

肾移植术后咪唑立宾疗效和不良反应与其浓度、剂量和用药时长的相关性研究

陈 晨^a, 岳慧杰^a, 黄晓晖^a, 李 雪^b, 谢轲楠^b, 倪雪峰^b, 陈劲松^{b*}

[摘要] **目的** 探讨肾移植术后患者使用咪唑立宾抗排斥治疗的安全性和临床疗效,探究其与浓度、剂量和用药时长的相关性,为临床安全合理用药提供参考。**方法** 采用回顾性调查分析方法,收集我院 2015 年 12 月至 2019 年 11 月肾移植术后使用咪唑立宾抗排斥治疗的病例,统计咪唑立宾用药后 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月时肝肾功能、血常规的变化情况以及排斥反应的发生率,分析肝肾功能、血常规变化情况及排斥反应的发生率与咪唑立宾血药浓度、体重剂量、用药时长之间的相关性。**结果** 共收集 34 例患者,有 4 例患者发生了排斥反应,发生率为 11.76%。与用药前相比,用药后 5 个时间点血尿酸水平显著升高($P < 0.01$),且血尿酸、血肌酐水平与咪唑立宾血药浓度呈显著相关($P < 0.01$),咪唑立宾高浓度组的血尿酸和血肌酐水平显著高于正常浓度组。用药 9 个月后,血红蛋白水平显著增加($P < 0.05$),转氨酶、白细胞等未见明显变化。**结论** 咪唑立宾是一种安全有效的免疫抑制剂,肾移植患者使用后的主要不良反应是血尿酸和血肌酐升高,可用血药浓度来预测其不良反应的发生风险。

[关键词] 肾移植;免疫抑制剂;咪唑立宾;血药浓度

Correlation between efficacy and adverse reactions of mizoribine and its concentration, dose and duration of administration in patients after renal transplantation

CHEN Chen^a, YUE Hui-jie^a, HUANG Xiao-hui^a, LI Xue^b, XIE Ke-nan^b, NI Xue-feng^b, CHEN Jing-song^{b*}

(a. Department of Clinical Pharmacy, b. National Clinical Research Center of Kidney Diseases, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the safety and efficacy of mizoribine in patients after renal transplantation, and to study its correlation with concentration, dose and duration of administration so as to provide references for the safe and rational use of mizoribine. **Methods** The data of patients using mizoribine after renal transplantation from December 2015 to November 2019 in our hospital were collected to make a retrospective analysis. The changes in liver and renal function and blood routine at 1 month, 3 months, 6 months, 9 months and 12 months after using mizoribine, and the incidence of rejection reaction were calculated. Then we analyzed the correlation between them and the concentration, dose and duration of administration of mizoribine. **Results** A total of 34 cases were collected. Rejection reaction occurred in 4 patients with an incidence of 11.76%. The levels of serum uric acid were significantly increased at the 5 time points after the medication ($P < 0.01$), and the levels of serum uric acid and creatinine were significantly correlated with the serum concentration of mizoribine ($P < 0.01$). The levels of serum uric acid and creatinine in the high-concentration group were significantly higher than those in the normal-concentration group. After 9 months of the medication, the levels of hemoglobin were significantly increased ($P < 0.05$), but no significant changes were found in transaminase or white blood cells. **Conclusion** Mizoribine is a safe and effective immunosuppressant. The main adverse reactions of mizoribine after renal transplantation are increased levels of serum uric acid and creatinine, whose risk can be predicted by the serum concentration.

Key words: Renal transplantation; Immunosuppressant; Mizoribine; Drug concentration

0 引言

咪唑立宾(Mizoribine, MZR)是一种从霉菌的培养液中分离得到的咪唑核苷酸类抗代谢药,属于免疫抑制剂。主要通过竞争性地抑制嘌呤合成

系统中的次黄嘌呤核苷酸至鸟苷酸途径,特异性地抑制淋巴细胞的增殖与分化,从而达到预防和抑制排斥反应的目的。咪唑立宾主要用于预防肾移植术后的排斥反应,也可用于狼疮性肾炎、肾病综合征、IgA 肾病、类风湿关节炎等自身免疫性疾病^[1-3]。由于咪唑立宾胃肠道不适、白细胞降低、感染等不良反应的发生率较低,通常将其作为霉酚酸类药物的替代药。咪唑立宾的治疗窗窄,药代动力学个体差异大^[4],临床发现肾移植患者使

收稿日期:2020-06-28

作者单位:东部战区总医院 a. 临床药学科, b. 国家肾脏疾病临床医学研究中心 全军肾脏病研究所,江苏 南京 210002

基金项目:江苏省青年基金项目(BK20180292)

*通信作者

DOI:10.14053/j.cnki.ppcr.202105005

用咪唑立宾后,会出现不同程度的尿酸升高、急性排斥反应等,而这些不良反应的发生和临床疗效与咪唑立宾血药浓度、体重剂量和用药时长之间相关性的研究甚少^[5]。尿酸升高和排斥反应均是导致患者移植肾失功的重要危险因素,因此,本研究回顾性收集了我院近 4 年的肾移植术后患者使用咪唑立宾抗排斥治疗的临床数据,探讨咪唑立宾的安全性和临床疗效,以期为临床安全合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 12 月至 2019 年 11 月期间就诊于我院肾移植中心的患者,筛选出肾移植术后因腹泻、感染或白细胞降低等原因切换使用咪唑立宾的患者,并按照以下入排标准纳入患者。纳入标准:①切换后采用激素+钙调磷酸酶抑制剂+咪唑立宾的免疫抑制方案;②咪唑立宾切换前肝功能在正常范围内,肾功能处于稳定状态;③咪唑立宾连续服用 1 周以上,血药浓度达稳态。排除标准:①严重肝肾功能不全、严重感染患者;②未规律服用咪唑立宾者,包括反复停用或调整剂量;③血药浓度测定结果或肝肾功能、血常规指标收集不全者。

1.2 移植肾病理检查 所有发生排斥反应的患者均进行肾移植活检并按照 Banff 方案进行诊断^[6]。

1.3 观察指标 记录咪唑立宾的初始用药时间、用药原因、用法用量、血药浓度,咪唑立宾不同时间点(用药前,用药后 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月)的血常规、转氨酶、血尿酸、尿素氮、血肌酐和肾小球滤过率,观察急慢性排斥反应和血尿酸升高等不良事件的发生情况。

1.4 统计分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用单因素重复测量方差分析,组间比较采用独立样本 *t* 检验,相关性分析采用 Spearman 分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的人口统计学特征 共收集到使用咪唑立宾的肾移植患者 114 例,34 例(29.82%)患者符合入排标准,男 18 例,女 16 例,均为汉族、首次肾移植。入组患者的基本信息见表 1。

表 1 患者基本情况

人口统计学特征	$\bar{x} \pm s$	中位数	极小值	极大值
年龄(岁)	36.59 ± 11.23	36.00	14.00	65.00
身高(cm)	167.13 ± 8.59	168.00	144.00	180.00
体重(kg)	58.01 ± 9.07	57.50	43.00	83.90
BMI(kg/m ²)	22.43 ± 3.08	22.00	18.60	30.00
咪唑立宾日剂量(mg/d)	183.82 ± 56.03	200.00	100.00	400.00
咪唑立宾体重剂量(mg/kg)	3.25 ± 1.15	3.13	1.56	7.02

注: BMI 为体重指数

2.2 咪唑立宾的初始用药原因 使用咪唑立宾的患者中,除肾移植术后常规使用抗排斥治疗外,64.71% 的患者因无法耐受霉酚酸类药物的不良反应而切换使用咪唑立宾,包括腹泻、感染、白细胞降低、淋巴细胞降低和贫血。此外,29.41% 的患者因 BK 病毒或带状疱疹病毒感染切换使用咪唑立宾。结果见表 2。

表 2 咪唑立宾的用药原因

用药原因	例数	占比(%)
术后常规用药	2	5.88
BK 病毒	9	26.47
腹泻	6	17.65
尿路感染	4	11.76
肺部感染	1	2.94
白细胞降低	7	20.59
淋巴细胞降低	2	5.88
带状疱疹病毒	1	2.94
贫血	2	5.88

2.3 咪唑立宾使用前后肝功能和血常规变化情况 与使用前相比,使用咪唑立宾后 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月时的血尿酸水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),但使用后 5 个时间点之间的差异无统计学意义。与使用前相比,使用咪唑立宾 9 个月后血红蛋白水平明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$),但使用后 5 个时间点之间的差异无统计学意义。使用后,血肌酐、白细胞有升高趋势,但差异无统计学意义。转氨酶、尿素氮和血小板相对稳定。见表 3。

2.4 咪唑立宾血药浓度与体重剂量、血尿酸、血肌酐、肾小球滤过率的关系 34 例患者服用咪唑立宾日剂量情况如下:100 mg 4 例、150 mg 9 例、

200 mg 19 例, 300 mg 1 例, 400 mg 1 例。患者使用咪唑立宾后共监测血药浓度 41 次, 浓度大于 3 $\mu\text{g/ml}$ 的有 7 次, 其余均为 0.1 ~ 3 $\mu\text{g/ml}$ 。根据咪唑立宾血药浓度 (C_{MZR})^[7-10], 将患者分为正常浓度组 ($0.1 \mu\text{g/ml} < C_{\text{MZR}} < 3 \mu\text{g/ml}$) 和高浓度组 ($C_{\text{MZR}} \geq 3 \mu\text{g/ml}$), 结果显示, 高浓度组的血尿酸

和血肌酐水平均显著高于正常组 ($P < 0.01$), 肾小球滤过率显著低于正常组 ($P < 0.01$)。咪唑立宾的日剂量、体重剂量与其血药浓度、患者血尿酸水平之间无明显相关性。使用相似剂量的咪唑立宾, 咪唑立宾血药浓度越高, 血尿酸水平和血肌酐水平越高。结果见表 4。

表 3 患者用药前后肝、肾功能和血常规变化

生化指标	用药前	用药后				
		1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
UA ($\mu\text{mol/L}$)	328.78 \pm 70.09	430.13 \pm 132.38**	435.14 \pm 110.57**	413.41 \pm 126.34**	412.60 \pm 96.31**	435.19 \pm 115.46**
Scr (mg/dl)	1.42 \pm 0.48	1.55 \pm 0.74	1.57 \pm 0.69	1.63 \pm 0.73	1.63 \pm 0.64	1.59 \pm 0.61
BUN (mg/dl)	33.15 \pm 16.44	34.79 \pm 15.98	37.77 \pm 16.28	32.38 \pm 15.84	31.86 \pm 13.82	30.38 \pm 12.59
AST (U/L)	20.31 \pm 7.74	26.13 \pm 12.95	29.38 \pm 6.88	21.93 \pm 5.86	25.68 \pm 5.24	27.15 \pm 10.33
ALT (U/L)	20.25 \pm 10.03	30.68 \pm 12.26	35.41 \pm 17.20	24.29 \pm 6.25	37.96 \pm 15.53	25.93 \pm 11.01
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	7.10 \pm 3.10	8.09 \pm 4.02	8.05 \pm 1.93	7.35 \pm 2.43	7.53 \pm 2.06	7.21 \pm 2.17
Hb (g/L)	117.25 \pm 21.18	122.06 \pm 21.30	125.83 \pm 21.13	128.69 \pm 23.10	130.56 \pm 22.07*	133.27 \pm 17.41*
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	219.66 \pm 83.61	222.39 \pm 78.68	209.00 \pm 70.96	210.14 \pm 73.30	207.20 \pm 63.34	203.07 \pm 60.88

注: 与用药前比较, * $P < 0.05$, ** 与用药前比较, $P < 0.01$ 。UA: 血尿酸; Scr: 血肌酐; BUN: 尿素氮; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; WBC: 白细胞; Hb: 血红蛋白; PLT: 血小板

表 4 患者咪唑立宾血药浓度与体重剂量、肾功能指标的变化

组别	数量(次)	C_{MZR} ($\mu\text{g/ml}$)	日剂量 (mg)	体重剂量 (mg/kg)	UA ($\mu\text{mol/L}$)	Scr (mg/dl)	eGFR [ml/(min \cdot 1.73m ²)]
正常组	34	1.04 \pm 0.63	192.86 \pm 18.90	3.46 \pm 1.50	406.74 \pm 114.85	1.43 \pm 0.55	61.77 \pm 24.84
高浓度组	7	4.62 \pm 0.81	197.06 \pm 78.76	3.81 \pm 0.51	522.71 \pm 109.07*	2.80 \pm 0.78*	26.29 \pm 7.63*

注: * 与正常组比较, $P < 0.01$, eGFR: 肾小球滤过率

2.5 咪唑立宾血药浓度、体重剂量、用药时长与排斥反应的相关性 患者使用咪唑立宾后 2 例发生急性排斥反应, 2 例发生慢性排斥反应, 排斥反应的发生率为 11.76%, 结果见表 5。应用 Spearman 检验分析患者使用咪唑立宾后是否发生排斥反应与咪唑立宾血药浓度、体重剂量、用药时长的相关性。见表 6。结果显示, 是否发生排斥反应与用药时长相关, 而与咪唑立宾血药浓度、体重剂量无明显相关性。

表 5 患者发生排斥反应的一般情况

序号	排斥反应类型	用药时长 (月)	体重剂量 (mg/kg)	C_{MZR} ($\mu\text{g/ml}$)	MZR 用药 原因
1	活动性抗体介导的急性排斥反应	1	2.75	1.38	白细胞降低
2	活动性 T 细胞介导的慢性排斥反应	12	3.85	4.93	带状疱疹病毒
3	慢性活动性抗体介导的慢性排斥反应	12	1.56	1.42	腹泻
4	活动性 T 细胞介导的急性排斥反应	6	3.60	3.82	白细胞降低

表 6 咪唑立宾血药浓度、体重剂量、用药时长与排斥反应的相关性

项目	相关系数(r)
C_{MZR} ($\mu\text{g/ml}$)	-0.034
体重剂量 (mg/kg)	-0.061
用药时长(月)	0.265*

注: * 与排斥反应比较, $P < 0.05$

3 讨论

咪唑立宾在临床上最早是用来预防和抑制肾移植排斥反应的, 已有研究显示, 咪唑立宾与钙调磷酸酶抑制剂、激素联合使用时具有协同作用, 能增加免疫抑制效果, 可以广泛应用于肾移植术后的抗排斥治疗^[11]。有学者对肾移植术后分别接受激素、钙调磷酸酶抑制剂和咪唑立宾或吗替麦考酚酯的患者进行了随访和分析, 结果发现, 两组在肾脏存活率和排斥反应发生率方面的差异无统计学意义, 咪唑立宾组的胃肠道不良反应发生率显著低于吗替麦考酚酯组, 而咪唑立宾组的血尿酸

水平显著高于吗替麦考酚酯组,但基本可通过降尿酸药物控制,说明咪唑立宾不良反应较轻、临床疗效较好^[12]。另一篇 Meta 分析也证明了肾移植术后应用咪唑立宾预防排斥反应的疗效与其他免疫抑制剂相似,且安全性较好^[13]。咪唑立宾不经肝脏和肾脏代谢,主要以原形通过尿液排泄,不会增加肝脏和肾脏的负担,不良反应较轻,血尿酸升高是其主要不良反应。由于咪唑立宾治疗窗窄,个体差异大,学者们提出有必要对其进行血药浓度监测,以便更好地预测肾移植术后患者发生血尿酸升高和排斥反应的风险^[7]。尹航等^[14]发现,咪唑立宾血药浓度受肾功能影响,随肾功能的降低而升高,从而推测其不良反应的发生可能与血药浓度有关。本研究也发现患者切换使用咪唑立宾后血尿酸水平明显升高,且与其血药浓度显著相关,浓度越高越容易发生血尿酸升高,同时血药浓度过高($\geq 3 \mu\text{g/ml}$)也能使血肌酐水平明显升高,而咪唑立宾的剂量与患者血尿酸、血肌酐水平无明显相关性,因此,提示我们应该通过监测咪唑立宾的药物浓度来减少其不良反应;另外与其他免疫抑制剂相比,在患者切换咪唑立宾后还能够使血红蛋白升高,改善贫血。

34 例患者排斥反应的发生率为 11.76%,与其他方案相比,使用咪唑立宾后的排斥反应发生率并未增加^[12,15],与其他免疫抑制剂相当,说明本研究中患者使用咪唑立宾的剂量和浓度范围是有效的,同时,我们的研究结果还显示,排斥反应的发生只与用药时长相关,用药时长越长发生排斥反应的风险越大,而与咪唑立宾血药浓度、剂量无明显相关性,这可能与我们的患者血药浓度监测次数少、用药剂量过于集中、低剂量和高剂量病例数较少有关。

由此可见,咪唑立宾是一种安全有效的免疫抑制剂,可用咪唑立宾血药浓度来预测其发生血尿酸和血肌酐升高等不良反应的风险,建议将咪唑立宾血药浓度控制在 $3 \mu\text{g/ml}$ 以下,既能将排斥反应的发生率控制在正常范围内,又能进一步减少咪唑立宾的药物不良反应。但由于本次研究纳入的病例较少,因此,咪唑立宾疗效和不良反应与其血药浓度、体重剂量的具体量效关系还有待大样本进一步研究和验证。

参考文献:

- [1] Yagi N, Okada K, Sudo Y, et al. Long-term post-marketing surveillance of mizoribine for the treatment of lupus nephritis: safety and efficacy during a 3-year follow-up [J]. SAGE Open Med, 2014, 2; 2050312114533960.
- [2] Hama T, Nakanishi K, Ishikura K, et al. Study protocol: high-dose mizoribine with prednisolone therapy in short-term relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome to prevent frequent relapse (JSKDC05 trial) [J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 223.
- [3] Masutani K, Tsuchimoto A, Yamada T, et al. Comparison of steroid-pulse therapy and combined with mizoribine in IgA nephropathy: a randomized controlled trial [J]. Clin Exp Nephrol, 2016, 20(6): 896-903.
- [4] Fuke T, Abe Y, Hibino S, et al. Mizoribine requires individual dosing due to variation of bioavailability [J]. Pediatr Int, 2012, 54(6): 885-891.
- [5] 侯文婧, 温爱萍, 林俊. 肾移植术后患者服用咪唑立宾致血尿酸升高的相关研究 [J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(4): 196-198, 203.
- [6] Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology [J]. Kidney Int, 1999, 55(2): 713-723.
- [7] 陈攀, 傅茜, 黄秋玲, 等. 咪唑立宾治疗药物监测在肾移植术后患者中的应用进展 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(7): 896-899.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Ren B, Fu XH, Zhang ZH, et al. Determination of mizoribine in human plasma using high-performance liquid chromatography: application to a pharmacokinetic study in Chinese renal transplant recipients [J]. Drug Res (Stuttgart), 2013, 63(7): 376-381.
- [11] Takahashi S, Wakui H, Gustafsson JA, et al. Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 274(1): 87-92.
- [12] 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.
- [13] 李纳, 汤姝, 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.
- [14] 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.
- [15] 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(12): 723-724.