

咪唑立宾在器官移植领域的应用及展望

巨春蓉 何建行 钟南山



巨春蓉, 现任广州医科大学附属第一医院广州呼吸健康研究院器官移植科教授、主任医师, 擅长肺移植术后并发症诊疗策略以及肾移植、肝移植、骨髓移植术后肺部并发症的诊治。从2009年开始潜心钻研骨髓移植及肺移植术后受者这类免疫缺陷人群并发症的诊治。2015年在加拿大多伦多器官移植中心进修学习, 对于免疫缺陷人群, 包括实体器官移植术后、异基因造血干细胞移植术后、风湿免疫疾病患者人群、肿瘤化疗后人群继发以肺部感染为代表的常见并发症的诊治方面具有非常丰富的临床经验, 执笔《免疫缺陷人群新型冠状病毒感染诊治策略中国专家共识》, 参与执笔中华医学会

器官移植分会多项感染性疾病相关诊疗规范, 承担了省内外多项免疫缺陷人群肺部感染的会诊任务。在导师钟南山院士等领导下, 针对终末期肺疾病, 根据国际心肺移植协会指南, 率先在国内采用肺源分配评分(LAS)系统, 针对移植等待者实行肺源科学分配策略, 最大程度挽救了更多患者性命且使得有限的肺源得到最大化合理使用。研究初期成果荣获2019年美国胸科医师年会优秀资助奖, 属于中国首次在国际肺移植领域的获奖, 成为中国肺移植领域与国际接轨的标志性成果。在国内率先创立了肺移植领域的标本资源库, 规定了相应的标准作业程序(SOP)管理软件, 建立了肺移植术前及术后各种标本的采集、处理、贮存等标准化程序及采集规范。牵头承担并参与多项科研任务, 成为广东省第一批青年领军人才及国家“千百十”人才。

【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失败。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。

【关键词】 器官移植; 咪唑立宾; 吗替麦考酚酯; 免疫抑制剂

The application and future prospects of mizoribine in the field of organ transplantation

Ju Chunrong, He Jianxing, Zhong Nanshan. Guangzhou Institute of Respiratory Health, State Key Laboratory of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou 510012, China

Corresponding author: Zhong Nanshan, Email: nanshan@vip.163.com

【Abstract】 In recent years, organ transplantation in our country has witnessed significant

DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-3903.2023.04.004

基金项目: 呼吸疾病国家重点实验室/广州呼吸健康研究院/国家呼吸中心临床自主探索项目(SKLRHQ20205); 广东省钟南山医学基金会(ZNSA-2020013); 广东省自然科学基金(2022A1515012216); 广州呼吸健康研究院基础研究计划(202201020371); 广州市临床特色技术项目(2023C-TS10)

作者单位: 510012 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 呼吸疾病国家重点实验室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

通信作者: 钟南山, Email: nanshan@vip.163.com

growth. However, rejection reactions remain the primary complications affecting graft function and survival rates. Long-term immunosuppressive therapy is the most effective method for preventing rejection reactions. Nevertheless, currently used immunosuppressive agents such as mycophenolate mofetil have notable side effects, leading to many patients being unable to tolerate these side effects, thereby necessitating dose reduction or discontinuation. This, in turn, increases the risk of rejection reactions, ultimately resulting in graft failure. Mizoribine is an immunosuppressant that can concurrently inhibit the proliferation and differentiation of both T lymphocytes and B lymphocytes, with relatively fewer side effects. In recent years, it has been widely employed in the maintenance immunosuppressive therapy following kidney, liver, and other organ transplantations. Although Mizoribine has not yet been applied in the lung transplantation, clinical research evidence from the liver and kidney transplantation present some indications for its application in the lung transplantation, which is worthy of clinical attention and further research.

【Key words】 Organ transplantation; Mizoribine; Mycophenolate mofetil; Immunosuppressant

器官移植是终末期器官功能障碍唯一有效的治疗方法。近年来,我国实体器官移植例数突飞猛进增长。2015年,我国实施器官移植手术总例数超过15 000例;2017年,我国器官捐献与移植总规模已位居全球第2位;近年来,器官移植数量仍稳步上升。2021年1月至10月,我国实施器官移植手术20 269例,其中肝移植6 053例、肾移植12 712例、心脏移植709例、肺移植795例^[1]。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。目前,预防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。目前常用的免疫抑制剂包括:CNI如环孢素和他克莫司,细胞增殖抑制剂如吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)和硫唑嘌呤(azathioprine, AZA),糖皮质激素如甲泼尼龙和泼尼松龙,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂如西罗莫司和依维莫司^[2-3]。其中,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^[4]。然而,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。因此,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^[5-6]。

咪唑立宾是从霉菌 *Eupenicillium brefeldianum* 的培养液中分离得到的咪唑类核苷^[7]。作为一种免疫抑制剂,咪唑立宾最早被应用于治疗风湿免疫性疾病。其免疫抑制机制与MMF相似,通过竞

争性抑制次黄嘌呤单磷酸核苷脱氢酶和鸟苷单磷酸合成酶,抑制单磷酸鸟苷的从头合成途径,从而抑制RNA和DNA的合成,进一步抑制T淋巴细胞和B淋巴细胞的增殖和活化,抑制细胞免疫和体液免疫^[8-9]。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^[10-12]。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^[13-14]。

1 咪唑立宾在肾移植领域的应用

咪唑立宾在器官移植领域最早主要应用于肾移植,针对肾移植术后排斥反应进行预防和治疗。由于咪唑立宾与环孢素和糖皮质激素有协同作用,三者联用方案广泛用于肾移植术后。咪唑立宾初始剂量为 $2 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,维持剂量为 $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分1~2次服用^[15]。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,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%,未发生CMV病;该研究认为,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^[16]。有多项研究表明,大剂量咪唑立宾在肾移植术后抗排斥反应治疗中的疗效与MMF相当,但肺部感染发生率低于MMF,而且白细胞减少和胃肠道功能紊乱等不良反应发生率也显著低于MMF^[6,17-18]。咪唑立宾主要的不良反应为高尿酸血症,予以常规降尿

酸药物即可避免高尿酸血症的发生。荟萃分析显示,咪唑立宾与 MMF 对肾移植术后排斥反应的疗效无明显差异;在安全性方面,两组受者肝损害发生率也无明显差异;与 MMF 组相比,咪唑立宾组胃肠道疾病和 CMV 感染发生率均较低,但高尿酸血症发生率较高^[19]。实际上,咪唑立宾具有与抗病毒药物利巴韦林相似的活性结构,因此可能对多种病毒具有一定的抑制作用。另外,肾移植术后 BK 病毒感染患者相关研究发现,在感染早期将 MMF 转化为咪唑立宾,不仅可使移植肾功能保持稳定,且有助于清除 BK 病毒^[20]。目前已有研究证实,含有 MMF 的免疫抑制方案是 BK 病毒再激活的危险因素之一^[21]。

总体来说,咪唑立宾目前在肾移植领域的应用较为成熟。有众多研究证明其预防和治疗排斥反应的疗效不弱于 MMF,且具有其独特优势,主要体现在降低 CMV 感染发生率、降低骨髓抑制和胃肠道不适等严重不良反应的发生率,长期使用具有良好的耐受性和依从性。咪唑立宾的主要不良反应为高尿酸血症,尚未见报道其他显著不良反应。临床对于移植受者的免疫抑制维持治疗,需要平衡感染与排斥反应风险。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。但是,针对排斥反应高风险的移植受者,为防止切换药物带来的不稳定性导致排斥反应发生,在使用咪唑立宾前,应详细评估受者的免疫状态及排斥反应风险,谨慎转换。另外,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,也可考虑以咪唑立宾替代 MMF。在使用咪唑立宾时,建议调整饮食结构,避免高嘌呤类食物的摄入,同时在服药期间应注意监测血尿酸水平^[22];对严重的高尿酸血症患者,予以对症治疗。

2 咪唑立宾在肝移植领域的应用

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。目前,咪唑立宾在肝移植术后应用的报道较少。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^[23]。研究结果显示,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。该研究提示,咪唑立宾应用于肝移植术后预防排斥反应是安全有效的,且可以有效减少术后感染发生率和胃肠道不适症状,有助于提高受者依从性和生活质量,延长移植肝存活时间。

目前咪唑立宾在肝移植领域应用相对较少。现有的小样本研究数据显示,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。高尿酸血症仍然是其主要的不良反应。因此,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。未来需更大样本的随机对照试验进一步证实其在肝移植术后应用的有效性和安全性。

3 咪唑立宾在心脏移植领域的应用

目前尚未见咪唑立宾在临床心脏移植受者中的应用报道,但已经有报道将其应用于心脏移植动物模型。在小鼠胰岛细胞和心脏移植动物模型中,Fukami 等^[24]采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/c 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^[25]。

4 咪唑立宾在肺移植领域的应用及展望

尽管肺移植近年来在国内外发展非常迅速,但目前尚未见咪唑立宾在肺移植领域的应用报道。国际心肺移植协会(international society for heart and

lung transplantation, ISHLT)数据显示,自2013年起,全球每年有4 000例以上的患者接受肺移植,迄今为止,全球完成的肺移植总例数超过10万^[26]。我国肺移植起步较晚,但近年来发展迅速,每年完成的肺移植数量以25%~30%的速度递增^[27]。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。ISHLT报告显示,全球肺移植术后的平均中位生存期不足6.5年,远低于肾移植术后的平均中位生存期(20年),排斥反应和肺部感染是导致受者死亡的最主要原因^[28-29],28%肺移植受者移植后1年内至少发生1次急性排斥反应^[18]。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^[26, 28-29],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^[28-31]。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。

但是,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。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。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。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。因此,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。

5 总结

目前,免疫抑制剂的长期使用是维护移植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。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及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。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。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- 1 中国器官移植发展基金会. 中国器官移植发展报告(2021)[D]. 北京:人民卫生出版社,2023:44-51.
- 2 Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(8): 580-590.
- 3 Wang X, Qin X, Wang Y, et al. Controlled-dose versus fixed-dose mycophenolate mofetil for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Transplantation*, 2013, 96(4): 361-367.
- 4 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 213-226.
- 5 Qin Y, Zhang F, Shen B, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with de novo and maintenance renal transplantation[J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2014, (181): 17-22.
- 6 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.
- 7 Mizuno K, Tsujino M, Takada M, et al. Studies on bredinin. I. isolation, characterization and biological properties[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1974, 27(10): 775-782.
- 8 Kamada H, Inoue N, Takaoka Y, et al. Effect of mizoribine on effector T cell-mediated immune responses in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(9): 1136-1140.
- 9 Sobiak J, Glyda M, Malec M, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil metabolites in older patients on the seventh day after renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(7): 2212-2215.
- 10 陈怀周, 睢维国, 谢申平, 等. 不同剂量咪唑立宾在临床肾移植中的应用研究[J]. *中华器官移植杂志*, 2011, 32(7): 403-406.
- 11 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.
- 12 Ushigome H, Uchida K, Nishimura K, et al. Efficacy and safety of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids in renal transplantation: a Japanese multicenter study [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(3): 794-798.
- 13 Dai R, Li J, Wu J, et al. Genetic and clinical determinants of mizoribine pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(1): 45-53.
- 14 Nakamura N, Mikami H, Matsuoka H, et al. Experiences of high-dose mizoribine as antimetabolite immunosuppressants for kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(1): 150-153.
- 15 谢院生. 咪唑立宾在肾脏病中的应用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(7): 565-568.
- 16 钱叶勇, 石炳毅, 敖建华, 等. 咪唑立宾在肾移植术后的应用[J]. *中华器官移植杂志*, 2006, 27(12): 723-724.

- 17 Boyd A, Brown A, Patel J, et al. Basiliximab with delayed tacrolimus improves short-term renal outcomes post-liver transplantation—a real-world experience[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(5): 1541-1547.
- 18 陈莉萍, 石炳毅. 高剂量咪唑立宾在肾移植抗排斥反应中的临床应用进展[J]. *解放军医学院学报*, 2015, 36(12): 1243-1245.
- 19 Chen J, Liu H, Yin W, et al. The efficacy and safety of mizoribine versus mycophenolate mofetil for the treatment of renal transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022: 5717068.
- 20 Li P, Cheng D, Wen J, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine in the early stages of BK polyomavirus infection could improve kidney allograft prognosis; a single-center study from China[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 328.
- 21 Imlay H, Baum P, Brennan DC, et al. Consensus definitions of BK polyomavirus nephropathy in renal transplant recipients for clinical trials[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(7): 1210-1216.
- 22 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.
- 23 眭维国, 晏强, 王保瑶, 等. 咪唑立宾在肝移植术后的应用[J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2014, 12(6): 43.
- 24 Fukami N, Subramanian V, Angaswamy N, et al. Mizoribine—an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor—acts synergistically with cyclosporine A in prolonging survival of murine islet cell and heart transplants across major histocompatibility barrier[J]. *Transpl Immunol*, 2012, 26(2-3): 140-145.
- 25 Shimmura H, Tanabe K, Habiro K, et al. Combination effect of mycophenolate mofetil with mizoribine on cell proliferation assays and in a mouse heart transplantation model[J]. *Transplantation*, 2006, 82(2): 175-179.
- 26 Khush KK, Potena L, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(10): 1003-1015.
- 27 石炳毅. 继往开来, 中国器官移植的发展现状——在 2018 年中华医学会器官移植学会年会上的报告[J]. *器官移植*, 2019, 10(1): 32-35.
- 28 Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report-2017; Focus theme: allograft ischemic time [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(10): 1047-1059.
- 29 Hachem RR. Acute rejection and antibody-mediated rejection in lung transplantation[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(4): 667-675.
- 30 Parulekar AD, Kao CC. Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 14): S1732-S1739.
- 31 Halitim P, Tissot A. Chronic lung allograft dysfunction in 2022, past and updates[J]. *Rev Mal Respir*, 2023, 40(4): 324-334.

(收稿日期: 2023-05-14)

(本文编辑: 鲍夏茜)

巨春蓉, 何建行, 钟南山. 咪唑立宾在器官移植领域的应用及展望[J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2023, 17(4): 227-231.

中华医学会