

· 药物不良反应 ·

重组白介素-2 的不良反应

张 莹 李 军

(山东省立医院 济南 4250021)

近年来,重组白细胞介素-2(rIL-2)用于肿瘤治疗,展现了可喜的前景。但随着临床的广泛应用,其严重毒性反应也逐渐引起人们的注意,成为限制其临床应用的重要原因。其常见不良反应有:

心血管系统 rIL-2 对心血管系统的影响较严重,常见有血压降低和心动过速,以及心律失常、心肌缺血、心功能抑制、心肌损伤等。Gaynor 等^[1]测定了在大剂量应用 rIL-2($3 \times 5^5 \mu/\text{kg} \cdot \text{d}$)治疗 36h 后和血管加压支持开始前的几种血流动力学参数的平均值,结果发现:平均动脉压(MAP)从 12.2 降至 9.9kPa;血管阻力(SVR)从 2.00 降至 1.13kPa/L·min;心率从 73 次/min 升至 110 次/min;心指数(CI)从 3.1 升至 4.7L/min·m²;肺楔压未变。Lee 等^[2]对 10 例病人用 rIL-2($1 \times 5^5 \mu/\text{kg} \cdot \text{d}$)进行一周治疗后也获得上述相似结果。rIL-2 治疗对左室功能有抑制作用,可使射血分数降低 10—30%^[2,3]。在无冠心病的患者中,可看到肌酸酐酶的升高和心电图 T 波的改变。心肌缺血和梗塞可能由低血压所引发。在 rIL-2 治疗期间,非感染性心肌炎的发病率增高,且多以淋巴细胞浸润为特征。亦见 rIL-2 治疗期间心钠素升高的报道。

呼吸系统 Rosenberg 等^[4]报道在 180 个 rIL-2 疗程中,有 19% 的患者发生肺水肿,其中 16 例需气管插管。另一项研究^[5]表明,19 例患者在大剂量 rIL-2 治疗的头 5d 内,分别有 21%、23%、54% 发生肺泡水肿、

间质性肺水肿和胸腔积液。Villani 等^[4]对 12 例黑色素瘤患者 rIL-2 治疗前后的肺功能指数作了测定,结果在第 1 疗程($400 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 每日 3 次,连续 4d)后,其肺总量(TLC)、肺活量(VC)、残气量(RV)、1 秒量(FEV₁)、最大呼气中期流速(FEF₂₅₋₇₅)、1 秒率(FEV₁/FVC)、一氧化碳弥散(TLCO)和一氧化碳弥散/肺泡通气量(TLCO/VA)均较治疗前显著降低($P < 0.05$)。第 2 疗程后 PaO₂ 显著降低而 PaCO₂ 则显著升高,呼吸频率显著增加(> 30 次/min)、X 线胸片示几乎所有患者均有不同程度的肺水肿,6 例因呼吸困难而需吸氧。

消化系统 Rosenberg 等^[4]报道在 180 个疗程的大剂量 rIL-2 治疗期间,大约 85% 的患者有胃肠不适、食欲不振、恶心、呕吐、腹泻等症状,严重者可致结肠局部坏死或穿孔^[7]。亦有腹胀、腹水、胆红素及转氨酶升高的报道。

血液系统 Michie 等^[8]报道 11 例癌症患者,用药前肝、肾功能及血细胞计数均正常,静脉输注 rIL-2 30000/kg 后,血白细胞计数先是轻度下降,随后持续上升。单核细胞先是迅速下降,随后逐渐上升,6h 后接近用药前水平。淋巴细胞则表现为持续下降。中性粒细胞在用药 2h 后持续上升,4h 后达稳定水平,约为用药前的 2 倍。红细胞及血小板下降在 rIL-2 治疗过程中也常见。Klempner 等^[9]测定了 31 例癌症患者 rIL-2 用药前后的中性粒细胞过氧化物、噬中性颗粒形成

分泌、吞噬作用、杀菌力和趋化性测定,结果在治疗前 31 例患者中性粒细胞测定的各项功能均正常,rIL-2 治疗后,患者中性粒细胞对甲酰肽的趋化性反应受到严重损伤,对酵母多糖活性血清的趋化性反应也异常。但中性粒细胞的其他功能则正常。

泌尿系统 常见有体液滞留、氮质血症、尿量减少等。Belldegrun 等^[10]报道 99 例用 rIL-2 或 rIL-2 加 LAK 细胞治疗的癌症患者,90% 有不同程度的肾功能障碍。表现为血肌酐浓度升高、体重增加、少尿、尿钠排出下降、高尿酸血症。但治疗结束后,这些症状可逐步恢复。但患者如原有肾功能异常时,则在 rIL-2 治疗过程中肾功能障碍加重,且恢复时间也长。

精神系统 Fenner 等^[11]报道在 625 例接受 rIL-2 治疗的患者中,33% 发生定向力障碍,5% 有明显的昏迷症状。44 例大剂量静注 rIL-2 的患者,22 例有严重的认知改变、频繁的焦虑不安、幻觉或明显的幻觉综合征。另可见轻度感觉障碍、暂时性肌无力及轻度偏瘫。核磁共振像表明,rIL-2 治疗后脑水的成分可增加,可引起血管漏出综合症。Denicoff 等^[12]通过分析 rIL-2 对神经内分泌、脑电及行为的影响,认为 rIL-2 可聚集行为激动因子,改变血脑屏障通透性,加强行为激动因子对 CNS 的作用,直接或间接地影响 CNS,从而导致精神症状。

内分泌及代谢等系统 Michie 等^[8]报道给予 rIL-2 后,血中儿茶酚胺首先升高,随后促肾上腺皮质激素、可的松、肾上腺素、去甲肾上腺素、肾素分泌均升高。Atkins 等^[13]观察到 rIL-2 与 LAK 细胞合用时,可使甲状腺素分泌减退,从而导致内分泌功能的紊乱。rIL-2 治疗期间的代谢变化主要是发热、寒颤及全身不适等。以及血钙、血磷、血浆白蛋白降低^[13]及大剂量 rIL-2 与 LAK 细胞合用出现严重维生素 C 缺乏^[14]。

皮肤反应 Gaspari 等^[16]报道 rIL-2 治疗 2—3 天后,多数患者出现皮肤红斑,伴

有发热和瘙痒。一般局限于头颈部,有时也可遍及全身。停药后 48—72 小时可消退,并伴有局部脱皮。加有皮肤多发性溃疡、脱发、银屑病复发等。

对 rIL-2 不良反应,多数认为与血管漏出综合症(VLS)有关。VLS 是指毛细血管内皮细胞通透性增加,部分血液成分外漏至组织间隙而引起的一系列病理生理变化,如体液滞留、肺间质水肿、血压降低、少尿等。Rosenstein 等^[17]通过大剂量静注 rIL-2 观察小鼠 VLS,发现白蛋白持续向组织渗出与 rIL-2 的给药剂量及给药时间直接相关。但预先给予环磷酰胺或放疗后,可部分阻止 VLS 的出现,而且在无胸腺的裸鼠体内则不引起 VLS。表明 rIL-2 并不直接引起 VLS,很可能是 T 淋巴细胞及它们的间接产物所致。rIL-2 可诱导产生某些血管活性物质,肿瘤坏死因子(TNF),干扰素(IFN)以及激活淋巴细胞等。血管活性物质可使部分血管扩张、部分血管灌注不足及激活补体、聚集白细胞并使毛细血管血流下降等。TNF 则能改变内皮细胞通透性。上述可能是 rIL-2 引起临床不良反应的部分原因。

尽管 rIL-2 治疗各种恶性疾病的临床应用正在日益增多,但其不良反应亦较严重。有人认为 rIL-2 与肿瘤浸润性淋巴细胞合用时比与 LAK 细胞合用时不良反应小,且抗肿瘤作用疗效好。与环磷酰胺合用亦可减弱 rIL-2 的毒性,但与 IFN- β 合用则增强其毒性。目前认为 rIL-2 局部瘤体内小剂量用药也具有很好的疗效,而且毒性小。因此,应注意 rIL-2 的临床合理应用,以减少不良反应的发生。

参考文献

- [1]Gaynor ER et al. Thy. hemodynamic effects of treatment with interleukin-2 and lymphocyte-activated kill cells. *Ann Intern Med*, 1988;108(12):953
- [2]lee RE et al. Cardiorespiratory effects during recombinant interleukin-2. *J Clin Oncol*, 1989;7(1):7
- [3]Ognibene FP et al. Interleukin-2 administration causes reversible hemodynamic changes and left ventricular

- dysfunction similar to those seen in septic shock. *Chest*, 1988;94(26):750
- [4] Rosenberg SA et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and interleukin-2 or high dose interlenkin-2 alone. *N Engl J Med*, 1987; 316(15):889
- [5] Mann H et al. Vascular leak syndrome associated with interleukin-2; chest radiographic manifestations. *Radiology*, 1990;176(2):191
- [6] 施毅译. 重组白细胞加 LAK 细胞治疗的肺毒性. 国外医学呼吸分册, 1994;14(1):40
- [7] Schwartztruber D et al. Colonic perforation, an unusual complication of therapy with high-dose interleukin-2. *Cancer*, 1988;62(11):2350
- [8] Michie HR et al. Interleukin-2 initiates metabolic responses associated with critical illness in humans. *Ann Surg*, 1988;208(4):493
- [9] Klempner MS et al. An acquired chemotactic defect in neutrophils from patients receiving interleukin-2 Immunotherapy. *N Eng J Med*, 1990;322(14):959
- [10] Beldegrun A et al. Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann intern Med*. 1987;106(6):817
- [11] 郑方算译. 用 rIL-2 与 IFN- α 治疗转移癌引起的神经精神症状. 国外医学药学分册, 1993;20(5):310
- [12] Denicoff KD et al. The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. *Ann intern Med*, 1987;107(3):293
- [13] Atkins MB et al. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. *N Eng J Med*, 1988;318(24):1557
- [14] Textor SC et al. Renal, volume, and hormonal changes during therapeutic administration of recombinant interleukin-2 in man. *Am J Med*, 1987; 83(6) 1055
- [15] Marcus SL et al. Severe hypovitaminosis C occurring as the result of adoptive immunotherapy with high-dose interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Cancer Res*, 1987;47(15):4208
- [16] Gaspari AA et al. Dermatologic changes associated with interleukin-2 administration. *JAMA*, 1987; 258(12):1624
- [17] Rosenstein M et al. Extravasation of intravascular fluid mediated by the systemic administration of recombinant interleukin-2. *J Immunol*, 1986;137(5):1735

盐酸林可霉素注射液的不良反

王阳奎 侯兰芝

(山东梁山县药检所 梁山县 272600)

盐酸林可霉素注射液, 临床用于治疗金黄色葡萄球菌, 溶血性链球菌, 肺炎球菌等敏感菌株所致的败血症, 肺炎及耳、鼻、喉感染, 均有良好的效果。在金葡菌所致的急慢性骨髓炎的治疗中, 本药首选。该药随着临床的广泛应用, 其不良反应的报道也逐渐增多, 为引起广大医务人员的注意, 本文根据有关文献报道简述如下。

1. 过敏性致死

钱春华^[1]报道, 一女性患者 35 岁, 因哮喘性支气管炎, 给予盐酸林可霉素注射液 1.8g 加入 10% 葡萄糖注射液 250ml 中, 以每

分钟 40—60 滴静脉滴注, 用药 2min 患者感到胸闷、心悸、气促、烦躁不安, 约 4min 左右出现呼吸骤停, 经采取各种措施抢救, 无效而死亡。另据报道^[2], 1 例女性患者 60 岁, 因患臀部疮疹, 首次给予盐酸林可霉素注射液 0.6g 肌注。第 1 次注射后无不良反应, 第 2 次注射完针头尚未拔出, 患者即感口唇发麻、胸闷、心悸、呼吸困难。立即抢救, 无效而死亡。

2. 过敏性休克

过敏性休克是盐酸林可霉素注射液的主要不良反应, 近年来国内文献报道的较多, 仅