

综述

FK₅₀₆与心脏移植

孟旭 综述

陈宝田 审核

FK₅₀₆是土壤链霉菌属提取的抗霉素代谢物。日本学者^[1,2]首先做了基础研究报道;多项体外实验表明FK₅₀₆有良好的免疫抑制效应,其免疫抑制有效浓度(IC₅₀)为0.1nmol/L,是环孢素A(CsA)IC₅₀(10nmol/L)的1%^[3];动物实验证实FK₅₀₆能有效延长移植存活时间^[4]。1994年FK₅₀₆在美国获FDA批准为肝移植术后免疫抑制用药。

FK₅₀₆药品定名为 Tacrolimus,商品名 Prograf,口服制剂为1mg和5mg胶囊;静脉用药为1ml和5ml乳剂。静脉、口服用药剂量比为1:5。

药物动力学

FK₅₀₆为脂溶性大环内酯类物质,分子量822.5道尔顿。口服药吸收率5%~67%,平均约27%,到达血液高峰浓度时间1~3小时,肠道吸收无需胆汁效应,很适合于胆道引流病人。禁食状态时口服吸收速率大于进食状态,平均最高血液浓度增加1倍,因此口服药应在餐前1小时或餐后2小时服用。血液中FK₅₀₆迅速进入红细胞,全血与血浆之比为15:1,血浆内药物99%与血浆蛋白结合;全血药物蓄积浓度增加与药物分布速率及范围呈正相关线性关系,目前以全血IMx法为常用FK₅₀₆血药浓度监测手段^[5,6]。

FK₅₀₆主要由肝脏和小肠组织细胞的细胞色素P₄₅₀ IIIA酶系统代谢,<5%药物以原形从粪便排出。FK₅₀₆的胃肠清除率<1%,不能通过透析方式减低血药浓度。其生物半衰期5.5~16.6小时,平均8.7小时,肝功能异常将延长半衰期。一些药物因影响细胞色素P₄₅₀酶系统而影响FK₅₀₆代谢和血浓度,如:红霉素、氯三苯甲咪唑、甲基强的松龙、尼莫地平、环孢素A、酮康唑等导致FK₅₀₆代谢减缓,使血药浓度升高;而苯妥英钠、苯巴比妥、利福平可使FK₅₀₆代谢增快,致血浓度降低。

药物作用机制^[4,7,8]

FK₅₀₆免疫抑制作用机制与CsA极为相近,即通过阻断早期T细胞淋巴因子转录抑制T细胞活化和增殖。

正常免疫过程中T细胞表面抗原抗体(TcR)-T细胞表面抗原(CD₃)复合物(TcR-CD₃),接受外在抗原信息使T细胞开始活化(G₀转G₁),细胞内钙离子浓度升高,启动钙依赖性细胞内转录体系,合成包括白细胞介素2(IL-2)在内的各种淋巴因子;T细胞表面促淋巴细胞增殖及活化的淋巴因子受体与淋巴因子结合,使T细胞分裂增殖(进入S期),成为细胞毒性T淋巴细胞,杀伤移植体组织。

活化T细胞进行细胞内淋巴因子转录合成的中介物质和过程如下:

(1)钙神经碱(Cn)——一种钙离子、钙调理素(CaM)依赖性的丝氨酸/苏氨酸磷酸酯酶,有A、B两个亚基。CnA上具有催化活性位点和CaM的结合位点,CnB具有Ca⁺⁺结合位点。Cn的作用是将信息传递给淋巴因子转录系统的中介媒体,也是FK₅₀₆及CsA免疫抑制效应作用的重要靶物质。

(2)T淋巴细胞蛋白核转录因子(NF-AT)——钙神经碱的催化底物,调节启动淋巴因子基因转录的必需物质,表现为特异性淋巴因子转录调节因子,被用于免疫抑制剂筛选指标。

(3)免疫嗜体蛋白——基础研究表明FK₅₀₆首先要与细胞内各自特异受体蛋白物质结合,这些受体蛋白统称为免疫嗜体。FK₅₀₆免疫嗜体是FK结合蛋白(FKBP),与其结合是FK₅₀₆产生免疫抑制药理效应的必备条件。

(4)淋巴因子的基本转录启动过程是在T细胞活化早期,细胞内Ca⁺⁺升高,钙调理素CaM和钙神经碱Cn结合,后者作为信息媒体活化NF-AT,继而淋巴因子基因转录开始。FK₅₀₆的免疫抑制作用机制正是与其

NF-AT 的效应, 致淋巴因子不能进行转录。

药物副作用

FK₅₀₆ 药物副作用主要包括以下方面^[9~11]:

(1) 肾毒性: 主要为肾小球滤过功能下降 (约 35%), 血清肌酐水平提高。FK₅₀₆ 肾毒性副作用是可逆的, 与用药剂量相关。初起静脉用量为 $> 0.06 \text{ mg/kg}$, 每日 2 次者, 因肾功能不良而中止用药比率约 17%, 低于此剂量时中止用药比率可降至 2%。

(2) 神经毒性反应: 主要表现为震颤、失眠、头痛、畏光等, 与用药剂量、肝功能水平直接相关, 尤其是老年病人。FK₅₀₆ 用药因神经毒性副作用而需停药者比率 $< 5\%$ 。

(3) 高糖血症: 原因不明, 且与用药剂量无关。发生率约 15% ~ 25%; 经胰岛素等治疗可有效控制。

(4) 高血压: 发生率约 40%, 通常一种降压药单一应用即可很好控制。

(5) 高钾血症: 约 40% 病人血清钾 $> 5.5 \text{ mmol/L}$, 与肾小球滤过和肾脏内酸碱平衡水平相关。调整饮食、应用 K^+ 螯合剂或氢化考的松治疗可控制。

(6) 淋巴细胞增生性疾病: 发生率 $< 2\%$, 多认为与 EB 病毒感染相关。

FK₅₀₆ 心脏移植的临床应用

美国匹斯堡大学是进行 FK₅₀₆ 心脏移植临床研究的最主要的医疗中心, 心脏移植免疫抑制用药以 FK₅₀₆ 和激素为基础, 方法如下:

(1) 术后立即开始应用 FK₅₀₆ 每日 0.05 mg/kg 持续静点 12 小时, 病人胃肠功能恢复后改口服, 每日 $0.2 \sim 0.3 \text{ mg/kg}$, 分 2 次服用。全血标本测 FK₅₀₆ 血药水平, 调整剂量。通常先行维持全血 FK₅₀₆ 在 $15 \sim 30 \text{ ng/ml}$ 约 2 个月, 视病人排斥反应及肾功能情况逐渐减量至 $5 \sim 15 \text{ ng/ml}$ 。血肌酐 $176.8 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dl) 或有持续排斥反应时, 加用硫唑嘌呤每日 2 mg/kg 。

(2) 甲基强的松龙术中 15 mg/kg 静点, 术后第 1 日 5 mg/kg 分 3 次静点, 以后每日 0.3 mg/kg 静点 1 次。病人进食后改强的松口服每日 0.15 mg/kg , 依病情允许术后 1 ~ 2 个月后逐渐减低激素用量, 平均每月减 5 mg , 术后 1 年内完全撤除激素用药。

匹斯堡大学观察单纯心脏移植 243 例病人^[12~14], 结果 FK₅₀₆ 组心脏移植术后 5 年生存率约为 76%, 经冠脉造影及病理观察, 术后 4 年冠脉无病变率 83%; 术后

个冲击疗程治疗无效者转为 FK₅₀₆ 治疗后亦全部得到满意控制。

结 论

FK₅₀₆ 作为免疫抑制剂在临床的地位已初步确立, 表现出至少与 CsA 相当的总体疗效。在急性和重度排斥反应发生率、激素应用剂量和时限、重度排斥反应缓解成功率、某些药物毒副反应等方面, FK₅₀₆ 用药优于 CsA。

参考文献

- 1 Kino T, Inamura N, Sakai F, et al. Effect of FK₅₀₆ on human mixed lymphocyte reaction in vitro. Transplant Proc, 1987, 19(5 Suppl 6): 36-39.
- 2 Tanaka H, Kuroda A, Manusawa H, et al. Physicochemical properties of FK₅₀₆, a novel immunosuppressant isolated from Streptomyces tsukubaensis. Transplant Proc, 1987, 19(5 Suppl 6): 11-16.
- 3 Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. J Antibiotics, 1987, 40: 1256-1265.
- 4 Kino T, Goto T. Discovery of FK-506 and Update. Ann N. Y. Acad Sci, 1993, 685: 13-21.
- 5 Sewing KF. Pharmacokinetics, dosing principles, and blood level monitoring of FK₅₀₆. Transplant Proc, 1994, 26: 3267-3269.
- 6 Grenier FC, Luczkin J, Bergmann M, et al. A whole blood FK₅₀₆ assay for the IMx analyzer. Transplant Proc, 1991, 23: 2748.
- 7 Fruman DA, Burakoff SJ, Bierer BE. Molecular actions of cyclosporin A, FK₅₀₆ and Rapamycin. In: Thomson AW, Starzl TE, Immunosuppressive drugs: developments in anti-rejection therapy. Boston: MA Edward Arnold, 1994, 15-35.
- 8 Woude ACV, Bierer BE. Recent advances in immunosuppression. Seminars in Anesthesia, 1995, 14: 85-92.
- 9 Randhawa B, Shapiro R, Jordan M, et al. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplants maintained on FK₅₀₆: clinical significance and comparison. Am J Surg Pathol, 1993, 17: 60-68.
- 10 Klintmalm G. A review of FK₅₀₆, a new immunosuppressant agent for the prevention and rescue of graft rejection. Trans Rev, 1994, 8: 53-63.
- 11 Steinmuller DR. FK₅₀₆ and organ transplantation. Austin RG. Landes, Boca Raton: [distributor] CRC Press, 1994, 22-68.
- 12 Rocher LL, Medcoff C, Salem N, et al. Sequential antibody and

Am Soc Transplant Physicians Meeting, 1993. 150.

13 Pham SM, Kormos RL, Hattler BG, et al. A prospective trial of tacrolimus(FK₅₀₆) in clinical heart transplantation; intermediate-term results. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. 111; 1-9.

14 Griffith BP. Tacrolimus(FK₅₀₆)-how we do it in Pittsburgh.

In: Emery RW, Miller LW. Handbook of Cardiac Transplantation. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc. 1996. 97-102.

(1996-07-30 收稿 1997-05-13 修回)

53例高龄食管癌贲门癌外科治疗

田辉 王善政 丛旭滋 赵崇伟 王化生

自1980年至1995年我们手术治疗70岁以上高龄食管癌、贲门癌病人53例,占同期食管癌贲门癌手术治疗的2.3%(53/2318例),现报告如下:

临床资料 53例中男48例,女5例。年龄70~83岁,中位数年龄77.5岁。出现症状至就诊时间3个月以内者17例,3~12个月者34例,超过12个月者2例。本组中能进普食者6例,半流质食物者15例,流质食物者31例,完全梗阻者1例。27例(50.9%)伴发其他系统疾病,其中,心血管疾病(冠心病、高血压、心律失常等)13例,肺部疾病(慢性支气管炎、肺气肿、肺结核等)8例,糖尿病5例,胆石症1例。

53例中食管癌28例,有24例根治切除,其中三切口颈部吻合3例,弓上吻合21例;4例行探查术取活检。28例均为鳞癌,其中高分化癌15例,中分化癌10例,低分化癌3例;病变位于食管上段2例,中段15例,下段11例。

53例中贲门癌25例,有23例根治切除,均行弓下吻合;2例行探查术取活检。25例中腺癌23例,其中高分化癌9例,中分化癌10例,低分化癌4例;粘液癌2例。

结果 全组手术切除率为88.7%(47/53);术后并发症发生率为22.6%(12/53),均为心、肺并发症;手术死亡率为1.9%(1/53),死因为心肌梗塞。

术后随访45例,随访率为86.5%。术后1年生存率68.9%(31/45),2年生存率62.1%(18/29),3年生存率43.5%(10/23),5年生存率38.5%(5/13)。

讨论 本组36例(67.9%)病程超过3个月,主要原因是传统观念影响,高龄病人大多不愿接受手术,同时由于症状相对较轻,加之病人及家属的疏忽,常导致延误诊断。我们认为,为使更多的高龄病人获得外科治疗的机会,首先要更新观念及搞好抗癌宣传。

高龄病人术前常有许多合并症,增加了麻醉及手术风险和围手术期处理的难度。因此术前治疗或控制合并症有助于手术安全实施。

文献报道^[1],60岁以上食管癌贲门癌手术切除率为91.2%,明显高于40岁以下者的80.3%,本组切除率为88.7%。而且高龄食管癌贲门癌病人术后5年生存率(33.3%~44.4%)也高于中青年病人的29.9%^[2],本组5年生存率为38.5%。因此我们认为,对高龄病人的手术治疗应持积极态度,即使是减症手术,也能改善病人营养状况。

手术成败关键在于是否严格掌握适应证及正确处理围手术期并发症。围手术期并发症主要以呼吸系统和心血管系统为主,本组发生率为22.6%。我们体会,术前支持治疗和预防感染、术中严密心电监护和充分吸氧、术后确保呼吸道通畅是降低术后并发症的关键。

参考文献

1 邵令方,张毓德,主编.食管外科学.石家庄:河北科学技术出版社,1987.398.

2 卢诗杰,陈玉泉,杨捷生,等.高龄食管癌贲门癌手术治疗评价——附35例报告.中华胸心血管外科杂志,1991,7:170.

(1996-07-24 收稿 1997-05-19 修回)