

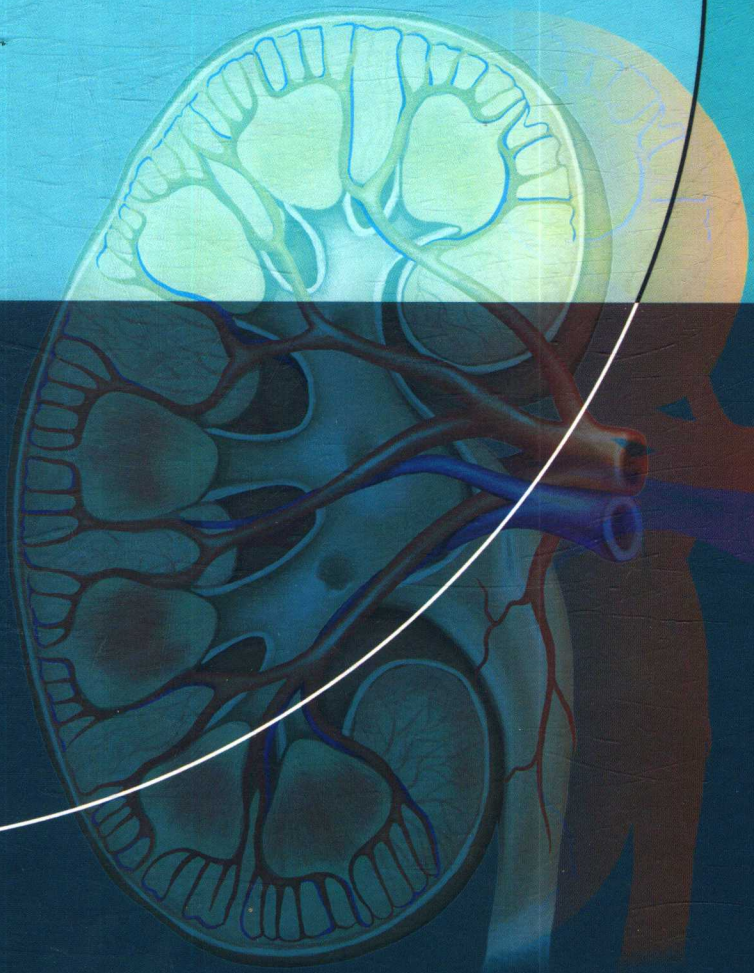
# 肾移植 临床用药

Pharmacotherapy in  
Kidney Transplantation

主编 张小东



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



# 肾移植 临床用药

Pharmacotherapy in  
Kidney Transplantation

主 编 张小东

副主编 陈 刚 吴建永

田普训

 人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

肾移植临床用药/张小东主编. —北京:人民卫生出版社,2018

ISBN 978-7-117-26245-3

I. ①肾… II. ①张… III. ①肾-移植术(医学)-用药法 IV. ①R699.205

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 070743 号

人卫智网 [www.ipmph.com](http://www.ipmph.com) 医学教育、学术、考试、健康,  
购书智慧智能综合服务平台  
人卫官网 [www.pmph.com](http://www.pmph.com) 人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

### 肾移植临床用药

主 编: 张小东

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 19

字 数: 602 千字

版 次: 2018 年 5 月第 1 版 2018 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-26245-3/R·26246

定 价: 126.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

# 主编的话

器官移植是挽救因器官衰竭濒临死亡的患者的有效方法,经过近一个世纪的临床实践(其中包括技术改进和不断上市的新型免疫抑制剂),移植物及受者的存活率有了惊人的提高,这是处于器官移植初期的临床医生难以想象的进步。然而,无论是患者在器官衰竭前的身体状况,还是术后免疫抑制药物相关作用所致的临床问题(相关并发症等),器官移植的远期效果还不尽人意。这里也包括受到影响的生活质量,血脂异常、糖尿病、高血压,甚至还有脱发、皮疹、手抖等,大大影响了患者的生活质量以及他们重归社会的勇气。

作为器官移植领域的临床医生,我们的思路也应该从单纯的器官移植手术转移到如何提高患者的长期存活率,如何提高患者在术后的生活质量。我们曾经先后主编《肾移植治疗学》《移植肾病理诊断》两本肾移植专著,编写专家包括我国本领域的专家,特别是台湾成功大学的李伯章团队,也包括日本、美国、欧洲等国的著名学者,编写过程中我们的交流也是一个学术进步的过程。

本书立足通俗、简洁、实用,适合我国临床用药。从编写作者群可以看出,编写人员都是本领域专家(临床一线医生及药师),在国内有一定的知名度,具有丰富的临床经验。相信他们的经验能够帮助临床医生较好地解决实际问题。同时,作为本书主编,我也必须指出:第一,每一个病例的结果看似相近,原因可能多样;第二,由于个体差异和遗传背景的不同,患者对治疗的反应也许有别;第三,如同钢琴协奏曲的指挥,器官移植医生可能需要更多的交叉学科知识积累;第四,器官移植是一个典型的急待发展和调整的综合医学,需要大量的循证医学数据支持。

最后,我要感谢参与本书撰写的所有作者、工作人员,也要感谢所有患者给了我们为其诊疗的机会。因为如果没有上述提及之人,哪怕缺少一部分,本书的撰写完成都是不可能的。我为他们的贡献再次鞠躬;也希望同行给予批评、指正。

张小东

医学博士、教授、主任医师

首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿肾病中心主任

2018年4月

# 编委名单

## 主 编

张小东 首都医科大学附属北京朝阳医院

## 副主编

陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院

吴建永 浙江大学附属第一医院

田普训 西安交通大学第一附属医院

## 编 委

钱叶勇 中国人民解放军第309医院

胡小鹏 首都医科大学附属北京朝阳医院

许 昕 北京大学第一医院

杨志豪 中日友好医院

敖建华 中国人民解放军总医院

胡志林 大连市友谊医院

王祥慧 上海交通大学医学院附属瑞金医院

王 晖 首都医科大学附属北京朝阳医院

文吉秋 中国人民解放军南京军区南京总医院

马葵芬 浙江大学附属第一医院

刘丽宏 首都医科大学附属北京朝阳医院

王健明 临沂市人民医院

刘洪涛 安徽省立医院

廖贵益 安徽医科大学第一附属医院

杨 辉 首都医科大学附属北京朝阳医院

王 伟 首都医科大学附属北京朝阳医院

孙启全 中山大学附属第三医院

黄 刚 中山大学附属第一医院

周江桥 武汉大学人民医院

马俊杰 广州医科大学附属第二医院

谷 丽 首都医科大学附属北京朝阳医院

明英姿 中南大学湘雅三医院

王 玮 首都医科大学附属北京朝阳医院

韩 虎 首都医科大学附属北京朝阳医院

朱 兰 华中科技大学同济医学院附属同济医院

## 参编人员

谢 林 王 康 周静怡 吕军好 王启盛 刘长龙 陈 珊 钟 琳

巫 琳 郭益群 李 冉 于晓敏 雷文华 王佳鑫 刘光军 张 博

丁晨光 王子惠 刘 航

## 编写秘书

王 伟 杨 辉 张 鑫

# 目 录

第一篇 免疫抑制剂及免疫抑制方案 .....	1
第一章 临床免疫抑制药物 .....	3
第二章 肾移植免疫抑制方案的合理选择 .....	18
第三章 免疫抑制剂血药浓度监测 .....	25
第四章 免疫抑制剂与其他药物的相互作用 .....	29
第二篇 排斥反应的药物治疗 .....	37
第一章 细胞介导的排斥反应 .....	39
第二章 抗体介导的排斥反应 .....	43
第三篇 肾移植感染的预防与药物治疗 .....	49
第一章 肾移植术后感染概述 .....	51
第二章 细菌性感染 .....	53
第三章 真菌性感染 .....	64
第四章 病毒感染 .....	77
第五章 其他感染 .....	84
第四篇 心血管并发症的药物治疗 .....	111
第一章 移植后高血压 .....	113
第二章 移植后高脂血症 .....	122
第三章 冠心病 .....	130
第四章 心律失常 .....	139
第五章 心力衰竭 .....	145
第六章 高同型半胱氨酸血症 .....	153
第五篇 消化系统并发症的药物治疗 .....	161
第一章 腹泻 .....	163
第二章 腹胀 .....	168
第三章 便秘 .....	172
第四章 应激性溃疡 .....	177
第六篇 内分泌系统并发症的药物治疗 .....	183
第一章 糖尿病 .....	185
第二章 高尿酸血症 .....	195

第三章	骨质疏松症 .....	205
第四章	甲状旁腺功能亢进 .....	211
第五章	性功能异常 .....	214
<b>第七篇</b>	<b>血液系统并发症的药物治疗 .....</b>	<b>221</b>
第一章	贫血 .....	223
第二章	白细胞减少 .....	229
第三章	血小板减少 .....	233
第四章	淋巴组织增生性疾病 .....	236
<b>第八篇</b>	<b>其他并发症的药物治疗 .....</b>	<b>247</b>
第一章	药物相关性肾损伤 .....	249
第二章	药物性肝损伤 .....	252
第三章	慢性移植肾失功 .....	258
第四章	肿瘤 .....	265
第五章	肾移植受者妊娠期用药 .....	283
<b>第九篇</b>	<b>肾移植受者术中用药 .....</b>	<b>287</b>
第一章	麻醉诱导方案 .....	289
第二章	麻醉药物的选择 .....	292
第三章	术中血压的控制及并发症的处理 .....	293
第四章	移植受者进行非移植手术的注意事项 .....	295
<b>索引</b>	<b>.....</b>	<b>296</b>

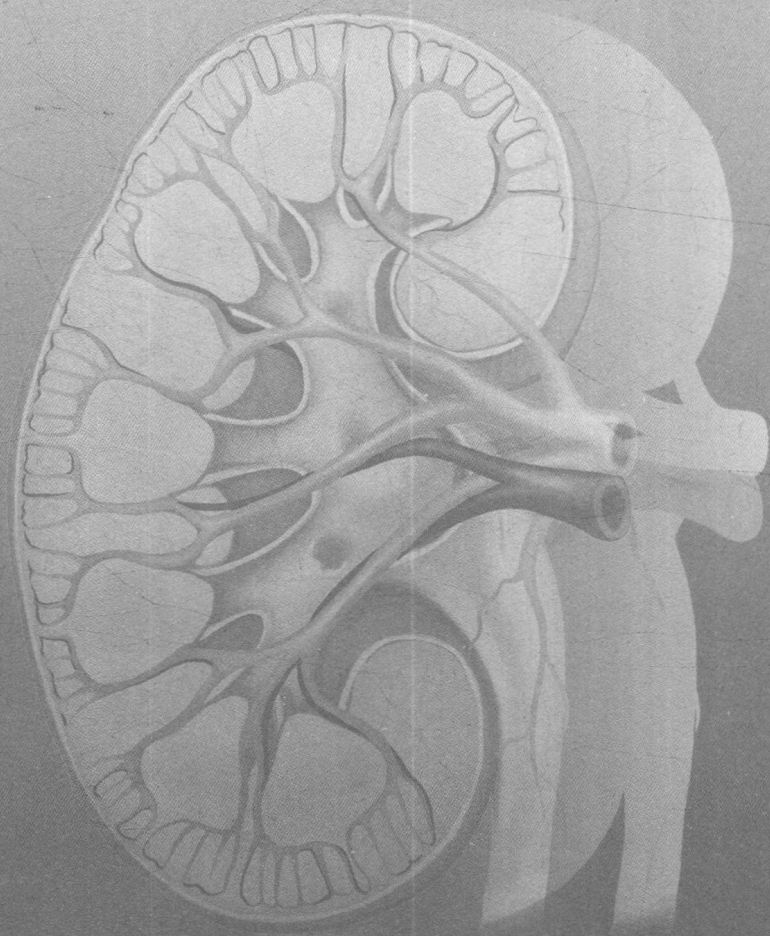
# 第一篇

## 免疫抑制剂及免疫抑制方案



## 肾移植临床用药

---



# 第一章

## 临床免疫抑制药物

### 第一节 免疫抑制剂的发展

免疫抑制剂的发展和应用是 20 世纪器官移植领域的重要突破,免疫学和药理学的快速发展使免疫抑制剂的应用走向个体化。随着移植外科医生手术技巧的不断提高,免疫抑制剂的发展也从未停滞。手术与药物的联合让器官移植获得了长期有效的存活。

免疫抑制剂为具有免疫抑制作用的一类药物,可通过影响体液免疫和细胞免疫来抑制机体的免疫反应,临床上用以预防器官移植后排斥反应,移植抗宿主病或某些自身免疫疾病。

器官移植领域免疫抑制剂的发展大致可分为三个重要阶段。①硫唑嘌呤时代:1963 年 Joseph Murray 等首次联合应用硫唑嘌呤和泼尼松预防排斥反应获得成功。该方案持续影响器官移植界长达 20 余年,但是,该方案强烈的骨髓抑制作用常常严重破坏患者免疫系统及胃肠道黏膜,使得术后移植 1 年存活率只有约 50%。②环孢素时代:1972 年瑞士 Jean Borel 从真菌发酵产物

中分离出具有强烈免疫抑制作用的化合物——环孢素,同一期间,以吗替麦考酚酯和咪唑立宾为代表的免疫抑制剂相继问世,环孢素+吗替麦考酚酯+激素的方案被学术界广泛认可,并取得了良好的疗效。但是环孢素的毒副作用仍然不能令人满意,尤其是肝肾毒性,而且急性排斥反应的发生率仍然在 20% 左右。③他克莫司阶段:他克莫司也称 FK506,其免疫抑制效能约为环孢素的 30~100 倍,急性排斥反应也降低至 10% 左右,而且肝肾毒性更低,直至今天他克莫司依然是器官移植免疫抑制剂的核心。

之后,西罗莫司、单克隆/多克隆抗体以及新型免疫抑制剂的出现为器官移植提供了更为广泛的选择,进一步降低了排斥反应的发生率。国内外学者仍然走在新型免疫抑制剂改良和研制的光明大道上,不断奋力前行。相信未来,个体化、精准化、多样化的联合免疫抑制方案会不断涌现,应用于临床,服务于患者。

### 第二节 免疫抑制剂的分类及相关应用

#### 一、皮质类固醇类药物

器官移植中应用的皮质类固醇类药物主要指糖皮质激素。1951 年 Billingham 首先使用可的松使小鼠及家兔皮肤移植存活时间延长。1963 年 Starzl 等率先将皮质类固醇与硫唑嘌呤联合使用,建立了器官移植经典免疫抑制方案,并沿用至 20 世纪 80 年代初,以后被以环孢素为基础的免疫抑制方案所取代。如今,皮质类固醇仍然在器官移植的免疫抑制治疗中占有重要的地位。

#### 【作用机制】

糖皮质激素可以通过抑制细胞和体液免疫反应从而减少器官移植后的排斥反应,小剂量时主要抑制细胞免疫,大剂量时抑制浆细胞抗体生成而具有抑制体液免疫功能。糖皮质激素免疫抑制作用的具体机制尚不完全明确,目前已知的主要机制有:①诱导白细胞介素-10(IL-10)等抗炎因子的合成;②抑制树突状细胞成熟及抗原提呈功能;③抑制促炎因子的合成;④抑制单核细胞、中性粒细胞和巨噬细胞向炎症部位募集;⑤诱导炎症细胞凋亡<sup>[1,2]</sup>。

## 【临床应用】

皮质类固醇的使用方案在不同的移植中心有所不同。通常的诱导治疗方案采用移植术中经静脉使用甲泼尼龙 500~1000mg(10~15mg/kg);术后前 3 日每日静脉滴注甲泼尼龙 250~500mg;一般同时使用多克隆抗体进行免疫诱导时,甲泼尼龙的剂量较小。术后第 4 日起改为泼尼松口服,起始为 30mg,每日 1 次;逐渐递减至术后第 30 日时为 10~15mg,每日 1 次,进入维持治疗。目前,多数移植中心采用小剂量维持治疗,通常为 2~3 个月时为 10mg,每日 1 次,半年时为 5~10mg,每日 1 次,半年后为 5~7.5mg,每日 1 次。有少数医生对维持治疗的患者采用隔日服药方案,但此方法并无明显获益,故大多数中心均采用每日顿服的方法<sup>[1,3]</sup>。

急性排斥反应冲击治疗通常采用甲泼尼龙 250~500mg(5~10mg/kg)静脉滴注 3~5 日,以后改为口服泼尼松 30mg/d,逐渐递减至冲击前用量<sup>[1]</sup>。

## 【副作用】

糖皮质激素具备强大的抗炎作用的同时,也有较多副作用,常见的不良反应有:移植术后短期使用时,心血管疾病、移植后新发糖尿病、创口愈合不良、低血钾、水钠潴留、机会性感染增加等,长期使用有白内障、糖尿病、高血压、肥胖、骨质疏松、消化道溃疡、儿童生长抑制、肾上腺皮质功能减退等。移植后病毒性肝炎复发也可能与患者的应用激素有关。全身严重的细菌感染或真菌感染时,需减少甚至完全停用激素。

## 二、钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)

## (一) 环孢素(cyclosporin A, CsA)

CsA 于 1970 年由 Thiele 和 Kis 从挪威南部 Hardanger Vidda 地区土壤中获得的多孢子木霉菌中提取获得。1971 年发现其具有免疫抑制潜力。1973 年成功地用柱状色谱吸收法将混合物 24-556 分离获得两种纯物质:CsA 和 CsB。1975 年 Petcher 采用单晶体 X 光衍射和化学降解法成功地绘出了 CsA 的化学结构,之后 Wenger 在此基础上完全合成了 CsA<sup>[4]</sup>。

1976 年 Borel 首次报道了 CsA 在大鼠心脏移植、兔和狗的肾移植、特别是同源猪心脏移植中具有强大的免疫抑制能力。1978 年 Calne 首先在剑桥大学将 CsA 用于临床肾移植,引起轰动。1980 年 Starzl 在临床上采用环孢素+硫唑嘌呤+泼尼松三联免疫抑制方案使临床肾、心、肝、胰腺移植 1 年存活率由

50% 提高到 80%,5 年存活率由 25% 提高到 60%,并发症明显下降。1983 年美国 FDA 批准 CsA 应用于临床,从此器官移植领域正式进入了“CsA 时代”。1995 采用微乳化技术的 Neoral 获得美国 FDA 批准,进一步改善了 CsA 的药代动力学特性,提高了临床疗效<sup>[5]</sup>。

## 【作用机制】

CsA 主要通过选择性抑制 T 淋巴细胞的活化而产生免疫抑制作用,特别对 T 细胞激活的早期阶段具备强大的抑制作用。其免疫抑制机制可能在于:

1. 可逆性调节淋巴细胞亚群的功能,抑制淋巴细胞在抗原或分裂原刺激下的分化、增殖,阻断细胞生长周期的推进,使其停留在 G<sub>0</sub> 期或 G<sub>1</sub> 期,抑制其分泌 IL-2、 $\gamma$  干扰素及转化生长因子- $\beta$  等,抑制 NK 细胞的杀伤活力,但不能抑制造血干细胞。CsA 可以从两个方面抑制 T 淋巴细胞。一方面,CsA 能抑制促炎因子(包括 IL-2)的产生和释放。由于 IL-2 的产生受阻,细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的增殖也受到抑制;另一方面,CsA 能通过抑制 IL-2 受体(CD25)的产生而抑制 CTL 对 IL-2 的免疫反应,抑制 CTL 的活化;还可能抑制记忆性 T 细胞反应;但它不影响抑制性 T 细胞亚群的活化与增殖,对抑制性 T 细胞表达 IL-2 受体无影响。因此,这种不平衡的效应导致了选择性的免疫抑制作用。

2. CsA 也能选择性地作用于 B 淋巴细胞的某些亚群。

3. CsA 通过抑制 T 淋巴细胞和促炎因子影响巨噬细胞产生和释放 IL-1;还可通过阻断巨噬细胞中 IL-2 的释放,使 CTL 和巨噬细胞的活力受到完全抑制。其分子生物学机制主要有两个:①钙神经蛋白/活化的 T 细胞核因子途径方面的作用;②对 JNK 与 p38 信号通路的作用<sup>[5]</sup>。

## 【临床应用】

早期临床应用时,起始量通常为静脉制剂 3mg/(kg·d),按 1:20~1:100 稀释于生理盐水或 5% 葡萄糖或葡萄糖盐水中缓慢滴注,时间不少于 2~6 小时,也可用微量泵持续给药。稀释超过 48 小时的溶液不得使用。由于静脉滴注容易引起血药浓度过大波动,影响疗效和增加肝、肾毒性,加之微乳化 CsA 明显改善了药代动力学,使药物吸收对胆汁和进食的依赖减少,故现已较少使用静脉途径给药。静脉滴注仅用于不能口服、早期口服吸收极差或发生明显腹泻者,而且一旦条件许可,应尽快改为口服给药。极少数患者(0.1%)静脉用药时可发生过敏反应,可能是对药液中蓖麻油溶剂成分过敏所致。胶

囊应整粒吞服；口服液可用软饮料稀释（勿用葡萄汁、柚子汁稀释，因为它可能干扰 P450 依赖的酶系）后，立即饮用。口服液限于开瓶后 2 个月内使用。由于口服液含有天然油性成分，在低温下有凝固倾向，故应贮存在 15 ~ 30℃。当贮存温度低于 20℃ 时，可呈胶冻样，也可见少量絮状物或沉淀，但这并不影响药物的疗效和安全性<sup>[4,5,18]</sup>。

口服用药起始量通常为 6 ~ 8mg/(kg · d)，分两次服用，用量因选用不同的剂型（口服液/硬胶囊或微乳化软胶囊）以及不同的免疫抑制方案而不同，如采用吗替麦考酚酯替代硫唑嘌呤的三联方案，微乳化软胶囊的起始用量可减为 4 ~ 6mg/(kg · d)<sup>[5]</sup>。

CsA 对动物无致畸作用，但在孕妇中使用的经验仍有限。CsA 可出现于母乳中，故接受本药治疗的母亲不应哺乳。

由于 CsA 具有肾脏毒性，因此，当 CsA 与有肾毒性的药物如氨基糖苷类、两性霉素 B、环丙沙星、美法仑，以及甲氧苄啶等合用时，应严密监测肾功能。CsA 可能增加洛伐他汀和秋水仙碱对肌肉的潜在不良反应，从而引起肌痛和肌无力。因硝苯地平可引起齿龈增生，故在应用 CsA 期间，发生齿龈增生的患者应避免使用硝苯地平。

许多药物可通过竞争抑制或诱导有关 CsA 代谢和排泄方面的肝酶，特别是细胞色素 P450，从而提高或降低 CsA 的血浆或全血浓度。已知可以提高 CsA 血浓度的药物包括酮康唑、红霉素和交沙霉素等某些大环内酯类抗生素，多西环素，口服避孕药，丙苯酮，以及包括地尔硫草、尼卡地平和维拉帕米在内的某些钙通道阻滞剂。已知可以降低 CsA 血药浓度的药物有巴比妥酸盐、卡马西平、苯妥英、安乃近、利福平、新青霉素Ⅲ、磺胺二甲嘧啶静脉注射剂（非口服剂）和甲氧苄啶。若必须与上述药物合用，则应严密监测 CsA 的血药浓度，并对 CsA 的剂量作适当调整。CsA 可降低泼尼松龙的清除率，但是，大剂量的 6α-甲泼尼龙则可提高 CsA 的血药浓度<sup>[5,9]</sup>。

#### 【副作用】

应用 CsA 的患者感染发生率较低。CsA 治疗窗狭窄，其血药浓度与疗效及毒副作用密切相关，浓度过高将引起肝肾毒性及神经系统损害和感染；过低则可发生排斥反应和诱发自身免疫性疾病。CsA 与其他免疫抑制剂合用时，存在过度免疫抑制的危险性，导致感染和淋巴瘤等恶性肿瘤的发生概率增加。

主要不良反应是肾毒性。肾毒性约占用药者 30%，可出现血清肌酐、尿素氮增高，肾小球滤过率

减低等肾功能损害，可有肾小球血栓形成、蛋白尿、管型尿，偶有高尿酸血症、高钾血症、氮质潴留、少尿或无尿等。接受 CsA 治疗的患者应避免高钾饮食、含钾药物或可引起钾潴留的利尿药。慢性 CsA 的肾中毒多于治疗后 12 个月发生。肝毒性主要表现为低蛋白血症、高胆红素血症、血清转氨酶升高。神经毒性表现为震颤（如手颤）、感觉异常、共济失调、幻觉等症状。其他较常见的有厌食、恶心、呕吐等胃肠道反应及多毛、牙龈增生伴出血、疼痛等。牙龈增生一般可在停药 6 个月后消失。不常见的不良反应有惊厥。罕见的有过敏反应、胰腺炎、白细胞减少、雷诺综合征、糖尿病、血尿等。据文献报道，CsA 和他克莫司均具有胰腺毒性，可通过抑制胰岛素基因转录而降低胰岛素 mRNA 水平，导致胰岛素的合成和分泌减少。

各种严重的不良反应大多与使用剂量过大、血药浓度过高有关，预防的方法是严密监测并调整血药浓度，使其维持在临床能起免疫抑制作用而不会有严重不良反应的范围内。联用吗替麦考酚酯（MMF）治疗方案，本品全血谷浓度为 100 ~ 200ng/ml 时，可满足治疗需要，且相对安全。如发生不良反应，应立即减少本品的用量或停用，并给予相应的治疗。

肝功能不全、高钾血症、感染、肠道吸收不良、肾功能不全等情况下须慎用 CsA。若本品已引起肾功能不全或有持续负氮平衡，应立即减量或停用。若发生感染，亦应减量或者停用 CsA。小儿对本品的清除率较高，用药剂量可适当加大。

#### （二）他克莫司（tacrolimus, Tac, FK506）

Tac 是由 Kino 等于 1984 年从土壤真菌的肉汤培养基中提取的一种大环内酯类强效免疫抑制剂。1989 年首次将 Tac 用于临床器官移植，取得了显著的效果。1991 年 Fung 等报告，以 140 例肝移植患者采用 Tac 成功地逆转 CsA 治疗无效的排斥反应。研究还发现，一旦排斥反应得到控制后可停用类固醇激素，患者只需服用 Tac，从而获得更佳的生活质量。Tac 于 1994 年被美国 FDA 批准用于临床肝移植，1997 年被批准用于临床肾移植<sup>[6,9]</sup>。

#### 【作用机制】

Tac 为具有大环内酯结构的免疫抑制药物。钙调磷酸酶（calcineurin）使活化 T 细胞核转录因子（NFAT）的细胞质亚单位去磷酸化，从而使其向细胞核内易位并且与 NFAT 结合。形成的复合物可与多种细胞因子如 IL-2 基因的启动子结合，从而上调后者的转录。Tac 和体内 FK506 结合蛋白 12（FK506

binding protein 12,FKBP12)相结合形成复合物,FKBP12 也会造成 Tac 在细胞内累积。FKBP12-FK506 复合物专一性地结合并抑制钙调磷酸酶的活性,从而抑制 T 细胞中所产生钙离子依赖型信号转导通路,阻止淋巴因子基因的转录,影响 IL-2 和其他细胞因子如 IL-3、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等的表达和 CD25 的表达,抑制 CTL 的生成<sup>[7,8]</sup>。

#### 【临床应用】

Tac 已被广泛应用于各种实质器官的移植。Tac 包括静脉和口服两种剂型。国外报道,静脉途径的起始用量通常为 0.01~0.1mg/(kg·d),经静脉持续滴注;口服起始用量为 0.1~0.3mg/(kg·d),间隔 12 小时服用。建议空腹,或至少在餐前 1 小时或餐后 2 小时服用。我国用量较小,起始用量为 0.08~0.15mg/(kg·d)。目前,Tac 缓释胶囊(每日只服用 1 次)已经应用于临床。

对因 CsA 不敏感而发生急性排斥反应,需要转换为 Tac 的患者,推荐的起始剂量同首次免疫抑制剂剂量水平,且首次给药间隔时间不超过 24 小时。如果 CsA 浓度太高,可适当延长 Tac 的首次给药间隔。

儿童的起始剂量应是成人推荐量的 1.5~2 倍,以达预期的血药浓度。老年人使用 Tac 可以适当减少剂量。肝功能损害患者应减量。避免与保钾利尿剂和补钾剂合用,也不宜与两性霉素 B 和布洛芬合用,本品可改变避孕药物的代谢,也可影响免疫接种的效果,血清蛋白结合率高的药物可以使其游离率增加,尽量避免与上述药物合用。

由于动物试验显示 Tac 对胚胎和幼崽具有毒性,并且能够分泌进入乳汁,因此,在育龄妇女中的应用应充分权衡利弊,哺乳期妇女不应哺乳<sup>[9]</sup>。

#### 【副作用】

由于大部分用药者同时应用其他药物,有时不易确定与免疫抑制药物有关的不良反应。有证据显示,与静脉给药相比,口服给药发生不良反应的发生率明显降低。与 CsA 相似,Tac 可引起肾功能损伤、高钾血症及低镁血症。其神经毒性和消化道副作用较明显,表现在头痛、失眠、无力、恶心、呕吐、腹泻等。但多毛症、牙龈增生等不良反应少见。他克莫司对胰岛细胞具有毒性,导致胰岛素的合成和分泌减少,发生高血糖。此外,常见的不良反应还有高血压、白细胞增多等。毒副作用与血药浓度密切相关,大部分不良反应在停药或减量后均能消失。因此,使用此药时,必须加强对血药浓度的监测。

Tac 通过细胞色素酶系统进行代谢,因此诱导或抑制细胞色素酶 CYP3A5 的药物,均可对其代谢

产生影响。另外,使用时应避免与布洛芬、氨基糖苷类抗生素及其他肾毒性药物联合使用。

### 三、哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mTOR)抑制剂

#### (一) 西罗莫司(sirolimus, SRL)

SRL 又名雷帕霉素( rapamycin, RPM),是由 Sehgal 等于 1975 年从采自复活节岛上土壤中的吸水链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)中分离获得的由 31 元环组成的三烯大环内酯类化合物,分子式为  $C_{51}H_{79}NO_{13}$ ,相对分子量为 914.2。

SRL 率先被作为抗真菌药物进行开发,1977 年 Martal 等报告 SRL 具有免疫抑制作用,1989 年 Morris 等首次将其用于抗移植排斥反应。20 世纪 90 年代初发现,SRL 不仅可延长动物模型中移植物的存活时间,而且与 CsA 具有协同效应。基于上述动物试验以及其后的临床一期、二期(Kahan 等,1998 年;Groth 等,1999 年)及三期(Kahan 等,1999 年)临床验证的结果,SRL 被认为是一个很有发展前景的免疫抑制药物,目前已经完成了对多种器官移植的三期多中心临床对照研究,临床上的使用日益增多<sup>[6,7,9]</sup>。

#### 【作用机制】

SRL 主要通过阻断 IL-2 启动的 T 细胞增殖而选择性抑制 T 细胞发挥抗排斥作用。尽管 SRL 和 Tac 为结构相似的大环内酯类抗生素,却有着不同的免疫抑制机制。Tac 抑制 T 淋巴细胞由  $G_0$  期至  $G_1$  期的增殖,而 SRL 则通过不同的细胞因子受体阻断信号转导,阻断 T 淋巴细胞及其他细胞由  $G_1$  期至 S 期的进程。和 Tac 相比,SRL 可阻断 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的钙依赖性和非钙依赖性的信号转导通路。SRL 和 Tac 一样,结合在相同的受体 FKBP12 上,形成 SRL-FKBP12 复合物,这种复合物不能与钙调磷酸酶结合,对其活性无影响。SRL 靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种多功能激酶,在淋巴细胞的共刺激活化及细胞周期过程中均存在。SRL-FKBP12-mTOR 复合物能在转录水平上抑制蛋白质的合成。这种复合物也封锁了细胞因子调节的信号转导通路<sup>[6,8,9]</sup>。

SRL 抑制丝裂原诱导的 T 细胞增殖但不影响细胞因子和细胞因子受体的表达。SRL 也抑制外源性细胞因子(IL-2、IL-4 和 IL-15)激发的 T 淋巴细胞的活化和增殖。因此,和 CNI 主要封闭 T 细胞受体(TCR)依赖性的信号转导通路(signal 1)不同,SRL 表现为抑制共刺激信号通路(signal 2)和细胞因子受体调节的信号通路(signal 3)。由于 CsA 或 Tac

等 CNI 抑制 T 细胞产生细胞因子,而 SRL 是抑制 T 细胞对细胞因子的反应,联合应用 SRL 和 CsA 或 Tac 在体外试验、动物试验和临床研究中都被证实能增强免疫抑制效果。SRL 亦抑制抗体的产生<sup>[7,9]</sup>。

### 【临床应用】

SRL 是肾毒性很低的免疫抑制剂,副作用小,无神经毒性。研究资料显示,与接受 CsA+安慰剂或 CsA+硫唑嘌呤治疗的患者比较,接受 SRL+CsA 治疗的患者,其平均血清肌酐值上升,平均肾小球滤过率下降。SRL 突出的优势是具有抗肿瘤作用。SRL 抑制细胞周期从 G<sub>1</sub>期到 S 期的转换,通过减少血管内皮生长因子的分泌来阻止肿瘤血管的生成,这对患有肿瘤的移植患者具有重要意义。

目前,国内外 SRL 在器官移植术后的应用包括以下两种方式:在器官移植的受者中立即使用,为初始治疗;在稳定期的受者中替换其他免疫抑制剂,又称为转换治疗。

在患者移植术后初始使用的方式包括以下几种方案:

1. SRL+CNI+皮质类固醇,加用或者不加用诱导治疗。

2. 不含 CNI 的两联(SRL+皮质类固醇)或者三联方案(SRL+MMF+皮质类固醇),多数加用诱导治疗。本方案多用于老年受者或者边缘性供者的器官移植,以减少 CNI 的肾毒性。

在患者移植术后立即使用方案的临床疗效尚存争议。有研究认为,SRL 在包含 CNI 的方案中有可能增加后者的肾毒性;而不含 CNI 的方案,急性排斥反应发生率较高。由于 SRL 明显的抗增殖效应,术后立即使用可能导致伤口愈合障碍和淋巴囊肿等外科并发症。因此,慎用于切口不易愈合的受者,包括体重指数(body mass index, BMI) >30kg/m<sup>2</sup>、2 型糖尿病、既往有广泛盆腔手术史或放疗史、既往由于前次移植或自身免疫性疾病服用糖皮质激素的肾移植受者。避免用于因局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)、膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MPGN)等易于复发的肾脏疾病而行肾移植治疗的受者<sup>[7,9]</sup>。

mTOR 作为转换药物既可用于移植后早期(术后 2~6 个月),也可用于移植后晚期(术后 6 个月以后)。转换的目的是为了减轻免疫因素(如肿瘤、病毒感染)或非免疫因素(如移植肾功能减退、心血管不良事件)等引起的并发症。

转换的类型主要包括:

1. 减量使用 CNI:在原有 CNI+MMF+皮质类固醇三联方案中减少 CNI 的用量,加用 SRL,构成低剂量的四联方案。

2. 替代 MMF:将原有 CNI+MMF+皮质类固醇三联方案中的 MMF 撤除,换为 SRL。

3. 替代 CNI:在原有 CNI+SRL+皮质类固醇三联方案中撤除 CNI 后,SRL 单独与皮质类固醇两联应用或者加用 MMF 构成三联方案。

转换治疗所需的 SRL 的目标浓度如下:

早期转换为 SRL+霉酚酸(MPA)+GC(CNI 慢撤除或直接撤除),建议 SRL 浓度谷值控制在 4~10μg/L;晚期转换为 SRL+CNI+GC 方案,建议 SRL 浓度谷值控制在 4~8μg/L;晚期转换为 SRL+MPA+GC(CNI 慢撤除或直接撤除)方案,建议将浓度谷值控制在 4~10μg/L。

SRL 由于其半衰期长,通常采用每日 1 次的给药方案。为避免进食对药物吸收的影响,降低药物暴露的变异度,建议固定饭前或饭后服药。SRL 说明书中建议给药方法为负荷剂量 6mg,维持剂量 2mg,每日 1 次,因给予负荷剂量有利于快速达到稳定血药浓度(3~4 日),否则需要 7~14 日。临床应用时需注意给予负荷剂量可能造成血药浓度过高,引起浓度相关不良反应,临床可根据受者免疫情况、是否合并应用 CNI 类药物等,考虑是否给予负荷剂量及具体应用剂量。

关于药物相关作用的研究显示,所有影响 CYP3A4 同工酶的药物都可能影响 SRL 的代谢。常见的升高 SRL 浓度的药物包括:钙通道阻滞剂(尼卡地平、地尔硫草、维拉帕米等)、抗真菌药物(酮康唑、伊曲康唑、氟康唑等)、大环内酯类抗生素、胃肠动力药等。常见的降低 SRL 浓度的药物包括抗惊厥药(卡马西平、苯巴比妥、苯妥英)、抗生素(利福平、利福喷汀)等。

和其他免疫抑制剂一样,mTOR 也具有治疗窗窄,不良反应多,个体内、个体间差异较大的特点,所以对使用此类药物者进行药物监测,维持稳定的血药浓度很有必要。SRL 的半衰期较长,如首剂给予负荷剂量继以维持剂量,需在至少 3~4 日监测血药浓度谷值;如不给予负荷剂量,仅给予维持剂量,应在第 5~7 日进行监测。一旦调整本药的维持剂量,应以新的维持剂量连用 7~14 日后再在血药浓度监测下进一步调整剂量,因为根据不稳定的血药浓度频繁调整剂量可能导致用药过量或用药不足。获得稳定的血药浓度后,可每个月复查 1 次,移植时间较长、血药浓度稳定的受者可每 3 个月监测 1 次<sup>[7,18]</sup>。

**【副作用】**

高脂血症是使用 SRL 中最常见的不良反应,导致血脂异常的机制尚不清楚,现已证明 SRL 浓度谷值与血总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平显著相关。

SRL 可能会引起蛋白尿,谨慎筛选转换人群有助于降低转换后蛋白尿的发生率。合并糖尿病的受者较易在转换后出现蛋白尿。

SRL 可能会引发间质性肺炎,发生率高达 9.8% (发病程度不同)。临床表现为活动后呼吸困难、干咳,继而出现乏力、发热,偶有咳血,影像学可见明显改变。诊断 mTOR 相关肺炎需排除卡氏肺囊虫肺炎(pneumocystis carinii pneumonia, PCP)以及巨细胞病毒、细菌、真菌、结核杆菌等引起的肺部感染。

服用本品后可出现血小板和白细胞减少、血红蛋白水平降低等骨髓抑制的表现,此种不良反应具有剂量、浓度依赖特性,通常是可逆的,减量或停药后常可恢复正常,其机制尚不明确,可能与抑制某些生长因子受体的信号传递有关。

此类药物可能引起切口愈合不良,如筋膜开裂、切口疝和吻合部位破裂(包括切口、血管、气道、输尿管、胆道等),发生率为 1%~10%,应避免在切口愈合前应用此类药物。

**(二) 依维莫司( everolimus, SDZ RAD, certican, 山莱恩)**

依维莫司是西罗莫司的衍生物,临床上主要用来预防肾移植和心脏移植手术后的排斥反应。

依维莫司是一种新型的哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mTOR)抑制剂,mTOR 是 PI3K/AKT 路径下游区的丝氨酸-苏氨酸激酶。几种人类肿瘤存在 mTOR 路径失调。依维莫司与细胞内蛋白 FKBP12 结合,导致复合物形成受到抑制,mTOR 激酶的活性受到抑制。依维莫司降低 S6 核糖体蛋白激酶、真核延伸因子 4E 结合蛋白(4E-BP)的活性,4E-BP 是 mTOR 下游的效应器,涉及蛋白合成。此外依维莫司抑制低氧诱导因子(如 HIF-1)的表达和降低血管内皮生长因子受体(VEGFR)的表达,体内外研究均显示可降低细胞增生、血管生成和葡萄糖摄取。依维莫司还可以抑制白细胞介素 6(IL-6)刺激细胞增殖及 IL-10 的合成。与其他免疫抑制剂不同,依维莫司亦能够阻断细胞增殖因子 IL-2 和 IL-5 对 T 细胞的增殖信号,从而抑制 T 细胞免疫应答后期的 T 细胞增殖,产生免疫抑制作用。相比于 CsA 或 MMF 等免疫抑制剂,依维莫司的副作用有高胆固醇血症、水肿、淋巴囊肿、贫血和腹泻等。

**四、抗细胞增殖类药物****(一) 硫唑嘌呤(azathioprine, Aza)**

Aza 于 20 世纪 40 年代由诺贝尔奖获得者 Elinton 和 Hitchings 合成,临床用于治疗白血病。1959 年 Schwarz 和 Damashek 发现 6-巯基嘌呤(6-MP)可抑制家兔的抗体产生,并可抑制即刻和迟发型过敏性皮肤移植排斥反应。1963 年 Calne 发现 Aza 可抑制狗移植肾的排斥反应。1963 年 Starzl 等将 Aza 与皮质类固醇组合应用,使其成为肾移植术后经典免疫抑制方案直至 CsA 问世。

**【作用机制】**

Aza 和霉酚酸均属嘌呤类抗代谢剂,两药虽有不同的作用机制,但都可通过预防活化的淋巴细胞分化、增生而限制其繁殖。本药是 6-巯基嘌呤的咪唑衍生物,为具有免疫抑制作用的抗代谢剂。抑制核酸的生物合成,防止细胞的增生,并可引起 DNA 的损害。动物试验证实,本药可使胸腺、脾脏内免疫活性细胞的 DNA、RNA 减少,影响 DNA、RNA、蛋白质的合成,主要抑制 T 淋巴细胞在抗原刺激后的增殖而影响免疫,所以可以抑制器官移植的排斥反应。本药抑制 T 淋巴细胞的作用强于 B 淋巴细胞<sup>[10,18]</sup>。

**【临床应用】**

Aza 对初次免疫反应具有很强的抑制作用,但对再次反应几乎无任何作用,故其仅适用于器官移植术后排斥反应的预防性治疗,对于已经发生的排斥反应则无治疗价值。Aza 有口服和静脉两种制剂,但静脉途径只有在无法口服时才使用,且当口服疗法可以耐受时即应停用。多于手术当日开始用药。口服起始量一般为 2~3mg/(kg·d),用药后大约 5 日获得稳态浓度。维持剂量一般为 1~2mg/(kg·d),取决于临床治疗需要和患者个体反应,包括血液学指标所示的耐受程度。伴有肝和(或)肾功能不全者,剂量应酌减。老年人用药的不良反发生率较其他患者高,应采用推荐剂量范围的低限值。别嘌呤醇也同为强有力的次黄嘌呤氧化酶抑制剂,其可减少 6-MP 的代谢。因此,使用 Aza 的移植患者若需同时服用别嘌呤醇时,应将 Aza 用量减少 1/2~1/4,以防止 Aza 的毒性作用增加。Aza 可增强去极化药物如琥珀酰胆碱的神经肌肉阻滞作用,减弱非去极化药物如筒箭毒碱的神经肌肉阻滞作用;Aza 可阻碍华法林的抗凝作用;还可加强西咪替丁及吲哚美辛的骨骼抑制作用<sup>[10,11]</sup>。

**【副作用】**

毒性稍轻,无需浓度监测。无肾毒性和神经毒

性,消化道副作用相对较少。20%的患者会发生恶心,可在饭后服或与甾体类药物分开服。本药物与酶抑制剂如别嘌醇合用时应减少剂量,因别嘌醇可抑制巯基嘌呤(硫唑嘌呤的活性代谢物)代谢成无活性产物,结果使巯基嘌呤的毒性增加。硫唑嘌呤可发生剂量相关的骨髓抑制,常表现为白细胞减少和贫血,并可抑制血小板形成。剂量过高会发生严重骨髓抑制,个别会引起急性白血病。骨髓抑制与剂量相关,当白细胞低于 $4 \times 10^9/L$ 时,需考虑减量或停药。不能与有骨髓抑制作用的药物合用。本品还可引起胆汁淤积和肝功能损害,但停药后可恢复,肝功能不良者忌用。肾功能不全应减量。

## (二) 吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)

吗替麦考酚酯,是霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)的2-乙基酯类合成前体药。MPA于1896年由Gosio从青霉菌培养液中发现。1969年Mitsui和Suzuki证实它具有潜在的免疫抑制活性。1990年Souinger和Klupp分别将其应用于同种异体肾移植和肝移植,并取得明显疗效。MMF分别于1995年、1998年和2000年被美国FDA批准用于预防同种异体肾脏、肝脏以及心脏移植排斥反应的治疗。尽管有许多新的嘌呤(MZR)和嘧啶(BQR)类抗增殖抑制剂已被开发并用于器官移植,但MMF目前仍是Aza的首选替代品。

### 【作用机制】

MMF的主要活性成分为霉酚酸(MPA)。MPA是一种高效、选择性、非竞争性的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(MPDH)的可逆抑制剂。MPDH是鸟嘌呤核苷酸经典合成途径中关键酶之一。抑制MPDH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淋巴细胞、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淋巴细胞和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。

### 【临床应用】

有研究表明MMF口服剂量从每日100~3500mg均可良好耐受,与Aza和安慰剂相比,MMF可明显改善移植后的人、肾长期存活率,减少后期急性排斥反应的发生率。

口服MMF的剂型包括片剂,分别为250mg和500mg。临床肾移植推荐剂量为0.75~1.0g,每日2次,于移植后立即或72小时内服用。静脉滴注MMF的剂量为每瓶500mg,建议使用MMF Ig,每12小时1次,采用5%葡萄糖盐水(glucose saline, GS)两步稀释法配制。建议稀释浓度为6mg/ml,静脉缓慢输注超过2小时,速度约为84ml/h。静脉滴注MMF的疗程一般为7~14日,如无禁忌,应即刻改为口服。

大剂量MMF(2g/d)可用于持续性或难治性急性排斥反应的挽救性治疗,其逆转疗效优于大剂量皮质类固醇,可减少移植肾丢失,改善肾脏功能,降低患者死亡或其他治疗失败的发生率。但应注意,随着剂量的加大,药物毒性反应的发生率也相应增加。

近年来,以MMF为主的无肾脏毒性的免疫抑制方案日益受到重视,尤其在移植稳定期采用低剂量或者撤除CNI或者皮质类固醇的方案中,MMF更是起着核心作用。近期较多的研究显示,MMF虽然不能逆转慢性排斥反应或慢性移植物失败,但使用MMF可使部分患者的肾脏功能得到稳定或改善。

MMF不应与能干扰肠肝循环的药物同时使用,以免干扰药物的吸收(如考来烯胺可降低MPA-AUC约40%)。与抑酸剂、氢氧化镁、氧化铝同时服用时会降低MMF的吸收;与阿昔洛韦同时服用,MPA和阿昔洛韦的血浆浓度均高于单药服用。因两药竞争性地通过肾小管排泄,故当肾功能不良时,可使两药血药浓度进一步升高,增加发生毒性反应的危险<sup>[12]</sup>。

### 【副作用】

副作用与葡萄糖苷酸(基)转移酶家族基因多态性有关。本药最大的特点是无肝毒性、肾毒性和神经毒性。对于肾功能不全的患者,可以减少甚至完全撤除CNI,从而减少CNI带来的肾脏毒性并改善肾功能。但对有严重慢性肾功能损害的患者,应避免超过2g/d的剂量(移植后即刻使用除外)。常见副作用有:①机会性感染:尿路感染、巨细胞病毒及疱疹病毒感染等。增加巨细胞病毒性肺炎的发生率;②骨髓抑制:如血白细胞减少,所以服药过程中应当密切复查血常规,特别是刚开始服药时;③消化道症状:恶心、呕吐、腹泻、便秘、胃肠道出血等。胃肠道副作用为剂量依赖性,降低剂量多能缓解。

MMF不应与能干扰肠肝循环的药物同时使用,因为这些药物可能降低MMF的药效,与阿昔洛韦或Tac合用,浓度升高,可减少本品剂量。抑酸剂可以降低MMF在胃肠道的吸收,故要避免使用。使用雷尼



替丁则不会降低 MMF 在胃肠道的吸收。MMF 不会影响 CsA 的药代动力学。避免同时联合使用 Aza。

### (三) 麦考酚钠肠溶片 (mycophenolate sodium enteric-coated tablet)

麦考酚钠肠溶片是肠衣片型的 MPA 钠盐,与 MMF 在分子结构上的差异在于以钠盐替代了酯基团,MMF 需要在胃内酸性条件下分解为 MPA 和羟乙基吗啉,而后者对胃肠道有刺激作用。麦考酚钠肠溶片在酸性环境下会保持相对稳定,因此其在胃内保持片剂状态,进入非酸性环境的小肠,片剂破裂,释放出的 MPA 被吸收,这与 MMF 体内代谢的结果一样。

开发 MPA 肠溶剂型的主要目的之一是期待能够改善 MPA 的胃肠道不良反应,多项临床研究结果显示与 MMF 治疗组比较,麦考酚钠治疗组患者由于胃肠不良反应或感染所致的剂量调整和停药的发生率均低于 MMF。同时因为 MMF 需要在胃内酸性条件下才能分解成 MPA 和羟乙基吗啉,而器官移植患者术后多需要服用质子泵抑制剂(PPI),PPI 影响胃内酸性环境,因此 MMF 与 PPI 联用,MPA 暴露量会显著下降,而麦考酚钠肠溶片的药代动力学并不受此影响,因此使用 PPI 类药物时,麦考酚钠肠溶片较 MMF 更有优势<sup>[7,18]</sup>。

#### 【作用机制】

同 MMF。

#### 【临床应用】

麦考酚钠肠溶片与 MMF 针对新肾移植患者使用等效剂量的对照研究,术后 3、6、12、24 个月麦考酚钠肠溶片组急排或活检证实的急排均低于 MMF 组,减药停药发生率也更低;针对服用 MMF 胃肠道不耐受的患者,换用麦考酚钠肠溶片后胃肠道症状得到明显改善,MPA 耐受剂量增加。

#### 【副作用】

常见副作用与 MMF 相同,感染、胃肠道症状、血液系统症状。

#### 【用法用量】

本品应于移植后 24 小时内服用,起始剂量为每日 2 次,每次 720mg(总剂量 1440mg/d)在进食前 1 小时或进食后 2 小时空腹服用;随后可根据患者的临床表现及医生的判断进行剂量调整。应告诫患者不要碾碎、咀嚼或切割本品,应整片吞服以保持片剂肠溶衣的完整性。

#### 【注意事项】

在妊娠期间使用可能会增加流产,包括自然流产和先天性畸形的风险,所以建议在确定妊娠测试

结果为阴性后方可开始麦考酚钠治疗。哺乳期不应使用本品。

### (四) 咪唑立宾 (mizoribin, MZR, bredinin, 优青糖苷, 布累迪宁)

咪唑立宾(MZR)是一种咪唑类核苷,由 Mizuno 于 1971 年在日本东京 Hachijo 岛上的土壤中发现的 *Eupenicillium brefeldianum* M-2166 培养滤液中分离获得。MZR 的化学名为 5-羟基-1-β-D-呋喃糖基-1H-咪唑-4-羧酰胺,为白色或微黄色的结晶粉末,无臭,在水或二甲亚砜中易溶,在甲醇、乙醇或氯仿中几乎不溶,分子式为  $C_9H_{13}N_3O_6$ , 相对分子量为 259.22。MZR 早期作为抗真菌药物开发,以后发现其具有免疫抑制效应。1984 年 MZR 获日本厚生省批准用于“预防肾移植术后排斥反应的治疗”。在日本,MZR 已取代 Aza,并与其他免疫抑制剂构成不同的组合方案在临床移植中广泛使用。

#### 【作用机制】

MZR 是一种嘌呤类似物,MZR 在细胞内通过腺苷激酶磷酸化形成有活性的 5-磷酸 MZR,后者是次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶和鸟苷酸合成酶的竞争性抑制物,故 MZR 能竞争性抑制嘌呤合成系统中的肌苷酸至鸟苷酸途径从而抑制核酸合成。体外试验证明,MZR 具有以下免疫抑制作用:①抑制淋巴系统的细胞增殖;②抑制各种致有丝分裂因子引起的母细胞化反应;③抑制初次应答及二次应答的抗体产生<sup>[13,18]</sup>。

#### 【临床应用】

通常采用移植当日或次日起口服药物治疗。初始剂量为 2~3mg/(kg·d),每日早晨后顿服,以后逐渐减量至维持剂量 1~2mg/(kg·d)。MZR 的使用方案包括与其他免疫抑制剂联合使用,作为器官移植后初始免疫抑制药物,也可在发生 Aza 引起的白细胞减少和(或)肝功能异常时,作为 Aza 的替代药物治疗。与 Aza 类似,MZR 不要求进行药物浓度监测,主要根据耐受性来调整剂量。

#### 【副作用】

MZR 最常见的不良反应为高尿酸血症,长期高尿酸血症将导致肾功能不全。必要时停用 MZR 转换其他抗代谢药物。MZR 造成白细胞下降等骨髓抑制副作用的发生率小于 10%,且较硫唑嘌呤轻,必要时需减量或停用 MZR,并加服升白细胞药物。也可出现血小板减少、红细胞减少等,其他偶可出现食欲不振、恶心呕吐、腹痛、腹胀等消化系统症状。