

麦考酚钠肠溶片治疗肾移植后远期吗替麦考酚酯相关慢性腹泻患者的临床疗效

孟凡航, 郭雪坤, 陈志勇, 赖永通, 黄先恩, 林民专

孟凡航, 郭雪坤, 陈志勇, 赖永通, 黄先恩, 林民专, 广州医科大学附属第三医院器官移植科 广东省广州市 510150
孟凡航, 主治医师, 主要从事移植的临床与基础研究.

作者贡献分布: 此文主要由孟凡航完成; 此课题由林民专设计; 研究过程由孟凡航、郭雪坤及赖永通操作完成; 数据分析由陈志勇与黄先恩完成; 本文写作由孟凡航完成.

通讯作者: 孟凡航, 主治医师, 510150, 广东省广州市荔湾区多宝路63号, 广州医科大学附属第三医院器官移植科.

menfanhang@163.com

电话: 020-81292162

收稿日期: 2014-07-12 修回日期: 2014-08-25

接受日期: 2014-09-03 在线出版日期: 2014-10-28

Conversion to enteric-coated mycophenolate sodium for management of long-term mycophenolate mofetil-related chronic diarrhea in patients after kidney transplantation

Fan-Hang Meng, Xue-Kun Guo, Zhi-Yong Chen, Yong-Tong Lai, Xian-En Huang, Min-Zhuan Lin

Fan-Hang Meng, Xue-Kun Guo, Zhi-Yong Chen, Yong-Tong Lai, Xian-En Huang, Min-Zhuan Lin, Department of Organ Transplantation, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China

Correspondence to: Fan-Hang Meng, Attending Physician, Department of Organ Transplantation, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, 63 Duobao Road, Liwan District, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China. menfanhang@163.com

Received: 2014-07-12 Revised: 2014-08-25

Accepted: 2014-09-03 Published online: 2014-10-28

Abstract

AIM: To assess the effect of conversion to enteric-coated mycophenolate sodium for management of long-term mycophenolate mofetil-related chronic diarrhea in renal transplant recipients.

METHODS: Twenty-three renal transplant recipients with long-term mycophenolate mofetil-related chronic diarrhea treated at the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from May 2010 to January 2014 were included in the study. After mycophenolate mofetil was converted to enteric-coated mycophenolate so-

dium, these patients were followed for 12 wk. Improvement of diarrhea, blood carbon dioxide combining power, sodium, potassium, creatinine, and 24-h urine protein were monitored before and after drug conversion.

RESULTS: The rate of diarrhea improvement was 92.50% (111/120) 2 wk after drug conversion. After drug conversion, blood carbon dioxide combining power, sodium, and potassium were significantly higher than before conversion ($P < 0.05$). During the follow-up period, no acute rejection was observed, and serum creatinine and 24-h urine protein were significantly better than before conversion ($P > 0.05$). Gastrointestinal symptom rating scale (GSRs) score after conversion was significantly lower than before conversion (0.5 ± 0.1 vs 2.3 ± 0.3 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium can improve chronic diarrhea, electrolyte imbalance and kidney dysfunction in renal transplant recipients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kidney transplantation; Mycophenolate mofetil-related chronic diarrhea; Drug conversion

Meng FH, Guo XK, Chen ZY, Lai YT, Huang XE, Lin MZ. Conversion to enteric-coated mycophenolate sodium for management of long-term mycophenolate mofetil-related chronic diarrhea in patients after kidney transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(30): 4691-4694
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4691.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i30.4691>

摘要

目的: 观察肾移植术后远期吗替麦考酚酯相关慢性腹泻的药物转换效果.

方法: 选取广州医科大学附属第三医院器官移植科于2010-05/2014-01收治的23例肾移植术后远期吗替麦考酚酯相关慢性腹泻患者作

■背景资料

吗替麦考酚酯相关慢性腹泻很容易引起患者内环境紊乱、体质量减轻、脱水等症状,从而干扰其他免疫抑制剂的药代动力学,严重影响着肾移植患者的长期预后.因此,临床中积极的治疗该病成为医师们关注的重点.

■同行评议者

秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

■研发前沿

临床中对于吗替麦考酚酯相关慢性腹泻的研究也比较多,多数是采取西药进行缓解病情,而麦考酚钠肠溶片在治疗腹泻方面也具有明显的优势。但是,在吗替麦考酚酯相关慢性腹泻中的研究并不多见,了解麦考酚钠肠溶片的治疗效果依然需要大量的临床研究。

为临床研究对象,将这些患者所用的吗替麦考酚酯转换为麦考酚钠肠溶片,并随访12 wk,对比转换前后这些患者的腹泻改善情况、血二氧化碳结合力、血钠、血钾、血肌酐、24 h尿蛋白定量等指标,采取SPSS19.0的统计软件进行数据相关性分析,采取 χ^2 检验评价计数资料,采取 t 检验评价计量资料, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果: 药物转换后患者的2 wk内的腹泻改善率为92.50%(111/120)。血二氧化碳结合力、血钠、血钾等指标均要明显高于转换前,差异具有显著的统计学意义($P<0.05$)。随访12 wk,未观察到急性排斥反应,血肌酐、24 h尿蛋白定量等指标较转换前均有明显好转($P>0.05$)。治疗前采取胃肠道症状分级评分表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS)为2.3分 \pm 0.3分,治疗后GSRS评分0.5分 \pm 0.1分,差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 肾移植术后远期吗替麦考酚酯相关性腹泻患者将吗替麦考酚酯及时转换为麦考酚钠肠溶片后腹泻症状明显减轻,有助于改善电解质紊乱,改善受损的移植肝功能,并未增加急性排斥反应风险,值得临床推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肾移植; 吗替麦考酚酯相关慢性腹泻; 药物转换

核心提示: 麦考酚钠肠溶片在肾移植后远期吗替麦考酚酯相关性腹泻治疗中效果明显,较好的缓解腹泻症状。同时,提高患者生活质量,有助于改善电解质紊乱,改善受损的移植肝功能。

孟凡航, 郭雪坤, 陈志勇, 赖永通, 黄先恩, 林民专. 麦考酚钠肠溶片治疗肾移植后远期吗替麦考酚酯相关慢性腹泻患者的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(30): 4691-4694 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4691.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i30.4691>

0 引言

吗替麦考酚酯是肾移植术后常用的免疫抑制药物,长期临床观察发现,吗替麦考酚酯可引起肾移植术后远期的慢性腹泻^[1-3]。吗替麦考酚酯相关慢性腹泻可引起患者内环境紊乱、体质量减轻、脱水等症状,干扰其他免疫抑制剂的药代动力学,且降低服用药物的依从性,导致移植物的损伤发生,严重影响着肾移植患者的长期预后^[4]。麦考酚钠肠溶片是一种新型霉酚酸

(mycophenolic acid, MPA)制剂,现有文献表明^[5],该药有着更低的胃肠道不良反应发生率。我们选取广州医科大学附属第三医院器官移植科2010-05/2014-01收治的23例肾移植术后远期吗替麦考酚酯相关慢性腹泻患者作为临床研究对象,观察麦考酚钠肠溶片替代吗替麦考酚酯的疗效与安全性。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取广州医科大学附属第三医院器官移植科于2010-05/2014-01收治的23例肾移植术后远期吗替麦考酚酯相关慢性腹泻患者作为临床研究对象,其中男14例,女9例。最小年龄32岁,最大年龄58岁,平均年龄47.57岁 \pm 5.24岁。腹泻发生时间区间为术后1-8年,平均为4.26年 \pm 1.13年。所有患者的排便呈水样或者糊状,排便频率超过3次/d,且每日的排便量超过0.2 kg,腹泻轻者病程超过2 wk,腹泻重者病程超过1 mo。患者在进行药物转换治疗前均进行大便分析及大便培养以排除感染性腹泻,并排除肠道器质性病变。给予一般治疗,包括调整饮食结构、使用蒙脱石散等对症止泻、调节菌群失调、抑制肠胃蠕动药物治疗。经治疗14 d后疗效无好转的患者纳入本次临床研究对象。在进行药物转换治疗前所有患者均签署了知情同意书,同时本试验经过广州医科大学附属第三医院医学伦理委员会批准进行。

1.2 方法

1.2.1 药物转换: 所有患者均根据吗替麦考酚酯的用量等分子剂量转换为麦考酚钠肠溶片,每日服用360-720 mg。若转换2 wk后患者的腹泻症状仍无明显好转,停用麦考酚钠肠溶片并选用其他非MPA抗排斥药物,若患者症状有所减轻,则于治疗第2周将麦考酚钠肠溶片的剂量提升至每日服用720-1080 mg。若提高剂量后患者的腹泻症状并未出现加重,则维持该剂量,若提高剂量后患者的症状有所加重,则将剂量再减为每日服用360-720 mg维持。

1.2.2 临床观察指标: 观察药物转换前及转换后2 wk患者的腹泻症状改善情况采取胃肠道症状分级评分表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS),血二氧化碳结合力、血钠、血钾等指标,随访至转换后12 wk,检测血肌酐、24 h尿蛋白定量等。GSRS评估项目有腹痛、反流症状、消化不良症状、腹泻、便秘等,均为0-3分: 0分无症状、1分轻微症状、2分中度症状、3分严

■相关报道

临床中对于麦考酚钠肠溶片治疗腹泻的研究并不多,且多数的是从主观的指标进行分析。而本次的临床研究中,从客观的角度进行分析麦考酚钠肠溶片治疗吗替麦考酚酯相关慢性腹泻的临床优越性。

表 1 患者药物转换前后的各项指标比较 ($n = 23$, mean \pm SD)

时间	血总二氧化碳(mmol/L)	血钠(mmol/L)	血肌酐(μ mol/L)	血钾(mmol/L)	24 h尿蛋白定量(g)
转换前	16.47 \pm 3.98	131.41 \pm 3.09	122.48 \pm 51.78	3.21 \pm 0.98	0.76 \pm 0.38
转换后3 mo	22.76 \pm 3.76	143.32 \pm 3.89	101.04 \pm 32.45	4.89 \pm 0.59	0.43 \pm 0.27
<i>t</i> 值	12.58	26.26	47.24	16.09	7.75
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

重症状^[5].

统计学处理 将患者的一般资料、GSRS评分、血二氧化碳结合力、血钠、血钾以及血肌酐、24 h尿蛋白定量等指标输入Excel 2013数据库, 采取SPSS19.0的统计学软件进行数据相关性分析, 采取 χ^2 检验评价计数资料, 采取 t 检验评价计量资料, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者的腹泻改善情况 根据患者的临床资料可知, 23例患者有17例患者在进行药物转换后腹泻停止, 其中有12例患者的腹泻停止时间在1 wk内, 有5例患者的腹泻停止时间在2 wk内. 有3例患者在药物转换后腹泻症状有明显的减轻, 表现为大便量减少以及大便次数减少. 有2例患者在药物转换后腹泻症状仍无明显好转, 改用非MPA抗排斥药物进行治疗. 因而药物转换后患者的2 wk内的腹泻改善率为95.65%(22/23). 所有22例腹泻症状改善的患者在治疗3 wk后提高麦考酚钠肠溶片的服用剂量至每日720 mg, 均未出现症状明显加重. 治疗前GSRS评分为2.3分 \pm 0.3分, 治疗后GSRS评分0.5分 \pm 0.1分, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

2.2 患者药物转换前后的各项指标比较 根据患者的临床资料可知, 患者转换3 mo后的血总二氧化碳、血钠、血钾等指标均要明显高于转换前, 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$), 患者转换3 mo后的24 h尿蛋白定量、血肌酐要明显低于转换前, 差异具有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)(表1).

3 讨论

肾移植术后远期慢性腹泻的病因以药物相关性最为常见, 其中吗替麦考酚酯是最常见的药物, 多表现为无菌性腹泻. 持续性腹泻可引起患者肠液大量流失, 患者常出现低血钾与低血钠等症状^[6-12]. 本次试验中32例患者在药物转换前血钾与血钠均偏低, 二氧化碳结合力偏低, 处于酸中毒状态, 转换成麦考酚钠肠溶片后, 随着腹泻

症状的好转, 电解质紊乱及酸中毒得以纠正. 慢性腹泻严重影响患者生活质量, 出现电解质紊乱、酸中毒等症状. 主诊医师主动性调低吗替麦考酚酯剂量、患者服药依从性下降、机体内环境紊乱、腹泻引起CNI药物浓度升高导致其肝毒性等原因, 导致移植植物损伤, 出现血肌酐升高、尿蛋白定量增加.

在出现吗替麦考酚酯相关慢性腹泻后, 保持血中的足够的MPA暴露量对保证移植肝长期存活非常重要. 吗替麦考酚酯引起慢性腹泻的病因尚未完全明确, 相关研究指出血中MPA浓度与腹泻的发生无相关关系, 同时临床应用中也发现, 调整吗替麦考酚酯的用量大多不能减轻慢性腹泻的症状^[13-15]. 最新的研究指出MPA的代谢产物在腹泻以及肠黏膜损伤中起主导作用. 吗替麦考酚酯在肠内吸收入血后转变为MPA, MPA在肝脏内的葡萄糖醛酸转移酶的催化下转变为霉酚酸葡萄糖醛酸, 作为代谢产物虽胆汁分泌至肠腔. 霉酚酸葡萄糖醛酸具有抗细胞增殖的作用, 同时也是一种炎症因子前体, 可引起肠壁细胞增殖受阻与长期局部炎症, 因而易导致慢性腹泻^[16]. 麦考酚钠肠溶片仅能在pH值低于5的环境下崩解, 因而麦考酚钠肠溶片在小肠内的吸收效率较低, 因而血液中MPA达到峰值所需时间较长, 进入肠腔中的霉酚酸葡萄糖醛酸较少, 因而服用麦考酚钠肠溶片可有效地改善慢性腹泻的症状. 从本次试验中数据可以看出, 患者在药物转换后慢性腹泻的好转率高达95.65%. 同时患者的血二氧化碳结合力、血钠、血钾等电解质均恢复至正常, 血肌酐24 h尿蛋白定量均有明显下降, 未监测到急性排斥反应, 证明了吗替麦考酚酯转换为麦考酚钠肠溶片治疗肾移植术后慢性腹泻的有效性与安全性.

总之, 肾移植后远期吗替麦考酚酯相关性腹泻患者将吗替麦考酚酯转换为麦考酚钠肠溶片后腹泻症状明显减轻, 提高患者生活质量, 有助于改善电解质紊乱, 改善受损的移植肝功能, 值得临床推广.

■创新盘点

本研究中重点分析麦考酚钠肠溶片在吗替麦考酚酯相关慢性腹泻治疗中的效果, 并且从主观和客观的临床指标进行分析, 从而更好的了解其临床治疗效果.

■应用要点

通过对麦考酚钠肠溶片的临床研究分析, 从而更好的了解其临床应用价值. 同时, 对以后治疗吗替麦考酚酯相关慢性腹泻具有较好的指导意义.

■同行评价

本研究应用前景相对比较广泛,且对肾移植术后远期吗替麦考酚酯相关慢性腹泻的治疗具有较好的指导意义。同时,临床观察指标比较新颖,且统计学方法正确,在临床中具有一定的应用价值。

4 参考文献

- 1 杨星,卢倩,刘祥德,廖睿,杨占宇.肾移植术后转换为以吗替麦考酚酯胶囊为主的免疫抑制方案的临床应用.实用医院临床杂志 2011; 8: 51-55
- 2 张卓莉,田真,赵娟.吗替麦考酚酯在自身免疫病治疗中的疗效与安全性.中华风湿病学杂志 2013; 17: 277-280
- 3 侯颖,宋洪涛,王庆华,杨顺良,吴卫真,谭建明.肾移植患者MRP2C3972T基因多态性对吗替麦考酚酯药动学参数、不良反应及急性排斥反应的影响.药品评价 2011; 7: 40-43
- 4 Weber SC, Uhlenberg B, Raile K, Querfeld U, Müller D. Polyoma virus-associated progressive multifocal leukoencephalopathy after renal transplantation: regression following withdrawal of mycophenolate mofetil. *Pediatr Transplant* 2011; 15: E19-E24 [PMID: 20880091 DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01368.x]
- 5 Sollinger HW, Sundberg AK, Levenson G, Voss BJ, Pirsch JD. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010; 89: 446-451 [PMID: 20177347 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ca860d]
- 6 Ekberg H, van Gelder T, Kaplan B, Bernasconi C. Relationship of tacrolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation. *Transplantation* 2011; 92: 82-87 [PMID: 21562449 DOI: 10.1097/TP.0b013e31821fad06]
- 7 刘育红,王金侠,孙继英,路丛霞,王彩燕,寇雅丽.肾移植术后严重腹泻的治疗及护理管理.全科护理 2013; 11: 1947-1948
- 8 肖海静.肾移植后不同免疫抑制剂抗排斥反应的临床应用及不良反应.中国组织工程研究 2012; 16: 3383-3386
- 9 吕芳芳,庞艳玲,刘欣,田旭.美常安联合洛哌丁胺治疗化疗相关性腹泻临床研究.中国社区医师(医学专业) 2011; 13: 68-69
- 10 陈红兵,廖立红,刘娟,王冰,刘祖亮,何湘,蓝兰.轮状病毒感染性腹泻合并多器官功能损害40例临床分析.中国临床新医学 2012; 5: 117-119
- 11 杨长尧.抗生素的合理应用及其相关性腹泻的分析研究.中国中医药咨讯 2012; 4: 3994-3994
- 12 冯小芳,王立明,闵敏,左富姐,周梅生.急性腹泻期间肾移植受者他克莫司血药浓度的变化.中国组织工程研究 2012; 16: 9911-9915
- 13 李夏寅,任斌,容颖慈,李敏薇.成年与老年肾移植受者霉酚酸药代动力学比较.中国处方药 2014; 12: 12-14
- 14 于立新,李伟模,李川江,苗芸.肾移植患者霉酚酸谷浓度与急性排斥反应及药物毒性相关性的研究.山东医药 2011; 51: 3-5
- 15 崔刚,陈文倩,刘晓,李朋梅,赵莉,刘峻,张相林.UPLC-MS/MS和HPLC-UV测定肾移植患者麦考酚酸血药浓度的相关性研究.中国药理学杂志 2013; 48: 461-465
- 16 杨宏伟,刘龙.低剂量吗替麦考酚酯预防肾移植术后肺炎的临床研究.中国现代医学杂志 2011; 21: 4168-4171

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

