

大剂量咪唑立宾联合环孢素预防肾移植术后巨细胞病毒感染：随机对照

詹胜利, 蔡明, 石炳毅, 李州利, 韦星, 王爽

Large-dose mizoribine in combination with cyclosporine prevents cytomegalovirus infection after kidney transplantation: A randomized controlled study

Zhan Sheng-li, Cai Ming, Shi Bing-yi, Li Zhou-li, Wei Xing, Wang Shuang

Department of Urinary Surgery, the 309 Clinical Department of General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China

Zhan Sheng-li ★, Master, Attending physician, Department of Urinary Surgery, the 309 Clinical Department of General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China
zsl1999@sina.com

Received: 2007-10-17
Accepted: 2007-12-06

Abstract

AIM: *In vitro* study demonstrated that large dose of mizoribine can inhibit cytomegalovirus replication. The study was aimed to analyze whether maximum allowable dose mizoribine combined with cyclosporine depressed the incidence of cytomegalovirus infection and the maximum allowable dose mizoribine security in kidney transplantation recipients.

METHODS: Thirty patients who received kidney transplantation were enrolled at Department of Urinary Surgery, 309 Clinical Department of General Hospital of Chinese PLA from June 2006 to February 2007. All patients signed informed consents of the experiment and treatment scheme. The experiment was approved by Hospital Ethical Committee. Thirty recipients were assigned into 2 groups. Patients in a mizoribine group ($n=15$) were treated with cyclosporine (CSA), mizoribine (MZR) and prednisone (Pred); and patients in a control group ($n=15$) were treated with CSA, mycophenolate mofetil (MMF) and Pred. The incidence of 90-day cytomegalovirus infection, acute rejection, bone marrow depression and hyperuricacidemia were observed after transplantation.

RESULTS: Thirty recipients were included in the final analysis. Cytomegalovirus infection rate was lower in the mizoribine group than in the control group ($P=0.047$) 90 days after transplantation. No significant difference in acute rejection, bone marrow depression and hyperuricacidemia was detected in both groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Mizoribine (3 mg/kg per day) effectively decreases the incidence of cytomegalovirus infection, prevents acute rejection. In addition, it does not aggravate the by-effect of mizoribine.

Zhan SL, Cai M, Shi BY, Li ZL, Wei X, Wang S. Large-dose mizoribine in combination with cyclosporine prevents cytomegalovirus infection after kidney transplantation: A randomized controlled study. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu* 2008;12(5):878-880(China) [www.zglckf.com/zglckf/ejournal/upfiles/08-5/5k-878(ps).pdf]

摘要

目的: 体外研究显示大剂量咪唑立宾具有抑制巨细胞病毒复制的作用。文章拟验证大剂量咪唑立宾联合环孢素对肾移植术后巨细胞病毒感染的预防作用及其安全性。

方法: ①实验对象: 选择2006-06/2007-02于解放军总医院第三〇九临床部泌尿外科首次行肾移植的受者30例, 对实验及治疗方案均知情同意, 且得到医院伦理道德委员会批准。②实验分组及方法: 将30例受者按随机数字表法分成2组, 咪唑立宾组($n=15$): 环孢素+咪唑立宾+醋酸泼尼松; 对照组($n=15$): 环孢素+麦考酚酸酯+醋酸泼尼松。③实验评估: 观察肾移植术后90d两组受者巨细胞病毒感染、排斥反应、骨髓抑制和高尿酸血症发生情况。

结果: 30例受者全部进入结果分析。术后90d咪唑立宾组受者的巨细胞病毒感染率低于对照组($P=0.047$), 两组急性排斥反应、骨髓抑制、高尿酸血症发生率差异无显著性意义($P > 0.05$)。

结论: 使用剂量为3 mg/(kg·d)的咪唑立宾可以降低巨细胞病毒感染率, 同时能有效预防急性排斥反应发生, 且不会加重咪唑立宾的毒副作用。

关键词: 肾移植; 免疫抑制剂; 巨细胞病毒感染

詹胜利, 蔡明, 石炳毅, 李州利, 韦星, 王爽. 大剂量咪唑立宾联合环孢素预防肾移植术后巨细胞病毒感染: 随机对照[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(5):878-880 [www.zglckf.com/zglckf/ejournal/upfiles/08-5/5k-878(ps).pdf]

解放军总医院第三〇九临床部泌尿外科, 北京市100091

詹胜利★, 男, 1977年生, 河南省潢川县人, 汉族, 2007年军医进修学院毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事泌尿外科、肾脏移植及尿流动力学的研究。
zsl1999@sina.com

中图分类号: R692
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2008)05-00878-03

收稿日期: 2007-10-17
修回日期: 2007-12-06
(07-50-10-5617/G·Q)

0 引言

咪唑立宾是1971年从霉菌 *E2upenicillum brefeldianum* 的培养液中分离而得的一种咪唑类核苷, 是一种嘌呤核苷合成抑制剂, 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, 体外研究显示在大剂量时咪唑立宾具有抑制巨细胞病毒复制的作用^[1]。本文应用大剂量咪唑立宾联合环孢素预防肾移植术后巨细胞病毒感染, 观察其治疗效果。

1 对象和方法

设计: 随机对照观察。

单位: 解放军总医院第三〇九临床部泌尿外科。

对象: 选择2006-06/2007-02于解放军总医院第三〇九临床部泌尿外科首次行肾移植的受者30例, 按随机数字表法分成2组: ①咪唑立宾组($n=15$): 环孢素+咪唑立宾+醋酸泼尼松。②对照组($n=15$): 环孢素+麦考酚酸酯+醋酸泼尼松。所有受者HLA错配 ≤ 3 , CDC

及 PRA 试验均阴性, 且两组间年龄、性别、血液透析时间、热缺血时间、冷缺血时间、乙型肝炎表面抗原阳性率、原发病差异均无显著性意义 ($P > 0.05$), 见表 1。所有受者对实验及治疗方案均知情同意, 且得到医院伦理道德委员会批准。

表 1 两组受者的临床资料比较

Table 1 Clinical profile of kidney transplant recipients in both groups ($n=15$)

Item	Mizoribine group	Control group
Age ($\bar{x} \pm s, yr$)	34 \pm 7	39 \pm 8
Sexuality (male/female, n)	11/4	10/5
Hemodialysis time ($\bar{x} \pm s, mon$)	11.1 \pm 0.6	12.3 \pm 0.9
Warm ischemia time ($\bar{x} \pm s, min$)	11.9 \pm 2.2	14.1 \pm 3.0
Cold ischemia time ($\bar{x} \pm s, h$)	12.5 \pm 2.4	13.1 \pm 2.3
Positive ratio of HbsAg (n)	3	2
Protopathy (n)		
Glomerular nephritis	7	9
Diabetic nephropathy	2	1
Hypertensive nephropathy	2	1
Polycystic kidney	3	1
Other diseases	1	3

$P > 0.05$, comparison between the two groups

设计、实施、评估者: 设计及评估为第一作者, 实施为全部作者, 评估者经过正规培训。

方法:

免疫抑制方案: 所有受者术后均接受三联免疫抑制剂, 其中咪唑立宾组应用环孢素+咪唑立宾+醋酸泼尼松; 对照组应用环孢素+麦考酚酸酯+醋酸泼尼松。术后 24 h 内口服环孢素, 起始量为 6 mg/(kg·d), 分两次口服, 以后根据其全血谷浓度调整剂量, 将谷浓度控制在 250~300 μ g/L 范围内。咪唑立宾给药剂量为 3 mg/(kg·d), 分两次口服; 麦考酚酸酯用量为 1 500 mg/d, 分两次口服, 两组醋酸泼尼松剂量及给药方式相同, 术中甲基强的松龙 1 000 mg, 术后第 1 天 1 000 mg, 术后第 2, 3 天各 500 mg, 第 4 天起口服强的松 40 mg/d。

观察时间: 术后 90 d。

临床观察指标:

巨细胞病毒感染: 术前巨细胞病毒抗体检查 IgM (-), 术后出现可除外其他原因的发热, 同时血巨细胞病毒抗体 IgM (++) , 巨细胞病毒抗原检查 >5 个阳性细胞/2 \times 10⁵ 个白细胞。

急性排斥反应: 除外其他原因的尿量骤减、发热、移植肾区胀痛; 24 h 血清肌酐升高 \geq 264 μ mol/L 或超过基线值的 25%; 彩色超声波提示移植肾体积增大, 血管阻力指数高于正常; 经甲基强的松龙或 ATG 等治疗后可明显缓解。

骨髓抑制: 术后 1 周复查血常规 2 日 1 次, 1 周后复查血常规 1 次/周, 白细胞 < 4.0 \times 10⁹ L⁻¹, 血小板 < 100 \times 10⁹ L⁻¹ 为异常。

高尿酸血症: 术后复查血生化, 1 次/周, 尿酸 > 415 μ mol/L 为异常。

主要观察指标: 肾移植术后两组受者的全血环孢素谷浓度及巨细胞病毒感染、排斥反应、骨髓抑制、高尿酸血症发生情况。

统计学分析: 由第一作者采用 SAS 6.12 软件进行数据处理, 计量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料经卡方检验, 计量资料经 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入肾移植的受者 30 例, 按随机数字表法分成两组, 全部进入结果分析, 无脱落。

2.2 两组受者的全血环孢素谷浓度 两组受者术后 90 d 内测定的全血环孢素谷浓度总次数为 349 例次, 其中咪唑立宾组全血环孢素谷浓度为 (221 \pm 26) μ g/L, 对照组为 (217 \pm 32) μ g/L。两组经卡方检验, $P=0.437$ 。

2.3 两组受者巨细胞病毒感染、排斥反应、骨髓抑制和高尿酸血症发生情况比较 见表 2。

表 2 两组受者巨细胞病毒感染、排斥反应、骨髓抑制和高尿酸血症发生情况比较

Table 2 Cytomegalovirus infection, acute rejection, bone marrow depression and hyperuricacidemia of kidney transplant recipients in both groups ($n=15$)

Item	Mizoribine group	Control group	P
Cytomegalovirus infection	0	2	0.047
Acute rejection	0	1	0.625
Bone marrow depression	1	1	0.877
Hyperuricacidemia	1	0	0.638

P value obtained by exact probability of fourfold table data

3 讨论

3.1 咪唑立宾对急性排斥反应的作用 在动物实验中, 咪唑立宾与小剂量环孢素或他克莫司联合具有协同作用, 能显著延长同种肝、肾和胰腺移植物的存活。也有应用大剂量咪唑立宾治疗急性体液性排斥的报道。动物实验发现其不具有致癌性, 这是不同于硫唑嘌呤和其他免疫抑制剂的特点之一, 并且骨髓抑制发生少, 对肝肾等重要脏器几乎无损害作用^[2]。自 1984 年开始在日本上市, 咪唑立宾已广泛应用于临床肾移植, 取代硫唑嘌呤作为常规免疫抑制用药。近年来, 麦考酚酸酯联合环孢素和皮质激素组成的肾移植术后维持免疫抑制方案在国内已经得到普遍应用^[3], 基于咪唑立宾与麦考酚酸酯在作用机制上的相似性, 咪唑立宾、环孢素和激素三联用药效果满意, 移植物和患者存活率与环孢素、硫唑嘌呤和激素三联用药组相似, 但骨髓抑制和严重感染发生率却明显降低^[4]。

3.2 咪唑立宾对人巨细胞病毒复制的作用 巨细胞病毒感染是器官移植后的常见并发症, 发生率为 8%~32% 不等, 多发生在肾移植术后 4~12 周内。感染途径主要有 3 条: ①经移植肾带入。②术后感染巨细胞病毒。③患者术前体内存在巨细胞病毒潜伏感染, 术后免疫抑制治疗导致受者体内潜伏病毒复活^[5]。其中, 巨细胞病毒阴性受者接受巨细胞病毒阳性供肾的风险最大, 临床表现最重, 受者和移植肾的 3 年存活率最差。虽然有 50% 以上的肾移植患者术后会出现巨细胞病毒抗原血症, 但其中大部分并没有任何临床症状。真正由巨细胞病毒引起的明显的呼吸、消化、眼、肾、心或者神经系统症状在临床上毕竟还是占少数。

各种免疫抑制剂对巨细胞病毒感染均有不同程度的影响。一般来讲, 免疫抑制剂不仅加重感染, 感染时的 X 射线表现也将推迟出现且变的不典型。环孢素能够在体内对病毒进行扩增, 加重巨细胞病毒感染, 但它并不会激活潜伏的巨细胞病毒; 麦考酚酯虽不致引起严重巨细胞病毒感染, 但会使患者巨细胞病毒血症持续时间更长, 病毒载量更高, 因此减药时首选麦考酚酯; 硫唑嘌呤有轻微的巨细胞病毒复制作用; 皮质激素因为抑制了机体对微生物感染的炎症反应, 也具有致感染作用; 清除性抗体 ATG 和 OKT3 通过肿瘤坏死因子的作用增加了巨细胞病毒复制进程^[6]。因此在临床工作中, 如果遇到肾移植术后巨细胞病毒感染的患者, 有必要相应地调整或减量甚至停用免疫抑制剂。

有研究发现, 在体外药物试验中, 临床治疗浓度的环孢素和强的松促人巨细胞病毒的复制, 而咪唑立宾和硫唑嘌呤抑制人巨细胞病毒的复制, 而且咪唑立宾抑制病毒复制的效果, 与其浓度呈正相关^[7]。目前, 咪唑立宾和硫唑嘌呤抑制人巨细胞病毒复制的机制尚不清楚, 需要进一步研究明确。

由于咪唑立宾的抑制巨细胞病毒复制作用具有剂量依赖性, 而且与其药物浓度呈正相关, 所以本课题组在保证药物安全性的前提下, 选择了咪唑立宾推荐使用剂量 1~3 mg 中的上限 3 mg 作为实验剂量, 观察发现, 实验组巨细胞病毒感染的发生率为 0, 低于对照组的 13%, 具有统计学意义。

3.3 咪唑立宾对环孢素浓度的影响及毒副作用 环孢素 A 主要抑制 T 细胞刺激后信号传递中的早期钙依赖现象, 即作用在 T 细胞活化早期过程, 抑制依赖白细胞介素 2 的 T 细胞, 还能抑制白细胞介素 1, 4, 9, 10 等细胞因子的产生及白细胞介素 2 受体的表达, 能抑制 CTL 产生、抑制特异性 T 辅助细胞及 T 辅助细胞依赖的 B 细胞增生; 在明显抑制宿主细胞免疫的同时, 能抑制抗移植体抗体的产生, 因而具有抗排斥的作用, 大大地改善了移植后受者的生存情况^[8]。但环孢素有肾毒性。各种不良反应大多与剂量过大有关, 使用环孢素既要发挥

充分的免疫抑制, 又要避免药物的毒性反应。过强的免疫抑制还会增加继发性感染的发生, 而且长期大量使用环孢素所伴随的肾脏毒性也会影响移植物的生存情况。由于环孢素的药动学参数在体内、个体间的差异很大, 有效治疗浓度范围狭窄, 并常引起严重的毒副作用; 咪唑立宾主要作用于 T 细胞、B 细胞的分裂和增殖期, 所以在大量时也不会对环孢素的血药浓度产生影响。多中心观察研究发现, 环孢素的理想治疗窗浓度范围应为: 250~300 μg/L (1 个月)、200~250 μg/L (1~3 个月)^[9]。此浓度既能达到理想的免疫抑制效果, 又能降低环孢素中毒的发生率。

咪唑立宾药代动力学的研究结果显示, 咪唑立宾口服后 2.4 h 血药浓度达到峰值水平, 在 0.85~4.46 mg/kg 口服剂量范围内, 峰值浓度与药物剂量呈线性相关; 咪唑立宾主要经肾排泄, 清除速率与内源肌酐清除率相关性良好, 在肾功能不良时应相应调整药物剂量。由于咪唑立宾毒副作用的出现同时也提示了机体可能存在免疫抑制过度, 由于该药抑制细胞复制的效果与其浓度呈正相关, 所以, 适当的减少咪唑立宾用量可有效的避免副作用的发生。

本文结果显示, 对照组术后发生巨细胞病毒感染 2 例次(13.33%), 而观察组术后发生急性排斥反应 0 例次(0%)。两组比较, 差异具有统计学意义, 说明在应用大剂量咪唑立宾联合使用环孢素能够达到理想的预防巨细胞病毒感染的作用。而且, 观察组和对照组在急性排斥反应、骨髓抑制、高尿酸血症的发生方面, 差异不具有统计学意义, 从而印证咪唑立宾的应用并不会增加患者发生急性排斥反应、骨髓抑制、高尿酸血症的风险。

4 参考文献

- Liao LM, Shi BY, Liang CQ. Zhonghua Shiyan he Linchuang Bingdaxue Zazhi 1995;9 (3): 265-268
廖利民, 石炳毅, 梁春泉. 肾移植术后受者人巨细胞病毒感染与其它机会感染的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1995, 9 (3): 265-268
- Dong YL, Dong HY. Zhongguo Xinyao Zazhi 2005;14 (7): 930-932
董亚琳, 董海燕. 免疫抑制剂咪唑立宾的药理作用及临床应用[J]. 中国新药杂志, 2005, 14 (7): 930-932
- Liu B, Zeng FJ, Ming CS, et al. Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi 2006;9 (17): 2629-2631
刘斌, 曾凡军, 明长生, 等. 同种肾移植术后应用咪唑立宾免疫抑制治疗的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 9 (17): 2629-2631
- Lan RP, Fan Y, Tan JM, et al. Xiandai Mimiao Waikexue Zazhi 2004;9(3): 142-143
蓝荣培, 范昱, 谭建明, 等. 咪唑立宾在白细胞减少同种肾脏移植患者中的替代免疫抑制治疗[J]. 现代泌尿外科杂志, 2004, 9 (3): 142-143
- Kusumi T, Tsuda M, Katsunuma T, et al. Dual inhibitory effect of mizoribine. Cell Biochem Funct 1989;7(3):201-204
- 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. Transplant Proc 1999;31(7):2877-2879
- Tsuzuki K. Role of mizoribine in renal transplantation. Pediatr Int 2002;44(2):224-231
- Yokota S. Mizoribine: mode of action and effects in clinical use. Pediatr Int 2002;44(2):196-198
- Dai YB, Huang X, Luo ZG, et al. Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi 2004;14(11): 49-54
戴英波, 黄循, 罗志刚, 等. 青藤碱对大鼠肾移植急性排斥反应的抑制作用[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(11): 49-54