

## 两种免疫抑制剂对肾移植受者外周血象及红细胞生成素的影响

杨丽红<sup>1a</sup>, 李小龙<sup>1a</sup>, 潘晓东<sup>1b</sup>, 王明山<sup>1a</sup>, 陈必成<sup>1b</sup>, 林永通<sup>2</sup> (1. 温州医学院附属第一医院, a 实验诊断中心, b 外科实验室; 2 温州医学院, 浙江 温州 325000)

**[摘要]** 目的 探讨两种免疫抑制治疗方案对肾移植受者外周血象及红细胞生成素(EPO)的影响。方法 按免疫抑制方案的不同, 将肾移植受者分为雷帕霉素(RAP)方案组(28例)和他克莫司(FK506)方案组(44例)。在两组肾移植受者随访时采集外周血, 检测血常规指标、网织红细胞指标、血清EPO和血清肌酐(Cr)。比较并分析两方案肾移植受者各项指标间的差异。结果 RAP方案组外周白细胞、红细胞、血小板数和血红蛋白含量较FK506方案组显著降低( $P < 0.01$ ), EPO则明显升高( $P < 0.01$ )。两组间网织红细胞和血清Cr无显著性差异( $P > 0.05$ )。结论 以RAP为主的免疫抑制治疗方案对肾移植受者的骨髓抑制明显, 外周血象影响较大, EPO出现代偿性升高。

**[关键词]** 肾移植; 雷帕霉素; 他克莫司; 血细胞; 红细胞生成素

**[中图分类号]** R617 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2010)01-0032-03

## Influence of two immunosuppression regimens on peripheral blood parameters and erythropoietin of kidney transplantation recipients

YANG Lihong<sup>a</sup>, LI Xiaolong<sup>a</sup>, Pan Xiaodong<sup>b</sup>, WANG Mingshan<sup>a</sup>, CHEN Bicheng<sup>b</sup>, LIN Yongtong<sup>2</sup>. (1. First Affiliated Hospital Wenzhou medical college a Laboratory Diagnostic Center b Surgical Laboratory, 2 Wenzhou medical college Wenzhou 325000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect on peripheral blood parameters and erythropoietin (EPO) of renal transplantation patients with different treatment of new immunosuppressive agents. **Methods** According to different immunosuppressive regimens recipients were divided into rapamycin (RAP) group (28 cases) and tacrolimus (FK506) group (44 cases). During follow-up of the recipients peripheral blood parameters, reticulocyte parameters, serum EPO level and serum creatinine were measured and analyzed. **Results** RBC, WBC, PLT and HGB of RAP group were significantly lower than that of FK506 group ( $P < 0.01$ ). RAP group has higher level of EPO concentration ( $P < 0.01$ ), but RET and Cr are no significant different from FK506 group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** RAP based immunosuppression regimen has bone marrow depressive effect and obviously influences the peripheral blood parameters. High level EPO was compensatory response.

**[Key words]** renal transplantation; rapamycin; tacrolimus; blood cells; erythropoietin

雷帕霉素(RAP)和他克莫司(FK506)是两种较新型的免疫抑制剂, 目前正作为环孢素(CsA)的替代和转换治疗应用于肾移植受者。RAP与FK506通过不同的作用通路影响淋巴细胞的活化, 常联合泼尼松(Pred)、霉酚酸酯(MMF)组成三联免疫抑制方案<sup>[1]</sup>。笔者通过考察分别接受RAP或FK506为主的免疫抑制方案的肾移植受者外周血象的表现, 初步研究RAP与FK506对细胞合成的影响, 并分析其是否通过促红细胞生成素(EPO)途径影响红细胞的生成。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料及分组 选择 2008年 10月至 2009

年 1月期间, 在本院随访的同种异体尸肾移植受者 72例, 移植肾龄均大于 1年并肾功能稳定, 近 1个月内均未进行人重组红细胞生成素(rHuEPO)治疗。受者 1周或半月随访监测一次, 临床根据其年龄、移植年限、肝肾功能和血药浓度等调节免疫抑制剂用量。按三联免疫抑制方案的不同将移植受者分为RAP方案组和FK506方案组。RAP方案组: 28例, 男 17例, 女 11例, 年龄(21~64)岁平均 46.4 ± 11.9, 受者为MMF+RAP+Pred联合用药, RAP血药谷值浓度为(3.79 ± 1.34) ng/ml。FK506方案组: 44例, 男 35例, 女 9例, 年龄(22~65)岁平均 41.6 ± 10.7, 受者为MMF+FK506+Pred联合用药, FK506血药谷值浓度为(5.52 ± 1.89) ng/ml。两组受者的临床资料无显著性差异。

#### 1.2 检测指标和方法 两组受者于定期随访时

[作者简介] 杨丽红(1982-), 女, 医学学士, 主管技师. Tel (0577) 88069594 E-mail YLH91@163.com.

[通讯作者] 陈必成. Tel 13857753169 E-mail bison.d@163.com.

采集空腹静脉血检测血常规, 主要参数为白细胞计数 (WBC)、红细胞计数 (RBC)、血红蛋白含量 (HGB)和血小板计数 (PLT); 网织红细胞, 主要参数为网织红细胞计数 (RET)、未成熟网织红细胞指数 (RF); 血清肌酐 (Cr)和血清 EPO。血常规和网织红细胞指标经 XE-2100血液分析仪 (日本 Sysmex公司)检测, 所用试剂、质控品和校准品均为仪器配套; Cr经 HITACHI 7600-110全自动生化分析仪 (日本日立公司)用肌酐酶法检测, 所用试剂和校准品由日本和光公司提供; EPO 采用放射免疫法检测, 试剂盒由北京华英生物技术研究提供。以男性 HGB < 120g/L或女性 HGB < 110g/L判定为贫血。

1.3 统计学方法 检测结果用均数 ±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ )

表 1 两组肾移植患者各项检测指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | n  | Cr<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | WBC<br>( $\times 10^9/\text{L}$ ) | RBC<br>( $\times 10^{12}/\text{L}$ ) | HGB<br>(g/dl) | PLT<br>( $\times 10^9/\text{L}$ ) | RET<br>(%)  | RF<br>(%) | EPO<br>(mIU/ml) |
|--------|----|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------|-----------------------------------|-------------|-----------|-----------------|
| Rap组   | 28 | 146.6 ± 89.9                | 6.5 ± 2.4                         | 3.68 ± 0.89                          | 10.8 ± 2.7    | 179 ± 87                          | 1.25 ± 0.47 | 4.1 ± 3.3 | 17.9 ± 4.8      |
| FK506组 | 44 | 110.0 ± 57.6                | 8.1 ± 2.6                         | 4.54 ± 0.69                          | 13.7 ± 2.0    | 213 ± 61                          | 1.20 ± 0.34 | 4.5 ± 2.1 | 14.0 ± 4.1      |
| Z      |    | -1.666                      | -2.859                            | -3.754                               | -3.999        | -3.119                            | -0.739      | -1.231    | -3.275          |
| P      |    | 0.096                       | 0.004                             | 0.000                                | 0.000         | 0.002                             | 0.460       | 0.219     | 0.001           |

2.2 肾移植受者 RAP方案组和 FK506方案组间贫血发生率的比较见表 2。两方案的贫血发生有显著性差异 ( $P < 0.01$ ), RAP方案组的肾移植受者具有更高的贫血发生率。在本研究中, RAP方案组的贫血发生率为 60.7% (17/28), FK506方案组的贫血发生率为 15.9% (7/44)。

表 2 两组肾移植患者贫血的比较

| 组别     | n  | 贫血 |    | $\chi^2$ | P     |
|--------|----|----|----|----------|-------|
|        |    | 有  | 无  |          |       |
| RAP组   | 28 | 17 | 11 | 15.458   | 0.000 |
| FK506组 | 44 | 7  | 37 |          |       |

3 讨论

免疫抑制剂的副作用如骨髓抑制、腹泻、肾毒性等严重影响着移植肾的长期存活和受者的生活质量, 越来越引起了临床医师的关注。随着新型免疫抑制剂的应用及药物浓度检测技术的发展, 肾移植受者的免疫抑制方案有了多种选择。目前根据临床情况对移植受者进行转换用药, 其中 FK506和 RAP是最常用的环孢素 (CsA) 转换药物。RAP具有有效的免疫抑制作用, 同时还能促进 CD4+ CD25+ 调节性 T细胞的生成, 并能抑制新生血管生成, 是低肾毒性基础药物之一<sup>[2]</sup>。FK506亦有低肾毒性, 但其

s)表示。采用 SPSS11.5 统计软件处理。两组间指标的比较采用非参数统计方法 Mann-Whitney U 检验; 两组间贫血发生率的比较采用  $\chi^2$  检验。显著性水平  $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 肾移植受者 RAP方案组和 FK506方案组间 Cr无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。血常规指标、网织红细胞指标、血清 Cr和 EPO 的检测结果和比较见表 1。在血常规指标中, RAP方案组的 WBC、RBC、HGB和 PLT均显著低于 FK506方案组 ( $P < 0.01$ ); 而两组间网织红细胞指标无显著性差异 ( $P < 0.01$ ); RAP方案组的 EPO 较 FK506方案组显著升高 ( $P < 0.01$ )。

免疫抑制作用是 CsA 的 10~100倍。有研究发现, 免疫抑制剂显著影响着肾移植术后远期贫血的发生<sup>[3]</sup>, 而贫血是肾移植术后心血管疾病 (CVD)的重要危险因素, 为移植受者死亡的独立预测指标<sup>[4]</sup>。因此, 我们通过比较 RAP方案和 FK506方案的肾移植受者外周血象和 EPO 水平, 来分析这两种免疫抑制剂对受者外周血象、尤其是对贫血的影响。

本研究结果显示, 在移植肾功能无显著性差异的前提下 ( $Cr: P > 0.05$ ), RAP方案组的肾移植受者三系血细胞 (WBC、RBC、PLT)显著低于 FK506方案组, 临床上表现出明显的贫血倾向。在 RAP组中约 61% 的受者红细胞数和血红蛋白水平降低到贫血的标准, 而 FK506组的贫血发生率远低于此。证实在这两种免疫抑制剂中, RAP对外周血象、特别是贫血的影响较大。在肾移植受者中红系生成受到 EPO和细胞生长抑制这两条途径的控制。EPO 为肾小管间质细胞产生的多肽类内分泌物质, 能促进骨髓干细胞的分裂, 受外周红细胞数的反馈调节并与肾功能成正相关。RAP抑制 mTOR 而影响细胞周期的进行, 对细胞增殖起抑制作用<sup>[5]</sup>。EPO 在 RAP组中有较 FK506组升高的趋势, 并同时有三系的下降。假如 RAP是通过 EPO 途径抑制 RBC的增殖周期, 那么在 RBC较低的同时 EPO也应较低。

(下转第 72页)

结果的记录一定要真实准确,哪怕是实验失败也不能改编数据,结果分析一定注意找到问题的关键和具体问题具体分析。实验的心得体会主要是了解学生对实验课教学方式和过程是否感到合适,有没有更好的方法,有时候学生想到的东西是老师永远不可能想到的,这取决于双方看待问题的角度,这样,既增强和学生们的交流,又能及时掌握他们的想法和要求,对以后的实验教学方法改进提供基础。

目前对实验课教学的探讨有很多,我们仅有一些浅显的心得和体会,药理学在不断地进步和发展,学生思维也在不断的变化和发展,只有不断地学习和摸索才能紧跟学科的发展,紧跟学生的思维,加强教学的科学性、创新性和互动性,才能更好地完成药理学实验课的使命。

(上接第 24页)

#### 【参考文献】

- [1] 刘胜,周文华,杨国栋. 成瘾药物行为敏化及机制 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2004, 10(6): 337.
- [2] 邹凤,杨征,范明,等. 归元片对小鼠吗啡行为敏化的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2003, 12(4): 265.
- [3] 陈为升,刘芳,周琼,等. 药物成瘾的机制 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2004, 10(5): 297.
- [4] Robinson TE, Berridge KC. Addiction [J]. Annu Rev Psychol 2003; 54: 25.
- [5] 魏晓莉. 阿片精神依赖和复发的神经生物学研究进展 [J]. 国外医学·药学分册, 2004, 31(6): 341.

(上接第 33页)

但接受 RAP 治疗的移植受者 EPO 反而较高,只能说明 RBC 的下降对其产生了负反馈作用, EPO 代偿性升高。升高的 EPO 可刺激 RBC 加速生成,加快骨髓造血的运转周期,以纠正患者的贫血症状。在此运转过程中,不成熟的红细胞会加速从骨髓释入外周血,使外周血中网织红细胞增多。但 RAP 方案组肾移植受者的外周血中网织红细胞并未较 FK506 方案组增多,此结果进一步证实了 RAP 对贫血的影响主要是直接抑制了骨髓的造血功能 - 即使 EPO 升高也未能促进 RBC 的生成。

综上所述,通过对接受两种不同免疫抑制治疗方案的肾移植受者外周血细胞、网织红细胞和 EPO 的比较分析,证实 RAP 并非通过 EPO 途径作用于红细胞的生成,而是直接抑制了骨髓造血。FK506 方案在此研究中对外周血的副作用明显少于 RAP

#### 【参考文献】

- [1] 黄庆芳,刘意,杨红,等. 药理学实验教学的几点体会 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(15): 255.
- [2] 李清君,李文斌,张敏. 改进病理生理实验课教学,加强学生能力培养 [J]. 中国高等医学教育, 2007(2): 63.
- [3] 张永娟,杨黎辉. 在生理学教学中贯彻启发式教学思想的做法 [J]. 广东医学院学报, 2009, 27(3): 335.
- [4] 罗平,颜伟,董燕,等. 药理学实验课教学方法的改革 [J]. 现代医药卫生, 2007, 23(18): 2833.
- [5] 周良,谢世彬,谢行. 谈谈药理学实验课的几个问题 [J]. 中华当代医药, 2004, 2(11): 104.

[收稿日期] 2009-12-10

[修回日期] 2009-12-29

- [6] 肖琳,谭北平,李勇辉,等. 成瘾现象中的奖赏效应和神经系统适应性 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2004, 13(4): 241.
- [7] Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse [J]. Curr Opin Pharmacol 2005; 5(1): 9.
- [8] Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs [J]. J Neurosci 2002; 22(9): 3306.
- [9] 汤宜朗. 药物依赖的神经生物学机制研究进展 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2004, 13(3): 169.
- [10] Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans [J]. J Psychopharmacol 1999; 13(4): 337.

[收稿日期] 2009-11-02

[修回日期] 2009-12-05

方案。故在对移植受者采用 RAP 治疗方案时,应充分考虑其贫血发生的可能。

#### 【参考文献】

- [1] 李民. 雷帕霉素的作用机制和临床应用 [J]. 国外医学·药学分册, 2002, 29(3): 162.
- [2] Strauss L, Whiteside TL, Knights A, et al. Selective survival of naturally occurring human CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells cultured with rapamycin [J]. J Immunol 2007; 178(1): 320.
- [3] 陈栋,张伟杰,陈知水,等. 肾移植受者术后远期发生贫血的危险因素 [J]. 临床外科杂志, 2008, 16(8): 548.
- [4] Turkovskir Duhem A, Kamar N, Coantal O, et al. Predictive factors of postrenal transplant anemia [J]. Transplant Proc 2005; 37(2): 1009.
- [5] 王静. 雷帕霉素在肾移植中的临床应用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2005, 14(4): 387.

[收稿日期] 2009-06-25

[修回日期] 2009-10-26