

干扰素不良反应综述

邓培媛¹ 裴振峨¹ 朱素君² (1 北京市药品不良反应监测中心 北京 100035 2 北京大学医学部药理学系 北京 100083)

中图分类号:R969.3;R978.7

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-04-0057-04

干扰素(Interferon, IFN)是组织细胞对病毒感染或生物诱导以及各种合成作用反应而分泌的一类高活性、多功能蛋白质。按照其分子结构、抗原性和来源的不同,可分为 α 、 β 、 γ 等不同型别。其中病毒诱导由白细胞产生的为干扰素 α ;由纤维母细胞产生的是干扰素 β ;由淋巴细胞产生的是干扰素 γ 。干扰素也可通过大肠杆菌、酵母菌等基因工程重组而得,这些也常冠名“ γ ”,其纯度均较高。目前临床应用的有:IFN- α (白细胞干扰素和类淋巴母细胞干扰素),IFN- β (成纤维细胞干扰素),IFN- γ (免疫干扰素);重组干扰素有 γ IFN α -2a、 γ IFN α -2b等。

干扰素具有抗病毒、抗增殖、诱导分化免疫活性细胞及免疫调控等多种生物活性,被广泛用于病毒性感染、恶性肿瘤和免疫性疾病的治疗。IFN作为一种广谱抗病毒药物,在今春发生的传染性非典型肺炎的治疗中,得到了广泛应用。随着IFN临床使用量的增加,其不良反应的发生率亦有所增加。现将干扰素的不良反应综述如下,以供临床参考。

干扰素的不良反应主要涉及免疫系统、神经系统、血液系统、内分泌系统、消化系统、泌尿系统、心血管系统等。

1 免疫系统

各型IFN均可引起自身免疫反应或使自身免疫现象加重。IFN治疗期间可产生多种自身抗体(如抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗甲状腺微粒体抗体等)。

1.1 流感样综合征

应用大剂量(≥ 300 万U)IFN 2~3h或第一天之内,几乎发生于所有病人,表现为发热(体温可达40℃)、寒颤、头痛、肌肉关节痛,并可伴有恶心、呕吐、食欲不振、腹泻、心率加快等。可能是由于IFN诱导细胞产生白细胞介素-1(IL-1)、前列腺素-2(PGE-2)和肿瘤坏死因子-1(TNF-1)等细胞因子所致。其发生与否或反应程度与使用剂量、给药途径和患者年龄相关,多数病例12h以内体温可自行降至正常,应用IFN前口服阿司匹林

等非甾体抗炎药物,可以预防或减轻这些症状。流感样症状绝大多数发生于治疗的早期,并随着时间的推移而逐渐消失^[1]。

1.2 罕见发生的结缔组织病

系统性红斑狼疮、多发性肌炎、抗磷脂综合征及胰岛素依赖型糖尿病、类风湿性关节炎、干燥综合征、重症肌无力等^[2,3]。

1.3 感染^[4]

IFN治疗慢性病毒性肝炎能诱发感染。有研究提示,IFN治疗过程中,患者NK细胞活性降低,Ts细胞功能及各种细胞因子受抑制,导致细菌感染并发病。

1.4 皮疹

变态反应性疾病,可能是由于IFN的免疫调节效应所致,包括继发性细胞因子的产生,细胞毒性T细胞的活性增强,抑制性T细胞的活性减退以及诱导产生I、II型组织相容性抗原等。

2 神经、精神系统

2.1 视觉障碍

视网膜出血,棉絮状渗血,视网膜神经纤维层有缺陷^[5]。IFN所致眼底出血、突发性失明有几种可能:IFN导致血管痉挛,免疫复合物在视网膜脉管系统中的沉积,免疫系统的紊乱所激发的视网膜毛细血管闭塞而影响微循环;使血清甘油三酯升高引起视网膜脂血症。

2.2 听力损害

耳鸣、感音性听力损失^[6]。有人认为IFN导致血小板减少引起内耳微血管损伤及自身免疫机理可能是听力损失突发的主要原因。因为实验证实IFN可增强神经元的应激性,可能对听神经或毛细胞具有直接毒性。

2.3 焦虑、睡眠障碍、严重抑郁、幻觉、自杀倾向、运动协调障碍、震颤强直、严重认知障碍等神经精神障碍。

日本学者曾报告,1987年7月至1993年11月间应用IFN- α 的病人中有32例出现严重的抑郁症,导

· 不良反应 ·

致 20 例自杀未遂, 12 例自杀身亡。自杀者中有 7 例过去曾有抑郁史, 因此日本厚生省要求生产 IFN- α 的厂家在其说明书注意事项中增加不用于有抑郁史的患者^[7]。较罕见的神经系统并发症包括: 癫痫样发作、脑白质病、动眼神经麻痹、三叉神经病变^[8]。IFN 也可诱发共济失调、静坐不能; 亦观察到 IFN 的外周神经副作用, 包括麻木、末梢感觉障碍等^[9,10]。IFN 导致神经毒性的机理不明, 根据临床症状及脑电图异常, 推测其对前叶和周围神经系统可能有直接损伤作用, 由于多种组织细胞都有 IFN 受体, 而神经细胞含量尤高, 故有人推测 IFN 与众多受体结合可能直接损伤神经细胞, 造成复杂多样的临床表现^[11]。继发性细胞因子如 IL-1、IL-2、TNF 等及神经内分泌的变化可能也参与了 IFN 的神经毒性。另外, Meyers 指出神经损伤的机理为: 诱导产生细胞激酶致神经中毒; α -IFN 的结构和功能同某些内分泌激素 (ACTH) 相似, 致皮质激素水平升高, 增加神经元的易损性; IFN 具有阿片样神经介质的活性, 使富含这类受体的间脑出现神经激动。

3 血液系统

IFN 可引起骨髓抑制、粒细胞减少、血小板减少及凝血因子活性下降, 可能与 IFN 抑制骨髓释放血细胞功能有关。有报道 IFN- α 可引起免疫介导的溶血性贫血伴 Coombs 实验阳性, 自身免疫性血小板减少症等, 通常停用 IFN 及应用免疫抑制剂治疗 2~3 周, 外周血细胞计数恢复到以往水平^[12,13]。IFN 还可影响多种凝血因子的活性, 导致凝血活酶时间和凝血酶原时间延长, 此种凝血障碍可通过加用维生素 K 得到缓解, 但不能完全预防。

4 泌尿系统

IFN 治疗的患者常发生亚临床肾功能改变, 应用 IFN 治疗的患者中有 15%~25% 可出现蛋白尿, 还可见尿白细胞增多、镜下血尿、血肌酐水平升高、尿素氮升高、尿酸升高等, 尿路造影可见肾增大, 肾活检可见局灶性节段性硬化, 急性肾小管坏死伴有间质淋巴细胞浸润和膜性肾小球肾炎, 微小病变型肾炎综合征和间质性肾炎等不同改变。通常无临床症状, 但偶可引起威胁生命的严重肾脏病变, 表现为少尿或非少尿性急性肾功能衰竭、肾病综合征或溶血性尿毒综合征^[14]。开始 IFN 治疗到诊断肾脏并发症自 1 个月到 6 年不等, 大多数患者停用 IFN 后肾功能自行恢复或需要行短期透析治疗, 而其中极少数患者肾功能的恢复较为困难。IFN 的肾毒性与肾小球毛细血管通透性增加, 免疫效应增强, 及肾小球、肾小管细胞的 HLA

-DA 抗原表达有关^[15]。

5 内分泌系统

5.1 甲状腺功能紊乱

接受 IFN 治疗的患者有时可测出抗甲状腺球蛋白及抗微粒体抗体等甲状腺抗体, 患者可发生甲状腺功能减退、甲状腺机能亢进或甲状腺炎。IFN 诱发甲状腺疾病的原因迄今尚无定论, 多数人认为 IFN 增加了细胞表面组织相容性复合物-1 (MHC-I) 的表达, 后者与正常细胞膜抗原结合有可能使免疫耐受状态解除, 导致自身抗体的形成。至于为何甲状腺疾病的临床表现迥异, 则主要取决于诱发的自身抗体的种类和特异性。

5.2 可逆性垂体功能减退, 垂体抗生长激素抗体阳性^[16]。

5.3 糖尿病^[4]

IFN 可能通过产生自身免疫反应导致胰岛 β 细胞损伤而致糖尿病, 并降低了组织利用胰岛素, 使糖耐量实验异常、高血糖难以控制。另外, IFN 还可使促肾上腺皮质激素分泌增多、胰岛素分泌下降, 导致血糖升高。

6 消化系统

6.1 自身免疫性肝炎^[4]

由于 IFN 能诱发自身抗体和自身免疫反应, 因此用药过程中可诱发自身免疫性肝炎。女性丙肝患者有发生自身免疫性肝炎的基因易感性, 易被 IFN 激发; 抗肝肾微粒体抗体 (抗-LKM) 阳性的个体易发生自身免疫性肝炎; IFN 还能诱发和加重胆汁型肝硬化。

6.2 ALT 一过性升高, 肝功能恶化, 肝病加重, 甚至诱发肝衰竭死亡。

可能为 IFN 使感染了肝炎病毒的肝细胞在免疫细胞及因子介导下增加了细胞溶解作用, 从而导致了炎症加剧, 或 IFN 直接对肝细胞毒性, 诱发自身免疫性疾病所致。一般 ALT 和 AST 升高 4 倍以上, 并伴有明显黄疸; 肝活检可见肝小管内胆汁淤积、小叶中心区坏死, 肝静脉周围轻度炎症, 无毛细胞浸润。临床经验提示接受大剂量 IFN (>300 万 U) 易出现肝损伤, 因此对于应用剂量较大或疗程较长者, 应定期监测肝功能。

6.3 其他

应用 IFN 期间还可出现食欲下降、体重减轻、腹胀、腹泻, 一般可以耐受, 罕见儿童急性胰腺炎、局灶性缺血性结肠炎报告。

7 心血管系统

5%~20% 患者可发生中等程度的低血压或高血

压、心律失常、不明原因的胸痛、缺血性心脏病及扩张性心肌病。心血管并发症与 IFN 的剂量无明显关系,而与年龄有关^[17],小于 40 岁者心血管毒性的发生率为 8%,大于 60 岁者发生率达 22%,其他危险因素包括原有心脏疾患及 IFN- α 与 IL-2 联合治疗等。良性心律失常是 IFN 最常见的心脏毒性,发生率 20% 左右,致命的心律失常如室速、室颤非常罕见。IFN 治疗可使缺血性心脏病加重^[18]。

8 产生特异性抗体

应用 IFN 治疗 2~3 个月后,部分病人开始出现 IFN 结合抗体及中和抗体,3~6 个月阳性率最高。小剂量长疗程更易导致 IFN 抗体产生。产生结合抗体的阳性率在 5%~20% 左右,临床意义不明;而产生中和抗体的阳性率一般小于 5%,在治疗早期产生中和抗体的患者可能导致 IFN 的疗效降低。

9 少见严重或致命性的不良反应

如肝功能衰竭、视网膜损害、突发性失聪、血象异常、脑出血、过敏性休克^[21]、横纹肌溶解症^[22]、溶血性尿毒症综合征^[23]等,可能与病人的个体差异有关。

10 其他副作用^[19,20]

肺结节病、间质性肺炎、闭塞性细支气管炎、导致或加重异体骨髓移植后的抑制物抗宿主反应、体重下降、脱发等。

从上述临床资料,可总结出治疗的禁忌证为:严重抑郁、肝硬化失代偿、肝硬化伴脾功能亢进、自身免疫性肝炎、甲状腺机能亢进、冠状动脉痉挛、肾移植、妊娠、癫痫、糖尿病合并高血压或肾病。此外,还有实验室检查异常:粒细胞、淋巴细胞计数低下、贫血和高滴度的自身抗体。对上述禁忌证的患者使用 IFN 应极其慎重,以免发生难以预料的后果。

其次应注意 IFN 可与多种药物发生相互作用,从而增加药物疗效或导致不良反应的发生^[24],较常见的如:①扑热息痛:IFN 可使扑热息痛代谢毒性产物不能解毒,因而联用可加重肝损害。②吡哆美辛:可预防性减少干扰素寒战、发热等副作用,并可增加 IFN 水平,应用 IFN 前可口服吡哆美辛 50mg。③氨茶碱:IFN 可降低茶碱体内清除率平均达 50%,联用可能发生茶碱中毒。④强的松:对 IFN 副作用无治疗作用,并可降低 IFN 的生物活性。⑤无环鸟苷:与 IFN 联用可提高治疗病毒性肝炎的疗效。⑥其他生物活性剂(IL-2 等):与 IFN 联用可增强对瘤细胞杀伤力。多种 IFN 联用,有人认为有协同或相加作用,有人认为有害无益,应根据治疗目的决定是否联用。⑦双香豆素:IFN 抑制肝微粒体酶对药物的代谢,使双香豆素活性增强,两

药联用应监测凝血状态。⑧中药:人参、黄芪、香菇、参三七、板蓝根注射液、茵黄针剂、知母等均有诱生 IFN 作用,与 IFN 联用可使其滴度提高 4 倍以上。黄芪与 IFN 联用有相加性抑制腺病毒作用。云母、银耳、天麻、北沙参、黄精、冬虫夏草、猴菇、猪苓、党参、猕猴桃,以及含有植物血凝素成分的中药当归、白术、鸡血藤、桑椹等都具有诱生 IFN 的作用。

总之,临床医师应熟悉 IFN 治疗的适应证,同时了解 IFN 与其他药物合用时产生的相互作用,加强对 IFN 不良反应的认识。尽管 IFN 不良反应大部分是可逆的,停药后可自行恢复,但也应注意一些严重不良反应可危害机体,甚至引起死亡。因此,临床使用 IFN 时需特别注意:密切观察病人的精神、情绪;测试听力、视力;定期监测血常规、肝肾功能、血糖及甲状腺的功能,以便早期发现不良反应,及时停药和对症处理,避免严重不良反应的发生。

参考文献

- [1] Poynard T, leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology*, 1996, 24: 778
- [2] Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon- α . *Am J Gastroenterol*, 1995, 90: 1138
- [3] Guerci AP, Guerci B, Levy-Marchal C, et al. Onset of insulin-dependent diabetes mellitus after interferon- α therapy of hairy cell leukaemia. *Lancet*, 1994, 343: 1167
- [4] 秦来英,杜以真,王耀宗. α -干扰素治疗病毒性肝炎的严重不良反应. *山东医药*, 2001, 41(14): 57
- [5] Sugano S, Yanagimoto M, Suzuki T, et al. Retinal complications with elevated circulating plasma C5a associated with interferon- α therapy for chronic active hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89(12): 2054
- [6] 彭吉军. 与干扰素有关的突发性耳聋. *国外医学内科学分册*, 1995, 22(7): 318
- [7] 文赏摘译. 自杀与干扰素有关. *国外药讯*, 国家医药管理局科学技术情报研究所, 1994, (7): 40
- [8] La Civital L, Zignego AL, Lombardin F, et al. Exacerbation of peripheral neuropathy during alpha interferon therapy in a patient with mixed erythrocytopenia and hepatitis B virus infection. *J Rheumatol*, 1996, 23: 1641
- [9] Prasad S, Waters B, Hill PB, et al. Psychiatric side effects of interferon alpha-2b in patients treated for hepatitis C. *Clin Res*, 1992, 40: 840 A
- [10] Shakil AO, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Seizures during alpha interferon therapy. *Hepatology*, 1996, 24: 48
- [11] 赵利斌,郝飞. 干扰素治疗慢性丙型肝炎的特殊副作用. *国外医学流行病学传染病学分册*, 1997, 24: 105

(下转 32 页)

用药手段以内服、灌肠、内服加灌肠、针灸、针药结合、中西医结合等。且疗效肯定,副作用少。

表 4 目前正在研究的生物制剂

通用名	拓展名	分子构成	治疗 CD	治疗 UC	研制状况
促进 T 淋巴细胞凋亡					
Infliximab	Remicade	人/鼠嵌合抗 TNF α	有效 III 期	无定论	欧美用于 CD II / III 期 UC
Etanercept	Enbrel	人重组 p75TNF 受体融合蛋白	无定论	未报道	欧洲在研究
CDP - 571	Humicade	人源性鼠抗人 TNF 单抗	有效 III 期	有效 II 期	II 期在进行
CDP - 870	无	人源性鼠抗人 TNF 单抗片段	有效 II 期	未报道	III 期用于自身免疫性疾病
Adalimumab (D2E7)	Humira	人抗人 TNF 单抗	未报道	未报道	II / III 期用于 CD
Onercept	无	人重组 p55TNF 结合蛋白	有效 I 期	未报道	II 期 用于 IBD
抑制 T 淋巴细胞增殖					
IL - 10	无	植物源 IL - 10	未报道	未报道	研究中
Ilodecakin	Tenovil	重组人 IL - 10	III 期研究不优于标准激素治疗	有效 II 期	IBD 治疗研究终止
Oprelvekin	Neumega	重组人 IL - 11	未报道	未报道	自身免疫病研究终止
IL - 11	无	重组人 IL - 11	征募 II 期	征募 I 期	未报道
阻止 T 淋巴细胞的信息交流					
Alicaforsen (ISIS 2302)	无	ICAM - 1 m - RNA	II / III 期研究中 反义寡核苷酸	有效 II 期	IBD II / III 期研究中
Natalizumab Antegren		人源性鼠抗人	有效 II 期 α 4 整合素单抗	有效	III 期结论待发表
MLN02	无	人源性鼠抗人 α 4 β 7 整合素单抗	无效 II 期	有效 I 期	治疗 UC II 期研究中

(致谢:感谢北京大学第三医院吕愈敏教授。)

参考文献

[1] Katz S. Update in Medical Therapy of Ulcerative Colitis. J Clin Gastroenterol 2002, 34(4):397~407

[2] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. Lancet 2002, 359: 1541~1549

[3] Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. Lancet 2002, 359: 331~340

[4] Schreiber S, Campieri M, Colombel JF, et al. Use of anti - tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease European guidelines for 2001 - 2003. Int J Colorectal Dis 2001, 16:1~11

[5] 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议. Chin J Gastroenterol, 2001, 6(1):56~59

[6] 韩英, 李世荣. Infliximab 在克罗恩病治疗中的现状及展望. 中国新药杂志, 2001, 10(3)

[7] Assche GV, Dhaens G, Noman M. et al. Randomized, double - blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterol. 2003, 125(4)

[8] Rutgeerts P, Deventer SV, Scheriber S. The expanding role of biological agents in the treatment of inflammatory bowel disease - focus on selective adhesion molecule inhibition. Aliment Pharmacol Ther 2003, 17: 1435~1450

[9] 周继华. 使用干扰素致严重反应一例. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(2):58

[10] Jones GJ, Tri LM. Safety and tolerance of recombinant interferon alfa - 2a (Roferon - A) in cancer patients. Cancer, 1986, 57: 1709

[11] Janssen HL, Brouwer JT, Nevers F, et al. Fatal hepatic decompensation associated with interferon alfa. Br Med J, 1993, 306: 107

[12] Moriya K, Yasuda K, Koike K, et al. Induction of interstitial pneumonitis during interferon treatment of chronic hepatitis C. J Gastroenterol, 1994, 29:514

[13] Reinhold U, Hattl C, Hering R, et al. Fatal rhabdomyolysis and multiple organ failure associated with adjuvant high - dose interferon alfa in malignant melanoma. Lancet, 1997, 349(2): 540

[14] 贾公孚等主编. 药害临床防治大全. 北京: 人民卫生出版社, 2002:1490~1495

[15] Stratta P, Canavese C, Dogliani M, et al. Hemolytic uremic syndrome during recombinant alpha - interferon treatment for hairy cell leukemia. Renal Failure, 1993, 15(1): 559

[16] Andriani A, Bibas M, Callea V, et al. Autoimmune hemolytic anemia during alpha - interferon treatment in nine patients with hematological diseases. Haematologica, 1996, 81(6): 258

[17] Shrestha R, McKinley C, Bilir BM, et al. Possible idiopathic thrombocytopenic purpura associated with natural alpha interferon therapy for chronic hepatitis C infection. Am. J Gastroenterol, 1995, 90: 1146

[18] Coroneos E, Petrusavska G, Varghese F, et al. Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with alpha - interferon therapy. Am J Kidney Dis, 1996, 28(11): 888

[19] Kurschel E, Metz - Kurschel U, Niederle N, et al. Investigations of the subclinical and clinical nephrotoxicity of interferon α - 2b in patients with myeloproliferative syndromes. Renal Fail, 1991, 13: 87

[20] Sakane N, Yoshida T, Yoshioka K, et al. Reversible hypopituitarism after interferon - alfa therapy. Lancet, 1995, 345(5): 1305

[21] Spiegel RJ. Intron A (interferon alpha - 2b): clinical review and future directions. Sem Oncol, 1986, 13(suppl): 89