

咪唑立宾在肾脏疾病治疗中的作用及机制探讨*

秦福芳 综述,邵凤民 审校

咪唑立宾(mizoribine, MZR)是1971年从霉菌E₂upenicillum brefeldianum的培养液中分离而得的一种咪唑类核苷,是一种新型免疫抑制剂,能特异性地抑制快速增长的淋巴细胞,如T细胞、B细胞的分裂和增殖,从而产生免疫抑制作用。1984年日本政府批准其作为一种免疫抑制剂用于治疗肾移植的排斥反应,之后,也被用于类风湿关节炎和激素抵抗的肾病综合征。近年来,在治疗狼疮性肾炎、多种硬化性疾病方面也有较多应用。本文将对咪唑立宾在肾脏疾病治疗中的作用进行综述。

〔关键词〕 肾脏疾病;咪唑立宾

中图分类号:R692 文献标识码:A 文章编号:1672-3457(2007)04-283-03

1 咪唑立宾的作用机制

MZR对核酸代谢中的嘌呤合成具有抑制作用^[1]。含有嘌呤结构的核苷酸之一鸟苷酸(guanine monophosphate, GMP)的合成有2条途径即从头合成途径和补救合成途径。从头合成途径由4步构成即由5-磷酸核糖和ATP合成磷酸核糖焦磷酸(phosphoribosyl pyrophosphate, PRPP),由PRPP合成中间体肌苷酸(inosine monophosphate, IMP),IMP在IMP脱氢酶的作用下,形成黄苷酸(xanthosine monophosphate, XMP),然后在GMP合成酶的作用下合成GMP。而在补救合成途径中,细胞可直接利用核酸分解释放的鸟嘌呤和糖合成GMP,最后合成核酸,参与细胞的增殖过程。

MZR进入机体内由于细胞内、外的浓度差向细胞内移动。进入细胞后在腺苷激酶的作用下磷酸化形成活性物质MZ-5'-单磷酸化物(MZ-5-P),它可以竞争性地抑制IMP脱氢酶和GMP合成酶,使细胞内的GMP合成减少,从而抑制细胞的增殖^[2]。由于增殖旺盛的淋巴细胞的GMP合成主要依赖于从头合成途径几乎不经过补救合成途径,中性粒细胞的GMP合成却可同时通过2种途径进行,所以MZR对淋巴细胞的增殖有特异性抑制作用^[2]。

2 药物代谢动力学及药物不良反应

药物代谢动力学:大鼠口服MZR后,药物吸收迅速,1.5 h后血药浓度达峰值,1 h后在胃、小肠、肝、肾、脾和胸腺中浓度高。24 h内85%的药物以原形通过尿液排泄,9.7%通过粪便排出,不足1%的药物通过胆汁排泄^[3]。

动物实验表明咪唑立宾不良反应主要有:(1)摄食量减少,体重降低,撤药后该现象会逐渐消失。动物实验结果也表明:给予anti-thy1肾炎大鼠咪唑立宾6 d后[20 mg/(kg·d)],体重

明显减轻,但停药后7 d基本恢复正常,与未用药肾炎大鼠比较体重无显著差异。(2)对消化系统、骨髓、淋巴结、生殖器官有轻微作用,如腹泻、血便、红细胞减少、红细胞压积值降低、淋巴结细胞崩解、输精管萎缩等,但停药后有恢复倾向。肝脏和其他器官未发现明显的组织病理学改变。(3)治疗剂量下有致畸和致染色体突变性,所以妊娠期和哺乳期妇女禁用^[3]。

3 在肾脏疾病治疗中的作用

3.1 动物实验 Yuichi Y等^[4]研究结果表明咪唑立宾可以**减少非胰岛素依赖性糖尿病大鼠肾组织炎细胞浸润,减轻肾组织损伤**。由于活化的单核巨噬细胞可以产生各种细胞因子和生长因子^[5],前者如白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8),后者如血小板源性生长因子(PDGF)等。PDGF在人类系膜增殖性肾小球疾病及anti-thy1肾炎系膜细胞增殖中发挥中枢性作用^[6]。这提示咪唑立宾发挥抗炎作用的同时抑制系膜细胞的增殖,这一机制为咪唑立宾用于临床治疗系膜增殖性肾小球肾炎提供理论基础。目前尚缺乏动物实验进一步研究及临床研究资料支持。Shimizu M等^[7]研究表明咪唑立宾可降低ddY小鼠IgA肾病早期阶段的尿蛋白。

3.2 在肾外科疾病治疗中的应用

3.2.1 Amemiya H等^[8]研究了27例肾移植患者的治疗情况,其中9例患者采用硫唑嘌呤、泼尼松龙合用抗淋巴细胞免疫球蛋白(ALG);7例患者采用CsA、泼尼松龙合用ALG;11例患者采用环孢素(Cyclosporin A, CsA)、MZR合用ALG。结果表明3种方案移植后6个月移植肾存活率分别为44.4%、85.7%和90.0%;12个月移植肾存活率分别为44.4%、57.1%和90.0%。提示MZR和CSA合用在抑制肾移植的排斥方面具有协同作用无任何不良反应^[9]且其治疗效果优于传统的治疗方案。

3.2.2 1988年1月—1989年4月将施行肾移植的116例患者随机分为MZR组和硫唑嘌呤组,接受了不同的三联免疫治疗方案,2组均与CSA及甲泼尼龙合用。MZR组患者1、5和9年患者存活率分别为98%、93%和88%;硫唑嘌呤组为97%、95%和83%;MZR组1、5和9年的移植肾存活率分别为90%、73%和58%;硫唑嘌呤组为93%、73%和52%。2组的急性排斥发生率均为56.9%。硫唑嘌呤组有17例患者因出现不良反应而被迫停药硫唑嘌呤改服MZR,其中11例患者为骨髓抑制,5例患者为肝功能障碍,其不良反应的发生率为27.6%,而MZR组无1例因不良反应而停药^[10]。提示咪唑立宾疗效与硫唑嘌呤相似,不

* 国家自然科学基金重点项目 30630033

作者单位:河南省人民医院肾内科,郑州市 450003

作者简介:秦福芳(1974年—),女,医学硕士,研究方向:慢性肾功能衰竭。

通讯作者:邵凤民,男,主任医师,硕士研究生导师,中华医学会风湿病分会全国委员、河南省风湿病学会主任委员、河南省肾脏病学会副主任委员、河南省内科学会副主任委员、河南省生物工程学会血液净化分会委员、河南省卫生厅血液净化质量控制委员会副主任委员。目前承担国家973项目一项、河南省重点攻关项目六项、河南省自然科学基金项目两项、河南省卫生厅创新人才工程项目两项。

不良反应较硫唑嘌呤小,优于硫唑嘌呤。

3.2.3 韩林等^[11]观察了咪唑立宾在肾移植术后抑制排斥反应的效果及不良反应。56 例肾移植受者术后服用 MZR 作为观察组,56 例肾移植受者术后服用霉酚酸酯(MMF)作为对照组,两组同时合用 CsA 和强的松,组成三联免疫抑制方案,术后随访观察 12 个月。结果咪唑立宾组肾移植术后 6 个月急性排斥发生率 20%,1 年内人/肾存活率 93%,发生肝不良反应 2 例(3.57%),肾不良反应 1 例(1.78%),消化道症状 11 例(20%),骨髓抑制 5 例(8.92%)。对照组排斥发生率 24%,人/肾存活率 91%。提示咪唑立宾近期疗效稳定,确切可靠,且不良反应小。

以上临床资料探讨了咪唑立宾在肾外科抑制肾移植排斥反应方面的作用。由于其不良反应小,疗效可靠,可取代 CsA 和硫唑嘌呤,具有重大临床应用价值。

3.3 在肾内科疾病治疗中的应用

3.3.1 狼疮性肾炎 一项为期 24 周的随机、单盲、安慰剂对照试验结果表明,MZR 治疗狼疮性肾炎的总好转率为 26.1%,显著高于安慰剂组(4.3%)。MZR 组的肌酐清除率显著提高,其他如尿蛋白、BUN、血清总蛋白水平均有改善的趋势。MZR 组和安慰剂组的不良反应发生率分别为 16.0%和 16.7%($P > 0.05$)。MZR 组的 23 例患者中,有 4 例出现不良反应,分别为皮疹、白细胞减少症、感染和胃肠道紊乱,但并不严重,不需要进行特殊治疗^[12]。提示咪唑立宾可用于治疗狼疮肾炎。

长疗程咪唑立宾治疗增殖性狼疮性肾炎^[13]:10 例肾活检诊断为增殖性狼疮性肾炎的患者,女性,平均年龄为(43±3.3)岁,经血浆置换和(或)甲强龙冲击治疗后尿蛋白仍 ≥ 0.5 g。治疗方案:咪唑立宾(140±10)mg/d,分 2~3 次给药,加强的松治疗。维持治疗时间为(89.7±5.5)个月。结果表明:尿蛋白显著下降;5 例患者狼疮性肾炎复发,未复发者开始咪唑立宾治疗早于复发者;血肌酐在治疗和随访期间无变化。这些结果说明应用咪唑立宾和小剂量激素维持治疗可消除尿蛋白;早期应用可预防严重增殖性狼疮性肾炎复发;无严重不良反应。另一项小样本、非对照初步研究也证明咪唑立宾长期间歇脉冲疗法可用于治疗复发高危的狼疮性肾炎^[14]。目前咪唑立宾治疗狼疮肾炎的确切机制尚不清楚,其可能机制是:(1)抑制 T、B 淋巴细胞增殖,减少抗自身免疫性抗体产生;(2)减少炎细胞浸润,从而抑制由炎细胞产生的 PDGF 引起系膜细胞异常增殖,并抑制由炎细胞产生的细胞因子引起的肾脏损伤。后者作用机制仅限于理论推测,尚缺乏咪唑立宾在狼疮性肾炎动物模型中的研究及临床研究资料的支持。

3.3.2 肾病综合征 一项为期 24 周的随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示,MZR 治疗肾病综合征其总好转率为 33.8%,显著高于安慰剂组(14.1%)。实验室检查结果表明,MZR 组的尿蛋白水平平均降低 25.2%,优于安慰剂组(10.0%)。MZR 组和安慰剂组的不良反应发生率分别为 13.6%和 11.9%^[12]。

3.3.3 IgA 肾病 MZR 用于 IgA 肾病起源于 1997 年 Shimizu M 等^[7]对 ddY 小鼠早期阶段 IgA 肾病的研究。之后,Kazunari 等对 6 名中度 IgA 肾病的儿童进行咪唑立宾疗效观察证实咪唑立宾可明显减少 IgA 肾病儿童尿蛋白^[15]。

日本学者^[16]对 10 例中度 IgA 肾病的儿童(平均年龄 13.5 岁)进行口服序贯治疗,平均治疗期 20.5 个月,以尿蛋白/尿肌酐比值(UP/UC)作为尿蛋白水平的评价指标,以隐血值(OB

值)作为血尿水平的评价指标,同时在治疗前后进行肾穿刺活检以观察组织学的变化。结果表明应用 MZR 治疗后患者的 UP/UC 比值和 OB 值均显著性降低($P < 0.05$);肾小球系膜增生性病变更有所改善,提示 MZR 可作为 IgA 肾病的选择性治疗药物。

日本福岛县立医科大学对 1984—1993 年诊断为弥漫性 IgA 肾病的 61 名儿童进行观察^[17]。将其随机分为 A、B、C 三组。A 组给予三联疗法,即强的松龙,华法林,双嘧达莫;B 组给予三联疗法加甲基强的松龙,C 组给予三联疗法加咪唑立宾。结果只有 C 组蛋白尿显著减少,说明咪唑立宾组比其他两组更有效。咪唑立宾治疗 IgA 肾病的机制可能与其免疫抑制机制及抗炎作用有关。但具体的确切机制有待于进一步研究。

总之,咪唑立宾作为一种新型免疫抑制剂已应用于临床,并且取得了可靠的疗效。在肾外科肾移植排斥反应方面由于其副作用小,疗效确切,优于 CSA 和硫唑嘌呤。对狼疮肾炎、肾病综合征及 IgA 肾病疗效肯定。目前其确切机制尚不清楚,可能与其免疫抑制机制及其抗炎作用有关。很多肾脏疾病如狼疮肾炎、IgA 肾病等伴有不同程度的炎细胞浸润,由于活化的炎细胞及系膜细胞可产生多种细胞因子和生长因子^[5],前者如 IL-6、IL-8,后者如 PDGF 等。这些细胞因子和生长因子在疾病发生发展过程中发挥重要作用。PDGF 在人类系膜增殖性肾小球疾病及 anti-thy1 肾炎系膜细胞增殖中发挥中枢性作用^[6-7]。这提示咪唑立宾发挥抗炎作用的同时抑制系膜细胞的增殖,这一可能机制为咪唑立宾用于临床治疗肾脏疾病提供理论基础,其确切机制有待于进一步探讨。

4 参考文献

- [1] Kusmi T, Tsuda M, Katsumura T, et al. Dual inhibitory effect of mizoribine[J]. Cell Biochem Funct,1989,7 (3):201-204.
- [2] Syokota S. Mizoribine: mode of action and effects in clinical use [J]. Pediatr Int,2002,44(2):196-198.
- [3] Murase J, Mizuno K, Kawai K, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of bredinin in rats [J]. Pharmacometrics,1978,15(6):829-835.
- [4] Kikuchi Y, Imakiire T, Yamada M, et al. Mizoribine reduces renal injury and macrophage infiltration in non-insulin-dependent diabetic rats [J]. Nephrol Dial Transplant,2005,20 (8):1573-1581.
- [5] Bernd R, Sterzel, Eckhard, et al. Cytokines and mesangial cells [J]. Kidney Int, 1993,43(1):26-31.
- [6] van Roeyen C R, Eitner F, Martinkus S, et al. Y-Box Protein 1 mediates PDGF-Beffects in mesangioproliferative glomerular disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2005,16(10):2985-2996.
- [7] Shimizu M, Shou I, Tsuqe T, et al. Effect of mizoribine on glomerulonephritis of early-stage IgA nephropathy in ddY mice [J]. Nephron ,1998,79(1):67-72.
- [8] Amemiya H, Suzuki S, Watanabe H, et al. Synergistically enhanced immunosuppressive effect by combined use of cyclosporine and mizoribine[J]. Transplant Proc,1989,21 (3) : 956-958.
- [9] Amemiya H, Suzuki S, Niiya S, et al. Synergistic effect of cyclosporine and mizoribine on survival of dog renal allografts [J]. Transplantation, 1988,46(5):768-771.
- [10] Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, et al. Long-term results

in mizoribine treated renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of Mizoribine and azathioprine under cyclosporine-based immunosuppression [J]. *Transplant Proc*, 1999, 31(7):2877-2879.

- [11] 韩林, 李金陵. 咪唑立宾防治肾移植排斥疗效观察[J]. *医药论坛杂志*, 2005, 26(1):10-11.
- [12] Ishikawa H. Mizoribine and mycophenolate mofetil [J]. *Curr Med Chemistry*, 1999, 6 (7):575-597.
- [13] Yunmra W, Suqanuma S, Uchida K, et al. Effects of long-term treatment with mizoribine in patients with proliferative lupus nephritis [J]. *Clin Nephrol*, 2005, 64(1):28-34.
- [14] Tanaka H, Tsuqawa K, Suzuki K, et al. Long-term mizoribine intermittent pulse therapy for young patients with flare of lupus nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(7):962-966.

- [15] Kaneko K, Nagaoka R, Ohtomo Y, et al. Mizoribine for childhood IgA nephropathy [J]. *Nephron*, 1999, 83(4):376-377.
- [16] Nagaoka R, Kaneko K, Yamashiro Y, et al. Mizoribine treatment for childhood IgA nephropathy [J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(2):217-223.
- [17] Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki J, et al. Efficacy of multdrug combined with mizoribine in children with diffuse IgA Nephropathy in comparison with multdrug therapy without mizoribine and with methylprednisolon pulse therapy [J]. *Am J Nephrol*, 2004, 24(6):576-581.

收稿日期:2007-01-20

(本文编辑:段瑜)

血液透析患者的炎症反应

姚少峰 综述, 周健美 审校

〔摘要〕 血液透析普遍存在炎症反应, 对患者的预后和生活质量有着十分重要的影响, 本文主要阐述炎症反应对血液透析患者营养状况及心血管疾病的影响, 并探讨针对炎症反应的一些治疗。

〔关键词〕 血液透析; 炎症; C-反应蛋白; 细胞因子; 血清淀粉蛋白 A

中图分类号: R457 文献标识码: A 文章编号: 1672-3457(2007)04-285-03

尽管血液透析技术在近 20 年来有了迅速的发展, 但是终末期肾病患者仍比正常人群病死率明显升高, 而心血管疾病是其最常见的死因。营养不良相关指标如低白蛋白 (albumin, ALB)、前白蛋白 (prealbumin, PA) 和肌酐比高胆固醇对于心血管疾病更有预测意义^[1], 因此, 以往错误的认为由于透析不够充分导致的厌食引起的营养不良, 是导致透析患者死亡率升高的主要原因, 但是低 ALB 在普通的蛋白质-能量性营养不良 (protein energy malnutrition, PEM) 是不常见的^[2], 通常有其他的因素影响, 例如炎症反应可以使白蛋白的水平明显下降。

1 炎症反应与营养不良

白蛋白及其他营养学指标, 如 PA 和转铁蛋白 (transferrin, TF) 是负性急性时相蛋白, 炎症反应时, 这些蛋白的合成减少; 这些蛋白的血清水平的改变不随营养状况变化, 在透析患者中白蛋白与正性急性时相蛋白呈现负相关。炎症反应时正性急性反应蛋白, 如 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血清淀粉蛋白 A 纤维蛋白原、铁蛋白在特殊细胞因子如 IL-6、TNF- α 作用下, 体内合成增加, 同时血浆水平升高^[3]。在终末期肾病 (end stage of renal disease, ESRD) 患者中, 所有这些的炎症因素是血清白蛋白水平很强的影响因素。

另一些用于诊断营养不良的指标被发现与炎症指标呈现相似的变化, 主观综合性营养评估 (subjective global nutritional assessment, SGA) 是一项可重复的、有效的评价患者营养状况

的指标, Stenvinkel P^[4] 认为通过 SGA 诊断为营养不良的 ESRD 前期的患者, 也有炎症指标表现。CRP 与纤维蛋白原水平在 SGA ≥ 2 分时明显升高, 同时在这些研究中, 血管病变的发病率也升高, 表现为粥样斑块的发生和内膜中层区域的钙化增加。Zimmerman J^[5] 和 Yeun J Y^[1] 都发现在高 CRP 或血清淀粉蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 血清水平的透析患者的病死率和心血管发病率都明显增高。在 Yeun J Y^[1] 的线性回归模型中, 排除 ALB 的影响, CRP 是透析患者死亡的危险的预测因子。这些发现与非肾病患者 CRP 水平与心血管疾病发病率之间联系的研究结果相似。除了对血浆白蛋白的影响, 炎症反应对肌肉尤其是骨骼肌组织的变化也有间接的影响^[6]。TNF- α 可以使蛋白分解代谢增加, 还可以使 MyoD (MyoD 是一种转录因子, 可能是肌肉消耗的重要影响因素) 表达减少, 增加肌肉组织消耗^[7]。一些纵向调查研究证实, 当 CRP 血清水平升高时, 透析患者血清肌酐水平下降; IL-6 也有相似的影响。

炎症指标和血清白蛋白水平的联系在腹膜透析患者也存在, 对于腹膜透析患者, 经腹膜丢失的白蛋白也是血清白蛋白水平下降的重要因素, 这些白蛋白的丢失不是受到炎症反应的影响, 然而有些患者经腹膜丢失大量蛋白也伴有炎症表现, 和血液透析一样, 炎症指标对腹膜透析患者的病死率有一定的预测作用^[8]。

在炎症合并营养不良, 或虽摄入足够的能量和蛋白质, 然而依据相关标准评估为营养不良的透析患者中, 区别单纯的 PEM 很困难。评估这些患者炎症反应表现和实际营养摄入对于评估营养不良是很重要的部分, 包括低蛋白血症。作为于炎症表现评估的一部分, 最为便捷的办法就是检测 CRP 水平。

标准蛋白分解率 (normalized protein catabolic rate, nPCR)

作者单位: 皖南医学院弋矶山医院血液净化中心, 安徽省芜湖市 241000

作者简介: 姚少峰 (1980—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 血液净化。