

· 新药之窗 ·

新型免疫抑制剂——咪唑立宾

吴雪梅¹, 张富斌², 曹静懿² (¹ 福建医科大学附属协和医院临床药理学室, 福州 350001; ² 日本旭化成株式会社上海事务所, 上海 200336)

【中图分类号】R979.5 【文献标识码】A 【文章编号】1007-4406(2003)03-0185-02

咪唑立宾(mizoribine, MZR)是1971年从霉菌 *E-upenicillium brefeldianum* 的培养液中分离而得的一种咪唑类核苷, 其化学名为5-羟基-1-β-D-呋喃糖基-1H-咪唑-4-羧酰胺, 为白色或微带黄色的结晶粉末, 无臭, 在水或二甲亚砷中易溶, 在甲醇、乙醇或氯仿中几乎不溶, 分子式为C₉H₁₃N₃O₆, 熔点约为198℃。

MZR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。近年来在临床上用于抑制肾移植时的排斥反应, 同时也可用于治疗狼疮性肾炎、类风湿性关节炎及肾病综合征等自身免疫性疾病。

1 作用机制

MZR对核酸代谢中的嘌呤合成具有抑制作用。含有嘌呤结构的核苷酸之一鸟苷酸(GMP)的合成有2条途径。从头合成途径由4步构成, 即由5-磷酸核糖和ATP合成磷酸核糖焦磷酸(PRPP), 由PRPP合成中间体肌苷酸(IMP), IMP在IMP脱氢酶的作用下, 形成黄苷酸(XMP), 然后在GMP合成酶的作用下合成GMP。而在补救合成途径中, 细胞可利用核酸分解释放的鸟嘌呤和糖, 直接合成GMP。在此基础上, GMP又可被磷酸化, 形成鸟苷三磷酸(GTP), 最后合成核酸, 参与细胞的增殖过程。

MZR进入机体内, 由于细胞内、外的浓度差而向细胞内移动。作为一种前药, 进入细胞后, 它在腺苷激酶的作用下磷酸化, 形成活性物质MZR-5'-单磷酸化物(MZR-5'-P), 它可以竞争性地抑制IMP脱氢酶和GMP合成酶, 使细胞内的GMP减少, 核酸的合成减少, 从而进一步抑制细胞的增殖。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, 中性粒细胞的

GMP合成却可同时通过2种途径进行, 所以MZR对淋巴细胞的增殖有特异性抑制作用^[1]。

2 药动学特征

动物实验结果表明, 大鼠口服¹⁴C标记的MZR后, 药物吸收迅速, 血药浓度在1.5h达峰值。给药后1h, 药物在胃、小肠、肝、肾、脾和胸腺中分布浓度高。4h内, 57%的药物随尿排泄。24h内, 85%的药物以原形通过尿液排泄, 9.7%的药物通过粪便排出, 不足1%的药物通过胆汁排泄^[2]。

肾功能良好的肾移植患者予单剂量MZR 100mg, po, 血药浓度在2h达到峰值, c_{max} 为2.38 μg·mL⁻¹, $T_{1/2}$ 为2.2h。口服6h后82%的药物通过尿液排泄。肾功能衰竭的患者口服MZR后, 血中MZR的高浓度状态可维持24h, 这种情况下, MZR可通过血液透析清除。通过对19例肾移植患者和3例无尿的肾功能衰竭患者的研究, 表明肌肝清除率(X)与药物消除速率常数(Y)之间呈高度相关性($Y=0.0036X+0.0052$, $r=0.8540$), 提示该药主要从肾脏消除, 肾功能障碍的患者会延迟排泄^[3]。

3 药物不良反应

MZR的不良反应与其抑制核酸合成的作用密切相关^[4]。动物毒性实验结果表明其不良反应主要有: ①摄食量减少, 体重降低, 撤药后该现象会逐渐消失; ②对消化系统、骨髓、淋巴结、生殖器官有轻微作用, 如腹泻、血粪、红细胞减少、红细胞压积值降低、淋巴结细胞崩解、输精管萎缩等, 但停药后有恢复倾向, 肝脏和其他器官未发现明显的组织病理学改变; ③治疗剂量下有致畸和致染色体突变性, 所以妊娠期和哺乳期妇女禁用。

4 临床应用

4.1 肾移植 Amemiya等^[5]研究了27例肾移植患

者的治疗情况,其中 9 例患者采用方案 1,即硫唑嘌呤、泼尼松龙合用抗淋巴细胞免疫球蛋白(ALG);7 例患者采用方案 2,即环孢素、泼尼松龙合用 ALG;11 例患者采用方案 3,即环孢素、MZR 合用 ALG。结果表明,3 种方案移植后 6 mo 移植肾存活率依次为 44.4%,85.7%,90.0%,12 mo 移植肾存活率依次为 44.4%,57.1%,90.0%。说明 MZR 和环孢素合用在抑制肾移植的排斥方面具有协同作用,且其治疗效果优于传统的治疗方案。

1988 年 1 月至 1989 年 4 月施行肾移植的 116 例患者随机分为 2 组,即 MZR 组和硫唑嘌呤组,接受了不同的三联免疫治疗方案,2 组均与环孢素及甲泼尼龙合用。MZR 组患者 1,5,9 a 患者存活率分别为 98%,93%,88%;硫唑嘌呤组为 97%,95%,83%;MZR 组 1,5,9 a 的移植肾存活率分别为 90%,73%,58%;硫唑嘌呤组为 93%,73%,52%;2 组的急性排斥发生率均为 56.9%。硫唑嘌呤组有 17 例患者因出现不良反应而被迫停药硫唑嘌呤改服 MZR,其中 11 例患者为骨髓抑制,5 例患者为肝功能障碍,其不良反应的发生率为 27.6%,而 MZR 组无一例因不良反应而停药^[9]。

MZR 片剂目前已在日本和中国上市,用于抑制肾移植时的排斥反应时的初始量为 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;维持量为 $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 1~3 次服用。

4.2 狼疮性肾炎 一项为期 24 wk 的随机、单盲、安慰剂对照试验结果表明,采用 MZR 治疗狼疮性肾炎的总好转率为 26.1%,显著高于安慰剂组(4.3%)。MZR 组的血清肌酐水平和肌酐清除率显著提高,其他临床症状如尿蛋白、BUN、血清总蛋白水平均有改善的趋势。MZR 组和安慰剂组的不良反应发生率分别为 16.0%和 16.7% ($P > 0.05$)。MZR 组的 23 例患者中,有 4 例出现不良反应,分别为皮疹、白细胞减少症、感染和胃肠道紊乱,但并不严重,不需要进行特殊治疗^[7]。

4.3 类风湿性关节炎 从 1987 年至 1990 年间,Shiokawa 等^[8]开展了 2 项随机双盲对照试验来证实 MZR 用于治疗类风湿性关节炎的有效性和安全性。一项为期 16 wk,采用安慰剂作对照。MZR 组总好转率为 27.7%,显著高于安慰剂组(12.4%)。MZR 组肿胀和压痛评分、晨僵时间、疼痛评分和改良健康评估问卷均有所改善,而且 MZR 可抑制 C-反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(ESR)的升高,安慰剂组上述指标与试验前相比均无变化。免疫学研究表明,

MZR 组类风湿因子阳性和 CD_4/CD_8 比值略有降低。安全性研究表明,MZR 组和安慰剂组的不良反应发生率分别为 32.7%和 23.5%,主要是由于 MZR 组出现胃肠道紊乱和过敏所致。

对于类风湿性关节炎,该药物的用量成人为 50 mg, po, tid, 根据症状酌情增减剂量。

4.4 肾病综合征 一项为期 24 wk 的随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示,MZR 治疗肾病综合征,其总好转率为 33.8%,显著高于安慰剂组(14.1%)。实验室检查值表明,MZR 的尿蛋白水平平均降低 25.2%,优于安慰剂组(10.0%)。MZR 组和安慰剂组的不良反应发生率分别为 13.6%,11.9%^[7]。

对以原发性肾小球病变为原因的肾病综合征,该药物的用量为成人 MZR 50 mg, po, tid。

4.5 IgA 肾病 10 例患有 IgA 肾病的儿童(平均年龄 13.5 a)口服 MZR 进行治疗,平均治疗期 20.5 mo,以尿蛋白/尿肌酐比值(UP/UC)作为尿蛋白水平的评价指标,以隐血值(OB 值)作为血尿水平的评价指标,同时在治疗前后进行肾穿刺活检以观察组织学的变化。结果表明,应用 MZR 治疗后,患者的 UP/UC 比值和 OB 值均显著性降低($P < 0.05$),肾小球系膜增生性病变有所改善,提示 MZR 可作为 IgA 肾病的选择性治疗药物^[9]。

【参考文献】

- [1] Kusumi T, Tsuda M, Katsumura T, *et al.* Dual inhibitory effect of mizoribine[J]. *Biochem Funct*, 1989, 7(3): 201.
- [2] 李嗣英,张丽丽.微生物来源免疫抑制剂分子机制研究进展[J]. *国外医药·抗生素分册*, 1998, 19(3): 184.
- [3] Takada K, Asada S, Ichibawa Y, *et al.* Pharmacokinetics of Bredinin in renal transplant patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983, 24(1): 457.
- [4] Nagata T, Nagata T, Aramaki Y, *et al.* Subacute toxicity test of mizoribine in beagle dogs for 30 days[J]. *Appl Pharmacol*, 1983, 26(1): 327.
- [5] Ameniya H, Suzuki S, Watanabe H, *et al.* Synergistically enhanced immunosuppressive effect by combined use of cyclosporine and mizoribine[J]. *Transplant Proc*, 1989, 21(3): 956.
- [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[J]. *Transplant Proc*, 1999, 31(9): 2877.
- [7] Hiroaki I. Mizoribine and mycophenolate mofetil[J]. *Curr Med Chemistry*, 1999, 6(7): 575.
- [8] Takei S. Mizoribine in the treatment of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis[J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(2): 205.
- [9] Nagaoka R, Kaneko K, Yamashiro Y, *et al.* Mizoribine treatment for childhood IgA nephropathy[J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(2): 217.

(2002-06-21 收稿)