

免疫抑制剂毒副作用及临床使用的相关问题

黄文彦

(复旦大学附属儿科医院小儿泌尿系统和肾脏病中心, 上海 200032)

[中图分类号] R692 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)02-0107-06

疾病是伴随人类诞生而有之,百年来,人类在与病魔作斗争的过程中,一直在苦苦寻觅着疗效好、使用安全的药物。免疫抑制剂(immunosuppressant, ISA)是一类对机体免疫功能具有抑制作用的药物。主要功能为抑制机体异常的免疫应答反应,从而达到治疗自身免疫性疾病、抗肿瘤、抗器官移植排斥等目的。

在肾脏病领域,1949年Farnsworth率先使用促肾上腺皮质激素治疗脂质性肾病;随后Chasis用氮芥治疗慢性肾小球肾炎并取得初步疗效,从而开创了使用ISA治疗肾病的先河。次年Luetscher和Denning将可的松用于肾病的治疗。进入20世纪60年代用于肾病的ISA相继增多。1963年小儿肾病综合征经环磷酰胺(CTX)治疗获缓解。随后苯丁酸氮芥和硫唑嘌呤(AZA)相继用于肾病的治疗。环孢霉素(CsA)亦于1985年用于各种肾小球疾病的治疗并取得可喜成果。目前作为治疗自身免疫性疾病药物,ISA已广为熟悉并有不可替代的作用。尤其随着器官移植的广泛开展,新型ISA不断涌现,并向着副作用小、高效、针对性强,治疗靶点明确等方向发展。

然而,随之而来的药物严重副作用也越来越受到重视,如何正确使用以及监测这些药物的不良反应也越来越得到大家的关注。理想的ISA应该是选择性强、作用快速、效果明显、停药后作用可逆,不良反应少,不损伤机体正常免疫功能的药物,遗憾的是目前尚没有一种药物能符合上述全部条件。

1 ISA 通存的副作用

通存的副作用是感染,诱发肿瘤和降低疫苗效果等。并存在下列值得解决的问题:①选择性问

题;②作用强度问题;③诱导恶性肿瘤问题;④给药时间问题;⑤抗炎作用问题。

2 ISA 分类及作用机制

见表1。

表1 ISA 分类及主要作用机制

分类	主要作用机制
1. 糖皮质激素	抑制促炎性细胞因子基因转录,抑制环氧化酶生成,降低PG合成
2. 细胞毒类药物	
硫唑嘌呤	抑制新的嘌呤合成
氨甲喋呤	抑制DNA合成
环磷酰胺	DNA烷化剂
3. 真菌产物	
环孢素	阻断T细胞特异转录因子,细胞因子合成抑制剂
他克莫司	阻断T细胞特异转录因子,细胞因子合成抑制剂
西罗莫司	细胞信息传递抑制剂
咪唑立宾	抑制嘌呤合成
麦考酚酸	次黄嘌呤核苷脱氢酶抑制剂
4. 单克隆抗体	
OKT3	抗CD3,消除T细胞
抗CD4	消除CD4 ⁺ 细胞
抗CD25	抗IL-2R
5. 细胞因子	调节Th1/Th2平衡

2.1 糖皮质激素(GC)

1935年Edward与Philip从肾上腺皮质分离出可的松。作为最早应用于临床的ISA-糖皮质激素(GC),已经在临床上应用了半个多世纪,是临床应用最广,医生最熟悉的药物之一。然而,临床上不正确或不合理使用激素的现象却非常泛滥。

按GC对下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴抑制时间长短,分为短效(可的松,氢化可的松),持续时间30~36h;中效(泼尼松,泼尼松龙,甲基泼尼

[收稿日期]2007-01-12

[作者简介]黄文彦,男,博士,教授,主任医师。主攻方向:小儿肾脏病。

松龙),持续时间48~54 h;和长效(地塞米松,倍他米松),持续时间66~78 h。

2.1.1 临床上使用 GC 必须认识的问题 ①GC 种类的选用原则:长效激素不适宜长疗程用药,只可作临时用药。短效激素主要作为肾上腺皮质功能不全的替代治疗。临床上治疗自身免疫性疾病需要长期激素治疗者,宜选用中效激素;对于中效的选择:肝功能正常者宜用泼尼松而非泼尼松龙;反之,则选择泼尼松龙。不能口服者选择甲基泼尼松龙。②如何口服泼尼松:计划较长时间使用激素,应该每日1次,上午8时左右顿服。夜间睡前口服一剂泼尼松是错误的,风湿病病人解决夜间疼痛的治疗应使用非甾体抗炎药。③剂量:根据 GC 的“基因组效应”,临床上可将 GC 划分为“小剂量”、“中剂量”、“大剂量”、“超大剂量”和“冲击疗法”。小剂量:泼尼松 ≤ 7.5 mg/d(每日0.2 mg/kg),可结合 GC 受体50%以下,几乎无不良反应,用于维持治疗或替代疗法;中剂量:泼尼松 > 7.5 mg/d ≤ 30 mg/d(每日0.6 mg/kg),可结合 GC 受体的50%~100%;大剂量:泼尼松 $> 30 \leq 100$ mg/d(每日2 mg/kg)。GC 受体几乎全部被结合。超大剂量:泼尼松 > 100 mg/d。冲击疗法(pulse therapy):泼尼松 > 250 mg/d(每日5 mg/kg)。

2.1.2 长期应用 GC 减量停药后的不良反应和防治 ①反跳现象:GC 减量乃至停药过程中出现原有疾病加重。防止或减轻“反跳现象”的方法:“下台阶”阶梯减量的方法逐渐撤减 GC;②虚弱征群:长期、连续服用 GC 而停用后会出现乏力、纳差、情绪消沉甚至发热、呕吐、关节肌肉酸痛等。患者对 GC 产生依赖性,对停用有恐惧感。主观感觉周身不适和疾病复发。此时须鉴别确实是“疾病复发”还是“虚弱征群”。防止方法:在疾病处于稳定期后或在停用前隔日服用 GC。以减少对垂体的抑制;③应激危象:长期用 GC 后 HPA 轴功能被抑制,停用后该轴功能需要9~12个月或更长时间恢复。因此,各种应激状态时均应加大 GC 用量,已停用者可再次应用。

2.1.3 GC 应用中的误区 无指征地使用超大剂量 GC 和“冲击疗法”;为求达到临床治疗效果而盲目使用 GC 或大剂量 GC,甚至盲目联合使用多种 ISA;为求“保险”激素和抗生素同时使用。

2.2 硫唑嘌呤

除激素外,硫唑嘌呤 Azathioprine(AZA)是临床上使用最悠久治疗多发性硬化症、炎症性肠病、器官移植、以及各种自身免疫性疾病的药物。AZA 代谢

成活性产物 6-MP,能抑制嘌呤生物合成而抑制 DNA,RNA 以及蛋白合成。对细胞和体液免疫均有明显的抑制作用,但并不干扰细胞吞噬和干扰素的产生。为一种非特异性的细胞毒药物。

AZA 副反应发生率为15%。主要副作用为骨髓抑制,增加感染机会,肝脏毒性,脱发,胃肠道毒性,胰腺炎以及具有诱发肿瘤危险。

2.2.1 毒副作用 ①骨髓抑制:最常见为剂量依赖性,常发生在治疗后的7~14 d。表现为白细胞减少,血小板减少导致凝血时间延长而引起出血和巨幼红细胞性贫血。AZA 骨髓抑制作用与硫代嘌呤甲基转移酶(TPMT)的遗传缺陷有关。AZA 所致造血系统损害是可逆性的,及时减量或停用,大部分患者造血功能可恢复正常。②肝脏毒性:主要表现为黄疸。实验室检查异常:血清碱性磷酸酶,胆红素增高,和/或血清转氨酶升高。在类风湿性关节炎等疾病 AZA 引起肝脏毒性 $< 1\%$ 。但在移植病人其发生率明显增高,国外为20%~50%。国内为24.6%~38.3%。发病原因主要有:药物性肝中毒,病毒性肝炎,CMV 感染。且绝大多数发生在用药后6个月内。罕见的但严重危及生命的肝毒性为静脉闭塞性病(veno-occlusive disease,VOD)。近20%骨髓移植和肾移植病人可能发生硫唑嘌呤性 VOD,其死亡率为50%。③胃肠道(GI)毒性:主要发生在接受大剂量 AZA 病人,表现为恶心呕吐,食欲减退和腹泻。分次服用和/或餐后服药可减轻胃肠道副作用。呕吐伴腹痛也可发生在少见的过敏性胰腺炎。其他 GI 副作用包括口腔,食道黏膜溃疡以及脂肪泻。④致癌性和致畸性:对人类具有致癌性已经被公认。AZA 增加人类肿瘤发生的危险性,尤其皮肤癌和网状细胞肿瘤或淋巴瘤。根据一项荟萃分析的结果,与一般人群相比,炎症性肠病(IBD)患者应用 AZA 发生淋巴瘤的风险约增加4倍。AZA 在人类也能致膀胱肿瘤和白血病。关于对人类的致畸性尚未见报道,但对动物(大鼠,小鼠,兔子,仓鼠)的致畸性已经得到证实(四肢,眼,手指,骨骼,中枢神经系统)。⑤过敏:不可预知,罕见并具有潜在致命危险的副作用是超敏反应,AZA 药物过敏反应表现多样,可从单一的皮疹到过敏性休克(如发热,低血压和少尿)。胃肠道过敏反应的特点为严重恶心呕吐。这一反应也可以同时伴发腹泻,皮疹,发热,不适,肌痛,肝酶增高,以及偶尔发生低血压。⑥增加感染机会。

2.2.2 吸收,分布和分泌 AZA 和 6-MP 均能与血浆蛋白轻度结合(30%)而且具有部分可透析性。

它们很快通过氧化或甲基化从血液清除进入肝脏和/或红细胞。其从肾脏清除很少,但在肾功能不全时用药应适当减量。能通过胎盘。口服后快速被胃肠道吸收入血,并且在1~2 h内达到血药高峰。口服生物利用度近60%。其代谢产物主要以6-MP从尿中排泄。<2% AZA和20%~40% 6-MP以原形从尿中排泄。生物半衰期,AZA:10~15 min;6-MP:30 min~4h。

2.2.3 药物相互作用 黄嘌呤氧化酶为一非常重要的AZA分解代谢酶。别嘌呤醇能抑制其活性,最好两者不同时使用,如必须同时使用,则AZA剂量应减少至常用量的25%~33%,并严密监测。与其他骨髓抑制剂或ACEI合用引起的副作用有:白细胞减少,血小板减少,和/或贫血。有报道类风湿性关节炎与GC同时使用可能导致骨髓抑制,肝功能异常,感染,药物热,皮疹,溃疡发作,GI副作用以及增加引起非霍奇金淋巴瘤的可能。同时与ACEI合用会明显增加贫血和白细胞减少的发生率。与其他具有骨髓抑制作用药物/放射治疗同时使用会进一步增加其风险。CTX与AZA可明显增加肝脏毒性。

2.2.4 副作用预防和监测 AZA为一种毒性药物,应该在严密监护下合理使用。AZA与其他免疫抑制药物合用将明显增加其毒性作用,应注意监测外周血细胞计数和肝功能。

2.3 环孢素A

由于环孢素A(CsA)的使用,大大减少移植后急性排斥反应并增加了病人长期存活率,无疑是过去20年器官移植的进步之一。然而,CsA具有严重的副作用即引起肾血管收缩和系统性高血压。肾脏主要组织学改变为血管内皮以及平滑肌细胞病变所致的血管损伤。在近端小管出现严重萎缩,空泡化以及基膜增厚。引起血管收缩的主要机制是由于继发于内皮功能紊乱,血管收缩物质如内皮素,血栓素,自由基产生过多,而血管扩张物质如NO,前列腺素等产生减少所致。

2.3.1 毒副作用 主要副作用为肾功能异常,震颤,多毛症,高血压,高脂血症;牙龈增生。尽管其肾脏毒性是有限的,但为必须调整或停药的指征。
①牙龈增生:常见的副作用,发生率13%~85%,多数报道在25%~30%。常发生在使用后的第1个月,服用CsA后3个月内就会出现明显牙龈增生。15岁以下儿童更常见。牙龈前部增生较后部更明显从而会影响美观。钙离子通道阻滞剂硝苯地平(心痛定)能够加剧CsA所致的牙龈增生。
②肾脏毒

性:长期使用CsA肾毒性发生率:国外20%~41%;国内30%~74%。肾脏,心脏和肝脏移植病例分别为25%~32%,38%,和37%。CsA所致肾毒性为最常见但同时也是最严重的副作用。CsA能使肾小球滤过率(GFR)减少原来的至少20%以上,并常常在停药后2周内逆转。表现为BUN和Scr升高。临床上也可表现为水潴留,水肿,但常常不易被察觉。其肾毒性与药物剂量相关且停药或减量后可恢复正常。血浆浓度>250 ng/mL肾毒性明显增加。CsA的肾毒性分急性和慢性肾毒性两种。急性肾脏毒性发生在用药的开始7 d内;亚急性毒性7~60 d并同时伴有肾小管和肾小球功能异常。急性肾毒性与药物引起的肾脏入球小动脉收缩有关,是可逆的,常无持久的病理改变;随CsA剂量减低或停用,肾脏血液动力学紊乱改善,肾功能可恢复正常。CsA的慢性毒性出现在30 d以后。表现为不可逆肾脏功能异常。其临床特征为进行性的肾功能减退和不可逆的间质条状纤维化、肾小管萎缩及入球小动脉玻璃样变,影响病人的长期存活。一旦发生无有效的治疗方法。CsA所致肾脏毒性的危险性可能因同时接受其他潜在的肾毒性药物而增加。
③肝脏毒性:国外报道20%~40%,国内10%~50%。常发生在用药的第1个月并与药物剂量正相关。表现为肝功能异常(GOT, GPT, γ -GT增高)以及血胆红素增高。肝脏毒性可在CsA减量或停药后逆转。
④对水电解质的影响:高钾血症(常伴高氯性代谢性酸中毒),低镁血症以及碳酸氢盐浓度下降。高尿酸血症也较常见,尤其是同时给予利尿剂治疗时更易发生而可能导致痛风。
⑤高血压:发生于近50%肾移植病人,以及几乎所有心脏移植病人,常发生在用药的第1周内至6月。
⑥神经系统副作用:震颤,手掌烧灼感,跖肌感觉异常,头痛,感觉异常,抑郁和嗜睡,视觉障碍(包括视神经乳头水肿,幻视)等。偶尔发生抽搐或癫痫发作等副作用。震颤:发生率12%~55%。治疗剂量CsA常伴震颤,表现为手的细微震颤,程度一般较轻。CsA继续使用震颤可减轻,或停药后缓解,所以一般不影响临床治疗。抽搐或癫痫发作:罕见。并与下列诱因有关:低胆固醇血症,CsA血药浓度过高,高血压(尤其儿童),静脉使用甲基泼尼松龙,低镁血症,感染等。有报道CsA与大剂量甲基泼尼松龙同时使用可发生抽搐或癫痫发作。中毒剂量表现醉酒感,手足感觉过敏和头痛等。
⑦胃肠道副作用:腹泻,恶心呕吐,食欲减退和腹部不适等常见。其次可发生胃炎,打嗝和消化性溃疡。也有报道可出现便秘,吞咽困难,和上消化道

出血。⑧皮肤:多毛症(分布脸,上肢和背部),肾移植病人发生率至少50%以上。⑨内分泌副作用:高血糖,催乳素增高,睾酮下降,以及男子女性化乳房。CsA与神经钙蛋白(calcieneurin)抑制剂以及GC联合使用明显增加致糖尿病风险;另外,使用他克莫司(tacrolimus)病人较之使用CsA更易引起糖尿病。⑩致癌性和致畸性:人类可疑致癌物,致Hodgkin's病,纤维腺瘤等。CsA在非常大剂量时具有胚胎毒性,但尚无证据表明在治疗剂量时具有致畸性。对兔子和大鼠的研究发现当CsA为人的2~5倍时具有胚胎和胎儿毒性。CsA能增加早产发生率。CsA能通过胎盘并可分泌入乳汁。⑪其他:肌病:可逆性肌损害伴心电图异常。

由于至今尚未见有关正在哺乳的妇女使用该药的报道。服用CsA期间禁止母乳喂养以避免对婴儿可能造成潜在的毒性。美国儿科协会规定,哺乳期妇女必须禁止使用CsA以避免可能对小孩造成的潜在免疫抑制和中性粒细胞减少症,对生长发育未知的作用,以及其可能的致癌作用。

2.3.2 代谢 CsA主要在肝脏由细胞色素P450-P450 3A(CYP3A)酶系统代谢,少数由胃肠道和肾脏代谢。在人的胆汁,粪便,血液和尿液中至少发现25种CsA代谢产物。CsA能分泌入乳汁。

2.3.3 吸收,分布和分泌 CsA治疗窗窄,个体差异大,受食物影响明显。口服CsA后吸收不完全,血药浓度在1.5~2.0h达峰值,CsA最大吸收率33%。食物能延缓和减少其吸收,脂肪餐能使其吸收率下降13%,所以必须强调个体化给药。CsA广泛分布于血管腔隙外,仅0.1% CsA以原型从尿中排泄,CsA及其代谢产物主要通过胆汁分泌进入大便,约6%分泌入尿液。

2.3.4 药物相互作用 CsA与多种药物具有相互作用。任何能影响微粒体酶类,尤其CYP3A系统的药物均能影响CsA的血浓度。抑制这些酶类的药物能相对减少CsA代谢从而增加其血浓度。这些药物包括:钙通道阻滞剂(如异搏定,尼卡地平),抗真菌药(如氟康唑,酮康唑),抗生素(头孢三嗪,红霉素,氟哌酸,环丙沙星,交沙霉素),糖皮质激素,以及其他药物(如灭吐灵,甲基睾丸酮,奥美拉唑,舒林酸,性激素,皮质类固醇,甲磺唑啉碘胺,乙酰唑胺,酒精,西米替丁,达那唑,亚胺培南,依曲康唑,口服避孕药)等。

1986年Grino首先报道恬尔心可提高CsA血浓度,减少CsA剂量。目前认为常用的钙通道阻滞剂类药物中能影响CsA血浓度的有异搏定、恬尔心和

尼卡地平。葡萄和葡萄汁能抑制CYP3A系统从而增加CsA血药浓度。

相反,那些能够增加CYP3A活性的药物能促进CsA代谢从而减少其血浓度,如,磺胺二甲嘧啶,苯妥英,苯巴比妥,去氧苯比妥,卡马西平,利福平,乙胺丁醇,异烟肼,奎宁,灰黄霉素,利福霉素,华法林,苯丁酸氮芥以及其他药物(善得定,抵克力得)。另外,绿豆可降低环孢霉素的血浓度。

同时使用下列药物可增加高钾血症的危险,如:血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI), β -肾上腺素能阻断剂,毛地黄糖苷;失钾性利尿剂,肝素;大剂量含钾青霉素,枸橼酸钾等。

与其他ISA(如AZA, GC, CTX, 6-MP, 莫罗单抗-CD3等)同时使用增加感染和发生淋巴增生性疾病的危险。

2.3.5 CsA肾毒性的防治 ①严格注意用药适应证和禁忌证,肝肾功能异常或肾组织病理检查有明显小管间质病变者慎用或禁用。②选择合适剂量,疗程并监测血药浓度调整用量。剂量一般每日4~6 mg/kg,分12h口服给药,3d后以血药浓度调整CsA剂量并保持CsA血药浓度C0:100~150 ng/mL(CsA C1-2或C2: 600~800 ng/mL),总疗程一般不超过2年(足量6~9月后开始减量)。C0超过250 ng/mL将出现明显肾毒性,或血浆谷浓度超过1000 ng/mL将出现明显肝脏毒性。③严密监测临床副作用,血压,肝肾功能,如BUN,Scr,血清胆红素,电解质(尤其钾和镁)。监测尿酶,微量蛋白等,必要时重复肾活检以了解小管间质情况。出现高血压的治疗:首选硝苯地平(心痛定)或维拉帕米(异搏定)。如Scr超过基础值30%以上,则减量(按每日每次减0.5~1 mg/kg)甚至停用。④联合用药:钙离子拮抗剂:包括二氢吡啶类的硝苯地平、伊拉地平、非洛地平;苯烷胺类的维拉帕米和苯硫氟草类的地尔硫草。与其他CsA增效剂相比,CA类CsA增效剂有舒张收缩的血管、保护肾功能、避免CsA肾毒性、减少原发无功能、降低血压等优点。⑤中药:冬虫夏草、丹参、人参总皂苷和粉防己碱对CsA引起的急性肾毒性有保护作用。

2.4 FK506(tacrolimus, prograf)

CsA与FK506在化学结构上有着明显差别,CsA是由11个氨基酸构成的环形多肽,而FK506在结构上是大环内酯类化合物。两者的作用机制却非常相似,都是通过竞争性结合细胞胞浆内结合蛋白而发挥T淋巴细胞的抑制效应。CsA与cyclophilin结合,而FK506与FK结合蛋白(FKBP)结合,但它

们最后都通过阻断 calcineurin 而发挥其免疫抑制效应,所以两者同样具有肾脏毒性。相反, Rapamycin (sirolimus) 虽然也与 FKBP 结合,但并不抑制 calcineurin。故其肾毒性副反应较小。

FK506 副作用主要包括:①胃肠道症状,如恶心、呕吐、厌食、腹泻;②糖代谢异常,如糖耐量降低、血糖升高;③神经系统症状,如头痛、震颤、感觉异常、失眠、眼肌麻痹等;④肾脏毒性。

其免疫抑制作用约是 CsA 的 10 ~ 100 倍。口服 FK506 的剂量:一般每日 0.1 ~ 0.3 mg/kg,并监测 FK506 血药浓度。一般维持在 5 ~ 15 ng/mL。脂肪食物可影响该药的吸收,应在空腹时口服或在饭前 1 h 或饭后 2 ~ 3 h 口服。

虽然 FK506 与 CsA 的毒副反应的类型基本相同,但其严重程度存在一定的差别。在肾毒性方面,两者没有明显的差别,FK506 与 CsA 均可引起急性肾功能减退与慢性间质性肾炎,均可能发生溶血性尿毒综合征。高钾血症与低镁血症的发生及严重程度也较为相似。但 FK506 神经毒性及消化道副反应较 CsA 明显。头痛、失眠、无力、震颤、恶心、呕吐在服用 FK506 患者较为多见,而多毛、牙龈增生主要见于 CsA 服用者,在 FK506 服用者极为少见。CsA 与 FK506 均对胰岛细胞具有毒性作用,而 FK506 的副反应要更强一些。

2.5 霉酚酸酯(MMF)

霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)是一种新型免疫抑制药,1995 年获美国 FDA 批准,临床用于预防器官移植排异反应。MMF 口服吸收后在血浆酯酶的作用下,迅速水解为具有免疫抑制活性的代谢产物霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)。MPA 能高效、选择性、非竞争性、可逆性地抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(IMPDH),阻断鸟嘌呤核苷酸的从头合成途径,使鸟嘌呤核苷酸耗竭,进而阻断 DNA 的合成,选择性地作用于 T、B 淋巴细胞,发挥有效的免疫抑制作用和抑制其增殖。与其他 ISA 比较,MMF 耐受性好,毒副作用少。与硫唑嘌呤相比,最大的特点是极低的肝毒性、肾毒性和骨髓抑制作用,亦无致高血压、糖尿病、胰腺炎及骨质疏松等副作用。与其他 ISA (CsA、FK506) 相比,MMF 的肝脏、肾脏、骨髓毒性均较低,感染机会也少等优点。因此,目前 MMF 在自身免疫性疾病的应用越来越得到青睐。

20% 或以上的病人使用 MMF 后发生毒副作用包括胃肠道副作用(如恶心呕吐、腹泻),白细胞减少和败血症,增加感染机会。其他副作用包括:血小

板减少,贫血,高血压,血糖增高和呼吸系统症状(如呼吸困难,感染,咳嗽)等。

2.5.1 胃肠道不良反应 最常见,发生率高达 11.8% ~ 45.5%。其临床表现主要为腹胀、腹泻、恶心、呕吐,严重时甚至出现消化道出血(发生率为 2% 左右)。也有结肠炎,肝脏酶异常。主要见于治疗初期,绝大部分病例通过减少剂量,分次服用后症状可消失,不影响治疗。腹泻仍是主要症状。少数报道可诱发溃疡,出血,穿孔等副作用,所以对于具有活动性胃肠道病人使用该药应特别慎重。

2.5.2 血液系统不良反应 除胃肠道反应外,血液系统不良反应也较常见。主要表现为白细胞减少、贫血、血小板减少、低色素贫血,其中以白细胞减少和贫血最常见。白细胞减少绝大多数发生在使用 MMF 后 31 ~ 180 d,与 MMF 本身,多种 ISA 联合治疗,病毒感染等综合因素相关。白细胞减少是 MMF 主要的血液学改变,发生率为 3.2% ~ 7.8%。国内 12.1%。贫血的发生也占一定比例。这些血液系统的不良反应使 MMF 无骨髓抑制一说受到质疑。MMF 致骨髓抑制大多不严重,减量并予以升白胺、利血生、重组人粒细胞集落因子等治疗,迅速恢复正常水平。

2.5.3 其他不良反应 心血管系统:常见为高血压,少见的有心率失常和心衰;神经系统:头痛和失眠常见。其他包括震颤,焦虑和感觉异常;泌尿生殖系统:可导致肾脏功能异常和尿路感染;水电解质:低钾血症;对生殖的危害:致畸的作用已经在大鼠和兔子动物实验中得到肯定。

2.5.4 致癌性 具有潜在的致淋巴瘤和其他恶性肿瘤,尤其皮肤肿瘤的危险。病人必须尽量减少日光或紫外线照射或加用防护物品。非黑色素瘤皮肤癌发生率 1.6% ~ 2.2% 而其他类型恶性肿瘤发生率在 0.7 ~ 2.1%。

2.5.5 其他 在移植病人使用 MMF 出现呼吸困难时注意鉴别 MMF 少见的并发症—肺间质病变,包括致死性肺纤维化的可能,可增加感染机会。对于儿童,根据体表面积来确定 MMF 的首剂量,推荐首剂量为 600 mg/m²。MMF 能否被分泌进入乳汁尚不清楚。不主张与镁或氢氧化铝抗酸剂同时使用,这些药物能减少 MMF 的吸收。生物半衰期,MPA 口服平均 17.9 h,静脉使用为 16.6 h。

2.6 雷公藤

雷公藤为卫矛科雷公藤属长年生藤本植物,具有清热解毒、消肿、消积、杀虫、止血等功效。是迄今为止免疫抑制作用最可靠的中药之一。因其毒副作

用较大,又有断肠草之称。

目前临床上雷公藤有多种剂型,如汤剂、糖浆剂、颗粒剂、片剂、流浸膏剂、酊剂、擦剂、软膏剂等。雷公藤多甙片为临床最常用的剂型,国家基本药物将其列为免疫抑制药。雷公藤对免疫系统呈双向调节作用。在体外低浓度时促进 T, B 细胞增殖,高浓度时则呈抑制作用;在体内,低浓度时促进 B 细胞功能,但对 T 细胞功能无明显影响,高浓度则对 T, B 细胞功能均有抑制作用。对 NK 细胞的作用也是如此。

在临床上对自身免疫等难治性疾病(如红斑狼疮、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、过敏性紫癜、肾病等)有独特疗效,但可产生毒性反应。其主要毒性成分为二萜类化合物,其次为生物碱类,但它们又是主要有效成分。

2.6.1 不良反应 雷公藤多甙的毒副作用包括生殖系统毒性,肝脏损害、粒细胞减少和肾脏损害等,长期应用可导致肾间质纤维化,其中较为突出的是对生殖系统的影响。①生殖系统:对生殖系统有明显影响,不仅影响女性卵巢功能,也影响男性睾丸精子发育。育龄妇女服用半年后约 50% 以上患者闭经。闭经与用雷公藤多甙的总剂量明显相关,总量 < 2 g 者闭经发生率约为 5.5%,而总量达 8 g 以上时闭经发生率则高达 95%。因此,此药疗程不宜过长,一般用药疗程 < 6 个月,无长期闭经发生。在男性,会影响精子生成,表现为精子减少或无精症,但对精原细胞影响不大,一般停药后,生殖系统功能有望恢复。雷公藤制剂对精子的影响为可逆性,停药 3 个月后可恢复正常,且对恢复生育者的后代未

见不良影响,但长期使用也可能引起生殖器官的难逆性损害。②血液系统-骨髓抑制作用:白细胞及血小板减少,发生率为 15%。严重者可发生粒细胞缺乏、贫血和再生障碍性贫血。多在用药后 1 周出现,常同时伴有腹泻,停用本品后常于 1 周后可逐渐恢复正常。③肝肾功能的不良反应:本品可出现肝脏酶谱升高和肾肌酐清除率下降,这种作用一般是可逆的,但也有严重者发生急性肾功能衰竭而导致死亡。④皮肤黏膜改变:可达 40%,表现皮肤色素沉着、皮疹、口腔溃疡、痤疮、指甲变软、皮肤瘙痒等。⑤其他不良反应:可致胃肠道反应,纵隔淋巴瘤,不宁腿综合征,听力减退,复视等。

2.6.2 不良反应的防治 为了减少雷公藤多甙的毒副作用,在临床用药过程中要严格掌握适应证和禁忌证,防止滥用本品;尤其青春期儿童慎用。肝、肾功能异常及造血功能低下者慎用;掌握好用药剂量和疗程:不超过每日 1 mg/kg,最大不超过 30 mg/d,疗程一般不超过 6 个月。对生殖系统副作用的防止:青春发育期慎用。对哺乳期妇女,雷公藤能通过乳汁影响婴儿,此阶段应禁止使用。控制用药剂量,适量联合用药,可提高疗效,减少不良反应。可与 CsA、ACEI 等药物联用,增加药物疗效,降低用药剂量,减轻单独用药的副作用。在疾病的活动期,不宜单独使用雷公藤制剂。

用药期间严密监测血常规,肝肾功能等。出现不良反应立即停药,并积极对症处理以达到安全、有效、合理的应用。

(本文编辑:吉耕中)