

## · 专题 · 儿童器官移植 ·

## 儿童肝移植受者围手术期 CD25 人源化单克隆抗体联合激素减量免疫诱导的疗效探讨



全文二维码

刁剑鑫 陈玉国 耿笑辰 邱伟 吕国悦

吉林大学第一医院普通外科中心肝胆胰外一科, 长春 130000

通信作者: 吕国悦, Email: lvgy@jlu.edu.cn

**【摘要】 目的** 观察重组抗白细胞分化抗原 25 (cluster of differentiation 25, CD25) 人源化单克隆抗体联合激素减量免疫诱导方案预防儿童肝移植受者急性排斥反应 (acute rejection, AR) 的效果。 **方法** 回顾性分析 2015 年 7 月至 2024 年 8 月于吉林大学第一医院接受肝移植的 79 例儿童受者资料, 根据围手术期免疫诱导方案分为全量激素组 60 例、CD25 单抗联合半量激素组 19 例。全量激素组围手术期采用全量激素诱导, 术后采用他克莫司联合激素免疫抑制; CD25 单抗联合半量激素组围手术期采用重组抗 CD25 人源化单克隆抗体联合半量激素诱导, 术后单用他克莫司免疫抑制。对比两组术后 AR、感染及激素相关并发症等主要结局, 以及重症监护室 (intensive care unit, ICU) 停留时间、移植物存活率、患者存活率、住院时间及住院花费等次要结局的差异。 **结果** CD25 单抗联合半量激素组与全量激素组相比, 术后 AR 发生率 (4/19 比 16/60)、感染发生率 (12/19 比 40/60)、激素相关并发症发生率 (11/19 比 24/60)、排斥反应发生时间 [ $(9.00 \pm 6.78)$  d 比  $(8.50 \pm 7.19)$  d] 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), ICU 停留时间 [ $(7.5(3.0, 11.0))$  d 比  $(3.5(0.0, 12.0))$  d]、住院花费 [ $18.99(13.13, 41.45)$  万元比  $19.54(15.22 \pm 29.32)$  万元]、移植物存活率 (18/19 比 59/60)、患者存活率 (19/19 比 54/60) 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但两组住院时间 [ $24.0(17.0, 34.0)$  d 比  $35.0(27.0, 46.5)$  d] 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 **结论** 重组抗 CD25 人源化单克隆抗体联合激素减量免疫诱导方案安全有效, 能够在减少激素用量的同时实现相似的免疫抑制效果, 但与全量激素诱导相比, 并不能降低 AR、感染及激素相关并发症的发生率。

**【关键词】** 肝移植; 重组抗 CD25 人源化单克隆抗体; 急性排斥反应; 糖皮质激素; 外科手术; 儿童

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82241223, U20A20360)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202412054-002

**Perioperative efficacy study of recombinant humanized anti-CD25 monoclonal antibody combined with steroid minimization for immunoinduction in pediatric liver transplant recipients**

Xi Jianxin, Chen Yuguang, Geng Xiaochen, Qiu Wei, Lyu Guoyue

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, General Surgery Center, First Hospital of Jilin University, Changchun, 130000, China

Corresponding author: Lyu Guoyue, Email: lvgy@jlu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To observe the efficacy of recombinant anti-cluster of differentiation 25 (CD25) humanized monoclonal antibody plus steroid reduction immune induction regimen in preventing acute rejection (AR) in pediatric liver transplant (LT) recipients. **Methods** Retrospective analysis was conducted for 79 pediatric LT recipients between July 2015 and August 2024. Based upon perioperative immune induction regimens, they were assigned into two groups of full-dose steroid ( $n = 60$ ) and CD25 monoclonal antibody combined with half-dose steroid ( $n = 19$ ). The former group received full-dose steroid induction perioperatively, followed by tacrolimus plus steroids for postoperative immunosuppression. And the latter group received recombinant anti-CD25 humanized monoclonal antibody plus half-dose steroid induction perioperatively, followed by tacrolimus

monotherapy for postoperative immunosuppression. The incidence rates of postoperative AR, infection, steroid-related complications and other primary outcomes were compared between two groups. Secondary outcomes, including intensive care unit (ICU) stay, graft survival, patient survival, length of hospitalization stay and hospitalization expenses were also compared. **Results** The incidence of AR (4/19 vs. 16/60), infection complications (12/19 vs. 40/60) and steroid-related complications (11/19 vs. 24/60) in CD25 monoclonal antibody combined with half-dose steroid group did not significantly differ from full-dose steroid group ( $P > 0.05$ ). Additionally, no significant inter-group differences existed in ICU stay [7.5(3.0, 11.0) vs. 3.5(0.0, 12.0) d], hospitalization expenses [18.99(13.13, 41.45) vs. 19.54(15.22, 29.32) ten thousand yuan], graft survival rate (18/19 vs. 59/60) or patient survival rate (19/19 vs. 54/60) ( $P > 0.05$ ). However, length of hospitalization stay was significantly shorter in CD25 monoclonal antibody combined with half-dose steroid group than that in full-dose steroid group [24.0(17.0, 34.0) vs. 35.0(27.0, 46.5) day,  $P < 0.05$ ]. **Conclusions** The recombinant anti-CD25 humanized monoclonal antibody plus steroid reduction immune induction regimen is both safe and effective, achieving similar immunosuppression with tapered steroid dosing. However, as compared with steroid group, it does not significantly lower the incidence of AR, infections or steroid-related complications.

**[Key words]** Liver Transplantation; Recombinant Humanized anti-CD25 Monoclonal Antibody; Acute Rejection; Glucocorticoids; Surgical Procedures, Operative; Child

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82241223 & U20A20360)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202412054-002

随着儿童肝移植技术的飞速发展,我国年儿童肝移植数量已突破千例,中长期生存率明显提高,目前已成为儿童终末期肝病的主要治疗方法。但是免疫耐受与免疫抑制策略的优化和术后并发症的预防与管理仍然是目前儿童肝移植所面临的主要挑战<sup>[1-2]</sup>。急性排斥反应(acute rejection, AR)是儿童肝移植术后第1年的常见并发症之一,AR的发生可导致移植物功能损伤甚至失功,诱发慢性排斥反应,促进胆道狭窄和慢性肝纤维化等,因此免疫诱导和免疫抑制维持方案的选择至关重要<sup>[3-5]</sup>。目前常用的免疫诱导药物包括糖皮质激素、多克隆抗体、单克隆抗体等,而糖皮质激素可能导致患儿易发生感染、高脂血症、高血压、糖尿病,且可能影响儿童肝移植受者的心理状态和生长发育<sup>[6-8]</sup>。目前对于儿童肝移植受者使用糖皮质激素的免疫抑制方案尚存争议,因此无激素或少激素方案成为应用传统西药对抗器官移植排斥反应的新发展方向<sup>[9]</sup>。抗白细胞分化抗原25(cluster of differentiation 25, CD25)单克隆抗体[也被称为白细胞介素2受体抗体(interleukin-2 receptor antibody, IL-2RA)]用于免疫诱导为减少激素的使用提供了可能<sup>[10]</sup>。重组抗CD25人源化单克隆抗体可阻断白介素2(interleukin-2, IL-2)与受体结合,从而阻断T细胞活化和增殖,并通过树突状细胞(dendritic cell, DC)途径阻断DC细胞对T细胞激活,实现免疫诱导,预防排斥反应,且其人源化特征不会导致机体产生中和抗体以及无类似莫罗单抗(muromonab-CD3, OKT3)

的首剂反应等<sup>[11]</sup>。因此,重组抗CD25人源化单克隆抗体为儿童肝移植受者提供了新的免疫诱导选择。目前关于其联合激素减少方案用于儿童肝移植围手术期免疫诱导的相关研究较少。本研究对79例儿童肝移植患者的临床数据进行回顾性分析,探讨全量激素免疫诱导方案与重组抗CD25人源化单克隆抗体联合半量激素免疫诱导方案对于术后AR的影响,旨在为临床儿童肝移植患者的免疫诱导实践提供参考并优化免疫抑制方案。

## 资料与方法

### 一、临床资料

回顾性分析2015年7月至2024年8月于吉林大学第一医院接受肝移植的79例儿童受者资料。病例纳入标准:①首次接受肝移植;②肝移植年龄<18岁;③围手术期使用全量糖皮质激素方案或重组抗CD25人源化单克隆抗体联合激素减半方案免疫诱导。排除标准:①婴儿供肝移植;②二次或多次肝移植;③多器官联合移植。最终共79例儿童肝移植受者纳入本研究,其中采用全量糖皮质激素方案进行免疫诱导60例(全量激素组),19例采用重组抗CD25人源化单克隆抗体联合激素减半方案免疫诱导(CD25单抗联合半量激素组)。本研究经吉林大学第一医院伦理委员会审批通过(临审第(2024-1222)号),患儿家属均对本研究内容知情同意。

## 二、免疫诱导及维持方案

CD25 单抗联合半量激素组患儿于术中给予重组抗 CD25 人源化单克隆抗体 1 mg/kg,联合糖皮质激素 5 mg/kg 进行免疫诱导,于术后第 7 天按 1 mg/kg 追加一次重组抗 CD25 人源化单克隆抗体;术后不使用糖皮质激素而采用他克莫司单药维持免疫抑制,术后 24 h 开始以 0.1~0.2 mg/kg、每日 2 次口服,术后 3 个月内,维持血药浓度 6~10 ng/mL。血药浓度过高则减少给药剂量,过低则增加给药剂量或加用五酯软胶囊。

全量激素组患儿术中静脉注射甲泼尼龙 10 mg/kg 进行免疫诱导,术后联合应用他克莫司和甲泼尼龙维持免疫抑制。术后第 1 天甲泼尼龙静脉滴注起始剂量为  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,逐日按  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  梯度递减,术后第 6 天改为口服甲泼尼龙片。他克莫司用药方案同 CD25 单抗联合半量激素组。

## 三、观察指标及诊断标准

观察指标:①两组儿童肝移植受者术前临床特征、供体相关临床特征、供肝情况、手术情况等一般资料;②术后 3 个月内排斥反应发生率和发生时间;③术后住院期间受者相关感染情况:肺部感染、腹腔感染、血液感染、尿路感染、切口感染、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染、EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染;④术后 3 个月内受者发生激素相关并发症情况:吻合血管血栓形成、皮疹形成、消化道出血、精神症状、高血压、高血糖、高血脂等;⑤术后住院期间受者存活率及移植肝存活率,重症监护室(intensive care unit, ICU)停留时间、住院时间及住院花费等住院相关资料。

AR 诊断标准:①术后住院期间出现发热、烦躁、食欲减退、移植肝肿大和肝区局部压痛,出现黄疸或进行性加重;②实验室检查血清胆红素和转氨酶持续升高、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase,  $\gamma$ -GT)升高,凝血酶原时间延长等;③诊断性治疗有效,肝功能好转;④必要时行肝穿刺活组织病理检查<sup>[6]</sup>。

## 四、统计学处理

采用 SPSS 27.0 与 GraphPad prism 9 处理数据。计量资料首先采用 Kolmogorov-Smirnov 检验判断其分布情况,服从正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以频数、构成比表示,组

间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、供受体一般情况和术中情况

全部儿童肝移植受者病因:胆道闭锁 44 例(55.7%),为本中心儿童肝移植最多见病因;先天性肝内胆管囊性扩张症 1 例,先天性肝纤维化 2 例,阿拉基(Alagille)综合征 1 例,丙酸血症 2 例,枫糖尿症 1 例,肝豆状核变性 5 例,尿素循环障碍 5 例,家族性高胆固醇血症 1 例,先天性遗传代谢病 1 例,原发性胆汁酸合成障碍 1 例,先天性胆汁酸合成障碍 I 型 1 例,进行性家族性肝内胆汁淤积 3 型 2 例,肝母细胞瘤 1 例,肝细胞癌 1 例,毒蕈中毒 3 例,急性肝衰竭 3 例,病因不明 4 例。全量激素组及 CD25 单抗联合半量激素组供受体一般情况和术中情况见表 1。

两组受者性别、年龄、身高、体重、原发疾病、儿童终末期肝病模型(pediatric end-stage liver disease, PELD)评分、Child 分级、供肝类型、供体年龄、供肝与受体体重比(graft-to-recipient weight ratio, GRWR),冷缺血时间、手术方式、手术时长及无肝期时间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );两组供体性别、移植肝重量、术中出血量和术中输血量差异有统计学意义( $P < 0.05$ );见表 1。

### 二、排斥反应发生情况及发生时间

术后 3 个月内,两组总体排斥反应发生率、活体肝移植排斥反应发生率、DCD 肝移植受者排斥反应发生率及排斥反应发生时间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );见表 2。对于发生排斥反应的受者,在给予他克莫司加量(3 例)、他克莫司加量并加用激素(5 例)、他克莫司加量并加用吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)(3 例)、他克莫司加量并加用巴利昔单抗(1 例)、他克莫司加量并加用 MMF 和巴利昔单抗(1 例)、他克莫司改用环孢素(1 例)、激素冲击(2 例)、加用 MMF 并联合激素冲击(3 例)、加用 MMF 和激素并联合重组抗 CD25 人源化单克隆抗体(1 例)等方案后,AR 均得到纠正,肝功能恢复正常。

### 三、术后感染发生情况

术后住院期间,两组总体感染发生率、肺部感染、腹腔感染、血液感染、尿路感染、切口感染、CMV 感染及 EBV 感染发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );见表 3。

表 1 不同免疫诱导方案儿童肝移植受者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data in pediatric liver transplant recipients with different immunosuppressive induction protocols

分组	性别(例)		年龄	体重		身高	原发疾病(例)		PELD 评分
	男	女	[ $M(Q_1, Q_3)$ , 月]	[ $M(Q_1, Q_3)$ , kg]		[ $M(Q_1, Q_3)$ , cm]	胆道闭锁	其他疾病	( $\bar{x} \pm s$ , 分)
全量激素组( $n=60$ )	26	34	21.00 (6.25, 103.50)	9.50 (7.00, 28.75)		70.00 (61.00, 133.00)	35	25	16.57 $\pm$ 8.73
CD25 单抗联合半量 激素组( $n=19$ )	12	7	48.00 (6.00, 132.00)	14.70 (7.70, 45.00)		102.00 (66.00, 153.00)	9	10	13.13 $\pm$ 6.22
统计量	$\chi^2=2.272$		$Z=1.035$	$Z=1.426$		$Z=1.887$	$\chi^2=0.703$		$t=1.441$
P 值	0.132		0.397	0.161		0.067	0.402		0.156

分组	CHILD 分级(例)			供肝类型(例)		供体年龄	供体性别(例)		移植物重量	GRWR
	A	B	C	活体	DCD	( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	男	女	[ $M(Q_1, Q_3)$ , g]	( $\bar{x} \pm s$ , %)
全量激素组( $n=60$ )	11	23	26	47	13	37.13 $\pm$ 10.64	16	44	235(180, 300)	2.85 $\pm$ 1.25
CD25 单抗联合半量 激素组( $n=19$ )	3	6	10	12	7	39.50 $\pm$ 9.96	11	8	364(225, 781)	2.58 $\pm$ 0.85
统计量	$\chi^2=0.506$			$\chi^2=1.047$		$t=0.778$	$\chi^2=6.255$		$Z=2.544$	$t=0.817$
P 值	0.777			0.306		0.436	0.012		0.011	0.418

分组	冷缺血时间	手术方式(例)			手术时长	无肝期时间	术中出血量	术中输血量
	[ $M(Q_1, Q_3)$ , min]	活体	劈离	全肝	( $\bar{x} \pm s$ , min)	( $\bar{x} \pm s$ , min)	[ $M(Q_1, Q_3)$ , mL]	[ $M(Q_1, Q_3)$ , U]
全量激素组( $n=60$ )	175.0 (136.0, 199.5)	47	10	3	545.50 $\pm$ 96.21	52.64 $\pm$ 14.80	250 (150, 500)	2.0 (1.5, 3.5)
CD25 单抗联合半量 激素组( $n=19$ )	209.0 (165.0, 262.5)	12	4	3	530.30 $\pm$ 105.10	61.05 $\pm$ 21.70	600 (300, 1000)	3.0 (2.0, 6.0)
统计量	$Z=1.865$	$\chi^2=2.813$			$t=0.587$	$t=1.909$	$Z=12.642$	$Z=2.547$
P 值	0.074	0.245			0.559	0.060	<0.001	0.011

注 CD25 单抗:重组抗 CD25 人源化单克隆抗体; PELD:儿童终末期肝病模型; CHILD:慢性肝病肝功能评分; DCD:公民逝世后捐献供肝; GRWR:供肝与受者体重比;“-”代表采用 Fisher 精确概率法

表 2 不同免疫诱导方案儿童肝移植受者术后急性排斥反应比较

Table 2 Comparison of postoperative acute rejection in pediatric liver transplant recipients with different immunosuppressive induction protocols

分组	排斥反应发生率(%)			排斥反应发生时间
	活体肝移植	DCD 肝移植	总体	( $\bar{x} \pm s$ , d)
全量激素组( $n=60$ )	31.91(15/47)	7.69(1/13)	26.67(16/60)	9.00 $\pm$ 6.78
CD25 单抗联合半量激素组( $n=19$ )	33.33(4/12)	0.00(0/7)	21.05(4/19)	8.50 $\pm$ 7.19
统计量	$\chi^2=0.064$			$t=0.131$
P 值	0.800			0.900

注 CD25 单抗:重组抗 CD25 人源化单克隆抗体; DCD:公民逝世后捐献供肝;“-”代表采用 Fisher 精确概率法

表 3 不同免疫诱导方案儿童肝移植受者术后感染发生情况比较(例)

Table 3 Comparison of postoperative infection incidence in pediatric liver transplant recipients with different immunosuppressive induction protocols( $n$ )

分组	肺部感染	腹腔感染	血液感染	尿路感染	切口感染	CMV 感染	EBV 感染
全量激素组( $n=60$ )	20	17	6	1	3	9	7
CD25 单抗联合半量激素组( $n=19$ )	6	6	1	1	1	2	2
$\chi^2$ 值	0.020	0.074	0.029	-	-	0.012	0.077
P 值	0.887	0.786	0.865	0.426	1.000	0.912	0.781

注 CD25 单抗:重组抗 CD25 人源化单克隆抗体; CMV:巨细胞病毒; EBV:EB 病毒;“-”代表采用 Fisher 精确概率法



#### 四、术后并发症及激素相关并发症情况

术后 3 个月内,两组总体激素相关并发症发生率以及吻合血管血栓形成、皮疹、消化道出血、精神症状、高血糖、高血脂发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),高血压发生率差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

#### 五、术后受者及移植肝存活率与住院相关情况

两组 ICU 停留时间、移植物存活率、受者存活率和住院花费差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但两组住院天数差异具有统计学意义( $P<0.05$ );见表 5。

### 讨 论

尽管随着医学技术的发展,基因疗法和细胞疗法也展露出一定的治疗潜力,但是肝脏相关遗传病的治疗受限于一些技术瓶颈,目前尚不能应用于临床治疗,肝移植在治愈胆道闭锁和遗传代谢性肝病中的地位依旧无法撼动<sup>[1,12]</sup>。与既往报道一致,本研究中胆汁淤积性肝病是儿童肝移植最常见的病因,尽管胆道闭锁和遗传代谢性肝病均属于罕见病,但庞大的人口基数导致罕见病的病例量仍然较大。此外手术技术的成熟与进步也推动了儿童肝移植手术在各大医疗中心中的普及。因此,我国儿童肝移植数量在不断增加,已然成为临床肝移植中不可或缺的一部分<sup>[13]</sup>。

目前虽有研究表明儿童肝移植术后早期使用类固醇激素相对于无类固醇激素方案可更好地预防 T 细胞介导的排斥反应,但是绝大部分研究及本中心均倾向于激素减少或无激素方案<sup>[13]</sup>。对于儿童肝移植而言,兼顾 AR 和免疫抑制相关副作用的发生更为重要。一项 Meta 分析表明,肝移植患者中无激素方案相较于标准激素方案不影响患者的存活率,但可以降低 CMV 感染率、平均胆固醇水平和高血压发生率,而未进行诱导治疗者 AR 发生率的相对风险增加 31%,诱导治疗相对于标准激素治疗方案可以降低 32% 的 AR 发生风险<sup>[14]</sup>。因此免疫诱导治疗是无激素治疗方案成功的关键。

IL-2RA 在肝移植免疫诱导中的作用不断得到证实。达克珠单抗作为一种 IL-2RA,其在肝移植免疫诱导中的功效已得到证实。一项涉及 602 例器官捐献肝移植受者无激素方案治疗的研究中,采用达克珠单抗诱导后,单用他克莫司能起到和他克莫司联合 MMF 方案相同的预防 AR 的效果<sup>[15]</sup>。在另一项随机对照实验中,达克珠单抗诱导联合他克莫司与 MMF 预防急性排斥反应的效果优于他克莫司联合激素的标准治疗方案(11.5% 比 26.6%, $P<0.05$ )<sup>[16]</sup>。这一结果在达克珠单抗诱导联合他克莫司与 MMF 改良方案与他克莫司、MMF 联合激素的治疗方案的对比研究中得到进一步证实<sup>[17]</sup>。巴利昔单抗作为另一种 IL-2RA,同样用于肝移植免疫诱

表 4 不同免疫诱导方案儿童肝移植受者术后激素及其相关并发症发生情况比较(例)

Table 4 Comparison of postoperative steroid-related complications in pediatric liver transplant recipients with different immunosuppressive induction protocols (n)

分组	吻合血管 血栓形成	皮疹形成	消化道出血	精神症状	高血压	高血糖	高血脂	发病 总人数
全量激素组(n=60)	4	8	3	2	1	2	15	24
CD25 单抗联合半量激素组(n=19)	0	1	1	1	3	2	6	11
$\chi^2$ 值	-	0.303	-	-	-	-	0.320	1.873
P 值	0.567	0.582	1.000	0.567	0.041	0.243	0.572	0.171

注 CD25 单抗:重组抗 CD25 人源化单克隆抗体;“-”代表采用 Fisher 精确概率法

表 5 不同免疫诱导方案儿童肝移植术后受者及移植肝存活率与住院相关资料比较

Table 5 Comparison of postoperative recipient and graft survival rates and hospitalization-related data in pediatric liver transplant recipients with different immunosuppressive induction protocols

分组	术后重症监护室停留时间 [ $M(Q_1, Q_3)$ , d]	移植物存活 (例)	患者存活 (例)	住院花费 [ $M(Q_1, Q_3)$ , 万元]	住院天数 [ $M(Q_1, Q_3)$ , d]
全量激素组(n=60)	3.5(0.0, 12.0)	59	54	19.54(15.22, 29.32)	35.0(27.0, 46.5)
CD25 单抗联合半量激素组(n=19)	7.0(3.0, 11.0)	18	19	18.99(13.13, 41.45)	24.0(17.0, 34.0)
统计量	Z=1.871	-	$\chi^2=0.878$	Z=0.102	Z=2.849
P 值	0.072	0.426	0.349	0.943	0.005

注 CD25 单抗:重组抗 CD25 人源化单克隆抗体;“-”代表采用 Fisher 精确概率法

导治疗中。Trunečka 等<sup>[18]</sup>利用他克莫司缓释胶囊联合霉酚酸酯、巴利昔单抗在肝脏移植中进行的研究(ADVAGRAF™ studied in combinAtion with MycO-phenolatemofetil aND basiliximab in liver transplantation, DIAMOND)中,同样是无激素治疗背景下,巴利昔单抗联合他克莫司和 MMF 诱导治疗相较于他克莫司和 MMF 诱导治疗,AR 的发生率更低。而在另一项针对儿童肝移植受者的随机对照研究中,只有在活体肝移植受者中,采用巴利昔单抗联合单剂量糖皮质激素进行免疫诱导,并在术后仅使用他克莫司进行免疫抑制,效果优于使用糖皮质激素诱导免疫,并在术后联合使用他克莫司和糖皮质激素的免疫抑制方案<sup>[10]</sup>。有研究综合考虑了 IL-2RA 对肝移植患者的影响,通过使用 IL-2RA,可以显著减少 AR 的发生,且移植物损失和患者死亡率显著下降<sup>[19]</sup>。Zhang 等<sup>[20]</sup>的研究结果同样揭示了 IL-2RA 诱导治疗可降低 AR 发生率,但是不能降低死亡率,且巴利昔单抗诱导治疗比达克珠单抗更能有效减少 AR。而在此之前的一项分析中,达克珠单抗可以减少 AR 的发生,并降低新发糖尿病的发生率,而巴利昔单抗并未观察到此效果<sup>[21]</sup>。在环孢素治疗背景下,巴利昔单抗的效果同样不尽人意,环孢素与巴利昔单抗诱导能够起到与环孢素联合激素诱导类似的效果,但并不能进一步降低 AR 的发生率<sup>[22-23]</sup>。本研究使用了一种国产的 IL-2RA(即重组抗 CD25 人源化单克隆抗体),分析其联合激素减半用于围手术期免疫诱导结合术后单用他克莫司免疫抑制方案,相较于全量激素诱导结合术后他克莫司联合激素免疫抑制方案在预防术后 AR 中的作用,结果显示,CD25 单抗联合半量激素组 AR 整体发生率低于全量激素组(21.05% 比 26.67%),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这与董冲等<sup>[10]</sup>、Zhang 等<sup>[20]</sup>研究结果一致。需要注意的是,本研究中 CD25 单抗联合半量激素组存在术中失血量和输血量过多的情况,有研究证实,术中失血量和输血量与术后 AR 的发生相关,但不可否认的是,重组抗 CD25 人源化单克隆抗体用于儿童肝移植受者围手术期免疫诱导,可在减少激素使用的情况下有效且可靠地预防 AR,起到替代激素的作用<sup>[24]</sup>。

对于肝移植中激素减少方案的推崇,主要在于其可以降低术后感染及激素相关并发症的发生率。除前文提到的无激素方案可降低 CMV 感染率、平均胆固醇水平和高血压发生率以外,IL-2RA 的使用还可有效降低新发糖尿病的发生率<sup>[14,21,25]</sup>。环孢素

加巴利昔单抗无激素方案的使用,在降低感染、代谢并发症发生率等方面可使受者获益<sup>[26]</sup>。而 Lladó 等<sup>[23]</sup>发现同样的用药方案并未减少感染的发生,但合并糖尿病的患者可能获益更大。另一方面,IL-2RA 诱导并延迟他克莫司的使用和减量可以在保证免疫抑制的同时改善肾功能,减少肾功能不全的发生<sup>[27-28]</sup>。本研究中,CD25 单抗的使用减少了激素的使用,但是并未减少感染相关并发症的发生。有趣的是,CD25 单抗联合半量激素组高血压发生率高于全量激素组,这与预期结果不一致,回溯病程,发现 2 例患者因 AR 而接受了激素冲击治疗。另外,本研究中 CD25 单抗联合半量激素组住院时间明显少于全量激素组,考虑与不同手术时期相关。

目前免疫抑制方案众多,IL-2RA 联合无激素或少激素方案进行免疫诱导所带来的效果在各项研究中也并不尽相同。对于某些特定人群,采用 IL-2RA 诱导或许能取得更大的收益,如对于术前肾功能较差或术后可能发生急性肾功能不全的患者,需要早期或者暂时停用钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)类药物而产生“CNI 假期”,IL-2RA 的使用可以获得更大的收益<sup>[29-30]</sup>。对于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者而言,使用 IL-2RA 进行免疫诱导可以减少他克莫司的早期使用,从而降低米兰标准以外的 HCC 患者复发风险<sup>[31]</sup>。另外在丙型肝炎患者中,IL-2RA 的使用能提高 5 年移植物存活率,且激素使用的减少能降低丙型肝炎的复发率,但可能会促进肝移植后复发性丙型肝炎患者的快速肝纤维化进展,因此 IL-2RA 在丙型肝炎中的应用依旧值得商榷<sup>[32-34]</sup>。对于儿童肝移植受者,不理想的生物、心理、社会预后也影响着他们的成长及生活质量<sup>[35]</sup>。本研究中 3 例患儿出现了焦虑或抑郁等精神症状,或许对于这类患者,激素使用的减少可能会产生更有利的影响。

综上,重组抗 CD25 人源化单克隆抗体联合半量激素免疫诱导可以在减少激素使用的情况下达到预防 AR 的效果,对儿童肝移植受者是一个安全、有效的方案,但该方案并不能进一步降低 AR、感染和激素相关并发症的发生率。本研究存在一定的局限性,如样本量较少、单中心的研究设计以及缺少受者长期观察数据(如生长发育状态、长期排斥反应的发生、慢性肝纤维化等)等,因此未来需要大样本、多中心研究进一步验证和对长期结局进一步观察。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 习剑鑫、陈玉国负责负责文献检索、和论文撰写,习剑鑫、耿笑辰负责数据收集与分析,邱伟、吕国悦负责研究选题和设计、项目管理和对知识性内容进行审阅

## 参 考 文 献

- [1] 夏强,封明轩. 中国儿童肝移植的现状与挑战[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23 (1): 49-54. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115610-20240108-00013.  
Xia Q, Feng MX. Current status and existing challenges of pediatric liver transplantation in China[J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23 (1): 49-54. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115610-20240108-00013.
- [2] Ng VL, Fecteau A, Shepherd R, et al. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a north American multicenter registry[J]. Pediatrics, 2008, 122 (6): e1128-e1135. DOI: 10. 1542/peds. 2008-1363.
- [3] Elisofon SA, Magee JC, Ng VL, et al. Society of pediatric liver transplantation: current registry status 2011-2018[J]. Pediatr Transplant, 2020, 24 (1): e13605. DOI: 10. 1111/ptr. 13605.
- [4] Thangarajah D, O'Meara M, Dhawan A. Management of acute rejection in paediatric liver transplantation[J]. Paediatr Drugs, 2013, 15 (6): 459-471. DOI: 10. 1007/s40272-013-0034-4.
- [5] Jiang YZ, Zhao XY, Zhou GP, et al. Impact of immunosuppression level on liver allograft fibrosis after pediatric liver transplantation: a retrospective cohort study[J]. Int J Surg, 2023, 109 (11): 3450-3458. DOI: 10. 1097/JS9. 0000000000000631.
- [6] 中华医学会器官移植学分会. 中国肝移植免疫抑制治疗与排斥反应诊疗规范(2019版)[J]. 中华移植杂志(电子版), 2019, 13 (4): 262-268. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-3903. 2019. 04. 002.  
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment specification for immunosuppressive therapy and rejection of liver transplantation in China (2019 edition)[J]. Chin J Transplant (Electron Ed), 2019, 13 (4): 262-268. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-3903. 2019. 04. 002.
- [7] Zaydfudim V, Feurer ID, Landman MP, et al. Reduction in corticosteroids is associated with better Health-Related quality of life after liver transplantation[J]. J Am Coll Surg, 2012, 214 (2): 164-173. DOI: 10. 1016/j. jamcollsurg. 2011. 10. 006.
- [8] Gruttadauria S, di Francesco F, Pagano D, et al. Complications in immunosuppressive therapy of liver transplant recipients[J]. J Surg Res, 2011, 168 (1): e137-e142. DOI: 10. 1016/j. jss. 2010. 09. 035.
- [9] 段鑫, 郑树森. 肝移植术后无激素免疫抑制方案研究进展[J]. 中华移植杂志(电子版), 2015, 9 (2): 42-46. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-3903. 2015. 02. 011.  
Duan X, Zheng SS. Advances in steroid-free immunosuppression after liver transplantation[J]. Chin J Transplant (Electron Ed), 2015, 9 (2): 42-46. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-3903. 2015. 02. 011.
- [10] 董冲, 孙超, 陈静, 等. 巴利昔单抗联合减量糖皮质激素诱导免疫方案在儿童肝移植的临床应用[J]. 中华器官移植杂志, 2021, 42 (3): 136-140. DOI: 10. 3760/cma. j. cn421203-20201213-00421.  
Dong C, Sun C, Chen J, et al. Clinical observation of basiliximab plus single steroid induced immunotherapy during pediatric liver transplantation[J]. Chin J Organ Transplant, 2021, 42 (3): 136-140. DOI: 10. 3760/cma. j. cn421203-20201213-00421.
- [11] Rose JW. Anti-CD25 immunotherapy: regulating the regulators[J]. SciTransl Med, 2012, 4 (145): 145fs25. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3004440.
- [12] Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113324. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2022. 113324.
- [13] Goldschmidt I, Chichelnitskiy E, Götz J, et al. Early steroids after pediatric liver transplantation protect against T-cell-mediated rejection: results from the ChilSFreestudy[J]. Liver Transpl, 2024, 30 (3): 288-301. DOI: 10. 1097/LVT. 0000000000000255.
- [14] Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials[J]. Liver Transpl, 2008, 14 (4): 512-525. DOI: 10. 1002/lt. 21396.
- [15] Becker T, Foltys D, Bilbao I, et al. Patient outcomes in two steroid-free regimens using tacrolimus monotherapy after daclizumab induction and tacrolimus with mycophenolate mofetil in liver transplantation[J]. Transplantation, 2008, 86 (12): 1689-1694. DOI: 10. 1097/TP. 0b013e31818ff64.
- [16] Otero A, Varo E, de Urbina JO, et al. A prospective randomized open study in liver transplant recipients: daclizumab, mycophenolate mofetil, and tacrolimus versus tacrolimus and steroids[J]. Liver Transpl, 2009, 15 (11): 1542-1552. DOI: 10. 1002/lt. 21854.
- [17] Klintmalm GBG, Washburn WK, Rudich SM, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with daclizumab in HCV + liver transplant recipients: 1-year interim results of the HCV-3 study[J]. Liver Transpl, 2007, 13 (11): 1521-1531. DOI: 10. 1002/lt. 21182.
- [18] Trunečka P, Klempnauer J, Bechstein WO, et al. Renal function in de novo liver transplant recipients receiving different prolonged-release tacrolimus regimens-the DIAMOND study[J]. Am J Transplant, 2015, 15 (7): 1843-1854. DOI: 10. 1111/ajt. 13182.
- [19] Crins ND, Röver C, Goralczyk AD, et al. Interleukin-2 receptor antagonists for pediatric liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies[J]. Pediatr Transplant, 2014, 18 (8): 839-850. DOI: 10. 1111/ptr. 12362.
- [20] Zhang Y, Jin W, Cai X. Anti-interleukin-2 receptor antibodies for the prevention of rejection in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Med, 2017, 49 (5): 365-376. DOI: 10. 1080/07853890. 2016. 1257862.
- [21] Wang XF, Li JD, Peng Y, et al. Interleukin-2 receptor antagonists in liver transplantation: a meta-analysis of randomized trials[J]. Transplant Proc, 2010, 42 (10): 4567-4572. DOI: 10. 1016/j. transproceed. 2010. 09. 169.
- [22] Lupo L, Panzera P, Tandoi F, et al. Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation: a prospective randomized clinical trial[J]. Transplantation, 2008, 86 (7): 925-931. DOI: 10. 1097/TP. 0b013e318186b8a3.
- [23] Lladó L, Xiol X, Figueras J, et al. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study[J]. J Hepatol, 2006, 44 (4): 710-716. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2005. 12. 010.
- [24] Teofilil, Valentini CG, Aceto P, et al. High intraoperative blood product requirements in liver transplantation: risk factors and impact on the outcome[J]. Eur Rev Med PharmacolSci, 2022, 26 (1): 64-75. DOI: 10. 26355/eurrev\_202201\_27749.
- [25] Xue MJ, Lv CY, Chen XY, et al. Effect of interleukin-2 receptor antagonists on new-onset diabetes after liver transplantation: a retrospective cohort study[J]. J Diabetes, 2016, 8 (4): 579-587.

- DOI:10.1111/1753-0407.12356.
- [26] Hibi T, Shinoda M, Itano O, et al. Steroid minimization immunosuppression protocol using basiliximab in adult living donor liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis[J]. Hepatol Res, 2015, 45(12):1178-1184. DOI:10.1111/hepr.12486.
- [27] Calmus Y, Kamar N, Gugenheim J, et al. Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacrolimus introduction in liver transplant recipients[J]. Transplantation, 2010, 89(12):1504-1510. DOI:10.1097/TP.0b013e3181db8cf0.
- [28] Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies[J]. Hepatology, 2011, 54(2):541-554. DOI:10.1002/hep.24385.
- [29] Cillo U, Bechstein WO, Berlakovich G, et al. Identifying risk profiles in liver transplant candidates and implications for induction immunosuppression[J]. Transplant Rev, 2018, 32(3):142-150. DOI:10.1016/j.trre.2018.04.001.
- [30] Cantarovich M, Metrakos P, Giannetti N, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction[J]. Transplantation, 2002, 73(7):1169-1172. DOI:10.1097/00007890-200204150-00030.
- [31] Abrahamsson J, Sternby Eilard M, Rizell M, et al. Reduced calcineurin inhibitor exposure with antibody induction and recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. Scand J Gastroenterol, 2022, 57(3):325-332. DOI:10.1080/00365521.2021.2010799.
- [32] Moonka DK, Kim D, Kapke A, et al. The influence of induction therapy on graft and patient survival in patients with and without hepatitis C after liver transplantation[J]. Am J Transplant, 2010, 10(3):590-601. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02880.x.
- [33] Marubashi S, Dono K, Nagano H, et al. Steroid-free living donor liver transplantation in adults: impact on hepatitis C recurrence[J]. Clin Transplant, 2009, 23(6):904-913. DOI:10.1111/j.1399-0012.2009.01022.x.
- [34] Hanouneh IA, Zein NN, Lopez R, et al. IL-2 receptor antagonist (Basiliximab) is associated with rapid fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation using serial biopsy specimens[J]. Int J Organ Transplant Med, 2010, 1(1):7-14.
- [35] Vimalasvaran S, Verma A, Dhawan A. Pediatric liver transplantation: selection criteria and post-transplant medical management[J]. Indian J Pediatr, 2024, 91(4):383-390. DOI:10.1007/s12098-023-04963-5.

(收稿日期:2024-12-19)

**本文引用格式:** 习剑鑫, 陈玉国, 耿笑辰, 等. 儿童肝移植受者围手术期 CD25 人源化单克隆抗体联合激素减量免疫诱导的疗效探讨[J]. 临床小儿外科杂志, 2025, 24(3):207-214. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202412054-002.

**Citing this article as:** Xi JX, Chen YG, Geng XC, et al. Perioperative efficacy study of recombinant humanized anti-CD25 monoclonal antibody combined with steroid minimization for immunoinduction in pediatric liver transplant recipients[J]. J Clin Ped Sur, 2025, 24(3):207-214. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202412054-002.

·编者·作者·读者·

## 本刊关于表格、统计学符号、统计结果的书写要求

### 一、表格

表格采用三线表,三线表中底线为反线(粗线),与中华人民共和国新闻出版行业标准 CY/T171-2019(学术出版规范 表格)保持一致。

### 二、统计学符号及描述

定量资料呈偏态分布时用  $M(Q_1, Q_3)$  或  $M(IQR)$  表示,其中  $M$ 、 $Q$  为斜体,数字为下标正体。中文期刊的均数±标准差用  $\bar{x} \pm s$  表示,英文期刊或中文期刊英文摘要的均数±标准差可用  $\text{Mean} \pm \text{SD}$  表示。

### 三、统计结果的表述

涉及统计学分析时,应说明统计学检验方法。正文中统计量(如: $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$  等)和  $P$  值应给出具体值, $P$  值精确到小数点后 3 位,统计量精确到小数点后 2 位; $P$  值为 0.000 时应写为  $P<0.001$  而不写  $P=0.000$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等)时,在给出显著性检验结果(统计量、 $P$  值)的同时,给出 95% 置信区间。