

· 论 著 ·

肾移植术后应用咪唑立宾抗排斥治疗的临床观察

陈劲松, 季曙明, 沙国柱, 程震, 孙启全,
文吉秋, 程东瑞, 刘志红, 黎磊石
(南京军区南京总医院解放军肾脏病研究所, 江苏南京 210002)

摘要: 目的:探讨咪唑立宾(MZR)在肾移植术后抗排斥治疗临床的效果及安全性。方法:38例首次接受肾移植的患者采用环孢素(CsA)或他克莫司(FK506)+MZR+泼尼松(Pred)治疗,与同期31例采用CsA或FK506+霉酚酸酯(MMF)+Pred治疗的患者进行比较。观察2组患者在肾移植术后12月内的人、肾存活率及肾功能变化情况,比较2组间急性排斥反应、药物不良反应(外周血白细胞下降、肝功能异常、血尿酸升高及胃肠道症状)以及肺部感染的发生率。结果:随访12个月,MMF组患者人、肾存活率均为100%,MZR组人、肾存活率分别为100%、97.4%。肾移植术后MMF组和MZR组急性排斥反应的发生率相似,2组在肾移植术后1、2、3月的血肌酐差异无统计学意义,在6月和12月MZR组血肌酐较MMF组明显增高($P < 0.05$);与MMF组相比,MZR组患者的胃肠道症状、肺部感染发生率明显下降($P < 0.05$),而外周血白细胞下降、高尿酸血症以及肝功能异常等方面的发生率差异无统计学意义。结论:在肾移植中应用MZR安全、不良反应小,可以作为肾移植患者术后常规的免疫抑制剂。

关键词: 肾移植; 免疫抑制剂; 咪唑立宾

中图分类号: R979.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-8199(2009)01-0054-03

Mizoribine: An effective and low-toxic immunosuppressant for renal transplantation patients

CHEN Jing-song, JI Shu-ming, SHA Guo-zhu, CHENG Zhen, SUN Qi-quan,
WEN Ji-qi, CHENG Dong-rui, LIU Zhi-hong, LI Lei-shi

(PLA Research Institute of Nephrology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective:** To investigate the effect and safety of Mizoribine (MZR) in allograft kidney transplantation. **Methods:** Thirty-eight recipients of first allograft kidney transplantation received Pred + CsA or FK506 + MZR while the other 31 Pred + CsA or FK506 + MMF. Comparisons were made between the two groups in the patient/kidney survival rate, SCr, incidence of acute rejection, drug toxicity/side effects (leucopenia, GPT above normal, hyperuricemia and gastrointestinal symptom) and pulmonary infection. **Results:** No significant differences were observed in the patient/kidney survival rate, acute rejection incidence and SCr between the two groups 1, 2 and 3 months after the transplantation. Compared with the MMF group, SCr was significantly increased at 6 and 12 months ($P < 0.05$), while the incidences of gastrointestinal symptoms and pulmonary infection markedly decreased in the MZR group ($P < 0.05$). No statistic differences were shown in the incidences of leucopenia, GPT above normal and hyperuricemia between the two groups. **Conclusion:** MZR, with its high safety and low toxicity/side effects, can be used as a maintenance immunosuppressant after allograft kidney transplantation.

Key words: Renal transplantation; Mizoribine; Immunosuppressant

收稿日期: 2007-11-16; 修订日期: 2008-01-23

作者简介: 陈劲松(1966-),男,四川成都人,副主任医师,医学学士,从事肾移植专业。

0 引言

咪唑立宾(MZR)是山霉菌 *Eupenicillium brefeldianum* 酵解物中提取的水溶性咪唑核苷酸类抗生素,在体内由腺苷激酶分解成为具有活性的单磷酸化形式,可竞争性抑制单磷酸肌苷脱氢酶,从而影响单磷酸肌苷转化为次黄嘌呤单核苷酸。与硫唑嘌呤的作用相似,它可以减少细胞内 GPT 的储存,阻止 DNA 合成,从而影响淋巴细胞的生长及代谢,进而发挥免疫抑制作用^[1,2]。目前已有许多中心将 MZR 作为肾移植术后常规有效的免疫抑制剂,我院在移植术后应用 MZR 作为常规免疫抑制剂,现总结如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象和一般情况 2003年8月至2004年10月共有38例患者在肾移植术后服用MZR作为常规免疫抑制剂,对照组选择2004年1~10月间服用霉酚酸酯(MMF)的31例患者。2组患者在性别、年龄、热缺血时间、群体反应性抗体、淋巴细胞毒试验以及免疫抑制方案等方面均无统计学差异。见表1。

表1 患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of the patients

项目	MZR组	MMF组
性别(男/女)	26/12	20/11
年龄(岁)	38.45 ± 9.01	37.39 ± 9.01
热缺血时间(min)	5.85 ± 1.06	6.23 ± 1.18
群体反应性抗体(%)	11.75 ± 3.11	12.06 ± 3.65
淋巴细胞毒试验(%)	6.08 ± 1.09	6.97 ± 1.45
免疫抑制方案		
+ 环孢素 + 泼尼松	32	21
+ 他克莫司 + 泼尼松	6	10

1.2 免疫抑制剂方案 2组患者术后均以甲泼尼龙500mg冲击治疗共3d, MZR组均采用环孢素(CsA)或他克莫司(FK506) + MZR + 泼尼松(Pred)治疗, CsA起始剂量为6 mg/(kg·d),以后根据血药浓度调整CsA剂量(3个月内浓度维持在200 ng/L,6个月内维持150 ng/L,6~12个月内维持在100~150 ng/L),激素的应用方案为在术后头3d给予甲泼尼龙0.5/d治疗,改Pred 80 mg/d口服,并逐日递减至20 mg/d维持,在肾移植术后3月将Pred减至15 mg/d,6个月减至10 mg/d,1年减至5 mg/d;FK506起始剂量为0.15 mg/(kg·d),以后根据浓度调整剂量(6个月内浓度控制在5~10 ng/L,1年内控制在5 ng/L);MZR

的应用剂量为150 mg/d维持,50 kg以下剂量为100 mg/d;MMF组共31例患者作为对照组,该组患者免疫抑制方案为CsA(或FK506) + MMF + Pred治疗,MMF剂量为1.5 g/d维持,其他免疫抑制剂剂量相同。

1.3 移植肾病理检查 所有发生急性排斥反应的患者均行移植肾活检并按97Banff方案进行诊断^[3]。

1.4 观察项目 观察肾移植术后12月内2组患者人、肾存活率情况及肾功能变化情况,比较2组间急性排斥反应的发生率、药物不良反应(血尿酸升高、外周血白细胞下降、肝功能异常以及胃肠道症状)和肺部感染的发生率。

1.5 统计学分析 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 10.0统计软件进行分析,2独立组均数比较用 t 检验,2组率的比较用Fisher精确概率检验,以 $P \leq 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 急性排斥反应发生率 MMF组31例患者中有7例患者出现急性排斥反应,其中术后1周内1例、2周内2例、2月内2例、3月1例、5月1例,发生率为22.6%,均经MP冲击治疗后好转;MZR组38例患者中有12例患者出现急性排斥反应,其中1月内4例、2月内2例、3月2例、6月1例、8月2例、1年1例,发生率为31.6%,其中有1例患者在服药3月后出现急性排斥反应经治疗效果不佳,半年后移植肾功能丧失,其余急性排斥反应经甲泼尼龙冲击治疗后缓解,2组间急性排斥反应的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 人、肾存活率及肾功能变化 至肾移植术后12月MMF组人、肾存活率均为100%,MZR组人、肾存活率分别为100%和97.4%。2组患者血肌酐在肾移植术后1、2、3月无统计学差别,在术后6月和12月MZR组血肌酐较MMF组明显增高($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组患者各阶段血肌酐值($\mu\text{mol/L}$)

Table 2 Serum creatinine status of the two groups($\mu\text{mol/L}$)

组别	1月	2月	3月	6月	12月
MZR组	112.27 ± 5.30	117.57 ± 7.07	124.64 ± 10.61	127.27 ± 19.45	126.41 ± 19.45
MMF组	114.03 ± 14.14	107.85 ± 17.68	106.08 ± 15.91	102.54 ± 15.03*	102.54 ± 11.49*

与MZR组比较,* $P < 0.05$

2.3 排斥反应的发生时间以及免疫抑制方案的关系 MMF组21例患者术后采用CsA + MMF + Pred

方案,有5例患者发生急性排斥反应,10例采用FK506 + MMF + Pred 方案,有2例患者发生急性排斥反应,MMF组中应用CsA和FK506患者之间的急性排斥反应的发生率无统计学差别($P > 0.05$);MZR组中采用FK506 + MZR + Pred 方案有6例,有1例患者发生急性排斥反应,采用CsA + MZR + Pred 方案有32例,有11例发生急性排斥反应,MZR组中应用CsA和FK506患者之间的急性排斥反应的发生率也无统计学差别($P > 0.05$)。

2.4 药物不良反应 MZR组仅有1例患者出现腹泻症状,MMF组共有6例患者出现腹泻或返酸、胃部不适等症状,MZR组明显少于MMF组($P < 0.05$)。

MZR组有1例患者在肾移植后2周外周血WBC低于正常,MMF组有1例在肾移植术后3月外周血WBC低于正常,分别给予升白细胞及将MZR或MMF剂量减少后均恢复正常。

MZR组在观察期间共有4例患者出现肝功能异常,MMF组在观察期间也有8例患者出现肝功能异常,2组肝功能异常患者均排除肝炎病毒感染,经保肝药物及减小神经钙调素抑制剂剂量后均恢复正常,2组发生率无统计学差异($P > 0.05$)。

MZR组在随访过程中共有11例患者血尿酸增高,MMF组共有5例患者高于正常,所有患者均经口服碳酸氢钠、控制饮食或别嘌醇后有所缓解,MZR组血尿酸升高的发生率高于MMF组,但无统计学差异($P > 0.05$)。见表2。

2.5 肺部感染情况 MZR组在观察期间未见肺部感染发生,MMF组有4例发生肺部感染,时间均在肾移植术后2~3月,经治疗后均治愈,2组发生率有统计学差异($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组间不良反应发生情况

Table 3 Incidence of toxicity/side effects in two groups

不良反应	MZR组(n=38)		MMF组(n=31)	
	n	%	n	%
胃肠道症状	1	2.6	6	19.3
白细胞减少	1	2.6	1	3.2
GPT升高	4	10.5	8	25.8
高尿酸血症	11	28.9	5	16.1
肺部感染	0	0	4	12.9

3 讨 论

接受脏器移植的患者需要长期服用免疫抑制剂,而由于使用免疫抑制剂所造成的骨髓和肝脏的副作用,在临床上是十分常见的,一旦出现骨髓抑制和肝功能损害后需减药甚至暂时停药时,在治疗上

既担心因减药或停药后发生急性排斥又担心骨髓抑制以及肝功能损害不能逆转而发生各种感染,因此是一个十分棘手的临床问题。MZR的临床使用为临床提供了解决这类困难的手段,它与MMF和硫唑嘌呤相比对骨髓抑制及肝功能损害相对较小^[4,5]。

本研究显示在观察期间MZR组的人、移植肾存活率分别为100%和97.4%,与文献报道相似^[4],MMF组的人、移植肾存活率均为100%,2组间无显著性差异,虽然MZR组发生急性排斥反应的例数较MMF组增加,但无统计学差别,2组间血肌酐水平在肾移植术后1、2、3月无明显差别,但在肾移植术后6月和12月MZR组血肌酐平均水平较MMF组明显增高($P < 0.05$),原因可能是肾移植3个月后MZR组发生急性排斥反应的例数较MMF组相对较多有关,虽然2组患者的急性排斥反应无统计学差别,MZR组3个月后有4例患者发生急性排斥反应,而MMF组为1例,发生这种情况可能与我们应用MZR的剂量较小有关,大多数文献报道MZR的应用剂量为200mg/d,而我们的剂量为150mg/d。

众所周知,抗代谢类免疫抑制剂的毒副作用主要表现为血尿酸升高、骨髓抑制、肝功能异常、胃肠道症状。本研究显示MZR组共有11例患者出现高尿酸血症,发生率为28.9%,与其他中心的发生率相似^[6,7],MMF组为5例,发生率为16.1%,虽然MZR组较MMF组高,但2组无统计学差异,所有高尿酸血症患者均无明显临床症状,加用碳酸氢钠和控制饮食后大多数能降至正常,少数患者需加用别嘌醇后才能降至正常;另外,MZR组出现胃肠道症状的患者有1例,MMF组有6例,MZR组的发生率较MMF组明显降低($P < 0.05$),因而患者服用MZR后都有较好的耐受性;2组患者出现外周血白细胞下降的患者都只有1例,这可能与在肾移植术后我们常规对外周血白细胞进行定期复查检测,一旦出现白细胞下降趋势立即将免疫抑制剂维持剂量减量并给予升白细胞药物等预防措施有关;MZR组肝功能异常的发生率虽然较MMF组低,但2组间无统计学差异。

此外,本研究中MZR组在随访期间无一例患者出现肺部感染,而MMF组有4例患者在肾移植术后3月内出现肺部感染,MZR组肺部感染的发生率明显低于MMF组($P < 0.05$),这种情况可能与MZR的化学结构与抗病毒药物利巴韦林相似,并有增加

(下转第60页)

Proc, 2006, 38(5):1584-1587.

- [2] Kamrul ASM, Huda LG, Sanae H, et al. Ex vivo adenoviral gene transfer of constitutively activated STAT3 reduces post-transplant liver injury and promotes regeneration in a 20% rat partial liver transplant model[J]. *Transpl Int*, 2006, 19(5): 415-423.
- [3] 杨振林, 郑树森, 沈克震, 等. 大鼠肝移植术中供肝再灌注不良的原因分析及预防措施[J]. *医学研究生学报*, 2006, 19(3):221-224.
- [4] 曾兆林, 韩德恩, 韩丽姝, 等. 三氧化二砷预防大鼠肝癌移植后肿瘤复发的研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(2): 169-170.
- [5] 朱佳庚, 钱立新, 贺厚光, 等. 改良“二袖套法”制备大鼠原位肝移植动物模型[J]. *医学研究生学报*, 2004, 17(8):698-700.
- [6] 刘金彪, 郑树国, 张玉君, 等. 提高大鼠原位肝移植手术质量的技巧和注意事项[J]. *中华器官移植杂志*, 2005, 26(8): 500-502.
- [7] 刘洪涛, 李永国. 受体肝分步切除三袖套法大鼠原位肝移植术的改进[J]. *手术学研究*, 2006, 10(2):106-108.
- [8] Kamada N, Calne RY. Orthotopic liver transplantation in the rat: techniques using cuff for portal vein anastomosis and biliary drainage[J]. *Transplantation*, 1979, 28(1):47-50.
- [9] 苏刚, 荆宗全, 董念国, 等. “袖套”法小鼠颈部异位心脏移植模型的改进[J]. *新乡医学院学报*, 2006, 23(5):435-437.
- [10] 黄建敏, 周鸿敏, 陈忠华. 改进法建立大鼠颈部异位心脏移植模型[J]. *医学研究生学报*, 2008, 21(3):252-254.

(责任编辑:李风华; 英文编辑:唐文杰)



(上接第56页)

阿昔洛韦的作用有关^[8]。虽然4例肺部感染患者经积极治疗后都治愈,但肾移植术后肺部感染仍然是目前早期移植肾失功能的主要原因之一^[9-11],并对移植肾的长期存活率产生不良影响,因此,我们认为在肾移植术后的应用 MZR 作为免疫抑制方案可以减少这方面的并发症,能够进一步提高移植肾的存活率。

综上所述, MZR 作为常规免疫抑制剂应用于肾移植是安全的,与应用 MMF 的患者相比在急性排斥反应的发生率方面无统计学差别。它的不良反应较小,与 MMF 组相比,在外周血白细胞下降、高尿酸血症以及肝功能异常等方面无统计学差别,但胃肠道症状、肺部感染的发生率明显下降。有作者报道使用 MZR 可以使移植肾的长期存活率得到提高^[2,12],但由于本研究观察时间较短,样本较小,因而它在移植肾长期存活率方面的效果还有待进一步观察研究。

参考文献:

- [1] 夏穗生. 临床移植医学[M]. 杭州:浙江科学技术出版社, 1999:189-190.
- [2] Tsuzuki K. Role of mizoribine in renal transplantation[J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(2):224-231.
- [3] Dai YC, Huang X, Luo ZG, et al. Inhibitory effect of sinomanine on acute rejection reaction in renal transplantation of rat[J]. *China J Modern Med*, 2004, 14(11): 49-54.
- [4] 钱叶勇, 石炳毅, 敖建华, 等. 咪唑立宾在肾移植术后的应用[J]. *中华器官移植杂志*, 2006, 27(12):723-724.
- [5] 张刘勇, 姚向飞, 薛庆, 等. 免疫抑制剂咪唑立宾在肾移植术后早期应用的效果评估[J]. *中国组织工程与临床康复*, 2007, 2(16):3134-3135.
- [6] 贾瑞鹏, 季黎明. 肾移植患者高尿酸血症与痛风的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2005, 18(6):564-567.
- [7] Liu D, Kobayashi T, Nagasaka T, et al. Potential value of high-dose mizoribine as rescue therapy for ongoing acute humoral rejection[J]. *Transpl Int*, 2005, 18(4):401-407.
- [8] Kazuhito N, Masanori I, Ken-ichi A. et al. Mizoribine inhibits hepatitis C virus RNA replication; Effect of combination with interferon- α [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 330:871-879.
- [9] 黎磊石. 中国肾移植手册[M]. 香港:EMD Life Science Holding Ltd, 2005:215-249.
- [10] 肖鑫武, 施毅, 宋勇, 等. 肾移植术后肺部感染发病率及诊治分析[J]. *医学研究生学报*, 2003, 16(9):677-680.
- [11] 季黎明, 王庆文, 尹广, 等. 同种异体肾移植术后长期应用雷公藤多苷的临床观察[J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(1): 53-57.
- [12] Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, et al. Long-term results in mizoribine treated renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of mizoribine and azathioprine under cyclosporine based immunosuppression[J]. *Transplant Proc*, 1999, 31(7): 2877-2879.

(责任编辑:李风华; 英文编辑:李晓军)