**巯嘌呤**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:46:44

**【药物名称】**

中文通用名称：巯嘌呤

英文通用名称：Mercaptopurine

其他名称：6-巯基嘌呤、乐疾宁、巯基嘌呤、6-Purinethiol、Ismipur、Leukerin、Mercaleukin、Mercaptopurinum、Mercapurene、Purinethol。

**【药理分类】**

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>影响核酸生物合成的药物

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

用于治疗绒毛膜癌、恶性葡萄胎、急性淋巴细胞白血病、急性非淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病的急变期。

**其他临床应用参考**

1.用于治疗克罗恩病、溃疡性结肠炎、自身免疫性肝炎等免疫性疾病。

2.用于治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·绒毛膜癌

1.口服给药  一日6-6.5mg/kg，分2次服用，连用10日为一疗程，间歇3-4周后可重复。

·白血病

1.口服给药  (1)初始治疗：一日2.5mg/kg或80-100mg/m2，一日1次或分次服用。一般于用药后2-4周可显效，如用药4周后，仍未见临床症状改善及白细胞计数下降，可考虑加量至一日5mg/kg。(2)维持治疗：一日1.5-2.5mg/kg或50-100mg/m2，一日1次或分次服用。

**儿童**

◆常规剂量

·一般用法

1.口服给药  一日1.5-2.5mg/kg或50mg/m2，一日1次或分次服用。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病

1.口服给药  (1)诱导治疗，一日2.5mg/kg(或80-100mg/m2)，一日1次或分次服用。一般于用药后2-4周显效，如用药4周后，仍未见临床症状改善或白细胞计数下降，可考虑加量至一日5mg/kg。(2)维持治疗，一日1.5-2.5mg/kg(或50-100mg/m2)，一日1次或分次服用。

·克罗恩病

1.口服给药  起始剂量为1.5mg/kg，根据血常规调整剂量(保持白细胞、血小板计数分别高于4.5×109/L、100×109/L)。

·溃疡性结肠炎

1.口服给药  起始剂量为一日50mg，根据患者的治疗反应和耐受性而调整剂量。

◆肾功能不全时剂量

肾损害者可考虑剂量调整。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全者用药应调整剂量。

◆老年人剂量

老年人应以成人剂量的最低剂量开始用药。

**儿童**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病

1.口服给药  (1)诱导治疗，一日2.5mg/kg(5岁儿童平均为一日50mg)，可1次服用(晚上给药优于早上给药)，如用药4周后，仍未见临床症状改善或白细胞计数下降，可考虑加量至一日5mg/kg。对诱导治疗后未完全缓解者，可采用以下治疗方案：联用长春新碱、泼尼松和甲氨蝶呤，在疗程的29-42日给予本药75mg/m2。(2)维持治疗，剂量因人而异，单药治疗时通常为一日1.5-2.5mg/kg，但多采用与甲氨蝶呤联合用药。

·克罗恩病

1.口服给药  一日1.5mg/kg(最大剂量为75mg)。

·非霍奇金淋巴瘤

1.口服给药  联用其他抗肿瘤药，诱导治疗、巩固治疗和维持治疗时，本药剂量分别为一次60mg/m2、25mg/m2、75mg/m2，给药间期因方案不同而异。

·溃疡性结肠炎

1.口服给药  起始剂量为一日50mg，根据患者的治疗反应和耐受性而调整剂量。

**【禁忌症】**

1.对本药高度过敏者。

2.妊娠期妇女。

**【慎用】**

1.有骨髓抑制或严重感染者。

2.肝功能不全者或胆道疾病患者。

3.有痛风或尿酸盐肾结石病史者。

4.哺乳期妇女。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童用药参见“用法与用量”项。

**老人**

1.老年患者对化疗药物的耐受性差，使用时本药的免疫抑制毒性增加。

2.用药时应注意观察，嗜睡和精神混乱可能是感染的突出症状，加强支持治疗。

**妊娠期妇女**

1.本药有增加胎儿死亡及先天性畸形的危险，妊娠期妇女禁用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为D级。

**哺乳期妇女**

尚不明确本药能否经乳汁分泌，但由于本药对哺乳婴儿可能产生危害，故哺乳期妇女应慎用本药。

**特殊疾病状态**

1.化疗或放疗患者：4-6周内接受过化疗或放疗的患者慎用本药，其他对骨髓有抑制作用的抗肿瘤药物或放疗可增强本药的疗效，需调整本药的剂量或疗程。

2.硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)缺乏者：纯合子TPMT基因缺陷患者更易出现骨髓抑制，且可迅速出现。需对本药大幅减量，方可使其他化疗药物以正常剂量使用。杂合子TPMT缺陷患者虽可耐受本药的正常剂量，但仍可能增加毒性反应(主要是骨髓抑制)。出现严重不良反应或骨髓过度抑制时应考虑做TPMT测试。

**【不良反应】**

1.呼吸系统  少见间质性肺炎、肺纤维化。

2.肌肉骨骼系统  有导致关节疼痛的个案报道。

3.泌尿生殖系统  高尿酸血症，严重者可致尿酸性肾病，多见于白血病治疗初期。还可出现血尿、暂时性精子减少。

4.免疫系统  本药有免疫抑制作用，用药后可能导致感染率增加。有导致免疫溶血性贫血、血清病的个案报道。

5.肝脏  可见胆汁淤积性黄疸及其他肝功能异常。

6.胃肠道  少见恶心、呕吐、腹泻、食欲减退。也可见口腔黏膜炎症。还有导致胰腺炎的个案报道。

7.血液  较常见骨髓抑制，出现白细胞及血小板减少，常出现于服药后的5、6日，停药后还可持续1周左右。

8.皮肤  可有脱发、皮疹。还可出现色素沉着，有导致掌跖红斑的个案报道。

9.过敏反应  可有过敏反应。

10.其他  极少见药物热，但与本药关系尚不清楚。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.别嘌醇、甲氨蝶呤：

结果：合用可明显增加本药的毒性。

机制：以上药物可抑制黄嘌呤氧化酶，抑制本药的代谢。

2.巴柳氮、美沙拉秦、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶：

结果：合用可增加本药的毒性。

机制：以上药物可抑制TPMT，使本药不能转化为6-甲基巯嘌呤而进一步代谢。

3.Chaparral、Germande、紫草、金不换、并头草属、缬草：

结果：合用可导致血氨基转移酶升高。

4.桉树、卡法根、薄荷等：

结果：以上药物本身可能有肝毒性。

处理：避免合用。

5.香荚兰醛、华法林：

结果：合用可降低抗凝疗效。

机制：本药可能通过诱导肝微粒体酶而增加以上药物的代谢。

6.活疫苗(如轮状病毒疫苗)：

结果：合用将增加活疫苗感染的风险。

处理：接受免疫抑制化疗的患者不能接种活疫苗。缓解期白血病患者，至少要停止化疗3个月，才允许接种活疫苗。

**【注意事项】**

**用药警示**

育龄妇女用药后应避孕。

**不良反应的处理方法**

由于本药作用有延迟性，故在治疗过程中首次出现显著的粒细胞减少、粒细胞缺乏、血小板减少、出血或黄疸等征象时，应立即停药。如停药后2-3日细胞计数保持平稳或有所上升，则恢复用药(用量为原剂量的1/2)。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.用药期间应密切监测肝、肾功能，一周检查血常规1-2次，血细胞在短期内急骤下降者，应每日观察血象，必要时应做骨髓检查。

2.如出现严重毒性，应进行TPMT基因分型以确定是否出现TPMT缺陷。

**高警讯药物**

美国安全用药规范研究院(ISMP)将本药定为高警讯药物，使用不当将给患者带来严重危害。

**其他注意事项**

使用本药时，应适当增加患者液体摄入量、碱化尿液，必要时合用别嘌醇以防止血尿酸增高及尿酸性肾病的发生。如合用别嘌醇，本药剂量应减至常规剂量的1/4-1/3。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗相关的主要不良反应：口腔炎、黏膜炎。

2.对出血的影响：化疗可致严重的骨髓抑制，包括血小板计数显著减少和凝血功能的改变。

**精神状况信息**

对精神障碍治疗的影响：可致白细胞减少，慎用氯氮平和卡马西平。

**护理注意事项**

1.体质评估/监测：(1)随后的治疗中可能出现黄疸、腹水及肝性脑病，应评估患者的肝功能。(2)监测患者的营养状况和肾功能，定期监测患者的脱水、骨髓抑制、白细胞减少、贫血症状。(3)告之患者充分饮水的重要性。

2.实验室检查：(1)监测白细胞分类计数(治疗初期一周1次，即使临床状况需增加检测频率)，若作为免疫抑制药治疗克罗恩病和溃疡性结肠炎，白细胞分类计数的监测应在治疗的第1个月一周1次，第2个月每2周1次，之后每1-2个月1次。(2)监测骨髓、肾功能，以及尿液分析。(3)如出现严重毒性，应进行TPMT基因分型以确定是否出现TPMT缺陷。(4)监测肝功能(治疗初期一周1次，之后一月1次，若合用肝毒性药物可增加检测频率)，每3个月应对肝功能进行评估。

**【药理】**

**药效学**

本药为嘌呤核苷酸合成抑制药，为抗代谢类抗肿瘤药，特异性地作用于S期细胞。本药化学结构与次黄嘌呤相似，在体内转化为巯嘌呤核苷酸，抑制次黄嘌呤核苷酸转化为腺嘌呤核苷酸和鸟嘌呤核苷酸；同时，本药可影响次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(HGPRT)，阻止嘌呤核苷酸的补救合成途径；巯嘌呤核苷酸尚可反馈抑制磷酸核糖焦磷酸(PRPP)酰胺转移酶而干扰磷酸核糖胺的形成，从而也可抑制嘌呤的从头合成途径。通过以上机制，本药特异性地拮抗正常的嘌呤碱，干扰嘌呤核苷酸的合成，进而干扰核酸(尤其是DNA)的生物合成，阻止肿瘤细胞的分裂繁殖，从而达到抗肿瘤的目的。

**药动学**

本药口服吸收不规律，平均吸收率约为50%，食物可减少本药的吸收。在体内分布于全身各组织，少量药物可进入脑脊液，血浆蛋白结合率约为20%。部分药物在肝脏转化为硫尿酸等产物而失去活性。静脉注射后，本药的半衰期约为90钟，约50%经代谢后在24小时内迅速经肾脏排泄，其中7%-39%为药物原形。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆致癌性  目前尚无证据表明本药有致癌性。

**【制剂与规格】**

巯嘌呤片  (1)25mg。(2)50mg。(3)100mg。

**【贮藏】**

片剂：遮光、密封保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 92793 版本 1.0