

• 著名专家讲坛 •

咪唑立宾在肾脏病中的应用

谢院生^①

谢院生,男,医学博士,中国人民解放军总医院肾内科(国家重点学科)主任医师、教授,全军肾脏病研究所副所长。兼任中国中西医结合学会肾病专业委员会常委,北京市中西医结合学会肾病专业委员会副主任委员,国家自然科学基金同行评议专家,《中国中西医结合肾病杂志》副总编辑,《中华医学杂志》、《中华肾脏病杂志》、《中华高血压杂志》等特邀审稿专家。曾留学日本 5 年,在日本获医学博士学位。长期从事肾内科临床工作,具有丰富的临证经验。在 IgA 肾病、糖尿病肾病、高血压的诊治,急性肾小管坏死与修复再生的机制以及肾脏病理诊断方面有很高的学术造诣。在国内外医学期刊发表学术论文 70 余篇,其中 SCI 全文收录 20 篇,累计影响因子达 90,单篇论文最高已被 SCI 引用 80 次。作为解放军总医院肾内科、国家自然科学基金创新研究群体的主要学术骨干,参与了多项国家重点基础发展计划(“973”计划)项目、国家高技术研究发展计划(“863”计划)项目、国家自然科学基金重点项目的研究,并承担和负责国家自然科学基金课题和北京市课题多项;并作为主要完成人,荣获 2006 年国家科技进步二等奖 1 项、省部级一等奖 3 项。

咪唑立宾(mizoribine, MZR)是一种免疫抑制剂,为日本学者 1971 年从土壤中分离的子囊菌 M-2166 株培养滤液中分离出来的一种咪唑类核苷,分子式为 $C_9H_{13}N_3O_6$ 。为白色或微带黄色的结晶粉末,无臭,在水或二甲亚砜中易溶,本品 1 g 溶于 100 ml 水中, pH 值为 3.5~4.5。在甲醇、乙醇或氯仿中几乎不溶。熔点约为 198 °C。

1 咪唑立宾的一般信息

1.1 咪唑立宾的作用机制 MZR 的免疫抑制作用与它对嘌呤核苷酸合成的抑制作用以及增加糖皮质激素受体的转录活性有关。

三磷酸鸟苷(GTP)是核酸合成、细胞增殖、能量转换和信号传导的重要物质基础。鸟苷酸(GMP)是 GTP 的前体。GMP 的合成有 2 条途径,即从头合成途径和补救合成途径。从头合成途径包括由 5-磷酸核糖合成 5-磷酸核糖焦磷酸(PRPP),由 PRPP 合成次黄嘌呤核苷酸(IMP),IMP 在 IMP 脱氢酶的作用下形成黄苷酸(XMP),XMP 在 GMP 合成酶的作用下合成 GMP。而补救合成途径,细胞可利用核酸分解释放的鸟嘌呤和糖直接合成 GMP。MZR 进入机体内,通过细胞内、外的浓度差而向细胞内移动,进入细胞后,在腺苷激酶的作用下磷酸化,形成有活性的 MZR-5'-单磷酸化物(MZR-5'-P),可以竞争性地抑制 IMP 脱氢酶和 GMP 合成酶,从而抑制 GMP 的从

头合成,使核酸的合成减少,进一步抑制细胞增殖。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,而几乎不经过补救合成途径,因此, MZR 可以相对特异地抑制 T、B 淋巴细胞的增殖、抑制抗体的产生^[1]。见图 1。

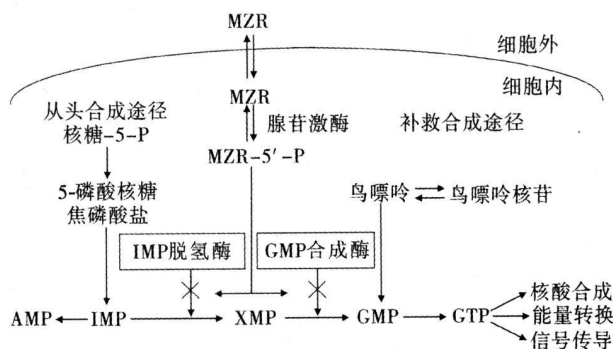


图 1 咪唑立宾的作用机制示意图

此外, MZR 可以与存在于肾脏及神经系统的 14-3-3 蛋白结合,改变 14-3-3 蛋白的构象,进而与糖皮质激素受体结合,增加糖皮质激素受体的转录活性,发挥生物学作用^[2]。MZR 的血清浓度为 26 $\mu\text{g/ml}$ 时有细胞毒性,但是 MZR 的血清浓度为 2.6 $\mu\text{g/ml}$ 时没有细胞毒性,这时和糖皮质激素合用可以增强激素的作用。

我们的研究发现, MZR 通过上调 p27 kip1 的蛋白表达,有效抑制系膜细胞增殖,作用时相在 G1/S 期转化,即阻止细胞从 G1 期进入 S 期^[3]。

① 中国人民解放军总医院,全军肾脏病研究所 (北京 100853)

1.2 咪唑立宾的药代动力学 MZR 易溶于水, 口服吸收迅速。大鼠口服后, 血药浓度在 1.5 h 达峰值, 主要分布在胃、肾、小肠、肝、脾和胸腺中。肾功能良好的肾移植患者给予单剂量 MZR 100 mg 口服, 血药浓度在 2 h 达到峰值, 最大血药浓度为 $2.38 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。MZR 不在肝脏代谢, 主要以原形通过尿液排泄, 约 10% 通过粪便排出, 不足 1% 通过胆汁排泄。肾功能正常的患者, 口服 MZR 6 h 后 82% 的药物通过尿液排泄; 肾衰竭的患者口服 MZR 后, 血中 MZR 的高浓度状态可维持 24 h, 肌酐清除率与药物消除速率之间呈高度相关性^[4], 提示肾衰竭患者要减少每次给药剂量或延长给药间隔时间。MZR 可以通过血液透析清除。虽然临床应用 MZR 时一般不检测血药浓度, 但其血药浓度与治疗效果及副作用密切相关。MZR 的血浆浓度可用高效液相色谱法测定。

1.3 咪唑立宾临床应用的适应证 MZR 首先在日本开发, 因此在日本应用比较多, 适应证也较广。

1984 年以“抑制肾移植时的排斥反应”为适应证在日本批准上市; 1990 年追加“狼疮性肾炎”适应证; 1992 年追加“类风湿性关节炎”适应证; 1995 年追加“肾病综合征”适应证。1998 年以“抑制肾移植时的排斥反应”为适应证在韩国注册。1999 年以“抑制肾移植时的排斥反应”为适应证在中国注册。尽管还没有 IgA 肾病的“法定”适应证, 但在日本早已应用于 IgA 肾病的治疗, 尤其是儿童 IgA 肾病, 并取得一定疗效。在我国也已开始将 MZR 用于 IgA 肾病的治疗, 解放军总医院正在牵头进行一项 MZR 治疗 IgA 肾病的多中心临床试验。

1.4 咪唑立宾的安全性及不良反应 MZR 总体来说不良反应发生率较低, 但部分病人用药后可出现高尿酸血症, 尤其是肾衰竭的患者更易发生; 个别患者使用后可出现皮疹、白细胞减少、感染和胃肠道紊乱, 但一般不严重。动物毒性实验结果表明其可能的不良反应主要有: (1) 摄食量减少, 体重降低, 撤药后症状减轻并逐渐消失; (2) 对消化系统、骨髓、淋巴结、生殖器官有轻微影响, 如腹泻、血便、红细胞减少、输精管萎缩等, 但停药后有恢复倾向, 肝损害很少见; (3) 治疗剂量下有致畸和致染色体突变的可能性, 所以妊娠期和哺乳期妇女禁用^[5]。但发育成熟的个体, 使用 MZR 后未发现明显的致畸作用。与其他免疫抑制剂比较, 癌症的发生率很低。

2 咪唑立宾在肾脏病中的应用

2.1 咪唑立宾在肾移植术后的应用 MZR 最早应用于临床就是预防和抑制肾移植的排斥反应。由于 MZR 与环孢素 A 和肾上腺皮质激素合用有协同作用, 三者联用广泛用于肾移植术后。用于抑制肾移

植排斥反应的初始量为 $2\sim 3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 维持量为 $1\sim 3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 分 1~2 次服用。日本一项 116 例肾移植术后长期的 MZR+环孢素 A+泼尼松龙与硫唑嘌呤+环孢素 A+泼尼松龙的临床对照试验显示, 两组的 1、5、9 年患者生存率、肾脏生存率和急性排斥的发生率是一致的, 但 MZR 组骨髓抑制和肝损害的发生明显低于硫唑嘌呤组。部分患者使用硫唑嘌呤后出现骨髓抑制和肝损害可改用 MZR^[6]。国内的一项 MZR 联合激素和环孢素 A 或他克莫司治疗 112 例肾移植术后的多中心临床试验, 观察 12~20 个月, 患者和肾脏的生存率均为 96%, 急性排斥的发生率为 11.6%, 巨细胞病毒感染率为 11.6%, 但未发生巨细胞病毒病, 与通常的免疫抑制剂相比, 巨细胞病毒感染率较低, 主要不良反应是高尿酸血症。其结论是 MZR 是一种安全有效的免疫抑制剂, 其病毒感染的发生率相对较低^[7]。

2.2 咪唑立宾在狼疮性肾炎中的应用 MZR 作为一种免疫抑制剂, 在日本早已用于系统性红斑狼疮和类风湿关节炎的治疗, 包括成人和儿童, 可以改善症状、升高血清补体 C₃、降低血清抗 ds-DNA 抗体的滴度。应用于狼疮性肾炎的治疗, 可以减少蛋白尿、改善肾功能, 同时可减少肾上腺皮质激素的用量。各种病理类型的狼疮性肾炎都可使用 MZR, 但非 IV 型要比 IV 型效果更好^[8]。早期用药可提高疗效, 减少复发。

在狼疮性肾炎的治疗过程中, MZR 的治疗效果与其血浆药物浓度有关, 高峰血药浓度 $> 0.66 \mu\text{g}/\text{ml}$ 是必要的^[9]。但谷期血药浓度不宜超过 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$, 否则, 可能出现骨髓抑制等严重副作用。MZR 的常规用量是 $2\sim 3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 分 2 次口服。如果 MZR 每次 50 mg, 每日 3 次给药, 很难达到 $0.67 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的高峰浓度; 如果一次给与 150 mg, 虽然峰期浓度很高, 但 24 h 后的谷期浓度太低。如果每次 100 mg, 每日 2 次给药, 二次峰期浓度都可以达到 $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 左右。因此, 推荐每次 100 mg, 每日 2 次给药。但是, 肾衰竭时应减量。如肌酐清除率在 $40 \text{ ml}/\text{min}$ 以下时, 先从 1/2 量、甚至 1/4 量开始, 根据峰期和谷期浓度来调整用量。对于复发高危的狼疮性肾炎也可以 $5\sim 10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 每周 2 次间歇冲击治疗^[10], 但长期疗效和副作用还有待进一步观察。

2.3 咪唑立宾在原发性肾病综合征中的应用 日本进行了一项 MZR 与安慰剂治疗难治性原发性肾病综合征的前瞻性对照研究, 治疗及观察期间基础治疗不变, MZR 组口服 MZR 50 mg, 每日 3 次; 安慰剂组给与不能识别的乳糖; 用药及观察时间 24 周。MZR 组入选 103 例, 80 例完成 24 周观察, 结果 27 例 (33.8%) 缓解或明显缓解; 安慰剂组入选 101 例,

78 例完成 24 周观察, 结果 11 例(14.1%)缓解或明显缓解; MZR 的缓解率明显高于安慰剂组($P < 0.05$)。MZR 与安慰剂组不良反应的发生率分别为 13.6% 和 11.9%, 无统计学差异; 但 MZR 组有 4 例出现高尿酸血症; 安慰剂组只有 1 例血尿酸增高^[11]。另一项针对反复发作肾病综合征的 2 岁~19 岁的青少年患者, 在发作时使用泼尼松龙的基础上, 使用 MZR 或安慰剂, 治疗 48 周以后, 两组复发率没有明显差异。但在亚组分析时, 小于 10 岁的小孩, 与安慰剂比较, MZR 能明显减少复发、延长缓解期, 但 MZR 治疗可导致一过性的血尿酸增高^[12]。此外, MZR 的冲击治疗($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 最大剂量 500 mg/d)对部分环孢素 A 依赖、激素抵抗或反复发作的肾病综合征有效, 或可以减小环孢素 A 和泼尼松龙的用量^[13]。另一研究提示每周 2 次的 MZR 冲击($6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗反复发作性肾病综合征安全有效, 可以减少复发或泼尼松龙的用量^[14]。

2.4 咪唑立宾在 IgA 肾病中的应用 MZR 治疗 IgA 肾病早年主要应用于儿童, 可以减少蛋白尿和血尿, 改善肾组织损害, 和其他常用的免疫抑制剂比较副作用较少^[15]。一项针对儿童弥漫性 IgA 肾病患者的研究显示, MZR 联合泼尼松龙、华法林、双嘧达莫的四联疗法, 比泼尼松龙、华法林、双嘧达莫的三联疗法以及在三联疗法基础上加用甲泼尼龙冲击治疗, 在降低蛋白尿、改善肾脏病理活动性指数和慢性化指数方面具有更好的疗效^[16]。近年的研究显示, MZR 联合甲泼尼龙和血浆置换疗法对于儿童广泛新月体形成的快速进展性 IgA 肾病具有较好的疗效^[17]。

日本的另一项研究显示, MZR 联合泼尼松龙治疗具有明显蛋白尿的弥漫性 IgA 肾病患者, 用药 6 个月可以降低蛋白尿、减轻血尿, 重复肾活检的结果表明可以减少肾小球和肾间质巨噬细胞的浸润和 α -SMA 阳性细胞的数量^[18]。MZR 有效治疗 IgA 肾病的机制不很清楚, 可能与 MZR 能有效抑制脂多糖诱导的外周血单核细胞释放 IL-6 有关^[19]。

解放军总医院全军肾脏病研究所为了探讨咪唑立宾单独使用或联合氯沙坦治疗 IgA 肾病的有效性和安全性, 入选标准为尿蛋白 $0.5 \sim 3.5 \text{ g/24 h}$ 、血肌酐 $< 4 \text{ mg/dl}$ 、肾活检病理诊断为原发性 IgA 肾病患者, 随机分为 3 组, 分别给与咪唑立宾 $150 \sim 250 \text{ mg/d}$ 、氯沙坦 100 mg/d 、咪唑立宾和氯沙坦口服治疗。观察并比较各组内治疗前后和组间治疗前、治疗后的收缩压(SBP)、24 h 尿蛋白(UP)、血肌酐(Scr)、血尿酸(UA)等指标。治疗前 3 组 SBP、UP、Scr、UA、病理分级均无统计学差异。治疗 12 个月, 3 组 SBP 及 UP 均较基线水平明显下降。3 组治疗前后各时间点及 3 组间 Scr、UA 无统计学差异。治疗过程中, 基础血尿酸

水平较高的患者单用或合用咪唑立宾后血尿酸有一过性增高的可能性。未发现其他明显不良反应。结果提示咪唑立宾和氯沙坦治疗原发性 IgA 肾病均有降低蛋白尿、稳定肾功能的作用, 联合用药未显示明显叠加作用, 研究结果在 2008 年马来西亚召开的第 11 届亚太肾脏病会议大会报告^[20]。多中心临床试验的结果, 正在总结中。

2.5 咪唑立宾在其他肾脏病中的应用 MZR 除了可治疗狼疮性肾炎、肾病综合征以及 IgA 肾病以外, 还可治疗其他肾脏疾病, 如局灶节段性肾小球硬化^[21]、膜性肾病^[22]、ANCA 相关性肾血管炎^[23]以及过敏性紫癜性肾炎^[24]等。但大多是个案报道, 而且多数是多种治疗方法联合使用。

总之, MZR 除了在肾移植术后的应用以外, 已逐渐用于儿童和成人的多种免疫相关性肾脏疾病的治疗, 并取得了一定的疗效。但设计严谨的大样本临床研究还比较少, 确切的疗效有待于前瞻性多中心随机对照的临床试验结果, 我们正在进行这方面的临床和基础研究。

参 考 文 献

1. Kusumi T, Tsuda M, Katsunuma T, et al. Dual inhibitory effect of mizoribine. *Cell Biochem Funct*, 1989, 7(3): 201-204.
2. Takahashi S, Wakui H, Gustafsson JA, et al. Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 274(1): 87-92.
3. 刘书馨, 谢院生, 陈香美, 等. 咪唑立宾对大鼠肾小球系膜细胞的抑制作用. *中华肾脏病杂志*, 2007, 23(7): 438-441.
4. Takada K, Asada S, Ichikawa Y, et al. Pharmacokinetics of Bre-dinin in renal transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983, 24(4): 457-461.
5. Nagata T, Nagata T, Aramaki Y, et al. Subacute toxicity test of mizoribine in beagle dogs for 30 days. *Appl Pharmacol*, 1983, 26(1): 327.
6. 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.
7. 钱叶勇, 石炳毅, 熬建华, 等. 咪唑立宾在肾移植术后的应用. *中华器官移植杂志*, 2006, 27(12): 723-724.
8. Yoshidome K, Takei S, Imanaka H, et al. Efficacy of mizoribine in the treatment of systemic lupus erythematosus in children. *Pediatr Int*, 2004, 46(4): 444-449.
9. Kuroda T, Hirose S, Tanabe N, et al. Mizoribine therapy for patients with lupus nephritis: the association between peak mizoribine concentration and clinical efficacy. *Mod Rheumatol*, 2007, 17(3): 206-212.
10. Tanaka H, Tsugawa K, Suzuki K, et al. Long-term mizoribine intermittent pulse therapy for young patients with flare of lu-

pus nephritis. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(7):962—966.

11. 越川昭三, 佐藤昌志, 成田光阳, 他. 免疫抑制药 Mizoribine (HE-69) のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する臨床评价. *腎と透析*, 1993, 34(4): 631—650.
12. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 2000, 58(1): 317—324.
13. Kawasaki Y, Hosoya M, Kobayashi S, et al. Oral mizoribine pulse therapy for patients with steroid-resistant and frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(10): 2243—2247.
14. Kawasaki Y, Takano K, Isome M, et al. Efficacy of single dose of oral mizoribine pulse therapy two times per week for frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Nephrol*, 2007, 20(1): 52—56.
15. Nagaoka R, Kaneko K, Ohtomo Y, et al. Mizoribine treatment for childhood IgA nephropathy. *Pediatr Int*, 2002, 44(2): 217—223.
16. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki J, et al. Efficacy of multidrug therapy combined with mizoribine in children with diffuse IgA nephropathy in comparison with multidrug therapy without mizoribine and with methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol*, 2004, 24(6): 576—581.
17. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, et al. Plasma exchange combined with immunosuppressive treatment in a child with rapidly progressive IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(6): 899—902.
18. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, et al. Efficacy of prednisolone and mizoribine therapy for diffuse IgA nephropathy. *Am J Nephrol*, 2004, 24(1): 147—153.
19. Kaneko K, Nagaoka R, Ohtomo Y, et al. Effect of mizoribine on IL-6 release by peripheral blood mononuclear cells. *Nephron*, 2002, 91(3): 506—508.
20. Xie Y, Chen X, Liu S, et al. Effects of Losartan and Mizoribine on IgA Nephropathy: A Prospective Randomized, Controlled Study. *Nephrology*, 2008, 13(suppl 1): A9.
21. Imaizumi T, Kawasaki Y, Matsuura H, et al. Efficacy of steroid pulse, plasmapheresis, and mizoribine in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(8): 1215—1218.
22. Nishioka Y, Horita Y, Tadokoro M, et al. Changing mizoribine administration from three divided doses to one single dose induced remission of relapsed membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(8): 2337—2338.
23. Nishioka Y, Horita Y, Tadokoro M, et al. Mizoribine induces remission of relapsed ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(4): 1087—1088.
24. Kawasaki Y, Suyama K, Matsumoto A, et al. Efficacy of tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy for a child with Henoch-Schoenlein purpura nephritis. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 211(3): 291—295.

(收稿: 2008-06-17)

•循证医学荟萃•

Cystatin C 单独或联合血清肌酐评估 GFR 的意义

Stevens LA, et al. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3): 395—406.

肾小球滤过率(GFR)是评价肾功能的重要指标,而 GFR 不能常规测得,只能利用血清肌酐水平来评估 GFR。但是影响肌酐水平的因素很多,特别是肌肉代谢等因素的影响。由于肌酐存在诸多的干扰因素,近年来血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C)被认为是可能取代肌酐成为评价 GFR 的指标,许多研究表明 Cystatin C 水平与 GFR 的关联程度比肌酐更好。但也有研究认为血清 Cystatin C 与基于肌酐、年龄、性别和种族的 GFR 计算公式的结果相当。目前尚无在 Cystatin C 基础上,增加年龄、性别、种族和肌酐因素后能否提高 GFR 评价水平的研究,本文的目的即在于比较仅使用 Cystatin C,与使用进行年龄、性别、种族矫正后 Cystatin C、肌酐或两者都被矫正的情况下, GFR 估计公式的准确性。

方法:荟萃分析美国的 3 项慢性肾脏病的研究(2 980 例患者)、法国巴黎的 1 项相关研究(438 例患者)。针对上述的情况分别使用 4 个相关的公式考虑不同的影响因素估计 GFR,而 GFR 的测定则采用尿¹²⁵I-碘酞酸盐清除率(美国)及⁵¹Cr-EDTA 清除率(法国)。

结果:平均的测定 GFR 值、血清肌酐和血清 Cystatin C 分别是 48 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²、2.1 mg/dl 和 1.8 mg/L,在估计 GFR 公式中,有关年龄、性别和种族的系数对于 Cystatin C 是重要的,但相对于使用肌酐的 GFR 估计公式,其重要性大约小 2~4 倍。如仅使用 Cystatin C 估计 GFR,在不同的年龄、性别、种族中会产生小的偏倚,将这些因素考虑入公式中,则结果就会改善。但是本研究所涉及的人群主要是慢性肾脏病的人群,尚不知道在这个人群以外的情况下是否适用。

结论:仅使用 Cystatin C 估计的 GFR 与使用年龄、性别、种族矫正后的血清肌酐水平估计的 GFR 结果相似。因此,Cystatin C 是一种不受肌肉容量影响的评估 GFR 的指标。如果 GFR 估计公式将血清 Cystatin C 水平、血清肌酐水平、年龄、性别和种族因素考虑进去,那么所得到的 GFR 结果更准确。