

## 临床研究

## 肾移植患者应用咪唑立宾与麦考酚酸酯 2 种三联免疫抑制方案的疗效比较

韩 澍<sup>1</sup>, 沈 兵<sup>2</sup>, 范 昱<sup>2</sup>, 朱有华<sup>1</sup>

(1 第二军医大学长征医院解放军器官移植研究所, 上海 200003;

2 上海交通大学附属第一人民医院移植泌尿外科, 上海 200080)

**[摘要]** 目的:观察咪唑立宾(MZR)的免疫抑制效果及安全性,采用 MZR 替代麦考酚酸酯(MMF),比较环孢素 A(CsA) + MZR/MMF + 泼尼松龙(Pre)两种三联免疫抑制治疗的疗效。方法:尸体肾移植患者 70 例,按手术顺序交替登记 MZR 组和 MMF 组。移植后采用 CsA + MZR/MMF + Pre 三联免疫抑制疗法, MZR 组剂量为  $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  (体重  $> 60 \text{ kg}$ ) 或  $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  (体重  $< 60 \text{ kg}$ ); MMF 组剂量为  $1500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  (体重  $> 60 \text{ kg}$ ) 或  $1000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  (体重  $< 60 \text{ kg}$ )。观察肾移植术后 1 年的人/肾存活率、急性排斥反应发生率及治疗逆转率、感染发生情况及药物毒副作用。结果:全部病例术后随访至少 1 年, MZR 组和 MMF 组的急性排斥反应发生率分别为 17.1% 和 11.4%, 两组之间无显著性差异。MZR 组和 MMF 组肺部感染的发生率分别为 8.6% 和 48.6%, MMF 组的发生率显著升高。血尿酸升高的发生率两组之间比较未见显著性差异, MZR 组在术后 24, 36, 48 周时血尿酸的水平要高于 MMF 组。MZR 组的持续用药率显著高于 MMF 组。结论: MZR 可以与钙调神经素阻滞剂、激素联合应用于肾移植患者,具有一定的安全性和有效性,不良反应相对较少。

**[关键词]** 肾移植;免疫抑制剂;咪唑立宾**[中图分类号]** R979.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2010)07-0595-04

## Comparison of mizoribine with mycophenolate mofetil in triple immunosuppressive therapy in patients with renal transplantation

HAN Shu<sup>1</sup>, SHEN Bing<sup>2</sup>, FAN Yu<sup>2</sup>, ZHU You-hua<sup>1</sup>

(1 Organ Transplantation Institute, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, 200003 Shanghai, China; 2 Department of Renal Transplantation, Shanghai First People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 200080 Shanghai, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare the efficacy and safety of mizoribine (MZR) with mycophenolate mofetil (MMF) in triple immunosuppressive therapy for renal transplantation, namely MZR + cyclosporin A + prednisolone versus MMF + cyclosporin A + prednisolone. **Methods:** A total of 70 renal transplant recipients were enrolled and assigned alternately to the MZR and MMF groups. The daily dose of MZR was 200 mg (body weights  $> 60 \text{ kg}$ ) or 150 mg (body weights  $< 60 \text{ kg}$ ); the daily dose of MMF was 1500 mg (body weights  $> 60 \text{ kg}$ ) or 1000 mg (body weights  $< 60 \text{ kg}$ ). Triple immunosuppressive therapy was applied after transplantation. Evaluation indicators included patient and graft survival rates, incidence of rejection episodes and recovery from rejection, and incidence of infection and adverse events. **Results:** Seventy patients were observed for 1 year. The incidence of rejection epi-

**[作者简介]** 韩澍,男,主治医师,主要从事器官移植及移植免疫学的研究。联系电话:(021)81885757, E-mail:doctorshs@163.com。**[通讯作者]** 朱有华,男,教授,主要从事器官移植及移植免疫学的研究。联系电话:(021)63506321, E-mail:zhuyouhua@126.com。

sodes at 1 year were 17.1% and 11.4% , respectively , in MZR and MMF group. There were no statistically differences between the two groups. Incidence of pneumonia at 1 year were 8.6% and 48.6% , respectively , in MZR and MMF groups. The occurrence of pneumonia was significantly higher in MMF group than in MZR group. There were no significant differences between the two groups in incidence of serum uric acid increase. However, the mean uric acid levels at 24, 36 and 48-week were significantly higher in MZR group than in MMF group. The patients were significantly more tolerate to MZR than to MMF at 1 year. **Conclusion:** MZR is a safe and effective immunosuppressive agent for renal transplantation in a triple drug therapy ( including cyclosporin A and prednisolone ) , and its adverse reactions are relatively few.

[ Key words ] renal transplantation; immunosuppressive drug; mizoribine

咪唑立宾 ( mizoribine , MZR , 商品名为布累迪宁 ) 作为一种新型的免疫抑制剂 , 主要通过阻滞核酸代谢中嘌呤合成 , 进而抑制抗原刺激引起的淋巴细胞增殖及其所引起的体液性、细胞性免疫应答反应。我们采用 MZR 替代麦考酚酸酯 ( mycophenolate mofetil , MMF ) , 比较环孢素 A ( CsA ) + MZR + 泼尼松龙 ( Pre ) 与 CsA + MMF + Pre 两种三联免疫抑制治疗的疗效 , 观察 MZR 在肾移植患者中的免疫抑制效果及安全性 , 报告如下。

资料与方法

1 一般资料

选取 2004 年 9 月至 2005 年 11 月间在上海市 2 个移植中心接受尸体肾移植的患者 70 例 , 其中男性 46 例 , 女性 24 例 , 年龄 26 ~ 51 岁。原发疾病为慢性肾小球肾炎 60 例 , IgA 肾病 3 例 , 紫癜性肾炎 1 例 , 多囊肾 2 例 , 肾盂肾炎 1 例 , 肾病综合征 3 例 ; 61 例术前接受血液透析 , 时间为 1 ~ 68 个月 , 9 例未进行透析治疗。均为首次肾移植患者 , ABO 血型相配 , 群体反应性抗体 ( PRA ) 阴性。肾热缺血时间 3 ~ 5 min , 冷缺血时间 6 ~ 12 h。所选患者均经过医院伦理委员会批准 , 知情同意。术前排除以下情况 : 对 MZR 及 MMF 过敏的患者、各种原因所致的肝功能异常及各型肝炎、活动性溃疡、白细胞低于  $3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  或血小板低于  $80 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  , 希望妊娠的妇女、急性肾小管坏死 ( ATN )、主管医师认为不适合本研究的患者。所有患者的登记按进行移植的顺序 , 其顺序的号码是奇数时服用 MZR , 偶数时服用 MMF。全部病例术后随访至少 1 年 , 其中 MZR 组 35 例 , MMF 组 35 例。受者的性别、年龄、体重和供者的性别、年龄及淋巴细胞毒性交叉反

应均无显著性差异。冷热缺血时间、原发疾病方面也未见显著差异 , 见表 1。

表 1 两组患者的一般资料

项 目	MZR ( n = 35 )	MMF ( n = 35 )
性别/男/女	23/12	23/12
年龄/岁	41.6 ± 10.5	42.1 ± 10.6
体重/kg	58.8 ± 8.7	60.8 ± 10.7
透析时间/d	574 ± 399	551 ± 545
供者性别/男/女	35/0	35/0
供者年龄/岁	26.9 ± 5.1	27.1 ± 3.8
淋巴毒反应	阴性	阴性
热缺血时间/min	3 ± 0.8	3.2 ± 0.9
冷缺血时间/h	7.7 ± 1.2	7.5 ± 1.1

2 免疫抑制方案

术中及术后 2 d 应用甲泼尼龙  $0.5 g \cdot d^{-1}$  , 静滴 , 其后用泼尼松龙自  $80 mg \cdot d^{-1}$  开始 , 每日递减 10 mg , 至  $20 mg \cdot d^{-1}$  维持。术后 d 2 起口服 CsA 及 MZR/MMF。CsA 的起始剂量为  $6 \sim 8 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  , 根据血药浓度及血肌酐水平调整给药剂量。其中 CsA 的目标浓度是术后 3 个月内维持在  $250 \sim 350 ng \cdot mL^{-1}$  , 3 个月后维持在  $150 \sim 250 ng \cdot mL^{-1}$ 。MZR 组 ( 旭化成制药株式会社生产 , 批号 : BDB11KN )  $200 mg \cdot d^{-1}$  ( 体重 > 60 kg ) 或  $150 mg \cdot d^{-1}$  ( 体重 < 60 kg ) ; MMF 组 ( 上海罗氏制药有限公司生产 , 批号 : SH138 ) 剂量为  $1500 mg \cdot d^{-1}$  ( 体重 > 60 kg ) 或  $1000 mg \cdot d^{-1}$  ( 体重 < 60 kg ) , 出现急性排斥反应时应用甲泼尼龙冲击治疗 , 对耐激素的急性排斥反应应用抗胸腺细胞免疫球蛋白 ( ATG ) 或抗 CD<sub>3</sub> 单克隆抗体 ( OKT<sub>3</sub> ) 冲击治疗。

3 观察指标及判断标准

观察肾移植术后 1 年的人/肾存活率、急性排斥

反应发生率及治疗逆转率、感染发生情况及药物毒副作用。

#### 4 统计学分析

所有数据采用 SPSS 11.0 软件进行分析。用 Log-Rank 卡方检验比较两组 1 年的人/肾存活率、急性排斥反应发生率及其逆转率、持续用药率、感染的发生率、药物性肝功能损害发生率、腹泻、血尿酸升高的发生率。采用独立样本 *t* 检验比较两组血尿酸水平的变化,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 MZR 及 MMF 的用药情况

MZR 组 35 例患者中有 29 例 (82.9%) 持续应用 MZR, 5 例减量, 1 例停药; 而 MMF 组 35 例患者中, 有 21 例 (60.0%) 持续应用 MMF, 因不良反应 8 例减量, 6 例停药。MZR 组的持续用药率高于 MMF 组, 见表 2。

表 2 MZR 及 MMF 的用药情况

用药情况	MZR ( $n=35$ )	MMF ( $n=35$ )
持续	29 (82.9%) <sup>a</sup>	21 (60.0%)
减量	5	8
血小板减少	2	—
白细胞减少	1	—
红细胞减少	1	—
肺炎	1	7
腹泻	—	1
停药	1	6 <sup>b</sup>
白细胞减少	1	—
肺炎	—	6
ALT 升高	—	1

a: 与 MMF 组比较  $P < 0.05$ ; b: 1 例合并出现肺炎、ALT 升高

### 2 人/肾存活情况及移植肾功能情况

我们对上述患者进行 1 年的随访观察分析比较, 1 年的人/肾存活率均为 100%, 两组之间人/肾存活率差异无统计学意义。

### 3 急性排斥反应发生率及治疗逆转率

MZR 组 35 例患者中有 6 例出现急性排斥反应, 急性排斥反应发生率为 17.1%, 有 5 例应用 MP 冲击治疗有效, 1 例应用 MP 冲击无效后, 应用 ATG 后逆转, 无移植丢失, 治疗逆转率为 100%。MMF

组 35 例患者中有 4 例出现急性排斥反应, 急性排斥反应发生率为 11.4%, 应用 MP 冲击治疗均有效, 治疗逆转率为 100%。两组急性排斥反应的发生率及逆转率未见显著性差异。

### 4 不良事件

1 年中不良事件的发生率: MZR 组 20 例 (57.1%), MMF 组 23 例 (65.7%)。

感染的发生率: MZR 组 35 例患者中有 3 例出现肺部感染, 1 年内感染的发生率为 8.6%。MMF 组 35 例患者中有 17 例出现肺部感染, 1 年内感染的发生率为 48.6%, 两组之间有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。上述患者均给予调整免疫抑制剂, 抗炎抗病毒等对症治疗, 均恢复正常, 未再复发。

肝功能异常的发生率: MZR 组 35 例患者中有 5 例在术后 1 年内出现不同程度的转氨酶和/或总胆红素升高, 1 年内肝功能异常的发生率为 14.3%。MMF 组 35 例患者中有 3 例出现不同程度的转氨酶和/或总胆红素升高, 1 年内肝功能异常的发生率为 8.6%, 两组之间比较无显著性差异。上述患者给予减低 CsA 剂量, MZR/MMF 维持原剂量, 同时口服保肝药物, 肝功能均在 2 周内恢复正常, 未再复发。

腹泻: 随访 1 年的 MZR 组 35 例患者中未见有腹泻的患者, MMF 组 35 例患者中有 1 例出现腹泻。

血尿酸: MZR 组 35 例患者中有 5 例出现血尿酸升高, 发生率为 14.3%; MMF 组 35 例患者中有 1 例出现血尿酸升高, 发生率为 2.9%。两组之间比较未见显著性差异。但 MZR 组在术后 0, 24, 36, 48 周血尿酸分别为  $(369 \pm 171.2)$ ,  $(418 \pm 114.6)$ ,  $(398 \pm 111.9)$  和  $(404 \pm 112.3) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , MMF 组在术后 0, 24, 36, 48 周血尿酸分别为  $(322 \pm 130.2)$ ,  $(365 \pm 87.1)$ ,  $(344 \pm 64.5)$  和  $(329 \pm 68) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 两组之间在上述 24, 36, 48 周时间点比较血尿酸值具有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

目前肾移植术后主要依靠钙调素磷酸酯酶抑制剂 + 硫唑嘌呤/MMF + 激素经典的三联免疫抑制治疗, 有效控制急性排斥反应, 但硫唑嘌呤有显著的肝毒性和血液毒性, MMF 常伴有难以控制的机会性病毒感染, 价格昂贵。因而移植界迫切需要疗效好、安全性佳、价格适中的新药, 使临床医

生多一种选择。

MZR 是 1971 年在一种名为 *Eupenicillium brefeldianum* 的真菌培养物中发现的咪唑类核苷,其相对分子质量为 259.22。MZR 进入机体后被腺苷激酶磷酸化而变成有活性的磷酸化物,可抑制 IMP 脱氢酶与 GMP 合成酶,进而抑制 RNA 和 DNA 合成,影响嘌呤的生物合成<sup>[1]</sup>,选择性抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,对细胞免疫及体液免疫均有抑制作用<sup>[2]</sup>。另外,MZR 可通过抑制树突状细胞的抗原提呈能力,进而抑制 T 细胞增殖<sup>[3]</sup>,并可诱导 T 细胞凋亡<sup>[4]</sup>。

大量动物实验研究结果表明:MZR 可有效预防和治疗急性排斥反应<sup>[5]</sup>,同时有报道提示 MZR 可抑制巨细胞病毒、多瘤病毒、单纯疱疹病毒、肝炎病毒的复制<sup>[6-7]</sup>。动物实验尚未发现其有致癌性,这是不同于 MMF 和其他免疫抑制剂的特点之一,并且骨髓抑制发生少,对肝肾等重要脏器几乎无损害作用。自 1984 年 MZR 在日本上市,已广泛应用于临床肾移植,取代 AZR 作为常规免疫抑制药物。目前 MZR 在我国应用于器官移植的报道较少,本实验利用 MZR 替代 MMF,对 35 例肾移植患者术后采用 CsA + MZR + Pre 的三联免疫抑制方案,并与应用 MMF 的 35 例患者对比观察 1 年,结果显示两组间急性排斥反应的发生率及治疗的逆转率均未见显著性差异,移植肾及患者的存活率均为 100%,因而肾移植术后应用 CsA + MZR + Pre 的三联免疫抑制方案是安全有效的。并且 MMF 在使用过程中因不良反应等不得不减量和停药病例多,而 MZR 这样的病例相对少,所以是可以长期使用的药物。

动物实验表明,MZR 具有抗巨细胞病毒(CMV)和 BK 病毒(BKV)的作用,并有部分应用于临床取得较好效果的相关报道。本研究将应用 MZR 的肾移植受者观察 1 年的结果与同期应用 MMF 的肾移植患者比较,结果表明 MMF 组肺部感染的发生率明显高于 MZR 组,分析其原因可能与 MZR 的化学结构与抗病毒的利巴韦林非常相近有关。

本研究对应用 MZR 与 MMF 两组患者的肝功能损害的情况对比观察发现,两组之间无显著性差异,但 MMF 组腹泻的发生率要高于 MZR 组。前期研究表明,高尿酸血症是 MZR 的主要不良反应,且与药

物的剂量具有正相关性,我们对两组比较观察发现尽管 MZR 组与 MMF 组在高尿酸血症的发生率两者之间未见显著性差异,但 MZR 组在术后 24,36,48 周时血尿酸水平要高于 MMF 组,两者比较有显著性差异,但是没有出现高尿酸血症的临床症状。由于 MZR 与别嘌醇没有抑制骨髓的协同作用,本实验对使用 MZR 引起高尿酸的患者,在不减少 MZR 剂量的同时加用别嘌醇,可以有效地控制血尿酸的水平。

本研究结果提示,MZR 可以与钙调神经阻滞剂、激素联合应用于肾移植患者,具有一定的安全性和有效性,价格适中,不良反应相对较少,因而为肾移植患者术后个体化的免疫抑制治疗方案提供了一种新的选择。

#### [参 考 文 献]

- [1] KUSUMI T, YSUDA M, KATSUNUMA T, *et al.* Dual inhibitory effect of bredinin[J]. *Cell Biochem Funct*, 1988, 7(3): 201 - 204.
- [2] KAMATA K, OKUBO M, ISHIGAMORI E, *et al.* Immunosuppressive effect of bredinin on cell-mediated and humoral immune reactions in experimental animals[J]. *Transplantation*, 1983, 35(2): 144 - 149.
- [3] SONG Y, HAN S, KIM H, *et al.* Effects of mizoribine on MHC-restricted exogenous antigen presentation in dendritic cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(12): 1147 - 1153.
- [4] SEO KW, LEE HK, CHOI SJN, *et al.* Mizoribine-mediated apoptotic signaling pathway in human T-Cell line[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(1): 155 - 158.
- [5] GREGORY CR, COURLEY IM, CAIN CR, *et al.* Effects of combination cyclosporine/mizoribine immunosuppression on canine renal allograft recipients[J]. *Transplantation*, 1988, 45(5): 856 - 859.
- [6] NAMBA Y, MORIYAMN T, KYO M, *et al.* Prevalence, characteristics, and outcome of BK virus nephropathy in Japanese renal transplant patients: analysis in protocol and episode biopsies[J]. *Clin Transplant*, 2005, 19(1): 97 - 101.
- [7] NAKA K, IKEDA M, ABE K, *et al.* Mizoribine inhibits hepatitis C virus RNA replication: effect of combination with interferon-alpha[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 330(3): 871 - 879.

编辑:杨青/接受日期:2009-12-20