

25例多西他赛致过敏性休克的文献分析

周燕萍¹, 刘 婷², 袁泽会¹

1. 宜宾市第二人民医院 药学部, 四川 宜宾 644000

2. 泸州市人民医院 药剂科, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 调查分析多西他赛致过敏性休克的发生特点与防治规律, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索PubMed、Medline、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库和维普中文期刊全文数据库(VIP)中有关多西他赛致过敏性休克的个案病例, 时间为1996年1月—2019年1月; 对发生人群分布、合并用药情况及患者临床症状等进行统计学分析。**结果** 获21篇个案病例, 共25例患者, 其中男7例、女18例, 年龄在50~59岁发生过敏性休克占比最高(48.00%), 其中男、4例、女、8例, 诱导期主要集中于0~5 min内(占56%)。合并用药、多西他赛给药量(溶媒)及滴速与患者发生过敏性休克未见线性关系。药物与不良事件因果关系诺氏(Naranjo's)评分: 肯定有关7例(28.00%), 很可能有关16例(64.00%)。**结论** 多西他赛致过敏性休克宜发于化疗初期, 多见于中老年患者, 临床用药时宜对该类人群重点监护, 且辅以长时随访, 以免药源性损害。

关键词: 多西他赛; 过敏性休克; 药源性损害; 文献分析

中图分类号: R979.1, R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)10-2079-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.033

Literature analysis of anaphylactic shock induced by docetaxel in 25 cases

ZHOU Yanping¹, LIU Ting², YUAN Zehui¹

1. Department of Pharmacy, Yibin second people's Hospital, Yibin 644000, China

2. Department of Pharmacy, Luzhou people's Hospital, Luzhou 646000, China

Abstract: Objective To analyze the characteristics and general patterns of anaphylactic shock by docetaxel and provide a reference for clinical use. **Methods** Search of Pubmed, Medline, CNKI, CBM, WanFang Data, andVIP databases of anaphylactic shock induced by docetaxel, from January 1996 to January 2019. Statistical analysis of population distribution, combined use of drugs and clinical symptoms of the patients was carried out. **Results** There were 21 cases reported in a total of 25 patients, among them 7 males and 18 females. The incidence of anaphylactic shock was the highest (48.00%) between 50 and 59 years of age, of which 4 were male and 8 were female. The induction period was mainly concentrated in 0 – 5 min, accounting for 56%. And there was no linear relationship between the combined medication, docetaxel dosage (solvent), drop rate and anaphylactic shock. Naranjo's score of causal relationship between drugs and adverse events: positive in 7 cases (28.00%), most likely in 16 cases (64.00%). **Conclusion** The anaphylactic shock induced by docetaxel should occur in the early stage of chemotherapy, which is usually seen in middle-aged and elderly patients. The clinical use of docetaxel should be monitored in a timely manner, supplemented by long-term follow-up, so as to avoid drug-induced damage

Key words: docetaxel; allergic shock; Drug-induced damage; icterus; literature review

多西他赛(docetaxel)又名多烯紫杉醇, 是一种半合成抗肿瘤药, 其前体来源于欧洲紫杉树叶提取物, 药理机制主要是通过阻碍肿瘤细胞M期微管解聚, 抑制细胞重组使之停止分裂, 而发挥抗肿瘤作用^[1-2]。多项临床试验证实多西他赛对乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等多种实体肿瘤具有显著疗

效^[3-5]。过敏性休克是某些抗原性物质进入易致敏的机体后, 通过自身免疫应答机制在极短时间内触发的一种严重的全身性过敏反应, 多突然发生且程度剧烈; 若处理不及时, 常危及生命。自1996年多西他赛上市至今, 因良好的临床疗效和不良反应(ADR)小而被广泛应用于各类肿瘤的治疗, 但近

收稿日期: 2019-04-12

第一作者: 周燕萍(1986—), 女, 本科, 主管药师, 主要从事临床药学研究。E-mail: zhouyanping0519@163.com

年来,随着多西他赛的持续、深入应用,已有多起严重过敏性休克病例被报道^[6],因此其ADR发生规律、特点以及预防措施也越来越多被肿瘤科医生所重视。本文依托大数据的前瞻性、预判性等特点,通过分类、定量、集成等统计分析方法,从而总结其引起过敏性休克的主要诱因,并制定出多西他赛致过敏性休克的临床预判处置措施,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 纳入标准 (1)病例报道需为国内外公开发表;(2)患者临床诊治相关信息完整;(3)符合过敏性休克临床特征。

1.1.2 排除标准 综述性文献、重复报道的文献及病例记录不完整的文献。

1.1.3 文献检索 以“多西他赛”“多帕菲”“泰索帝”“过敏性休克”“药源性损害”及“意识丧失”等为中文检索词,以 docetaxel、allergic shock、drug-induced damage、loss of consciousness 为英文检索词,在 PubMed、Medline、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP)等数据库中查找多西他赛致过敏性休克的相关个案报道,时间为1996年1月—2019年1月。默认扩展检索结果,再辅以手工检索。

1.2 研究方法

1.2.1 统计方法 采用 Excel 2007 软件进行文献计量学统计^[7],对严格筛选后的个案报道进行仔细阅读、分类,并提取文献中年龄、性别、基础疾病、手术史及化疗前用药史、多西他赛给药量、ADR 出现时

间、症状、处理措施及预后情况等信息进行统计分析。

1.2.2 文献质量评价标准 采用 GRADE 文献分级标准^[8]对纳入的个案报道进行证据推荐:(1)确信真实效应接近效应估计值为 A 级;(2)对估计值有中等程度信心,真实值有可能接近估计值,但仍存在两者不同的可能性为 B 级;(3)对估计值确信程度有限,真实值可能与估计值不同为 C 级;(4)对估计值几乎无信心,真实值很可能与估计值不同为 D 级。

1.2.3 因果关联性评价标准 采用诺氏(Naranjo's)评估量表^[9-10]对各纳入的个案报道进行药物与不良反应因果关系定量判断。总分 10 分,总分值≥9 分,表明该 ADR 肯定与药物有关;5~8 分为很可能有关;1~4 分为可能有关;≤0 分为可疑(即属于偶然或基本无关联事件)。结果见表 1。

2 结果

2.1 文献质量评价

纳入的 21 篇个案报道^[11-31]中,文献质量为 A 级的 6 篇^[12,14-15,19-21],B 级的 13 篇^[11,13,16,18,22-29,31],C 级的 2 篇^[17,30],D 级为 0 篇。

2.2 文献基本特征

21 篇个案病例^[11-31],均为中文文献,共计 25 例致过敏性休克患者,其中男性 7 例、女性 18 例。年龄跨度为 31~67 岁,平均年龄为(44.02±1.12)岁。见表 2。原发病为结肠癌 2 例、肺癌 5 例、乳腺癌 11 例、食管癌 1 例、宫颈癌 1 例,多发恶性间皮瘤 1 例。3 例合并有基础疾病,其中 1 例有高血压病史 10 年,1 例有胃炎病史数年,1 例肺癌伴慢性阻塞性肺炎;2 例既往身体健康(无高血压、糖尿病史),其余患者合并基础疾病不详。25 例患者入院均完善各项检

表 1 药物与 ADR 因果关系诺氏(Naranjo's)评估量表

Table 1 Causal relationship between drugs and adverse effects of Naranjo's assessment scale

代码(#)	相关提问	赋分值		
		是	否	未知
1	该 ADR 之前是否有结论性报告?	+1	0	0
2	该 ADR 是否为使用可疑药物后导致?	+2	-1	0
3	该 ADR 是否在停药或使用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0
4	该 ADR 的重复出现是否与可疑药物的再次使用有关?	+2	-1	0
5	该 ADR 发生是否存在其他单独原因?	-1	+2	0
6	该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0
7	药物是否在血液或其他体液中达到毒性浓度?	+1	0	0
8	该 ADR 的严重与否是否与剂量的增减有关?	+1	0	0
9	患者是否有过类似反应?	+1	0	0
10	是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0

查,血压、心率等均显示正常,无药物和食物过敏史。

表2 25例患者的性别与年龄分布

Table 2 Gender and age distribution of 25 patients				
年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
30~39	0	3	3	12.00
40~49	0	5	5	20.00
50~59	4	8	12	48.00
60~69	3	2	5	20.00
合计	7	18	25	100.00

2.3 用药情况

2.3.1 合并用药 为预防化疗药物不良反应,化疗前6~12 h,患均口服或静推不同剂量地塞米松18例,漏服1例,用药情况不详6例。

2.3.2 化疗药物剂量及给药途径 25例过敏性休克患者中,全部为静脉滴注给药,其中给予5%葡萄糖注射液11例,0.9%氯化钠注射液12例;多西他赛给药剂量:20 mg 5例,60 mg 3例,80 mg 3例,100 mg 7例,120 mg 5例,不详2例。

2.4 诱导期

25例患者在化疗时发生过敏性休克的时间不一,见表3。最短时间为1 min^[12],最长时间为56 h^[14]。静脉滴速最慢为8滴/min^[17],最快40滴/min^[26],不详14例,见表4。

表3 25例患者发生过敏性休克的时间分布

Table 3 Time distribution of allergic shock occurred in 25 patients		
发生时间/min	n/例	构成比/%
0~5	14	56.00
6~10	4	16.00
11~15	2	8.00
16~20	1	4.00
21~25	0	0
26~30	3	12.00
>30	1	4.00
合计	25	100.00

2.5 临床表现

21篇个案报道^[11-31]中涉及的25例多西他赛致严重过敏性休克患者均在化疗时(后)不同时间段突发胸闷、心悸、呼吸困难、肢体麻木、口颜面青紫,出虚汗,意识丧失等症状,且程度不同,其中以呼吸系统、循环系统、神经系统症状较为多见。见表5。

表4 25例患者发生过过敏性休克的滴速

Table 4 Drip rate of anaphylactic shock occurred in 25 patients

滴速/(滴·min ⁻¹)	n/例	构成比/%
8~10	5	20.00
20	4	16.00
25	1	4.00
40	1	4.00
不详	14	56.00
合计	25	100.00

表5 多西他赛致过敏性休克的临床表现

Table 5 Clinical manifestations of anaphylactic shock induced by docetaxel

累及系统	临床症状	n/例	构成比/%
呼吸系统	胸闷、憋气、气短	22	88.00
	呼吸困难	8	32.00
循环系统	唇颜面青紫、口唇发绀	14	56.00
	心悸、心慌	11	44.00
	面色苍白	9	36.00
神经系统	全身抽搐	2	8.00
	大小便失禁	3	12.00
	肢体麻木	4	16.00
全身损害	意识不清	21	84.00
	四肢湿冷	7	28.00
	大汗	9	36.00
皮肤及其他	皮肤紫绀	18	72.00
	腹痛	3	12.00
	双眼凝视	4	16.00

2.6 治疗与转归

多西他赛引起的过敏性休克病例中,未出现因过敏性休克而致死亡事件,除未详细记录过敏性休克转归的病例,其他均在停药或对症治疗处置(立即停止输液,更换液体及输液器,去枕,取平卧位,保暖,畅通呼吸道,头偏向一侧,行胸外心脏按压。双通道吸氧、心电监护,随给予升压、解痉、抗过敏、扩从血容量)后恢复正常。

2.7 关联性评价

25例严重过敏性休克患者中与服用多西他赛肯定有关7例(28.00%),很可能有关16例(64.00%),可能有关1例,可疑有关1例。关联性评价为“可疑有关”的1例^[14]患者临床应用多西他赛第3次化疗周期后出现,且化疗结束后56 h出现严重过敏反应,是否与化疗后用药或事物有关尚无法准确判断。

3 讨论

在分析的21篇个案报道中,涉及8种肿瘤类型,包括乳腺癌、肺癌、宫颈癌、结肠癌、胃癌、卵巢癌、食管癌、多发恶性间皮瘤。就全球肿瘤发病数据显示乳腺癌、肺癌、胃癌都位居前列^[32],说明上述3种肿瘤是抗肿瘤药物最为广泛的适应证,也是全球开发抗肿瘤药物最普遍的试验对象。而在本文多西他赛致25例过敏性休克患者中,肿瘤特征为乳腺癌的患者发生占比最高(11例,占44.00%),其次为肺癌(5例,占20.00%),再次之为胃癌(3例,占12.00%),高发人群年龄分布较多集中于50~59岁,以女性患者(人数多于男性)为主,发作时间以化疗时0~5 min内较为集中、高发。其中本文所得的年龄分布特征与Gong等^[33]、Su等^[34]研究结果一致,其年龄分布特征可作有效参考。但也有极少数化疗结束56 h后发生的个案例报道^[14],因此也不能忽视长时观察的必要性,即应用多西他赛行化疗时初期应为重点监护期,中、老年女性患者为重点监测人群,再辅以长时随访可有效降低患者过敏性休克发生率。

自1996年多西他赛(多烯紫杉醇)被美国FDA批准上市用于乳腺癌、肺癌、结肠癌等的治疗以来,其临床效果已被公认为疗效最显著的抗肿瘤药物之一^[35]。在分析25例过敏性休克患者的治疗策略时,发现几乎每例患者的合并用药和化疗方案都不尽相同,也并未发现治疗策略的不同和患者过敏性休克的直接相关性。这和本品与顺铂或长春瑞滨或阿霉素等联合用药不影响化疗效果,且有一定助益的结论大致相同^[36]。就多西他赛的静脉滴速是否为影响因素而言,也未发现与患者过敏性休克发生概率的直接相关性,滴速从8~40滴/min均有过敏性休克发生。

过敏性休克视为临床严重不良反应(SAE),因发作具有不确定、快速而常常伴发高死亡率。有学者发现在多西他赛致过敏性休克的16例患者报告分析中,服用国产药物有10例(占62.5%),进口药物仅2例(占12.5%)^[37]。而药物致过敏性休克除药物本身因素外,患者体质的不同亦是诱发其发生的重要原因,而肿瘤患者在治疗初期、中期、后期都会行大量检查、食物控制、辅助药物应用以及情绪波动、精神类药物控制等措施,也一定程度上增加了严重过敏反应的风险。多西他赛目前已是抗肿瘤一线药物,问世十余年仍疗效显著,但合理应用、安全性评估仍不可忽视。

就本文分析结果而言,多西他赛致过敏性休克具有偶发、不确定性等特点,其致敏原或诱发因素还有待进一步研究。文本通过汇集多篇文献数据,在收集21篇个案报道^[11-31]的基础上,对数据进行提取、分析,在SAE的发生时间、年龄分布及肿瘤特点上发现了较有临床价值的成果,同时也一定程度的回应了SAE与合并用药、给药途径、溶媒选择及静脉滴速等因素有关的质疑。

当然本文也存在不足之处:受一次文献(原始文献)影响,在纳入标准与检索策略的基础上仅对入选文献已发表的阳性结果进行了分析、讨论,而对部分灰色文献、会议摘要、重复报道等不符合纳入要求的文献进行了剔除处理,可能对部分指标数据的集成分析结果有影响,因此,对本品的使用仍需慎重,更深入的研究仍需进行。

综上,多西他赛的临床应用初期是过敏性休克发生较集中的时段,宜重点监护,但化疗结束后的长时程观察仍需进行。通过对患者的合理照护、药物的精细化、个体化以及护理的规范化可一定程度减少患者的药源性损害。

参考文献

- [1] Hayata K, Ojima T, Nakamori M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 for resectable advanced esophageal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(9): 5267-5273.
- [2] Sánchez B G, Bort A, Mateos-Gómez P A, et al. Combination of the natural product capsaicin and docetaxel synergistically kills human prostate cancer cells through the metabolic regulator AMP-activated kinase [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 8(3): 19:54.
- [3] Tanaka Y, Kunisaki C, Izumisawa Y, et al. a phase i/ii study of nac with docetaxel, cisplatin, and S-1 for stage III gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(10): 6015-6021.
- [4] Ohnuma H, Sato Y, Hayasaka N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, nedaplatin, and fluorouracil for resectable esophageal cancer: A phase II study [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(11): 3554-3563.
- [5] Kogure Y, Saka H, Takiguchi Y, et al. A randomized phase III study comparing carboplatin with nab-paclitaxel versus docetaxel for elderly patients with squamous-cell lung cancer: study protocol [J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(5): e711-e715.
- [6] Raisch D W, Campbell W, Garg V, et al. Description of anaphylactic reactions to paclitaxel and docetaxel reported to the FDA, with a focus on the role of

- premedication [J]. Exp Opin Drug Saf, 2011, 10(4): 521-528.
- [7] 谢星星, 范玲, 叶云, 等. 24例甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤文献分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1894-1897.
- [8] Atkins D, Briss P A, Eccles M, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system [J]. BMC Health Serv Res, 2005, 5(1): 25. DOI: 10.1186/1472-6963-5-25.
- [9] Naranjo C A, Shear N H, Lanctôt K L. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions [J]. J Clin Pharmacol, 1992, 32(10): 897-904.
- [10] Naranjo C A, Busto U, Sellers E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
- [11] 王洪刚, 张玮. 多西他赛致过敏性休克1例[J]. 实用药物与临床, 2008, 11(2): 102.
- [12] 殷金环, 许西娥, 邓响, 等. 多西他赛致严重过敏性休克抢救成功1例[J]. 食管外科电子杂志, 2014, 2(1): 41-42.
- [13] 俞慧群, 马光晔, 邵佩丰. 多西他赛致严重过敏性休克1例[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(8): 697.
- [14] 胡君娥, 周志芳. 多帕菲致严重迟发型过敏反应1例[J]. 护理学报, 2007, 14(11): 10.
- [15] 刘瑞, 张素明. 静脉输注多西他赛出现过敏性休克1例[J]. 护理研究, 2014, 28(14): 1788.
- [16] 刘荣英, 赵静, 潘华英, 等. 静脉滴注多西他赛致严重过敏性休克1例[J]. 湖北医药学院学报, 2012, 31(6): 500-501.
- [17] 桑蝶, 欧开萍, 郭仲卿, 等. 多西他赛所致过敏性休克的治疗和护理[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(5): 52-54.
- [18] 范雪亮. 多西他赛注射液致过敏性休克1例[J]. 中国药师, 2012, 15(7): 1023.
- [19] 董吉. 多西他赛致过敏性休克1例[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(6): 1149.
- [20] 杨学敏, 甄新雨. 多西他赛致过敏性休克1例[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(9): 10.
- [21] 冯海生, 张英姿, 王俊茹. 多西他赛注射液致过敏性休克1例报告[J]. 吉林医学, 2010, 31(17): 2767.
- [22] 黎颖然, 卢荣枝. 多西他赛注射液致过敏性休克1例[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(10): 626.
- [23] 崔红霞, 贾玉礼, 胡伟. 多西他赛致过敏性休克1例[J]. 中国医院药学杂志, 2008(14): 1208.
- [24] 朱青, 薛永凤. 多西他赛致过敏性休克1例[J]. 药物流行病学杂志, 2008, 21(3): 205.
- [25] 荆茹, 张红菊, 李丹. 多西他赛化疗出现过敏性休克1例抢救与护理[J]. 第四军医大学学报, 2008(7): 669.
- [26] 胥丹, 王江军. 多西他赛致过敏性休克1例[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 14(7): 593.
- [27] 刘德传, 刘庆春, 周松. 多西他赛致意障碍1例[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(12): 1560.
- [28] 高迎文, 高文武, 林丽华. 静脉多西他赛引起严重过敏反应1例[J]. 吉林医学, 2008, 29(13): 1121.
- [29] 王京芬, 于邵平, 王宁. 多帕菲致过敏性休克1例报告[J]. 中国医药导刊, 2008, 10(2): 303.
- [30] 乔艳萍, 衣翠红, 孙江涛. 多西他赛致快速过敏性休克1例[J]. 中国医药, 2011, 6(2): 133.
- [31] 杨丽君, 肖轶雯. 多西他赛引起严重过敏反应1例[J]. 中南药学, 2010, 8(5): 373.
- [32] Park B, Lee H S, Lee J W, et al. Association of white blood cell count with breast cancer burden varies according to menopausal status, body mass index, and hormone receptor status: a case-control study [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5762.
- [33] Gong M, Zhang Q, Zhao Q, et al. Development of synthetic high-density lipoprotein-based ApoA-I mimetic peptide-loaded docetaxel as a drug delivery nanocarrier for breast cancer chemotherapy[J]. Drug Deliv, 2019, 26(1): 708-716.
- [34] Su SF, Li M, Geng YC, et al. Randomized phase II study of pemetrexed-cisplatin or docetaxel-cisplatin plus thoracic intensity-modulated radiation therapy in patients with stage IV lung adenocarcinoma[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(6): 1235-1245.
- [35] 景临林, 金瑛, 张生勇, 等. 抗癌药物多烯紫杉醇的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2006, 16(5): 292-295.
- [36] 汤志强. 抗肿瘤药——多西他赛[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(2): 134.
- [37] 戈长征, 任贻军, 张宏琳, 等. 多西他赛致过敏性休克16例文献分析[J]. 临床荟萃, 2012, 27(3): 252-253.