

肾移植后因免疫抑制剂的不良反应 转换应用咪唑立宾的效果

韩澍 郑鏞洋 王立明 周梅生 曾力 张雷 傅尚希 朱有华

【摘要】 目的 探讨肾移植术后因不良反应而将吗替麦考酚酯(MMF)或硫唑嘌呤(Aza)转换为咪唑立宾(MZR)的有效性和安全性。**方法** 56例肾移植受者术后发生肺部感染 23例,骨髓抑制 14例,肝功能损害 6例,腹泻 13例。所有患者均采用以钙调磷酸酶抑制剂(CNI) + MMF(或 Aza) + 泼尼松(Pred)的免疫抑制方案,出现不良反应时,转换应用了 CNI + MZR + Pred。转换治疗后随访(33.2 ± 17.4)个月(11~53个月),观察转换治疗后的效果和不良反应。**结果** 转换治疗后,23例肺部感染的患者,1例再次出现肺部感染,死于心、肺功能衰竭,其余均未再出现肺部感染;骨髓抑制的 14例患者中,13例血常规恢复正常,1例未恢复;肝功能损害的 6例患者经转换治疗后,肝功能均恢复正常;13例腹泻患者的症状均缓解。转换前,患者血清肌酐为(123 ± 21.3) μmol/L,转换后,血清肌酐为(119 ± 18.2) μmol/L,二者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。转换治疗后,有 1例(1.7%)患者发生排斥反应,9例(16.1%)出现不同程度的血尿酸升高,1例出现指(趾)关节疼痛等症状,均经对症治疗后好转。**结论** 在肾移植术后发生免疫抑制剂不良反应时,转换应用咪唑立宾效果良好,安全性高,为肾移植后患者的个体化免疫抑制方案的应用提供一种新的选择。

【关键词】 肾移植;咪唑立宾;转换治疗

Effect of conversion therapy to Mizoribine due to adverse reaction of immunosuppressant after renal transplantation HAN Shu, ZHENG Xue-yang, WANG Li-ming, ZHOU Mei-sheng, ZENG Li, ZHANG Lei, FU Shang-xi, ZHU You-hua. Organ Transplantation Institute of PLA, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of conversion therapy to mizoribine (MZR) for renal transplant patients who suffered MMF or Aza adverse reaction. **Methods** In 56 patients with adverse reactions at different time points after renal transplantation, there were 23 cases of pulmonary infection, 14 cases of bone marrow depression, 6 cases of hepatic functional lesion and 13 cases of diarrhea. The immunosuppressive protocols of these patients were changed to CNI + MZR + Pre when the adverse reaction occurred. During the follow-up period (11 to 53 months), the effect and adverse events of conversion treatment were observed. **Results** After conversion treatment, 1 of 23 patients with pulmonary infection was re-infected after 26 months and finally died of heart and lung function failure. In 14 patients with bone marrow depression, blood test returned to normal in 13 cases. Six patients with hepatic functional lesion were administered hepatoprotection treatment and their liver function was restored without recurrence of impaired liver function. All 13 patients with diarrhea were relieved without recurrence. The serum creatinine was 123 ± 21.3 μmol/L and 119 ± 18.2 μmol/L before and after the conversion therapy respectively ($P > 0.05$). During the follow-up period, all patients' graft function was good. The incidence of rejection was 1.7% (1 case). Nine patients (16.1%) had a higher level of uric acid after conversion. One patient had finger and toe joint pain. The symptoms were relieved after symptomatic treatment. **Conclusion** There were high security and good effect of conversion therapy to MZR due to MMF or Aza adverse reaction. Besides, MZR conversion therapy for renal transplantation patients provided a new option for individual immunosuppression.

【Key words】 Kidney transplantation; Mizoribine; Conversion treatment

肾移植术后发生肺部感染、骨髓抑制、肝功能损

害等不良反应均可影响移植肾的远期存活率,甚至导致受者死亡^[1,2]。咪唑立宾(MZR)作为一种新型免疫抑制剂,在我国应用还不是十分广泛。根据对 MZR 机制的研究及相关临床报道,我们对本院

2004 年 6 月至 2009 年 7 月间肾移植后采用钙调磷酸酶抑制剂(CNI) + 吗替麦考酚酯(MMF)或硫唑嘌呤(Aza) + 泼尼松(Pred)的免疫抑制方案的 56 例受者,在发生不良反应时,转换应用了 CNI + MZR + Pred 的免疫抑制剂方案,我们从中积累和总结了一些临床经验,现报告如下。

资料与方法

一、一般资料

56 例受者中,男性 24 例,女性 32 例,年龄为 (52.3 ± 14.1) 岁(38~67 岁)。术后使用环孢素 A(CsA) + MMF + Pred 者 27 例,使用他克莫司(Tac) + MMF + Pred 者 23 例,使用 CsA + Aza + Pred 6 例。术后发生的不良反应为肺部感染 23 例(其中细菌感染 10 例,CMV 病毒感染 6 例,混合性感染 4 例,未查到病原菌的感染 3 例),骨髓抑制 14 例(白细胞减少 8 例,红细胞减少 2 例,血小板减少 4 例),肝功能损害 6 例,腹泻 13 例。上述不良反应均经相关检查并结合临床症状得到诊断。发生不良反应后,所有患者的免疫抑制方案均转换为 CNI + MZR + Pred,转换用药时间为术后 (38.3 ± 27.1) 个月(1~73 个月)。转换治疗后随访 (33.2 ± 17.4) 个月(11~53 个月),观察转换治疗后的效果和不良反应。

二、MZR 的转换方案

转换治疗时,停用 MMF 或 Aza 的当天转换应用 MZR, MZR 用量:体重 ≥ 60 kg 者为 150~200 mg/d,体重 < 60 kg 者为 100~150 mg/d,分 2 次口服。CNI 类药物的用量保持不变,并根据转换治疗后的血药浓度进行调节。

三、观察指标

转换治疗后,监测患者的血常规、尿常规、血清肌酐、肝功能、肾功能等指标的变化,并监测急性排斥反应、移植肾功能丧失、肺部感染复发及血尿酸的变化情况。严密监测患者转换治疗早期的情况,及时处理并发症和不良反应。

四、统计学分析

采用 SPSS 软件(11.0 版)进行处理,数据以均数 \pm 标准差表示,数据间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、转换前后患者移植肾功能的变化情况

转换前,患者血清肌酐为 $(123 \pm 21.3) \mu\text{mol/L}$,转换后,血清肌酐为 $(119 \pm 18.2) \mu\text{mol/L}$,二者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。转换后,所有患者的移植肾功能良好,血 Tac 或 CsA 浓度均未出现明显变化。

二、转换治疗的效果

1. 肺部感染:23 例肺部感染的患者在感染时停用 MMF 或 Aza,抗感染治疗后,患者均痊愈。1 例患者在转换后 26 个月时,由于日常生活环境欠佳,再次出现肺部感染,并死于心、肺功能衰竭;其余患者均未再出现肺部感染。

2. 骨髓抑制:14 例骨髓抑制患者在转换治疗同时,口服琥珀酸亚铁片、利可君片、叶酸、螺旋藻胶囊等,骨髓抑制出现逆转,其中 13 例患者的血常规恢复正常;1 例血常规未恢复正常,在改用 Tac + Pred 的两联免疫抑制方案 2 个月后血常规恢复正常。

3. 肝功能损害:转换治疗后,继续对肝功能损害患者给予保肝治疗,6 例患者肝功能均恢复正常,未再出现肝功能受损的表现,其中有 2 例患者有丙型肝炎,转换前后病毒滴度未见明显改变。

4. 腹泻:转换治疗后,13 例患者的腹泻症状均缓解,未再出现腹泻症状。

三、转换治疗后发生的不良反应

转换治疗后,有 1 例(1.8%, 1/56)患者发生排斥反应,给予小剂量皮质激素冲击治疗后逆转;有 9 例(16.1%, 9/56)患者出现不同程度的血尿酸升高,均给予口服碳酸氢钠片,同时其中 2 例加用别嘌醇,7 例加用苯溴马隆后,血尿酸水平均恢复正常;1 例患者出现指(趾)关节疼痛等症状。

讨 论

肾移植后为维持移植肾功能的稳定需长期服用免疫抑制剂,目前肾移植术后经典的三联免疫抑制治疗主要依靠 CNI + MMF(或 Aza) + 皮质激素,能有效控制急性排斥反应,但对于不同个体仍然会出现各种不同的不良反应,如肺部感染、骨髓抑制、胃肠功能紊乱、肝功能受损等,一旦出现这些不良反应,免疫抑制剂需要减少用量,甚至停用,此时在治疗上既要顾及因免疫抑制剂用量减少或停用后可能导致的急性排斥反应,同时又担心上述不良反应不能逆转而产生更严重的不良反应,影响移植物存活,甚至危及患者生命。因此在肾移植后发生免疫抑制剂不良反应的患者中转换应用免疫抑制方案,个体

化治疗就显得至关重要。MZR 作为一种新型的免疫抑制剂,为临床处理肾移植后出现感染、骨髓抑制等不良反应提供了新的手段。

咪唑立宾的作用机制主要是在其进入机体后,被腺苷激酶磷酸化而变成有活性的磷酸化物,抑制肌苷酸脱氢酶与鸟苷酸合成酶,进而抑制 RNA 和 DNA 合成,影响嘌呤的生物合成^[3],可选择性抑制 T、B 淋巴细胞,对体液免疫及细胞免疫均有抑制作用^[4]。另外,MZR 也可通过抑制树突状细胞的抗原提呈能力,进而抑制 T 淋巴细胞的增殖^[5],并导致 T 淋巴细胞的凋亡^[6]。既往的研究表明,MZR 可有效预防和治疗急性排斥反应^[7]。同时 MZR 具有抑制巨细胞病毒(CMV)、多瘤病毒(BK)、单纯疱疹病毒、肝炎病毒等多种病毒复制的特点^[8,9]。这是 MZR 不同于 MMF 及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 在日本上市以来,已广泛应用于临床肾移植,并取代 Aza 作为常规免疫抑制药物。CsA、MZR 和皮质激素的三联方案的效果良好,降低了排斥反应发生率,药物不良反应少,安全性高。

目前,MZR 在欧美及我国器官移植中的应用时间比较短,报道较少。依据 MZR 的特点,我们对采用 CNI 为主要免疫抑制方案的肾移植受者因出现肺部感染、骨髓抑制、肝功能损害及腹泻的患者,转换应用 CNI + MZR + Pre 免疫抑制剂方案,效果较好。

肾移植术后肺部感染是导致患者死亡的主要原因。有报道称,MZR 具有抗 CMV、BKV 等多种病毒的作用,转换应用取得较好的临床效果^[10]。分析其原因可能在于 MZR 的化学结构与抗病毒的利巴韦林结构相近,二者联合应用具有协同抗病毒作用。我们在肾移植后发生肺部感染的患者中,应用 MZR 替代 MMF,减少了肺部感染的发生,且不增加发生排斥反应的风险,安全性好,可有效地帮助移植后的患者渡过高危感染期,尤其对于围手术期发生过肺部感染、老年、再次移植及使用多克隆抗体等高危感染患者,采用 MZR 替代 MMF 是比较好的选择。

肾移植术后出现骨髓抑制,多是由于使用抗增殖类的免疫抑制剂如 Aza、MMF 所致,被迫减药或停药,往往要引起排斥反应,如发生排斥反应不仅影响移植肾的存活时间,同时采用皮质激素冲击治疗后可导致感染的风险增加。Lee 等的研究^[11]表明,

MZR 对骨髓的抑制作用较 Aza 低;还有文献^[12]报道,对于 MMF 所致的白细胞减少,转换应用 MZR 治疗后,症状出现好转,这也与本研究的结果相同。我们前期及本次研究结果发现,MZR 具有较少的骨髓抑制作用,可替代 Aza 或 MMF,可以安全、有效地应用于肾移植术后出现骨髓抑制的患者。

肾移植术后肝功能受损是严重的并发症,既有药物性肝损害,也有肝炎病毒感染所致的肝损害,其中主要为乙型及丙型肝炎病毒感染。另外,患者出现腹泻等胃肠不适症状也多为胃肠道病毒感染所致。MZR 具有抑制肝炎病毒等多种病毒的作用,同时 MZR 主要从肾脏代谢,对肝功能及胃肠功能影响小,因而适用于移植后出现肝功能损害及腹泻的患者,我们的研究结果也显示,出现腹泻的患者转换治疗后,腹泻症状均缓解,未再出现腹泻症状;2 例丙型肝炎病毒感染者在使用 MZR 后,肝脏酶谱水平及胆红素水平均恢复正常,但病毒 RNA 复制水平未见明显下降,提示对于丙型病毒性肝炎患者选用 MZR 的方案后,可能还要联合其他抗病毒药物,才能降低病毒滴度,起到更好的效果。

MZR 的主要不良反应是高尿酸血症,且与药物的剂量成正相关性,但对此类患者,在不减少 MZR 剂量的同时,加用别嘌醇或苯溴马隆,均可有效地控制血尿酸的水平。

参 考 文 献

- [1] Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 2007, 357(25):2601-2614.
- [2] Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*, 2002, 346(8):580-590.
- [3] Koyama H, Tsuji M. Genetic and biochemical studies on the activation and cytotoxic mechanism of bredinin, a potent inhibitor of purine biosynthesis in mammalian cells. *Biochem Pharmacol*, 1983, 32(23):3547-3553.
- [4] Kamata K, Okubo M, Ishigamori E, et al. Immunosuppressive effect of bredinin on cell-mediated and humoral immune reactions in experimental animals. *Transplantation*, 1983, 35(2): 144-149.
- [5] Song Y, Han S, Kim H, et al. Effects of mizoribine on MHC-restricted exogenous antigen presentation in dendritic cells. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(12): 1147-1153.
- [6] Seo KW, Lee HK, Choi SJN, et al. Mizoribine-mediated apoptotic signaling pathway in human T-Cell line. *Transplant Proc*, 2005, 37(1): 155-158.
- [7] 韩澍, 沈冰, 范昱, 等. 肾移植患者应用咪唑立宾与麦考酚酯两种三联免疫抑制方案的比较. *中国新药杂志*, 2010, 19(7): 49-52.

- [8] Namba Y, Moriyama T, Kyo M, et al. Prevalence, characteristics, and outcome of BK virus nephropathy in Japanese renal transplant patients: analysis in protocol and episode biopsies. Clin Transplant, 2005, 19(1): 97-101.
- [9] Naka K, Ikeda M, Abe K, et al. Mizoribine inhibits hepatitis C virus RNA replication: effect of combination with interferon-alpha. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 330(3): 871-879.
- [10] Funahashi Y, Hattori R, Kinukawa T, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine for patients with positive polyomavirus type BK in urine. Transplant Proc, 2008, 40(7): 2268-2270.
- [11] Lee HA, Slapak M, Raman GV, et al. Mizoribine as an alternative to azathioprine in triple therapy immunosuppressant regimens in cadaveric renal transplantation: two successive studies. Transplant Proc, 1995, 27(1): 1050-1051.
- [12] 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): 435-436.

(收稿日期: 2011-03-15)

• 短篇报道 •

肝移植术后多发动脉狭窄的介入治疗一例

邵硕 姜在波 李名安 刘涛 王劲 钱结胜 黄明声 单鸿

患者为男性, 23 岁, 因急性肝功能衰竭、肝昏迷于 2010 年 11 月在外院行原位肝移植, 术后第 3 天, 丙氨酸转氨酶为 337 U/L, 天冬氨酸转氨酶为 103 U/L, 白蛋白为 43.1 g/L, 胆红素总量为 101 μ mol/L, 直接胆红素为 82 μ mol/L。行 320 排 CT 扫描检查, 提示腹腔干起始部狭窄, 达 85 %, 肝右动脉起始部狭窄, 达 80 %。腹腔动脉造影结果同上, 肝动脉吻合口无明显狭窄。肠系膜上动脉造影提示, 肠系膜上动脉侧支血管形成, 使脾动脉、肝动脉及胃左动脉显影, 且脾动脉粗大, 诊断为“脾动脉窃血综合征”。经左上肢动脉入路, 于肝右动脉起始部狭窄处放置球囊扩张金属支架(Apollo 公司产品, 直径 4 mm, 长度 18 mm)后肝右动脉狭窄消失, 肝动脉血流灌注改善。2 d 后复查肝功能仍异常, 彩色超声检查提示血流参数异常。再经右上肢动脉入路, 在腹腔动脉开口部放置自膨式金属支架(Cordis Precise Pro 公司产品, 直径 7 mm, 长度 30 mm)后腹腔动脉狭窄消失, 但肝动脉吻合口狭窄达 50 % 以上, 以直径 7 mm 的球囊扩张, 并注入维拉帕米 10 mg 后狭窄改善不明显, 再植入球囊扩张金属支架(Cordis Genesis 公司产品, 直径 6 mm, 长度 15 mm), 其后肝动脉血流灌注明显改善, 肠系膜上动脉侧支血管减少, 彩色超声提示肝动脉血流参数明显改善, 肝功能指标恢复正常。

Park 等^[1]报道, 由正中弓状韧带压迫或动脉粥样硬化

导致腹腔干狭窄或闭塞的发生率为 7.3 %。由于存在自肠系膜上动脉经胰十二指肠动脉弓和胰背动脉广泛的侧支循环, 大多数情况下, 正常人或非肝移植患者因先天性正中弓状韧带压迫所致的腹腔干狭窄, 虽有明确影像表现, 却无上腹部器官缺血临床症状。而对于肝移植受者, 若胰十二指肠动脉弓受损, 侧支循环的代偿是不充分的, 并且若合并脾动脉窃血的情况, 就更加重了肝动脉血液供应不足, 导致胆道缺血性损伤及肝功能异常等。移植术前的 CT 或磁共振造影血管重建可发现腹腔干狭窄, 术中要松解膈肌角来解除腹腔干压迫, 或在腹主动脉-肝动脉间血管搭桥来恢复移植肝血液供应, 从而避免移植肝缺血并发症的发生^[2]。

本例患者肝移植术后同时存在肝右动脉及腹腔干起始部狭窄, 由于估计不足, 进行了 2 次介入治疗, 肝动脉血流参数及肝功能才恢复正常。因此肝移植前不但要对供者的血管进行评估, 对受者的血管进行 CT 或磁共振造影评估也是十分重要的, 必要时可行数字减影血管造影检查, 术后一旦发现肝动脉血流异常, 应积极采取介入治疗或手术治疗。

参 考 文 献

- [1] Park CM, Chung JW, Kim HB, et al. Celiac axis stenosis: incidence and etiologies in asymptomatic individuals. Korean J Radiol, 2001, 2(1): 8-13.
- [2] 戴旭, 徐克, 程颖, 等. 肝动脉及门静脉三维 CT 血管造影在肝移植肝门血管重建中的意义. 中华放射学杂志, 2005, 39(11): 1176-1180.

(收稿日期: 2011-01-16)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.04.005

基金项目: 广东省自然科学基金团队项目(5200177)

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院放射科 中山大学介入放射学研究所; 邵硕 E-mail: doubleshaoshuo@163.com

通信作者: 姜在波, E-mail: jiangzaibo@yahoo.com.cn