

## · 药物不良反应 ·

## 环孢菌素在器官移植中的肝脏毒性作用

第二军医大学长征医院 李光辉 周玉坤 \* 蒯林 \*

环孢菌素 (Cyclosporine CSA) 具有强力的免疫抑制作用, 临床应用能显著提高移植器官的存活率。自1978年Calne首次将CSA应用于临床病人的器官移植以来, 对CSA的应用和研究中, 发现了很多不可忽视的问题, 主要是毒性作用, 包括肝脏毒性、肾脏毒性及神经毒性作用。本文就其存在的肝脏毒性作用作一综述。

1981年Klintmalm等将CSA应用于66例尸体肾移植病人, 发现有13例发生了高胆红素血症, 提示CSA具有肝毒性作用, 此后很多作者相继报道了CSA的这一毒性作用, 甚至有发生肝坏死的病例。1988年国内亦报道了CSA应用于肾移植产生肝脏毒性作用, 在76例肾移植病人中, 52例肝功能出现异常, 占68.4%, 其肝毒性发生率如此之高, 已引起了人们的广泛重视。许多移植失败的原因往往是CSA的毒性所致。

CSA的肝脏毒性发生率各学者报道不一致。Heistand等指出CSA出现肝毒性的概率较高, 某种意义上说, 抵消了它肾毒性低的优点, 其发生率为20~40%, 其它毒副反应则较少, 且发生率低, 如多毛症 (34.4%); 肾毒性作用 (13.0%); 神经毒性及骨髓毒性作用。CSA对肝脏的毒性作用较肾脏更为明显, 22%的患者发生此并发症。94%的病人肝中毒发生在用药的前三个月内, 通常为30天。术前肝功能异常及乙肝表面抗原(HBSAg) 阳性者, 更易加重肝脏损害。如76例肾移植病人中, 术前HBSAg阳性者15例,

术后有14例出现肝功能不同程度的损害。

CSA引起的肝脏毒性作用的临床表现主要为低蛋白、高胆红素血症、血清转氨酶升高, 有时伴有碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶的升高。部分肝脏损害的病例中, 可发生严重的合并症, 据统计, 胆道结合占5%; 严重的胰腺疾患占2%; 肠道功能紊乱占1%。有报道, CSA引起亚急性肝坏死, 并致病人死亡。随着器官移植的广泛开展, CSA的肝脏毒性作用的研究有必要进一步深入。

对CSA肝毒性作用的机理及临床表现, 许多学者作了很多研究。Stone等发现CSA能干扰胆盐依赖性和胆盐非依赖性胆汁流, 故临床上出现了胆道阻塞性肝脏疾病的表现——高胆红素血症, 由于CSA有很大的疏水性, 其优先分布于脂肪膜, 这提示CSA的影响可能与膜的流动性及Na-K-ATP酶的活性有关。Lorber的离体鼠肝CSA灌注试验也支持了上述观点。Backman等对口服CSA (25mg/Kg/d) 的小鼠进行研究, 发现血清中转氨酶、碱性磷酸酶升高、白蛋白的含量下降<sup>(2,3)</sup>。在小鼠肝脏组织学检查中发现, 肝小叶中央细胞萎缩及胆汁郁积、细胞浆沉着等现象。Ryffel等的发现主要为肝中央叶的坏死及脂肪变性。光镜下肝组织呈中等度的脂肪变性, 主要在肝小叶的中央部分; 电镜下, 发现肝细胞内质网扩张, 自噬空泡数目增多, 但内质网数目没有增加, 内质网膜上粘附的微粒体数目也正常。Conningham等发现用CSA处理小鼠后, 细胞色素P-450和

\*本校海军医学系

NADPH—细胞色素C还原酶的活性和数量均降低,并且能对抗使用苯巴比妥后产生的诱导作用。另外,Yale及Hahn等用CSA处理小鼠后,发现CSA能影响小鼠胰岛素的产生和葡萄糖耐量试验。Anderson等也作了类似的研究,他们发现在含有CSA ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )的培养液中培养胰岛细胞,显示前胰岛素生物合成发生了障碍,胰岛素含量发生了下降。上述提示CSA可能抑制细胞蛋白质合成中的某一环节,因而破坏了肝细胞的一些重要功能,造成血清转氨酶升高,碱性磷酸酶升高、白蛋白含量下降等临床表现。但也有人提出碱性磷酸酶升高可能来自骨髓的损害所致,而不是肝毒性。可见CSA能抑制体内或体外蛋白质的生物合成,其最大抑制率大约36%,在体内抑制程度主要取决于其剂量和疗程的长短。其它一些学者如Ryffel及Whiting等的研究也赞成上述观点,后者的研究还发现,正常小鼠使用CSA后血浆中胆红素浓度增高500%,而总蛋白和血浆中白蛋白量均降低8%。

CSA肝毒作用与用药量及给药方法有密切关系。目前国内用药方法分为两大类:

(1)手术当天即口服CSA,术后2~3天静注4~5 mg/Kg/d,以后改口服;(2)延迟用药法,即术后先应用包括AHTG在内的常规免疫抑制剂2~7天,移植肾功能恢复后,再改用CSA;有些病例开始应用常规免疫抑制剂,手术后短期内发生连续两次急性排异时改用CSA,也属此类。不同的用药方式及剂量直接影响到血药浓度,而血药浓度的异常升高是导致各种毒性作用发生的基础。很多学者经临床观察发现在CSA血浓度大于200ng/ml时易发生肝毒性反应,正常血药浓度情况下,也常发生,尤其是HBSAg阳性的患者。当然CSA血药浓度小于200ng/ml时发生肝毒性作用较少。这种观点并非完全一致,Friendrichk应用CSA治疗慢性活

动性肝炎(CAH),其CSA浓度可达200~400ng/ml,20例病人中,仅1例发生明显的肝毒性作用,这种情况可能因为CAH本身即为自身免疫性疾病,或个体差异。一组76例肾移植病人中,术后52例发生肝功能异常,发生于术后两周内者36例,CSA浓度为114.8~100ng/ml;术后3~4周肝功能异常者6例,CSA血药浓度为128.6~314.5ng/ml;术后2月6例,3月4例,术后4月,5月各为1例,CSA血浓度为100~300ng/ml。由于近十几年来TDM在临床的广泛应用,对CSA的临床应用提供了有效的监测方法,这可使我们很好地掌握有效用药量,减少肝脏或其它脏器的毒性作用的发生,更好地提高移植存活率。为避免其肝毒性作用的出现,可采取测定血药浓度的方法,减少不必要的超有效浓度用药,这样还可以避免药物浪费。同时通过减少剂量,增加糖皮质激素类及其它免疫抑制药物的用药量加以缓解,必要时可以停用CSA。一般1~2个月内肝功能可以恢复正常。定期对肝脏功能进行测定,包括碱性磷酸酶(AKP),可早期发现肝功能损害的存在,但原有肝功能不全或HBSAg阳性病人,在发生肝功能异常后,即使停用包括CSA在内的肝损害性药物,肝脏的损害仍然在进行中。因此对HBsAg阳性以及术前肝功能有损害的患者,使用CSA更需注意。目前使用的大多数免疫抑制剂对肝脏均有不同程度的损害作用,如硫唑嘌呤、环磷酰胺等,所以有人提出术前HBsAg、HBcAg或肝功能异常的患者不作肾移植手术。值得高兴的是新一代免疫抑制剂FK-506已经问世,它不仅作用较CSA强,而且毒性低,若临床应用成功,那么它将对器官移植产生划时代的意义。

(本文经廖锡麟教授审修,在此表示感谢)

(参考文献共29篇略)