

药物诱导的风湿病研究进展

李芬*,陈进伟[#](中南大学湘雅二医院风湿免疫科,长沙 410011)

中图分类号 R978.1[†];R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3236-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.23

摘要 目的:提高临床各科医师对于药物诱导风湿病的警惕性。方法:在收集最近10年国外报道的基础上,从临床特征、发生机制和治疗措施三方面总结目前有关药物诱导的风湿病的最新报道和进展。结果:药物诱导的风湿病,多表现为关节病、狼疮、肌病、血管炎、硬皮病和肝炎等,其临床特征多类似于疾病本身,自身免疫失衡参与其中;一旦发生,治疗措施为停药以及必要的糖皮质激素甚至免疫抑制剂的治疗。结论:尽管药物诱导风湿病的机制尚不完全清楚,但只要临床医师对其临床表现有着充分的认识,就能将其风险和危害降到最低。

关键词 药物诱导;风湿病;自身免疫

风湿病,一般是指出现在关节、肌肉、韧带、滑膜、筋膜等周围软组织的病变。由于此类疾病常在天气发生变化时症状加重,加之古代科技不发达,认为是“风”和“湿”的天气现象导致的疾病发作,“风湿”的名字由此而来。现代医学认为,风湿病主要是在某些遗传易感基因的影响下,由外界环境诱发、刺激机体产生自身免疫紊乱所致,因而作为外界因素的药物,自然就成为风湿病的诱因之一^[1]。

1 药物诱导的关节病

常用的抗菌药物中,喹诺酮类药物诱导风湿病的作用是最明显的。由于它可使负重关节的软骨受损,使骨生成受阻,已禁用于18岁以下的青少年患者。也有喹诺酮类药物诱发肌腱末端炎(出现概率为2/10 000)、甚至肌腱断裂,导致“冰冻肩”的报道^[2]。

他莫昔芬,作为选择性雌激素受体调节剂用于乳腺癌的治疗。有研究报道它可导致15%的使用患者出现关节疼痛,5%的患者出现关节炎,其机制与雌激素参与绝经后骨关节炎的发病有关^[3]。

疫苗中,最常见的是乙肝疫苗接种中有1%的患者会出现自限性的关节疼痛,也有持续性关节炎的个案报道,但大规模的回顾性研究并没有发现二者的直接相关^[4]。其次,风疹疫苗导致的关节病,在双盲研究报道中有30%的发生率,尽管同期安慰剂组的报道只有20%,这可能与疫苗注射前,患者体内就有低水平、无法测出的风疹抗体有关^[5]。卡介苗本身就可诱发佐剂性关节炎,在5%和0.8%的患者中出现关节痛和关节炎,其临床表现可以表现为类似多关节受累的风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA),也可以表现为类似下肢关节受累、少关节炎的脊柱关节病,且与人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen, HLA)B27存在着相关性^[6]。

临床上常用的袪利尿药(呋塞米)、噻嗪类利尿药(双氢克尿噻)可减少肾脏对尿酸的排泄,因而它们的使用无疑会增加痛风的发作^[7]。同时,大剂量的阿司匹林、长期使用β受体阻滞药和注射胰岛素,都会对血尿酸的水平有影响。另外,抗结核

药中的乙胺丁醇和吡嗪酰胺也可导致高尿酸血症而诱发痛风的发作。有报道,由于造影剂可影响焦磷酸盐的排泄从而诱发假性痛风的急性发作^[8]。

2 药物诱导的狼疮

普鲁卡因胺1951年被用于治疗心律失常,1962年开始出现药物诱导狼疮的报道,其抗核抗体(Antinuclear antibody, ANA)阳性率的报道高达50%~90%;出现症状的时间从3个月到2年不等,虽然症状较轻,但多在中年男性患者中出现^[9]。而作为降压药物之一的胍苯哒嗪,其诱导的狼疮症状多表现在皮肤和骨骼肌肉系统^[10]。有报道,噻嗪类利尿药可诱发光敏感和皮损以及ANA、抗组蛋白抗体的出现,但抗双链DNA(Double stranded DNA, dsDNA)抗体并不易出现^[11]。

异烟肼早在1952年就作为治疗结核的一线药物,然而在10年后才开始出现药物性狼疮的报道,尽管有可能高达25%的使用者中出现ANA阳性,但仅有少于1%的患者出现狼疮的临床症状,且出现症状的时间从4周到14个月不等^[12]。近来第四代头孢菌素头孢吡肟也有引起药物性狼疮的报道^[13],因而即使是较新型的抗菌药物,也要警惕引起药物狼疮性的可能。

近年来,有关化疗药物诱导狼疮的病例也时有报道。有3例阿霉素和环磷酰胺在治疗乳腺癌的过程中诱导亚急性皮肤红斑狼疮的报道^[14]。随后,有报道氟尿嘧啶、卡培他滨在治疗转移性结直肠癌的病例中也出现类似症状^[15-16]。

同时,尤其要小心抗风湿药物本身所致狼疮样症状的可能。柳氮磺吡啶治疗RA有将近百年的历史,但1945年就有诱发狼疮的报道;其分解产物5-氨基水杨酸在炎症性肠病的应用中,也出现了狼疮的报道,表现为ANA、抗dsDNA抗体阳性,且常出现在具有HLA-DRB1*0301遗传背景的患者中^[17]。

抗肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)阻滞药于1997年全球上市,是目前国内外治疗RA疗效最显著的生物制剂。然而,在1999年的一项24周的观察中,发现有14%的患者出现ANA、抗dsDNA阳性,相比治疗之前的抗体阳性率只有7%^[18]。最近一项法国的调查结果显示,全法国所收集的22例与TNF阻滞药有关的狼疮患者中,有10例患者出现抗dsDNA抗体和皮肤表现,而12例患者达到了美国风湿病学会的狼疮分类标准(其中9例接受英夫利昔治疗,3例接受依那西普治疗);但所有患者中均未出现狼疮性肾炎,并且大多数患者在

* 副主任医师,博士。研究方向:风湿性疾病的发病机制。电话:0731-85295255。E-mail: lifen5295255@sohu.com

[#] 通信作者:主任医师,教授。研究方向:风湿性疾病的多药耐药机制研究。电话:0731-85295776。E-mail: 13974876481@163.com

停药后几周内症状消失(中位时间为8周)。统计分析显示,英夫利昔和依那西普所致的药物性狼疮,其发病率相近,分别为0.19%和0.18%^[19]。究其原因,普遍认为是抗TNF阻滞药影响了体内T辅助细胞之间的平衡,导致狼疮样抗体的出现^[20]。

另外,也有青霉胺治疗RA时诱发狼疮的报道,一般在治疗6个月后出现,多表现为肌病和肾脏受累,因而强调定期尿检的重要性^[21]。

在国外还有中药诱导狼疮的报道^[1],其中包括苜蓿以及出产于南太平洋的卡瓦胡椒的提取物等。

3 药物诱导的肌病

2001年8月,拜耳公司宣布将拜斯亭(西立伐他汀)撤市,起因于药物诱导的肌病。轻者表现为非特异性的肌肉疼痛或关节痛,也有一些患者出现轻至中度的肌酸激酶升高,而出现严重肌炎(以肌肉疼痛、触痛或无力,肌酸激酶水平高于10倍以上为特征)的患者虽然罕见,但出现横纹肌溶解、肌红蛋白尿和急性肾坏死等严重后果的情况,多发生于合并使用多种药物治疗的患者,包括:环孢霉素、贝特类(尤其是吉非贝齐)、维拉帕米、胺碘酮、大环内酯类抗菌药物等。美国霍普金斯医院的最新研究发现,在HLA-DRB1*11:01遗传背景下出现肌病的可能性增加^[22]。

治疗乙肝常用药物拉米夫定、替比夫定^[23],某些治疗风湿病的药物青霉胺、氯喹、秋水仙碱、糖皮质激素,均有诱发肌病的报道^[24]。

4 药物诱导的血管炎

丙基硫氧嘧啶作为治疗甲状腺功能亢进的药物,其诱导的狼疮和血管炎的报道较多。尤其是血管炎,主要表现为皮疹、白细胞破碎性血管炎、不典型肾小球肾炎、抗中性粒细胞胞浆抗体阳性,严重者出现肺出血^[25]。甲硫咪唑也有类似报道。

流感疫苗在1974年后上市后就开始有注射后血管炎的报道。表现为变应性肉芽肿性血管炎(Churg strauss syndrome, CSS)、微血管性血管炎以及过敏性紫癜,患者年龄偏大,一般在注射后9d出现血管炎表现^[26]。

扎鲁司特作为白三烯受体拮抗药,于90年代被批准用于哮喘的治疗,然而在2年后,就出现CSS的表现(肺部浸润、嗜酸性细胞血症、心肌病变);随后同类的孟鲁司特和普鲁司特,也有类似报道^[27]。因此大规模的调查在哮喘患者中广泛开展,结果在排除其他药物的影响下,并没有发现这二者之间的相关性,同时也谨慎排除了与激素减量过程的相关性^[28]。

目前,也要尤为小心化疗药物在此方面的副作用。吉非替尼作为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,在1例非小细胞肺癌的患者中出现了皮肤坏死性血管炎的表现^[29],尽管给予每天20mg的激素治疗,症状仍然不改善,最后在停药17d以后,皮肤改变才逐渐缓解。而治疗RA的Ⅲ期临床试验的同类药物马赛替尼也出现了类似的病例^[30]。5-氟尿嘧啶和亚叶酸在治疗乙状结肠腺癌的患者中也有诱发小血管炎的报道^[31]。治疗多种癌症的核苷类似物吉西他滨,除了有报道诱发中小血管炎外,最新还出现诱发大血管炎的病例报道^[32]。治疗乳腺癌的芳香化酶抑制剂依西美坦有诱发皮肤血管炎的报道^[33]。

5 药物诱导的其他风湿病

诱发硬皮病的药物,早年有报道。5-羟基色氨酸与治疗帕金森病的药物卡比多巴合用时引起类似硬皮病的皮肤改变,现已不主张其与选择性血清素再摄取抑制剂,如百忧解等的

合用。然而报道最多的是化疗药物,如博来霉素已经在动物模型中取得诱发硬皮病的直接证据^[34]。阿霉素和环磷酰胺在治疗乳腺癌的患者中有硬皮病的报道^[35]。近来报道最多的是紫杉醇,它作为有丝分裂抑制剂,常用于治疗乳腺癌、肺癌和卵巢癌,有文献报道其诱导的硬皮病,除表现为弥漫性的皮肤硬化,还常见雷诺综合征,然而血液中的自身抗体有时候并不会出现^[36]。

诱发自身免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis, AIH)最常见的是米诺环素。它曾被推荐用于治疗RA,但是通过长期临床实践后发现,它除了诱导药物性狼疮和血管炎外,还有诱导AIH的报道。患者表现为无症状的转氨酶升高,严重者可出现黄疸,容易与狼疮样肺炎合并,虽然停药后肺炎症状可以快速缓解,但是转氨酶恢复正常往往需要数月。研究显示在遗传背景为HLA-DQB1和/或HLA-DR2或HLA-DR4的患者中易出现^[37]。另外,早年应用较多的甲基多巴和吠喃妥因也容易诱发AIH^[38]。最近土耳其的报道,在奥硝唑所致的128例肝损害中,也有8例患者(均为女性)最后被诊断为AIH^[39]。

同时,我们还要警惕有药物可诱发多种风湿病同时发生。最为突出的是干扰素,它作为治疗丙型肝炎和多发性硬化的药物被广泛应用,但同时其诱发的自身免疫病也常被报道。如干扰素 α 就有诱发狼疮、肌病、RA等的报道,干扰素 β 有诱发狼疮、关节炎的报道,干扰素 γ 在治疗RA的过程中也有出现狼疮的报道,这就导致自身免疫性疾病患者在合并丙型肝炎时需要慎重选药^[40]。

6 发生机制和处理措施

药物诱导的风湿病,主要认为与自身免疫有关,但其具体机制还不是很清楚。有关研究主要集中在以下几方面^[41]:首先,某些HLA表型,如HLA-DR2,HLA-DR4和HLA-DR3,由于遗传易感性的作用,导致症状容易在某些特定人种中发生。其次,某些药物通过抑制凋亡途径而诱发自身免疫。如胍苯哒嗪和普鲁卡因胺可改变核小体的结构,增加核小体的免疫原性,引发自身抗体的产生。奎尼丁和普鲁卡因胺,通过抑制凋亡细胞被巨噬细胞摄取,导致细胞抗原容易被机体捕获,从而增加自身抗体的产生。米诺环素通过抑制细胞色素C的释放,降低调理作用和对细胞碎片的吞噬,从而使核碎片容易被免疫识别,刺激自身抗体的产生。另外,某些药物可能在体内具有半抗原的性质(胍苯哒嗪)或本身就可成为抗原(TNF阻滞药),通过阻断免疫耐受,抑制DNA甲基化,从而诱发自身免疫的发生;还有最新的TNF阻滞药,通过诱导辅助淋巴细胞的漂移(Shift),使体液反应激活,从而导致狼疮的发生。

药物诱导的风湿病,一旦发生,其处理措施首先是停药,同时应给予积极的对症治疗;对于部分严重患者必须及时选用糖皮质激素,甚至免疫抑制剂治疗^[41],以求迅速终止免疫反应的激活和扩大,减少严重后果的发生。

因而,我们有理由认为,只要临床医师对于上述药物诱导的风湿病有着充分的认识,就能将其风险和危害降到最低,更好地达到防病治病的作用^[42]。

参考文献

- [1] Mor A, Pillinger MH, Wortmann RL, et al. Drug-induced arthritic and connective tissue disorders[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 38(3): 249.
- [2] Kim GK. The risk of fluoroquinolone-induced tendinopa-

- thy and tendon rupture: what does the clinician need to know?[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2010, 3(4): 49.
- [3] Lu T, Achari Y, Sciore P, *et al*. Estrogen receptor alpha regulates matrix metalloproteinase-13 promoter activity primarily through the AP-1 transcriptional regulatory site [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1762(8): 719.
- [4] Ray P, Black S, Shinefield H, *et al*. Risk of rheumatoid arthritis following vaccination with tetanus, influenza and hepatitis B vaccines among persons 15-59 years of age[J]. *Vaccine*, 2011, 29 (38): 6 592.
- [5] Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines[J]. *Vaccine*, 2005, 23(30): 3 876.
- [6] Clavel G, Grados F, Lefauveau P, *et al*. Osteoarticular side effects of BCG therapy[J]. *Joint Bone Spine*, 2006, 73(1): 24.
- [7] Spieker LE, Ruschitzka FT, Lüscher TF, *et al*. The management of hyperuricemia and gout in patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4(4): 403.
- [8] Taggash D, Ng CH, Molokwu C, *et al*. Acute pseudogout following contrast angiography[J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25(1): 115.
- [9] Rubin RL, Burlingame RW, Arnott JE, *et al*. IgG but not other classes of anti-(H2A-H2B)-DNA is an early sign of procainamide-induced lupus[J]. *J Immunol*, 1995, 154 (5): 2 483.
- [10] Handler J. Hydralazine-induced lupus erythematosus[J]. *J Clin Hypertens: Greenwich*, 2012, 14(2): 133.
- [11] Brown CW Jr, Deng JS. Thiazide diuretics induce cutaneous lupus-like adverse reaction[J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1995, 33(6): 729.
- [12] Salazar-Páramo M, Rubin RL, García-De La Torre I. Systemic lupus erythematosus induced by isoniazid[J]. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51(9): 1 085.
- [13] Mendese G, Demierre MF. Systemic lupus erythematosus induced by cefepime[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 64 (3): 37.
- [14] Funke AA, Kulp-Shorten CL, Callen JP. Subacute cutaneous lupus erythematosus exacerbated or induced by chemotherapy[J]. *Arch Dermatol*, 2010, 146(10): 1 113.
- [15] Navarro NL, Domínguez EG, Acosta EH, *et al*. Occurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus after treatment with systemic fluorouracil[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 613.
- [16] Ko JH, Hsieh CI, Chou CY, *et al*. Capecitabine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: report of a case with positive rechallenge test[J]. *J Dermatol*, 2013, 40 (11): 939.
- [17] Katsanos KH, Voulgari PV, Tsianos EV. Inflammatory bowel disease and lupus: a systematic review of the literature[J]. *J Crohns Colitis*, 2012, 6(7): 735.
- [18] Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, *et al*. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (4): 253.
- [19] De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, *et al*. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(3): 545.
- [20] Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006, 20(4): 757.
- [21] Ishak R, Abbas O. Penicillamine revisited: historic overview and review of the clinical uses and cutaneous adverse effects[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2013, 14(3): 223.
- [22] Andrew LM, Daniel G, Diane B, *et al*. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-HMG-CoA reductase-associated autoimmune myopathy[J]. *Arthritis Care Res: Hoboken*, 2012, 64(8): 1 233.
- [23] Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleoside analog therapy for hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(4): 787.
- [24] Valiyil R, Christopher-Stine L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12(3): 213.
- [25] Chen M, Gao Y, Guo XH, *et al*. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(8): 476.
- [26] Duggal T, Segal P, Shah M, *et al*. Antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis associated with influenza vaccination[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 38(2): 174.
- [27] Scadding GW, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(4): 370.
- [28] Bibby S, Healy B, Steele R, *et al*. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database[J]. *Thorax*, 2010, 65(2): 132.
- [29] Ko JH, Shih YC, Hui RC, *et al*. Necrotizing vasculitis triggered by gefitinib: an unusual clinical presentation[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 169.
- [30] Granel B, Rossi P, Koepfel MC, *et al*. Churg and Strauss vasculitis in the course of masitinib treatment: a first report[J]. *Allergy*, 2010, 65(8): 1 059.
- [31] Pellegrini F, Astorino S, Castaldi N, *et al*. Small vessel vasculitis related to 5-fluorouracil and folic acid[J]. *Eur J Dermatol*, 2010, 20(6): 862.
- [32] Ramsay LB, Stany MP, Edison JD, *et al*. Gemcitabine-associated large vessel vasculitis presenting as fever of unknown origin[J]. *J Clin Rheumatol*, 2010, 16(4): 181.
- [33] Santoro S, Santini M, Pepe C, *et al*. Aromatase inhibitor-induced skin adverse reactions: exemestane-related cutaneous vasculitis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,

慢性粒细胞白血病临床治疗药物选择

罗咏梅^{1*}, 郑 筠^{2#}(1.四川省建筑医院药剂科, 成都 610050; 2.四川抗菌素工业研究所, 成都 610052)

中图分类号 R978.1¹; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3239-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.24

摘要 目的:为慢性粒细胞白血病患者治疗药物选择提供参考。方法:查阅国内外相关文献,综述分析已上市的临床用于治疗慢性粒细胞白血病的一线药物,包括酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼、博舒替尼、帕纳替尼和非酪氨酸激酶抑制剂高三尖杉酯碱的标准使用剂量、药理学、毒副作用、药物禁忌、药物相互作用。结果:第一代酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼对未使用过其他酪氨酸激酶抑制剂治疗的初始患者有很好的疗效,但患者用药后很容易发生Bcr-Abl基因突变而耐受或者耐药。第二代酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼、尼罗替尼、博舒替尼对大部分Bcr-Abl基因突变有效,对伊马替尼产生耐受或者耐药的患者有较好的治疗效果,但是均对T315I突变无效。第三代酪氨酸激酶抑制剂帕纳替尼对大部分Bcr-Abl基因突变有效,而且是目前唯一对T315I突变有效的已上市激酶抑制剂,但有严重的致血管阻塞、心脏衰竭和肝毒性的风险。另外,非酪氨酸激酶抑制剂高三尖杉酯碱主要用于难治性白血病患者。结论:在临床治疗中,应根据患者病情的发展阶段,用药、耐药情况及药物本身的疗效和毒副作用等综合评估,合理选择药物进行治疗,充分发挥药物疗效和提高药物使用安全性。

关键词 白血病; Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂; 伊马替尼; 达沙替尼; 尼罗替尼; 博舒替尼; 帕纳替尼; 高三尖杉酯碱

慢性粒细胞白血病(CML)是一种克隆性多能造血干细胞增生恶性疾病。CML在国内的发病率为0.36/10 000,多发于中年人,男女比例为1.6:1。其病程一般分为:慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BP)。目前国内外学者认为其主要发病机制为9号染色体长臂(9q34)上的Abl基因与22号染色体长臂(22q11)上的Bcr基因相互异位,形成了短于正常的22号染色体,即t(9; 22)(q34; 11),称为费城染色体(Ph)。该异常染色体上的Bcr-Abl融合基因是致病的分子基础,该基因的编码产物具有较强的酪氨酸激酶活性,使大量底物磷酸化,激活下游信号通路,干扰造血干细胞一系列的细胞增生、凋亡及黏附信号,导致血细胞过度增殖、凋亡受阻及不成熟细胞提前释放至外周血,进而引起CML的发生^[1-4]。

CML患者在给予化疗、干扰素 α 治疗和异基因干细胞移植等传统治疗后大多能够得到缓解,但很少能获得主要分子学缓解(MMR)。2001年首次报道了针对CML分子发病机制的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)——甲磺酸伊马替尼(Imatinib),将CML的治疗带入了分子靶向治疗阶段。目前,治疗

CML的首选药物是酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)。已经上市的治疗CML-CP的一线药物有伊马替尼、达沙替尼(Dasatinib)、尼罗替尼(Nilotinib)、博舒替尼(Bosutinib)和帕纳替尼(Ponatinib),其中伊马替尼及第二代TKIs,主要用于初始阶段患者的治疗。2012年,美国FDA批准了博舒替尼、帕纳替尼及非酪氨酸激酶抑制剂高三尖杉酯碱(Omacetaxine)用于难治性CML患者^[2-6]。本文对目前临床应用治疗CML几种药物的疗效及安全性等进行了综述分析。希望对临床治疗CML的药物选择有一定的参考作用。

1 伊马替尼

伊马替尼是苯胺嘧啶类Bcr-Abl TKI。2001年美国FDA批准伊马替尼用于治疗干扰素 α 治疗失败后处于CP和BP的CML的患者,它是第一个被批准用于治疗CML的TKI。2002年12月伊马替尼被批准作为CML初治患者的一线治疗药物,它能阻断磷酸腺苷(ATP)与Bcr-Abl酪氨酸激酶催化中心位点的结合,竞争性抑制Bcr-Abl自身磷酸化和底物磷酸化,即在信号转导途径的水平上,达到抑制细胞增殖和诱导细胞

- 2011, 25(5):596.
- [34] Yamamoto T. Animal model of systemic sclerosis[J]. *J Dermatol*, 2010, 37(1):26.
- [35] Alexandrescu DT, Bhagwati NS, Wiernik PH. Chemotherapy-induced scleroderma: a pleiomorphic syndrome[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2005, 30(2):141.
- [36] Pedersen JV, Jensen S, Krarup-Hansen A, et al. Scleroderma induced by paclitaxel[J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(6):866.
- [37] Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(4):958.
- [38] Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease[J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(6):481.
- [39] Ersöz G, Vardar R, Akarca US, et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2011, 22(5):494.
- [40] Borg FA, Isenberg DA. Syndromes and complications of interferon therapy[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(1):61.
- [41] Dedeoglu F. Drug-induced autoimmunity[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(5):547.
- [42] Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention[J]. *Drug Saf*, 2011, 34(5):357.

(收稿日期:2013-11-14 修回日期:2014-01-13)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:028-83385891。E-mail:375641329@qq.com

通信作者:中级工程师。研究方向:抗肿瘤药物的合成与工艺。E-mail:dengqs73@163.com