

霉酚酸酯治疗狼疮性肾炎的研究进展

郭进春 魏连波 袁飞 袁彬 袁程 袁胜才 第一军医大学南方医院中医内科 广东 广州 510515 袁

摘要 综述霉酚酸酯的药理作用及其治疗狼疮性肾炎的实验和临床研究现状及应用前景 揭示霉酚酸酯是目前治疗 IV 型狼疮性肾炎最有效的药物

关键词 霉酚酸酯 狼疮性肾炎

中图分类号 R692.3;R979.5 文献标识码 文章编号 000-2588(2001)11

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 巯唑嘌呤 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 Mycophenolatemofetil, 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 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 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

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 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 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

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 Laurent 等的研究表明 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^[2]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^[3]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 60mg/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

收稿日期 000-11-20

作者简介 郭进春 1979 年 福建漳州人 1997 级第一军医大学中医本科生 电话 020-85148398

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 24.5~1.9 kU/L,显著低于对照组 51.3~9.9 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/LR 鼠中, van Bruggen^[10] 在小鼠 8 月龄时每天给予 MMF 90mg/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 100mg/kg b.w. 与每周给予 Aza 1.8mg 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 40mg/kg b.w., 无明显的疗效。较大剂量,每天 200mg/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 100mg/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 0.75~2.0g/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,其中 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 3.59~3.99g/d 降至 1.12~0.97g/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,肾小球活动性病变显著减轻,活动性指数由 6.5~5 降至 1.2~0.7。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 伊⁹/ml 和 0.2 伊⁹/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^[13] 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 减轻肾小球袢坏死、血栓和血管炎等活动性病变,疗效显著强于 CTX。表明 MMF 更适合治疗伴有这些病变的 LN。

胡伟新等^[13] 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 1.0~1.5g/d,随访 6~9 个月,观察肾脏和肾外脏器损害的变化。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、袢坏死和间质血管炎病变均消失。Hebert 等^[15] 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 0.25~2.0g/d 治疗,42 例 3 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 适应证

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 1.0~1.5g/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。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 0.5~0.75g/d。

3.4 MMF 的副作用

MMF 最常见的副反应是消化道症状,包括恶心、呕吐、腹胀、腹泻,发生率高达 11.8%~45.3%^[14]。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]认为在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, 等. S61443: a phase I clinical trial and pilot resus study. *Transplantation*, 1992, 53: 428-33.
- 2 Eugui EM, Almouist SJ, Muller CD, 等. lymphocyte lectin cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid. *Scand J Immunol*, 1991, 33: 1615.
- 3 Sollinger HW. Mycophenolate mofetil. *Kidney Int*, 1995; 48 (S52): S14-S17.
- 4 Corna DC, Morigi M, Facchinetti D, 等. MMF limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *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. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1997; 6(5): 491-7.
- 6 Allison AC, Kowalski J, Muller CJ, 等. Mycophenolate acid and brequinar, inhibitor of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant Proceed*, 1993, 25 (52): 67-72.
- 7 Laurent AF, Domunt S, Poindron P, 等. Mycophenolate acid suppresses protein N-linked glycosylation in human monocytes binding and their adhesion to endothelial cells and to some substrates. *Exp Hematol*, 1996, 24: 59-62.
- 8 Heemann U, Azma H, Hamar P, 等. Mycophenolate mofetil inhibits lymphocyte binding and the upregulation of adhesion molecules in acute rejection kidney allografts. *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. *肾脏与透析肾移植杂志*, 2000, 9(1): 48-52.
- 10 van Bruggen MCJ, Walgreen B, Rijke TPM, 等. Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9: 1047-50.
- 11 Jossion 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 MRL1pr/1pr mice. *Clin Exp Immunol*, 1999, 116: 534-9.
- 12 Nachman PH, Dooley MA, Hogan SL, 等. Diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1997; 8: A0487-93.
- 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. *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. *国内医学内科学分册*, 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. *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. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1999, 8 (5): 432-4.
- 17 Hebert LA, Cosio FG, Bay WH, 等. Renal cortical complement C3 gene expression in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1997; 8: A0415-25.
- 18 胡伟新. 霉酚酸酯治疗免疫性肾小球疾病. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2000, 9(3): 277-81.
- 19 Elli A, Aroldi A, Montanino G, 等. Mycophenolate mofetil and cough. *Transplantation*, 1998, 66(3): 409.

我校举行中日学术研讨会

10月31日下午,我校在三九厅举行“第一军医大学——金泽大学首届学术研讨会”,日本金泽大学松井修教授、渡边刚教授以及我校各单位专家教授九十多人参加了会议,南方医院苏元林副院长主持了研讨会。

研讨会首先由松井修教授和渡边刚教授分别做了题为“肿瘤的生物放射学特性及基于此基础上的选择性介入治疗”和“非侵入性心脏手术、活体内窥镜下冠状动脉搭桥手术”的学术报告,之后参加研讨的我校专家教授与两位日本学者进行了热烈的学术讨论。

日本金泽大学是在国际上具有一定影响的名牌医科院校,此次学术研讨活动是我校五十周年校庆系列活动之一,它标志着我校与日本金泽大学之间的校际学术交流与合作的正式启动。