

他克莫司在肝肾联合移植患者与单纯肝移植及单纯肾移植患者之间代谢的差异

鲁燕侠 邹德勇 王新 严莲珍

100039 北京, 武警总医院药剂科(鲁燕侠、严莲珍), 检验科(邹德勇), 计算机管理中心(王新)

通讯作者: 严莲珍, Email: wujingylz@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.020

【摘要】目的 探讨他克莫司在不同器官移植受者间的代谢差异。**方法** 采用回顾性研究方法, 选择武警总医院器官移植中心 2002 年 1 月至 2012 年 8 月收治的器官移植患者 30 例, 分为肝肾联合移植(SLK)组、单纯肝移植组和单纯肾移植组, 每组 10 例。SLK 组与单纯肝移植组两组给药方案相同, 术中均给予甲泼尼龙注射液, 术后采用他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 泼尼松三联免疫抑制治疗方案。术后第 1 天给予他克莫司, 初始剂量 $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次服用, 术后第 3 天开始检测他克莫司全血谷浓度; 单纯肾移植组术后 2~4 d 给予他克莫司, 初始剂量为 $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次服用, 服药 3 d 后开始监测他克莫司全血谷浓度。比较 3 组移植术后 1 个月内他克莫司的服药剂量和全血谷浓度。**结果** 术后 1 个月 SLK 组口服他克莫司剂量($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$: 74.78 ± 32.65 比 80.62 ± 24.02 、 85.58 ± 16.78)及血药浓度监测值($\mu\text{g/L}$: 6.64 ± 2.73 比 7.50 ± 3.08 、 7.46 ± 3.20)均低于单纯肝移植组和单纯肾移植组, 但组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** SLK 中移植肝对于移植肾的保护作用可能与术后时间有关。术后 1 个月内移植肝对于移植肾未显示出保护作用。

【关键词】 他克莫司; 肝移植; 肾移植; 肝肾联合移植; 代谢差异

基金项目: 武警总医院科研项目(WZ2012054)

Metabolic differences of tacrolimus between patients with combined liver and kidney transplantation and patients with single liver or single kidney transplantation Lu Yanxia, Zou Deyong, Wang Xin, Yan Lianzhen

Department of Pharmacy, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China (Lu YX, Yan LZ); Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China (Zou DY); Computer Management Center, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China (Wang X)

Corresponding author: Yan Lianzhen, Email: wujingylz@126.com

【Abstract】Objective To investigate the metabolic differences of Tacrolimus in different transplant recipients. **Methods** A retrospective study was conducted, 30 patients of the organ transplant admitted to organ transplantation center of General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces from January 2002 to August 2012 were enrolled, and they were divided into combined liver and kidney transplant (SLK) group, single liver transplant group and single renal transplant group, 10 cases in each group. The SLK group and the simple liver transplantation group were given the same drug regimen, methylprednisolone injection was given during operation, and tacrolimus + mycophenolate mofetil + prednisone triple immunosuppressive therapy was taken after operation, on the first day after operation, the initial dose of tacrolimus was given $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ divided into 2 times taken orally, and on the third day after operation, the concentration of tacrolimus was detected; after operation group for 2 – 4 days, single renal transplantation group was given tacrolimus the initial dose of tacrolimus $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ was divided into 2 parts for twice oral administration, after 2 – 3 days of the above treatment, monitoring the concentration of tacrolimus began. One month after transplantation, the metabolic differences of tacrolimus among the three groups were compared. **Results** One month after operation, the oral tacrolimus doses ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$: 74.78 ± 32.65 vs. 80.62 ± 24.02 , 85.58 ± 16.78) and the monitored blood drug concentration ($\mu\text{g/L}$: 6.64 ± 2.73 vs. 7.50 ± 3.08 , 7.46 ± 3.20) in SLK group were lower than either the single liver transplantation group or single renal transplantation group, but the comparisons among the three groups, there were no statistically significant differences (all $P > 0.05$). **Conclusions** In SLK group, the protective effect of transplanted liver on transplanted kidney may be related to the length of postoperative time. Liver transplantation performed within post-operative one month has no protective effect on the transplanted kidney.

【Key words】 Tacrolimus; Liver transplantation; Renal transplantation; Combined liver and kidney transplantation; Metabolic difference

Fund program: Scientific Research Foundation of General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces (WZ2012054)

创造国内首例肝移植最长生存纪录, 组建我国第一支专业移植队伍, 建成亚洲规模最大的器官移

植中心——东方器官移植中心的沈中阳教授指出: 器官移植是 20 世纪医学科学对人类的最大贡献之

一,肝移植与肾移植是实体器官移植的代表,是治疗终末期肝肾疾病的唯一有效选择^[1-2]。根据 2016 年器官移植学术年会的消息,目前全球累计有 100 多万人接受了各种类型的器官移植,中国的器官移植手术累计成功开展 11 万例,成为世界器官移植第二大国。随着新型免疫抑制剂的不断问世^[3],肝、肾移植技术已逐步成熟。目前我国肾移植术后 1、3 和 5 年存活率分别为 94%、84% 和 76%;肝移植术后 1 年生存率为 80%~90%,5 年生存率达到 70%~80%,接近发达国家水平。继肝、肾等大器官移植成为常规治疗手段后,两个以上器官功能衰竭已不再是器官移植的绝对禁忌证,联合器官移植逐步成为挽救多器官功能衰竭患者生命的又一选择。自 1983 年奥地利的 Margreiter 等^[4]报道了世界首例肝肾联合移植(SLK)术以来,目前,SLK 已取得突破性进展^[5],围手术期存活率逐步接近相应单器官移植,但其围手术期病死率却较单器官移植高。

目前,SLK 手术日趋成熟,决定术后生存期的主要是免疫抑制方案的选择。邓永林等^[6]介绍了不同类型肝移植术后免疫抑制应用策略,关于 SLK 术后免疫抑制剂的选择还存在争议。本研究选取武警总医院器官移植中心 2002 年 1 月至 2012 年 8 月完成的 SLK、肝移植及肾移植手术患者各 10 例,比较他克莫司代谢的差异,以期为 SLK 患者免疫抑制剂的合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择:采用回顾性研究方法,将 2002 年 1 月至 2012 年 8 月在武警总医院器官移植中心进行器官移植的 30 例患者分为单纯肝移植组、单纯肾移植组及 SLK 组,每组 10 例。3 组性别、年龄、体质量比较差异均无统计学意义($P < 0.05$;表 1)。患者均为首次接受移植手术,术前没有其他重大基础疾病,术后恢复良好,无严重并发症,手术期间均未服用对他克莫司血药浓度有显著影响的食物或药品,存活时间 6 个月以上。

表 1 3 组临床资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)		体质量(kg)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$
单纯肝移植组	10	9	1	39~59	48.8±7.4	62~95	74.1±7.4
单纯肾移植组	10	7	3	34~58	47.3±8.3	57~75	66.5±5.8
SLK 组	10	9	1	47~60	50.6±8.8	48~115	74.3±20.5

1.2 伦理学:本研究所有治疗均符合赫尔辛基宣言中的伦理学标准,且通过医院医学伦理委员会批准。所有肝移植受者均对手术知情同意。

1.3 给药方案

1.3.1 单纯肝移植组与 SLK 组:两组给药方案相同,术中均给予 500~1000 mg 甲泼尼龙注射液,术后采用他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松三联免疫抑制方案,术后 1 d 开始服药,起初从胃管加入,后逐渐改为口服,他克莫司初始剂量为 $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 于 09:00 与 21:00 分 2 次服用。从术后第 3 天服药前开始监测他克莫司谷浓度,以后根据血药浓度监测值、生化参数及身体状况随时调整他克莫司剂量;给予吗替麦考酚酯 750 mg,每日 2 次,饭后服用;术后 1、2、3、4 d 分别给予甲泼尼龙注射液 80、60、40、20 mg,以后改为口服甲泼尼龙,从 16 mg/d 逐渐递减为 12、8、4 mg/d。

1.3.2 单纯肾移植组:术中给予甲泼尼龙注射液 500 mg,术后第 1 天静脉注射甲泼尼龙注射液 250 mg/d,连续 5~7 d 为 1 个疗程。术后第 1 天开始口服吗替麦考酚酯 1.0~1.5 g/d,分 2 次口服;术后 2~4 d 待血肌酐(SCr)水平正常后开始口服他克莫司 $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次服用。服药 3 d 后开始监测他克莫司谷浓度,根据 SCr 水平、血药浓度监测值调整他克莫司剂量;甲泼尼龙自术后第 2~3 周开始口服,剂量为 24 mg/d,每日递减 4 mg,至 12 mg/d 维持。

1.4 观察指标及方法:于服药后第 2 天晨起空腹服药前 10 min 取外周静脉血 2 mL,置于乙二胺四乙酸(EDTA)管中抗凝,其中 1 mL 用全自动血细胞分析仪及全自动生化分析仪测定生化参数,另外 1 mL 用微粒子酶免疫法(MEIA)测定他克莫司全血谷浓度。操作严格按试剂盒说明书进行,整个研究过程中每批标本的检测均设 5.0、11.0、22.0 $\mu\text{g/L}$ 几个浓度作为质量控制。在应用他克莫司后 3 d 达到稳态时,进行第 1 次测定。第 1 个月内每周测定 2 次,对于谷浓度值波动较大不在理想范围内而需进行剂量调整的患者,随时增加测定次数。每组受试者均收集术后 1 个月内的服药剂量和全血谷浓度。

1.5 统计学处理:使用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 2 结果显示,术后 1 个月 SLK 组他克莫司服药剂量和全血谷浓度水平均低于单纯肝移植组以及单纯肾移植组,但 3 组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 3 组他克莫司服药剂量和全血谷浓度水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	服药剂量 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	全血谷浓度 ($\mu\text{g/L}$)
单纯肝移植组	10	80.62 ± 24.02	7.50 ± 3.08
SLK 组	10	74.78 ± 32.65	6.64 ± 2.73
单纯肾移植组	10	85.58 ± 16.78	7.46 ± 3.20

3 讨论

术后 1 个月 SLK 组患者口服他克莫司剂量及全血谷浓度均低于单纯肝移植组及单纯肾移植组,但 3 组间比较差异均无统计学意义。本研究结果与宋继勇等^[7]的结论有一些出入。不过本研究统计的是术后 1 个月他克莫司服药剂量及全血谷浓度监测值,而文献统计的是术后 6 个月的监测值,文献的结论是 SLK 组免疫抑制剂用量与单纯肝移植组相同,但明显低于单纯肾移植组,未见其排斥反应发生率增加;同时,因免疫抑制剂用量的减少,其围手术期感染发生率亦低于单纯肾移植组,SLK 组移植肝与移植肾间存在一定的免疫保护作用。

文献报道多器官联合移植中器官间存在一定的免疫保护作用^[8-10],但这种保护作用的确切机制尚不十分清楚。通常认为是由于肝脏具有免疫调节作用,可以保护 SLK 患者的移植肾,减少肾脏排斥反应的发生,因此,此类患者免疫抑制剂用量可以低于单纯肾移植者。

但并非所有 SLK 患者的肾脏都能得到免疫保护,仍可能发生急性体液性排斥反应,发生率虽然极低,但部分病例甚至被迫将移植肾切除^[11-12]。美国西北大学的学者回顾性分析了 1998 年 1 月至 2010 年 6 月行 SLK、接受长期随访的 140 例成人患者排斥反应的发生率及种类、移植物功能及移植物和患者的存活情况,结果提示,该中心的 SLK 患者术后肾脏各类排斥反应发生率约为 20%,可导致移植肾功能恶化,提示肝脏可能对同种异体免疫并未产生完全的保护作用^[13]。

因此,我们认为,SLK 患者移植肝对移植肾可能具有免疫保护作用,但保护作用的形成可能与术后时间有关。术后早期 1 个月内移植肝对移植肾似乎没有保护作用,他克莫司剂量间差异无统计学意义。对于术后更长时间内移植肝对于移植肾是否具有保护作用以及什么时候形成保护尚需收集临床病例进一步观察与考证。

综上所述,不同单一器官移植后调动机体免疫反应的时间与力度各不相同,故其免疫抑制剂的应用种类及剂量也有所差异;同时,不同个体间亦存

在差异,多器官联合移植时免疫抑制剂的应用十分复杂,是广大移植工作者今后需要逐步探索的领域。

参考文献

- [1] 《中国中西医结合急救杂志》编辑部. 昔日拼搏进取今日重建辉煌——著名移植学专家沈中阳教授[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (2): 封 2. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2006.02.001.
- [2] 沈中阳. 中国的肝脏移植在希望中艰难前行[J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17 (10): 577-579. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2005.10.001.
- [3] 薛武军. 器官移植免疫抑制治疗策略[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3 (5): 268-271. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.05.002.
- [4] Xue WJ. Strategy of immunosuppressive therapy for organ transplantation [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electron Version), 2015, 3 (5): 268-271. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.05.002.
- [5] Margreiter R, Kramat R, Huber C, et al. Combined liver and kidney transplantation. Lancet. 1984; 1(8385): 1077-1078.
- [6] 姚丹华, 李幼生, 黎介寿. 联合器官移植的研究进展[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2 (6): 332-335. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.06.002.
- [7] Yao DH, Li YS, Li JS. The research progress of combined organ transplantation [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electron Version), 2014, 2 (6): 332-335. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.06.002.
- [8] 邓永林, 沈中阳. 不同类型肝移植术后免疫抑制方案应用策略[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (3): 194-197. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.009.
- [9] Deng YL, Shen ZY. Application strategies of immunosuppression scheme after different types of liver transplantation [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (3): 194-197. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.009.
- [10] 宋继勇, 石炳毅, 杜国盛, 等. 肝肾联合移植患者免疫抑制剂的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14 (53): 9953-9956. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2010.53.018.
- [11] Song JY, Shi BY, Du GS, et al. Application of immunosuppressive agent to patients undergoing combined liver and kidney transplantation [J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2010, 14 (53): 9953-9956. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2010.53.018.
- [12] Barth RN, Campos L, Kukuruga DL, et al. Antibody-mediated rejection of renal allograft in combined liver-kidney transplant [J]. Clin Transplant, 2010, 24 (5): 685-690. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01161.x.
- [13] Rana A, Robles S, Russo MJ, et al. The combined organ effect: protection against rejection? [J]. Ann Surg, 2008, 248 (5): 871-879. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817fc2b8.
- [14] Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Giostra E, et al. Humoral and cellular rejection after combined liver-kidney transplantation in low immunologic risk recipients [J]. Transpl Int, 2009, 22 (2): 242-246. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00775.x.
- [15] Reichman TW, Marino SR, Milner J, et al. Acute humoral rejection in an ABO compatible combined liver-kidney transplant—the kidney is not always protected [J]. Am J Transplant, 2009, 9 (8): 1957-1960. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02714.x.
- [16] Katznelson S, Cecka JM. The liver neither protects the kidney from rejection nor improves kidney graft survival after combined liver and kidney transplantation from the same donor [J]. Transplantation, 1996, 61 (9): 1403-1405. DOI: 10.1097/00006123-199609000-00011.
- [17] 郑卫萍. 肝肾联合移植术后排斥反应的发生率及其影响[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2 (6): 339.
- [18] Zheng Weiping. Incidence of rejection and its impact after kidney and liver transplantation [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electron Version), 2014, 2 (6): 339.

(收稿日期: 2017-02-12)