

- 3046-3050.
- [13] YOERUEK E, SPITZER M S, TATAR O, et al. Safety profile of bevacizumab on cultured human corneal cells [J]. *Cornea*, 2007, 26(8): 977-982.
- [14] KIM S W, HA B J, KIM E K, et al. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(6): 33-38.
- [15] GILLIES M C. What we don't know about avastin might hurt us [J]. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124(10): 1478-1479.
- [16] MCCUEN B W 2ND, BESSLER M, TANO Y, et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide [J]. *Am J Ophthalmol*, 1981, 91(6): 785-788.
- [17] PENFOLD P L, GYORY J F, HUNYOR A B, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: a pilot study [J]. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1995, 23(4): 293-298.
- [18] WINGATE R J, BEAUMONT P E. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure [J]. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1999, 27(6): 431-432.
- [19] BAKRI S J, BEER P M. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure [J]. *Ophthalmic Surg Lases Imaging*, 2003, 34(5): 386-390.
- [20] CHAN C K, FAN D S, CHAN W M, et al. Ocular-hypertensive response and corneal endothelial changes after intravitreal triamcinolone injections in Chinese subjects: a 6-month follow-up study [J]. *Eye(Lond)*, 2005, 19(6): 625-630.
- [21] JONAS J B, KREISSIG I, SÖFKER A, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema [J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(1): 57-61.
- [22] JONAS J B, KREISSIG I, DEGENER R, et al. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide [J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87(2): 24-27.
- [23] SMITHEN L M, OBER M D, MARANAN L, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138(5): 740-743.
- [24] JONAS J B, AKKOYUN I, BUDDE W M, et al. Intravitreal reinjection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration [J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122(2): 218-222.
- [25] CHALLA J K, GILLIES M C, PENFOLD P L, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up [J]. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1998, 26(4): 277-281.
- [26] CIARDELLA A P, KLANCNIK J, SCHIFF W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(9): 1131-1136.
- [27] GILLIES M C, SIMPSON J M, BILLSON F A, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial [J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122(3): 336-340.
- [28] ROTH D B, CHIEH J, SPIRN M J, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection [J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(9): 1279-1282.
- [29] SUTTER F K, GILLIES M C. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone [J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87(8): 972-974.
- [30] NELSON M L, TENNANT M T, SIVALINGAM A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection [J]. *Retina*, 2003, 23(5): 686-691.
- [31] JONAS J B, KREISSIG I, DEGENER R F. Endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide [J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(11): 1663-1664.
- [32] MOSHFEGHI A A, SCOTT I U, FLYNN H W J, et al. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoids macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138(3): 489-492.
- [33] WU L, MARTÍNEZ-CASTELLANOS M A, QUIROZ-MERCADO H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(1): 81-87.
- [34] MEYER C H, MICHELS S, RODRIGUES E B, et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal anti-vascular endothelial factor injections [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(1): 70-75.

收稿日期: 2014-06-23

环孢霉素 A 对妊娠的调节作用

王先利, 曾涛, 杨振宇* (复旦大学附属妇产科医院药剂科, 上海 200090)

摘要: 环孢霉素 A(cyclosporine A, CsA)是大环内酯类免疫抑制剂, 主要用于抑制移植器官的排斥反应和治疗某些自身免疫性疾病。近年来在妇产科领域的研究显示, CsA 对复发性流产及其他妊娠并发症可能有治疗作用, CsA 能诱导母胎免疫耐受, 还对滋养细胞的生物学行为发挥良性调节作用, 从而改善妊娠结局, 并有望成为新型保胎药。

关键词: 环孢霉素 A; 免疫抑制剂; 复发性流产; 免疫耐受; 滋养细胞

中图分类号: R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2015)05-0629-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.028

作者简介: 王先利, 女, 硕士, 药师 Tel: (021)33189900-6575 E-mail: xianliwhappy@163.com *通信作者: 杨振宇, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (021)33189900-8347 E-mail: yangzhenyumaster@126.com

Modulation of Cyclosporin A on Pregnancy

WANG Xianli, ZENG Tao, YANG Zhenyu* (Department of Pharmacy, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200090, China)

ABSTRACT: Cyclosporin A(CsA) is a macrolide immunosuppressant which can suppress immunological rejection of transplanted organ and treat some autoimmune diseases. Recently, researches on application of CsA in gynecology and obstetrics have been carried out and revealed that CsA can treat recurrent spontaneous abortion and other complications of pregnancy. CsA can induce the maternal fetal immunity tolerance, have favorable effect on the biological behavior of trophoblasts and improve the pregnancy outcome. So it is expected to be a potential medicine for the treatment of pregnancy loss.

KEY WORDS: cyclosporine A; immunodepressant; recurrent spontaneous abortion; immunity tolerance; trophocyte

自 1983 年环孢霉素 A(cyclosporine A, CsA) 作为一种免疫抑制药物首次以商品名 Sandimmun 问世以来, 由于其有效的免疫抑制作用, 使移植器官的存活时间延长, 是器官移植发展史中的一个里程碑。随着 CsA 药效学研究的不断深入与扩展, 除在移植医学中的应用外, 在治疗一些自身免疫性疾病如银屑病、系统性红斑狼疮等也取得良好疗效。近年有研究显示 CsA 对复发性流产及其他妊娠并发症可能有保护作用, CsA 能通过多种途径诱导母胎免疫耐受; 还可抑制滋养细胞的凋亡, 并增强其增殖、运动、迁移和侵袭能力, 有望成为新型保胎药。笔者对其药效学作用及在妊娠方面的应用研究做一综述。

1 CsA 的免疫抑制作用

1.1 CsA 对 T 细胞选择性抑制作用

CsA 经典的细胞内信号通路是与 T 细胞的胞内受体亲环素(cyclophilin, CYP)结合形成 CsA-CYP 复合物后, 抑制钙调素(calmodulin, CaM)-钙神经蛋白(calcineurin, CaN)活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)信号通路即 $Ca^{2+}/CaM/CaN/NFAT$ 信号通路, 影响 TGF- α 、IL-2、IL-3 等多种细胞因子的基因转录, 阻碍 T 细胞的活化与扩增及其免疫应答反应的产生。除此途径外, CsA 还可通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶和 p38 分子活性干扰抗原诱导的 T 细胞激活^[1]。

1.2 CsA 对其他免疫细胞的抑制作用

CsA 可影响单核/巨噬细胞系统一些细胞因子与趋化因子表达, 如抑制 IL-12、单核细胞趋化蛋白-1 及受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子的基因表达并促进 TGF- β 的基因表达^[2]; CsA 除抑制外周淋巴细胞的增殖, 干扰 IL-2 和 IFN- γ 的表达外, 还可调控人可溶性白细胞抗原-I 或靶细胞诱导的 NK 细胞凋亡^[3]; CsA 可抑制 NKT 细胞 IL-2、

IL-4 及 IFN- γ 等细胞因子的产生来阻碍 Th1 型免疫反应的发展^[4]; CsA 可干扰树突状细胞(dendritic cell, DC)分泌 IL-12, 妨碍 Th0 细胞向 Th1 型分化。因此, CsA 可通过改变多种细胞因子的分泌诱导免疫反应向 Th2 型偏移, 诱导免疫耐受^[5]。

2 CsA 的抗凋亡作用机制

除免疫抑制作用外, CsA 还可抑制细胞凋亡, 如其能抑制 Bcl-2 的表达, 促进 Bax 的表达, 发挥抗凋亡效应^[6]; 还能抑制凋亡前转录因子 Nur77 的 DNA 活性而发挥抗凋亡作用^[7]。另外, CsA 可阻断线粒体基质嗜环蛋白-D 与线粒体内膜的结合及线粒体内膜非特异性通透性转变孔的开放, 从而抑制线粒体凋亡途径引起的细胞凋亡。CsA 这种抑制细胞凋亡的作用, 使其在其他领域如在治疗心肌细胞损伤、神经元损伤及重症肌无力等疾病也有一定的应用前景^[8-10]。

3 CsA 的其他药效学作用机制

有研究显示, CsA 还具有促进肿瘤细胞增殖作用, 并可通过诱导 TGF- β 1 增强肿瘤细胞的运动及侵袭能力, 促进其在体内外的生长^[11]。亦有研究揭示 CsA 可促进成纤维细胞过度增殖, 从而促进牙龈增生等^[12]。

4 CsA 与妊娠

现有研究发现, CsA 对母-胎界面具有双重调节作用, 可抑制母体免疫细胞过度激活, 诱导免疫耐受; 同时对滋养细胞生物学功能具有促进作用, 从而有利于妊娠维持。

4.1 CsA 对母胎免疫耐受的影响

妊娠实质是同种异体移植, 胎儿作为半同种移植物能避开母体免疫攻击, 并存活发育至分娩, 实质是一种免疫耐受。母体外周血及母胎界面 Th2 型免疫优势及调节性 T 细胞扩增是母胎免疫耐受的标志, 这种免疫耐受状态的建立和维持需多种

细胞和细胞因子共同参与并发挥相互协同作用才能实现。若这种耐受机制失调使母胎界面向 Th1 型免疫发展可导致母体对胎儿的免疫排斥,主要表现为反复自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)和子痫前期等妊娠并发症^[13]。

已有研究表明, CsA 可通过多途径来抑制母胎间的免疫排斥反应, 诱导免疫耐受^[14]。CsA 可抑制母胎界面 Th1 型细胞因子 IL-2 和 IFN- γ 的分泌, 促进 Th2 型细胞因子 IL-10 的分泌。此外, CsA 可抑制 IL-1 等免疫因子, 诱导母胎界面向 Th2 型免疫为主的模式发展^[15-16]; 且 Th2 型细胞因子又可阻止 Th0 细胞向 Th1 细胞的诱导, 从而有利于免疫耐受的形成。

动物实验研究显示妊娠早期给予 CsA 干预, 可显著抑制母体淋巴细胞对父系抗原的反应, 诱导 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg) 的扩增。扩增的 CD4⁺CD25⁺Treg 经 T 细胞受体介导的信号通路活化后, 能抑制自身反应性 T 细胞的活化与增殖, 并能抑制 Th1 型细胞因子的产生, 诱导免疫反应向 Th2 型免疫偏移, 从而有利于妊娠状态的维持^[17]。

此外 CD80 与 CD86 是表达于 B 细胞、巨噬细胞及 DC 等抗原递呈细胞表面的协同刺激分子, 通过 T 细胞表面受体 CD28 和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)相互作用后, 在诱导 T 细胞活化过程中起重要作用。对 CD80/CD86 的干预是诱导抗原特异性免疫耐受和诱导调控 Th 细胞分化的重要手段。应用 CD80 和 CD86 抗体干预小鼠流产模型显示小鼠体内 IFN- γ 、TNF- α 等 Th1 型细胞因子分泌下降, IL-4、IL-10 等 Th2 型细胞因子增加; 与此同时发现 T 细胞 CTLA-4 表达上调及 CD28 表达下调, 且胚胎吸收率下降, 利于流产小鼠妊娠维持^[18]。介于此作用已有研究证实应用 CsA 同样干预小鼠流产模型后, 能升调节 CTLA-4, 降调节 CD80、CD86 及 CD28, 有利于流产小鼠母胎免疫耐受的建立^[19]。

4.2 CsA 对滋养细胞的良性调节作用

除免疫耐受外, 成功妊娠还需早孕期滋养细胞具有良好的生物学功能, 滋养细胞增殖及侵袭功能的正常发挥有利于囊胚的着床、胎盘形成及胚胎的发育^[20]。现有研究证明 CsA 能抑制凋亡、促进滋养细胞增殖, 增强其运动、迁移和侵袭能力。低浓度 CsA 可提高早孕期人滋养细胞的增殖

及侵袭力, 通过 MAPK/ERK1/2 信号通路促进人早孕期滋养细胞基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)与趋化因子受体 4(hemokine receptor 4, CXCR4)的表达, 上调的 SDF-1/CXCR4 信号轴进而增强滋养细胞增殖与侵袭功能, 同时 CsA 亦可经 Ca²⁺/CaN/NFAT 通路促进滋养细胞的增殖与侵袭^[21-23]; 还可通过活化 FAK/Src/ERK 信号通路, 上调 MMP2 与 MMP9 的表达和下调 E-cadherin 的表达, 促进人滋养细胞的迁移和侵袭^[24-25]。此外 CsA 还可通过促进滋养细胞肌肉巨球蛋白基因的高表达及抑制抑癌基因 NM23-H1 的基因表达来增强滋养细胞侵袭能力^[26-27]。

Hung 等^[28]研究显示, 正常孕足月胎盘组织经缺氧-复氧处理后, 绒毛间质细胞的促凋亡蛋白 Bax 及 Bak 表达升高, 凋亡细胞数增加; 经 CsA 预处理的胎盘组织再予缺氧-复氧处理后, 胎盘过氧化物生成减少, 细胞凋亡数明显下降, 这些结果提示, CsA 可能通过影响活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生成, 抑制线粒体相关的细胞凋亡, 从而减少妊娠晚期滋养细胞的凋亡。

新近研究结果也显示, CsA 干预能改善氧化应激状态下人绒毛膜上皮癌细胞系 JEG-3 细胞的生物学行为, 可减少细胞内 ROS 及丙二醛产生, 并能增加 ROS 清除, 增强滋养细胞的抗氧化损伤能力, 抑制氧化应激损伤所致的滋养细胞凋亡^[29]。综述所述, CsA 可通过多途径发挥对滋养细胞的升调节作用。

5 CsA 与 RSA

RSA 是指与同一性伴侣连续发生 2 次或 2 次以上的自然流产。目前已经明确的病因包括: 患者生殖道畸形等解剖因素、内分泌因素、感染性因素、自身抗体因素、染色体因素, 余约 50%左右发病原因不明。不明原因中有相当一部分与母胎免疫耐受机制紊乱有关, 表现为患者外周血 Th1/Th2 细胞因子平衡向 Th1 偏移、CD4⁺CD25⁺T 细胞比例较正常对照组显著降低及 CD28 分子的表达水平显著高于对照组, 且目前对于免疫因素性不孕尚无好的治疗方法, 是困扰妇产科医师的难题^[30]。现有研究显示 CsA 能诱导母胎界面免疫耐受, 改善自然流产小鼠预后并有促绒毛滋养细胞增殖、迁移及侵袭等作用, 故为其在治疗流产相关疾病上奠定了一定的理论基础与实验依据。

目前临床上已有联合 CsA 治疗难治性不明原因复发性流产报道,付锦华等报道筛选入组的 6 例患者中,其中 2 例为早孕 RSA,4 例为孕中期因胎儿生长异常、重度子痫前期致 RSA 患者。有 3 例配合治疗成功至孕足月分娩,仍有 3 例患者未满 37 周即进入产程,母婴均健康。产后 42d 随访,母婴无异常,孕妇情况均恢复妊娠前状态^[31]。

6 CsA 在妊娠期应用的安全性分析

6.1 CsA 血药浓度监测

作为一种亲脂性环状多肽类免疫抑制剂,CsA 治疗窗窄,是须严格控制剂量进行血药浓度监测的药物。由于妊娠期母体生理改变会影响药物的吸收、分布、代谢及排泄,在孕早期因孕吐、胃排空延长及肠蠕动减弱等因素会导致口服药物的吸收延迟并降低血浆药物浓度;在孕晚期由于血容量增加约 40%~45%,增加药物的分布容积,血浆药物浓度会相对下降,这些因素均促使在孕期使用 CsA 时需增加血药浓度监测的频次并根据监测结果进行剂量调整。其次,CsA 主要由肝药酶细胞色素 P450 3A 家族代谢,且该肝药酶亦是其他药物代谢的主要酶,故易发生药物间相互作用,导致 CsA 血药浓度的波动,影响疗效或产生毒性反应,对于有合并用药的患者更需监测血药浓度,实时调整给药剂量^[32]。此外不同厂家生产的口服剂型,药物生物利用度有差异,临床上若需进行产品的调整时,也需血药浓度监测。目前常用血药浓度监测方法有高效液相色谱法、荧光偏振免疫分析法及高效液相色谱-串联质谱法等^[33]。

6.2 CsA 在妊娠期的应用

因脂溶性特性,使 CsA 易透过胎盘屏障,并进入胎儿血液循环,Flechner 等^[34]报道,在羊水中检测到 CsA,但 Sangalli 等^[35]的动物实验未得出相同结论。Lewis 等^[36]及 Venkataramanan 等^[37]发现在孕妇胎盘组织及脐带血中可检测到 CsA。在妊娠安全性分级上,美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)将其归为 C 类,即动物研究显示毒性,人体研究资料不充分,但用药时可能患者的受益大于危险。此外 CsA 亦可分泌至乳汁中,美国儿科学会建议服用母亲禁止母乳喂养^[38]。

目前妊娠期应用 CsA 的文献报道^[32]主要来源于移植术后妊娠妇女及自身免疫性疾病妊娠患者。来自移植术后妊娠妇女的资料显示 CsA 似乎

不是强致畸因子,但可增加早产儿及低出生体重儿的比率,并增加孕妇合并高血压、子痫前期及妊娠期糖尿病的风险。但亦有文献认为一些移植术后患者因病情需要在应用 CsA 同时往往合并应用其他免疫抑制剂、抗高血压药物或抗菌药物等,由于这些合并用药的存在,很难判断这些不良影响到底由何药物引起,亦可能是母体疾病原因或是多因素共同作用的结果^[32]。对于子代的影响,有文献通过随访移植术患者的子代 52 个月,监测这些子代的肾功能、血压及尿蛋白等,结果无明显不良影响^[39];另一项研究随访评估 39 例肾移植后妊娠患者的子代的认知力和行为发育,结果显示孕期服用 CsA 对子代的神经行为发育无负面影响,但仍提议行更长期的随访以便观察一些迟发型的不良反应^[40]。这些成功妊娠的报道为 CsA 用于治疗 RSA 提供了一定的临床基础。

7 结语与展望

现有研究虽为 CsA 治疗 RSA 等妊娠失败患者提供一定的理论及实验基础,但此类疾病毕竟不在 FDA 批准的用药适应症范围内,且该部分用药人群特殊,患者多为计划妊娠或已为妊娠状态,需对患者进行充分的告知包括该治疗为超说明书用药、治疗相关风险即不良反应和可能受益情况等,经过患者的知情同意后方可进行治疗。另外关于其在治疗妊娠失败相关疾患的用法用量、用药时间窗及发挥最好药效学时血药浓度等问题需进行深入的临床试验研究,只有将这些问题研究清楚,使其在老药新用过程中具有合法性,这样才能将其开发为新的保胎药物。

REFERENCES

- [1] MATSUDA S, KOYASU S. Mechanisms of action of cyclosporine [J]. *Immunopharmacology*, 2000, 47(2/3): 119-125.
- [2] WASOWSKA B A, ZHENG X X, STROM T B, et al. Adjunctive rapamycin and CsA treatment inhibits monocyte/macrophage associated cytokines/chemokines in sensitized cardiac graft recipients [J]. *Transplantation*, 2001, 71(8): 1179-1183.
- [3] POGGI A, ZOCCHI M R. Cyclosporin A regulates human NK cell apoptosis induced by soluble HLA-I or by target cells [J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4(8): 532-536.
- [4] KAJIWARA T, TOMITA Y, OKANO S, et al. Effects of cyclosporin A on the activation of natural killer T cells induced by alpha-galactosylceramide [J]. *Transplantation*, 2007, 83(2): 184-192.
- [5] SAUMA D, FIERRO A, MORA J R, et al. Cyclosporine preconditions dendritic cells during differentiation and reduces

- IL-2 and IL-12 production following activation: a potential tolerogenic effect [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(7): 2515-2517.
- [6] RAWAT S, GRAY C, JOHNSON T S, et al. Apoptosis and expression of BCL-2 and BAX in cyclosporine-induced experimental renal fibrosis [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(1): 187-188.
- [7] YAZDANBAKHSH K, CHOI J W, LI Y, et al. Cyclosporin A blocks apoptosis by inhibiting the DNA binding activity of the transcription factor Nur77 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(2): 437-441.
- [8] OKA N, WANG L, MI W, et al. Inhibition of mitochondrial remodeling by cyclosporine A preserves myocardial performance in a neonatal rabbit model of cardioplegic arrest [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(3): 585-593.
- [9] Mbye L H, SINGH I N, SULLIVAN P G, et al. Attenuation of acute mitochondrial dysfunction after traumatic brain injury in mice by NIM811, a non-immunosuppressive cyclosporin A analog [J]. *Exp Neurol*, 2008, 209(1): 243-253.
- [10] ANGELIN A, TIEPOLO T, SABATELLI P, et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of ullrich congenital muscular dystrophy and prospective therapy with cyclosporins [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(3): 991-996.
- [11] HOJO M, MORIMOTO T, MALUCCIO M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism [J]. *Nature*, 1999, 397(6719): 530-534.
- [12] JUNG J Y, JEONG Y J, JEONG T S, et al. Inhibition of apoptotic signals in overgrowth of human gingival fibroblasts by cyclosporin A treatment [J]. *Arch Oral Biol*, 2008, 53(11): 1042-1049.
- [13] 李大金. 母-胎界面免疫耐受微环境的分子信息传导机制[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(7): 3-5.
- [14] RU G Z, HUANG Y H, SUN Y P. Researches in CsA and it's application in obstetrics and reproduction [J]. *J Int Reprod Health Fam Plan(国际生殖健康/计划生育杂志)*, 2011, 30(3): 230-233.
- [15] DU M R, DONG L, ZHOU W H, et al. Cyclosporin a improves pregnancy outcome by promoting functions of trophoblasts and inducing maternal tolerance to the allogeneic fetus in abortion-prone matings in the mouse [J]. *Biol Reprod*, 2007, 76(5): 906-914.
- [16] ZHOU W H, DU M R, DONG L, et al. Cyclosporin A regulates the expression of IL-10 and IFN- γ of human decidual immune cells [J]. *Mod Immunol(现代免疫学)*, 2006, 26(4): 314-317.
- [17] YANG H, QIU L, CHEN G, et al. Proportional change of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in decidua and peripheral blood in unexplained recurrent spontaneous abortion patients [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(3): 656-661.
- [18] JIN L P, ZHOU Y H, WANG M Y, et al. Blockade of CD80 and CD86 at the time of implantation inhibits maternal rejection to the allogeneic fetus in abortion-prone matings [J]. *J Reprod Immunol*, 2005, 65(2): 133-146.
- [19] ZHOU W H, DONG L, Du M R, et al. Cyclosporin A improves murine pregnancy outcome in abortion-prone matings: involvement of CD80/86 and CD28/CTLA-4 [J]. *Reproduction*, 2008, 135(3): 385-395.
- [20] KADYROV M, KINGDOM J C, HUPPERTZ B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194(2): 557-563.
- [21] DU M R, ZHOU W H, PIAO H L, et al. Cyclosporin A promotes crosstalk between human cytotrophoblast and decidual stromal cell through up-regulating CXCL12/CXCR4 interaction [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(7): 1955-1965.
- [22] MENG Y H, SHAO J, LI H, et al. CsA improves the trophoblasts invasiveness through strengthening the cross-talk of trophoblasts and decidual stromal cells mediated by CXCL12 and CD82 in early pregnancy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(4): 299-307.
- [23] DU M R, ZHOU W H, DONG L, et al. Cyclosporin A promotes growth and invasiveness *in vitro* of human first-trimester trophoblast cells via MAPK3/MAPK1-mediated AP1 and Ca²⁺/calcineurin/NFAT signaling pathways [J]. *Biol Reprod*, 2008, 78(6): 1102-1110.
- [24] ZHOU W H, DU M R, DONG L, et al. Cyclosporin A increases expression of matrix metalloproteinase 9 and 2 and invasiveness *in vitro* of the first-trimester human trophoblast cells via the mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(10): 2743-2750.
- [25] ZHAO H B, WANG C, LI R X, et al. E-cadherin, as a negative regulator of invasive behavior of human trophoblast cells, is down-regulated by cyclosporin A via epidermal growth factor/extracellular signal-regulated protein kinase signaling pathway [J]. *Biol Reprod*, 2010, 83(3): 370-376.
- [26] HOU X F, XIE K M, LI M Q, et al. Regulation of cyclosporin A on nm23-H1 expression in human trophoblast [J]. *Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志)*, 2009, 25(3): 493-496.
- [27] DU M R, ZHOU W H, YAN F T, et al. Cyclosporine A induces titin expression via MAPK/ERK signalling and improves proliferative and invasive potential of human trophoblast cells [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(9): 2528-2537.
- [28] HUNG T H, CHEN S F, LIOU J D, et al. Bax, Bak and mitochondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in human placenta [J]. *Placenta*, 2008, 29(7): 565-583.
- [29] LI D J, TANG C L, DU M R. The favorable modulation of cyclosporin A on the biological behaviors of trophoblast cells [J]. *J Int Reprod Health Fam Plan(国际生殖健康/计划生育杂志)*, 2013, 32(6): 438-441.
- [30] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(5): 1103-1111.
- [31] 付锦华, 苏梅. 联合环孢素 A 治疗难治性不明原因复发性流产六例[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(11): 3368-3370.
- [32] PAZIANA K, DEL MONACO M, CARDONICK E, et al. Cyclosporin use during pregnancy [J]. *Drug Saf*, 2013, 36(5): 279-294.
- [33] ARCHER T M, BOOTHE D M, LANGSTON V C, et al. Oral cyclosporine treatment in dogs: a review of the literature [J]. *J Vet Intern Med*, 2014, 28(1): 1-20.
- [34] FLECHNER S M, KATZ A R, ROGERS A J, et al. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy [J]. *Am J Kidney Dis*, 1985, 5(1): 60-63.
- [35] SANGALLI L, BORTOLOTTI A, PASSERINI A, et al. Placental transfer, tissue distribution, and pharmacokinetics of cyclosporine in the pregnant rabbit [J]. *Drug Metab Dispos*, 1990, 18(1): 102-106.
- [36] LEWIS G J, LAMONT C A, LEE H A, et al. Successful pregnancy in a renal transplant recipient taking cyclosporin A [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983, 286(6365): 603.
- [37] VENKATARAMANAN R, KONERU B, WANG C C, et al. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2015 May, Vol.32 No.5

Transplantation, 1988, 46(3): 468-469.
[38] American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk [J]. Pediatrics, 2001, 108(3): 776-789.
[39] AL-KHADER A A, BASRI N, AL-GHAMDI, et al. Pregnancies in renal transplant recipients: with a focus on

babies [J]. Ann Transplant, 2004, 9(3): 65-67.
[40] NULMAN I, SGRO M, BARRERA M, et al. Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant [J]. Paediatr Drugs, 2010, 12(2): 113-122.

收稿日期: 2014-07-21

门诊超说明书用药情况分析及管理对策

王敏华, 王莉(宁波市妇女儿童医院, 浙江 宁波 315000)

摘要: 目的 分析门诊超说明书用药情况, 为规范化管理超说明书用药提供参考, 促进临床合理用药。方法 以药品说明书为依据, 从适应证、适应人群、给药剂量、给药频次、溶媒、给药途径和禁忌证等方面对宁波市妇女儿童医院分院 2014 年 8 月门诊处方的超说明书用药情况进行统计与分析, 并根据临床指南、专家共识、循证医学或文献等以判断其合理性, 提出管理对策。结果 有 1 866 张处方出现超说明书用药, 占总处方的 18.69%。超说明书用药记录共有 3 972 条, 占总用药记录的 15.52%, 其中“未提及儿童用药信息”是最常见的超说明书用药类型, 占 53.00%, 其他依次是给药频次(17.55%)、给药剂量(10.70%)和超年龄用药(9.09%)等。结论 本院超说明书用药基本合理, 但为了保障患者用药安全, 应加强超说明书用药的规范化管理。

关键词: 超说明书用药; 管理对策; 合理用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)05-0634-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.029

Analysis and Management Countermeasures of Off-label Drug Use in Outpatient Prescriptions

WANG Minhua, WANG Li(Ningbo Women & Children's Hospital, Ningbo 315000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate off-label drug use in outpatient, and provide references for the standardization management of off-label drug use to promote rational clinical use of drugs. **METHODS** According to drug instructions, off-label prescriptions collected from the outpatient department of the branch hospital in August 2014 were analyzed statistically in seven aspects such as indications, suitable groups, dosage, frequency, solvent, route of administration and contraindications. The rationality was evaluated according to clinical guidelines, expert consensus, evidence-based medicine or literature. The management countermeasures were proposed. **RESULTS** In this investigation, 1 866 off-label prescriptions were found, accounting for 18.69% of all prescriptions, and there were 3 972 off-label medication records, accounting for 15.52% of the total records. “Not mentioned pediatric drug information” was the commonest type of the off-label drug use, accounting for 53%, followed by frequency(17.55%), dosage(10.70%) and age(9.09%), etc. **CONCLUSION** Off-label drug use is basically reasonable in our hospital. In order to guarantee the safety of patients in medication, the hospital should strengthen the standardized management of off-label drug use.

KEY WORDS: off-label drug use; management countermeasures; rational drug use

药品说明书作为具有法律效力的文书, 是医师开具处方以及药师审核处方的依据, 但医师为了满足临床治疗需要, 常出现超药品说明书用药。1992 年美国医院药师协会明确药品说明书之外用法的含义, 即适应证、给药方法或剂量在 FDA 批准的药品说明书之外的用法^[1]。它的具体含义包括

给药剂量、适应人群、适应证或给药途径等与药品说明书中的用法不同的用法^[2]。但我国目前超说明书用药尚无明确立法和统一管理, 在临床存在一定的安全隐患和法律风险。为了规范本院超说明书用药行为, 本文结合本院分院 2014 年 8 月处方超说明书用药的情况, 探讨相应的管理对策。

作者简介: 王敏华, 女, 副主任药师 Tel: (0574)87651604

E-mail: nacy0924cn@163.com