

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00461

西罗莫司在肝移植术后肾功能损害患者中的初步应用

Application of sirolimus in patients with renal injury after liver transplantation

张晓君,傅志仁,王正昕,郭闻渊,李瑞东,傅宏*

第二军医大学长征医院器官移植科肝移植部,上海 200003

[关键词] 肝移植;急性肾功能衰竭;西罗莫司

[中图分类号] R 657.3 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2008)04-0461-02

肾功能损害是肝移植术后的常见并发症,由于目前主要的免疫抑制药物钙神经素抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)如环孢素 A(Cyclosporine, CsA)和他克莫司(tacrolimus, FK506)均具有肾毒性^[1],给术后康复带来困扰。西罗莫司(sirolimus, SRL)作用机制与 CNIs 不同,无肾毒性,不引起肾小球滤过率的减少及肾功能损害^[2]。我中心对 20 例肝移植术后发生肾功能损害的患者改用 SRL 预防排斥反应,取得良好效果,现总结报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例收集与分组 我中心 2005 年 1 月至 2006 年 8 月肝移植术后共出现肾功能衰竭患者 39 例,其中男 28 例,女 11 例;年龄 37~66 岁,平均(50.2±3.1)岁。术前原发病:乙型肝炎后肝硬化 20 例,原发性肝癌 6 例,慢性乙型重症肝炎 9 例,丙型肝炎后肝硬化 2 例,酒精性肝硬化 1 例,原发性胆汁性肝硬化 1 例。肝移植术前肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 8 例,B 级 12 例,C 级 19 例。

患者术后常规采用 FK506 或 CsA、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)及泼尼松(prednisone, Pred)三联预防排斥反应;MMF 剂量均为 1 g/d。不使用抗体诱导治疗。除常规预防性抗感染、营养支持外,在出现肾功能损害后,保证充足有效循环血量,小剂量多巴胺及 PGE₁持续泵入;间断使用呋塞米利尿;病情危重患者采用血液净化疗法。另外根据免疫抑制方案分为对照组和试验组。患者年龄、性别、病情和病程等资料经统计学检验,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

对照组 19 例,出现肾功能损害后继续采用 FK506/CsA+MMF+Pred 方案,调整 FK506/CsA 血药浓度至经验范围的下限(术后 3 个月内 FK506 谷值浓度控制在 10~12 ng/ml;CsA 谷值浓度控制在 250~300 ng/ml)。

试验组 20 例,出现肾功能损害后将 FK506/CsA+MMF+Pred 方案转换为 SRL+MMF+Pred 方案。加服 SRL,2 mg/d 起;FK506/CsA 减为原 1/3~1/2 量,3 d 后停药。SRL 根据血药浓度及不良反应的发生情况作相应调整。

MMF 和 Pred 按原计划继续服用。

肾功能损害的发生时间:24 例为术后 3 个月内,15 例为术后 3~9 个月。对照组及试验组所有患者平均随访(18.3±5.5)个月(14~34 个月)。

1.2 诊断及入组标准 肝移植术后急性肾功能衰竭(renal failure after liver transplantation, RFALT);依据 Rimola 等^[3]提出的标准,术前肾功能正常者,术后血清肌酐(Cr)≥132 μmol/L 和(或)血尿素氮(BUN)≥18 mmol/L;术前肾功能异常者,术后血清 Cr 和(或)血 BUN 增加 50%以上。

1.3 监测指标 (1)肾功能:肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),范围 80~120 ml/min。(2)急性排斥反应:监测肝功能,若肝功能出现异常,即给予肝脏活组织穿刺病理检查(诊断标准参考 Banff 分级)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 11.0 统计软件包进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验和重复测量设计的方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能的恢复情况 经积极治疗,33 例肾功能恢复正常或好转,6 例死亡。迄今随访 14~34 个月,存活患者肾功能未再出现反复。试验组较对照组肾功能损害轻,治疗效果好,两组之间差异具有显著性意义($P < 0.05$,表 1)。

2.2 转换治疗期间的不良反应 对照组 1 例死于肿瘤复发,1 例死于败血症所致 MODS,2 例死于严重肾衰所致 MODS;试验组 1 例死于脑血管意外,1 例死于严重肾衰所致 MODS。

试验组除死亡的 2 例外,5 例有肺部感染,经积极抗感染、化痰治疗后痊愈。2 例出现白细胞及血小板数下降,调整 MMF 剂量后,白细胞和血小板数回升。1 例血清三酰甘油及胆固醇升高,控制饮食后恢复正常,未服用降脂药物。1 例巨细胞病毒感染,经更昔洛韦治疗后痊愈。

两组肺部感染发生率无明显差异($P > 0.05$)。存活的 18 例患者治疗随访期间肝功能均正常,未发生急性排斥反应。

[收稿日期] 2007-10-25 [接受日期] 2008-02-29

[作者简介] 张晓君,硕士,住院医师. E-mail:exiaojun@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-63610109-73302, E-mail: fuhong@medmail.com.cn

表 1 转换治疗后肾小球滤过率(GFR)的变化

($\bar{x} \pm s$, ml/min)

组别	3个月内发生肾衰者			3个月后发生肾衰者		
	n	转换前	转换后6周	n	转换前	转换后6个月
对照组	11	37.42±9.37	77.08±6.82*	8	52.24±11.73	63.37±10.09
试验组	13	35.33±8.05	96.31±5.93* [△]	7	49.53±12.69	85.25±13.12* [△]

* P<0.05 与转换前比较;[△]P<0.05 与对照组比较

3 讨论

肝移植术后的肾功能损害并不少见,目前首选的免疫抑制方案均以 CNIs 为基础,但 CNIs 本身存在着较强的肾毒性,故在减少或停用 CNIs 的同时保证免疫抑制效果,成为改善疗效的关键。SRL 是一种大环内酯类免疫抑制剂,SRL 与 FKBP₁₂ 结合形成复合物,SRL-FKBP₁₂ 复合物与“哺乳类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)”结合,抑制 IL-2 受体后信号转导,阻断 T 细胞增殖循环中 G₁ 期向 S 期的发展,发挥强有力的免疫抑制作用^[4]。

1999 年 Watson 等^[5]首先报道并证实了以 SRL 为主的免疫抑制方案在肝移植后应用的安全性。目前尚无证据显示其免疫抑制强度超过 CNIs,但研究发现^[6],其免疫抑制强度至少与 MMF 相当。SRL 不适合进行诱导治疗,在肝移植中的应用指征有:CNIs 导致的肾功能不全、严重神经毒性症状、高血压或移植后糖尿病;激素或抗淋巴细胞免疫球蛋白治疗无效的急性排斥反应;慢性排斥反应或肿瘤复发患者等^[7]。

文献报道,以 SRL 为基础的肝移植术后用药,可有效保护并改善受者的肾功能^[8]。国外研究也证明,对于 FK506 导致的肾功能损害,使用 SRL 转换治疗可有效逆转肾功能损害^[9-10]。一般认为 SRL 与小剂量的 CNIs 联用可降低 CNIs 的肾毒性,取得较好的疗效。但 Baboolal^[11]认为 3 个月后停用 CsA,以小剂量的 SRL 维持治疗是安全的;同时认为在 SRL 维持治疗中添加小剂量 CsA 并不能增强免疫抑制效果,反而可能加剧肾功能损害。由此可见,在维持治疗阶段,完全停用 CNIs 是可行且安全的;我中心的临床经验亦支持该结论。另外,SRL 可增加 Pred 和 MMF 的血浓度^[12],起到良好的协同作用。SRL 和 MMF 联用,无明显的肝、肾毒性,不良反应少,是一种更为低毒的新联合免疫治疗方案。

SRL 的谷值浓度术后 3 个月内控制在 5~10 ng/ml,3 个月后控制在 4~8 ng/ml。在该范围内,既能有效预防移植肝发生排斥反应,又能减少 SRL 的不良反应。国外文献推荐的 10~15 ng/ml 范围,国内受者大多不能耐受,不良反应较重。SRL 常见的不良反应有高脂血症、白细胞减少、血小板减少、肝功能异常、间质性肺炎等^[13],与血药浓度成正比,均属可逆性。我中心发现转换过程中较严重的不良反应是加重肺部感染,多发生在 SRL 与 CNIs 的重叠应用阶段。另外 SRL 与 MMF 联用有加重骨髓抑制的倾向。高脂血症在肝移植受者中并不常见;也未发现肝动脉血栓形成及切口愈合不良等现象(我中心最早于术后第 2 日使用 SRL 转换)。

[参考文献]

[1] de Mattos A M, Olyaei A J, Bennett W M. Nephrotoxicity of

immunosuppressive drugs; long-term consequences and challenges for the future[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 35: 333-346.

[2] Morales J M, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol J M, Andres A, et al. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2002, 2: 436-442.

[3] Rimola A, Gavaler J S, Schade R R, el-Lankany S, Starzl T E, Van Thiel D H. Effects of renal impairment on liver transplantation[J]. Gastroenterology, 1987, 93: 148-156.

[4] Soliman G A. The mammalian target of rapamycin signaling network and gene regulation[J]. Curr Opin Lipidol, 2005, 16: 317-323.

[5] Watson C J, Friend P J, Jamieson N V, Frick T W, Alexander G, Gimson A E, et al. Sirolimus; a potent new immunosuppressant for liver transplantation[J]. Transplantation, 1999, 67: 505-509.

[6] Ciancio G, Burke G W, Gaynor J J, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year[J]. Transplantation, 2004, 77: 252-258.

[7] Golling M, Becker T, Broelsch C, Candinas D, Faust D, Fischer L, et al. Consensus recommendations for sirolimus in liver transplantation[J]. Z Gastroenterol, 2004, 42: 1333-1340.

[8] Watson C J, Gimson A E, Alexander G J, Allison M E, Gibbs P, Smith J C, et al. A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function[J]. Liver Transpl, 2007, 13: 1694-1702.

[9] Emiroglu R, Ayvaz I, Moray G, Karakayali H, Haberal M. Tacrolimus-related neurologic and renal complications in liver transplantation; A single-center experience[J]. Transplantation Proc, 2006, 38: 619-621.

[10] Morard I, Dumortier J, Spahr L, Hadengue A, Majno P, Morel P, et al. Conversion to sirolimus-based immunosuppression in maintenance liver transplantation patients[J]. Liver Transpl, 2007, 13: 658-664.

[11] Baboolal K. A phase III prospective, randomized study to evaluate concentration-controlled sirolimus (rapamune) with cyclosporine dose minimization or elimination at six months in de novo renal allograft recipients[J]. Transplantation, 2003, 75: 1404-1408.

[12] Kreis H, Cisterne J M, Land W, Wramner L, Squifflet J P, Abramowicz D, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients[J]. Transplantation, 2000, 69: 1252-1260.

[13] Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtesad B. Immunosuppression in liver transplantation; beyond calcineurin inhibitors[J]. Liver Transpl, 2005; 11: 267-280.