

临床药师对1例布鲁氏菌病合并肝功能异常患者的用药分析^Δ

尹雪妍^{1*},李静²,张永军^{3#}(1.石河子大学药学院,新疆石河子 832000;2.石河子大学医学院第一附属医院药剂科,新疆石河子 832000;3.石河子大学医学院第一附属医院临床教育科,新疆石河子 832000)

中图分类号 R969.3;R633 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)05-0632-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.05.25

摘要 目的:为布鲁氏菌病合并肝功能异常患者药物治疗方案的选择提供参考。方法:临床药师对石河子大学医学院第一附属医院收治的1例男性布鲁氏菌病合并肝功能异常患者的药物治疗方案进行分析,参考布鲁氏菌治疗指南及国内外临床资料,结合该患者肝功能异常变化提出用药建议。结果:该患者为慢性期感染,中度肝损伤,其肝功能异常为布鲁氏菌病常见的并发症。医师与药师会诊后,考虑到患者肝功能异常,首先静脉滴注左氧氟沙星(0.5 g,qd)进行抗感染治疗;待肝功能好转后,停用左氧氟沙星,改为静脉滴注利福平(0.6 g,qd)和口服多西环素(100 mg,bid)进行抗感染治疗。同时,静脉滴注还原型谷胱甘肽(1.8 g,qd)和甘草酸二铵(150 mg,qd)进行抗炎保肝治疗。治疗期间临床药师密切监测患者的不良反应,并对患者进行相关治疗的用药教育,以提高患者的依从性。用药10 d后,患者虽有部分肝功能指标没有恢复正常,但布鲁氏菌感染及肝功能异常症状好转,出院继续口服相同剂量的利福平和多西环素进行院外治疗。结论:布鲁氏菌病患者出现肝功能异常时,抗感染治疗应作为主要的治疗目标。临床药师应通过参考相关指南并结合临床实际,协助医师调整治疗方案,保证患者用药的安全性与有效性。

关键词 布鲁氏菌病;肝功能异常;临床药师;合理用药

Analysis of Drug Use in a Patient with Brucellosis Combined with Liver Dysfunction by Clinical Pharmacists

YIN Xueyan¹, LI Jing², ZHANG Yongjun³(1.College of Pharmacy, Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832000, China; 2.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832000, China; 3.Dept. of Clinical Education, the First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the selection of drug treatment plan in patients with Brucellosis combined with liver dysfunction. METHODS: Clinical pharmacists analyzed drug treatment plan in a patient with Brucellosis combined with liver dysfunction in the First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University. Referring to *Brucella* treatment guideline

- [12] GARBER AJ, ABRAHAMSON MJ, BARZILAY JI, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2018 executive summary[J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(1):91-120.
- [13] 李春霖, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识: 2018年版[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(3):161-173.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南: 2015年版[J]. *糖尿病天地(临床)*, 2016, 10(5):205-218.
- [15] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(3):189-195.
- [16] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病HbA_{1c}控制目标的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(5):371-374.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国持续葡萄糖监测临床应用指南: 2017年版[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(11):667-675.
- [18] 崔彤彤, 王霞, 张瑶, 等. 基于层次分析法的医院青年人才岗前培训评价体系研究初探[J]. *中华医学科研管理杂志*, 2018, 31(3):215-218.
- [19] 范文病, 邹剑. 基于加权TOPSIS法的盐酸莫西沙星注射液药物利用评价标准的建立与应用[J]. *中国药业*, 2018, 27(11):84-87.
- [20] 吴柳婷, 白敦耀, 黄艳芳, 等. 应用属性层次分析法加权TOPSIS法评价我院头孢西丁用药合理性[J]. *中国药房*, 2017, 28(20):2759-2763.

Δ 基金项目:2018年兵团科技攻关项目(No.2018AB017)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 605930430@qq.com

通信作者:主任药师,副教授,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: 1972942101@qq.com

(收稿日期:2019-08-28 修回日期:2019-10-30)

(编辑:刘萍)

and domestic and foreign clinical information, the suggestions were put forward according to the change of liver dysfunction. RESULTS: The patient had chronic infection and moderate liver injury. The liver dysfunction in this patient was a common complication of Brucellosis. After consultation of doctors and pharmacists, in consideration of the abnormal liver function, intravenous drip of levofloxacin (0.5 g, qd) was given in the patient for anti-infection treatment. After the liver function was improved, levofloxacin was stopped, and intravenous drip of rifampin (0.6 g, qd) and oral administration of doxycycline (100 mg, bid) were given for anti-infection treatment instead; during the treatment period, intravenous drip of reduced glutathione (1.8 g, qd) and diammonium glycyrrhizinate (150 mg, qd) were given for anti-inflammatory and liver protecting treatment. During the treatment, the clinical pharmacists closely monitored ADR of patients, and carried out medication education for patients to improve the compliance. 10 d after medication, although some of the liver function indexes of the patient did not return to normal, but Brucellosis and liver dysfunction symptoms were improved. The patient could continue to take the same dose of rifampin and doxycycline after discharge. CONCLUSIONS: When the patients with Brucellosis have abnormal liver function, anti-infection treatment should be the main treatment target. The clinical pharmacists should refer to the relevant guidelines and combine with the clinical practice to help doctors adjust the treatment plan, so as to ensure the safety and effectiveness of the patients' medication.

KEYWORDS Brucellosis; Liver dysfunction; Clinical pharmacist; Rational drug use

布鲁氏菌病(Brucellosis)是由布鲁氏菌引起的人畜共患性全身传染病,也是世界上最常见的人畜共患性传染病,具有一定的职业性和地方性,年均发病率约为24.02/10万^[1-2]。人类所患的布鲁氏菌病被认为是一种发热性疾病,可以在出现严重并发症的情况下发展为持续性疾病^[3]。一项中国的流行病学调查显示,国内布鲁氏菌病患者的主要临床表现为发热、疲劳、关节痛和肌肉疼痛等^[4]。肝功能异常属于布鲁氏菌病常见的并发症之一,发生率在2%~3%之间,更有甚者可能出现肝衰竭^[1]。目前,国内外指南^[3,5]关于布鲁氏菌病的治疗目标主要是控制疾病及防止复发,但并无针对此类疾病的药物治疗方案。本文通过临床药师参与1例布鲁氏菌病合并肝功能异常患者的药学会诊,探讨此类疾病的药物治疗方案,以期对布鲁氏菌病合并肝功能异常患者药物治疗方案的选择提供参考。

1 病例资料

患者男性,45岁,于2018年5月27日无明显诱因出现头痛、发热、恶心、呕吐、腹泻、全身乏力症状,其中发热无明显规律,自行服用头孢菌素类药物(具体药物不详)进行治疗,效果欠佳。6月13日患者以“头痛15 d,发热10 d”为主诉入住石河子大学医学院第一附属医院,患者入院体检:体温37.1℃,心率80次/min,呼吸17次/min,血压134/93 mmHg(↑表示高出正常范围,1 mmHg=0.133 kPa);既往体健,无肝基础性疾病;有牛羊接触史;辅助检查:布鲁氏菌病抗体滴度阳性1:400;肝肾功能检查:丙氨酸转氨酶154 U/L↑,天冬氨酸转氨酶59 U/L↑,谷氨酰转肽酶168 U/L↑,总胆红素11.5 μmol/L↑;白细胞计数、淋巴细胞计数、降钙素原均正常。入院诊断:布鲁氏菌病、肝功能异常。

2 治疗过程

患者入院后,医师考虑到患者肝功能异常,故针对患者症状及检查结果首先静脉滴注左氧氟沙星氯化钠

注射液[第一三共制药(北京)有限公司,批准文号:国药准字H20020636,规格:100 mL:左氧氟沙星0.5 g、氯化钠0.9 g]0.5 g, qd,进行抗感染治疗,给予注射用还原型谷胱甘肽(上海复旦复华药业有限公司,批准文号:国药准字H20031265,规格:0.6 g)1.8 g, qd+甘草酸二铵注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H10940190,规格:10 mL:50 mg)150 mg, qd,进行保肝治疗。入院第2天,患者体温恢复正常,但仍感头痛及间断感下肢关节疼痛;肝功能检查:丙氨酸转氨酶163 U/L↑,天冬氨酸转氨酶68 U/L↑,谷氨酰转肽酶141 U/L↑;超声显示:肝内外胆管未见扩张,脾厚约4.9 cm,长径约13.6 cm,包膜光滑,完整,内未见明显异常回声;甲、乙、丙肝等相关指标检查均无异常。入院第6天,患者复查肝功能:丙氨酸转氨酶93 U/L↑,天冬氨酸转氨酶27 U/L,谷氨酰转肽酶122 U/L↑。患者肝功能已有明显好转,但头痛症状并无改善,临床药师考虑到患者头痛症状未得到控制可能是由于抗感染强度不够,建议医师根据《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》(2012版)^[6]停用左氧氟沙星,改用利福平(沈阳双鼎制药有限公司,批准文号:国药准字H20050725,规格:5 mL:0.3 g)0.6 g, qd+多西环素(江苏联环药业股份有限公司,批准文号:国药准字H32021266,规格:50 mg)100 mg, bid,进行抗感染治疗。入院第10天,患者头痛症状较前明显减轻,无发热,间断感下肢关节疼痛;复查肝功能:丙氨酸转氨酶137 U/L↑,天冬氨酸转氨酶61 U/L↑,谷氨酰转肽酶117 U/L↑。入院第14天,患者复查肝功能:丙氨酸转氨酶39 U/L↑,天冬氨酸转氨酶14 U/L,谷氨酰转肽酶93 U/L,其余指标无异常。虽然尚有部分指标没有恢复正常,但患者布鲁氏菌感染及肝功能异常症状好转,故出院继续口服多西环素片和利福平胶囊院外治疗,疗程6周。患者住院期间肝功能指标变化情况见表1,主要药物使用情况见表2。

表1 患者住院期间肝功能指标变化情况

Tab 1 Changes of liver function indicators of patient during hospitalization

肝功能指标	入院第1天	入院第2天	入院第6天	入院第10天	入院第14天	正常范围
丙氨酸转氨酶, U/L	154↑	163↑	93↑	137↑	39	9~50
天冬氨酸转氨酶, U/L	59↑	68↑	27	61↑	14	13~40
谷氨酰转氨酶, U/L	168↑	141↑	122↑	117↑	93↑	10~60
总胆红素, $\mu\text{mol/L}$	11.5	11.5	10.8	14.7	12.2	3.4~17.1

表2 患者住院期间主要药物使用情况

Tab 2 Main drug use of patient during hospitalization

药品名称	生产企业	批准文号	规格	用法用量	用药开始时间	停止用药时间
左氧氟沙星氯化钠注射液	第一三共制药(北京)有限公司	国药准字H20020636	100 mL:左氧氟沙星0.5 g,氯化钠0.9 g	ivgtt, 0.5 g, qd	6月13日	6月18日
注射用还原型谷胱甘肽	上海复旦复华药业有限公司	国药准字H20031265	0.6 g	ivgtt, 1.8 g, qd	6月13日	6月27日
甘草酸二铵注射液	正大天晴药业集团股份有限公司	国药准字H10940190	10 mL:50 mg	ivgtt, 150 mg, qd	6月13日	6月27日
利福平注射液	沈阳双鼎制药有限公司	国药准字H20050725	5 mL:0.3 g	ivgtt, 0.6 g, qd	6月18日	6月27日
盐酸多西环素片	江苏联环药业股份有限公司	国药准字H32021266	50 mg	po, 100 mg, bid	6月18日	6月27日

复制,来自裂解细胞的细菌可以感染其他细胞或全身传播^[6-7]。感染分为3个步骤:第1步病原体在感染后2 d内侵入宿主;第2步病原体在网状内皮和生殖系统的不同器官内复制2 d至3周,此时被称为急性期感染;第3步病原体引起各种组织的病理学改变,持续长达6个月至1年或更长,称为慢性期^[8]。在慢性期,细菌数量在脾和肝中达到最大水平(7~12周时),之后细菌数量减少,从脾和肝中消除^[9]。而该患者的肝功能异常,怀疑是由于大量的布鲁氏菌在血液系统内繁殖,细菌、内毒素、变态反应及脾肝功能亢进引起的。肝作为网状内皮系统的最大器官,几乎所有布鲁氏菌病患者的肝都会受到影响,临床表现为肝酶的轻度至中度升高^[1]。根据该患者丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶值均小于300 U/L,天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶比值 <0.6 ,依据文献标准^[10-11]评估该患者肝功能异常属于中度肝细胞受损。

3.2 合理的药物选择

3.2.1 抗感染药物的选择 根据《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》(2012版)^[5],该患者的感染指征明显,由于病原体布鲁氏菌为胞内寄生菌,不易被机体免疫系统完全清除,而是转为慢性期感染,因此临床药师可参考的药物治疗方案有以下2种:第1种,多西环素(po, 100 mg, bid)+利福平(ivgtt, 0.6~0.9 g, qd)/链霉素(im, 15 mg/kg, qd)。第2种,多西环素(po, 0.1 g, bid)+复方磺胺甲噁唑片(po, 甲氧苄啶160 mg/磺胺甲噁唑80 mg, bid)/妥布霉素(im, 1~1.5 mg/kg, q8 h);利福平(ivgtt, 0.6~0.9 g, qd)+氟喹诺酮类药物(左氧氟沙星, ivgtt, 0.2 g, bid)。患者合并中度肝功能损伤,而布鲁氏菌病一线治疗药物多西环素和利福平均有肝毒性,其中多西环素可引起急性肝细胞损伤^[12],利福平则会干扰胆红素和胆酸的清除与分泌^[13-14]。初始治疗时医师考虑患者情况并没有优先选择第1种方案,在不加重患者肝功能异常程度的情况下控制病情而先给予患者左氧氟沙星治疗。患者用药治

3 用药分析

3.1 病因及病情程度判断

本例患者从事养殖业,属于布鲁氏菌病高风险感染人群,且起病于6月,属于布鲁氏菌病高发期。根据患者病史、症状和临床表现均提示患者处于急性布鲁氏菌病期。布鲁氏菌感染的发病机制表明,其病原菌由多核细胞和巨噬细胞摄取,然后移动到局部淋巴结后在细胞内

疗4 d后已无发热症状,但仍有头痛及间断关节疼痛。鉴于患者肝功能已有好转,且考虑喹诺酮类药物在pH大于7.0的血清中具有很高的活性,而细胞内酸性pH使左氧氟沙星对慢性期的布鲁氏菌病容易产生耐药而导致治疗失败^[15],因此临床药师建议改用第1种方案,即给予患者每日0.6 g利福平和200 mg多西环素抗感染治疗。

3.2.2 保肝药的选择 针对该患者肝功能异常特点并结合《肝脏炎症及其防治专家共识》,建议医师联合使用2种保肝药^[16],入院后给予患者还原型谷胱甘肽和甘草酸二铵抗炎保肝治疗。因甘草酸类制剂和抗氧化剂分别作用于炎症因子产生的前、后阶段,甘草酸可降低通过调节核转录因子 κB (NF- κB)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,抑制活性氧(ROS)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和促炎性白细胞介素(IL)(如IL-6和IL-1 β)的炎症响应,其可以通过促进血红素加氧酶1和下调促炎介质来改善四氯化碳诱导的肝损伤^[17]。有临床报道显示,甘草酸二铵对各类肝炎症均有改善作用,对肝细胞损害有良好的修复作用且不良反应少见^[18]。欧洲一项双盲随机临床试验也证明,甘草酸制剂对肝炎患者的丙氨酸转氨酶值正常化有显著作用,长期服用可能会延缓肝病进展^[19]。还原型谷胱甘肽在转化酶-硫-谷胱甘肽的作用机制下,有助于肝解毒^[20]。细胞 γ -谷氨酰转移酶的主要作用是代谢细胞外还原型谷胱甘肽,使前体氨基酸被同化并重新用于细胞内还原型谷胱甘肽合成^[21]。有研究表明,血清 γ -谷氨酰转移酶可作为氧化应激相关标志物^[22]。在本病例中,患者谷氨酰转氨酶持续下降则提示保肝药使用有效。

3.2.3 用药教育 考虑患者所用抗感染药物均有一定肝毒性,因此患者住院期间每4 d复查1次肝功能指标。用药期间临床药师提醒患者避免在阳光下暴晒,多喝水,尿液呈红色属于使用利福平正常反应,并且使用该

药后不应立即卧床。因布鲁氏菌病患者存在复发风险,所以临床药师需明确提醒患者至少坚持用药6周,并减少与牛、羊的接触。

3.3 药师体会

从本病例得到的启发,笔者在查阅文献中发现,对于治疗布鲁氏菌病合并肝功能异常类似病例的患者,国内外的药物治疗方案有些差异。参考国外1项病例报告中患者因接触牛、羊发病,出现关节肿痛15 d,疲劳,有黏膜皮肤黄疸,腹部有触痛,脾肿大,肝转氨酶轻度升高时的药物治疗方案为:多西环素(200 mg, qd)合用甲氧苄啶/磺胺甲噁唑(80 mg/400 mg, q6 h)^[23]。意大利的1项病例报告中指出,布鲁氏菌引起肝脓肿的患者使用利福平(900 mg, qd)合用多西环素(200 mg, qd)的组合是对抗肝中布鲁氏菌感染的有效方案^[24]。近年来,除双重疗法(多西环素-利福平)外,学者们还发现在急性/亚急性布鲁氏菌病治疗中添加左氧氟沙星可能会降低疾病的复发率^[25-26]。综上考虑本文病例的肝功能异常属于布鲁氏菌引起的继发性损伤,可以不将其作为主要治疗目标,而直接联合使用利福平和多西环素抗感染亦可改善肝功能异常。

4 结语

布鲁氏菌感染是感染科临床常见的疾病,人类布鲁氏菌病的特征是发烧,伴有其他非特异性体征和症状,如肝功能异常、虚弱、盗汗、厌食、关节痛等。布鲁氏菌可通过吸入、食入、对动物的宰杀过程中遭受咬伤等身体伤害或通过非紧密的身体接触(如食用未经高温消毒的牛奶或乳制品)进入人体。兽医、农民、市场宰杀人员、屠宰场工人等均是感染布鲁氏菌的高风险职业人群。为防止屠宰场工人面临危险接触,须对人畜共患疾病传播风险进行教育,并通过穿戴防护服和良好的卫生习惯来控制屠宰过程中的危险接触^[27-28]。对于本例布鲁氏菌感染合并肝功能异常患者,临床药师在参与临床会诊过程中,积极协助医师查找和判断患者的病因病情,共同调整和制订治疗方案,综合考虑患者病情,提出药物治疗建议,有效保证了患者用药安全、有效。

参考文献

[1] BUZGAN T, KARAHOCAGIL MK, IRMAK H, et al. Clinical manifestations and complications in 1 028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 14(6): 469-478.

[2] 胡涛, 韩菲, 赵永年, 等. 2013-2017年新疆生产建设兵团布鲁菌病流行特征及高危职业人群血清学分析[J]. *中华地方病学杂志*, 2019, 38(3): 231-234.

[3] WHO. *Joint FAO/WHO expert committee on brucellosis* [R]. 1986-01-01.

[4] ZHENG R, XIE S, LU X, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China[J]. *Biomed Res Int*, 2018.

DOI: 10.1155 / 2018/5712920.

[5] 卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南: 试行[J]. *传染病信息*, 2012, 25(6): 323-324, 359.

[6] AHMED W, ZHENG K, LIU ZF. Establishment of chronic infection: Brucella's stealth strategy[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00030.

[7] DE FIGUEIREDO P, FICHT TA, RICE-FICHT A, et al. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(6): 1505-1517.

[8] MARTIROSYAN A, MORENO E, GORVEL JP, et al. An evolutionary strategy for a stealthy intracellular Brucella pathogen[J]. *Immunol Rev*, 2011, 240(1): 211-234.

[9] MARTIROSYAN A, GORVEL JP. Brucella evasion of adaptive immunity[J]. *Future Microbiol*, 2013, 8(2): 147-154.

[10] 李飞, 陆伦根. 肝功能异常的评估及临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(9): 1543-1546.

[11] 李飞, 陆伦根. 肝功能异常的评估以及相关肝病的诊断思路[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(5): 305-308.

[12] 陈滌秋. 多西环素片致急性肝损伤患者1例[J]. *抗感染药学*, 2015, 12(2): 250-251.

[13] JEONG I, PAEK JS, CHO YJ, et al. Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(2): 167-172.

[14] 陈成伟. 药物性肝损伤的发病机制及其处理[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(10): 726-728.

[15] PAPPAS G, CHRISTOU L, AKRITIDIS N, et al. Quinolones for brucellosis: treating old diseases with new drugs [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01442.x.

[16] 王宇明, 于乐成. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(2): 152-162.

[17] LAM P, CHEUNG F, TAN HY, et al. Hepatoprotective effects of Chinese medicinal herbs: a focus on anti-inflammatory and anti-oxidative activities[J]. *Int J Mol Sci*, 2016. DOI: 10.3390/ijms17040465.

[18] 王慧芬, 苏海滨, 刘鸿凌, 等. 甘草酸二铵治疗各类肝病629例临床观察[J]. *中华传染病杂志*, 2004. DOI: 10.3760/j.issn: 1000-6680.2004.02.011.

[19] VAN ROSSUM TG, VULTO AG, HOP WC, et al. Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(8): 2432-2437.

[20] 朱晓红. 还原型谷胱甘肽辅助复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎患者的临床疗效及其对肝功能改善的影响[J]. *抗感染药学*, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7.

[21] HANIGAN MH. Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistance[J]. *Adv Cancer Res*, 2014. DOI: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7.

[22] KOENIG G, SENEFF S. Gamma-glutamyltransferase: a

生物膜纳米载药系统在肿瘤免疫治疗中的应用进展^Δ

田野*,张阳,王晓勇,刘刚*(厦门大学公共卫生学院分子影像暨转化医学研究中心,福建厦门 361102)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)05-0636-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.05.26

摘要 目的:综述生物膜纳米载药系统在肿瘤免疫治疗中的应用,为肿瘤免疫治疗的纳米药物设计及临床转化提供思路。方法:以“肿瘤免疫治疗”“生物膜纳米系统”“药物靶向递送”“抗原递呈”“纳米载体”“肿瘤疫苗”“Tumor immunotherapy”“Bionic membrane nanosystems”“Drug targeted delivery”“Antigen presentation”“Nano carrier”“Tumor vaccine”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、PubMed、Elsevier、SpringerLink 等数据库中组合查询2000年1月—2019年10月发表的相关文献,总结生物膜纳米载药系统在肿瘤免疫治疗中的应用。结果与结论:共检索到相关文献379篇,其中有效文献52篇。生物膜纳米系统在免疫刺激性细胞因子(利用细胞膜磷脂双分子层内疏水外亲水的特性,形成天然的载药空腔负载化疗药,同时利用细胞膜表面的功能性蛋白对免疫刺激因子的吸附作用,以达到化疗和免疫治疗的协同作用)、单克隆抗体[如用红细胞膜包被抗人端粒酶逆转录酶(hTERT)的单克隆抗体(mAb),以增加抗体类生物药物在体内的长效循环和细胞摄取]、免疫检查点抑制剂(将PD-L1表达在293T细胞膜上,有助于打破树突状细胞的免疫沉默)、肿瘤疫苗(利用肿瘤细胞自身细胞膜包裹免疫佐剂,获得伪装后的仿生纳米疫苗,以刺激T细胞的增殖和免疫应答)等肿瘤免疫治疗策略方面均具有重要的应用。生物膜纳米载体能够有效保护免疫相关细胞因子、单克隆抗体和免疫检查点抑制剂的生物活性,并通过肿瘤细胞细胞膜和免疫细胞细胞膜等生物膜表面特殊的理化性质实现药物的靶向递送和肿瘤微环境的刺激,提高肿瘤免疫治疗效果。

关键词 肿瘤免疫治疗;生物膜纳米系统;药物靶向递送;抗原递呈

肿瘤免疫疗法通过激活机体自身免疫系统,利用抗肿瘤免疫应答来有效抑制肿瘤生长、转移,为人类战胜肿瘤带来了希望,《自然》(*Science*)杂志在2013年将之评为年度十大科技突破之首^[1]。随着科技的进步,纳米载药系统迅速发展,并在肿瘤免疫疗法应用方面展开大量探索研究^[2]。近年来,因生物膜纳米系统良好的生物相容性、可修饰性以及低免疫原性等特点,极大推动了肿

瘤免疫疗法的发展^[3-6]。本文将围绕生物膜纳米系统在肿瘤免疫疗法中的应用进展进行综述,以期对纳米药物设计及临床转化提供思路。以“肿瘤免疫治疗”“生物膜纳米系统”“药物靶向递送”“抗原递呈”“纳米载体”“肿瘤疫苗”“Tumor immunotherapy”“Bionic membrane nanosystems”“Drug targeted delivery”“Antigen presentation”“Nano carrier”“Tumor vaccine”等为中英文关键词,

predictive biomarker of cellular antioxidant inadequacy and disease risk[J]. *Dis Markers*, 2015.DOI: 10.1155/2015/818570.

[23] GARCÍA CASALLAS JC, VILLALOBOS MONSALVE W, ARIAS VILLATE SC, et al. Acute liver failure complication of brucellosis infection: a case report and review of the literature[J]. *Biomed Res Int*, 2018.DOI: 10.1186/s13256-018-1576-4.

[24] LETIZIA B, DOMENICO F, REMO M, et al. Hepatic brucellosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(11): 987-993.

[25] HASANAIN A, MAHDY R, MOHAMED A, et al. A ran-

domized, comparative study of dual therapy (doxycycline-rifampin) versus triple therapy (doxycycline-rifampin-levofloxacin) for treating acute/subacute brucellosis[J]. *Braz J Infect Dis*, 2016, 20(3): 250-254.

[26] JIA B, ZHANG F, LU Y, et al. The clinical features of 590 patients with brucellosis in Xinjiang, China with the emphasis on the treatment of complications[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017.DOI: 10.1371/journal.pntd.0005577.

[27] TUON F, CERCHIARI N, CEQUINEL JC, et al. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Parana, Brazil[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2017, 50(4): 458-464.

[28] ALMASRI M, AHMED QA, TURKESTANI A, et al. Hajj abattoirs in Makkah: risk of zoonotic infections among occupational workers[J]. *Vet Med Sci*, 2019, 5(3): 428-434.

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.U1705281, No.81603015, No.51273165, No.81422023); 国家重点研发计划课题(No.2017YFA0205201)

* 硕士研究生。研究方向: 转化医学。E-mail: Study_tian@163.com

通信作者: 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 纳米医学。E-mail: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

(收稿日期: 2019-09-26 修回日期: 2020-01-15)

(编辑: 邹丽娟)