

文章编号:1672-3384(2005)-03-0045-04

免疫抑制剂在器官移植中的应用

【作者】 王淑民

首都医科大学附属北京同仁医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R979.5;R392.4

【文献标识码】 B

免疫抑制剂在器官移植排斥反应的预防和治疗中有极其重要的作用。1936年 Vorony 开始进行人的同种肾移植,但由于没有认识免疫学的个体特异性、异体排斥作用,病人在48h后死亡。1944年 Medawa 发现了“二次排斥”,认识到器官移植免疫的存在。1954年12月,美国波士顿医生默里成功做了世界上第一例同卵双胞胎之间的肾移植手术,但患者未能长期存活。此后,器官移植作为挽救人类生命的手段日益引起人们的重视,但由于人体自身免疫系统的排斥作用,使异体器官移植技术的应用遇到了极大的困难。自20世纪70年代环孢菌素(cyclosporin, CsA)用于临床以来,临床器官移植取得了巨大成就。近年来,众多高效、低毒免疫抑制剂的开发应用,使器官移植的成功率大大提高,但探求新的、安全有效的免疫抑制剂的工作一直在继续。随着移植免疫学、分子生物学技术和理论的认识和发展,相继发现并研制出许多新制剂,其中一些已进入临床试验及评估阶段。

免疫抑制剂经过了几十年的发展,其家族越来越壮大。第一代免疫抑制剂以皮质激素甲强龙针剂、雷公藤多苷片、硫唑嘌呤(依木兰)、抗淋巴细胞球蛋白即抗淋巴细胞免疫球蛋白(ALG)为代表,主要作用为溶解免疫活性细胞,阻断细胞的分化,其特点为非特异性,为广泛的免疫抑制剂,ALG对骨髓无抑制作用。第二代免疫抑制剂以环孢菌素(环孢素A、山地明、赛斯平等)和他克莫司(tacrolimus, FK506)为代表,主要作用是阻断免疫活性细胞的白细胞介素2(IL-2)的效应环节,其以淋巴细胞为主而具有相对特异性。第三代免疫

抑制剂以西罗莫司(sirolimus, SRL)、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)为代表,主要作用于抗原呈递和分子间的相互作用,与第二代制剂有协同作用。第四代免疫抑制剂以抗IL-2受体单克隆抗体为代表。本文对临床上正在应用及已进入临床试验的免疫抑制剂做一综述。

1 他克莫司

他克莫司是1984年日本藤泽制药公司从放线菌中分离出的23环大环内酯类抗生素,实验命名为FK506,正式命名他克莫司。1989年Starzl等首次将FK506用于肝移植,并取得良好的效果。1999年正式批量上市,商品名为普乐可复(progaf)。其抗菌作用很弱,免疫抑制作用却很强,约为CsA的200倍,它的出现,是器官移植的又一重要进展。FK506进入细胞后先与受体蛋白FKBP12结合为FK506 FKBP 12,此复合物再与钙调磷酸酶高亲和性结合,并抑制其活性,最终抑制IL-2的转录,阻断Ca²⁺依赖性T细胞的活化途径,使T细胞受到抑制^[1],从而发挥强大的免疫抑制作用。美国多中心肝脏和肾脏研究显示^[2],FK506较CsA在肝移植方面有明显优势,可显著降低急性、耐激素、难治性排斥和慢性排斥反应的发生。在肾移植方面,FK506也较CsA更明显降低急性排斥和耐激素急性排斥,移植肾功能丧失等情况较少发生,而不良反应及感染发生率并未增加。FK506与CsA一样,也是高脂溶性药物,一般是口服给药,很少需静脉用药,必要时可经鼻下胃管给药,口服吸收不完全,达峰时间1~4h,易受食物影响,但其治疗窗范围窄(全血浓度10~20μg/L)^[3],应进行血药

浓度监测。用药后 FK506 广泛分布于全身脏器,其药物浓度依次为肺 > 脾 > 心 > 肾 > 胰 > 肝 ≈ 血浆,肺中药物浓度约为血浆的 8 倍,体内代谢完全,代谢物主要从胆汁和粪便排出, < 1% 以原形从尿中排出, $T_{1/2}$ 为 87h。FK506 的主要不良反应是神经毒性、糖耐量降低和肾功能减退,减少剂量后,这些症状多可逐渐缓解^[4]。

2 MMF

MMF 又称麦考酚酸酯,商品名为骁悉 (cellcept),是霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 的吗啉代乙酯 (morpholinoethyl ester of mycophenolic acid)。1995 年通过美国食品与药品监督管理局批准上市,1997 年获准在我国上市。MMF 在体内脱酯化后形成具有免疫抑制活性的代谢物 MPA。MPA 可以高效、选择性、非竞争性、可逆性地抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶 (inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH), 阻断鸟嘌呤核苷酸的从头合成途径,使鸟嘌呤核苷酸耗竭,进而阻断 DNA 的合成,选择性地作用于 T、B 淋巴细胞,抑制其增殖^[5]。1996 年,欧洲、加拿大、澳洲多中心双盲随机临床试验结果^[6]表明:MMF + 泼尼松 + CsA 组与硫唑嘌呤 + 泼尼松 + CsA 组比较,MMF 组使肾移植急性排斥反应发生率降低近 50%,并显著降低肾移植的失败率。MMF 替代硫唑嘌呤与激素联合用药可预防或治疗同种肾、肝及心脏移植排斥反应。受试者都能耐受,未见器官毒性^[7]。MMF 应在移植术前数小时及移植后 72h 内空腹服用,标准剂量是 1g,每日 3 次。口服后 1h 血药浓度达峰值, $T_{1/2}$ 为 12h,生物利用度约为 90%。最常见的不良反应主要有:①消化道不良反应,包括食管炎、胃炎、腹痛、腹泻和消化道出血(这些反应都与 MMF 的用药剂量有关);②引起中性粒细胞减少、血小板减少和贫血;③皮肤疱疹病毒和巨细胞病毒感染增加。

3 SRL

SRL 原称雷帕霉素 (rapamycin, RPM),是 1975 年加拿大 Ayerst 试验室 Vezina 等从太平洋 Ea-

sler 岛土壤样品中分离的吸水链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 所产生的一种亲脂性三烯含氮大环内酯抗生素类免疫抑制药。1989 年, Morris 正式开始把 RPM 作为器官移植抗排斥作用的新型高效免疫抑制剂进行研究,1999 年 10 月在美国首次上市,为口服液剂型。2000 年 3 月 SRL 片剂在英国、德国、丹麦、挪威、瑞典、瑞士等国上市,用于抗成人肾移植排斥反应,在开始的头 2~3 个月推荐与环孢素及皮质类固醇联用,继而仅与皮质类固醇并用维持治疗,逐步停用环孢素。SRL 是阻止 T 细胞活化的后期阶段,抑制细胞从 G_1 期进入 S 期。它阻断 IL-2 与其受体的结合,使 T_c 、 T_d 细胞不能成为具有免疫应答作用的致敏性 T 细胞,最终抑制 T 细胞的分化繁殖,发挥其免疫抑制作用。SRL 与 CsA 在体内外均显示出良好的协同作用,临床试验表明, SRL 与 CsA 和激素合用,比硫唑嘌呤 + CsA + 激素更能有效地预防移植排斥反应,减少急性排斥反应的发生。SRL 推荐剂量为 2mg/d,在服用 CsA 后 4h 使用。在治疗后的第一天给予 1 个负荷剂量 6mg,用药后 1~2h 达峰,肝内代谢, $T_{1/2}$ 约 60h。SRL 主要不良反应是骨髓抑制和高血脂。患者分别服用 SRL 或 CsA 后(同时还都服用硫唑嘌呤和泼尼松), SRL 组血肌酐水平显著低于 CsA 组 ($P < 0.05$),但血甘油三酯、胆固醇水平升高和血小板、白细胞减少的患者多于 CsA 组(分别为 51% : 12%, 44% : 14%, 37% : 0% 和 39% : 14%)^[8]。SRL 是迄今为止发现的毒性较小且有潜力的新型强效免疫抑制剂,可延长移植术后患者的生存期,减少急性排斥反应的发生,为移植者提供了一种新的替代治疗方法。

4 咪唑立宾 (mizoribine, MZ)^[9]

MZ 是日本旭化成从土霉菌的培养滤液中获得咪唑类抗生素,商品名为布累迪宁 (bredinin)。MZ 作为免疫抑制剂,1991 年 12 月起在日本临床肾移植中应用。日本许多临床移植中心已将 MZ 作为肾移植后的常规免疫抑制药物。我国近年也将其作为肾移植抗排斥药用于临床。MZ 是一种嘌呤核

苷合成抑制剂,能特异性地抑制快速增长的淋巴细胞,如T细胞、B细胞的分裂和增殖,从而产生免疫抑制作用。MZ初始量通常为 $2\sim 3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,维持量为 $1\sim 3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,口服后2h达峰,血中 $T_{1/2}$ 为2.2h,6h内尿排泄率约为80%,肾功能不良时应调整药物剂量。动物毒性实验结果表明其不良反应主要有:①摄食量减少,体重降低,撤药后该现象会逐渐消失;②对消化系统、骨髓、淋巴结、生殖器官有轻微作用,导致腹泻、血便、红细胞减少、红细胞压积值降低、淋巴结细胞崩解、输精管萎缩等,但停药后有恢复倾向,肝脏和其他器官未发现明显的组织病理学改变;③治疗剂量下有致畸和致染色体突变性,所以妊娠期和哺乳期妇女禁用。

5 达克力莫(daclizumab)和巴斯力莫(basilimab)

它们是近两年才上市的用基因工程重组技术制备的人源性抗体。IL-2与抗原激活的T细胞受体结合,可刺激调节同种异体器官排异反应T细胞克隆的增殖,该受体至少由3个亚单位组成(α 、 β 和 γ),其中,只有 α 亚单位对IL-2有特异性。这就为特异的免疫抑制治疗提供了潜在的治疗方法,目前已开发出一系列对抗IL-2受体 α 亚单位的单克隆抗体。现在可获得两个该种抗体,一个是分子调控的人IgG₁,可与鼠单克隆IL-2R α 抗体的抗原结合区结合;另一个是人-鼠嵌合型IL-2R α 抗体。Daclizumab 90%为人IgG₁,10%为鼠源性,商品名为赛尼哌(zenapax);Basilimab则是75%的人源性和25%的鼠源性的嵌合蛋白。这两个抗体均已成功地用于防止肾移植后的急性排异反应^[10]。其治疗指数宽,不良反应小, $T_{1/2}$ 长。Daclizumab的 $T_{1/2}$ 约6d,basilimab的 $T_{1/2}>20\text{d}$,在移植后的前8周按体重静脉内给药。Basilimab通常静脉给药2次(20mg),第一次在术前,第二次在术后4d给药,可使IL-2受体位点饱和并维持约30~45d。Daclizumab则需给药5次,每次1mg/d,从术前开始给药,每隔2周一一次,使IL-2受体饱和并持续12周。由于它们所具有的人源性特点,过敏反应与首剂反应极少发生,

同时不增加与使用免疫抑制剂相关的毒副作用的发生率和严重程度。

6 FTY720

FTY720是一种新合成的免疫抑制剂,它是将冬虫夏草提取物中具有免疫抑制作用的成分LSP1进行结构改造而成。该药药理作用独特,既可减少外周血中的T细胞和B细胞,又可增加淋巴结及肠道集合淋巴结中的淋巴细胞数。国外研究资料显示,给予小鼠FTY720治疗后,外周淋巴组织的生发中心反应显著减少,同时高亲和力抗体而非低亲和力IgM抗体的产生受到抑制^[11]。在各种动物实验模型中,FTY720显示出很强的免疫抑制活性和独特的药理学作用,而且毒副作用小,能与多种常规免疫抑制剂产生协同效应,其特点如下:

6.1 FTY720具有强大的免疫抑制作用

在啮齿类动物的皮肤、心脏、肾、肝及胰岛同种移植和犬科动物的肝、肾同种移植实验中,FTY720都显示出良好的免疫抑制活性。除了同种异体移植模型外,它还可延长异种植物的存活。给药方法大多是从手术当日起口服数天至14d,剂量 $0.1\sim 10\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 不等,它起效快,能在服用数小时内明显降低外周血淋巴细胞(PBL)数量,显著延长移植物和移植受者的存活时间,其作用呈剂量依赖性。 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的FTY720能逆转已经发生的急性排斥反应^[12]。日本新近研究显示,大鼠小肠移植排斥与受体PBL数目相关,预先给予受体FTY720治疗,同时术前合并小剂量CsA有明显效果^[13]。

6.2 FTY720与其他免疫抑制剂的协同作用

亚治疗剂量的CsA(3mg/kg)与FTY720联合应用,可明显延长移植存活时间(即使FTY的剂量只有 $0.1\text{mg}/\text{kg}$),从而可减轻CsA可能引起的肝、肾毒性。Hoshino报道,当与FTY720 3mg/kg联合应用时,7只同种异体心脏移植受鼠中有6只长期存活。FTY720的使用不影响CsA的谷值,所以并非靠提高CsA的血药浓度来提高疗效的。除了在啮齿类动物中研究外,对一组灵长类动物的研究也发现

FTY720 可以增强 CsA 的免疫抑制效果, 延长移植受者的存活时间。日本学者新近研究表明, FTY720 与 CsA (5mg/kg) 或 FK506 (0.5mg/kg) 联合应用效应增强, FTY720 及与传统药物的联合应用被认为是在临床器官移植中诱导和维持免疫抑制的新型替代药物。^[14]

6.3 药物代谢动力学

FTY 有很高的生物利用度, 在狗、大鼠和灵长类动物中的生物利用度分别大于 60%、80% 和 40%。在血液中, 血细胞的分布大于血浆。在狗和大鼠中, 口服 FTY 后的血药浓度达峰时间约为 8 ~ 9h, 而母药的 $T_{1/2}$ 分别为 12h 和 29h。

7 其他

Leflunomide 又称 HWA486 (简称 Lef, 来氟米特), Lef 是与已知免疫抑制剂结构无关的新型免疫抑制剂, 但 Lef 在器官移植排斥反应方面的确切机制尚未明了, 尤其是临床应用方面尚未见报道。FK778 (MNA279) 和 FK779 (MNA715) 属于丙二腈酰胺类, 是继 FK506 之后的新型免疫抑制剂, 它们是 leflunomide 的活性代谢产物 A771726 的衍生物, 属于一种小分子量免疫抑制剂, 对 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的功能均有直接影响。

【参考文献】

- [1] Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monit*, 1995, 17(6):564
- [2] Pirsh JD, Miller J, Deierhol MH, et al. A comparison of FK506 and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 1997, 63(7):977~983
- [3] 陈家存, 马平. FK506 肾毒性的预防. *徐州医学院学报*, 1999,

19(4):325

- [4] 王意如. 免疫抑制剂研究新进展. *中国新药杂志*, 2002, 11(7):513
- [5] Azomah, Binder J, Heemannu, et al. Effect of Rs 61443 on chronid rejection of rat kidney along rafts. *Transplant Pra*, 1995, 27(1):436~437
- [6] The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. A blind randomized Clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 1996, 61:1029
- [7] 陈实. 移植免疫学. 武汉:湖北科学技术出版社, 2000:259~261
- [8] 陆莉, 林志彬. 一种新型的免疫抑制剂——雷帕霉素. *中国药理学杂志*, 2001, 36(9):64
- [9] 吴雪梅, 张富斌, 曹静懿. 新型免疫抑制剂——咪唑立宾. *中国临床药理学杂志*, 2003, 12(3):185~186
- [10] Vincetil F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin -2 - receptor blockade with declizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *Daclizumab Triple Therapy Study Group. New Engl J Med*, 1998, 338(3):161~165
- [11] Han S, Zhang X, Wang G, et al. FTY720 suppresses Humoral-Immunity by Inhibiting Germinal Center Reaction. *Blood*, 2004 Aug 19
- [12] li xk, Tamura A, Fujinolu, et al. Induction of lymphocyte apoptosis in rat liver allograft with ongoing rejection by FTY. *Clin XP Immunol*, 2001, 123:331~339
- [13] Sakagawa T, Kiyochi H, Honda K, et al. Rejection following donor or recipient preoperative treatment with FTY720 in rat small bowel transplantation. *Transpl Immunol*, 2004 Nov, 13(3):161~168
- [14] Suzuki T, Jin MB, Shimamura T, et al. A new immunosuppressant, FTY720, in canine kidney transplantation: effect of single-drug, induction and combination treatments. *Transpl Int*, 2004 Nov 5

(上接第 18 页)

- [16] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo - controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone - refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(19):1458~1468
- [17] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long - term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double - blind, placebo - controlled trial. *Cancer*, 2004, 100(12):2613~2621

- [18] Trevor, Powles, et al. Oral Clodronate for Adjuvant Treatment of Operable. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 22(15):3219~3224
- [19] I. Kokufu, N. Kohno, S. Takao, et al. Adjuvant pamidronate (PMT) therapy for the prevention of bone metastasis in breast cancer (BC) patients (pts) with four or more positive nodes. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post - Meeting Edition), 2004, 22(14 Suppl.):S530