

药用植物研究所自上世纪 90 年代中期开始从墨兰等兰科植物分离鉴定了数百株内生真菌,发表了不少新种,同时对真菌与植物共生关系的物质基础都作了较深入的研究。

植物内生菌的研究目前仍处于起步阶段。尽管人们在植物内生菌的种类、生态分布、代谢产物等方面做了很多工作,但仍然不是很深入,而且迄今为止研究过的植物也不过数百种,还有大量的研究工作需要进一步开展。结合学科发展的趋势,可以认为,在植物内生菌的多样性、内生菌次生代谢产物以及活性成分的开发和利用等领域,将会有越来越多的研究成果,并将产生重要意义。

参考文献:

- [1] 马旭圃,吴萍茹. 植物内生真菌——一类生物活性物质的新的资源微生物[J]. 海峡药学,2004,16(4):11.
- [2] 官 珊,钟国华,孙之潭,等. 植物内生真菌的研究进展[J]. 仲恺农业技术学院学报,2005,18(1):61.
- [3] 黎万全,胡之璧. 内生菌与天然药物[J]. 中国天然药物,2005,3(4):193.
- [4] 邹文欣,谭仁祥. 植物内生菌的研究新进展[J]. 植物学报,2001,43(9):881.
- [5] 孙力军,陆兆新. 植物内生菌抗菌活性物质研究进展[J]. 食品与发酵工业,2005,31(2):78.
- [6] 张集慧,王春兰,郭顺星,等. 兰科药用植物的 5 种内生真菌产生的植物激素[J]. 中草药,1999,21(6):460.
- [7] Ju Y, Sacalis JN, still CC. Bioactive flavonoids from endophyte-infected blue grass(*Poa annua*) [J]. J Agric Food Chem, 1998, 46: 3785.
- [8] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. VI. the isolation and structure of Taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia* [J]. J Am Chem Soc, 1971,93: 2325.
- [9] Stierle A, Stibel G, Stierle D. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of pacific yew(*Taxus brevifolia*) [J]. Science,1993,260:214.
- [10] 李长田,李 玉,方浙明,等. 东北红豆杉内生真菌的多样性[J]. 吉林农业大学学报,2004,26(6):612.
- [11] 郭 波,李海燕,张玲琪. 一种产长春碱真菌的分离[J]. 云南大学学报(自然科学版),1998,20(3):214.
- [12] 王 军,林永成,吴雄宇,等. 从南海红树内生真菌No. 2533 分离出新的异香豆素[J]. 中山大学学报(自然科学版),2001,40(1):127.
- [13] 张玲琪,王海昆,邵 华,等. 美登木内生真菌产抗癌物质球毛壳甲素的分离及鉴定[J]. 中国药学杂志,2002,37(3):172.
- [14] Strobel G A, Torczynski R, Bollon A. *Acremonium* sp. -a leucino-statin A producing endophyte of European yew(*Taxus baccata*) [J]. Plant sci,1997,128:97.
- [15] Strobel GA, MillerRV, Miller C, et al. Cryptocandrin, a potent antimycotic from the endophytic fungus *Cryptosporiopsis* cf. *quercina* [J]. Microbiology,1999,145:1919.
- [16] Liu CH, Zou WX, Lu H, et al. Antibacterial activity of *Artemisia annua* endophyte cultures against phytopathogenic fungi[J]. Journal of Biotechnology,2001,88:277.
- [17] 李桂玲,王建峰,黄耀坚,等. 几种药用植物内生真菌抗真菌活性的初步研究[J]. 微生物学通报,2001,8(6):64.
- [18] 何 红,蔡学清,洪永聪. 辣椒内牛细菌的分离及拮抗菌的筛选[J]. 中国生物防治,2002,18(4):171.
- [19] Zhang B, Salituro G, Szalkowski D, et al. Isolation of a small molecule insulin with antidiabetic activity in mice [J]. Science, 1999,284:974.
- [20] 霍 娟,陈双林. 杜仲内生真菌抗氧化活性[J]. 南昌大学学报(理科版),2004,28(3):270.
- [21] Leslie JF, Marasas WF, Shephard GS, et al. Mating toxicity and the production of fumonisin and moniliformin by isolates in the A and F mating populations of *Gibberella fujikuroi* (*Fusarium moniliforme*) [J]. Appl Environ Microbiol,1996,62:1182.
- [22] Shephard GS, Sewram V, Nieuwoudt TW, et al. Production of the mycotoxins fusaproliferin and beauvericin by South African isolates in the *FusaHuTn* section *Liseola* [J]. J Agric Food Chem, 1999,47:5111.
- [23] Panaccione DG, Johnson RD, Wang J, et al. Elimination of ergovaline from a grass. *Neotyphodium* endophyte symbiosis by genetic modification of the endophyte [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2001,98:12820.

收稿日期:2006-01-13

环孢素在自身免疫性疾病中的临床应用进展

黄玉凤,王 慧,张国庆(第二军医大学附属东方肝胆外科医院药剂科,上海 200438)

摘要 目的:综述环孢素在自身免疫性疾病中的应用进展。方法:回顾国内外相关文献,总结环孢素在自身免疫性疾病中的应用效果。结果:环孢素作为一种强效的免疫抑制剂,其在自身免疫性疾病的治疗中也得到广泛的应用,并取得较好的临床效果。结论:环孢素可应用于自身免疫性疾病的治疗,应用过程应注意药物的应用剂量,掌握好合适的减药及停药时机,以减少药物副作用。

关键词 环孢素;自身免疫性疾病

作者简介:黄玉凤(1969-),女,主管药师,执业药师。

中图分类号: R979.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2006)04-0196-04

环孢素(cyclosporin A, CsA)是从真菌培养液中分离到的中性环多肽混合物。为目前临床应用较多的强效免疫抑制剂之一。除主要用于治疗器官和组织移植手术中的抗宿主排斥反应外,现广泛用于多种自身免疫性疾病,并取得较好的临床效果。本文就其在自身免疫性疾病中的应用作一简要综述,以期对临床应用环孢素治疗自身免疫性疾病提供参考。

1 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)

骨髓增生异常综合征(MDS)是一种造血干细胞克隆性疾病,骨髓出现病态性造血,外周血血细胞减少,部分病人发展成为急性白血病^[1],临床治疗难度较大。CsA能抑制T细胞(Th细胞)合成和释放IL-2,抑制细胞毒性T淋巴细胞的扩增和合成某些造血抑制因子,抑制细胞毒性T淋巴细胞诱导的细胞凋亡。但不影响多形核细胞和巨噬细胞的功能,故发生继发性感染的机率低。同时可逆转MDS耐药^[2]。体外实验证明大剂量环孢素(>400mg/L)可明显促进MDS病人粒单系集落形成单位,红系集落形成单位的增殖^[3]。临床上已将CsA用于MDS的治疗,Takanashi等^[4]认为CsA在治疗MDS中起重要作用,可使临床症状改善,血象恢复,病态造血消失,异常染色体消失。CsA的初始剂量为5~6mg/(kg·d),分2次口服,血药浓度达100~300μg/L时,在2~6mg/(kg·d)范围内调整维持剂量。平均3个月显效。有学者^[2]认为用CsA治疗低增生MDS效果更好。

2 特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)

应用CsA治疗ITP,可使血小板数目上升,出血症状得到明显改善。有研究报道^[5]应用小剂量CsA治疗ITP共27例,推荐剂量为4~10mg/(kg·d),每日2~3次口服,疗程3周~3个月,有效率75%~81.4%。环孢素因其不抑制造血,对吞噬细胞无影响,同时比接受其他免疫抑制剂较少发生感染,疗效优于其他免疫抑制剂^[6],对难治性ITP确有一定治疗作用,值得选用。

3 自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)

AIHA系免疫功能调节紊乱,产生自身抗体,吸附于红细胞表面,导致细胞破坏增速而引起的一种

溶血性贫血。有文献报道^[7]在泼尼松+达那唑治疗方案的基础上,加CsA1~3mg/(kg·d)治疗18例,疗程1~2年,血常规正常后逐渐减量。同时用原方案治疗26例作对照,结果显示CsA组临床缓解率(88.9%)较传统方案组(57.7%)有显著增高,3年复发率及不良反应发生率也低于原方案组。

4 肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)

目前认为CsA主要通过选择性抑制辅助性T淋巴细胞增殖,抑制淋巴因子IL-1的产生和排出,抑制IL-2受体表达等作用,来提高肾小球基底膜的孔径和电荷,降低分流滤过,促使足突重建来减少肾病综合征大量蛋白尿的产生^[8]。本品对肾功能正常者的推荐剂量:儿童6mg/(kg·d),成人5mg/(kg·d)。对肾功能不全又处于允许程度者,其初始剂量不应超过2.5mg/(kg·d),疗程在5个月至2年以上。在用药过程中如血肌酐上升超过原来水平的30%,则应将剂量减少25%~50%^[9]。联合小剂量激素可提高疗效,使缓解率达到80%^[10]。通常CsA对激素依赖型特发性肾病综合征的疗效较激素抵抗型好;儿童病例比成人敏感;对微小病变型肾病的疗效优于局灶节段硬化肾炎和膜性肾炎^[11]。对于难治性肾病综合征的治疗,CsA是值得推荐的药物,而且疗效肯定。但要严格掌握环孢素的用药剂量、疗程,严密监测环孢素的血药浓度及血肌酐水平,必要时及时停药。

5 慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)

CsA可以治疗各种类型的肾小球肾炎。临床应用CsA治疗,可使大多数患者的病情得以缓解,尿蛋白显著下降,血清白蛋白升高^[12]。临床用CsA3mg/(kg·d)至5mg/(kg·d),分2次口服,3个月后根据血药浓度逐渐减量,维持治疗1年以上。对肾小球轻微病变、系膜增生性肾小球肾炎等激素敏感型的肾小球肾炎效果较好,起效较环磷酰胺快,但停药易复发^[13]。

6 狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)

用CsA治疗难治性狼疮性肾炎,每天5mg/kg分2次口服,3个月后每月减量1mg/kg至每天3mg/kg口服维持。文献报道^[14]对IV型LN的疗效较好,有效率达90%。有研究表明^[15],单独使用CsA或联合环磷酰胺(CTX)和泼尼松口服均对LN有良好的效果,但CsA对降低狼疮活动指数(SLE-

DAI 评分)、蛋白尿、抗 dsDNA 水平及升高 CH50 和 C_3 水平的效果均较 CTX 联合泼尼松的好,然而, CsA 减量过快或停药后, LN 的复发率颇高^[16]。故单独使用 CsA 对维持 LN 的长期缓解效果不佳。CsA 应用于 LN 要掌握好它的适应证:对激素或 CTX 耐药者;不能应用激素或 CTX 者;需快速降低蛋白者。并注意联合用药。同时尽可能监测它的血药浓度,开始控制在 200 ~ 400 $\mu\text{g}/\text{L}$,维持治疗时控制在 100 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ ^[17]。

7 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)

系统性红斑狼疮是一个累及全身多个系统的自身免疫病。1981 年, Isenberg 首先将 CsA 用于治疗 SLE, 获得临床部分缓解。有报道^[18]应用 CsA + 泼尼松或 CsA + 泼尼松 + CTX 治疗 SLE 患者 23 例, 剂量为 3.5 ~ 7 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 疗程 22 ~ 90d, 9 例痊愈, 仅 2 例无效。有研究发现^[19], 对环磷酰胺或硫唑嘌呤无效的 SLE 患者给予 CsA 治疗可改善肾脏病理, 且有利于激素减量。

8 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

Altman 等^[20]对 246 例 RA 患者进行持续 23 周随机、双盲、安慰剂对照研究, 结果表明, CsA 初始剂量 2.5 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 对多种治疗无效的绝大多数 RA 患者有效。Reiff 等^[21]对 17 例难治性幼年型类风湿性关节炎平均每天给予 CsA 3.2 mg/kg , 6 ~ 42 月(平均 16 月)后, 91% 全身型患儿退热, 70% 患儿关节肿胀数目减少, 78% 患儿激素减量, 甚至停用。Reiff 等建议治疗初使用 CsA 2.5 ~ 3 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 一旦血肌酐超过正常值 30%, 再进一步减少 CsA 的总量, 既可以保护肾功能, 又能保证疗效。有文献报道应用 CsA 联合甲氨蝶呤治疗 RA, 可增强疗效。

9 胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)

胰岛素依赖型糖尿病多因胰岛 B 细胞自身免疫性破坏所致。早期采用环孢素或糖皮质激素等进行免疫治疗, 可在一定程度上保护残存的胰岛 B 细胞免于破坏, 促进 B 细胞再生与诱导临床缓解。初始剂量为 10 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 诱导 IDDM 缓解后, 逐渐减量至 5 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 维持治疗 1 年以上, 治疗 1 年后, 环孢素 A 组的临床缓解率为 20%, 而单纯胰岛素治疗组仅为 10%, 这表明环孢素 A 确实延缓了自身免疫对胰岛 B 细胞的损害^[22]。

10 银屑病(psoriasis)

银屑病是一种慢性炎症性增生性皮肤病, 严重

影响着患者的生活质量。Clark 等^[23]报告 MTX 联合应用环孢素治疗严重且难治的银屑病的疗效, 并观察了其不良反应。共观察 19 例银屑病患者, 9 例在联合用药前口服 MTX 的剂量为每周 (21.6 \pm 6.7) mg , 而与环孢素联合用药后, MTX 的剂量减至 (13.9 \pm 4.4) mg 。另 10 例患者联合用药前单用环孢素治疗的患者, 其平均用量为每天 (4.2 \pm 1.2) mg/kg , 而与 MTX 联合用药后其剂量减至每天 (2.6 \pm 0.9) mg , 并且银屑病的病情控制良好。联合用药期间未发现有 MTX 的不良反应, 每种药物的剂量均较联合用药前小。联合应用 MTX 和环孢素是一种治疗严重且难治的银屑病的有效方法, 患者耐受性良好, 并可减少各自的不良反应^[24]。

11 重症肌无力(myasthenia gravis, MG)

用抗胆碱酯酶药不能控制病情的全身型重症肌无力患者, 应用 CsA 治疗, 可使临床客观肌力情况明显改善, 乙酰胆碱 (ACh) 抗体水平下降 34%。有报道^[25]在一项 39 例患者的随机双盲安慰剂对照实验中, 20 例接受环孢素 5 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗, 19 例接受安慰剂治疗。对无肾脏损害的患者, 由一非盲研究者将环孢素血药浓度调整到 300 ~ 500 nM/mL 。每月定量评定一次肌无力情况, 与安慰剂组相比, 在第 6 个月环孢素治疗组肌力明显改善, 乙酰胆碱受体抗体滴度降低。多数病人的维持剂量是 3 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或更小。血药浓度达 100 ~ 150 $\mu\text{g}/\text{L}$ 临床可有改善^[26]。CsA 治疗重症肌无力的作用机制可能通过抑制辅助 T 细胞对 B 细胞的激活, 从而减少由 B 细胞产生 ACh 抗体。

12 多发性硬化症(Multiple sclerosis, MS)

多发性硬化症是因中枢神经系统脱髓鞘和脱髓鞘性胶质硬化斑形成而引起一系列症状及体征的慢性疾病。环孢素可在几个阶段上抑制 T 细胞激活, 并间接影响 B 细胞及抗体生成。美国一研究中心报道^[27]环孢素最初口服剂量 7 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 与安慰剂对照达 2 年之久, 可延长患者完全致残时间, 但 84% 的患者出现肾毒性等不良反应。建议剂量应控制在 2.5 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 之内, >5 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 易发生肾毒性。需监测血清肌酐水平(应 < 13 mg/L) 为减少毒性, 可分 2 ~ 3 次口服。

13 格雷夫斯病(Graves' disease)浸润性突眼

Graves 病浸润性突眼是与 T 淋巴细胞有关的器官特异性自身免疫性疾病。环孢素为一种脂溶性环状 11 肽化合物, 可选择性地作用于 T 淋巴细胞活化

初期,抑制细胞免疫。孙玉倩等^[28]用 CsA 治疗 13 例 Graves 病重症浸润性突眼,从病人的症状,体征改善情况看,CsA 有确切疗效。尤其与糖皮质激素合用疗效更显著,可早期诱导浸润性突眼症状的改善,控制其进展。并可相应减少糖皮质激素的用量。

14 葡萄膜炎(Uveitis)

CsA 对多种类型的葡萄膜炎有较好的治疗作用,尤其适于治疗贝切特病(Behcet's disease)、Vogt-小柳原田综合征、交感性眼炎等其他对糖皮质激素或其他免疫抑制剂无反应的内源性葡萄膜炎。Benezra^[29]特别推荐用 CsA 治疗葡萄膜炎有 5 种方案,但由于葡萄膜炎种类繁多,每种类型都有自己的病程和预后规律,对不同类型的葡萄膜炎不可能用同一种固定的方案治疗,有鉴于此,制定了一基本治疗方案。一般用 CsA 4~5 mg/(kg·d)治疗,治疗 3~6 个月,如获明显效果,则逐渐减量,CsA 维持剂量为 2mg/(kg·d),整个治疗持续 10 个月~2 年。在治疗初期发现无效或有效但未能完全控制复发者,可加用强的松 20~30 mg/d,用此方法治疗 3~5 个月无效则应考虑与其他免疫抑制剂联合应用,或改用其他免疫抑制剂治疗。CsA 对葡萄膜炎的效果并不一定优于传统的免疫抑制剂。CsA 点眼对葡萄膜炎无治疗效果。

环孢素在自身免疫系统疾病中的临床应用,除上述所列举之外,还可以用于 Alport 综合征、克隆氏病、重度难治性溃疡性结肠炎、葡行性角膜溃疡、甲状腺炎亢进症、硬皮病、白塞氏病、自身免疫性多腺体综合征,自身免疫性肝炎等。但要严格掌握环孢素的用药剂量、疗程,严密监测其血药浓度及血肌酐水平。随着研究的深入,其临床应用前景将更广阔。

参考文献:

[1] 陈灏珠. 内科学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社,1999;567~569.

[2] 李强,朱珠. 环孢素在非器官移植方面的应用[J]. 中国药理学杂志,2004,39(2):92.

[3] 贾志凌,王鑫,巩伟丽,等. 环孢菌素 A 体外对骨髓增生异常综合征患者造血祖细胞的作用[J]. 中华血液学杂志,2001,22(2):105.

[4] Takanashi M, Kadono Y, Tabata Y, et al. Successful immunosuppressive therapy for a patient with hypoplastic myelodysplastic syndrome[J]. Rinsho Ketsueki,1999,40:1093.

[5] 林金盈. 小剂量环孢菌素 A 治疗难治性 ITP[J]. 数理医药学杂志,2000,13(4):325.

[6] 符莹. 环孢素 A 在难治性特发性血小板减少性紫癜中的应用[J]. 实用儿科临床杂志,2004,19(11):989.

[7] 刘鸿,邵宗鸿,井丽萍,等. 环孢菌素 A 治疗自身免疫性溶血性贫血和 Evans 综合征疗效观察[J]. 中华血液学杂志,

2001,22(11):581.

[8] Ho S,Clipstone N, Timmermann L. The mechanism of action of cyclosporin A and FK 506[J]. Chin Immunopathol,1996,80(8Pt2):40.

[9] 尹培达,刘亚光. 环孢素 A 在免疫调节相关性疾病中的临床应用[J]. 国外医学·内科学分册,1995,22(9):383.

[10] 刘晓渭,李冬梅,王汉民,等. 国产环孢素 A 治疗难治性肾病综合征 10 例[J]. 第四军医大学学报,2001,22(8):724.

[11] 尹广,黎磊石. 环孢素 A 治疗原发性肾小球疾病的现状[J]. 中华肾脏病杂志,1996,12(5):314.

[12] 陈强,刘皋林. 环孢素 A 的临床应用进展[J]. 中国药理学杂志,1995,30(11):646.

[13] 李志坚,郑勋华. 浅谈免疫抑制药在肾小球疾病中的合理应用[J]. 新医学,2001,32(8):458.

[14] 陈丽萌,李学旺,黄庆元,等. 环孢素 A 治疗难治性狼疮性肾炎[J]. 中华肾脏病杂志,2001,17(2):133.

[15] Fu LW, Yang LY, Chen WP, et al. Clinical efficacy of cyclosporin A in the treatment of pediatric lupus nephritis with heavy proteinuria[J]. Br J Rheum,1998,37(2):217.

[16] Klein M, Radhakrishnan J, Appel G. Cyclosporine treatment of glomerular diseases[J]. Annu Rev Med,1999,50:1.

[17] 刘思明,吴文红,叶任高,等. 环孢素 A 联合环磷酰胺治疗狼疮肾炎的疗效观察[J]. 中国药物与临床,2003,3(3):200.

[18] 周桦,佟菊贞. 环孢菌素 A 治疗几种免疫性皮肤病[J]. 中国皮肤病学医学杂志,1996,10(2):82.

[19] 张焯,张奉春. 系统性红斑狼疮的药物疗法[J]. 临床内科杂志,2002,17(3):145.

[20] Altman RD, Schiff M, Kopp EJ, et al. Cyclosporine A in rheumatoid arthritis: randomized, placebo. Controlled dose finding study[J]. J Rheumatol,1999,26(10):2102.

[21] Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, et al. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis[J]. J Rheumatol,1997,24(12):2436.

[22] 胡远峰. 胰岛素依赖型糖尿病的早期治疗[J]. 中华内分泌代谢杂志,1997,13(2):67.

[23] Clark CM, Kibby B, Morris AD, et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis[J]. Br J Dermatol,1999,141(2):279.

[24] 马东来. 国外皮肤病治疗速报[J]. 临床皮肤科杂志,2000,29(2):126.

[25] Ciafaloni E, N ikhar NK, Massey JM, et al Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis [J]. Neurology, 2000,55:448.

[26] 解燕春,李承宴. 重症肌无力治疗新进展[J]. 临床内科杂志,2005,22(6):374.

[27] The Multiple Sclerosis Study Goup. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis. a randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial [J]. Ann Neurol,1990,27:591.

[28] 孙玉倩,高萍,李强,等. 环孢素 A 治疗 Graves 病浸润性突眼的疗效分析[J]. 中国地方病学杂志,2001,20(3):235.

[29] 杨培增. 葡萄膜炎治疗的最新进展[J]. 中国实用眼科杂志,2002,20(2):83.