

文章编号:1005-6947(2007)03-0276-03

· 文献综述 ·

霉酚酸酯在肝移植中的应用

周彦明 综述 杨甲梅 审校

(第二军医大学东方肝胆外科医院 特需科, 上海 200438)

摘要:霉酚酸酯(MMF)可选择性抑制 T、B 淋巴细胞增殖而发挥免疫抑制作用,在多种器官移植中得以广泛应用,笔者就肝移植中在治疗急慢性排斥反应、撤除皮质类固醇和减轻钙神经蛋白抑制剂不良反应等方面对 MMF 的应用及其副作用作一综述。 [中国普通外科杂志,2007,16(3):276-278]

关键词:霉酚酸酯;肝移植;综述文献

中图分类号:R657.3 **文献标识码:**A

自1963年Starzl实施世界第一例人体原位肝移植(LT)以来,不断完善发展的LT术已成为治疗终末期肝病的有效手术^[1],在技术成熟的移植中心,患者和移植术后1年生存率分别达85%和80%^[2]。良好疗效取得的重要原因之一是强力新型免疫抑制剂的不断问世。霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)是一种霉酚酸(myeophenolic acid, MPA)脂类衍生物——霉酚酸吗啉乙酯。MPA早期作为抗细菌、抗真菌和抗肿瘤药物应用于临床。20世纪80年代Allison等发现MPA在体外具有抑制淋巴细胞的能力,并于1995年5月用于预防肾移植排斥反应,疗效满意。由于MMF具有较好的免疫抑制作用和较小的副作用,且其与基础免疫抑制剂钙神经蛋白抑制剂(CI)环孢霉素A(CsA)或FK506联合具有协同作用。因此MMF在多种器官移植中得以广泛应用,笔者就MMF在肝移植中的应用作一综述。

1 作用机制异

MMF口服吸收完全,体内迅速被脱酯为活性代谢产物MPA而发挥药

效作用。MPA是一种高效、选择性、非竞争性的次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMPDeH)的可逆抑制剂。IMPDeH是鸟嘌呤核苷酸经典合成途径中关键酶之一。抑制IMPDeH可导致鸟嘌呤核苷酸的耗竭,进而阻断DNA的合成,最终抑制T、B淋巴细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖。而其他细胞的嘌呤通过补救途径(salvage pathway)合成,使MPA成为一种高特异性的淋巴细胞抑制剂。同时,MPA还可抑制T和B淋巴细胞因受有丝分裂原和同种异体抗原刺激所引起的增殖,抑制B淋巴细胞生成抗体。此外,MMF还可通过抑制与内皮细胞黏附有关的淋巴细胞和单核细胞表面黏附分子的糖基化,阻断淋巴细胞和单核细胞向排斥部位和炎症部位的迁移^[3]。

2 MMF在肝移植中的应用

2.1 防治急性排斥反应

急性排斥反应(AR)是LT术后排斥反应最常见的一种,是由T淋巴细胞介导的细胞免疫,发生率约为50%~60%^[2]。尽管大多数AR是可逆转的,治疗后可能获得控制和恢复。但大剂量的激素冲击疗法可引发诸多副作用如机会性感染、高血压、糖尿病、骨质疏松等。抗CD3单克隆抗体OKT3能显著降低淋巴细胞总数,治疗和预防AR非常有效,却使巨细胞病毒(CMV)感染的风险增加,而后者与LT术后增加的病残率和病死率显

著相关。再者,部分AR难以逆转或反复发作发展为慢性排斥反应(CR)最终导致移植失败。因此,对AR的防治极其重要。Wiesner等^[4]报道,4466例接受FK506+皮质类固醇+MMF免疫抑制治疗者LT术后4年患者生存率(81.0%:77.0%, $P < 0.01$)和移植物存活率(76.4%:72.9%, $P < 0.01$)显著高于7204例仅接受FK506+皮质类固醇者;而AR发生率明显降低(29.0%:33.4%, $P < 0.01$)。一项对565例LT患者进行的双盲随机对照试验显示,术后1年AR发生率,CsA+MMF+皮质类固醇组明显低于CsA+硫唑嘌呤(Aza)+皮质类固醇组(38.5%:47.7%, $P = 0.025$)^[2]。MMF预防AR的效果肯定。

MMF对皮质类固醇抵抗和OKT3无效的难治性AR亦具有逆转作用。Pfitzmann等^[5]报道,以CsA或FK506为初始免疫抑制剂的1258例LT患者,术后47例发生皮质类固醇抵抗性AR,其中12例OKT3治疗无效。给予MMF2周后,胆红素水平由(3.9±0.8)mg/dL降至(3.0±0.7)mg/dL,谷草转氨酶(AST)由(59±8)U/L降至(27±3)U/L,谷丙转氨酶(ALT)由(145±20)U/L降至(74±15)U/L;3个月后,胆红素、AST和ALT分别降至(0.9±0.1)mg/dL,(20±3)U/L及(30±4)U/L。38例(80.9%)肝功能恢复正常。

收稿日期:2006-09-07;

修订日期:2007-01-25。

作者简介:周彦明,男,甘肃通渭人,第二军医大学博士研究生,主要从事普通外科方面的研究。

通讯作者:周彦明 E-mail:zhouym@yahoo.com.cn

2.2 治疗 CR 和慢性移植物功能丧失 (chronic graft dysfunction, CGD)

CR 是影响移植物长期存活和需行再移植的重要原因,目前对 CR 发生机制认识不足。LT 术后 CR 的发生率约为 3% ~ 5%。CGD 指患者出现肝功能损害性表现如转氨酶和淤胆指数[胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、和碱性磷酸酶(AP)]升高,并排除排斥反应、病毒性肝炎、缺血和原发病复发^[5]。Pfitzmann 等^[5]的资料显示,以 MMF 对 8 例 CR 患者治疗,首次剂量 500mg,每日 2 次。1 年后 AP 由 (426 ± 106) U/L 降至 (132 ± 22) U/L,胆红素和 ALT 及 AST 降至正常水平。其中 3 例肝功能恶化,分别死于感染、原发性肝炎和肝癌复发,余 5 例随访(55 ± 8)个月,肝功能稳定。60 例 CGD 经 MMF 治疗 6 个月,52 例肝功能改善明显或恢复正常。

2.3 撤除皮质类固醇

由于皮质类固醇的长期不良反应,许多移植中心的评价激素减量或完全撤除的免疫抑制方案的结果令人鼓舞,Ringe 等^[6]报道,30 例 LT 患者术后应用无皮质类固醇的 MMF + FK506 二联方案,患者和移植术后 2 年存活率分别达 86.7% 和 83.9%,AR 发生率为 26.2%,且经激素治疗后均得以逆转,随访期间 73% 的患者维持二联方案。Junge 等^[7]对 30 例因自身免疫性肝炎 > 12 个月行 LT 的患者术后随机分为泼尼松 + FK506 (n=14) 组、MMF + FK506 (n=16) 组,随访 2 年,生存率分别为 93% 和 100%。两组间 AR 发生率、移植物功能、肾功能、感染并发症无明显差异;泼尼松组血糖水平显著高于 MMF 组,而血清胆固醇水平明显低于 MMF 组,补钙治疗后 MMF 组骨密度显著增加。

2.4 减轻钙神经蛋白抑制剂的不良反应

钙神经蛋白抑制剂 CsA 和 FK506 的应用使移植患者和移植物存活率显著提高,已成为 LT 术后基础免疫抑制剂。然而,CI 有较多的不良反应,包括肾毒性、高血压、移植术后新发糖尿病、骨质疏松、神经毒性、牙龈增生等,明显增加移植术后的病死率和病死率;其中又以肾毒性对移植疗

效的影响最大,可导致急性肾功能不全(ARD)和慢性肾功能不全(CRD)。LT 术后 CI 相关性 ARD 的发生率为 21% ~ 94%,通常在术后早期发生,血肌酐可突然升高。CI 减量可逆转 ARD,但若处理不及时可演变为 CRD。CI 相关性 CRD 发生率为 50% ~ 79%,2.0% ~ 9.5% 发展为终末期肾衰竭,由于存在形态学的异常改变,CI 减量不能逆转 CRD 病情,需要透析或肾移植^[8]。

多项研究显示,加用 MMF 并降低 CI 剂量或撤除 CI,可明显减轻 CI 的不良反应^[5,8-15]。Pfitzmann 等^[5]报道,加用 MMF 并减少 CI 剂量后,59 例 LT 术后 CI 相关性肾功能不全患者中有 46 例(77.9%)肾功能获得显著改善。治疗 2 周内,血肌酐、血尿素氮(BUN)平均水平分别由(2.1 ± 0.1) mg/dL, (70 ± 4.6) mg/dL 降至(1.9 ± 0.1) mg/dL, (59 ± 5.1) mg/dL (均 $P < 0.01$); 1 年后两者平均水平分别为 (1.8 ± 0.2) mg/dL 和 (47.4 ± 4.3) mg/dL。平均肌酐清除率在治疗 3 个月内,由 (41.2 ± 1.8) mL/min 升至 (55.0 ± 2.6) mL/min ($P < 0.001$)。9 例(15.3%)对治疗无反应,4 例(6.8%)肾功能恶化需血液透析。12 例 CI 相关性神经毒性患者经上述方案治疗后,10 例临床症状(震颤、头痛、注意力不集中、多神经病、抑郁)明显缓解。

Schlitt 等^[9]将 28 例 LT 术后 CI 相关性肾功能不全患者随机分为 MMF + CI 逐步减量组(研究组, n = 14) 和 CI 维持组(对照组, n = 14),两组均随病情变化调整激素用药。6 个月后,研究组血肌酐显著下降者远高于对照组(11 : 3);研究组肌酐清除率由 49.9 ± 11.5 (mL/min) 升至 (58.6 ± 19.4) mL/min,对照组则进一步恶化。同时,研究组高血压获得有效控制,收缩压由 (139.8 ± 12.8) 降至 (128.6 ± 11.4) mmHg,舒张压由 (88.6 ± 10.8) 降至 (82.8 ± 9.1) mmHg,而对照组无明显变化。研究组有 71.4% 的患者完全撤除 CI。

Moreno Planas 等^[8]发现,单一加用 MMF(不联合激素)后,3 个月内,80% (32/40) 的 CI 相关性 CRD 和 76% (22/29) 的高血压患者病情得

以有效控制,随访结束时(平均 18 个月),78% (39/50) 患者撤除 CI。Koch 等^[10]的试验也充分肯定了 MMF 单一用药的远期有效性和安全性。32 例患者加用 MMF 并使 CI 剂量逐步减少 70%,治疗 1 个月后,血肌酐及 BUN 分别水平由 (2.63 ± 0.39) mg/dL 和 (116.2 ± 40.7) mg/dL 降至 (1.74 ± 0.34) mg/dL 和 (79.5 ± 45.6) mg/dL ($P < 0.05$)。在长达 (4.8 ± 0.6) 年的随访期间,88% 的患者肾功能维持这一稳定状态,41% 的患者血肌酐水平恢复正常,排斥反应发生率仅为 6%。

美国的一项多中心前瞻性随机试验表明^[11],联合小剂量泼尼松,MMF + CI 停药和 MMF + CI 减量 50%,两种治疗方案均能使 CI 引起的肾功能损害(以肾小球滤过率为指标)明显改善或稳定(随访 52 周)。此外,MMF 也能改善 CI 所致 LT 术后新发糖尿病患者的糖代谢状况^[12]。

CI 减量或撤除的不利因素主要是增加了排斥反应发生的风险。发生率约为 6% ~ 29%^[7-15]。Schlitt 等^[9]所遇的 3 例无例外地发生在 MMF 单一给药患者,该作者建议在完全撤除 CI 之前应加用激素。Reich 等^[11]认为 CI 的撤除应个体化,对血药浓度高者不宜即刻停药。Raimondo 等^[13]发现,排斥反应的危险因素是既往有顽固性排斥反应史,而非 MMF 单一用药。2001 年 Stewart 等^[15]报道,由于在 5 例完成了 3 个月 MMF 单一用药患者中,2 例因发生严重 CR 而再次行肝移植;1 例发生严重 AR,被迫中止试验。然而,随后的多研究认为绝大多数排斥反应可通过激素冲击疗法,恢复或增加 CI 剂量而得到有效的治疗^[7-14]。

3 副作用

MMF 耐受性好,不需进行血浆浓度监测,使用方便。没有肝、肾毒性,亦无致高血压、糖尿病、胰腺炎及骨质疏松等副作用;同时不增加诱发肿瘤的机会^[16]。由于其活性代谢产物 MPA 具有肝肠循环的药代动力学途径,MMF 的主要副作用也是消化道症状如恶心、呕吐、腹泻以及骨髓造血系统的症状如贫血、白细胞及血小板

减少等,减量或停药后可消失。

综上所述,MMF作为一种高效、低毒的免疫抑制剂在LT中具有防治和逆转移植物急性排斥反应、撤除皮质类固醇及减轻CI不良反应等作用;还可治疗慢性排斥反应和慢性移植物的功能丧失,其在LT中的应用取得了良好的免疫抑制效果。

参考文献:

- [1] 叶启发. 21世纪肝移植现状与相关进展[J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(7): 481-483.
- [2] Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, *et al.* A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients [J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(5): 442-450.
- [3] Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil [J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1357-1359.
- [4] Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, *et al.* Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C [J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(7): 750-759.
- [5] Pfitzmann R, Klup PJ, Langrehr JM, *et al.* Mycophenolatemofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients [J]. *Transplantation*, 2003, 76(1): 130-136.
- [6] Ringe B, Braun F, Schutz E, *et al.* A novel management strategy of steroid-free immunosuppression after liver transplantation: efficacy and safety of tacrolimus and mycophenolate mofetil [J]. *Transplantation*, 2001, 71(4): 508-515.
- [7] Junge G, Neuhaus R, Schewior L, *et al.* Withdrawal of steroids: a randomized prospective study of prednisone and tacrolimus versus mycophenolate mofetil and tacrolimus in liver transplant recipients with autoimmune hepatitis [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(4): 1695-1696.
- [8] Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martinez V, Rubio Gonzalez E, *et al.* Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(10): 1650-1655.
- [9] Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH, *et al.* Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study [J]. *Lancet*, 2001, 357(9256): 587-591.
- [10] Koch RO, Graziadei IW, Schulz F, *et al.* Long-term efficacy and safety of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction [J]. *Transpl Int*, 2004, 17(9): 518-524.
- [11] Reich DJ, Clavien PA, Hodge EE. (MMF Renal dysfunction after liver transplantation working group). Mycophenolate mofetil for renal dysfunction in liver transplant recipients on cyclosporine or tacrolimus: randomized, prospective, multicenter pilot study results [J]. *Transplantation*, 2005, 80(1): 18-25.
- [12] Herrero JJ, Quiroga J, Sangro B, *et al.* Conversion from calcineurin inhibitors to mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with diabetes mellitus [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(5): 1877-1879.
- [13] Raimondo ML, Dagher L, Papatheodoridis GV, *et al.* Long-term mycophenolate mofetil monotherapy in combination with calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2003, 75(2): 186-190.
- [14] Cantarovich M, Tzimas GN, Barkun J, *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil combined with very low-dose cyclosporine microemulsion in long-term liver-transplant patients with renal dysfunction [J]. *Transplantation*, 2003, 76(1): 98-102.
- [15] Stewart SF, Hudson M, Talbot D, *et al.* Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation [J]. *Lancet*, 2001, 357(9256): 609-610.
- [16] Lake JR, David KM, Steffen BJ, *et al.* Addition of MMF to dual immunosuppression does not increase the risk of malignant short-term death after liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(12): 2961-2967.