

医学信息速递

Medical Information Express

咪唑立宾在器官移植领域的应用及展望

产品战略&医学与信息部

2023-10



传递最有价值的医学信息

目录

CONTENTS

01 文献简介

- 基本信息
- 摘要

02 文献重点内容

- 咪唑立宾在肾移植领域的应用
- 咪唑立宾在肝移植领域的应用
- 咪唑立宾在心脏移植领域的应用
- 咪唑立宾在肺移植领域的应用

03 小结



《咪唑立宾在器官移植领域的应用及展望》



作者: 巨春蓉 何建行

通讯作者: 钟南山

发表时间: 2023年8月

对于无法耐受MMF的肾移植受者，咪唑立宾的替代使用取得了一定的疗效，其安全性和有效性已被验证。虽然咪唑立宾在肺移植领域的临床应用目前尚未见报道，但鉴于其在肝、肾和心脏移植领域的临床和基础研究数据，其在肺移植领域也可能具有类似的适应证及用药优势，值得临床关注并进一步研究。



摘要

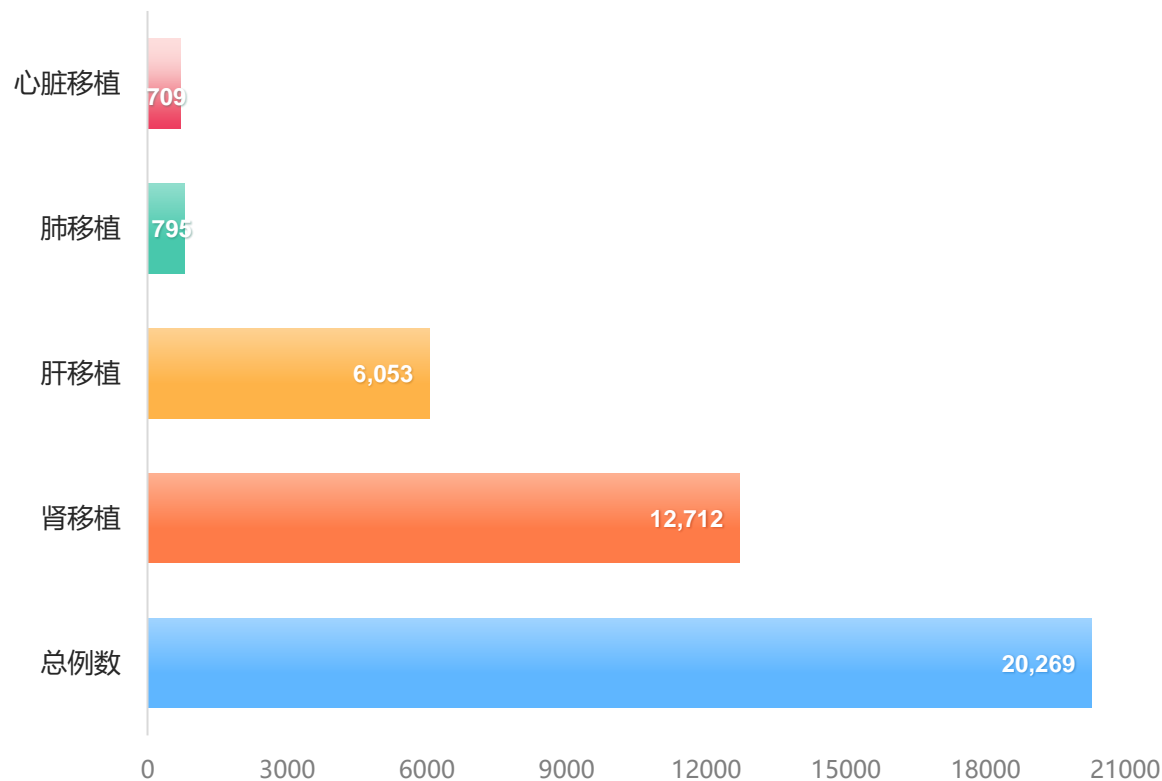
- 近年来我国实体器官移植数量显著增长，而排斥反应是影响移植物功能及存活率的主要并发症。目前，长期采用免疫抑制剂进行维持治疗是预防排斥反应最有效的方法。然而，目前常用的免疫抑制剂如吗替麦考酚酯存在较多不良反应，导致部分受者无法耐受而被迫减量甚至停用，排斥反应风险增加进而导致移植物失功。
- **咪唑立宾**作为一种替代性免疫抑制剂，**可同时抑制T淋巴细胞和B淋巴细胞的增殖及分化，且不良反应相对较少，还可降低移植术后细菌和病毒感染发生率，其预防排斥反应的有效性及其安全性已在肾移植领域得到证实，在肝移植领域也有一些探索性研究证据。**虽然咪唑立宾在肺移植领域的临床应用目前尚未见报道，但鉴于其在肝、肾和心脏移植领域的临床和基础研究数据，其在肺移植领域也可能具有类似的适应证及用药优势，值得临床关注并进一步研究。



我国器官 移植术量稳步上升

- ✓ 2017年我国器官捐献与移植总规模已居全球第2;
- ✓ 近年来, 器官移植数量仍稳步上升;
- ✓ 2022年1-10月, 我国实施器官移植手术20269例, 其中肝移植6053例、肾移植12 712例、心脏移植709例、肺移植 795例。

2022年1月-10月我国实施器官移植手术例数 (例)



免疫抑制剂维持治疗是预防移植术后排斥反应最有效的方法

实体器官移植术后排斥反应是影响移植物功能及受者存活率的主要并发症。

预防实体器官移植术后排斥反应最有效的方法是**长期采用免疫抑制剂进行维持治疗。**

MMF联合他克莫司和糖皮质激素三联用药是目前最经典、最常用的免疫抑制维持治疗方案。



因不良反应而减量或停用MMF后排斥反应发生风险将显著增加

MMF存在显著的不良反应，主要包括骨髓抑制(如白细胞减少和血小板降低)、消化道不良反应(如腹泻、腹痛、恶心和呕吐等)，**在亚洲人中表现尤为突出。**

我国部分受者因无法耐受上述不良反应而**被迫减量甚至停用MMF。**

然而，**减量或停用细胞周期抑制剂类药物会显著增加排斥反应发生风险，进而导致移植物失功。**



目录

CONTENTS

01 文献简介

- 基本信息
- 摘要

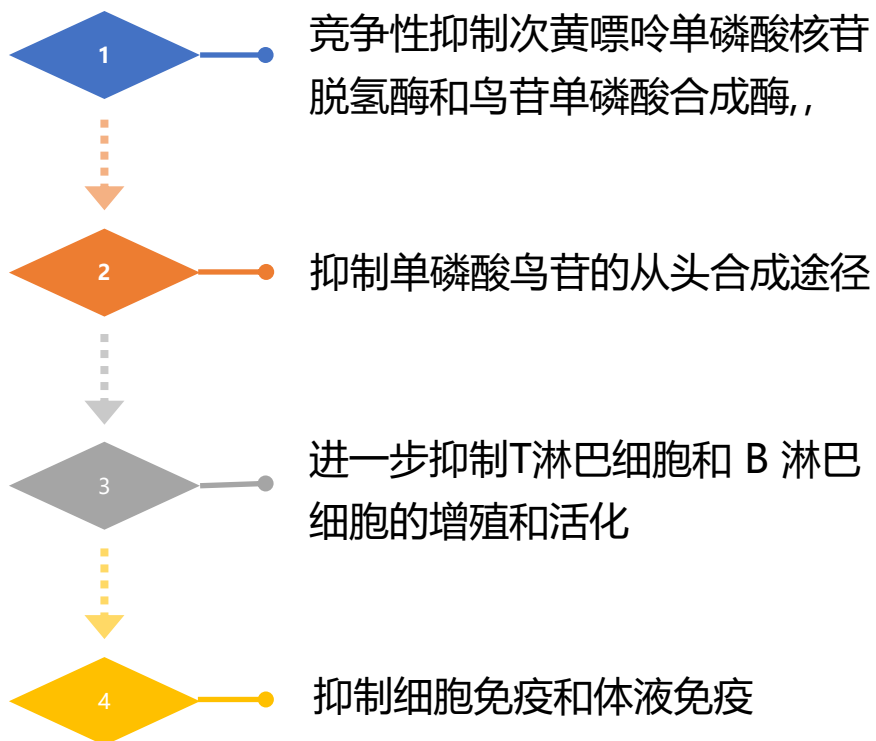
02 文献重点内容

- 咪唑立宾在肾移植领域的应用
- 咪唑立宾在肝移植领域的应用
- 咪唑立宾在心脏移植领域的应用
- 咪唑立宾在肺移植领域的应用

03 小结



咪唑立宾的免疫抑制剂与MMF相似



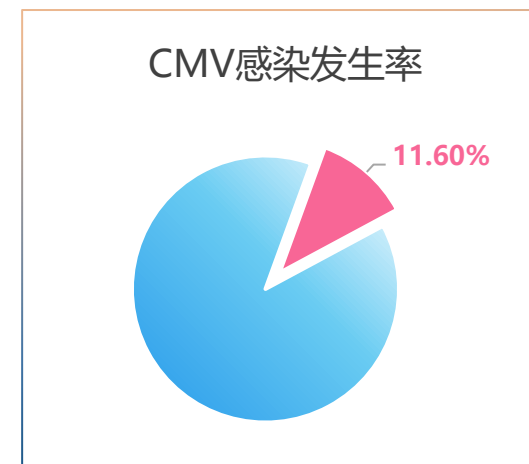
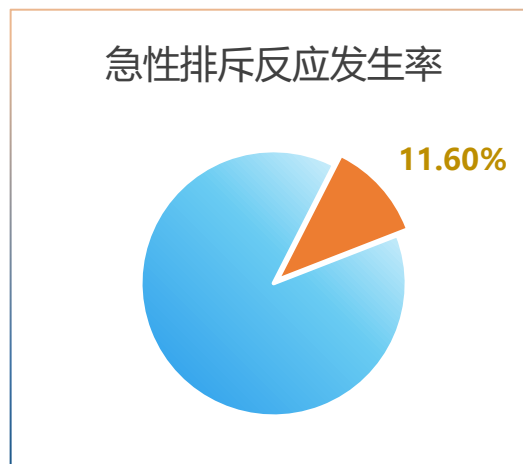
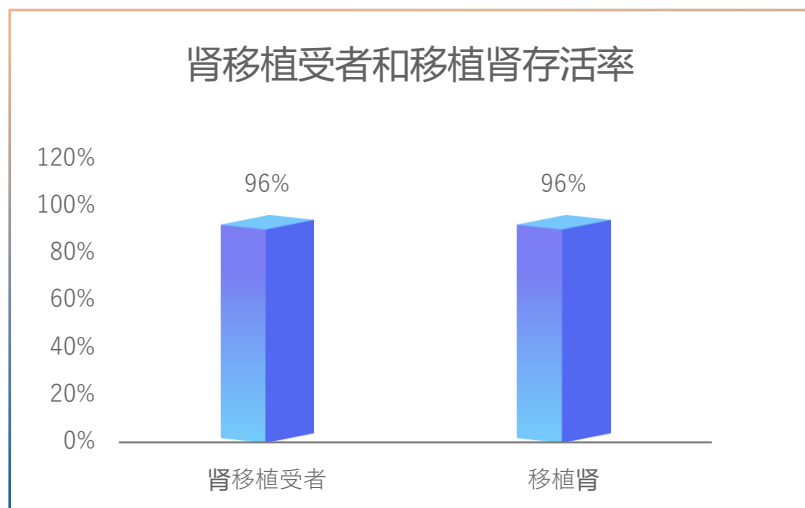
- 近年来咪唑立宾在中国、韩国和日本等亚洲国家已被广泛用于自身免疫性疾病和肾病综合征的治疗以及肾移植后预防排斥反应。
- 对于无法耐受 MMF 的肾移植受者，咪唑立宾的替代使用取得了一定的疗效，其安全性和有效性已被验证。**

咪唑立宾针对肾移植术后排斥反应安全有效，且能够降低病毒感染发生率



国内一项咪唑立宾联合糖皮质激素和CNI用于肾移植术后免疫抑制的多中心临床试验中，纳入 112例受者并观察 12-20个月。

- **结果：**肾移植受者和移植肾存活率均为96%，急性排斥反应发生率仅为11.6%，CMV感染发生率为11.6%。
- **结论：**咪唑立宾是一种安全有效的免疫抑制剂，在避免MMF不良反应的同时，降低了病毒感染发生率。



咪唑立宾在肾移植术后抗排斥反应的治疗中具有独特优势

疗效确切

1

预防和治疗排斥反应的疗效不弱于 MMF

抗感染作用

2

能够降低CMV或BK病毒感染发生率

骨髓抑制发生率低

3

降低骨髓抑制发生率

胃肠道不良反应发生率低

4

胃肠道不良反应发生率显著低于MMF



患者

- 对于**排斥反应低风险和/或感染高风险者**，或**已存在 CMV 或 BK 病毒感染者**，可使用咪唑立宾替代 MMF。
- 对于**无法耐受MMF相关的胃肠道不良反应或骨髓抑制的受者**，可用咪唑立宾替代 MMF。

01

02

服用剂量

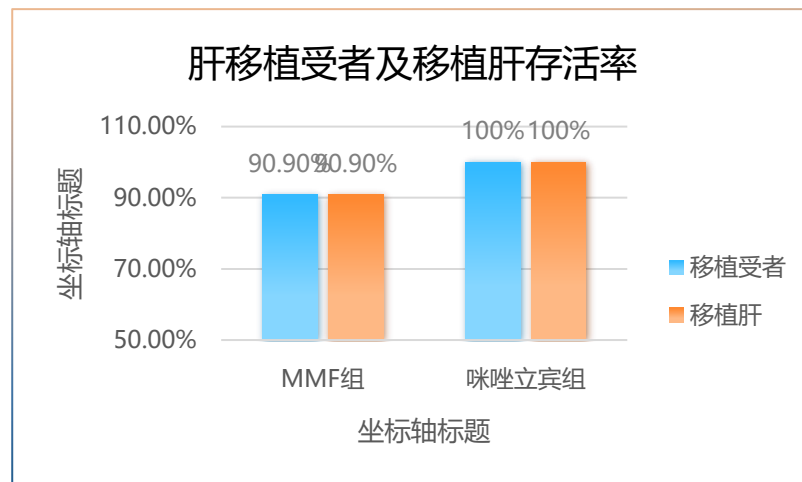
- 初始剂量：2~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹；维持剂量：1~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹，分1~2次服用。



咪唑立宾用于肝移植术后预防排斥安全有效，且能减少术后感染和胃肠道不适

国内移植中心进行的一项前瞻性队列研究对比分析肝移植术后包含咪唑立宾与包含 MMF 两组免疫抑制维持方案，术后随访6个月，对比两组受者存活率、移植肝存活率和功能以及急性排斥反应、感染、药物不良反应和并发症发生率。

- **结果：**MMF组发生排斥反应1例，咪唑立宾组无排斥反应发生；MMF组受者和移植肝存活率均为 90.9%，而咪唑立宾组受者和移植肝存活率均为 100%；不良反应方面，MMF 组出现2例肺部感染、2例严重腹泻和1例腹胀，咪唑立宾组出现1例腹泻和腹胀以及1例高尿酸血症，治疗后尿酸降至正常。
- **结论：**咪唑立宾是一种安全有效的免疫抑制剂，在避免MMF不良反应的同时，降低了病毒感染发生率。



肝移植后免疫抑制的重点主要是预防感染、肿瘤和肝炎复发等并发症

01



肝脏属于免疫豁免器官，相较于肾移植及其他实体器官移植，肝移植术后排斥反应的程度较轻也更易控制，所以**肝移植后免疫抑制的重点主要是预防感染、肿瘤和肝炎复发等并发症。**

02



咪唑立宾预防肝移植术后排斥反应安全有效，且可有效减少术后感染发生率和胃肠道不适症状，延长移植肝存活时间。临床对于肝移植术后长期免疫抑制维持治疗中咪唑立宾的使用人群建议与肾移植受者类似。



对于心脏移植动物模型，咪唑立宾可有效发挥免疫抑制作用



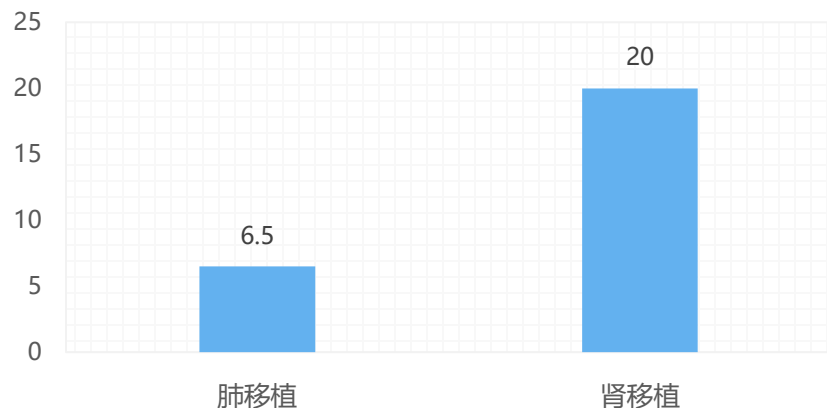
咪唑立宾和环孢素联合免疫抑制方案预防排斥反应，结果显示这些药物导致供体特异性 IFN- γ 减少、IL-10分泌细胞增加，从而**改善同种异体移植物的存活和功能，可有效发挥免疫抑制作用。**

另有研究显示，采用混合淋巴细胞反应法通过小鼠心脏移植模型评价咪唑立宾和 MMF 的免疫抑制作用，该研究以 BALB/e 小鼠为心脏供体，C57BL/6小鼠为受体，结果发现与 MMF或咪唑立宾单药治疗相比，**MMF 和咪唑立宾联合使用显示出更强的免疫抑制作用，从而显著延长移植物存活时间。**



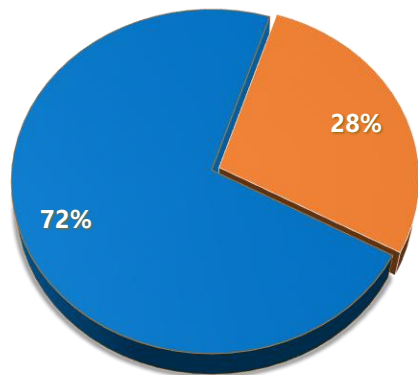
有效使用免疫抑制剂预防排斥反应是提高肺移植受者生存率的关键措施

肺移植和肾移植术后平均中位生存期 (年)



- 随着外科手术技术的进步、围手术期管理水平的提高及免疫抑制方案不断更新与发展，肺移植受者存活率显著提高，但**长期存活率仍远远低于其他实体器官。**

肺移植术后排斥反应发生率 (%)



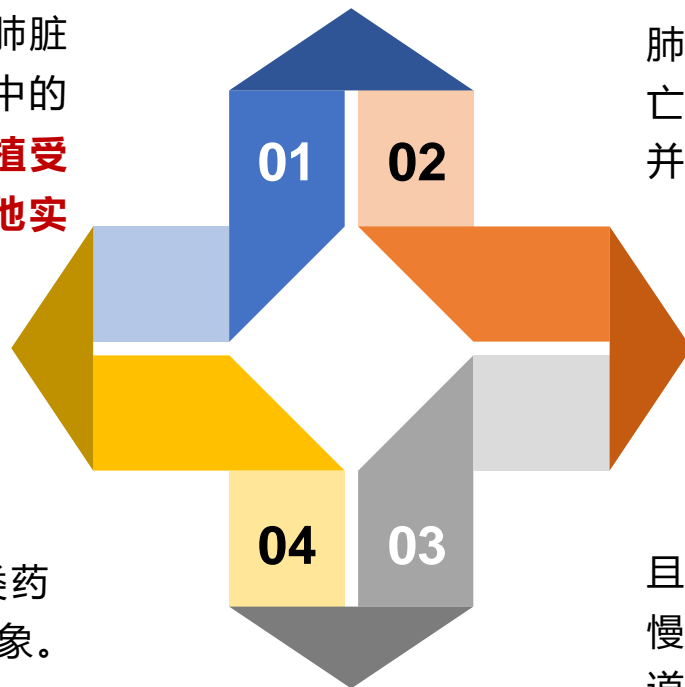
- 28%肺移植受者移植后1年内至少发生 1 次急性排斥反应。急性排斥反应不仅显著增加死亡率，且容易诱发慢性排斥反应和慢性移植肺失功最终致呼吸衰竭而死亡。慢性移植肺失功同时也是影响肺移植术后远期受者存活的主要并发症和首位原因。因此，**有效使用免疫抑制剂预防排斥反应是提高肺移植受者生存率的关键措施之一。**



肺移植受者感染、骨髓抑制以及胃肠道不适的风险可能更高

与肾、肝和心脏等其他实体器官不同，肺脏通过气道与外界相通，直接暴露于环境中的各种病原体。作为免疫缺陷人群，**肺移植受者感染的风险显著升高，且显著高于其他实体器官移植受者。**

另外，肺移植受者多为老年人，MMF类药物很容易诱发白细胞下降等骨髓抑制现象。



肺部感染不仅是肺移植术后第1年内死亡的首位原因，且其比例显著高于其他并发症。

且受者移植术前经历长期慢性呼吸衰竭及慢性肺源性心脏病导致的右心衰竭，胃肠道功能减退，MMF更易诱发消化不良和顽固性腹泻。严重影响受者术后康复及服药依从性。

肺移植受者需要能够避免上述不良反应同时又能够发挥免疫抑制作用的药物。



目录

CONTENTS

01 文献简介

- 基本信息
- 摘要

02 文献重点内容

- 咪唑立宾在肾移植领域的应用
- 咪唑立宾在肝移植领域的应用
- 咪唑立宾在心脏移植领域的应用
- 咪唑立宾在肺移植领域的应用

03 小结



01

目前，免疫抑制剂的长期使用是维护移植物功能的有效手段之一。**MMF**作为器官移植术后最常用的免疫抑制剂之一，**存在骨髓抑制和消化道不适等不良反应。**

02

咪唑立宾作为一种替代性免疫抑制剂，其预防排斥反应的有效性安全性已经在肾移植领域得到证实；在肝移植领域得到一些探索性研究证据；而且，**咪唑立宾可有效降低MMF相关的骨髓抑制及胃肠道不良反应，同时显著降低细菌、CMV及BK病毒等感染发生率。**

03

虽然咪唑立宾在肺移植领域的临床应用目前尚未见报道，但鉴于肝、肾和心脏移植领域的临床研究证据和基础研究数据，其在肺移植领域也应该具有类似的适应证及用药优势，值得临床关注并进一步研究。

小结



谢谢关注！

thanks for your attention.

