

# 他克莫司对不同生存期肝移植患者肝脏和细胞免疫功能的影响<sup>Δ</sup>

张咏赞<sup>1\*</sup>, 张翠欣<sup>1#</sup>, 窦剑<sup>2</sup>, 赵萌<sup>3</sup>(1.河北医科大学第三医院临床药理学部, 石家庄 050051; 2.河北医科大学第三医院肝胆外科, 石家庄 050051; 3.河北医科大学第三医院实验中心, 石家庄 050051)

中图分类号 R392.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1940-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.21

**摘要** 目的:探讨他克莫司(FK506)对不同生存期肝移植患者外周血细胞免疫功能及肝脏实验室指标的影响。方法:选取采用FK506治疗的肝移植患者27例,1年<生存期<5年为A组(16例),5年<生存期≤12年为B组(11例),同时选取10例健康志愿者作为对照组。A、B组患者均给予FK506 0.1~0.2 mg/kg, bid;对照组健康志愿者不采取任何治疗。比较两组患者及健康志愿者外周血中T淋巴细胞CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>及B细胞CD19<sup>+</sup>、自然杀伤细胞CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>水平,并考察两组患者及健康志愿者血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)的水平。结果:B组患者CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>明显低于A组及对照组,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>明显高于A组及对照组,差异有统计学意义( $P<0.005$ );B组患者CD3<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>与A组及对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );A组患者上述指标与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。A、B组患者GGT水平均高于对照组,A组患者AST水平明显高于对照组,B组患者ALB水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );A、B组患者ALT水平与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );A、B组患者ALT、AST、ALB、GGT水平比较,差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:FK506对生存期5~12年的肝移植患者易产生过度免疫抑制,术后可通过监测外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值评估肝移植患者的免疫状态,及时调整FK506剂量,避免产生过度免疫抑制。

**关键词** 他克莫司;肝移植;T淋巴细胞;免疫耐受;过度免疫抑制

## Effects of Tacrolimus on Liver and Immune Tunction in Liver Transplant Recipients during Different Survival Periods

ZHANG Yongzan<sup>1</sup>, ZHANG Cuixin<sup>1</sup>, DOU Jian<sup>2</sup>, ZHAO Meng<sup>3</sup>(1.Dept. of Clinical Pharmacy, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 2.Dept. of Hepatobiliary Surgery, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 3.Lab Center, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the effects of tacrolimus (FK506) on peripheral blood cell immune function and liver lab index in liver transplant recipients different survival periods. **METHODS:** 27 liver transplant recipients receiving FK506 were selected and divided into group A (1 year < survival period < 5 years, 16 cases) and group B (5 years < survival period < 12 years, 11 cases). At the same time, 10 healthy volunteers were included into control group. Group A and B were given FK506 0.1-0.2 mg/kg, bid; control group didn't received any treatment. Peripheral blood T leukomonocyte CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, B cell CD19<sup>+</sup> and NK cell CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> level were compared among 3 groups. The levels of ALT, AST, ALB and GGT were investigated in 3 groups. **RESULTS:** The percentage of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in group B were significantly lower than in group A and control group, and CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> was significantly higher than in group A and control group, with statistical significance ( $P<0.005$ ); there was no statistical significance in CD3<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> in group B, compared to group A and control group ( $P>0.05$ ). There was no statistical significance in above index between group A and control group ( $P>0.05$ ). The level of GGT in the group A and group B was higher than that in the control group. AST of group A was significantly higher than that of control group, and ALB of group B was significantly lower than control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance in ALT, of group A and B, compared to control group ( $P>0.05$ ); there was no statistical significance in the levels of ALT, AST, ALB and GGT between group A and group B ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Immune function of liver transplant recipients with 5-12 years survival time was easily suppressed by FK506. CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> level may serve as biomarkers to reflect the immune status of recipients and help to adjust the dose of FK506 timely and avoid the excessive immunosuppression.

**KEYWORDS** Tacrolimus; Liver transplantation recipients; T lymphocyte; Immune tolerance; Excessive immunosuppression

肝移植是解决终末期肝病唯一有效的治疗手段,术后排斥反应是影响患者生存率的主要因素,而帮助肝移植患者产生免疫耐受是彻底解决排斥反应的理想方法。他克莫司

(FK506)为器官移植术后广泛使用的免疫抑制剂,具有抑制T淋巴细胞增殖及白细胞介素(IL)2合成的作用<sup>[1-2]</sup>。术后进行免疫监测有助于早期诊断排斥反应,减少FK506副作用、诱导机体免疫耐受<sup>[3]</sup>。本研究评价了FK506对不同生存期肝移植患者的影响,以为临床诱导免疫耐受、个体化用药提供参考。

Δ基金项目:河北省食品药品监督管理局食品药品安全科技重点项目(No.ZD2015033)

\* 硕士研究生。研究方向:生物药剂学。电话:0311-88603311。E-mail:634237271@qq.com

# 通信作者:主任药师,博士,硕士生导师。研究方向:生物药剂学、临床药理学。电话:0311-88603311。E-mail:zcx\_2609@163.com

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)接受FK506单联免疫抑制方案治疗;(2)合并乙型肝炎者接受恩替卡韦/拉米夫定+乙型肝炎免疫球蛋白

抗病毒治疗<sup>[4]</sup>; (3)健康志愿者无相关免疫疾病。排除标准: (1)出现排斥、感染等并发症者; (2)资料不全及失访者。

## 1.2 资料来源

选取2014年9月—2015年2月河北医科大学第三医院接受肝移植的患者27例,按生存期分为两组,其中1年≤生存期<5年为A组(16例),5年≤生存期≤12年为B组(11例);同时,选取10例健康志愿者为对照组。A、B组患者及健康志愿者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,志愿者及患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 肝移植患者及健康志愿者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information among transplant recipients and Healthy volunteers( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	性别,例		年龄,岁	生存期,年	体质指数,kg/m <sup>2</sup>
		男	女			
对照组	10	8	2	51.50±6.22		24.17±3.21
A组	16	11	5	56.25±9.43	2.61±0.91	22.32±2.93
B组	11	9	2	63.64±5.16	8.83±2.11	23.77±3.59

## 1.3 治疗方法

A、B组患者均进行FK506(杭州中美华东制药有限公司,批准文号:国药准字H20084514,规格:1 mg/粒)单联免疫抑制方案治疗,给予FK506 0.1~0.2 mg/kg, bid,定期监测FK506稳态血药谷浓度调整用药。

## 1.4 观察指标

取对照组健康志愿者及A、B组患者全血样本50 μl各两份,采用流式细胞仪测定T淋巴细胞CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>及B淋巴细胞CD19<sup>+</sup>、自然杀伤(NK)细胞CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>百分比;采用全自动生化分析仪测定血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)的水平。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组受试者细胞免疫水平比较

B组患者CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>明显低于A组及对照组,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>明显高于A组及对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B组患者CD3<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>与A组及对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。A组患者上述指标与对照组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。3组受试者细胞免疫水平比较见表2。

表2 3组受试者细胞免疫水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of cellular immunity level among 3 groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup> , %	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	CD19 <sup>+</sup> , %	CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>
对照组	10	70.38±8.57	39.93±8.52	28.36±12.89	13.04±4.70	15.08±8.09	1.77±0.96
A组	16	71.51±11.35	33.99±11.21	31.02±11.73	13.34±6.33	13.20±8.03	1.27±0.59
B组	11	71.76±10.33	32.38±7.14**	32.49±5.97**	10.99±4.55**	14.59±6.38	1.02±0.26**

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与A组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$ ; vs. group A, \*\* $P<0.05$

### 2.2 3组受试者肝脏实验室检查指标比较

A、B组患者GGT水平均明显高于对照组,A组患者AST水平明显高于对照组,B组患者ALB水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );A、B组患者ALT水平与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );A、B组患者ALT、AST、ALB、

GGT水平比较,差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。3组受试者肝脏实验室检查指标比较见表3。

表3 3组受试者肝脏实验室检查指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Comparison of liver lab index among 3 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	ALT, U/L	AST, U/L	ALB, g/L	GGT, g/L
对照组	10	25.20±12.95	21.20±4.21	48.36±2.23	28.90±9.96
A组	16	34.44±14.04	37.88±25.81*	44.46±6.89	103.69±151.94*
B组	11	33.27±22.20	29.45±16.79	42.89±4.66*	142.09±224.58*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

## 3 讨论

肝移植为终末期肝病患者的有效治疗手段。目前,肝移植患者需长期服用FK506等免疫抑制剂控制排斥反应,FK506主要通过抑制T淋巴细胞增殖、IL-2等细胞因子的合成,发挥免疫抑制效应。免疫排斥反应在肝移植后前几周内达到高峰,之后逐渐减弱。半年后逐渐戒断免疫抑制剂有助于诱导免疫耐受,戒断方法有减少剂量、延长服药时间间隔等<sup>[5]</sup>。有报道显示,术后约有15%~20%的肝移植患者可撤除免疫抑制剂<sup>[6]</sup>,肝脏为免疫特惠器官,更有可能通过减少免疫抑制剂的用量达到免疫耐受。

免疫耐受是指机体免疫系统在接触某种抗原后产生的特异性免疫无反应状态,但对其他抗原的免疫应答仍正常存在<sup>[7]</sup>。CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞亚群是移植排斥的关键效应细胞,此外,固有免疫细胞如巨噬细胞、NK细胞及B淋巴细胞也参与此过程。CD4<sup>+</sup>为辅助性T细胞,通过直接或间接途径识别由抗原细胞递呈的移植抗原,启动移植排斥免疫应答,也可分泌IL-2、γ-干扰素等炎症细胞造成移植器官损伤<sup>[8]</sup>。CD8<sup>+</sup>为抑制性T淋巴细胞(Ts),主要由CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T淋巴细胞组成。有研究认为,同种异体排斥反应发生时,Ts水平与免疫功能呈负相关,Ts水平升高,免疫功能受到抑制<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,生存期5~12年肝移植患者的CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞百分比及CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>值明显下降,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>细胞百分比明显升高,与谢炜等<sup>[10]</sup>报道的肝移植患者与健康受试者相似的T细胞表达结果不同,表明FK506过度抑制了移植受者机体免疫功能,各免疫细胞水平与胡翠华等<sup>[11]</sup>的研究结果一致。CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞、B细胞与ALT水平的线性相关及其深入机制有待进一步研究。

肝移植患者肝脏实验室检查指标异常。术后导致肝功能异常的原因复杂,常见有胆道并发症,乙、丙型肝炎复发或其他病毒感染,慢性排斥,药物性肝损伤等<sup>[12]</sup>。因此,肝移植受者术后应定期复查肝功能,发现异常及时治疗。

综上所述,FK506对生存期5~12年的肝移植患者易产生过度免疫抑制。术后可通过监测外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>细胞百分比、CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>值评估肝移植患者的免疫状态,及时调整FK506剂量,避免产生过度免疫抑制。

## 参考文献

- [1] 王旭珍,薛武军,田普训,等.他克莫司对肾移植受者外周血NK和NKT细胞比例的影响及临床意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2013,29(5):533.
- [2] Sagoo P, Lombardi G, Lechler RI. Relevance of regulatory T cell promotion of donor-specific tolerance in solid organ transplantation[J]. *Front Immunol*, 2012, 13(3):1.
- [3] Sood S, Testro AG. Immune monitoring post liver transplant[J]. *World J Transplant*, 2014, 4(1):30.
- [4] 朱静楠,张翠欣.肝移植受者他克莫司治疗窗浓度的初步探讨[J].临床合理用药杂志,2012,5(26):15.

# 玻璃酸钠用于前交叉韧带重建术治疗胫骨平台骨折合并交叉韧带损伤的临床观察<sup>Δ</sup>

李耀华\*, 刘玉章, 庞泽琴, 唐晓龙, 胡洋洋, 段永刚(河北北方学院附属第二医院骨外科, 河北 张家口 075100)

中图分类号 R816.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1942-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.22

**摘要** 目的:观察玻璃酸钠用于关节镜下前交叉韧带重建术治疗胫骨平台骨折合并交叉韧带损伤的临床疗效及安全性。方法:选取胫骨平台骨折合并交叉韧带损伤患者50例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各25例。对照组患者行关节镜下前交叉韧带重建手术;观察组患者在对照组治疗的基础上给予关节腔内注射玻璃酸钠2.5 ml,1次/周,连续注射5周。观察两组患者临床疗效及治疗前后膝关节活动度,并比较治疗后视觉模拟(VAS)评分、骨代谢实验室检查指标及不良反应。结果:观察组患者总有效率为96.00%,显著高于对照组的80.00%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者膝关节活动度显著增大,且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,观察组患者VAS评分及骨代谢实验室检查指标明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:透明质酸钠用于关节镜下前交叉韧带重建术治疗胫骨平台骨折合并交叉韧带损伤疗效显著,且安全性较好。

**关键词** 玻璃酸钠;关节镜;前交叉韧带重建术;胫骨平台骨折;交叉韧带损伤

## Clinical Observation of Sodium Hyaluronate Used in the Reconstruction of Anterior Cruciate Ligament for the Treatment of Tibial Plateau Fracture Complicating with Cruciate Ligament Injury

LI Yaohua, LIU Yuzhang, PANG Zeqin, TANG Xiaolong, HU Yangyang, DUAN Yonggang (Dept. of Bone Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of Sodium hyaluronate used in the reconstruction of anterior cruciate ligament under arthroscope for the treatment of tibial plateau fracture complicating with cruciate ligament injury. METHODS: 50 patients with tibial plateau fracture complicating with cruciate ligament injury were collected and randomly divided into control group and observation group, with 25 cases in each group. Control group underwent anterior cruciate ligament under arthroscope; observation group was additionally given Sodium hyaluronate 2.5 ml, once a week, for consecutive 5 weeks, on the basis of control group. Clinical efficacy and range of knee joint motion were observed in 2 groups before and after treatment. VAS, bone metabolic markers and ADR were compared between 2 groups after treatment. RESULTS: Total effective rate of observation group was 96.00% in observation group, which was significantly higher than that of control group (80.00%), with statistical significance ( $P<0.05$ ). After treatment, range of knee joint motion improved significantly in 2 groups, and the observation group was higher than the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). After treatment, VAS and bone metabolic markers of observation group were significantly better than those of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Sodium hyaluronate used in the reconstruction of anterior cruciate ligament under arthroscope shows good therapeutic efficacy and safety for the treatment of tibial plateau fracture complicating with cruciate ligament injury.

**KEYWORDS** Sodium hyaluronate; Arthroscopy; Anterior cruciate ligament; Tibial plateau fractures; Cruciate ligament injury

- \*\*\*\*\*
- [5] Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, *et al.* Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation[J]. *Lancet*, 2003,361(9368):1502.
- [6] 蔡秋程.T淋巴细胞与肝移植免疫耐受[J].中国组织工程研究,2014,18(5):791.
- [7] Gyu SC. Clinical immune tolerance in liver transplantation: present and future[J]. *Hanyang Med Rev*, 2014, 34(4):197.
- [8] 李勇,胡维昱,赫建帅,等.不同免疫状态肝移植受者外周血T淋巴细胞亚群及共刺激分子的表达及意义[J].器官移植,2010,1(6):363.
- [9] Raffaello C, Elvira RM, Paola C, *et al.* Tailoring of immunosuppression in renal and liver allograft recipients displaying donor specific T-suppressor cells[J]. *Human Immunol*, 2002,63(11):1010.
- [10] 谢炜,杨占宇,刘翔德.T淋巴细胞亚群在肝移植术后长期生存患者外周血中的变化[J].第三军医大学学报,2012,34(22):2306.
- [11] 胡翠华,许晓东,刘桂芹,等.他克莫司对肝移植受者外周血T淋巴细胞亚群的影响及临床意义[J].中国实验诊断学,2008,12(12):1562.
- [12] 李俊,陈虹,范铁艳,等.肝移植后肝功能的异常[J].中国组织工程研究,2013,17(31):5686.

Δ 基金项目:张家口市科学技术研究与发展计划自筹经费项目(No. 1321120D)

\* 主治医师。研究方向:关节镜、创伤骨科学。电话:0313-3042376。E-mail:18603136986@163.com

(收稿日期:2015-09-02 修回日期:2016-01-20)  
(编辑:黄欢)