

文章编号: 1005-8982(2006)17-2629-03

同种肾移植术后应用咪唑立宾免疫抑制治疗的临床研究

刘斌, 曾凡军, 明长生, 林正斌, 陈知水, 张伟杰, 蒋继贫, 魏来
(华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所, 湖北 武汉 430030)

摘要:目的 探讨咪唑立宾(MZR)与环孢素A(CsA)和激素组成基础免疫抑制方案在同种肾移植中的有效性与安全性。方法 28例首次肾移植患者(男19例,女9例)随机分为2组:MZR组,14例,MZR初始剂量为1.2 mg/(kg·d);MMF组,14例,MMF初始剂量采用1.5~2.0 g/d。两组均接受CsA与激素联合的基础免疫抑制方案,CsA浓度保持同一水平,随访6个月。结果 两组人、肾存活率均为100%,各出现1例急性排斥反应,术后24周肌酐平均水平,MZR组为(100.2±1.7) μmol/L,MMF组(98.6±2.5) μmol/L,没有显著性差异($P>0.05$)。副作用方面,胃肠道不适和白细胞减少等两组类似,而MZR组出现2例高血糖,可能与激素有关。结论 MZR用于肾移植术后维持免疫抑制治疗,可成功替代MMF,有效预防急性排斥发生。

关键词: 咪唑立宾;免疫抑制;移植

中图分类号: R692

文献标识码: B

Prospective trial of Mizoribine versus Mycophenolate mofetil in Cyclosporine-based kidney transplantation

LIU Bin, ZENG Fan-jun, MING Chang-sheng, LIN Zheng-bin,
CHEN Zhis-hui, ZHANG Wei-jie, JIANG Ji-pin, WEI Lai
(Institute of organ transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College,
Wuhan, Hubei 430030, P.R.China)

Abstract: [Objective] To investigate the efficacy and safety of Mizoribine (MZR, bredinin) versus Mycophenolate mofetil (MMF) as maintenance agent in Cyclosporine (CsA)-based immunosuppressive regime in kidney transplantation. **[Methods]** Twenty-eight cadaveric kidney allograft recipients (male/female 19/9) were involved. The donor kidneys were harvested en bloc and flushed through WMO-1 solution. Warm ischemic time was 3~7 minutes, and cold ischemic time was 5~16 hours. These patients were divided into 2 groups: (1) CsA +MZR ($n=14$): the patients received MZR at a initial dose of 1~2 mg/(kg·d) in combination with CsA and Corcosteriod. CsA+MMF ($n=14$): patients received the triple-combined regime with CsA, MMF (1.5~2 g/d) and Corcosteriod as primary immunosuppressants. **[Results]** There was no loss of grafts or patients in each group at 6 months follow-up. No significant difference ($P>0.05$) with respect to the episodes of acute rejection (1/14 in MMF group vs. 1/14 in MZR group) and mean serum creatinine level [(98.6±2.5) μmol/L in MMF group vs. (100.2±1.7) μmol/L in MZR group] were observed. The incidence of gastrointestinal dysfunction and leukopenia were comparable. Nevertheless, 2 cases in MZR group underwent transient hyperglycemia probably due to high-dose Corcosteriod. **[Conclusion]** MZR is a potent immunosuppressant with lower hepatic toxicity. Instead of MMF, MZR could be used effectively as maintainable agent in Cyclosporine-based regime in kidney transplantation.

Key words: Mizoribine; immunosuppression; kidney transplantation

咪唑立宾 (Mizoribine, MZR) 是一种咪唑核苷类抗代谢药, 在日本应用于临床预防肾移植排斥反应已有 20 年历史, 可有效替代硫唑嘌呤 (Aza) 且不良反应较少, 而国内应用经验不多。我中心对同种肾移植患者在环孢素 A (CsA) 和激素用药基础上, 联合应用 MZR 或霉酚酸酯 (MMF) 的免疫抑制方案的有效性与安全性进行了前瞻性对比研究。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象

16 岁以上首次肾移植受者 28 例。其中, 男 19 例, 女 9 例; 年龄 16~55 岁, 平均 36.3 岁, 原发病均为慢性肾小球肾炎, 术前采用血液透析; 供受者血型相同或相容, 淋巴毒交叉配合试验与 PRA 检测结果呈阴性。供肾采用原位灌注整块切取法, 热缺血时间 3~7 min, 冷缺血时间 5~16 h。

1.2 免疫抑制方案

所有患者在术中血管开放前及术后 1、2 d 静脉给予甲基强的松龙 (MP) 500 mg 与环磷酰胺 (CTX) 200 mg 诱导治疗, 术后第 3 日起改口服强的松 (pred), 初始量 80 mg/d, 逐日减量, 术后 2 周时 20 mg/d, 1 个月时 15 mg/d 维持。CsA 于术后 3 日起服用, 初始剂量为 5~7 mg/(kg/d), 根据血药浓度调整药物剂量, 术后 0~3 个月内维持 CsA 谷值浓度 (C₀) 200~350 μg/L, 峰值浓度 (C₂) 1 200~1 400 μg/L (TDX 法); 3~6 个月 C₀ 150~250 μg/L, C₂ 1 000~1 250 μg/L。患者配对分为两组, 奇数为 MZR 组, 偶数为 MMF 组。

1.2.1 试验组 (MZR 组) 14 例, MZR 起始量为 1、2 mg/(kg·d), 早餐后口服。

1.2.2 对照组 (MMF 组) 14 例, MMF 口服剂量 1.5~2.0 g/d, 分早晚两次服用。

1.3 有效性评估

1.3.1 急性排斥反应次数与强度 凡符合下列情况者之一者即可诊断为急性排斥反应: 临床症状体征, 包括发热、尿量减少, 周身不适、移植肾增大、变硬; 实验室检查, 包括血肌酐、尿素氮急骤升高和血生化指标异常等; 影像学彩超检查, 且除外移植肾尿路病变和药物毒性等其他原因可以解释的情况下, 可诊断为排斥反应; 经活检证实的急性排斥反应 (活检标本由病理科医师依据为国际肾脏病协会指南的肾脏移植活检 Banff 分级标准作出诊断); 所有可疑的

和肯定的经抗排斥治疗、最后证实有效者。

1.3.2 术后 6 月患者、移植肾存活率

1.3.3 移植肾功能状况 分别于手术后 1、2、4、8、12、16、20 和 24 周记录血肌酐 (SCr)、尿酸等指标。

1.4 安全性评估

包括感染、肿瘤、其他副作用发生情况和血尿常规、肝功能、CMV-IgM、IgG 等实验室检查及体格检查等。

1.5 统计学处理

在 $\alpha=0.05$ 显著水平下, 对入组后 24 周末时试验组与对照组急性排斥反应的发生率采用 CMH- χ^2 分析方法对两组进行比较。定量指标的描述计算均数、标准差, 采用双侧 t 检验。

2 结果

2.1 急性排斥反应发生情况

MZR 组与 MMF 组各有 1 例发生急性排斥反应, 无明显统计差异 ($P>0.05$)。MZR 组发生于术后 20 d, SCr 由 108.4 μmol/L 骤升至 200 μmol/L 以上, 与 CsA 谷值浓度较低有关, 增加 CsA 剂量, 并于 MP 冲击治疗 3 d 后逆转; MMF 组 1 例发生于术后 76 d, 经穿刺活检证实为急性排斥反应 (Ib), 亦通过 MP 冲击治疗后逆转。

2.2 患者/移植肾存活状况

两组术后 6 个月人、肾均存活, 存活率为 100%。

2.3 移植肾功能状况

患者移植肾功能均获早期恢复, SCr 于术后 1~3 周降至正常水平。两组术后 24 周肌酐平均水平, MZR 组为 (100.2 ± 1.7) μmol/L, MMF 组 (98.6 ± 2.5) μmol/L, 统计学上差异没有显著性 ($P>0.05$)。

2.4 副作用

MZR 组有 5 例出现轻中度骨髓抑制 (外周白细胞计数 2.6~3.5 × 10⁹/mL), 1 例肝功能损害 (ALT 升高); 其他副作用包括轻微胃肠道不适 (腹痛腹泻) 3 例, 对症处理后均缓解。高血糖 2 例, 将皮质激素减量或撤药后消失。

MMF 组各有 4 例次出现白细胞减少与胃肠道不适, 经药物减量或短暂停药后好转, 另有带状疱疹感染与高胆固醇血症各 1 例。

3 讨论

咪唑立宾是 1971 年从真菌 *Eupenicillium brefeldianum* 培养液中提取的咪唑类核苷, 分子量

259 KD。作用机理与 MMF 类似,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 IMP 脱氢酶与 GMP 合成酶,从而抑制 RNA 和 DNA 合成,影响嘌呤的生物合成;MZR 能选择性地抑制 T、B 淋巴细胞,因而对细胞免疫和体液免疫均有抑制作用^[1,2]。

在动物实验中,单一使用 MZR 的效果不如 CsA, MZR 与小剂量 CsA 或 FK506 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。也有应用大剂量 MZR 治疗急性体液性排斥的报道^[3,4]。动物实验尚未发现其具有致癌性,这是不同于 Aza 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 年开始在日本上市, MZR 已广泛应用于临床肾移植,取代 Aza 作为常规免疫抑制用药^[5,6]。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,基于 MZR 与 MMF 在作用机制上的相似性, MZR、CsA 和激素三联用药效果满意,移植物和患者存活率与 CsA、Aza 和激素三联用药组相似^[7],但骨髓抑制和严重感染发生率却明显降低。本组的观察结果也显示,在理想治疗剂量范围内, MZR 用于肾移植术后维持免疫抑制治疗,在随访 6 个月中移植肾急性排斥反应发生率与 MMF 没有显著性差异,人/肾均存活;另外,笔者曾在部分移植术后肝功能不良患者,联合应用 FK506 与 MZR 免疫抑制治疗取得良好效果。O-HASHI 等比较了 MZR 与 MMF 在 FK506 为基础的免疫抑制治疗中的有效性与安全性,结果显示两组排斥反应发生率相近,而 MMF 组 CMV 发生率较高,术后继发性糖尿病(PTDM)发生则低于 MZR 组^[8]。

关于 MZR 药代动力学的研究结果显示, MZR 口服后 2.4 h 血药浓度达到峰值水平,在 0.85~4.46 mg/kg 口服剂量范围内,峰值浓度与药物剂量呈线性相关; MZR 主要经肾排泄,清除速率与内源肌酐清除率相关性良好,在肾功能不良时应相应调整药物剂量^[1,9]。本研究初期 MZR 骨髓抑制副作用表现较突出,可能系移植肾功能未完全恢复前药物排泄较慢而剂量偏大,致峰值浓度过高,遂出现剂量依赖性毒性反应;因此肾移植术后早期和移植肾功能不全患者, MZR 应推荐使用较小治疗剂量,笔者的经验是初始量 1、2mg/(kg·d),维持量 1 mg/(kg·d)。在

该参考剂量范围内,不仅未见急性排斥发生率增加,而且副作用明显减少。至于 MZR 组出现的 2 例高血糖病例,可能与激素有关,分别将皮质激素减量或撤药后缓解。

总之, MZR 用于肾移植术后维持免疫抑制治疗,可成功替代 MMF,有效预防急性排斥发生;其毒副作用主要表现为剂量依赖性的骨髓抑制,目前临床上尚无法进行药物浓度检测。因此,用药过程中应根据肾功能状况调整药物剂量并密切监测外周血常规变化;另外, MZR 肝毒性较小,联合 FK506 治疗可能是移植术后肝功能不良患者免疫抑制治疗的优选方案之一。

参 考 文 献:

- [1] TSUZUKI K. Role of mizoribine in renal transplantation[J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(2): 224-231.
- [2] YOKOTA S. Mizoribine: mode of action and effects in clinical use[J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(2): 196-198.
- [3] LIU D, KOBAYASHI T, NAGASAKA T, et al. Potential value of high-dose mizoribine as rescue therapy for ongoing acute humoral rejection[J]. *Transpl Int*, 2005, 18(4): 401-407.
- [4] DAI YG, HUANG X, LUO ZG, et al. Inhibitory effect of sinomanine on acute rejection reaction in renal transplantation of rat[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2004, 14(11): 49-54. Chinese
- [5] VATSALA A. Asian Transplant Registry. Immunosuppression use in renal transplantation from Asian transplant centers: a preliminary report from the Asian Transplant Registry[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(7): 1868-1870.
- [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)[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(7-8): 3256-3258.
- [7] TANDA, K, I TAKEUCHI, T CHIKARAI, et al. Study of 54 renal allograft recipients in the cyclosporin A era. What influences acute rejection episode and long-term graft survival [J]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1992, 83: 1970-1977.
- [8] OHASHI Y, OKAZAKI H, SATO T, et al. A random trial of mizoribine versus mycophenolate mofetil in tacrolimus-based renal transplantation. The 2nd International Congress on Immunosuppression[J]. San Diego, USA, 2001.
- [9] TAKADA, K, S ASADA, Y ICHIKAWA, et al. Pharmacokinetics of bredinin in renal transplant patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983, 24: 457-461.

(曾文军 编辑)