

钙调磷酸酶抑制剂致疼痛综合征的研究进展

魏晓晨¹, 杨湘君², 赵振营³

1. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300192

2. 天津市中医药研究院附属医院 药学部, 天津 300120

3. 天津市人民医院 药学部, 天津 300121

摘要: 钙调磷酸酶抑制剂(CNI)是实体器官移植和造血干细胞移植术后的主要免疫抑制药物。尽管CNI极大的改善了移植患者预后,但该类药物引起的不良反应也经常发生。CNI所致的疼痛综合征(CIPS)是一种罕见的、严重的不良反应,其发生与钙调磷酸酶生理功能的中断有关。患者常表现为双下肢疼痛,严重影响患者运动能力和生活质量,因此,主要对CIPS的流行病学、临床表现、实验室检查、影像学表现、诊断、发病机制及治疗选择进行综述,以期临床提供参考。

关键词: 钙调磷酸酶抑制剂; 钙调磷酸酶抑制剂致疼痛综合征; 不良反应

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)08-1729-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.049

Research progress on calcineurin inhibitor-induced pain syndrome

WEI Xiao-chen¹, YANG Xiang-jun², ZHAO Zhen-ying³

1. Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

2. Department of Pharmacy, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

3. Department of Pharmacy, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

Abstract: Calcineurin inhibitors (CNI) are the mainstay immunosuppressive drugs for solid organ transplantation and hematopoietic stem cell transplantation. Although CNI excellently improve patient outcomes, adverse effects are frequently encountered. Calcineurin inhibitor-induced pain syndrome (CIPS) is a rare and severe adverse effect of CNI, which appears to be due to the interruption of the physiologic function of calcineurin. Patients with CIPS diagnosis involve pain in the lower extremities. CIPS seriously affects the activities of daily living and life quality of the patients. Therefore, the epidemiology, clinical manifestation, laboratory examination, imaging manifestations, diagnosis, pathogenesis, and treatment choices are reviewed in this paper, in order to provide references for clinical practice.

Key words: calcineurin inhibitors; calcineurin inhibitor-induced pain syndrome; adverse events

钙调磷酸酶抑制剂(CNI)是目前广泛用于预防移植术后移植器官和组织排异的免疫抑制剂。然而,在使用CNI时出现的不良反应仍然是困扰临床的重要问题^[1]。CNI包括他克莫司(FK506)和环孢素A(CsA),这些药物的常见不良反应包括震颤^[2]、高血压^[3]、移植后血糖^[4]和血脂异常^[5]。钙调磷酸酶抑制剂引起的疼痛综合征(CIPS)是临床上较为少见的不良反应,但却能严重损害患者的运动功能和生活质量^[6]。目前CIPS成为一种越来越被临床认知的CNI严重并发症,且在实体器官移植和造血干细

胞移植的成人及儿童患者中均可发生^[7-10]。因此,本文对CIPS的流行病学、临床表现、实验室检查、影像学表现、诊断、发病机制及治疗选择进行综述,以期临床提供参考。

1 CIPS的流行病学

CIPS在移植患者中的发生率为1%~17%。在造血移植患者中,CIPS在干细胞移植和脐血移植中均可发生^[11-12]。此外,炎症性疾病患者使用CNI抑制免疫的过程中同样可发生CIPS,因此其发生的共同点是CNI的使用,而不是临床背景^[13]。使用环孢

收稿日期: 2020-07-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503127)

作者简介: 魏晓晨,男,硕士,副主任药师,从事临床药学工作。E-mail: onlyxiao23@163.com

素A的移植患者出现CIPS的发生率为1.5%~14%，他克莫司为2.2%，而在使用其他免疫抑制剂如激素或吗替麦考酚酯中未观察到CIPS的发生。通常CIPS的发病与CNI的使用存在一定的时间关系。CIPS一般发生在患者有较高的环孢素A或他克莫司谷浓度时，在调整剂量以降低这些药物谷浓度后，患者的临床症状随之得到改善。CIPS也可在CNI的输注过程中发生。CIPS通常发生在免疫抑制开始后的1~3个月，转归可能需要3~18个月，但也有CIPS无法得到缓解的病例报道^[14-15]。

2 CIPS的临床表现、实验室检查和影像学表现

CIPS的临床表现为患者双下肢严重疼痛，通常累及足部、膝关节及踝关节。患者在夜间或行走及站立时疼痛加重，休息和抬高双腿后疼痛减轻^[7]。神经病理性症状如触觉异常性疼痛和电击样疼痛亦有报道^[10, 16]。CIPS不累及髋部和脊柱。对患肢的体格检查通常正常，无感觉缺陷、肌无力、营养性皮肤改变或血管舒缩不稳定^[14]。实验室检查常见碱性磷酸酶异常升高，而炎症指标基本正常^[6-7, 10]。Grotz等^[17]总结了疼痛受累区的3个典型影像学表现：(1)初始X线平片正常；(2)骨扫描显示骨显像剂摄取增加；(3)磁共振成像(MRI)显示骨髓水肿和关节周围软组织肿胀。这与最近Chadha等^[18]报道的2例CIPS患者的影像学表现基本一致。

3 CIPS的诊断

目前，CIPS的诊断主要采用排除法，因此在确诊CIPS之前，应充分考虑其他导致双侧肢体疼痛的原因，包括多发性神经病变、外周血管疾病、股骨头坏死、骨折、炎症性关节炎及肌炎（一般出现在自身免疫性疾病导致终末期肾病的患者中）、感染性关节炎、骨髓炎和侵袭性疾病（肿瘤和透析相关淀粉样变性）^[6]。另一种不常见的下肢疼痛原因是反射性交感神经营养不良综合征(RSDS)，它也与CNI的使用有关。RSDS和CIPS均表现为下肢疼痛以及在MRI上显示骨髓水肿^[19]。然而，RSDS与CIPS临床表现的区别在于：疼痛通常是不对称性的、出现血管舒缩不稳定和营养不良性皮肤改变。因此，这两种综合征是不同的疾病，还是病因相同但临床表现不同的单一疾病，尚需进一步的研究^[6]。CIPS患者的实验室检查和影像学表现并不完全一致。一般来说，CIPS患者通常伴有碱性磷酸酶水平升高，骨显像摄取增加，以及下肢MRI骨髓水肿。然而，没有这些检查异常并不能排除CIPS，临床表

现仍然是诊断CIPS的核心依据^[20]。

4 CIPS的发病机制

CIPS的确切发病机制尚不清楚，但CNI对钙调磷酸酶的抑制可能与CIPS的发生有关。钙调磷酸酶调节双孔钾离子通道(K2Ps)，K2Ps在感受伤害性调节和神经元兴奋性中发挥重要作用。CNI对这些K2Ps的抑制会导致神经元的超兴奋性和痛觉的增强。此外，钙调磷酸酶参与维持血管张力，当受到CNI抑制时，会引起血管收缩和疼痛敏感性的增加，导致骨压力升高和骨髓水肿^[14, 20-21]。近年来，越来越多的研究报道CIPS可表现出一定的神经毒性效应^[10, 16]。CNI对胶质细胞具有选择性毒性，也可诱导少突胶质细胞凋亡。有研究表明CNI可调节N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)和γ-氨基丁酸(GABA)受体的活性。这些机制可能在CIPS的神经病理学特征中发挥作用^[22]。

5 CIPS的治疗选择

由于目前没有关于CIPS治疗的前瞻性随机对照试验，因此CIPS有效治疗策略仍不明确。通常首先建议患者休息受累部位。其次，调整环孢素A或他克莫司的剂量，使其浓度保持在正常范围内，或者将CNI转换为西罗莫司(mTOR抑制剂)，这样可以使疼痛逐渐缓解^[23-24]。在CIPS药物治疗方面，到目前为止，报道最多的可能有效药物为钙通道阻滞剂，这里主要是指二氢吡啶类钙通道阻滞剂，包括硝苯地平 and 氨氯地平。这些钙通道阻滞剂是强效血管扩张剂。小样本(2~15个患者)非对照的病例研究表明，CIPS患者在使用钙通道阻滞剂后疼痛得到快速缓解。缓控释硝苯地平的有效剂量为30~60 mg/d。钙通道阻滞剂治疗CIPS的成功表明这种综合征其实是一种血管疼痛^[11, 14]。另一方面，阿片类药物和其他辅助镇痛药在治疗CIPS上的作用仍不明确^[14]。此外，GABA类似物如加巴喷丁或普瑞巴林，通常有效地用于神经病理性疼痛，由于最近揭示的CIPS的神经病理效应，这些药物似乎在治疗CIPS上很有前途^[16]。

6 结语

CIPS是一种罕见的、严重的不良反应，常见的疼痛部位是在患者双侧下肢。在明确CIPS诊断之前，必须首先排除骨痛的其他原因。治疗主要包括将CNI浓度降至正常治疗范围或更换为非CNI的免疫抑制剂。目前报道钙通道阻滞剂可能有效治疗CIPS，此外GABA类似物在治疗具有神经病理性疼

痛表现的 CIPS 上展示出较好的应用前景。

参考文献

- [1] Huang Y, Chen S R, Chen H, *et al.* Calcineurin inhibition causes $\alpha 2\delta$ -1-mediated tonic activation of synaptic NMDA receptors and pain hypersensitivity [J]. *J Neurosci*, 2020, 40(19): 3707-3719.
- [2] Bechstein W O. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management [J]. *Transpl Int*, 2000, 13(5): 313-326.
- [3] Hoom E J, Walsh S B, McCormick J A, *et al.* Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension [J]. *J Nephrol*, 2012, 25(3): 269-275.
- [4] Chakker A H, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin inhibitors: pharmacologic mechanisms impacting both insulin resistance and insulin secretion leading to glucose dysregulation and diabetes mellitus [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(1): 114-120.
- [5] Agarwal A, Prasad G V. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management [J]. *World J Transplant*, 2016, 6(1): 125-134.
- [6] Udomkarnjananun S, Townamchai N, Virojanawat M, *et al.* An unusual manifestation of calcineurin inhibitor-induced pain syndrome in kidney transplantation: a case report and literature review [J]. *Am J Case Rep*, 2018, 19: 442-446.
- [7] Mohideen T K, Wu H. Immunosuppressant medication-induced lower extremity pain after combined liver and kidney transplant: a case report [J]. *PM&R*, 2018, 10(3): 309-312.
- [8] Ishida S, Kato M, Fujita T, *et al.* Calcineurin inhibitor-induced pain syndrome in ABO-incompatible living kidney transplantation: a case report [J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(1): 163-166.
- [9] Watanabe M, Koba Y, Tamekane A. Successful treatment of calcineurin inhibitor-induced pain syndrome with acute graft versus host disease by switching calcineurin inhibitors followed by pregabalin [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(7): 1207-1208.
- [10] Wei X, Zhao M, Li Q, *et al.* Tacrolimus-induced pain syndrome after bone marrow transplantation: a case report and literature review [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(10): 4090-4095.
- [11] Elder G J. From marrow oedema to osteonecrosis: common paths in the development of post-transplant bone pain [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2006, 11(6): 560-567.
- [12] Kida A, Ohashi K, Tanaka C, *et al.* Calcineurin-inhibitor pain syndrome following haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2004, 126(3): 288.
- [13] Rahman A H, O'Brien C, Patchett S E. Leg bone pain syndrome in a patient with ulcerative colitis treated with cyclosporine [J]. *Ir J Med Sci*, 2007, 176(2): 129-131.
- [14] Prommer E. Calcineurin-inhibitor pain syndrome [J]. *Clin J Pain*, 2012, 28(6): 556-559.
- [15] Fujii N, Ikeda K, Koyama M, *et al.* Calcineurin inhibitor-induced irreversible neuropathic pain after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2006, 83(5): 459-461.
- [16] Taşoğlu Ö, Gökcan H, Demir S Ö, *et al.* Pregabalin: a new adjunct in calcineurin inhibitor pain syndrome treatment [J]. *Prog Transplant*, 2016, 26(3): 224-226.
- [17] Grotz W H, Breitenfeldt M K, Braune S W, *et al.* Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation [J]. *Transpl Int*, 2001, 14(1): 16-23.
- [18] Chadha Y, Brahme S K, Huang B K, *et al.* Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome - magnetic resonance imaging and scintigraphic findings illustrated through two cases [J]. *Clin Imaging*, 2019, 53: 174-178.
- [19] Kozin F, Ryan L M, Carrera G F, *et al.* The reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS). III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids, and proposed diagnostic criteria [J]. *Am J Med*, 1981, 70(1): 23-30.
- [20] Varma A, Loya J, Junaid Hussain M, *et al.* Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome after stem cell transplant [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020: 1-4.
- [21] Smith H S. Calcineurin as a nociceptor modulator [J]. *Pain Physician*, 2009, 12(4): E309-E318.
- [22] Noda Y, Kodama K, Yasuda T, *et al.* Calcineurin-

- inhibitor-induced pain syndrome after bone marrow transplantation [J]. *J Anesth*, 2008, 22(1): 61-63.
- [23] Prates L C, Rigatto S Z, Lutaif A C, *et al*. Pain syndrome induced by calcineurin inhibitor and resolved by conversion to sirolimus in a child after kidney transplantation: a case report [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(8): 2510-2511.
- [24] Eleftheriadis T, Rountas C, Vlassis S, *et al*. Quiz: nine years of persistent, disabling foot pain in a kidney transplant recipient [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(2): A13-A15.