

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

赵明月, 张艳华*

北京大学肿瘤医院(北京市肿瘤防治研究所) 药剂科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142

摘要: **目的** 分析北京大学肿瘤医院紫杉醇治疗乳腺癌时发生的不良反应, 提高对紫杉醇的认识, 以便更好地发挥紫杉醇的治疗作用。**方法** 回顾并分析 2014 年 7 月—2016 年 12 月北京大学肿瘤医院上报的 81 例紫杉醇治疗乳腺癌的不良反应。**结果** 发生紫杉醇不良反应的乳腺癌患者年龄以 50~59 岁居多, 发生时间基本出现在输注 30 min 内, 不良反应主要症状为胸闷憋气(88.89%)、骨髓抑制(77.78%)、皮肤瘙痒(33.33%)和血压下降(33.33%)。51 例为首次输注, 16 例发生不良反应的患者有过敏史。**结论** 应用紫杉醇化疗的乳腺癌患者先进行预处理方案及试验量输注, 可减少不良反应发生。患者输注过程中应密切关注, 出现不良反应积极对症处理。

关键词: 紫杉醇; 乳腺癌; 不良反应

中图分类号: R979.1; R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)03-0536-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.041

Analysis on adverse reactions induced by paclitaxel in treatment of breast cancer in Peking University Cancer Hospital from 2014 to 2016

ZHAO Ming-yue, ZHANG Yan-hua

Key Laboratory of Ministry of Education on Carcinogenesis and Translational Research, Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital (Beijing Institute for Cancer Research), Beijing 100142, China

Abstract: **Objective** To improve the recognition of paclitaxel and achieve a better therapeutic effect, the adverse reactions of paclitaxel in treatment of breast cancer in Peking University Cancer Hospital were analyzed. **Methods** Adverse reactions (81 cases) induced by paclitaxel in treatment of breast cancer were reviewed and analyzed, which were reported from July 2014 to December 2016 in Peking University Cancer Hospital. **Results** Most patients with adverse reactions induced by paclitaxel in treatment of breast cancer were 50 — 59 years old. Adverse reactions mainly occurred in 30 min during infusion. The main symptoms of adverse reactions were chest tightness and dyspnea (88.89%), bone marrow suppression (77.78%), skin itching (33.33%), and decreased blood pressure (33.33%). Patients (51 cases) were first infusion of paclitaxel. There were 16 cases of patients with history of allergies. **Conclusion** Patients with paclitaxel-containing chemotherapy should be given pretreatment and infusion with a tested dose, which could reduce the incidence of adverse reactions. The patients should be paid attention to adverse reactions closely, and the management according to the symptoms should be performed during the infusion.

Key words: paclitaxel; breast cancer; adverse reactions

临床常用的紫杉醇系从短叶紫杉树皮中提取的具有抗癌活性物质, 为一种新型的抗微管药物, 能特异地结合到小管的 β 位上, 导致微管聚合成团块和束状, 通过防止多聚化过程使微管稳定化而抑制微管网的正常重组^[1]。紫杉醇对乳腺癌、卵巢癌、子宫癌具有特殊疗效^[2-3], 特别是对耐药的晚期卵巢癌、晚期乳腺癌及恶性黑色素瘤等患者有显著疗效。

随着紫杉醇在临床上的广泛应用, 其不良反应也受到了重视^[4]。有效防止不良反应, 往往成为保证紫杉醇抗肿瘤化疗得以继续的关键。北京大学肿瘤医院(北京市肿瘤防治研究所、北京肿瘤医院、北京大学临床肿瘤学院、)始建于 1976 年, 是集医、教、研、防于一体的大型现代化三级甲等肿瘤专科医院。医院致力于乳腺癌、胃癌、肺癌、结直肠癌、肝癌、

收稿日期: 2016-10-30

作者简介: 赵明月, 研究方向为临床药学。Tel: (010)88271119-2017 E-mail: 18701309520@163.com

*通信作者 张艳华, 工作于北京肿瘤医院药剂科。

食管癌、恶性淋巴瘤、妇科肿瘤、头颈部肿瘤、骨肿瘤以及恶性黑色素瘤等各种肿瘤的診断和綜合治療，倡導多學科協作，整合各科學室醫療資源。2014 年 7 月—2016 年 12 月北京大學腫瘤醫院共有 38 970 人次接受紫杉醇化療，其中紫杉醇治療乳腺癌的患者為 16 250 人次，有 81 例患者出現不良反應，本研究主要對其不良反應進行分析。

1 資料與方法

1.1 資料來源

收集 2014 年 7 月—2016 年 12 月北京大學腫瘤醫院採用紫杉醇化療乳腺癌發生不良反應的患者 81 例。

1.2 方法

採用回顧性調研方法，抽取 2014 年 7 月—2016 年 12 月北京大學腫瘤醫院上報的應用紫杉醇治療乳腺癌出現的不良反應 81 例，並通過醫院信息系統（HIS）查閱出現不良反應患者的病歷，設計統計表格，包括患者基本信息、化療方案、預處理方案、用藥劑量、輸注次數、發生時間、症狀、處理方法及轉歸情況。

1.3 統計學分析

應用 Excel 軟件對數據進行匯總分析。

2 結果

2.1 性別與年齡分布

81 例患者均為女性，年齡最小 26 歲，最大 65 歲，50~59 歲的患者人數最多，構成為 43.21%，見表 1。

表 1 患者年齡分布
Table 1 Age distribution of patients

年齡	人數/例	構成為/%
26~29	3	3.70
30~39	14	17.28
40~49	18	22.22
50~59	35	43.21
60~65	11	13.58

2.2 用藥方案

2.2.1 紫杉醇化療方案 乳腺癌患者應用紫杉醇化療方案主要分為紫杉醇方案和紫杉醇+卡鉑方案兩種，81 例紫杉醇不良反應中應用紫杉醇方案的有 56 例，應用紫杉醇+卡鉑方案 25 例。

2.2.2 紫杉醇預處理方案 81 例紫杉醇不良反應中

紫杉醇預處理地塞米松 20 mg+苯海拉明 40 mg+西咪替丁 400 mg 方案的例數最多，為 41 例，構成為 50.62%，見表 2。

表 2 紫杉醇的預處理方案
Table 2 Preparative regimen of paclitaxel

方案	人數/例	構成為/%
地塞米松 20 mg+苯海拉明 40 mg+西咪替丁 400mg+托烷司瓊 5 mg	17	20.99
地塞米松 20 mg+苯海拉明 40 mg+西咪替丁 400 mg+帕洛諾司瓊 250 mg	15	18.52
地塞米松 20 mg+苯海拉明 40 mg+西咪替丁 400 mg	41	50.62
地塞米松 20 mg+托烷司瓊 10 mg+苯海拉明 40 mg	8	9.88

2.3 不良反應發生時間及轉歸時間

紫杉醇不良反應均發生在滴注過程的前 30 min 內，61 例轉歸時間在 30 min 內，20 例轉歸時間超過 30 min，沒有死亡患者。紫杉醇不良反應發生時間及轉歸時間見表 3。

表 3 紫杉醇不良反應發生時間及轉歸時間

Table 3 Occurrence time and vesting time of adverse reactions of paclitaxel

時間	發生/例	轉歸/例
<10 min	34	22
10~20 min	40	25
20~30 min	7	14
30 min~1 h	0	10
1~3 h	0	6
3~7 h	0	4
合計	81	81

2.4 不良反應表現及處理

紫杉醇治療乳腺癌的不良反應主要表現為胸悶憋氣、骨髓抑制、皮膚瘙癢和血壓下降，其中胸悶憋氣的例數最多，構成為 88.89%。見表 4。

2.5 是否首次輸注

本次調查數據中有 51 例為首次輸注，30 例非首次輸注。

2.6 有無過敏史

本次調查中有 16 例發生不良反應的患者有過敏史。

表 4 不良反应表现及处理情况

Table 4 Symptoms and treatments of adverse drug reactions

症状	不良反应级别/例				例数/例	构成比/%	处理方法
	I 级	II 级	III 级	IV 级			
皮肤瘙痒	15	8	4	0	27	33.33	地塞米松脱敏
骨髓抑制	38	12	8	5	63	77.78	重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射
恶心呕吐	10	6	1	0	17	20.99	地塞米松脱敏
腹痛腹胀	9	5	0	0	14	17.28	补液吸氧
胸闷憋气	40	17	11	4	72	88.89	吸氧
吞咽困难	7	2	0	0	9	11.11	生理盐水雾化吸入
血压下降	17	6	4	0	27	33.33	肾上腺素升压
血氧饱和度下降	15	6	0	0	21	25.93	羟乙基淀粉氯化钠注射液扩充血容量

2.7 转归情况

经过及时治疗, 81 例发生不良反应的患者中, 76 例症状基本缓解后出院, 5 例症状减轻继续留院观察。其中有 19 例继续完成化疗, 再无过敏症状出现, 62 例终止化疗。

3 讨论

3.1 患者年龄分布

40 岁以上患者不良反应发生率较高, 占 79.01%。随着年龄的增长, 机体对药物的代谢排泄功能随之降低, 不良反应发生率增加。同时, 中老年癌症患者一般合并一种以上的慢性病, 多种药物的联合应用大大增加了药物相互作用机会, 这也是导致不良反应的原因之一。故应尤其关注有合并症的患者, 密切观察患者的用药状况, 一旦发生不良反应, 立即治疗, 将不良反应的后果降到最低。

3.2 用药方案

3.2.1 紫杉醇化疗方案 紫杉醇单药化疗时毒性较小, 主要用于放疗增敏时使用, 临床上使用联合方案较多。在应用联合治疗方案时应注意用药顺序, 不可随意颠倒, 与铂类化疗药联用, 应先用紫杉醇, 若先用铂类会加重紫杉醇的主要毒性^[5]。

3.2.2 紫杉醇预处理方案 紫杉醇极难溶于水, 目前临床使用的普通紫杉醇制剂均需以聚氧乙烯蓖麻油和无水乙醇混合液作为助溶剂, 而聚氧乙烯蓖麻油在体内降解时释放组胺, 导致不同程度的过敏反应, 亦可引起神经细胞内颗粒释放及髓鞘改变而加重紫杉醇的外周神经毒性。为了减轻紫杉醇的过敏反应, 应给予预防性用药。说明书显示: 为了防止发生严重的过敏反应, 接受本品治疗的所有患者事先进行预防用药, 通常在本品治疗前 6~12 h 口服

地塞米松 20 mg, 或在用本品之前 30~60 min 静脉注射地塞米松 20 mg, 苯海拉明 (或其同类药) 50 mg, 以及在注射本品之前 30~60 min 给予静脉滴注西咪替丁 300 mg 或雷尼替丁 50 mg。

本次调查数据显示 90.12% 的预处理方案中含有地塞米松+苯海拉明+西咪替丁, 符合说明书中对预处理的要求。49.38% 预处理方案中含有 5-HT₃ 受体拮抗剂, 由于引起胃肠道反应最重要的是 5-HT₃, 因此预先使用 5-HT₃ 受体拮抗剂, 可使不良反应症状减轻^[6]。规范的紫杉醇化疗预处理方案, 能有效降低紫杉醇的不良反应发生率。

3.3 不良反应发生时间及转归时间

紫杉醇不良反应均发生在滴注过程的前 30 min 内, 因此输注紫杉醇时需要密切监测患者的临床表现和各项生命体征。61 例转归时间在 30 min 内, 20 例转归时间超过 30 min。及时有效的治疗使不良反应在短时间内得到缓解。

3.4 不良反应表现及处理

3.4.1 骨髓抑制 本组患者高达 77.78% 的骨髓抑制发生率, 主要为 I 级不良反应, 以白细胞减少为主要表现, 通常白细胞降低出现在用药第 4~12 天后, 应用重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射治疗, 效果良好^[7]。

3.4.2 胃肠道反应 主要有恶心呕吐和腹痛腹胀, 化疗前给予地塞米松、苯海拉明、西咪替丁以及 5-HT₃ 受体拮抗剂 (昂丹司琼) 和 NK₁ 受体拮抗剂 (阿瑞匹坦), 过敏症状大大缓解, 本组数据只有 17 例出现恶心呕吐, 14 例出现腹痛腹胀。

3.4.3 过敏反应 主要反应有皮肤潮红、瘙痒。应用预处理治疗后, 如患者只出现轻微症状, 减慢滴

速即可。对于出现严重过敏反应者停止滴注紫杉醇，予积极对症处理，有过严重过敏的患者不宜再次应用紫杉醇治疗^[8]。

3.4.4 心血管毒性 主要反应有低血压和血氧饱和度下降，予心电监护易于监测，出现严重反应立即停药，对症处理。

3.5 是否首次输注

本次调查数据中有 51 例为首次输注，30 例非首次输注，应提高对首次输注紫杉醇患者的重视。北京大学肿瘤医院对于首次输注紫杉醇的患者，医师会开具 2 组紫杉醇医嘱，1 组为试验量，紫杉醇 30 mg+生理盐水 100 mL，另 1 组为紫杉醇剩余量+生理盐水。护士提交医嘱时，先提交第 1 组，待患者输注完成并未出现不良反应时，再提交第 2 组。这样既不影响疗效，又可以观察患者的用药反应，特别对紫杉醇过敏的患者，也可早期发现，避免浪费和经济损失。同时调查发现有患者在第 20 次输注紫杉醇时还会出现不良反应，故对于非首次输注紫杉醇的患者也应给予足够的重视。

3.6 有无过敏史

本次调查中有 16 例发生不良反应的患者有过敏史，对于有过敏体质的患者，应引起高度重视。化疗前应详细询问过敏史，确认是否为过敏体质。要进行心理疏导，缓解紧张情绪，适当加大抗过敏药物剂量，密切关注患者的临床反应。

3.7 其他

有研究发现，聚氧乙烯蓖麻油可溶解聚氯乙烯输液器中的二乙烯己基邻苯一甲酸盐，引起严重的

毒性反应^[9]。北京大学肿瘤医院对于紫杉醇化疗的患者均使用非 PVC 材料的输液瓶和输液管，有效降低不良反应的发生率。

综上所述，紫杉醇广泛应用于乳腺癌患者的治疗，化疗前进行预处理及试验量输注，可减少不良反应发生。医护人员应密切观察，针对所发生的不良反应及时采取预防措施和适宜的治疗方法，以免导致严重不良反应而影响患者的治疗。

参考文献

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤 光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 750.
- [2] 刘 阳, 王 敏. 紫杉醇联合奈达铂或卡铂治疗上皮性卵巢癌的临床疗效比较 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(5): 512-515.
- [3] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [4] 刘 洁, 刘 悦. 紫杉醇的不良反应及防范措施 [J]. 白求恩医学杂志, 2009, 7(3): 172-174.
- [5] 凌 霄, 王 冰, 骆小敏. 紫杉醇注射液化疗的不良反应分析 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(5): 190-191.
- [6] 赵俊生. 紫杉醇注射液的不良反应分析及临床合理应用 [J]. 山西医药杂志, 2008, 37(6): 558.
- [7] 吕红霞, 王忠山, 刘军锋. 紫杉醇不良反应临床观察与分析 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2011, 28(2): 137-139.
- [8] 丁有奕, 黄 渚, 王延红. 紫杉醇治疗肺癌 48 例不良反应分析 [J]. 海南医学, 2007, 18(7): 74-75.
- [9] 刘 洁, 刘 悦. 紫杉醇的不良反应及在临床应用中的注意事项 [J]. 山西医药杂志, 2009, 38(7): 633-634.