

环 胞 菌 素

环胞菌素 (cyclosporine, 下称“环胞”) 是1970年从两种真菌株分离得到的中性环状多肽化合物。从1978年临床试用以来, 已证实其有强效免疫抑制作用并相对缺乏骨髓毒性, 对器官移植术的成功有重要作用。“环胞”产生免疫抑制作用的确切机理尚不明了。一般认为其药理活性是通过专属抑制T—淋巴细胞功能而产生, 对B—淋巴细胞作用很小。

药物动力学

分析检测体液中“环胞”浓度, 对器官移植用药者的临床监护及其药动学研究是十分重要的。医护人员面临着是采用放射免疫法 (RIA) 还是高效液相法 (HPLC) 来测定全血或是血浆中药物浓度的重要抉择, 因为不同分析方法, 检测不同的体液样品, 结果是不同的。一些研究表明相同方法测定全血“环胞”浓度似乎重演性可靠性更高。运用RIA法专一性较差, 故结果易偏高; HPLC法操作复杂, 但专一性高, 更宜作临床监测和药动学研究使用。

“环胞”口服给药吸收缓慢且不完全, 血浆峰时为2~4小时。不同类型器官移植者的生物利用度变动很大。

“环胞”在体内表现为具有快速分布相的多房室模型。很高的全血/血浆比率 (1.92) 说明其可与红细胞成分结合, 并有很高的全血蛋白结合率 (>90%), 其分布和蛋白结合力易受多种因素影响。分布容积为4~13L/kg, 肝、胰和脂肪组织浓度高于血浆浓度。

“环胞”在体内代谢成九种已知产物, 肝微粒体细胞色素P—450酶系参与了这些

代谢过程, 由于“环胞”主要在肝中代谢而消除, 肝功能状况可影响“环胞”的代谢过程。

“环胞”在人体内的末端消除半衰期为4~60小时, 正常肝功能者的胆汁排泄量明显高于不正常者 (789 μ g与98 μ g)。胆汁中仅有少量原形药存在的事实提示肠肝循环不是影响肝移植者药动学的重要因素。低于1%的原形药和6%的代谢产物从尿中排泄。给予³H—环胞后, 占口服剂量的1%量和静脉给药剂量的17%的放射活性从尿中排泄。

临床验证

骨髓移植 移植异体或同系的骨髓是治疗严重再生障碍性贫血和急性白血病的方法之一。此法治疗再障失败的原因, 主要是由于对植入体的排异及感染。急性白血病患者移植骨髓的有关的问题为移植体抗宿主 (GVHD) 和间质性肺炎。“环胞”治疗GVHD及预防骨髓移植的排斥反应是有效的。Powles等研究了5例急性白血病骨髓移植后的GVHD病人, 口服或肌注“环胞”, 剂量450~2100mg/天。GVHD所致的皮肤损害得到明显改善, 4例死于肝衰竭。又用“环胞”研究预防GVHD, 72例异体骨髓移植用药者中, 证明或怀疑出现GVHD者有71%, 但这些病人仅1例死亡。Storb等用氨甲喋呤与“环胞”进行异体骨髓移植后防止GVHD的随机对照试验。初步资料说明两药是等效的。急性非淋巴细胞性白血病患者接受“环胞”治疗后, 病情缓解, 急性GVHD发生率显著减少 ($p=0.04$), 但存活率提高不显著。慢性白血病患者两组急性GVHD发生率基本相同, 但氨甲喋呤组存活率略高。

肝脏移植 目前认为肝脏移植是治疗儿童胆道闭锁、 α_1 抗胰酶缺乏症及成人原发性胆汁性肝硬化和硬化性毛细胆管炎的一种替换疗法。Starzl完成300多例肝移植，用“环胞”治疗的，儿童存活率是70%，成人存活率是49%，手术后感染率比常规疗法有改善，一年存活率是硫唑嘌呤和类固醇等常规疗法的一倍。

心脏移植 “环胞”治疗的病人一年存活率为80%，而对照的常规免疫治疗一年存活率为63%。用“环胞”治疗的病人排斥反应和感染较轻，且恢复加快，使住院时间从常规治疗的72天减到“环胞”治疗的43天。

肾脏移植 Calne 首先在接受尸体肾移植者试用“环胞”，发现排异反应比用常规免疫抑制剂者轻，但肾毒性作用发生率高。由于意外地发现肾毒性发生率较高，Starzl等联合使用较低剂量的“环胞”和小剂量类固醇以降低肾毒性发生率。以此方案治疗的移植肾存活率是80%，肾毒性程度比Calne的轻微，且由于降低“环胞”剂量而是可逆的。Nagarian等用“环胞”和小剂量类固醇与硫唑嘌呤、强的松、抗淋巴细胞球蛋白作对照进行随机试验，移植肾一年存活率，“环胞”组87%，常规治疗组80%。病人一年存活率两组均达90%以上。住院期间，“环胞”组很少发生并发症，且排异反应比对照组低27%，对照组病毒感染率较高（ $p < 0.05$ ），而“环胞”组肾毒性达74%。欧洲以“环胞”单用或与硫唑嘌呤合用，并以类固醇作对照随机治疗了232例接受尸体肾移植者，“环胞”组移植肾存活率约73%，对照组53%。Merion用同样方法比较移植肾四年存活率，“环胞”组70%，对照组62%，无显著差异。加拿大用“环胞”加强的松与硫唑嘌呤加强的松随机治疗209例尸体肾移植病人，移植肾一年存活率：“环胞”组80.4%，对照组64%（ $p < 0.003$ ）。排斥反应导致移植肾坏死，“环胞”组5%，

对照组24%；“环胞”组感染发生较少较轻。在肾移植的临床试验中，“环胞”的作用是肯定的。不过“环胞”加类固醇的治疗方法据信可提高存活率和减少常规免疫抑制剂所致的并发症。

毒副作用 “环胞”最突出的毒性作用是肾毒性，但机理还不十分明了。肾毒性的组织学检查发现有肾小球血栓形成、肾小管严重受损、线粒体肿胀，细针头穿刺活检证实细胞内有“环胞”沉积。其他异常有蛋白尿、管型，尿浓缩力受损等。有些学者认为“环胞”的肾毒性与其血浓度有关，但血浓度不高的患者肾毒性仍然存在。在同时使用二性霉素B、氨基糖甙类抗生素等肾毒性药物时，其肾中毒更易发生。其他常见的副作用有高血压、多毛症、震颤、感觉异常。肝毒性已有报告，但减小剂量可迅速恢复。

“环胞”所致淋巴增生紊乱不比其他免疫抑制剂高。另外偶有高钾血症、高尿酸血症、温觉过敏等。静注可出现罕见但严重的过敏反应。

药物相互作用 二性霉素B、氨基糖甙类抗生素、TMP、苯丙氨酸氮芥等能损害肾功能的药物，都能增加“环胞”的肾毒性。

“环胞”是低到中等清除率的药物，对肝微粒体酶活性或肝血流的改变是敏感的，咪唑环结构的药物如酮康唑、甲氟咪唑能抑制微粒体酶活性，所以能增加其血浓度。酶诱导剂苯妥英、苯巴比妥、利福平能使其血浓度下降。如病人确需同时使用已知诱导微粒体酶的药物，应严密监测血药浓度，以确定是否需要改变“环胞”剂量或剂量间隔。

用法与用量 “环胞”的剂量应按每个病人小心确定。一般术前静脉给药为3~5 mg/kg或口服10~20 mg/kg。维持量：静脉每日5~9 mg/kg或口服每日10~20 mg/kg。给药途径根据移植器官及口服摄入维持能力而定。心脏、骨髓、胰、肾移植者一般可口服。吸收不良或肝移植者可考虑

静脉。

“环胞”的监测 在器官移植后护理期中，“环胞”的血浓度监测是重要的。虽然没有明确的剂量范围，但一般原则可以使用。血浓度监测有助医生确定与器官排斥反应有关的低谷浓度（ $<10\text{ng/ml}$ 、全血HPLC法），低谷浓度常由于吸收障碍或酶诱导剂的使用而发生。血浓度监测的另一个理由是为避免血浓度过高，产生过度的免疫抑制及偶尔的肾毒性。

适应症 “环胞”除应用于上述器官移植外，对预防膜、角膜、心肺移植后的排斥反应也已获得成功。同时作为抗肿瘤、抗疟疾、抗血吸虫可能有效。对某些免疫性疾病

如糖尿病、风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、牛皮癣、多发性硬化症、重症肌无力及自体免疫性疾病可能亦有效。

小 结

“环胞”的应用对于近年来器官移植成功的不断增长作出了重要的贡献。但为获得充分的治疗益处，避免不良反应，尚需确定监测方法。由于更多的移植中心开始使用“环胞”，很多药师将被要求去帮助改善它在器官移植病人中的应用。

[Drug Intell Clin Pharm 《药物知识和临床药理学》，19(2)：90, 1985

(英文)]

陈理初 阎 政节译 李万亥校

局 部 用 长 压 定 治 疗 斑 秃

David A Fenton (英国, 伦敦圣马托斯医院皮肤科)

前 言

许多药物可引起毛发增生，象补骨脂素和苯恶丙芬等，其机理可能是因光毒性作用，有些也可能是由于激素调节或血管扩张引起。但多数情况其机理尚不清楚。

长压定是一种有效的直接作用于平滑肌的口服血管扩张剂，通常适用于治疗高血压。连续服用，它似乎是少数药物中的一种能将柔毛转变为正常毛发。事实上，服用长压定的全部病人都出现毛发增多现象；逐渐生长的毛发常出现在额头、鬓角、眉毛、前臂甚至鼻部。1980年Zappacosta曾报道一名患者在口服长压定治疗高血压时，其男性型斑秃发生逆转现象。其后个别病例报道，认为局部用长压定有治疗斑秃的功效。

考虑到斑秃的不可预测及自愈性，我们用改进的双盲法，对斑秃和全秃患者进行外用长压定与安慰剂的对比治疗。

病人和方法

研究在30名斑秃患者中进行，包括已经

治疗过的门诊病人和正在不断到门诊接受治疗的病人。年龄从6岁至85岁（平均43.4岁），17名男性和13名女性。斑秃发生的年龄范围从2~85岁（平均30.2岁），在试验之前，整个患病时期为3个月~42年（平均5年）。大多患者具有广泛性的斑秃，3例为匍形性脱发，9例为全秃或全身脱毛。

患者分在四个治疗组：（1）药物软膏组，（2）安慰软膏组，（3）药物溶液组，（4）安慰溶液组。

全部四种制剂均按下法之一配制：

（1）1%长压定软膏——将10mg的长压定20片研细，加软膏基质至20克；

（2）安慰剂软膏——乳糖2.5g，加基质至20g；

（3）1%长压定溶液剂——将10mg的长压定20片研细，加丙二醇2ml、蒸馏水4ml，工业乙醇加至20ml；

（4）安慰剂溶液——乳糖2.5g，加丙二醇2ml，蒸馏水4ml，工业乙醇至20ml。

用法为每天两次，每次将制剂薄薄地涂