·综述·

肝移植术后免疫抑制剂的应用进展

刘卫辉　严亚波　窦科峰

摘要：免疫抑制剂可以分为 6 大类：全身性免疫抑制剂，神经钙蛋白抑制剂，抗代谢药物，雷帕霉素靶点（TOR）抑制剂，抗淋巴细胞抗体，以及新型免疫抑制剂。肝移植术后，这些免疫抑制剂的应用使机体保持免疫抑制状态，这对于受体的存活是关键的。本文通过广泛查阅国内外相关文献，结合本科的临床工作，重点阐述神经钙蛋白抑制剂和新型免疫抑制剂的作用机制、药代动力学和常见不良反应，同时简单介绍其他 4 类免疫抑制剂的应用现状。

关键词：肝移植；免疫抑制剂；应用

尽管实体器官移植已经走过了 50 多年，但是不同移植中心之间关于免疫抑制剂仍未形成共同遵守的最佳标准或者统一协议。每个移植中心根据自己的临床经验，结合已经发表的临床数据，总结出一套自己的用药方案。具体表现在：每个移植中心对于免疫抑制剂的选择各不相同，或者单药治疗（大部分患者在术后 6～12 个月，仅仅用一种药物），或者联合用药，自行决定最佳给药剂量和血药浓度；对于进行诱导治疗的时机，诱导治疗的类型和移植术后开始治疗的时机都没有明确的参照标准。

与其他器官相比，肝脏是一个不易受免疫攻击的器官。尽管如此，免疫排斥依然是肝移植主要的合并症，因此需要合适的免疫抑制方案来防止排斥的发生。在肝移植的开始阶段，皮质激素和硫唑嘌呤是任何免疫抑制方案的主要组成药物。随着神经钙蛋白抑制剂和其他药物如霉酚酸酯、西罗莫司等的出现，移植医生们可供选择药物增加，用来控制排斥，使机体免疫耐受。免疫抑制治疗方案的基本原则是在手术后早期联合用药，依据药物作用方式和毒性的不同，使每种药物达到最低有效浓度。

1　神经钙蛋白抑制剂

1.1　代表药物

神经钙蛋白抑制剂已经取代了传统的激素治疗方案，占据了免疫抑制治疗的主体位置。目前在肝移植中应用的神经钙蛋白抑制剂有 2 种：环胞素 A 和他克莫司（FK506）。环胞素 A 在 1983 年应用于临床，逐渐成为肝移植免疫抑制治疗中的主要药物。环胞素 A 制剂主要有 2 种，一种为山地明口服制剂，由于其生物利用度低，患者之间药物代谢动力学变异较大，现在已经不常应用[2]。另外一种应用广泛的制剂为 Neoral，为微乳液制剂，与山地明作用相似，药代动力学更稳定[1]。

FK506，1989 年应用于临床治疗，1994 年经 FDA 批准用于肝移植的免疫抑制治疗，很快成为免疫抑制治疗方案中的主要药物。很多研究比较了环胞素 A 和 FK506[2-5]，总体的研究表明：对于肝移植后的免疫抑制水平，FK506 比环胞素 A 更有优势[2-3]。

1.2　作用机制

免疫抑制剂总是在被发现很长一段时间后，它们的机制才被建立。被发现的机制主要分为 5 部分：基因调节剂；烷化剂（抗肿瘤药）；嘌呤合成抑制剂；嘧啶合成抑制剂；激酶和磷酸酶抑制剂[4]。神经钙蛋白抑制剂属于激酶抑制剂类，阻止了 T 细胞信号转导中 IL-2 的转录，而 IL-2 在 $CD4^+$ T 细胞的募集和活化中起主要作用，并可刺激 B 细胞，调节 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞。通过减少 IL-2 的生成，可以减少抗移植物免疫反应，预防免疫排斥的发生。FK506 和环胞素 A 的唯一不同是结合的亲免疫因子不同，环胞素 A 与一种胞溶质蛋白结合，FK506 与 FK506 结合蛋白结合，形成复合体，该复合体可以抑制神经钙蛋白的活化。

1.3　不良反应

长期使用此类免疫抑制剂可能引起代谢失衡，这将最终影响到肝移植后患者长期生存。此外，患者的外貌改变、牙龈增生、多毛症、秃发和体重增加影响生活质量，可能导致患者对免疫抑制疗法的不配合。甚至还包括神经中毒症状，涉及到神经和精神障碍两方面。

2　新型免疫抑制剂

2.1　FK778 和 FK779

FK778 和 FK779 是人工合成的丙二腈酰胺，来

作者单位：710032　第四军医大学西京医院肝胆外科（刘卫辉，窦科峰）；骨科（严亚波）

通信作者：窦科峰，Email：liuweihui12@yahoo.com

万方数据

自于来氟米特的代谢产物 A77 1726。在多种实验移植模型中，FK778 防止和逆转急性移植物排斥反应已经得到证实，如能延长啮齿类皮肤、心脏、肝脏移植，犬肾脏移植，猪小肠移植等的存活时间。在人类处于 II 期临床试验阶段，具体在人类肝移植中的作用还不明了。

2.1.1 作用机制 FK778 抑制嘧啶的合成和 T、B 淋巴细胞的酪氨酸激酶活力，并且具有血管保护作用的特性，使其成为治疗慢性移植排斥反应的候选药物。Deuse 等[6]以气管移植作为慢性气管疾病(OAD)的排斥反应模型，发现 FK778 具有强的抗平滑肌细胞增殖，较好的耐受性，有效阻断巨细胞病毒复制作用，因此在慢性 OAD 治疗中具有明显优势。

2.1.2 药代动力学 FK778 的半衰期在啮齿类是 5.9 h，在犬中是 21 到 45 h(比来氟米特的 15 到 18 d 短)。最优化的单纯 FK778 治疗剂量是 20 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$，并且联合 FK506 治疗，效果更佳[7]。在实验性心脏、肝脏、肾脏和小肠移植中，FK778 显示出重要的协同 FK506 作用，并且应用到移植 7 d 后效果最好，延迟应用 FK778 会导致致命性的感染并发症[8]。

2.1.3 不良反应 由于 FK778 的半衰期较短，其不良反应种类较少且程度明显弱于来氟米特。

2.2 FTY720

FTY720 是一种来自于多球壳菌素的化学修饰物，不仅具有免疫抑制作用，而且极少产生与治疗相关的感染并发症[9]。FTY720 在动物移植模型手术前免疫诱导[10]、手术后抗排斥都是有效的，对于人类移植尚在 II 期临床试验之中。

2.2.1 作用机制 FTY720 被认为是以新的机制起作用，可能通过诱导淋巴细胞减少进行免疫抑制。具体通过 2 种途径：一方面诱导淋巴细胞凋亡[11]，另一方面加速淋巴细胞归巢于淋巴结和 Peyer's 区。FTY720 被鞘氨醇磷酸激酶 2 磷酸化后，产生结构类似同系物——鞘氨醇-1-磷酸，继而与特异性 G 蛋白相关的受体相互作用。这种相互作用将导致淋巴细胞迁移出外周血，归巢于淋巴结构中 。

2.2.2 药代动力学 FTY720 以 0.5 mg/kg 剂量在移植后第 1 天到第 14 天，能延长大鼠肝脏移植存活时间，并且联合神经钙蛋白抑制剂能起到更好效果[12]。

2.2.3 不良反应 FTY720 的不良反应仅限于淋巴细胞相关的一些反应，可以说是高效性和低毒性。I 期临床研究表明，在稳定型肾移植患者中，应用基于环孢素的复合疗法，FTY720 以每天 1 次治疗，不需要监测血药浓度，也不需要剂量调整。在 II 期临床试验中，唯一主要的不良反应为心动过缓。但是，最近 Kim 等[13]报道了 1 例高剂量(5 mg/d)FTY720 联合低剂量环孢素 A 和泼尼松治疗肾移植患者，发生了急性抗体介导的排斥反应。

3 其他免疫抑制剂

3.1 全身性免疫抑制剂

主要指的是皮质激素类，为非特异性的抗炎药物，目前依然是免疫抑制治疗的主要药物。它可以作为维持用药，也可以作为急性排斥发生时用药。长期应用可导致广泛的不良反应，因此应保持最低的有效治疗剂量，或者在肝移植术后 6 个月内停止用药[14]。

3.2 抗代谢药物

这一大类中主要有 2 种免疫抑制剂：吗替麦考酚酯(MMF)和硫唑嘌呤，它们通过抑制 DNA 合成，从而抑制 B 细胞和 T 细胞的增殖。从 20 世纪 60 年代开始作为免疫抑制剂用于临床，现在已经较少使用。MMF 与硫唑嘌呤相比，其不良反应更小、作用更强。Wiesner 等[15]观察了 565 例肝移植患者，患者随机分为 MMF 或者硫唑嘌呤联合皮质激素和环胞素 A 组。MMF 组急性排斥反应的发生率为 38.5%，硫唑嘌呤组为 47.7%。另有研究表明，应用 MMF 的患者白细胞减少症和血小板减少症的发病率较硫唑嘌呤组低[16]。

3.3 TOR 抑制剂

TOR 抑制剂是一类新的免疫抑制剂，包括西罗莫司及其衍生物依维莫司。后者较前者生物利用度更好，半衰期更短，目前仍处于临床试验阶段[17]。

3.4 抗淋巴细胞抗体

抗淋巴细胞抗体是肝移植较早应用的免疫抑制剂之一，包括抗淋巴细胞血清、抗淋巴细胞球蛋白，以及抗胸腺细胞球蛋白(ATG)。代表性的有多克隆抗体、单克隆抗体、IL-2R 抗体和抗 CD52。单克隆抗体 OKT3 是抗 CD3 的鼠单克隆抗体，由于其广泛的不良反应，限制了其应用。IL-2R 抗体，作为肝移植术后的诱导用药，应用广泛，目前应用的抗体有 2 种：巴利昔单抗和达(克)珠单抗。阿仑单抗(Campath-1H)，是一种人源化的抗 CD52 标志物[18]，也是泛 T 细胞、B 细胞、NK 细胞和单核细胞的标志物。目前关于该药的临床研究较少，因此单独应用该药的效果还不清楚。鉴于该药的免疫抑

万方数据

制对象广泛，在辅助诱导免疫耐受和免疫抑制方面必将具有广阔前景。

4 结论

肝移植的免疫抑制问题主要存在于如何克服慢性排斥反应。由于缺乏移植的理想方案，肝移植术后治疗方案多次修改。目前，神经钙蛋白抑制剂在肝移植免疫抑制方面占据主导作用。其中，选择环胞素A还是FK506依然在争论中，但大趋势是应用FK506多于环胞素A。抗代谢药物基本用于维持治疗，趋势是用MMF多于硫唑嘌呤。处于II期临床试验的新型免疫抑制剂，代表性的FK778和FTY720，以及TOR抑制剂，将对免疫疗法产生极大的冲击。移植医师们应该密切关注这些药物的进展，及时调整治疗方案。

随着接受器官移植后的患者存活率的提高，人们的注意力逐渐转移到减少因免疫抑制剂的应用引起的长期合并症上来。未来选用免疫抑制剂应该是以其不良反应为标准，而不是以效能为标准。凭借"浓度定向治疗"，而不是"剂量定向治疗"，治疗药物监测(TDM)有助于减少这些药物的毒性、危及生命的感染和急性细胞(免疫)排斥反应。肝移植术后免疫抑制剂目标：(1)减小急性排斥反应的后果和危险性；(2)降低由免疫抑制剂引起的并发症的危险性，尤其是皮质激素；(3)延缓后期的移植器官衰竭[19]。这些目标的实现，指明了肝移植免疫抑制剂的发展方向：一方面通过免疫抑制剂的联合应用，降低每种药物的潜在不良反应；另一方面综合多中心的科学数据，发展高效低毒的新型免疫抑制剂。

参 考 文 献

1 Mueller XM. Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. Ann Thorac Surg, 2004, 77: 354-362.

2 OGrady JG, Burroughs A, Hardy P, et al. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. Lancet, 2002, 360: 1119-1125.

3 Gonzalez-Pinto IM, Rimola A, Margarit C, et al. Five-year follow-up of a trial comparing tacrolimus and cyclosporine microemulsion in liver transplantation. Transplant Proc, 2005, 37: 1713-1715.

4 Anthony CA. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. Int J Immunopharmac, 2000, 47: 63-83.

5 Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. Pharmacol Ther, 2006, 112: 184-198.

6 Deuse T, Schrepfer S, Pelletier MP, et al. Is the malononitrilamide FK778 better for the prevention of acute or chronic rejection. Transplant Proc, 2007, 39: 569-572.

7 Yamamoto S, Okuda T, Yamasaki K, et al. FK778 controls acute rejection after rat liver allotransplantation showing positive interaction with FK506. Transplant Proc, 2005, 37: 126-129.

8 Zonta S, Alessiani M, Vigano J, et al. Prolonged survival with FK778 (Malononitrilamide) monotherapy after small bowel transplantation: A large animal study. Transplant Proc. 2007, 39: 2021-2023.

9 Kahan BD. FTY720: From bench to bedside. Transplant Proc, 2004, 36 (Suppl 2S): 531S-543S.

10 Brinkmann V, Pinschewer DD, Feng L, et al. FTY720: altered lymphocyte traffic results in allograft protection. Transplant, 2001, 72: 764-769.

11 Haruhiko UT, Shiro T, Susumu I, et al. Preoperative administration of FTY720 prolonged renal allograft survival. Transplant Immune, 2005, 14: 1-8.

12 Tamura A, Li XK, Funeshima N, et al. Immunosuppressive therapy using FTY720 combined with tacrolimus in rat liver transplantation. Surgery, 2000, 127: 47-54.

13 Kim S. Antibody-mediated rejection with a striking interstitial monocyte/Macrophage infiltration in a renal allograft under FTY720 treatment. Am J Kidney Dis, 2008, 51: 127-130.

14 Sheetal HS, Thomas DJ, Hoonbae J, et al. Effect of chronic glucocorticoid therapy and the gender difference on bone mineral density in liver transplant patients. Surgical Res, 2006, 135: 238-241

15 Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. Liver Transpl, 2001, 7: 442-450.

16 Sterneck M, Fischer L, Gahlemann C, et al. Mycophenolate mofetil for prevention of liver allograft rejection: initial results of a controlled clinical trial. Ann Transplant, 2000, 5: 43-46.

17 Schaffellner S, Jakoby E, Kniepeiss D, et al. Center experience in liver transplantation (LTX): management of dermal side effects caused by sirolimus. Int Immunopharm, 2005, 5: 137-140

18 Tzakis AG, Tryphonopoulos P, Kato T, et al. Preliminary experience with alemtuzumab (Campath-1H) and low-dose tacrolimus immunosuppression in adult liver transplantation. Transplant, 2004, 77: 1209-1214.

19 Schrem H, Luck R, Becker T, et al. Update on liver transplantation using cyclosporine. Transplant Proc, 2004, 36: 2525-2531.

(收稿日期：2008-08-14)

(本文编辑：王立明)

万方数据