

咪唑立宾在亲属肾移植术后患者的应用

李新长 龙成美 孟栋良 罗文峰 王永刚 罗来邦

[摘要] 目的 探索咪唑立宾(MZR)在亲属肾移植术后抗排斥治疗的效果及其不良反应。方法 选择 2007 年 1 月~ 2008 年 12 月间共 62 例亲属肾移植病例,其中 28 例接受环孢素(CsA)或他克莫司(FK506)、MZR 和强的松(Pred)治疗的患者作为观察组,34 例接受 CsA 或 FK506、吗替麦考酚酯(骁悉,MMF)和 Pred 治疗的患者作为对照组,随访 6~ 24 个月,观察两组患者的急性排斥反应(AR)、术后感染及其他不良反应发生率。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($P>0.05$);术后肺部感染等严重感染发生率低于 MMF 组,但差异无显著性意义;除尿酸升高外两组不良反应发生率无显著差异。结论 与 MMF 比较, MZR 抗排斥作用肯定,不良反应小,费用相对低廉,适合在临床尤其是亲属活体受者中应用。

[关键词] 亲属肾移植;咪唑立宾;骁悉

[中图分类号] R699.2

Application of Mizoribine in living related donor kidney transplantation Li Xinchang, Long Chengmei, Meng Dongliang, et al. Department of organ trasplation, Jiangxi People's hospital, Nanchang 330006, China

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and drug toxicity of mizoribine(MZR) in living related donor kidney transplantation. **Methods** A total of 62 living related donor kidney transplantation recipients were registered from January 2007 to December 2008. Among them, 28 patients taking MZR were observation group, and 34 patients taking mycophenolate mofetil(MMF) were control group. The two groups combined CsA or FK506 with Pred. Post-transplantation observation were followed up for 6~ 24 months. The morbidity of acute rejection(AR), infection and complication in the patients of the two groups 6 months after transplantation were observed. **Results** Morbidity of AR in MZR group was similar to that in MMF group ($P>0.05$); the morbidity of infection in MZR group was lower than that in MMF group; side effects of the two groups were similar except for the uricemia. **Conclusion** MZR is effective, decreasing the incidence of AR as MMF. Besides, it is cheaper and brings less negative effect, demonstrating an affirmative prospects in clinical practice, especially in living related donor kidney transplantation.

[Key words] kidney transplantation; Mizoribine; mycophenolate mofetil

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)是另一种抗淋巴细胞增殖类免疫抑制剂,目前国内应用尚少。本研究分析本院 62 例分别应用 MZR 和 MMF 的亲属肾移植术后患者的临床资料,以观察 MZR 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2007 年 1 月~ 2008 年 12 月本院实施亲属肾移植受者 62 例。62 例均为首次肾移植患者,免疫抑制方案为环孢素(CsA)或他克莫司(FK506)、MZR 和强的松(Pred)或 CsA 或 FK506、MMF 和 Pred;

体重 42~ 65kg;术后随访时间 6 个月以上;术前检查无骨髓抑制及胃肠道疾病。供、受者血型相同或相容,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 将 62 例患者按免疫抑制剂方案不同分为 MZR 组(28 例)和 MMF 组(34 例)。两组患者在年龄、体重、供肾平均冷热缺血时间、CDC、PRA 以及 HLA 配型等方面无明显差异。

1.3 免疫抑制剂使用方法 两组病例均未行术前免疫诱导,术中、术后 1、2d 分别静滴甲基强的松龙各 500mg,总量 1500mg。术后第 3d 开始口服强的松,初始剂量 50mg,1 次/d,每 3~ 5d 减量 1 次,至 10mg/d 维持。术后第 1d 开始 MZR 75~ 100mg/d

作者单位:330006 南昌,江西省人民医院器官移植科

1995.318

[4] 漆松涛,邱炳辉. 创伤性癫痫的临床特征及外科治疗. 第一军医大学学报,2004,14 (11):472

[5] 罗毅. 标准大骨瓣开颅术治疗急性硬膜下血肿 36 例报告. 广西医学,2002,24(4):243

[6] 钱锁开,黄连泉. 重型颅脑伤临床救治的国外近况. 现代诊断与治疗,1998,9(4):220

[7] 钱锁开. 现代颅脑伤救治中的几个关键问题. 现代诊断与治疗,2004,15 (1):5

(收稿日期 2009-09-11)

(60kg 以下 75mg, 60Kg 以上 100mg), 顿服或分 2 次口服。MMF 术后第 1d 开始用量 1000 ~ 1500mg/d (60Kg 以下 1000mg, 60Kg 以上 1500mg), 分早晚 2 次口服。术后第 2d 开始应用 CsA 或 FK506, CsA 开始用量为 6 mg/Kg·d, 浓度维持在 150~ 200ng/ml, 6 个月后浓度维持在 100~ 150ng/ml, FK506 开始用量为 0.1mg/Kg·d, 浓度维持在 8~ 12ng/ml, 6 个月后浓度维持在 5~ 8ng/ml。

1.4 观察指标 主要观察术后 6 个月内急性排斥反应(acute rejection, AR)发生率、人、肾存活情况、术后 6 个月内严重感染发生率及不良反应如骨髓抑制和胃肠道反应发生率等。AR 诊断: 尿量显著减少, 对速尿不敏感, 血压升高, 移植肾区及全身不适等临床表现, 肾功能提示血肌酐快速上升, 尿常规提示 RBC 和(或)PRO 阳性, 移植肾彩色多普勒超声(CD-FI)显示移植肾血流灌注减少, 肾动脉阻力指数(resistanceindex, RI)增高。疑似急性排斥病例均进行移植肾穿刺活检并以此作为诊断标准。骨髓抑制: WBC $<4.0\times10^9/L$ 或合并 RBC、Plt 进行性下降。胃肠道反应: 服药后患者出现恶心、呕吐、腹胀、腹泻等症状。严重感染: 主要是术后 6 个月内出现的肺部感染, 以低热、血像升高为主要表现, 肺部 CT 提示双肺感染。

1.5 统计学分析 应用 SPSS10.0 统计软件, 两组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 AR 发生率 MZR 组发生 AR 1 例, 病理诊断为急性血管性排斥反应, 采用甲基强的松龙(MP)冲击治疗逆转, 切换 MZR 为 MMF。MMF 组: 未发生 AR。两组 AR 发生率比较差异无显著性($P>0.05$)。

2.2 人、肾存活率 咪唑立宾组有 1 例术后半年死于暴发性乙型肝炎, 死前肾功能良好, 其余人、肾均存活, 统计两组人、肾存活率无显著差异($P>0.05$)。

2.3 肺部感染发生率 MZR 组有 1 例(3.6%)发生肺部感染, MMF 组有 5 例(14.7%)发生肺部感染, 临床表现多为低热、乏力, 血常规示 WBC $>10\times10^9/L$, 胸部 CT 提示两肺淡薄片状影, 病原学检查阴性, 经减少或停用免疫抑制剂、抗炎对症治疗均痊愈, 统计两组肺部感染发生率, 无显著差异($P>0.05$)。

2.4 不良反应发生率 MZR 组未发生血白细胞减少, MMF 组有 1 例患者发生白细胞减少, 程度较轻, 经调整 MMF 的用量并应用升白细胞药物治疗后, 白细胞恢复至正常, 不影响 MMF 用药, 统计两组骨

髓抑制发生率, 差异无显著性($P>0.05$); MZR 组有 1 例患者出现胃肠道不适, 调整 MZR 由顿服为分次服后患者症状缓解, MMF 组有 2 例患者出现胃肠道症状, 主要表现为恶心、腹泻等, 1 例表现为较为严重水样便, 予减少 MMF 的用量、及对症治疗后缓解, 统计两组胃肠道反应发生率, 差异无显著性($P>0.05$); MZR 组有 14 例出现血尿酸升高, 11 例程度较轻, 3 例血尿酸值在 500 $\mu\text{mol/L}$, 且呈上升趋势, 予口服别嘌醇、碱化尿液治疗, 尿酸控制较好, MMF 组有 8 例血尿酸升高, 仅 1 例需要降尿酸治疗, 两组病例均未影响原方案用药, 统计两组尿酸升高发生率, 有显著差异($P<0.05$); MZR 组有 2 例出现血肌酐持续缓慢上升, 更换 MZR 为 MMF, 移植肾功能恢复至上升前水平。

附表 两组患者 AR 及不良反应等发生率比较

	NZR(28 例)	MMF(34 例)	P值
急性排斥	1	0	>0.05
人、肾存活	27	34	>0.05
肺部感染	1	5	>0.05
骨髓抑制	0	1	>0.05
胃肠不适	1	2	>0.05
尿酸升高	14	8	<0.05

3 讨论

MZR 是从青霉菌属培养液中分离出来的咪唑核苷酸类物质, 其免疫抑制机理是通过抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMPDH)阻断次黄嘌呤核苷酸(IMP)转化为腺嘌呤核苷酸(AMP)和鸟嘌呤核苷酸(GMP)。另外, 它还可以干扰细胞因子受体的表达, 拮抗细胞因子对淋巴细胞的激活作用。MZR 作为一种抗增殖类免疫抑制剂, 在日本应用较广, 近年来引进我国逐渐应用于临床。本研究通过对比分析 MZR 和 MMF 在亲属肾移植治疗中的抗排斥效果及不良反应, 探讨 MZR 在亲属活体供肾移植术后的应用特点。

本组病例均为亲属供肾移植患者, 组织相容性较好, 排斥反应发生率低, MZR 组发生 AR 1 例, MMF 组未发生 AR, 两组之间 AR 发生率比较差异无显著性, 说明在亲属供肾移植患者中应用 MZR 达到了与 MMF 相同的免疫抑制效果, 证实 MZR 的免疫抑制作用是肯定的, 这一点与国内外报道^[1,2]是一致的。两组人、肾存活率无显著差异, 但本组随访时间尚短, 长期人、肾存活率仍有待观察。

在术后肺部感染的发生率方面, MZR 组肺部感染发生率 3.6%, 且没有严重感染的发生, 其感染率似有低于 MMF(14.7%)的趋势, 但差异无显著意义,

这可能与本组病例数较少有关。研究表明, MZR 分子结构与某些抗病毒药物相似^[9], 在试管内有抑制病毒的作用, 这点将有助于对巨细胞病毒的防治。因此在将来的临床工作中, 我们还要加强这方面的研究和随访。

MZR、MMF 在骨髓抑制和胃肠道反应方面均无明显差异, 这与以往报道不同^[4-6]。本组 62 例患者的药物副作用低于临床报道^[7,8], 分析认为可能与亲属供肾移植术后应用的免疫抑制剂用量减少有关。与 MMF 相比, MZR 明显的副作用是血尿酸升高, 这与其作用机理有关, 本组共有 14 例出现血尿酸升高, 大部分通过控制饮食、调整药物用量后尿酸控制理想, 3 例应用别嘌呤醇、碳酸氢钠等药物治疗后, 尿酸控制较好, 并不需要替换 MZR。但对原发病为痛风性肾病患者最好避免使用。本组有 2 例父母供给子女患者, 术后 2 周血肌酐未降至正常, 且之后血肌酐持续缓慢上升, 所有检查均未提示有排斥反应发生, 更换 MZR 为 MMF, 移植肾功能恢复至上升前水平, 临床考虑为 MZR 的累积肾毒性引起, 故对肾功能未恢复正常的患者应用 MZR 要监测并注意其肾毒性。

总之, MZR 是一种安全有效的免疫抑制剂, 在亲属活体供肾移植中可以取得和 MMF 同样的抗排斥治疗效果。MZR 疗效肯定、价格相对低廉, 有利于

经济相对困难的患者坚持服药、延长移植人肾长期存活, 可以在经济相对困难的群体当中推广使用。在具体的临床工作中, 我们需要根据患者的具体情况, 选择应用与其相适应的免疫抑制药物, MZR 的出现为移植患者的抗排斥治疗提供了另一可供选择的方案。本组病例较少, 尚无长期随访结果, 我们将在监测各种副反应的基础上使用并逐渐积累临床经验。

参考文献

- [1] 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. 中国现代医学杂志, 2006, 17 (9): 2629
- [2] Yokota S. Mizoribine: mode of action and effects in clinical use. Pediatr Int, 2002, 44 (2): 196
- [3] Shiraki K, Ishibashi M, Okuno T, et al. Effects of cyclosporine, azathioprine, mizoribine, and prednisolone on replication of human cytomegalovirus. Transplant Proc, 1990, 22: 1682
- [4] 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. 中国组织工程研究与临床康复杂志, 2007, 11 (16): 3134
- [5] Tsuzuki K. Role of Mizoribine in renal transplantation. Pediatr Int, 2002, 44 (2): 224
- [6] 明爱民, 林民专, 赵明, 等. 咪唑立宾在尸体肾移植术后的应用. 临床泌尿外科杂志, 2003, 18 (1): 6
- [7] 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
- [8] 韩林, 李金陵. 咪唑立宾防治肾移植急性排斥疗效观察. 医药论坛杂志, 2005, 26 (1): 10

(收稿日期 2009-09-28)

徒手胸椎椎弓根螺钉置入术在青少年脊柱侧凸患者中的临床应用

陈钢 陈宗和 喻惜华 李建飞 龚飞鹏 李宇旭

[摘要] 目的 探讨徒手胸椎椎弓根螺钉置入技术治疗青少年脊柱侧凸的方法及安全性。方法 从 2006 年 11 月至 2009 年 1 月对 31 例青少年脊柱侧凸患者行矫形手术, 术前均对畸形脊柱进行 CT 加密扫描, 测量进钉点至椎体前缘的深度、进针角度、椎弓根直径和椎体的旋转角度, 根据测得数据确定椎弓根螺钉置入的深度和方向, 徒手应用全椎弓根螺钉棒系统进行后路矫形内固定手术, 所有患者术后进行 X 线成像、CT 扫描评估螺钉位置, 并对其进行随访, 从而评价本技术的准确性安全性。结果 共置入胸椎椎弓根螺钉 149 个, 通过胸椎 CT 扫描评价 149 枚置入畸形胸椎的螺钉位置。共有 8 枚螺钉(5%)有中等程度皮质穿破, 即螺钉部分在椎弓根壁皮质之外, 没有相应神经症状。术后跟踪随访, 平均随访时间 12.7 个月, 未发现任何与置入的胸椎椎弓根螺钉相关的神经、血管或内脏并发症。结论 严格遵循步骤, 逐步置入胸椎椎弓根螺钉的徒手技术在治疗青少年脊柱侧凸中具有可靠的安全性。熟悉解剖并结合 CT 扫描, 术前准确测量对手术成功非常重要。

[关键词] 胸椎; 脊柱侧凸; 徒手技术; 椎弓根螺钉

[中图分类号] R681.53

The application of free-land pedicle screw placement in the thoracic spine for adolescent idiopathic scoliosis Chen Gang, Chen Zonghe, Yu Xihua, et al. Department of orthopaedics, Jiangxi province people's hospital, Nanchang, 330006, China

作者单位: 330006 南昌, 江西省人民医院骨一科