

# 两种吗替麦考酚酯制剂用于肾移植患者的长期有效性和安全性比较<sup>A</sup>

杨甜<sup>1\*</sup>, 占美<sup>1</sup>, 李丹<sup>2</sup>, 宋涂润<sup>3</sup>, 吴斌<sup>1#</sup>, 徐珽<sup>1,4</sup> (1. 四川大学华西医院临床药学部, 成都 610041; 2. 重庆市妇幼保健院药剂科, 重庆 400021; 3. 四川大学华西医院泌尿外科, 成都 610041; 4. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R979.5; R692.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)10-1247-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.10.15



**摘要** **目的** 比较国产吗替麦考酚酯分散片(dt-MMF)与原研吗替麦考酚酯胶囊(c-MMF)用于肾移植患者的长期有效性和安全性。**方法** 采用回顾性队列研究设计, 筛选并纳入2012—2014年在四川大学华西医院接受同种异体肾移植手术患者的病例资料。根据肾移植患者的用药情况, 分为dt-MMF组和c-MMF组。两组患者dt-MMF、c-MMF的初始口服剂量均为每次1 000 mg, 每天2次; 同时, 均联用他克莫司胶囊每次1.5 mg, 每天2次+醋酸泼尼松片每次5~10 mg, 每天早餐后口服。收集两组患者在肾移植术前和术后随访5年的临床数据, 比较两种药物的有效性与安全性指标, 并通过1:1倾向评分匹配进行结果稳健性分析。**结果** 共纳入符合标准的肾移植患者666例, 其中dt-MMF组316例、c-MMF组350例。dt-MMF组和c-MMF组患者的5年生存率分别为99.68%和99.43%, 5年移植物存活率分别为96.20%和94.29%, 急性排斥反应发生率分别为3.80%和6.57%, 5年慢性排斥反应发生率分别为2.22%和2.86%, 移植肾功能恢复延迟发生率分别为0.63%和0.29%, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者的感染和发生在血液和消化系统等主要不良事件的发生率比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。倾向评分匹配分析显示以上结果稳健(急性排斥反应除外)。**结论** 国产dt-MMF用于肾移植术后免疫抑制治疗的临床有效性和安全性与原研c-MMF无明显差异。

**关键词** 吗替麦考酚酯; 肾移植; 国产制剂; 原研制剂; 有效性; 安全性; 长期随访

## Comparison of long-term efficacy and safety of two mycophenolate mofetil preparations in kidney transplant recipients

YANG Tian<sup>1</sup>, ZHAN Mei<sup>1</sup>, LI Dan<sup>2</sup>, SONG Turun<sup>3</sup>, WU Bin<sup>1</sup>, XU Ting<sup>1,4</sup> (1. Dept. of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400021, China; 3. Dept. of Urology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To compare the long-term efficacy and safety between domestic Mycophenolate mofetil dispersible tablets (dt-MMF) and imported Mycophenolate mofetil capsules (c-MMF) in kidney transplant recipients. **METHODS** In retrospective cohort study, the data of patients who had undergone the living donor kidney transplant during the period of 2012 to 2014 in West China Hospital of Sichuan University were screened and included, and then divided into dt-MMF group and c-MMF group according to the drug use of kidney transplant recipients. Initial oral dose of dt-MMF and c-MMF were both 1 000 mg each time, twice a day; at the same time, both groups were additionally given Tacrolimus capsules 1.5 mg, twice a day+Prednisone acetate tablets 5-10 mg, orally after breakfast every day. The clinical data of the two groups were collected before and after kidney transplant for 5 years; the efficacy and safety indexes of two drugs were compared, and the robustness of results were analyzed by 1:1 propensity score matching (PSM). **RESULTS** A total of 666 kidney transplant recipients were included, involving 316 patients in dt-MMF group and 350 patients in c-MMF group. The 5-year patient survival rates of dt-MMF group and c-MMF group were 99.68% and 99.43%, the 5-year graft survival rates were 96.20% and 94.29%, the acute rejection rates were 3.80% and 6.57%, the 5-year chronic rejection rates were 2.22% and 2.86%, and the incidences of delayed recovery of transplanted renal function were 0.63% and 0.29%, respectively; there was no statistical significance ( $P>0.05$ ). There were no significant differences in the incidence of major adverse events between 2 groups, including infection, adverse events of the blood system and digestive system ( $P>0.05$ ). PSM analysis indicated the efficacy and safety results were robust (except for acute rejection). **CONCLUSIONS** There is no significant

difference in clinical efficacy and safety between dt-MMF and c-MMF for immunosuppression after kidney transplant.

**KEYWORDS** mycophenolate mofetil; kidney transplant; domestic preparation; imported preparation; efficacy; safety; long-term follow-up

△ 基金项目: 四川大学华西医院科技项目(No.HX-H1812212)

\* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85422965。E-mail: 1280170006@qq.com

# 通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85422965。E-mail: binw83@hotmail.com

终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)是各种肾脏病的终末阶段,是较为棘手的临床疾病之一。据报道,全球 ESRD 的年发病增长率约为 7%<sup>[1]</sup>。ESRD 患者需肾脏替代治疗,透析治疗虽然单次费用相对较低,但会影响患者的生活质量,并给其带来长期的经济压力<sup>[2]</sup>,因而肾移植已成为 ESRD 的最佳治疗方案<sup>[3]</sup>。排斥反应是肾移植失败最主要的原因<sup>[4]</sup>,而对肾移植患者进行持续、有效的免疫抑制治疗是减少排斥反应、保证移植肾长期存活必不可少的手段<sup>[5]</sup>。

改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)发布的临床实践指南推荐钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)联合抗增殖药与糖皮质激素(glucocorticoids, GC)作为肾移植后的一线免疫抑制方案<sup>[2]</sup>。其中,由于他克莫司的免疫抑制效果优于环孢素 A,故已成为 CNI 的首选<sup>[2]</sup>;而吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)在提高肾移植患者生存率、降低急性排斥反应发生率和改善患者肾功能等方面均优于硫唑嘌呤,故已成为抗增殖药的首选<sup>[6]</sup>。因此,MMF+他克莫司+GC 三联方案已成为临床常用的肾移植后一线免疫抑制方案<sup>[6-7]</sup>。

最早开始应用于我国临床的 MMF 为原研胶囊制剂。近年来,国产吗替麦考酚酯分散片(Mycophenolate mofetil dispersible tablet, dt-MMF)的临床使用也逐渐增多。原研吗替麦考酚酯胶囊(Mycophenolate mofetil capsule, c-MMF)具有丰富的临床应用经验和研究数据,而国产 dt-MMF 有更明显的价格优势,且与原研 c-MMF 具有生物等效性:药动学研究结果显示,经多次给药后,国产 dt-MMF 活性代谢产物霉酚酸的谷浓度( $c_0$ )、达峰时间( $t_{max}$ )、清除率(CL)和血药浓度-时间曲线下面积( $AUC_{0-12h}$ )与 c-MMF 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[8-9]</sup>;此外,已有临床研究基于 MMF+环孢素 A+GC 联合方案,通过短期随访发现,肾移植患者使用国产 dt-MMF 和原研 c-MMF 的有效性和安全性比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[10-12]</sup>。然而,目前尚无基于 MMF+他克莫司+GC 联合方案比较两种 MMF 制剂有效性和安全性的研究,尤其缺乏长期随访结果。因此,本研究基于大样本、长期随访数据,结合 MMF+他克莫司+GC 一线联合方案,比较了国产 dt-MMF 和原研 c-MMF 在肾移植患者中长期使用的有效性和安全性,旨在为我国肾移植患者的用药选择提供更多的支撑数据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究采用回顾性队列研究设计(临床试验注册号 ChiCTR1800017951),研究方案通过四川大学华西医院生物医学伦理委员会审查[批件号 2018 年审(330)号]。按下述纳入和排除标准筛选 2012 年 1 月 1 日—2014 年

12 月 31 日在四川大学华西医院接受同种异体肾移植手术患者的病例资料。纳入标准如下:(1)首次进行肾移植;(2)由亲属供给活体肾;(3)年龄 $\geq 18$ 岁;(4)免疫抑制方案为 MMF+他克莫司胶囊+GC 三联方案。排除标准如下:(1)多器官联合移植患者;(2)ABO 血型不相容者;(3)使用麦考酚钠肠溶片或他克莫司缓释胶囊者。

根据实际使用的 MMF 制剂,将纳入研究的肾移植患者分为 dt-MMF(商品名赛可平,杭州中美华东制药有限公司,国药准字 H20052083,规格 0.25 g)组和 c-MMF(商品名骁悉,上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20031240,规格 0.25 g)组。

### 1.2 免疫抑制方案

免疫诱导根据排斥风险使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白[(商品名即复宁,荷兰 Genzyme Europe B.V.公司,国药准字 J20150136,规格 25 mg/瓶)1 mg/kg,手术当天至术后第 3 天]或注射用巴利昔单抗[(商品名舒莱,瑞士 Novartis Pharma Schweiz AG 公司,注册证号 S20171040,规格 20 mg/瓶)20 mg,手术当天和术后第 4 天]<sup>[13]</sup>。免疫维持方案为 MMF+他克莫司+GC 三联方案:dt-MMF 和 c-MMF 的初始口服剂量均为每次 1 000 mg,每天 2 次,随后根据患者体质量按药品说明书进行剂量调整;他克莫司胶囊(商品名普乐可复,爱尔兰 Astellas Pharma Co. Ltd.,国药准字 J20150101,规格 0.5 mg)的初始口服剂量为每次 1.5 mg,每天 2 次,之后根据他克莫司血药浓度进行调整<sup>[13-14]</sup>;醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021207,规格 5 mg)的剂量为每次 5~10 mg,每天早餐后口服。

### 1.3 结局指标

1.3.1 有效性指标 有效性指标包括术后 1、3、5 年的患者生存率、移植物存活率、慢性排斥反应发生率,以及急性排斥反应、移植肾功能延迟恢复发生率。其中,急性排斥反应定义为肾移植术后 3 个月患者血肌酐升高需经验性甲泼尼龙冲击治疗,甲泼尼龙不耐受患者需抗胸腺细胞球蛋白冲击治疗,和/或通过移植肾穿刺活检证实排斥反应<sup>[15]</sup>。慢性排斥反应定义为肾移植术后至少 3 个月进行移植肾穿刺活检,患者移植肾组织学变化符合 Banff 标准中慢性排斥反应的病理特征,移植肾功能进行性减退,并排除其他原因导致的移植肾功能异常<sup>[16]</sup>。移植肾功能延迟恢复定义为患者在肾移植术后 7 d 移植肾功能未恢复,需要透析维持治疗<sup>[15,17-18]</sup>。

1.3.2 安全性指标 安全性指标包括随访 5 年内感染以及发生在血液系统、消化系统和心血管系统的主要不良事件等。其中,感染定义为患者有任何感染症状,经临床或病原学诊断,并接受抗感染治疗<sup>[15,19-20]</sup>。血液系统不良事件根据血常规检测值与参考值比较判定——血小板减少:血小板计数 $<125\times 10^9 L^{-1}$ ;红细胞减少:红细

胞计数 $<4.3\times 10^{12}L^{-1}$ (男)、 $<3.8\times 10^{12}L^{-1}$ (女);白细胞减少:白细胞计数 $<3.5\times 10^9L^{-1}$ [21]。消化系统不良事件主要指腹泻、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃食管反流和急性胃肠炎等与消化系统相关的药物不良事件。心血管系统不良事件主要指微循环障碍、冠心病、缺血性心脏病等与心血管系统相关的药物不良事件。

#### 1.4 统计学方法

使用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。分类变量采用频数和构成比表示,连续性变量先进行正态性检验,符合正态分布的采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,不符合正态分布的采用 $M(P_{25},P_{75})$ 描述。分类变量组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,连续变量采用 $t$ 检验或秩和检验。通过1:1倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)进行结果稳健性分析,匹配因素包括患者年龄、性别、体质量、民族、既往疾病史、热缺血时间、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)匹配和术前透析方式,模糊匹配容忍度为0.015。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 纳入患者的基线特征

2012年1月1日—2014年12月31日,在四川大学华西医院泌尿外科行肾移植术的活体肾移植患者有731例。经筛选,共得到符合上述纳入与排除标准的患者666例,其中dt-MMF组316例、c-MMF组350例(图1)。与c-MMF组比较,dt-MMF组患者的中位年龄更小(31.79岁 vs. 33.04岁,  $P=0.002$ )、体质量更轻[(57.61 $\pm$ 9.86)kg vs. (59.48 $\pm$ 10.06)kg,  $P=0.021$ ]、术前透析患者占比更高(95.25% vs. 90.86%,  $P=0.004$ )。除此之外,两组患者的其他基线特征参数比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。按1:1 PSM后,共纳入474例患者,dt-MMF组和c-MMF组各237例,两组患者的基线特征参数均达到平衡( $P>0.05$ ),包括年龄( $P=0.981$ )、体质量( $P=0.927$ )和术前透析患者占比( $P=0.504$ )。结果如表1所示。

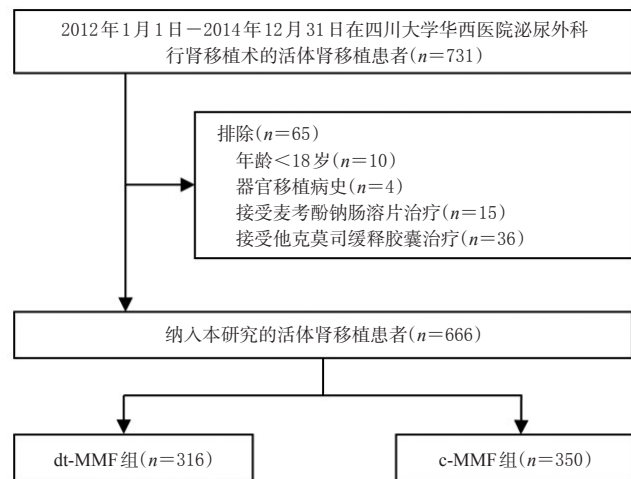


图1 本队列研究中肾移植患者的筛选流程

表1 纳入肾移植患者的基线特征

基线特征参数	PSM前		PSM后	
	dt-MMF组	c-MMF组	dt-MMF组	c-MMF组
患者/例	316	350	237	237
性别[例/(%)]				
男性	242(76.58)	254(72.57)	176(74.26)	174(73.42)
女性	74(23.42)	96(27.43)	61(25.74)	63(26.58)
体质量( $\bar{x}\pm s$ )/kg	57.61 $\pm$ 9.86 <sup>a</sup>	59.48 $\pm$ 10.06	57.86 $\pm$ 9.76	57.78 $\pm$ 9.01
年龄[M( $P_{25},P_{75}$ )]/岁	31.79(25.54,38.58) <sup>a</sup>	33.04(27.04,39.75)	32.55(26.19,39.20)	31.20(26.43,37.60)
HLA错配数[M( $P_{25},P_{75}$ )]	3(3,3)	3(2,3)	3(3,3)	3(2,3)
术前透析[例/(%)]	301(95.25) <sup>a</sup>	318(90.86)	223(94.09)	223(94.09)
血液透析	289(91.46)	290(82.86)	212(89.45)	206(86.92)
腹膜透析	12(3.80)	28(8.00)	11(4.64)	17(7.17)
民族[例/(%)](前3位)				
汉族	268(84.81)	316(90.29)	214(90.30)	217(91.56)
藏族	27(8.54)	15(4.29)	17(7.17)	10(4.22)
彝族	7(2.22)	6(1.71)	4(1.69)	6(2.53)
热缺血时间[M( $P_{25},P_{75}$ )]/min	4.08(2.50,5.00)	5.00(3.24,5.00)	5.00(2.50,5.00)	5.00(2.83,5.00)
既往疾病史[例/(%)]				
乙型肝炎	18(5.70)	31(8.86)	14(5.91)	17(7.17)
心力衰竭	5(1.58)	4(1.14)	3(1.27)	4(1.69)
痛风	5(1.58)	13(3.71)	4(1.69)	7(2.95)
肺结核	4(1.27)	3(0.86)	4(1.69)	1(0.42)
肿瘤	1(0.32)	4(1.14)	1(0.42)	2(0.84)
甲型肝炎	0(0)	2(0.57)	0(0)	1(0.42)

a: 与PSM前的c-MMF组比较,  $P<0.05$

### 2.2 长期随访的有效性指标结果

2.2.1 生存率 dt-MMF组无患者在术后1年内死亡,有1例患者在术后3年内死亡;c-MMF组有1例患者在术后1年内死亡,另有1例患者在术后5年内死亡。3例死亡病例均与重症肺炎有关。两组患者的1、3、5年生存率(分别为100% vs. 99.71%、99.68% vs. 99.71%、99.68% vs. 99.43%)比较,差异均无统计学意义( $P$ 均为1.000)。按1:1 PSM后,两组患者的1、3、5年生存率比较,差异亦均无统计学意义( $P$ 均为1.000)。结果如表2所示。

表2 两组肾移植患者长期随访的有效性指标结果[例(%)]

有效性指标	PSM前		PSM后	
	dt-MMF组(n=316)	c-MMF组(n=350)	dt-MMF组(n=237)	c-MMF组(n=237)
生存				
1年	316(100)	349(99.71)	237(100)	236(99.58)
3年	315(99.68)	349(99.71)	236(99.58)	236(99.58)
5年	315(99.68)	348(99.43)	236(99.58)	236(99.58)
移植存活				
1年	315(99.68)	347(99.14)	237(100)	234(98.73)
3年	309(97.78)	340(97.14)	232(97.89)	230(97.05)
5年	304(96.20)	330(94.29)	227(95.78)	224(94.51)
慢性排斥反应				
1年	1(0.32)	0(0)	1(0.42)	0(0)
3年	2(0.63)	4(1.14)	1(0.42)	4(1.69)
5年	7(2.22)	10(2.86)	4(1.69)	9(3.80)
急性排斥反应	12(3.80)	23(6.57)	8(3.38) <sup>a</sup>	18(7.59)
移植肾功能延迟恢复	2(0.63)	1(0.29)	2(0.84)	1(0.42)

a: 与PSM后的c-MMF组比较,  $P<0.05$

2.2.2 移植物存活率 两组均有患者在随访时间内发生移植物失功。尽管dt-MMF组患者的1、3、5年移植物存活率始终略高于c-MMF组(分别为99.68% vs. 99.14%、97.78% vs. 97.14%、96.20% vs. 94.29%),但差异均无统计学意义( $P$ 分别为0.689、0.600、0.248)。按1:1 PSM后,两组患者的1、3、5年移植物存活率比较,差异亦均无统计学意义( $P$ 分别为0.247、0.559、0.521)。结果如表2所示。

2.2.3 急性排斥反应 dt-MMF组有12例患者发生急性排斥反应(发生率为3.80%),c-MMF组有23例患者发生急性排斥反应(发生率为6.57%),差异无统计学意义( $P=0.109$ )。按1:1 PSM后,dt-MMF组患者的急性排斥反应发生率显著低于c-MMF组(3.38% vs. 7.59%,  $P=0.044$ )。结果如表2所示。

2.2.4 慢性排斥反应 两组患者的1、3、5年慢性排斥反应发生率(分别为0.32% vs. 0、0.63% vs. 1.14%、2.22% vs. 2.86%)比较,差异均无统计学意义( $P$ 分别为0.474、0.776、0.600)。按1:1 PSM后,两组患者的1、3、5年慢性排斥反应发生率比较,差异亦均无统计学意义( $P$ 分别为1.000、0.369、0.160)。结果如表2所示。

2.2.5 移植肾功能延迟恢复 两组患者的移植肾功能延迟恢复发生率均较低(0.63% vs. 0.29%),且差异无统计学意义( $P=0.929$ )。按1:1 PSM后,两组患者的移植肾功能延迟恢复发生率比较,差异亦无统计学意义( $P=1.000$ )。结果如表2所示。

### 2.3 长期随访的安全性指标结果

2.3.1 感染 感染是免疫抑制治疗后主要的不良事件,以肺部感染、尿路感染为主。dt-MMF组患者肺部感染和尿路感染的发生率均略低于c-MMF组(分别为38.61% vs. 43.71%、10.13% vs. 11.71%),但差异均无统计学意义( $P$ 分别为0.181、0.513)。按1:1 PSM后,两组间差异亦均无统计学意义( $P$ 分别为0.265、0.761)。结果如表3所示。

2.3.2 血液系统不良事件 骨髓抑制是免疫抑制药物的常见不良事件。dt-MMF组患者血小板减少、红细胞减少、白细胞减少的发生率均略高于c-MMF组(分别为25.63% vs. 23.71%、20.57% vs. 17.14%、10.44% vs. 10.29%),但差异均无统计学意义( $P$ 分别为0.556、0.258、0.947)。按1:1 PSM后,两组间差异亦均无统计学意义( $P$ 分别为0.537、0.724、0.323)。结果如表3所示。

2.3.3 消化系统不良事件 消化系统反应是麦考酚酸制剂的主要不良事件,以腹泻最为常见。两组患者腹泻、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃食管反流和急性胃肠炎的发生率比较,差异均无统计学意义( $P$ 分别为0.777、0.767、1.000、0.877、0.876)。按1:1 PSM后,两组间差异亦均无统计学意义( $P$ 分别为0.824、1.000、1.000、0.681、1.000)。结果如表3所示。

表3 两组肾移植患者长期随访的安全性指标结果[例(%)]

安全性指标	PSM前		PSM后	
	dt-MMF组(n=316)	c-MMF组(n=350)	dt-MMF组(n=237)	c-MMF组(n=237)
感染				
肺部感染	122(38.61)	153(43.71)	95(40.08)	107(45.15)
尿路感染	32(10.13)	41(11.71)	23(9.70)	25(10.55)
血液系统				
血小板减少	81(25.63)	83(23.71)	62(26.16)	68(28.69)
红细胞减少	65(20.57)	60(17.14)	46(19.41)	43(18.14)
白细胞减少	33(10.44)	36(10.29)	25(10.55)	32(13.50)
消化系统				
腹泻	64(20.25)	74(21.14)	51(21.52)	53(22.36)
胃溃疡	16(5.06)	16(4.57)	11(4.64)	11(4.64)
十二指肠溃疡	2(0.63)	3(0.86)	1(0.42)	1(0.42)
胃食管反流	5(1.58)	4(1.14)	4(1.69)	2(0.84)
急性胃肠炎	4(1.27)	6(1.71)	4(1.69)	4(1.69)
心血管系统				
微循环障碍	22(6.96) <sup>a</sup>	12(3.43)	16(6.75)	9(3.80)
冠心病	3(0.95)	4(1.14)	2(0.84)	4(1.69)
缺血性心脏病	2(0.63)	2(0.57)	2(0.84)	1(0.42)
肿瘤	10(3.16)	6(1.71)	8(3.38)	5(2.11)
睡眠障碍	20(6.33)	22(6.29)	16(6.75)	14(5.91)

a:与PSM前的c-MMF组比较, $P<0.05$

2.3.4 心血管系统不良事件 微循环障碍是较为常见的心血管系统不良事件。dt-MMF组患者的微循环障碍发生率显著高于c-MMF组(6.96% vs. 3.43%,  $P=0.039$ );但是按1:1 PSM后,两组间差异无统计学意义( $P=0.150$ )。此外,两组患者冠心病和缺血性心脏病的发生率比较,差异均无统计学意义( $P$ 均为1.000);按1:1 PSM后,两组间差异亦均无统计学意义( $P$ 分别为0.681、1.000)。结果如表3所示。

2.3.5 其他不良事件 两组患者肿瘤发生率和睡眠障碍发生率比较,差异均无统计学意义( $P$ 分别为0.222、0.982)。按1:1 PSM后,两组间差异亦均无统计学意义( $P$ 分别为0.399、0.706)。结果如表3所示。

## 3 讨论

### 3.1 有效性分析

本研究的目的是采用大样本、长期随访的真实世界数据,基于MMF+他克莫司+GC一线三联方案,比较国产dt-MMF和原研c-MMF对活体肾移植患者预后的影响。在这之前,有3项小型临床对照试验基于MMF+环孢素A+GC三联方案,对90~126例肾移植患者随访了3~6个月,比较了国产dt-MMF和原研c-MMF在肾移植术后的短期有效性和安全性<sup>[10-12]</sup>。本研究纳入了666例活体肾移植患者,随访5年,是当前比较两种MMF制剂纳入样本量较大、随访时间较长的研究,评价了国产dt-MMF用于肾移植患者的长期有效性和安全性。

在患者生存率方面,石炳毅等<sup>[10]</sup>发现,dt-MMF组有1例患者(占1.67%)死于心肌梗死,c-MMF组无死亡病例,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );李玉凤等<sup>[11]</sup>发

现,dt-MMF组有4例尸体供肾移植患者(占4.71%)死亡,c-MMF组无死亡病例,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );张彦选等<sup>[12]</sup>研究中的两组患者生存率均为100%。在本研究中,5年随访期内dt-MMF组仅有1例患者(占0.32%)死亡,c-MMF组有2例患者死亡(占0.57%),3例患者死亡均与重症肺炎相关,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。以上皆表明,dt-MMF组和c-MMF组患者的生存率无明显差异。

在移植肾存活率方面,石炳毅等<sup>[10]</sup>和张彦选等<sup>[12]</sup>报道,dt-MMF组和c-MMF组患者的移植肾存活率均为100%;李玉凤等<sup>[11]</sup>报道,dt-MMF组患者的移植肾存活率为96.50%,c-MMF组为97.60%,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在本研究中,两组患者的1年移植肾存活率均超过99%,5年移植肾存活率也均在95%左右,两组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。以上皆表明,dt-MMF组和c-MMF组患者的移植肾存活率无明显差异。

急性排斥反应是器官移植术后的常见并发症,也是衡量免疫抑制效果的重要临床指标。石炳毅等<sup>[10]</sup>的研究显示,dt-MMF组和c-MMF组患者的急性排斥反应率分别为5.00%和3.33%,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );李玉凤等<sup>[11]</sup>的研究中这组数据为7.05%和4.88%,两组间差异亦无统计学意义( $P>0.05$ );张彦选等<sup>[12]</sup>报道,两组患者的急性排斥反应率均为2.22%。本研究结果显示,dt-MMF组和c-MMF组患者的急性排斥反应率分别为3.80%和6.57%,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与上述研究结果相近。

### 3.2 安全性分析

感染是移植后患者早期死亡常见的危险因素之一,以肺部感染和尿路感染为主<sup>[22]</sup>。张彦选等<sup>[12]</sup>报道,dt-MMF组和c-MMF组患者的肺部感染率分别为2.22%和4.44%,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );石炳毅等<sup>[10]</sup>报道,dt-MMF组和c-MMF组患者的总感染率分别为11.67%和6.67%,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );李玉凤等<sup>[11]</sup>报道,dt-MMF组和c-MMF组患者的感染率分别为22.40%和24.40%,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与上述3个短期随访研究结果相比,本研究中患者的5年感染发生率相对较高,dt-MMF组和c-MMF组患者肺部感染的发生率分别为38.61%和43.71%,尿路感染的发生率分别为10.13%和11.71%,虽然两组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),但提示感染是肾移植术后需要长期监测和关注的并发症。

腹泻是肾移植患者术后常见的不良事件之一,其发生与患者使用免疫抑制剂、抗菌药物以及并发感染等多种因素有关<sup>[23-24]</sup>。本研究5年随访结果显示,dt-MMF组和c-MMF组患者的腹泻发生率分别达20.25%和

21.14%,但两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。张彦选等<sup>[12]</sup>报道,dt-MMF组和c-MMF组患者的腹泻发生率分别为2.22%和4.44%,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );石炳毅等<sup>[10]</sup>报道,dt-MMF组和c-MMF组患者的腹泻发生率分别为3.33%和10.00%,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );李玉凤等<sup>[11]</sup>报道,dt-MMF组和c-MMF组患者的腹泻发生率分别为1.18%和4.88%,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。上述3项试验中的患者腹泻发生率均低于本研究,这可能与其随访时间较短、样本量较小有关,提示长期使用MMF治疗的患者需要重视消化系统的不良事件。

### 3.3 局限性分析

本研究基于肾移植一线免疫抑制治疗方案,采用大样本、长期随访设计,同时进行PSM,完善了国产dt-MMF和原研c-MMF的比较研究设计。但本研究仍存在一定局限性:首先,与其他回顾性研究类似,本研究存在患者信息(如年龄、缺血时间)缺失、结局数据(如不良事件)不完整等情况。解决方法为:针对年龄数据遗漏,可通过患者出生日期补充;无法从医疗信息系统获取的结局数据,可尝试联系患者予以完善;确实无法获取数据的病例,则不纳入PSM分析。本研究主要结局指标均为客观性指标,在一定程度上减少了回顾性研究设计的缺陷。其次,与随机对照设计相比,非随机对照设计的组间样本可比性相对较差,尽管本研究设置了严格的纳入和排除标准,例如仅纳入活体肾移植患者和一线免疫抑制治疗方案,但是从基线信息仍可看出两组患者的中位年龄、体质量和术前透析史差异存在统计学意义,因此本研究采用PSM优化了组间的可比性。

## 4 结语

本研究首次基于MMF+他克莫司+GC三联免疫抑制治疗方案,在活体肾移植患者人群中比较了国产dt-MMF和原研c-MMF随访5年的有效性和安全性。研究结果显示,国产dt-MMF和原研c-MMF在患者生存率、移植肾存活率、排斥反应发生率、感染发生率,以及血液系统、消化系统和心血管系统等主要不良事件发生率方面的差异均无统计学意义,即本研究涉及的国产dt-MMF用于肾移植术后免疫抑制治疗的临床有效性和安全性与原研c-MMF无明显差异。

### 参考文献

- [1] TAKURE A O, JINADU Y O, ADEBAYO S A, et al. The knowledge, awareness, and acceptability of renal transplantation among patients with end-stage renal disease in Ibadan, Nigeria[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27 (4): 769-773.
- [2] Group KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for

- the care of kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 3): S1-S155.
- [ 3 ] SINGH P, NG Y H, UNRUH M. Kidney transplantation among the elderly: challenges and opportunities to improve outcomes[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2016, 23(1): 44-50.
- [ 4 ] RIELLA L V. Understanding the causes of mortality post-transplantation: there is more than meets the eye[J]. *J Bras Nefrol*, 2018, 40(2): 102-104.
- [ 5 ] HOSOHATA K, MATSUOKA E, INADA A, et al. Differential profiles of adverse events associated with mycophenolate mofetil between adult and pediatric renal transplant patients[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(11): 4617-4623.
- [ 6 ] CHHABRA D, SKARO A I, LEVENTHAL J R, et al. Long-term kidney allograft function and survival in prednisone-free regimens: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3): 504-512.
- [ 7 ] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范: 2019 版[J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 213-226.
- [ 8 ] ZHANG J, LUO Y G, ZHU Z F, et al. Pharmacokinetic comparison of two mycophenolate mofetil formulations in kidney transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 649-654.
- [ 9 ] CAI W, CAI Q, XIONG N, et al. Limited sampling strategy for estimating mycophenolic acid exposure on day 7 post-transplant for two mycophenolate mofetil formulations derived from 20 Chinese renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(5): 1298-1304.
- [10] 石炳毅, 于立新, 陈立中, 等. 不同剂型吗替麦考酚酯用于同种肾移植的有效性和安全性比较[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2007, 28(11): 725-728.
- [11] 李玉凤, 张胜利, 姚家琳, 等. 关于国产吗替麦考酚酯分散片与进口胶囊预防肾移植术后急性排斥反应的比较[J]. *临床荟萃*, 2010, 25(13): 1134-1137.
- [12] 张彦选, 曲青山, 苗书斋, 等. 吗替麦考酚酯分散片在活体亲属肾移植后早期应用: 与吗替麦考酚酯胶囊的对比[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(31): 5709-5712.
- [13] WANG X D, LIU J P, FAN Y, et al. Individualized preconditioning for ABO-incompatible living-donor kidney transplantation: an initial report of 48 cases from China[J]. *Ann Transplant*, 2020, 25: e920224.
- [14] YIN S F, SONG T R, JIANG Y M, et al. Tacrolimus trough level at the first month may predict renal transplantation outcomes among living Chinese kidney transplant patients: a propensity score-matched analysis[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 308-316.
- [15] JIANG Y M, SONG T R, QIU Y, et al. Outcomes of single kidney transplantation from pediatric donors: a single-center experience[J]. *Pediatr Transplant*, 2018, 22(5): e13196.
- [16] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国活体供肾移植临床指南: 2016 版[J]. *器官移植*, 2016, 7(6): 417-426.
- [17] YARLAGADDA S G, COCA S G, GARG A X, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(9): 2995-3003.
- [18] MALLON D H, SUMMERS D M, BRADLEY J A, et al. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best[J]. *Transplantation*, 2013, 96(10): 885-889.
- [19] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范: 2019 版[J]. *器官移植*, 2019, 10(2): 142-148.
- [20] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国实体器官移植受者侵袭性真菌病临床诊治指南: 2016 年版[J]. *中华器官移植杂志*, 2016, 37(6): 300-305.
- [21] 中华人民共和国卫生部. 血细胞分析参考区间: WS/T 405-2012[S/OL]. [2021-11-30]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9492/201301/d893733b674945afa63bc33f3cc7e60d.shtml>.
- [22] KIM S J, SCHAUBEL D E, FENTON S S A, et al. Mortality after kidney transplantation: a comparison between the United States and Canada[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(1): 109-114.
- [23] WADHWA R K, NAZEER A, RAI A A, et al. Role of endoscopic findings and biopsies in renal transplant recipients with gastrointestinal complications: a tertiary care experience[J]. *Exp Clin Transplant*, 2018, 16(5): 522-527.
- [24] 孙雯, 郭宏波, 解泽林, 等. 肾移植患者术后腹泻的相关因素分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2013, 45(5): 779-781.

(收稿日期: 2021-11-05 修回日期: 2022-04-28)

(编辑: 胡晓霖)