

肾移植免疫抑制剂研究进展

马锡慧 肖漓

【摘要】 肾移植是终末期肾病的有效替代治疗方法,新型免疫抑制剂的应用极大提高了肾移植受者的存活率。新型免疫抑制剂的广泛应用促进了免疫抑制方案的改善和优化,术后急性排斥反应发生率不断降低和移植短期存活率不断提高验证了免疫抑制剂发展的巨大成功。然而,其伴随的不良反应也逐渐显现。如何正确、高效、合理地应用免疫抑制剂是临床医师面临的新挑战。现从以T淋巴细胞为靶点的免疫抑制剂、以B淋巴细胞为靶点的免疫抑制剂、以补体为靶点的免疫抑制剂、以细胞因子为靶点的免疫抑制剂、以混合多克隆抗体为靶点的免疫抑制剂以及以多种细胞为靶点的免疫抑制剂的种类及机制等做一综述,从而为免疫抑制剂的选择应用提供理论基础。

【关键词】 肾移植;免疫抑制剂;作用机制;精准个体化治疗;单克隆抗体;淋巴细胞

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2019)04-0019-06

免疫抑制治疗是肾移植成败的关键。理想的免疫抑制治疗既应保证移植肾不被排斥,同时对受者免疫系统的影响最小,而且药物的不良反应最少。免疫抑制治疗的基本原则是联合用药,以减少单一药物的剂量,在增加免疫抑制协同效应的同时减轻其不良反应。由于不同个体对药物的吸收、代谢速率有所不同,并且随着移植时间不同,免疫抑制剂的剂量和种类也应作相应的调整。本文从免疫细胞靶点的角度出发就免疫抑制剂的种类及作用机制做一综述,以期精准个体化治疗提供理论依据。

1 以T淋巴细胞为靶点的免疫抑制剂

以T淋巴细胞功能为靶点的免疫抑制剂可以分为3类:(1)抑制第一信号的免疫抑制剂,T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)-CD3复合受体识别抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-抗原肽后通过CD3分子的胞内段传入第一信号,又称抗原特异性信号;(2)抑制第二信号的免疫抑制剂,第二信号又称协同刺激信号,由协同刺激分子提供,T淋巴细胞最主要的协同刺激分子是其表面的CD28与APC表面B7之间的相互作用;(3)抑

制第三信号的免疫抑制剂,T淋巴细胞接受双活化信号刺激后,通过细胞因子的产生和信号转导启动有关基因转录,使T淋巴细胞彻底活化和增殖,使T淋巴细胞进一步活化和增殖的信号通常被称为第三信号,这类免疫抑制剂将在文章后半部分进行综述。

1.1 抑制第一信号的免疫抑制剂

1.1.1 抗CD3单克隆抗体 CD3是成熟T淋巴细胞的共同分化抗原,全部外周血的T淋巴细胞和胸腺、淋巴结内接近成熟的T淋巴细胞均表达CD3,被激活后的T淋巴细胞也大多表达CD3。1986年抗人T细胞CD3鼠单抗(mouse monoclonal antibody against human CD3 antigen, OKT3)被美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于人类预防肾脏、心脏和肝脏移植排斥反应。它以TCR-CD3复合体的CD3亚基为靶点并导致功能性T淋巴细胞的快速清除。目前认为,OKT3至少通过3种途径发挥免疫抑制作用^[1]:(1)与循环中的T淋巴细胞结合后通过调理作用使之被单核吞噬细胞系统吞噬清除;(2)与T淋巴细胞结合使之表面抗原成分改变为免疫无反应性淋巴细胞;(3)通过TCR-CD3复合物提供活化信号,导致T淋巴细胞程序化裂解、死亡。OKT3主要的不良反应为细胞因子释放综合征,另外,由于OKT3为异种生物制剂,其本身即具有很强的免疫原性,可引起机体产生相应的抗体。为了避免鼠源性反应,有学者研发了以抗-TCR

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.019

基金项目:国家自然科学基金(81571555);解放军第309医院面上课题(2016MS-002)

作者单位:100091 北京,中国人民解放军总医院第八医学中心全军器官移植研究所移植研究室北京市器官移植与免疫调节重点实验室

作者简介:马锡慧,女,1985年生,硕士,主管技师,研究方向为移植免疫基础与应用,Email: maxihui@sina.com

通信作者:肖漓,女,1972年生,博士,主任技师,研究方向为移植免疫基础与应用,Email: xiaolilab309@163.com

或其它受体亚基为靶标的人源化抗体, 现已用于新发糖尿病和肾移植诱导治疗, 但其安全性和有效性有待进一步提升。

1.1.2 钙神经蛋白抑制剂 钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 包括环孢素 (cyclosporin, CsA) 和他克莫司 (tacrolimus, FK506)。20 世纪 80 年代初, CsA 在移植领域的应用大大降低了急性排斥反应的发生率, 并且在许多免疫性疾病中被证明是有效的^[2]。20 世纪 90 年代末, FK506 被引入肾移植其用途与 CsA 类似。

CsA 进入胞浆后, 与靶细胞浆受体环孢亲和素 (cyclophilin, CyP) 相结合, 形成 CsA-CyP 复合物, 该复合物进一步与钙调磷酸酶 (calcineurin, CN) A、B 亚基, Ca^{2+} , 钙调素 (calmodulin, CaM) 8 结合形成具有抑制 CN 作用的五聚体, 进而抑制 T 淋巴细胞特异性核转录因子 (nuclear factor of activated T cells, NF-AT) 的去磷酸化及其向胞核的转位并促使其从细胞核上脱落, 从而抑制由 NF-AT 所引发的细胞因子的转录过程, 阻断 T 淋巴细胞的活化。CsA 主要作用靶细胞为辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 和细胞毒 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL), 而抑制性 T 细胞 (suppressor T cell, Ts) 因其为 Ca^{2+} 非依赖性, 故不受 CsA 影响。此外, CsA 还增加 T 淋巴细胞中转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) - β 的表达。CsA 一方面通过抑制 Th 的功能间接影响 B 淋巴细胞产生抗体, 另一方面还可诱发或促进 B 淋巴细胞凋亡从而发挥对 B 淋巴细胞的抑制作用。

FK506 产生免疫抑制作用的细胞内机制与 CsA 相似, 其与胞质中 FK506 结合蛋白 (FK506 binding protein, FKBP) 12 的特异性受体相结合形成具有生物活性的 FK506-FKBP12 复合物。该复合物的生物作用靶点是 Ca^{2+} 及 CaM 依赖性蛋白磷酸化酶, 阻断了早期淋巴细胞基因表达必需的去磷酸化过程, 进而抑制 NF-AT 的活化及白细胞介素 (interleukin, IL) 类细胞因子的合成^[3]。FK506 可抑制 T、B 淋巴细胞的增殖反应, 抑制 CTL 的产生及 T 淋巴细胞依赖的 B 淋巴细胞产生抗体的能力, 对激活淋巴细胞的各种细胞因子的转录也有抑制作用, 并可直接抑制 B 淋巴细胞的激活, 抑制移植后抗宿主反应和迟发性超敏反应^[3-4]。体外实验显示, FK506 抑制淋巴细胞活性的作用比 CsA 强 10~100 倍, 其原因之一是 FK506 与 FKBP 的亲合力比 CsA 与其结合蛋白 CyP 的亲合力高^[5]。

FK506 和 CsA 共同的不良反应包括血管收缩引起的血压升高和肾脏灌注减少, 且这些现象属于剂量依赖性, 可导致肾脏缺血和急性肾小管坏死, 长期缺血可导致慢性肾功能衰竭。除了对肾脏血流量的直接血管效应, CNI 类药物潜在的肾毒性仍然是争论和研究的热点。为解决肾毒性和包括移植后糖尿病在内的不良反应, FK506 缓释剂已被批准应用, 新型 CNI 类药物口塞霉素 (voclosporin, VCS) 正在移植术后受者中进行晚期临床试验^[6]。

1.2 抑制第二信号的免疫抑制剂

1.2.1 靶向 CD80/86:CD28 共刺激阻断剂 协同刺激分子是 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞受抗原刺激后活化增殖时所必需的另一类非特异性刺激分子, 当这些刺激作用缺乏或被抑制时, 常导致 T、B 淋巴细胞无能或无应答。CD28 及其配体 B7 家族成员是 T 淋巴细胞的协同刺激分子。前者有 CD28、CD152 和可诱导共刺激分子 (inducible costimulator, ICOS) 等, 是 T 淋巴细胞接收 APC 或靶细胞协同刺激信号的受体; 后者主要表达于 APC 表面, 包括 B7 分子及其同源分子等, 主要为 CD80 (B7-1) 和 CD86 (B7-2), 两者结合转导 T 淋巴细胞活化所必需的协同刺激信号, 即第二信号。CD152 即 CTL 相关抗原 (CTL-associated antigen, CTLA)-4, 与 B7 结合抑制 T 淋巴细胞活化和过度增殖, 对 T 淋巴细胞介导的免疫应答起负调节作用, 属于抑制性受体。

为了模仿负调节作用, 有研究者将人类免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 重链与 CTLA-4 连接, 产生融合蛋白供临床应用, 临床开发的第一代 CTLA4-Ig-阿巴西普, 被批准用于治疗类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 并且正在研究治疗其他自身免疫性疾病。另一种与 CD80/86 具有较高亲和力的 CTLA4-Ig-贝拉西普, 已经被研发用于肾移植术后免疫排斥反应, 并且被 FDA 推荐为移植术后 CNI 的替代药物。

1.2.2 靶向 CD154:CD40 共刺激阻断剂 CD154 也被称为 CD40L, 主要表达于活化的 $CD4^+$ T 淋巴细胞、部分 $CD8^+$ T 细胞及 $\gamma\delta$ T 细胞表面。CD40L 也是 T 淋巴细胞活化所需要的, 其表达缺陷或 CD40-CD40L 作用被阻断, 会影响 $CD4^+$ T 淋巴细胞增殖和分泌细胞因子的活性。CD40-CD40L 相互作用可以上调 APC 表面 CD80/86 表达, 因此, 活化的 T 淋巴细胞表面 CD154 分子的靶向治疗一直是免疫抑制剂发展的焦点。但结合这种表面分子的药物会增加血栓形成风险, 因此, 药物发展的焦点随之转为靶向 CD40。目前, 人抗 CD40 单克隆抗体 (a fully human anti-CD40 monoclonal antibody, ASKP1240) 正在进行肾移植 II 期临床试验^[7]。

2 以 B 淋巴细胞为靶点的免疫抑制剂

B 淋巴细胞不仅抑制自体或异体抗原的体液反应, 还抑制导致效应 T 淋巴细胞活化和增殖的 APC 功能和 T、B 淋巴细胞的相互作用。以 B 淋巴细胞为靶点的免疫抑制剂大都是抑制 B 淋巴细胞的成熟和分化。

2.1 以 B 淋巴细胞为靶点的免疫抑制剂

CD20 位于前 B 和成熟 B 淋巴细胞表面, 而造血干细胞、正常浆细胞或其他正常组织不表达 CD20。它在 B 淋巴细胞发育中的作用包括调节细胞周期的活化和 B 淋巴细胞分化。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型、抗 CD20 的单克隆抗体, 能特异性地与前 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞表面的跨膜抗原 CD20 结合, 通过补体依赖性细胞毒性作用

(complement-dependent cytotoxicity, CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、生长停滞和激活凋亡通路等机制启动B淋巴细胞清除的免疫反应。而且这种清除是长期的,B淋巴细胞计数减少长达6~9个月,有时甚至更长。

在器官移植受者中进行的临床研究已经证明,利妥昔单抗对抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)具有治疗作用^[8]。利妥昔单抗是目前抗B淋巴细胞治疗的代表药物之一,可明显减少受者外周血、脾脏、淋巴组织和移植肾组织中的B淋巴细胞。在已知供者致敏的肾移植受者中进行的研究表明,在移植前的7d内,使用低剂量的利妥昔单抗可以控制移植受者体内的供体特异性抗体(donor specific antibody, DSA)水平达1年以上^[9]。因此,可考虑使用利妥昔单抗对高敏移植受者进行脱敏治疗,从而预防AMR。

抗体的嵌合性质所引起的不良反应均归因于细胞因子释放,为了降低这种难治性输注反应,人源化抗体奥克里西单抗和阿法单抗已被研发用于替代利妥昔单抗,且奥克里西单抗已被FDA批准用于多发性硬化症的治疗^[10-11]。值得注意的是,对于乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性或者乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, 抗-HBc)阳性的受者,所有抗CD20疗法均有使乙型肝炎病毒再激活的危险。因此,在开始治疗之前,应对受者HBsAg和抗-HBc进行筛查,以防再激活事件的发生^[12]。

2.2 以浆细胞为靶点的免疫抑制剂

研究表明,体液免疫在移植免疫和实体器官移植后的急、慢性排斥反应中发挥重要作用^[13]。然而,现有的针对体液免疫的各种治疗措施如血浆置换、静脉输注人Ig、利妥昔单抗等对成熟浆细胞缺乏抑制作用。硼替佐米是26S蛋白酶体抑制剂,26S蛋白酶体可降解被泛素化的蛋白质,从而维持细胞内环境的稳定。对26S蛋白酶体的抑制可防止特异蛋白的水解,使浆细胞凋亡,从而清除转化的和未分化的浆细胞,减少抗体产生。

硼替佐米于2003年被FDA批准用于晚期多发性骨髓瘤的治疗。后续研究显示,硼替佐米通过抑制产生抗体的浆细胞在肾移植术后AMR中发挥作用,它是第1个被证明可以有效治疗抗体介导的移植肾排斥反应的蛋白酶体抑制剂^[14]。硼替佐米不仅可以逆转AMR的组织学改变,还可以通过清除产生DSA的浆细胞使DSA水平下降,其不良反应主要是周围神经病变、血细胞减少和剂量依赖性胃肠道反应^[15]。

3 以补体为靶点的免疫抑制剂

研究表明,补体在肾脏疾病中起重要作用,通过补体的直接激活作用或初始抗体固定后激活作用促进疾病的发生发展^[16]。已有研究发现,在非典型溶血尿毒综合征(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)、抗体介导

的肾移植损伤、C3肾小球肾炎(C3 glomerulonephritis, C3GN)中均有补体参与的血栓性微血管病变作用^[17]。艾库珠单抗是一种人源化抗C5单克隆抗体,可有效抑制C5向C5a和C5b分裂。C5a是一种中性粒细胞趋化剂,C5b用于形成C5b-9膜攻击复合物,抑制C5向C5a和C5b分裂即封锁了补体的炎症、血栓形成和溶细胞功能。

目前有关使用艾库珠单抗治疗AMR的数据仅在病例报道的水平上,但它作为移植前脱敏治疗的一部分用于预防急性排斥反应已被证明是有益的^[18]。高昂的成本仍然是艾库珠单抗使用的显著障碍,另外,抑制补体级联反应可以明显增加细菌感染风险。补体抑制的其他适应证是缺血-再灌注损伤的预防和治疗以及自然肾脏的急性肾损伤和肾移植术后移植功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)。艾库珠单抗在肾移植术后DGF中的功能研究正在进行,许多靶向补体途径的药物也在临床前调查中^[19]。

4 以细胞因子为靶点的免疫抑制剂

细胞因子是由多种类型和功能的细胞分泌的在细胞间发挥相互调控作用的一类小分子可溶性多肽蛋白,通过结合相应受体影响自身及其他细胞的行为,在免疫细胞的发育分化、免疫应答及免疫调节中扮演重要的角色。以特异性细胞因子为靶点有望重新定向或抑制不适当的免疫反应。

4.1 非特异性细胞因子抑制剂

4.1.1 肾上腺皮质激素 肾上腺皮质激素(激素)对免疫系统的影响是多样的,但最明确的是通过阻断转录因子,抑制细胞因子的转录并引发大量的下游效应。激素对中性粒细胞的影响不大,但可使中性粒细胞迁移到炎症部位受损,骨髓分泌中性粒细胞增多和凋亡减少从而使中性粒细胞数量增多。同样的,激素对B淋巴细胞没有明显的抑制作用,仅是Ig生成轻度下降。

激素是肾移植术后最常用的免疫抑制剂,被广泛用于肾移植术后免疫抑制的诱导和维持治疗,以及抗排斥反应的治疗,成为肾移植术后防治排斥反应标准方案的组成部分,在肾移植术早期诱导免疫抑制和诱导期后的维持期的免疫抑制方案中都包括激素。

激素的不良反应包括神经系统兴奋性升高、水电解质紊乱、消化道溃疡、库欣综合征、感染并发症等。因此,虽然激素在免疫抑制和抗炎方面的效应很广,但临床研究的焦点是寻找功效相似但特异性更强而无激素伴随不良反应的免疫抑制剂。

4.1.2 JAK 激酶抑制剂 JAK 激酶是一种胞质非受体酪氨酸激酶,介导细胞因子受体和信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)磷酸化产生的信号,并通过JAK-STAT信号通路传导,确保信号转导子和转录激活子进入细胞核调控基因的表达和转录。JAK 激酶抑制剂托法替尼能够抑制多种细胞因子受体信号转导,包括IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21,

并且已被证明在银屑病关节炎和类风湿性关节炎中有效。Vincenti 等^[20]的研究显示作为肾移植术后 CNI 类药物的替代品, 在 2b 期停药可表现出与之相似的排斥率以及更高的肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)、更低的移植后糖尿病发生率和更高的巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 和 BK 病毒 (BK virus, BKV) 感染率。

4.2 特异性细胞因子抑制剂

T 淋巴细胞接受双信号刺激后, 通过信号转导启动有关基因转录, 表达和分泌多种细胞因子及其受体, 其中最主要的是 IL-2 与 IL-2 受体 α 链 (IL-2 receptor α chains, IL-2R α) 即 CD25, IL-2R α 与组成性表达的 IL-2R β 和 IL-2R γ 形成高亲和力的 IL-2R。通过自分泌和旁分泌的形式, 将 T 淋巴细胞分泌的细胞因子与自身细胞因子受体结合, 通过信号转导, 使 T 淋巴细胞彻底活化而开始分裂增殖。

IL-2R 拮抗剂巴利昔单抗为小鼠嵌合型抗 CD25 单克隆抗体, 2000 年被美国 FDA 批准用于肾移植急性排斥反应的预防治疗, 且该抗体选择性作用于活化 T 淋巴细胞, 而不影响循环淋巴细胞的数量, 因此其产生的不良反应较少^[21]。

5 以混合多克隆抗体为靶点的免疫抑制剂

5.1 静脉注射用人免疫球蛋白

静脉注射用人免疫球蛋白 (interavenous immunoglobulin, IVIG) 是从几千个健康捐献者的血浆中分离制备的 Ig 提取物, 最初用于为免疫缺陷患者提供被动免疫和低 IgG 的替代治疗。在过去的 30 年里, IVIG 越来越多地应用于自身免疫性及炎症性疾病的治疗, 并取得了良好的临床疗效。Gelfand^[22]的研究表明 IVIG 具有多样化的免疫调节作用并且高剂量具有抗炎作用。尽管如此, 其作用机制仍不清楚。据报道, 常见的机制包括: (1) 与天然抗体、免疫调节蛋白 (如细胞因子)、超抗原和病原体等直接结合, 发挥免疫调节和抗炎作用; (2) 作为补体沉淀剂, 抑制补体在靶组织的附着; (3) 与 Fc 受体结合, 随后抑制 Fc 受体介导的天然抗体的循环; (4) 刺激 Fc 受体诱导的抗炎通路^[19]。

IVIG 在肾脏专科的应用主要是肾移植脱敏和 AMR 的治疗^[23]。虽然 IVIG 作为单一疗法有效, 但增加其他方式, 如血浆置换、应用利妥昔单抗和硼替佐米, 能提供极大的免疫调节作用。IVIG 的不良反应包括与输液相关的效应、头痛、血栓性并发症与急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)。

5.2 抗胸腺细胞球蛋白

针对人类淋巴细胞抗原的治疗性抗体已经有多种制备技术。由于兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) 是不同的 B 淋巴细胞分泌的针对人淋巴细胞表面不同抗原决定簇的多种抗体的混合物, 故又可称为多克隆抗胸腺细胞球蛋白。虽然 ATG 以抗 T 淋巴细胞为主, 但 T 淋巴细胞与其他免疫细胞表面有很多共有抗原, 因此, ATG 也具有抗 B 淋巴细胞、单核细胞的作用, 并从一定程

度上抑制中性粒细胞。

ATG 可与多种 T 淋巴细胞表面共有抗原分子结合, 然后通过下列途径诱发强烈而持久的 T 淋巴细胞清除: (1) 通过 ADCC 发挥作用; (2) 脾脏、肝脏、肺中的单核-巨噬细胞依赖性吞噬调理作用; (3) 与胸腺内和移植体内 T 淋巴细胞产生黏附, 进而发挥清除作用。最新研究表明, ATG 可改善移植体缺血-再灌注损伤, 降低 DGF 的发生率, 并对心血管系统有潜在的保护作用^[24]。ATG 属于异种血清制品, 不良反应主要包括细胞因子释放综合征、过敏性休克、血清病、感染等。

6 以多种细胞为靶点的免疫抑制剂

6.1 抗 CD52 单克隆抗体

阿仑单抗是人源化抗 CD52 单克隆抗体, CD52 分子广泛分布于人类除分化终末期以外的所有淋巴细胞, 在红细胞、单核细胞、APC、自然杀伤细胞和巨噬细胞中也有表达。Zheng 等^[25]的研究显示, 阿仑单抗可清除体内的 T、B 淋巴细胞和 APC, 从而降低急性排斥反应及骨髓移植后移植体抗宿主疾病 (graft-versus-host disease, GVHD) 的发生率, 并减轻其严重程度, 是临床肾移植具有潜在应用前景的强力淋巴细胞清除剂, 目前已证实可逆转移植肾急性排斥反应。

6.2 抗增殖剂

西罗莫司 (sirolimus, SRL) 早在 1977 年即被报道具有免疫抑制作用, 1989 年首次将其用于抗移植体排斥反应。由于 SRL 具有无肾毒性和神经毒性、可降低受者肿瘤发生率、不增加 CMV 感染危险性等优势, 成为肾移植后的二线免疫抑制剂。

在 T 淋巴细胞中, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路促进细胞周期从 G₁ 期向 S 期进展和细胞因子刺激后的 T 淋巴细胞增殖, 在临床上应用的 mTOR 抑制剂包括 SRL、依维莫司和替西罗莫司。最初认为这些药物的作用机制主要是抑制 T 淋巴细胞活化和增殖。然而, mTOR 信号不是孤立于淋巴细胞, 也存在于单核-巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和内皮细胞。因此, 抑制 mTOR 通路可导致与抗增殖、抗病毒、抗炎和抗肿瘤相关的临床效应^[26]。

6.3 抗代谢药物

6.3.1 硫唑嘌呤 硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 是 6-巯基嘌呤的衍生物, AZA 的代谢产物可作为嘌呤类似物, 通过假性反馈干扰嘌呤的重新合成, 还可作为免疫调节剂, 发挥抗炎作用并使细胞增殖周期阻滞, 从而降低细胞增殖的速度。AZA 可以抑制自身免疫、宿主抗移植体反应、GVHD 和迟发性超敏反应, 还可抑制抗体的形成。由于 AZA 对初次免疫反应有很强的抑制作用, 但对再次免疫反应无作用, 因此只适用于预防肾移植术后排斥反应的发生。

AZA 主要的不良反应包括骨髓抑制和胃肠道不耐受, 随着吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 的引入,

AZA 在肾移植和风湿性疾病中的应用显著下降,但有怀孕计划的方案除外,因为与 MMF 不同,AZA 与人类致畸性无关。

6.3.2 吗替麦考酚酯 MMF 于 1995 年 5 月获得 FDA 认可用于预防肾移植术后急性排斥反应。在现有新型抗代谢免疫抑制剂中,MMF 是替代 AZA 的首选药物。MMF 在体内由广泛分布的酯酶快速水解成具有免疫抑制作用的活性成分霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA), MPA 是一种次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH) 的抑制剂,可以抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径,从而干扰 DNA 的合成,使细胞固定于细胞增殖周期不能增殖。因此,MMF 对 T、B 淋巴细胞均具有免疫抑制作用,另外,MMF 还可诱导活化 T 淋巴细胞的凋亡,减少淋巴细胞归巢和减轻单核细胞浸润,抑制 T 淋巴细胞亚群的黏附及对内皮细胞的穿透,从而发挥其对淋巴细胞的免疫抑制效应^[27]。

MMF 的不良反应主要是胃肠道毒性、骨髓抑制以及增加感染发生率等,另需特别关注 MMF 的生殖毒性风险^[28]。

6.3.3 来氟米特 来氟米特 (leflunomide, LEF) 为人工合成的异唑衍生物类抗炎及免疫抑制剂。它是一种嘧啶拮抗剂,可阻断 DNA 合成和细胞增殖周期,其作用机制是抑制二氢乳酸脱氢酶的活性,从而影响活化淋巴细胞的嘧啶合成,进而抑制 T、B 细胞和非免疫细胞的增殖。最新研究表明,LEF 在体外具有抵抗 CMV 和 BKV 的活性,其潜在的双重抗病毒和抗炎活性加速了 LEF 在肾移植中的应用,但尚无明确证据显示 LEF 可以彻底清除 BKV^[29-31]。

6.3.4 环磷酰胺 环磷酰胺是一种对人类不同分化阶段的细胞均有毒性的烷化剂,与其他细胞毒性药物相比,其免疫抑制作用强而持久,因此应用广泛。环磷酰胺能够抑制多种体液免疫和细胞免疫反应,可杀灭正在增殖的淋巴应答细胞,甚至导致免疫耐受。环磷酰胺的不良反应主要包括胃肠道反应、骨髓抑制、膀胱毒性、性腺毒性等。

7 小结

综上所述,肾移植免疫抑制剂种类多样,其作用机制也多样,且多数免疫抑制剂对机体免疫系统的作用缺乏特异性,既可抑制免疫病理反应,又可抑制正常的免疫应答,因而免疫抑制剂都有一些不良反应,比如感染、肿瘤、致畸、骨髓抑制等。免疫抑制剂的联合应用可以最大限度地发挥免疫抑制效应并将药物的不良反应降至最低。目前,三联免疫抑制治疗方案为预防排斥反应和延长移植存活时间提供了最好的选择。展望未来,肾移植免疫抑制剂的前景是光明的,许多科研工作者仍在不懈地寻找和探索新的更加有效、更加安全的免疫抑制剂,使其靶受体特异性更高、不良反应更少。新的小分子药物和生物制剂的不断问世,促使免疫抑制治疗方案和个体化用药方案的更新,我们期待可以探索出诱导免疫耐受状态的方案。

参考文献:

- [1] CHEN GD, LAI XQ, KO DS, et al. Comparison of efficacy and safety between rabbit anti-thymocyte globulin and anti-T lymphocyte globulin in kidney transplantation from donation after cardiac death: a retrospective cohort study[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015,20(8):539-543. DOI:10.1111/nep.12469.
- [2] SHISHIDO S, SATOU H, MURAMATSU M, et al. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2013,27(2):E143-E150. DOI: 10.1111/ctr.12079.
- [3] LAZELLE RA, MCCULLY BH, TERKER AS, et al. Renal deletion of 12 kDa FK506-binding protein attenuates tacrolimus-induced hypertension[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016,27(5):1456-1464. DOI:10.1681/ASN.2015040466.
- [4] CHUNG BH, KIM KW, YU JH, et al. Decrease of immature B cell and interleukin-10 during early-post-transplant period in renal transplant recipients under tacrolimus based immunosuppression[J]. *Transpl Immunol*, 2014,30(4):159-167. DOI:10.1016/j.trim.2014.03.003.
- [5] GATHOGO E, HARBER M, BHAGANI S, et al. Impact of tacrolimus compared with cyclosporin on the incidence of acute allograft rejection in human immunodeficiency virus-positive kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2016,100(4):871-878. DOI:10.1097/TP.0000000000000879.
- [6] HO ET, WONG G, CRAIG JC, et al. Once-daily extended-release versus twice-daily standard-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review[J]. *Transplantation*, 2013,95(9):1120-1128. DOI: 10.1097/TP.0b013e318284c15b.
- [7] OKIMURA K, MAETA K, KOBAYASHI N, et al. Characterization of ASKP1240, a fully human antibody targeting human CD40 with potent immunosuppressive effects[J]. *Am J Transplant*, 2014,14(6):1290-1299. DOI: 10.1111/ajt.12678.
- [8] PARAJULI S, MANDELBROT DA, MUTH B, et al. Rituximab and monitoring strategies for late antibody-mediated rejection after kidney transplantation[J]. *Transplant Direct*, 2017,3(12):e227. DOI:10.1097/TXD.0000000000000746.
- [9] QUERIDO S, WEIGERT A, ADRAGÃO T, et al. Intravenous immunoglobulin and rituximab in HLA highly sensitized kidney transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2018,50(3):723-727. DOI:10.1016/j.transproceed.2018.02.016.
- [10] MASOUD S, MCADDOO SP, BEDI R, et al. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018. DOI:10.1093/rheumatology/key042 [Epub ahead of print].
- [11] STAHNKE AM, HOLT KM. Ocrelizumab: a new B-cell therapy for relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis[J]. *Ann Pharmacother*, 2018,52(5):473-483. DOI:10.1177/1060028017747635.
- [12] MARTIN ST, CARDWELL SM, NAILOR MD, et al. Hepatitis B reactivation and rituximab: a new boxed warning and considerations for solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2014,14(4):788-796. DOI:10.1111/ajt.12649.
- [13] CHAUDHURI A, OZAWA M, EVERLY MJ, et al. The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013,24(4):655-664. DOI:10.1681/ASN.2012070663.
- [14] ESKANDARY F, REGELE H, BAUMANN L, et al. A randomized trial of bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection[J]. *J*

- Am Soc Nephrol,2018,29(2):591-605. DOI:10.1681/ASN.2017070818.
- [15] REQUIAO-MOURA LR, DE SANDES-FREITAS TV, MARCELO-GOMES G, et al. Bortezomib in kidney transplant: current use and perspectives[J]. *Curr Drug Metab*,2017,18(12):1136-1146. DOI:10.2174/1389200218666171121100716.
- [16] PICKERING MC, D'AGATI VD, NESTER CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report[J]. *Kidney Int*,2013,84(6):1079-1089. DOI:10.1038/ki.2013.377.
- [17] VALENZUELA NM, MCNAMARA JT, REED EF. Antibody-mediated graft injury: complement-dependent and complement-independent mechanisms[J]. *Curr Opin Organ Transplant*,2014,19(1):33-40. DOI:10.1097/MOT.0000000000000040.
- [18] STEGALL MD, DIWAN T, RAGHAVIAH S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients[J]. *Am J Transplant*,2011,11(11):2405-2413. DOI:10.1111/j.1600-6143.2011.03757.x.
- [19] WISEMAN AC. Immunosuppressive medications[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2016,11(2):332-343. DOI:10.2215/CJN.08570814.
- [20] VINCENTI F, TEDESCO SILVA H, BUSQUE S, et al. Randomized phase 2b trial of tofacitinib (CP-690,550) in de novo kidney transplant patients: efficacy, renal function and safety at 1 year[J]. *Am J Transplant*, 2012,12(9):2446-2456. DOI:10.1111/j.1600-6143.2012.04127.x.
- [21] ATLANI M, SHARMA RK, GUPTA A. Basiliximab induction in renal transplantation: long-term outcome[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*,2013,24(3):473-479.
- [22] GELFAND EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *N Engl J Med*,2012,367(21):2015-2025. DOI:10.1056/NEJMra1009433.
- [23] JORDAN SC, TOYODA M, KAHWAJI J, et al. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2011,11(2):196-202. DOI:10.1111/j.1600-6143.2010.03400.x.
- [24] YAPRAK M, DO RU V, SANHAL CY, et al. Fertility outcome after renal transplantation: a single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2019,51(4):1108-1111. DOI:10.1016/j.transproceed.2019.01.111.
- [25] ZHENG J, SONG W. Alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction therapies in kidney transplantation patients: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine* (Baltimore), 2017,96(28):e7151. DOI:10.1097/MD.00000000000007151.
- [26] YANG A, WANG B. Sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids: focus on acute rejection, patient and graft survival[J]. *Am J Ther*,2015,22(2):98-104. DOI:10.1097/MJT.0b013e31827ab584.
- [27] TAYLOR EB, RYAN MJ. Immunosuppression with mycophenolate mofetil attenuates hypertension in an experimental model of autoimmune disease[J]. *J Am Heart Assoc*,2017,6(3): e005394. DOI:10.1161/JAHA.116.005394.
- [28] 于立新,周敏捷,罗敏. 肾移植受者应用霉酚酸酯的合理治疗窗[J]. *南方医科大学学报*,2014,(12):1842-1845. DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2014.12.29.
- YU LX, ZHOU MJ, LUO M. Therapeutic window of mycophenolate mofetil for preventing acute graft rejection following renal transplantation[J]. *J South Med Univ*,2014,34(12):1842-1845. DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2014.12.29.
- [29] JAW J, HILL P, GOODMAN D. Combination of leflunomide and everolimus for treatment of BK virus nephropathy[J]. *Nephrology* (Carlton),2017,22(4):326-329. DOI:10.1111/nep.12948.
- [30] 周异群. 心脏死亡器官捐献肾移植术后肾功能延迟恢复的免疫抑制剂选择[J]. *复旦学报(医学版)*,2018,45(2):240-244. DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2018.02.015.
- ZHOU YQ. Immunosuppressant treatment for delayed graft function in renal transplantation of donation after cardiac death[J]. *J Fudan Univ (Med Sci)*, 2018,45(2):240-244. DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2018.02.015.
- [31] 黄俊,李剑文,梁鸣,等. 他克莫司联合激素治疗血清抗 PLA2R 抗体持续高滴度的难治性特发性膜性肾病[J]. *实用医学杂志*, 2018,34(8):1355-1359. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2018.08.033.
- HUANG J, LI JW, LIANG M, et al. Tacrolimus combined with prednisone for treatment of refractory idiopathic membranous nephropathy with persistent high serum anti-phospholipase A2 receptor antibody titers[J]. *J Pract Med*, 2018,34(8):1355-1359. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2018.08.033.

(收稿日期:2019-04-06)

(本文编辑:王维苹 吴秋玲)