

咪唑立宾在肾脏疾病中的应用

黄倩(综述) 夏正坤(审校)

【摘要】 咪唑立宾是一种免疫抑制剂,它作用于细胞合成过程中,选择性抑制淋巴细胞增殖,发挥免疫抑制作用。它在肾移植后的抗排斥反应,减缓狼疮性肾炎病理加重,减少 IgA 肾病的蛋白尿及肾小球硬化风险,减少激素依赖型肾病综合征蛋白尿及复发频次,降低过敏性紫癜性肾炎蛋白尿水平等方面均取得一定的疗效,且安全性较高,不良反应较少,但由于循证依据不多,仍需多中心大样本的观察。

【关键词】 咪唑立宾;肾移植;狼疮性肾炎;IgA 肾病;肾病综合征

The role of mizoribine in kidney diseases HUANG Qian, XIA Zheng-kun. Department of Pediatrics, Nanjing General Hospital of Nanjing Command, Nanjing 210002, China

【Abstract】 Mizoribine, an immunosuppressive agent, plays a role in cell synthesis process, selectively inhibits lymphocyte proliferation, and suppresses immune function. It has obtained certain curative effect in resistance the rejection after kidney transplantation, slowing down lupus nephritis pathological progress, reducing the proteinuria and the risk of glomerular sclerosis on IgA nephropathy, decreasing the recurrence frequency and proteinuria on steroid-dependent nephrotic syndrome and reducing proteinuria level on Henoch-Schoenlein purpura nephritis. It's safer, fewer side effects, but for lacking evidences, large sample still be needed.

【Key words】 Mizoribine; Kidney transplantation; Lupus nephritis; IgA nephropathy; Nephrotic syndrome

咪唑立宾(mizoribine, MZR)是一种免疫抑制剂,可以在腺苷激酶的作用下形成 MZR-5'-P,在鸟苷酸合成过程中,竞争性抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶和鸟苷酸合成酶,并可抑制 S 期细胞的 DNA 合成和嘌呤合成,选择性抑制淋巴细胞增殖^[1]。另外, MZR 的结合蛋白 14-3-3 蛋白可以与糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)相互作用并增强其转录活性^[2],从而发挥免疫抑制的作用。目前 MZR 已广泛应用于肾移植术后的抗排斥反应、狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)、IgA 肾病、肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)、过敏性紫癜性肾炎(Henoch-Schoenlein purpura nephritis, HSP)等治疗。

1 抑制肾移植后排斥反应

20 世纪 80 年代初日本学者研究发现, MZR 应用于肾移植患者可有效提高移植肾存活率,且不良反应较少,治疗效果明显,故日本政府于 1984 年批准 MZR 可应用于肾移植后的抗排斥反应。1999 年 MZR 在我国批准应用,陈劲松等^[3]研究发现,与麦考酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)相比, MZR 有助于减少肺部感染、胃肠道反应,而急性排斥反应发生率、外周血白细胞下降、高尿酸血症、肝功能异常

方面差异无统计学意义;应用 MZR 患者仍有 1.7% 发生排斥反应,1 年肾存活率为 97.4%,而 MMF 为 100%。韩澍等^[4]则认为,应用 MZR 可减少肝功能损害、骨髓抑制、肺部感染,部分患者出现尿酸、血肌酐升高,但与 MMF 比较差异无统计学意义。

2 LN

日本学者认为,对于肾脏病理表现为弥漫性增殖的 LN 患者, MZR 的治疗效果更佳。Tanaka 等^[5]将 9 例表现为弥漫性增殖的 LN 患者分为两组,其中 5 例患者给予包括 MZR [10 mg/(kg·次),每周 2 次]在内的免疫抑制治疗,其余 4 例患者接受不包括 MZR 在内的免疫抑制治疗作为对照组,结果显示接受 MZR 治疗的患者慢性指数、肾小球间质巨噬细胞浸润较对照组减少。而日本儿童肾脏病学组进行的一项多中心、随机对照研究却发现, MZR 常规用法 [4 ~ 5 mg/(kg·d)]应用于青少年系统性红斑狼疮并无显著疗效^[6]。该研究中, 57 例患儿均为新发青少年系统性红斑狼疮, 28 例患儿给予激素和 MZR 治疗,另 29 例仅给予激素治疗,经过 1 年的随访,两组患儿在尿蛋白、肾功能方面无明显差异。但研究者认为这与 MZR 用量不足有关。Tanaka 等^[7]也证实了这一点,给予 10 例平均年龄为 15 岁的 LN 患者应用 MZR 冲击治疗 [6 ~ 10 mg/(kg·次),每周一、三各用一次],与之前每日应用 MZR 相比,尿蛋白、血肌酐、dsDNA 抗体明显下降。

3 IgA 肾病

IgA 肾病是一种慢性进展性疾病,如不及时诊治,可导致终末肾功能衰竭^[8]。在亚洲,约有 25% IgA 肾病患者会进展到终末肾阶段,病情的进展与蛋白尿、高血压等因素密切相关^[9]。目前 IgA 肾病尚无统一治疗方法,张希燃等^[10]观察 88 例 14 岁以上确诊为大量蛋白尿的 IgA 肾病患者,给予泼尼松 [1 mg/(kg·d), 4~8 周] 治疗,总有效率 70.5%,而复发率为 64.5%,需延长激素应用时间,加用雷公藤 (40~60 mg/d) 或来氟米特 (20 mg/d) 以降低复发率。多次复发及长期应用激素给患者造成巨大伤害和经济负担,且单纯应用激素治疗 IgA 肾病并不能减少肾小球硬化的风险,Yoshikawa 等^[11]应用 MZR、泼尼松、双密达莫、华法令联合治疗 IgA 肾病 2 年后,尿蛋白显著减少,并且不会增加肾小球性硬化的风险。对于激素耐药型 IgA 肾病 MZR 也可以达到减少尿蛋白的目的,而重复肾活检提示活化的巨噬细胞减少、球性破坏缓解^[12]。另外,Kawasaki 等^[13]应用泼尼松联合 MZR 治疗 IgA 肾病,观察 5~12 年,患者均未出现肾功能不全的现象。

4 NS

NS 存在肾功能衰竭的潜在危险,应用激素后疗效显著,但部分患者存在激素依赖、频发复发等情况。临床试验证实,免疫抑制剂能使激素依赖性 NS 取得较满意的临床缓解率,大大减少患儿的复发次数,但容易产生一系列不良反应^[14]。一项针对 10 例激素依赖性 NS 患儿的研究显示,给予 MZR 5 mg/(kg·d) 治疗,经过 22 个月观察,1 例无效,另外 9 例患儿减少了激素的平均用量和复发频次^[15]。既往应用环孢素 A (cyclosporine A, CSA) 联合激素治疗激素依赖性 NS 患儿疗效肯定,但 CSA 的肾毒性作用限制了其应用。Kawasaki 等^[16]观察 1 例 9 岁激素依赖性 NS 患儿,肾活检提示肾脏受损而停用 CSA,给予 MZR [10 mg/(kg·次), 每周 2 次,每次不超过 500 mg] 后 NS 完全缓解,甚至停用激素后 6 个月内尿蛋白无复发。研究发现,对于 CSA 依赖或耐药性 NS 患儿,MZR 联合他克莫司、激素治疗,病情可完全缓解^[17]。

5 HSP

Kawasaki 等^[18]给予 10 例 HSP 患儿甲泼尼龙、尿激酶冲击联合 MZR 治疗 3 个月,尿蛋白显著下降,8 例达正常范围,而重复肾活检显示急性指数、肾小管间质损伤均较前好转。Kawakami 等^[19]应用 MZR 治疗 1 例皮疹较重且激素耐药性 HSP 成年患者,皮疹可缓解。可见,MZR 对 HSP 患者的皮疹及

肾损害均有一定的治疗作用。

6 其他

CSA 是较常用的免疫抑制剂,但其肾脏毒性作用限制了其长期应用,主要表现在肾小管空泡变性、肾小管坏死、间质纤维化及入球小动脉病变等。一项动物研究表明,MZR 可有效减少长期使用 CSA 引起的巨细胞堆积,并且延缓肾间质纤维化进程^[20]。

腹膜纤维化是长期腹膜透析的严重并发症。动物研究发现,MZR 可延缓腹膜纤维化进程^[21]。提示长期腹膜透析患者加用 MZR 治疗,可能减少腹膜纤维化的发生。

综上所述,MZR 可以有效控制肾移植的肺部感染,提高移植肾的存活率;降低 LN、IgA 肾病、NS、HSP 患者的尿蛋白,减少复发,延缓肾功能衰竭;并可以减轻 CSA 的肾损害,有效延缓腹膜纤维化进程。但由于循证依据不足,仍需多中心大样本的研究,尤其对不同肾脏病理改变的应用对照。

参 考 文 献

- [1] Syokota S. Mizoribine: mode of action and effects in clinical use. *Pediatr Int*, 2002, 44(2): 196-198.
- [2] Takahashi S, Wakui H, Gustafsson JA, et al. Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 274(1): 87-92.
- [3] 陈幼松, 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): 54-60.
- [4] 韩澍, 郑鹤洋, 王立明, 等. 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. *中华器官移植杂志*, 2011, 32(4): 209-212.
- [5] Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, et al. Mizoribine attenuates renal injury and macrophage infiltration in patients with severe lupus nephritis. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(9): 1049-1054.
- [6] Tanaka Y, Yoshikawa N, Hattori S, et al. Combination therapy with steroids and mizoribine in juvenile SLE: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(5): 877-882.
- [7] Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, et al. Mizoribine treatment of young patients with severe lupus nephritis: a clinicopathologic study by the tohoku pediatric study group. *Nephron Clin Pract*, 2008, 110(2): 73-79.
- [8] 杜悦, 赵成广, 吴玉斌. 儿童 IgA 肾病临床与病理关系的探讨. *中国小儿急救医学*, 2006, 13(1): 31-33.
- [9] Brabcovall I, Tesar V, Honsova E, et al. Association of advanced vasculopathy and transforming growth factor-beta1 gene expression with immunoglobulin A nephropathy progression. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 573-579.
- [10] 张希燃, 王庆文, 陈惠萍, 等. 大量蛋白尿型 IgA 肾病激素疗效及临床病理分析. *医学研究生学报*, 2011, 24(5): 520-525.
- [11] Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, et al. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: a pilot study. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(5): 757-763.
- [12] Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, et al. Use of mizoribine as a rescue drug for steroid-resistant pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(4): 645-650.
- [13] Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, et al. Efficacy of prednisolone and mizoribine therapy for diffuse IgA nephropathy. *Am J Nephrol*, 2004, 24(1): 147-153.

儿童难治性特发性血小板减少性紫癜的诊疗进展

徐云云(综述) 金润铭(审核)

【摘要】 特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)又称为免疫性血小板减少症,是临床最常见的获得性出血性疾病。以血小板减少、血清中出现抗血小板抗体、骨髓巨核细胞数增加或正常伴成熟障碍为特征。约 70% 患者在诊断后的 6 个月内痊愈,但仍有部分患者转为持续性、慢性甚至难治性 ITP。ITP 的发病机制仍不完全清楚,目前认为主要有遗传易感性、血小板破坏过多及生成不足。因此,新的免疫抑制剂及促血小板生成剂不断被应用于临床中。该文对近年来在难治性 ITP 的诊断标准、严重度分级和治疗等方面取得的进展作一综述。

【关键词】 难治性特发性血小板减少性紫癜;诊断;治疗;儿童

Diagnosis and treatment in children with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura XU Yun-yun, JIN Run-ming. Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

【Abstract】 Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), also called immune thrombocytopenia more frequently by the international, is the most common acquired hemorrhagic disease characterized by thrombocytopenia, presence of anti-platelet antibody in the plasma, with increased or normal megakaryocytes with abnormal maturation. About 70% of ITP patients recover spontaneously within 6 months, while a small proportion of patients will transform to persistent, chronic or refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. New immunosuppressive agents and thrombopoietin for the treatment of children with refractory ITP have been developed. Dramatic progresses in the diagnosis, severity assessment and treatment of refractory ITP have been made recently, which is comprehensively illustrated in this review.

【Key words】 Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura; Diagnosis; Treatment; Children

特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)是获得性、免疫介导的血小板减少性疾病,儿童 ITP 70% 以上属于急性、自限性、感染相关性的。近 30 年的研究表明对于 ITP 的干预倾向于少治疗、少脾切除的趋势。但是,仍有一部分病程大于 6 个月的患儿对常规治疗无效,发展成难治性 ITP^[1]。因此,新的免疫抑制剂及血小板生成药的

临床价值就凸显出来。

1 难治性 ITP 的诊断标准

国际血液学组织的诊断标准^[2]: (1) 脾切除无效或有效后复发; (2) 存在严重的 ITP 或需要治疗(包括但不局限于低剂量的皮质激素)的严重出血,仅需单独应用常规或附加治疗的患者不是难治性的; (3) 除外其他引起血小板减少的疾病。

国内采用的标准^[3]: 病程 > 6 个月, 正规皮质激素治疗无效及达那唑、其他常用免疫抑制剂或脾切除无效, 血小板计数 < 30 × 10⁹/L。除外继发性免疫性

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2012.03.012

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科

[14] 康郁林,朱光华,何威逊. 免疫抑制剂在儿童原发性激素依赖型肾病综合征中的应用进展. 国际儿科学杂志, 2009, 36(4):401-404.

[15] Fujinaga S, Hirono D, Nishizaki N, et al. Single daily high-dose mizoribine therapy for children with steroid-dependent nephrotic syndrome prior to cyclosporine administration. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(3):479-483.

[16] Kawasaki Y, Suzuki J, Takahashi A, et al. Mizoribine oral pulse therapy for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(1):96-98.

[17] Aizawa-Yashiro T, Tsuruga K, Watanabe S, et al. Novel multidrug therapy for children with cyclosporine-resistant or intolerant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(8):1255-1261.

[18] Kawasaki Y, Suyama K, Hashimoto K, et al. Methylprednisolone pulse plus mizoribine in children with Henoch-Schoenlein purpura

nephritis. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(4):529-535.

[19] Kawakami T, Shirai S, Kimura K, et al. Successful use of mizoribine to treat recurrent corticosteroid-resistant palpable purpura in a patient with henoch-schonlein purpura nephritis. *Arch Dermatol*, 2010, 146(2):212-213.

[20] Hara S, Umino D, Someya T, et al. Protective effects of mizoribine on cyclosporine A nephropathy in rats. *Pediatr Res*, 2009, 66(5):524-527.

[21] Takahashi S, Taniguchi Y, Nakashima A, et al. Mizoribine suppresses the progression of experimental peritoneal fibrosis in a rat model. *Nephron Exp Nephrol*, 2009, 112(2):e59-69.

(收稿日期:2011-10-09)

(本文编辑:林强)