

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.05.003 [http://www.crter.org]

季曙明, 陈江华, 谭建明, 张小东, 朱同玉, 陈立中, 刘志红. 肾移植后吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司加皮质激素的应用[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(5): 777-784.

肾移植后吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司加皮质激素的应用* \diamond

季曙明¹, 陈江华², 谭建明³, 张小东⁴, 朱同玉⁵, 陈立中⁶, 刘志红¹ \diamond

1 解放军南京军区南京总医院全军肾脏病研究所, 南京大学临床医学院, 江苏省南京市 210002

2 浙江大学医学院第一医院, 浙江省杭州市 310012

3 解放军南京军区福州总医院, 福建省福州市 350025

4 北京朝阳医院, 北京市 100020

5 上海中山医院, 上海市 200032

6 中山大学第一附属医院, 广东省广州市 510630

文章亮点:

- 1 设想足量吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司和皮质激素方案能成功地降低急性排斥反应发生率, 同时又能显著减少他克莫司所致的肾毒性、高血压、高血脂和新发糖尿病等不良反应, 较好地达到疗效和毒性间的平衡, 这将为提高肾移植的长期存活率具有极其重要的临床指导价值。
- 2 为了提高肾移植的长期存活率, 采用足量吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司和皮质激素可能是目前针对肾移植受者的理想治疗方案, 该方案因其具有低肾毒性以及较少的不良反应和较强的免疫抑制作用, 具有很好的推广应用前景。
- 3 首次在国内提出低剂量他克莫司方案, 减少其毒副作用, 提高肾移植的长期存活率。
- 4 不足之处: 标准剂量组与低剂量组他克莫司浓度偏差不大。

关键词:

器官移植; 肾移植; 吗替麦考酚酯; 他克莫司; 低剂量; 标准剂量; 急性排斥反应; 移植肾慢性损伤指数; 移植后糖尿病; 肾小球滤过率; 生存率; 国家自然科学基金

摘要

背景: 足量吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司和皮质激素可能是目前针对肾移植受者的理想治疗方案, 该方案因其具有低肾毒性以及较少的不良反应和较强的免疫抑制作用已在临床上开始逐渐普及。

目的: 以吗替麦考酚酯联合标准剂量他克莫司加皮质激素为对照, 评估吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司加皮质激素在肾移植患者中的疗效和安全性。

方法: 210 例首次接受单一器官同种异体移植的肾移植成人受者被随机分配到他克莫司标准剂量组($n=104$)和他克莫司低剂量组($n=106$), 并接受 12 个月的治疗。主要疗效指标包括肾移植后第 12 个月慢性移植肾损伤指数(CADI)以及肾小球滤过率; 次要疗效指标主要包括急性排斥反应发生率、治疗失败率以及患者和移植肾的存活率等; 同时对新发移植后糖尿病, 新发高血压, 新发高血脂等安全性指标进行评价。

结果与结论: 两组绝大多数患者使用了足量的吗替麦考酚酯(1.5 g/d 及以上)。在他克莫司剂量方面, 他克莫司标准剂量组大多数受试者的实际血药浓度水平偏低, 与低剂量组的实际血药浓度水平类似, 由此反映了吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司和皮质激素方案已广泛为目前临床医师接受和使用。因此, 两组也表现出类似的疗效和安全性: 他克莫司标准剂量组和低剂量组肾移植后 12 个月肾脏病理改变的平均 CADI 评分分别为 1.82 分和 2.13 分($P=0.0813$), 平均肾小球滤过率分别为 77.08 mL/min 和 80.12 mL/min($P=0.7949$), 急性排斥反应发生率分别为 2.6%和 5.2%($P=0.6812$), 患者和移植肾存活率分别高达 100%和 99.1%($P=1.0000$)。在安全性方面, 他克莫司标准剂量组和低剂量组新发移植后糖尿病的比例分别为 2.9%和 1.9%, 新发高血脂的比例分别为 2.9%和 3.8%。结果显示在吗替麦考酚酯联合他克莫司和皮质激素的肾移植免疫抑制治疗方案中, 足量吗替麦考酚酯的使用, 可以减少他克莫司的剂量, 在保持较强的免疫抑制作用即成功地降低急性排斥反应发生率的同时, 显著减少他克莫司所致的肾毒性、高血脂和新发糖尿病等不良反应, 较好地达到了疗效和毒性间的平衡。

季曙明, 男, 1958 年生, 江苏省泰兴市人, 汉族, 1983 年解放军第二军医大学毕业, 主任医师, 主要从事肾脏病和肾脏移植研究。
jishuming@medmail.com.cn

通讯作者: 刘志红, 中国工程院院士, 博士生导师, 解放军南京军区南京总医院全军肾脏病研究所, 南京大学临床医学院, 江苏省南京市 210002
zhongliu@hotmail.com

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:2095-4344
(2013)05-00777-08

收稿日期: 2012-07-29
修回日期: 2012-11-09
(20120729001/M·C)

Ji Shu-ming, Chief physician,
Research Institute of
Nephrology, School of
Medicine, Nanjing
University/Nanjing General
Hospital of Nanjing Military
Command, PLA, Nanjing
210002, Jiangsu Province,
China
jishuming@medmail.com.cn

Corresponding author: Liu
Zhi-hong, Academician,
Doctoral supervisor, Research
Institute of Nephrology, School
of Medicine, Nanjing
University/Nanjing General
Hospital of Nanjing Military
Command, PLA, Nanjing
210002, Jiangsu Province,
China
zhihong-liu@hotmail.com

Supported by: The National
Natural Science Foundation of
China, No.81270834*

Received: 2012-07-29
Accepted: 2012-11-09

Application of mycophenolate mofetil combined with low-dose tacrolimus and corticosteroid regimen after renal transplantation

Ji Shu-ming¹, Chen Jiang-hua², Tan Jian-ming³, Zhang Xiao-dong⁴, Zhu Tong-yu⁵, Chen Li-zhong⁶,
Liu Zhi-hong¹

1 Research Institute of Nephrology, School of Medicine, Nanjing University/Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China
2 The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China
3 Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, Fujian Province, China
4 Beijing Chaoyang Hospital, Beijing 100020, China
5 Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
6 The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Sufficient dose of mycophenolate mofetil combined with low-dose tacrolimus and corticosteroid regimen may be an ideal treatment option for renal transplant recipients, and the regimen has been widely used in clinic due to its low nephrotoxicity, few adverse reactions and strong immunosuppressive effects.

OBJECTIVE: To investigate the efficacy and safety of mycophenolate mofetil combined with low-dose tacrolimus and corticosteroid regimen in renal transplantation patients with the control of mycophenolate mofetil combined with standard-dose tacrolimus and corticosteroid.

METHODS: A total of 210 patients receiving a single-organ renal allograft were randomly divided into standard-dose tacrolimus group ($n=104$) and low-dose tacrolimus group ($n=106$). Individual patients were treated for 12 months. The primary efficacy endpoints were the chronic allograft damage index and glomerular filtration rate at 12 months after transplantation. The secondary efficacy end points mainly included the acute rejection rate, treatment failure rate, and the survival rate of patient and transplant kidney. The safety parameters such as new onset of post-transplantation diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia were also evaluated.

RESULTS AND CONCLUSION: The vast majorities of patients were administrated with sufficient dose of mycophenolate mofetil (1.5 g/d or above) in two groups. The majority of the patients in standard-dose tacrolimus group had the mean trough level below the protocol-defined, which led to the similar mean trough level between standard-dose and low-dose tacrolimus group. These could also confirm that the regimen of mycophenolate mofetil combined with low-dose tacrolimus and corticosteroid had been widely accepted and used by clinicians. The efficacy and safety of two groups were similar. The mean chronic allograft damage index of the renal pathological changes at 12 months after transplantation in standard-dose and low-dose tacrolimus group were 1.82 and 2.13 respectively ($P=0.0813$), the mean glomerular filtration rates were 77.08 mL/min and 80.12 mL/min ($P=0.7949$), acute rejection rates were 2.6% and 5.2% ($P=0.6812$), and the survival rates of patients and transplant kidney were 100% and 99.1% ($P=1.0000$). The rates of new onset of post-transplantation diabetes mellitus in the standard-dose and low-dose tacrolimus group were 2.9% and 1.9%, and the rates of hyperlipidemia were 2.9% and 3.8%, respectively. For the regimen of mycophenolate mofetil combined with tacrolimus and corticosteroid, the utilization of sufficient dose of mycophenolate mofetil could reduce the dose of tacrolimus, thereby significantly reducing the nephrotoxicity, hyperlipidemia and new onset of post-transplantation diabetes mellitus caused by tacrolimus and achieving a good balance of efficacy and toxicity when maintaining a strong immune inhibition and reducing the acute rejection incidence successfully.

Key Words: organ transplantation; kidney transplantation; mycophenolate mofetil; tacrolimus; low doses; standard dose; acute rejection; chronic allograft damage index; diabetes after transplantation; glomerular filtration rate; survival rate; National Natural Science Foundation of China

Ji SM, Chen JH, Tan JM, Zhang XD, Zhu TY, Chen LZ, Liu ZH. Application of mycophenolate mofetil combined with low-dose tacrolimus and corticosteroid regimen after renal transplantation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(5): 777-784.

0 引言

近年来, 随着新型强效免疫抑制剂的不断开发和广泛应用, 肾移植后急性排斥反应的发生率明显降低, 患者和移植肾的短期生存率得到了显著提高^[1-4]。然而, 与免疫抑制剂相关的

毒性反应, 包括慢性肾毒性、高血压、高血脂、新发糖尿病等^[5-10], 使得患者和移植肾的长期存活未有明显改善, 每年仍有3%–5%的移植物丢失^[11-12]。而一项对肾移植受者超过25年生存随访的研究显示, 包括高血压、高血脂、糖尿病等在内的心血管疾病是肾移植受者死亡的最主要原因(40%)^[6]。因此, 优化免疫抑制剂方案, 寻求充分发挥免疫抑制剂效应的最大化以预防排斥反应, 同时最大限度地减少免疫抑制剂带来的不良反应, 延缓慢性移植肾功能减退的发生, 是提高肾移植长期生存的重要条件, SYMPHONY研究^[5,13-14]提示足量吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司和皮质激素可能是目前针对肾移植受者的理想治疗方案, 该方案因其具有低肾毒性以及较少的不良反应和较强的免疫抑制作用已在临床上开始逐渐普及。为了进一步明确吗替麦考酚酯(骁悉[®], 上海罗氏制药有限公司)联合低剂量他克莫司加皮质激素的疗效和安全性, 包括急性排斥反应发生率、移植肾存活率、不良反应和耐受性以及对肾功能的保护情况等, 2008年9月至2011年2月在全国6个研究中心进行了吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司加皮质激素对比吗替麦考酚酯联合标准剂量他克莫司加皮质激素在肾移植患者中疗效和安全性的研究。

1 对象和方法

设计: 随机、开放、多中心、平行比较研究。

时间及地点: 收集全国6个肾移植中心2008年9月至2011年2月期间, 210例首次接受单一器官同种异体肾移植成人受者。所有资料汇总及分析于2012年1月完成。

对象: 研究对象为首次接受单一器官同种异体肾移植成人受者。

入选标准: ①自愿参加并签署知情同意书。②18–75岁的男性或女性。③单器官肾移植受者。④育龄妇女妊娠试验阴性, 并应采取可靠的避孕措施。

排除标准: ①任何形式的滥用药物者, 精神疾病或在研究者看来对本研究的要求存在任何理解障碍的患者。②有可能会影响口服药物吸收的严重消化道疾病的患者。③严重感染, 或者有证据表明感染了HIV, 或患慢性活动性肝炎的患者。④患有活动性胃溃疡的患者。⑤患有恶性肿瘤者, 已经治愈的皮肤原位癌除外。⑥严重贫血(血红蛋白低于60 g/L), 严重白细胞降低(白细胞低于2 500/mm³), 以及严重血小板减少(血小板低于100 000/mm³)。⑦群体反应性抗体(PRA)> 50%以及冷

缺血时间超过30 h。⑧进入研究前30 d内参加过其他临床研究的患者。

方法:

分组: 所有符合入选/排除标准的患者根据研究中心和移植物供者的年龄进行分层, 按照1:1的比例随机分配到他克莫司标准剂量组(吗替麦考酚酯、标准剂量他克莫司和皮质激素)和他克莫司低剂量组(吗替麦考酚酯、低剂量他克莫司和皮质激素), 接受12个月的治疗。

吗替麦考酚酯的给药剂量为0.75–1.00 g, 2次/d。他克莫司的用法用量为: ①他克莫司标准剂量组: 标准剂量一天两次口服(或静滴), 靶血浆谷浓度在入组后前3个月达到10–12 μg/L, 3个月后维持在8–10 μg/L。②他克莫司低剂量组: 起始剂量一天两次口服(或静滴), 靶血浆谷浓度前两个月达到8–10 μg/L, 第3个月达到3–7 μg/L, 在3个月后减量以达到3–5 μg/L。皮质激素按照各研究中心的实际情况使用。首次吗替麦考酚酯和他克莫司剂量必须在移植前或移植后24 h内给予, 但是建议在移植前6 h内给予。

观察指标: ①主要疗效指标包括肾移植后第12个月经肾脏穿刺活检证明的慢性移植损伤指数(CADI)^[15]以及使用Cockcroft-Gaul公式根据血清肌酐浓度计算的肾小球滤过率^[16-17]。②次要疗效指标包括肾移植后6个月和12个月急性排斥反应、移植物丢失或死亡的发生率; 移植后12个月内治疗失败(定义为使用研究方案对该治疗组规定以外的其他维持治疗的免疫抑制药物, 或研究方案规定的免疫抑制剂连续停用14 d以上或累积30 d以上, 或移植物丢失, 或死亡)的发生率; 以及移植后6个月和12个月患者和移植物的存活率等。③安全性指标包括白细胞减少、中性粒细胞减少和贫血; 心血管疾病; 新发移植后糖尿病; 新发高血压; 新发高血脂; 临床评估(生命体征、实验室检查、不良事件、机会性感染、恶性肿瘤和死亡); 以及移植后最初6个月需要干预的囊状淋巴管瘤发生率。

统计学分析: 统计分析采用SAS 9.1软件进行。主要疗效指标(第12个月的肾脏病理改变CADI和肾小球滤过率)采用包括治疗组别、研究中心、治疗组别和研究中心交互作用为固定因素, 供者年龄为协变量的协方差分析(ANCOVA)模型进行分析。对次要疗效指标(急性排斥反应、移植物丢失或死亡发生率、治疗失败率、患者和移植物存活率)采用Fisher精确检验进行组间比较, 而移植后到首次发生急性排斥反应的时间则采用Log-rank检验评价组间差异。对安全性指标则主要进行描述性总结。

2 结果

2.1 一般临床资料 见表1, 2。

表1 他克莫司标准剂量组和低剂量组患者一般资料
(计量资料)比较

Table 1 Comparison of the general information (measurement data) of the patients in the standard-dose tacrolimus group and low-dose tacrolimus group (X±s)

项目	他克莫司低剂量组(n=106)	他克莫司标准剂量组(n=104)
年龄(岁)	38.8±12.0	38.8±11.0
透析时间(月)	15±6	14±6
冷缺血时间(h)	7.7±2.2	7.6±2.4
CDC(%)	5.0±1.3	5.1±1.1
群体反应性抗体 I 类抗体(%)	3.6±1.4	3.6±1.2
群体反应性抗体 II 类抗体(%)	4.3±0.9	4.2±0.9
空腹血糖(mmol/L)	4.6±1.3	4.8±1.2
糖化血红蛋白(%)	莫 4.3±1.1	4.4±1.2
血清白蛋白(g/L)	36.1±8.2	36.3±8.2
血清总胆固醇(mmol/L)	5.6±1.3	5.7±1.4
血清三酰甘油(mmol/L)	1.43±0.15	1.53±0.38
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.3±0.4	1.4±0.4
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	4.0±1.0	4.1±1.0

注: 两组基线计量资料均衡可比

表2 他克莫司标准剂量组和低剂量组患者一般资料
(计数资料)比较

Table 2 Comparison of the general information (count data) of the patients in the standard-dose tacrolimus group and low-dose tacrolimus group (n/n%)

项目	他克莫司低剂量组(n=106)	他克莫司标准剂量组(n=104)
性别		
男	74/69.8	73/70.2
女	32/30.2	31/29.8
透析方式		
血液透析	98/92.5	96/92.3
腹膜透析	8/7.5	8/7.7
CYP3A5 基因型		
*1/*1 基因型	4/3.8	3/2.9
*1/*3 基因型	35/33.0	34/32.7
*3/*3 基因型	67/63.2	67/64.4

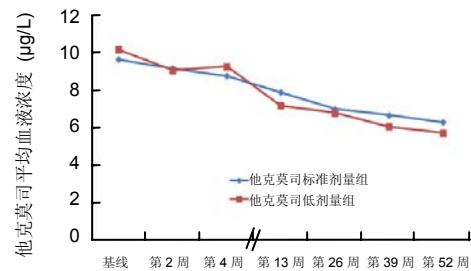
注: 两组基线计量资料均衡可比

6个移植中心共随机入组210例患者, 其中他克莫司标准剂量组104例, 他克莫司低剂量组106例。平均年龄为38.8岁, 范围为17-64岁。147例患者(70.0%)为男性。41例患者(19.5%)提前中止研究, 其中21例因不良事件提前退出。在终末期肾病史方面, 患者的平均患病时间为4.31年, 中位患病时间为3年, 患病时间为0.1-28.0年。患者肾移植手术的平均热缺血时间为4.44 min, 平

均冷缺血时间为7.17 h。他克莫司标准剂量组和低剂量组患者所有人口学资料和基线特征都是均衡可比的。

2.2 研究药物的使用情况 绝大多数患者使用了足量的吗替麦考酚酯。其中他克莫司标准剂量组患者基线、移植后2, 4, 13, 26, 39和52周吗替麦考酚酯每日剂量在1.5 g及以上的比例分别为97%, 94%, 70%, 63%, 63%, 56%和58%; 而对应的他克莫司低剂量组患者的比例则分别为96%, 90%, 83%, 65%, 65%, 63%和60%。而且基线时, 他克莫司标准剂量组吗替麦考酚酯给药剂量 ≥ 2.0 g/d的患者比例为20%, 而他克莫司低剂量组则为20.6%。

肾移植后不同时间点他克莫司标准剂量组和低剂量组他克莫司实际平均血药浓度水平类似, 具体情况见图1。他克莫司标准剂量组患者基线、移植后2, 4, 13, 26, 39和52周的血药浓度低于方案要求范围的比例分别为59.0%, 59.4%, 68.0%, 79.3%, 70.5%, 75.0%和83.9%。



注: 与研究方案规定的血药浓度相比, 他克莫司标准剂量组大多数受试者的实际血药浓度水平偏低, 和低剂量组的实际血药浓度水平类似

图1 他克莫司标准剂量组和低剂量组患者的他克莫司平均血药浓度变化

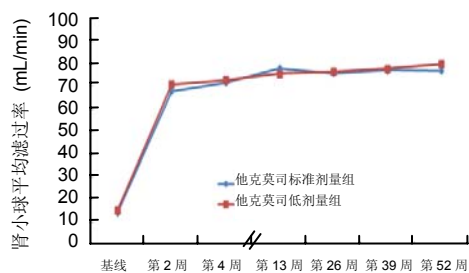
Figure 1 Plasma concentration of tacrolimus in the standard-dose tacrolimus group and low-dose tacrolimus group

在皮质激素使用方面, 他克莫司标准剂量组基线、肾移植后2, 4, 13, 26, 39和52周, 平均给药剂量分别为450.87, 23.97, 20.77, 11.88, 9.44, 8.60和8.10 mg/d, 而对应的他克莫司低剂量组则分别为431.48, 22.93, 19.05, 11.83, 9.83, 8.59和7.76 mg/d。

2.3 临床疗效评价 肾移植第12个月肾脏病理改变的CADI评分平均1.97分, 其中他克莫司标准剂量组的平均

CADI评分为1.82分, 他克莫司低剂量组的平均CADI评分为2.13分, 两组比较差异无显著性意义($P=0.0813$)。

肾移植第12个月的平均肾小球滤过率为78.56 mL/min, 其中他克莫司标准剂量组平均肾小球滤过率为77.08 mL/min, 他克莫司低剂量组平均肾小球滤过率为80.12 mL/min, 两组比较差异无显著性意义($P=0.7949$)。肾移植后各个时间点平均肾小球滤过率的变化见图2。



注: 两组肾移植后各个时间点肾小球滤过率均类似, 平均肾小球滤过率在肾移植后第2周就达70 mL/min左右, 并随着时间的变化呈逐渐增加的趋势

图2 他克莫司标准剂量组和低剂量组患者的平均肾小球滤过率变化

Figure 2 Changes of glomerular filtration rate of the patients in the standard-dose tacrolimus group and low-dose tacrolimus group

肾移植后6个月和12个月急性排斥反应发生率都仅为3.9%, 他克莫司标准剂量组和低剂量组分别为2.6%和5.2%, 两组差异无显著性意义($P=0.6812$)。

肾移植后6个月内和12个月内均未发生移植物丢失。移植后6个月内未出现死亡病例, 而移植后12个月内, 他克莫司低剂量组1例患者死亡。患者和移植物存活率均为99.5%, 其中他克莫司标准剂量组和低剂量组人存活率分别为100%和99.1%, 两组差异无显著性意义($P=1.000$)。

17例患者(8.1%)肾移植后12个月内治疗失败, 其中他克莫司标准剂量组为10例(9.6%), 他克莫司低剂量组为7例(6.6%), 两组差异无显著性意义($P=0.4586$)。在治疗失败的患者中, 1例患者死亡, 16例患者使用了研究方案对该治疗组规定以外的其他维持治疗的免疫抑制药物, 其中8例使用了环孢素, 6例使用了咪唑立宾,

1例使用了来氟米特和1例使用了麦考酚钠肠溶片。

2.4 安全性评价 仅有8.6%的患者(他克莫司标准剂量组8.7%, 他克莫司低剂量组8.5%)出现白细胞计数减少, 2.4%的患者(他克莫司标准剂量组2.9%, 他克莫司低剂量组1.9%)新发糖尿病, 3.3%的患者(他克莫司标准剂量组2.9%, 他克莫司低剂量组3.8%)新发高血脂, 3.8%的患者出现感染(他克莫司标准剂量组3.8%, 他克莫司低剂量组3.8%), 0.5%的患者出现机会性感染(他克莫司标准剂量组无, 他克莫司低剂量组0.9%), 所有患者均未出现贫血、中性粒细胞减少、新发血管疾病、新发高血压、新发恶性肿瘤以及移植后最初6个月需要干预的囊状淋巴瘤。

出现不良事件的发生率为34.8%(他克莫司标准剂量组31.7%, 他克莫司低剂量组37.7%), 最常见的治疗出现不良事件为谷丙转氨酶升高(10.5%), 白细胞计数减少(8.6%)和腹泻(5.7%)。绝大多数治疗出现不良事件为轻度或中度。

6例受试者(2.9%)[他克莫司标准剂量组1例(1.0%), 他克莫司低剂量组5例(4.7%)]报告发生严重不良事件, 分别为心血管意外1例、移植肾破裂1例、急性肾移植排斥2例、移植肾输尿管梗阻1例和巨细胞病毒感染1例, 其中3例严重不良事件被研究者认为与研究药物相关, 分别为急性肾移植排斥2例和巨细胞病毒感染1例。他克莫司低剂量组1例受试者因发生心血管意外严重不良事件导致死亡。本研究临床实验室检查和生命体征均未发现临床显著意义的变化。

3 讨论

目前国内外最常用的肾移植免疫抑制方案是钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司或环孢素)联合抗增殖类药物(如吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤或西罗莫司)加皮质激素^[18-23]。虽然这一抑制方案使得排斥反应发生率和短期存活率得到了极大的提高, 但与钙调神经磷酸酶抑制剂相关的毒性反应使得长期的移植存活率和移植物功能仍不尽如人意^[6,24-29]。因此, 迫切需要找到一种最佳的治疗方案, 在充分发挥免疫抑制作用以预防排斥反应的同时, 最大程度地减少钙调神经磷酸酶抑制剂带来的不良反应, 以达到疗效和毒性间的平衡^[30-32]。

他克莫司作为目前应用最广泛的钙调神经磷酸酶抑制剂^[33-38], 对于预防术后急性排斥反应具有良好的疗效, 但在临床上的一些严重不良反应限制了其临床应用。其中, 最显著的临床后果之一是肾毒性, 表现为血清肌酐明显升高、肾小管损伤、肾小球系膜增生和肾小球系膜基质增加等^[39-41]。此外, 高血压、高血脂、新发糖尿病以及神经毒性等都是他克莫司常见不良反应^[42-46]。这些不良反应与肾毒性协同作用, 从而影响肾移植的长期效果。而研究表明, 他克莫司肾毒性的发生与其应用剂量密切相关^[47-51]。减少他克莫司的剂量, 使其血药浓度控制在一定的范围之内, 可以有效地减少肾毒性的发生^[52]。同时, 降低他克莫司剂量也可以明显减轻高血压、高血脂、新发糖尿病以及神经毒性等不良反应的发生^[53]。因此, 近年来在临床实践中, 保证免疫抑制强度的前提下, 如何减少他克莫司的使用剂量, 已成为影响肾移植术后长期存活的重要课题。

吗替麦考酚酯与钙调神经磷酸酶抑制剂相比, 可改善移植后肾功能^[54], 不增加高血压、高血脂、糖尿病和心血管疾病风险。临床上, 吗替麦考酚酯联合钙调神经磷酸酶抑制剂和皮质激素可以有效预防在肾移植患者中出现的急性排斥反应, 提高患者和移植物存活率。

美国肾移植吗替麦考酚酯研究组、欧洲吗替麦考酚酯协作组和三大陆吗替麦考酚酯肾移植研究组随访1年的资料证实^[55-58], 足量吗替麦考酚酯(2 g/d或3 g/d)治疗可减少近50%急性排斥反应所致的移植物丢失。因此可见, 作为一种安全、高效的免疫抑制剂, 吗替麦考酚酯已成为目前免疫抑制方案的基础用药, 其足量使用为减少钙调神经磷酸酶抑制剂剂量提供了条件。

TRANCEPT研究^[57]对使用足量吗替麦考酚酯替代其他免疫制剂的转换治疗的有效性进行了评价, 中期分析结果显示, 因移植肾功能减退而转换为吗替麦考酚酯治疗的患者中, 有38%的患者同时减少了钙调神经磷酸酶抑制剂的剂量, 还有部分患者完全停止使用钙调神经磷酸酶抑制剂。在这些患者中, 肾小球滤过率改善程度明显, 而且急性排斥反应和严重不良反应发生率很低, 仅为2.4%和5.0%。

该研究是迄今为止国内样本量最大的吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司和皮质激素方案的随机对照研究。最初设计旨在比较吗替麦考酚酯联合标准剂量他克莫司

加皮质激素和吗替麦考酚酯联合低剂量他克莫司加皮质激素在肾移植患者中的疗效和安全性, 但在研究过程中, 由于目前低剂量他克莫司使用在临床实践中已经成为一种趋势, 并为研究者所广泛接受, 因此研究者实际应用的 he 克莫司剂量偏低, 标准剂量组已达到低剂量水平, 这也使得最终 he 克莫司标准剂量组和低剂量组的疗效和安全性都十分相似。而由于 he 克莫司标准剂量组和低剂量组的实际血药浓度均都在低剂量 he 克莫司范畴, 因此两组的疗效和安全性实际都反映了吗替麦考酚酯联合低剂量 he 克莫司和皮质激素方案的疗效和安全性。

该研究中绝大多数患者吗替麦考酚酯剂量在1.5 g/d及以上, 其足量吗替麦考酚酯联合低剂量 he 克莫司和皮质激素方案在肾移植患者体现出了较强的免疫抑制作用, 急性排斥反应发生率仅为3.9%, 患者和移植物均存活率高达99.5%。而足量吗替麦考酚酯的使用, 减少了他克莫司的剂量, 有效地减少了他克莫司所致的肾毒性, 改善了肾功能, 其平均肾小球滤过率在肾移植后随着时间的变化逐渐增加, 12个月后达到了78.56 mL/min, 且有逐渐增加的趋势; 并且 he 克莫司所致的高血压、高血脂、新发糖尿病等不良反应的发生率也比较低, 只有各2.4%和3.3%的患者新发糖尿病和高血脂, 未见新发高血压。而吗替麦考酚酯相关的一些不良反应在中国人中的发生率也很低, 其中腹泻的发生率为5.7%, 白细胞计数减少的发生率为8.6%, 0.5%的患者出现机会感染, 未见贫血、新发恶性肿瘤以及移植后最初6个月需要干预的囊状淋巴瘤, 具有良好的安全性和耐受性。

国外的SYMPHONY研究^[6]也充分证实了在使用足量吗替麦考酚酯的基础上, 减少 he 克莫司的使用剂量, 使用低剂量 he 克莫司方案在疗效和安全性上的优势, 其中肾移植后12个月的平均肾小球滤过率为65.4 mL/min, 急性排斥反应发生率为12.3%, 器官存活率为94.2%, 患者存活率为97.2%。

总之, 吗替麦考酚酯是一种安全、高效的免疫抑制剂。在联合 he 克莫司和皮质激素的肾移植免疫抑制治疗方案中, 足量吗替麦考酚酯的使用, 可以减少 he 克莫司的剂量, 在保持较强的免疫抑制作用即成功地降低急性排斥反应发生率的同时, 显著减少 he 克莫司所致的肾毒性和高血压、高血脂、新发糖尿病等不良反应, 较好地达到了疗效和毒性间的平衡。吗替麦考酚酯的出现, 改变了肾移植免疫抑制治疗的原有模式, 降低了以 he 克莫

司为代表的钙调神经磷酸酶抑制剂的用量。而随着以他克莫司为代表的钙调神经磷酸酶抑制剂减量方案的广泛应用, 吗替麦考酚酯高效和安全的优势也更加巩固了其在肾移植免疫抑制联合方案中的基础地位。

基金资助: 国家自然科学基金(81270834)。

作者贡献: 临床及实验设计第一、二、七作者, 资料收集为第一、二、三、四、五、六作者, 实施为全部作者, 评估为第一作者。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的利益的赞助。

伦理要求: 所有参与研究的受者及其家属自愿参加, 严格按伦理学要求实施, 所有受者均应对实验过程完全知情同意, 在充分了解本研究方案的前提下签署“知情同意书”。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献

- [1] Li L, Sun Q. Renal transplantation in China: ten years of experience at Nanjing Jinling Hospital. *Clin Transpl*. 2006; 71-77.
- [2] Lodhi SA, Meier-Kriesche HU. Kidney allograft survival: the long and short of it. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):15-17.
- [3] Morales JM, Marcén R, Del Castillo D, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 4:iv39-iv46.
- [4] Phelan PJ, O'Kelly P, Tarazi M, et al. Renal allograft loss in the first post-operative month: causes and consequences. *Clin Transplant*. 2012;26(4):544-549.
- [5] Ekberg H, Bernasconi C, Nöldeke J, et al. Cyclosporine, tacrolimus and sirolimus retain their distinct toxicity profiles despite low doses in the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):2004-2010.
- [6] Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, et al. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(8):1672-1679.
- [7] Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562-2575.
- [8] Matas AJ. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept. *Am J Transplant*. 2011;11(4):687-692.
- [9] Tan TC, Robinson PJ. Mechanisms of calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity. *Transplantation Reviews*. 2006; 20(1):49-60.
- [10] Djamali A, Reese S, Hafez O, et al. Nox2 is a mediator of chronic CsA nephrotoxicity. *Am J Transplant*. 2012;12(8): 1997-2007.
- [11] Matas AJ. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept. *Am J Transplant*. 2011;11(4):687-692.
- [12] Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002;346(8):580-590.
- [13] Burkhalter F, Oetli T, Descoeudres B, et al. High incidence of rejection episodes and poor tolerance of sirolimus in a protocol with early steroid withdrawal and calcineurin inhibitor-free maintenance therapy in renal transplantation: experiences of a randomized prospective single-center study. *Transplant Proc*. 2012;44(10):2961-2965.
- [14] Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients—a systematic review. *Transplantation*. 2012;94(8):775-783.
- [15] Isoniemi HM, Krogerus L, von Willebrand E, et al. Histopathological findings in well-functioning, long-term renal allografts. *Kidney Int*. 1992;41(1):155-160.
- [16] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- [17] Poggio ED, Wang X, Greene T, et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):459-466.
- [18] Qi J, Min ZL, Chang JW, et al. *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi*. 2000;21(5):288-291.
齐隽, 闵志廉, 常继伟, 等. 肾移植后免疫抑制用药方案与移植肾长期存活的关系[J]. *中华器官移植杂志*, 2000, 21(5):288-291.
- [19] Xu D, Liu Y, Wang XH, et al. *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi*. 2000; 21(5):285-287.
徐达, 刘永, 王祥慧, 等. 用于肾移植的几种免疫抑制方案的对比研究[J]. *中华器官移植杂志*, 2000, 21(5):285-287.
- [20] Morris RE. The future of immunosuppression: a personal view. *Transplant Proc*. 2004;36(2 Suppl):577S-579S.
- [21] Hardinger KL, Schnitzler MA, Koch MJ, et al. Cyclosporine minimization and cost reduction in renal transplant recipients receiving a C2-monitored, cyclosporine-based quadruple immunosuppressive regimen. *Transplantation*. 2004;78(8): 1198-1203.
- [22] Pang GX, Lu GC. *Zhongguo Yaofang*. 2008;19(16):1211-1213.
庞国勋, 陆国椿. 我国2004-2006年免疫抑制剂市场状况分析[J]. *中国药房*, 2008, 19(16):1211-1213.
- [23] Nankivell BJ, Wavamunno MD, Borrows RJ, et al. Mycophenolate mofetil is associated with altered expression of chronic renal transplant histology. *Am J Transplant*. 2007; 7(2):366-376.
- [24] Boudjema K, Camus C, Saliba F, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant*. 2011;11(5):965-976.
- [25] Cortesini R. Cyclosporine—lessons from the first 20 years. *Transplant Proc*. 2004;36(2 Suppl):158S-162S.
- [26] Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, et al. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003;23(5):465-476.
- [27] Bakker RC, Scholten EM, de Fijter JW, et al. Chronic cyclosporine nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplantation Reviews*. 2004;18(1):54-64.
- [28] Maes BD, Vanrenterghem YF. Cyclosporine: advantages versus disadvantages vis-à-vis tacrolimus. *Transplant Proc*. 2004;36(2 Suppl):40S-49S.
- [29] Lucan M, Iacob G, Lucan C, et al. Ten years of cyclosporine use in renal transplantation: a single-center experience with 479 renal transplants. *Transplant Proc*. 2004;36(2 Suppl): 177S-180S.

- [30] Weimer R, Deisz S, Dietrich H, et al. Impact of maintenance immunosuppressive regimens—balance between graft protective suppression of immune functions and a near physiological immune response. *Transpl Int*. 2011;24(6):596-609.
- [31] Naesens M, Lerut E, Sarwal M, et al. Balancing efficacy and toxicity of kidney transplant immunosuppression. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3393-3395.
- [32] Jørgensen KA, Povlsen JV, Poulsen JH. Optimal time for determination of blood tacrolimus level. *Transplant Proc*. 2001;33(7-8):3164-3165.
- [33] Ji SM, Chen JS, Sun QQ, et al. Yixue Yanjiusheng Xuebao. 2011;24(1):34-38.
季曙明,陈劲松,孙启全,等.环孢素转换至他克莫司治疗慢性移植肾肾病的临床和病理观察[J].医学研究生学报,2011,24(1):34-38.
- [34] Zhu YH, Min ZL, Wang LM, et al. *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi*. 2000;21(2):119-121.
朱有华,闵志廉,王立明,等.普乐可复在肾移植中的临床应用[J].中华器官移植杂志, 2000,21(2):119-121.
- [35] Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients—a systematic review. *Transplantation*. 2012;94(8):775-783.
- [36] Ji SM, Liu ZH, Chen JS, et al. Rescue therapy by immunoabsorption in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil for C4d-positive acute humoral renal allograft rejection. *Transplant Proc*. 2006;38(10):3459-3463.
- [37] Ji SM, Wen JQ, Cheng DR, et al. Conversion from Calcineurin Inhibitors to Sirolimus Maintenance Therapy in Renal Allograft Recipients with Risk Factors. *Open Journal of Organ Transplant Surgery*. 2011;1(1): 8-13.
- [38] Ji SM, Liu ZH, Wu D, et al. Surveillance Renal Allograft Biopsy on Diagnosis of BK Virus Nephropathy in Chinese Renal Transplant Recipients. *Open Journal of Organ Transplant Surgery*. 2012;2(4):62-68.
- [39] John R, Herzenberg AM. Our approach to a renal transplant biopsy. *J Clin Pathol*. 2010;63(1):26-37.
- [40] Ji SM, Wen JQ, Cheng DR, et al. *Qiguan Yizhi*. 2012;3(2):95-101.
季曙明,文吉秋,程东瑞,等.采用程序化肾活检评估肾移植后低水平和标准水平他克莫司的疗效[J].器官移植,2012,3(2):95-101.
- [41] Matas AJ. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept. *Am J Transplant*. 2011;11(4):687-692.
- [42] Ji SM, Li LS, Sun QQ, et al. Immunoregulation of thymosin alpha 1 treatment of cytomegalovirus infection accompanied with acute respiratory distress syndrome after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(1):115-119.
- [43] Zu Q, Yao B, Yu LX. *Shenzangbing yu Touxi Shenyizhi Zazhi*. 2000;9(3):251-253.
祖强,姚冰,于立新.FK506的肾毒性[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2000,9(3):251-253.
- [44] Kidokoro K, Satoh M, Nagasu H, et al. Tacrolimus Induces Glomerular Injury via Endothelial Dysfunction Caused by Reactive Oxygen Species and Inflammatory Change. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(6):549-557.
- [45] Gijzen VM, Madadi P, Dube MP, et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity and genetic variability: a review. *Ann Transplant*. 2012;17(2):111-121.
- [46] Horike K, Takeda A, Yamaguchi Y, et al. Is arteriolar vacuolization a predictor of calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin Transplant*. 2011;25 Suppl 23:23-27.
- [47] Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation*. 1997;63(7):977-983.
- [48] Weir MR, Ward MT, Blahut SA, et al. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int*. 2001;59(4):1567-1573.
- [49] Duijnhoven EM, Boots JM, Christiaans MH, et al. Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(3):583-588.
- [50] First MR, Gerber DA, Hariharan S, et al. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2002;73(3):379-386.
- [51] Campistol JM. Long-term maintenance therapy with calcineurin inhibitors: an update. *Transplant Proc*. 2010;42(9 Suppl):S21-24.
- [52] Undre NA, Stevenson P, Schäfer A. Pharmacokinetics of tacrolimus: clinically relevant aspects. *Transplant Proc*. 1999;31(7A):21S-24S.
- [53] Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*. 2009;69(16):2227-2243.
- [54] Meier-Kriesche HU, Merville P, Tedesco-Silva H, et al. Mycophenolate mofetil initiation in renal transplant patients at different times posttransplantation: the TranCept Switch study. *Transplantation*. 2011;91(9):984-990.
- [55] Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation*. 1995;60(3):225-232.
- [56] European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*. 1995;345(8961):1321-1325.
- [57] The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1996;61(7):1029-1037.
- [58] Stegall MD, Park WD, Larson TS, et al. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(4):698-707.