

# 肾移植术后应用咪唑立宾和吗替麦考酚酯的有效性和安全性 Meta 分析

李纳<sup>1,2</sup>, 汤妹<sup>1,2</sup>, 朱振峰<sup>1,2</sup>, 鲁憬莉<sup>1,2</sup>, 张晓坚<sup>1,2</sup> (1. 郑州大学第一附属医院药学部; 2. 河南省精准临床药学重点实验室, 河南 郑州 450052)

**[摘要]** 目的: 评价肾移植术后应用咪唑立宾(MZR)和吗替麦考酚酯(MMF)的有效性和安全性。方法: 计算机检索 PubMed、OVID、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普及万方数据库, 纳入肾移植术后应用 MZR 与 MMF 的随机对照试验(RCT), 检索时间范围为建库至 2017 年 6 月。由 2 位评价者按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评价纳入研究的质量后, 采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 12 项 RCT 研究。Meta 分析结果显示: MZR 组与 MMF 组肾移植受者术后急性排斥反应发生率、受者存活率、移植肾存活率的比较, 差异无统计学意义( $RR=1.21, 95\%CI 0.88\sim 1.65, P=0.25$ ;  $RR=1.00, 95\%CI 0.96\sim 1.04, P=0.97$ ;  $RR=1.00, 95\%CI 0.96\sim 1.04, P=0.99$ )。2 组间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $RR=0.82, 95\%CI 0.61\sim 1.10, P=0.18$ ), 进一步亚组分析结果显示 MZR 较少引起胃肠道反应和肺部感染( $RR=0.36, 95\%CI 0.19\sim 0.71, P=0.003$ ;  $RR=0.49, 95\%CI 0.29\sim 0.84, P=0.009$ ), 但更易导致高尿酸血症的发生( $RR=2.17, 95\%CI 1.69\sim 2.78, P<0.05$ )。骨髓抑制、肝功能异常和巨细胞病毒感染发生率 2 组无显著差异( $RR=0.59, 95\%CI 0.30\sim 1.19, P=0.14$ ;  $RR=1.42, 95\%CI 0.79\sim 2.54, P=0.24$ ;  $RR=0.58, 95\%CI 0.3\sim 1.12, P=0.1$ )。结论: 肾移植术后应用 MZR 预防排斥反应的疗效与 MMF 无显著差异, 且较少引起胃肠道反应和肺部感染, 但更易导致高尿酸血症的发生; 骨髓抑制、肝功能异常和巨细胞病毒感染发生率与 MMF 无显著差异。

**[关键词]** 咪唑立宾; 吗替麦考酚酯; 肾移植; Meta 分析

**[中图分类号]** R979 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2018)10-1102-08 **DOI:** 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2018.10.19

## Efficacy and safety of mizoribine and mycophenolate mofetil after renal transplantation: a Meta-analysis

LI Na<sup>1,2</sup>, TANG Shu<sup>1,2</sup>, ZHU Zhen-feng<sup>1,2</sup>, LU Jing-li<sup>1,2</sup>, ZHANG Xiao-jian<sup>1,2</sup> (1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; 2. Henan Key Laboratory of Precision Clinical Pharmacy, Henan Zhengzhou 450052, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of mizoribine and mycophenolate mofetil after renal transplantation. **METHODS** Databases including PubMed, OVID, EMbase, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WanFang were searched electronically for randomized controlled trials (RCTs) of mizoribine and mycophenolate mofetil after renal transplantation from the inception to June 2017. Two reviewers selected literatures according to inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the quality of the included studies. The Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **RESULTS**

A total of 12 RCTs were enrolled. The results of Meta-analysis showed that there was no significant difference between MZR group and MMF group in the incidence of acute rejection, recipient survival rate and graft survival rate ( $RR=1.21, 95\%CI 0.88\sim 1.65, P=0.25$ ;  $RR=1.00, 95\%CI 0.96\sim 1.04, P=0.97$ ;  $RR=1.00, 95\%CI 0.96\sim 1.04, P=0.99$ ). There was no significant difference in incidence of adverse reactions between two groups ( $RR=0.82, 95\%CI 0.61\sim 1.10, P=0.18$ ), further subgroup analysis showed that MZR induced fewer gastrointestinal reaction and pulmonary infection than MMF ( $RR=0.36, 95\%CI 0.19\sim 0.71, P=0.003$ ;  $RR=0.49, 95\%CI 0.29\sim 0.84, P=0.009$ ), but more hyperuricemia ( $RR=2.17, 95\%CI 1.69\sim 2.78, P<0.05$ ). Myelosuppression, hepatic dysfunction and cytomegalovirus infection rate showed no significant difference between two groups ( $RR=0.59, 95\%CI 0.30\sim 1.19, P=0.14$ ;  $RR=1.42, 95\%CI 0.79\sim 2.54, P=0.24$ ;  $RR=0.58, 95\%CI 0.3\sim 1.12, P=0.1$ ). **CONCLUSION** MZR and MMF have no difference when used to prevent acute rejection after renal transplantation. Moreover, MZR rarely results in less gastrointestinal reaction and pulmonary infection than MMF, but easier hyperuricemia. MZR and MMF show no significant difference in myelosuppression, hepatic dysfunction and cytomegalovirus infection rate.

**KEY WORDS:** mizoribine; mycophenolate mofetil; renal transplantation; Meta-analysis

**[基金项目]** 河南省医学科技攻关计划项目(编号:201602037) **[作者简介]** 李纳,女,硕士,主管药师,研究方向:临床药学及药理学,电话:0371-66295644, E-mail: linafun08@126.com **[通讯作者]** 朱振峰,男,博士,副研究员,研究方向:临床药学及(群体)药理学,电话:0371-66913047, E-mail: zhenfeng1997@sina.com

肾移植已成为治疗终末期肾衰受者的首选治疗,对于肾移植受者来说,联合使用不同类型、疗效确切的免疫抑制剂,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的有效方法。钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)联合抗增殖类药物及激素的三联免疫抑制方案,目前已普遍应用于预防和治疗肾移植术后的排斥反应。CNIs 包括环孢素(cyclosporine, CsA)和他克莫司(tacrolimus, FK506),CNI 的应用是肾移植成功的基石,但 CNI 能引起包括肾毒性在内的许多不良反应,这些不良反应限制了它们在器官移植临床的长期应用。联合使用抗增殖类药物可降低 CNI 用量,继而减少其肾损伤作用,并且不会增加排斥反应的发生率<sup>[1]</sup>。抗增殖类免疫抑制剂主要包括硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)和咪唑立宾(mizoribine, MZR)。AZA 由于严重的肝毒性和骨髓抑制毒性,现已很少用于肾移植术后受者。MMF 被推荐为抗增殖类药物的一线用药<sup>[2]</sup>,但是肾移植后应用 MMF 较易引起腹泻、腹痛等胃肠道反应,骨髓抑制,感染以及肝功能损害等不良反应。MZR 作为一种新型免疫抑制剂已应用于临床,其免疫抑制机制与 MMF 相似,通过竞争性抑制单磷酸次黄嘌呤核苷(IMP)脱氢酶与单磷酸鸟苷(GMP)合成酶,抑制 GMP 的从头合成,从而抑制 RNA 和 DNA 的合成,进一步抑制 T、B 淋巴细胞的增殖与活化,对细胞免疫和体液免疫均产生抑制作用<sup>[3]</sup>。

近年来,MZR 对比 MMF 应用于肾移植术后受者有效性和安全性的研究已有很多,但大多数研究的样本量和质量不尽相同,所得结论不一致。有的研究表明,大剂量 MZR 在肾移植术后抗排斥反应治疗方面的有效性与 MMF 相当,在肺部感染、骨髓抑制、胃肠道反应不良反应等方面优于 MMF<sup>[4-5]</sup>。但也有一些文献报道尽管 MZR 不良反应少,但其免疫抑制作用较 MMF 弱。MZR 临床应用的安全性和有效性尚需进一步观察和评价。本文采用 Meta 分析方法对国内外关于 MZR 和 MMF 比较的随机对照试验文献进行荟萃分析,从而在较大样本量的前提下评价肾移植受者应用 MZR 和 MMF 的有效性和安全性,以期为临床合理选择免疫抑制剂提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)在国内或国外公开发表的临床随机对照研究,不受发表语种限制;(2)比较肾移

植术后使用 MZR 和 MMF 抗排斥反应的有效性和安全性,联合其他免疫抑制剂治疗;(3)研究对象为首次接受肾移植的成人受者;(4)评价指标包括急性排斥反应发生率、受者和移植肾存活率以及不良反应发生率中的至少 1 项。

1.1.2 排除标准 (1)非随机对照研究;(2)接受多器官联合移植以及再次肾移植的受者;(3)结局指标不明确;(4)未公开发表、仅有摘要或数据不完整的研究或会议论文。

1.2 检索策略 以“renal transplantation”或“kidney transplantation”,“mizoribine”或“bredinin”或“MZR”,“mycophenolate mofetil”或“MMF”或“MPA”为英文检索词;以“肾移植”、“咪唑立宾”、“布累迪宁”、“吗替麦考酚酯”、“霉酚酸”为中文检索词,计算机检索 PubMed、OVID、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普及万方数据库,检索时间范围为建库至 2017 年 6 月。

1.3 文献筛选与资料提取 由 2 位评价者独立阅读文题和摘要,排除明显不符合纳入标准的研究后,进一步阅读全文,确定是否真正符合纳入标准,并提取资料,再由第 3 位评价者进行独立核对,存在疑问或意见不一致时由 3 位评价者讨论投票决定。用 Excel 软件设计需要提取的文献资料数据表,提取以下项目:(1)纳入研究的基本情况:标题、第一作者、发表时间、研究机构、文献来源;(2)人口学特征:受试者数量、性别、年龄;(3)试验组与对照组干预措施:给药剂量、途径、联合用药、移植肾类型、随访时间;(4)结局指标:有效性指标包括急性排斥反应发生率、受者存活率和移植肾存活率;安全性指标包括骨髓抑制、肝功能异常、胃肠道反应、肺部感染、巨细胞病毒感染和高尿酸血症的不良反应发生率。

1.4 文献质量评价 根据 Cochrane 系统评价手册推荐的随机对照试验质量评价标准进行方法学质量评价,包括:(1)随机分配方法;(2)是否实施分配隐藏;(3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者是否采用盲法;(4)结果数据是否完整;(5)是否存在选择性报告结果;(6)是否存在其他偏倚来源。针对每篇纳入文献,对上述 6 项作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)、“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。由 2 位评价者独立进行方法学质量评价,如有分歧听取第三方意见达成一致。

1.5 统计学方法 采用 Rev Man 5.3 统计软件进行数据整理和分析,分别计算各研究的相对危险度

(Risk ratio, RR) 及其 95% 可信区间 (CI)。P < 0.05 为差异有统计学意义。各研究间的异质性由 Q 检验和 I<sup>2</sup> 值评价, 若 P > 0.1, I<sup>2</sup> < 50% 提示不存在异质性, 采用固定效应模型 (fixed effect model) 进行分析; 若 P ≤ 0.1, I<sup>2</sup> ≥ 50% 提示存在异质性, 采用随机效应模型 (random effect model) 进行分析; 最后计算合并结果, 并进行敏感性分析。对潜在的发表偏倚采用漏斗图进行分析。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 共检索出 434 篇潜在相关的文献, 阅读标题和摘要后, 去除重复和明显不相关的文献 357 篇, 初步筛选出文献 77 篇, 进一步阅读全文后, 排除重复发表和不符合纳入标准的文献 65 篇, 最终纳入文献 12 篇<sup>[6-17]</sup>。文献筛选过程见图 1。

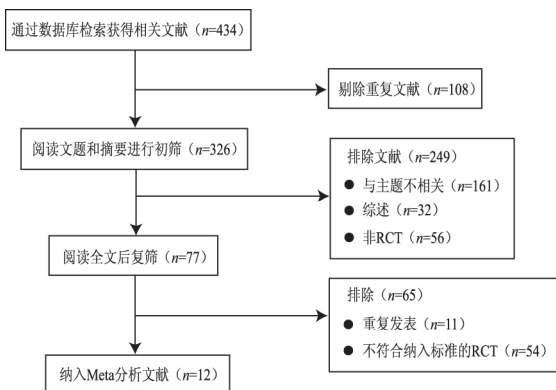


图 1 纳入文献筛选流程图

Fig 1 Flow process diagram of screening literatures

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的 12 篇文献包括试验组 (MZR) 566 例, 对照组 (MMF) 578 例, 各研究的试验组与对照组基线情况具有可比性。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价 根据“Cochrane 系统评价员手册”推荐的偏倚风险评估方法, 12 项研究结果数据完整, 未发现选择性报告研究结果及其他偏倚来源。其中有 3 项研究描述了随机数字表分配方法<sup>[8-9,14]</sup>, 另有 3 项研究的随机分配方法不正确<sup>[7,12-13]</sup>; 其他研究不清楚随机分配方法; 有 3 项研究的分配方案隐藏方法不完善<sup>[7,12-13]</sup>, 其余 9 项研究分配方案隐藏方法不清楚, 所有纳入的研究均未提及盲法。偏倚风险图和偏倚风险概述图, 见图 2 (图中“+”: 是; “?”: 不确定; “-”: 否)。

## 2.4 有效性

2.4.1 急性排斥反应发生率 有 11 项研究<sup>[6-7,9-17]</sup> 报道了肾移植术后受者急性排斥反应的发生率, 各研究间异质性不明显 (P = 0.35, I<sup>2</sup> = 10%), 采用固定效应模型分析, 详见图 3。Meta 分析结果显示, 2 组受者术后急性排斥反应发生率的比较, 差异无统

计学意义 (RR = 1.21, 95% CI 0.88 ~ 1.65, P = 0.25)。

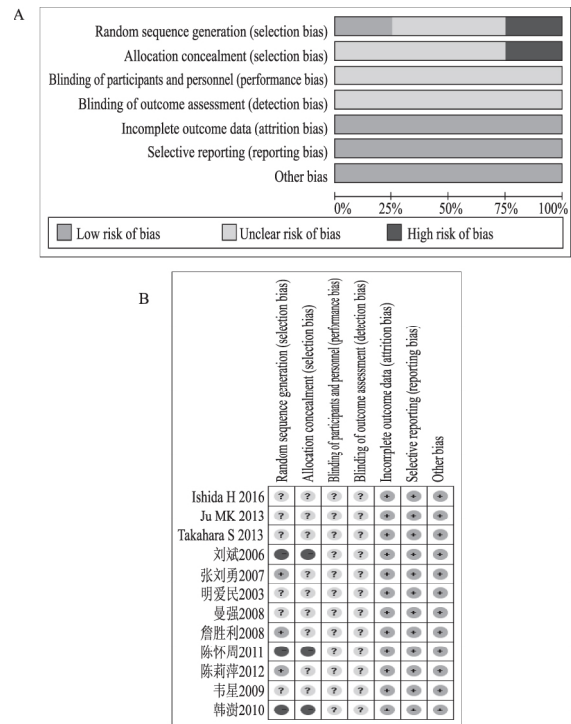


图 2 偏倚风险图(A)和偏倚风险概述图(B)

Fig 2 Risk of bias graph (A) and risk of bias summary graph (B)

2.4.2 受者存活率 8 项研究<sup>[6-7,10,12-14,16-17]</sup> 报道了肾移植术后受者存活率, 各研究间无统计学异质性 (P = 0.96, I<sup>2</sup> = 0%), 采用固定效应模型分析, 详见图 4。Meta 分析结果显示, 2 组受者存活率的比较, 差异无统计学意义 (RR = 1.00, 95% CI 0.96 ~ 1.04, P = 0.97)。

2.4.3 移植肾存活率 8 项研究<sup>[6-7,10,12-14,16-17]</sup> 报道了肾移植术后 2 组受者移植肾存活率, 各研究间无统计学异质性 (P = 0.90, I<sup>2</sup> = 0%), 采用固定效应模型分析, 详见图 5。Meta 分析结果显示, 2 组受者移植肾存活率的比较, 差异无统计学意义 (RR = 1.00, 95% CI 0.96 ~ 1.04, P = 0.99)。

2.5 安全性 纳入研究的安全性评价包括骨髓抑制、肝功能异常、胃肠道反应、肺部感染、巨细胞病毒感染和高尿酸血症的不良反应发生率。MZR 组不良反应发生总例数为 354 例, MMF 组不良反应发生总例数为 381 例, 但是 2 组间的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (RR = 0.82, 95% CI 0.61 ~ 1.10, P = 0.18), 且异质性显著 (P < 0.01, I<sup>2</sup> = 68%), 采用随机效应模型分析, 见图 6。进一步亚组分析结果, 有 10 项研究<sup>[6-11,13-14,16-17]</sup> 报道了骨髓抑制不良反应的发生, 两组间骨髓抑制发生率比较, 差异无统计学意义 (RR = 0.59, 95% CI 0.30 ~ 1.19, P = 0.14); 有 7 项研究<sup>[6-8,10,12-13,17]</sup> 报道了肝功能异

表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Characteristics of included studies

第一作者及发表年份	例数(男/女)		年龄/岁		给药剂量		合并用药	移植肾类型	随访时间
	MZR	MMF	MZR	MMF	MZR	MMF			
明爱民 2003[6]	20	20	NA	NA	100 mg·d <sup>-1</sup>	1.5 g·d <sup>-1</sup>	环孢素+泼尼松	尸肾	6 个月
刘斌 2006[7]	14	14	NA	NA	1~2 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	1.5~2 g·d <sup>-1</sup>	环孢素+强的松	NA	6 个月
张刘勇 2007[8]	52(32/20)	60(38/22)	42±23	44±25	200 mg·d <sup>-1</sup>	1.5 g·d <sup>-1</sup>	环孢素+泼尼松	NA	1 个月
詹胜利 2008[9]	15(11/4)	15(10/5)	34±7	39±8	3 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	1.5 g·d <sup>-1</sup>	环孢素+泼尼松	NA	90 d
晏强 2008[10]	100	100	NA	NA	50~100 mg·d <sup>-1</sup>	1~1.5 g·d <sup>-1</sup>	环孢素+泼尼松	NA	12 个月
韦星 2009[11]	30(13/17)	30(9/21)	37.2±9.6	36.8±10.3	200 mg·d <sup>-1</sup> , 3 个月后退减为 150 mg·d <sup>-1</sup>	1.5 g·d <sup>-1</sup>	环孢素+强的松	NA	6 个月
韩澍 2010[12]	35(23/12)	35(23/12)	41.6±10.5	42.1±10.6	体质量 > 60 kg: 200 mg·d <sup>-1</sup> 体质量 < 60 kg: 150 mg·d <sup>-1</sup>	体质量 > 60 kg: 1.5 g·d <sup>-1</sup> 体质量 < 60 kg: 1.0 g·d <sup>-1</sup>	环孢素+泼尼松	尸肾	12 个月
陈怀周 2011[13]	I 65(41/24) II 35(23/12)	106(68/38)	I 43.6±11.6 II 41±13.9	45.2±10.8	I 100 mg·d <sup>-1</sup> II 200 mg·d <sup>-1</sup>	1.0 g·d <sup>-1</sup>	环孢素+泼尼松 抗淋巴细胞球蛋白	NA	5 年
陈莉萍 2012[14]	33(21/12)	28(18/10)	40.2±11.5	38.6±9.9	体质量 ≥ 50 kg: 200 mg·d <sup>-1</sup> 体质量 < 50 kg: 150 mg·d <sup>-1</sup>	体质量 ≥ 70 kg: 1.5~2.0 g·d <sup>-1</sup> 50 kg ≤ 体质量 < 70 kg: 1.5 g·d <sup>-1</sup> 体质量 < 50 kg: 1.0 g·d <sup>-1</sup>	他克莫司+泼尼松 巴利昔单抗	尸肾	6 个月
Ju MK 2013[15]	110(70/40)	109(64/45)	44.6±10.9	44.2±11.1	100~300 mg·d <sup>-1</sup>	1~2 g·d <sup>-1</sup>	他克莫司+泼尼松 巴利昔单抗	活体肾 和尸肾	6.5 个月
Takahara S 2013[16]	16(9/7)	19(15/4)	36.1±7.2	39.7±11.3	350~600 mg·d <sup>-1</sup>	1~2 g·d <sup>-1</sup>	他克莫司+泼尼松	活体肾	12 个月
Ishida H 2016[17]	41(26/15)	42(27/15)	41.7±14.4	42.3±12.5	770 mg·d <sup>-1</sup>	2 g·d <sup>-1</sup>	他克莫司+甲泼尼龙 巴利昔单抗	活体肾	12 个月

注: NA-数据无法获得

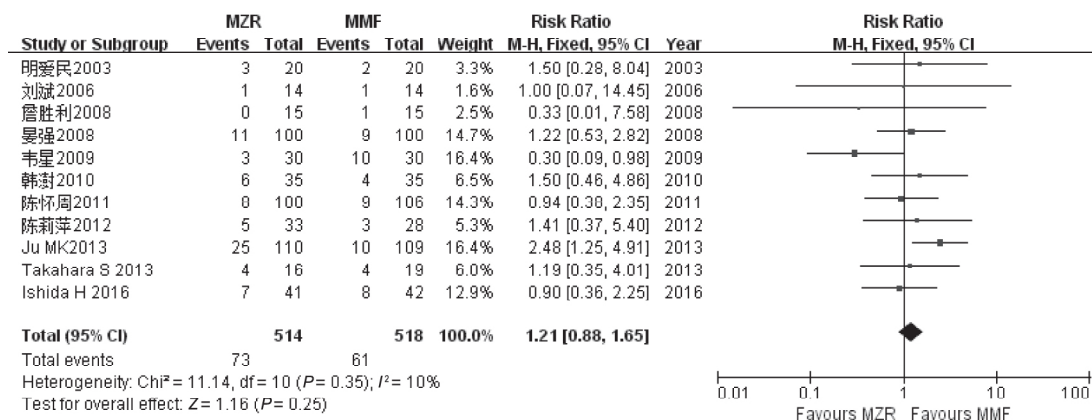


图 3 2 组受者急性排斥反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of incidence of acute rejections in two groups

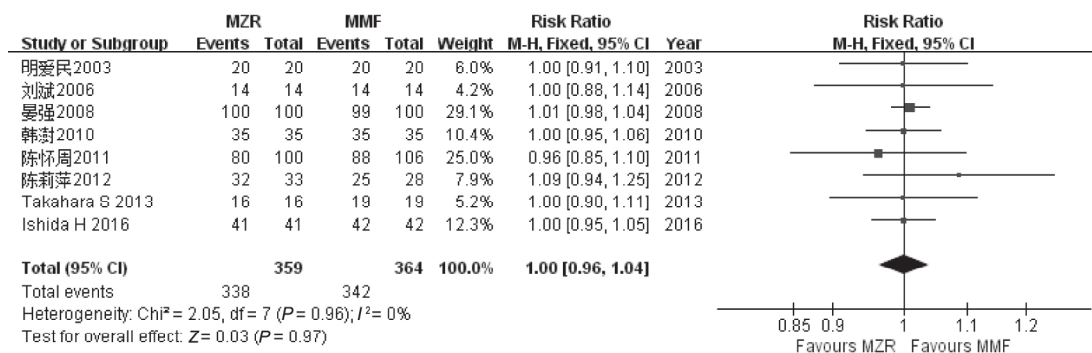


图 4 2 组受者存活率的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of recipient survival rates in two groups

常, 2 组间肝功能异常的发生率比较, 差异无统计学意义 (RR = 1.42, 95% CI 0.79~2.54, P = 0.24); 有 10 项研究 [6-8, 10-11, 12-14, 15-16] 报道了胃肠道不良反应

的发生, 2 组间胃肠道反应的发生率比较, MZR 组要显著低于 MMF 组, 差异有统计学意义 (RR = 0.36, 95% CI 0.19~0.71, P = 0.003); 有 6 项研

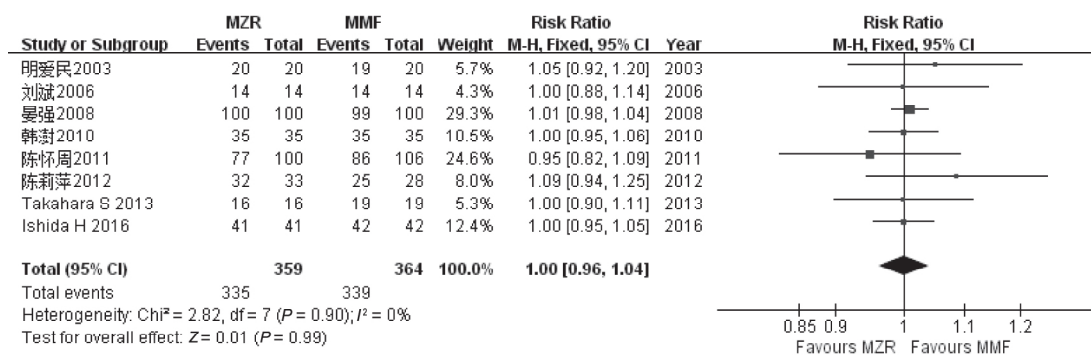


图 5 2 组受者移植肾存活率的 Meta 分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of graft survival rates in two groups

究<sup>[6,10,12-15]</sup>报道了肺部感染的发生,2 组间肺部感染的发生率比较,MZR 组显著低于 MMF 组,差异有统计学意义 (RR = 0.49, 95% CI 0.29 ~ 0.84, P = 0.009); 仅有 4 项研究<sup>[9,14,16-17]</sup>报道了巨细胞病毒感染的发生,虽然 MZR 组巨细胞病毒感染例数 (10 例)要少于 MMF 组 (22 例),但 2 组间巨细胞病毒感染发生率的比较,差异无统计学意义 (RR = 0.58, 95% CI 0.3 ~ 1.12, P = 0.1); 有 10 项研究<sup>[6,8-10,12-14,15-17]</sup>报道了高尿酸血症的发生,2 组间高尿酸血症的发生率 MZR 组要显著高于 MMF 组,差异有统计学意义 (RR = 2.17, 95% CI 1.69 ~ 2.78, P < 0.05)。

2.6 发表偏倚分析 以相对危险度为横坐标,标准误差为纵坐标绘制漏斗图。对上述各项结果分别绘制漏斗图,详见图 7。结果发现急性排斥反应发生率、受者存活率和移植肾存活率的漏斗图均有良好的对称性,且分布多集中在漏斗图顶部,呈现上尖下窄的形态,提示偏倚较小;但不良反应发生率的漏斗图呈不对称分布,提示偏倚较大。

2.7 敏感性分析 采取将各项研究逐一剔除的方法进行敏感性分析,发现将各项结果下的研究逐一剔除后与剔除前的分析结果保持不变,表明各项 Meta 分析的结果较为稳定可靠。

### 3 讨论

咪唑立宾 1984 年在日本获准用于“肾移植术后排斥反应的预防和治疗”,1999 年在中国获准用于“抑制肾移植时的排斥反应”,并与其他免疫抑制剂组成不同的免疫抑制方案在临床肾移植中广泛使用。MZR 在肾移植术后用于免疫抑制治疗时初始剂量一般为 2~3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,以后逐渐减量至维持剂量 1~3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。有研究显示,该剂量下的 MZR 抗排斥作用弱于 MMF,这可能与 MZR 的药动学特点有关。MZR 口服后吸收迅速,在肾功能良好的肾移植受者,达峰时间为 2 h, t<sub>1/2</sub> 为 2.2 h,主

要以原形经尿液排出体外,6 h 内尿中 MZR 排泄率约为 82%,而肾功能不全的受者即使服药 24 h 以后,血中仍存有高浓度的药物<sup>[18]</sup>。这表明对于移植肾功能恢复良好的肾移植受者,由于 MZR 在体内经肾排泄较快,常规剂量下可能出现较低的血药浓度,削弱其免疫抑制作用,增加排斥反应反生的风险。需要根据移植肾功能调整给药剂量,已有文献报道,大剂量 MZR 6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>能安全应用于肾移植术后受者,可达到和 MMF 相同的免疫抑制效应,且严重不良反应较少<sup>[19]</sup>。

本研究中 MZR 和 MMF 2 组受者急性排斥反应发生率、受者存活率以及移植肾存活率比较无明显差异,这与 Xing 等<sup>[20]</sup>的 Meta 分析结果一致。2 种药物的不良反应发生率虽然无显著性差异,但是进一步亚组分析表明,MZR 组胃肠道反应、肺部感染的发生率要显著低于 MMF 组;高尿酸血症的发生率要显著高于 MMF 组。MZR 在胃肠道方面的良好耐受性具有明显优势,可作为肾移植受者出现腹泻时的替代治疗,从而提高了肾移植受者的依从性。MZR 可减少感染的发生,且不增加排斥反应的风险,有效地帮助肾移植受者度过高危感染期,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受者,MZR 是较理想的选择**。高尿酸血症是 MZR 的常见不良反应,主要通过抑制次黄嘌呤核苷磷酸脱氢酶 (IMPDH) 活性,导致鸟嘌呤和黄嘌呤核苷增加,从而使黄嘌呤增加,尿酸升高,且与药物剂量成正相关性<sup>[21]</sup>。因此 MZR 用药期间应注意监测受者的血尿酸水平,必要时可降低 MZR 剂量或加用别嘌醇、苯溴马隆等降尿酸药物,维持正常血尿酸水平。

本研究中 MZR 组和 MMF 组巨细胞病毒感染、骨髓抑制、肝功能异常发生率 2 组差异无统计学意义。但有研究表明,MZR 的结构与抗病毒药物利巴韦林相似,体外实验中,MZR 有明显抑制病毒复



制的作用,并能增强阿昔洛韦的抗病毒作用,可以降低巨细胞病毒感染的发生率<sup>[22]</sup>。骨髓抑制是肾移

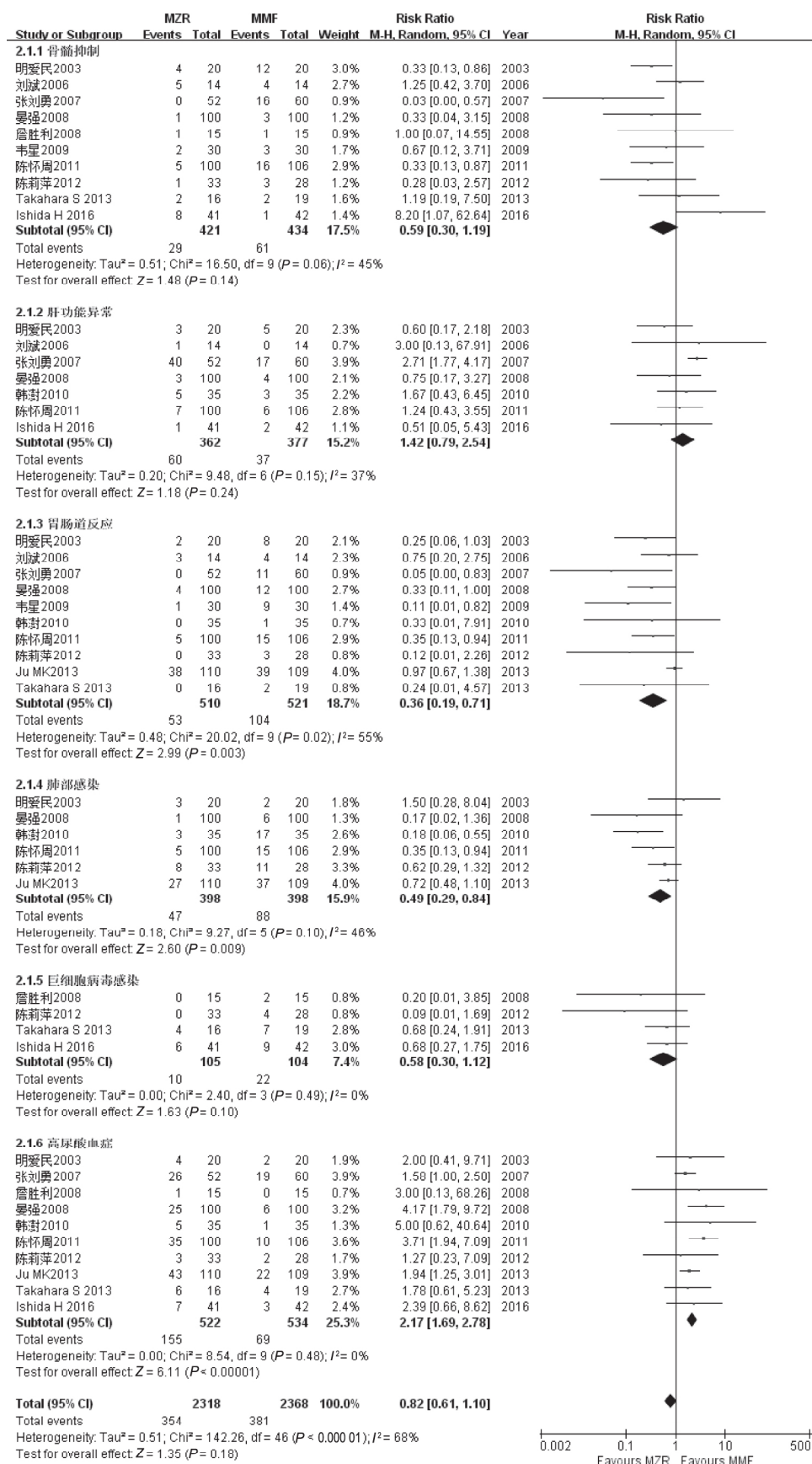
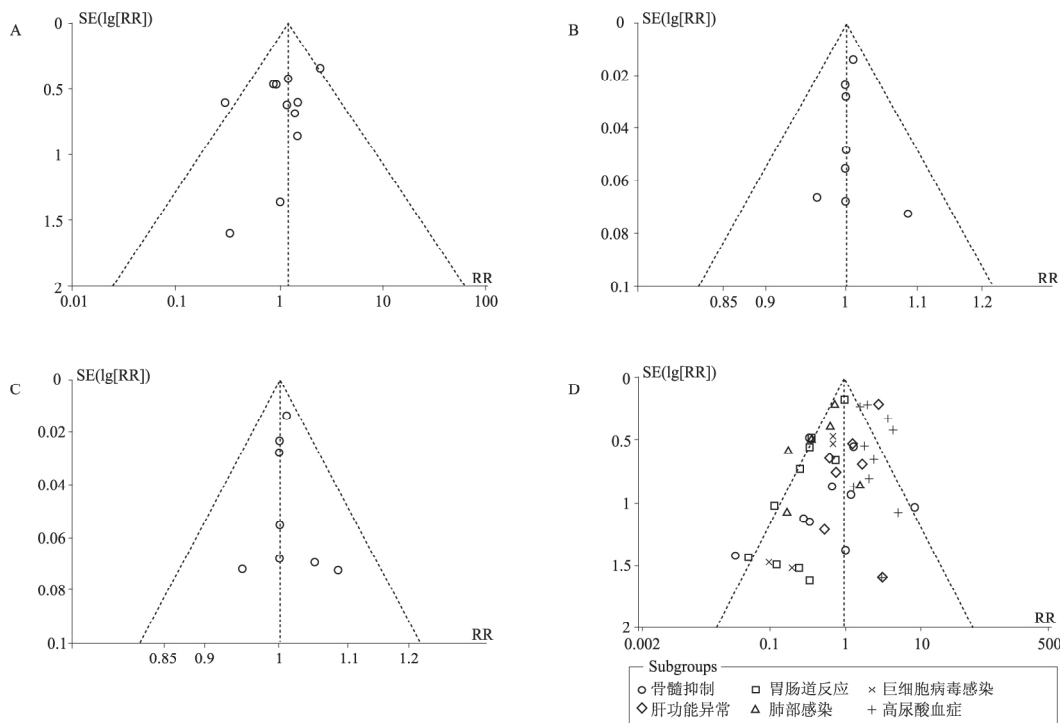


图 6 2 组受者不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of incidence of adverse reactions in two groups



A. 急性排斥反应发生率漏斗图; B. 受者存活率漏斗图; C. 移植肾存活率漏斗图; D. 不良反应发生率漏斗图

A. funnel plot of incidence of acute rejection; B. funnel plot of recipient survival rate; C. funnel plot of graft survival rate; D. funnel plot of incidence of adverse reactions

图 7 MZR 对比 MMF 有效性和安全性的漏斗图

Fig 7 Funnel plot of efficacy and safety of MZR comparing with MMF

植术后应用 MMF 和 AZA 常见的不良反应,受者往往被迫减药或停药,引起排斥反应。研究<sup>[23]</sup>发现 MZR 对骨髓的抑制作用较 AZA 低,对于 MMF 所致的白细胞减少,转换应用 MZR 治疗后,症状改善,可以安全、有效地用于肾移植术后骨髓抑制的受者。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。MZR 主要从肾脏代谢,对肝功能影响较小,适用于移植后出现肝功能损害的受者<sup>[24]</sup>。

本研究尚存在一些局限性:(1)纳入研究质量不高,样本量较小;(2)研究人群仅限于中国、日本和韩国,缺乏针对白种人和黑种人的研究;(3)咪唑立宾对比吗替麦考酚酯预防肾移植术后排斥反应的疗效未能根据给药剂量高低、移植肾类型和肾移植受者风险的高低进行亚组分析;(4)可能存在发表偏倚。

综上所述,MZR 对比 MMF 预防肾移植术后受者排斥反应疗效方面无明显差异。不良反应方面 MZR 较少引起胃肠道反应、肺部感染,但更易导致高尿酸血症的发生;骨髓抑制、肝功能异常和巨细胞病毒感染发生率 2 组无明显差异。限于纳入研究的设计及质量,尚需要更多大样本、高质量、随机双盲对照试验来对本研究的结论进行验证。

参考文献:

[1] Ekberg H, van Gelder T, Kaplan B, et al. Relationship of ta-

cirolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation [J]. *Transplantation*, 2011, 92(1):82-87.

[2] Chinese Medical Association branch of Organ transplantation, Chinese Medical Doctor Association branch of organ transplant physician. Guidelines for the treatment of immunosuppressive therapy for renal transplant recipients in China (2016) [J]. *Organ Transplant(器官移植)*, 2016, 7(5):327-331.

[3] Zhang Z, Wen JQ. Management of renal transplantation using mizoribine [J]. *J Nephrol Dialy Transplant(肾脏病与透析肾移植杂志)*, 2014, 23(1): 84-88.

[4] Yoshimura N, Ushigome H, Nobori S, et al. Excellent results of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids in renal transplant recipients-4 year results [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(4):1472-1475.

[5] Du P, Sun JG, Luo YK, et al. Application of mizoribine in anti rejection after renal transplantation [J]. *Chin J Organ Transplant(中华器官移植杂志)*, 2008, 29(2):122.

[6] Ming AM, Lin MZ, Zhao M, et al. Application of mizoribine in cadaveric renal transplantation [J]. *J Clin Urol(临床泌尿外科杂志)*, 2003, 18(1):6-7.

[7] Liu B, Zeng FJ, Ming CS, et al. Prospective trial of mizoribine versus mycophenolate mofetil in cyclosporine-based kidney transplantation [J]. *China J Mod Med(中国现代医学杂志)*, 2006, 16(17):2629-2631.

[8] Zhang LY, Yao XF, Xue Q, et al. Effective evaluation of mizoribine in the early period after renal transplantation [J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res(中国组织工程研究与临床康复)*, 2007, 11(16):3134-3135.

[9] Yan Q, Chen HZ, Jiang YH, et al. Application of mizoribine in clinical kidney transplantation [J]. *Chin J Organ Transplant(中华器官移植杂志)*, 2008, 29(1):14-15.

[10] Zhan SL, Cai M, Shi BY, et al. Large-dose mizoribine in combi-

- nation with cyclosporine prevents cytomegalovirus infection after kidney transplantation; a randomized controlled study[J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res(中国组织工程研究与临床康复)*, 2008, 12(5): 878-880.
- [11] Wei X, Cai M, Shi BY, *et al.* Evaluation of immunosuppressant mizoribine in preventing acute renal xenogeneic rejection [J]. *J Fourth Mil Med Univ(第四军医大学学报)*, 2009, 30(8): 701-703.
- [12] Han S, Shen B, Fan Y, *et al.* Comparison of mizoribine with mycophenolate mofetil in triple immunosuppressive therapy in patients with renal transplantation[J]. *Chin J New Drug(中国新药杂志)*, 2010, 19(7): 595-598.
- [13] Chen HZ, Sui WG, Xie SP, *et al.* Application of various doses of mizoribine in clinical kidney transplantation [J]. *Chin J Organ Transplant(中华器官移植杂志)*, 2011, 32(7): 403-406.
- [14] Chen LP, Liu L, Qian YY, *et al.* Efficacy and safety of mizoribine in early postoperative renal transplantations [J]. *Chin J Organ Transplant(中华器官移植杂志)*, 2012, 33(1): 18-21.
- [15] Ju MK, Huh KH, Park KT, *et al.* Mizoribine versus mycophenolate mofetil in combination therapy with tacrolimus for de novo kidney transplantation; evaluation of efficacy and safety [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(4): 1481-1486.
- [16] Takahara S, Takahashi K, Akiyama T, *et al.* Randomized comparative trial of mizoribine versus mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus for living donor renal transplantation[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(6): 899-904.
- [17] Ishida H, Takahara S, Amada N, *et al.* A prospective randomized, comparative trial of high-dose mizoribine versus mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus and basiliximab for living donor renal transplant; a multicenter trial[J]. *Exp Clin Transplant*, 2016, 14(5): 518-525.
- [18] Ishida K, Okamoto M, Ishibashi M, *et al.* Population pharmacokinetics of mizoribine in adult recipients of renal transplantation[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(6): 900-906.
- [19] Nishimura K, Uchida K, Yuzawa K, *et al.* Excellent results with high-dose mizoribine combined with cyclosporine, corticosteroid, and basiliximab in renal transplant recipients; multicenter study in Japan[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(1): 147-149.
- [20] Xing S, Yang J, Zhang X, *et al.* Comparative efficacy and safety of mizoribine with mycophenolate mofetil for Asian renal transplantation—a meta-analysis[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(7-8): 663-669.
- [21] Qian YY, Shi BY, Ao JH, *et al.* Clinical application of mizoribine in minimizing virus infection risk in renal graft recipients [J]. *Chin J Organ Transplant(中华器官移植杂志)*, 2006, 27(12): 723-724.
- [22] Shiraki K, Ishibashi M, Okuno T, *et al.* Effects of cyclosporine, azathioprine, mizoribine, and prednisolone on replication of human cytomegalovirus[J]. *Transplant Proc*, 1990, 22(4): 1682-1685.
- [23] Ao JH, Xiao XR, Zhang HL, *et al.* The conversion of mizoribine to treat myelosuppression after renal transplantation[J]. *J Clin Urol(临床泌尿外科杂志)*, 2004, 19(7): 435-436.
- [24] Han S, Zheng XY, Wang LM, *et al.* Effect of conversion therapy to mizoribine due to adverse reaction of immunosuppressant after renal transplantation [J]. *Chin J Organ Transplant(中华器官移植杂志)*, 2011, 32(4): 209-212.

[收稿日期]2017-10-05

(上接第 1101 页)

发生率在第 4 周期达到最大, 结论与指南<sup>[3]</sup>一致; 同时, 化疗的第 4 周期白细胞抑制率也达到最大值, 因此, 接受第 4 周期化疗患者抵抗力往往最差, 因此临床药师要加强对该阶段患者的用药监护。

肿瘤患者往往需要多程连续化疗, 前一个化疗会影响到下一次化疗, 尽管从表 4 分析结果可以看到, 患者出院前白细胞计数恢复率达 93.7%, 但可以发现 3~4 级白细胞抑制的 64 例患者中, 仅 5 例在化疗前白细胞计数是在正常范围内, 其余 59 例有不同程度的骨髓抑制, 甚至重度抑制, 可能与粒细胞集落刺激因子的使用虽一定程度上能减轻骨髓抑制的程度, 缩短住院天数, 但不能改变骨髓抑制发生的过程有关, 临床上对患者的血常规监测要持续 3~4 周左右<sup>[8]</sup>, 一般要到患者再次入院时。矫洁等<sup>[9]</sup>通过回顾病例发现 4 级骨髓抑制的 10 例患者有 7 例是在院外发现, 因此, 医务工作者有必要提醒患者, 出院后需坚持监测血象; 此外, 加强对院外患者的监督和及时处理, 能缩短再次入院患者的在院日, 是否能降低骨髓抑制率及减轻程度有待观察。另外, 经回顾发现上述 5 例患者与既往化疗次数少有关(其中 3 例既往仅行 1~2 程化疗, 1 例 3 个月内未行化疗), 因此, 这点进一步支持了骨髓抑制程度会随化

疗程的增加累加这一结论。

参考文献:

- [1] Su YJ, Zou Y. Tumor after chemotherapy IV myelosuppression clinical analysis[J]. *Chin J Med Guide(中国医药导刊)*, 2013, 15(7): 1136-1137.
- [2] Sun Y, Shi YK. *Manual Medical Oncology(5th version)*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House(人民卫生出版社), 2013: 142.
- [3] Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, *et al.* Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer; the results of 20 years of follow-up[J]. *N Engl J Med*, 1995, 322(14): 901-906.
- [4] Jia YM, Chen KJ, Peng GQ, *et al.* Analysis of 157 Cases of Adverse Drug Reaction in Our Hospital[J]. *Chin Pharm(中国药房)*, 2016, 27(2): 207-210.
- [5] Xu RH, Zhang WQ, Guan ZZ. *Medical Oncology*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House(人民卫生出版社), 2014: 58-65.
- [6] Shi HP, Ling WH, Li W. *Nutritional Oncology*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House(人民卫生出版社), 2012: 597.
- [7] Jiao YY, Zhang GM, Li R, *et al.* Analysis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in 143 inpatients [J]. *Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志)*, 2013, 33(12): 1016-1018.
- [8] Sun XZ. *New community physician manual*[M]. Jinan: Shandong Science and Technology Press(济南: 山东科技出版社), 2004: 798-799.
- [9] Jiao J, Zhou ZL, Wang JQ. Clinical analysis of 272 patients with myelosuppression who received chemotherapy because of gynecological tumors[J]. *Hainan Med J(海南医学)*, 2010, 21(21): 81-83.

[收稿日期]2017-08-22