

肾脏移植后转换咪唑立宾治疗骨髓抑制

赵建华¹ 肖序仁¹ 章慧玲¹ 卢远萍¹ 卢锦山¹ 董隽¹ 高江平¹

[关键词] 肾移植;免疫抑制剂;咪唑立宾

[中图分类号] R699.2 [文献标识码] A [文章编号] 1001-1420(2004)07-0435-02

在肾脏移植手术后的随诊当中,经常会接触到因服用免疫抑制剂而发生白细胞减少的患者,对这些患者在免疫抑制剂的使用和调整上很棘手。咪唑立宾(MZR,商品名:布累迪宁)是日本旭化成株式会社开发研制的免疫抑制剂。在日本已临床使用多年。鉴于其对骨髓无明显的抑制作用,我们在临床对因免疫抑制剂应用而发生的白细胞减少的患者,将原用的免疫抑制剂转换成 MZR,在临床上取得了较好的效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择肾脏移植后白细胞 $\leq 4 \times 10^9/L$ 的患者 49 例,男 20 例,女 29 例;平均 42.6(17~69)岁。平均手术后时间为 22.5(3~80)个月。平均白细胞 $3.39 \times 10^9/L$ [(2.80~3.95) $\times 10^9/L$]。原发病为慢性肾炎者 45 例,多囊肾 2 例,糖尿病肾病和系统性红斑狼疮各 1 例。其中首次肾移植 39 例,二次移植 8 例,三次移植 2 例。随诊时间 6~15 个月。转换前免疫抑制剂的服用情况:服用环孢素 A(CsA)加硫唑嘌呤(Aza) 37 例,FK506 加 Aza 2 例。Aza 的平均用量 48.75(12.5~75)mg/d。服用 CsA 加霉酚酸酯(MMF)10 例,平均用量 1.0(0.5~1.25)g。

1.2 转换方法

白细胞 $< 2.8 \times 10^9/L$ 者停用 Aza 或 MMF;白细胞 $\geq 3.0 \times 10^9/L$ 者给予 MZR 0.5 mg/kg·d⁻¹;白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/L$ 者给予 MZR 0.5 mg/kg·d⁻¹,待白细胞 $> 4.0 \times 10^9/L$ 逐渐增加 MZR 的剂量。CsA 和激素的剂量不变。

治疗中监测有无急性排斥反应、毒副作用;每月查血常规、肝肾功能 1 次。

1.3 统计学处理

计算转换后白细胞正常百分率。

2 结果

发生急性排斥反应者 1 例(2.04%)为转换后 1

个月,因出现腹泻 CsA 浓度较低而 MZR 服用的剂量较小时发生,经激素冲击后逆转。

转换后第 1 个月白细胞 $4.14 \times 10^9/L$ 者为 65.31%(32/49),第 2 个月为 $4.56 \times 10^9/L$ 占 75.51%(37/49),第 3 个月为 $5.31 \times 10^9/L$ 占 83.67%(41/49),第 4 个月为 $5.82 \times 10^9/L$ 占 93.88%(46/49),第 5 个月为 $5.98 \times 10^9/L$ 和第 6 个月为 $6.18 \times 10^9/L$ 均为 97.96%(48/49)。

转化后不良反应:高胆红素者 3 例(6.1%);高尿酸血症者 12 例(24.5%)。高尿酸与 MZR 剂量关系见表 1。肝肾功能转换前后无明显变化。

3 讨论

接受脏器移植的患者需要长期服用免疫抑制剂。而由于使用免疫抑制剂所造成的骨髓的副作用,在临床上是十分常见的,尤其是使用 Aza 的患者。一旦出现骨髓抑制后需减药甚至暂时停用药物时,在治疗上既担心因减药或停药后发生急性排斥又担心骨髓抑制不能逆转而发生各种感染,因此是一个十分棘手的临床问题。MZR 的临床使用为临床提供了解决困难的手段。

MZR 对发生骨髓抑制患者是安全和有效的。MZR 是从一种真菌培养物中发现的咪唑核苷,为嘌呤类似物,它的化学分子式为 C₉H₁₃N₃O₆。分子量为 259.22。其免疫抑制作用是通过可竞争性地抑制单磷酸次黄嘌呤核苷酸脱氢酶,阻断淋巴细胞嘌呤生物合成中黄嘌呤核苷酸向鸟嘌呤的代谢。由于选择性的抑制 DNA 的合成而抑制 T 和 B 细胞的免疫应答。

当出现骨髓抑制时停用 Aza 或 MMF,转换成 MZR 1 个月后 WBC $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 比率可以达 65.31%;第 3 个月可以达 83.67%和第 4 个月可以达 93.88%的结果是令临床医生满意的疗效。而临床发生急性排斥反应为 2.04%,经激素冲击后逆转。因此在发生骨髓抑制时及时停用相应的免疫

表 1 转换后 MZR 剂量与血尿酸的关系

| 项目 | 第 1 个月 | 第 2 个月 | 第 3 个月 | 第 4 个月 | 第 5 个月 | 第 6 个月 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| MZR/(mg·d ⁻¹) | 50.00 | 55.00 | 75.37 | 83.75 | 92.35 | 106.31 |
| 尿酸/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) | 349.50 | 373.46 | 365.77 | 381.24 | 407.65 | 465.50 |

¹ 解放军总医院泌尿外科(北京,100853)

抑制剂后转换成 MZR 是安全后有效的。MZR 的主要副作用是高尿酸,肾脏移植后高尿酸血症是一个较常见的并发症。据报告 55% 应用 CSA 和 25% 使用 Aza 的患者发生高尿酸血症。高尿酸血症除受药物的影响外还受原发病、饮食习惯等多因素的影响。本组发生高尿酸血症为 24.49%, 有与使用剂量呈正相关的情况。对血尿酸轻度升高的

患者,给以服用碳酸氢钠碱化尿液即可;对血尿酸 >500 μmol/L 可以从小剂量别嘌呤(25~100 mg/d)或痛风利仙(50~100 mg/d)服用时,会出现加重骨髓抑制的可能性较小。为安全起见应加强对血常规的监测。

(收稿日期:2003-12-23)

第一届海峡两岸小儿泌尿外科研讨会征文通知

第一届海峡两岸小儿泌尿外科研讨会定于 2004 年 11 月 19~21 日在台北市举行。会议由台湾儿科医学会和中华小儿外科杂志主办。主题内容为小儿泌尿外科疾病,包括尿道下裂、膀胱输尿管反流症、遗尿症、肾积水等的治疗,以及小儿泌尿微创外科手术等;会议将在长庚医院作 2~3 场小儿泌尿外科手术示范转播,内容为小儿尿道下裂手术及 Deflux 注射治疗输尿管反流症等。欢迎广大泌尿外科医师踊跃撰写论文(中英文摘要),并出席盛会。

一、会议论文交流形式

1. 口头报告(Oral): 于 2004 年 9 月 30 日前通知交流的准确时间。
2. 贴式报告(Poster): 布告板尺寸为 90 cm × 180 cm。
3. 视讯报告(Video): 请在递交论文摘要时附上该文的 CD 光盘。

要求:视讯报告时间不得超过 5 分钟;CD 光盘文档要与 Microsoft Windows 计算机兼容;视讯报告只适用于 Hypospadias 及 MIS in Pediatric Urology 会议。

4. 英文摘要:全文英文摘要形式交流。

注意:请于论文摘要后面注明论文希望交流的方式。

二、论文摘要书写规格

以 Microsoft Word 档储存,总字数要求不超过 250 个字符,纸型为 A4;英文字型:标题为 Times New Roman 黑体、大写;内容:Times New Roman,字体大小为 12pts。

论文摘要的四大标题用黑体标明:“Objective”, “Materials and Methods”, “Results”, “Conclusion”

三、论文递交方式

请于 2004 年 7 月 25 日前将论文中英文摘要,以电子邮件方式寄到中华小儿外科杂志编辑部,E-mail 地址:pediatri@public.wh.hb.cn 或 cjpes@cma.org.cn,不接受传真稿。

论文摘要收到后会议筹备人员将以 E-mail 方式告知作者。

论文摘要截止日期:2004 年 7 月 25 日。2004 年 7 月 31 日前通知论文摘要认可。

联系地址:武汉市胜利街 155 号;邮政编码:430014;联系人:彭凌;联系电话:027-82846835。

中华小儿外科杂志

2004 年 5 月 27 日