

· 论 著 ·

文章编号: 1009-8291(2004)03-0142-02

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

蓝荣培, 范 昱, 谭建明, 唐孝达

(复旦大学附属上海市第一人民医院移植泌尿科, 上海 200080)

A clinical study on mizoribine as an alternative immunosuppressant in kidney allograft recipients with leukopenia

Lan Rongpei, Fan Yu, Tan Jianming, Tang Xiaoda

(First People's Hospital of Fudan University, Shanghai 200080, China)

ABSTRACT: Objective To investigate mizoribine as an alternative immunosuppressant to azathioprine (AZA) or mycophenolate mofetil (MMF) in kidney allograft recipients with leukopenia. **Methods** In 32 patients with leukopenia ($WBC < 4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$), AZA or MMF was converted to MZR, including 5 severe cases ($WBC < 3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$) initially treated with 1 or 2 pulses of $75 \mu g$ granulocyte colony-stimulating factor (GCSF). **Results** All the patients were followed up at least for 3 months. In those not administered with GCSF, WBC all increased with significant improvements at the end of week 1 [$(3.4 \pm 0.3) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ vs. $(3.9 \pm 0.3) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $t = 10.7$, $P < 0.01$], month 1 and month 3. Two acute rejection episodes occurred but were reverted by methylprednisolone therapy. **Conclusion** With lower bone marrow suppression, mizoribine can be used as a safe and effective substitute for AZA or MMF in patients with leukopenia.

KEY WORDS: kidney transplantation; immunosuppressive agents; mizoribine

摘要:目的 探讨咪唑立宾在同种肾脏移植术后白细胞减少患者中替代硫唑嘌呤或骁悉的治疗效果。方法 选取 32 例白细胞减少($WBC < 4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)患者,将硫唑嘌呤或骁悉替换为咪唑立宾进行免疫抑制治疗。其中 5 例白细胞 $< 3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的患者,初始时加用集落细胞刺激因子 $75 \mu g$ (GCSF)一次或两次。结果 所有患者均随访 3 月以上。27 例未用 GCSF 的患者,1 周后 WBC 计数均上升,与转换前比较差异有极显著意义 [$(3.4 \pm 0.3) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ vs. $(3.9 \pm 0.3) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $t = 10.7$, $P < 0.01$], 转换 1 月及 3 月前对照比较差异均有极显著意义。2 例患者在转换后发生排斥,激素冲击治疗后逆转。结论 咪唑立宾具有较少的骨髓抑制作用,可替代硫唑嘌呤或骁悉,安全、有效地应用于白细胞减少的肾脏移植患者。

关键词: 肾移植; 免疫抑制剂; 咪唑立宾

中图分类号: R322.61 文献标识码: A

咪唑立宾(mizoribine, MZR)是一种咪唑类口服免疫抑制剂,80 年代初在日本开始临床应用,与硫唑嘌呤(AZA)、骁悉(MMF)相似,均为抗嘌呤代谢类免疫抑制剂。肾移植术后应用 AZA 与 MMF 治疗时白细胞减少仍是重要的并发症。我们对 32 例同种肾脏移植术后白细胞减少患者,采用咪唑立宾替代硫唑嘌呤或骁悉进行免疫抑制治疗,观察了 MZR 的疗效与安全性,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取同种尸体肾脏移植术后白细胞减少($WBC < 4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)患者 32 例,其中男性 20 例,女性 12 例,平均年龄(42.6 ± 16.5)岁。转换前 21 例应用 AZA,11 例应用 MMF(其中 3 例为使用抗

胸腺球蛋白引起白细胞降低后,将 MMF 转换为 MZR 以防止骨髓继续受抑制)。所有病例均排除其他因素引起的白细胞减少。其中术后 1 个月内 17 例,1~6 个月 7 例,6 个月~1 年 5 例,1 年以上者 3 例。

1.2 治疗方法 采用咪唑立宾替代硫唑嘌呤或骁悉,与环孢霉素或他克莫司、强的松联合免疫抑制治疗。转换剂量(mg)为 MZR:AZA 为 1:1, MZR:MMF 为 1:10。MZR 均为每日早饭后口服,1 次 $\cdot d^{-1}$ 。其中 5 例 $WBC < 3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的严重白细胞降低患者,初始时合并应用集落细胞刺激因子(GCSF) $75 \mu g$,隔日皮下注射 1 次或 2 次,作为紧急用药。

1.3 观察项目 观察 3 月内白细胞变化、急性排斥情况、并发症、人/肾存活率、是否有药物副作用。初始时每 3 d 复查实验室指标(肝肾功能、电解质、血常规、尿常规),稳定后改为每 2 周复查 1 次,比较转换 1 月、3 月前白细胞变化以及是否有药物副作用。

1.4 统计学处理 采用 Student *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

收稿日期: 2004-02-06 修回日期: 2004-04-05

基金项目: 上海市领先专业重点学科基金项目资助(No. 94-III013)

作者简介: 蓝荣培(1975-),男(畲族),主治医师,博士。研究方向: 泌尿外科肿瘤、器官移植。Tel: (021)63240090-5631; E-mail: lrp3000@163.com

2 结 果

2.1 AR 发生及其治疗结果 转换后观察期间有 2 例患者分别在移植术后第 7 天(转换后第 3 天)、第 5 个月(转换后第 4 天)发生急性排斥,经激素冲击治疗后均逆转,未再次发生急性排斥,其余患者均无排斥表现,人/肾均存活。

2.2 白细胞变化 27 例未用 GCSF 的患者转换前 WBC 为 $(3.4 \pm 0.3) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 转换 3 d 后复查 WBC 稍上升,为 $(3.5 \pm 0.3) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 但差异无显著性。转换 1 周、1 月及 3 月后 WBC 计数分别为 $(3.9 \pm 0.3) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、 $(4.1 \pm 0.4) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、 $(5.1 \pm 1.0) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 与转换前比较差异均有极显著意义(t 值分别为 10.7、7.5、8.6, P 均 < 0.01)。5 例严重白细胞降低患者由于使用 GCSF 在第 3 日时 WBC 即上升明显,为 $(5.5 \pm 1.3) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 使用咪唑立宾 3 月内 WBC 均保持 $> 4 000 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 未再继续下降。由于病例数较少,未作统计学分析。未发现肝功能受损及因明显不良反应而中途停药者。

2.3 药物副作用 高尿酸 5 例,均小于 $500 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, 无明显痛风症状,未予特殊处理。2 例患者出现轻度恶心、食欲减退,对症处理后好转。未发现肝功能受损。

3 讨 论

咪唑立宾是 1971 年在霉菌 *Eupenicillium Brefeldianum* 培养物中提取的咪唑类核苷,相对分子质量为 259 000。进入机体后,被腺苷激酶磷酸化而转变成有活性的磷酸化物,通过非竞争性抑制肌苷酸脱氢酶与尿苷酸合成酶,从而抑制嘌呤合成过程中的肌苷酸(IMP)、鸟苷酸(GMP)途径,抑制 RNA 和 DNA 合成^[1,2];但 MZR 不同于 AZA,不被高分子核酸摄取,可以选择性抑制 T、B 淋巴细胞增殖,对细胞免疫和体液免疫均有抑制作用^[3]。

体外实验表明,MZR 可抑制 T 细胞对各种刺激原或有丝分裂原免疫应答所致的细胞增殖作用,并可延长小动物和犬的心脏和肾脏移植存活时间。已有大量的动物实验证实,MZR 与小剂量 CsA 或 FK506 联合应用能显著延长同种肝、肾和胰腺移植物的存活时间。动物实验尚未发现有致癌性,并且对骨髓的毒性比硫唑嘌呤低,对肝肾等重要脏器几乎无损害作用^[4]。自 1984 年上市以来,在日本已经取代 AZA 作为常规免疫抑制剂,广泛应用于临床肾脏移植。

本研究表明,AZA、MMF 以及 ATG 等引起的白细胞降低患者,将 AZA、MMF 转换为 MZR 后,白细胞均较前上升,并在转换后 3 月内仍保持较好水平。Lee 等^[5]的研究也表明 MZR 对骨髓的抑制作用较 AZA 低,认为可以作为 AZA 的替代治疗药物。有文

献报道 MMF 治疗所致的白细胞减少转换为 MZR 治疗后亦可好转^[6],这与本研究结果相同。对 $WBC < 3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的严重白细胞减少患者,我们建议在初始时同时采用 GCSF 迅速提高血白细胞,以防止感染及其他并发症发生。本研究结果表明,对严重白细胞减少患者持续应用 MZR 可保持白细胞在允许范围内并防止骨髓继续受抑制。AZA 虽然价格便宜,但对肝脏和骨髓的毒性作用较大,除非患者强烈要求或经济困难,目前我们已经较少使用。

本研究中仅 2 例患者于转换近期出现急性排斥,均对甲基强的松龙冲击治疗敏感,其余患者转换后 3 月均无排斥表现,随访期间人/肾均存活。本组短期观察结果表明 MZR 是一种安全有效的免疫抑制剂,与文献报道的临床研究结果相同^[5,7]。

口服 50~200 mg MZR 后 2、4 h 血药浓度即达到峰值水平,在 $0.85 \sim 4.46 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 口服剂量范围内,峰值浓度与药物剂量呈线性相关。较大剂量的 MZR 仍有一定的剂量依赖性骨髓抑制作用^[8]。MZR 主要经肾脏排泄,消除速率与内生肌酐清除率相关性良好,因此在肾功能不良时要相应调整剂量^[9]。在移植肾功能不全患者,MZR 的推荐初始量为 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,维持量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

本研究中 MZR 副作用主要是尿酸轻度升高,但均无明显症状,一般不需处理,必要时可加用别嘌醇治疗。据我们短期观察结果可见,咪唑立宾具有较少的骨髓抑制作用,可替代硫唑嘌呤或骁悉,安全、有效地应用于白细胞减少的肾脏移植患者。

参考文献:

- [1] Mizuno K, Tsujino M, Takada M, *et al.* Studies on bredinine, isolation, characterization and biological properties [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1974, 27: 775-782.
- [2] Iwata H, Hiwaki, Masuka T, *et al.* Anti-arthritis activity of bredinine, an immunosuppressive agent [J]. *Experientia*, 1977, 33: 502-503.
- [3] Kamata K, Okubo M, Ishigarnori E, *et al.* Immunosuppressive effect of bredinin on cell mediated and humoral immune reactions in experimental animals [J]. *Transplantation*, 1983, 35: 144-149.
- [4] Hayashi R, Kenmochi T, Fukuoka T, *et al.* Synergistic effect of cyclosporine and mizoribine on canine pancreas allograft survival [J]. *Transplant Proc*, 1991, 23: 1585-1586.
- [5] Lee HA, Slapak M, Raman GV, *et al.* Mizoribine as an alternative to azathioprine in triple therapy immunosuppressant regimens in cadaveric renal transplantation: two successive studies [J]. *Transplant Proc*, 1995, 27(1): 1050-1051.
- [6] 明爱民,林明专,赵明,等.咪唑立宾在尸体肾移植术后的应用[J].*临床泌尿外科杂志*, 2003, 18(1): 6-7.
- [7] 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(7): 2877-2879.
- [8] Takada K, Asada S, Ichikawa Y, *et al.* Pharmacokinetics of bredinin in renal transplant patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983, 24(4): 457-461.

(编辑 邱 芬)