

慢性移植性肾病的治疗进展

★ 王军涛¹ 指导:刘建华² (1. 福建中医学院中医内科学专业 2005 级硕士研究生 福州 350008;2. 南京军区福州总医院中医科 福州 350008)

关键词:慢性移植性肾病;药物治疗;综述

中图分类号:R 617 文献标识码:A

自从 Hume, D. M 于 1952 年施行世界首例肾移植以来,截至 1998 年底,全球肾移植累计已达 45 万例次。随着移植技术的不断改进和移植经验的积累、新型免疫抑制剂的不断开发和使用,目前肾移植 1 年的人/肾存活率均已达到或超过 90%,但移植肾的半数保留率仍为 7~10 年。1992 年第四次 A1exis carrel 移植器官慢性排斥反应和动脉硬化讨论会将肾移植慢性排斥反应(CR)定义为慢性移植肾病(CAN),它是导致移植肾晚期功能丧失的最主要原因。迄今为止,尚无药物及其他疗法能明确治疗慢性移植肾病。最近国内外某些肾移植中心对一些新型免疫抑制药物及新疗法进行了尝试,其中雷帕霉素衍生物被许多专家认为是最有希望的免疫抑制药物。ACEI 及 ARB 类药物已被证实对慢性移植肾病的防治具有辅助作用。中成药的丹参制剂、百令胶囊也被证明有一定的治疗效果。本文就慢性移植性肾病的药物治疗进展展开综述。

1 雷帕霉素(Rapa)

Rapa 是一种新型免疫抑制药物,无肾毒性,它可阻断雷帕霉素靶蛋白(mTOR)及蛋白质的合成和转导,抑制调控细胞周期的关键性细胞因子,具有抗增殖作用的特点,是一种较有前景的防治 CAN 有效免疫抑制药物。不用 CI 或撤停 CsA 或停用激素,采用以 Rapa 为基础的免疫抑制方案可改善移植肾功能,减轻 CI 导致的慢性肾毒性,对 CAN 的防治具有重要意义^[1]。

2 ARB 类制剂

ARB 类制剂控制肾移植受者的高血压是安全有效的,它可有效降低 CAN 患者的平均动脉压和 UPE,延缓移植肾功能不全的进展,显著降低移植肾失功能发生率,洛沙坦对同种异体肾移植患者移植肾具有保护作用,其作用机制可能与降低移植肾内 TGF- β 1 的分泌有关^[2]。但是其合适的治疗剂量与疗程尚待大规模的前瞻性随机临床试验来明确。

3 ACEI 类制剂

有研究^[3]表明 ACEI 类制剂能够减少尿 TGF- β 1 浓度,ACEI 能够延缓慢性移植性肾病的发展。1 年后使用 ACEI 类制剂治疗组与不使用 ACEI 类制剂的对照组比较,肾功能好转或者稳定的比例明显增加、肾功能损失量(即 Ccr 减损量)明显减少、SCr、尿蛋白定量升高幅度明显降低,可见

ACEI 对 CAN 患者的移植肾具有保护作用。

4 FK506 和 CsA

FK506 的免疫抑制作用很强,比 CsA 更能有效地控制肾移植受者反复发作难治性排斥反应,并有逆转慢性排斥的作用^[4]。Firemann 等报道 FK506 能有效的控制高血脂和高血压等导致心血管并发症的危险因素^[5],FK506 在增强免疫抑制的基础上,还可延缓移植肾功能减退的作用,减少了器官的纤维化^[6]。降低粘附分子的活性,抑制动脉平滑肌细胞及肾小球系膜细胞的增生,诱导免疫细胞。CsA 的肾毒性导致移植肾肾功能损害,肾移植患者使用 CsA 治疗发生移植肾纤维化的最短时间为 6~12 个月,然而小剂量 CsA 可减轻和延缓移植肾有效肾单位的减少、肾间质纤维化、肾小管萎缩和肾血管透明样变性的变化^[7]。

5 酶酚酸酯(MMF)

MMF 是一种强有力的新型免疫抑制剂,能抑制 T、B 淋巴细胞的增生,减少外周血中激活的 T、B 淋巴细胞^[8],MMF 还能降低粘附分子的活性,抑制血管平滑肌细胞的增生,防止血管型排斥和减少慢性排斥的发生^[9]。MMF 对血肌酐 400 μ mol/L 以下的 CAN 有较好的疗效,使用 MMF 的大部分患者肾功能部分恢复或维持稳定^[10]。

6 雌激素及其衍生物

有研究结果显示^[11],雌激素在移植肾慢性排斥反应过程中发挥了有益的作用,雌二醇治疗能改善移植肾功能,减少 ICAM-1 及 TGF- β 1 的表达,并减少单个核细胞的浸润,雌二醇治疗减少了移植肾组织中 ICAM-1 的表达,从而能减少单个核细胞浸润,减轻移植肾慢性排斥反应。并且观察到,不管供者的性别如何,雌激素减少细胞浸润的程度与 ICAM-1 的表达是一致的。雌激素是血管平滑肌细胞增殖、移行以及单个核细胞积聚在血管壁的较强的抑制剂,这有助于解释雌激素减轻移植肾组织慢性排斥反应的重要病理环节,即血管内膜增殖的机制。

7 来氟米特(leflunomide)

在异种(豚鼠一大白鼠)肾移植实验研究中^[12],观察到 LEF 可推迟但不能清除异种超急排斥反应。在其他研究中,来氟米特在发挥抗排斥作用的同时,尚会发挥独特的抗病毒作用。近年来的研究表明,来氟米特可防治体外细胞如人脐

静脉内皮细胞、人纤维母细胞以及大鼠体内对巨细胞病毒的感受^[13];另外对单纯疱疹病毒^[14]、BK 病毒等也有治疗作用。因此可能同时解决抗器官排异和防治病毒感染两个难题。Williams 等对 53 例移植后病人(包括 45 例肾移植和 8 例肝移植)进行了试验研究,所有病人均为使用环孢素、他克莫司(FK506)、硫唑嘌呤或霉酚酸酯后出现明显危及生命或移植器官副反应的病人。LEF 的使用能够使环孢素、他克莫司、泼尼松的用量减少甚至停用,肾功能恶化的病人肾功能稳定或好转^[15]。

8 针对各种非异种抗原依赖因素的治疗

如控制血压、纠正脂代谢紊乱、控制血糖、减少蛋白尿、抗凝、抗病毒治疗,都能有效改善慢性移植肾病预后,尤其是对巨细胞病毒的治疗可使巨细胞病毒病由原来显著的临床表现变得隐袭。最近对于巨细胞病毒的观念又有改变,认为巨细胞病毒是快速复制病毒,在持续给予更昔洛韦后会逐渐耐药,需要寻找更有效安全药物^[16]。

9 百令胶囊

贺氏等对 CAN 患者用百令胶囊 9 g/天(治疗组,36 例)治疗 12 周,与同期内未服用百令胶囊的 CAN 患者(对照组,15 例)进行对照观察,研究表明大剂量的百令胶囊能够改善 CAN 患者的肾功能,降低总尿蛋白及其组分,包括肾小球性蛋白:尿 Ig 和尿 Alb;肾小管性蛋白:尿 RBP 和尿 β_2 -MG,说明百令胶囊对 CAN 的肾小球和肾小管的损伤都有改善作用,大剂量的百令胶囊,能减少尿蛋白的排泄,有利于 CAN 的恢复,其机制可能与百令胶囊改善移植肾肾小球和小管间质的损害、抗氧化等有关,详细机制尚有待进一步深入研究^[17]。

10 丹参制剂

丹参能抑制血小板凝聚,降低纤维蛋白改变血粘度^[18],这样丹参制剂可以对抗慢性排异或环孢素对肾小管损伤时血管内微血栓形成,从而改善移植肾功能。贺氏等观察到丹参注射液能够改善 CAN 患者的肾功能,降低总尿蛋白及其组分,包括肾小球性蛋白、尿免疫球蛋白、尿白蛋白、肾小管性蛋白,尿视黄醇结合蛋白和尿微球蛋白,说明丹参注射液对 CAN 的肾小球和肾小管的损伤都有改善作用。因此,除了调整免疫抑制药物及其剂量外,及时应用丹参注射液,能促进 CAN 的恢复,减少尿蛋白的排泄,其机制可能与丹参改善移植肾肾小球和小管间质的微循环、抗氧化等有关,确切机制尚有待进一步深入研究^[19]。

11 火把花根片

刘氏等在慢性移植肾病患者中应用火把花根片,结果发现蛋白尿程度显著减轻,其机制可能在于火把花根可有效改善肾小球微循环,降低基底膜毛细血管通透性,减少炎性渗出和血浆蛋白漏出,从而减轻移植肾慢性损伤。但是治疗前后患者移植肾功能指标变化并不明显,分析可能系 CAN 为多因素作用所引起,控制单一因素不大可能达到理想治疗效果。火把花根片对 CAN 的长期影响效果需进一步临床观察^[20]。

CAN 是晚期移植肾失功的最主要原因,迄今为止对 CAN 尚无很好的治疗方法,预防其发生更为重要。中医学博大精深,进一步开展病因、病机的研究,确立相应施治原则以及研究单味中药对防治 CAN 应有广阔前景。

参考文献

- [1]贾瑞鹏,季曙明.雷帕霉素防治慢性移植肾肾病的新进展[J].医学研究生学报,2005,18(10):934-938.
- [2]王平贤,龚桂芝.应用血管紧张素 II 受体拮抗剂保护移植肾功能[J].四川医学,2005,26(1):25-28.
- [3]王平贤,贾维胜.血管紧张素转换酶抑制剂治疗慢性移植肾肾病的疗效观察[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2005,14(1):18-22.
- [4]Morris-stiff GJ, Baboolal K, Dunstan F, et al. Conversion from cyclosporine (Neoral) to tacrolimus (Prograf) in renal allograft nephropathy: results of an observational study[J]. Transplant, 1999, 12(4):288.
- [5]Firemann S, Feuring E, Padberg W, et al. Improvement of nephrotoxicity, hypertension, and lipid metabolism after conversion of kidney transplant recipient from cyclosporin to tacrolimus[J]. Transplant Proc, 1998, 30:1241.
- [6]周洪澜,刘铁石.普乐可复治疗慢性移植肾功能减退[J].吉林大学学报(医学版),2002,28(4):414-415.
- [7]璩炜,钱立新,吴宏飞,等.应用霉酚酸酯联合小剂量环孢素 A 治疗肾移植术后慢性排斥反应[J].中华器官移植杂志,2001,22(1):20.
- [8]Allison A C, Eugun E M. Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug[J]. Clin Transplant, 1993, (7):96.
- [9]章咏裳.浅谈改善肾移植疗效的几个问题[J].中华器官移植杂志,2000,21(1):5.
- [10]王亮,陈昭颖.霉酚酸酯治疗慢性移植肾肾病的初步观察[J].西南国防医药,2004,14(3):273-274.
- [11]朱新运,邹和群.雌激素预防大鼠同种肾移植慢性排斥反应的实验研究[J].中华器官移植杂志,2001,22(3):164-166.
- [12]王熹,闵志康,朱有华,等. Leflunomide 对异种肾移植(豚鼠/大白鼠)超急排斥反应的抑制效果[J].肾脏病与透析肾移植杂志,1999,8(3):226.
- [13]Waldman WJ, Knight DA, Lurajin NS, et al. Transplantation, 1999, 68(6):814-25.
- [14]Knight DA, Hejmanowski AQ, Dierksheide JE, et al. Transplantation, 2001, 71(1):170-4.
- [15]韩星海,刘或.来氟米特的作用机制及临床应用进展[J].药学服务与研究,2004,4(3):243-246.
- [16]邹和群.慢性移植肾肾病新进展[J].临床肾脏病杂志,2004,4(2):80-82.
- [17]贺学林,陈江华.百令胶囊治疗慢性移植肾肾病的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2006,26(2):102-105.
- [18]何桂英,刘新宏,王亚丽.复方丹毒滴丸对冠心病患者血液流变学的影响[J].中国中草药杂志,1999,30(3):211.
- [19]贺学林,何强.丹参注射液治疗慢性移植肾肾病 31 例临床观察[J].中国中药杂志,2006,31(9):783-784.
- [20]刘斌,明长生.火把花根片治疗慢性移植肾肾病的临床研究[J].实用医学杂志,2005,21(17):1962-1963.

(收稿日期:2007-05-08)