

他克莫司免疫抑制方案改善儿童肝移植术后的研究进展

张丹¹, 闫美玲¹, 蒋昊¹, 彭新冬², 王超^{1*}

1. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300192

2. 中国人民解放军 95829 部队医院, 湖北 武汉 430012

摘要: 肝移植作为一种有效的治疗手段广泛地应用于儿童终末期肝病的治疗。为了预防可能发生的排斥反应, 患儿需要长期服用免疫抑制剂。他克莫司是一种具有强效免疫抑制特性的大环内酯类药物, 以他克莫司为主的免疫抑制方案可以减少排斥反应和激素抵抗型排斥反应的发生率。探讨了基因多态性、减少剂量或撤药、不同剂型之间转换以及免疫抑制剂短期、长期生存结果对儿童肝移植术后的影响, 以期优化他克莫司的给药方案, 为器官移植患儿的他克莫司药物监测和剂量调整提供参考。

关键词: 他克莫司; 肝移植; 排斥反应; 基因多态性; 长期生存结果

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)10-2408-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.043

Research progress of tacrolimus immunosuppressive regimen on improvement after liver transplantation in children

ZHANG Dan¹, YAN Mei-ling¹, JIANG Hao¹, PENG Xin-dong², WANG Chao¹

1. Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

2. PLA 95829 Army Hospital, Wuhan 430012, China

Abstract: As an effective treatment, liver transplantation is widely used in the treatment of end-stage liver disease in children. In order to prevent possible rejection, children need to take long-term immunosuppressants. Tacrolimus is a macrolide drug with strong immunosuppressive properties, and the tacrolimus-based immunosuppressant regimen can reduce the incidence of rejection and hormone resistant rejection. This article discusses the effects of gene polymorphism, dose reduction or withdrawal, conversion between different dosage forms, and short-term and long-term survival results of immunosuppressants on children after liver transplantation, hoping to optimize the drug delivery scheme of tacrolimus, and provide reference for drug monitoring and dose adjustment of tacrolimus in children undergoing organ transplantation.

Key words: tacrolimus; liver transplantation; rejection; gene polymorphism; long-term survival result

肝移植作为一种有效的治疗手段广泛地应用于儿童终末期肝病的治疗。小儿肝移植占全国肝移植总数的 7%~8%, 并保持在每年约 500 例的相对稳定水平。大多数移植是在 2 岁以下完成, 另一个儿童移植的高峰年龄出现在青春期^[1]。为了预防可能发生的排斥反应, 患儿需要长期服用免疫抑制剂。他克莫司是一种具有强效免疫抑制特性的大环内酯类药物, 由链霉菌产生, 于 1984 年在日本的新型免疫抑制药和癌症化疗剂研究中发现, 并于 1994 年 4 月在美国被批准用于预防肝移植后的器官排斥

反应^[2]。他克莫司主要通过抑制钙调神经磷酸酶来影响 T 淋巴细胞的活化, 从而发挥其免疫抑制作用。在细胞质中, 钙结合导致活化 T 细胞核因子的-CN 键活化和去磷酸化。去磷酸化的活化 T 细胞核因子转位到细胞核, 并与转录蛋白形成复合物, 从而诱导 T 淋巴细胞增殖和激活所需基因的转录, 包括白细胞介素 (IL) -2、IL-4 和 γ -干扰素。他克莫司在细胞质中与特定的免疫亲和素结合蛋白形成细胞内复合物, 这些复合物与-CN 键结合, 阻止去磷酸化和核转位, 从而抑制 T 淋巴细胞活化^[3]。越来越

收稿日期: 2022-07-11

作者简介: 张丹, 女, 本科, 从事临床药学工作。E-mail: zhangdanemail@126.com

*通信作者: 王超

多的研究表明,以他克莫司为主的免疫抑制方案可以减少排斥反应和激素抵抗型排斥反应的发生率^[4],因此以他克莫司为基础的免疫抑制剂方案更常用。本文探讨了基因多态性、减少剂量或撤药、不同剂型之间转换以及免疫抑制剂短期、长期生存结果对儿童肝移植术后的影响,以期优化他克莫司的给药方案,为器官移植患儿的他克莫司药物监测和剂量调整提供参考。

1 基因多态性的影响

他克莫司在患儿中的药动学行为受到多种因素的影响。1 项拉丁美洲肝移植术患儿他克莫司影响因素的研究中表明,供者 CYP3A5 基因型、移植后时间和丙氨酸转氨酶值与移植后 1 个月~2 年他克莫司的消除有关^[5]。更好地了解他克莫司的暴露对于尽量减少可能导致药物不良反应或急性排斥反应的越界治疗窗口的发生至关重要。刘力玮等^[6]研究显示,供体、受体两方的 CYP3A5 基因多态性都会影响肝移植患儿他克莫司的血药浓度,共检测 127 对肝移植供体、受体的 CYP3A5 基因型。根据受体的基因型分组,结果肝移植术后 1 周至两个月内及第 3 个月,快代谢组与慢代谢组相比,各时间点的血药浓度/剂量比都显著降低 ($P < 0.05$)。根据供体基因型进行的分组也得到了类似的结果。但第 1、2 周对他克莫司浓度/剂量比值影响不明显,因此认为受体自身的 CYP3A5 基因型对他克莫司影响更显著。供体、受体中只要其中一方含有 CYP3A5*1 等位基因,达到同样的血药浓度所需的他克莫司剂量就会比供体、受体都是慢代谢型的患儿相应增加。李洋等^[7]研究术后 2、4、12 周供体为 CYP3A5*1/*1、CYP3A5*1/*3 基因型的受体他克莫司浓度/剂量比较供体为 CYP3A5*3/*3 (纯合子)的患者更低,组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。他克莫司的生物利用度和药动学参数不稳定,个体间差异较大,特别是患有肝脏疾病的儿童,由于生长期快、生理特性独特、对药物敏感,且反应较为特殊,在药动学上会与成人有很大的差异^[8-9]。术后早期他克莫司的浓度与剂量无线性关系^[10],他克莫司治疗窗口狭窄,药物浓度过高,容易产生不良反应,特别是肾毒性^[11-12]。此外他克莫司的药动学还受年龄、体质量的影响^[13],许多因氧化而发生生物转化的药物在儿童时期比在成年时期代谢得更快,因此小儿移植受者在进入成人期需要的体质量校正钙神经蛋白抑制剂 (CNI) 剂量比成人高 2~

4 倍^[14]。此外还受到药物、食物、P-糖蛋白、感染、腹泻等因素的影响^[15-17]。优化个体化的他克莫司的正确剂量是移植后的一个重点问题。

2 他克莫司减少剂量或撤药的影响

耐受表示同种异体移植物的健康,且没有免疫抑制及其毒性,是移植的最终目标。临床上希望在长期稳定的儿童肝移植受者中撤除免疫抑制剂,以减少其带来的不良反应^[18]。在 2021 年的 1 项研究中有学者进行了在 36~48 周停用免疫抑制的多中心、单组试验,第 1 年每两周、第 2 年每月、第 3~4 年每两个月监测肝功能,在 88 例受试者中 (中位年龄 11 岁),33 例显示耐受,16 例组织学不耐受 (符合生化标准但未达到组织学标准),39 例排斥反应不耐受。撤除免疫抑制剂后,37.5% 的儿童肝移植受者可耐受手术。无论是耐受组还是非耐受组,同种异体移植物的组织学都没有恶化^[19]。此实验证明了未来将会探索最小化免疫抑制的疗效、安全性和潜在益处的合理性。

另有研究表明^[20],在 16 名患者的随访里,其中 15 名完成了 (40.75±5.98) 个月的随访,6 例患者初步停用他克莫司,5 例患者继续使用他克莫司超过 2 年。在未停用他克莫司的 10 例患者中,6 例经历了 7 次临床排斥反应。5 名患者将他克莫司剂量降低到无法检测的谷水平,另外 5 名患者降低到谷水平 4 ng/mL,其中 1 名患者退出了研究。在最后一次就诊时,所有患者肝功能检查均正常,无移植植物丢失。3 例患者有轻度移植植物纤维化。代谢性肝病患儿、移植后较早招募的患者更有可能停止使用他克莫司。在韩国 1 项研究中发现了成功停用免疫抑制的儿童肝移植受者出现耐受^[21]。撤离他克莫司试验开始于移植后 14~60 个月 (中位 45 个月),从断绝免疫抑制剂后的随访时间 14~82 个月 (中位数为 32 个月),他克莫司撤药之后,5 名患者中没有 1 例出现排斥反应,他们维持正常的移植功能超过 3 年。断奶后 64、32 个月的两个移植物的组织学结果未显示出慢性排斥反应。因此在成长过程中是否撤药或减少他克莫司的剂量仍然值得研究。

3 他克莫司不同剂型之间转换的影响

他克莫司如需改变剂型或治疗方案,应当在专业医师密切监督下进行。临床研究证明,他克莫司缓释胶囊与普通剂型在肾移植术后预防排异上效果相当,合理变更药物剂型后不会增加排异风险,是安全有效的^[22-23]。关于缓释制剂应用于儿童肝移

植受者的临床数据有限。1 项研究评估了稳定期儿童肾脏、肝脏和心脏移植受者按总日剂量比 1:1 转为缓释制剂的疗效和安全性,结果显示转换后剂量、谷浓度水平保持稳定,在 1 年的随访期间未发生移植物丢失和受者死亡,未发现新的不良事件^[24]。该研究提示儿童器官移植受者的疗效和耐受性良好。因此优化他克莫司给药方案来提高儿童用药依从性是临床关注的重点。马景胜等^[25]研究表明,35 例患者给予他克莫司普通剂型+霉酚酸或他克莫司普通剂型单药转换为他克莫司缓释胶囊+霉酚酸或他克莫司缓释胶囊单药后,均未发生排斥反应、感染情况,无死亡病例。他克莫司普通型与缓释胶囊转换剂量比例为 1:(1.1~1.3),他克莫司谷值浓度维持在 5~8 ng/mL 的目标值。

2020 年 8 月,0.2、1 mg 小包装的他克莫司颗粒在中国获批,用于预防儿童肝脏或肾脏移植术后的移植物排斥反应,也治疗儿童肝脏或肾脏移植术后应用其他免疫抑制药物无法控制的移植物排斥反应,他克莫司颗粒的上市将为我国儿童受者的免疫抑制剂应用提供新选择^[26]。1 项 IV 期临床研究将 52 例儿童肝、肾或心脏移植受者给予他克莫司颗粒 0.15 mg/kg,2 次/d,结果显示他克莫司颗粒组的他克莫司谷浓度与其曲线下面积(AUC)有很好的相关性,说明谷浓度可作为监测移植后 2 周内他克莫司暴露的可靠指标^[27]。法国 1 项研究也表明大多数患者(78.7%)在转换为他克莫司颗粒剂后,随访期间共发生排斥反应 11 例次,均未导致移植肾功能丧失,且他克莫司颗粒的不良事件与其他他克莫司制剂相似,共记录到 7 起与治疗相关不良事件^[28]。因此常规使用他克莫司颗粒剂可有效预防移植排斥反应,且耐受性良好。此外,他克莫司颗粒说明书中对于转换应用还给出了具体的建议:将他克莫司胶囊转换为他克莫司颗粒时,颗粒剂的总日剂量最好等于胶囊剂的总日剂量。如果不能等剂量转换,应尽可能用规格 0.2、1 mg 他克莫司颗粒将总日剂量向下调整至最接近的总日剂量。他克莫司用药管理应关注的免疫抑制剂对感染、较高的移植后淋巴增殖性疾病发生率、生长发育、提高长期依从性和向成人期过渡是当下亟待解决的问题。

4 他克莫司为基础的免疫抑制剂短期、长期生存结果

儿童胃肠道吸收功能较差,药物清除较快,分布容积更大,故在相同血药浓度条件下,儿童使用

他克莫司剂量约是成人的 3 倍^[29],婴幼儿的他克莫司初始剂量约是成人的 2 倍^[30]。廖音等^[31]对 84 例患儿以他克莫司为基础的二联疗法方案术后存活率进行研究,在平均初始剂量为(1.29±0.48)mg/d,按体质量计算为(0.18±0.08)mg/(kg·d)的情况下,肝移植术后 13~45 d 有 9 例患儿死亡,受体存活率为 89.3%,移植肝存活率为 89.3%,且感染率较高。肝移植术后 1 个月内是感染发生率最高的时期,绝大多数细菌和真菌感染在此期间发生,在儿童中有着更高的发生率^[32-33]。

有学者对于 808 名儿童肝移植患者进行了 20 年的随访^[34],研究表明患儿 1、5、10、15、20 年的总生存率分别为 77.1%、72.6%、69.4%、65.8%、64.4%。男性和女性患儿在各个时间点的生存率没有差异,其中 55.4% 的死亡发生在移植后的前 3 个月内。比较 1、3、5、10 年两组的生存率,以环孢素为基础的免疫抑制(71.2%、68.1%、65.4%、61%)与以他克莫司为基础的免疫抑制(85.8%、84.7%、83.3%、82.9%)比较差异有显著性($P<0.05$)。患有淋巴增生性疾病的占 9.7%,但接受他克莫司免疫抑制的患者移植后淋巴增生性疾病的生存率明显高于接受环孢素的患者。在 1 项长达 9 年的研究中,比较了他克莫司基础免疫抑制剂方案与环孢素基础免疫抑制剂方案,结果表明,他克莫司为基础的治疗为儿童肝移植患者提供了显著的长期获益,患儿和移植物的存活率显著提高,排异反应率降低,类固醇引起的高血压发生率降低^[35]。

5 结语

肝移植患儿的医疗问题和社会心理需求是随着他们从儿童过渡到青少年、成年早期而变化的,医疗问题中的不确定性可能会随着青春期的到来而增加,如依从性差、其他医疗和心理问题。据相关文献统计,肝移植术后患者依从性差的发生率达到 12%~73%,儿童肝移植依从性差的受者比例也接近 50%^[36],这是接受肝移植的儿童晚期出现急性排斥的最常见原因。因此优化他克莫司给药方案来关注和提高儿童用药依从性是临床关注的重点。他克莫司用药管理应关注免疫抑制剂对感染、较高的移植后淋巴增殖性疾病发生率、生长发育、提高长期依从性和向成人期过渡。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Rawal N, Yazigi N. Pediatric liver transplantation [J].

- Pediatr Clin North Am*, 2017, 64(3): 677-684.
- [2] Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity [J]. *Artif Organs*, 2020, 44(2): 140-152.
- [3] Prytuła A, van Gelder T. Clinical aspects of tacrolimus use in paediatric renal transplant recipients [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(1): 31-43.
- [4] 李姗姗. 儿童肝移植术后免疫抑制剂的应用 [J]. 国际移植与血液净化杂志, 2018, 16(3): 5-11.
- [5] Riva N, Woillard J B, Distefano M, et al. Identification of factors affecting tacrolimus trough levels in latin American pediatric liver transplant patients [J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(9): 1397-1407.
- [6] 刘力玮, 王晓硕, 张艳, 等. CYP3A5 基因多态性对儿童肝移植患者 Tac 血药浓度的影响 [J]. 中华小儿外科杂志 2018, 10(39): 929-733.
- [7] 李洋, 张琪, 姜楠, 等. 供受体 CYP3A5 基因多态性与肝移植患者术后他克莫司浓度/剂量比的关系 [J]. 器官移植, 2011, 2(1): 4-13.
- [8] Woillard J, Mourad M, Neely M, et al. Tacrolimus updated guidelines through popPK modeling: How to benefit more from CYP3A pre-emptive genotyping prior to kidney transplantation [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 358.
- [9] Yang J, Liao S, Zhu L, et al. Population pharmacokinetic analysis of tacrolimus early after Chinese pediatric liver transplantation [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(1): 75-83.
- [10] 李月霞, 付鹏, 张弋, 等. 儿童活体肝移植术后他克莫司血药浓度的监测及其影响因素 [J]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(5): 285-288.
- [11] Thölking G, Gerth H U, Schuette-Nuetgen K, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on renal function after solid organ transplantation [J]. *World J Transplant*, 2017, 7(1): 26-33.
- [12] Son S Y, Jang H R, Lee J E, et al. Comparison of the long-term efficacy and safety of generic Tacrobell with original tacrolimus (Prograf) in kidney transplant recipients [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 203-210.
- [13] Staatz C E, Taylor P J, Lynch S V, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in children who receive cut-down of full liver transplants [J]. *Transplantation*, 2001, 72(6): 1056-1061.
- [14] Sam W J, Aw M, Quak S H, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Asian paediatric liver transplant patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 50(6): 531-541.
- [15] Miloh T, Barton A, Wheeler J, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects [J]. *Liver Transpl*, 2017, 23: 244-256.
- [16] Sánchez M J G, Manzanares C, Santos-Buelga D, et al. Covariate effects on the apparent clearance of tacrolimus in paediatric liver transplant patients undergoing conversion therapy [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40 (1): 63-71.
- [17] Vanhove T, Annaert P, Kuypers D R J. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: A mechanistic review [J]. *Drug Metab Rev*, 2016, 48(1): 88-112.
- [18] Feng S, Bucuvalas J C, Demetris A J, et al. Evidence of chronic allograft injury in liver biopsies from long-term pediatric recipients of liver transplants [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155: 1838-1851 e1837.
- [19] Feng S, Bucuvalas J C, Mazariegos G V, et al. Efficacy and safety of immunosuppression withdrawal in pediatric liver transplant recipients: Moving toward personalized management [J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 1985-2004.
- [20] Lin N C, Wang H K, Yeh Y C, et al. Minimization or withdrawal of immunosuppressants in pediatric liver transplant recipients [J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(12): 2128-2133.
- [21] Lee J H, Lee S K, Lee H J, et al. Withdrawal of immunosuppression in pediatric liver transplant recipients in Korea [J]. *Yonsei Med J*, 2009, 50(6): 784-788.
- [22] Merli M, Di Menna S, Giusto M, et al. Conversion from twice-daily to once-daily Tacrolimus administration in liver transplant patient [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(4): 1322-1324.
- [23] Comuzzi C, Lorenzin D, Rossetto A, et al. Safety of conversion from twice-daily Tacrolimus (PrograQ to once-daily prolonged-release Tacrolimus (Advagraf) in stable liver transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(4): 1320-1321.
- [24] Rubik J, Debray D, Kelly D, et al. Efficacy and safety of prolonged-release tacrolimus in stable pediatric allograft recipients converted from immediate-release tacrolimus - a phase 2, open-label, single-arm, one-way crossover study [J]. *Transpl Int*, 2019, 32(11): 1182-1193.
- [25] 马景胜, 杨文涛, 朱红飞, 等. 他克莫司缓释胶囊对稳定期肝移植受者肾功能的影响 [J]. 江西医药, 2021, 56(12): 2139-2141.
- [26] Hackl C, Schlitt H J, Melter M, et al. Current developments in pediatric liver transplantation [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7: 1509-1520.
- [27] Webb N J A, Baumann U, Camino M, et al. OPTION Study Group. Pharmacokinetics of tacrolimus granules in pediatric de novo liver, kidney, and heart transplantation: The OPTION study [J]. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(1): e13328.
- [28] Garaix F, Stern M, Lamy F X, et al. Tacrolimus Granules for oral suspension as post-transplant immunosuppression

- in routine medical practice in France: The OPTIMOD Study [J]. *Ann Transplant*, 2018, 23: 561-571.
- [29] Busuttil R W, Klintmalm G K. 肝移植 [M]. 第 2 版. 上海: 第二军医大学出版社, 2009: 919-945.
- [30] 孙晓叶, 朱志军, 饶伟, 等. 婴幼儿肝移植术后 FK506 的合理应用 [J]. 天津医药, 2010, 38(7): 621-622.
- [31] 廖音, 程晟, 罗晓, 等. 婴幼儿肝移植术后免疫抑制剂的有效性及其安全性观察 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 27-31.
- [32] 张群, 吕一刚, 席淑华, 等. 肝移植术后早期医院感染 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(11): 1643-1646.
- [33] 蒲从伦, 李英存, 张明满, 等. 儿童活体肝移植术后细菌感染及药物敏感性分析 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(4): 384-386.
- [34] Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, *et al.* Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2000, 70(4): 617-625.
- [35] Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, *et al.* Pediatric liver transplantation: A single center experience spanning 20 years [J]. *Transplantation*, 2002, 73(6): 941-947.
- [36] Beckebaum S, Iacob S, Sweid D, *et al.* Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation [J]. *Transpl Int*, 2011, 24(7): 666-675.

【责任编辑 解学星】