

酚磺乙胺易形成醌式结构,结果两药配伍 30min 后显黄绿色并随放置时间的延长而显棕褐色^[6]。

7 结论

总之,酚磺乙胺与维生素 C 联合应用至今鲜见配伍禁忌的发生,但两种药品对光不稳定,在储存中注意避光。同时在临床配液的过程中,应控制配制环境的温度(在常温下进行),采取现用现配的原则。第二,药品中的添加剂,如维生素 C 中的焦亚硫酸钠及碳酸氢钠可能影响配伍药品的理化性质。第三、维生素 C 的浓度超过常规用药剂量,可能影响溶液体系的 pH 值,造成酚磺乙胺的失效变色。因此,维生素 C 的理化性质易与多种药品发生配伍禁忌,故维生素 C 在输液中应单独使用。总之临床在应用止血药时,将多种药物稀释于同一系统中进行输液,造成频繁出现超出《256 种药物配伍禁忌表》范围的配伍禁忌,因此在用药的过程中,

医生应重视药剂工作者关于药品配伍稳定性实验的结果,并要求护士在输液的前 20min 内密切观察病人的反应,及时总结新发生的配伍禁忌,保证病人的用药安全。

【参考文献】

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光主编.新编药理学.第 15 版.北京:人民卫生出版社,2003:630
- [2] 陆家明.维生素 C 的药物相互作用与配伍禁忌.新药与临床,1997,16:123~124
- [3] 黄国平,程新娟,等.药物的配伍变化观察应密切联系临床实际.华西药学杂志,1996,11:186
- [4] 刘春华.酚磺乙胺与氨基己酸注射液配伍变化的临床观察.南通医学院学报,1994,14:577
- [5] 辛学俊,牟振国.注射剂配伍研究不同结论之我见.西北药学杂志,1999,14:129~130
- [6] 范静,贾秀玲,等.奥美拉唑与酚磺乙胺、氨甲苯酸配伍结果观察.山东医药,2003,43:43

文章编号:1672-3384(2006)-01-0034-05

环磷酰胺在系统性红斑狼疮治疗中的应用

【作者】 陈益和¹ 唐福林²

1 中国协和医科大学临床医学院 (北京 1000730)

2 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 1000730)

【中图分类号】 R979.19;R593.241

【文献标识码】 B

环磷酰胺 (CTX) 作为重症系统性红斑狼疮 (SLE) 治疗的基本药物,能有效缓解病情、减少复发。但由于其同时存在的多种副作用,使得在临床应用往往难以达到最佳的疗效和副作用平衡点,由此产生了多种不同的治疗方案以及新的可能替代 CTX 的药物。本文通过国内外文献综述,比较几种不同的 CTX 治疗方案,以求对 CTX 在 SLE 治疗中的应用取得较为全面的认识。

1 CTX 用于 SLE 治疗的临床情况

CTX 已广泛用于有重要脏器受累的重症 SLE 的

治疗,包括狼疮肾炎 (LN)、神经精神狼疮 (NPSLE)、血液系统受累、血管炎、弥漫性肺泡出血 (DAH) 和肺间质纤维化等,其中只有 LN 的 CTX 治疗具有较丰富完整的临床研究资料,其他尚缺乏较好的研究,多数文献主要依据个人临床经验或回顾性小样本临床研究。

上世纪 60 年代,NIH 和 Mayo Clinic 进行了一系列关于 CTX 治疗 LN 的临床随机对照试验,其结论认为间歇静脉 CTX (IV-CTX) 冲击治疗在控制肾脏病变进展、诱导病情缓解和保护肾功能方面明

显优于单独应用强的松,从而奠定了CTX作为弥漫增殖型LN(IV型)治疗的重要药物的基础。对于早期的LN(I型和II型),目前多主张单独应用激素治疗即可,临床尚无应用CTX治疗的经验。对于肾小球硬化型LN(VI型),肾脏病变已属晚期,肾小球已广泛纤维化,CTX治疗难以逆转病变,故亦不应用。局灶增殖型LN(III型)和IV型LN一样易进展至终末期肾病(ESRD),积极应用CTX治疗可延缓病情进展。而对于膜性肾病型LN(V型),CTX治疗的益处尚不明确,有临床试验证明IV-CTX治疗能减少蛋白尿,纠正低白蛋白血症和预防疾病复发^[1,2]。

CTX治疗NPSLE的证据多来自于回顾性研究、个案报道和专家意见。SLE的神经系统表现多种多样,可分为轻度和重度,前者如焦虑、抑郁,而后者又可分为局灶性和弥漫性病变。局灶性病变多为血栓形成所致,最常见的为短暂性脑缺血发作(TIA),弥漫性病变多为血管炎、抗体介导的损伤等非血栓机制所致。CTX则主要应用于重度弥漫性非血栓性NPSLE,尤其是对激素治疗反应不佳或不能耐受激素副作用的患者^[3]。另外还有许多研究支持IV-CTX对横断性脊髓炎也有效^[4]。

表1 NIH方案^[10,11]

治疗阶段	使用药物	作用	使用方法
起始阶段 ^a	CTX		肾小球滤过率(GFR) $\geq 1/3$ 正常值, 750mg/m ² (体表面积), GFR $< 1/3$ 正常值, 500mg/m ² (体表面积), 加入 150mL 生理盐水中, 静脉注射 30~60min
	利尿剂		应用 5% 的葡萄糖和 0.45% 的盐水 8h 以上 (± 250 mL/h) 诱导利尿, 之后 24h 口服液体持续利尿, 如果液体为正平衡 (8h 液体滞留超过 0.5L) 可应用利尿剂
	美司钠 (mesna)	预防出血性膀胱炎	4次/d, 每3h 1次, 口服 (和果汁同服) 或静脉给药, 每次量为 CTX 用量的 20%
	地塞米松	止吐	地塞米松 10mg 口服
	5-HT ₃ 拮抗剂	止吐 ^b	昂丹司琼 (ondansetron) (4~8mg、每 4h 1 次、3~4 次/d)、托烷司琼 (tropisetron) 或格拉司琼 (granisetron)
后续 CTX			如果 WBC 最低 $< 1500/\mu\text{L}$, 后续用量减至 250mg/m ² (体表面积) 如果 WBC 最低 $> 4000/\mu\text{L}$, 后续用量增至 1000mg/m ² (体表面积)
冲击时机			诱导期每月 1 次、连续 6 个月 缓解期每 3 个月 1 次、连续用药至病情缓解 ^c 后至少 1 年

注: a: 用药后 10~14d 检验血 WBC; b: 止吐剂也可选用抗组胺类和苯二氮 类药物; c: 病情缓解: 尿分析正常、蛋白尿低于肾病的水平 (理想的情况 $< 1\text{g/d}$)、血补体水平正常 (理想者抗 dsDNA 抗体滴度也正常)、肾外表现不明显

SLE 出现难治性血小板减少、胃肠道血管炎、DAH、肺间质纤维化及视神经炎时, 有应用 IV-CTX 冲击治疗能改善病情的报道^[1,4], 但均缺乏前瞻性或大样本对照研究。

2 CTX 治疗 SLE 的方案研究

上世纪 70 年代, NIH 对 LN 患者进行 CTX 临床治疗试验, 采用口服 CTX 3mg/(kg·d)、4 周后增至 4mg/(kg·d) 共治疗 10 周的方案, 结果显示短期可明显缓解肾脏病变, 效果优于硫唑嘌呤 (AZ) 组 (剂量同 CTX 组) 和安慰剂组^[5]。之后进行了间断 IV-CTX 治疗 LN 的临床试验, Austin 等采用 5 种方案治疗 LN 进行比较研究: ①口服强的松 1mg/(kg·d), 4 周后逐渐减量; ②AZ 4mg/(kg·d); ③口服 CTX 4mg/(kg·d); ④联合 AZ 和口服 CTX, 剂量均为 1mg/(kg·d); ⑤IV-CTX 500~1000mg/m² (体表面积), 每 3 个月 1 次。平均随访 4 年后发现, 包含 CTX 的治疗组疗效要优于强的松组, 而 IV-CTX 和口服 CTX 相比, 疗效无明显差异, 但出血性膀胱炎、肿瘤等副作用的发生率明显降低^[6]。故目前临床多采用 IV-CTX 方案治疗 LN。普遍应用的标准治疗方案为 NIH 方案^[10,11] (见表 1), 该方案分为诱导缓解期和维持期。诱导缓解期应用 IV-CTX 500~

1000mg/m² (体表面积), 每月1次, 共6~7次, 可单独应用或同时加用甲基强的松龙冲击或强的松口服; 维持期应用IV-CTX冲击治疗(每次剂量同诱导缓解期), 每3个月一次共2年, 或在病情缓解后用药1年^[7]。该方案已被证明对大多数LN患者是有效的, 能显著提高肾脏长期存活率, 减少复发^[2]。在实际应用中常需根据肾功能和血液白细胞数的情况来调整CTX用量。对该方案治疗反应不佳者多为非洲裔人种^[2,7]。至于CTX是否应和激素合用, Gourley等选择了82例LN患者进行了研究, 这些患者肾活检结果均为增殖性肾炎, 分为3组, 分别给予如下的治疗: ①静脉甲基强的松龙1g/m² (体表面积), 每月1次, 至少1年; ②IV-CTX标准治疗方案; ③联合静脉应用甲基强的松龙和CTX。随访5年后, IV-CTX组疗效要优于甲基强的松龙组, 而联合组和IV-CTX组相比, 肾脏病变情况无明显差异, 但联合组具有较高的缓解率和较低的复发率倾向^[8]; 随访11年后, 血肌酐水平升高超过治疗前水平50%以上者, 联合组明显少于IV-CTX组, 而2组间副作用的发生率无显著差异^[9]。联合应用IV-CTX和甲基强的松龙能早期较快地缓解肾脏病变, 对肾功能迅速恶化者可能更有效。

相对于上述的标准治疗方案, 还有一些“低剂量、短疗程”和“大剂量”方案。“低剂量、短疗程”方案有: ①IV-CTX 500mg, 每周1次, 共3次, 之后予AZ或口服CTX维持治疗, 同时口服强的松, 39例患者中67%获得稳定的肾功能, 33%肾功能恶化^[12]; ②IV-CTX 500mg, 每2周1次, 共6次, 之后予AZ 2mg/(kg·d)维持, 同时合用激素, 44例患者随访41个月肾脏病变缓解率为71%^[13], 随访73个月后, ESRD或血肌酐升高1倍的发生率没有明显增加, 其中小部分患者再次进行了肾活检, 结果显示活动性指数明显下降, 慢性指数没有增加^[14]; ③口服CTX 1~2mg/(kg·d)共6~9个月, 之后予AZ 50~100mg/d维持, 同时口服强的松, 55例患者随访12个月, 完全缓解率为67%, 部分缓解率为22%^[15]。

国内也有学者进行了CTX冲击治疗间期和剂量的研究, 杨岫岩等^[16]应用IV-CTX 15mg/kg, 每2周1次, 共6~12个月, 同时口服强的松, 治疗20例重症SLE患者, 6个月和12个月时病情缓解率分别为55.0%和85.5%, 显著优于相同剂量IV-CTX每4周一次的方案。史群等^[17]应用IV-CTX 1g, 每周1次, 共4次后改为每月1次, 至总量达8g后改为每2~3月1次, 每次1g, 共2年, 同时口服强的松, 治疗10例活动性LN患者(其中7例重度、2例中度、1例轻度), 平均3~4周时开始起效, 有8例患者的尿蛋白明显减少, 同时未见明显副作用发生。

“大剂量”CTX治疗SLE的方案源于再生障碍性贫血(AA)的治疗。有学者对多例异基因骨髓移植后长期存活的AA患者进行骨髓检查, 发现其骨髓细胞为自身来源, 而非移植体来源, 这就说明治愈这些AA患者的不是骨髓移植, 而是先期大剂量CTX的预处理; 于是接下来就进行了大剂量CTX治疗AA患者的临床试验, 结果是成功的^[18]。之后大剂量CTX就被应用于包括SLE在内的一些自身免疫性疾病的治疗, 其原理在于: 造血干细胞表达高水平的醛脱氢酶, 能抵抗大剂量CTX的作用而存活, 而那些异常激活的产生自身免疫反应的淋巴细胞则被完全清除, 于是使患者的免疫系统得以重建, 重新获得正常的免疫耐受^[7,18]。大剂量CTX治疗SLE的方案为IV-CTX 50mg/(kg·d)、连续4d, 其治疗对象为难治性SLE, 该方案可显著降低患者的疾病活动性、SLEDAI和所需的强的松剂量。和标准CTX治疗方案相比, 随访6个月后的疗效是相同的^[7]。至于大剂量CTX处理后是否需要自体造血干细胞移植, 由于CTX治疗后出现的骨髓抑制只是暂时的, 且进行干细胞回输有再次输入具有自身反应性的淋巴细胞的危险, 并增加了额外的医疗费用, 故目前已有学者不主张进行造血干细胞移植, 而仅用CTX大剂量化疗治疗^[7,18]。

此外, 还有一种同步冲击疗法, 即先通过血浆置换刺激病理B细胞产生自身抗体, 使其对CTX更敏感, 再应用IV-CTX治疗, 该方法被证明是有效

的, 但和单独应用 IV-CTX 治疗相比无显著差异^[1,7]。

3 CTX 的副作用

应用 CTX 后即时出现的副作用主要有恶心、呕吐、乏力, 这些反应相对不是十分严重, 予以对症治疗后常即缓解。比较严重的副作用包括骨髓抑制、性腺抑制、出血性膀胱炎和恶性肿瘤。CTX 所致的骨髓抑制往往和剂量相关, 多表现为白细胞减少, 此时不主张应用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF), 因为它可能加剧狼疮活动^[7]。出现骨髓抑制时应及时减少 CTX 的剂量。CTX 致白细胞减少, 继而可发生多种严重感染, 但 SLE 本身也可有感染的表现, 目前认为带状疱疹病毒感染与使用 CTX 是高度相关的^[1,4,7]。CTX 对性腺的毒性与患者的年龄和药物的累积剂量呈线性相关, 患者年龄越轻, 药物累积剂量越少, 毒性损害作用就相对越小; Boumpas 等^[19]研究接受 IV-CTX 标准治疗方案的女性患者中, 25 岁以下有 17% 发生闭经, 26~30 岁有 43%, 31 岁以上则为 100%。Mok 等^[20]研究 70 例接受 IV-CTX 治疗的女性患者, 其中有 18 例发生卵巢衰竭, 发生卵巢衰竭患者开始 CTX 治疗的平均年龄为 35.2 岁, 明显高于未发生卵巢衰竭患者 28.2 岁的平均年龄。具体分析, 卵巢衰竭的发生率 30 岁以下 14%, 30~39 岁为 28%, 40 岁以上为 50%; 同时该研究还发现发生卵巢衰竭患者的 CTX 平均累积剂量为 20.3g, 而未发生卵巢衰竭的平均累积剂量则为 15.4g, 两者具有显著性差异。具体分析, 累积剂量在 10g 以下者卵巢衰竭发生率为 4%, 10~20g 者为 26%, 20~30g 者为 31%, 而超过 30g 者则为 70%。有研究表明促性腺激素释放激素拮抗剂和睾酮能有效预防 CTX 的性腺毒性作用^[4]。CTX 对膀胱的毒性作用似乎和口服 CTX 有关, 而 IV-CTX 冲击治疗则可避免发生膀胱毒性^[21]。应用 CTX 同时予以美司钠 (mesna) 和大量水化可减少 CTX 对膀胱的毒性作用。CTX 的致癌作用也与其累积剂量有关, 有人认为累积剂量超过 80g 时发生肿瘤的可能性为 53%^[4], 常见的有膀胱、皮肤和血液系统肿瘤。但 SLE 患者发生肿瘤, 究竟是 CTX 所致, 还是 SLE 本身所致或

者是二者共同的作用结果, 有待于进一步深入的研究。

4 CTX 在 SLE 治疗中的地位所面临的挑战

CTX 虽然能提高肾脏的存活率, 但却不能显著提高患者的存活率, 同时由于其本身具有的毒副作用, 使得人们在不断寻找新的可以替代 CTX 而副作用较小的药物。霉酚酸酯 (骁悉) 最早应用于器官移植的抗排斥治疗, 之后应用于 SLE 的治疗发现可减少强的松的剂量、改善血清学指标并减少尿蛋白^[7]。一项分别以霉酚酸酯和 IV-CTX 作为诱导期药物, 之后均以 AZ 作为维持期药物的研究发现, 在诱导阶段 2 组的疗效基本相同, 而在维持阶段霉酚酸酯组的复发率要高于 IV-CTX 组^[22]。而另一项相似的研究却得出不同的结论: 霉酚酸酯组和 IV-CTX 组的疗效一样, 并且副作用的发生率较低^[23]。关于以霉酚酸酯作为维持期药物的研究, 一项临床试验在短期应用 IV-CTX 冲击治疗后, 分别以霉酚酸酯、AZ 或 IV-CTX 作为维持期药物, 结果显示: 霉酚酸酯组和 AZ 组比 IV-CTX 组有较低的死亡率或慢性肾功能衰竭发生率, 并且更安全^[24]。另外, 一些生物制剂, 如抗 CD40L、B 细胞耐受原和抗 B 细胞刺激蛋白正在用于治疗 SLE 的研究中, 并已取得了一些初步的成果^[7]。

尽管目前出现了各种新的治疗重症 SLE 的药物, 但 CTX 作为传统的基本药物, 其地位在不久的将来还不可能被其他药物所取代。在临床应用中需同时考虑该药的疗效和副作用两方面因素, 来决定合适的治疗方案; 目前被广泛接受和应用的仍是标准的诱导缓解和维持治疗方案, 但临床应用中治疗方案的选择必须按个体差异和病情程度进行。继续进行大规模、前瞻性的临床研究实属必要, 只有这样才能得到更佳的治疗效果和风险比。

【参考文献】

- [1] Ortmann RA, Klippel JH. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000, 26: 363~375

- [2] Dooley MA, Falk RJ. Immunosuppressive therapy of lupus nephritis. *Lupus*, 1998, 7: 630~634
- [3] Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus*, 2003, 12: 935~942
- [4] Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001, 10: 154~161
- [5] Steinberg AD, Decker JL. A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*, 1974, 17: 923~937
- [6] Austin HAI, Klippel JH, Balow JE. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *New Engl J Med*, 1986, 314: 614~619
- [7] Petri M. Cyclophosphamide: new approaches for systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004, 13: 366~371
- [8] Gourley MF, Austin HAI, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 1996, 125: 549~557
- [9] Illei GG, Crane M, Austin HAI, et al. Combining pulse cyclophosphamide with pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome in patients with lupus nephritis without added toxicity. *Ann Intern Med*, 2001, 135: 248~257
- [10] Balow JE, Boumpas DT, Fessler BJ, et al. Management of lupus nephritis. *Kidney Int*, 1996, 49 (suppl.53): S88~S92
- [11] Houssiau FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus*, 2005, 14: 53~58
- [12] D' Cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*, 1997, 15: 275~282
- [13] Houssiau FA, Vasconcelos C, D' Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 2121~2131.
- [14] Houssiau FA, Vasconcelos C, D' Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from the long-term follow-up of the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 3934~3940
- [15] Chi Chiu Mok, Carmen Tze Kwan Ho, Kwok Wah Chan, et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 1003~1013
- [16] 杨岫岩, 尹培达, 高翔, 等. 系统性红斑狼疮环磷酰胺冲击治疗的最佳间期探讨. *中华内科杂志*, 1996, 35: 257~260
- [17] 史群, 唐福林, 刘瑞华, 等. 每周大剂量环磷酰胺冲击治疗狼疮性肾炎的体会. *风湿病学杂志*, 1996, 1: 77~79
- [18] D' Cruz D. High-dose intravenous cyclophosphamide therapy in severe SLE. *Lupus*, 2002, 11: 403~404
- [19] Boumpas Dr, Austin HA III, Vaughan EM, et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med*, 1993, 119: 366~369
- [20] Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum*, 1998, 41: 831~837
- [21] Steinberg AD, Gourley M. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *J Rheumatol*, 1995, 22: 1812~1815
- [22] Balow JE, Austin HA. Maintenance therapy for lupus nephritis—something old, something new. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1044~1046
- [23] Falk RJ. Treatment of lupus nephritis—a work in progress. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1182~1183
- [24] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004, 350: 971~980

(上接第56页)

【参考文献】

- [1] 张俊, 张京航, 裴振峨, 张黎明. 2004年北京市药品不良反应报表分析. *首都医药*, 2005, 12: 15~16

- [2] 吉新颜, 王永铭, 张正绪. 老年人不良反应研究. *中国临床药理学杂志*, 1994, 10: 114~123
- [3] 高天, 张舒锦, 王文莉. 鱼腥草注射液不良反应分析. *中国医学生物技术应用杂志*, 2003, 1: 64~65