

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000286

儿童活体和心脏死亡供肝移植术后环孢素 A 剂量比较分析

王 磊, 张明满, 任志美, 王浩名, 吕 堃

(重庆医科大学附属儿童医院肝胆外科, 重庆 400014)

【摘要】目的:总结我院成人亲属活体供肝移植(living related liver transplantation, LRLT)和心脏死亡供肝(donation after cardiac death, DCD)移植术后环孢素 A(cyclosporine A, Cs A)使用情况, 探索 LRLT 和 DCD 术后儿童 Cs A 剂量是否有差别, 为儿童肝移植术后 Cs A 的使用剂量提供参考。**方法:**总结我院 2006 年 6 月至 2013 年 5 月期间完成的儿童肝移植术后以 Cs A 为基础免疫抑制剂的 20 例临床资料。分析 LRLT 和 DCD 肝移植儿童术后 Cs A 的用药剂量和差异。**结果:**LRLT 组起始剂量(7~18) mg/(kg·d), 术后 1 月(7~17.5) mg/(kg·d), 2 月(7~17.5) mg/(kg·d), 3 月(5~16) mg/(kg·d), 6 月(4~13.5) mg/(kg·d); DCD 组起始剂量(16~20) mg/(kg·d), 术后 1 月(16~19) mg/(kg·d), 2 月(13.5~15.5) mg/(kg·d), 3 月(12.5~15) mg/(kg·d), 6 月(9~13.5) mg/(kg·d); 肝移植术后 0、1、2、3、6 月, LRLT 和 DCD 组使用 CsA 剂量差别有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**儿童肝移植术后前 6 个月, 在血药浓度相似的情况下 LRLT 组肝移植术后儿童 Cs A 用量较 DCD 组少, 且个体差异较大。

【关键词】成人亲属活体供肝移植; 心脏死亡供肝移植; 免疫抑制剂; 环孢素 A

【中图分类号】R726.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-12-13

Comparison of cyclosporine A dose after living related liver transplantation and donation after cardiac death liver transplantation for children

Wang Lei, Zhang Mingman, Ren Zhimei, Wang Haoming, Lyu Kun

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Children's Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To summarize the usage of cyclosporine A in living related liver transplantation (LRLT) and donation after cardiac death (DCD) liver transplantation for children in our hospital and to provide references for standard dose for children after liver transplantation. **Methods:** Clinical data of 20 cases of LRLT and DCD liver transplantation during June 2006 to May 2013 in our hospital were summarized. These 20 recipients were treated by cyclosporine A-based regimen. Differences in CsA dosage after LRLT and DCD liver transplantation were analyzed. **Results:** In LRLT group, doses at each time period were: (7~18) mg/(kg·d) at initial period, (7~17.5) mg/(kg·d) at one month after the operation, (7~17.5) mg/(kg·d) at two months after the operation; (5~16) mg/(kg·d) at three months after the operation, (4~13.5) mg/(kg·d) at six months after the operation. In DCD group: (16~20) mg/(kg·d) at initial period, (16~19) mg/(kg·d) at one month after the operation, (13.5~15.5) mg/(kg·d) at two months after the operation, (12.5~15) mg/(kg·d) at three months after the operation, (9~13.5) mg/(kg·d) at six months after the operation. There were statistically significant difference in the dosage of Cs A between LRLT and DCD liver transplantation ($P<0.05$). **Conclusion:** LRLT recipients require less amount of Cs A than DCD recipients during the first six months after receiving liver transplantation with the same drug concentrations. Large individual difference between the two groups can be observed.

【Key words】 living related liver transplantation; donation after cardiac death liver transplantation; immunosuppressant; cyclosporine A

肝移植作为目前治愈终末期肝病唯一有效的治疗方法已被广泛应用, 但术后需长期使用免疫抑制药物 (immunosuppressant, IS) 来抑制器官排斥反应。由于儿童特别是婴幼儿喂养以奶类为主, 本研

究选择以环孢素 A (cyclosporine A, Cs A) 乳剂为基础 IS。目前肝移植儿童以 Cs A 为基础 IS 的报道不多。本文回顾性分析我院 2006 年 6 月至 2013 年 5 月间完成的 17 例成人亲属活体供肝移植 (living related liver transplantation, LRLT) 和 3 例心脏死亡供肝 (donation after cardiac death, DCD) 移植的儿童术后使用 Cs A 相关资料, 旨在总结 LRLT 和 DCD 术后儿童 Cs A 使用经验, 探索儿童 IS 应用规律。

作者介绍: 王 磊, Email: wang_163163@163.com,

研究方向: 小儿肝胆外科。

通信作者: 张明满, Email: zhangmingman-a@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000286.html>

1 资料和方法

1.1 一般资料

纳入标准:病历资料来自 2006 年 6 月至 2013 年 5 月期间在重庆医科大学附属儿童医院肝胆外科行肝移植术的儿童,包括 LRLT 和 DCD;受体术后即采用以 Cs A 乳剂为基础免疫抑制剂的治疗方案;年龄小于 1 周岁;术后先采用 Cs A 治疗后因药物不耐受于术后 6 个月内换药的受体除外。

病例共 20 例,其中男性 11 例,女性 9 例,受体年龄均小于 1 岁(2~12 月),体质量 3.3~11 kg,原发病胆道闭锁 19 例,重症肝炎 1 例。

1.2 分组

1.2.1 病例基本情况 根据供肝的来源将 20 例受体分为 2 组来比较 Cs A 的使用剂量,即以亲属供肝来源的 LRLT 组和心脏死亡供肝移植的 DCD 组。2 组受体术前年龄、体质量及总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总蛋白、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)差别无统计学意义(表 1, $P>0.05$);术前 TBIL、ALT、AST 较正常值升高(TBIL 正常值:1.8~18.8 $\mu\text{mol/L}$, ALT: 0~60 U/L, AST: 0~55 U/L),总蛋白降低(正常值:57.5~83 g/L)。

1.2.2 LRLT 组 17 例,男 10 例,女 7 例,年龄 2~12 月,体质量 3.3~11.0 kg,原发病均为胆道闭锁,供肝来自患儿父母及祖母。

1.2.3 DCD 组 3 例,男 1 例,女 2 例,年龄 4~8 月,体质量 6~7 kg,原发病胆道闭锁 2 例,重症肝炎 1 例,供肝来自儿童心脏死亡捐献,由中国器官分配系统分配。

1.3 术后免疫抑制剂的使用情况

术后免疫抑制方案:Cs A+激素或+吗替麦考酚酯(my-cophenolate mofetil, MMF)二联或三联。术后 12~24 h 用药,给药方式为胃管注入或口服。LRLT 组 Cs A 起始用量(7~18) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$;DCD 组起始剂量为(16~20) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。均维持血药浓度范围(150~250) ng/ml (详见说明书);激素术后

1 月改为口服,1~2 月剂量减半,3~4 个月停药。在随访期间根据受体 Cs A 血药浓度及肝肾功、电解质、药物不良反应等情况调整药量,或联合使用皮质激素和或 MMF。

1.4 观察指标

LRLT 和 DCD 肝移植术后主要观察指标为起始(0 月)~6 月 Cs A 单位体质量剂量、Cs A 血药浓度、腹部超声、肝、肾功能、电解质、血凝状况、药物不良反应、感染及排斥反应及并发症等情况。根据定期随访这些指标及临床表现来判断是否存在排斥反应,及时调整药物剂量,确保移植功能稳定。随访时间:术后前 3 月每月 1 次,之后每 3 个月 1 次,共 3 次,再改为每半年到 1 年 1 次。

1.5 统计学分析

数据使用 SPSS16.0 和 Graph Pad Prism5.0 统计学软件进行分析,计量资料使用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$),采用重复测量方差分析,两两比较用 t 检验(Bonferroni 校正,检验水准 $\alpha=0.05$),Wilcoxon 秩和检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 LRLT 组和 DCD 组术后 Cs A 使用及术后肝功能情况

2.1.1 LRLT 组和 DCD 组术后 0~6 月 Cs A 使用剂量(最小~最大剂量) LRLT 组:术后 0 月(7~18) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,1 月(7~17.5) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,2 月(7~17.5) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,3 月(5~16) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,6 月(4~13.5) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$;DCD 组术后 0 月(16~20) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,1 月(16~19) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,2 月(13.5~15.5) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,3 月(12.5~15) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,6 月(9~13.5) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

2.1.2 LRLT 组和 DCD 组术后 0~6 月血药浓度及 Cs A 使用剂量 DCD 组和 LRLT 组术后 1、2、3、6 月 Cs A 血药浓度维持在治疗剂量(150~250 ng/ml ,图 1),2 组间差异无统计学意义(表 2, P 均 >0.05);不同时间点之间无统计学差异($F=2.233$, $P=0.122$);2 组间浓度无统计学差异($F=0.000$, $P=0.983$);时间和药物剂量间无交互作用($F=0.910$, $P=0.411$)。

表 1 LRLT 和 DCD 肝移植术前受体年龄、体质量、TBIL、总蛋白、ALT、AST 值比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of recipients' age, weight, TBIL, total bilirubin, ALT and AST before the liver transplantation ($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(月)	体质量(kg)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	总蛋白(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
LRLT($n=17$)	6.53 $\pm$ 2.86	7.08 $\pm$ 2.00	136.21 $\pm$ 94.00	49.96 $\pm$ 7.02	341.41 $\pm$ 200.86	477.41 $\pm$ 275.09
DCD($n=3$)	6.00 $\pm$ 2.00	6.50 $\pm$ 0.50	172.73 $\pm$ 35.47	49.77 $\pm$ 7.48	187.10 $\pm$ 83.73	353.10 $\pm$ 210.7
t/Z 值	0.305	0.486	0.652	0.045	-1.217	-0.794
P 值	0.764	0.633	0.522	0.965	0.223	0.427

注: P 表示两组间术前各指标的比较,ALT 和 AST 值比较用 Wilcoxon 秩和检验

表 2 LRLT 和 DCD 肝移植术后 1~6 月 Cs A 血药浓度比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of Cs A concentrations at 1~6 months after LRLT and DCD liver transplantation ($\bar{x}\pm s$)

组别	1月	2月	3月	6月
LRLT($n=17$)	145.16 $\pm$ 58.42	212.15 $\pm$ 80.30	229.63 $\pm$ 67.18	226.42 $\pm$ 98.53
DCD($n=3$)	160.50 $\pm$ 34.72	246.80 $\pm$ 21.45	261.37 $\pm$ 121.65	192.27 $\pm$ 54.32
t 值	-0.435	-0.728	-0.670	0.844
P 值	0.669	0.476	0.512	0.410

注:单位(ng/ml), P 表示 LRLT 组和 DCD 组 Cs A 各月血药浓度比较

表 3 LRLT 和 DCD 肝移植术后 0~6 月 Cs A 使用剂量比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.3 Comparison of Cs A doses at 1~6 months after LRLT and DCD liver transplantation ($\bar{x} \pm s$)

组别	0 月	1 月	2 月	3 月	6 月
LRLT (n=17)	9.72 ± 2.70	10.16 ± 2.82	9.71 ± 2.79	8.86 ± 2.77	8.19 ± 2.34
DCD (n=3)	17.94 ± 1.80	16.88 ± 1.52	13.94 ± 1.05	13.24 ± 1.28	11.50 ± 1.97
t 值	-5.020	-3.965	-2.553	-2.639	-2.297
P 值	0.000	0.001	0.020	0.017	0.034

注:单位 (mg/kg·d), P 表示 LRLT 组和 DCD 组 Cs A 各月剂量比较

DCD 组术后 0、1、2、3、6 月每天单位体质量 Cs A 用量较 LRLT 组多 (图 2), 差别有统计学意义 (表 3, P 均 <0.05); 不同时间点有统计学差异 ($F=30.583, P=0.000$); 2 组间剂量也存在差异 ($F=12.377, P=0.002$); 时间和药物剂量存在交互作用 ($F=11.209, P=0.000$)。

2.1.3 LRLT 组和 DCD 组术后 TBIL 和总蛋白变化 肝移植术后 TBIL 降至正常范围 ($1.8 \sim 18.8 \mu\text{mol/L}$, 图 3), 2 组在术后 1、2、3、6 月各月间差异无统计学意义, t 分别为 $t_1=-0.145$, $t_2=0.331$, $t_3=0.121$, $t_6=0.331$; P 值分别为 $P_1=0.886$, $P_2=0.744$, $P_3=0.905$, $P_6=0.745$ 。总蛋白在术后保持在正常水平 ($57.5 \sim 83.0 \text{ g/L}$, 图 4), 2 组蛋白值 1、2、3、6 月间差异无统计学意义, t 值分别为 $t_1=1.703$, $t_2=1.708$, $t_3=0.034$, $t_6=-0.567$; P 值分别为 $P_1=0.106$, $P_2=0.105$, $P_3=0.973$, $P_6=0.577$ 。

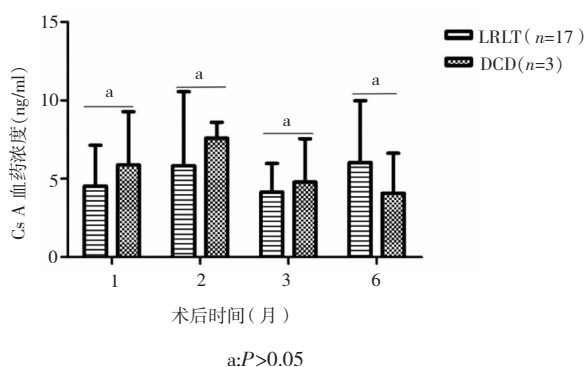


图 1 LRLT 和 DCD 肝移植术后 1~6 月 Cs A 血药浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Fig.1 Comparison of Cs A concentrations at 1~6 months after LRLT and DCD liver transplantation ($\bar{x} \pm s$)

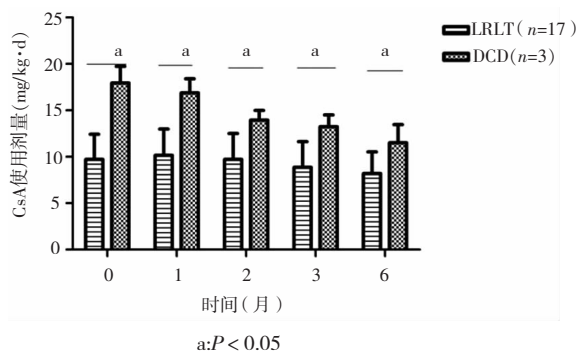


图 2 LRLT 和 DCD 肝移植术后 0~6 月 Cs A 剂量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Fig.2 Comparison of Cs A doses at 1~6 months after LRLT and DCD liver transplantation ($\bar{x} \pm s$)

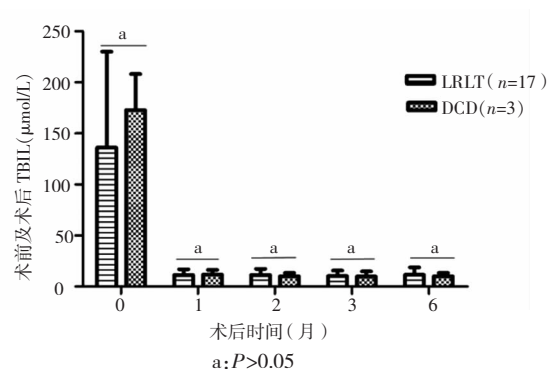


图 3 LRLT 和 DCD 肝移植术后 0~6 月总胆红素变化 ($\bar{x} \pm s$)

Fig.3 Dynamic change of total bilirubin at 1~6 months after LRLT and DCD liver transplantation ($\bar{x} \pm s$)

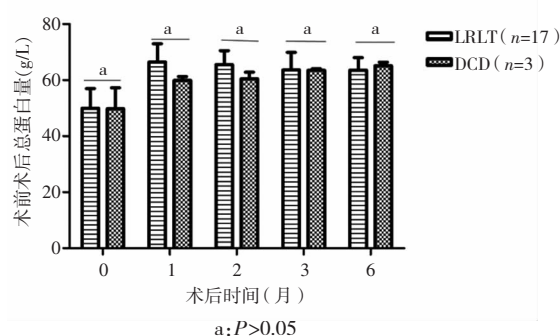


图 4 LRLT 和 DCD 肝移植术后 0~6 月总蛋白变化 ($\bar{x} \pm s$)

Fig.4 Dynamic change of total protein at 1~6 months after LRLT and DCD liver transplantation ($\bar{x} \pm s$)

2.2 并发症情况

随访期间并发症情况: LRLT 组 1 例术后 2 个月发生急性排斥反应, 入院予增加药量和激素冲击治疗后痊愈; 反复上消化道出血 2 例, 切除脾脏后好转; 肺炎 2 例; 胆管炎 1 例; 单纯疱疹病毒感染 1 例; 以上疾病均入院治疗后痊愈。乙型肝炎病毒感染 1 例, 目前正进行抗病毒治疗。其中 1 例使用 Cs A 3 年 9 个月自行停药, 现已停药超过 1 年, 一般情况良好, 未发生排斥反应。DCD 组术后肺炎 1 例, 库欣综合征 1 例。均入院治疗后治愈。2 组共 20 例均存活至今。

3 讨论

Cs A 目前作为心、肝、肾等器官移植术后常用的基础 IS, 由于其不良反应较他克莫司 (tacrolimus),

FK506)多^[1-2],一般器官移植后首选 IS 为 FK506。本次 20 例肝移植术后儿童采用 Cs A 是由于受体年龄较小(均小于 1 岁),饮食主要为乳制品,该药服用方便,剂量易控制,年龄超过 2 岁后可改用 FK506。本次受体不良反应少且较轻,且不良反应在停用激素或调整 Cs A 剂量后好转,随访过程中再根据受体的情况逐渐减少药量,几乎不发生药物不良反应,因此有部分儿童继续服用 Cs A。有文献报道^[3-6],成人肝移植术后 Cs A 初始剂量为(3~10) mg/(kg·d),儿童为(6~15) mg/(kg·d),由于儿童体内该药代谢较成人快,因此相对于成人使用量稍大。本研究 LRLT 组起始用量(7~18) mg/(kg·d),DCD 组为(16~20) mg/(kg·d),2 组剂量均比报道的成人和儿童的剂量大,且个体间药量差异较大,血药浓度可维持在一定范围,术后 TBIL 水平降至正常,肝功能逐渐恢复,移植物功能稳定。

本研究显示,儿童肝移植术后 0、1、2、3、6 月,在血药浓度相似的情况下,LRLT 组儿童 Cs A 用量较 DCD 组少,且在 2 个月后差距逐渐缩小。并且随着术后时间的延长,Cs A 单位体质量用量逐渐减少。有关儿童肝移植术后 Cs A 的报道很少,有报道成人 LRLT 术后 2、3、4 月 FK506 使用剂量较 DCD 肝移植术后少,并在 3 个月后剂量差别逐渐减少^[7]。

关于 LRLT 术后 Cs A 用量少于 DCD 肝移植的机制目前尚不明确,肝移植后移植肝再生,肝功能也会逐渐恢复,但是 DCD 肝移植术后使用 Cs A 剂量较多,说明机体对 Cs A 的代谢较 LRLT 术后快。有研究发现在动物实验中部分切除肝脏后肝脏代谢药物的能力明显降低,细胞色素 P450(cytochrome P450,CYP450)酶系统在肝再生期间的有效性会降低,致使通过这种酶系统代谢药物(Cs A、FK506、皮质激素等)的代谢能力降低^[8-9]。这样就可以根据肝脏或白细胞 CYP450 同工酶的表达来估计药物代谢能力,通过患者的遗传或非遗传 CYP450 的状态也可以指导临床选择适当的药物和最佳剂量^[10]。像是微粒体酶、一氧化氮和一些促炎性细胞因子也可在肝再生过程中影响 CYP450 代谢效应^[7,11]。近期 Durand 等^[12]研究发现,植入表达 CYP3A 基因型的供体肝脏的受体 IS 用药剂量要比植入不表达 CYP3A 基因的受体多,这也可以部分的解释不同的供肝对药物的用量不同。

总之,在儿童肝移植后 6 个月,LRLT 术后 0、1、2、3、6 月 Cs A 剂量较 DCD 肝移植儿童少;为了维持治疗剂量的血药浓度(150~250) ng/ml,2 组所需 Cs A 剂量有差异;随着术后时间的延长,单位体质量的

Cs A 剂量逐渐减少;相较于成人,儿童肝移植后最重要的特点就是个体化用药,用药个体差异较大。儿童肝移植术后各个移植中心 Cs A 的用药剂量和减药方案都不尽相同,这就需要定期监测受体情况及移植物功能,经验性用药,及时调整用药以维持受体稳定状态,以减少药物不良反应的发生,必要时改换 FK506。然而目前儿童口服 Cs A 的报道不多,还需要更多的病例资料来完善该研究,为儿童肝移植术后 Cs A 的剂量标准甚至停药提供更多支持。

参 考 文 献

- [1] Riva N,Cáceres Guido P,Rousseau M,et al.Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico[J].Farm Hosp,2013,37(6):441-449.
- [2] Rodríguez-Perálvarez M,Germani G,Darius T,et al.Tacrolimus trough levels,rejection and renal impairment in liver transplantation:a systematic review and meta-analysis[J].Am J Transplant,2012,12(10):2797-2814.
- [3] 汤晓寅,夏强,张建军,等.小儿活体肝移植后免疫抑制剂的应用体会[J].中国器官移植杂志,2012,33(5):283-286.
- [4] Shao ZY,Yan LN,Wang WT,et al.Prophylaxis of chronic kidney disease after liver transplantation—experience from west China[J].World J Gastroenterol,2012,18(9):991-998.
- [5] Sato K,Iwane T,Sekiguchi S,et al.Management of living donor liver transplant patients using twice-daily 4-hour intravenous cyclosporine therapy[J].Transplant Proc,2009,41(1):229-232.
- [6] Xinias I,Mavroudi A,Vrani O,et al.Liver transplantation in Greek children:15 years experience[J].Pediatr Rep,2010,2(2):e14.
- [7] Taber DJ,Dupuis RE,Fann AL,et al.Tacrolimus dosing requirements and concentrations in adult living donor liver transplant recipients[J].Liver Transpl,2002,8(3):219-223.
- [8] Trautwein C,Rakemann T,Obermayer-Straub P,et al.Differences in the regulation of cytochrome P450 family members during liver regeneration[J].J Hepatol,1997,26(1):48-54.
- [9] Villagra D,Goethe J,Schwartz HI,et al.Novel drug metabolism indices for pharmacogenetic functional status based on combinatory genotyping of CYP2C9,CYP2C19 and CYP2D6 genes[J].Biomarkers Med,2011,5(4):427-438.
- [10] Temesvari M,Kobori L,Paulik J,et al.Estimation of drug-metabolizing capacity by cytochrome P450 genotyping and expression[J].J Pharmacol Exp Ther,2012,341(1):294-305.
- [11] Starkel P,Laurent S,Petit M,et al.Early down-regulation of cytochrome P450 3A and 2E1 in the regenerating rat liver is not related to the loss of liver mass or the process of cellular proliferation[J].Liver,2000,20(5):405-410.
- [12] Durand P,Debray D,Kolaci M,et al.Tacrolimus dose requirement in pediatric liver transplantation:influence of CYP3A5 gene polymorphism[J].Pharmacogenomics,2013,14(9):1017-1025.

(责任编辑:冉明会)