

巴利昔单抗在心脏移植免疫诱导治疗中的应用

侯 杰

(泰达国际心血管病医院,天津 300457)

摘 要 白细胞介素-2(IL-2)受体拮抗剂-巴利昔单抗应用于心脏移植免疫诱导治疗,可以显著减少心脏移植术后早期急性排斥反应的发生,且未显著增加移植后感染发生率,同时可延迟或减少钙调磷酸酶抑制剂的应用,有利于保护肾功能、促进移植物功能恢复。本文总结了巴利昔单抗的作用机制、药代动力学和临床应用,以及比较巴利昔单抗与抗胸腺细胞球蛋白在心脏移植免疫诱导治疗中的应用,为心脏移植受者免疫抑制剂的合理使用提供参考。

关键词 巴利昔单抗,心脏移植,诱导治疗,急性排斥反应

中图分类号 R979.5

文献标识:A

文章编号:1006-5687(2020)03-0059-05

Application of basiliximab for immune induction therapy in heart transplantation

Hou Jie

(TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457)

ABSTRACT The application of interleukin-2 receptor antagonist basiliximab to immune induction therapy for heart transplantation can significantly reduce the occurrence of early acute rejection after heart transplantation without increasing postoperative infection. At the same time it can delay or reduce the use of calcineurin inhibitors, which is beneficial to protect renal function and promote the recovery of graft function. In this paper, we summarized the mechanism of action, pharmacokinetics and clinical application of basiliximab and compared the application of basiliximab and anti-thymocyte globulin in the immune induction therapy of heart transplantation so as to provide reference for the rational use of immunosuppressants for heart transplantation recipients.

KEY WORDS basiliximab, heart transplantation, induction therapy, acute rejection

心脏移植是目前治疗终末期心脏疾病的有效手段之一,随着心脏移植手术技术的改进,术后受者生存率逐渐提高。文献报道,心脏移植术后急性排斥反应发生率可达 25%~30%,是导致移植心脏失功的重要因素,甚至危及受者远期生存^[1]。尤其是对于具有高危排斥反应风险、糖皮质激素耐药、肾功能不全的心脏移植受者,需要寻找更好的免疫诱导方法,因为这些受者不宜长期、大剂量使用糖皮质激素或具有肾毒性的钙调磷酸酶抑制剂。自 20 世纪 60 年代末多克隆抗体和 80 年代单克隆抗体相继应用于临床以来,多年的临床实践和研究证明,心脏移植免疫诱导治疗可显著降低术后早期移植物功能不全发生率,减少合并肾功能不全受者排斥反应的发生,并使术后早期无糖皮质激素或较低剂量糖皮质激素的维持免疫抑制方案成为可能^[2]。

多克隆抗体抗淋巴细胞球蛋白(anti-lymphocyte globulin, ALG)和抗胸腺细胞球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)曾是免疫诱导治疗的主要药物,但近年来单克隆抗体,尤其是白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)受体拮抗剂的应用逐渐增加。目前,临床常用的

IL-2 受体拮抗剂为巴利昔单抗,本文旨在对巴利昔单抗的作用机制、药代动力学和不良反应等一并进行叙述,总结其在心脏移植中的应用及临床研究进展,并将巴利昔单抗和 ATG 在心脏移植免疫诱导治疗中的应用进行比较,以期为中心移植免疫诱导剂的合理使用提供参考。

1 心脏移植的免疫诱导治疗

免疫抑制治疗包括诱导、维持和抗排斥反应治疗。器官移植过程中,移植后短期内受者抗供者排斥反应最为强烈,这是由于缺血再灌注损伤和外科创伤增加了供者抗原表达所导致的。免疫诱导治疗的目的,是在器官移植排斥反应风险最高时,提供高强度免疫抑制^[3-4]。目前认为,免疫诱导治疗并不能使所有受者获益,最有可能从心脏移植免疫诱导治疗中获益的受者人群,包括致死性排斥反应风险高的年轻受者,以及非裔、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)严重不匹配、移植前群体反应性水平较高、应用心室辅助装置支持的受者^[5]。

近年来,IL-2 受体拮抗剂越来越多地应用于心脏移植免疫诱导治疗。据国际心肺移植协会(International

Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)2019年年报显示^[1] 2010年1月—2018年6月 53.4%的心脏移植受者应用抗体制剂进行免疫诱导治疗,其中,30.6%的受者应用 IL-2 受体拮抗剂,22.6%的受者应用 ALG 或 ATG。中国心脏移植注册系统数据显示,2015年至2017年中国内地心脏移植免疫诱导治疗比例>90%,几乎全部应用 IL-2 受体拮抗剂^[6-8]。

2 巴利昔单抗

2.1 作用机制 移植器官的排斥反应是免疫系统、天然免疫和适应性免疫对外来物质或抗原的自然反应结果,是一个复杂的过程,包括外来抗原、T淋巴细胞、巨噬细胞、细胞因子、黏附因子,以及表达在多种细胞上的膜蛋白之间的相互作用^[9,10]。但是,器官排斥这个过程主要是由T细胞介导的,分为抗原提呈、T细胞识别、激活、增殖和免疫应答几个重要的步骤。

IL-2的诱导生成继而对T细胞的活化是移植物发生急性排斥反应的一个重要机制。由于IL-2受体只在活化的T细胞上表达,促使人们研究针对第三信号的主要受体—IL-2受体的单克隆抗体治疗方法。巴利昔单抗是一种人鼠嵌合的 IgG₁κ 单克隆抗体,主要针对IL-2受体的α链,即活化T细胞表面的CD25抗原。其能够选择性结合T细胞的IL-2受体,阻止IL-2与受体复合物结合,通过抑制IL-2介导的T细胞活化和增殖而发挥免疫抑制作用,降低急性排斥反应发生率^[11-14]。

2.2 药代动力学 注射20 mg巴利昔单抗后,30 min内血药浓度峰值达到 (7.1 ± 5.1) mg/L。当浓度>0.2 mg/L时,即可完全并稳定地阻断循环中T细胞表面的IL-2受体。当浓度<0.2 mg/L时,CD25抗原的表达约在1~2周内恢复到治疗前水平^[15]。在单次剂量不断增加至最高60 mg的过程中,药物的峰浓度和浓度-时间曲线下面积(AUC)的增加,与剂量成正比。巴利昔单抗的稳态分布容积为 (8.6 ± 4.1) L,终末半衰期为 (7.2 ± 3.2) d,总人体清除率为 (41 ± 19) ml/h,其清除半衰期不受年龄(20~69岁)、性别和种族的影响^[16]。

一项对39名儿科患者进行的巴利昔单抗药代动力学研究显示^[17],婴儿和儿童(年龄1~11岁 $n=25$)的稳态分布容积为 (4.8 ± 2.1) L,半衰期为 (9.5 ± 4.5) d,清除率为 (17 ± 6) ml/h。在这个年龄段的患者,清除率均约为成人患者的50%,并且年龄(1~11岁)、体重(9~37 kg)或体表面积($0.44 \sim 1.20$ m²)对清除率没有影响。青少年(年龄12~16岁 $n=14$)的稳态分布容积为 (7.8 ± 5.1) L,半衰期为 (9.1 ± 3.9) d,清除率为 (31 ± 19) ml/h,巴利昔单抗在青少年患者中的药代动力学参数与成年患者相似。

2.3 临床应用

2.3.1 成人患者 郑哲等^[18]连续收集了接受心脏移植的受者共214例,其中男性173例,女性41例,移植时年龄 (46.5 ± 12.2) 岁。所有受者均在术前1 h和术后4 d各应用1次巴利昔单抗,剂量为20 mg/次,联合三联免疫抑制方案(环孢素、吗替麦考酚酯和皮质激素)进行免疫诱导治疗。术后采用心内膜活检诊断排斥反应,按照ISHLT的分级标准评价急性排斥反应的严重程度,并对受者随访1年,收集心内膜活检及发生排斥反应的资料,观察术后并发症的发生情况及死亡情况。结果显示,按照ISHLT的标准,心脏移植受者术后早期排斥反应发生率仅为5.6%(12/214),术后1年,143例受者接受心脏活检,排斥反应发生率为7.7%(11/143)。受者术后1年内总体累积病死率为3.3%(7/214)。术后1个月内,常规痰培养出现阳性者7例,均无明显的临床症状及肺部体征和X线表现,经预防治疗后均痊愈;术后1个月内共有11例受者发生急性肾功能不全,发生率为5.1%(11/214),无受者发生肝功能衰竭。因此,巴利昔单抗联合常规三联免疫抑制方案对预防心脏移植术后早期急性排斥反应是安全、有效的。

Banchs等^[19]回顾性分析了58例心脏移植受者的病例资料,其中,27例受者应用巴利昔单抗联合三联免疫抑制方案(环孢素或他克莫司、吗替麦考酚酯和泼尼松)进行免疫诱导治疗,31例受者单一应用三联免疫抑制方案诱导治疗。结果显示,移植后17周内,巴利昔单抗组排斥反应的发生有20次,而对照组有58次;移植后1年内,巴利昔单抗组排斥反应的发生有22次,而对照组有67次;在1年时,巴利昔单抗组与对照组相比,患者的肌酐清除率更高,并且两组之间因感染而住院或死亡方面没有差异。结果表明,巴利昔单抗的应用可显著减少心脏移植术后的急性排斥反应次数,而且巴利昔单抗的应用对患者的肾功能、感染风险或病死率方面没有负面影响。

2.3.2 儿童患者 儿童免疫系统发育不完善,对外来器官的耐受性较高,排斥反应相对较弱。但有研究表明,排斥反应是移植患儿30 d内死亡的主要原因之一,发生率仅次于移植物衰竭和感染^[20]。因此,早期的免疫诱导治疗,对于预防排斥反应和感染尤为关键。

陈思等^[21]回顾性分析了2008年9月—2015年12月单中心实施的23例儿童心脏移植的资料,其中男性12例,女性11例,患儿行心脏移植时年龄为3个月至18岁。术前诊断包括心肌病16例(69.6%),先天性心脏病5例(21.7%),心脏肿瘤2例(8.7%)。所有患儿均应用巴利昔单抗进行免疫诱导治疗,对于体重<35 kg的患儿,总剂量为20 mg,分2次给予,10 mg/次;体重≥35 kg

的患儿,总剂量为40 mg,分2次给予20 mg/次。首次给药于移植手术前2 h内给予,第2次于移植术后4 d给予。维持期免疫治疗方案采用环孢素(或他克莫司)+吗替麦考酚酯+醋酸泼尼松联合治疗。结果显示,23例儿童中,术后14例出现1种或以上并发症,包括心功能不全4例,心律失常2例,肺部感染6例,肾功能不全2例,排斥反应3例,2例受者出现心功能衰竭,需要体外膜肺氧合辅助。所有患儿均康复出院,住院期间存活率为100%,术后随访率为100%,院外随访时间为1个月至5年10个月,仅1例患儿术后因原发性移植物功能衰竭猝死。

Grundy等^[22]回顾了医院2000年1月—2007年9月接受心脏移植手术的儿童,排除用药数据不足、活检数据不足及并发代谢性疾病等情况后,最终纳入121例患儿,并将患儿分为三组:未应用巴利昔单抗组($n=29$),脱离体外循环后给予第一剂巴利昔单抗组($n=33$),器官植入前给予第一剂巴利昔单抗组($n=59$),所有患儿均同时应用钙神经蛋白抑制剂/雷帕霉素靶蛋白抑制剂(环孢素、他克莫司或西罗莫司)、抗增殖剂(吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤)和泼尼松龙进行免疫抑制治疗。所有患者在术后第1日和第10日测定CD25计数。结果显示,所有接受巴利昔单抗的患儿在移植后24 h和至少10 d内的CD25计数为0.2%,表明无论在脱离体外循环后或器官植入前给予巴利昔单抗,巴利昔单抗均能有效抑制CD25计数。未应用巴利昔单抗组术后12个月内无急性排斥反应发生率为75.9%(22/29),脱离体外循环后给予巴利昔单抗组为75.8%(25/33),器官植入前给予巴利昔单抗组为94.9%(56/59),表明在移植前给予巴利昔单抗能减少急性排斥反应,但脱离体外循环后给药未看到类似的结果。

2.3.3 肾功能不全患者 在术前,心脏移植受者会发生肾功能损害,这主要是由于心功能不全会引起肾脏灌注不足,加之术中中心肺转流、低温、低灌注以及术后各种药物对肾脏的毒性作用,使得患者术后发生一过性肾功能不全或急性肾功能衰竭的可能性增大^[23]。

Rosenberg等^[24]收集了基线肾功能较差的心脏移植受者25例,这些受者肌酐清除率在35~50 ml/min之间或血清肌酐 $>221 \mu\text{mol/L}$,均应用巴利昔单抗进行诱导治疗。主要方案为在心脏移植前立即静脉注射20 mg,术后第4日再静脉注射20 mg,并在术后第4日开始使用环孢素,剂量为1~2 mg/kg,然后逐渐滴定至2~6 mg/kg(根据肾功能调整),直到达到目标血清水平。研究同时设立了低危环孢素组,该组33例患者无肾功能不全风险,接受环孢素诱导治疗;以及确定了高危环孢素组,该组32例有肾功能不全风险的患者接受

环孢素诱导方案。这两组患者术前即开始给予环孢素1~3 mg/kg治疗(根据肾功能调整)。结果显示,巴利昔单抗组患者术后血清肌酐增加值小于高危环孢素组,与低危环孢素组相当;在排斥反应发生率方面,巴利昔单抗组无排斥反应发生,高危环孢素组排斥反应发生率为13%,低危环孢素组为3%。研究提示,心脏移植受者应用巴利昔单抗诱导治疗,可延迟术后环孢素的使用,且不增加排斥反应发生率,并降低术后肾功能不全发生的风险。

Delgado等^[25]对术前肾功能不全的心脏移植受者应用巴利昔单抗诱导治疗,并随访6个月,这些受者术前3个月平均血清肌酐水平 $>200 \mu\text{mol/L}$ 。结果显示,6个月后,所有患者均存活,患者移植前血清肌酐平均为 $(243.3 \pm 48.1) \mu\text{mol/L}$,术后1周、1个月和6个月血清肌酐平均为 (180.7 ± 39.8) 、 (166.4 ± 57.9) 和 $(179.0 \pm 45.0) \mu\text{mol/L}$,均显著低于术前,且开始应用环孢素时间平均延迟至术后7.3 d。结果表明,应用巴利昔单抗对术前合并肾功能不全的心脏移植受者进行诱导治疗,可在移植后早期和6个月内对肾功能给予保护,同时延迟启动术后环孢素的使用更有利于保护肾功能。

2.4 不良反应 巴利昔单抗不良反应较少,少见的不良反应包括发热、乏力、头痛、胸痛、咳嗽、血压升高、血糖升高、恶心、呕吐、便秘、腹泻、贫血等^[2]。但是,部分患者首次应用或二次移植使用首剂巴利昔单抗时,可出现高敏反应,表现为皮疹、荨麻疹、瘙痒、低血压、心动过速、呼吸困难、支气管痉挛、肺水肿等,对于这类患者,一旦发生严重的过敏反应,必须立即停用巴利昔单抗并且不能再次使用第2剂^[3]。

Mehra等^[26]开展了评估巴利昔单抗应用于心脏移植受者安全性的多中心、前瞻性、随机双盲研究。5个移植中心的56例心脏移植受者被随机分组接受双盲治疗,其中25例受者应用巴利昔单抗治疗,31例受者应用安慰剂治疗,所有受者均同时应用环孢素、吗替麦考酚酯和糖皮质激素进行免疫抑制治疗,移植后随访时间为1年。研究显示,巴利昔单抗组与安慰剂组相比,两组受者在贫血、发热、水肿、高血糖、肾损害、高血压及感染等不良反应的发生率方面没有差异。与安慰剂相比,巴利昔单抗不会增加机会性感染,也无恶性肿瘤的报告及细胞因子释放综合征的迹象。结果表明,巴利昔单抗总体耐受性良好,在移植后的第一年内,总体安全性与安慰剂相当。

Nashan等^[27]共纳入了376例患者进行研究,其中巴利昔单抗组190例,安慰剂组186例。巴利昔单抗总剂量为40 mg,分2次给药,20 mg/次,第1次给药是在移植前2 h,第2次给药是在移植后的第4日。所有

患者在研究期间均同时接受环孢素和糖皮质激素进行免疫抑制治疗,随访时间为12个月。结果显示,巴利昔单抗的急性耐受性良好,无细胞因子释放综合征的发生,且巴利昔单抗组与安慰剂组相比,患者在细菌、病毒或真菌感染等发生率方面无明显差异。

3 巴利昔单抗与 ATG 在心脏移植免疫诱导治疗中应用的比较

ATG 临床上应用的多为兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白,是从经人胸腺细胞免疫的家兔体内提取的免疫球蛋白,为多种抗体的混合物。其作用于T细胞的选择性免疫抑制剂,基本机制是致使T细胞耗竭^[28-30]。给药后大量的细胞溶解使大量的细胞因子释放,这些细胞因子会导致发热、瘙痒、低血压,甚至支气管痉挛。ATG 因会导致严重的细胞因子释放综合征等不良反应,限制了其在国内普遍地应用。然而,有关巴利昔单抗与 ATG 在心脏移植免疫诱导中的相关研究,国外已开展较多,但结论尚不一致。

3.1 成人患者 Ansari 等^[31]对 ISHLT 数据库中 9 282 例成人心脏移植受者,共计 9 324 例次移植使用的不同免疫诱导方案进行了比较分析,平均随访时间为 3 年(范围 0~12 年),结果显示:巴利昔单抗组与 ATG 组相比,移植后 1 年生存率(90%和 91% $P=0.858$)相似,但巴利昔单抗组 5 年(77%和 82% $P=0.005$)和 10 年(64%和 67% $P=0.007$)生存率较差。巴利昔单抗组因移植后衰竭($P=0.012$)、心血管事件($P=0.016$)与感染($P=0.037$)导致的死亡风险高于 ATG 组,但在移植后 7 年以上,ATG 组因恶性肿瘤($P=0.07$)导致的死亡风险高于巴利昔单抗组。

不同的研究得到的结果,存在一定的差异。Mattei 等^[32]开展了一项前瞻性、随机、多中心、开放式研究,比较成人心脏移植受者应用巴利昔单抗和 ATG 诱导治疗,结果发现两组患者疗效相似,到第 6 个月时,两组患者均无血清病、过敏或急性超敏反应、皮疹或恶性肿瘤等不良反应的发生,但巴利昔单抗组的其他不良反应发生率(包括感染、发热、血小板减少和白细胞减少)显著低于 ATG 组(50%和 78.6% $P<0.01$),感染病死率也低于 ATG 组(0/38 和 6/42 $P=0.027$)。

3.2 儿童患者 Butts 等^[33]对 ISHLT 数据库中 3 065 例应用巴利昔单抗或 ATG 诱导治疗的儿童心脏移植受者进行了分析,并采用倾向性评分匹配队列,消除两组受者在年龄、性别、心脏诊断等方面的差异,从而减少分析中的偏差。结果显示:巴利昔单抗组 1 年、5 年和 10 年移植存活率分别为 91.1%、74.2%和 53.0%,而 ATG 组 1 年、5 年和 10 年移植存活率分别为 90.6%、79.0%和 63.0%,与巴利昔单抗组相比,ATG 组的

移植存活率总体上有提高的趋势。巴利昔单抗组相比 ATG 组早期排斥反应显著增加(17.5%和 13.3% $P=0.04$),虽然两组患者感染导致的病死率没有差异,但巴利昔单抗组患者出院前感染的发生率低于 ATG 组(21.1%和 23.2% $P=0.03$)。

Ansari 等^[34]分析了美国器官共享联合网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)数据库中 2 275 例儿童心脏移植受者,其中 685 例患者应用巴利昔单抗诱导治疗,1 590 例患者应用 ATG 诱导治疗。结果显示,两组患者 1 年生存率(90%和 89% $P=0.727$)相似,但巴利昔单抗组患者 5 年(68%和 76% $P<0.001$)和 10 年(49%和 65% $P<0.001$)的生存率均低于 ATG 组。多因素分析结果提示,应用巴利昔单抗治疗的患者与 ATG 相比,病死率风险增加了 27%(HR=1.27, 95%CI 为 1.02-1.57 $P<0.03$)。同时,与 ATG 相比,巴利昔单抗的应用增加了患者慢性排斥反应发生的风险,但与药物不良反应(包括心血管疾病、感染和恶性肿瘤)相关的病死率两组之间没有显著差异。

目前尚未检索到系统比较巴利昔单抗和 ATG 在成人和儿童心脏移植受者中应用获益与风险的 Meta 分析,要明确不同抗体诱导方案在心脏移植中的应用价值,需要更多的前瞻性随机对照研究。

综上所述,巴利昔单抗在心脏移植受者的免疫诱导治疗中应用广泛,其应用可以显著减少心脏移植术后早期急性排斥反应的发生,且在移植后的感染发生率方面未表现出显著增加的趋势。同时,巴利昔单抗的应用还可以延迟或减少应用钙调磷酸酶抑制剂,这将有利于保护肾功能以及促进心脏功能恢复。然而,如需进一步明确不同免疫抑制剂在心脏移植中的应用价值差异,还需要多中心、大样本、前瞻性的临床对照研究,从而促进其更合理地使用免疫抑制剂,最大限度地减少其相关并发症及不良反应的发生。

参考文献

- 1 Khush K K, Cherikh W S, Chambers D C *et al.* The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match[J]. J Heart Lung Transplant 2019, 38(10): 1056-1066.
- 2 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019 版)[J]. 器官移植 2019, 10(3): 213-226.
- 3 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏移植免疫抑制治疗及排斥反应诊疗规范(2019 版)[J]. 中华移植杂志(电子版) 2019, 13(1): 15-20.
- 4 谢娟, 陈伟红, 杜新. 急性移植后宿主病治疗最新进展[J]. 中华器官移植杂志 2019, 40(3): 186-188.
- 5 Briasoulis A, Inampudi C, Pala M *et al.* Induction immunosuppressive therapy in cardiac transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart Fail Rev 2018, 23(5): 641-649.

- 6 黄洁. 心脏移植免疫抑制诱导和维持治疗 [J]. 中华移植杂志(电子版) 2018, 12(2) :49-54.
- 7 黄洁, 郑哲, 胡盛寿, 等. 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[J]. 中华心血管病杂志 2006, 34(12) :1105-1107.
- 8 胡盛寿. 中国心脏移植现状[J]. 中华器官移植杂志 2017, 38(8) :449-454.
- 9 张雅敏, 徐彦贵. 实用临床药物治疗学—免疫失调[M]. 第11版. 北京: 人民卫生出版社 2020 :42-73.
- 10 Jasiak N M, Park J M. Immunosuppression in solid-organ transplantation: essentials and practical tips[J]. Crit Care Nurs Q 2016, 39(3) :227-240.
- 11 Onrust S V, Wiseman L R. Basiliximab[J]. Drugs 1999, 57(2) :207-213.
- 12 张冬华, 陈榕, 王轩, 等. 肝移植术后应用巴利昔单抗克隆抗体诱导的无糖皮质激素免疫抑制治疗方案的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志 2018, 17(10) :997-1001.
- 13 陈洪磊, 王凯, 孔祥荣. 免疫抑制剂方案在心脏移植术围手术期的应用[J]. 中国伤残医学 2014, 22(24) :14-15.
- 14 任海霞, 高伟, 陈凡, 等. 巴利昔单抗在儿童肝移植中应用的有效性及其安全性评价[J]. 中华器官移植杂志 2017, 38(10) :594-597.
- 15 Haba T, Uchida K, Katayama Y *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a chimeric interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in renal transplantation: a comparison between Japanese and non-Japanese patients[J]. Transplant Proc 2001, 33(7) :3174-3175.
- 16 Kovarik J M, Kahan B D, Rajagopalan P R *et al.* Population pharmacokinetics and exposure-response relationships for basiliximab in kidney transplantation. The U.S. Simulect Renal Transplant Study Group[J]. Transplantation 1999, 68(9) :1288-1294.
- 17 Kovarik J M, Offner G, Broyer M *et al.* A rational dosing algorithm for basiliximab (Simulect) in pediatric renal transplantation based on pharmacokinetic-dynamic evaluations[J]. Transplantation 2002, 74(7) :966-971.
- 18 郑哲, 黄洁, 杨立猛, 等. 巴利昔单抗联合三联免疫抑制方案预防心脏移植后急性排斥反应[J]. 中华器官移植杂志 2012, 33(5) :272-274.
- 19 Banchs H L, Carro Jiménez E J, González V *et al.* Basiliximab and heart transplantation in Hispanics: the experience in Puerto Rico[J]. Bol Asoc Med P R 2007, 99(3) :191-196.
- 20 张菁, 苏伟, 蔡杰, 等. 婴儿心脏移植两例[J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(11) :694-696.
- 21 陈思, 董念国, 王博, 等. 儿童心脏移植 23 例的经验[J]. 中华器官移植杂志 2016, 37(1) :23-28.
- 22 Grundy N, Simmonds J, Dawkins H *et al.* Pre-implantation basiliximab reduces incidence of early acute rejection in pediatric heart transplantation[J]. J Heart Lung Transplant 2009, 28(12) :1279-1284.
- 23 吴锡阶, 陈良万, 陈道中, 等. 个体化免疫抑制方案在心脏移植高危患者中的应用[J]. 中华外科杂志 2008, 46(11) :820-822.
- 24 Rosenberg P B, Vriesendorp A E, Drazner M H *et al.* Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation[J]. J Heart Lung Transplant 2005, 24(9) :1327-1331.
- 25 Delgado D H, Miriuka S G, Cusimano R J *et al.* Use of basiliximab and cyclosporine in heart transplant patients with pre-operative renal dysfunction[J]. J Heart Lung Transplant 2005, 24(2) :166-169.
- 26 Mehra M R, Zucker M J, Wagoner L *et al.* A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation[J]. J Heart Lung Transplant 2005, 24(9) :1297-1304.
- 27 Nashan B, Moore R, Amlot P *et al.* Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group[J]. Lancet 1997, 350(9086) :1193-1198.
- 28 Chou N K, Wang S S, Chen Y S *et al.* Induction immunosuppression with basiliximab in heart transplantation[J]. Transplant Proc 2008, 40(8) :2623-2625.
- 29 林凯临, 朱兰, 付程, 等. 抗胸腺细胞球蛋白与巴利昔单抗在 DCD 肾移植中有效性和安全性的配对研究[J]. 中华医学杂志 2017, 97(2) :99-103.
- 30 马泉雄, 周江桥, 邱涛, 等. 心脏死亡器官捐献肾移植两种免疫诱导方案疗效比较[J]. 中华移植杂志(电子版) 2017, 11(1) :5-9.
- 31 Ansari D, Lund L H, Stehlik J *et al.* Induction with anti-thymocyte globulin in heart transplantation is associated with better long-term survival compared with basiliximab[J]. J Heart Lung Transplant 2015, 34(10) :1283-1291.
- 32 Mattei M F, Redonnet M, Gandjbakhch I *et al.* Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy[J]. J Heart Lung Transplant 2007, 26(7) :693-699.
- 33 Butts R J, Dipchand A I, David S *et al.* Comparison of basiliximab vs antithymocyte globulin for induction in pediatric heart transplant recipients: An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation database[J]. Pediatr Transplant 2018, 22(4) :13190-13197.
- 34 Ansari D, Höglund P, Andersson B *et al.* Comparison of basiliximab and anti-thymocyte globulin as induction therapy in pediatric heart transplantation: a survival analysis[J]. J Am Heart Assoc 2016, 5(1) :1-8.