

巴利昔单抗在预防肝移植术后排斥反应中的应用

Application of basiliximab in prevention of acute allograft rejection after liver transplantation

倪之嘉, 丁国善, 于 勇, 傅 宏, 施晓敏, 郭闻渊, 马 钧, 王正昕, 赵 彩, 傅志仁

(第二军医大学长征医院器官移植科肝移植部, 全军器官移植研究所, 上海 200003)

[摘要] **目的:** 评估巴利昔单抗免疫诱导治疗在预防肝移植术后急性排斥反应发生中的有效性和安全性。**方法:** 回顾性分析 160 例肝移植患者临床资料, 其中 47 例患者术后应用巴利昔单抗免疫诱导及三联免疫治疗(巴利昔单抗组), 113 例患者仅接受常规三联免疫治疗(对照组), 比较二组间术后急性排斥反应及不良反应发生情况。**结果:** 术后 1 年巴利昔单抗组的急性排斥反应率明显低于对照组(8.5% vs 28.4%, $P < 0.05$); 巴利昔单抗组的术后感染发生率与对照组无显著差异(31.9% vs 26.5%, $P > 0.05$), 两组间的其他不良反应发生情况也无显著差异。**结论:** 肝移植术后在常规三联免疫治疗的基础上应用巴利昔单抗可明显减少急性排斥反应的发生率, 且不增加术后感染和其他不良反应的发生率, 具有较好的安全性与耐受性。

[关键词] 巴利昔单抗; 肝移植; 急性排斥反应

[中图分类号] R 657.3 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2007)06-0678-03

肝移植是目前治疗各种终末期肝病的最有效手段, 随着国内肝移植外科手术技能的不断提高, 患者术后的生存率也有了较大的提高。肝移植术后合理、有效地应用免疫抑制剂对保证患者术后的长期存活及减少并发症十分重要。巴利昔单抗(basiliximab, 商品名为舒莱)是一种新型的选择性单克隆抗体, 可特异地与活化的人 T 淋巴细胞所表达的白细胞介素 2 受体(IL-2R) α 链结合, 从而特异地阻断 IL-2 的生物效应, 使 T 淋巴细胞不生活化和增殖, 介导免疫抑制作用, 降低急性排斥反应的发生率。近年来国外多个中心研究^[1-3]证实, 巴利昔单抗可以确实有效地减少肝、肾移植术后急性排斥反应(AR)的发生率, 且不会增加感染和其他不良反应的发生率。但目前国内尚缺乏肝移植术后应用巴利昔单抗的大样本研究报告, 现将本中心近几年来应用巴利昔单抗的治疗体会报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 2003 年 12 月至 2005 年 11 月第二军医大学长征医院器官移植中心共施行原位尸肝移植 244 例次。其中 47 例患者术后应用巴利昔单抗免疫诱导及三联免疫治疗(巴利昔单抗组), 113 例患者仅接受常规三联免疫治疗(对照组)。所有入选患者均签署知情同意书。入选标准: 接受首次肝移植。排除标准: 接受再次或多次肝移植患者, 接受多器官移植, 术前存在明确的严重感染者, 术前有肾功能不全者, 入组本实验前 1 个月之内或移植术后 6 个月之内接受其他实验药物治疗者, 妊娠或哺乳期妇女, 育龄妇女不能或不愿使用被医学确认的避孕措施, HIV 阳性, 最近 5 年内有肝脏外恶性肿瘤病史, 有酗酒和药物滥用史或具有酒精诱发的器官损害、精神障碍或不具备完全遵循实验要求能力者。两组在年龄、性别、民族、体质量、血型、原发疾病组成、冷热缺血时间、出血量和输血量等方面无明显差异。所有患者术后均随访 1 年。

1.2 用药方法 巴利昔单抗组患者在移植肝复流后 2 h 内及术后第 4 日各予巴利昔单抗 20 mg, 加入 100 ml 氯化钠注射液, 20~30 min 内静脉滴注。对照组不用巴利昔单抗。所有患者均在术后 24 h 内开始接受标准三联免疫治疗(普乐可复+霉酚酸酯+激素; FK506+MMF+PRED), FK506 初始剂量 $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 并根据血药浓度调整剂量, 使患者 5~7 d 内血药浓度达 10~12 ng/ml。MMF 用量为 0.5 mg, 1 次/12 h, 6 个月后停药; 术中甲泼尼龙(MP)500 mg 静滴, 术后第 1 日 200 mg, 以后每日递减 40 mg, 至 40 mg 后改为泼尼松 20 mg/d 口服, 逐渐减量, 除自身免疫性肝病的患者长期服用外, 一般患者术后 3 个月左右逐渐减停, 肝癌患者术后 1 个月左右减停。术前乙肝阳性患者术后均接受预防移植后乙肝复发的治疗(乙肝免疫球蛋白和拉米夫定)。所有患者均接受预防巨细胞病毒感染的治疗方案(更昔洛韦或阿昔洛韦)。

1.3 观察指标

1.3.1 急性排斥反应 观察急性排斥反应发生的次数和严重程度, 诊断标准: (1) 有肝区不适, 胆汁减少、稀薄, 食欲下降, 发热等临床表现; (2) 血生化指标中丙氨酸转氨酶(ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)持续升高; (3) 肝脏穿刺病理证实(以 Banff 97 方案为标准)。诊断为急性排斥反应的患者 24 h 内进行 MP 冲击。冲击标准方案: MP 500 mg 冲击 3 d, 然后自 200 mg/d 逐日递减 40 mg, 至 40 mg/d 后改泼尼松 20 mg/d 口服维持, 激素抵抗型急性排斥反应应用 OKT3 治疗。

1.3.2 术后感染发生情况 患者手术即日静脉应用广谱抗生素, 记录局部、肺部感染和泌尿系等感染的发生情况, 发生时行细菌培养, 真菌、结核涂片检查, 或血液查巨细胞病毒等可疑感染微生物。

1.3.3 其他不良反应 术后定期监测血、尿常规,肝、肾功能和FK506浓度,记录过敏反应和细胞因子释放综合征等不良反应,术后1年内肿瘤发生及乙肝复发情况。肾功能不全的诊断标准:尿量减少(不用利尿剂情况下,尿量 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$),同时Cr、BUN增高;或CCr $<80 \text{ L/min}$;排除心功能不全、血容量不足和尿路梗阻。

1.3.4 患者及移植肝存活情况 观察随访1年后患者及移植肝的存活情况。

1.4 统计学处理 全部数据采用SPSS 14.0 for Windows统计软件分析处理。组间比较采用2组独立样本的 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有显著意义。

2 结果

2.1 急性排斥反应发生情况 术后1年观察过程中,巴利昔单抗组急性排斥反应率为8.5%,对照组为28.4%,两者差异有显著性($P<0.05$);巴利昔单抗组平均排斥活动指数(RAI)为4,对照组平均RAI为6,两者之间未见明显差异。对照组中有3例患者发生了2次排斥,有1例患者发生了3次排斥,而巴利昔单抗组中发生的排斥均为1次。巴利昔单抗组第1次排斥出现的平均时间是22.8 d,对照组为11.3 d,两者差异有显著性($P<0.05$)。所有急性排斥反应均经皮质激素冲击治疗后逆转,两组内均未见激素抵抗型排斥发生。详细资料见表1。

表1 两组患者排斥发生情况的比较

观察指标	巴利昔单抗组 (N=47)	对照组 (N=113)	P值
发生排斥的总数	4(8.5%)	25(28.4%)	<0.05
每例患者发生的排斥次数			NS
0	43(91.5%)	88(77.9%)	
1	4(8.5%)	21(18.6%)	
2	0	3(2.7%)	
3	0	1(0.9%)	
排斥的严重程度			NS
轻度(RAI 1~3)	11(23.4%)	21(18.6%)	
中度(RAI 4~6)	36(76.6%)	86(76.1%)	
重度(RAI 7~9)	0	6(5.3%)	
首次排斥发生平均时间(t/d)	22.8(9-40)	11.3(4-137)	<0.05
激素抵抗型排斥	0	0	

2.2 术后感染发生情况 巴利昔单抗组感染发生率为31.9%(15/47),均经血、胆汁、痰液培养或肝脏穿刺等感染部位的培养或病理证实,其中细菌感染9例,真菌感染4例,巨细胞病毒感染2例,对照组感染发生率为26.5%(30/113),其中细菌感染17例,真菌感染8例,巨细胞病毒感染5例,所有患者经积极抗感染治疗后治愈。两组之间未见明显差异。

2.3 其他不良反应 巴利昔单抗组中2例(4.3%)患者出现白细胞减少,对照组中有4例(3.5%);巴利昔单抗组和对

照组术后肾功能不全的发生率分别为10.6%(5/47)和8.0%(9/113);巴利昔单抗组术后肌酐恢复时间为(7.1 \pm 0.9) d,对照组为(7.9 \pm 1.4) d,所有患者均未行血液透析治疗;巴利昔单抗组术后肝癌复发率为11.8%(2/17),对照组为13.5%(5/37)。上述几个指标两组之间均无明显差异。两组均无过敏反应发生,也未发生应用其他单克隆抗体常见的细胞因子释放综合征(发热、高血压、低血压、肺水肿和头痛)。除此之外,两组均未发生新发肿瘤和移植后淋巴增殖紊乱综合征(PTLD),也未见乙肝复发。

2.4 患者、移植肝存活情况 巴利昔单抗组1年患者、移植肝存活率为95.7%/95.7%,对照组为96.5%/94.7%。巴利昔单抗组中2例死亡,1例死于术后移植肝功能衰竭,1例死于术后肝癌复发。对照组死亡4例,其中1例死于术后移植肝功能衰竭,1例患者再移植后死亡,2例死于术后肝癌复发,对照组另有2例患者的移植肝丢失,均经再移植后存活,两组之间患者、移植肝存活率均无明显差异。

3 讨论

急性排斥反应仍是目前肝移植术后生存的一个主要问题,它对于移植物可能产生不可逆的损伤,会增加患者的死亡率和术后并发症的发生率,加重患者的治疗费负担,并可能增加慢性排斥的发生率。因此,预防和减少急性排斥反应发生率的治疗会有益于移植患者和移植物的长期存活。

诱导治疗是指在器官移植前或移植后早期应用一些药物来降低患者的免疫敏感性,达到降低排斥反应发生率,提高人、移植物存活率的目的。其使用在欧美国家十分广泛,1996年美国20%的活体肾移植采用诱导治疗。国外有不少文献^[4-5]报道,诱导治疗能降低术后排斥反应的发生率,提高人、移植物存活率,临床应用取得了较满意的效果。以往应用的诱导治疗药物主要是多克隆抗体,包括抗胸腺细胞球蛋白,及多克隆抗淋巴细胞球蛋白(ATG)或是单克隆抗体OKT3。这些产品都是动物源性抗淋巴细胞抗体球蛋白,在阻断T淋巴细胞的活化和增殖、产生免疫抑制作用的同时,会诱导机体产生中和抗体,不良反应严重^[6]。如OKT3作用于所有的T淋巴细胞,导致广泛而严重的免疫抑制,从而使感染发生率增高^[7],因此目前已较少应用。

巴利昔单抗是一种直接针对淋巴细胞表面IL-2R α 分子链的单克隆抗体。它采用基因转染、DNA重组等基因工程技术将小鼠IL-2R抗体的可变区和人抗体(IgG1)的恒定区Fc段嵌合为一体。这种嵌合型单克隆抗体不仅免疫原性低,而且对淋巴细胞具有较高的亲和性。它可以特异地与活化的T淋巴细胞表面的IL-2R的 α 亚单位(Tac/CD₂₅)相结合,竞争性抑制IL-2R依赖的T细胞的增殖来发挥作用。成人采用两剂用药后,90%以上外周血中的T细胞上的IL-2R在术后30~45 d不能与IL-2结合,因而可产生较强的抗排斥效果^[8]。据美国UNOS 38 519例肾移植的统计资料,应用传统的OKT3或ATG诱导治疗,其人/肾存活率均无显著

改善,而采用 IL-2R 单抗作诱导治疗者,其移植物丢失率减少 17%,死亡率降低 21%^[9]。

目前国内巴利昔单抗应用于肾移植患者的文献报道较多,且均获得不错的疗效^[10-11],但肝移植中应用巴利昔单抗进行诱导治疗的报道并不多见。本研究结果发现巴利昔单抗组患者随访 1 年时的急性排斥反应发生率为 8.5%,比对照组降低了 19.9%,两者差异显著。这表明与 FK506+MMF+PRED 三联免疫治疗方案相比,加用巴利昔单抗作免疫诱导可更有效地降低肝移植术后急性排斥反应发生。首次排斥发生平均时间巴利昔单抗组比对照组推迟了 11.5 d,两组之间有显著差异。这说明加用巴利昔单抗后可有效推迟首次排斥发生的时间,有助于术后移植物功能的早期恢复。虽然两组在同一病例发生急性排斥次数和平均排斥活动指数均无显著差异,但巴利昔单抗组在这两方面均比对照组有减少、减轻的趋势。免疫诱导药物在降低移植患者免疫敏感性同时是否会增加移植后感染发生率是值得关注的问题。从临床观察结果看,使用巴利昔单抗治疗组的感染率与对照组无统计学差异,这可能是由于巴利昔单抗在对抗原激活的 T 细胞产生特异性抑制作用的同时并不减少外周血中淋巴细胞数目。此外研究结果表明两组在白细胞减少、术后肾功能不全、术后肝癌复发等不良反应之间均无明显差异,且两组均无过敏反应、细胞因子释放综合征、新发肿瘤、PTLD、术后乙肝复发的发生,提示巴利昔单抗使用依从性和安全性较高。本研究发现两组在患者、移植肝存活方面无明显差异,但由于本研究病例数有限,相关内容可能还需要较大规模的随机、对照研究观察。

总之,巴利昔单抗诱导治疗能有效地降低肝移植术后急性排斥反应的发生率,且不增加术后感染的发生率,在联合 FK506+MMF+PRED 三联维持免疫抑制治疗时也未发现不良的药物相互作用。这说明巴利昔单抗是一种有较高疗效且安全的免疫抑制剂。

[参考文献]

[1] Gruttadauria S, Vasta F, Mandala L, et al. Basiliximab in a

triple-drug regimen with tacrolimus and steroids in liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37: 2611-2613.

- [2] Kandus A, Grego K, Arnol M, et al. Effective immunoprophylaxis with basiliximab plus triple therapy in renal transplantation: five-year single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38: 2853-2855.
- [3] Lee B M, Oh C K, Jin S H, et al. Effect of basiliximab on renal allograft rejection within 1 year after transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38: 2025-2028.
- [4] Marino I R, Doria C, Scott V L, et al. Efficacy and safety of basiliximab with a tacrolimus-based regimen in liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2004, 78: 886-891.
- [5] Neuhaus P, Clavien P A, Kittur D, et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. *Liver Transpl*, 2002, 8: 132-142.
- [6] Lawen J G, Davies E A, Mourad G, et al. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2003, 75: 37-43.
- [7] Jamil B, Nicholls K, Becker G J, et al. Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 1999, 68: 1597-1603.
- [8] Onrust S V, Wiseman L R. Basiliximab[J]. *Drugs*, 1999, 57: 207-213.
- [9] Cherikh W S, Kauffman H M, McBride M A, et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2003, 76: 1289-1293.
- [10] 钟建泳, 瞿连喜, 张明, 等. 巴利昔单抗在预防肾移植后排斥反应中的应用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24: 468-471.
- [11] 肖序仁, 敖建华, 闵志廉, 等. 肾移植受者应用舒莱的临床研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2005, 26: 733-735.

[收稿日期] 2007-03-14

[修回日期] 2007-06-06

[本文编辑] 贾泽军