

· 研究原著 ·

文章编号:1000-2790(2009)08-0701-03

# 免疫抑制剂布雷迪宁预防异种肾移植术后急性排斥反应的临床效果评价

韦 星,蔡 明,石炳毅,李州利,詹胜利 (解放军总医院第二临床部器官移植中心,北京 100091)

## Evaluation of immunosuppressant mizoribine in preventing acute renal xenogeneic rejection

WEI Xing, CAI Ming, SHI Bing-Yi, LI Zhou-Li, ZHAN Sheng-Li  
Organ Transplant Center, Second Clinical Division, PLA General Hospital, Beijing 100091, China

**【Abstract】** AIM: To investigate the efficacy and safety of mizoribine combined with cyclosporine (CsA) and prednisone in preventing acute renal xenogeneic rejection. **METHODS:** Sixty patients with kidney transplantation were randomly divided into treatment group (30 cases) and control group (30 cases). The patients in treatment group were treated with mizoribine plus CsA and prednisone, while the patients in control group were treated with mycophenolate mofetil plus CsA and prednisone as usual. The acute rejection rate and time, the reduction rate of serum creatinine, the incidence of bone marrow suppression and the gastrointestinal tract reaction were observed and analyzed 6 months post-transplantation. **RESULTS:** The rejection rate and time in the treatment group was significantly lower but the average reduction rate of serum creatinine was significantly higher compared with those in the control group (both,  $P < 0.05$ ). No significant difference was observed in the incidence of bone marrow suppression between the two groups ( $P > 0.05$ ), but the incidence of gastrointestinal reaction in the treatment group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION:** Mizoribine with low toxicity effectively prevents acute renal xenogeneic rejection.

**【Keywords】** mizoribine; renal transplantation; immunosuppressant

**【摘 要】** 目的:探讨布雷迪宁联合环孢素 A、强的松预防异种肾移植术后急性排斥反应的有效性与安全性。方法:首次接受肾移植患者 60 例随机分为治疗组 ( $n = 30$ ) 和对照组 ( $n = 30$ ),对照组采用霉酚酸酯 + 环孢素 A + 强的松常规三联免疫抑制方案治疗,治疗组采用布雷迪宁 + 环孢素 A + 强的松方案治疗,观察术后 6 mo 内急性排斥反应 (AR) 的发生率和发生时间、血肌酐平均下降速度、骨髓抑制和胃肠道反应发生率等。结果:治疗组 AR 发生率和发生时间低于对照组 ( $P <$

0.05),且术后血肌酐平均下降速度高于对照组 ( $P < 0.05$ );两种治疗方案骨髓抑制发生率无显著性差异,但治疗组胃肠道反应发生率显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论:布雷迪宁预防异种肾移植术后急性排斥反应临床效果好,毒副作用低。

**【关键词】** 布雷迪宁;肾移植;免疫抑制

**【中图分类号】** R617 **【文献标识码】** A

## 0 引言

急性排斥反应 (acute rejection, AR) 是肾移植术后 1 a 内最严重和最常见的并发症,是决定肾移植患者短期和长期存活的一个主要因素,如能得到及时正确的处理,90% 以上可被逆转,早期正确诊断并及时用免疫抑制剂挽救是关键<sup>[1]</sup>。近年来,我们采用免疫抑制剂布雷迪宁预防异种肾移植术后急性排斥反应,取得了良好疗效。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择 2005-01/2008-02 在我院首次接受异种肾移植术患者 60 (男 22,女 38) 例,均符合以下入选标准<sup>[2]</sup>:术后 2 wk 内移植肾功能恢复正常;术后随访时间 6 mo 以上;术前无骨髓抑制及明确胃肠道疾病;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  $\leq 3$ 。将 60 例患者随机分为治疗组 ( $n = 30$ ) 和对照组 ( $n = 30$ )。治疗组中,男 13 例,女 17 例;平均年龄 ( $37.2 \pm 9.6$ ) 岁;平均体质量 ( $63.5 \pm 8.0$ ) kg;慢性肾小球肾炎 25 例,高血压肾病 3 例,糖尿病肾病 1 例,多囊肾 1 例;术前行血液透析 26 例,腹膜透析 3 例,未透析 1 例;平均供肾热缺血时间 ( $7.3 \pm 2.1$ ) min,平均冷缺血时间 ( $486.8 \pm 132.4$ ) min; CDC 平均 ( $3.3 \pm 2.2$ )%; PRA 平均 ( $6.1 \pm 2.7$ )%; 6 位点 HLA 配型错配平均 ( $2.3 \pm 0.7$ )。对照组中,男 9 例,女 21 例;平均年龄 ( $36.8 \pm 10.3$ ) 岁;平均体质量 ( $58.9 \pm 5.8$ ) kg;慢性肾小球肾炎 23 例,高血压肾病 4 例,糖尿病肾病 2 例,多囊肾 1 例;术前行血液透析 27 例,腹膜透析 1 例,未透析 2 例;平均供肾热缺血时间 ( $7.0 \pm 1.9$ ) min,平均冷缺血时间 ( $504.4 \pm 159.5$ ) min; CDC 平均 ( $3.6 \pm 2.4$ )%; PRA 平均 ( $5.8 \pm 3.3$ )%; 6 位点 HLA 配型错配平均 ( $2.7 \pm 0.5$ )。两组患者在年龄、体质量、供肾平均冷热缺

收稿日期:2008-12-05; 接受日期:2009-01-10

通讯作者:蔡 明. Tel: (010) 66775145 Email: caiming@medmail.com

作者简介:韦 星. 住院医师. Tel: (010) 66775145 Email: woody-moon1@sohu.com

血时间、CDC、PRA 以及 HLA 配型等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具可比性。

**1.2 方法** ①**对照组**采用霉酚酸酯(mycophenolate mofetil,MMF,上海罗氏制药公司)+环孢素A(ciclosporin,CsA,瑞士诺华公司)+强的松(prednisone,天津天药公司)常规3联免疫抑制方案治疗:于术前1 d 晚及手术当日晨给予MMF 1000 mg 顿服,术后第1日开始用量1500 mg/d,分早晚2次口服。移植肾功能稳定者术后6 mo,可减少用量至1250 mg/d,1 a后可进一步减少至1000 mg/d。同时配伍应用CsA、强的松等。②**治疗组**采用布雷迪宁片(日本旭化成株式会社,50 mg/片)+CsA+强的松(prednisone,天津天药公司)方案治疗:于术前1 d 晚及手术当日晨各顿服150 mg,术后第1日开始用量200 mg/d,分早晚2次口服。移植肾功能稳定者术后3 mo,可减少至150 mg/d,术后6 mo减少至100 mg/d。同时配伍应用CsA、强的松等。两组患者均随访6 mo。观察术后6 mo内AR发生率和发生时间、血肌酐由峰值降至正常水平的平均速度、骨髓抑制发生率和胃肠道反应发生率等。

**AR 诊断标准**<sup>[2]</sup>: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生化检查血肌酐快速进行性上升;③移植肾的彩色多普勒超声显示移植肾增大,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RI>0.8,PI>1.8为诊断标准;④骨髓抑制:WBC<4.0×10<sup>9</sup>/L或合并RBC,Plt进行性下降;⑤胃肠道反应:服药后患者出现腹泻、腹胀、恶心、呕吐等症状。

**统计学处理**:所有参数均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 $t$ 检验,数据分析采用SPSS13.0统计分析软件, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 AR 发生情况和血肌酐下降速度比较** **治疗组**在6 mo内AR发生率和发生时间明显低于对照组( $P<0.05$ ),血肌酐平均下降速度高于对照组( $P<0.05$ ,表1)。

表1 两组患者术后6 mo内AR发生情况和血肌酐下降速度比较 (n=30,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	AR 发生率[n(%)]		AR 发生 时间 (d)	血肌酐 下降速度 ( $\mu\text{mol/d}$ )
	2 wk~1 mo	1~6 mo		
治疗组 <sup>a</sup>	1(3.3)	2(6.7)	68±27	89.4±6.5
对照组	2(6.7)	8(26.7)	18±9	52.1±2.7

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组。

**2.2 骨髓抑制和胃肠道反应发生率比较** 治疗组有2例患者发生血白细胞减少,发生率为6.7%(2/30),程度较轻,经过减少布雷迪宁片的用量及口服升白细胞药物,白细胞恢复正常且稳定,未影响继续用药。对照组有3例患者发生血白细胞减少,发生率为10%(3/30),其中有1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,白细胞逐渐恢复正常,未影响继续用药。两组骨髓抑制发生率比较差异无统计学意义。治疗组有1例患者出现胃肠道症状,发生率为3.3%(1/30),主要表现为腹胀和轻度腹泻,发生在服药第2~3日后,经调整布雷迪宁片的口服时间和服药方式,对症治疗后患者症状缓解,第3~5日恢复正常。对照组有9例患者出现胃肠道症状,发生率为30%(9/30),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2~3 d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 wk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统计学意义( $P<0.05$ )。

3 讨论

在肾移植术后1 a内急性排斥反应的发生率大约为35%,与未曾发生过急性排斥反应的患者相比,发生过1次急性排斥反应患者移植肾的半寿期要减少4 a<sup>[3]</sup>,因此预防和治疗急性排斥反应极为重要。

布雷迪宁片在日本应用于临床预防肾移植排斥反应已有20多年历史,应用于临床后多作为硫唑嘌呤的替代物<sup>[4]</sup>,而国内应用经验不多。布雷迪宁片通过抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶来阻断次黄嘌呤核苷酸转化为腺嘌呤核苷酸和鸟嘌呤核苷酸。此外,它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<sup>[5-6]</sup>。在动物实验中,单一使用布雷迪宁片的效果不如CsA,布雷迪宁片与小剂量CsA联合具有协同作用,能显著延长同种肝、肾和胰腺移植物的存活<sup>[7]</sup>。也有应用大剂量布雷迪宁片治疗急性体液性排斥的报道<sup>[8]</sup>。近年来,MMF联合CsA和皮质激素组成的肾移植术后维持免疫抑制方案在国内已经得到普遍应用<sup>[9-10]</sup>。

基于布雷迪宁片与MMF在作用机制上的相似性,布雷迪宁片、CsA和激素3联用药效果满意,6 mo内AR发生率和发生时间明显低于常规3联免疫抑制方案治疗( $P<0.05$ ),且术后血肌酐平均下降速度高于常规3联免疫抑制方案治疗( $P<0.05$ )。此外,两种治疗方案骨髓抑制发生率无统计学意义,但治疗

组胃肠道反应发生率显著低于常规治疗方案( $P < 0.05$ )。本研究治疗组急性排斥的发生率为10%,低于文献[11]报道,这可能与我们的观察时间较短有关。总之,布雷迪宁片用于肾移植术后维持免疫抑制治疗,可有效预防急性排斥发生,毒副作用低,不会增加不良反应的发生,临床效果较好,值得临床上进一步深入研究。

## 【参考文献】

- [1] 秦国庆,罗志刚,王毅,等. 舒莱预防肾移植术后急性排斥反应的临床研究[J]. 南华大学学报·医学版,2008,36(3):343-346.
- [2] 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,2006,16(17):2629-2631.
- [3] Kuroda T, Hirose S, Tanabe N, et al. Mizoribine therapy for patients with lupus nephritis: the association between peak mizoribine concentration and clinical efficacy. Mod Rheumatol, 2007, 17(3):206-212.
- [4] 钱叶勇,石炳毅,敖建华,等. 咪唑立宾在肾移植术后的应用[J].

中华器官移植杂志, 2006, 27(12):723-724.

- [5] Ito S. Renal involvement in connective tissue diseases[J]. Nippon Rinsho. 2009;67(3):550-554.
- [6] 刘书馨,谢院生,陈香美,等. 咪唑立宾对大鼠肾小球系膜细胞增殖的抑制作用[J]. 中华肾脏病杂志,2007,23(7):438-441.
- [7] Yoshidome K, Takei S, Imanaka H, et al. Efficacy of mizoribine in the treatment of systemic lupus erythematosus in children[J]. Pediatr Int, 2004, 46(4):444-449.
- [8] 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[J]. 现代泌尿外科杂志,2004,9(3):142-143.
- [9] 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, 2007, 11(16):3134-3135.
- [10] 詹胜利,蔡明,石炳毅,等. 大剂量咪唑立宾联合环孢素预防肾移植术后巨细胞病毒感染:随机对照[J]. 中国组织工程研究与临床康复 2008, 12(05):878-881.
- [11] Tanaka H, Tsugawa K, Suzuki K, et al. Long-term mizoribine intermittent pulse therapy for young patients with flare of lupus nephritis [J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(7):962-966.

编辑 黄良田

· 经验交流 · 文章编号:1000-2790(2009)08-0703-01

## 持续性植物状态85例预后的相关因素

李茂林<sup>1</sup>,王祝峰<sup>2</sup>,王东杰<sup>2</sup>,刘鑫<sup>2</sup>,焦杨<sup>2</sup> (武警陕西省总队医院:<sup>1</sup>医务处,<sup>2</sup>神经外科,陕西 西安 710054)

【关键词】持续性植物状态;预后;因素

【中图分类号】R741 【文献标识码】B

**1 临床资料** 2000-01/2008-06 我院神经外科收治持续性植物状态(PVS)患者85(男49,女36)例,年龄8~76(平均42.6)岁。病因包括颅脑外伤57例,高血压脑出血28例,诊断标准采用1996年我国急救医学会制定的标准<sup>[1]</sup>。均采用脑细胞活化剂等药物治疗及语言、声乐及光刺激、针灸、按摩、运动疗法等综合治疗,其中14例脑积水者施行脑室腹腔分流术。发病后3mo对患者进行PVS疗效评分,评分 $\geq 12$ 分为基本痊愈;评分提高6~11分但 $< 12$ 分为明显好转;评分提高1~5分但 $< 12$ 分为好转;治疗前后无变化或恶化、死亡为无效。结果:基本痊愈38例(44.7%);明显好转23例(27.1%);好转16例(18.8%);无效8例(9.4%)。38例基本痊愈患者(A组)较47例明显好转、好转或无效患者(B组)的平均年龄(岁)小[(39 $\pm$ 15) vs (50 $\pm$ 9),  $P < 0.05$ ]、发病到能自动睁

眼或在刺激下睁眼的时间(d)间隔短[(7 $\pm$ 3) vs (12 $\pm$ 3),  $P < 0.05$ ]。A组颅脑外伤患者所占的比例明显高于B组(78.9% vs 57.4%,  $P < 0.05$ )。A组糖尿病、肺部感染的发生率明显低于B组(23.7% vs 51.1%,  $P < 0.05$ )。A组发病2wk内采用语言、声乐及光刺激、针灸、按摩、运动疗法等综合治疗的比例明显高于B组(86.8% vs 68.1%,  $P < 0.05$ )。

**2 讨论** PVS病死率高,预后差。本组PVS患者综合治疗总有效率90.6%,显效率71.8%,较文献[2]报道高,可能因为部分较重患者发病后1mo内放弃治疗,导致患者选择偏倚。植物状态的预后取决于患者的原发病因、年龄、是否合并有影响恢复的并发症及是否及时采用有效的治疗等<sup>[3]</sup>。从本组结果也可以看出,综合治疗的疗效与原发病因关系较大,基本痊愈患者中颅脑外伤所占比例明显高于恢复较差者,而高血压脑出血患者可能因出血量较大,脑组织损伤严重,因此效果相对较差<sup>[4]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] 中华医学会急诊医学分会. 制定我国持续性植物状态诊断标准专家讨论会会议纪要[J]. 中华急诊医学杂志,1996,5(2):95.
- [2] 王敏,冉春风,李嘉,等. 高压氧综合治疗持续性植物状态46例疗效分析[J]. 实用医学杂志,2008,24(8):1370-1372.
- [3] The Vegetative State. Guidance on diagnosis and management[J]. Clin Med, 2003,3(3):249-254.
- [4] 高宇,高春锦,葛环. 高压氧综合治疗持续植物状态30例疗效分析[J]. 中华航海医学及高气压医学杂志,2007,(14)1:23-25.

编辑 黄良田

收稿日期:2009-03-28; 接受日期:2009-04-06

作者简介:李茂林. 学士,副主任医师. Tel: (029)82223616 Email: wzf09876@yahoo.com.cn