

肾移植术后长期应用咪唑立宾的疗效和安全性

李宁 武小桐 王明君 郭文萍 范钻 宁媛 刘婷婷 赵艳霞

【摘要】 目的 探讨肾移植受者长期应用咪唑立宾(MZR)的疗效和安全性。方法 回顾性分析 2004 年 3 月至 2012 年 3 月间定期随访并长期应用 MZR 的肾移植受者 83 例,根据应用 MZR 起始方式的不同,将受者分为 3 组。初始治疗组(I组):13 例,术后即采用泼尼松+钙调磷酸酶抑制剂(CNI)+MZR;计划性转换组(II组):13 例,术后初始采用 CNI+吗替麦考酚酯(MMF)+泼尼松,术后 1 个月为预防感染将 MMF 转换为 MZR,并长期服用;被动转换组(III组):57 例,术后采用 CNI+MMF+泼尼松,因胃肠道不良反应、感染、骨髓抑制等由 MMF 切换为 MZR,并长期服用。MZR 用量 $2\sim 3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,服用 MZR 的时间 24~120 个月。结果 83 例受者随访 2~10 年,AR 发生率为 1.20%(1/83),感染发生率为 2.41%(2/83),肿瘤发生率 1.20%(1/83);随访 1、3、5 年时,高尿酸血症总体发生率分别为 24.10%、20.0%和 14.29%,总体受者和移植肾存活率分别为 100%和 100%,96.8和 96.8%,92.3%和 89.7%,无重症肺炎、胃肠道不良反应、骨髓抑制等发生。3 组间受者和移植肾存活率、AR 发生率、相关并发症发生率的差异均无统计学意义。结论 肾移植术后长期应用 MZR 是安全、有效的,受者存活率良好且不良反应发生率低。

【关键词】 肾移植;免疫抑制剂;咪唑立宾

Effect and safety of kidney transplantation with long-term application of Mizoribine Li Ning, Wu Xiaotong, Wang Mingjun, Guo Wenping, Fan Zuan, Ning Yuan, Liu Tingting, Zhao Yanxia. No. 2 People's Hospital of Shanxi Province Kidney Transplant Center, Taiyuan 030012, China

【Abstract】 Objective To evaluate the long-term efficacy and safety of Mizoribin (MZR) administration in renal transplant recipients. **Method** A retrospective study was conducted in 83 patients with long-term application of Mizoribine who underwent renal transplantation and received regular follow-up between March 2004 and March 2012. These patients were classified into three groups according to the starting date of MZR treatment. The initiating treatment group (group I) included 13 patients who were administered with MZR, CNI (either CsA or tacrolimus) and prednisolone right after renal transplantation. The protocol conversion group (group II) included 13 patients who first received mycophenolate mofetil (MMF), CNI and prednisolone after transplantation, and then converted from MMF to MZR one month after transplantation and this regimen maintained afterwards in order to prevent infection. The passive conversion group (group III) included 57 patients who converted from MMF to MZR due to different MMF adverse effects such as gastrointestinal syndrome, infection, bone marrow suppression, etc. They maintained this regimen during the follow-up periods. The dosage of MZR was $2\sim 3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$. The follow-up periods were 24-120 months. **Result** During the follow-up period, the acute rejection rate was 1.20%. The occurrence of infection and malignancy was 2.41% and 1.20%, respectively. At 1st, 3rd, and 5th year after transplantation, the occurrence of hyperuremia was 24.10%, 20.0% and 14.29%, respectively. Patient and graft survival rate was 100%/100%, 96.8/96.8%, and 92.3%/89.7%, respectively. There were no severe pneumonia, gastrointestinal dysfunction and bone marrow suppression during the follow-up periods. **Conclusion** MZR is a safe, well-tolerated and effective immunosuppressive agent that can achieve high graft and patient survival rate. It can be safely used as a long-term immunosuppressant in renal transplant recipients.

【Key words】 Kidney transplantation; Immunosuppressant; Mizoribin

对于肾移植受者来说,联合应用不同类型、疗效确切的免疫抑制剂,并在发挥最佳抗排斥反应效果的同时降低药物不良反应,是提高受者和移植肾存活率和依从性的有效方法。通过多年来的临床验证,咪唑立宾(MZR)作为一种免疫抑制剂已成功应用于肾移植后抗排斥反应的治疗领域,并得到了普遍认可。我们回顾性分析了我中心长期服用 MZR 且接受定期随访的 83 例肾移植受者的临床资料,探讨术后长期应用 MZR 的有效性和安全性。

对象与方法

一、研究对象及其一般资料

选择 2004 年 3 月至 2012 年 3 月间在我院接受了肾移植,且术后长期应用 MZR 和接受定期随访的 83 例受者。83 例受者中,男性 35 例,女性 48 例,年龄为(43.5 ± 13.5)岁;原发病为慢性肾小球肾炎 66 例,糖尿病肾病 6 例,高血压肾病 6 例,其他 5 例;首次肾移植 80 例,二次肾移植 3 例;术前所有受者均接受了规律的血液透析治疗,供受者 ABO 血型均相合,群体反应性抗体(PRA)阴性 77 例,阳性 6 例,供肾热缺血时间 3~5 min,冷缺血时间 3~12 h。随访过程中,2 例受者死亡,1 例受者出现移植肾功能丧失,其余 80 例受者中服用 MZR 的时间超过 10 年者 2 例,超过 5 年者 26 例,超过 3 年者 32 例,超过 2 年者 20 例。

二、受者分组和免疫抑制剂方案

1. 受者分组:根据应用 MZR 起始方式的不同,将受者分为 3 组:(1)初始治疗组(I 组):13 例,术后即开始采用他克莫司(或环孢素 A) + MZR + 泼尼松的三联免疫抑制方案,并长期使用;(2)计划性转换组(II 组):13 例,为感染高危受者(受者年龄 > 60 岁、或既往合并严重肺部感染、或术前应用了 ATG/ALG 诱导治疗、或术后 2 周内使用甲泼尼龙冲击治疗时剂量 > 3.5 g),术后初始治疗采用他克莫司(或环孢素 A) + 吗替麦考酚酯(MMF) + 泼尼松,术后 1 个月将 MMF 转换为 MZR,并长期使用;(3)被动转换组(III 组):57 例,术后起始用药同组 II,术后 1 年内的不同时期因发生胃肠道不良反应、

感染、骨髓抑制等,将 MMF 转换为 MZR,继而长期使用。3 组受者的一般资料详见表 1。

2. 用药方法:MZR 用量 2~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,服用 MZR 的时间 24~120 个月;他克莫司起始用量 0.10~0.15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,术后 1 个月内将血他克莫司浓度维持在 10~15 μg/L,2~3 个月时维持在 8~10 μg/L,4 个月后维持在 5~8 μg/L,3 年后维持在 4~5 μg/L;环孢素 A 起始用量 5~6 mg·kg⁻¹·d⁻¹,术后 1 个月内将血环孢素 A 浓度维持在 0.25~0.35 mg/L,2~3 个月时维持在 0.2~0.25 mg/L,4 个月后维持在 0.15~0.25 mg/L,3 年后维持在 0.05~0.1 mg/L;MMF 用量为 1000~1500 mg/d。

三、观察指标及判断标准

观察 3 组受者长期使用 MZR 的有效性和安全性。有效性评价包括急性排斥反应(AR)发生率,受者和移植肾存活率,移植肾功能情况;安全性评价包括感染,高尿酸血症,胃肠道不良反应、肿瘤、骨髓抑制等并发症的发生率。

四、统计学方法

所有计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验分析;所有计数资料以例数表示,采用 Fisher 确切概率法进行分析;人、肾存活率采用 Kaplan-Meier 法统计。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、有效性评价

1. AR 发生率:83 例受者使用 MZR 后随访 2~10 年,仅有 I 组的 1 例受者在围手术期发生 AR,AR 发生率为 1.20%(1/83),经皮质激素冲击治疗后逆转,II 组和 III 组均无受者发生 AR,各组间 AR 发生率的比较,差异均无统计学差异(*P* > 0.05)。

2. 受者和移植肾存活率:所有 83 例受者术后 1 年受者和移植肾总的存活率均为 100%,术后 3 年分别为 96.8% 和 96.8%,术后 5 年分别为 92.3% 和 89.7%。II 组 1 例受者在术后 18 个月时因发生肺癌导致受者带移植肾功能死亡;III 组 1 例受者在术后 4 年时突然出现移植肾功能下降,病理诊断为缺血性肾损害,半年后恢复血液透析,行移植肾切除,

表 1 各组受者的一般资料

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	术前透析时间(d)	供肾热缺血时间(min)	供肾冷缺血时间(h)	DGF 发生率(%)
I 组	13	8/5	40.3 ± 14.1	239	4.73	8.13	0
II 组	13	5/8	42.1 ± 17.6	247	4.93	7.52	-
III 组	57	21/36	41.2 ± 15.2	218	4.85	7.14	-

注:年龄以均数 ± 标准差表示;DGF 为移植肾功能恢复延迟

于切除术后 2 个月并发重症肺炎死亡,Ⅲ组另 1 例受者在术后 5 年时出现移植肾功能下降,病理诊断为间质性肾损害,恢复血液透析。其余 80 例受者均健康存活。I、II、III 组术后 1 年受者存活率分别为 100%、100% 和 100%, 术后 3 年分别为 93.3%、90.9% 和 94.7%, 术后 5 年分别为 85.7%、88.9% 和 91.2%; I、II、III 组术后 1 年移植肾存活率分别为 100%、100% 和 100%, 术后 3 年分别为 93.3%、90.9% 和 94.7%, 术后 5 年分别为 85.7%、88.9% 和 89.7%, 3 组间术后 1、3、5 年受者和移植肾存活率的比较, 差异均无统计学差异 ($P > 0.05$, 图 1、2)。

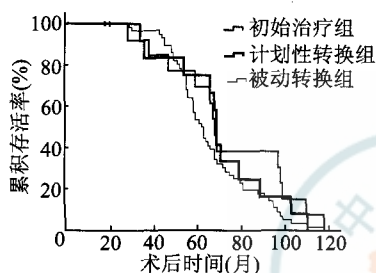


图 1 3 组肾移植受者的生存曲线

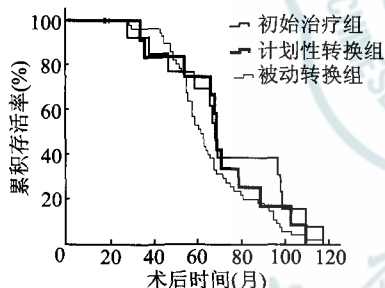


图 2 3 组移植肾的生存曲线

3. 移植肾功能: 随访期间, 83 例受者术后 1、3、5 年的血肌酐水平分别为 (84.6 ± 10.81)、(99.5 ± 28.2) 和 (110.7 ± 50.1) $\mu\text{mol/L}$, 术后 3、5 年与第 1 年相比, 血肌酐波动的差异均无统计学意义 ($P = 0.051$, $P = 0.060$)。术后 1、3、5 年各组血肌酐水平详见表 2, 3 组间比较, 差异均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

表 2 各组血肌酐水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)		
		术后 1 年	术后 3 年	术后 5 年
I 组	13	82.62 ± 10.52	90.15 ± 20.21	106.77 ± 37.94
II 组	13	83.69 ± 8.30	103.38 ± 29.96	110.24 ± 26.35
III 组	57	84.65 ± 12.20	96.76 ± 21.31	116.62 ± 170.49

二、安全性评价

随访期间, 83 例受者中感染的发生率为 2.41% (2/83), 其中 1 例于术后 4 个月反复出现泌尿系感

表 3 各组受者使用咪唑立宾后不良反应发生率 (%)

组别	例数	感染	胃肠道症状	肿瘤	骨髓抑制
I 组	13	0	0	0	0
II 组	13	7.69(1/13)	0	7.69(1/13)	0
III 组	57	7.69(1/13)	0	0	0

染, 1 例术后 7 年出现轻度间质性肺炎(无低氧血症), 无巨细胞病毒(CMV)感染及重症肺炎发生; 肿瘤发生率为 1.20%(1/83), 1 例受者于术后 18 个月因发生肺癌导致受者带移植肾功能死亡; 无骨髓抑制以及腹泻等胃肠道不良反应发生(表 3); 术后 1、3、5 年高尿酸血症的发生率分别为 24.10%(20/83)、20.0%(12/60) 和 14.29%(4/28), 使用药物对症治疗后均得到控制, 无受者因高尿酸血症停用 MZR 或减少 MZR 的用量。

讨 论

MZR 是咪唑类的一种核苷, 其作用机制是选择性抑制淋巴细胞的合成^[1]。近年来, MZR 在国内肾移植和肾脏病学领域得到了越来越广泛的应用。国内研究显示, MZR 在肾移植后抗排斥反应治疗方面的有效性与 MMF 相当, 在病毒感染、骨髓抑制、胃肠道不良反应等方面优于 MMF^[2-3]。最新的研究指出, 使用他克莫司(或环孢素 A) + MZR + 泼尼松长期治疗的肾移植受者, 术后 5 年移植肾存活率为 96%^[4], 本研究中术后 5 年受者和移植肾存活率分别达 92.3% 和 89.7%, 较我中心近 10 年来的术后 5 年受者和移植肾总体存活率 90.3% 和 88.1% 略有升高; 同时本研究显示, 随访期间反映移植肾功能的指标血肌酐水平稳定, 提示慢性排斥反应得到有效预防, 从而显示出长期应用 MZR 的有效性良好。

感染是肾移植术后的主要并发症之一, 尤其是 CMV 感染, 重者可危及生命。既往研究显示, MMF 会增加肾移植受者术后 CMV 感染的倾向^[5]。而 MZR 对更昔洛韦(GCV)的抗 CMV 具有协同作用, 二者联合用药时, 显示强烈的相乘效果, 从而降低 CMV 感染的发生率和相关死亡率^[6]。在最近国内外的多项临床研究中显示, 肾移植受者使用 MZR 后 CMV 发生率较 MMF 明显降低 ($P < 0.05$)^[2-3, 7]。在本研究中, 3 组受者使用 MZR 后感染总的发生率为 2.41%, 较我中心感染总体发生率 10.62% 明显降低。此外, 我中心曾对肾移植术后阶段性应用 MZR (即术后 1 个月至 6 个月将 MMF 切换为 MZR) 是否可减少肾移植后 CMV 肺炎的发生进行了随机对

照研究,转换 MZR 后 CMV 肺炎发生率得到显著降低,差异有统计学意义,同时并未增加排斥反应的发生率^[8]。自 2006 年我中心开始应用这一方案以来,通过对 308 例受者的临床观察,显示出良好的效果,仅 2 例受者发生轻度 CMV 肺炎,无重症肺部感染发生。感染的预防是肾移植术后随访中的一个重点,在中国人群中采用低剂量 MMF 方案可以减少术后感染发生率,提高受者存活率,但是减低免疫抑制剂剂量可能会导致急性排斥反应发生率升高^[9]。在计划性转换组,我们发现将 MZR 应用于感染高危受者,感染发生率大幅下降,无 CMV 感染及重症感染发生。最新研究证实,MZR 还具有抗丙型肝炎病毒的作用,可以作为丙型肝炎患者肾移植后的一线免疫抑制剂^[10]。

肾移植后应用 MMF 较易引起腹泻、腹痛等胃肠道不良反应^[11-12]。有临床研究显示,接受 2~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ MZR 的受者在为期 24 周的观察期内,均未出现胃肠道不良反应^[13]。本研究中长期服用 MZR 的受者中未发生免疫抑制剂相关的腹泻,在被动转换组中,因胃肠道不良反应由 MMF 转换为 MZR 的受者中,胃肠道症状得到有效控制,提示与 MMF 相比,MZR 在胃肠道方面的良好耐受性具有明显优势,从而提高了肾移植受者的依从性。

肿瘤也是肾移植后常见的并发症之一,临床回顾性统计显示,1978—1990 年应用 MZR 的 916 例肾移植受者中,癌症的发生率仅为 0.44%,显著低于美国应用 MMF 的肾移植受者中平均 6% 的肿瘤发生率^[14-15]。本研究 83 例肾移植受者中,仅有 1 例发生肿瘤,发生率 1.20%,较我中心总体恶性肿瘤发生率 4.08% 明显降低,因此,具有肿瘤发病风险的肾移植受者可推荐使用 MZR。

既往报道,肾移植受者 5%~84% 会有高尿酸血症,1.7%~28% 会出现痛风^[16]。肾功能低下导致尿酸排泄低下以及免疫抑制剂、利尿剂的使用、饮食习惯都会致使血尿酸升高。有研究表明,服用 18 个月 MZR 后导致高尿酸血症的几率与 MMF 组无明显差异^[17],本研究中,术后 1、3、5 年高尿酸血症的发生率分别为 24.10%、20.0% 和 14.29%,均易于药物控制,无停用 MZR 或减少 MZR 用量者。对于发生高尿酸血症的受者,我们的临床体会是可选用碳酸氢钠、苯溴马隆、别嘌醇进行治疗,当血尿酸水平达到正常之后应避免突然停药,需要逐渐减少用量直至停药或以小剂量维持治疗。

参 考 文 献

- [1] Ishikawa H. Mizoribine and mycophenolate mofetil[J]. *Curr Med Chem*, 1999, 6(7): 575-597.
- [2] 韩澍,沈兵,范昱,等. 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[J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(7): 595-598.
- [3] 陈莉萍,刘磊,钱叶勇,等. 肾移植后早期应用咪唑立宾的有效性和安全性[J]. *中华器官移植杂志*, 2012, 33(1): 18-21.
- [4] 野岛道生,上田康生,樋口喜英,等. 肾移植使用咪唑立宾的长期成绩[J]. *今日移植*, 2011, 24(3): 300-302.
- [5] Song AT, Abdala E, Bonazzi PR, et al. Does mycophenolate mofetil increase the risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients? -A mini-review[J]. *Braz J infect Dis*, 2006, 10(2): 132.
- [6] Kuramoto T, Yoshida Y, Takemoto M, et al. Anti-cytomegalovirus activity of an immunosuppressant, mizoribine, and its synergistic anti-cytomegalovirus activity with ganciclovir[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 333(3): 1-6.
- [7] Yoshimura H, Ushigome H, Matsuyama M, et al. The efficacy and safety of high-dose mizoribine in ABO-incompatible kidney transplantation using anti-CD20 and anti-CD25 antibody with splenectomy treatment[J]. *Pediatr Int*, 2006, 48(2): 152-157.
- [8] 李宁,武小桐,郭文萍,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[J]. *中国药物与临床*, 2009, 9(5): 436-437.
- [9] Wu JY, Chen JH, Wang YM, et al. Improved clinical outcomes in Chinese renal allograft recipients receiving lower dose immunosuppressants[J]. *Transplantation*, 2004, 78(5): 713-718.
- [10] 刘铁石,李笑弓,赵晓智,等. 环孢素治疗丙型肝炎病毒 RNA 阳性肾移植患者的抗病毒复制效应[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(40): 7426-7432.
- [11] Aiyangar A, Rajput P, Shah BV. Mycophenolate induced diarrhoea[J]. *J Assoc Physicians India*, 2010, 58: 192-194.
- [12] Nguyen T, Park JY, Scudiere JR, et al. Mycophenolic acid (cellcept and myfortic) induced injury of the upper GI tract[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(9): 1355-1363.
- [13] 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) [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(7-8): 3256-3258.
- [14] Akiyama T. Difference among races in posttransplant malignancies: report from an oriental country[J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(5): 2058-2059.
- [15] Penn I. Cancers after cyclosporine therapy [J]. *Transplant Proc*, 1988, 20(Suppl3): 885-892.
- [16] 石田秀树. 肾移植后的高尿酸血症[J]. *医药之门*, 2007, 47(6): 64-69.
- [17] Ding X, Zhu X, Zhang Y, et al. Influence of serum uric acid levels in response to the conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine in kidney transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(1): 190-193.

(收稿日期:2014-09-27)