

霉酚酸酯在心脏移植中的应用

张振 邹小明 王武军

自 1967 年 Burnard 首次成功地进行人类同种异体心脏移植以来, 心脏移植已逐步从试验性研究成为治疗终末期心脏病的有效方法。尽管其手术方法、围手术期处理的改进以及强有力的免疫抑制剂的应用, 已使心脏移植患者的近期存活率大大上升。患者术后 1.5 和 10 年的生存率分别为 79%、63% 和 48%。但免疫抑制治疗不足所引起的急性和慢性排斥反应、移植物血管病, 免疫抑制治疗过量引起的机会性感染、恶性肿瘤发病率上升以及药物副作用已成为影响心脏移植远期效果的主要问题。更有效并能同时抑制细胞和体液特异免疫反应, 诱导受体的免疫不应答, 并具有对受体的骨髓抑制轻、不增加机会性感染和恶性肿瘤发生率的免疫抑制剂的获得, 将成为解决这一问题的途径之一。

霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 是霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 吗啉乙酯。MPA 的早期研究主要集中在其抗细菌和抗真菌方面, 随后发现其抗病毒、抗肿瘤和免疫抑制等作用。早期临床应用主要局限在治疗难治性牛皮癣和恶性肿瘤方面, 后来因其潜在的致癌性等副作用而停止研究。随着医学的发展, Allison 等^[1]发现患有腺苷脱氢酶 (参与嘌呤经典合成途径) 缺陷病的患儿, T、B 淋巴细胞功能严重缺陷; 而患 Lesch-Nyhan 病 (参与嘌呤补救合成途径的次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺陷) 的患儿, T、B 淋巴细胞功能正常^[2]。据此推测并证明了淋巴细胞的增殖主要依靠嘌呤经典合成途径, 由此发现 MPA 特异性的抑制 T、B 淋巴细胞的作用, 并迅速进入实验性抗移植排斥反应研究。MMF 是 1990 年发现的生物利用度更高的 MPA 前体化合物。在 1998 年 2 月 12 日

通过美国食品与药物管理局 (FDA) 批准上市, 用于肾脏移植后抗排斥反应, 取得了良好的临床效果。以后相继在心脏、肝脏等实质性器官移植方面证明有效, 并具有特异性强、副作用小等优点。现就霉酚酸酯在心脏移植领域中的应用情况结合有关文献综述如下。

一、MMF 作用机理

机体内的免疫反应过程包括抗原的摄取、递呈、共刺激信号参与, 细胞内核酸合成、细胞增殖、活化, 抗体和细胞因子的释放等阶段。核酸的合成需要嘌呤核苷酸的参与。正常哺乳动物细胞可通过摄取小分子氨基酸前体来合成 (经典合成途径), 也可利用现有的“循环”嘌呤碱来合成 (补救合成途径) 嘌呤核苷酸。在经典合成途径中, 首先由氨基酸和小分子前体物质合成次黄嘌呤核苷酸 (IMP), 在次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (IMPDH) 作用下氧化生成黄嘌呤核苷酸 (XMP), 然后在鸟苷酸合成酶作用下生成鸟嘌呤核苷酸 (GMP), 随后转化为三磷酸鸟苷 (GTP) 供 DNA、RNA、蛋白质和糖蛋白的合成。IMP 也可通过另外途径合成腺嘌呤核苷酸 (AMP) 及三磷酸腺苷 (ATP)。IMPDH 是 GMP 合成经典途径的限速酶之一, MMF 通过特异性抑制淋巴细胞 IMPDH 活性而抑制 GMP 的合成, 耗竭细胞内 GTP 储备, 使 GTP/ATP 比例失调, 影响淋巴细胞核酸的合成及细胞增殖, 从而达到免疫抑制的效果。

IMPDH 在细胞内存在 2 种异构体 (I 型: 结构型; II 型: 诱导型), 在活化的淋巴细胞中主要为 II 型异构体, 其对 MPA 的抑制作用是 I 型的 5 倍。MMF 可选择、可逆、非竞争性抑制 IMPDH 活性和鸟苷酸合成, 使细胞内 GMP 及 GTP 水平显著下降, 但对 AMP 和 ATP 则无影响^[3], 使细胞内 GMP 耗竭, GMP/AMP 比

细胞的分裂固定在细胞周期的 S 期^[4]。MMF 对 T、B 淋巴细胞增殖、抗原特异性抗体的产生、粘附分子糖基化均有不同程度的抑制作用。

二、MMF 的药代动力学

MMF 口服后通过胃肠道吸收快速、完全, 在肝脏酯水解酶的催化下迅速转化成活性代谢产物 MPA, 平均生物利用度是 MPA 的 2 倍, 达 93.3%。MMF 单剂空腹口服后 1 h 内血浆浓度达到第 1 次峰值, 6~8 h 后因肝肠循环达到第 2 次峰值。血浆中 MPA 大多以结合的形式存在, 血浆蛋白结合率达 97.5%。药代动力学研究显示^[3], MMF 服药后个体差异很大, 且术后立即服用 MMF 的患者血 MPA 浓度峰值和曲线下面积均较术后 20 d 后为低, 但因其副作用小, 在临床应用上未将血药浓度监测作为常规检查。

肝脏是 MPA 的主要代谢器官, 在葡萄糖醛酸转移酶的催化下, 90% 在 24 h 内转化为唯一的无活性代谢产物——酚化葡萄糖酐酸 (MPAG)。MPAG 大部分经胆汁排泄后参与肝肠循环, 在小肠内 β -葡萄糖苷酸酶作用下水解转化为 MPA, 经门静脉重新入血产生第 2 次血药浓度峰值。MPAG 几乎均经肾脏排泄, 极少数肠道排泄。约 0.6% MPA 以原形从肾脏排泄, 肾功能损害对 MPA 影响小, 严重肾功能损害时 MPA 曲线下面积较正常时仅上升 25%~75%, 而血 MPAG 曲线下面积则上升达 3~6 倍, 严重肾功能不全者应调节 MMF 用量。

三、MMF 的生物学效应

1. 体外生物学效应: MPA 因特异性抑制淋巴细胞嘌呤经典合成途径中 IMPDH 活性而具有强大的抑制淋巴细胞增殖作用。MPA 在体外能抑制有丝分裂原诱导的小鼠脾细胞增殖^[4]; 抑制人 T 淋巴细胞对钙依赖和钙非依赖性有丝分裂

制美洲商陆抗原及金黄色葡萄球菌 CowanI 有丝分裂原诱导 B 细胞多克隆抗体的产生^[6];抑制记忆 B 细胞参与的抗破伤风类毒素 IgG 抗体的产生^[7],同时在大剂量时还可抑制纤维母细胞和内皮细胞的增殖反应^[8]。MPA 是作用在淋巴母细胞增殖反应的晚期过程。因 MPA 不影响 IL-2 及 IL-2 受体的表达^[9],也不影响 IL-2 mRNA 的转录^[8];对血单核细胞产生 IL-1 无抑制作用^[9];在混合淋巴细胞反应接受刺激后 3 d 加入 MPA 和 MMF 仍有抑制效应^[5]。(2)体内生物学效应: Eugui 等^[9]证明:小鼠口服 MPA 后能抑制细胞毒淋巴细胞(CTL)的形成,但对 CTL 的效应阶段无抑制作用;能抑制抗绵羊红细胞抗体的形成。MPA 在多种动物移植模型中是一种有效的免疫抑制剂,单剂量应用即可延长小鼠、大鼠^[10]、猴子^[11]的心脏移植存活期。同环孢霉素 A(CsA)合用时能显著延长预致敏小鼠心脏移植物的存活期^[10],同 FK-506 合用能显著延长仓鼠与大鼠间心脏移植物的存活期^[12]。

四、MMF 的临床应用

1. 霉酚酸酯对预防排斥反应的作用:心脏移植术后患者 1 年和 5 年生存率分别为 79% 和 63%,排斥反应、感染和移植血管病是主要的死亡原因。Ensley 等^[13]在 1993 年报道 MMF 应用于心脏移植的临床研究,30 例入选者中 6 例用量为 500 mg/d,9 例用量为 1 000 mg/d,9 例用量为 2 000 mg/d,6 例用量为 3 000 mg/d。500 mg/d 的 6 例中有 2 例发生中度排斥反应,其余 24 例中仅 2 例发生排斥反应。

一项包括 28 个中心,578 例的临床试验中,在应用环孢霉素 A 和皮质类固醇激素的基础上将患者分为 2 组。一组接受硫唑嘌呤(AZA)治疗($n=289$, $1.5\sim 3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),另一组接受 MMF 治疗($n=289$, $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)。在 1 年的观察期中,术后患者 1 年病死率前者为 6.2%(18 例),而后者为 11.4%(33 例)($P=0.031$);发生 3A 以上排斥反应,前者为 45.0%,而后者为 52.9% ($P=$

治疗过程中发生的机会性感染主要是单纯疱疹病毒感染,在 MMF 组中为 53.3% 而 AZA 组中为 43.6% ($P=0.025$)^[14]。

2. MMF 对排斥反应的逆转作用:MMF 不仅能预防移植术后发生急性排斥反应,对已发生的排斥反应也有逆转的作用。Kobashigawa 等^[15]报道了对 15 例活检证实为排斥反应的患者进行 MMF 治疗(其中 9 例为中度,6 例为轻度),治疗剂量为 $2\sim 3\text{ g/d}$ 。9 例中度排斥反应患者在用药 16 d 后活检均有改善,其中 6 例在治疗 39 d 后完全缓解。6 例轻度排斥反应患者 19 d 后活检均有所缓解,其中 5 例在 47 d 后完全缓解。由于 MMF 与 FK506、CsA 的作用机制不同,联合应用在疗效上有协同作用^[16-18]。

3. MMF 在复发和难治性排斥反应患者中的应用: Kirklin 等^[19]对 17 例复发性排斥反应患者(生存期 $0.6\sim 104.0$ 个月,平均 5.4 个月)应用 MMF 治疗,开始用药量为 $3\,000\text{ mg/d}$,7 例服药剂量增加至 $3\,500\text{ mg/d}$ 。其中 1 例患者用药前即因排斥反应引起休克而需再次移植,术后 68 d 死于巨细胞病毒血症;1 例 72 d 后死于用药前即发生的多系统功能衰竭;1 例早期不能耐受而停止服药,其余 14 例存活良好,排斥反应从用药前的 $0.67/\text{人月}$ 下降至 $0.27/\text{人月}$ ($P<0.01$)。除 1 例患者发生胃肠道副作用外无其他并发症发生,感染、肾功能损害同用药前无明显差别。

4. MMF 在异种移植中的应用: Yatscoff 等^[20]证明,在将小猪的心脏移植给兔之前,术前 5 d 开始给兔应用 MMF ($160\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),同时术前 1 d 合并应用环磷酰胺 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,结果表明:治疗组($n=11$)存活期为 (7.98 ± 13.85) h,而对照组($n=11$)在 1 h 内迅速发生排斥反应。试验中同时观察到单用雷帕霉素、MMF、环磷酰胺、3 种药联合、雷帕霉素和 MMF 联合应用组的存活期分别为 (11.5 ± 9.5) h、(9.8 ± 6.1) h、(17.9 ± 16) h、(16.6 ± 9.1) h、(24.3 ± 11.9) h,其中以雷帕霉素和 MMF 联合应

究已证明了 MMF 在心脏移植中的有效性及安全性。考虑到 MMF 每年的费用约需人民币 5~6 万元,较 AZA 高出许多,且排斥反应多发生在移植术后最初数月内。因此,术后早期应用 MMF 抗排斥治疗,待病情稳定后改为 AZA 或许既能达到有效治疗,又能减少费用的目的。Taylor 等^[21]对 43 例长期接受 MMF 治疗(平均治疗时间为 41 个月)的心脏移植患者进行回顾分析,其中 23 例继续 MMF 治疗,而 20 例转为 AZA 治疗。AZA 组中发生急性排斥反应(AR)10 例(50%),而 MMF 组中为 1 例(4.35%, $P<0.05$),MMF 组用药前后活检平均评分为 1.5 ± 0.6 和 1.2 ± 0.4 而 AZA 组换药前后的活检评分为 1.3 ± 0.5 和 1.7 ± 0.9 ($P<0.01$)。临床经济学分析显示:换药后发生排斥反应所需的额外免疫抑制剂、心内膜活检和其他辅助检查和治疗所用的费用已超过换药所节省的费用。

五、霉酚酸酯的副作用

霉酚酸酯作为免疫抑制剂由于其高效、副作用小、使用方便、不需进行血浆浓度监测而在心脏移植领域获得重用。同 AZA 比较,MMF 的最大特点是肝、肾毒性及骨髓抑制作用小。应用 MMF 的可能副作用包括胃肠道反应、感染、骨髓抑制、肝脏和肾脏功能损害及恶性肿瘤的发生。Sollinger 等^[22]在应用 MMF 治疗难治性肾脏排斥反应的多中心研究中,75 例患者中 37 例发生感染,30 例发生胃肠道副作用(主要是恶心和腹泻,多为自限性或经减少药物用量后缓解)。Taylor 等^[23]对 33 例接受 MMF 治疗的患者进行(23.7 ± 2.2)个月的长期随访观察,发现 782 人月的疗程中胃肠道反应 21 例(5 例恶心、4 例呕吐、4 例腹泻、4 例消化不良、2 例胃溃疡、2 例食管炎),感染 11 例(病毒感染 7 例,其中 4 例分别为巨细胞病毒、带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒、乙型肝炎病毒感染,细菌感染 3 例,分别为大肠杆菌性尿路感染、盆腔假单胞菌性脓肿和胆囊炎,真菌感染 1 例为念珠菌性食管炎)。MMF 对骨髓的抑制作用较 AZA 轻,外周血白细胞计数在

升直到 24 个月后观察终止。有报道在应用 AZA 发生骨髓抑制后改用 MMF 仍可使红细胞压积、白细胞及中性粒细胞计数上升至正常范围^[24]。有报道应用 MMF 3 g/d 时,因发生严重贫血而需反复输血^[25]。MMF 的肾脏毒性较 CsA 小,对因使用 CsA 导致肾功能损害的患者改用 MMF 后其肾功能可有不同程度的恢复,血肌酐和尿素氮水平下降^[26]。目前研究尚未有关于 MMF 导致肝功能损害的报道。MMF 由于无致染色体断裂作用及强大的抑制淋巴细胞增殖作用,发生淋巴增殖性疾病及实质性肿瘤的机会较 AZA 为低。

虽然目前尚无大样本的随机、前瞻、安慰剂对照的多中心 MMF 临床试验结果,大量的小样本研究表明^[24]:MMF 用量 ≥ 1 g/d 即可明显减少排斥反应的发生率,但用量 ≥ 4 g/d 时,胃肠道副作用显著增加。与 CsA 和强的松联合应用能显著减少排斥反应发生的次数,同时可减少单用药物引起的副作用。建议在心脏移植患者中 MMF 用量为 2 g/d,使用过程中如发生胃肠道反应可对症处理,注意对感染的预防,监测肝、肾功能和血常规。

参 考 文 献

- Allison AC, Hovi T, Watts RW, et al. Immunological observations on patients with Lesch-Nyhan syndrome, and on the role of de novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *Lancet*, 1975; 2: 1179-1183.
- Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, et al. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet*, 1972; 2: 1067-1069.
- Lowe JK, Brox L, Henderson JF. Consequences of inhibition of guanine nucleotide synthesis by mycophenolic acid and viroazole. *Cancer Res*, 1977; 37: 736-743.
- Sollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO, et al. RS-61443: a phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation*, 1992; 53: 428-432.
- Zeevi A, Woan M, Yao GZ, et al. Comparative in vitro studies on the immunosuppressive activities of mycophenolic acid, brendin, FK 506, cyclosporine, and rapamycin. *Transplant Proc*, 1991; 23: 2928-2930.
- Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol*, 1991; 33: 161-173.
- Graier A, Nichols J, Hullett D, et al. Inhibition of human B cell responses in vitro by RS-61443, cyclosporine A and DAB486 IL-2. *Transplant Proc*, 1991; 23: 314-315.
- Lemster B, Woo J, Strednak J, et al. Cytokine gene expression in murine lymphocytes activated in the presence of FK 506, brendin, mycophenolic acid or brequinar sodium. *Transplant Proc*, 1992; 24: 2845-2846.
- Eugui EM, Mirkovich A, Allison AC. Lymphocyte-selective antiproliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol*, 1991; 33: 175-183.
- Momris RE, Hoyt EG, Murphy MP, et al. Mycophenolic acid morpholinoethyl ester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B- cell purine synthesis. *Transplant Proc*, 1990; 22: 1659-1662.
- Momris RE, Wang J, Blum JR, et al. Immunosuppressive effects of the morpholinoethyl ester of mycophenolic acid (RS-61443) in rat and nonhuman primate recipients of heart allografts. *Transplant Proc*, 1991; 23 Suppl 2: 19-25.
- Murase N, Starzl TE, Demetris AJ, et al. Hamster-to-rat heart and liver xenotransplantation with FK 506 plus antiproliferative drugs. *Transplantation*, 1993; 55: 701-708.
- Ensley RD, Bristow MR, Olsen SL, et al. The use of mycophenolate mofetil (RS-61443) in human heart transplant recipients. *Transplantation*, 1993; 56: 75-82.
- Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. mycophenolate mofetil investigators. *Transplantation*, 1998; 66: 507-515.
- Kobashigawa JA, Renlund DG, Olsen SL, et al. Initial results of RS-61443 for refractory cardiac rejection. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19: 203A.
- Taylor DO. The use of tacrolimus and mycophenolate mofetil after cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol*, 1997; 12: 161-165.
- Ostraat O, Qi Z, Olsson M, et al. Mycophenolate mofetil, azathioprine and cyclophosphamide enhanced efficacy combined with cyclosporine in rat cardiac transplantation. *Scand J Immunol*, 1997; 45: 343-348.
- Antoniu E, DeRoover A, Nishimura Y. Effect of RS-61443 in combination with leflunomide or FK506 on rat heart allograft survival. *Transpl Int*, 1996; 9 Suppl 1: 331-333.
- Kirklin K, Bourge RC, Naftel DG, et al. Treatment of recurrent heart rejection with mycophenolate mofetil (RS-61443): initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant*, 1994; 13: 444-450.
- Yatscoff RW, Wang S, Keenan R, et al. Efficacy of rapamycin, RS-61443 and cyclophosphamide in the prolongation of survival of discordant pig to rabbit cardiac xenografts. *Can J Cardiol*, 1994; 10: 711-716.
- Taylor DO, Shama RC, Kfoury AG, et al. Increased incidence of allograft rejection in stable heart transplant recipients after late conversion from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Clin Transplant*, 1999; 13: 296-299.
- Sollinger HW, Belzer FO, Deierhoi MH, et al. RS-61443 (mycophenolate mofetil): a multicenter study for refractory kidney transplant rejection. *Ann Surg*, 1992; 216: 513-519.
- Taylor DO, Ensley RD, Olsen SL, et al. Mycophenolate mofetil (RS-61443): preclinical, clinical, and three-year experience in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1994; 13: 571-582.
- Renlund DG, Gopinathan SK, Kfoury AG, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) in heart transplantation: rejection prevention and treatment. *Clin Transplant*, 1996; 10: 136-139.
- Dubrey SW, Holt DW, Banner N. Measurement of mycophenolate mofetil plasma levels after heart transplantation and a potential side effect of high levels. *Ther Drug Monit*, 1999; 21: 325-326.
- Sanchez V, Delgado JF, Blasco T, et al. Benefits of mycophenolate mofetil in cardiac transplant recipients with cyclosporine-induced nephropathy. *Transplant Proc*, 1999; 31: 2515-2516.

(收稿日期: 2000-09-30)

(本文编辑: 高宏)