

## · 专家笔谈 ·

## 心脏死亡捐献供肾移植免疫抑制方案的选择

邱江

[关键词] 心脏死亡捐献; 肾移植; 免疫抑制

肾移植极大提高了尿毒症患者的生存质量,是目前公认的治疗终末期肾病患者最好的治疗手段。供体的短缺始终是制约肾移植的瓶颈。采用心脏死亡捐献(DCD)供体可以显著增加移植器官数量。在一些国家比如荷兰和英国,DCD 供体的采用几乎使死亡捐献的供体器官数量增加了一倍。相对于脑死亡捐献(DBD)供体,采用 DCD 供肾由于循环停止和较长的热缺血时间,使术后早期和长期的移植物功能均受到威胁。普遍的观点认为,DCD 供肾移植术后移植物功能延迟恢复(DGF)的风险较高,当然其远期移植人/肾存活率和移植肾功能不如标准的 DBD 供体<sup>[1]</sup>。许多临床研究也发现,DGF 的高风险并没有导致 DCD 肾移植受者人/肾存活率明显降低,一些结论甚至能够达到临床 B 级证据的标准<sup>[2-3]</sup>。10~25 年随访发现,DCD 受者人/肾存活率与 DBD 肾移植接近<sup>[3,4]</sup>。当然,与维持性透析比较,DCD 肾移植受者长期生存率和生存质量都存在显著优势<sup>[5,6]</sup>。

肾移植受者的免疫抑制策略分诱导治疗和免疫抑制维持治疗两部分。在一般的肾移植受者中,以钙调神经蛋白抑制剂(CNIs)为基础的三联方案能够有效预防排斥反应的发生,是临床主要的免疫抑制维持方案,是否实施诱导治疗以及具体诱导方案则各中心差别较大,但总体近期及远期效果无明显差别。DCD 肾移植受者是传统意义上的“高危”受者,由于 DGF 的高发生率,供肾特别容易受到 CNIs 类药物在血管收缩和肾毒性方面的影响;此外,假设发生了 DGF, CNIs 类药物的应用可能会加重缺血性损伤和 DGF 的恢复时间,甚至影响长期的移植肾功能。因此,制定 DCD 供肾移植受者的免疫抑制策略较复杂。一种好的免疫抑制方案应该减少 CNIs 类药物的剂量,甚至避免使用,然而这样又可能将患者置于急性排斥的高风险中,需要增加或强化其他类型的免疫抑制剂,这样又可能导致感染和肿瘤的风险升高<sup>[7]</sup>。因此,在制定 DCD 受者的免

疫抑制策略时需要更多的权衡肾毒性、排斥、感染等风险,从而达到治疗的最优化。

DCD 肾移植受者免疫抑制策略还是由诱导治疗和免疫抑制维持治疗两部分组成。早期实施 DCD 肾移植的经验表明,单纯降低 CNIs 剂量或延迟使用 CNIs 均会导致急性排斥反应发生率增加<sup>[7]</sup>,这是因为移植术后早期的免疫抑制强度不足,而联合诱导治疗可以避免这种情况的发生<sup>[8]</sup>。早在 2003 年即有中心进行了一项前瞻对照临床研究,评价诱导治疗在 DCD 肾移植受者中的价值。结果表明,对于 DCD 肾移植受者在诱导治疗的基础上采用 MMF 和激素两联免疫抑制维持方案,与不采用诱导而使用标准 CNI 为基础的三联免疫抑制方案比较,DGF 发生率明显下降,但排斥发生率较高<sup>[9]</sup>,提示避免早期使用 CNI 确实降低了 DGF 的风险,但两联免疫抑制维持方案其强度可能并不足够。Sanchez 等<sup>[7]</sup>研究表明,联合 CD25 单抗诱导和延迟使用低剂量 CNIs,与单纯采用 CNIs 减量策略比较,排斥反应发生率明显降低,尤其是抗体介导的排斥反应降低更为显著,DGF 的发生率由 76.2%降低到 42.0%,因此提出了诱导治疗联合低剂量他克莫司(常规起始剂量的 1/2)、霉酚酸酯(MMF)和激素的优化方案可能适合于 DCD 肾移植受者。一项前瞻性对照研究也得出了类似结论<sup>[10]</sup>。关于 CD25 单抗的使用策略,在一项三期临床试验中,应用 5 个剂量赛尼哌的方案(每剂 1 mg/kg,每 2 周使用 1 剂)可以使外周淋巴细胞白介素(IL)-2R $\alpha$ 受体的饱和和维持到移植术后 120 天。Vincenti 等<sup>[11]</sup>报道,单剂量(2 mg/kg)或 2 剂量(第 2 剂 1 mg/kg)赛尼哌,加用于免疫抑制治疗方案(含他克莫司或环孢素,霉酚酸酯和泼尼松),足以维持超过 40 天的外周淋巴细胞 IL-2R 饱和,而这一时间对于免疫抑制维持药物达到稳定的治疗窗浓度已经足够,同时可以降低感染的风险。目前,国内也有报道使用单剂达利珠单抗(20 mg)诱导方案也取得了满意的效果,具有更高的效费比<sup>[12]</sup>。

目前,对于 DCD 供肾移植推荐采用诱导治疗<sup>[8]</sup>,但采用的诱导治疗方案可以有所不同。除上述采用抗

CD25 单抗的方案外,有报道称多克隆抗体抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)的使用可以改善供肾缺血再灌注导致的损伤,预防 DGF 的发生<sup>[13-14]</sup>,而这也是其特殊的优势。ATG 免疫抑制效果强于抗 CD25 单抗,采用 ATG 的诱导方案可以有效降低急性排斥的发生,使 CNi 延迟应用和减量策略更加安全,但需注意控制剂量,避免增加感染风险。既往的连续 7~10 天 ATG (每天 0.75~1.5 mg/kg) 的诱导方案已经发现会导致机会感染的风险增加<sup>[15]</sup>。有报道采用单剂兔抗人胸腺免疫球蛋白(rATG, 1.5 mg/kg) 诱导方案联合 CNi 为基础的三联免疫抑制维持方案取得了较满意的长期效果<sup>[16]</sup>。rATG、抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白(ATG-F)、抗 CD25 单抗(舒莱)诱导方案在 DCD 受者中的效果比较,差异不明显<sup>[17]</sup>;另一项类似的回顾性研究认为,rATG 优于 ATG-F<sup>[18]</sup>。此外,还有一项研究比较了在 DCD 受者中使用抗 CD52 单抗、抗 CD25 单抗和 ATG 作为不同诱导方案的临床疗效和安全性。三组抗排斥效果比较,差异不明显,但是使用抗 CD52 单抗组巨细胞病毒(CMV)和多瘤病毒(BKV)感染率明显升高<sup>[19]</sup>。

有文献报道,已经发生 DGF 的 DCD 肾移植受者中采用标准剂量酶酚酸钠(1440 mg/d)联合低剂量环孢素(起始剂量每天 2.5 mg/kg)的方案,与未发生 DGF 组比较,一年移植人/肾存活率没有差别,总体并发症相当<sup>[20]</sup>,提示低剂量 CNIs 联合足量暴露酶酚酸(MPA)的免疫抑制维持方案在有高 DGF 风险的 DCD 肾移植受者中有明显优势。目前还有学者提出,在术后早期即进行 MPA 浓度监测,保证 MPA 足够暴露量的情况下可采用延迟使用低剂量 CNIs 的策略,但需前瞻性研究证实。有中心尝试使用转换西罗莫司(SIR)来避免 CNIs 肾毒性的长期影响,平均转换时间为术后 107 天,但只有一半受者能够长期维持,而成功转换并维持的受者均获得了更好的长期移植肾功能<sup>[21]</sup>。还有术后即采用 SIR 替代 CNIs 联合 MMF 和激素的三联免疫抑制方案,长期肾功能与 DBD 肾移植受者比较无差异,但同样接近一半受者不能长期耐受,最终转换回 CNIs<sup>[22]</sup>。最新发表的一篇三期临床药物试验报道了在 DCD 受者中用贝拉西普替代环孢素的 7 年观察结果,发现使用贝拉西普组的 GFR 优于环孢素组<sup>[23]</sup>,提示在 DCD 肾移植受者中采用贝拉西普替代 CNIs 的三联免疫抑制维持方案可能是一个备选。

到目前为止关于 DCD 肾移植受者的免疫抑制方案优化的前瞻性临床研究较少,这是因为 DCD 受者是传统的“高危”受者,而被排除在药物临床试验研究的

标准外,这也说明 DCD 肾移植受者需要的是更多的个体化免疫抑制策略,但这其中仍然有一些原则可以遵循。主张强度适当的诱导治疗,经典的三联免疫抑制维持方案(CNIs + MPA + 激素)仍然是主流,主张 CNIs 延迟使用和相对小的起始剂量,在可以耐受的受者中采用转换或加用西罗莫司的方案可以获得更优的远期移植肾功能。简言之,就是优化免疫抑制药物的联合使用技巧,在减少肾损伤、排斥和感染三者之间找到平衡。随着免疫抑制药物的发展,新型药物的出现使得减少排斥风险与避免过度免疫抑制可以同时实现,我们对 DCD 移植受者的免疫抑制方案也会进行调整。

### 参考文献

- [1] Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (9): 2004-2011.
- [2] Kidney Transplantation Following Cardiocirculatory Death: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Rapid Response Reports, 2013 Dec.
- [3] Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements [J]. *Transplantation*, 2014, 97 (3): 258-264.
- [4] Weber M, Dindo D, Demartines N, et al. Kidney transplantation from donors without a heartbeat [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (4): 248-255.
- [5] Wijnen RM, Booster MH, Stubenitsky BM, et al. Outcome of transplantation of nonheart-beating donor kidneys [J]. *Lancet*, 1995, 345 (8957): 1067-1070.
- [6] Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM, et al. Transplantation of kidneys from donors whose heart has stopped beating [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338 (4): 221-225.
- [7] Sánchez-Fructuoso AI, Marques M, Conesa J, et al. Use of different immunosuppressive strategies in recipients of kidneys from nonheartbeating donors [J]. *Transpl Int*, 2005, 18 (5): 596-603.
- [8] van Heurn LW, Talbot D, Nicholson ML, et al. Recommendations for donation after circulatory death kidney transplantation in Europe [J]. *Transpl Int*, 2016, 29 (7): 780-789.
- [9] Grinyó JM, Gil-Vernet S, Cruzado JM, et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years [J]. *Transpl Int*, 2003, 16 (11): 820-827.
- [10] Wilson CH, Brook NR, Gok MA, et al. Randomized clinical trial of daclizumab induction and delayed introduction of tacrolimus for recipients of non-heart-beating kidney transplants [J]. *Br J Surg*, 2005, 92 (6): 681-687.
- [11] Vincenti F, Pace D, Birnbaum J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of one or two doses of daclizumab in renal transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2003, 3 (1): 50-52.
- [12] YAO XP, Weng GB, Wei JJ, et al. Basiliximab induction in kidney transplantation with donation after cardiac death donors [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11 (6): 2541-2546.
- [13] Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, et al. Impact of polyclonal antithymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia-reperfusion injury [J]. *Transpl Immunol*, 2009, 20 (4): 224-228.
- [14] Thiagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review [J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37 (6): 586-601.
- [15] Sanchez-Fructuoso AI, Naranjo P, Torrente J, et al. Effect of antithymocyte globulin induction treatment on renal transplant outcome [J]. *Transpl Proc*, 1998, 30 (5): 1790-1792.

## · 专家笔谈 ·

## 原发性中枢神经系统恶性肿瘤供者在器官移植中的应用

林俊

[关键词] 中枢神经系统; 肿瘤; 器官移植

2015 年 1 月 1 日,中国器官移植全面进入公民捐献时代。因此,使用边缘供者捐献器官、扩大边缘供者群体成为增加移植率,减少等待移植受者死亡率的重要方法。使用预存肿瘤供者器官可以导致肿瘤细胞转移至受者,预存肿瘤的供者不适宜进行器官捐献。中枢神经系统肿瘤的颅外转移率极低,仅为 0.4%~2.3%<sup>[1]</sup>,所以国内外众多学者认为使用因原发中枢神经系统肿瘤死亡捐献的器官是目前扩大供体的一个可行策略。

我国使用公民捐献来源器官的时间较短,经验尚不够丰富,使用因原发中枢神经系统肿瘤死亡供者捐献器官的经验较少。一方面捐献器官来之不易,应最大限度地减少潜在供者器官的浪费;另一方面,使用原发中枢神经系统肿瘤死亡而捐献的器官要保证移植受者的最大收益。我们回顾分析了国外相关文献,结合欧洲移植理事会(European expert group on renal transplantation,EBPG)、美国疾病传播咨询委员会(disease

transmission advisory committee,DTAC)的相关指南,参考 2016 年 6 月 WHO 最新的中枢神经系统肿瘤分级<sup>[2]</sup>,撰写本文,并提出了一些建议。

由器官移植导致肿瘤从供者转移至受者的病例报道首次发表于 1965 年。该病例为一对亲属肾移植病例,受者于肾移植术后 4 个月在移植肾内发现恶性肿瘤细胞,此时追访发现供者罹患乳腺癌,且受者体内的肿瘤细胞与供者病理类型完全一致,术后 5 个月,受者因肿瘤广泛转移死亡<sup>[3]</sup>。此后肺癌、淋巴瘤和肾细胞癌等恶性肿瘤也相继被报道可以通过移植手术从供者体内转移至受者<sup>[4]</sup>。预存肿瘤细胞的器官移植导致受者肿瘤转移的问题也因此受到广泛关注,由此而来的肿瘤转移风险也成为器官移植时必须考虑的问题。

原发性中枢神经系统肿瘤发病率约为 2~5/10 万,其中 85.0% 为颅内肿瘤,15.0% 为椎管内肿瘤。近 30 年来,原发性中枢神经系统恶性肿瘤发病率逐年递增,年增长率为 1.0%~2.0%<sup>[5]</sup>。根据美国脑肿瘤注册中心统计,胶质瘤最为多见,约占所有中枢神经系统恶性肿瘤的 80.0%;在原发性中枢神经系统恶性肿瘤中,胶质母细胞瘤的发病率最高,约为 3.20/10 万;其次是弥漫性星形细胞瘤,发病率为 0.53/10 万<sup>[6]</sup>。

[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.2016.10.004  
基金项目:首都特色临床应用研究与成果推广资助项目  
(Z161100000516147)  
作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科

- [16] Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, et al. Outcome of renal transplantation from deceased donors after cardiac death: a single-center experience from a developing country [J]. Transplant Proc, 2013, 45 (6): 2147-2151.
- [17] Sánchez-Escuredo A, Alsina A, Diekmann F, et al. Polyclonal versus monoclonal induction therapy in a calcineurin inhibitor-free immunosuppressive therapy in renal transplantation: a comparison of efficacy and costs [J]. Transplant Proc, 2015, 47 (1): 45-49.
- [18] Chen GD, Lai XQ, Ko DS, et al. Comparison of efficacy and safety between rabbit anti-thymocyte globulin and anti-T lymphocyte globulin in kidney transplantation from donation after cardiac death: a retrospective cohort study [J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20 (8): 539-543.
- [19] Schadde E, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Alemtuzumab induction and triple maintenance immunotherapy in kidney transplantation from donors after cardiac death [J]. Transpl Int, 2008, 21 (7): 625-636.
- [20] Ding C, Xue W, Tian P, et al. Outcomes of standard dose EC-MPS with low exposure to CsA in DCD renal transplantation recipients with DGF [J]. Int J Clin Pract, 2015, 183 (Suppl): s8-s15.
- [21] Chudzinski RE, Khwaja K, Teune P, et al. Successful DCD Kidney Transplantation Using Early Corticosteroid Withdrawal [J]. Am J Transplant, 2010, 10 (1): 115-123.
- [22] Sánchez-Escuredo A, Diekmann F, Revuelta I, et al. An mTOR-inhibitor-based protocol and calcineurin inhibitor (CNI)-free treatment in kidney transplant recipients from donors after cardiac death: good renal function, but high incidence of conversion to CNI [J]. Transpl Int, 2016, 29 (3): 362-368.
- [23] Florman S, Becker T, Bresnahan B, et al. Efficacy and safety outcomes of extended criteria donor kidneys by subtype: subgroup analysis of benefit-ext at 7 years after transplant [J]. Am J Transplant, 2016. [Epub ahead of print]

(收稿日期:2016-08-22)

(本文编辑:杨泽平)