

• 研究报告 •

咪唑立宾在肾移植术后抗排斥反应中的应用

杜鹏 孙建国 罗永康 段斌 黄启福

目前,咪唑立宾(MZR,旭化成制药株式会社产品)作为抗代谢药物逐渐在国内得到广泛应用,但临床对其研究的报道较少。近年来,我院在肾移植术后使用 MZR 作为抗排斥反应药物,我们总结了其中的经验,并与霉酚酸酯(MMF)进行了对照研究。报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:本组肾移植受者共 60 例,根据术后不同的免疫抑制方案分为 MZR 组和 MMF 组。MZR 组 34 例,其中男性 21 例,女性 13 例,年龄为 18~62 岁,平均年龄为 32 岁,采用环孢素 A(CsA) + MZR + 泼尼松(Pred);MMF 组 26 例,其中男性 16 例,女性 10 例,年龄为 19~59 岁,平均年龄为 34 岁,采用 CsA + MMF + Pred。MZR 和 MMF 术后即开始服用,剂量由受者体重决定。CsA 于血肌酐(Cr)浓度降至 300 $\mu\text{mol/L}$ 以下后开始服用,起始剂量为 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,以后根据 CsA 谷值血药浓度调整用药剂量。Pred 于冲击治疗结束后开始服用,起始剂量为 80 mg/d ,每日减 5 mg ,维持于 20 mg/d 。术后对受者随访 1 年,定期复查血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血脂及 CsA 的谷值血药浓度,并统计不良反应发生率。术后排斥反应的诊断参照《吴阶平泌尿外科学》。

2. 统计学处理:应用 SPSS10.0 软件对所有数据进行 t 检验和 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

在 1 年的随访期内,MZR 组 1 例死于严重肝功能衰竭,MMF 组 2 例死于严重肺部感染,其余受者无移植肾丢失。术后 1 年时,MZR 组和 MMF 组受者的血 Cr 分别为 $(122 \pm 22) \mu\text{mol/L}$ 和 $(117 \pm 18) \mu\text{mol/L}$,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。MZR 组和 MMF 组的内生肌酐清除率分别为 $(1.28 \pm 0.23) \text{ ml/s}$ 和 $(1.32 \pm 0.22) \text{ ml/s}$,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。MZR 组和 MMF 组发生急性排斥反应者分别为 5 例(15%)和 4 例(15%),两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。发生急性排斥反应的受者均经甲泼尼龙冲击治疗后好转,两组均未发生超急性、加速性及慢性排斥反应。两组的药物不良反应及其对照见表 1。

表 1 MZR 组与 MMF 组药物不良反应的比较

不良反应	MZR 组(例)	MMF 组(例)
消化系统	8(24 %)	8(31 %)
腹泻	1(3 %) ^a	6(23 %)
恶心、呕吐	7(21 %)	5(19 %)
白细胞减少症	2(6 %) ^a	8(31 %)
感染	3(9 %) ^a	10(38 %)
肺部感染	2(6 %) ^a	8(31 %)
泌尿系统感染	1(3 %)	3(12 %)
带状疱疹	0(0 %)	2(8 %)
肝功能异常	12(35 %) ^a	3(12 %)
高尿酸血症	15(44 %) ^a	4(15 %)
高脂血症	8(24 %)	7(27 %)
糖尿病	1(3 %)	0(0 %)

注:^a与 MMF 组比较, $P < 0.05$

讨 论

MZR 是一种抗代谢类的免疫抑制剂,由日本科学家在上世纪 80 年代首先发现,以后逐渐应用于临床器官移植的抗排斥反应。MZR 被人体吸收后,在体内活化,可抑制淋巴细胞的增殖,从而起到免疫抑制作用。其作用机制与目前被广泛应用的免疫抑制剂 MMF 非常相似,但二者的不良反应相差却较大。在对本组受者随访 1 年后发现,二者在近期死亡率、急性排斥反应发生率以及移植肾功能等方面,无明显差异,但在药物的不良反应方面,二者差异较大。MZR 的不良反应主要表现为高尿酸血症和肝功能异常,CsA 与 MZR 合用时高尿酸血症的发生率较高,但多为轻度升高,通过减少药量、加用苯溴马隆及碱化尿液,可使尿酸降至正常,本组受者均未出现关节疼痛等痛风症状。MZR 不在肝脏内代谢,不能直接引起肝功能损害,但是 MZR 组肝功能异常的发生率却高于 MMF 组,这可能是因为 MZR 会增加 CsA 的肝脏毒性。MZR 组白细胞减少和感染的不良反应明显少于 MMF 组,白细胞减少症的发生率和肺部感染率明显低于 MMF 组,故在治疗重症肺部感染时首先应停用 MMF,待控制感染后再酌情调整用药剂量或改用 MZR。

MZR 与 MMF 在抗排斥反应中的作用及效果相近,而药物的不良反应不同,因此,在使用时应进行针对性的选择。对于免疫力较低下的受者,如老年人、白细胞总数较低时,需慎用 MMF,以避免过度免疫抑制导致严重感染。对于痛风、有肝功能损害的受者则慎用 MZR,以避免术后发生严重的高尿酸血症和肝功能异常。