

· 综述 ·

肺移植免疫抑制治疗方案进展概况

周鸿敏 综述 陈孝平 审校

肺直接与外界接触,吸入的烟尘、毒物和微生物均可触发局部炎症,启动排斥反应,因此,肺移植的排斥反应发生率较高,移植后第1年,急性排斥反应发生率约为54%,而肾移植只有17%^[1]。肺移植发生排斥反应时的临床表现缺乏特异性,可出现发热、咳嗽、不同程度的呼吸困难和肺部啰音等。支气管肺泡灌洗和支气管镜活组织检查(活检)是诊断急性排斥反应的金标准,临床无异常表现、肺功能稳定的患者中有22%~73%经支气管镜活检证实存在急性排斥反应。急性排斥反应是发生阻塞性细支气管炎(bronchitis obliterans syndrome, BOS)的高危因素,而BOS又明显降低肾移植患者术后的生存率^[2]。因此,如何选择肺移植后的免疫抑制治疗方案是肺移植临床工作者面临的难题之一。

一、诱导治疗

由于肺移植的排斥反应发生率较高,且免疫抑制剂达到目标浓度需一段时间,诱导治疗恰好在这段时间有效保护受者;而这段时间可使经体外循环等缺氧损伤的肾功能逐渐恢复正常。现有的研究表明,诱导治疗可在一定程度上减少急性排斥反应的发生率或推迟急性排斥反应的发生时间,同时亦可减少慢性排斥反应的发生率。

1. 诱导治疗药物:

(1) 抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG):是诱导治疗的常用制剂之一,可用于诱导治疗和针对排斥反应的治疗。这种制剂含有针对CD3、CD4、CD8等T淋巴细胞抗原的抗体,同时还包含有针对CD11b、CD18等其他细胞表达的抗原的抗体。常规剂量是1~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,共用3~15 d(平均9 d),维持全血CD3细胞在50×10⁶/L~100×10⁶/L,可有效降低排斥反应发生率或有效治疗排斥反应^[3]。

(2) 抗人T细胞CD3鼠单抗(mouse monoclonal anti-human CD3 antibody against human CD3 antigen of T lymphocyte, OKT3):OKT3通过与T细胞上的CD3复合体结合清除循环中的T淋巴细胞。首次使用OKT3后可诱发细胞因子释放综合征,从而导致心、肺功能损害,甚至引起猝死,因而使其应用受到了较大的限制。有学者提出不同的意见, Wan等^[4]认为OKT3是较安全有效的诱导药物,他们报道了一组52例

肺移植受者应用OKT3诱导治疗,用法为5 mg/d,共用10 d,未发生严重的不良反应。

(3) 抗白介素-2受体单克隆抗体(anti IL-2R Mab): anti IL-2R Mab由CD25、CD122、CD132三个跨膜蛋白组成。T淋巴细胞活化后CD25表达最先上调,针对CD25的单克隆抗体可阻断T淋巴细胞的活化,其特异性强于ATG和OKT3。anti IL-2R Mab的制剂有达利珠单抗(dacizumab, 赛尼哌)和巴利昔单抗(basiliximab, 舒莱)。巴利昔单抗的常规剂量为:在手术前2 h,术后第4日静脉注射20 mg^[5]。

(4) 阿仑珠单抗(alomuzumab, Campath-1H):为抗CD52单克隆抗体,可快速清除外周血中的淋巴细胞^[6]。已有报道在多种实体器官移植中应用,单次应用的剂量为30 mg静脉注射。

2 诱导方案的选择: Brock等报道了应用不同诱导方案效果的前瞻性研究,87例肺移植受者分别接受OKT3、ATG、达利珠单抗,术后2个月后,接受OKT3者细菌感染发生率增加。随访2年,各组间的排斥反应发生率差异无统计学意义,BOS发生率比较差异无统计学意义,受者的生存率比较差异亦无统计学意义。而Harwig等^[7]报道的一组病例中,应用ATG可延迟急性排斥反应的发生时间。Burton等^[8]的研究表明,接受ATG诱导治疗者急性排斥反应的发生率和严重程度均低于接受达利珠单抗诱导治疗者。Aikawa等^[9]的研究表明,接受达利珠单抗诱导治疗者的急性排斥反应、BOS发生率和移植受者病死率均低于接受ATG诱导治疗者。McCurry等^[10]报道肺移植受者中接受阿仑珠单抗诱导治疗后的急性排斥反应发生率较无诱导治疗者、或接受达利珠单抗诱导治疗者低,但6个月时各组间比较受者的生存率和感染发生率等差异无统计学意义。Mullen等^[11]的前瞻性随机对照研究表明,达利珠单抗和ATG诱导治疗预防急性排斥反应的效果相当。

二、维持治疗

1. 钙调磷酸酶抑制剂

(1) 环孢素(Cyclosporin A, CsA):由多孢子木霉菌(tricoderma polysporum)提取获得。CsA的免疫抑制功能发现于1976年,通过与环孢素(cyclophilin)结合形成复合

物,抑制细胞浆中钙调磷酸酶 (calcineurin CN) 的活化,使在细胞核内的 T 细胞核因子 (NF-ATp) 重新磷酸化,并由核内转移到胞浆中,使白介素 (IL) -2、IL-3、IL-4、IL-5、干扰素 (IFN) - γ 、肿瘤坏死因子 (TNF) - α 和粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 或巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 等的转录过程受到抑制,从而抑制 T 淋巴细胞的增殖、分化;并且通过转化生长因子 (TGF) - β 的作用抑制 T 淋巴细胞的增殖和细胞毒作用的发挥,同时表现致纤维化的作用。常规剂量为 5~8 mg/kg,监测服药 2 h 后的血药浓度,维持在 1 000~1 500 ng/ml 是较理想的剂量范围^[12]。有研究中心根据术后不同时期免疫反应的特点,应用了不同的 CsA 目标浓度:术后 48 h 内 800 ng/ml,术后 1 周至 1 个月 1 200 ng/ml,术后第 2 个月 1 000 ng/ml,术后第 3 月 800 ng/ml,术后 3~6 个月 700 ng/ml,此后 600 ng/ml,取得较好的疗效^[13]。CsA 的不良反应主要表现为剂量依赖的肾毒性、高血压、高血脂、多毛、齿龈增生,少数发生神经系统并发症,如震颤,极少数出现溶血性尿毒症综合征。这些不良反应多是可逆的,停药后可愈^[14]。

(2) 他克莫司 (tacrolimus FK506): 发现于 1984 年,从筑波链霉素 (streptomycetes tsukubaensis) 培养液中提取的大环内酯类药物,作用机制与 CsA 相似,但在细胞浆中的受体是 HK 结合蛋白 (HKBP),所形成的复合物通过抑制细胞浆中的 CN,最终抑制 NF-ATp 去磷酸化,从而发挥免疫抑制功能。动物实验表明,其抑制 T 淋巴细胞活性的能力比 CsA 大 50~100 倍。目前的标准剂量为 0.05~0.10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,于术后 48 h 左右开始口服,使靶浓度达到 12 ng/ml 左右^[15]。若与西罗莫司 (sirolimus rapamycin Rap 雷帕霉素) 合用,FK506 谷值维持在 5~7 ng/ml。

目前尚未有报道证实上述两种药物在防治排斥反应方面孰优孰劣,在与麦考酚吗乙酯 (MMF) 和肾上腺皮质激素 (激素) 合用时,随访 1 年,FK506 组的急性排斥反应和 BOS 发生率均低于 CsA 组,但比较差异并无统计学意义^[16]。临床医师可依据不同个体对药物的反应和不良反应的耐受程度选择药物。但是,体外试验表明,由于 CsA 抑制处于分化、生长期的气道上皮细胞,在体外实验中,1 000 ng/ml 时表现出对生长期的细胞诱导炎性反应的作用,从而更易导致肺移植后发生 BOS,而 FK506 在 50 ng/ml 时才表现明显的抑制功能。另外,在临床上,FK506 的心血管方面的不良反应更少,所以,肺移植受者的抗排斥反应药物可首选 FK506,但应注意有否发生移植后糖尿病^[17]。

2 细胞周期抑制剂

(1) 硫唑嘌呤 (azathioprine Aza): 干扰嘌呤核苷酸的从头合成途径,可抑制脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸的合成,从而抑制 T、B 淋巴细胞的增殖,但不影响细胞因子的合成,从而抑制 T 淋巴细胞的增殖,从而有效预防硫唑嘌呤的骨髓抑制毒性。

水平,后者可反映硫唑嘌呤的代谢,从而有效预防硫唑嘌呤的骨髓抑制毒性。

(2) 麦考酚吗乙酯: MMF 是麦考酚酸的半合成酯类衍生物,在体内水解转化为活性产物霉酚酸 (MPA),后者是 1896 年从青霉菌的培养液中发现的。可抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶,抑制嘌呤的从头合成途径,从而抑制 T、B 淋巴细胞的增殖。文献报道,该药对调节性 T 细胞无明显影响^[18]。在肺移植中 MMF 还可抑制缺血再灌注损伤^[19]。除了与硫唑嘌呤类有类似的骨髓抑制外,MMF 的不良反应主要表现为消化道功能紊乱,因此,近期推出了肠溶制剂,以减少肠道不良反应。文献报道,相同剂量时,MMF 与 CsA 合用时 MPA 的浓度低于其与 FK506 合用时,因此,与 CsA 合用时,MMF 的推荐剂量为 3 g/d,与 FK506 合用时 MMF 推荐剂量为 2 g/d,术后第 1 日可开始给药^[20]。

关于硫唑嘌呤和 MMF 治疗肺移植的效果报道不一。Zuckemann 等报道 38 例肺移植受者,接受 ATG 诱导后,使用 CsA+激素+MMF (2 g/d) 维持治疗,该组患者与应用硫唑嘌呤 (1.5~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 的患者比较,6 个月时急性排斥反应发生率明显降低。另外一组国际性的前瞻性研究,315 例肺移植受者分成两组,一组受者应用 CsA+激素+硫唑嘌呤 (1.5~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹),另一组受者应用 MMF 3 g/d,3 个月后改为 2 g/d 替代硫唑嘌呤,随访 3 年,结果显示,两组的急性排斥反应发生率、BOS 发生率、感染率均相近,硫唑嘌呤组 3 年生存率为 69%,MMF 组为 75%,比较差异亦无统计学意义。所以,目前的研究还未有证据显示 MMF 疗效优于硫唑嘌呤^[17]。

(3) 激素:目前大多数中心采用中等剂量的激素,甲泼尼龙 1~0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉注射数日后改用口服泼尼松龙 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,维持剂量 0.1~0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[5]。Moron 等^[21]的研究表明,肺移植受者体内激素水平高于正常对照者,另外,在服用相同剂量时,肺纤维化受者的血药浓度高于非纤维化受者。由于激素可导致高血压、糖尿病、骨质疏松、感染等,并且药物的代谢情况与受者的身体状况等多种因素有关,因此,有必要对激素的血药浓度进行监测。McAnally 等^[22]指出,部分肺移植受者术前需接受激素治疗,而术前激素用量影响肺移植受者的预后,术前服用泼尼松的剂量超过每日 0.42 mg·kg⁻¹·m⁻²者预后不良。

三、急性排斥反应的治疗

急性排斥反应的首选治疗是静脉注射甲泼尼龙冲击治疗,500~1 000 mg/d,共用 3~5 d,随后改为泼尼松龙 0.5~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,2~3 周内减量至维持剂量。

进行性或复发性急性排斥反应:在撤离激素组、肺功能稳定组,用 FK506 代替 CsA 可减少急性排斥反应的发生率和排斥的级别,或者可改善肺功能。所以,用 FK506 代替 CsA 治疗肺移植受者的急性排斥反应,效果优于 CsA 治疗。

d^{-1} , 连用 5~7 d^[15]。

治疗急性排斥反应的其他方案: 静脉注射大剂量免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin; IVIg 2 g/kg) 治疗肝、肾等器官的排斥有效, 在肺移植临床的应用也有成功的个案报告。还有研究报告应用甲氨蝶呤 (methotrexate MTX)、CsA 气雾剂、吸入激素, 全身性淋巴结照射 (total lymphoid irradiation TLi) 或者体外光分离置换疗法 (extracorporeal photopheresis ECP) 等, 但都是小样本的个案报告, 具体效果尚待进一步扩大样本研究^[20]。

四、慢性排斥反应的治疗

慢性排斥反应一旦形成治疗难度较大, 目前可采取的措施包括: (1) 用 FK506 代替 CsA; (2) 使用 CsA 和激素的气雾剂; (3) 增强免疫抑制, 如增加甲泼尼龙、ATG、OKT3 等的剂量, 使用甲氨蝶呤、环磷酰胺等; (4) 其他免疫抑制方案, 如 TLI (沿动静脉旁, Y 字形, 分次照射, 总剂量 8 Gy)、光置换疗法 (分离白细胞, 给予光敏剂 8 甲氧基补骨脂素, 用长波紫外线体外照射) 等^[20]。以上方案均有数量不同的文献报道, 但均是单中心的少样本研究, 并且大都是回顾性对照研究, 所以实际疗效尚待考证。多数研究中心认为, 一旦确诊 BOS 首选的方案是用 FK506 代替 CsA 或者采用大剂量激素冲击或 ATG 治疗, 在以上措施无效时, 可考虑给予 TLI 或光置换治疗。干预时间的早晚是影响这些措施疗效的关键因素, 越早干预效果越好。目前早期诊断 BOS 的指标为: 第 1 分钟用力呼气量 (FEV_1) 下降 10%~19% 和 (或) 呼气中期流速下降超过 25%。

五、新近应用的免疫抑制药物及方案

1. 西罗莫司及其衍生物依维莫司: 西罗莫司是放线菌属吸水链霉菌产生的疏水性大环内酯类化合物, 通过抑制生长因子介导的造血和非造血细胞的增殖发挥作用。因此, 可以抑制免疫细胞的增殖, 同时抑制血管内皮和支气管平滑肌细胞的增殖。与 CsA 有协同作用, 两药合用时, 西罗莫司需与 CsA 间隔 4 h 服用。西罗莫司具有抗纤维化的作用, 有报道术后近期应用该药有致伤口愈合不良或支气管吻合口并发症, 亦有报道, 应用西罗莫司过程中出现间质性肺炎或肺血管炎等, 因此, 在应用过程中应注意监测其血药浓度^[23,24]。目前, 西罗莫司在肺移植受者中的应用数量不及 CsA、FK506 和 MMF^[25]。Lischke 等^[26] 在一组因应用钙调磷酸酶抑制剂出现肾功能损害或发生 BOS 的肺移植受者中应用西罗莫司, 首剂给予 6~8 mg 随后为 4 mg/d 维持谷值在 12~18 ng/ml 若与 FK506 合用则维持在 6~12 ng/ml 1 周后肾功能开始恢复, 肺功能稳定。

西罗莫司的衍生物依维莫司 (everolimus 山来恩) 可与 CsA 同时服用而不影响其药物浓度, I 期临床实验表明, 受者可耐受 0.035~0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 依维莫司与 CsA

西罗莫司一样可提高 CsA 的药物浓度, 应注意根据药物浓度调整 CsA 的剂量^[27]。在依维莫司与硫唑嘌呤比较的前瞻性研究中表明: 依维莫司可延缓肺功能的减退, 在术后第 1 年内, 明显减少急性排斥反应和 BOS 的发生率, 在第 2 年后, 与硫唑嘌呤组相比, 依维莫司组的急性排斥反应发生率较低, 但 BOS 发生率接近, 且肾功能损害者及发生严重感染者较多^[28]。

2. FIY720: FIY720 是合成的多球壳菌素的类似物。可能通过改变细胞表面黏附性细胞因子受体、配体, 改变淋巴细胞的归巢, 从而明显减少循环中淋巴细胞的数量。该药与 CsA、西罗莫司均有协同作用。在小鼠模型中, 该药与细胞毒性 T 细胞抗原 4 免疫球蛋白合用, 可有效保护气道上皮细胞, 预防 BOS 的发生^[29]。因此, FIY720 可能在肺移植临床有较好的应用前景。

3. 吸入免疫抑制剂: Bore 等^[30] 报道了一组有关 CsA 气雾剂的前瞻性随机双盲研究。58 例肺移植受者分成两组, 基础免疫治疗包括: FK506 0.06 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 靶浓度为 12 ng/ml, 硫唑嘌呤 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 泼尼松 20 mg/d 移植术后 6 周开始, 一组受者在术后 2 年内接受 CsA 气雾剂, 300 mg 3 次/周; 另一组给予安慰剂对照。结果两组间的急性排斥反应发生率相近, 吸入 CsA 组为每年每人 0.44 次, 对照组为 0.46 次; 两组分别有 3 例、14 例死亡; 病理组织学证实确诊的慢性排斥反应分别为 6 例次、19 例次。因此, 笔者认为, 在基础免疫方案基础上增加 CsA 气雾吸入对急性排斥反应影响不大, 但可明显减少慢性排斥反应的发生率, 同时提高受者的长期生存率。

4. 激素的撤离: 激素的不良反应包括感染、皮肤病变、行为改变、骨质疏松、无菌性坏死、生长障碍、糖耐量降低、高血脂、高血压、肥胖、心血管疾病发生率增加等。Shitrit 等^[31] 报道了 8 例肺移植受者成功撤离激素。考虑撤离激素的标准: 过去半年内肺功能稳定, FEV_1 下降不超过 10% 或用力呼气量维持于 25%~75%, 支气管镜检查无排斥反应的组织学改变。Borro 等^[32] 报道 1990~2004 年间, 375 例肺移植受者中 34 例 (9%) 成功撤离激素。他们在术中接受甲泼尼龙 1 g 静脉诱导治疗, 术后每日剂量减半, 直至 60 mg/d 换成口服泼尼松龙 30 mg/d 然后逐渐减量, 到 6 个月时达 15 mg/d 然后每 2~3 个月减 5 mg 直到减至 5 mg/d 严密监测受者肺功能和各种生化指标, 当肺功能稳定时即停用激素并定期复查。平均随访 1261 d 激素平均维持时间为 88 d 其中 6 例重新应用激素, 1 例因为肾移植, 2 例并发感染, 3 例发生 BOS 成功撤离激素后, 5 例受者高血压改善, 8 例胆固醇和甘油三酯恢复正常, 2 例糖尿病患者脱离胰岛素。

六、免疫抑制剂的不良反应及对策

钙调磷酸酶抑制剂可导致高血压、高血脂、高血糖等

可在一定程度上减少或者避免这些不良反应。

1. 移植后淋巴细胞增生异常 (Posttransplant Lymphoproliferative disorder, PTLD): 移植受者易并发肿瘤, 最常见的是 PTLD。在肺移植的受者中的发生率为 1.8% ~ 20%。这种异常增生多为非霍奇金淋巴瘤, 原因可能是长期应用的免疫抑制剂多是抑制 T 淋巴细胞的增殖, 而 PTLD 主要是 B 淋巴细胞来源, 可以是多克隆的 B 淋巴细胞良性增生, 或者是单克隆的 B 淋巴细胞恶性增殖。发生 PTLD 的高危因素包括: EB 病毒感染, 免疫抑制剂的不良反应, 特别是应用 OKT3 后^[33]。Shitrit 等^[34]报道 1 例肺移植受者在术后 19 个月发生 PTLD, EB 病毒抗体阳性。当时使用的免疫抑制方案包括泼尼松龙 15 mg/d, 硫唑嘌呤 125 mg/d, FK506 5 mg/d, 每日 2 次, 维持谷值浓度在 10 ~ 15 ng/mL。6 个月后又发生了 1 次急性排斥反应, 经激素冲击治疗后缓解。经停用硫唑嘌呤, 泼尼松龙减至 10 mg/d, FK506 减量, 血药浓度维持在 4 ~ 6 ng/mL, 同时给予阿昔洛韦 800 mg, 每日 3 次, 3 个月后病情改善。

2. 血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy, TMA): 该病最早发现于 19 世纪 80 年代应用 CSA 的肾移植受者, 病理表现为血管内血小板聚集和微循环内血栓形成。典型的临床表现包括: 溶血性贫血、血小板减少性紫癜、肾功能损害、神经功能异常、发热等^[35]。但是在单个病例中, 可能表现并不典型。Hachem 等^[36]统计的一组病例显示, 应用钙调磷酸酶抑制剂和西罗莫司时该症的发生率明显增加, 且多见于女性。部分病例经停用西罗莫司和 (或) 钙调磷酸酶抑制剂, 或者更换钙调磷酸酶抑制剂有效, 部分病例需行血浆置换。但是, 发生 TMA 的患者移植后失功的风险增加, 受者生存率明显降低。因此, 在合用钙调磷酸酶抑制剂和西罗莫司时应对该症保持警惕, 即使是单用钙调磷酸酶抑制剂时亦应合理掌握药物浓度。

3. 肝小叶中央小静脉闭塞性疾病: 该症是非栓塞性小叶中央静脉内膜炎性闭塞。临床表现为肝酶升高, 黄疸、肝肿大和腹水。该症多发生于大剂量化学治疗、干细胞移植受者及放射治疗、化学治疗受者, 发生率可达 10% ~ 60%。Shal 等^[37]报道 1 例肺移植受者术后 18 个月发生该症, 停用 FK506 后好转。

4. 吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS): 是一种少见的, 由 CSA 诱发的神经系统并发症, 表现为急性的神经轴突病变, 运动神经传导障碍。最先报道于肾移植受者。Falk 等^[38]报道了 1 例肺移植患者并发该症。该患者的免疫诱导治疗方案为: 术中用巴利昔单抗 + 甲泼尼龙 1 g + MMF 维持治疗; CSA 静脉给药, 血药浓度为 350 ~ 400 ng/mL, 泼尼松龙和 MMF 术后第 12 日出现神经症状, 病理检测未发现脱髓鞘改变。停用 CSA, 换用 FK506, 同时给予含 30 mL/kg 人血白蛋白液体进行血浆置换, 隔日 1 次,

5. 依曲康唑与免疫抑制剂的相互作用: 关于肺移植受者中药物的相互作用, Nae 等^[39]报道一组前瞻性研究, 将 20 例移植肺功能稳定的受者 (移植后 1 ~ 7 年) 分成两组: 服用依曲康唑组和不服用依曲康唑组。两组的泼尼松维持剂量为 5 ~ 7.5 mg/d, 两组受者均给予 1 mg 丙酸氟替卡松气雾剂吸入, 2 次/d, 共 14 d。监测用药前后血浆中丙酸氟替卡松血药浓度。结果显示: 用药前两组受者血药浓度均低于检测下限, 用药后则分别为 (701 ± 131) pg/mL (服用依曲康唑组), (273 ± 124) pg/mL (不服用依曲康唑组)。丙酸氟替卡松由细胞色素酶 P450 3A4 代谢, 而依曲康唑可抑制该酶系统, 从而导致丙酸氟替卡松血药浓度明显升高。因此, 在应用依曲康唑预防真菌时, 宜考虑到该药对于经细胞色素酶 P450 3A4 代谢的药物的浓度影响。

七、跨 ABO 血型的肺移植的免疫治疗

跨 ABO 血型血型的肺移植较少见, 多是在紧急抢救或者因医疗失误情况下进行的。因为 ABO 血型不合可导致供受体间发生严重的免疫反应。Solheim 等报道了 2 例跨血型心肺移植, 其中 1 例 A 型受者发生溶血。Ramsay 复习文献发现, 70% 的跨血型心肺移植的受者出现抗血型抗体和溶血。因此, 跨血型的移植手术后的免疫抑制方案有其特殊的要求。Banner 等^[40]报道一例 O 型肺纤维化受者接受 A 型双肺移植, 移植后受者血清抗 A 抗体升高, 术前口服 CSA, 硫唑嘌呤, 体外循环撤除后给予甲泼尼龙 20 mg/kg, 随后发现血型不合, 即刻进行血浆置换, 采用 AB 型新鲜冰冻血浆和 4.5% 白蛋白, 通过 Gambro PF1000N 滤器和 Gambro AK10 血液过滤仪, 交换量 A 2-L (40 mL/kg)。总的抗 A 抗体 (BM + IgG) 滴度由 1:256 降至 1:32 (IgG 降至 1:16)。术后第 1 日和第 2 日重复血浆置换。第 1 次置换后及术后第 4、12 日, 静脉输注 0.4 g/kg 混合的多特异性免疫球蛋白 (Ileogamma 5%, Grifols, Cambridge, UK)。第 3、4、6、9 和 12 日用 B-ThetaSort 柱和 PlasmaSelect Life 18 系统进行免疫吸附。术后第 3、11 日给予利妥昔单抗 (rituximab) 11 mg/kg, 术后头 3 d 给予 ATG 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 进行诱导治疗, 第一剂在血浆置换后即刻给予。每次进行置换或者吸附治疗后均给予免疫球蛋白和利妥昔单抗。术后基础免疫抑制方案: CSA 维持血药浓度谷值在 250 ng/mL, MMF 1.5 g, 每日 2 次, 逐渐减至 1.0 g, 每日 2 次 (维持白细胞 > 3.5 × 10⁹/L); 泼尼松龙, 起始剂量为 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 第 14 日停用。同时给予肝素钠 50 U · kg⁻¹ · d⁻¹ 抗凝治疗。术后第 46 日肺活量降低, 予甲泼尼龙冲击治疗后给予泼尼松龙 0.2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 维持治疗, 肺功能改善。随访 128 d, 肺功能良好。

八、免疫耐受方案的探讨

Chalemsuksir 等^[41]利用小鼠气管移植模型, 探讨了供者输注联合抗-CD154 抗体治疗诱导耐受的效果。研究者在

CD154抗体 0.5 mg 移植后不给任何免疫抑制剂治疗。结果表明: 对照组中气管移植植物在 4~5 周间无均发生了 BOS。第 6 周气管完全阻塞。实验组在移植后 8~10 周仍然保持正常的上皮形成, 到 14 周仍可见立方上皮, 提示该方案具有诱导气管、肺移植耐受的可能性。

Wamecke 等^[42]报道, 在猪肺移植模型中, 术前给予全身和胸腺低剂量照射 (分别 1.5 Gy、7 Gy), 术后给予静脉注射 CSA、甲泼尼龙、硫唑嘌呤共 27 d。对照组仅静脉注射免疫抑制剂。结果显示, 照射组移植植物平均存活时间为 239 d, 较对照组的 55 d 明显延长。

由于医学的发展, 外科技术的进步, 器官移植经历了半个世纪的发展后, 已经成为治疗器官终末期病变的有效手段, 各种脏器的移植受者长期生存率和生存质量都有不同程度的提高, 但是, 肺移植的急、慢性排斥反应依然是严重影响受者预后的因素, 并且成为影响肺移植发展的重要原因。因此, 根据个体的情况和免疫抑制药物的特点, 合理制定免疫抑制方案将有助于改善这种状况, 推动肺移植的发展^[43]。

参 考 文 献

- [1] Gänville AR, Corris PA, McNeil KD, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs azathioprine (AZA) in lung transplantation for the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS): results of a 3 Year international randomised trial [J]. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22 (Suppl1): S207.
- [2] Sharples LD, McNeil K, Stewart S, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent Publications [J]. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (2): 271-281.
- [3] Krasinskas AM, Kreisel D, Acker MA, et al. CD3 monitoring of antithymocyte globulin therapy in thoracic organ transplantation [J]. *Transplantation* 2002; 73 (8): 1339-1341.
- [4] Wain JC, Wright CD, Ryan DP, et al. Induction immunosuppression for lung transplantation with OKT3 [J]. *Ann Thorac Surg* 1999; 67 (1): 187-193.
- [5] Skebos DJ, Kaufman HF, Kötter GH, et al. Airway cellular response to two different immunosuppressive regimens in lung transplant recipients [J]. *Clin Transplant* 2005; 19 (2): 243-249.
- [6] Weaver TA, Kirk AD, Alen uzumalı [J]. *Transplantation* 2007; 84 (12): 1545-1547.
- [7] Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival in a rat model of lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26 (5): 504-510.
- [8] Burton CM, Andersen CB, Jensen AS, et al. The incidence of acute cellular rejection after lung transplantation: a comparative study of anti-thymocyte globulin and dactinomycin [J]. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25 (6): 638-647.
- [9] Ailawadi G, Smith PW, Oka T, et al. Effects of induction immunosuppression regimen on acute rejection, bronchiolitis obliterans, and survival after lung transplantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135 (3): 594-602.
- [10] McCurry KR, Iacono A, Zeevi A, et al. Early outcomes in human lung transplantation with thymoglobulin or camptothecin for recipient pretreatment followed by posttransplant tacrolimus monotherapy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130 (2): 528-537.
- [11] Muller JC, Oreopoulos A, Lien DC, et al. A randomized controlled trial of dactinomycin vs anti-thymocyte globulin induction for lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26 (5): 504-510.
- [12] Akhlaghi F, Gonzalez L, Trull AK. Association between cyclosporine concentrations at 2 hours post-dose and clinical outcomes in de novo lung transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24 (12): 2120-2128.
- [13] Gänville AR, Abovoun CL, Morton M, et al. Cyclosporine C₂ target levels and acute cellular rejection after lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25 (8): 928-934.
- [14] Taylor JL, Palmer SM. Critical care perspective on immunotherapy in lung transplantation [J]. *J Intensive Care Med* 2006; 21 (6): 327-344.
- [15] Iacono AT, Johnson BA, Grunich WF, et al. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung transplant recipients [J]. *N Engl J Med* 2006; 354 (2): 141-150.
- [16] Reichenspumper H. Overview of tacrolimus-based immunosuppression after heart or lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24 (2): 119-130.
- [17] Neuringer IP, Sloan J, Budd S, et al. Calcineurin inhibitor effects on growth and phenotype of human airway epithelial cells in vitro [J]. *Am J Transplant* 2005; 5 (11): 2660-2670.
- [18] Demirkiran A, Hendrikx TK, Baan CC, et al. Impact of immunosuppressive drugs on CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells: does in vitro evidence translate to the clinical setting? [J]. *Transplantation* 2008; 85 (6): 783-789.
- [19] Farivar AS, Mackinnon, Patterson B, Barnes AD, et al. The effects of tacrolimus and cyclosporine on the expression of

- J Heart Lung Transplant 2005 24 (12): 2235-2242
- [20] Knopf C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation[J]. Eur Respir J 2004 23 (1): 159-171.
- [21] Moron M, Williamson S, Kear LM, et al. Therapeutic drug monitoring of prednisolone after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant 2006 25 (5): 557-563.
- [22] McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, et al. Effect of pre transplantation prednisone on survival after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant 2006 25 (1): 67-74.
- [23] Augustine JJ, Bodzjak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation[J]. Drugs 2007 67 (3): 369-391.
- [24] Chhajed PN, Dickmann M, Buehendorf L, et al. Patterns of pulmonary complications associated with sirolimus[J]. Respiration 2006 73 (3): 367-374.
- [25] Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart lung transplantation report 2007[J]. J Heart Lung Transplant 2007 26 (8): 782-795.
- [26] Lischke R, Simonek J, Matousovic K, et al. Initial single-center experience with sirolimus after lung transplantation[J]. Transplant Proc 2006 38 (9): 3006-3011.
- [27] Kovarik M, Snell GI, Valentine V, et al. Everolimus in pulmonary transplantation: pharmacokinetics and exposure response relationships[J]. J Heart Lung Transplant 2006 25 (4): 440-446.
- [28] Snell GI, Valentine VG, Vitub P, et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international randomized double-blind clinical trial[J]. Am J Transplant 2006 6 (1): 169-177.
- [29] Konishi K, Inobe M, Yamada A, et al. Combination treatment with FTY720 and CTLA4 IgG preserves the respiratory epithelium and prevents obliterative disease in a murine airway model[J]. J Heart Lung Transplant 2002 21 (6): 692-700.
- [30] Borel JF, Feurer C, Gubler HU, et al. Biological effects of cyclosporin A: a new anti-lymphocytic agent[J]. Agents Actions 1976 6 (4): 468-475.
- [31] Shitrit D, Bendayan D, Sulkes J, et al. Successful steroid withdrawal in lung transplant recipients: result of a pilot study[J]. Transplant Proc 2005 37 (9): 3991-3993.
- [32] Swinnen LJ, Cosmanz, Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients[J]. N Engl J Med 1990 323 (25): 1723-1728.
- [33] Shitrit D, Shitrit AB, Dickman R, et al. Gastrointestinal involvement of posttransplant lymphoproliferative disorder in lung transplant recipients: report of a case[J]. Dis Colon Rectum 2005 48 (11): 2144-2147.
- [34] Powles RL, Clink HM, Spence D, et al. Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone marrow transplantation[J]. Lancet 1980 1 (8164): 327-329.
- [35] Hachem RR, Yusef RD, Chakinala MM, et al. Thrombotic microangiopathy after lung transplantation[J]. Transplantation 2006 81 (1): 57-63.
- [36] Shah S, Budev M, Blaze YH, et al. Hepatic veno-occlusive disease due to tacrolimus in a single lung transplant patient[J]. Eur Respir J 2006 27 (5): 1066-1068.
- [37] Falk JA, Cordova RC, Popescu A, et al. Treatment of Guillain-Barre syndrome induced by cyclosporine in a lung transplant patient[J]. J Heart Lung Transplant 2006 25 (1): 140-143.
- [38] Naef R, Schmid C, Hofer M, et al. Itaconazole comedication increases systemic levels of inhaled fluticasone in lung transplant recipients[J]. Respiration 2007 74 (4): 418-422.
- [39] Banner NR, Rose ML, Cummins D, et al. Management of an ABO-incompatible lung transplant[J]. Am J Transplant 2004 4 (7): 1192-1196.
- [40] Chalem skurat W, McKinnon KP, Brickey WJ, et al. Combined donor specific transfusion and anti-CD154 therapy achieves airway allograft tolerance[J]. Thorax 2006 61 (1): 61-67.
- [41] Wamecke G, Aysar M, Moranchio M, et al. Preoperative low-dose irradiation promotes long-term allograft acceptance and induces regulatory T cells in a porcine model of pulmonary transplantation[J]. Transplantation 2006 82 (1): 93-101.
- [42] Bhorade SM, Stem E. Immunosuppression for lung transplantation[J]. Proc Am Thorac Soc 2009 6 (1): 47-53.