

咪唑立宾防治肾移植急性排斥疗效观察

韩 林 李金陵

郑州市第七人民医院泌尿科 郑州市 450006

摘要 目的 观察咪唑立宾(mizoribine, MZR)在肾移植术后排斥反应的效果及不良反应。方法 56 例肾移植受者术后服用 MZR 作为观察组。56 例肾移植受者术后服用霉酚酸酯(MMF)作为对照组。两组同时合用环孢素(CsA)和强的松(Pred),组成三联免疫抑制方案,术后随访观察 12 个月。结果 观察组肾移植术后 6 个月急性排斥发生率 20%,1 年内人/肾存活率 93%。发生肝不良反应 2 例(3.57%),肾不良反应 1 例(1.78%),消化道症状 11 例(20%),骨髓抑制 5 例(8.92%)。对照组排斥发生率 24%,人/肾存活率 91%。结论 咪唑立宾近期疗效稳定,确切可靠,且不良反应小,具有重大临床应用价值及社会经济效益。

关键词 肾移植 咪唑立宾 急性排斥

中图分类号:R692.5 文献标识码:B 文章编号:1672-3422(2005)01-0010-02

Effect of Anti - acute Rejection with Mizoribine in Renal Transplantation

HAN Lin, LI Jinling

Department of Urology, Zhengzhou No 7 People's Hospital, Zhengzhou 450006, China

ABSTRACT Objective To know effects of mizoribine(MZR) on acute rejection in the early post-transplantation period and drug toxicity and side effects. **Methods** 56 patients in the post transplantation oral taking MZR was observation group. 56 patients in the posttransplantation oral taking MMF for control group. The two groups combined CsA and Pred. Make up immunosuppressive plan. Observation of post transplantation were followed-up for at least 12months. **Results** 6 months after renal transplantation the acute rejection rate is 20% in the observation group. The man/kidney survival rate is 93% in a year. 2(3.57%) patients was found liver-toxicity and 1(1.78%) patient was found kidney-toxicity. Gastrointestinal reactions 11cases(20%). Marrow suppressive 5 cases(8.92%). Rejection rate of control group is 24%, man/kidney survival rate 91%. **Conclusion** MZR is effective and safe for renal transplantation in the near future, less toxicity and side effects, significant clinical and social economical value.

KEY WORDS Kidney transplantation; Mizoribine; Acute rejection

咪唑立宾(mizoribine, MZR)是一新型免疫抑制剂,能特异地抑制快速增长的淋巴细胞,如 T 细胞、B 细胞的分裂和增殖,从而抑制肾移植时的排斥反应。同时该药也可用于治疗狼疮性肾炎,类风湿性关节炎及肾病综合征等自身免疫性疾病^[1]。我院自 2002 年 6 月~2003 年 10 月对 56 例肾移植术后患者应用 MZR 抗排斥治疗,现将结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 56 例肾移植受者应用 MZR 进行临床疗效观察。其中男 46 例,女 10 例,年龄 17

~70 岁。原发病:慢性肾小球肾炎 49 例,糖尿病肾病 2 例,多囊肾 1 例,IgA 肾病 1 例,高血压肾病 3 例,术前检查均无巨细胞病毒(CMV)及结核菌感染。

1.2 组织配型 供肾者 A、B、O 血型相配者 54 例,淋巴细胞毒交叉配合试验均在 10% 以下。群体反应性抗体(PRA)53 例阴性。HLA-A、B、DR 配型检测,40 例 2 个抗原相合,10 例 3 个抗原相合,3 例 4 个抗原相合,3 例 5 个抗原相合。

1.3 免疫抑制剂应用方法 将 56 例应用 MZR 药物的肾移植受者作为观察组,方案为:环孢素(CsA)+强的松(Pred)+咪唑立宾(MZR),CsA 5

~7mg/(kg·d), Pred 0.5mg/(kg·d), MZR 50mg, 2次/d。另选相同例数肾移植受者应用常规三联抗排斥治疗方案作为对照组, 方案为: CsA + Pred + 霉酚酸酯 (MMF), CsA 5~7mg/(kg·d), Pred 0.5mg/(kg·d), MMF 0.5~1.0g, 2次/d, 以上两组受试者连续观察 12 个月。

2 结果

2.1 急性排斥反应 两组肾移植术后 1 年内急性排斥反应的发生率及人/肾存活率比较: 观察组术后 6 个月急性排斥反应 11 例, 发生率 19.64%, 人/肾存活 52 例, 存活率 92.85%; 对照组急性排斥反应 13 例, 发生率 23.21%, 人/肾存活 51 例, 存活率 91.07%。

2.2 不良反应 观察组发生肝不良反应 2 例 (3.57%), 肾不良反应 1 例 (1.78%)。对照组发生肝不良反应 3 例 (5.36%), 肾不良反应 2 例 (3.57%)。观察组不良反应主要为消化系统症状 11 例 (20%), 表现为食欲减退、恶心、呕吐、腹泻, 骨髓抑制 5 例 (8.92%), 表现为红细胞, 白细胞, 血小板轻度降低, 停药即恢复。

3 讨论

咪唑立宾 (mizoribine, MZR) 是从霉菌 *E-upenicillium brefeldianum* 的培养液中分离而得的一种咪唑类核苷, 它通过抑制核酸代谢中的嘌呤合成, 达到抑制淋巴细胞的增殖产生免疫抑制作用^[2]。MZR 的使用减少了排斥反应的发生, 减轻了急性排斥反

应的发生程度, 使肾移植患者 1 年内人/肾存活率显著增高。国外有资料报道 MZR 与 CsA 和 Pred 合用, 人/肾存活率可达 93%, 且无 1 例因不良反应停药, 这与我们的观察结果相符^[3]。同时, 我们还特意将 3 例 PRA 阳性的肾移植高危患者应用该药治疗, 结果无 1 例发生排斥反应, 由此提示, 对高危患者应用 MZR 可能也具有较好的抗排斥治疗效果。MZR 的不良反应相比较而言不是很大, 主要表现在消化系统和轻度骨髓抑制方面, 且停药即可恢复, 不影响继续用药。由此, 我们认为, MZR 近期疗效稳定, 确切可靠, 不良反应小, 且价格低廉, 是临床防治急性排斥较为理想的药物。另外需要说明的是由于我们观察病例较少, 时间短, 临床资料不是十分详尽, 本报道只是初步结果, 确切的结论还需要更多病例的试用和经验的积累。

参考文献

- 1 吴雪梅, 张富斌, 曹静懿, 等. 新型免疫抑制剂 - 咪唑立宾. 中国临床药理学杂志, 2003, 12(3): 185
- 2 Kusumi T, Tsuda M, Katsumura T, et al. Dual inhibitory effect of mizoribine. *Biochem Funct*, 1989, 7(3): 201
- 3 Tanabek T, 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. *Transplant Proc*, 1999, 31(9): 2877

2004-09-17 收稿

(接 9 页) 编码 1 个 16.8 kDa 的蛋白质。因其编码的蛋白质属三组氨酸家族 (histidine triad family, HIT) 的一员, 又因该基因易于断裂故命名为 FHIT 基因。研究表明, 许多种人类肿瘤中都存在 FHIT 基因的失活, 基因的失活导致蛋白表达下调。FHIT 基因在非小细胞肺癌中的表达如何, 以及 FHIT 在非小细胞肺癌中发生、发展中的作用始终是众多研究者关心的问题。

Segawa^[4] 研究表明, 多种原发肿瘤甚至癌前病变均可见到 FHIT 失表达或表达降低。

本实验研究结果显示, FHIT 基因在非小细胞肺癌中缺失率很高, 明显高于肺部良性病变, 且在不同组织学类型、不同细胞分化程度、有无淋巴结转移、有无吸烟史分组中, 缺失率均有显著差异。

本实验为 FHIT 在肿瘤的增殖调控网络中的作用的基础研究提供了新的理论依据, FHIT 基因表达下调可能是肿瘤细胞增殖活跃的分子基础之

一。FHIT 基因可能是烟草致癌的重要靶基因之一。同时也为 FHIT 基因应用于临床提供了理论依据, 用外源 FHIT 基因治疗肺癌患者不失为肿瘤治疗的一种新思路。

参考文献

- 1 Ohta M, Inoue H, Coticelli MG, et al. FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. *Cell*, 1996, 84(4): 587-597
- 2 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准. 中国癌症杂志, 1996, 6(4): 229-231
- 3 Sozzi G, Veronese ML, Negrini M, et al. The FHIT gene at 3p14.2 is abnormal in lung cancer. *Cell*, 1996, 85(1): 17-26
- 4 Segawa T, Sasagawa T, Saijoh K. Clinicopathological significance of fragile histidine triad protein expression in endometrial carcinomas. *Cancer Res*, 2000, 6(6): 2341

2004-08-26 收稿