



## 霉酚酸酯治疗狼疮性肾炎的研究进展

狼疮性肾炎(LN)是一种全身免疫性疾病。传统的免疫抑制剂如糖皮质激素、环磷酰胺(CTX)、硫唑嘌呤(Aza)及环孢素A(CsA)虽然对其有一定的疗效,但对弥漫增殖型狼疮性肾炎(IV型LN)目前仍缺乏有效的治疗措施。另外,上述药物在治疗过程中,往往会因其严重的副作用(骨髓抑制、肝损害、严重感染等),给治疗带来困难。1992年Sollinger等[1]首次报道应用霉酚酸酯(Mycophenolate mofetil, MMF)治疗肾移植排斥反应。近年来,将MMF用于临床治疗LN获得了很好的效果。本文介绍MMF治疗LN的药理机制及其实验、临床研究进展情况。

### 1 MMF的药理作用

#### 1.1 抑制淋巴细胞

MMF它口服后在体内水解为霉酚酸(MPA),MPA是次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(IMPDH)的非竞争性、选择性和可逆性抑制剂,而IMPDH是鸟嘌呤核苷酸经典合成途径中的限速酶。MPA通过抑制IMPDH而阻断鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径,但对其另外一条合成途径即补救途径无影响。由于T、B淋巴细胞鸟嘌呤核苷酸的合成高度依赖经典途径,所以,MPA主要作用于淋巴细胞。与其他免疫抑制剂的作用相比,MMF更具有选择性且副作用小。

1.1.1 MMF抑制淋巴细胞增殖 体外研究证实,微摩尔浓度的MMF即能够强力抑制T和B淋巴细胞的增生,对增生活跃的淋巴细胞更为显著[2]。还有研究提示,MPA主要作用于淋巴细胞增生的后期阶段,但对淋巴细胞活化过程的早期阶段(包括淋巴细胞产生细胞因子,如IL-2产生)无影响[3]。

1.1.2 MMF通过抑制B淋巴细胞增殖而抑制抗体产生 体外实验证明,MPA还能直接抑制活化的多克隆B细胞产生抗体,抑制脾细胞对破伤风酶素的反应[2]。动物实验也发现,MPA可抑制大鼠及小鼠抗羊红细胞抗体的产生[4]。临床应用结果也表明,MMF能迅速抑制血清抗核抗体及抗-dsDNA的产生[5]。

#### 1.2 抑制粘附因子合成

MPA在阻断经典途径中耗竭GTP,而甘露糖和岩糖与蛋白质结合需要GTP携带。由于粘附因子及其配体属于糖蛋白或富含岩糖的寡糖,因此,MPA可通过干扰粘附因子的糖基化而抑制粘附因子合成,从而抑制白细胞与内皮细胞及靶细胞的粘附。体外研究发现,T细胞或受IL-1激活的内皮细胞经MPA处理后,其粘附能力降低[6]。Laurent等[7]的研究表明,MPA可抑制单核细胞与内皮细胞及层粘蛋白的粘附,经MPA处理后的单核细胞其含有甘露糖化的糖蛋白量显著降低。Heemann[8]则发现,淋巴细胞等与MMF治疗组大鼠肾组织的结合能力显著低于对照组。

由此可见,MMF能独特地抑制粘附因子合成及白细胞与内皮细胞的粘附,通过阻止中性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞在炎症部位聚集而发挥其抗炎效应。这一点在治疗狼疮性肾炎上具有重要意义。

#### 1.3 MMF对其他类型细胞生长的影响

研究表明,MMF对肾小球系膜细胞、血管平滑肌细胞的增生也有抑制作用。刘浩等[9]在研究MMF对血管内

皮细胞功能影响中发现,MMF对血管内皮细胞的体外血管发生有较强的抑制作用,而地塞米松的抑制作用则相对较弱。此外,MMF还能显著抑制血管内皮细胞增生和迁移能力,而地塞米松对此无显著作用。提示在对血管内皮细胞功能的作用上,MMF具有比地塞米松更为广泛和显著的抑制效应,这可能就是MMF对LN及其他血管炎有显著疗效的理论基础。

## 2 MMF治疗狼疮性肾炎的实验研究

新西兰黑白杂交小鼠[(NZBxW)F1]在6~7个月龄时,即自发性出现B细胞广泛增殖,大量抗核抗体及其他自身抗体的产生形成大量循环免疫复合物,可产生类似人类的肾小球肾炎。Coran[4]首先报道MMF可减轻(NZBxW)F1的肾脏损害,他们在小鼠3月龄时开始每天给予MMF 60 mg/kg·b.w.,并设立对照组。结果发现,在月龄为8、10、12、15个月时,治疗组和对照组的小鼠尿蛋白发生率分别为20%:60%、35%:80%、65%:93%和70%:100%。治疗组血清尿素氮升高水平也明显低于对照组。MMF能降低血清抗DNA抗体的滴度。在8月龄时,治疗组小鼠血清抗DNA抗体滴度为 $24.5 \sim 1.9$  kU/L,显著低于对照组( $51.3 \pm 9.9$ ) kU/L,生存时间也显著延长。病理检查还显示,MMF能降低肾小球毛细血管内皮增生及间质损害程度。

在观察另一组狼疮小鼠(MRL/LRr)中, van Bruggen[10]在小鼠8月龄时每天给予MMF 90 mg/kg·b.w.,观察至23月龄,对照组与治疗组的小鼠蛋白尿发生率在10、13、17、20、23月龄时分别为0:0、12%:0、35%:0、59%:6%、88%:22%。组织学还发现,MMF能减少肾组织中免疫球蛋白及补体C3的沉积量。Jansson等[11]比较每天给予MMF 100 mg/kg·b.w.与每周给予Aza 1.8 mg对已发生肾炎小鼠的疗效,结果发现,MMF治疗组小鼠存活时间显著延长,蛋白尿和血尿发生率显著降低。这个研究还比较了不同剂量MMF的疗效。小剂量(每天40 mg/kg·b.w.)无明显的疗效;较大剂量(每天200 mg/kg·b.w.)则毒性反应大,小鼠体质量明显下降,蛋白尿、血尿均较高。而以MMF治疗剂量(每天100 mg/kg·b.w.)时,实验效果好且毒性小。以上研究结果表明;MMF能减轻狼疮小鼠的肾脏损伤,减轻蛋白尿,改善肾功能,延长动物生存时间。

## 3 MMF治疗狼疮肾炎的临床研究

### 3.1 临床研究

目前,将MMF用于治疗狼疮性肾炎的临床研究日益增多,初步认为MMF对LN有效,能迅速抑制LN的活动。

Nachman等[12]报道5例CTX拮抗或缓解后复发的IV型LN患者,结果4例肾功能、蛋白质、血尿稳定或明显改善。胡伟新等[13]用MMF治疗对传统免疫抑制剂治疗无效或治疗后复发的17例IV型LN者,MMF剂量为 $0.75 \sim 2.0$  g/d,维持3~9个月。结果发现,经MMF治疗后,5例肾功能不全者(3例需透析)中3例血清肌酐恢复正常,82.4%的患者尿蛋白减少半量以上,其中29.4%的患者尿蛋白转阴。平均尿蛋白由( $3.59 \pm 1.39$ )g/d降至( $1.12 \pm 0.97$ )g/d。41.2%患者的血尿消失,血清自身抗体产生明显减少,8例患者治疗3个月后重复肾活检,肾小球活动性病变更显著减轻,活动性指数由 $6.5 \pm 1.5$ 降至 $1.2 \pm 0.7$ 。免疫荧光检查还发现,肾小球内血管细胞粘附分子(VCAM)表达显著减少。

杜勇等[14]应用MMF治疗8例表现为肾病综合征的IV型LN患者,其中2例白细胞分别只有 $0.19 \times 10^9/\text{ml}$ 和 $0.2 \times 10^9/\text{ml}$ ,且伴有明显的肝损伤、重度水肿、心包积液、心衰,经小剂量强的松龙及MMF 2g/d治疗3个月后症状明显改善,减量半年后症状消失,未发现明显副作用。胡伟新等[15]对照比较传统CTX静脉冲击治疗46例IV型LN 6个月的疗效,以蛋白尿、血尿、血清自身抗体和冷球蛋白水平、重复肾活检活动指数等为指标,发现MMF降低蛋白尿和血尿有效率达64%及91.3%。而CTX疗法分别为47.4%和66.7%。MMF降低血清抗-dsDNA及冷球蛋白水平作用也优于CTX。因此,认为MMF控制LN活动疗效优于CTX。特别有意义的是,MMF减轻肾小球坏死,血栓和血管炎等活动性病变更显著强于CTX,表明MMF更适合治疗伴有这些病变的LN。

胡伟新等[16]观察3例MMF治疗血清抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性IV型LN。用传统的激素联合

MMF 1.0~1.5 g/d, 随访6~9个月, 观察肾脏和肾外脏器病变的变化, 结果3例患者血清ANCA荧光法检测均阴性, 尿蛋白均显著减少(1例尿蛋白转阴), 血尿也都显著下降。2例患者6个月后肾活检, 肾小球新月体、肾间质坏死和间质血管炎病变均消失。Hebert等[17]应用MMF治疗9例SLE患者及2例ANCA阳性血管炎患者(CTX、Aza无效或副作用严重), MMF剂量0.25~2.0 g/d, 治疗(42±23)周后, 8例有效, 仅1例无效, 无1例因副作用而终止治疗。这些研究支持这样一种观点: MMF可能对血管炎性病变具有良好的治疗作用, 且与MMF抑制血管内皮细胞及平滑肌细胞生长有关。

### 3.2 适应症

目前认为下列IV型LN患者适合于应用MMF治疗: (1) 传统疗法治疗无效或反复发作者; (2) 肾活检显示肾小球及间质血管坏死性病变严重者; (3) 血尿严重或血清ANCA阳性; (4) 存在不适合使用细胞毒药物或大剂量激素治疗者, 如糖尿病、股骨头坏死、肝功能损害等。

### 3.3 MMF治疗剂量

目前认为1.0~1.5 g/d作为起始剂量能取得满意疗效, 重症感染发生率控制在10%左右, 患者副作用少且能耐受[18]。MMF治疗时间还待研究, 一般认为大多数患者3个月尿蛋白和血尿下降明显, 6个月疗效更好, 在维持阶段可以将剂量减至0.5~0.75 g/d。

### 3.4 MMF的副作用

MMF最常见的副作用是消化道症状, 包括恶心、呕吐、腹胀、腹泻, 发生率高达11.8%~45.3%[14][18]。绝大多数患者减少剂量后症状可消失, 不影响治疗。血液系统症状, 如白细胞、血小板下降也较多见, 但未见有肝功能异常和骨髓抑制现象的报告。由于患者长期使用免疫抑制剂, 免疫力低下, 所以感染是MMF最严重的并发症, 主要是肺炎(7.7%~11.8%)、带状疱疹等。此外, Elli等[20]认为, 治疗中出现干咳和呼吸困难也应引起重视。极少数患者发生胰腺炎、肺纤维化、淋巴瘤等。

## 4 展望

与传统免疫抑制剂相比, MMF的作用更具有选择性和特异性, 且副作用小, 在传统免疫抑制剂治疗无效的情况下, MMF仍有较好的治疗效果。但关于MMF治疗IV型LN的临床疗效、适应症、合适的剂量还有待进一步系统性研究。

### 参考文献:

- [1] Sollinger HW, Deierhioi MH, Belzer FO, et al. RS61443: a phase I clinical trial and pilot resus study[J]. Transplantation, 1992, 53: 428-33.
- [2] Eugui EM, Almouuist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyteslecrive cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: Role of deoxyguanosine nucleotide depletion[J]. Scand J Immunol, 1991, 33:1615.
- [3] Sollinger HW. Mycophenolate mofetil[J]. Kidney Int, 1995; 48(S52): S14-S17.
- [4] Corna DC, Morigi M, Facchinetti D, et al. MMF limits renal damage and prolongs life in murine lupus auto immune disease[J]. Kidney Int, 1997, 51: 1583-90.
- [5] 胡伟新, 黎磊石. 重症狼疮性肾炎合并感染和肾衰应用霉酚酸酯治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997; 6(5): 491-7.
- [6] Allison AC, Kowalski wJ, Muller CJ, et al. Mycophenolate acid and brequinar, inhibitor of purine and pyrimide synthesie, block the glywsylation of adhesion molecules [J]. Transplant Proceed, 1993, 25(52): 67-72.
- [7] Laurent AF, Domunt S, Poindron P, et al. Mycophenolate acid suppresses protein N-linkes glycosylation in human monocytes binding and their adhesion to endothelial cells and to some substrates[J]. Exp Hematol, 1996, 24: 59-62.
- [8] Heemann U, Azma H, Hamar P, et al. Mycophenolate mofetil inhibits lymphocyte

binding and the upregulation of adhesion molecules in acute rejection kidney allografts [J]. *Transplant Immunol*, 1996, 4(1): 64.

[9] 刘浩, 刘志红, 黄海东, 等. 霉酚酸酯及地塞米松对血管内皮细胞功能影响[J]. *肾脏与透析肾移植杂志*, 2000, 9(1): 48-52.

[10] van Bruggen MCJ, Walgreen B, Rijke TPM, et al. Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9: 1047-50.

[11] Josson CA, svensson L, Carlsten H. Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic erythematosis prone MRL lpr/ipr mice[J]. *Clin Exp Immunol*, 1999, 116: 534-9.

[12] Nachman PH, Dooley MA, Hogan SL, et al. Diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1997; 8: A 0487-93.

[13] 胡伟新, 刘志红, 陈惠萍, 等. 霉酚酸酯治疗顽固IV型狼疮性肾炎[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1998, 7(6): 511-5.

[14] 杜勇. 霉酚酸酯治疗狼疮性肾炎[J]. *国外医学·内科学分册*, 2000, 26(9): 371-3.

[15] 胡伟新, 陈惠萍, 唐政, 等. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗IV型狼疮性肾炎的疗效比较[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2000, 9(1): 3-6.

[16] 胡伟新, 唐政, 章海涛, 等. 霉酚酸酯治疗ANCA阳性重型狼疮性肾炎的初步临床观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1999, 8(5): 432-4.

[17] Hebert LA, Cosio FG, Bay WH, et al. Renal cortical complement C3 gene expression in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1997; 8: A 0415-25.

[18] 胡伟新. 霉酚酸酯治疗免疫性肾小球疾病[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2000, 9(3): 277-81.

Elli A, Aroldi A, Montanino G, et al. Mycophenolate mofetil and cough [J]. *Transplantation*, 1998, 66(3): 409.

#### 参考文献:

[1] Sollinger HW, Deierhioi MH, Belzer FO, et al. RS61443: a phase I clinical trial and pilot resus study[J]. *Transplantation*, 1992, 53: 428-33.

[2] Eugui EM, Almouuist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyteslecrive cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: Role of deoxyguanosine nucleotide depletion[J]. *Scand J Immunol*, 1991, 33:1615.

[3] Sollinger HW. Mycophenolate mofetil[J]. *Kidney Int*, 1995; 48(S52): S14-S17.

[4] Corna DC, Morigi M, Facchinetti D, et al. MMF limits renal damage and prolongs life in murine lupus auto immune disease[J]. *Kidney Int*, 1997, 51: 1583-90.

[5] 胡伟新, 黎磊石. 重症狼疮性肾炎合并感染和肾衰应用霉酚酸酯治疗[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1997; 6(5): 491-7.

[6] Allison AC, Kowalski wJ, Muller CJ, et al. Mycophenolate acid and brequinar, inhibitor of purine and pyrimide synthesie, block the glywsylation of adhesion molecules [J]. *Transplant Proceed*, 1993, 25(52): 67-72.

[7] Laurent AF, Domunt S, Poindron P, et al. Mycophenolate acid suppresses protein N-linkes glycosylation in human monocytes binding and their adhesion to endothelial cells and to some substrates[J]. *Exp Hematol*, 1996, 24: 59-62.

[8] Heemann U, Azma H, Hamar P, et al. Mycophenolate mofetil inhibits lymphocyte

binding and the upregulation of adhesion molecules in acute rejection kidney allografts [J]. *Transplant Immunol*, 1996, 4(1): 64.

[9] 刘浩, 刘志红, 黄海东, 等. 霉酚酸酯及地塞米松对血管内皮细胞功能影响[J]. *肾脏与透析肾移植杂志*, 2000, 9(1): 48-52.

[10] van Bruggen MCJ, Walgreen B, Rijke TPM, et al. Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9: 1047-50.

[11] Josson CA, svensson L, Carlsten H. Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic erythematosis prone MRL lpr/ipr mice[J]. *Clin Exp Immunol*, 1999, 116: 534-9.

[12] Nachman PH, Dooley MA, Hogan SL, et al. Diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1997; 8: A 0487-93.

[13] 胡伟新, 刘志红, 陈惠萍, 等. 霉酚酸酯治疗顽固IV性型狼疮性肾炎[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1998, 7(6): 511-5.

[14] 杜勇. 霉酚酸酯治疗狼疮性肾炎[J]. *国外医学·内科学分册*, 2000, 26(9): 371-3.

[15] 胡伟新, 陈惠萍, 唐政, 等. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗IV型狼疮性肾炎的疗效比较[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2000, 9(1): 3-6.

[16] 胡伟新, 唐政, 章海涛, 等. 霉酚酸酯治疗ANCA阳性重型狼疮性肾炎的初步临床观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1999, 8(5): 432-4.

[17] Hebert LA, Cosio FG, Bay WH, et al. Renal cortical complement C3 gene expression in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1997; 8: A 0415-25.

[18] 胡伟新. 霉酚酸酯治疗免疫性肾小球疾病[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2000, 9(3): 277-81.

Elli A, Aroldi A, Montanino G, et al. Mycophenolate mofetil and cough [J]. *Transplantation*, 1998, 66(3): 409.

---

[回结果列表](#)