

调癫痫袁其中1例出现大小便失禁行走障碍遥除1例出现严重神经改变外袁其余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渊~12 ng/ml冤移植肾功能已完全或基本恢复正常遥症状表现为兴奋多语尧手颤抖等袁多可自行消失袁部分患者在FK506浓度调低后改善遥

2.2 3例严重神经精神系统改变患者病情及转归

例1袁女性袁7岁袁术后第3天渊服用FK5062d袁剂量为2mg/次袁次/d袁血药浓度为6ng/ml冤开始出现躁狂袁而后频繁出现全身性癫痫大发作袁恢复后患者易怒袁有轻度迫害妄想袁且觉四肢蚁走感遥全身及神经系统检查正常袁发作间歇期脑电图正常袁头部CT未见异常袁减少剂量至1mg/次袁次/d袁血药浓度降至4ng/ml后症状渐改善遥

例2袁女性袁5岁袁术后服药1月余始发病渊FK506剂量为4mg/次袁次/d袁血药浓度8ng/ml冤患者主要表现为情感障碍及共济失调遥早期表现为情绪反复无常袁心情紧张袁焦虑不安袁睡眠困难袁多汗袁后渐出现共济失调袁行走困难袁头痛尧头晕袁且反复行神经系统体检及脑CT尧脑电图检查均无异常发现袁腰椎穿刺及脑脊液检查正常遥予减少FK506用量袁血药浓度降至6ng/ml袁结合应用多虑平后症状改善遥

例3袁男性袁8岁袁术后3个月开始发病渊服用FK506两个半月袁剂量为4mg/次袁2次/d袁血药浓度8ng/ml冤患者主要表现为四肢出现无法控制的震颤袁随之出现精神抑郁尧记忆减退尧步态不稳尧定向障碍袁渐出现轻度大小便失禁遥神经系统检查无明确异常袁腰椎穿刺脑血压不高袁脑脊液常规正常袁血液及脑脊液病原学检查渊细菌培养尧霉菌培养尧隐球菌检查尧MCV尧ISV-1尧ISV-2冤均无异常发现袁脑电图示广泛对称性中度慢活动波抑制不全袁脑CT示广泛性脑萎缩遥予减少FK506用量袁血药浓度降低至1.5ng/ml后症状仍不缓解袁遂停药改用环孢素A治疗遥停药3个月后患者精神症状渐改善袁但不能行走袁脑电图及头部CT仍呈异常表现遥

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袁其发病率为5%~30%袁发生时间多为用药后2周~2个月袁且并发症多数较为温和遥本组病人发生率及发病时间均同文献相符袁其特别之处在于部分患者渊例袁.23%冤程度较重遥

除1例外袁本组病人发病时其FK506应用剂量及血药浓度均在治疗范围内袁说明即使在治疗剂量时该药也具有神经毒性遥Pirsch等^[1]曾有过类似报道袁

有人认为在应用FK506时袁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^[2]遥本组病人中并未发现有低胆固醇和低镁现象袁提示FK506可单独引起中枢神经系统损害遥由FK506引起的这些症状转归良好袁通常停药数天或数周后症状会逐渐消失遥本组病人停药后部分神经精神症状消失或改善袁但有一例运动功能恢复较慢袁提示脑运动区域受影响较大遥

FK506致脑病的发生与脑白质非特异性脱髓鞘改变有关联^[3]遥脑CT可发现弥漫性低密度病灶袁MRI可发现高密度病灶袁且钆增强扫描病灶无改变遥脑电图表现为广泛性慢波袁有时可发现癫痫波遥本组发病时间较短的例1尧例2两个病人脑CT及脑电图检查未见异常袁例3患者的脑CT及脑电图虽出现异常袁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遥

FK506引起神经毒性的病理生理学机制尚不清楚遥由于以前人们一般认为FK506不能通过血脑屏障袁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^[4]遥FK506仅选择性地对神经胶质细胞有毒性袁因此袁这种假设并不合理遥Philippe等^[5]发现在脑脊液中也能查到相当高浓度的FK506袁说明FK506分子能够通过血脑屏障遥FK506通过血脑屏障后袁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袁而引起脑脱髓鞘改变还有待进一步研究遥

参考文献

- 1 Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, et al. Neurologic complications of FK506. *Transplant Proc*, 1991, 23: 175-8.
- 2 Appignani B, Bhadellia R, Blacklow S, et al. Neuroimaging findings in patients on immunosuppressive therapy: experience with tacrolimus toxicity. *Am J Roentgenol*, 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. *Transplantation*, 1997, 63: 77-83.
- 4 de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med*, 1987, 317: 861-6.
- 5 Small L, Fukui M, Ranblett G, et al. Immunosuppression-induced leukoencephalopathy from tacrolimus. *Ann Neurol*, 1996, 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. *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. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14: 2489-91.