

肾移植受者使用霉酚酸出现胃肠道症状时 转换咪唑立宾治疗的多中心疗效观察研究

石炳毅 邱建新 眭维国 田军 朱有华 莫春柏 王长希 明英姿 陈知水
傅耀文 陈正 彭龙开 胡志林 林涛 孙煦勇 刘航 戎瑞明 田野
薛武军 赵明 丰贵文 曹荣华 邓德成 林民专 张小东

【摘要】 目的 前瞻性观察肾移植术后使用霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)出现胃肠道(gastrointestinal)症状时转换咪唑立宾(mizoribine, MZR)治疗的疗效。**方法** 以 2015 年 4 月至 2017 年 3 月期间,全国 25 家肾移植中心共计 355 例使用 MPA 并发胃肠道症状的肾移植受者为本次研究对象。比较 MZR 转换前(基线值)和转换 1、2、3、4 周受者胃肠道各项指标的改善情况。并评价转换 MZR 治疗 12 个月的有效性和安全性。**结果** MZR 转化治疗 1、2、4 周,含腹泻、腹痛、腹胀、胃疼在内的各项胃肠道症状的指标得到显著性改善($P < 0.05$)。其中,转换前不同严重程度的腹泻患者也均得到显著性改善($P < 0.05$)。MZR 治疗 12 个月,期间没有观察到排斥反应的发生。无感染、骨髓抑制等严重不良反应的发生。**结论** MZR 能有效地改善使用 MPA 出现胃肠道症状的肾移植受者的胃肠道症状。

【关键词】 肾移植;霉酚酸;胃肠道症状;咪唑立宾

基金项目:国家自然科学基金(81370578,81570680)

Conversion from mycophenolic acid to mizoribine in renal transplant recipients with gastrointestinal tract symptoms: a prospective observational multi-center study Shi Bingyi*, Qiu Jianxin, Sui Weiguo, Tian Jun, Zhu Youhua, Mo Chunbo, Wang Changxi, Ming Yingzi, Chen Zhishui, Fu Yaowen, Chen Zheng, Peng Longkai, Hu Zhilin, Lin Tao, Sun Xuyong, Liu Hang, Rong Ruiming, Tian Ye, Xue Wujun, Zhao Ming, Feng Guiwen, Cao Ronghua, Deng Decheng, Lin Minzhan, Zhang Xiaodong. * The 309th Hospital of PLA, Beijing 100009, China

Corresponding author: Shi Bingyi, Email: shibingyi@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of conversion from mycophenolic acid (MPA) to mizoribine (MZR) in renal transplant recipients with gastrointestinal tract (GI) symptoms. **Methods** A total of 355 renal transplant recipients with GI symptoms caused by MPA administration were enrolled from April 2015 to March 2017 in 25 different renal transplant centers in China. The symptomatic improvement of GI before (baseline) and after conversion to MZR (1, 2, 4 weeks) was assessed by each item of GI symptoms indication. In addition, the efficacy and safety of the conversion therapy during 12 months were determined. **Results** Patients showed improvement in GI symptoms including diarrhea, abdominal pain, abdominal distention and stomachache after conversion to MZR 1, 2, 4 weeks ($P < 0.05$). In patients with different severity of diarrhea, conversion to MZR therapy significantly improved diarrhea ($P < 0.05$). During 12 months, no patient experienced clinical immune rejection. We did not observe any infections, leucopenia and other serious side effects. **Conclusion** MZR could markedly improve GI symptoms caused by MPA administration in renal transplant

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.12.002

作者单位:100091 北京,解放军第三〇九医院(石炳毅);上海市第一人民医院(邱建新);解放军八一医院(眭维国);山东大学齐鲁医院(田军);上海长征医院(朱有华);天津市第一中心医院(莫春柏);中山大学附属第一医院(王长希);中南大学湘雅三医院(明英姿);华中科技大学同济医学院附属同济医院(陈知水);吉林大学白求恩第一医院(傅耀文);广州医科大学附属第二医院(陈正);中南大学湘雅二医院(彭龙开);大连医科大学附属大连市友谊医院(胡志林);四川大学华西医院(林涛);解放军第三〇三医院(孙煦勇);中国武警总医院(刘航);复旦大学附属中山医院(戎瑞明);首都医科大学附属北京友谊医院(田野);西安交通大学第一附属医院(薛武军);南方医科大学珠江医院(赵明);郑州大学第一附属医院(丰贵文);广东省中医院大学城医院(曹荣华);中山市人民医院(邓德成);广州医科大学附属第三医院(林民专);首都医科大学附属北京朝阳医院(张小东);石炳毅 Email: shibingyi@medmail.com.cn

recipients.

【Key words】 Renal transplantation; Mycophenolic Acid; Gastrointestinal tract symptoms; Mizoribine

Fund program: The National Natural Science Fund of China(81370578,81570680)

近年来,免疫抑制剂治疗的进展不仅只是为了提高移植肾和肾移植受者的存活率及其预后,亦期待提高改善受者的生活质量。吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF)作为抗代谢类免疫抑制剂,通过在体内脱酯转化为活性成分麦考酚酸(mycophenolic acid,MPA)而起到免疫抑制作用。既往研究证实,MMF 与钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor,CNI)及糖皮质激素联用能显著改善肾移植术后患者的生存率,是治疗肾移植术后免疫排斥反应的有效方案。但 MMF 可能引起胃肠道并发症而导致患者依从性降低,促使医生减量或停药,导致急性排斥反应发生率升高,移植物存活率下降等。麦考酚钠肠溶片(enteric-coated mycophenolate sodium,EC-MPS)是 MPA 的肠溶制剂,与 MMF 不同,EC-MPS 能在小肠中延迟释放 MPA,在预防肾移植后免疫排斥的同时,还能改善 MMF 用于肾移植受者时常出现的胃肠道不良反应。但是,近年来多项研究结果显示,肾移植术后使用 MMF 与 EC-MPS,二者胃肠道反应发生率没有显著性差异^[1-3],提示含 EC-MPS 在内的 MPA 制剂诱发的胃肠道症状仍然是困扰肾移植受者、临床医师的严重问题。咪唑立宾(mizoribine,MZR)和 MMF 同属抗代谢类免疫抑制剂,其通过选择性抑制 T、B 淋巴细胞增殖而发挥移植术后的抗细胞免疫和体液免疫效应。国内最新研究显示,和 MMF 相比较,MZR 具有同等的疗效,且包含胃肠道反应、巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)感染、骨髓抑制等相关不良反应发生率少,可长期临床使用^[4-5]。此外,部分研究显示,使用 MMF 并发胃肠道症状患者,转换 MZR,能有效改善胃肠道症状^[6-7]。但是上述研究相关病例数较少,且没有使用相关胃肠道评价指标进行转换效果的评估。为了确认肾移植术后使用 MPA 出现胃肠道症状时转换 MZR 治疗的有效性和安全性,需要进一步实施大规模的临床研究以待证明。本次研究的主要目的是针对肾移植术后使用 MPA 发生胃肠道症状受者,实施多中心多病例研究,比较观察转换 MZR 前(Baseline)和转换 1、2、4 周时受者胃肠道各项指标的改善情况。次要研究目的,评价转换 MZR 治疗 12 个月,受者急性排斥反

应发生率,移植肾、受者存活率以及各项临床检验指标的变化,不良反应发生的情况。

材料与方 法

一、研究对象

全国 25 家肾移植中心 2015 年 4 月至 2017 年 3 月间,移植后使用 MPA 确认出现胃疼、腹胀、腹痛、腹泻症状,年龄为 18~75 岁,且肾功能稳定(男性患者血清肌酐 $\leq 176.8 \mu\text{mol/L}$,女性患者血清肌酐 $\leq 150 \mu\text{mol/L}$)的肾移植受者纳入本次研究。排除标准:(1)对 MZR 有过敏的患者;(2)感染性腹泻患者;(3)严重感染患者;(4)白细胞数 $3 \times 10^9/\text{L}$ 以下的患者;(5)妊娠或可能妊娠的患者;(6)其他主管医师判断不适合使用本剂患者。本研究方案得到各研究中心医院医学伦理委员会通过,受者签署知情同意书。

二、免疫抑制剂用药方案

MZR 转换起始剂量为 $2\sim 3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分 2 次口服(受者体重 $\leq 50 \text{ kg}$ 时,MZR 剂量为 150 mg/d ,早用 100 mg ,晚用 50 mg ,每日分 2 次口服;受者体重 $> 50 \text{ kg}$ 时,MZR 剂量为 200 mg/d ,每日分 2 次口服)。钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor,CNI)的他克莫司(tacrolimus)、环孢素 A(CsA)和皮质激素则按照各中心常规治疗方案用药。

三、胃肠道症状的评估指标

参考国际胃肠道症状分级量表(gastrointestinal symptom rating scale,GSRs)^[8-9],本次研究实施自我管理问卷形式,从而评估患者的一般主观胃肠道症状。为了临床操作的可控性,结合我国临床胃肠道症状的实际发生情况,自我管理问卷形式具体包括腹泻、腹痛、腹胀、胃疼 4 个临床最为常见的胃肠道症状项目,每个项目严重程度采用描述性的指标确定的 4 级:0 分 = 无症状,1 分 = 轻度症状,2 分 = 中度症状,3 分 = 重度症状。

四、统计学分析

采用 SPSS(17.0 版)软件进行统计学分析。对各组计量变量先进行单样本正态分析,符合正态分布的计量变量用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数的

比较采用成组 *t* 检验(方差齐)或校正 *t* 检验(方差不齐);计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、受者基线临床资料

纳入肾移植术后使用 MPA 确认出现胃疼、腹胀、腹痛、腹泻症状的受者 355 例,其中 17 例受者研究过程中脱落,最终有效性和安全性分析 338 例,均随访 12 个月以上(图 1)。受者原发性肾脏疾病以慢性肾小球肾炎(273/338,占 80.8%)为主,其他原发病分别为 IgA 肾病 22 例(占 6.5%),糖尿病肾病 15 例(占 4.4%),其他病因 10 例(占 3.0%),肾病综合征 8 例(占 2.4%),原发病不详 7 例(占 2.1%),膜性增生性肾小球性肾炎 3 例(占 0.8%)。男性受者为 214 例(63.3%)女性受者为 115 例(34.0%),9 例性别不详(2.7%)。受者年龄为(40.2 ± 10.5)岁(12~64 岁),体重为(64.0 ± 12.1) kg(35~100 kg)。供者以心死亡供者器官捐献(中国二类)为主,占整体的 42.3%(143/338),亲属活体供肾移植占 22.2%(75/338),其他占 27.2%(92/338),不详占 8.3%(28/338)。

MZR 转换前受者免疫抑制剂治疗方案则以他克莫司 + MMF 为主,占整体病例的 53.0%(179/338),其他方案依次为他克莫司 + EC-MPS 79 例(占 23.4%),环孢素 A + MMF 36 例(占 10.6%),方案不详 30 例(占 8.9%),环孢素 A + EC-MPS 14 例(占 4.1%)。本次研究里,使用 MMF 和 EC-MPS 的病例各占 63.6%(215/338)和 27.5%(93/338)。

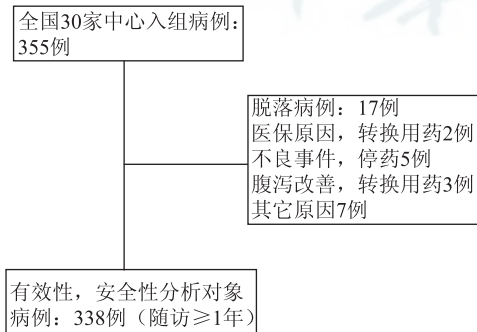


图 1 研究流程

二、受者 GI 发生状况

338 例受者中,肾移植术后 1 个月内、1~3 个月、3~12 个月、1~5 年、5~10 年及 10~15 年发生胃肠道正装的受者比例分别为 21.0%、10.1%、

30.2%、15.7%、6.5%和 1.7%。0~12 个月内发生胃肠道症状的受者比例则是 61.3%(图 2)。临床表现腹泻、腹痛、腹胀和胃疼症状的受者分别为 78.6%(258/328)、35.7%(117/328)、30.5%(100/328)和 17.7%(58/328)(图 3)。其中腹泻受者严重程度较高,中度以上受者占 56.7%(186/328)。

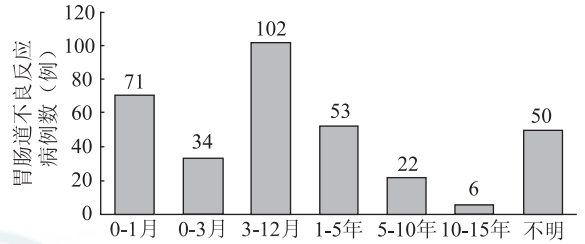


图 2 肾移植受者胃肠道不良反应发生情况

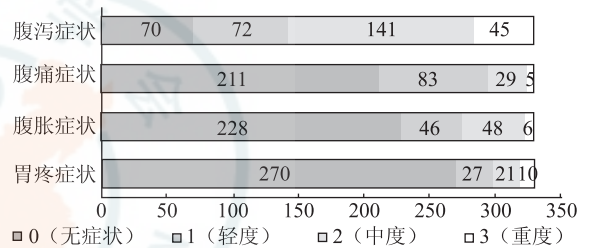


图 3 受者胃肠道临床表现(基线值)

三、MZR 转换用量

MPA 转换 MZR, MZR 用量是(124.2 ± 36.0)mg/d(图 4)。他克莫司和 CsA 的持续用药情况则分别为 79.3%(268/338)和 15.1%(51/338)。

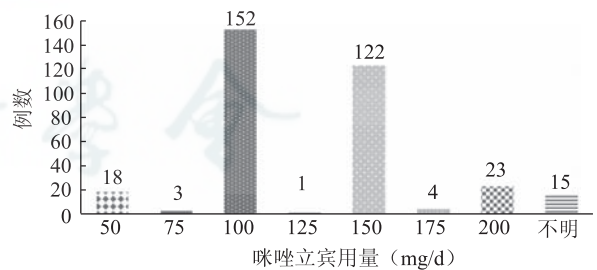


图 4 咪唑立宾转换后用量

四、胃肠道改善状况

图 5、6 中,胃肠道、腹泻、腹胀、胃痛、腹痛指标的总分在 MPA 转换 MZR 后 1 周迅速下降(与基线值相比较, $P < 0.01$)。MZR 转换后 1 个月,各项指标总分趋近消失,得到显著性改善(与基线值相比较, $P < 0.01$)。不同程度的腹泻(轻度、中度、重度)也得到显著性改善(与基线值相比较, $P < 0.01$)。

五、临床检验值的变化

表 1 显示, MZR 转换治疗 12 个月,期间没有急

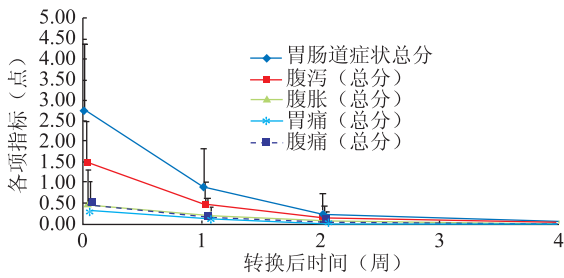


图 5 咪唑立宾转换后胃肠道各项指标的改善

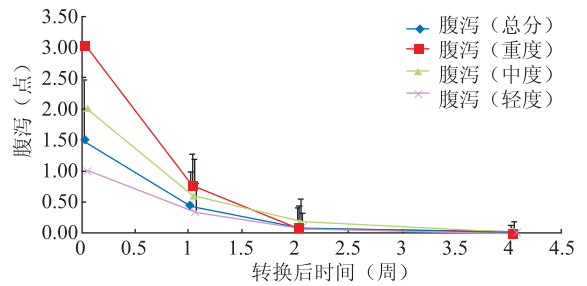


图 6 咪唑立宾转换后不同严重程度腹泻的改善

表 1 肾移植受者临床检验值的变化

检测时间	例数	白细胞 ($10^9/L$)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	胆固醇 (mmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	血糖 (mmol/L)	胆红素总量 ($\mu\text{mol/L}$)
移植前(基线)	332	6.9 ± 3.2	135.2 ± 105.6	9.1 ± 6.4	361.2 ± 103.7	4.5 ± 1.0	23.5 ± 11.9	25.0 ± 13.6	5.1 ± 1.3	10.0 ± 4.2
1个月	327	6.9 ± 2.6	1326.0 ± 77.3 ^a	8.8 ± 6.0	356.2 ± 99.8	4.7 ± 2.5	22.7 ± 8.6	23.9 ± 10.6	5.2 ± 1.4	10.4 ± 4.0
2个月	308	7.00 ± 2.2	115.1 ± 55.9 ^a	8.0 ± 3.6	339.8 ± 85.6	4.6 ± 0.9	22.6 ± 8.2	24.4 ± 11.1	5.1 ± 1.1	10.8 ± 7.7
3个月	305	7.0 ± 2.0	115.3 ± 52.3 ^a	8.1 ± 5.1	334.5 ± 79.8 ^a	4.6 ± 0.8	22.6 ± 7.2	21.9 ± 7.9 ^a	5.1 ± 0.8	10.9 ± 7.0
6个月	306	7.0 ± 2.0	117.3 ± 51.3 ^a	8.3 ± 5.8	330.0 ± 85.2 ^a	4.7 ± 0.9	22.1 ± 6.5	22.8 ± 9.6 ^a	5.2 ± 1.0	10.9 ± 4.0
9个月	276	6.9 ± 1.8	118.2 ± 63.6 ^a	8.4 ± 3.5	327.5 ± 87.9 ^a	4.7 ± 0.9	22.0 ± 6.7	22.0 ± 14.0 ^a	5.2 ± 1.2	10.9 ± 4.0
12个月	259	7.1 ± 1.6	119.3 ± 48.6 ^a	9.0 ± 13.2	324.8 ± 85.8 ^a	4.8 ± 1.7 ^a	22.9 ± 19.7	21.6 ± 12.0 ^a	5.0 ± 1.1	11.0 ± 6.9

注:与基线值比较, ^a $P < 0.01$; BUN 为尿素氮, AST 为天冬氨酸转氨酶, ALT 为丙氨酸转氨酶

性排斥反应发生。移植肾、受者存活率均为 100%。血白细胞、尿素氮、天冬氨酸转氨酶 (AST) 等与基线值相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血清肌酐、血尿酸、血胆固醇、丙氨酸转氨酶 (ALT) 与基线值相比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

六、不良反应的发生

MZR 转换 12 个月, 不良事件总发生率为 **20.1% (68/338)**。其中, 发生高尿酸血症 41 例 (12.1%), 血肌酐上升 12 例 (3.6%), 血尿素氮升高 9 例 (2.7%), ALT 上升 2 例 (0.6%), 胆红素总量上升 1 例 (0.3%), 白细胞减少 1 例 (0.3%)。期间**没有观察到感染、骨髓抑制等严重不良反应的发生。**

讨 论

吗替麦考酚酯胶囊和麦考酚钠肠溶片是麦考酚酸的不同剂型, 均在临床上广泛应用。吗替麦考酚酯胶囊 (mycophenolate mofetil capsules) 口服后在体内被霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 酯类酶快速水解为 MPA 并发挥作用, 其主要不良反应为腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应, 患者常因胃肠道不耐受而减少药物剂量甚至停药^[10], 从而增加排斥反应和移植肾功能丧失的风险^[11-12]。EC-MPS 是 MPA 的钠盐形式, 口服后在肠道直接释放出 MPA, 避免了药物对上消化道的直接刺激, 与 MMF 相比可降低胃肠道不良反应的发生率^[13-14]。但是近年来, 一

项肾移植荟萃分析结果显示, 在不良反应发生率方面, EC-MPS 组除肺炎发生率低于 MMF 组 [RR = 0.32; 95% 可信区间 (0.13, 0.79)] 外, 其余包含胃肠道在内的不良反应发生率在两组间差异均无统计学意义^[15]。

长期以来, MPA 诱发胃肠道的机制一直没有得到有力的解释^[16-17]。但是近年的研究报告指出, MPA 的胃肠道不良反应是由其药物吸收和代谢所引起的。霉酚酸酐基葡萄糖苷 (acyl-MPAG) 和 N-(2-羟基乙基) 吗啉 (N-(2-hydroxyethyl) morpholine) 这两种 MPA 代谢物可能与胃肠道的发生有关。N-(2-羟基乙基) 吗啉是 MMF 的代谢产物, 显示局部刺激性。霉酚酸酐基葡萄糖苷则是 MMF 和 EC-MPS 的活性代谢产物, 当其暴露在小肠壁时, 可能通过蛋白加合物的形成引起毒性损伤^[18]。

相对于 MPA 制剂, MZR 为亲水性化合物, 口服吸收迅速, 主要在胃肠吸收。MZR 不经过肝脏代谢, 在 24 h 内, 85% 的 MZR 以原形经肾脏代谢以尿液排泄; 另外 9.7% 通过粪便排出, 不足 1% 从胆汁排出^[19]。综上所述所示, 由于 MZR 吸收与代谢和 MPA 制剂完全不同, 因此提示其针对胃肠道有良好的耐受性。最新肾移植荟萃分析结果显示, **MZR 的有效性和 MMF 相当, 而胃肠道症状、巨细胞病毒 (cytomegalovirus) 感染、骨髓抑制等不良事件发生率却显著少于 MMF 组,**表明 MZR 的有效性、安全

性均令人满意^[20]。上述研究提示,和 MMF 相比较,MZR 能降低胃肠道的发生。但是,临床上现今缺乏使用 MPA(MMF 或 EC-MPS)并发胃肠道症状患者转换 MZR 治疗改善胃肠道症状的大规模系统评价数据。

在上述背景下,为了确认肾移植术后使用 MPA 出现胃肠道症状时转换 MZR 治疗的有效性和安全性,进行了此项多中心的前瞻性前后对照研究。研究的主要目的是针对肾移植术后使用 MPA 发生胃肠道症状受者,实施多中心多病例研究,比较观察转换 MZR 前(基线值)和转换 1、2、4 周时受者胃肠道各项指标的改善情况。次要研究目的,评价转换 MZR 治疗 12 个月,受者急性排斥反应发生率,移植肾和受者存活率及各项临床检验指标的变化,不良反应发生的情况。

研究表明,接受 MPA 治疗发生腹泻、腹胀、胃痛、腹痛的胃肠道肾移植受者,其中 61.3% 的受者是在肾移植术后 12 个月内呈现不同症状的胃肠道和不同程度的胃肠道。此外,入组受者中呈现腹泻者比例最多,占全体病例的 78.6% (258/328),且相关严重程度较高,中度以上受者比例 56.7% (186/328)。说明 MPA 使用受者术后 12 个月内是胃肠道症状发生的高峰期,腹泻为临床上最为常见的胃肠道症状,严重程度较高,需要密切关注。

胃肠道症状中腹泻、腹胀、胃痛、腹痛指标的总分,在 MPA 转换 MZR 后 1 周迅速下降(与基线值相比较, $P < 0.01$)。MZR 转换后 1 个月,各项指标总分趋近消失,得到显著性改善(与基线值相比较, $P < 0.01$)。不同程度的腹泻(轻度、中度、重度)也得到显著性改善(与基线值相比较, $P < 0.01$,图 5、6)。研究结果显示,通过转换 MMF 或 EC-MPS 使用 MZR 治疗,均能有效地降低,清除无论是 MMF 受者或 EC-MPS 受者的各项胃肠道症状的指标总分。由此亦确证了由于 MZR 的吸收与代谢和 MPA 制剂完全不同,没有霉酚酸酰基葡萄糖苷(acyl-MPAG)和 N-(2-羟基乙基)吗啉(N-(2-hydroxyethyl)morpholine)相关胃肠道毒性物质的产生,充分体现了转换 MZR 改善 MPA 制剂诱发胃肠道症状的疗效。

针对 MZR 转换治疗后的有效性和安全性,本次研究实施了为期 12 个月的观察。结果显示(表 1),MZR 转换治疗 12 个月,期间没有急性排斥反应发生。移植肾和受者存活率均为 100%。白细胞、

尿素氮、AST 等与基线值相比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。血肌酐、血尿酸、胆固醇、ALT 与基线值相比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。MZR 转换 12 个月,不良事件总发生率为 20.1%,发生高尿酸血症 41 例(12.1%),血肌酐上升 12 例(3.6%),血尿素氮升高 9 例(2.7%),ALT 上升 2 例(0.6%),胆红素总量上升 1 例(0.3%),白细胞减少 1 例(0.3%)。整个观察期间无感染,骨髓抑制等严重不良反应的发生。

本研究为**前瞻性前后对照观察,没有设置对照组,且随访时间为 1 年,具有一定的局限性**。但是通过多中心,大规模病例数的临床观察,我们首先确认了**转化 MZR 能在短时间内有效地改善 MPA 带来的胃肠道症状,其次 MZR 的持续治疗过程中未发生其他不良反应,充分体现了该转换治疗的有效性和安全性**。在胃肠道症状为肾移植受者和临床医师带来困扰的现状下,本研究结果对临床提供了一种确实而有效的方法,具有很高的临床指导意义。

参 考 文 献

- [1] Langone AJ, Chan L, Bolin P, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study [J]. *Transplantation*, 2011, 91(4):470-478. DOI: 10.1097/TP.0b013e318205568c.
- [2] Pacheco e Silva Filho A, Manfro RC, Contieri FL, et al. Evaluation of tolerability of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplantation[J]. *J Bras Nefrol*, 2015, 37(3):291-296. DOI: 10.5935/0101-2800.20150048.
- [3] Aptaramanov B, Seyahi N, Alagoz S, et al. A comparison of mycophenolate mofetil with mycophenolate sodium in renal transplant recipients on tacrolimus-based treatment [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(3):833-836. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.096.
- [4] Shi Y, Liu H, Chen XG, et al. Comparison of mizoribine and mycophenolate mofetil with a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in living-donor kidney transplantation recipients: a retrospective study in china[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(1):26-31. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.10.018.
- [5] 李宁,武小桐,王明君,等. 肾移植术后长期使用咪唑立宾的疗效和安全性[J]. *中华器官移植杂志*, 2014, 10(35):580-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.10.002.
- [6] 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[J]. *中华器官移植杂志*, 2011, 32(04):209-212. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.04.004.
- [7] Zhao YJ, Wen JQ, Cheng K, et al. Late, severe,

- noninfectious diarrhea after renal transplantation: high-risk factors, therapy, and prognosis[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(6):2226-2232. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.131.
- [8] Dimenäs E, Glise H, Hallerbäck B, et al. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens? [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 28(8):681-687.
- [9] Dimenäs E, Glise H, Hallerbäck B, et al. Well-being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duodenal ulcer [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30(11):1046-1052.
- [10] Ekberg H, Kyllönen L, Madsen S, et al. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms associated with impaired quality of life in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2007, 83(3):282-289. DOI: 10.1097/01.tp.0000251923.14697.f5.
- [11] Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure [J]. *Transplantation*, 2006, 82(1):102-107. DOI: 10.1097/01.tp.0000225760.09969.1f.
- [12] Tierce JC, Porterfield-Baxa J, Petrilla AA, et al. Impact of mycophenolate mofetil (MMF)-related gastrointestinal complications and MMF dose alterations on transplant outcomes and healthcare costs in renal transplant recipients [J]. *Clin Transplant*, 2005, 19(6):779-784. DOI:10.1111/j.1399-0012.2005.00421.x
- [13] Brister K, Yau CL, Slakey D. Enteric coating of mycophenolate reduces dosage adjustments [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(5):1657-1659. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.02.07
- [14] Ortega F, Sanchez-Fructuoso A, Cruzado JM, et al. Gastrointestinal quality of life improvement of renal transplant recipients converted from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium drugs or agents: mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium [J]. *Transplantation* 2011, 92: 426-432.
- [15] 卢克鹏, 张晶, 林立敏, 等. 麦考酚钠肠溶片与吗替麦考酚酯用于肾移植术后有效性与安全性的 Meta 分析 [J]. *Chin J Evid-based Med*, 2015, 15(6):681-686. DOI:10.7507/1672-2531.20150113.
- [16] Qasim M, Rahman H, Ahmed R, et al. Mycophenolic acid mediated disruption of the intestinal epithelial tight junctions [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 322(2):277-289. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.01.021.
- [17] Bunnapradist S, Sampaio MS, Wilkinson AH, et al. Changes in the small bowel of symptomatic kidney transplant recipients converted from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 40(2):184-190. DOI: 10.1159/000365360.
- [18] Savvidaki E, Papachristou E, Kazakopoulos P, et al. Gastrointestinal disorders after renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(9):3183-3186. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.09.155.
- [19] Kawasaki Y. Mizoribine: a new approach in the treatment of renal disease [J]. *Clin Dev Immunol*, 2009:681482. DOI: 10.1155/2009/681482.
- [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. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.01.014. Epub 2014 Jan 24.

(收稿日期:2017-08-29)

中藥醫學會