

肾脏移植的现代药理

Daniel M. Canafax (美国, 明尼苏达州药学院副教授) 等

一、背景

第一例肾脏移植手术于1951年由 Hume 及其同事进行的。自这个划时代手术以来的30年中, 全世界专家们已对手术程序作了详细评价。现在, 全世界范围内每年进行2000例以上肾移植术(注)。

肾移植的适应症是因种种原因而继发的肾功能衰竭的末期。肾移植病人半数以上是慢性肾小球性肾炎和间质肾炎, 还包括像糖尿病、狼疮和草酸盐沉积症这样的全身性疾病。肾功能衰竭的其他常见原因是高血压、进行性肾病综合症以及由于滥用诸如扑热息痛、非那西汀或阿司匹林等镇痛剂引起的医源性肾衰竭。

肾移植术的主要可供选择方案是经常的血液透析或腹膜透析, 其治疗处理的选择必须按每个病人情况制订。令人遗憾的是透析装置不是对每个病人都适用, 而且血管或腹膜透析的注入部位可能由于瘘管血栓形成或感染而受到限制。不论来自活人或尸体所提供的肾脏并不是都能立即获得而用于移植手术, 然而由于交通联系或器官分配的改进, 对于解决这个问题已前进了一大步。病人对移植肾预先形成了抗体, 则移植是禁忌的。

透析法或移植术的抉择, 在某些情况下可能是明显的, 例如儿童或年青的成人进行移植术会有更良好的预后, 而年老的成人采用透析法则进行顺利。现已知道糖尿病并不是移植术的禁忌症。

二、排斥反应

肾移植的主要并发症是移植物排斥, 通常可观察到四种类型。过急性排斥是出现在移植物连接的数分钟内, 并且在手术过程中就可以观察到。此一类型排斥是由于病人循环系中存在的抗体能攻击存在于供者肾脏中的抗原所致。抗原-抗体反应所募集的白细胞可释放溶菌酶, 后者破坏血管和实质, 以致引起血流的停止和肾脏血栓的形成。几乎没有什么移植能避免这种排斥而存活下来, 因此, 为了预防过急性的排斥, 每个病人的血清要同提供人的组织进行“交叉配型”并观察血清对此组织的反应性。

第二种形式的排斥是加速排斥, 它在移植的2~5天内发生。这种排斥的确切机理尚不清楚, 虽然有人设想是记忆细胞对存在于供者肾脏中的抗原所表现的应答。这种排斥的治疗是困难的, 即使采用大剂量的甲强龙 (methylprednisolone), 通常也是失败的。

急性排斥事例发生在肾移植后的10~60天最为常见, 偶尔迟在数年之后。急性肾脏的排斥, 常常伴有细菌或病毒的感染。T淋巴细胞渗入肾移植物, 侵袭血管和实质结构, 产生一

种进行性的局部缺血和纤维变性而形成肾功能丧失。如果早期治疗，给予大剂量甾类化合物则可以逆转急性排斥的过程，使肾功能通常复恢复到近乎基线的平水。

慢性排斥在移植后的数月甚至数年，尚不可能变得明显。这种类型的排斥，通过肾硬化和肾血管内膜增殖而使肾结构产生一种进行性增厚及纤维化才得以表现出来。由于慢性排斥引起的肾缺血和肾小管纤维化导致最终的肾衰竭。对于此类排斥目前尚无法治疗。

三、免疫抑制疗法

理论基础：器官移植免疫抑制的目标，是对供者组织不产生排斥反应，像同卵双胞胎表明的那样。并对病人不产生有关药物的毒性。正在迅速发展的组织分型技术，试图使器官获得最少的抗原性配错，使之与病人尽可能接近如同卵双胞胎那样的亲属关系。遗憾的是尸体器官来自异种抗原库，因而完美的配合可能永远不会出现。这就必须采用药剂引起免疫抑制作用，以防止受者器官的排斥。

为达此目标，多数的器官移植小组均联合使用硫唑嘌呤、强的松龙和抗淋巴细胞血清。这些药物的协同作用对受移植的病人可产生抗原非反应性。必须记住，现今的免疫抑制不能成为药物疗法，而且仍然是一种试验性办法，需要广泛研究和改进。表 1 概括了重要的抗排斥药物及其机理、剂量和不良作用。

表1 抗排斥剂

药 物	作用机理	剂 量	不良作用
硫唑嘌呤	阻止DNA/RNA合成，降低淋巴细胞功能。	手术当天开始，每天5毫克/公斤递减到第九天为每日2.5毫克/公斤。静脉给药量为口服量的1/2	骨髓抑制(血小板减少，白细胞减少，贫血)。胰腺炎，肝炎，感染，瘤形成，药疹，恶心。
皮质激素类	抑制淋巴细胞增殖和吞噬作用。	手术或排斥后开始剂量每天2毫克/公斤，迅速递减至每天0.2~0.3毫克/公斤	肾上腺抑制，高血糖，胃十二指肠溃疡，胰腺炎，精神病，水肿，骨质疏松，白内障，感染，瘤形成。
抗淋巴细胞球蛋白	对抗人体淋巴细胞的抗体。降低淋巴细胞的数量和功能。	活着的供者每天10毫克/公斤×14天。所有其他供者每天30毫克/公斤×14天	白细胞减少，血小板减少，血栓性静脉炎，血清病，变态反应，感染，瘤形成。
环孢菌素A	抑制淋巴细胞核酸的产生。	仍限制在每天5~20毫克/公斤	肾中毒，肝中毒，震颤，多毛症，感染，讨厌的不愉快的味道，瘤形成。

(一) 硫唑嘌呤(AZ)

为增加6-巯基嘌呤(6-MP)的治疗指数，Elion和Hitching合成了硫唑嘌呤。在体内，AZ很快地转变成6-MP。然后AZ和6-MP的细胞内代谢产物6-硫肌酐引起异嘌呤核糖核武

酸的合成，而不协调地结合成核酸。淋巴细胞分化成免疫母细胞被抑制，这就中止了对抗原的记忆和应答以及随后的杀伤活性和抗体的形成。

静脉注射的AZ迅速地被转变成6-MP，6-MP以半衰期为2~3小时从循环系统被清除。AZ或6-MP的血浆浓度在预测治疗效力或毒性方面是无大价值的，因为由AZ或6-MP形成的活性细胞内代谢产物没有透过细胞膜，也没有在血浆内循环或出现在尿中。

（二）甾类化合物

肾上腺皮质激素类通过免疫系统抑制抗原的加工、识别和破坏。甾类化合物对淋巴细胞的作用是减少核酸和蛋白质的合成，从而停止细胞的增殖和反应性。嗜中性白细胞和巨噬细胞将不能对趋化剂作出应答并失去吞噬能力。其他的抗炎作用是通过抑制补体活性、稳定敏感淋巴细胞的溶菌酶和停止抗体形成来完成的。

强的松龙(PLN)口服后在胃肠道完全吸收。强的松(PN)口服剂量的80%被吸收并转变成强的松龙。每一药物口服后的最高血药浓度均出现在给药后的1~3小时。强的松龙的血浆半衰期是2~3.5小时，但此药的消除视剂量而定，剂量增加即导致分布容积和血浆浓度两者均增大。低剂量时，多数的PLN结合转为血浆皮质甾球蛋白(transcortin)，与白蛋白较少结合。如果血白蛋白减少或给予其他与蛋白质结合的药物时，则增加的游离PLN可引起副作用发生率的增高。

监控甾类化合物治疗的病人应包括严密观察异乎寻常的行为、大便或呕吐物中带血、糖尿病的发生、感染和代谢方面的问题。因为这些症状多数发作是不知不觉的，所以监控必须是持续进行。并发症的预防比其治疗容易，并能运用尽可能小剂量的甾类化合物以及包括制霉菌素、疫苗、抗酸剂和预防性抗生素等许多预防药物来完成。

（三）抗淋巴细胞球蛋白(ALG)

抗淋巴细胞球蛋白或血清是从对人淋巴母细胞或淋巴细胞敏感的马、山羊或兔子的血清中提取的。在抗原性刺激的应答过程中，这种免疫抑制剂可消除循环的T淋巴细胞并阻止它的生成或增殖。

ALG应在肾移植的当天开始静脉给药并继续2~3周。给药时，ALG应当用标准生理盐水稀释成10毫克/毫升的溶液。应该采用中央静脉给药以预防较小周围静脉发生血栓性静脉炎。ALG的准确剂量取决于病人的体重、血小板和白血球计数。

（四）环孢菌素A(CSA)

环孢菌素A是由11种氨基酸顺序组成的一种免疫抑制的环状多肽。CSA可阻止淋巴细胞核酸合成、中断休止细胞转变成活性的破坏细胞。其他重要的免疫细胞抑制作用尚有待发现。

CSA的药理还有待于阐明。口服一种橄榄油溶液在给药后3~4小时出现最高血药浓度。此后经肝脏代谢将CSA转变成许多代谢产物。分布半衰期为1.2小时。代谢转换的平均时间(半衰期)为27小时。

CSA的剂量依每个病人的反应和血药浓度而定，其范围为每天5~25毫克/公斤，每天一次或两次给药。必须按给药方案严密地观察肝脏、肾脏、造血系统和神经系统等药物副作用

指数而进行临床监控。

现在必须将此药理情报结合临床经验和完善的治疗判断来运用，俾使肾移植病人的肾脏存活获得良好的效果。

注：据统计，自从首次进行肾移植的将近30年中，全世界约进行了64,000次肾移植手术，统计数字表明，在1968年肾移植的第一年存活率约为65%；而至1980年，存活率已升高到85~90%。——校者

[*Pharmacy International* 《国际药学》，3(9):291, 1982 (英文)]

姜慕炎译 张紫洞校

婴儿和儿童的用药剂量

A.J.Nunn (英国, 利物浦Alder Hey儿童医院主任药师)

从药理学观点来看，儿童不应作为小成人 (mini-adults) 来对待，然而儿科用药剂量往往是从成人常用剂量折算而来的。儿童药物剂量应从不同年龄组的临床研究直接获得的资料来确定。

在医院里对新生儿 (出生不满一个月的婴儿) 已作了许多研究。目前有相当数量的有用报道，涉及由母体 (经胎盘) 在妊娠、分娩及乳哺期传给婴儿的药物和用于治疗新生儿疾病的药物。儿童和青春期的发育对药物应用的影响却研究的很少，并往往被忽视。

药物作用的强度和维持时间取决于吸收、分布和消除过程以及药物受体的敏感性。然而儿童期体内的组成、胃肠功能、蛋白结合力、代谢和排泄的变化使上述过程发生改变，因之药物作用也有变化。这种变化的速率以新生儿时期和婴儿期为最快，而且不同的过程以不同的速率成长。

有些医疗事故是由于对幼儿用药过程发育不完全的认识不够造成的。大概最为熟知的是氯霉素对新生儿的不良反应，包括心脏呼吸的虚脱——“灰婴综合症”(grey baby syndrome)。因刚出生一星期的新生儿不能有效地结合和排泄氯霉素，故应给予小剂量以避免不良反应。不过，随着酶系的成熟，及至第二、三星期给予同样剂量也许就无效。某些药物在幼年时期给予时，其消除峰的出现，看来是代谢和排泄进行的都比年龄较大的儿童和成人快得多。这种现象可由下列事实说明：即不同年龄的哮喘病人维持治疗浓度所需茶碱的平均口服剂量是不同的 (表1)。

疾病过程特别是影响肾和肝脏者都会影响药物剂量。同样，腹腔疾病、其它肠道疾病和膀胱纤维变性也都能改变某些抗生素的吸收和排泄。

由于药物性质的杂复相互作用、体内过

表 1 不同年龄的茶碱剂量

年龄 (岁)	每天剂量
1 ~ 9	24 mg/kg
9 ~ 12	20 mg/kg
12 ~ 16	18 mg/kg
成人	900 mg