

雷帕霉素在合并急性肾功能不全肝移植患者中的初步应用

王轩, 吴幼民, 许正昌, 张斌, 李增才, 陆雷, 郑以山

■背景资料

肝移植术后急性肾功能不全是肝移植术后常见并发症, 其死亡率可高达50%, 是严重影响肝移植患者术后存活的重要因素。而目前常用免疫抑制方案无论是Fk506还是环孢素均对患者肾功能有损害, 因此寻找一种既无肾功能损害, 又具有较强抗排斥作用、经济实惠的免疫抑制方案是当今研究的热点之一。

王轩, 吴幼民, 许正昌, 张斌, 李增才, 陆雷, 郑以山, 中国人民解放军八一医院肝移植中心 江苏省南京市 210002
通讯作者: 王轩, 210002, 江苏省南京市杨公井34标34号, 中国人民解放军八一医院肝移植中心. wangxucn2002@hotmail.com
电话: 025-80864033 传真: 025-84458291
收稿日期: 2006-08-03 接受日期: 2006-08-22

Application of rapamycin in liver transplant patients with acute kidney malfunction

Xuan Wang, You-Min Wu, Zheng-Chang Xu, Bin Zhang, Zeng-Cai Li, Lei Lu, Yi-Shan Zheng

Xuan Wang, You-Min Wu, Zheng-Chang Xu, Bin Zhang, Zeng-Cai Li, Lei Lu, Yi-Shan Zheng, Liver Transplantation Center, the 81st Hospital of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Xuan Wang, Liver Transplantation Center, the 81st Hospital of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. wangxucn2002@hotmail.com
Received: 2006-08-03 Accepted: 2006-08-22

Abstract

AIM: To explore the preventive effect of rapamycin on acute allograft rejection and kidney function recovery in liver transplant patients with acute kidney malfunction.

METHODS: A total of 25 liver transplant patients with acute kidney malfunction received rapamycin treatment as preventive measures for acute allograft rejection. Both the rejection rate and the change of kidney function were monitored.

RESULTS: Of the 25 cases, 23 survived till today with the longest time of 34 mo. The 3-mo acute rejection rate was 4%, and the kidney function of the 23 patients recovered to the normal range within 3 mo. It took more time to recover for the patients with impaired kidney function (45 ± 19 d) than that for the ones with normal kidney function (24 ± 15 d) before operation ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Rapamycin can prevent the occurrence of acute allograft rejection for liver transplant patients with acute kidney malfunction, while not affect the recovery of kidney

function.

Key Words: Rapamycin; Liver transplantation; Acute kidney malfunction; Acute allograft rejection

Wang X, Wu YM, Xu ZC, Zhang B, Li ZC, Lu L, Zheng YS. Application of rapamycin in liver transplant patients with acute kidney malfunction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(30):2974-2976

摘要

目的: 探讨雷帕霉素(rapamycin, Rap)对合并急性肾功能不全肝移植患者术后急性排斥反应的抑制作用及对肾功能的影响。

方法: 对25例合并急性肾功能不全肝移植患者术后常规采用以Rap为主的免疫抑制方案, 观察移植术后急性排斥反应发生及肾功能的变化。

结果: 25例患者均随访, 23例存活至今, 最长存活已达34 mo。术后3 mo内急性排斥反应发生率4%。所有存活患者肾功能均在3 mo内恢复至正常范围, 术前肾功能有损害者, 术后血肌酐恢复正常所需要时间为(45 ± 19 d), 较术前肌酐正常者(24 ± 15 d)长。

结论: 以Rap为主免疫抑制方案完全可预防合并急性肾功能不全肝移植患者术后急性排斥反应发生, 同时不影响移植术后肾功能的恢复。

关键词: 雷帕霉素; 肝移植; 急性肾功能不全; 急性排斥反应

王轩, 吴幼民, 许正昌, 张斌, 李增才, 陆雷, 郑以山. 雷帕霉素在合并急性肾功能不全肝移植患者中的初步应用. *世界华人消化杂志* 2006;14(30):2974-2976

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2974.asp>

0 引言

急性肾功能不全是肝移植术后常见的并发症^[1-2], 如果处理不当, 常致严重后果。由于目前临床常用的免疫抑制剂-神经碱钙蛋白抑制剂类(calcineurin inhibitor, CI)具有明显的肾

毒性^[3-4], 因此, 对合并有肾功能不全的肝移植患者来讲, 合理应用免疫抑制剂显得极为重要. 雷帕霉素(rapamycin, Rap)作为一种新型免疫抑制剂, 具有较强抗排斥作用及延长移植物存活的能力, 而对肾无明显毒副作用^[5-6]. 我们从2003-04/2005-12, 对25例术前或术后合并肾功能不全肝移植患者, 术后采用以Rap为主的免疫抑制方案预防急性排斥反应, 效果良好, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 25例患者, 男性22例, 女性3例, 年龄22-69(平均46.5)岁, 原发性肝癌3例, 肝炎后肝硬化17例, 暴发性肝衰竭3例, 血吸虫肝硬化2例. 肝功能分级: Child-Pugh评分为A级者2例, B级者10例, C级者13例. 根据术前血肌酐水平, 将25例患者分为术前血肌酐增高组(血肌酐 $\geq 132 \mu\text{mol/L}$)6例, 血肌酐平均为 $225 \pm 47.8 \mu\text{mol/L}$ 和术前血肌酐正常组(血肌酐 $< 132 \mu\text{mol/L}$)19例.

1.2 方法 1例行改良背驮式肝移植, 1例经典式肝移植, 23例行腔静脉成形肝移植^[7]. 术中无肝期为 $57 \pm 16.5 \text{ min}$. 所有手术均未采用静脉转流. 免疫抑制剂采用Rap+骁悉(MMF)+强的松(Pred)三联方案. 手术后72 h内开始口服Rap, 起始量为4 mg/d, 次日2 mg/d; MMF 1500 mg/d, 分两次口服; 在常规甲基强的松龙用药结束后, 口服Pred 20 mg/d, 每周减少5 mg, 术后1 mo减至5 mg/d. 应用高压液相色谱法(HPLC)测定全血Rap浓度. 术后1-6 mo内Rap浓度谷值维持在8-10 $\mu\text{g/L}$, 6-12 mo在5-8 $\mu\text{g/L}$.

2 结果

2.1 人/肝存活情况 25例合并急性肾功能不全肝移植患者均得到随访, 1例术后35 d死于多脏器功能衰竭, 1例术后5 mo死于胆道并发症, 余23例均存活至今, 最长存活已34 mo, 最短2 mo. 有1例术后2 mo发生急性排斥反应, 经激素冲击治疗后获得逆转, 3 mo内肝急性排斥反应发生率为4%(1/25).

2.2 肾功能恢复情况 25例中除2例术后死于并发症外, 余23例患者血肌酐和尿素氮均在术后3 mo内恢复至正常范围. 血肌酐恢复正常最短时间9 d, 最长时间84 d. 术前肌酐正常组, 术后肌酐恢复正常时间为 $24 \pm 15 \text{ d}$; 术前肌酐增高组, 术后恢复正常时间 $45 \pm 19 \text{ d}$, 两者相比, 有显著性差异($P < 0.01$).

2.3 Rap的不良反应 有3例出现白细胞降低, 2例血小板减少, 经调整剂量及升白细胞药物后白细胞及血小板升致正常. 15例患者出现胆固醇和甘油三酯明显增高. 1例术后1 mo出现肝功能损害, 经暂时停药后, 肝功逐渐恢复正常.

3 讨论

急性肾功能不全是肝移植术后常见并发症, 其发生除与部分患者术前已有肾功能损害有关外, 主要与手术时切除病肝和供肝植入时下腔静脉部分或完全阻断有密切联系. 下腔静脉部分或完全阻断后, 可致双侧肾脏血液回流受阻, 回心血量不足, 进一步影响血压和双侧肾的血供. 因此肝移植术后患者大多会出现程度不等的血肌酐和尿素氮增高, 轻者可在数日内即可恢复正常, 但也有部分患者因术前已有肾功损害, 或术中腔静脉阻断时间较长, 术后表现肾功能损害较重, 术后肌酐短时难以恢复. 由于目前临床常规使用的免疫抑制方案均是以环孢素和Fk506为主, 而两者均有明显肾毒副作用^[1,8-9], 在肾功能受明显损害的情况下继续使用环孢素和Fk506显然会进一步加重肾功能的损害. 因而此时免疫抑制剂合理使用就显得格外重要. Rap是一种新型强力免疫抑制剂, 是由吸湿链球菌属产生的天然发酵产物, 其作用机制与已知的环孢素和Fk506完全不同, 他不阻断白介素-2的转录, 而是通过阻断细胞因子诱导增生的信号传导, 抑制T淋巴细胞从细胞周期G1向S期转化^[5]. Rap与环孢素和Fk506联合应用还可产生协同效应^[10]. 此外, Rap无明显肾毒性是其一大显著特点. 以往在肾功能受损时, 临床多先使用白介素-2受体阻断剂如噻尼哌等, 推迟使用环孢素和Fk506, 但白介素-2受体阻断剂价格极其昂贵, 从而使其广泛应用受到一定程度限制. 针对Rap无肾毒性, 且具有较强免疫抑制作用这一特点, 我们从2003-08起, 对肝移植术后有中、重度肾功能损害的患者采用以Rap为主, 辅以MMF和类固醇的免疫抑制方案. 初步应用结果表明, 25例患者中有23例存活至今, 最长存活已达34 mo, 最短也已2 mo, 仅有1例于术后2 mo出现急性排斥反应, 移植术后3 mo总体排斥反应发生率为4%, 明显低于相关文献所报道的应用环孢素和Fk506所产生的排斥反应发生率(12%)^[11-13]. 这说明, Rap辅以MMF和类固醇的免疫抑制方案安全有效, 完全能防止肝移植术后的急性排斥反应的发生. 对移植术后患者肾功能观察, 术后存活

■ 创新盘点

该研究首次将无肾毒性的免疫抑制剂雷帕霉素作为主要免疫抑制剂应用于肝移植术后出现急性肾功能不全患者, 结果表明, 雷帕霉素不仅能完全抑制肝移植术后急性排斥反应的发生, 而且对患者肾功能无不良影响, 有利于患者术后肾功能的恢复, 因而该方案将为合并急性肾功能不全的肝移植患者术后抗排斥治疗提供一种全新的治疗方案, 值得临床进一步推广.

■同行评价

本文对25例术前或术后合并肾功能不全肝移植患者, 术后采用以Rap为主的免疫抑制方案预防急性排斥反应, 获得较好治疗效果, 有一定临床参考价值.

的23例患者血肌酐和尿素氮均于术后3 mo内恢复至正常范围, 恢复正常最短时间为9 d, 最长时间为64 d, 但术前血肌酐增高组术后恢复所需要时间(45±19 d)明显长于术前血肌酐正常组(24±15 d), 两者相比有显著性差异. 这说明移植术前患者肾功能情况直接影响到患者术后肾功能的恢复. 由于肝移植术后的肾功能损害多系急性功能性肾功能不全, 在肝功能恢复后多能自行恢复, 因此, 对于术后血肌酐升高, 我们认为不需要特别治疗, 但要避免肾毒性药物的应用, 同时维持出入量和水电平衡、提供足够能量. 在肾功能受损较重, 血肌酐>700 μmol/L, 存在水过多或电解质严重紊乱时, 可考虑应用血透或血滤, 以清除体内毒素, 促进肾功能恢复. 本组有1例患者术后血肌酐最高升至960 μmol/L, 经过3次间断性血滤后, 血肌酐逐渐下降直至正常范围. 这也进一步证明, 由Rap为主的免疫抑制方案无肾毒性, 较为安全. 当然, Rap也有一些不良反应, 如肝功能异常、贫血、白细胞降低等, 其中较为突出的就是术后长期服用可致高脂血症. 本组有15例术后3-6 mo出现高胆固醇和高甘油三酯血症, 发生率高达60%, 对此我们必须高度重视. 对于高脂血症^[14-15], 一方面可以减少Rap用量, 另一方面也可等肌酐恢复正常后改换环孢素或Fk506, 在必要时也可酌情考虑应用降脂药. 总之, 初步临床试验结果表明, 新型免疫抑制剂Rap配合骁悉和类固醇是一种新型高效低毒免疫抑制方案, 他不但可以防止肝急性排斥反应的发生, 而且无明显肾毒性, 有利于肝移植术后肾功能的恢复, 但对移植术后远期疗效的影响尚有待进一步观察.

4 参考文献

- 1 Junge G, Schewior LV, Kohler S, Neuhaus R, Langrehr JM, Tullius S, Kahl A, Frei U, Neuhaus P. Acute renal failure after liver transplantation: incidence, etiology, therapy, and outcome. *Transplant Proc* 2006; 38: 723-724
- 2 Cabezuolo JB, Ramirez P, Rios A, Acosta F, Torres D, Sansano T, Pons JA, Bru M, Montoya M, Bueno FS, Robles R, Parrilla P. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 2006;

- 69: 1073-1080
- 3 de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 333-346
- 4 Emiroglu R, Ayyaz I, Moray G, Karakayali H, Haberal M. Tacrolimus-related neurologic and renal complications in liver transplantation: A single-center experience. *Transplant Proc* 2006; 38: 619-621
- 5 Sehgal SN. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 1998; 31: 335-340
- 6 Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003; 35: 7S-14S
- 7 Wu YM, Voigt M, Rayhill S, Katz D, Chenhsu RY, Schmidt W, Miller R, Mitros F, Labrecque D. Suprahepatic venacavaplasty (cavaplasty) with retrohepatic cava extension in liver transplantation: experience with first 115 cases. *Transplantation* 2001; 72: 1389-1394
- 8 Nielsen FT, Ottosen P, Starklint H, Dieperink H. Kidney function and morphology after short-term combination therapy with cyclosporine A, tacrolimus and sirolimus in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 491-496
- 9 Ziolkowski J, Paczek L, Senatorski G, Niewczas M, Oldakowska-Jedynak U, Wyzgal J, Sankoresmer J, Pilecki T, Zieniewicz K, Nyckowski P, Patkowski W, Krawczyk M. Renal function after liver transplantation: calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2003; 35: 2307-2309
- 10 Ribes D, Kamar N, Esposito L, Rostaing L. Combined use of tacrolimus and sirolimus in de novo renal transplant patients: current data. *Transplant Proc* 2005; 37: 2813-2816
- 11 Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet* 1994; 344: 423-428
- 12 Gonzalez-Pinto IM, Rimola A, Margarit C, Cuervas-Mons V, Abradelo M, Alvarez-Laso C, Londono MC, Bilbao I, Sanchez-Turrión V. Five-year follow-up of a trial comparing Tacrolimus and cyclosporine microemulsion in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1713-1715
- 13 First MR. Tacrolimus based immunosuppression. *J Nephrol* 2004; 17 Suppl 8: S25-31
- 14 Włodarczyk Z, Vitko S, Salmela K, Czajkowski Z, Margreiter R. Lipid metabolism in renal transplant patients receiving tacrolimus/sirolimus combination therapy. *Transplant Proc* 2005; 37: 1871-1873
- 15 Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: etiology and management. *Liver Transpl* 2004; 10: 165-173

电编 张敏 编辑 王晓瑜