

# 肾移植感染高危受者术后序贯切换咪唑立宾的临床观察

文吉秋 陈劲松 程东瑞 季曙明 陈惠萍 刘志红

**摘要** 目的: 观察肾移植感染高危受者序贯切换免疫抑制剂方案, 探讨其预防感染的效果及对移植肾功能的影响。方法: 2009年1月至2011年3月共16例肾移植术后感染高危受者(年龄>60岁, 术前应用兔抗人胸腺免疫球蛋白诱导, 术后2周内甲泼尼龙冲击剂量>3g, 淋巴细胞计数持续 $<1.0 \times 10^9/L$ )入选。所有受者术前均接受诱导治疗, 术后起始采用他克莫司+霉酚酸酯+泼尼松, 术后1~1.5月将霉酚酸酯切换为咪唑立宾, 持续至术后6月。观察切换前后白细胞(WBC)和淋巴细胞计数、血清肌酐(SCr)、尿酸(UA)及肝功能变化; 并观察切换期间急性排斥反应及感染的发生率; 术后6月时受者接受移植肾常规活检, 观察6月时间点移植肾病理特点。结果: 切换后WBC、淋巴细胞比例和淋巴细胞计数均有不同程度升高。切换前后SCr稳定, UA、肝功能指标未见明显变化。观察期间内2例发生尿路感染, 1例肺部感染, 均治愈。全部患者均未发生重症感染。除1例受者凝血功能障碍外, 余15例受者在6月时接受移植肾活检, 其中1例为亚临床急性排斥反应, 1例临界改变, 余13例均为移植肾改变。结论: 肾移植术后感染高危受者更改免疫抑制治疗方案可有效改善受者的免疫功能, 避免发生重症感染。切换后受者移植肾功能稳定, 未增加排斥反应发生率。

**关键词** 肾移植 咪唑立宾 重度感染 肾活检

## The conversion from the MMF to mizoribine after renal transplantation in the recipients of high risks of infection

WEN Jiqiu, CHEN Jinsong, CHENG Dongrui, JI Shuming, CHEN Huiping, LIU Zhihong

Research Institute of Nephrology, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210016, China

**ABSTRACT Objective:** To observe the effect and the side-effect of the conversion from MMF to mizoribine (MZR) after renal transplantation. **Methodology:** Sixteen kidney recipients with high risks of infection (ATG induction before operation, age over 60 years, MP pulse over 3g, the blood lymphocyte count was less than  $1.0 \times 10^9/L$ ) were enrolled in this study. Their initial immunosuppressive protocol was tacrolimus combined with MMF and prednisone. The conversion from MMF to MZR happened during 4 to 6 weeks after operation. The period of observation lasted to six months. The WBC count, rate of lymphocyte and the lymphocyte count in peripheral blood were collected before and after the conversion. The serum creatinine, uric acid and the liver function were collected. The acute rejection and all the kinds of infections were also collected during the observation period. The selected patients received the protocol biopsy on the sixth month. The histological and laboratory tests were analyzed during the sixth month. **Results:** The WBC count, rate of lymphocyte and the lymphocyte count in peripheral blood increase after the conversion of the immunosuppressive. The serum creatinine, uric acid and the liver function were stable. One recipient experienced the upper respiratory infection and 2 had urinary tract infection. None of them had the severe infection in those high risks recipients. 15 patients were performed the protocol biopsy in the six month. One was diagnosed as subclinical acute rejection with treatment of MP pulse therapy, one had borderline change and the other 13 patients were normal changes. **Conclusion:** The conversion from MMF to MZR happened during 4 to 6 weeks after operation in the kidney recipients with high risks of infection after renal transplantation can reduce the severe infection and which didn't increase the rate of acute rejection, with fewer side-effect.

**Key words** renal transplantation mizoribine severe infection renal biopsy

[作者单位] 南京军区南京总医院 全军肾脏病研究所(南京 210016)

© 2013 年版权归《肾脏病与透析肾移植杂志》编辑部所有

肾移植术后急性排斥反应和感染事件会影响移植肾近期和远期存活率<sup>[1,2]</sup>。由于供者的短缺、等待时间延长、致敏患者增多,多用多克隆抗体诱导疗法<sup>[3,4]</sup>。这些人群在肾移植后容易合并感染,因此,在高危人群中如何个体化应用免疫抑制治疗方案十分重要。目前认为他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+泼尼松(Pred)是肾移植术后近期最优的免疫抑制治疗方案<sup>[5]</sup>,但MMF可能引起血白细胞(WBC)和淋巴细胞计数下降,增加术后感染发生率,尤其是高危人群<sup>[6]</sup>。

咪唑立宾(MZR)引起WBC降低和感染的不良反应发生率较低<sup>[6]</sup>。基于此,我们对术后初始免疫抑制剂为FK506+MMF+Pred的感染高危受者,在术后1月将MMF切换为MZR,观察切换后对移植肾功能的影响、药物不良反应和感染的发生率。

## 对象和方法

**对象** 2009年1月至2011年3月期间,南京军区南京总医院全军肾脏病研究所器官移植中心共行肾移植手术198例,其中应用FK506+MMF+Pred作为起始免疫抑制治疗的共168例。肾移植感染高危受者的定义<sup>[7]</sup>:(1)年龄>60岁;(2)术前应用抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)诱导;(3)术后2周内甲泼尼龙(MP)冲击剂量>3g;(4)术后1月时淋巴细胞计数持续 $<1.0 \times 10^9/L$ 。满足上述一项条件即列入本研究,168例受者中16例符合以上标准。

**初始免疫抑制剂方法** 入选患者起始免疫抑制治疗方案为FK506+MMF+Pred。其中手术当日应用MP 1 000 mg冲击治疗、术后第1天及第2天应用MP 500 mg冲击治疗,此后改为Pred从80 mg/d起口服,以后每天减10 mg,至20 mg/d维持。术前高敏患者[群体反应性抗体(PRA) I类或者II类>10%病史,母亲给子女的亲属活体移植]应用ATG免疫诱导治疗:50 mg静脉滴注,手术开放血流前、术后第1天及第2天共三次。其他患者均应用单剂抗CD25单克隆抗体诱导治疗:抗Tac单抗或者巴利昔单抗50 mg,术前2h内静脉注射。FK506使用方案:术后血清肌酐(SCr) $<379.8 \mu\text{mol/L}$ 起始用量 $0.15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,以后根据以下目标浓度调整剂量:术后1月内6~10 ng/ml;1~2月5~8 ng/ml;3~6月4~6 ng/ml。MMF起始剂量为

0.75 g, 1次/12h。

**免疫抑制剂切换方法和流程** 入选受者在术后1~1.5月停用术后初始免疫抑制治疗方案中的MMF,切换为MZR。MZR用法:100 mg口服2次/d(早8:00,晚16:00),按照图1流程进行切换和观察。



图1 免疫抑制剂切换流程图

FK506: 他克莫司; MMF: 吗替麦考酚酯; Pred: 泼尼松; MZR: 咪唑立宾

**实验室检查** 入组前和随访期间监测实验室指标:所有患者均用SYSMEX XE-2100自动血液分析仪检查血常规;用OLYMPUS AU2700全自动生化分析仪检测SCr、血清转氨酶、血清胆红素、血清尿酸(UA);采用ELISA法测定服药前空腹全血FK506浓度(试剂盒DIASORIN公司提供)。

**观察和随访** 切换后患者按照肾移植术后随访方案进行观察、随访。观察时间点:切换时、切换后1月、2月、4月和6月。观察内容:各项实验室检查、急性排斥反应发生率、感染发生率和各种不良事件发生率。

**移植肾活检** 术后6月在B超引导下移植肾常规活检,穿刺针为18G,采用负压吸引穿刺法,取得肾组织达到Banff要求<sup>[8]</sup>。所取移植肾活检标本均送光镜及免疫病理检查。光镜组织常规行HE、PAS、PASM-Masson及Masson三色染色;免疫病理采用免疫荧光直接法观察肾组织IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q的沉积强度及部位;所有标本均行C4d、CD20、CD4、CD8、CD68染色和HLA-DR染色。

**统计学方法** 采用SPSS 13.0统计软件分析,计量资料以均数±标准差表示,均数之间相互比较应用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为统计学差异显著。

## 结果

**一般资料** 入组的16例高危受者包括60岁者6例,4例术前ATG诱导,5例术后淋巴细胞持续 $>1.0 \times 10^9/L$ ,1例术后MP冲击剂量>3g(表1)。

表 1 入组受者临床资料

男/女	10/6
年龄(岁)	21~66
民族(汉)	16
肾脏原发疾病	
慢性肾小球肾炎	10
其他	6
透析方式	
血液透析	11
腹膜透析	5
供者类型	
活体供肾	3
尸体供肾	13
CDC(%)	5~8
术前 PRA 升高	2
术前诱导方式	
ATG	4
抗 CD-25 单克隆抗体	12
热缺血时间(min)	5~8
冷缺血时间(h)	8~14
免疫抑制剂方案(例)	
FK506 + MMF + Pred	16
术后 1 月内发生事件(例)	
活检证实急性排斥反应	1
尿路感染	1

FK506: 他克莫司; MMF: 吗替麦考酚酯; Pred: 泼尼松; ATG: 兔抗人胸腺免疫球蛋白; CDC: 淋巴细胞毒交叉试验; PRA: 群体反应性抗体

切换前后 WBC、淋巴细胞比例及计数的变化  
观察切换时和切换后 1 月、2 月和 4 月时 WBC、淋巴细胞比例和淋巴细胞计数的变化,结果显示各项指标在切换后均有明显上升,其中以淋巴细胞计数上升幅度最明显(图 2)。

切换前后肝、肾功能和 UA 的变化 切换前和切换后 3 个时间点比较,切换后血浆转氨酶保持稳定。胆红素所有升高,但均在正常范围,无黄疸病例发生,切换前后 UA 水平保持稳定,SCr 呈稳定或轻微下降趋势(图 3)。

切换前后 FK506 浓度变化 切换前和切换后 3 个时间点比较,切换后 FK506 浓度保持稳定,无统计学差异(图 4)。

随访 6 月时情况 所有受者在观察终点均接受方案中的血液检查和尿液检查,其一般情况和实验室指标见表 2。

表 2 受者随访 6 月时实验室检查资料

血红蛋白(g/L)	132.3 ± 10.5
白细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)	8.5 ± 2.1
淋巴细胞比例(%)	35.5 ± 10.5
淋巴细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)	3.0 ± 1.0
血清肌酐(μmol/L)	88.4 ± 17.72
血清尿酸(μmol/L)	364.4 ± 81.2
Flow-PRA	
HLA I 类	4.3 ± 2.1
HLA II 类	5.2 ± 3.1

Flow-PRA: 流式细胞法群体反应抗体检测; HLA: 人类白细胞抗原

移植肾活检病理 随访到 6 月终点,除 1 例患者凝血功能障碍外,余 15 例受者在 6 月时接受移植肾活检,其中 1 例为亚临床急性排斥反应(图 5A),予 MP 冲击治疗,1 例为临界改变(图 5B),上述两例停用 MZR,重新换为 MMF。其余 13 例均为移植肾改变(图 5C)。各项病理指标累计积分见表 3。

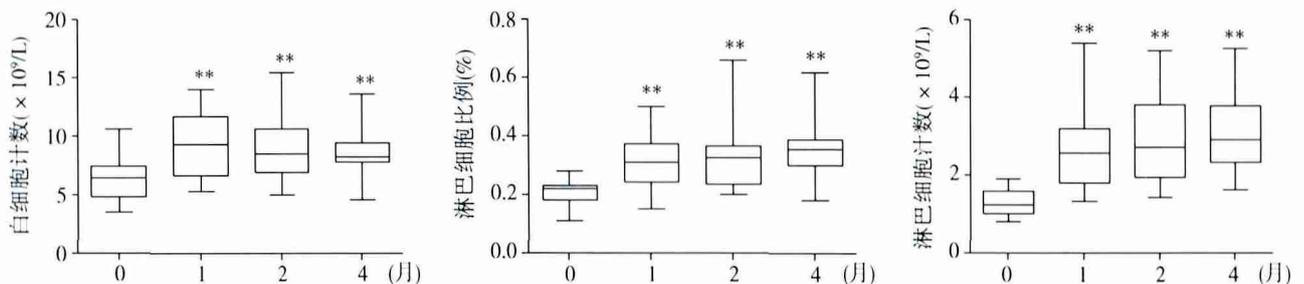


图 2 切换咪唑立宾前后血白细胞计数、淋巴细胞比例及计数变化

\*\* : 与转换前比较 P < 0.01

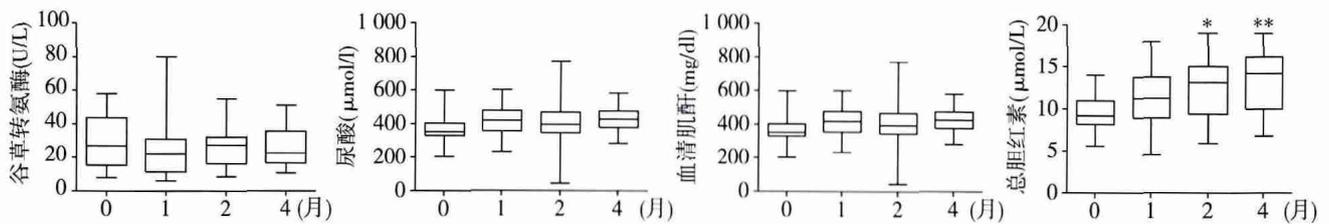


图3 转换后血清谷草转氨酶、尿酸、血清肌酐及总胆红素变化

\*: 与转换前相比  $P < 0.05$ ; \*\*: 与转换前相比  $P < 0.01$ ; 但均在正常值范围内

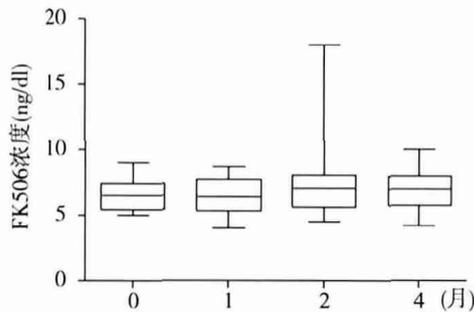


图4 转换后他克莫司(FK506)浓度保持稳定

随访观察 观察期内仅1例轻度肺部感染(无低氧血症,治疗2周后治愈),住院治疗痊愈。2例尿路感染(男女各1例,有尿WBC升高,无尿路感染症状,未行尿培养),门诊治愈。无一例患者发生重症感染。1例患者因FK506血药浓度低至4 ng/ml,发生急性排斥反应,予MP冲击治疗后移植肾功能恢复正常。所有受者均无肝功能异常、腹泻和痛风发作。

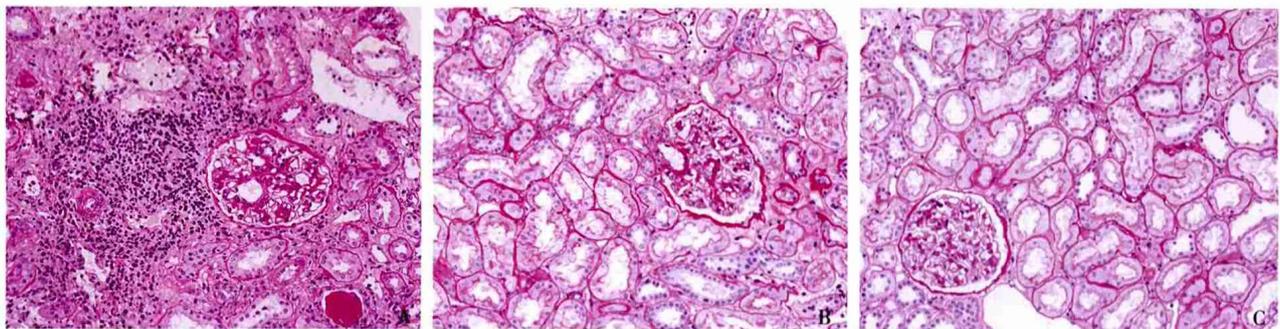


图5 术后6月受者移植肾活检病理改变

A: 肾小球炎,肾间质区域大量炎细胞浸润,见小管炎(PAS,  $\times 200$ ); B: 肾小球周及肾间质区域散在浸润细胞( $> 10\%$ ),未见肾小管炎(PAS,  $\times 200$ ); C: 无肾小球及肾小管炎,肾质区域偶见浸润细胞( $< 10\%$ )(PAS,  $\times 200$ )

表3 术后6月时受者移植肾活检病理以Banff 07分类情况

病理指标	例数( $n = 15$ )
<b>急性损伤指标</b>	
肾小球炎(0/1/2)	13/2/0
单核细胞浸润(0/1/2)	13/1/1
肾小管炎(0/1/2)	13/2/0
动脉内膜炎(0/1/2)	14/1/0
<b>慢性损伤指标</b>	
动脉内膜增厚(0/1/2)	12/3/0
系膜增生(0/1/2)	5/10/0
间质纤维化(0/1/2)	12/3/0
肾小管萎缩(0/1/2)	11/4/0
动脉透明变性(0/1/2)	11/3/0
肾小球硬化(0/1/2)	12/3/0
C4d 阳性(0/1)	14/1

## 讨论

肾移植术后6月内,患者免疫力低下可导致各种感染的发生,特别是重症肺炎,这类感染可引起急性呼吸衰竭,严重者可导致死亡<sup>[9]</sup>。感染后不及时调整免疫抑制剂会导致急性排斥反应发生率增加<sup>[10,11]</sup>。目前免疫抑制剂个体化是预防感染的方法之一,在中国人群中采用低剂量MMF可降低术后感染的发生率<sup>[12]</sup>,但对于术后高危受者,一般采用调整免疫抑制剂剂量的方法,而减低免疫抑制剂剂量则可能导致急性排斥反应的发生<sup>[12]</sup>。因此,切换为另一种免疫抑制剂可避免上述不良反应,作为一种替代选择。

目前,国内外常用的免疫抑制剂方案是神经钙蛋白抑制剂联合霉酚酸类药物,MZR和MMF同属嘌呤代谢抑制剂,其作用机制是选择性抑制淋巴细胞的合成,MZR是咪唑类的一种核苷<sup>[6]</sup>。从正青霉属霉菌**brefeldianum M-2166**中的培养基中分离<sup>[13]</sup>,**具有抗微生物和抗肿瘤作用**,而MMF是其活性成分霉酚酸的前体,最初是从青霉菌培养基中分离,具有免疫抑制效应,有报道称其也有抗肿瘤、抗病毒和抗微生物效应<sup>[14]</sup>,但目前主要是用于免疫抑制治疗。在常用免疫抑制剂剂量下,MMF的免疫抑制效应较MZR强,因此可能会增加感染的机会。既往的研究提示**MZR可作为MMF引起粒细胞减低患者的替代药物**<sup>[15,16]</sup>。因此,目前认为MZR相对霉酚酸类药物是免疫抑制作用较弱、不良反应较少的一种免疫抑制剂,可作为二线替代药物。在**亲属肾移植中使用MZR作为初始免疫抑制剂方案**,同样可以获得较好的效果,这可能与亲属活体肾移植配型较好有关。

鉴于MZR作用的特殊性,本研究旨在将MZR应用于感染高危受者,因为这些受者在肾移植术前或者术后免疫力低下,发生感染率将大幅增加,如果免疫抑制剂不进行调整,重症感染发生率则明显增加。本研究使用MZR的目的是减低其感染发生率,结果显示,这部分**感染高危受者使用MZR后,整体感染发生率较低**(肺部感染6.67%,尿路感染12.5%),**且无一例重症感染,证实了该药在预防感染方面的优越性**。Nozu等<sup>[17]</sup>研究显示,在狼疮性肾炎中使用MZR维持治疗,并与MMF对比结果显示其疗效相当,但是MZR组无一例患者发生巨细胞病毒(CMV)感染,而MMF组CMV感染发生率为12.8%,其研究结果与本研究类似。其可能原因除免疫抑制强度偏低外,有研究显示MZR具有抗CMV病毒作用,因此**加大MZR剂量可能对抑制CMV病毒复制更有益**<sup>[18]</sup>。因此在肾移植术后感染高危受者特别是CMV病毒感染高危受者,使用MZR可能是最佳免疫抑制方案。最新研究证实,MZR还具有抗丙型肝炎病毒作用,**可作为丙肝肾移植术后受者的一线免疫抑制药物**<sup>[19]</sup>。

但是肾移植术后感染和排斥反应是两个矛盾的方面,MZR的免疫抑制作用较MMF弱,对感染有利,是否会增加急性排斥反应发生率?本研究着重观察移植肾功能情况,包括切换后急性排斥反应发

生率,并在术后6月时行移植肾活检观察移植肾病理情况,这是本研究的重点,也是与既往研究不同之处。既往研究绝大部分都是观察受者SCr水平或是急性排斥反应发生率,而本研究对入组患者行移植肾活检,包括移植肾功能正常的受者也观察移植肾病理情况,这有助于更准确判断移植肾预后<sup>[20]</sup>。本组受者术后6月时移植肾活检组织学显示为移植肾改变,提示移植肾远期预后良好。1例患者发生亚临床急性排斥反应,当时患者SCr 69.0 μmol/L,予MP冲击治疗,远期预后也会相对良好。有1例患者为临界改变,停用MZR换为MMF,其SCr仍在正常范围,远期预后也相对良好。与既往常规移植肾活检研究相比,本研究移植肾活检的15例受者中亚临床急性排斥及临界改变的发生率均为6.7%(1/15),其发生率均偏低,提示在这组患者中使用**免疫抑制作用较弱的患者其急性排斥发生率不高,且其远期预后均相对较好**<sup>[21]</sup>。但Ekberg等<sup>[5]</sup>研究发现肾移植术后使用MZR作为初始免疫抑制剂急性排斥反应发生率较高,原因是存在人类白细胞抗原(HLA)错配或术前高敏,这部分人群使用MZR的初始免疫抑制剂方案可能会增加急性排斥反应的发生,此组人群是感染高危受者,因此其免疫力较低,而在术后两周内急性排斥反应的高发时期是采用FK506+MMF+Pred三联免疫方案。因此,本组患者在术后1月内发生急性排斥反应率较低(2/16),而在术后1月后,受者免疫力降低,**淋巴细胞逐渐下降,此时将MMF切换为MZR既不会增加急性排斥反应发生率,同时又可预防严重感染**。因此,选择合适的人群、合适的切换时间是治疗成功的关键。

MZR作为免疫抑制剂,同样会带来很多不良反应,包括骨髓抑制、感染发生率增加。还有非免疫抑制剂所带来的不良反应<sup>[6]</sup>,其中较为突出的是肝功能损害、UA升高。本研究显示,肝功能指标中胆红素有轻度升高,但仍在正常范围;而转氨酶指标未见异常,显示其良好的耐受性;UA水平在加用药物后有轻度升高,加用降UA药物后患者UA均在正常水平,与切换前无明显差异,无一例患者痛风发作。在胃肠道不良反应方面,MMF较为突出<sup>[22,23]</sup>,而本组患者中,无一例患者发生免疫抑制剂相关的腹泻,提示其在胃肠道方面的良好耐受性,显示其优势。

小结:肾移植术后感染高危受者序贯切换为

MZR 可有效改善受者免疫功能,避免发生重症感染。切换后移植肾稳定,未增加排斥反应发生率,但是长期切换的疗效和安全性还有待进一步随访观察。

### 参 考 文 献

- Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D, et al. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 1993 56(2): 307-315.
- Giral M, Nguyen JM, Daguin P, et al. Mycophenolate mofetil does not modify the incidence of cytomegalovirus (CMV) disease after kidney transplantation but prevents CMV-induced chronic graft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2001 12(8): 1758-1763.
- Diet C, Audard V, Roudot-Thoraval F, et al. Immunological risk in recipients of kidney transplants from extended criteria donors. *Nephrol Dial Transplant* 2010 25(8): 2745-2753.
- Asante-Korang A, Jacobs JP, Ringewald J, et al. Management of children undergoing cardiac transplantation with high Panel Reactive Antibodies. *Cardiol Young* 2011 21(Suppl 2): 124-132.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007, 357(25): 2562-2575.
- Ishikawa H. Mizoribine and mycophenolate mofetil. *Curr Med Chem*, 1999 6(7): 575-597.
- Fishman JA. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol*, 2007 27(4): 445-461.
- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*, 1999, 55(2): 713-723.
- Andrews PA, Emery VC, Newstead C. Summary of the British Transplantation Society Guidelines for the Prevention and Management of CMV Disease After Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, 2011 92(11): 1181-1187.
- Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, et al. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000 11(10): 1910-1917.
- Butler JA, Roderick P, Mullee M, et al. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004 77(5): 769-776.
- Wu JY, Chen JH, Wang YM, et al. Improved clinical outcomes in Chinese renal allograft recipients receiving lower dose immunosuppressants. *Transplantation* 2004 78(5): 713-718.
- Mizuno K, Tsujino M, Takada M, et al. Studies on bredinin. I. Isolation, characterization and biological properties. *J Antibiot (Tokyo)*, 1974 27(10): 775-782.
- Sakaguchi K, Tsujino M, Yoshizawa M, et al. Action of bredinin on mammalian cells. *Cancer Res*, 1975 35(7): 1643-1648.
- 蓝荣培, 范昱, 谭建明, 等. 咪唑立宾在白细胞减少同种肾脏移植患者中的替代免疫抑制治疗. *现代泌尿外科杂志*, 2004, 9(3): 142-143.
- 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. *临床泌尿外科杂志*, 2004, 19(7): 435-436.
- Nozu K, Iijima K, Kamioka I, et al. High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Int*, 2006 48(2): 152-157.
- Shiraki K, Ishibashi M, Okuno T, et al. Effects of cyclosporine, azathioprine, mizoribine, and prednisolone on replication of human cytomegalovirus. *Transplant Proc*, 1990 22(4): 1682-1685.
- Naka K, Ikeda M, Abe K, et al. Mizoribine inhibits hepatitis C virus RNA replication: effect of combination with interferon-alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 330(3): 871-879.
- Furness PN, Philpott CM, Chorbadjian MT, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation* 2003 76(6): 969-973.
- Moreso F, Carrera M, Goma M, et al. Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation* 2012 93(1): 41-46.
- Aiyangar A, Rajput P, Shah BV. Mycophenolate induced diarrhoea. *J Assoc Physicians India* 2010 58: 192-194.
- Nguyen T, Park JY, Scudiere JR, et al. Mycophenolic acid (cellcept and myfortic) induced injury of the upper GI tract. *Am J Surg Pathol* 2009 33(9): 1355-1363.

[收稿日期] 2013-05-07

(本文编辑 心平律舟)