炎18例,高血压肾病7例,糖尿病肾病6例,多囊肾2例。

本组供者25例,其中男15例,女10例;年龄 (29.3 ± 14.5) 岁,BMI为 $(24.83 \pm 7.39) \text{kg/m}^2$;

作者单位: 315100 宁波,宁波市泌尿外科医院

通信作者: 姚许平,Email:yxp83038888@sohu.com

血清肌酐(SCr)为 $(150.7 \pm 31.9) \mu\text{mol/L}$;热缺血时间 $(13.9 \pm 6.2) \text{min}$,冷缺血时间 $(187.4 \pm 33.7) \text{min}$ 。所有供者均为马斯特里赫特分类的第Ⅱ型,即可控制的心脏死亡供者。所有的器官捐献工作均在宁波市红十字会、宁波市泌尿外科医院伦理委员会的监管下完成。

器官摘取的操作过程:供体在撤除生命支持装置抵达手术室后,迅速实施剖腹术,采取持续低温灌注整块切取法切取供肾,主动脉直接插管,并同时将1.5~3.0L的低温器官保存液迅速进行原位灌注及器官切取。

1.2 诱导方案 患者均采用注射用巴利昔单抗(商品名:舒莱,北京诺华制药有限公司出品)进行诱导,术前2h予注射用巴利昔单抗20mg,加入100ml氯化钠注射液,30min内静脉滴注完毕。

1.3 免疫抑制方案 吻合血管开放前和手术后3d内,每天应用甲基强的松龙500mg和环磷酰胺200mg冲击治疗;术后第4天开始口服环孢霉素A(CsA)或他克莫司胶囊(FK506),并调整CsA峰值(C₂)浓度至800~1000ng/ml,FK506谷值浓度至8~12ng/ml。同时服用吗替麦考酚酯胶囊2.0g/d,1周后减为1.5g/d,2周后减为1.0g/d,强的松起始剂量为80mg/d,

逐天减10mg至20mg,每天维持应用。

1.4 观察时间与评价指标 本组术后均随访1年。有效性评估指标主要包括移植肾功能、患者急性排斥反应发生率及人/肾存活率。急性排斥反应的诊断根据临床或穿刺活检病理确定。安全性评价包括术后患者感染的发生率、临床发生的不良事件、实验室检查的异常结果及其与研究药物的相互关系进行判断。

1.5 统计方法 数据采用SPSS 16.0软件进行统计分析,计量数据采用均数±标准差表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 移植肾功能恢复情况 33例患者均未发生超急性排斥反应,10例出现移植肾功能延迟恢复(DGF),经血液透析过后均恢复。33例受者术后1周的血清SCr水平为 $(257.6 \pm 89.3) \mu\text{mol/L}$,1年后为 $(110.8 \pm 32.9) \mu\text{mol/L}$ 。

2.2 急性排斥反应的发生率和转归情况 术后1年内,3例患者发生急性排斥反应,并经穿刺活检证实。予调整免疫抑制剂,采用甲基泼尼松龙0.5g连续冲击治疗3d,1例效果不佳,经抗胸腺球蛋白(ATG)治疗(25mg/d,5~7d)后成功逆转。

2.3 人/肾存活情况 术后1年内,32例

受者存活; 1 例受者在术后 3 个月时因为发生急性特发性多神经炎 (Guillain-Barre 综合征) 而死亡。1 例受者因术后 2 周移植肾血管毛霉菌感染致破裂出血, 1 例出现严重的肺部感染, 均将移植肾摘除。移植肾存活 30 例 (90.9%), 以血清 SCr 降至 $177.0 \mu\text{mol/L}$ 以下作为移植肾功能恢复正常的标准, 随着随访时间的延长, 恢复正常的患者所占的比例越来越多。见图 1。

2.4 安全性评价 8 例患者出现感染, 包括上述的移植肾血管真菌感染 1 例, 肺部感染 6 例, 泌尿系统感染 1 例。该例移植肾血管真菌感染的患者, 其供者的死亡原因是在浑浊的水塘中溺死所致, 经追踪, 其另一肾脏的受者 (外院手术) 在术后亦由于移植肾破裂出血而切除, 而除该例患者之外, 其余的感染患者均治愈。此外, 12 例患者发生各类不良事件, 包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 轻度升高 ($> 50 \text{ U/L}$) 8 例, 高血压 [$> 140/90 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)] 6 例及白细胞减少症 ($< 4.0 \times 10^9/\text{L}$) 2 例, 经分析原因后, 认为仅 2 例发生 ALT 轻度升高患者与注射用巴利昔单抗有关。

3 讨论

急性排斥反应仍然是肾移植术后重要的并发症之一, 能造成肾功能丧失, 而且与慢性排斥反应也有很大的相关性。研究发现^[1], 急性排斥反应的次数及次数是移植肾 5 年存活率最重要的预测因素, 与未发生过急性排斥反应的患者相比, 发生过 1 次急性排斥反应患者移植肾的半衰期要减少 4 年, 因此预防和治疗急性排斥反应极为重要。

目前认为, 肾移植围手术期有效的免疫诱导能明显降低急性排斥反应的发生率^[2]。其理论基础是, T 细胞的生长因子白介素 2 (IL-2) 是引起 T 细胞活化增殖的主要细胞因子, IL-2 与活化的 T 淋巴细胞表达的 IL-2 受体结合, 是细胞免疫反应的关键途径。巴利昔单抗是一种人/鼠嵌合性单克隆抗体, 通过小鼠抗

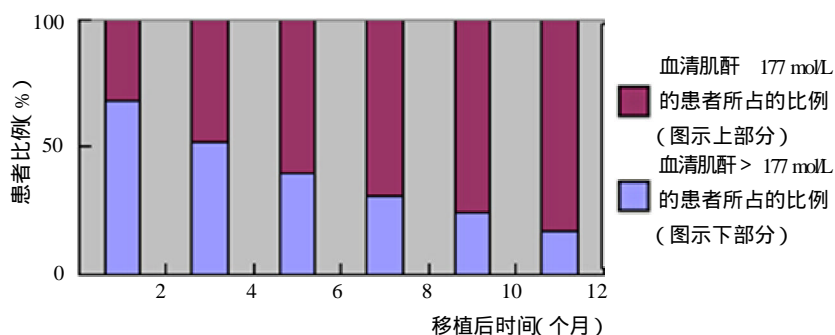


图 1 以血清 SCr $177.0 \mu\text{mol/L}$ 为界, 术后 1 年内患者移植肾功能情况

CD25 单克隆抗体的全部可变区 (Fab 段) 和人免疫球蛋白 IgG1 的恒定区 (Fc 段) 经遗传学构建而成, 能与 IL-2 受体 α 亚单位 (CD25) 特异性的结合, 并抑制 IL-2 介导的 T 淋巴细胞的活化和增殖, 从而发挥预防急性排斥反应的作用。国外多中心的临床研究表明, 它能显著降低肾移植后急性排斥反应的发生, 而不增加不良反应的发生率。

国外学者研究了有免疫学高危因素如高致敏状态 [群体反应性抗体 (PRA) $> 50\%$]、多次移植的患者应用 IL-2R 阻滞剂的情况, 结果显示 IL-2R 阻滞剂可使肾移植高危患者的急排率、急排严重程度、移植物存活率和患者存活率等达到与一般肾移植患者相同的程度。可见, 通过 IL-2R 阻滞剂诱导治疗免疫学的高危患者有着明显的疗效。此外, Mai 等^[3]对 40 例 DCD 肾移植患者进行研究后发现, 与未发生过急性排斥反应的患者相比, 在移植术后 1 年内发生急性排斥反应的患者的血 SCr 明显升高, mGFR 显著下降; 应用诱导治疗后, 能明显降低此类患者的急性排斥反应的发生率。本研究结果显示, 本组患者急性排斥反应发生率为 9.1%; 与国外学者的报道结果相似^[4]。

巴利昔单抗作为嵌合型抗体, 保留了完整的鼠抗体分子的特异性 and 高度亲和性, 同时由于其 Fc 段恒定区被人的相应片段所替代, 因而抗体反应显著减少。研究人员发现, 巴利昔单抗与多克隆抗体相比, 能有效预防肾移植患者的急性排斥反应, 并显示出极好的耐受性, 不发生细胞因子释放综合征, 也不增加感染及移植后淋巴增殖性疾病的发生率。本

研究中, 患者感染的发生率并不高 (8/33, 24.2%), 患者均未出现过过敏反应和细胞因子释放综合征等不良反应, 仅 2 例患者发生的 ALT 轻度升高被判断为与巴利昔单抗有关, 表明患者的耐受性和药物的安全性较好。

综上所述, DCD 肾移植受者在围手术期应用巴利昔单抗进行免疫诱导治疗, 能有效降低急性排斥反应发生率, 而且没有增加不良反应的发生, 临床效果较好。

参考文献:

- [1] Pilch N, Taber D, Thomas B, et al. Prospective randomized controlled trial of rabbit antithymocyte globulin compared with IL-2 receptor antagonist induction therapy in kidney transplantation [J]. *Annals of Surgery*, 2014, 259(5): 888-893.
- [2] 陈正, 张善斌, 廖德怀, 等. CD25 单克隆抗体联合小剂量抗胸腺淋巴细胞球蛋白在肾移植患者中的应用 [J]. *中华细胞与干细胞杂志: 电子版*, 2012, 2(1): 31-36.
- [3] Mai M, Mai W, Taner C, et al. Antithymocyte globulin induction and rapid steroid taper leads to excellent results in kidney transplantation with donation after cardiac death donors: importance of rejection and delayed graft function [J]. *Transplantation Proceedings*, 2013, 45: 1528-1530.
- [4] Ciancio G, Gaynor J, Sageshima J, et al. Randomized trial of dual antibody induction therapy with steroid avoidance in renal transplantation [J]. *Transplantation*, 2011, 92: 1348-1357.

收稿日期: 2014-06-04

(本文编辑: 钟美春)