

[文章编号] 1671-587X(2008)04-0687-03

肾移植术后应用咪唑立宾抗排斥治疗的临床效果评价

Effective evaluation of mizoribine after renal transplantation

姜利宁^{1,2}, 周洪澜¹, 高嘉林¹, 高宝山¹, 傅耀文¹

(1. 吉林大学第一医院泌尿外二科, 吉林 长春 130021; 2. 河北省沧州市中心医院泌尿外科, 河北 沧州 061000)

[摘要] 目的: 探讨咪唑立宾(MZR)在肾移植术后应用的有效性、安全性及治疗成本。方法: 将91例肾移植术后患者按应用免疫抑制剂方案不同分为2组: 应用MZR组为试验组(32例), 应用骁悉(MMF)为对照组(59例), 两组配伍应用的免疫抑制剂均为普乐可复(FK506)和强的松(Pred)。对比分析术后6个月两组患者的急性排斥反应(AR)发生率、骨髓抑制发生率、胃肠道反应发生率和治疗成本。结果: MZR组与MMF组比较, 术后6个月内AR发生率差异无显著性($P>0.05$); MZR组骨髓抑制和胃肠道反应发生率明显低于MMF组($P<0.05$); 治疗成本比较: MZR组起始用量和维持用量均低于MMF组($P<0.05$)。结论: 与MMF比较, MZR抗排斥作用稳定, 骨髓抑制、胃肠道不适等不良反应小, 而且费用低, 适合在临床中推广使用。

[关键词] 肾移植; 急性排斥反应; 咪唑立宾; 骁悉**[中图分类号]** R979.5**[文献标识码]** B

抗淋巴细胞增殖类免疫抑制剂是目前临床移植广泛应用的一类免疫抑制剂, 其主要代表药物为骁悉(mycophenolate mofetil, MMF)。咪唑立宾(mizoribine, MZR)是一种新型的抗淋巴细胞增殖类免疫抑制剂, 国内尚未广泛使用, 其疗效有待进一步观察。本研究对比分析本院91例分别服用MZR和MMF的肾移植术后患者的临床资料, 旨在观察MZR的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2004年1月—2006年9月本院实施肾移植受者91例。入选基本标准: 首次尸体肾移植患者, 且术后2周内移植肾功能恢复正常; 免

疫抑制方案为普乐可复(FK506)+MZR+强的松(Pred)或FK506+MMF+Pred; 体重55~75 kg; 术后随访时间6个月以上; 术前无骨髓抑制及明确胃肠道疾病。另外, 供、受者血型相同, 淋巴细胞毒交叉配型试验(CDC) $<10\%$, 群体反应性抗体(PRA) $<10\%$, 6位点HLA配型错配 ≤ 3 。

1.2 分组 按照纳入标准, 将91例患者按免疫抑制剂方案不同分为试验组(MZR组, 32例)和对照组(MMF组, 59例)。两组受者在年龄、体重、供肾平均冷热缺血时间、CDC、PRA以及HLA配型等方面差异无显著性($P>0.05$), 具有可比性(表1)。

表1 两组患者基本情况比较

Tab.1 Comparison of basic data between MZR group and MMF group

 $(\bar{x} \pm s)$

Group	n	Age(year)	Weight (m/kg)	Kidney ischemia time(t/min)		CDC ($\eta/\%$)	PRA ($\eta/\%$)	HLA mismatch
				Warm	Cold			
MZR	32	37.2 \pm 9.7	63.5 \pm 8.0	6.9 \pm 2.1	491.7 \pm 133.4	3.3 \pm 2.2	6.2 \pm 2.7	2.3 \pm 0.7
MMF	59	35.7 \pm 10.3	59.5 \pm 5.9	7.1 \pm 1.9	509.5 \pm 161.1	3.6 \pm 2.4	5.9 \pm 3.3	2.7 \pm 0.5

[收稿日期] 2007-10-12**[基金项目]** 吉林省科技厅科技发展计划项目资助课题(200505154)**[作者简介]** 姜利宁(1977—), 男, 河北省沧州市人, 医学硕士, 主要从事肾脏移植的临床研究。**[通讯作者]** 傅耀文(Tel: 0431-85612906, E-mail: fuyaowen@medmail.com.cn)

1.3 免疫抑制剂 MZR(布雷迪宁,日本旭化成株式会社);MMF(霉酚酸酯,上海罗氏制药有限公司);FK506(他克莫司,香港藤泽制药有限公司);Pred(天津天药公司)。

1.4 免疫抑制剂应用方法 MZR:于术前1d晚及手术当日晨各顿服150mg,术后第1天开始用量 $200\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,分早晚2次口服。移植肾功能稳定者术后3个月,可减少至 $150\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,术后6个月后减少至 $100\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 口服。MMF:于术前1d晚及手术当日晨各给予1000mg顿服,术后第1天开始用量 $1500\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,分早晚2次口服。移植肾功能稳定者术后6个月后,可减少用量至 $1250\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,1年后可进一步减少至 $1000\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 口服。同时配伍应用的FK506等免疫抑制剂均按常规经验用法、用量应用。

1.5 观察项目及判定标准 主要观察术后6个月内急性排斥反应(acute rejection, AR)发生率、骨髓抑制发生率、胃肠道反应发生率及治疗成本。急性排斥诊断标准:①突发不明原因发热,尿量显著减少,血压升高,移植肾区胀痛等临床表现;②生化检查肌酐快速进行性上升;③移植肾的彩色多普勒超声(CDFI)显示移植肾增大,内部结构紊乱,皮髓质界限不清,血流分布图上显示肾皮质血流灌注减少,收缩期血流频谱呈现高尖波形,血流动力学参数肾动脉阻力指数(resistance index, RI)和搏动指数(pulse index, PI)增高,一般以 $\text{RI}>0.8$ 、 $\text{PI}>1.8$ 为诊断标准^[1,2];④移植肾穿刺活检证实,参照Banff 97诊断标准。骨髓抑制:WBC $<4.0\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 或合并RBC、Plt进行性下降。胃肠道反应:服药后患者出现腹泻、腹胀、恶心、呕吐等症状。治疗成本:按照市场价格计算患者在3个月内、3~6个月内服用MZR和MMF的费用。

1.6 统计学分析 应用SPSS10.0统计软件,两组间率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 AR发生率比较 MZR组:发生AR 3例(9.4%),病理诊断2例为急性血管性排斥反应,1例为急性细胞性排斥反应,均采用甲基强的松龙(MP)冲击治疗后逆转。MMF组:发生AR 5例(8.5%),病理诊断3例为急性血管排斥反应,2例为急性细胞性排斥反应,均采用MP冲击治疗,其中3例逆转,2例效果不明显后采用多克隆

抗体抗淋巴细胞球蛋白(ALG)冲击治疗后逆转。两组AR发生率比较差异无显著性($P>0.05$)。

2.2 骨髓抑制发生率的比较 MZR组:有2例(6.3%)患者发生血白细胞减少,程度较轻,经过减少MZR的用量及口服升白细胞药物,血白细胞恢复正常且稳定,不影响继续用药。MMF组:9例(15.3%)患者发生白细胞减少,其中有2例出现全血细胞减少,给予减少MMF的用量及升白细胞治疗后,白细胞逐渐恢复至正常,不影响继续用药。两组骨髓抑制发生率比较差异无显著性($P>0.05$)。

2.3 胃肠道反应发生率的比较 MZR组:有2例(6.3%)患者出现胃肠道症状,主要表现为腹胀和轻度腹泻,均发生在服药2~3d后,经调整MZR的口服时间和服药方式,对症治疗后患者症状缓解,3~5d恢复正常。MMF组:有14例(23.7%)患者出现胃肠道症状,主要表现为轻度腹胀、腹泻、恶心等,5例表现为严重的腹胀、水样便或恶心、呕吐,均发生在服药2~3d后,经减少MMF的用量、调整服药时间和服药方式等对症治疗后,患者上述症状缓解,多数在1周左右恢复正常。两组病例均未因胃肠道反应而影响继续用药。两组胃肠道反应发生率比较差异有显著性($P<0.05$)。

2.4 MZR与MMF治疗成本比较 MZR组:MZR胶囊型,规格为 $50\text{mg}\times 100$ 粒/盒,市场零售价格1715元,17.15元/粒(50mg),肾功能稳定患者在术后3个月内,口服MZR $200\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,每天的治疗费用为68.6元;术后3~6个月内,患者口服MZR $150\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,每天的治疗费用为51.45元;术后6个月后,MZR减至 $100\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,每天的治疗费用为34.3元。MMF组:MMF胶囊型,规格为 $250\text{mg}\times 40$ 粒/盒,市场零售价格764元,19.1元/粒(250mg),肾功能稳定患者在术后6个月内,口服MMF $1500\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,每天的治疗费用为114.6元,术后6个月至1年内,MMF的用量可减至 $1250\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,每天的治疗费用为95.5元。两组比较,MZR组费用明显低于MMF组($P<0.05$)。

3 讨论

MMF是迄今为止临床应用最广泛的抗淋巴细胞增殖类免疫抑制剂,其主要副作用表现为骨髓抑

制和胃肠道症状等^[3-5], 在一定程度上限制了使用。MZR 是一种新型的抗增殖类免疫抑制剂, 目前仅在日本广泛应用, 我国和其他国家应用较少。MZR 与 MMF 相似, 可减少细胞内 GMP 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^[6-8]。

在本研究中的抗排斥作用比较方面, MZR 组 AR 发生率为 9.4%, MMF 组 AR 发生率为 8.5%, 两组之间 AR 发生率比较差异无显著性, 说明与 MMF 比较, MZR 达到了与 MMF 相似的免疫抑制效果, 这一点与国内外报道^[9,10] 相一致。其中 MZR 组中 3 例急性排斥经 MP 冲击后均逆转, MMF 组中 3 例经 MP 冲击逆转, 2 例 ALG 冲击后逆转。提示 MZR 组排斥反应程度上可能要比 MMF 组轻, 但由于病例较少, 还有待于进一步证实。在副作用比较方面, MZR 组骨髓抑制发生率为 6.3%, 明显低于 MMF 组的 15.3%, 与 MMF 比较, MZR 可显著降低肾移植患者的骨髓抑制发生率。而且与 MMF 组发生的骨髓抑制的程度比较, MZR 所导致的骨髓抑制程度较轻并呈现剂量相关性, 减少 MZR 的用量, 同时使用升白细胞药物, 患者白细胞可很快恢复至正常, 并且不影响 MZR 继续用药。另有文献报道, MZR 的骨髓抑制作用相对低于 MMF, 由 MMF 治疗所导致的白细胞减少转换为 MZR 治疗后可好转^[11-13]。MZR 组胃肠道反应发生率为 6.3%, MMF 组胃肠道反应发生率为 23.7%, 两组比较差异有显著性; 结果提示, MZR 能显著降低肾移植患者的胃肠道反应发生率。虽然药物所致的胃肠道反应通常不引起严重后果, 但毕竟给患者带来一定痛苦和心理负担, 由于 MZR 比 MMF 的胃肠道反应发生率低且症状轻, 更能体现治疗上的人性化。此外, 本研究结果表明, 在保证肾移植受者抗排斥治疗效果的前提下, 选择服用 MZR 在起始用量和维持用量的费用上明显低于 MMF, 并且随着术后时间的延长, MZR 在费用上的优势更明显。

综上所述, MZR 可以取得和 MMF 一样的抗

排斥反应治疗效果, 并且由于 MZR 的毒副作用相对较小、价格相对低廉, 有利于保证患者坚持服药、延长移植人肾长期存活, 适合在我国推广使用。

[参考文献]

- [1] 孙小林, 陆晓婕, 钱立新, 等. 双功能彩色多普勒超声对 30 例移植肾排斥反应的诊断价值分析 [J]. 南京医科大学学报, 2000, 20 (2): 141-142.
- [2] 李晓北, 管德林, 韩志友, 等. 彩色多普勒超声诊断早期移植肾排斥反应 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2001, 22 (12): 723-725.
- [3] Mycophenolate Mafetil Acute Renal Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: three-year follow-up [J]. Transplantation, 2001, 71 (8): 1091-1097.
- [4] 马俊杰, 于立新, 徐健, 等. 霉酚酸酯防治肾移植后排斥反应的效果及安全性 [J]. 中华器官移植杂志, 2000, 21: 19-20.
- [5] 董坚, 王祥慧, 杨尚琪. 霉酚酸酯预防肾移植后近期急性排斥反应的观察 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2000, 15: 19-21.
- [6] 吴雪梅, 张富斌, 曹静懿, 等. 新型免疫抑制剂-咪唑立宾 [J]. 中国临床医药学杂志, 2003, 12 (3): 185-186.
- [7] Yokota S. Mizoribine: mode of action and effects in clinical use [J]. Pediatr Int, 2002, 44 (2): 196-198.
- [8] Tsuzuki K. Role of Mizoribine in renal transplantation [J]. Pediatr Int, 2002, 44 (2): 224-231.
- [9] 韩林, 李金陵. 咪唑立宾防治肾移植急性排斥疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2005, 26 (1): 10-11.
- [10] 刘斌, 曾凡军, 明长生, 等. 同种肾移植术后应用咪唑立宾免疫抑制治疗的临床研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2006, 17 (9): 2629-2631.
- [11] 明爱民, 林民专, 赵明, 等. 咪唑立宾在尸体肾移植术后的应用 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2003, 18 (1): 6-7.
- [12] 敖建华, 肖序仁, 章慧玲, 等. 肾脏移植后转换咪唑立宾治疗骨髓抑制 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2004, 19 (7): 435-436.
- [13] 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]. 中国组织工程研究与临床康复杂志, 2007, 11 (16): 3134-3135.



知网查重限时 **7折** 最高可优惠 **120元**

本科定稿，硕博定稿，查重结果与学校一致

立即检测

免费论文查重: <http://www.paperyy.com>

3亿免费文献下载: <http://www.ixueshu.com>

超值论文自动降重: http://www.paperyy.com/reduce_repetition

PPT免费模版下载: <http://ppt.ixueshu.com>
