

肾移植后早期应用咪唑立宾的有效性及其安全性

陈莉萍 刘磊 钱叶勇 蔡明 张晓琳 石炳毅

【摘要】 目的 探讨肾移植后早期应用咪唑立宾(MZR)的有效性和安全性。方法 采用前瞻性临床随机对照研究。将 61 例首次肾移植受者按随机数字表法分为 2 组:(1)MZR 组:33 例,应用他克莫司(Tac)+MZR+泼尼松(Pred)预防排斥反应;(2)吗替麦考酚酯组(MMF)组:28 例,应用 Tac+MMF+Pred 预防排斥反应。MZR 的用法为:体重<50 kg 者为 150 mg/d,早餐后口服;体重≥50 kg 者为 200 mg/d,分早、晚 2 次口服。MMF、Tac 和 Pred 按常规剂量服用。2 组受者均于术前 2 h 和术后 4 d 接受巴利昔单抗(20 mg/d)诱导治疗。观察并比较 2 组受者术后 6 个月内的急性排斥反应(AR)发生率、移植肾存活率以及高尿酸血症、骨髓抑制、巨细胞病毒感染、胃肠道反应等的发生率。**结果** 术后 6 个月内, MZR 组 AR 发生率为 15.2%, MMF 组 AR 发生率为 10.7% ($P>0.05$); MZR 组移植肾存活率为 97.0%, MMF 组移植肾存活率为 89.3% ($P>0.05$)。MZR 组和 MMF 组间高尿酸血症、骨髓抑制、胃肠道反应和肺部感染的发生率的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。其中, MZR 组未发生巨细胞病毒感染,而 MMF 组则发生 4 例(36.4%),差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 在严密监测下, MZR 可应用于肾移植术后早期抗排斥反应治疗。

【关键词】 肾移植; 移植物排斥; 咪唑立宾

Efficacy and safety of mizroribine in early postoperative renal transplantations CHEN Li-ping, LIU Lei, QIAN Ye-yong, CAI Ming, ZHANG Xiao-lin, SHI Bing-yi. Organ Transplantation Center, the 309th Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: SHI Bing-yi, E-mail: shibingyi@medmail.com.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of mizroribine (MZR) in early postoperative renal transplantations. **Methods** A single center, perspective, randomized and controlled clinical study was performed on 61 renal transplant recipients. Forty-eight after operation, patients were randomized into 2 groups as follows: (1) MZR group: 33 cases of renal transplant recipients were administrated orally with MZR combined with tacrolimus and prednisone; (2) mycophenolate (MMF) group: 28 cases were administrated with MMF combined with tacrolimus and prednisone. The dose of MZR was 150 mg for the weight under 50 kg and 200 mg for the others. The dose of MMF was 1.5~2.0 g/d for the weight above 70 kg, 1.5 g/d for 50~70 kg and 1.0 g/d for <50 kg. The dose of tacrolimus was 0.1~0.15 mg·kg⁻¹·day⁻¹. All the patients were given 20 mg basiliximab as induction therapy 2 h preoperation and 4 days post-operation. Acute rejection incidence, renal graft survival rate, morbidity of hyperuricemia, marrow depression, cytomegalovirus infection and severe gastrointestinal side effects were analyzed during a follow-up period of 6 months. **Results** Acute rejection incidence in two groups was 15.2% and 10.7% respectively, and graft survival rate was 97.0% and 89.3% respectively. There were no significant differences in acute rejection incidence and renal graft survival rate between two groups. There were also no significant differences in the morbidity of hyperuricemia, marrow depression and gastrointestinal side effects between two groups. Although there were no significant differences in infection morbidity between two groups, more cytomegalovirus infection recipients were observed in the MMF group. **Conclusion** It demonstrated that under the intensive monitoring, MZR was safe and effective for renal transplant recipients.

【Key words】 Kidney transplantation; Graft rejection; Mizroribine

吗替麦考酚酯(MMF)和咪唑立宾(MZR)能特

异性抑制淋巴细胞嘌呤从头合成途径中的限速酶次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMPDH)的活性,从而阻断细胞周期向 S 期进展^[1]。对几乎完全依附从头合成途径的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞来说, MMF 和 MZR

AR 发生率为 10.7% (3/28), 两组相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 6 个月时, MZR 组移植肾存活率为 97.0% (32/33), 1 例移植肾功能丧失的原因为受者死于严重感染; MMF 组移植肾存活率为 89.3% (25/28), 移植肾功能丧失的原因为受者死于 AR 伴严重感染 2 例以及 AR 1 例; 2 组移植肾存活率相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

三、安全性评价

1. 高尿酸血症发生率的比较: 术后 6 个月内, MZR 组和 MMF 组高尿酸血症的发生率分别为 9.1% (3/33) 和 7.1% (2/28), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。患者均无明显临床症状, 经控制饮食、碱化尿液、口服别嘌醇或苯溴马隆治疗后, 血尿酸均能降至正常水平, 无需停用 MZR 或 MMF。

2. 骨髓抑制发生率的比较: MZR 组 1 例 (3.0%, 1/33) 发生白细胞减少, MMF 组则有 3 例 (10.7%, 3/28), 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. 感染发生率的比较: 术后 6 个月内, MZR 组和 MMF 组分别有 8 例 (24.2%, 8/33) 和 11 例 (39.3%, 11/28) 出现不同程度的肺部感染, 2 组感染发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。感染者中, MMF 组有 4 例为巨细胞病毒感染 (36.4%, 4/11), 而 MZR 组未发生巨细胞病毒感染 (0, 0/8), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

4. 胃肠道反应发生率的比较: MZR 组无受者发生胃肠道反应, MMF 组有 3 例 (10.7%, 3/28) 发生腹痛或腹泻等胃肠道反应, 两组间发生率相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

对于需要终身使用免疫抑制剂的肾移植受者来说, 联合应用不同类型、效果确切的免疫抑制剂, 以发挥最佳的抗排斥反应效果, 同时降低药物不良反应的发生率, 是保证受者坚持服药、提高受者和移植肾存活率的有效措施。MZR 作为一种抗代谢类免疫抑制剂, 不良反应较轻, 早期研究观察其抗排斥反应的效果也弱于 MMF, 因而在日本 (原产地) 以外的国家应用并不广泛。国际上关于 MZR 在肾移植领域应用的报道也多来自于日本。我国近年来虽有少量文献阐述该药应用于肾移植的优点, 但由于 MZR 用药剂量的不同, 因此, 结果亦不一致。最初在日本, MZR 的推荐剂量是 $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 随后很

快发现该剂量不能达到抗排斥反应所需的有效血药浓度, 导致 AR 发生率较高, 而 $4 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的用药剂量能达到与 MMF 同样有效的抗排斥反应效果^[2]。另有日本的研究显示, 对于采用他克莫司 + MZR + 皮质激素预防排斥反应的受者, $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 MZR 的抗排斥反应效果与 2 g/d 的 MMF 相当^[3]。但是该项研究采用的血他克莫司浓度 (1 周内为 $10 \sim 12 \mu\text{g/L}$, 1 周后为 $5 \sim 8 \mu\text{g/L}$), 较国内大多数移植中心低。因此, 关于 MZR 的给药剂量, 我们未采用日本学者提出的较高用药剂量, 而是根据受者体重分别采用 200 mg/d 和 150 mg/d。结果发现, 应用该剂量的 MZR 有较好的抗排斥反应效果, AR 发生率和移植肾存活率均与 MMF 组之间无显著差异。这表明, MZR 在肾移植术后抗排斥反应治疗方面的有效性和 MMF 相当。

国内研究发现, 维持免疫抑制治疗期间, 体重 $< 50 \text{ kg}$ 受者采用 100 mg/d 的 MZR、体重 $\geq 50 \text{ kg}$ 受者采用 150 mg/d 的 MZR 时, 肾移植 3 个月后与使用 MMF 者相比较, AR 的发生率有增高趋势, 虽结果无统计学意义, 但暗示 AR 的风险增加^[4]。与该项研究相比较, 本研究中使用的 MZR 剂量有所增加, 但结果却类似: MZR 组 AR 发生率较 MMF 组略有增高, 但差异无统计学意义。我们认为, 这个结果有可能与样本例数较少导致的结果偏差有关。另外, 我们的经验还包括, 对于部分有免疫高危因素的患者, 在使用 MZR 时联合应用免疫人胸腺细胞球蛋白 (ATG), 常常具有更为确切的抗排斥反应效果, 相关研究还在进行中。

一种免疫抑制剂在发挥抗排斥反应效应的同时, 也必须具有良好的安全性。骨髓抑制、血尿酸升高、胃肠道反应是抗代谢类药物最主要的不良反应。既往有报道指出, 服用 MZR 的受者发生高尿酸血症的比例较高, 甚至能达到 20% 以上^[5]。但本研究却显示, MZR 导致高尿酸血症的几率与 MMF 组无明显差异, 且经相应治疗后均降至正常, 不需停用 MZR 或 MMF。日本的临床研究显示, 接受 $2 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ MZR 的受者在为期 24 个月的观察期内白细胞数量无明显降低, 所有受者均未出现胃肠道不良反应^[6]。本研究显示, MZR 组和 MMF 组的骨髓抑制发生率的差异无统计学意义, 及时给予相应治疗后均未出现严重的骨髓抑制现象。MZR 组未出现胃肠道反应, 而 MMF 组则有 10.7% 的受者出现不同程度的胃肠道反应, 虽然组间差异无统

计学意义,但已充分表明,在严密监测和及时治疗下,MZR引起的严重骨髓抑制、高尿酸血症以及胃肠道反应的风险与MMF相比并不高,具有良好的耐受性。

感染是肾移植后主要并发症之一,也是影响受者和移植肾存活率的重要因素,尤其是巨细胞病毒感染,轻者为无症状的病毒血症,重者常可危及生命。MZR被证实在体外具有抑制巨细胞病毒的活性,并呈剂量-效应关系,其抗病毒机制可能与其化学结构和广谱抗病毒药物——利巴韦林类似有关^[7]。日本研究表明,使用MZR作为维持期免疫抑制药物的受者发生巨细胞病毒感染的几率明显低于使用MMF者,表明该药在体内亦具有预防巨细胞病毒感染的作用^[8]。本研究亦显示,MZR组巨细胞病毒感染发生率明显低于MMF组,这与国内外同类研究结果一致^[9]。由于巨细胞病毒感染多发生于术后2~6个月,本研究在6个月的观察期内未减少MZR的用药剂量,以期在安全有效的抗排斥反应的基础上,达到预防巨细胞病毒感染的效果。

参 考 文 献

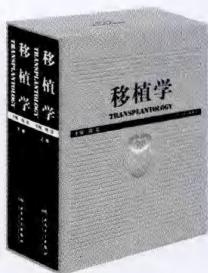
[1] Allison AC. Immunosuppressive drugs; the first 50 years and a

- glance forward. *Immunopharmacology*, 2000, 47(2-3):63-83.
- [2] Sugitani A, Kitada H, Ota M, et al. Revival of effective and safe high-dose mizoribine for the kidney transplantation. *Clin Transplant*, 2006, 20(5):590-595.
- [3] Akiyama T, Okazaki H, Takahashi K, et al. Mizoribine in combination therapy with tacrolimus for living donor renal transplantation: analysis of a nationwide study in Japan. *Transplant Proc*, 2005, 37(2):843-845.
- [4] 陈劲松, 季曙明, 沙国柱, 等. 肾移植术后应用咪唑立宾抗排斥治疗的临床观察. *医学研究生学报*, 2009, 22(1):54-56.
- [5] 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.
- [6] Cho DK, Kim JH, Park SH, et al. The efficacy and safety of mizoribine in living donor kidney transplantation: a 24-week, open-label, prospective study (phase III clinical trial). *Transplant Proc*, 2001, 33(7-8):3256-3258.
- [7] Sugitani A, Kitada H, Ota M, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine for patients with positive polyomavirus type BK in urine. *Clin Transplant*, 2006, 20(5):590-595.
- [8] Kuramoto T, Daikoku T, Yoshida Y, et al. Novel anticytomegalovirus activity of immunosuppressant mizoribine and its synergism with ganciclovir. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 333(3):816-821.
- [9] 李宁, 武小桐, 文萍, 等. 咪唑立宾阶段性用药减少肾移植后巨细胞病毒肺炎的临床观察. *中国药物与临床*, 2009, 9(5):436-437.

(收稿日期:2011-08-15)

• 消息 •

《移植学》出版发行



随着外科学、免疫学、器官保存、免疫抑制药理学以及其他相关学科的迅速发展,移植已经远远超出了单纯的外科手术学范畴,而形成多学科交叉、多专业融合并且相互渗透、相互促进的综合学科即移植学。《移植学》主编陈实组织全国52家单位以及美国12家著名移植中心的移植界181人参与这部大型移植学专著的编写,参编人员为在移植学各个领域做出贡献和成绩的著名专家学者以及在科研临床第一线的中青年医生和研究者。全书411万字,分上、中、下三卷,共184章。上卷为移植学总论;中卷为细胞、组织和器官移植各论;下卷选择了34个目前移植界关注的热点、前沿和有争议的问题,为进一步深入研究提供了重要参考。全书引用参考文献7180余篇,插图260余幅,其中汇集了国际和国内移植事业发展历程各个阶段重要人物和事件的珍贵图片,为首次在一本专著中集中展示给读者。此外,本书附录包括相关移植法规和条例、移植大事年表以及文献信息检索

路径和全书中英文和英中文索引。此书是国内外移植学相关专著中参编人数最多、涉及移植学各个领域最广、资料和信息量最大的重要参考书。该专著的出版旨在对移植学等发展历程、相关基础理论研究和临床应用的最新进展以及前沿问题进行系统、全面地阐述。本书主要读者对象为从事移植临床和基础研究、各学科相关领域研究者,临床工作者以及对移植有关问题有兴趣的各类读者。该书由人民卫生出版社出版,书号:ISBN 978-7-117-14772-9/R·14773;精装,大16开,2080页,定价:468.00元。