



肾移植术后应用FK506的神经毒性作用

FK506(普乐可复)是一种高效的免疫抑制剂,同时具有一定的神经毒性,治疗剂量下可以引起部分患者震颤及感觉异常。在多数情况下,这种神经毒性作用较为温和并有一定自限性,极少数情况下,可以出现失语、共济失调、思维混乱,严重时可出现癫痫发作甚至昏迷等神经系统并发症[1]。本研究观察了71例慢性肾衰尿毒症患者肾移植术后应用FK506后中枢神经系统的改变。

1 病人与方法

将1998年8月至2000年2月间我科收治的85例拟行肾移植术的患者列入术后观察对象,其中男性66名,女性19名,年龄19~76岁,既往均无神经系统疾病及头部外伤史,术前体检未见异常。术后次日即服用FK506,剂量为0.07 mg/kg·b.w.,同时常规应用强的松及骁悉口服抗排斥治疗。应用ELISA法动态监测患者全血FK506浓度,使其保持在8~12 ng/ml,同时严密观察移植后肾功能、肝功能、血电解质、血糖、血脂变化以及患者神经系统表现,如出现移植肾急性排斥、严重肝功能损伤、严重电解质失调、高血糖、低血脂等有可能影响中枢神经系统并发症时将患者排除出本观察组。对出现神经系统症状者行脑电图检查,症状严重者腰椎穿刺行脑脊液及病原学有关检查。入选病人均随防半年。

2 结果

2.1 一般表现

85名患者中有71例入选,其中男性60名,女性11名,年龄21~73岁,71例中有11例(15.5%)出现神经精神改变,发生时间为用药后2 d~3个月。共3例出现严重神经精神改变,表现为情感障碍、共济失调、癫痫,其中1例出现大小便失禁、行走障碍。除1例出现严重神经改变外,其余10例患者发生神经精神改变时FK506血药浓度均在正常治疗范围(8~12 ng/ml),移植肾功能已完全或基本恢复正常。症状表现为兴奋、多语、双手颤抖等,多可自行消失,部分患者在FK506浓度调低后改善。

2.2 3例严重神经精神系统改变患者病情及转归

例1,女性,27岁,术后第3天(已服用FK506 2 d,剂量为2 mg/次,2次/d,血药浓度为6 ng/ml)开始出现躁狂,而后频繁出现全身性癫痫大发作,恢复后患者易怒,有轻度迫害妄想,且觉四肢蚁走感。全身及神经系统检查正常,发作间歇期脑电图正常,头部CT未见异常,予减少剂量至1 mg/次,2次/d,血药浓度降至4 ng/ml后症状渐改善。

例2,女性,45岁,术后服药1月余始发病(FK506剂量为4 mg/次,2次/d,血药浓度8 ng/ml),患者主要表现为情感障碍及共济失调。早期表现为情绪反复无常,心情紧张,忧虑不安,睡眠困难、多汗,后渐出现共济失调,行走困难,伴头痛、头晕,但反复行神经系统体检及脑CT、脑电图检查均无异常发现,腰椎穿刺及

脑脊液检查正常。予减少FK506用量，血药浓度降至6 ng/ml，结合应用多虑平后症状改善。

例3，男性，38岁，术后3个月开始发病(服用FK506两个半月，剂量为4 mg/次、2次/d，血药浓度8 ng/ml)。患者主要表现始为四肢出现无法控制的震颤，继之出现精神抑郁、记忆减退、步态不稳、定向障碍，渐出现轻度大小便失禁。神经系统检查无明确异常，腰椎穿刺脑血压不高，脑脊液常规正常，血液及脑脊液病原学检查(细菌培养、霉菌培养、隐球菌检查、MCV、HSV-1、HSV-2)均无异常发现，脑电图示广泛对称性中度慢活动波抑制不全，脑CT示广泛性脑萎缩。予减少FK506用量，但血浓度降低至1.5 ng/ml后症状仍不缓解，遂停药改用环孢素A治疗。停药3个月后患者精神症状渐改善，但不能行走，脑电图及头部CT仍呈异常表现。

3 讨论

器官移植术后应用FK506引起中枢神经系统并发症已有报道，其发病率为5%~30%，发生时间多为用药后2周~2个月，且并发症多数较为温和[2][3]。本组病人发生率及发病时间均同文献相符，其特别之处在于部分患者(3例，4.23%)程度较重。

除1例外，本组病人发病时其FK506应用剂量及血药浓度均在治疗范围内，说明即使在治疗剂量时该药也具有神经毒性。Pirsch等[3]曾有过类似报道，也有人认为在应用FK506时，低胆固醇血症及低镁血症可以诱导中枢神经系统并发症发生[4]，但本组病人中并未发现有低胆固醇和低镁现象，提示FK506可单独引起中枢神经系统损害。由FK506引起的这些症状转归良好，通常停药数天或数周后症状会逐渐消失。本组病人停药后部分神经精神症状消失或改善，但有一例运动功能恢复较慢，提示脑运动区域受影响较大。

FK506致脑病的发生与脑白质非特异性脱髓鞘改变有关联[5]，脑CT可发现弥漫性低密度病灶，MRI可发现高密度病灶，但钆增强扫描病灶无改变。脑电图表现为广泛性慢波，有时可发现癫痫波。本组发病时间较短的例1、例2两个病人脑CT及脑电图检查未见异常，例3患者的脑CT及脑电图虽出现异常，但由于术前并未进行这两方面检查故尚无法确定该患者是否是由于药物引起。

FK506引起神经毒性的病理生理学机制尚不清楚。由于以前人们一般认为FK506不能通过血脑屏障，所以曾有人认为是它引起血管收缩从而导致脑局部缺血所致[6]。但FK506仅选择性地对神经胶质细胞有毒性，因此，这种假设并不合理。Philippe等[7]发现在脑脊液中也能查到相当高浓度的FK506，说明FK506分子能够通过血脑屏障。FK506通过血脑屏障后，是否能够结合到富含脂类的髓磷脂上并神经胶质细胞产生毒性，从而引起脑脱髓鞘改变还有待进一步研究。

参考文献：

[1] Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, et al. Neurologic complications of FK506[J]. Transplant Proc, 1991, 23(6):3175-8.

[2] Appignani B, Bhadelia R, Blacklow S, et al. Neuroimaging findings in patients on immunosuppressive therapy: experience with tacrolimus toxicity[J]. Am J Roentagenol, 1996, 166:683-8.

[3] Pirsch JD, Miller J, Deierhoi M, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporin for immunosuppression after cadaveric renal transplantation[J]. Transplantation, 1997, 63(7):977-83.

[4] de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol[J]. N Engl J Med, 1987, 317:861-6.

[5] Small L, Fukui M, Ranblett G, et al. Immunosuppression-induced leucoencephalopathy from tacrolimus[J]. Ann Neurol, 1996(7), 40:575-80.

[6] Shutter LA, Green JP, Newman NJ, et al. Cortical blindness and white matter lesions in a patient receiving FK506 after liver transplantation[J]. Neurology, 1993,

43:2417-8.

[7] Philippe G, Christine A, Myriam P, et al. Tacrolimus(FK506)-induced severe and late encephalopathy in a renal transplant recipient[J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14:2489-91.

参考文献:

[1] Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, et al. Neurologic complications of FK506[J]. Transplant Proc, 1991, 23(6):3175-8.

[2] Appignani B, Bhadelia R, Blacklow S, et al. Neuroimaging findings in patients on immunosuppressive therapy: experience with tacrolimus toxicity[J]. Am J Roentagenol, 1996, 166:683-8.

[3] Pirsch JD, Miller J, Deierhoi M, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporin for immunosuppression after cadaveric renal transplantation[J]. Transplantation, 1997, 63(7):977-83.

[4] de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol[J]. N Engl J Med, 1987, 317:861-6.

[5] Small L, Fukui M, RanblettG, et al. Immunosuppression-induced leucoencephalopathy from tacrolimus[J]. Ann Neurol, 1996(7), 40:575-80.

[6] Shutter LA, Green JP, Newman NJ, et al. Cortical blindness and white matter lesions in a patient receiving FK506 after liver transplantation[J]. Neurology, 1993, 43:2417-8.

[7] Philippe G, Christine A, Myriam P, et al. Tacrolimus(FK506)-induced severe and late encephalopathy in a renal transplant recipient[J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14:2489-91.