

巴利昔单抗联合小剂量抗人 T 细胞兔免疫球蛋白诱导在肾移植中的应用效果分析

林芬望, 于立新, 周敏捷, 夏仁飞, 刘如敏, 叶俊生

基金项目: 广东省自然科学基金项目(编号:2016A030313566)

作者单位: 510515 广州, 南方医科大学南方医院器官移植科

作者简介: 林芬望(1994-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 肾脏移植及移植排斥反应。E-mail: fw.l@foxmail.com

通讯作者: 叶俊生(1980-), 男, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肾脏移植及移植排斥反应。E-mail: yejunsh@126.com



叶俊生, 南方医科大学南方医院器官移植科副主任医师, 硕士研究生导师, 美国 Northwestern University 器官移植中心博士后。从事肾脏移植手术及围手术期与远期随访管理工作, 擅长高危肾移植患者肾移植手术及围手术期管理, 对肾移植术后的近远期并发症处理有丰富的临床经验。专注研究肾移植术后排斥反应与慢性移植肾病的发病及预防机制。现任中国医疗保健国际交流促进会肾移植分会委员, 中国医师协会器官移植分会青年委员, 中国医师协会器官移植分会移植免疫专业委员会委员, 中国医师协会器官移植分会移植病理专业委员会委员, 中国医师协会器官移植分会器官捐献专业委员会委员。主持国家自然科学基金

项目 1 项, 省级科研基金项目 3 项。

[摘要] **目的** 分析在肾移植免疫诱导治疗中联合使用巴利昔单抗和小剂量抗人 T 细胞兔免疫球蛋白(ATG-F)的安全性和有效性。**方法** 回顾分析 2014-01-01 ~ 2014-12-31 在该院首次行同种异体肾移植术受者的临床资料以联合使用巴利昔单抗和 ATG-F 免疫诱导治疗的受者作为观察组, 其对侧供肾受者且接受 ATG-F 单诱导者作为对照组, 两组均采用他克莫司(FK-506) + 霉酚酸酯 + 美卓乐三联维持治疗, 共 14 对患者入组观察。对比两组患者术后 1 年内移植肾功能延迟恢复(DGF)、急性排斥反应(AR)、肺部感染和继发性糖尿病的发生率, 以及肾功能、血 FK-506 谷浓度的差异。**结果** 两组术后 1 年内均无移植肾失功及死亡患者。观察组和对照组的 AR 的发生率分别为 14.29% (2/14)、7.14% (1/14), DGF 的发生率分别为 14.29% (2/14)、14.29% (2/14), 观察组未出现继发性糖尿病, 对照组出现 1 例, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组术后 1 年内肺部感染的发生率为 14.29% (2/14), 对照组为 21.43% (3/14), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组 FK-506 谷浓度在术后第 3 个月、6 个月、9 个月显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 巴利昔单抗联合 ATG-F 的免疫诱导方案能有效预防肾移植术后排斥反应, 不增加感染性并发症的发生率, 同时可减少早期肾移植患者体内钙调神经蛋白抑制剂(CNIs)类药物的暴露量。

[关键词] 肾移植; 巴利昔单抗; 抗人 T 细胞兔免疫球蛋白; 他克莫司; 排斥

[中图分类号] R 699.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)10-1053-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.10.03

Application of basiliximab combined with ATG-Fresenius as induction therapy in renal transplant patients

LIN Fen-wang, YU Li-xin, ZHOU Min-jie, et al. Department of Organ Transplantation, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of basiliximab combined with anti-T-lymphocyte globulin-Fresenius(ATG-F) as immunity induction of renal transplantation. **Methods** The clinical data of the patients who received the first kidney transplantation in Nanfang Hospital from January 1, 2014 to December 31, 2014 were retrospectively analyzed. The recipients receiving basiliximab combined with ATG-F induction were included as the observation group, and the recipients of contralateral donor kidney receiving single ATG-F induction were includ-

ed as the control group. Fourteen pairs of the patients were included in the two groups and all the patients underwent the triple maintenance therapy of immunosuppression(tacrolimus + mycophenolate mofetil + Medral) . The differences in the incidence rates of delayed renal function recovery(DGF) , acute rejection(AR) , pulmonary infection and secondary diabetes , renal function and the trough value of tacrolimus(FK-506) in blood within 1 year after kidney transplantation were compared between the two groups. **Results** There were no graft loss and death cases in both groups during the first year after renal transplantation. The incidence rates of AR and DGF in the observation group and the control group were [14. 29% (2/14) vs 7. 14% (1/14)] and [14. 29% (2/14) vs 14. 29% (2/14)] respectively. There were no secondary diabetes in the observation group and 1 case in the control group , with no significant difference between the two groups($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of pulmonary infection within 1 year after kidney transplantation between the observation group (14. 29%) and the control group (21. 43%) ($P>0.05$). The trough value of FK-506 in the observation group was significantly lower than that in the control group on the 3rd , 6th and 9th month after operation ($P<0.05$). **Conclusion** Basiliximab combined with ATG-F induction can effectively prevent rejection after renal transplation without increasing the incidence of infectious complications , and reduce the exposure of calcineurin inhibitors(CNIs) drugs in early renal transpation patients.

[**Key words**] Kidney transplantation; Basiliximab; Anti-T-lymphocyte globulin-Fresenius(ATG-F) ; Tacrolimus; Rejection

以钙调神经蛋白抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs) 为基础的免疫抑制方案是肾移植临床上最为成熟的方案,其有效性得到广泛认可^[1],虽其对肾小球滤过率的影响远小于环孢素 A^[2],但 CNIs 类药物的肾毒性仍是临床医师无法回避的难题^[3]。肾移植术前给予抗 T 淋巴细胞球蛋白、抗 CD25 单克隆抗体等生物制剂进行诱导治疗,能够有效预防排斥反应^[4~6],从而延迟 CNIs 类药物使用时间并减少用量。本中心在多器官联合移植患者中采用巴利昔单抗联合抗人 T 细胞兔免疫球蛋白(ATG-F) 诱导治疗,发现其抗排斥效果良好^[7]。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析 2014-01-01 ~ 2014-12-31 在我院行同种异体肾移植术受者的临床资料,以联

合使用巴利昔单抗和 ATG-F 免疫诱导治疗的受者作为观察组,以接受对侧供肾的受者作为对照组。供受者 ABO 血型及 Rh 血型相配。纳入标准:(1) 年龄 18 ~ 65 岁;(2) 首次接受同种异体肾移植的受者。排除标准:(1) 联合器官移植患者;(2) 高致敏受者[群体反应性抗体(PRA) > 1%];(3) 再次肾移植患者;(4) 儿童供肾肾移植。供者一般情况:共有 14 例供者的双侧供肾纳入本组研究。受者肾功能衰竭的原发病分布,以及受者的性别、年龄、体重、术前肌酐(CR)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、静脉血糖(GLU)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、血红蛋白(HGB) 等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[$n, (\bar{x} \pm s), M(Q1, Q3)$]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	体重 (kg)	原发病			CR ($\mu\text{mol/L}$)	TC (mmol/L)
		男	女			慢性肾小球肾炎	糖尿病肾病	其他		
观察组	14	10	4	39. 36 $\pm$ 12. 87	60. 94 $\pm$ 11. 68	12	1	1	979. 57 $\pm$ 292. 87	4. 42 $\pm$ 1. 22
对照组	14	9	5	37. 36 $\pm$ 10. 43	59. 86 $\pm$ 10. 17	13	0	1	935. 93 $\pm$ 210. 89	4. 24 $\pm$ 1. 05
$t/Z/\chi^2$	—	—	—	—0. 452	—0. 259	—	1. 426	—	—0. 452	—0. 263
P	—	1. 000	—	0. 655	0. 798	—	0. 490	—	0. 655	0. 798

组 别	例数	TG(mmol/L)	GLU(mmol/L)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	LYM($\times 10^9/\text{L}$)	NEU($\times 10^9/\text{L}$)	HGB(g/L)
观察组	14	1. 47 $\pm$ 0. 69	4. 65(4. 40, 5. 71)	6. 87(5. 66, 7. 93)	1. 73 $\pm$ 0. 47	4. 42(3. 56, 5. 14)	111. 50 $\pm$ 24. 35
对照组	14	1. 56 $\pm$ 0. 75	5. 27(5. 00, 5. 90)	7. 38(6. 37, 8. 94)	1. 65 $\pm$ 0. 56	4. 98(3. 35, 5. 14)	119. 71 $\pm$ 20. 81
$t/Z/\chi^2$	—	0. 216	—0. 959	—1. 011	—0. 370	—0. 574	0. 960
P	—	0. 833	0. 337	0. 312	0. 715	0. 566	0. 346

1.2 方法

1.2.1 观察组免疫诱导方案 首剂巴利昔单抗(20 mg) 于术中静滴,第二剂巴利昔单抗(20 mg) 于术后第 4 天

静滴; ATG-F 共 3 剂, 分别于术后第 1 天、第 2 天、第 3 天输注 100 mg。

1.2.2 对照组免疫诱导方案 仅用 ATG-F 免疫诱

导,100 mg · d⁻¹,疗程 5 ~ 7 d,总量为 10 mg · kg⁻¹。

1.2.3 基础免疫抑制方案与预防感染方案 两组均使用他克莫司胶囊 + 霉酚酸酯(MMF) + 甲泼尼龙维持免疫抑制;术后 1 个月开始口服复方磺胺甲噁唑 0.96 g,1 次/d,更昔洛韦 0.5 g,3 次/d 预防感染,疗程 3 个月。

1.3 观察指标 定期监测患者肾移植术后 1 年内的 CR、TC、TG、WBC、NEU、LYM、HGB 以及他克莫司血药浓度。监测术后 1 年内不良反应事件[急性排斥反应(AR)、移植肾功能延迟恢复(DGF)、肺部感染]的发生例数。

1.4 诊断标准 AR:根据临床症状及实验室检查指标,多普勒超声检查和移植肾穿刺活检结果来判断,观察术后 12 个月内的发生情况,病理分级采用 Banff 13 标准。DGF:采用 Boom 标准^[8],即肾移植术后第 1 周 CR 水平升高、无变化,或连续 3 d CR 下降每天 <10%,除外 AR。

1.5 统计学方法 应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 M(Q1,Q3)表示,采用 Man-Whitney U 检验。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

表 2 两组患者术后 FK-506 谷浓度比较 [$\bar{x} \pm s$],ng · ml⁻¹]

组 别	例数	7 d	14 d	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
观察组	14	12.61 ± 4.49	10.61 ± 4.67	10.79 ± 2.04	9.58 ± 2.44	7.61 ± 1.95	7.86 ± 2.23	7.74 ± 2.05
对照组	14	12.62 ± 5.10	13.66 ± 3.99	10.92 ± 1.98	12.29 ± 4.09	10.81 ± 2.74	10.50 ± 3.57	9.30 ± 3.71
<i>t</i>	—	0.006	1.858	0.171	2.129	3.560	2.347	1.377
<i>P</i>	—	0.996	0.075	0.866	0.043	0.002	0.027	0.169

3 讨论

3.1 诱导治疗是指在肾移植术前或术中开始采用抗淋巴细胞球蛋白等生物制剂,达到移植后早期清除淋巴细胞,或者阻断 T 细胞以及其他免疫细胞活化的效果,从而预防排斥反应。除此之外,诱导治疗还能减少或者推迟肾移植术后 CNIs 类药物的使用剂量和时间。特别是在发生 DGF 的患者中,如出现 CNIs 药物过量引起的血管收缩^[9],会延缓移植肾功能的恢复。因此,肾移植围手术期给予诱导治疗的优越性已经被移植医师广泛接受。

3.2 以抗胸腺淋巴细胞球蛋白(ATG)为代表的多克隆抗体是最早开始使用的免疫诱导制剂。由于免疫系统的复杂性,多克隆抗体能够提供比较广谱的

2 结果

2.1 两种诱导方案有效性与安全性比较 两组术后 1 年内均无移植肾失功及死亡患者。观察组出现 AR 2 例(14.29%),分别发生于术后第 5 天和第 10 天;对照组发生 AR 1 例(7.14%),发生于术后第 9 天;应用甲强龙冲击治疗后均成功逆转,两组 AR 发生率比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。观察组和对照组各发生 DGF 2 例(14.29%),两组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。在移植后 1 年内,观察组出现肺部感染 2 例(14.29%),对照组出现 3 例(21.43%),均成功治愈,但两组肺部感染的发生率比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。观察组术后 1 年内未出现继发性糖尿病,对照组出现 1 例,两组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。两组患者术后各监测时间点的 CR、WBC、HGB 差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 两组患者术后 FK-506 谷浓度比较 在接受肾移植术后第 7 天、14 天、1 个月、3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月,观察组他克莫司(FK-506)血药浓度均低于对照组。观察组 FK-506 血药浓度在术后第 3 个月、6 个月、9 个月分别为(9.58 ± 2.44)ng · ml⁻¹、(7.61 ± 1.95)ng · ml⁻¹和(7.86 ± 2.23)ng · ml⁻¹,低于对照组的(12.29 ± 4.09)ng · ml⁻¹、(10.81 ± 2.74)ng · ml⁻¹和(10.50 ± 3.57)ng · ml⁻¹,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

抗体特异性,因此能获得更良好的诱导效果。肾移植术后给予 7 ~ 10 d 的 ATG 治疗成为大多数移植中心肾移植术后的标准诱导方案,至今仍广泛应用^[10]。然而,ATG 诱导治疗也有非常显著的毒副作用:40% ~ 60% 的患者会出现发热、寒战、白细胞减少、血小板减少等反应,严重者可能被迫减少甚至中断治疗。此外,ATG 诱导治疗还增加巨细胞病毒(CMV)感染、移植后淋巴增殖样疾病等并发症^[11]。因此,新一代的仅针对活化 T 细胞的单克隆抗体如抗 CD25 单抗,包括巴利昔单抗和达利珠单抗,被认为能够有效预防排斥反应,同时也能避免多克隆抗体导致的毒副作用。研究^[12]显示,抗 CD25 单抗与其他 T 细胞清除剂相比,能获得相同的预防排斥效果,但是其

CMV 感染等并发症明显减少。最近一项随机对照多中心的研究^[13]显示,在免疫低风险患者中,抗 CD25 单抗与多克隆抗体在预防排斥反应作用方面效果相当。但是,也有研究^[14]发现,在有排斥反应和 DGF 高风险患者中,采用抗 CD25 单抗诱导治疗,术后排斥反应的发生率较多克隆抗体诱导治疗增加一倍,提示在部分 DGF 高风险或免疫高风险患者中,抗 CD25 单抗预防排斥反应效果不及多克隆抗体。

3.3 本研究在肾移植患者中采用巴利昔单抗联合小剂量 ATG-F 的双诱导方案,目的就是为了保证预防排斥反应效果的同时减少多克隆抗体的毒副作用。结果发现,巴利昔单抗联合小剂量 ATG-F 诱导治疗,能够有效预防排斥反应,与本中心常规 ATG-F 诱导方案相比,其术后排斥反应发生率差异无统计学意义。同时,两组在术后 DGF、感染、代谢性并发症方面差异无统计学意义。可见,巴利昔单抗联合小剂量 ATG-F 诱导治疗在安全性和有效性方面与传统单用 ATG-F 诱导治疗相当。本研究还发现,观察组患者在术后 1 年内,其体内他克莫司谷浓度显著低于对照组。国外有研究显示,当采用达利珠单抗单诱导治疗时,如维持 1 年内他克莫司血药浓度 8~9 ng/ml,其 1 年内的排斥反应发生率为 5.1%^[15],而同样采用 ATG 或者达利珠单抗单诱导,维持 1 年内他克莫司血药浓度 6~7 ng/ml,其 1 年内的排斥反应发生率升高到 17%^[16]。本研究中对照组术后 1 年内他克莫司谷浓度维持在 9~11 ng/ml,而在观察组中,1 年内他克莫司谷浓度维持在 6~8 ng/ml,排斥反应发生率并未升高。可见巴利昔单抗联合小剂量 ATG-F 诱导治疗可以在不增加排斥反应发生的基础上,显著减少术后 1 年内患者的 CNIs 暴露量。鉴于 CNIs 肾毒性对移植肾远期存活的确切负面影响,尽管我们目前尚无该组病例长期存活的数据,但我们有理由推测双诱导方案有益于改善移植肾长期存活。

综上所述,巴利昔单抗联合小剂量 ATG-F 诱导治疗能有效预防排斥反应,且不增加感染等并发症的发生率,同时能减少患者术后 1 年内 CNIs 类药物的暴露量。尽管本研究属于回顾性分析,样本量偏少,观察时间较短,但仍可以为进一步对巴利昔单抗联合小剂量 ATG-F 诱导治疗的效果进行前瞻性研究提供依据。

参考文献

1 Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney[J]. Am J Transplant, 2015, 15 Suppl 2:1-34.

- 2 蒙海强,王 玲.新型免疫抑制剂治疗小儿肾病综合征的研究进展[J].中国临床新医学,2009,2(5):488-491.
- 3 Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B, et al. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Am J Transplant, 2016, 16(7):2117-2138.
- 4 Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (1):CD003897.
- 5 Tian JH, Wang X, Yang KH, et al. Induction with and without anti-thymocyte globulin combined with cyclosporine/tacrolimus-based immunosuppression in renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Transplant Proc, 2009, 41(9):3671-3676.
- 6 Willoughby LM, Schnitzler MA, Brennan DC, et al. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons[J]. Transplantation, 2009, 87(10):1520-1529.
- 7 于立新,叶俊生,邓文锋,等.腹部多器官联合移植的围手术期处理[J].第一军医大学学报,2005,25(2):165-167.
- 8 Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival[J]. Kidney Int, 2000, 58(2):859-866.
- 9 Böger CA, Rümmele P, Mihatsch MJ, et al. Reverse diastolic intrarenal flow due to calcineurin inhibitor(CNI) toxicity[J]. Am J Transplant, 2006, 6(8):1963-1967.
- 10 Szczec LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group[J]. Ann Intern Med, 1998, 128(10):817-826.
- 11 Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report[J]. Am J Transplant, 2004, 4(2):222-230.
- 12 Mourad G, Rostaing L, Legendre C, et al. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids[J]. Transplantation, 2004, 78(4):584-590.
- 13 Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (1):CD003897.
- 14 Mariat C, Afiani A, Alamartine E, et al. A pilot study comparing basiliximab and anti-thymocyte globulin as induction therapy in sensitized renal allograft recipients[J]. Transplant Proc, 2001, 33(7-8):3192-3193.
- 15 Ciancio G, Burke GW, Suzart K, et al. Daclizumab induction, tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids as an immunosuppression regimen for primary kidney transplant recipients[J]. Transplantation, 2002, 73(7):1100-1106.
- 16 Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: Early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring[J]. Transplantation, 2005, 80(4):457-465.

[收稿日期 2019-07-15][本文编辑 吕文娟 余 军]