

霉酚酸酯预防肾移植术后急性排斥反应临床观察

纪玉莲, 杨彦强, 杨光宝, 余学清, 姜宗培, 沈清瑞, 吴培根, 朱兰英

(中山医科大学附属第一医院肾内科, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】探讨霉酚酸酯在预防肾移植术后急性排斥中的作用。【方法】选择本院 106 例肾移植受者为研究对象。随机分为霉酚酸酯治疗组 ($n = 56$ 例), 硫唑嘌呤治疗组 ($n = 50$ 例) 进行对比研究。研究时间为术后 6 个月内。【结果】霉酚酸酯治疗组急性排斥发生率 20%, 较硫唑嘌呤组急性排斥反应发生率 44% 低 ($P < 0.01$), 霉酚酸酯组单用甲基强的松龙冲击缓解率 82%, 硫唑嘌呤组 55% ($P < 0.05$); 肝损害霉酚酸酯组发生率 10%, 硫唑嘌呤组 20% ($P < 0.01$); 巨细胞病毒等感染霉酚酸酯组发生率较少, 而人、肾存活率高。【结论】霉酚酸酯作为一种新的抗排斥治疗药物, 能更有效地预防肾移植术后急性排斥, 且毒副作用低。

关键词: 肾脏移植; 免疫抑制剂; 霉酚酸酯

中图分类号: R373; 392.11

文献标识码: A

文章编号: 1000-257X(2001)03-0215-03

The Clinical Investigation of Mycophenolate Mofetil for the Prevention of Acute Rejection

JI Yu-lian, YANG Yan-qiang, YANG Guang-bao, YU Xue-qing, JIANG Zong-pei,
SHEN Qing-rui, WU Pei-gen, ZHU Lan-ying

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the role of mycophenolate mofetil (MMF) in the prevention of acute rejection in renal transplantation. 【Methods】A total of 106 patients were randomized into two groups. One group received MMF ($n = 56$), the other received azathioprine (Aza) ($n = 50$). The time of the following study was within the first 6 months after transplantation. 【Results】The rate of acute rejection of group receiving MMF was 20%, it's lower than that of the group receiving Aza 44% ($P < 0.01$). The recovery rate of acute rejection treated by methylprednisolone (MP), in MMF group 82% was higher than Aza group 55%. ($P < 0.05$). Meanwhile the hepatotoxicity as well as cytomegalovirus (CMV) infection were lower in MMF group than those in Aza group. 【Conclusion】MMF as a new anti-rejection drug could more effectively prevent acute rejection than Aza after renal transplantation, and has lower toxicity and side effect.

Key words: renal transplantation; immunosuppressant; mycophenolate mofetil

急性排斥反应是早期肾移植失败的一个主要原因, 特别是发生在术后 6 个月内的急性排斥还可能增加慢性排斥发生率^[1]。急性排斥发生于术后 6 个月内最多见, 可达 30%~80%, 发生率与患者的免疫状态、供受体间 HLA 匹配程度, 以及预防性免疫抑制剂的应用等有关^[2]。为预防急性排斥, 联

合应用环孢素 A (cyclosporin A, CsA)、强的松 (prednisone, Pred)、硫唑嘌呤 (azathioprine, Aza) 一直被普遍认为是尸体肾移植术后最有效的免疫抑制剂方案。尽管如此, 但仍有 50% 左右的病例发生急性排斥^[3]。急性排斥发生后需要更强的免疫抑制剂抗排斥治疗, 导致医疗费用上升; 同时, 发

收稿日期: 2000-09-04

基金项目: 中山医科大学科研基金资助项目 (072005)

作者简介: 纪玉莲 (1951-), 女, 广东汕头人, 副教授, 杨光宝, 广东省电白市医院。

生感染、死亡及移植肾功能丧失的危险性亦相应增加。因此,探讨有效的抗排斥治疗措施对预防急性排斥,降低慢性排斥的发生确具有重要意义。霉酚酸酯(mycophenolate mofetil MMF)是一个新的免疫抑制剂^{4,5},为探讨它在预防急性排斥中的作用以指导临床应用,我们在CsA和Pred治疗的基础上,将MMF和Aza进行了对比研究。

1 材料和方法

1.1 病例选择

选择自1996年12月至1998年11月在本院行同种尸体肾移植受者106例。病例选择标准:初次肾移植患者,对CsA、Pred、Aza等药物无明确的禁忌症,可以口服给药。群体反应性抗体(PRA)阴性。HLA组织配型要求A、B、DR 3个位点6个抗原至少半数相配。淋巴细胞毒试验1%~6%。T细胞交叉实验阴性。按住院先后随机分为两组:MMF治疗组56例,其中,男35例,女21例,年龄16~64岁,平均(40.43±11.06)岁;Aza对照治疗组50例,其中,男37例,女13例,年龄18~63岁,平均(37.68±10.50)岁。观察内容包括:肝、肾功能、血尿常规,CsA浓度,CMV-Ag(巨细胞病毒抗原)等。观察时间为术后6个月内。

1.2 抗排斥治疗方案

MMF组:术后采用甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)+抗淋巴细胞球蛋白(anti-lymphocyte globulin, ALG)诱导治疗及Pred+CsA+MMF抗排斥治疗方案。使用方法:MP术日起用0.5 g/d静脉点滴3~5 d,平均使用3.8 d。ALG术日起用300 mg/d 3~5 d。MMF治疗剂量为2.0~1.5~1.0 g/d(分2次服用)。Aza(对照组):术后采用MP+ALG诱导治疗及Pred+CsA+Aza抗排斥治疗方案。使用方法:MP术日起0.5 g/d静脉点滴3~5 d, Aza组平均使用3.5 d。ALG术日起用300 mg/d 3~5 d。Aza组治疗剂量为100 mg/d~50 mg/d。Pred和CsA的使用两组相同。Pred术后开始服用30 mg/d, 3个月后开始减量,至6个月后为10 mg/d。CsA于术后3~5 d在血肌酐下降后,按 $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 开始服用,同时加用地尔硫卓(diltiazem)90 mg/d(分3次口服)。并按血CsA浓度调整剂量,术后6个月内两组CsA血浓度(荧光偏振免疫测定法)均控制在500 μg 左右。

1.3 急性排斥的诊断标准及治疗措施

急性排斥诊断按沈清瑞等《血液净化与肾移植》中急性排斥诊断标准判断:即临床表现为尿量减少,发热,腹胀,移植肾区疼痛,血压升高,化验有血肌酐急遽升高,移植肾血管彩色多普勒检查提示肾血管阻力指数升高,血流减少,并排除CsA中毒。由于种种原因仅部分病例有组织学检查确定。一旦被诊断为急性排斥,即给予MP 0.5 g/d连续3~5 d,观察尿量、血肌酐、血压等变化,根据病情决定是否选择加用ALG或/及OKT3加强抗排斥治疗。抗排斥治疗有效即急性排斥缓解为临床症状缓解、尿量增多,血肌酐下降等。

1.4 统计学方法

各组计数资料经用统计学方法计算其构成比,并用chi-square test进行显著性分析。计量资料采用均数分析。

2 结果

2.1 急性排斥发生率

MMF治疗组有11例(20%)发生急性排斥反应,各例均为1次。发生急性排斥的时间为术后1个月开始。Aza治疗组有22例(44%)发生急性排斥,其中1例发生3次,3例2次,其余1次。发生时间在术后2周开始。两者急性排斥发生率相比 $P<0.01$,有显著性差异。

2.2 急性排斥发生时需采用的抗排斥治疗措施

发生急性排斥时常规给予MP冲击治疗。MMF组发生急性排斥的11例患者,有9例(81.8%)经用MP 0.5 g/d 3~5 d后急性排斥逆转。其余2例在MP治疗基础上,1例加用ALG 300 mg/d, 3 d后被控制,另1例用OKT3 2.5 mg/d, 15 d后逆转。Aza组发生急性排斥22例次中,有12例(54.5%)用MP冲击治疗急性排斥逆转。两组比较有显著差异($P<0.05$)。Aza组的其余10例中,5例用OKT3 2.5 mg/d, 3~12 d缓解,3例经ALG 300 mg/d, 3~5 d后缓解,2例经抗排斥治疗失败,移植肾失功。

2.3 肝功能损害

MMF组有6例(10%)发生轻度肝功能损害(其中3例原有HbsAg阳性),经护肝治疗后均恢复毋需停药。Aza组有10例(20%)发生轻中度的肝功能损害,经停Aza,换MMF并护肝治疗后好

转。肝损害发生率两组有显著性差异($P < 0.01$)。

2.4 巨细胞病毒(CMV)感染

用单克隆抗体测定外周血白细胞PP65抗原检查发现MMF组有12例(21%)发生CMV感染,其中发病1例,经MMF减量及抗病毒治疗治愈。Aza组有16例(32%)发生CMV感染,其中发病2例,停Aza及抗病毒治疗治愈。上述16例中,有5例因同时合并白细胞减少或肝损害而暂时停药,1例转为MMF治疗。

2.5 其他并发症

MMF组发生其他部位感染5例(9%),尿路感染4例,肺炎1例。Aza治疗组5例(1%)出现感染,其中尿路感染4例,肺炎1例。Aza组有4例(8%)发生白细胞减少而换MMF。MMF组的患者未发现白细胞减少。MMF组6例因服用MMF后出现腹泻,经对症治疗后均能及时好转,毋需停药。

2.6 人、肾存活率

术后6个月内,MMF组人、肾存活率100%;Aza组因有2例抗排斥治疗无效而行移植肾切除术,故人存活率为100%,移植肾存活率为96%。

3 讨论

我们将MMF和Aza进行对比研究。结果表明MMF比Aza可明显减少急性排斥的发生率(20%对44%),且毒副作用少。此外,MMF组即使发生的急性排斥经MP冲击治疗有82%可缓解,而Aza组经MP冲击治疗只有55%缓解,需要应用更强的抗排斥治疗。这提示移植后早期应用MMF使急性排斥反应发生率降低、反应程度减轻、逆转率增加,减少了ALG、OKT3的应用。Aza组不但排斥反应的比例高,且程度也较重,相当例数需加用ALG或OKT3治疗。

霉酚酸酯是霉酚酸的2-乙基酯类衍生物,是真核细胞次黄嘌呤单核苷酸(IMPDH)有效的非竞争性的抑制剂,可抑制尿嘌呤核苷酸的经典合成途径。因为淋巴细胞主要依赖经典途径来合成嘌呤,因此MMF可以选择性地抑制T、B淋巴细胞的增殖^[6,7]。从而可能降低急性移植排斥的频率和严重程度。我们的研究中观察到MMF的一些副作用,如肝功能损害及尿路感染、腹泻等。肝功能

损害也可能与CsA有关,有2例在调整CsA剂量后肝功能短期内好转,应用MMF也可能是对CsA中毒患者的一种较理想的替代CsA的治疗。尿路感染、腹泻都比较轻度和少见,并经药物治疗可控制。与Aza相比较,MMF在增加免疫抑制的同时并不增加CMV感染的机会。随着临床用药经验的积累,MMF副作用将被重视而被有效地预防和控制。此外,在本研究中亦未发现患者血液白细胞异常及类似硫唑嘌呤的骨髓毒性,提示MMF可能较Aza具有较好的安全性。我们认为,在CsA和Pred维持免疫抑制的基础上加MMF可以降低急性排斥的发生率及严重性。对长期移植肾存活可能有积极意义。

参考文献:

- [1] Naimark D M J, Cloe E. Determinants of long-term renal allograft survival[J]. *Transplant Rev*, 1994, 8(1): 93.
- [2] Tesi R J, Henry M L, Elkammas EA, et al. Predictors of long-term primary cadaveric renal transplant survival[J]. *Clin Transp*, 1993, 7(2): 345.
- [3] Basadonna G P, Matas A J, Gillingham K J, et al. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection[J]. *Transplantation*, 1993, 55(4): 993.
- [4] Miguel H, Jordi B, Daniel, et al. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal[J]. *Transplantation*, 1998, 66(8): 1727.
- [5] The tricontinental mycophenolate mophenolate mofetil renal transplantation study group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation[J]. *Transplantation*, 1996, 61(5): 1029.
- [6] Morris R E, Hoyt E G, Murphy M P, et al. Mycophenolic acid morpholinoester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B- cell purine synthesis[J]. *Transplantation Prog*, 1990, 22(6): 1659.
- [7] Platz K P, Sollinger H W, Hullert D A, et al. RS-16443: a new, potent immunosuppressive agent[J]. *Transplantation*, 1990, 51(1): 27.
- [8] Almond P S, Matas A J, Gillingham K, et al. Risk factor for chronic rejection on renal allograft recipients[J]. *Transplantation*, 1993, 55(4): 752.

(编辑 黄小延)