

研究将对本例患儿继续进行随访及宣教,需警惕患儿胆汁淤积反复,甚至发展为肝硬化可能。

参考文献:

- [1] DUBIN I, JOHNSON F. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells; a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1954, 33(3): 155-197.
- [2] 康新迪, 孙颖, 温晓玉, 等. Dubin-Johnson 综合征 1 例报告 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(6): 1175-1176.
- [3] STRASSBURG C P. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor Syndrome) [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24(5): 555-571.
- [4] 向理科, 罗子国, 李圆, 等. Dubin-Johnson 综合征的病理学特征 [J]. *中华肝病杂志*, 2000, 8(1): 45-47.
- [5] TOGAWA T, MIZUOCHI T, SUGIURA T, et al. Clinical, pathologic, and genetic features of neonatal Dubin-Johnson syndrome; a multicenter study in Japan [J]. *J Pediatr*, 2018, 196: 161-167. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.058.
- [6] PACIFICO L, CARDUCCI C, POGGIOGALLE E, et al.

Mutational analysis of *ABCC2* gene in two siblings with neonatal-onset Dubin Johnson syndrome [J]. *Clin Genet*, 2010, 78(6): 598-600.

- [7] OKADA H, KUSAKA T, FUKU N, et al. Neonatal Dubin-Johnson syndrome; novel compound heterozygous mutation in the *ABCC2* gene [J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(5): e62-e64.
- [8] LEE J H, CHEN H L, CHEN H L, et al. Neonatal Dubin-Johnson syndrome; long-term follow-up and *MRP2* mutations study [J]. *Pediatr Res*, 2006, 59(4 Part 1): 584-589.
- [9] 孟璐璐, 邱建武, 宋元宗, 等. 1 例 Dubin-Johnson 综合征患儿的临床特征及 *ABCC2* 基因型研究 [J]. *中国当代儿科*, 2019, 21(1): 64-70.
- [10] 张仕超, 汪莎莎, 李敬凤, 等. 健脾利胆合剂联合熊去氧胆酸治疗婴儿胆汁淤积症的临床效果观察 [J]. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(5): 26-28.
- [11] 黄红, 代薇, 李晓燕, 等. Dubin-Johnson 综合征 3 例报道 [J]. *中华全科医学*, 2009, 7(5): 510-511.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2019-12-30 修回日期:2020-02-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.018

· 经验交流与病例报道 ·

他克莫司致双肺移植术后患儿神经毒性 1 例

赵娟, 许小菁, 教博, 张静, 陈静瑜, 陈文惠, 张琪 (中日友好医院, 北京 100029)

[中图分类号] R595.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0065-02

1 病例资料

患儿,男,6岁,体质量 19.0 kg,因“确诊急性淋巴细胞白血病 4 年,呼吸困难 5 周”于 2019 年 2 月 11 日入院。2 岁确诊急性 B 淋巴细胞白血病,给予化疗后完全缓解,4 岁因睾丸白血病行嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法,5 岁行亲缘半相合造血干细胞移植术,术后逐渐出现慢性移植抗宿主病,先后给予激素、硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司、甲氨蝶呤、芦可替尼等治疗。近 5 周呼吸困难进行性加重,为进一步治疗入院。患儿近 10 个月不能站立及行走,近期食欲欠佳,以流质食物为主,睡眠、精神尚可,大小便正常。既往史:无特殊;家族史:患儿外祖父患肺癌。入院查体:体温 36.5℃,脉搏 148 次/分,呼吸 30~40 次/分,血压 122~134/89~99 mm Hg,血氧饱和度>90%(吸氧 3~4 L/min);精神状态欠佳,柯兴貌,皮肤黏膜略苍白,面部、躯干皮肤可见较多色素沉着,散在瘀斑,发稀黄;眼部黄白色分泌物;口唇苍白,牙床发黑;三凹征(+),双肺呼吸音粗,未闻及啰音;心率

148 次/分,心音欠有力,未闻及杂音;肝肋下可扪及 2 cm,肠鸣音可;双下肢肌肉萎缩,关节无红肿,无压痛。指甲异常增厚,部分脱落;双上肢肌力 4 级,双下肢肌力 3 级;肛门可见一包块(0.3 cm×0.5 cm)。

2018 年 2 月 28 日,患儿于我院行不转体外序贯式双肺移植术,术毕带气管插管送至儿科重症监护室(PICU)。术后肺部病理结果示双侧肺组织弥漫性细支气管及周围纤维化,细支气管管壁狭窄,少数细支气管管腔闭塞,细支气管管壁及附近肺泡间隔及间质内泡沫细胞聚集,符合闭塞性细支气管炎改变。他克莫司(tacrolimus, FK506)血药浓度监测:首次监测在第 5 次服药前 2 h,清晨空腹采静脉血 2 mL,给予乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,采用全自动免疫分析仪(雅培)及化学发光微粒子免疫检测法检测。之后每日或隔日监测他克莫司血药浓度。患儿术后给予呼吸机辅助通气,甲泼尼龙、他克莫司(0.5 mg, q12h)免疫抑制治疗,常规予抗细菌(美罗培南、万古霉素)、抗病毒(更昔洛韦)、抗真菌(博沙康唑)感染及联磺甲氧苄啶治疗。术后 3 d 患儿出现双手震

作者简介:赵娟(1982.09-),女,博士,主要从事儿科临床工作,E-mail: zhaojuan.sx@163.com。

颤,监测他克莫司血药浓度为 16.2 ng/mL,将他克莫司减量(0.25 mg, q12h),术后 6 d 双手震颤明显加重,监测血药浓度为 14.4 ng/mL;继续他克莫司减量(0.25 mg, qd),监测血药浓度波动于 7.9~14.4 ng/mL;术后 13 d 出现呼之不应、意识不清、深大呼吸,双侧瞳孔直径 1 mm,对光反射欠灵敏,血药浓度为 9.8 ng/mL。头颅 CT 示脑实质未见异常密度影,脑室系统见扩大,脑沟、裂、池增宽,脑萎缩改变。腰椎穿刺示脑脊液压力 220 cm H₂O,脑脊液常规示细胞总数 20/mm³、白细胞 5/mm³;生化示乳酸脱氢酶 39 IU/L、糖 2.93 mmol/L、氯 143 mmol/L、蛋白定量 0.103 g/L,同期血糖 9.3 mmol/L;脑脊液涂片及培养未见明显异常。术后 14 d 开始行血浆置换及连续性肾脏替代治疗 7 次,患儿生命体征平稳,意识清醒,双侧瞳孔对光反射灵敏,双手震颤明显缓解,患儿神经系统毒性表现较前明显好转。监测他克莫司血药浓度降至 0.6 ng/mL。

2 讨论

他克莫司是从链霉菌发酵液中提取的一种 23 元大环内酯类免疫抑制剂,主要通过抑制细胞内免疫嗜素 FK 结合蛋白(FKBP)结合而抑制 Th 细胞释放白细胞介素 2(IL-2)、IL-3 及干扰素 γ (IFN- γ),抑制 IL-2 受体表达,从而全面抑制 T 淋巴细胞的作用。1999 年他克莫司开始应用于我国器官移植领域,是目前国内肝、肾移植的一线用药。由于他克莫司口服生物利用度较低,治疗窗较窄,药代动力学个体差异大,应用时需密切监测血药浓度,以判断药物剂量适宜性^[1]。美国一项随访 5 年研究显示,他克莫司随访期间血药浓度为(8.5 $\pm$ 3.7) ng/mL,可显著降低治疗失败风险,同时提高移植物存活率^[2]。目前尚无儿童推荐血药浓度,但该例患儿他克莫司血药浓度最高达 16.2 ng/mL,予减量后仍高达 14.4 ng/mL,明显高于成人适宜药物推荐浓度。

Pirsch J D 等^[3]报道 205 例肾脏移植患者应用他克莫司后出现神经系统症状,依次为震颤(54.1%)、头痛(43.9%)、失眠(32.2%)、感觉异常(23.4%)、眩晕(19.0%)及焦虑(14.1%)等。Rinaldi M 等^[4]发现在心脏移植术后应用他克莫司可出现震颤(44.0%)、言语困难(9.5%)、癫痫(4.8%)、谵妄(1.2%)及昏迷(1.2%)等。不良反应发生的可能机制包括延长药物暴露后细胞毒性水肿,直接内皮损伤引起血管收缩,以及药物外排泵表达抑制等^[5]。他克莫司在儿童中的神经毒性报道较少,本例患儿神经毒性表现以双手震颤为首发,他克莫司血药浓度明显升高,予药物减量后,患儿临床表现为震颤加重,甚至出现意识丧失,血药浓度波动明显,药物浓度/剂量比值升高,而同期神经系统检查及化验结果未见明显异常。予血浆置换及连续性肾脏替代治疗后,患儿神经系统症状较前好转,神经毒性症状消失。因移植肺供体为有菌环境,临床常规给予抗感染治疗。

本例患儿术后治疗同时使用多类药物,包括小剂量激素、抗菌药物(覆盖球菌及杆菌)及抗病毒药物(预防巨细胞病毒感染)。小剂量激素在临床中尚无明确神经系统毒性表现报道;碳青霉烯类药物美罗培南的神经毒性作用较小,即使是在肾功能损伤及老年患者中,其发生率仍较低,且多致癫痫发作等神经系统严重不良反应;万古霉素则以耳毒性表现为主;更昔洛韦的神经系统毒性表现以头痛、精神行为改变、惊厥等为主,均与本例患儿不符。并且本例患儿出现神经系统症状时,相关的感染指标及脑脊液检验均未提示颅内感染可能。由于他克莫司半衰期个体差异较大,在本案例中,推荐剂量下他克莫司血药浓度偏高,且减量后监测血药浓度波动明显,推荐在临床实践中选用相对较低的起始剂量,减少剂量增加幅度。避免初次稳态谷浓度过高导致反复调整给药剂量,从而避免不良反应的发生^[6-7]。

综上所述,他克莫司是一种强效免疫抑制剂,其代谢个体差异大且临床治疗窗窄,不良反应明显,实际应用可结合基因分析结果,选择适宜起始剂量,密切观察患儿临床表现,监测血药浓度,及时调整及制订合理的个体化、安全化治疗方案,以降低不良反应发生率。当出现不明原因神经系统异常表现时,需注意药物毒性可能,积极对症治疗以改善预后。

参考文献:

- [1] HAMZAH S, TEH L K, SIEW J S, et al. Pharmacogenotyping of *CYP3A5* in predicting dose-adjusted trough levels of tacrolimus among Malaysian kidney-transplant patients [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(1): 50-57.
- [2] CHANG G Y, SAADI A, SCHMAHMANN J D. Pearls & oysters: tacrolimus neurotoxicity presenting as an isolated brainstem lesion [J]. *Neurology*, 2016, 87(13): 1423.
- [3] PIRSCH J D, MILLER J, DEIERHOI M H, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation [J]. *Transplantation*, 1997, 63(7): 977-983.
- [4] RINALDI M, PELLEGRINI C, MARTINELLI L, et al. FK506 effectiveness in reducing acute rejection after heart transplantation: a prospective randomized study [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1997, 16(10): 1001-1010.
- [5] YILDIRIM E, SAHIN G, KALTUS, et al. Effect of *CYP3A5* and *ABCB1* gene polymorphisms on tacrolimus blood concentration in renal transplant recipients [J]. *Clin Lab*, 2019, 1(65): 11.
- [6] LARGEAU B, GUELLEC C B, LONGUET H, et al. Comparison of tacrolimus starting doses based on *CYP3A5* phenotype or genotype in kidney transplant recipients [J]. *Prog Transplant*, 2019, 29(4): 300-308.
- [7] 陈嶙, 侯世芳, 赵明, 等. *CYP3A5* 基因多态性对重症肌无力患者他克莫司血药浓度的影响 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(1): 48-52.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-02-28 修回日期:2020-04-26)