

· 临床评价 ·

肾移植术后患者服用咪唑立宾致血尿酸升高的相关研究

侯文婧¹, 温爱萍¹, 林俊² (1.首都医科大学附属北京友谊医院药剂科, 北京 100050 ;2.首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科, 北京 100050)

[摘要] 目的: 观察我院肾移植术后患者服用咪唑立宾后血尿酸的变化规律及转归, 为临床安全用药提供参考。方法: 采用回顾性调查分析方法, 收集我院2017年10月-2019年3月肾移植中心术后使用咪唑立宾的病例, 对患者的一般情况、初始免疫抑制方案、咪唑立宾用药原因、血尿酸水平、干预措施等进行描述性统计分析。结果: 共收集到18例患者, 因不能耐受霉酚酸类不良反应或需降低免疫抑制强度而应用咪唑立宾。用药期间, 13例患者用药后2~3d即出现血尿酸水平升高, 其中6例因高尿酸血症予以非布司他治疗, 治疗3~7d后血尿酸水平降至正常范围内。结论: 血尿酸升高为咪唑立宾的常见不良反应, 肾移植术后患者在使用该药期间应注意监测血尿酸水平, 如需治疗咪唑立宾相关的高尿酸血症, 可选择非布司他。

[关键词] 咪唑立宾; 肾移植; 血尿酸; 非布司他; 药物不良反应

[中图分类号] R969.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-8157(2019)04-0196-04

Relevant study of elevated serum uric acid in renal transplantation patients after taking mizoribineon

HOU Wen-jing¹, WEN Ai-ping¹, LIN Jun² (1. Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Department of Urology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To study the influence of mizoribine on serum uric acid in order to provide references for the rational use of mizoribine. **Methods:** Data of patients using mizoribine after renal transplantation from October 2017 to March 2019 in our hospital were collected. The general situation, initial immunosuppression drugs, reason of using mizoribine, the level of serum uric acid, the intervention measures were retrospectively analyzed. **Results:** A total of 18 cases were collected. Mizoribine was used for patients who could not tolerate the adverse reaction of mycophenolic acid or who needed to reduce the intensity of immunosuppressive agents. The levels of serum uric acid in 13 patients were elevated in 2 or 3 days after medication. 6 cases with mizoribine induced hyperuricemia were treated with febuxostat. And the levels of serum uric acid dropped to the normal range in 3 to 7 days after the treatment. **Conclusion:** Elevated serum uric acid was a common adverse reaction of mizoribine, which should be closely monitored during medication. Febuxostat was effective for mizoribine-related hyperuricemia.

[KEY WORDS] Mizoribine; Kidney transplant; Serum uric acid; Febuxostat; Adverse drug reaction

咪唑立宾 (mizoribine, MZR) 是一种嘌呤合成抑制剂, 通过抑制淋巴细胞增殖与分化而发挥免疫抑制作用, 在我国获批用于预防肾移植时的排斥反应。由于骨髓抑制、胃肠道不适、病毒感染等不良事件发生率较低, 通常作为霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 类药物的替代药物。但在临床中我们发现, 肾移植患者使用咪唑立宾后常出现血尿酸升高,

发生率要高于说明书中报告的“0.1%~<0.5%”。高尿酸血症是导致移植肾失功的独立危险因素, 因此用药期间密切监测并积极干预肾移植患者的血尿酸水平, 对移植肾存活有着重要意义。本研究回顾性收集我院近1年半以来肾移植术后使用咪唑立宾的住院患者信息数据, 总结咪唑立宾致血尿酸升高的发生规律及特点、干预措施及转归, 为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2017年10月-2019年3月期间我院肾移植中心接收住院的肾移植患者, 筛选其中使用咪唑立宾的病例。

[基金项目] 首都特色-无助手袖套装置小切口后腹腔镜活体供肾切除术对供者围手术期及远期生活质量的改善研究 (Z161100000516147)

[通信作者] 林俊, 男, 主任医师, 研究方向: 肾移植、血液透析。E-mail: 13601355682@163.com

[作者简介] 侯文婧, 女, 主管药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: houwenjing814@163.com

1.2 研究方法

记录患者的性别、年龄、民族、肾脏原发疾病、透析方式、供者类型、肾移植术后初始抗排异方案、咪唑立宾用药原因和用法用量、换药前后的血常规、转氨酶、血肌酐与血尿酸值,以及其他不良反应情况。

高尿酸血症的诊断依据《中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)》^[1],定义为:在正常嘌呤饮食状态下,非同日2次空腹血尿酸男性>420 μmol·L⁻¹,非绝经期女性>360 μmol·L⁻¹。当血尿酸水平升高的绝对值达120 μmol·L⁻¹及以上时认为血尿酸明显升高。

2 结果

2.1 一般资料

共收集到应用咪唑立宾治疗的肾移植患者18例,见表1。分析入组患者的初始免疫抑制方案,钙调神经蛋白抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)的品种选择以他克莫司为主,占83.3%(15/18),另3例因肾移植术前诊断为糖尿病而使用环孢素;抗增殖类均选择MPA类,品种包括吗替麦考酚酯胶囊和麦考酚钠肠溶片;糖皮质激素均使用泼尼松。

表1 患者的基本情况

Tab 1 The general characteristics of patients

项目	例数
性别(男/女)	15/3
年龄/岁	18(25~68岁, 平均年龄42.8±11.7)岁
民族	
汉族	18
肾脏原发疾病	
慢性肾炎	10
IgA肾病	3
多囊肾	2
高血压肾病	1
糖尿病肾病	1
肾病综合征	1
高尿酸血症病史	0
透析方式	
血液透析	17
腹膜透析	1
供者类型	
活体供肾	2
尸体供肾	16
手术次数	
首次肾移植	17
二次移植	1
初始抗排异方案	
钙调磷酸酶抑制剂+MPA+泼尼松	18

2.2 咪唑立宾的使用原因

换用咪唑立宾的患者中,77.8%(14例)为无法耐受MPA类的不良反应,包括胃肠道不适13例和骨髓抑制1例,其中胃肠道不良反应按照患者的主诉由多到少依次为腹泻、腹部不适、呕吐、便秘、烧心,相关治疗药物有蒙脱石散、乳果糖口服溶液、活菌制剂、洛哌丁胺、磷酸铝,吉法酯,质子泵抑制剂,促胃动力药。此外,1例因BK病毒感染需换用MZR降低免疫抑制强度。另有3例患者分别因肠梗阻、上消化道出血以及严重感染,为避免MPA类不良反应而使用MZR。

2.3 咪唑立宾使用前后患者的血尿酸水平

所有患者均在用药前后监测血尿酸水平,详见表2。使用MZR后2~3d,13例患者血尿酸水平出现明显升高,占72.2%。11例符合高尿酸血症的诊断,占66.7%,其余2例患者虽有明显升高但未达到高尿酸血症的判断标准。在咪唑立宾用药期间,所有患者均给予相应的生活指导,包括低嘌呤饮食、多饮水、控制体重、适当活动等。6例患者因血尿酸水平高于540 μmol·L⁻¹,在生活干预的基础上予以降尿酸药物治疗,即非布司他40 mg, qd。降尿酸治疗3~7d,患者血尿酸水平降至正常范围内。

3 讨论

3.1 MZR相关血尿酸水平升高的原因

MZR致血尿酸水平升高的发生机制可能是MZR竞争性地抑制嘌呤合成系统中的次黄嘌呤脱氢酶(inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH),使IMP不能转化为鸟苷酸(GMP),抑制GMP的从头合成;同时次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, HGPRT)的活性缺乏可限制嘌呤核苷酸的补救合成,最终使嘌呤碱增加,分解生成的尿酸随之增多,出现血尿酸值升高^[2-3]。

3.2 相关的风险因素

通过复习文献我们发现,以肾移植患者为研究对象的报道中,该药源性高尿酸血症的发生率多在20.0%~87.5%^[4-6],远高于说明书显示的数据,我们分析了以下几个因素:(1)肾功能:我院尹航等^[7]发现咪唑立宾浓度与肌酐清除率高度相关,随肌酐清除率降低而升高,而不良反应的发生与峰浓度高有关。本研究中肾移植术后患者多为肾功能不全,分期以3期为主。(2)给药剂量:本研究中9例患者咪唑立宾的剂量为每次100 mg, bid,另外9例为每次150 mg, bid,部分患者的用药剂量大于说明书的推荐剂量,未发现剂量较高者的血尿酸水平明显高于剂量较低者;但有

表2 患者用药前后的血尿酸水平情况

Tab 2 The serum uric acid levels before and after the medication

编号	血尿酸水平/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$			用药时 Ccr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	药物干预	干预后血尿酸水平/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
	用药前	开始升高日期及数值	最高值日期及数值			
1	156.1	d7, 302.9	d7, 302.9	61.6	未处理	出院时 232.6
2	206.7	d9, 215.9	d13, 224.5	43.5	未处理	出院时 224.5
3	207.4	d2, 282.8	d12, 343.9	61.6	未处理	出院时 276.3
4	209.4	d3, 342.7	d3, 342.7	58.1	未处理	出院时 225.7
5	240.2	d2, 343.7	d10, 459.1	89.2	未处理	出院时 351.3
6	271.8	d3, 301.9	d6, 427.4	66.9	未处理	出院时 314.7
7	272.0	未升高, d1, 254.8	d5, 260.5	65.4	未处理	出院时 226.8
8	309.2	d3, 404.0	d8, 472.4	89.5	未处理	出院时 316.9
9	347.4	d3, 373.3	d10, 468.2	64.0	MZR 剂量减半	出院时 456.0
10	363.0	d2, 453.6	d2, 453.6	57.1	未处理	出院时 336.6
11	373.3	d2, 479.3	d9, 513.6	45.4	未处理	出院时 549.9
12	390.9	未升高, d3, 203.4	d3, 203.4	81.2	因发生急性排斥反应换回MPA	用药3 d停, 203.4
13	419.8	d3, 489.8	d12, 612.0	48.5	非布司他	3 d后 295.8
14	426.8	d3, 934.9	d3, 934.9	49.9	停MZR + 非布司他	4 d后 281.8
15	436.8	d2, 488.9	d9, 576.4	57.5	停MZR + 非布司他	2 d后 354.7, 7 d后 316.9
16	462.8	d3, 749.3	d5, 844.8	35.2	停MZR + 非布司他	2 d后 772.3, 5 d后 522.2, 7 d后 360.4
17	495.6	d3, 532.3	d3, 532.3	60.1	非布司他	3 d后 226.3
18	743.1	d3, 850.3	d3, 850.3	43.4	非布司他	3 d后 570.5, 7 d后 376.9, 9 d后 321.5

1例患者药物加量后血尿酸水平增长幅度增加。(3)血尿酸基础水平:本研究发​​现血尿酸水平基线值较高的患者增幅明显较大,且多需要药物治疗。这一研究提示我们对于肾移植患者,无论咪唑立宾剂量高低,均应密切监测血尿酸水平。

3.3 药物干预时机与品种选择

高尿酸血症可引发急性肾功能衰竭,本研究中对于血尿酸值高于 $540\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者予以药物干预,包括降低MZR剂量、加用降尿酸药物。李纳等^[8]对咪唑立宾安全性的Meta分析结果表明,可应用别嘌醇、苯溴马隆等降尿酸药物维持正常的血尿酸水平,但Akioka等^[6]观察28例肾移植术后患者应用高剂量咪唑立宾后行降尿酸药物治疗(非布司他14例,苯溴马隆13例,别嘌醇1例),发现咪唑立宾合用苯溴马隆有发生急性肾功能不全的风险。除安全性考虑之外,考虑到MZR相关血尿酸水平升高的机制为尿酸生成过多,我们倾向于选择别嘌醇和非布司他等使尿酸生成减少的药物。根据指南^[1],非布司他药效强于别嘌醇,且不良反应发生率较低,每日服药1次患者依从性较好,轻中度肾功能不全者无需调整剂量等优点,故予以患者非布司他40 mg, qd, 治疗3~7 d后血尿酸水平降至正常范围内。

3.4 应用非布司他的注意事项

非布司他相关的不良反应有皮疹(包括重型药

疹)、肝损伤、血细胞减少^[9]。对于慢性肾脏疾病、既往有别嘌醇过敏史的老年患者,用药期间(尤前6周)应加强监护,一旦出现皮肤瘙痒、皮疹等应及时停药与就医^[10]。FDA曾对非布司他心脏相关性死亡风险作出安全性警示,Gandi等^[11]的研究发现该心脏风险的发生与药物剂量相关,建议患有动脉粥样硬化、心肌梗死、充血性心力衰竭病史的患者谨慎使用。鉴于重度肝肾功能不全患者应用非布司他的安全性数据仍不完善,用药期间应密切监测患者相关指标,必要时及时调整用药。

3.5 局限性

本研究存在一定的局限性,首先,咪唑立宾作为二线用药,病例数较少,此外,部分患者出院后的资料尚不完善,暂不能进行长期随访。我们将在下一步研究中不断积累病例,并延长随访时间,深度分析服用咪唑立宾后患者血尿酸的长期变化规律。

综上,咪唑立宾可用于无法耐受MPA类药物不良反应或病毒感染高危的肾移植患者,由于该药可引起血尿酸升高,建议临床在用药期间应注意监测患者血尿酸水平,并根据血尿酸水平进行危险分层,对患者进行必要的生活指导,如需降尿酸治疗可予以非布司他,该药能够有效控制血尿酸水平。

(下转第203页)

- patients initiating therapy with liraglutide in the United States[J]. *J Med Economics*, 2016, 19(4): 403-413.
- [3] 陈利荣, 姚军平, 张贻转, 等. 羧苯磺酸钙联合 GLP-1 类似物治疗糖尿病视网膜病变的临床意义 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37 (15) :1505-1508.
- [4] 周星利. 复明片联合手术对糖尿病性白内障患者 β 2-MG、HbA1c、NO 及抗氧化能力的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23 (22) :3153-3156.
- [5] 胡菁, 杨贵丽, 顾丽萍. 羧苯磺酸钙胶囊治疗老年糖尿病视网膜病变的疗效及其对 VEGF、IGF-1 水平的影响 [J]. *实用老年医学*, 2017, 31 (5) :451-453, 457.
- [6] 吴学志. 血栓通联合丹红化瘀口服液对糖尿病性视网膜病患者 hs-CRP、VEGF 及 IGF-1 水平的影响 [J]. *亚太传统医药*, 2017, 13 (7) :141-142.
- [7] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014年) [J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50 (11) :851-865.
- [8] Hernandez C, Bogdanov P, Corraliza L, *et al.* Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 172-187.
- [9] 甘国菊. 复明片和复方丹参片治疗轻、中度非增殖性糖尿病视网膜病变的效果对比 [J]. *中外医学研究*, 2017, 15 (9) :26-27.
- [10] 李奕萍, 张新. 康柏西普对糖尿病视网膜病变患者血清中 VEGF 与 IGF-1 的影响研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24 (8) :870-874.
- [11] Standl E, Schnell O, Mcguire DK, *et al.* Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(5): 391-402.
- [12] 陈向东, 彭清华, 颜家朝, 等. 复明片治疗糖尿病视网膜病变视网膜光凝术后临床观察 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36 (1) :63-65.
- [13] 邵琼华. 复明片在手术治疗白内障并糖尿病视网膜病变中的效果 [J]. *西南国防医药*, 2016, 26 (1) :62-65.
- [14] 陈瑾. 利拉鲁肽抑制 mTOR 表达延缓糖尿病肾损伤的机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2015.
- [15] 李青, 曹卫娟, 周国艳, 等. 利拉鲁肽对早期糖尿病肾病的影响及与 VEGF、VEGF-A 变化的关系 [J]. *湘南学院学报: 医学版*, 2017, 19 (4) :6-11.
- [16] Dicembrini I, Nreu B, Scatena A, *et al.* Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(31): 1-3.
- [17] Lin WJ, Ma XF, Hao M, *et al.* Liraglutide attenuates the migration of retinal pericytes induced by advanced glycation end products[J]. *Peptides*, 2018, 105(8): 7-13.
- [18] 高丽华, 刘旭阳, 张红博, 等. 利拉鲁肽治疗背景期糖尿病视网膜病变的疗效及对血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子-1 水平的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27 (12) : 1298-1300.

(收稿日期: 2019-02-23 修回日期: 2019-04-01)

(上接第 198 页)

[参考文献]

- [1] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南 (2017版) [J]. *中国医学杂志*, 2017, 97 (25) : 1927-1936.
- [2] 张喆, 文吉秋. 肾移植术后咪唑立宾的临床应用 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2014, 23 (1) :84-88.
- [3] Ding X, Zhu X, Zhang Y, *et al.* Influence of serum uric acid levels in response to the conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine in kidney transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(1): 190-193.
- [4] Yoshimura N, Ushigome H, Akioka K, *et al.* The beneficial effect of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids on CMV infection in renal transplant recipients[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(1): 127-133.
- [5] 陈劲松, 季曙明, 沙国柱, 等. 肾移植术后应用咪唑立宾抗排斥治疗的临床观察 [J]. *医学研究生学报*, 2009, 22 (1) :54-56, 60.
- [6] Akioka K, Ishikawa T, Osaka M, *et al.* Hyperuricemia and acute renal failure in renal transplant recipients treated with high-dose mizoribine[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(1): 73-77.
- [7] 尹航, 李哲, 耿芳, 等. 肾移植受者术后咪唑立宾血药浓度监测及肌酐清除率对其影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37 (19) :1933-1936.
- [8] 李纳, 汤妹, 朱振峰, 等. 肾移植术后应用咪唑立宾和吗替麦考酚酯的有效性和安全性 Meta 分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38 (10) :1102-1109.
- [9] 赵益. 非布司他治疗慢性肾脏病伴高尿酸血症的安全性分析 [J]. *当代医学*, 2019, 25 (1) :64-66.
- [10] 袁微, 刘威, 李运景. 非布司他致药疹 1 例及文献回顾 [J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15 (3) :193-196.
- [11] Gandi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Cardiovascular thromboembolic events associated with febuxostat: investigation of cases from the FDA adverse event reporting system database[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 42(6): 562-566.

(收稿日期: 2019-01-03 修回日期: 2019-03-31)