

紫杉醇类药物的不良反应研究[△]

马力^{1*}, 时俊锋², 童宁^{1#} (1. 南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院药剂科, 南京 210003; 2. 南京市第一医院肿瘤科, 南京 210006)

中图分类号 R979.1⁹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-3014-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.30

摘要 目的:为紫杉醇类药物的临床使用提供参考。方法:以“紫杉醇”“多西紫杉醇”“不良反应”“Paclitaxel”“Docetaxel”“Adverse reaction”等为关键词,组合查询2007—2017年在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献,对紫杉醇类药物引起不良反应的类型、影响因素和相关机制等进行论述。结果与结论:共检索到相关文献418篇,其中有效文献52篇。紫杉醇类药物引起的不良反应累及不同系统和器官,如血液系统、神经系统、心血管系统、消化系统、皮肤及其附件。最为常见的不良反应是骨髓抑制、过敏反应和神经毒性;其他不良反应如心脏毒性、肝毒性、胃肠道不良反应等发生率较低。剂量因素、药物的相互作用、患者的病理生理状态、基因多态性等是紫杉醇类药物引起不良反应的影响因素。其中,剂量因素是引起紫杉醇类药物不良反应的最主要因素,其不良反应发生率及严重程度在高剂量下较为显著。因此,个体化用药、严格控制剂量、血药浓度监测在紫杉醇类药物使用中的意义重大。引起紫杉醇类药物不良反应的相关机制主要包括溶剂影响和细胞毒性,采用脂质体包裹紫杉醇等方法可增加其溶解度从而有效降低溶剂引起的过敏反应;增加药物靶向性,提高其在肿瘤组织中的浓度可降低其因无选择性的细胞毒性而造成的不良反应。目前针对紫杉醇类药物不良反应所做的改善仍然有限,今后需深入研究其不良反应机制及其药动学,增强其药物溶解性和肿瘤组织靶向性研究。

关键词 紫杉醇;多西他赛;不良反应;机制;临床表现;影响因素

紫杉醇类药物是指紫杉醇及其衍生物,是一类具有抗癌活性的二萜生物碱类化合物,主要作用于细胞微管,抑制细胞的分裂和增殖,从而发挥抗肿瘤作用^[1]。临床常用的紫杉醇类药物主要包括紫杉醇注射液、紫杉醇半合成衍生物多西紫杉醇、紫杉醇脂质体以及白蛋白结合型紫杉醇等不同剂型药物,这些药物在肺癌、乳腺癌和卵巢癌等癌症的治疗中被广泛应用。紫杉醇类药物的抗肿瘤作用与其剂量密切相关,随着血药浓度的升高,药物的抗肿瘤作用会增强,但药物不良反应的发生率也会显著升高^[2-3]。为了给紫杉醇类药物的安全合理使用提供参考,笔者以“紫杉醇”“多西紫杉醇”“不良反应”“Paclitaxel”“Docetaxel”“Adverse reaction”等为关键词,组合查询2007—2017年在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献418篇,其中有效文献52篇。现对紫杉醇类药物引起不良反应的类型、影响因素和相关机制等进行论述。

1 不良反应的分类和发生情况

紫杉醇类药物引起的不良反应累及不同系统和器官,如血液系统、神经系统、心血管系统、消化系统、皮肤及其附件。

1.1 血液系统

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81502623);江苏省自然科学基金资助项目(No. 2015省731)

* 主管药师。研究方向:临床药理学。电话:025-83626153。E-mail: Mali1103@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床肿瘤药理学。电话:025-83626153。E-mail: 58230399@qq.com

骨髓抑制是紫杉醇类药物引起的最为常见的不良反应,主要类型为中性粒细胞减少、血小板减少和红细胞减少,骨髓抑制的发生与紫杉醇类药物的血药浓度均有相关性。骨髓抑制在患者中出现的频率约为80%,其中中性粒细胞减少最为常见,发生率可达65%^[4];血小板减少和红细胞减少较少见,主要表现为贫血,多发生于给药后8~10 d^[5]。多西紫杉醇相对于其他紫杉醇类药物的骨髓抑制不良反应更大。研究^[6]显示,多西紫杉醇无论联合用药或是单用均会引起无临床感染症状和细菌学证据的发热性中性粒细胞减少,卵巢癌单独使用多西紫杉醇引起该症状的可能性为33%。出现发热性中性粒细胞减少的患者存在很高的感染风险,因此需要进行及时抗感染治疗。紫杉醇类药物对未成熟造血细胞的损害被证实是可逆性的,因此可通过给予粒细胞集落刺激因子或缩短输液时间至3 h等方法减少其发生率^[7]。

1.2 神经系统

按美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC) 3.0版来评价紫杉醇类药物的神经毒性^[8]。多项临床研究^[9]表明,大约50%~70%的患者在使用紫杉醇的治疗周期中出现剂量依赖性的外周神经毒性,包括感觉异常、灼热感、指端麻木、触觉减弱和肌肉关节疼痛,其毒性反应一般出现于用药后24~72 h,持续时间从数日到数月不等。紫杉醇类药物所致的神经毒性比较常见,难以防止,但大多为可逆性损伤。一项时长为13年的随访研究^[9]表明,紫杉醇类药物所致的神经毒性预后较好,约14%患者的相关症状在化疗结束或中断后数月内即会消失。所以,对于轻度的神经毒性症状一般不采用药物

治疗,而中、重度神经毒性一般采用神经生长因子等来减轻相关症状。

1.3 心血管系统

临床上大多数心脏不良反应是通过监测心电图、超声心动图或心肌损伤血清标志物来证实。按常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.0版来评价紫杉醇类药物的毒性^[10]。一项研究^[11]显示,紫杉醇类药物使用后出现的不良反应主要包括心律失常、房室传导阻滞、心动过速、心包炎、心肌缺血和束支传导阻滞,但这些不良反应多具有自限性,在用药结束后可自行恢复。其中,心律失常以心动过缓和心传导障碍为主。严重心脏毒性的发生率较低,在紫杉醇注射液抗癌治疗中,4、5级心脏毒性事件的发生率约为0.5%,发生率最高的是无症状心动过缓,并且有心脏病史或心脏危险因素的患者发生率明显高于无危险因素的患者^[11]。另一项研究^[11]显示,心脏毒性的发生率约为14%,其中多为无症状的心动过缓,只有少数为室性心律失常或心传导阻滞。国内相关研究表明^[11],紫杉醇类药物引起心律失常的发生率为2.7%,心电图异常的发生率低于5%。若患者患有器质性心脏病,如先天性心脏病、冠心病、高血压性心脏病等,使用紫杉醇类药物发生房室传导阻滞的几率明显高于无器质性心脏病患者^[11]。

1.4 消化系统

1.4.1 肝毒性 紫杉醇类药物进入人体循环后,主要经肝代谢,少量经肾清除,故肝毒性也是使用该药物时不可忽视的一部分。肝毒性主要表现为天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、胆红素和碱性磷酸酶的轻微上升。一项大鼠实验^[12]表明,当紫杉醇血药浓度达到28.5 μg/mL时,可以诱导体外正常肝细胞发生脂肪变性和坏死。

1.4.2 消化道反应 消化道反应为临床常见的不良反应之一,表现为恶心、呕吐、便秘、食欲下降、腹泻、黏膜炎、口腔炎、胃炎等,多为轻、中度,通常出现在用药后30 min^[13]。患者在使用紫杉醇类药物前可预先使用雷尼替丁等药物缓解消化道症状,也可以选择预防治疗时使用5-羟色胺3受体拮抗药(如格拉司琼、昂丹司琼)以缓解症状。

1.5 皮肤及其附件

1.5.1 过敏反应 过敏反应是紫杉醇类药物的另一种常见的不良反应,根据临床表现可分为轻度过敏反应、重度过敏反应和过敏性休克。据研究^[14]显示,国外报道的紫杉醇类药物致过敏反应发生率为39%;国内报道的紫杉醇类药物致过敏反应发生率为11%~20%,其中重度过敏反应的发生率大约为2%。轻度过敏反应的常见表现为皮疹、皮炎、荨麻疹、血管神经性水肿和发热。重度过敏反应的常见表现为心慌、心悸、低血压、胸闷、支气管痉挛和呼吸困难。过敏性休克较少见,主要表现为口唇发绀、大汗淋漓、面色苍白、烦躁不安、心率加快、喉

头水肿、四肢发冷、四肢肌肉强直、呼吸停止、无法测得血压等,严重者甚至导致死亡^[15]。一项关于多西紫杉醇不良反应的研究^[16]显示,多西紫杉醇所致过敏反应常发生在开始滴注的几分钟内,发生率约为26%。另一项关于紫杉醇注射液致过敏反应的文献分析^[17]显示,在79例患者中,62例患者过敏反应的发生时间出现在静脉滴注给药后的10 min内,其中静脉滴注给药后的5 min内出现重度过敏反应16例、过敏性休克36例,提示过敏反应为速发性。

1.5.2 皮肤毒性 皮肤毒性为紫杉醇类药物不良反应中较少见的一种,主要表现为手、足部广泛分布的红斑,少数见于臀部、脸部、胸部,可出现瘙痒和疼痛。一项院内多西紫杉醇不良反应报告分析^[18]显示,在124例不良反应报告中,皮肤毒性发生7例,仅占5.65%。另一项研究^[6]显示,多西紫杉醇所致的皮肤毒性倾向于发生在既往皮肤受到过损害(如光损害)的患者中。

1.5.3 脱发 脱发的发生率与紫杉醇类药物血药浓度有关,当患者使用紫杉醇的剂量超过200 mg/m²时,脱发的发生率为100%^[6]。绝大多数的脱发是暂时性脱发,患者停药后1~2个月内一般可恢复。

1.6 其他

1.6.1 体液潴留 体液潴留是多西紫杉醇区别于其他紫杉醇类药物的特有不良反应,主要表现为外周性水肿、腹水、胸腔积液、心包积液及体质量增加等。体液潴留不良反应的发生与患者接受多西紫杉醇的累积剂量有关,这种不良反应一般是可逆的^[6]。研究^[6]显示,体液潴留常发生于使用多西紫杉醇化疗4~5周期后,在给药前连续服用3~5 d的低剂量糖皮质激素能减少和抑制体液潴留的发生,但其发生率仍高达33%~65%^[19]。

1.6.2 肌肉关节疼痛 肌肉关节疼痛也是紫杉醇类药物不良反应中常见的一种^[20],疼痛部位以双下肢,尤其是膝盖以下部位为主,少数患者会出现双上肢疼痛,极少数患者会波及脊柱、关节乃至全身^[21],疼痛通常发生于给药后2~3 d。据研究^[22]统计,肌肉关节疼痛的发生率约为55%,有少量患者出现严重疼痛,一般数天内可恢复。

2 影响因素

紫杉醇类药物不良反应的发生由多种因素影响,包括药物本身因素和患者因素,笔者根据所查阅文献,将影响其不良反应发生的因素具体分为剂量因素、药物相互作用以及患者病理、生理状态和基因多态性四个方面阐述。

2.1 剂量因素

相关研究^[22]显示,紫杉醇的剂量达到275 mg/m²时,约80%的患者发生严重的骨髓抑制,当药物剂量达到200 mg/m²以上时,绝大多数病例均能观察到神经毒性,同时患者脱发的发生率为100%。另一项研究^[3]显示,相

同剂量的紫杉醇用于患有卵巢癌的不同患者,用药后24 h的血药浓度较高者中性粒细胞减少的发生率相对较高,说明监测紫杉醇类药物的血药浓度,进行个体化给药在紫杉醇类药物化疗中具有重要意义。

2.2 药物相互作用

相关研究^[16]表明,转移性乳腺癌患者使用紫杉醇和多柔比星联合化疗时更易发生充血性心力衰竭,紫杉醇与多柔比星联合使用时会导致组织和血浆中多柔比星和其毒性代谢性产物增加,当快速静脉输入多柔比星和紫杉醇,或者快速输注紫杉醇时,可能导致心脏毒性增强。另一项研究^[23]显示,细胞色素P₄₅₀(CYP)酶在紫杉醇的代谢中起主要作用,目前已经确认CYP2C8参与紫杉醇在体内的羟基化代谢。在临床使用时,若与具有CYP2C8酶抑制作用的药物合并使用,则可增加紫杉醇的血药浓度,提高不良反应的发生率。充分考虑紫杉醇类药物的药动学特征,注意代谢性相互作用对相关药物不良反应的影响,也是控制该类药物治疗的有效方法。

2.3 患者病理、生理状态

一项关于乳腺癌患者紫杉醇注射液化疗的不良反应分析^[24]显示,在326例使用紫杉醇注射液的乳腺癌患者中发生不良反应的有129例,60周岁以上患者147例,其中发生不良反应的有61例,占发生不良反应患者的47.29%;另有研究^[25]显示,年龄较大的患者(70周岁以上)使用紫杉醇比年轻患者(60周岁以下)更易罹患周围神经病变。另一项研究^[26]表明,当患者自身存在心脏危险因素,如冠心病时,使用紫杉醇引起心律失常和心肌酶谱异常的发生率为37.3%,明显高于无心功能异常患者(15.3%)。此外,既往接受过化疗或者在既往化疗中出现过神经系统不良反应的患者也更容易出现神经系统病变且病变更加严重^[25]。由此可见,充分评估患者的生理状态,综合考虑患者的年龄和基础疾病,也是降低紫杉醇类药物不良反应的重要方式。

2.4 基因多态性

一项研究^[3]表明,携带多态性CYP3A5*3变异基因型患者发生中性粒细胞减少、恶心、呕吐和腹泻不良反应的风险相对正常人群而增加,证实了CYP3A5*3的多态性影响了药物的代谢。另一项研究^[27]显示,每个CYP2C8*3等位基因可使使用紫杉醇类药物患者罹患2级以上神经毒性的风险增加一倍。可见,以基因为导向的紫杉醇类药物化疗和个体化用药也是降低该类药物治疗的有效方式。

3 相关机制

关于紫杉醇类药物所引起不良反应的发生机制尚存在不明确的部分,笔者根据所查阅文献,将其发生机制分为细胞毒性以及溶剂影响两个方面阐述。

3.1 细胞毒性

相对于其他抗肿瘤药物,紫杉醇类药物有其独特的

抗肿瘤机制,主要通过促使和诱导微管蛋白聚合成微管的解聚,导致微管束的排列异常,形成星状体,使细胞不能形成纺锤体,抑制了细胞的有丝分裂和繁殖^[28]。这种抗有丝分裂作用通常还会导致神经细胞的损伤,引起神经系统不良反应,可能参与的机制有:(1)神经纤维传导阻滞和脱髓鞘病变;(2)影响了神经元外周神经递质的释放,导致神经元的功能障碍^[28]。

3.2 溶剂因素

过敏反应是使用紫杉醇注射液最常见到的不良反应之一,而其发生机制与紫杉醇注射液的配制溶剂密切相关。紫杉醇为亲脂性药物,难溶于水,目前临床所使用的紫杉醇注射液溶剂为聚氧乙基代蓖麻油-无水乙醇(50:50, V/V)^[11]。聚氧乙基代蓖麻油为一种抗原物,进入机体后可刺激机体产生免疫球蛋白E,并黏附于肥大细胞和嗜碱性粒细胞上引起细胞渗透性增加,释放组胺等生物活性物质,生物活性物质作用于心血管、平滑肌和外分泌腺,引起患者血压下降、心率加快、毛细血管通透性增加,导致过敏反应的发生^[11]。紫杉醇脂质体通过使用卵磷脂等材料包裹紫杉醇以改善其溶解性,从而可降低过敏反应。研究^[29-31]显示,与常规紫杉醇比较,紫杉醇脂质体有效率与疾病控制率无明显差异,但在致骨髓抑制、肌肉关节疼痛等不良反应方面相对较轻。白蛋白结合型紫杉醇以纳米微粒白蛋白为载体,不需要使用特殊溶剂,并且在肿瘤组织内部产生更高的紫杉醇局部浓度,在提高了疗效的同时降低了不良反应的发生^[32-33]。

4 结语

在紫杉醇类药物引起的不良反应中,最为常见的是骨髓抑制、过敏反应和神经毒性,其中过敏反应为速发性,如不及时予以处理可能影响患者生命健康。其他不良反应如心脏毒性、肝毒性、胃肠道不良反应等发生率较低,多为可逆性损伤,用药前予以相应预处理可有效降低不良反应的发生率及严重程度。剂量因素是引起紫杉醇类药物不良反应的最主要因素,绝大多数的不良反应与紫杉醇的血药浓度相关。与其他药物的相互作用、患者病理生理状态以及患者的基因多态性也在紫杉醇类药物不良反应的发生中起到重要作用。因此,个体化用药、严格控制剂量、血药浓度监测在紫杉醇类药物使用中的意义重大。引起紫杉醇类药物不良反应的相关机制主要包括溶剂影响和细胞毒性,采用脂质体包裹紫杉醇等方法可增加其溶解度从而有效降低溶剂引起的过敏反应;增加药物靶向性,提高其在肿瘤组织中的浓度可降低其因无选择性的细胞毒性而造成的不良反应。综上所述,紫杉醇类药物的不良反应发生率及严重程度在高剂量下较为显著,目前针对其不良反应所做的改善仍然有限,对该类药物不良反应的发生机制的研究尚不全面。今后应继续深入研究紫杉醇类药物不良反应机制及药动学,通过研发新型药物载体或基因导向型

药物,增强其药物溶解性和肿瘤组织靶向性,进一步降低不良反应发生的频率和程度。

参考文献

- [1] MENG Z, LV Q, LU J, et al. Prodrug strategies for paclitaxel[J]. *Int J Mol Sci*, 2016. DOI: 10.3390/ijms17050796.
- [2] BERGER MJ, VARGO C, VINCENT M, et al. Stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(7): 2019–2024.
- [3] 顾海娟, 郭小红, 朱冬梅, 等. 卵巢癌患者代谢酶基因多态性与紫杉醇血药浓度及不良反应的相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26(12): 1185–1187.
- [4] 谢艾维. 紫杉醇的不良反应及其合理应用[J]. *中国药物经济学*, 2015, 10(1): 34–36.
- [5] 周艳. 抗肿瘤药紫杉醇的不良反应及临床合理用药分析[J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(9): 138–139.
- [6] 赵向通, 邝先奎, 李明蔚, 等. 多西他赛所致少见不良反应及其防治[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(9): 1480–1482.
- [7] 赵明月, 张艳华. 2014–2016年北京大学肿瘤医院紫杉醇治疗乳腺癌的不良反应分析[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(3): 536–539.
- [8] 赵艳霞, 程晶, 朱芳, 等. 甲钴胺预防乳腺癌患者多西紫杉醇化疗导致外周神经毒性的研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(12): 1487–1490.
- [9] OSMANI K, VIGNES S, AISSI M, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis: a 1-to 13-year evaluation[J]. *J Neurol*, 2012, 259(9): 1936–1943.
- [10] National Cancer Institute. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0[S/OL]*. (2009–09–15) [2011–12–30]. <https://wenku.baidu.com/view/7562b27d55270722192ef7d7.html>.
- [11] 杨兴艳, 薛月珍. 紫杉醇心脏毒性研究进展[J]. *医药导报*, 2009, 28(8): 1064–1067.
- [12] 徐雅玲, 梁菁, 唐艳妮, 等. 紫杉醇对体外大鼠肝细胞影响的实验研究[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2015, 36(2): 146–149.
- [13] 张清. 紫杉醇注射液不良反应的预防及处理[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(1): 5–6.
- [14] 马金兰, 杨珺, 王宇, 等. 紫杉醇过敏反应6例分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2007, 9(5): 17–18.
- [15] 胡佳. 47例紫杉醇注射液过敏反应文献分析[J]. *中国药业*, 2012, 21(6): 53–54.
- [16] 张巧玲, 孙翠平, 郭丽. 探讨多西他赛的不良反应及预防措施[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(38): 185–189.
- [17] 刘朝晖, 曾聪彦. 79例紫杉醇注射液致过敏反应文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(2): 100–102.
- [18] 江彦, 傅彦妍, 宋洪涛. 我院105例多西紫杉醇不良反应报告分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(26): 3646–3649.
- [19] 郭晨煜, 孙永旭, 祝伟伟, 等. 多西他赛不良反应及处理对策研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(48): 4598–4602.
- [20] SAINI VK, SEWAL RK, AHMAD Y, et al. Prospective observational study of adverse drug reactions of anticancer drugs used in cancer treatment in a tertiary care hospital[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2015, 77(6): 687–693.
- [21] 胡丽丽, 董超, 王来成, 等. 紫杉醇致肌肉酸痛发生情况分析及其治疗[J]. *中国药房*, 2017, 28(15): 2063–2065.
- [22] 于森, 李辉, 刘卫东. 抗肿瘤药紫杉醇的不良反应及临床合理用药分析[J]. *医学理论与实践*, 2010, 23(8): 1022–1023.
- [23] 张霞, 吴慧, 张平平. 抗肿瘤药紫杉醇的代谢性相互作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(17): 1439–1441.
- [24] 刘岩松, 赵昆, 张国强. 我院129例乳腺癌患者紫杉醇注射液化疗的不良反应分析[J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(3): 173–175, 179.
- [25] 王尧, 蒋海萍, 徐农. 紫杉醇神经毒性的预测与防治的新认识[J]. *现代实用医学*, 2013, 25(11): 1318–1320.
- [26] 鲁艳春, 陈多才. 紫杉醇心脏毒性的临床观察[J]. *中国医疗前沿*, 2010, 5(18): 49–50.
- [27] HERTZ D, ROY S, MOTSINGER-REIF A, et al. CYP2C8*3 increases risk of neuropathy in breastcancer patients treated with paclitaxel[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1472–1478.
- [28] WOZNIAK KM, NOMOTO K, LAPIDUS RG, et al. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, paclitaxel, and ixabepilone in mice[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(11): 3952–3962.
- [29] 陈珊珊, 李华敏, 陈建寿. 紫杉醇脂质体药代动力学参数与胃癌干预中不良反应的关系研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2016, 21(6): 835–837.
- [30] 张丹华, 周恩相. 紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体以及多西他赛治疗乳腺癌的疗效及安全性[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(12): 1014–1016.
- [31] 张兰, 李彦辉, 王彩霞, 等. 紫杉醇脂质体的制备及初步毒性、药效学研究[J]. *中国药理学杂志*, 2013, 48(6): 446–449.
- [32] DRANITSARIS G, YU B, WANG L, et al. Abraxane[®] versus taxol[®] for patients with advanced breast cancer: a prospective time and motion analysis from a Chinese health care perspective[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(2): 205–211.
- [33] 范丽萍, 焦园园, 郭子寒, 等. 白蛋白结合型紫杉醇与溶剂型紫杉醇治疗转移性乳腺癌的最小成本分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(32): 4477–4479.

(收稿日期:2018-03-01 修回日期:2018-08-31)

(编辑:余庆华)