

- BMJ ,1992 ,305 :20 ~ 22
- [23] Sood A ,Kaushal V ,Midha V ,et al. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. J Gastroenterol ,2002 ,37 :270 ~ 274
- [24] Mantzaris GJ ,Petraki K ,Sfakianakis M ,et al. A prospective , randomized trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid - dependent ulcerative colitis. Am J Gastroenterol ,2004 Jun ,99 (6) :1122 ~ 1128
- [25] Oren R ,Arber N ,Odes S ,et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis :A double - blind ,randomized ,Israeli multicenter trial. Gastroenterology ,1996 ,110 :1416 ~ 1421
- [26] Lichtiger S ,Present DH ,Kombluth A ,et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med ,1994 ,330 :1841 ~ 1845
- [27] D 'Haens G ,Lemmens L ,Geboes K ,et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology ,2001 ,120 :1323 ~ 1329
- [28] van Assche G ,D 'Haens G ,Noman M ,et al. Randomized , double - blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology ,2003 ,125 :1025 ~ 1031
- [29] Thomas GAO ,Rhodes J ,Mani V ,et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med ,1995 ,332 :988 ~ 992
- [30] Shanahan F. Probiotics and inflammatory bowel disease :From fads and fantasy to facts and future. Br J Nutr ,2002 ,88(suppl.) :S5 ~ S9
- [31] McCarthy J ,O 'Mahony L ,O 'Callaghan L ,et al. Double blind , placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. Gut ,2003 ,52 :975 ~ 980
- [32] Madsen KL. Inflammatory bowel disease :Lessons from the IL - 10 gene deficient mouse. Clin Invest Med ,2001 ,24 :250 ~ 257
- [33] Kruis W ,Fric P ,Pokrotnieks J ,et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut ,2004 Nov ,53 (11) :1617 ~ 1623
- [34] Rembacken BJ ,Snelling AM ,Hawkey PM ,et al. Nonpathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis.(a randomized trial)Lancet ,1999 ,354 :635

文章编号 :1672 - 3384(2005) - 04 - 0041 - 04

他克莫司治疗皮肤疾病进展

【作者】 曹梅 何焱玲

首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

【中图分类号】 R986

【文献标识码】 B

他克莫司 (tacrolimus , 商品名普乐可复 , 别名 FK506) 是从土壤中一种链霉菌株发酵产物中分离出来的大环内酯类抗生素。其分子式为 $C_{44}H_{69}NO_{12}H_2O$, 分子量为 822.05 , 大量动物实验与临床应用研究证明 , 它具有与环孢素 (cyclosporin , CsA) 相似的免疫抑制作用 , 免疫活性是环孢素的 10 ~ 100 倍 , 且毒副作用更少^[1]。该药最早用于器官移植 , 后来发现它对多种免疫相关性疾病有效 , 且局部外用较环孢素具有更好的透皮性^[2]。在皮肤科疾

病治疗中有相当好的前景 , 现综述如下。

1 药代动力学

大部分患者口服他克莫司后 , 血药浓度迅速上升 , 达到峰值 , 然后迅速下降 , 形成单峰曲线 , 提示吸收速度很快。部分患者口服后 , 血药浓度上升与下降速度均很慢 , 并不形成明显的单峰。说明他克莫司的药代动力学存在明显的个体差异^[3]。他克莫司主要在小肠上段吸收 , 且吸收并不完全 , 在血液中 , 他克莫司主要与红细胞结合 , 使全血中他克

莫司的浓度比血浆中高 10 ~ 30 倍。他克莫司可随血液循环分布于全身各个器官,如心、肺、脾、肾等各个组织中,其浓度可以超过血浆浓度。他克莫司在体内主要由肝脏脱甲酰基和羧基化后完成代谢,由尿液和粪便中排出。体内半衰期约为 3.5 ~ 40.5h,平均 8.7h。肝功能不良患者体内血浆药物的高峰水平高于肝功能正常者,且容易引起肾脏毒性^[4]。

2 作用机制

与环孢素相似,他克莫司免疫抑制作用的主要靶细胞是 T 细胞。它可穿过细胞膜,与 T 淋巴细胞内特异性受体 FKBP (FK506 binding protein) 结合,由此形成的复合体是其发挥免疫抑制作用的根本原因^[5]。在 T 细胞激活过程中,有一种 T 淋巴细胞性核因子 (NF-AT) 被激活, NF-AT 有细胞特异性,其表达与 IL-2 基因的表达相平行。NF-AT 有两个亚单位,一个在胞浆内 (NF-ATc),是 T 细胞所特有的,另一个主要存在于胞核,两个亚单位结合成为功能性转录因子。T 细胞激活后, Ca^{2+} 内流使神经钙蛋白激活,进而使 NF-ATc 去磷酸化,并向核内转位,与核内另一个亚基结合组装成有功能的转录因子,使 IL-2 和 IL-2 受体的基因激活并进行转录。他克莫司与 FKBP 形成的复合体能与神经钙蛋白结合,使该酶的活性丧失,不能催化 NF-ATc 亚基去磷酸化,阻止了 NF-ATc 向核内的转位,使 IL-2 的基因不能转录,抑制了早期免疫应答中 T 细胞的功能,切断了 T 细胞与其他免疫细胞之间的联系,因而全面抑制了免疫反应^[6]。

Paulis 等证实,他克莫司可抑制 IgE 活化的皮肤肥大细胞的组胺释放,这种作用具有浓度依赖性。同时还可破坏前列腺素 D_2 的从头合成。

Eberlein Konig 等发现,他克莫司通过抑制 IL-3 的活性,降低后者对 IgE 诱导的嗜碱粒细胞释放组胺的作用,从而减轻由此引起的皮肤瘙痒症状。

此外,他克莫司还抑制 5-羟色胺及白三烯的生成。体内和体外实验显示,他克莫司可干扰细胞因子网络 $TNF-\alpha$ 、IL-1, 8 及使 Th1/Th2 失平衡,

抑制 $INF-\gamma$ 、IL-2, 4、mRNA 的表达,降低共刺激因子 (B7 家族) 及 $Fc\epsilon R$ 的表达。

在银屑病治疗中,他克莫司降低角质形成细胞的 IL-8 及其受体水平,抑制炎症反应。体外实验中可使 p53 增加,抑制细胞过度增殖。Ockenfels 等发现,他克莫司治疗的银屑病角质形成细胞中,环磷酸腺苷 (cAMP) 水平明显下降,从而抑制细胞分裂^[7-9]。

有些实验提示,他克莫司对真菌中烟曲霉菌的镰刀菌有较强的抑制作用,而对细菌和酵母菌无明显抑制作用^[10]。

3 常用剂型与用量

他克莫司是 1984 年由日本藤泽药品株式会社正式生产上市。临床常用静脉制剂有每支 5mL、每支 10mL 两种规格。口服制剂有 1mg 及 5mg 两种规格。国内有些医院将其配制成他克莫司乳膏应用于临床治疗斑秃或银屑病,浓度 0.5% ~ 3%。而他克莫司乙醇溶液或丙酮溶液多应用于动物实验研究。有些医院还将其配制成滴眼液局部外用,具有安全、无全身毒副作用的特点^[11]。

国内有学者认为,治疗时使用他克莫司剂量过大,可引起明显的肝肾功能损害及神经系统功能障碍,并可能因强烈抑制自身免疫系统而增加感染的危险性;若使用剂量过小,则易出现排斥反应,甚至使移植失活。所以根据大多数学者的实际经验,推荐剂量为 $0.10 \sim 0.15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[12]。

4 他克莫司的毒副作用及并发症

他克莫司主要副作用发生在静脉给药时,而口服常规剂量治疗时副作用较少,症状轻,约 87% 的病人无副作用。常见的副反应有:①胃肠道症状,如恶心、呕吐、厌食、腹泻;②糖代谢异常,如糖耐量降低、血糖升高,易发生胰岛素依赖性高血糖;③神经系统症状,如头痛、震颤、感觉异常、失眠、眼肌麻痹等;④肾功能异常,他克莫司没有典型的肾脏毒性,不会引起肾细胞死亡或急性肾功能衰竭;⑤其他如潮热、胸痛、感染倾向;⑥有文献报道 5 例接受肾移植手术的患者在用他克莫

司治疗期间出现左心室对称性肥大或同轴肥大性心肌病^[13,14]。不良反应的出现一般与使用浓度过高有关,且多发生在用药一个月以内,在减少用量、降低浓度或停药后均可消失。

他克莫司治疗的并发症主要有感染、高血糖、高尿酸、高血钾、高血压。

5 皮肤科应用展望

5.1 银屑病

欧洲他克莫司多中心银屑病研究小组在最初小样本试验的基础上采用双盲安慰剂对照^[15,16],口服药物治疗 50 例中、重度寻常型银屑病患者,分别评价皮损面积与牛皮癣范围和严重指针(PASI)分数的下降情况,第 9 周末时,治疗组 PASI 为 83%,对照组为 47% ($P < 0.02$),提示他克莫司的疗效明显高于安慰剂,且副作用轻微。因此认为口服他克莫司系统治疗重型银屑病疗效高且耐受性好。

有人对局部外用他克莫司治疗银屑病做了临床试验。Zonneveld 等以 0.005% 卡泊三醇、0.3% 他克莫司以及安慰剂治疗慢性斑块型银屑病,结果他克莫司组与安慰剂组疗效无显著性差异,而卡泊三醇组明显好于另外两组^[17]。Remitz 等对 16 例慢性斑块型银屑病患者进行随机双盲试验,采用自身对照法,在除去鳞屑后,外用他克莫司并每 2~3d 封包一次,观察 2 周,结果他克莫司封包治疗部位红斑、浸润、浅表血流量以及皮损厚度显著改善^[18]。表明外用他克莫司治疗银屑病疗效并不肯定,根据经验必须采用封包治疗才有效。

体外实验资料表明,他克莫司能干扰 IgE 受体介导的反应,能干扰活性 T 细胞 IL-2 mRNA 的产生以及 T 细胞生长因子蛋白质的合成,特别是能够显著减少在银屑病损害中增高的细胞因子炎症介质 IL-8,从而抑制表皮和真皮中中性粒细胞和活性 T 细胞的聚集。

5.2 特应性皮炎

依据经验,多采用局部外用治疗。Aoyama 等用 0.1% 他克莫司软膏局部治疗 3 例面部顽固性特

应性皮炎,每日 2 次,2 周内皮损消退或明显改善,除 1 例有轻度刺激感之外,未发现明显的系统损害^[19]。欧洲他克莫司多中心特应性皮炎研究组,对 213 例中、重度患者进行了随机双盲对照试验,分别外用 0.03%、0.1%、0.3% 的他克莫司软膏及基质,每日 2 次,治疗 3 周,结果 3 个治疗组有效率分别为 66.7%、83.3%、75.0%,治疗组间差异无统计学意义,治疗组与对照组差异有显著性意义。湿疹面积及严重度指数明显下降,瘙痒症状显著改善,未发现严重副作用^[20]。以上结果表明,他克莫司局部应用有很好的抗炎活性,可以成为炎症性皮肤病的一种治疗方法。

5.3 坏疽性脓皮病

Abu Elmagd 等采用他克莫司口服治疗 4 例顽固性坏疽性脓皮病患者,其中 3 例躯干和下肢溃疡获得治愈或缓解^[21]。Reich 等用 0.1% 他克莫司软膏治疗 2 例坏疽性脓皮病,1 例单用他克莫司治疗,每日 2 次,3 周后治愈,对后来的新发皮损以口服环孢素结合他克莫司外用治疗,取得了良好效果,并减少了环孢素的用量;另 1 例在系统应用环孢素治疗的同时,联合他克莫司软膏外用,每日一次,治疗 3 周,5 周后溃疡面缩小一半,随访 5 个月未复发^[22]。

5.4 白塞病

口服他克莫司系统治疗能明显缓解白塞病的皮肤黏膜和眼部损害,治疗肺部并发症。Ishioka 等采用他克莫司口服治疗 8 例白塞病,其中部分患者用秋水仙碱、皮质类固醇及环孢素无效,总疗程 12 周,5 例口腔炎症改善,随访 9 个月,口腔炎症未复发^[23]。

5.5 斑秃

Yamamoto 等进行了外用他克莫司对实验大鼠毛发生长影响的研究,结果不同浓度的他克莫司均有直接刺激毛发生长的作用,并呈剂量相关性。他们发现,系统应用他克莫司不能使大鼠的毛发生长,只有局部应用才有效,未用药部位毛发仍继续脱落,表明他克莫司能够产生局部效应,但不能穿

透真皮及在真皮中弥散。如此的作用方式能够避免系统应用免疫抑制剂的副作用。其作用的主要机制是他克莫司刺激了毛囊细胞的增生,诱导和延长了正常毛囊的生长周期,与其经典的免疫抑制作用无关^[24]。

5.6 鱼鳞病

Suga 等用 0.1% 他克莫司软膏每日 2 次,治疗 1 例 20 岁男性限局性线状鱼鳞病患者,2 周后病情明显改善,随访 1 年未复发^[25]。

长期以来,他克莫司作为一种新型免疫抑制剂应用于器官移植后抗排异反应,近来的研究发现其局部应用安全有效,可用于治疗多种与机体免疫相关的皮肤疾病。虽然治疗经验不多,用药剂量及其安全性的选择还不规范,他克莫司仍可成为皮肤科临床药物治疗的一个新选择。

【参考文献】

- [1] Stargl TE, Fung J, Jordan m, et al. Kidney transplantation under FK506. J Am Med Assoc, 1990, 264(1): 63 ~ 67
- [2] Lauerma AI, Maibach HI. Topical FK506 - clinical potential or laboratory curiosity? Dermatology, 1994, 188(3): 173 ~ 176
- [3] 于立新, 刘小友, 胡敏燕. FK506 的药代动力学及其临床意义. 中华泌尿外科杂志, 2001, 22(7): 432 ~ 435
- [4] Winkler M. FK506 in clinical organ transplantation. Transplant Proc, 1994, 7: 329 ~ 333
- [5] Schreiber SL. The mechanism of action of FK506. Transplant Proc, 1991, 23: 2839
- [6] 张学军, 刘维达. 见秦建中主编. 现代皮肤性病学进展. 安徽科学技术出版社, 1997: 121 ~ 122
- [7] Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? Arch Dermatol, 1999, 135(5): 574 ~ 580
- [8] Funk JO, Maibach HI. Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis. J Am Acad Dermatol, 1994, 31(6): 999 ~ 1014
- [9] Ockenfels HM, Nussbaum G, Schneck B, et al. The effect of cyclosporine A and FK506 on the cAMP content in psoriatic keratinocytes. Skin Pharmacol, 1996, 9: 281 ~ 288
- [10] Kino T. Comparison of the effect of FK506 and rapamycin on IL-2 production. J Antibio(Tokyo), 1987, 40: 1249 ~ 1256
- [11] Japanese FK506 study group. Japanese study of FK506 on kidney transplantation: the benefit of monitoring the whole blood FK506 concentration. Transplant Proc, 1991, 23: 931 ~ 933
- [12] 郭文斌, 范明, 陈伟高. FK506 的临床研究与应用进展. 实用临床医学, 2002, 3(3): 114 ~ 115
- [13] Hochleitner BW, Bosmuller C, Nehoda H, et al. Increased tacrolimus levels during diarrhea. Transplant Int, 2001, 14(4): 230 ~ 233
- [14] Finn WF. FK506 nephrotoxicity. Ren Fail, 1999, 21(3/4): 319 ~ 329
- [15] Jegasothy BV, Ackerman CW, Todo S, et al. Tacrolimus a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. Arch Dermatol, 1992, 128(6): 781 ~ 785
- [16] The European FK506 Multicentre Psoriasis Study Group. Systemic tacrolimus is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. Arch Dermatol, 1996, 132(4): 419 ~ 423
- [17] Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. Arch Dermatol, 1998, 134(9): 1101 ~ 1102
- [18] Remize A, Reitamo S, Erkkö P, et al. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. Br J Dermatol, 1999, 141(1): 103 ~ 107
- [19] Aoyama H, Tabata N, Tanaka M, et al. Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0.1% FK506 ointment. Br J Dermatol, 1995, 133(3): 494 ~ 496
- [20] Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. N Engl J med, 1997, 337(12): 816 ~ 821
- [21] Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD, et al. Efficacy of FK506 in the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. Transplant Proc, 1991, 23(6): 3328 ~ 3329
- [22] Reich k, Vente C, Neumann C. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol, 1998, 139(4): 755 ~ 757
- [23] Ishioka M, Ohno S, Nakamura S, et al. FK506 treatment of non-infectious uveitis. Am J Ophthalmol, 1994, 118: 723 ~ 729
- [24] Yamamoto S, Jiang H, Kato R. Stimulation of hair growth by topical application of FK506, a potent immunosuppressive agent. J Invest Dermatol, 1994, 102(2): 160 ~ 164
- [25] Suga Y, Tsaboi R, Hashimoto Y, et al. A case of ichthyosis linearis circumflexa successfully treated with topical tacrolimus. J Am Acad Dermatol, 2000, 42(3): 520 ~ 522