

肾移植术后免疫抑制剂的合理应用

田野, 解泽林, 唐雅望, 孙雯, 郭宏波, 张磊, 林俊, 马麟麟

首都医科大学 附属北京友谊医院泌尿科, 北京 100050

通信作者: 马麟麟 电话: 010-63138553, 传真: 010-63026214, 电子邮件: linlinma@hotmail.com

摘要: 肾脏移植目前是治疗晚期肾功能衰竭的常规临床治疗手段, 其中免疫抑制疗法是肾脏移植成败的关键因素。理想的免疫抑制治疗应达到高效、低毒、安全、方便和经济的要求。充分掌握和认识各种免疫抑制药物的作用机制及其毒副作用, 力争达到免疫抑制治疗的个体化方案是肾移植术后合理应用免疫抑制药物的基本原则和目标。

关键词: 肾移植术后; 免疫抑制剂; 合理应用

中图分类号: R617; R619 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-503X(2009)03-0256-03

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2009.03.002

Appropriate Use of Immunosuppressants after Renal Transplantation

TIAN Ye, XIE Ze-lin, TANG Ya-wang, SUN Wen, GUO Hong-bo, ZHANG Lei, LIN Jun, MA Lin-lin

Department of Urology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: MA Lin-lin Tel: 010-63138553, Fax: 010-63026214, E-mail: linlinma@hotmail.com

ABSTRACT: Kidney transplantation has become an important method in treating advanced renal failure. Immunosuppressants play a key tool in this progress. It is important to understand the goal, mechanism, and adverse effects of immunosuppressive therapy, so as to appropriately use these drugs in post-transplantation patients on a customized basis.

Key words: post-transplantation; immunosuppressants; appropriate use

Acta Acad Med Sin, 2009, 31(3):256-258

免疫抑制治疗是器官移植成功与否的关键环节之一, 如何合理应用免疫抑制剂是目前广泛关注的焦点问题, 理想的免疫抑制剂应当具有高效、低毒、安全、方便和经济的特点。合理用药原则包括: 联合用药、优势互补, 避免排斥反应; 个体化用药策略; 避免药物毒、副作用; 遵循循证医学原理, 减少治疗中的误区等。

免疫抑制剂应用中的误区

免疫抑制剂应用中的误区有以下几种常见情况:

(1) 剂量过高: 因担心发生排斥反应而应用剂量过大, 造成患者免疫抑制水平过低, 早期可导致各种

感染甚至死亡^[1], 远期则可能出现药物导致的移植肾病和肿瘤等严重并发症。(2) 剂量过低: 因担心发生药物毒、副作用和药物性肾病, 或者由于患者已经存在并发症和出现药物性毒、副作用而应用剂量过低, 使移植肾长期处于亚临床排斥状态, 最终发生不可逆的移植肾功能减退, 或者出现各种伴随疾病而诱发排斥反应。该情况下移植肾长期存活率明显降低, 移植肾往往在移植后3~5年内丢失。Opazl等^[2]对2.3万例肾移植术后患者的调查显示, 环孢素(cyclosporin, CsA)的剂量在术后第1年中低于2mg/kg时, 患者的长期存活率最低。(3) 减量速度过快: 常发生于肾功能稳定、一般状态恢复良好的患者, 尤其是组织配型欠佳的患者, 主要原

因是医务人员和患者对排斥反应始终存在认识不足。(4) 盲目减少联合用药组合: 随着免疫抑制剂的不断推新, 药物最佳量效比也在不断探讨中。但不论是新型免疫抑制剂还是新的联合用药方案, 都必须经过临床实践检验, 同时应兼顾个体化治疗的特殊要求, 不能随意使用。(5) 方案调整不及时: 患者发生问题改变原有治疗方案后, 在病情逆转时未能随病情变化及时修正免疫治疗方案, 造成免疫抑制剂剂量不足或过高, 从而导致移植物功能减退或丢失。

联合用药, 优势互补

CsA 的问世显著降低了器官移植后的急性排斥反应和感染发生率, 提高了移植物的存活率。目前国内最常用的方案是以 CsA、钙调神经素抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 为基础的三联免疫抑制方案, 即 CsA 或他克莫司 (tacrolimus, TAC) + 辅助药物之一, 如硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA)、吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF, 骁悉)、西罗莫司 (sirolimus, SRL) 或咪唑立宾 (mizoribine, MRZ) + 糖皮质激素。联合用药的目的是最大限度抑制排斥反应, 尽可能减少药物毒、副作用, 优势互补。

由于 CsA 和 TAC 具有相似的免疫抑制作用, 但药物副反应不同, 因此可根据患者的不同情况在两者间相互转换^[3]。应当由 CsA 转换为 TAC 的情况: (1) CsA 无法控制的难治性排斥反应; (2) 发生肝损害, 既往感染过 HBV 的患者, 或/和肝功能不全 (包括各型慢性肝炎); (3) 难以控制的高血压和高血脂症; (4) 严重的多毛症或牙龈增生; (5) 发生慢性移植物功能不全, 可试用 TAC 替代 CsA。应当由 TAC 转换为 CsA 的情况: (1) 发生移植后糖耐量异常或移植后新发糖尿病。(2) 有 TAC 相关末梢神经损害表现和/或并发症。近年来, 以 TAC 为基础的治疗方案由于具有相对较少的肾毒性和更强的免疫抑制作用, 已在全球范围内得到逐步推广。

随着新型免疫抑制剂不断出现, 三联用药方案也在不断变化。除上述组合外, Watson 等^[4]认为, 当病理证实 CNI 导致患者出现肾损害时, 可使用 SRL + MMF + 激素三联组合方案, 其主要目的是发挥每一种药物的免疫抑制功效, 同时降低各自毒、副作用。此外, 尚有报道采用撤除激素或 CNI 的两联方案^[5], 其优点是避免糖尿病等激素并发症或 CNI 肾毒性引起的慢性移植物功能不全, 缺点是部分免

疫抑制不足的患者可能发生急、慢性排斥反应。诱导治疗现已广泛应用于免疫高危患者中, 诱导治疗期间通常是四联用药。

总之, 联合用药原则是免疫抑制剂应用中的普遍共识, 事实证明无论采用何种联合方式, 均有单一用药无可比拟的优势。

个体化用药原则

理想的个体化用药应以实时计算患者药物代谢动力学曲线下面积的结果为依据, 但这显然不切实际。因此, 临床个体化用药是根据患者病情变化来调整治疗方案, 医生通过分析包括血药浓度在内的检查结果, 决定患者药物治疗方案中联合用药的组合和具体剂量。例如, 当患者服用较低剂量药物便可得到较高血药浓度时, 应考虑是否存在其他代谢因素影响药物代谢和排出且所测得数据中是否含有其他非免疫抑制活性物质, 此时应适当调整 CNI 剂量, 同时增加细胞毒类药物剂量以防止发生因 CNI 减量造成的免疫抑制不足。

影响个体化治疗方案制订的因素有多种。首先为自然因素, 主要包括体重、体表面积、年龄、性别、手术时限及饮食习惯等, 其中体重和体液容积与药物分布与浓度之间关系密切。个体化治疗剂量应依据药物时量曲线和表观分布容积来确定, 但由于计算和影响因素复杂且不易校正, 不能检测实际组织中药物分布浓度等原因, 临床工作中多采用药物血浆或全血浓度来替代。血药浓度可受多种医学及代谢因素影响, 主要包括肝脏各种药物代谢酶的功能、消化系统吸收和排泄功能、其他药物对肝药酶的药物间相互作用、尤其是合并有肝胆系统疾病及其他系统并存疾病等病理状态。Opalz 等^[2]总结了数万例移植术后患者的免疫抑制剂应用情况后提出, 监测药物浓度的结果应相对而言, 过高和过低的血药浓度均不再具有参考价值, 此时应分析患者的具体情况而采取个体化治疗方案。

个体化治疗方案是理想的临床治疗方法, 但因个体差异变化悬殊, 在实际中不易统一和掌控。近来有学者提出应根据患者免疫状态决定免疫抑制剂的应用, 然而目前尚未找到能够完全反映患者免疫抑制状况或免疫水平的明确标志, 因此该观点虽然合理却仍难于应用。总之, 目前临床上制订个体化治疗方案仍然比较概念化, 需根据患者实际应有效

果和临床检测结果来决定。

避免和减轻药物毒、副作用

药物的毒、副作用是器官移植术后各种并发症发生的主要原因之一。在两联用药时代中,由于激素和细胞毒性药物剂量大、减量慢,其毒、副作用非常明显,有些甚至危及生命,如全消化道严重的应激性溃疡可造成广泛出血而死亡。激素敏感或携带骨质疏松基因的患者极易发生骨质疏松,甚至股骨头坏死。细胞毒性药物导致的重度骨髓抑制和肝损害目前已极为少见,这是因为 CsA 与前两类药物的联合应用大大降低了激素和细胞毒性药物的使用剂量。

CNI 主要针对 T 淋巴细胞发挥免疫抑制作用,低剂量 CNI 可减轻对非特异性免疫的抑制,使严重细菌性感染明显减少,但对 T 细胞功能的抑制也可导致病毒感染增加。因此,CNI 在增加移植肾存活率的同时,也可增加各种病毒感染^[6],这也是 CNI 类药物的明确副作用之一,需增加针对病毒感染的预防性治疗。近年来,长期应用 CNI 类药物所致的肾毒性已被发现是影响移植肾长期存活的重要因素之一。Morales^[7]总结了肾移植后随访 10 年的组织学资料,结果发现所有使用 CNI 的患者均出现了肾毒性组织学表现。因此 Webster 等^[8]提出早期足量使用 CNI,1 年后减量或转换的方案,以新型免疫抑制剂 SRL 替代 CNI 类药物,尤其在病理证实存在 CNI 肾毒性时,转换方法包括全部停用或部分停用 CNI。然而,多数学者仍主张使用以低剂量 CNI 为基础药物的三联方案,尤其是在术后半年内。

在长期存活病例中,肿瘤发病率有上升趋势,而 SRL 在肿瘤免疫中的独特机制,为其作为免疫抑制剂的新成员提供了更为广阔的应用空间^[9]。现在部分移植后肿瘤的患者,已经采用以 SRL 为主的免疫抑制方案。胡小鹏等^[10]分析比较了移植后肿瘤患者转换 SRL 与否的肿瘤复发情况,结果显示两组间差异有统计学意义。

总之,每一种免疫抑制剂在发挥免疫抑制作用时都会伴有一定毒、副作用,应尽量避免副作用发生。例如:MRZ 的细胞毒性作用比较温和,但可引起高尿酸血症,因此应避免与其他致尿酸升高的药物合用。

综上所述,肾移植患者需要终生伴随免疫抑制剂,因此合理应用免疫抑制剂是器官移植的关键所

在。随病情变化不断调整免疫抑制剂治疗方案如同一门艺术,需要不断监测、调整和更新观念。目前,我国虽然肾移植数量居世界前列,但相关循证医学数据仍基本处于空白,需参照国外指南,其原因为我国缺乏相关的统一标准和方案。这就更需要医生严格掌握治疗原则,加强对患者的随访,发生情况即及时治疗、及时调整,达到最大限度提高人、肾存活,降低毒、副作用的目的。

参 考 文 献

- [1] 谭建明. 移植感染学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 91-109.
- [2] Opelz G, Dohler B. Cyclosporine and long-term kidney graft survival [J]. *Transplantation*, 2001, 72(2):1267-1273.
- [3] 中华医学会器官移植学分会、中华医学会泌尿外科学分会肾移植学组. 环孢素在肾移植中的应用专家共识 [M]. 香港: 华夏科学出版社, 2008: 4-5.
- [4] Watson CJ, Firth J, Williams PF, *et al.* A randomized controlled trial of late conversion from CNI-based to sirolimus-based immunosuppression following renal transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(10): 2496-2503.
- [5] Bumbea V, Kamar N, Ribes D, *et al.* Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(11): 2517-2523.
- [6] Weir MR. Medical management of kidney transplantation [M]. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2005: 127-137.
- [7] Morales JM. Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts [J]. *Kidney Int Suppl*, 2005, 99:S124-S130.
- [8] Webster AC, Lee VW, Chapman JR, *et al.* Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Transplantation*, 2006, 81(9):1234-1248.
- [9] Camoistol JM, Eris J, Oberbaue R, *et al.* Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(2):581-589.
- [10] 胡小鹏, 马麟麟, 王 玮, 等. 肾移植术后发生尿路上皮肿瘤的患者转换西罗莫司治疗的临床观察 [J]. *中华器官移植杂志*, 2008, 29(10):620-622.

(2009-01-04 收稿)