

第四十八章 免疫调节药



内容提要

1. 概述

免疫应答、免疫病理反应

2. 免疫抑制剂

糖皮质激素类、抗代谢药类、环孢素、他克莫司、西罗莫司、吗替麦考酚酯、环磷酰胺、抗淋巴细胞球蛋白、雷公藤总苷等

3. 免疫增强剂

卡介苗、左旋咪唑、干扰素、白细胞介素-2、转移因子、胸腺素、异丙肌苷等



教学基本要求

掌握：免疫抑制药的共同特点与临床应用，环孢素、他克莫司、西罗莫司药理作用、临床应用、不良反应及用药注意；免疫增强药的临床应用。

熟悉：硫唑嘌呤、巯唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤、抗淋巴细胞球蛋白、莫罗单抗-CD3等药物的作用特点、临床应用及不良反应。

了解：其他免疫抑制药和免疫增强药的特点。



第一节 概述

一、免疫应答

（一）免疫应答的类型

1. 非特异性免疫应答

主要执行者是肥大细胞、粒细胞、单核-巨噬细胞、自然杀伤细胞、补体

2. 特异性免疫应答

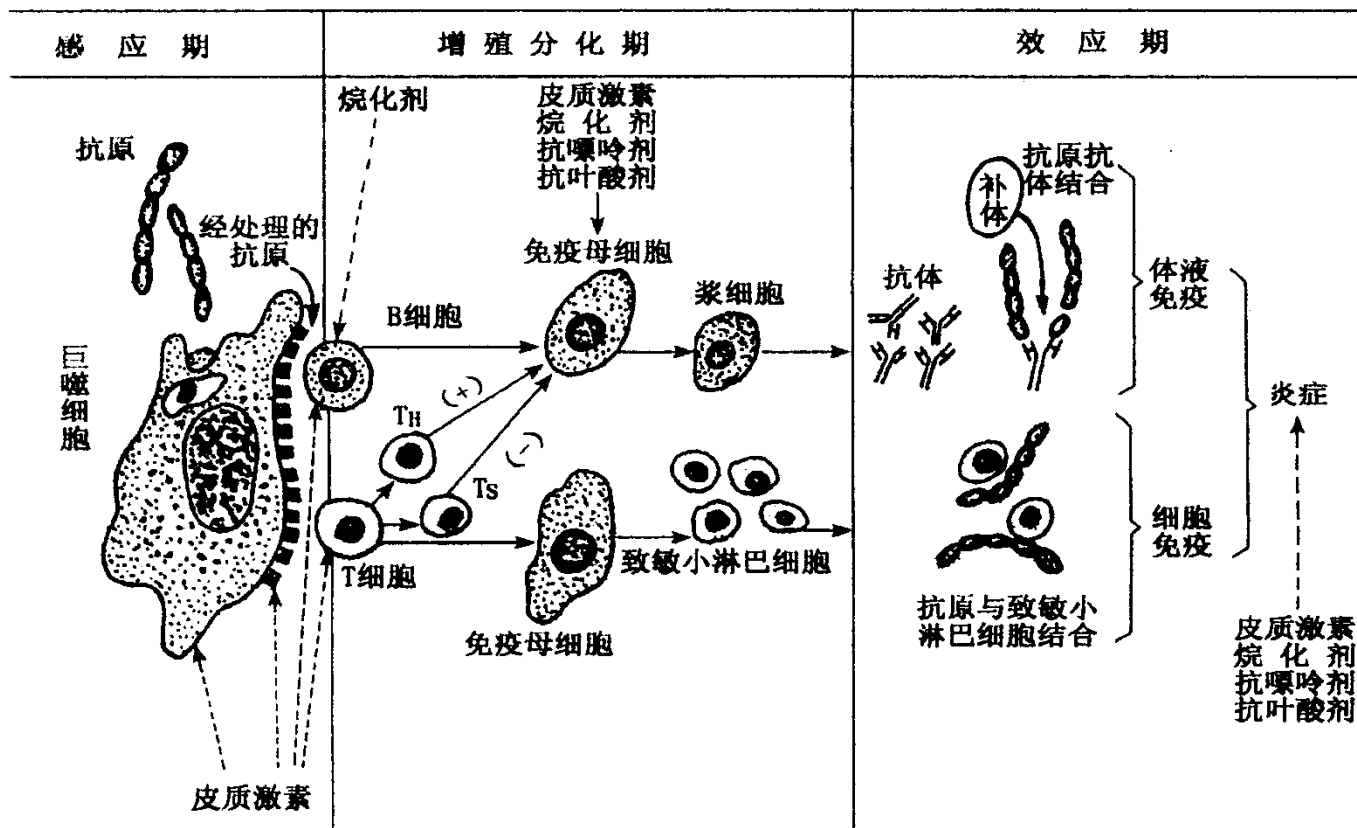
主要执行者：T、B 淋巴细胞，抗原呈递细胞

分为：T 细胞介导的细胞免疫（cellular immunity）和 B 细胞介导的体液免疫（humoral immunity）



(二) 免疫应答的基本过程

感应期→增殖分化期→效应期



免疫反应的基本过程和药物作用环节



二、免疫病理反应

- 正常的免疫应答反应在抗感染、抗肿瘤及抗器官移植排斥方面具有重要意义。
- 但当机体免疫功能异常时，可出现免疫病理反应，包括超敏反应、自身免疫性疾病、免疫缺陷病和免疫增殖病等，表现为机体的免疫功能低下或免疫功能过度增强，严重时可导致机体死亡。



第二节 免疫抑制药

一、免疫抑制药的特点

1. 选择性差
2. 对初次和再次免疫应答反应的抑制强度不同
3. 不同类型的免疫病理反应对免疫抑制药的敏感性不同
4. 不同免疫抑制药作用于病理性免疫反应的不同阶段
5. 多数免疫抑制药有非特异性抗炎作用



二、免疫抑制药的临床应用

1. 防治器官移植的排异反应

肾、肝、心、肺、角膜和骨髓等组织器官的移植的排异反应

2. 治疗自身免疫性疾病

自身免疫溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、肾病性慢性肾炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、结节性动脉周围炎等



三、常用的免疫抑制药

常用的免疫抑制药可分为六类：

1. 糖皮质激素类 如泼尼松、甲泼尼龙等
2. 神经钙蛋白抑制剂 如环孢素、他克莫司、西罗莫司、吗替麦考酚酯等
3. 抗增殖与抗代谢类 如硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤等
4. 抗体类 如抗淋巴细胞球蛋白等
5. 抗生素类 如雷帕霉素等
6. 中药类 如雷公藤总苷等



糖皮质激素类

【免疫抑制作用】

- 作用于免疫反应的各期，抑制免疫反应的多个环节：在感应期抑制巨噬细胞吞噬和处理抗原的功能
- 在增殖期抑制T细胞增殖及T细胞依赖性免疫功能
- 在效应期抑制白介素-1、白介素-2、白介素-6等细胞因子生成



【适应证】

1. 防治器官移植的排异反应

- 用于抗慢性排异反应时，常将泼尼松与环孢素、硫唑嘌呤等其他免疫抑制药合用，于器官移植前1~2天开始给药。
- 用于抗急性排异反应时，多采用甲基泼尼松龙大剂量给药。
- 与环孢素A等免疫抑制剂合用，疗效更好，并可减少两者的剂量。



【适应证】

2. 治疗自身免疫性疾病

- 糖皮质激素类药物是治疗多发性皮炎、重症系统性红斑狼疮的首选药
- 对严重风湿热、风湿性心肌炎、结节性动脉周围炎、风湿性及类风湿性关节炎、自身免疫性贫血和肾病综合征等，一般采用综合疗法，不宜单独使用糖皮质激素类药物，以免引起毒性反应。



【适应证】

3. 治疗过敏性疾病

- 对于血清病、过敏性鼻炎、支气管哮喘、荨麻疹、过敏性休克、湿疹、输血反应、血管神经性水肿和过敏性血小板减少性紫癜等，主要应用抗组胺药和肾上腺素受体激动药。
- 对严重病例或其他药物无效时，可用糖皮质激素作辅助治疗，抑制抗原-抗体反应引起的组织损害性炎症过程。



环孢素 (cyclosporin, CsA)

【体内过程】

- 本药溶于橄榄油中可以肌肉注射。口服吸收慢且不完全，口服绝对生物利用度约为20%~50%，首过消除可达27%。单次口服后3~4h 血药浓度达峰值。
- 在血中约50%被红细胞摄取，4%~9%与淋巴细胞结合，约30%与血浆脂蛋白和其他蛋白质结合，血浆中游离药物仅占5%左右。 $t_{1/2}$ 为14~17h。
- 大部分经肝代谢自胆汁排出，0.1%以原型经尿排出。



【药理作用与机制】

- 选择性抑制细胞免疫和胸腺依赖性抗原的体液免疫。抑制抗原刺激引起的T细胞信号转导过程，减弱IL-1和抗凋亡蛋白等细胞因子的表达，增加转化生长因子- β （transforming growth factor- β ，TGF- β ）表达。
- 环孢素、他克莫司与环孢素受体（cyclophilin）或他克莫司结合蛋白（FKBP）结合形成复合物，抑制神经钙蛋白对活化T细胞核因子去磷酸化的催化作用，抑制NFAT进入细胞核并阻止其诱导基因转录的过程。
- 西罗莫司作用于IL-2受体的下游，也与FKBP结合，通过抑制 mTOR，抑制细胞增殖。



【临床应用】

1. 器官移植 主要用于预防和治疗同种异体器官移植或骨髓移植的排异反应或移植物抗宿主反应，常单独应用，新的治疗方案则主张环孢素与小剂量糖皮质激素联合应用。临床研究表明，环孢素可使器官移植后的排异反应与感染发生率降低，存活率增加。
2. 自身免疫性疾病 用于治疗大疱性天疱疮及类天疱疮，能改善皮肤损害，使自身抗体水平降低。还可局部用药，治疗接触性过敏性皮炎、银屑病。
3. 其他 治疗血吸虫病，防治某些植物病害如苹果腐烂病等。



【不良反应与注意事项】

环孢素的不良反应发生率较高，其严重程度与用药剂量、用药时间及血药浓度有关，多为可逆性。

1. 肾毒性 肾毒性是该药最常见的不良反应，发生率70%~100%。用药时应控制剂量，并密切监测肾功能，若血清肌酐水平超过用药前30%，应减量或停用。避免与有肾毒性药物合用，如氨基糖苷类抗生素、两性霉素B等。用药期间应避免食用高钾食物、高钾药品及保钾利尿药。严重肾功能损害、未控制高血压者禁用或慎用。



【不良反应与注意事项】

2. 肝损害 多见于用药早期，表现为高胆红素血症，转氨酶、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶升高。大部分肝毒性病例在减少剂量后可缓解。应用时注意定期检查肝功能，严重肝功能损害者禁用或慎用。
3. 神经系统毒性 长期用药时发生，表现为震颤、惊厥、癫痫发作、神经痛、瘫痪、精神错乱、共济失调、昏迷等，减量或停用后可缓解。



【不良反应与注意事项】

5. 继发感染 长期用药可引起病毒感染、肺孢子菌属感染或真菌感染，病死率高。治疗中如出现上述感染应及时停药，并进行有效的抗感染治疗。感染未控制患者禁用。
6. 其他 如胃肠反应、过敏反应、多毛症、齿龈增生、嗜睡、乏力、高血压、闭经等。对本品过敏者、孕妇和哺乳期妇女禁用。



【药物相互作用】

- 下列药物可影响环孢素的血药浓度，应避免联合应用，若必须使用时，应严密监测环孢素血药浓度并调整其剂量。
- 大环内酯类抗生素、多西环素、酮康唑、口服避孕药、钙拮抗剂、大剂量甲基强的松龙等可增加环孢素血药浓度。
- 苯巴比妥、苯妥英、安乃近、利福平、异烟肼、酰胺咪嗪、二氧萘青霉素、甲氧苄啶及静脉给药的磺胺异二甲嘧啶等可降低环孢素血药浓度。



第二节 免疫抑制剂

- 他克莫司
- 抗代谢药类
- 烷化剂
- 吗替麦考酚酯
- 单克隆抗体
- 抗淋巴细胞球蛋白
- 来氟米特



他克莫司（tacrolimus, FK506）

【体内过程】

- 口服吸收快
- 有效血药浓度可持续12h。
- 经肝CYP450 3A4异构酶代谢
- $t_{1/2}$ 为5~8h，肠道排泄



【药理作用与机制】

1. 抑制淋巴细胞增殖 作用于细胞G₀期，抑制不同刺激所致的淋巴细胞增殖，包括刀豆素A、T细胞受体的单克隆受体、CD3复合体或其他细胞表面受体诱导的淋巴细胞增殖等，但对IL-2刺激引起的淋巴细胞增殖无抑制作用。
2. 抑制Ca²⁺ 依赖性T、B淋巴细胞的活化
3. 抑制T细胞依赖性B细胞产生免疫球蛋白
4. 预防和治疗器官移植时的免疫排异反应



【临床应用】

1. 肝脏移植 FK506对肝有较强的亲和力，并可促进肝细胞的再生和修复，用于原发性肝移植及肝移植挽救性病例，疗效显著。
2. 其他器官移植 FK506对肾移植和骨髓移植疗效较好，与环孢素相比，在减少急性排异反应的发生率、增加移植物存活率和延长患者生存期方面具有更大的优越性。



【不良反应】

- 1.神经毒性：常见于静脉注射给药，轻者表现头痛、震颤、失眠、畏光、感觉迟钝等，重者可出现运动不能、缄默症、癫痫发作、脑病等，大多在减量或停用后消失。
- 2.肾毒性 可直接或间接地影响肾小球滤过率，诱发急性或慢性肾毒性。
3. 其他 对胰岛**B**细胞具有毒性作用，可导致高血糖；大剂量应用时可致生殖系统毒性。



第三节 免疫增强药

一、分类 按来源分五类

1. 微生物来源的药物 如卡介苗、短小棒状杆菌苗、溶血性链球菌制剂、辅酶Q10等。
2. 人或动物免疫系统的产物 如胸腺素、转移因子、免疫核糖核酸、干扰素、白介素等。
3. 化学合成药物 如左旋咪唑、异丙肌酐、羟壬嘌呤、聚肌胞苷酸、聚肌尿苷酸等。
4. 真菌多糖类 如香菇多糖、灵芝多糖等。
5. 中药及其他类 如人参、黄芪、枸杞、白芍、植物血凝素、刀豆素A、胎盘脂多糖等。



二、临床应用

1. 治疗免疫缺陷性疾病 胸腺素、白介素-2、转移因子、干扰素、异丙肌苷等用于治疗以细胞免疫缺陷为主的疾病有一定疗效（如AIDS）；丙种球蛋白可用于治疗体液免疫缺陷性疾病（如先天性无丙种球蛋白血症）。
2. 治疗慢性难治性感染 一些慢性细菌性、真菌性或病毒性感染，单用抗微生物药物难于控制时，可联合应用免疫增强剂，如胸腺素、转移因子、异丙肌苷及干扰素诱导剂等。
3. 肿瘤 增强患者的免疫功能，减轻或防止放射治疗或化学治疗对免疫系统的损伤，从而增强疗效、降低肿瘤复发率，延长生存期。



卡介苗（BCG）

【药理作用与机制】免疫佐剂作用：

- 增强与其合用的各种抗原的免疫原性，加速诱导免疫应答，提高细胞和体液免疫的功能；
- 刺激多种免疫细胞如巨噬细胞、T细胞、B细胞和NK细胞活性，从而增强非特异性免疫功能
- BCG的疗效与肿瘤的抗原性强弱、宿主免疫状态以及BCG给药途径有关。瘤内注射或向引流的淋巴结内注射效果较好。



【临床应用】

- 常用于治疗恶性黑色素瘤、白血病及肺癌
- 黑色素瘤是用于BCG治疗最多的一种实体瘤。
- 也用于治疗乳腺癌、消化道肿瘤，可延长患者的存活期。



【不良反应】

1. 注射局部可见红斑、硬结和溃疡，亦可引起寒战、高热、全身不适等。
2. 反复瘤内注射可发生过敏性休克或肉芽肿性肝炎
3. 严重免疫功能低下患者，可出现播散性BCG感染。
4. 剂量过大，可降低免疫功能，甚至促进肿瘤生长



左旋咪唑（levamisole, LMS）

【药理作用】

1. 对抗体产生有双向调节作用：对免疫功能正常的人或动物的抗体形成无影响，但当体液免疫功能低下时，能使之恢复正常水平。
2. 使被抑制的细胞免疫功能恢复正常，如增强或恢复低或无反应性病例对各种抗原的迟发型过敏反应，提高T细胞的E花结形成率，增强PHA诱导淋巴细胞的增殖反应。
3. 增强巨噬细胞和中性多形核粒细胞的趋化与吞噬功能，增强杀菌作用等



【临床应用】

1. 降低免疫缺陷患者感染的发病率，并减少患者对抗微生物药的依赖性，对慢性反复发作的细菌感染如麻风和布鲁菌病也有效；
2. 对类风湿关节炎的作用与青霉胺及金制剂相仿，使类风湿因子的滴度及循环免疫复合物的水平下降有关；
3. 作为化疗药物的辅助药物用于治疗多种肿瘤；
4. 也可减轻抗肿瘤药物所致的骨髓抑制、出血及并发感染。



【不良反应】

- 不良反应发生率较低，主要有消化道、神经系统反应（如头晕、失眠）和变态反应（如荨麻疹）。
- 长期连续用药时，可出现粒细胞减少症，停药后可恢复。
- 偶见肝功能异常。肝炎活动期患者禁用。



干扰素（interferon, IFN）

【药理作用与应用】

1. 广谱抗病毒，用于治疗疱疹性角膜炎、病毒性眼病、带状疱疹等皮肤疾患和慢性乙型肝炎等
2. 调节免疫：调节抗体生成，增加或激活单核巨噬细胞的功能、特异性细胞毒作用和NK细胞的杀伤作用等。小剂量增强细胞与体液免疫，大剂量则有抑制作用。
3. 抗肿瘤：通过直接抑制肿瘤细胞的生长和免疫调节作用。对成骨肉瘤疗效较好，对肾细胞癌、黑色素瘤、乳癌等有效，对肺癌、胃肠道肿瘤及某些淋巴瘤无效。



【不良反应】

- 大剂量可致可逆性血细胞减少，以白细胞和血小板减少为主。
- 偶见变态反应、肝肾功能障碍及注射局部疼痛、红肿等。
- 过敏体质、严重肝功能不全、肾功能不全、白细胞及血小板减少患者慎用。



其他免疫增强药：

- 白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)
- 转移因子 (transfer factor, TF)
- 胸腺素 α_1 (thymosin α_1 , T α_1)
- 异丙肌苷 (isoprinosine)
- 云芝多糖K (krestin, PS-K)

