

## 肾移植术后钙调神经素抑制剂的减量和免除

薛 翀, 纪志刚

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院泌尿外科, 北京 100730

通信作者: 纪志刚 电话: 010-65296031, 传真: 010-65252981, 电子邮件: jzg1129@medmail.com.cn

**摘要:** 钙调神经素抑制剂 (CNI) 在肾移植抗排斥反应治疗中发挥重要作用, 但其肾毒性被认为影响移植肾的长期存活。一些 CNI 节减方案 (如 CNI 免用或减量) 的应用显示其结果与标准剂量 CNI 方案相当, 关于平衡 CNI 效用与毒性的研究仍在继续中。

**关键词:** 肾移植; 钙调神经素抑制剂; 慢性移植植物肾病; 急性排斥反应

**中图分类号:** R617; R619 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-503X(2009)03-0280-04

**DOI:** 10.3881/j.issn.1000-503X.2009.03.007

### Minimization or Avoidance of Calcineurin Inhibitors after Renal Transplantation

XUE Chong, JI Zhi-gang

Department of Urology, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: JI Zhi-gang Tel: 010-65296031, Fax: 010-65252981, E-mail: jzg1129@medmail.com.cn

**ABSTRACT:** Calcineurin inhibitors (CNIs) are playing an important role in preventing acute rejection in renal transplantation; however, their nephrotoxicity may impact long-term renal allograft survival. Several CNI-sparing regimens (such as CNI-avoidance or CNI-minimization) have shown at least comparable efficacy with standard-dose CNI regimens. Research continues to achieve the “best” balance between efficacy and toxicity of available immunosuppressive regimens.

**Key words:** renal transplantation; calcineurin inhibitors; chronic allograft nephropathy; acute rejection

*Acta Acad Med Sin*, 2009, 31(3): 280-283

自 1984 年钙调神经素抑制剂环孢素 (cyclosporine A, CsA) 应用于临床后, 给肾移植带来革命性进步, 大大提高了移植肾存活率, 使肾移植成为终末期肾病的首选治疗<sup>[1]</sup>。然而, 尽管以 CNI 为基础的免疫抑制方案可显著降低急性排斥发生率, 提高短期移植肾存活率, 但其肾毒性可影响移植肾的长期存活。目前, CNI 包括 CsA 和他克莫司 (tacrolimus, TAC), 其急性毒副作用表现为高血压、肾功能不全和神经毒性, 相关急性肾功能不全病理表现为急性血管病变、急性肾小管病变, 慢性血管病变和慢性间质纤维化<sup>[2-3]</sup>。此外, CsA 的药代动力过程可引起入球小动脉收缩, 表现为可逆性肾小球灌注

波动和血清肌酐升高<sup>[2]</sup>。CsA 和 TAC 都存在移植后糖尿病、高血压和高脂血症等不良反应<sup>[4-6]</sup>, CsA 副作用以高血压、高脂血症和容貌改变为多见, 而糖尿病、神经毒性和脱发多见于 TAC。

目前认为导致远期移植肾失功的首要因素是慢性移植植物肾病 (chronic allograft nephropathy, CAN), 其发病机制涉及多种因素, 包括免疫因素和非免疫因素。免疫因素主要指各种类型排斥反应, 如迟发急性细胞性排斥、再发排斥、隐匿型排斥和体液性排斥。非免疫因素包括供者年龄、供肾质量和 CNI 肾毒性; 此外还有一些会损害肾脏疾病, 如高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖和代谢综合征<sup>[7]</sup>。CNI 肾

毒性及其副作用均可作为非免疫因素影响移植肾长期存活,然而任何试图减少 CNI 影响尝试也会增加免疫因素导致移植肾失功风险。

CNI 为肾脏移植取得巨大成功,但因其较多的毒副作用可影响移植肾长期存活,以及一些无肾毒性免疫抑制剂,如吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF, 骁悉)、西罗莫司 (sirolimus, SRL) 及 belatacept (LEA29Y) 出现,临床工作者设计及试验了一些 CNI 减量或免除方案以期获得移植肾长期存活。

## CNI 免用

**使用 MMF + 皮质类固醇替代** 该方法即在肾移植后完全免用 CNI,术后早期采用免疫诱导治疗加非 CNI 类药物,维持期采用非 CNI 类药物。Vincenti 等<sup>[8]</sup>采用达珠单抗免疫诱导,术后 MMF + 皮质类固醇方案治疗 98 例低免疫风险患者,结果显示术后 6 个月内活检证实的急性排异反应率为 48%。Grinyo 等<sup>[9]</sup>采用抗人胸腺细胞免疫球蛋白免疫诱导 MMF + 皮质类固醇方案治疗 30 例低免疫风险患者,结果显示 30% 的患者发生移植肾功能延迟恢复,24% 出现急性排异反应,16 例患者后仍需加用 CNI。综上,由于该方案具有较高的急性排异反应发生风险,因而未被普遍采用。

**使用 SRL + MMF + 皮质类固醇替代** Flechner 等<sup>[10]</sup>和 Kreis 等<sup>[11]</sup>研究显示, SRL + MMF + 皮质类固醇方案能提高移植成功率和肾功能,但仍存在争议。Ekberg 等<sup>[12]</sup>比较了以低剂量 SRL 为基础的免疫抑制方案与低剂量 CsA、低剂量 TAC 和标准剂量 CsA 为基础的免疫抑制方案,4 组均联合 MMF、皮质类固醇和达珠单抗。结果显示,术后 1 年 SRL/MMF 组、TAC/MMF 组、CsA/MMF 组活检证实的急性排异反应发生率分别为 33%、11%、25%; SRL/MMF 和 TAC/MMF 组移植肾肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 分别为 57.3 ml/min 和 65.4 ml/min,差异有统计学意义; SRL/MMF 组 1 年移植肾存活率明显低于 TAC/MMF 组。该研究提示用 SRL 方案替代 CNI 并不能提高移植肾存活率。

**使用 LEA29Y + MMF 替代** LEA29Y 是一种选择性共刺激阻断剂,可通过结合抗原提呈细胞表面共刺激配体 (CD80 和 CD86) 阻断信号 2 途径抑制 T 细胞活化,目前处于新药临床试验阶段。一项 II 期

临床试验比较了不同剂量 LEA29Y + MMF + 皮质类固醇方案和 CsA + MMF + 皮质类固醇方案,结果显示,术后 6 个月,高、低剂量 LEA29Y 组与 CsA 组急性排异事件发生率无明显差异;术后 1 年,高、低剂量 LEA29Y 组移植肾 GFR 均明显高于 CsA 组,而 CAN 发生率低于 CsA 组<sup>[13]</sup>;提示 LEA29Y 是安全和有效的。不过,该研究仅有 44% 的患者评价了 GFR,69% 的患者评价了 CAN,其结果仍需进一步 III 期临床试验确认。

## CNI 撤除或减量

CNI 撤除和减量方案最重要的是确保所保留的免疫抑制剂具有较低毒副作用和有效免疫抑制效果。

**以 SRL 为基础的方案** Johnson 等<sup>[14]</sup>以 430 名肾移植受者为研究对象,术后立即给予 CsA + SRL + 皮质类固醇方案,术后 3 个月随机分为继续三联治疗和撤除 CsA (撤除时 SRL 浓度为 20 ~ 30 μg/L),术后 12 个月检测结果显示两组间人/肾存活率无明显差异;活检证实 CsA 撤除组急性排异率明显高于 CsA 保留组;CsA 撤除组血清肌酐和标准 GFR 水平明显优于 CsA 保留组。Oberbauer 等<sup>[15]</sup>研究显示,术后 4 年 CsA 撤除组的移植肾存活率明显高于 CsA 保留组,计算后 GFR 相对 CsA 保留组平均高出 14.5 ml/min。可见 CsA 撤除组可获得较好的移植肾功能,但不能明确的是因为前者避免了 CsA 肾毒性,还是因为后者 CsA 联合 SRL 增加了 CsA 肾毒性。

**以 MMF 为基础的方案** 多项研究显示,以 MMF 为基础的方案允许肾移植后远期 (>12 个月) 肾功能不全时 CNI 撤除<sup>[16]</sup>和肾移植后早期 (<12 个月) CNI 减量<sup>[12,17]</sup>,早期撤除可能面临高急性排异发生风险<sup>[17-18]</sup>,晚期肾功能稳定时撤除可适当提高肾功能但也增加急性排异反应发生的风险<sup>[19-20]</sup>。

Dudley 等<sup>[16]</sup>研究发现,当患者发生慢性移植肾功能不全时,撤除 CNI,保留 MMF 和皮质类固醇激素可改善肾功能而不增加急性排异反应发生的风险。此项研究中平均术后时间为 6 年,肾功能持续恶化 3 ~ 18 个月,CsA 停药时 MMF 加量至 2 g/d,报道无排异反应发生。推测其可能原因为研究开始前 12 个月内进行活检都未提示存在亚临床型排异。

Abramowicz 等<sup>[19]</sup>选取了 187 名肾移植后 12 ~ 30 个月时具有稳定肾功能的患者,随机分组前使用 CsA + MMF (2 g/d) + 皮质类固醇超过 3 个月,然后

分为停用 CsA 组和继续使用组, 观察 6 个月时肌酐清除率两者无明显差异; 观察 1 年期间, 撤除 CsA 组急性排异发生率明显升高; 作者因此建议使用霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 暴露监测以保证最佳 MMF 药量而避免 CNI 撤除后免疫抑制不足。Hazzan 等<sup>[18]</sup>以接受 CsA + MMF + 泼尼松三联方案抗排异的患者为研究对象, 移植术后 3 个月随机分为两组, 分别撤除 CsA 或 MMF, 结果显示撤除 CsA 组急性排异反应发生率明显提高, 同时也发现这些发生急性排异患者的 MPA 曲线下面积 (MPA-area under curve, MPA-AUC) 相对较低。de Fijter 等<sup>[21]</sup>认为 CNI 撤除后 MPA-AUC 保持在  $75 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$  可以改善移植肾功能。

Ekberg 等<sup>[17]</sup>比较了白细胞介素-2 受体拮抗剂诱导 + 低剂量 CsA (谷值  $50 \sim 100 \mu\text{g}/\text{L}$ ) + MMF + 泼尼松方案、标准剂量 CsA + MMF + 泼尼松方案和 CsA 撤除方案的治疗效果, 结果显示 3 者术后 12 个月的 GFR 无明显差异, 活检证实急性排异发生率在 CsA 组明显升高, 低剂量与标准剂量 CsA 组的肾功能和急性排异发生率均无明显差异, 推测其原因为 CsA 浓度不够低, 或低剂量 CsA 仍存在肾毒性。

**以 SRL + MMF 为基础的方案** 最近, Pearson 等<sup>[22]</sup>报道将 254 名使用 CsA 或 TAC + MMF + 泼尼松的患者在术后 1 ~ 6 个月随机分为替换 CNI 为 SRL 和继续使用当时用药 (CNI/MMF/泼尼松) 两组, 结果显示调整用药后 12 个月时, MMF/SRL 组和 MMF/CNI 组 GFR 分别提高了约 20% 和 4.4%, 初步提示 MMF/SRL 方案预后较好, 值得进一步研究。

综上所述, CNI 的毒副作用尤其是慢性肾毒性可影响移植肾长期存活, 为了降低或避免 CNI 毒副作用同时获得充分免疫抑制, 可采取 CNI 免用、撤除或减量方案。然而研究显示, 完全免用 CNI 的结果不容乐观, 虽然早期撤除可能会改善肾功能, 但面临急性排异风险, 最好将 MPA-AUC 保持在  $75 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 。对于远期移植肾功能不全患者, 撤除可能改善肾功能。低剂量 CNI 特别是低剂量 TAC 可能获得良好的效果。一些新型替代药品如 LEA29Y 的长期使用效果有待进一步证实。

## 参 考 文 献

- [1] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(23):1725-1730.
- [2] Okamoto M, Akioka K, Ushigome H, *et al.* Ten-year protocol biopsy findings of renal allografts in the calcineurin inhibitor era [J]. *Clin Transplant*, 2006, 20(Suppl 15):16-19.
- [3] Takeda A, Morozumi K, Haba T, *et al.* Long-term effects of chronic cyclosporine nephropathy on outcome of renal allografts [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(7-8):3379-3380.
- [4] Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, *et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(24):2326-2333.
- [5] Land W, Vincenti F. Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation [J]. *Transplantation*, 2005, 80(2 Suppl):S221-S234.
- [6] McDevitt LM. Immunosuppressive agents on the horizon [J]. *J Pharmacol Pract*, 2003, 16(6):434-441.
- [7] Pascual M, Theruvath T, Kawai T, *et al.* Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(8):580-590.
- [8] Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, *et al.* Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation [J]. *Transplantation*, 2001, 71(9):1282-1287.
- [9] Grinyo 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] Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, *et al.* Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: A prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine [J]. *Transplantation*, 2002, 74(8):1070-1076.
- [11] Kreis H, Cisterne JM, Land W, *et al.* Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients [J]. *Transplantation*, 2000, 69(7):1252-1260.
- [12] Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, *et al.* Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(25):2562-2575.
- [13] Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, *et al.* Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(8):770-781.
- [14] Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, *et al.* Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure [J]. *Transplantation*, 2001, 72(5):777-786.
- [15] Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, *et al.* Early cy-

- closporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation [J]. *Transplant Int*, 2005, 18(1):22-28.
- [16] Dudley C, Pohanka E, Riad H, *et al.* Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: The “creeping creatinine” study [J]. *Transplantation*, 2005, 79(4):466-475.
- [17] Ekberg H, Grinyo J, Nashan B, *et al.* Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR Study [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(3):560-570.
- [18] Hazzan M, Labalette M, Copin MC, *et al.* Predictive factors of acute rejection after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients who receive mycophenolate mofetil: Results from a prospective, randomized trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(8):2509-2516.
- [19] Abramowicz D, Manas D, Lao M, *et al.* Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: A randomized, controlled study [J]. *Transplantation*, 2002, 74(12):1725-1734.
- [20] Abramowicz D, del Carmen Rial M, Vitko S, *et al.* Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen: Results of a five-year, prospective, randomized study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(7):2234-2240.
- [21] de Fijter J, Mourer J, den Hartigh J, *et al.* Concentration-controlled systemic exposure provides improved safety after CNI or MMF withdrawal [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(Suppl 2):238.
- [22] Pearson T, Wali R, Shidban H, *et al.* Spare-The-Nephron (STN) Trial: one year interim efficacy and safety of mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance therapy after calcineurin inhibitor withdrawal in renal transplants [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(Suppl 2):432.

(2009-03-09 收稿)