

霉酚酸酯替代硫唑嘌呤在肾移植中的应用

许玉珍(浙江省青春医院,浙江 杭州 310016)

摘要:目的 观察霉酚酸酯(MMF)替代硫唑嘌呤(Aza)在预防肾移植术后急性排斥中的作用。方法 回顾性分析我院95例肾移植后应用皮质激素(Perd),环孢素(CsA),MMF(或)硫唑嘌呤(Aza)三联免疫抑制剂治疗,其中分成MMF组57例,Aza组38例,MMF组适当减少环孢素用量。结果 MMF组发生急性排斥率为8.89%(5/57),Aza组为23.7%(9/38)。结论 以MMF代替Aza应用于肾移植术后,可以减少术后急性排斥及CsA的用量,减少药物的肝肾毒性。

关键词:肾脏移植;霉酚酸酯;急性排斥

中图分类号:R692;R977

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2003)04-0328-03

Application of mycophenolate mofetil in preventing a cute rejection kidney transplantation

XU Yur-zhen (Qingchun Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To observe the effect of applying mycophenolate mofetil (MMF) instead of azathioprine (Aza) in preventing acute rejection kidney transplantation. **METHOD** We retrospectively analyzed the data from 95 cases receiving Pred, CsA, MMF/Aza combined immunosuppressant therapy after kidney transplantation in our hospital. They were divided into two groups; the MMF group (57 cases) and the Aza group (38 cases). The cases in the MMF group were given smaller dosage of CsA. **RESULTS** The acute rejection rate was 8.8%(5/57) in the MMF group, and 23.7%(9/38) in the Aza group. **CONCLUSION** It is essential to apply MMF instead of Aza on patients after kidney transplantation to reduce acute rejection, give smaller CsA dosage, and alleviate damage to the liver and kidney.

KEY WORDS: kidney transplantation; mycophenolate mofetil; acute rejection

随着外科技术的日益成熟,完善及免疫抑制剂的不断开发和应用,肾移植术后成活率明显提高。近年来新型免疫抑制剂霉酚酸酯(MMF)广泛应用于器官移植临床以后,大量的临床资料证实,它较硫唑嘌呤(Aza)具有更强的免疫抑制作用而毒性较低,明显降低了肾移植后急性排斥的发生率,进一步提高了移植肾和患者的存活率^[1,2];其独特的免疫抑制作用在抗排斥反应的作用上充分得到肯定^[3]。我院自1998年以来应用MMF替代Aza与环孢素A(CsA)及激素联用,并适当减少CsA用量,使肾移植患者术后近期急性排斥及肺部感染的发生率明显降低。本实验对肾移植术后的三联免疫抑制疗法中,以MMF代替Aza,同时降低CsA常规剂量的免疫抑制方案进行探讨。

1 资料来源与方法

1.1 资料来源

回顾分析我院1998年12月至2002年6月接受尸体肾移植患者95例,其中应用MMF替代硫唑嘌呤(Aza)与环孢素A,激素联用患者(MMF组)57例,男36例,女21例,年龄17~61岁,平均38.6岁;另选同期硫唑嘌呤(Aza)与环孢素A,激素联用患者(对照Aza组)38例,男29例,女9例,年龄22~58岁,平均36.7岁。

1.2 免疫抑制剂给药方法

1.2.1 CsA的给药方法 受者术前无肝功能损害、无病毒性肝炎、无CsA过敏,肾移植后移植肾功能发挥良好,给予CsA 2~3 mg/(kg·d) 静脉滴注24h,维持7d,术后血肌酐下降<265 μmol/L(一般术后d3),加用口服CsA 4 mg/(kg·d),停用静脉滴注CsA前1d(术后d6)起改口服CsA 7 mg/(kg·d),以后3个月给维持量,维持CsA血谷浓度达300~350 ng/mL(TDx全血单克隆抗体法),3~6个月维持250~300 ng/mL。

350 ng/mL(TDx全血单克隆抗体法),3~6个月维持250~300 ng/mL。

1.2.2 皮质激素的给药方法 术中及术后2d静滴甲基泼尼松龙(MP)500 mg/d,d3改250 mg/d,术后d4口服泼尼松(Pred)80 mg/d,以后每日递减10 mg至30 mg/d,1个月内降至20 mg/d,3个月时10~15 mg/d维持。

1.2.3 Aza组 Aza的给药方法 手术及术后2d口服3 mg/(kg·d),术后d3改100 mg,qd,1周后改50 mg,qd维持。

1.2.4 MMF组 MMF的给药方法 手术日口服1.0g,术后1.0g,q12h,待CsA达到治疗窗浓度后改0.75g,q12h,术后1个月降至0.5g,q12h维持;MMF组CsA治疗窗调整较Aza组低50 ng/mL。

1.3 观察指标

1.3.1 定期复查血常规、尿常规、生化各项指标及CsA的浓度,对有排斥患者,再行移植肾病理活检、胸片、移植肾彩超等。

1.3.2 急性排斥的诊断 肾移植后不明原因发热,尿量减少至原尿量25%~50%以上,血肌酐水平呈进行性上升,移植肾胀痛、高血压、体重增加,经肾B超、肾活检病理证实。

1.3.3 统计学处理 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料以例数表示,组间比较采用卡方检验; $P < 0.05$ 为差异有显著意义, $P < 0.01$ 为差异有非常显著意义。

2 结果

2.1 MMF组急性排斥率为8.8%(5/57),Aza组为23.7%(9/38),两者有显著差异($P < 0.05$)

2.2 MMF组的CsA用量显著低于Aza组,见表1。

Tab 1 Comparison of CsA usage and blood concentration Value of the two groups in different periods postoperatively

组别	1个月		2个月		3个月	
	CsA 剂量 (Mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	CsA 浓度 (ng·mL ⁻¹)	CsA 剂量 (Mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	CsA 浓度 (ng·mL ⁻¹)	CsA 剂量 (Mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	CsA 浓度 (ng·mL ⁻¹)
AZA组	7.28±0.32	353.69±28.70	6.43±0.26	331.18±29.71	5.43±0.32	300.34±33.50
MM组	6.07±0.37	308.48±25.93	5.26±0.32	281.21±29.15	4.32±0.35	236.62±45.62
P值	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01

2.3 MMF 组的环孢素用量平均较 Aza 组有明显减少。

3 讨论

1960 年吴阶平教授在我国首先进行了两例尸体肾移植, 由于免疫抑制剂的缺乏, 术后移植肾均排斥, 移植肾只存活了 3~4 周。肾移植术后免疫抑制剂的合理应用一直是医学界给予极大关注的问题之一。免疫抑制不足导致移植急性、慢性排斥, 甚至失去功能; 同时免疫抑制过度带来的感染, 免疫抑制剂的毒性反应等严重并发症也影响肾移植的近、远期疗效。如何选择适当的免疫抑制剂和治疗方案, 以减少排斥反应、药物不良反应及免疫抑制过度引起感染并发症发生是提高肾移植质量的关键^[4,5]。

20 世纪 80 年代环孢素 A 问世以后, 以它为基础, 加上 Aza、激素的经典三联疗法使移植肾的急性排斥率大幅度下降, 极大提高了移植肾的一年存活率^[1]。然而, 排斥反应仍然是移植肾功能丧失的主要原因, 也由于 Aza 有较强的骨髓抑制和明显的肝肾毒性, 使得有些患者难以忍受, 人们一直期望有更好的免疫抑制剂控制早期排斥反应的发生。90 年代后期新的免疫抑制剂 MMF 临床应用以来, 其比 Aza 免疫抑制作用更强, 毒性较小, 很快代替了 Aza 在三联疗法中的地位, 成为新三联疗法的组成部分。国内外的资料均已证实了其卓越的短期疗效^[1,6]。MMF 是由青霉素真菌产生的具有抗代谢的霉酚酸的半合成物, 是对次黄嘌呤磷酸脱氢酶有效的、非竞争性的、可逆转的抑制剂, 它主要选择性地抑制 T、B 细胞增殖, 减少外周血中激活的 T、B 淋巴细胞, 抑制肾小球系膜细胞增生, 诱导免疫细胞凋亡和移植耐受, 从而防止排斥反应的发生。其口服后可迅速水解为具有免疫抑制活性 MPA(麦考酚酸), MPA 通过肠胃和肝脏葡萄糖醛酸转化酶代谢成无活性的酚化葡萄糖苷糖, MPA 口服平均生物利用度高达 94%, 吸收完全, 个体差异小, 无须监测血中浓度。排泄主要通过肝脏, 且对环孢素的药动学特性没有影响。由于 MMF 特殊的药动学, 其强大的免疫抑制作用与环

孢素联合应用不仅显著减少环孢素的用量, 而且基本避免了肝、肾毒性, 同时保护移植肾功能, 减少急性排斥反应。Sollinger^[7]在观察临床应用 MMF 的病例中发现 MMF 与 Aza 相比可以降低 50% 的急性排斥反应的发生率, 我们的临床结果显示 MMF 组(8.80%, 5/57)在减少急性排斥方面明显优于 Aza 组(23.71%, 9/38)。因此, 低剂量的 CsA、MMF、Pred 三联是目前理想的免疫抑制治疗方案。

MMF 的不良反应, 主要表现为胃肠道反应及某些血液毒性^[6], 如恶心、呕吐、腹胀、腹泻, 个别患者出现腹痛。少数患者在使用 MMF 时出现白细胞下降, 这与 MMF 的用量较大有关, 尤其在口服 3g/d 时不良反应较明显, 通过减少 MMF 用量至 1~2 g/d 后大多数患者不良反应明显减轻甚至消失。

参考文献

- [1] Danovitch GM. Choice of immunosuppressive drug and individualization of immunosuppressive therapy for kidney transplant patients[J]. *Transplant Proc*, 1999, 31(8A): 2s.
- [2] Aleksic I, Baryalei M, Busch T, et al. Improvement of impaired renal function in heart transplantation recipients treated MMF and low-dose CsA[J]. *Transplantation*, 2000, 69: 1586.
- [3] 董坚, 王祥慧, 杨尚琪. 霉酚酸酯预防肾移植术后近期急性排斥反应观察[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2000, 15(1): 19.
- [4] Mathe TH. Optimal long-term immunotherapy protocols[J]. *Transplant Proc*, 1999, 31: 1102.
- [5] Danovitch GM. Immunosuppressant-induced metabolic toxicities[J]. *Transplantation Reviews*, 2000, 14(2): 65.
- [6] Warrens AN. The evolving role of mycophenolate mofetil in renal transplantation[J]. *Q J Med*, 2000 Jan, 93: 15.
- [7] Sollinger H W. Mycophenolate mofetil[J]. *Kidney Int*, 1995, 5 (Suppl): 14.