

• 论著 •

不同类型肝移植术后免疫抑制方案应用策略

邓永林¹, 沈中阳²

(1. 天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192 ;

2. 天津市第一中心医院器官移植中心, 天津 300192)

【摘要】 **目的** 探讨不同类型肝病肝移植术后免疫抑制方案的应用策略。**方法** 以发表的文献和天津市第一中心医院器官移植中心的实践经验, 总结肝移植术后、丙型肝炎患者肝移植术后、肝癌肝移植术后、再次肝移植术后或并发感染、肾功能损伤时的免疫抑制方案, 并探讨自发性可控性耐受 (SOT) 与免疫抑制剂的减量、撤除方案。**结果** ① 减少剂量、联合用药是肝移植术后免疫抑制剂调整的重要策略; ② 维持低水平的免疫抑制强度, 避免重复发生细胞排斥反应, 积极实施抗病毒治疗可以减慢丙型肝炎 (HCV) 肝移植术后复发性肝炎的纤维化进程; ③ 抗 CD25 单克隆抗体的诱导治疗和以西罗莫司 (SRL) 为基础的免疫维持抑制是肝癌肝移植术后生存率提高的相关因素; ④ 再次肝移植或并发感染时, 加强免疫抑制剂浓度检测, 及时调整钙调磷酸酶抑制剂 (CNIs) 或 SRL 用量, 在感染严重的情况下, 可以考虑撤除; ⑤ 减少 CNIs 用药或转换为 SRL, 可以减轻肝移植术后肾功能损伤的进展; ⑥ 肝移植术后相对稳定的患者, 诱导稳定而持久的免疫耐受, 有计划地撤除免疫抑制剂可有 20% 患者实现 SOT。**结论** 肝移植术后免疫抑制方案的进展, 一方面依赖于新型、不良反应更低的免疫抑制剂不断研发, 另一方面则需要更为精确的基因组学、遗传药理学以及药代动力学等方法监测移植肝的损害情况, 寻找准确评估免疫抑制剂效用和毒性的特异性免疫监测方法, 实现免疫抑制剂的逐步撤出或停用。

【关键词】 肝移植; 免疫抑制; 自发性可控性耐受

Application strategies of immunosuppression scheme after different types of liver transplantation Deng Yonglin*, Shen Zhongyang. *First Center Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China
Corresponding author: Deng Yonglin, Email: yonglindeng@aliyun.com

【Abstract】 **Objective** To explore the application strategies of immunosuppression scheme after different types of liver transplantation for liver diseases. **Methods** According to the published literatures and the practical experiences in organ transplant center of Tianjin First Center Hospital, the immunosuppression schemes used after liver transplantation, the liver transplantation in patients with hepatitis C or liver cancer, patients after liver re-transplantation or with concurrent infection or with renal injury were summarized, and the spontaneous controllable tolerance (SOT) and the dosage reduction or elimination of immunosuppressor were approached. **Results** ① Dose reduction and combined drugs therapy were the important strategies to adjust immunosuppressor after liver transplantation. ② Maintaining low level immunosuppression, avoiding the repeat of cell rejection reaction and actively implementing antiviral therapy could slow down the progress of fibrosis after liver transplantation in HCV patients with recurrent hepatitis. ③ The induction therapy using anti CD25 monoclonal antibody and based on sirolimus (SRL) maintaining immune inhibition were the related factors to improve the survival rate of liver transplantation in patients with liver cancer. ④ We needed to strengthen the immune inhibitor concentration detection and timely adjust the dosage of calcineurin inhibitors (CNIs) or SRL after liver re-transplantation or when there was infectious complication. In severe cases with infection, we could consider to remove them. ⑤ We could reduce the progression of renal injury after transplantation by decreasing the CNIs or converting to SRL. ⑥ Inducing stable and durable immune tolerance and designedly withdrawing the immunosuppressor after liver transplantation in relatively stable patients, we might expect 20% patients achieving SOT. **Conclusions** The progress of immunosuppression scheme after liver transplantation on the one hand depends on the successive development of new types of immunosuppressor with lower adverse effect, and on the other hand, the more accurate genomics, pharmacogenetics and pharmacokinetic methods for monitoring the transplanted liver damage are necessary. We also need to look for specific immune monitoring methods to accurately assess the effectiveness and toxicity of immunosuppressive agents to gradually withdraw or stop the immunity inhibitors.

【Key words】 Liver transplantation; Immunosuppression; Spontaneous controllable tolerance

免疫抑制剂的有效应用使移植患者术后存活率大大提高, 但长期使用免疫抑制剂的各种不良反应也逐渐显现。为减少免疫抑制剂的不良反应, 目前主要的策略是减少剂量、停用激素等。如何合理联

合应用免疫抑制剂, 使免疫抑制方案的整体有效性和安全性达到最佳状态, 一直是器官移植工作者追求的目标。笔者结合国内外研究进展及天津市第一中心医院器官移植中心临床实践, 阐述各种类型的肝移植术后免疫抑制方案及最新进展。

1 肝移植术后常用免疫抑制方案

肝脏为免疫特惠器官, 与其他移植器官相比, 移

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.009

基金项目: 天津市医药卫生重点支撑项目 (12KJ102)

通信作者: 邓永林, Email: yonglindeng@aliyun.com

植肝需要的免疫抑制强度较弱,移植术后急性排斥反应的发生率亦低于其他器官,而且大多数急性排斥反应是可逆的,并不会危及患者生命,及时调整或更换免疫抑制剂后会逐渐恢复^[1-2],很少造成纤维化或移植肝失功^[3-4],甚至早期的慢性排斥反应也是可逆的^[5]。但是超过 100 d 左右的晚期急性排斥反应治疗较为困难^[6]。在移植术后早期治愈的急、慢性排斥反应对患者长期存活影响较小,但是,长期应用免疫抑制剂的不良反应却是影响患者长期存活的重要因素。因此,减少剂量、联合用药成为免疫抑制剂调整的重要策略^[7-8]。

2 HCV 患者肝移植术后免疫抑制方案

目前对肝移植术后丙型肝炎(HCV)的复发尚无有效治疗方法,免疫抑制是加速 HCV 复发以及缩短复发性 HCV 自然病程的主要机制之一,因此,通过免疫抑制剂调整将 HCV 复发率降至最低,减少移植失功尤为关键。

一般认为环孢素(CSA)在抑制 HCV 复发方面稍优于他克莫司(FK506),但是他克莫司可以提高 HCV 患者的移植物存活率和患者生存率。2011 年 Irish 等^[9]对近 8 000 例 HCV 肝移植患者进行回顾性研究发现,在患者病死率、由 HCV 复发导致的移植失功、急性排斥反应发生率等方面环孢素高于他克莫司。一般研究倾向于免激素免疫抑制方案,认为可以降低移植术后 HCV 复发率。而 2011 年美国进行的多中心联合研究结果却与此相反,研究人员将 295 例 HCV 患者分为 3 组:第 1 组为他克莫司加激素两联;第 2 组为他克莫司、激素及骁悉三联;第 3 组为他克莫司、骁悉及达克珠单抗三联免激素方案。结果证实 3 组间在急性排斥反应发生率、HCV 复发率、患者生存率及移植物存活率方面差异均无统计学意义,因此可以认为免激素方案在抑制 HCV 复发方面并无优势^[10]。

对于 HCV 患者来说,最佳免疫抑制剂方案尚存在争议,但是维持低水平的免疫抑制强度,避免重复发生细胞排斥反应,并积极实施治疗可以减慢复发性 HCV 的纤维化进程。

3 肝癌肝移植术后免疫抑制方案

肝细胞肝癌(HCC)复发是影响患者长期存活的主要障碍,除了肿瘤本身的生物学特性决定 HCC 的复发以外,肝移植术后的免疫抑制也是导致肿瘤复发的重要原因^[11],由于术后使用免疫抑制剂导致机体免疫力下降,对肿瘤的监视和抑制作用减弱,甚至造成对肿瘤细胞“免疫耐受”,直接导致肿瘤复

发。因此,如何降低免疫抑制剂用量或调整免疫抑制剂种类,在预防发生排斥反应的同时,减轻机体对肿瘤的免疫逃避甚至耐受,是提高肝癌肝移植患者存活率的重要问题。

传统的肝癌肝移植术后免疫抑制方案是以钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)药物为基础的三联方案:他克莫司(FK506)或环孢素(CSA)+骁悉(MMF)+激素三联用药。随着对肝癌肝移植术后复发机制研究的不断深入,免疫抑制剂应用策略也发生了改变,主要包括:①降低 CNIs 药物剂量。②早期激素撤离方案与无激素方案。有研究表明,早期撤离激素对预防移植肝肿瘤复发有显著作用,相比于移植术后激素维持方案,肿瘤复发率可明显降低^[11]。但目前尚无大规模研究或循证医学结论,亦无统一的具体方案。部分移植中心报道应用单克隆抗体(单抗)完全替代激素的无激素免疫抑制方案,但是对抑制术后肿瘤复发尚无确切结论。③西罗莫司(SRL)替代治疗。虽然西罗莫司免疫抑制强度并无优势,但是它具有抗肿瘤新生血管形成的作用,国外已经开始用其来替代或减少 CNIs 药物^[12-13]。2010 年 Toso 等^[14]对器官分享联合网络(UNOS)登记的 2 491 例 HCC 肝移植患者及 12 167 例良性肝病肝移植患者进行对比分析,结果显示在免疫抑制剂应用方面,只有抗 CD25 单抗的诱导治疗和以西罗莫司为基础的免疫维持抑制是肝癌肝移植术后存活率提高的相关因素。

天津市第一中心医院对肝癌肝移植采取的措施主要有:①严格把握肝癌肝移植适应证;②通过 Immunknow 法监测评估个体免疫功能强弱,从而调整免疫抑制药物的剂量,减少肿瘤的复发;③部分患者采用术后无激素方案,即术中使用巴利昔单抗 20 ng + 甲泼尼龙 500 mg 诱导,术后给予低剂量他克莫司维持,并在术后第 4~6 日给予第 2 剂巴利昔单抗;④对复发风险较高的患者,他克莫司转换为西罗莫司。

4 再次肝移植术后或并发感染的免疫抑制方案

再次肝移植术后是一个免疫动态过程,鉴于个体差异和免疫系统的复杂性,不可能采用统一的免疫抑制模式,应选择恰当的药物组合,维持适度的免疫抑制状态^[15-16]。回顾性分析本中心 99 例再次肝移植患者的临床资料,根据所使用的免疫抑制方案可以分为:①环孢霉素 A(CSA)+硫唑嘌呤(Aza)+泼尼松(Pred)三联免疫抑制方案;②他克莫司(FK506)+骁悉(MMF)+泼尼松免疫抑制方

案; ③ 抗白细胞介素-2 受体 (IL-2R) 抗体 + 他克莫司 + 骁悉 + 甲泼尼龙四联免疫抑制方案; ④ 无激素免疫抑制方案; ⑤ 改变再次肝移植患者他克莫司服药次数的免疫抑制方案。结果显示, 99 例再次肝移植患者术后 3 个月急性排斥反应发生率: 方案①为早期 2 例移植患者中 1 例 (50.0%) 发生急性排斥反应; 方案② 37 例患者中 4 例 (10.8%) 发生急性排斥反应; 方案③ 50 例患者中 5 例 (10.0%) 发生急性排斥反应; 方案④ 9 例患者中 1 例 (11.1%) 发生急性排斥反应; 方案⑤ 1 例患者未发生急性排斥反应。所有发生急性排斥反应的病例经加大他克莫司用量或甲泼尼龙冲击治疗后症状均缓解^[17]。

对天津市第一中心医院 400 例成人原位肝移植术后患者感染相关危险因素的分析结果显示: 成人原位肝移植术后早期感染的发生率为 30.3% (121/400 例); 细菌感染占 62.0% (75 例), 其次为真菌感染 20.7% (25 例), 病毒感染 12.4% (15 例) 和其他 5.0% (6 例)。常见感染部位依次为肺部感染 63 例 (52.1%)、胆道感染 23 例 (19.0%)、腹腔感染 22 例 (18.2%)、导管相关性脓毒症 13 例 (10.7%)。Logistic 回归分析发现, 急性肾功能衰竭、早期移植肝功能恢复延迟、急性肺损伤、腹腔出血、肺水肿、既往有糖尿病史或术后新发糖尿病、Child-Pugh 评分 > 10 分、年龄 > 60 岁 8 项为成人原位肝移植术后早期感染的高危因素。根据本中心的经验, 我们认为, 对于此类患者应加强免疫抑制剂浓度检测, 使用 Immunknow 法监测能较为准确地评估个体免疫功能强弱, 及时调整剂量, 改联合用药为单一用药; 并根据患者免疫力和病原微生物监测情况, 调整 CNIs 或西罗莫司用量, 在感染严重的情况下, 可以考虑撤除^[18-19]。

5 肾功能损害时的免疫抑制方案

肝硬化患者中急性肾功能损害的发生率约为 20%, 而由于无肝期造成的损害及免疫抑制剂 CNIs 的肾毒性作用, 导致肾功能损害进一步加剧^[20]。对此类患者需要减少甚至替换 CNIs 用药。而肾功能损害如果继续进展, 则需要将 CNIs 转换为西罗莫司。本中心的经验为在转换过程中, 两种药物应该有重叠的时间, 直到西罗莫司达到稳定治疗剂量, 再完全停用 CNIs。尽管有研究结果显示, CNIs 转换为西罗莫司后并不能改善受损的肾功能, 而根据本中心经验, 60 例西罗莫司转换治疗的肝移植患者维持药物浓度在 5 ~ 15 $\mu\text{g/L}$, 结果发现 31 例肾功能异常的肝移植患者转换治疗后肌酐 (Cr) 及尿素氮

(BUN) 均明显好转 (均 $P < 0.05$)^[21]。

6 自发性可控性耐受 (SOT) 与免疫抑制剂的减量、撤除

肝移植术后长期免疫抑制存在神经毒性、代谢紊乱、机会性感染以及肿瘤复发等风险, 因此, 逐渐停用免疫抑制剂、实现 SOT 是免疫抑制策略的最高目标。与其他移植器官相比, 移植肝需要的免疫抑制强度较弱, 因此更容易实现免疫耐受。在肝移植术后相对稳定的患者, 有计划地撤除免疫抑制剂可有 20% 的患者实现 SOT, 在儿童肝移植患者中该比例更高。目前面临的问题是如何诱导稳定而持久的免疫耐受, 以及如何确定已形成的免疫耐受。实现 SOT 主要通过两个途径: 一是患者偶然达到 SOT, 完全停用免疫抑制剂; 二是通过有计划、有目的的诱导治疗, 或输注供者造血细胞, 以致撤除或停用免疫抑制剂, 这将不可避免地增加排斥反应的风险^[22-23]。因为肝功能及免疫抑制剂浓度监测等常规手段并不能敏感地反映移植肝实质损害, 因此 Banff 移植肝病理协作组提出, 应重新重视移植肝病理活检, 因为活检有助于: ① 在撤除或减少免疫抑制剂之前, 准确评估移植肝的潜在损害; ② 在免疫抑制剂撤除期间, 出现肝功能异常时, 准确鉴别排斥反应; ③ 合理减少免疫抑制剂用量, 以致达到操控性免疫耐受^[24-25]。

本中心目前有 3 例移植术后长期存活患者已经完全停用了免疫抑制剂, 但是仍属于个别案例, 尚不能作为停药的参考。

7 展望

肝移植术后免疫抑制策略, 一方面依赖于新型、不良反应更低的免疫抑制剂不断研发, 另一方面则需要更为精确的基因组学、遗传药理学及药代动力学等方法监测移植肝的损害, 寻找准确评估免疫抑制剂效用和毒性的特异性免疫监测方法, 最终实现免疫抑制剂的逐步撤除或停用, 避免免疫抑制剂不良反应, 提高患者长期生存率。

参考文献

- [1] Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome [J]. *Hepatology*, 1998, 28 (3): 638-645.
- [2] Demetris AJ, Ruppert K, Dvorchik I, et al. Real-time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema [J]. *Transplantation*, 2002, 74 (9): 1290-1296.
- [3] Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients [J]. *Transplantation*, 1997, 63 (2): 243-249.
- [4] Ramos HC, Reyes J, Abu-Elmagd K, et al. Weaning of immunosuppression in long-term liver transplant recipients [J].

- Transplantation, 1995, 59 (2): 212-217.
- [5] Demetris A, Adams D, Bellamy C, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel [J]. Hepatology, 2000, 31 (3): 792-799.
- [6] Neil DA, Hubscher SG. Delay in diagnosis: a factor in the poor outcome of late acute rejection of liver allografts [J]. Transplant Proc, 2001, 33 (1-2): 1525-1526.
- [7] 于立新, 刘懿禾, 沈中阳, 等. 重组人生长激素对肝移植术后早期营养状态及免疫功能影响的前瞻性研究[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19 (7): 390-393.
- [8] 于立新, 康美尼, 刘懿禾, 等. 肠内免疫营养对肝移植患者术后早期营养状态和免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (3): 183-185.
- [9] Irish WD, Arcona S, Bowers D, et al. Cyclosporine versus tacrolimus treated liver transplant recipients with chronic hepatitis C: outcomes analysis of the UNOS/OPTN database [J]. Am J Transplant, 2011, 11 (8): 1676-1685.
- [10] Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, et al. A randomized, multicenter study comparing steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant recipients with chronic hepatitis C [J]. Liver Transpl, 2011, 17 (12): 1394-1403.
- [11] 吕少诚, 史宪杰, 梁雨荣, 等. 肿瘤复发对肝移植术后长期生存的影响[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1 (3): 152-155.
- [12] Chen ZS, He F, Zeng FJ, et al. Early steroid withdrawal after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13 (39): 5273-5276.
- [13] Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma [J]. Liver Transpl, 2004, 10 (10): 1301-1311.
- [14] Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2010, 51 (4): 1237-1243.
- [15] Zhou J, Wang Z, Wu ZQ, et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria [J]. Transplant Proc, 2008, 40 (10): 3548-3553.
- [16] 刘树人, 罗显荣, 陈小平等. 调整免疫抑制剂对肝移植感染预后的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21 (2): 85-88.
- [17] 张雅敏, 蔡金贞, 朱志军, 等. 再次肝移植的免疫抑制方案应用[J]. 广东医学, 2006, 27 (7): 1085-1087.
- [18] 王峪, 刘懿禾, 郑卫萍, 等. 成人原位肝移植术后早期感染相关危险因素分析[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (7): 406-408.
- [19] 王峪, 刘懿禾. 肝移植术后急性肺损伤的研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (11): 700-702.
- [20] 高思楠, 马宁, 刘蕾, 等. 肝移植术后早期急性肾功能衰竭的危险因素分析[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1 (4): 216-220.
- [21] 张弋, 王晓杰, 沈中阳. 276 例次肝移植患者西罗莫司血药浓度监测及临床应用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 31 (24): 2041-2044.
- [22] Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Weppler D, et al. The role of donor bone marrow infusions in withdrawal of immunosuppression in adult liver allotransplantation [J]. Am J Transplant, 2005, 5 (3): 608-613.
- [23] Tisone G, Orlando G, Cardillo A, et al. Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence [J]. J Hepatol, 2006, 44 (4): 702-709.
- [24] Assy N, Adams PC, Myers P, et al. Randomized controlled trial of total immunosuppression withdrawal in liver transplant recipients: role of ursodeoxycholic acid [J]. Transplantation, 2007, 83 (12): 1571-1576.
- [25] Banff Working Group on Liver Allograft Pathology. Importance of liver biopsy findings in immunosuppression management: biopsy monitoring and working criteria for patients with operational tolerance [J]. Liver Transpl, 2012, 18 (10): 1154-1170.

(收稿日期: 2014-04-04)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中华危重病急救医学》再次荣获“RCCSE 中国权威学术期刊(A+)”

《中国中西医结合急救杂志》再次荣获“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”

《中国学术期刊评价研究报告》由武汉大学中国科学评价研究中心发布。武汉大学中国科学评价研究中心是中国高等院校中第一个综合性的科学评价中心,是集科研、人才培养和评价咨询服务于一体的多功能中介性实体机构。中心由武汉大学信息管理学院、教育科学学院、图书馆、计算机中心、图书情报研究所、数学与统计学院等单位有关学科的研究人员组建而成,是一个文理交叉的跨学科重点研究基地。

《中国核心期刊评价研究报告》采用定量评价与定性分析相结合的方法,按照科学、合理的多指标评价体系,对 6448 种中国学术期刊进行了分析评价,得出 65 个学科的学术期刊排行榜。

《中国学术期刊排行榜》是对我国所有学术期刊质量、水平和学术影响力的全面、系统的评价,对选刊投稿、期刊订购、学术评价、科研管理、人事管理等都有着非常重要的应用价值和实际指导作用。

第三届中国学术期刊评价既按照各期刊的指标综合得分排名,又按照排序将期刊分为 A+、A、A-、B+、B、C 6 个等级,以增加评价结果表示的合理性和充分性。本次共有 6448 种中文学术期刊参与评价,经过综合评价后得到期刊相应的等级,在分学科评价中共计 1939 种学术期刊进入核心期刊区,其中权威期刊(A+) 327 种,核心期刊(A) 964 种,扩展核心期刊(A-) 648 种,准核心期刊(B+) 1298 种,一般期刊(B) 1922 种,较差期刊(C) 1289 种。

《中华危重病急救医学》(原刊名《中国危重病急救医学》)和《中国中西医结合急救杂志》在第三届“中国学术期刊评价”中被再次分别评为“RCCSE 中国权威学术期刊”和“RCCSE 中国核心学术期刊”,这是两种期刊第三次蝉联该等级的荣誉。