

顺铂的临床药理

William E. Evans等 (美国孟非斯城 圣裴德儿童医院临床药物动力学实验室)

顺铂(顺氯氨铂Cisplatin,Platinol)是最近上市的一种临床有效的抗肿瘤药物,是一种水溶性铂的配位络合物,经验式为 $PtCl_2H_2N_2$,有两个氯原子和两个氨部分以顺式包围着中心铂原子。

1965年Rosenberg及其同事在研究电场对于大肠杆菌细胞膜的效应时,无意中发现了铂的抗肿瘤活性。他们观察到:大肠杆菌在有铂电极的氨离子和氯离子溶液中并不分裂而是变成了长线状结构。进一步对几种铂化合物进行动物实验研究,确定顺铂在动物体的抗肿瘤作用最强,此后又对它进行了广泛的临床试验。

顺铂对于成人及儿童的多种实验肿瘤均有显著性作用,对此有许多文章作了全面评述。成人的膀胱、卵巢、头、颈癌症均能得到明显的缓解。自从用药方案结合顺铂以来,睾丸癌的治疗已取得重要进展。尤其值得一提的是47个先前未经治疗的睾丸癌病人,应用顺铂、博来霉素和长春碱治疗获得100%的有效率(70%完全有效,30%部分有效)。在儿童中,对成神经细胞瘤、骨肉瘤等肿瘤病最为有效。

作用机理 顺铂确切的作用机理还不清楚,已经证实它能抑制DNA的合成,这一作用的结果可能使DNA内形成股间和股内的交联。在顺铂分子上相邻的氯配基处于不稳定的位置。一进入细胞这些氯基就被水分子所置换,结果形成正电荷的水合铂,类似于双官能团的烷化剂,能与亲核部位起反应。因为反式异构体的抗肿瘤活性较低,所以顺式构型对于这种相互作用是必要的。

也有人认为,抗肿瘤的效应是由于加强

了的抗原性。依据的假设是,肿瘤细胞表面的核酸可能阻碍肿瘤细胞的宿主免疫监视系统对其的识别。通过抑制DNA的合成,顺铂将瘤细胞暴于宿主免疫系统,导致肿瘤细胞的死亡。

药物动力学 顺铂口服不吸收,主要靠静脉给药。早期几项研究表明,顺铂是以双相形式从血清中消除,初期半衰期不到一小时,然后是缓慢的1~3天的末期半衰期。以往的研究还表明,在给药数月体内还可检测出铂。

在最早的研究中,初期半衰期是25~49分钟,接着是一个较长的58.5~73小时半衰期。此项研究是在10个成年病人中进行的,他们接受了快速静脉注射的 ^{193}Pt 标记的顺铂。并未进行预水合作用和利尿作用,药物剂量范围为0.0661~3.15mg/kg(大约2~95mg/m²)。

在一次更近期的研究中,Goymley等人对8个接受70mg/m²药物(一小时内注完)的成年病人体内检测顺铂的动力学。病人接受了速尿和甘露醇的强力水合剂作用和利尿作用。平均初期半衰期是23分钟,平均末期半衰期是67小时,铂的总浓度通过原子吸收分光光度法测定。

Frick等人给7个病人服九次剂量的顺铂后,研究了铂的总动力学。这些病人在2小时内接受100mg/m²药物,在给顺铂前后用了水合剂和甘露醇利尿。这些作者从铂的尿排泄率算出平均初期半衰期是76分钟,平均末期半衰期是26.8小时。他们认为在末期期间较快速的排泄可能与用药前后的水合作用及甘露醇利尿作用有关。然而,只在服用

后28小时测定铂的尿排泄，所以末相半衰期较短源出于观察时间不够。

我们曾在28个儿童和青年人人体内研究了顺铂的药物动力学。给17人 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 药物，11人 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 药物。接受 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 的病人，平均初相半衰期是25分钟，平均末相半衰期是44.43小时。三次输注后，在二小时期间内测定原形的（非蛋白结合的）顺铂血清浓度。原形药物的平均半衰期是1.3小时。在20次输注后进行总体铂的肾清除率研究，注射后的第一个三小时期间， $90\text{mg}/\text{m}^2$ 组的平均肾清除率是 $35.76\text{ml}/\text{分}/\text{m}^2$ ；但在注射后6~48小时的4个观察期内，平均肾清除率迅速下降到 $1.69\sim 3.14\text{ml}/\text{分}/\text{m}^2$ 。 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 组的铂平均肾清除率是 $37.4\text{ml}/\text{分}/\text{m}^2$ 。在此低剂量组，6~48小时期间，清除率也下降到 $1.0\sim 3.25\text{ml}/\text{分}/\text{m}^2$ 。

顺铂是由非酶促作用而转化为几种水合产物（代谢产物），据信并无抗肿瘤活性；而在血清中具有高度的蛋白结合率（ $90\sim 95\%$ ），主要与白蛋白的结合。原形药物的蛋白结合率不大，容易穿过细胞膜。原形顺铂能迅速转化为代谢物，该过程的半衰期 ≤ 2 小时。原药的肾清除率比代谢物高，所以在输注后即刻总的铂清除率是最高的，而原形顺铂在血清中浓度是最高的。铂代谢物比原形药有较高的组织结合率，因此由肾清除就比较慢。最高的铂组织浓度是在肾、肝和肠内。尽管偶有病人可获得与血清浓度相近的脑脊液顺铂浓度，但在多数病人中，该药不易透入中枢神经系统。

临床毒性 顺铂引起的主要毒性反应是肾毒性，恶心、呕吐、骨髓抑制和耳毒性。所有的毒性反应似与剂量有关；肾毒性和耳毒性是积蓄性的，另外较少见的毒性反应是过敏样反应、神经毒性、长期厌食和腹泻。罕见的毒性包括脱发，可能的心脏毒性和暂时的肝功试验值升高。

肾毒性是顺铂主要的剂量限制毒性，并

且能由临床前在啮齿动物、狗及猴体进行的毒理研究所预见，并有文章综述过。肾毒性发生率因累积剂量而异，难以与临床研究进行对比，这是由于病人群体的差异、肿瘤类型的不同、以前或目前受肾毒性抗生素的影响以及肾衰的危险因素诸如脱水、未控制的高血压和低血压的发作。影响肾毒的严重程度和发生率的最重要因素是顺铂给药前、期中及以后过分的水合作用和利尿作用。在早期的I相和II相研究中，给予顺铂而无水合剂和利尿剂，临床上明显的肾毒发生率是 $30\sim 50\%$ 。其中大多数病人血清肌酐和血液尿素氮(BUN)短暂地升高，在3~4周内回转到治疗前水平，虽然有某些病人接受几次需要较长时间的疗程才能恢复到治疗前水平的基础值。另一些病人则不能得到完全恢复。

Dentino等人曾对15个接受顺铂并用化疗的患睾丸癌的青年男子的肾功能进行了评价。并用的其他药物，长春碱和博莱霉素认为是没有肾毒性的。没有采用和维持利尿的预防措施，每个病人至少接受了三个顺铂疗程，一系列肾功试验的监测表明：所有病人的BUN和血清肌酐逐渐地而不可逆地增加；同时肌酐清除率下降。虽然15个病人中仅有3人接受了多于4个疗程的治疗，但是这些实验室的肾功能指标6个月时仍然稳定。这些数据确证了顺铂是一种可预见的肾毒素，以便采取不同阶段的策略以改善其肾毒性。

由于顺铂的肾毒性类似于汞和其他重金属所引起的毒性，最初在动物体内进行研究，以测试合并应用其他药物对于顺铂毒性的影响程度。试用了安体舒通，因它在大鼠体内加强汞的排泄，因此可降低汞的毒性。同样地，也试验了N-乙酰-L-半胱氨酸，由于它在动物体内对烷化剂具有灭活作用。不幸，两者对顺铂肾毒性的发生率没有任何影响。D-青霉胺是一种用来处理铜中毒的螯合剂，也用来在人体和动物中进行试验，获得不同的结果。大多数的数据表明并无保护

作用，不过有一项在动物和人体进行研究所得初步结果表明，接受顺铂和青霉素组内的毒性降低。最近又表明用WR-2721预处理可以选择性预防大鼠的肾毒性。

常规应用强力的预先水合作用和渗透性利尿剂（用或不用速尿），在动物和人体进行开拓性工作以后，证明这种预防性措施大大降低了顺铂肾毒性的发生率和严重性。Cvitkovic等人将一次中毒剂量的顺铂给于三组，一个对照组，一组接受强力的水合剂，一组接受甘露醇输液。BUN和血清肌酐的平均峰值升高程度，在接受预防性措施的两组与基础值没有明显差异；然而在对照组BUN从14mg%提高到49mg%，血清肌酐从0.8mg%提高到2.6mg%。同一研究者将他们的观察扩展到一组52名患有各种各样肿瘤的成年病人。所有病人接受如下治疗：在夜间用5%葡萄糖和0.45%氯化钠2升进行预水合作用，在用顺铂后立即快速静脉注射甘露醇12.5克，在初期继续注射甘露醇10g/小时，0.45%氯化钠200ml/小时，经6小时以维持强力的利尿作用。尽管给于高剂量的顺铂（3~5 mg/kg），但是肾毒性限制在血清肌酐的暂时升高，仅有10名病人（19%）显示出峰高值大于2.0mg%，其中9个病人先前有肾脏异常。对接受多剂量顺铂病人的一系列肌酐清除率测定表明，几乎完全恢复正常。这些结果已由应用类似的水合和利尿方法的研究者所确证。应用不太过份的水合作用以及加强的利尿给药方案也获得类似的结果。尽管采取了这些预防措施，不可逆的肾脏毒性仍然发生，这是由血清肌酐及BUN的持续升高所证明了的。应该进一步强调的是，顺铂是一种可预见的肾毒剂，如果应用足够的顺铂，则肾毒性在大多数病人中可能发生，即使不是全部。

水合作用和强力利尿作用的预防效应机理还不清楚，但可假设是由于阻止了大量的顺铂立即与肾小管蛋白结合。现尚无结论性

证据说明顺铂的血清或肾处置会由于强力的水合作用及甘露醇引起的利尿作用而改变。肾病理性变化的特征是局部急性病灶性小管坏死，主要影响远曲小管和集合管，扩张肾曲小管并形成管型。这些变化可在顺铂治疗后存在29天之久，即使BUN和血清肌酐恢复到治疗前水平，某些遗传性变化仍然持续存在。几位研究者观察到在顺铂治疗后，给于氨基糖甙类能加重急性肾功能衰竭。在某些情况下继续发展并且导致病人死亡。建议在某些先前用了顺铂的病人，应用氨基糖甙类应特别谨慎，并且仅在周密地考虑到感染的危险性和抗生素的肾毒性较小以后才应用。对大多数病人必须仔细地监测氨基糖甙的血清浓度并适当地调节剂量。

剂量程序方案、静脉输注时间长短以及水合作用和利尿作用的方法也可影响顺铂肾毒性的发生率和严重程度，然而还没有发表过定论性的随机对照研究。在几项无对照的研究中，并用强力水合剂、连续输注顺铂1~5天，与快速静脉给药比较没有明显降低肾毒性的发生率。由三个随机抽样对照比较而得的初步数据来看，报告的结果是矛盾的。Belt和Taylor随机抽了21名病人按照注射时间长短（15分钟对6小时）和给于甘露醇和水合剂或单独水合剂分组。虽然每组病人数目是少的，但在不同给药方案间，没有发现肾功能不全程度上有统计意义的差异。同样，Ostrow等人将用甘露醇和水合剂引起的强力利尿作用同速尿和水合剂引起的利尿作用比较，没有发现肾毒性发生率的统计意义的差异。相反，一项研究发现，强力水合剂和甘露醇比单独用水合剂与中度和重度肾毒性发生率较低（18%和26%）有关系。应用甘露醇和水合剂组也较单独用水合剂组可接受较长疗程的顺铂治疗。这些资料显示甘露醇应该列在目前的给药方案内。我们最近的办法是用5%葡萄糖含甘露醇10g/m²和0.3%氯化钠500ml/m²进行预

水合经 2 小时，而后输注顺铂 2 小时或 6 小时；顺铂是用 $10\text{g}/\text{m}^2$ 的甘露醇加入 0.3% 氯化钠 $1000\text{ml}/\text{m}^2$ 的。在整个顺铂输入过程，维持充分的尿流量 ($100\sim 200\text{ml}/\text{小时}$)。那些不太耐受顺铂治疗的病人，允许更强的水合作用，并密切观察。虽然速尿被某些研究者采用，但因它偶可引起耳毒性，我们不作为常规应用，

由于这种肾脏损伤的结果，能出现镁的消耗。这种电解质异常的发生率，成人中约占 50% ，儿童中接近 100% 。尽管偶有某个病人会发生血镁过少，血钙过少性手足抽搐，但多数病人是没有症状的。儿童似乎特别敏感，可能是由于成人与儿童在阳离子的全身贮藏量方面的差异。据信血钙缺少性手足抽搐的机理是由于血镁过少引起的甲状旁腺激素产生或释放不足。在所有血清镁水平下降的儿童和成人中，建议口服葡萄糖酸镁 ($3\text{g}/\text{m}^2/\text{天}$) 作为补充疗法，直到血清镁水平稳定为止。

严重的恶心和呕吐引起病人不适，并能严重得足以使某些病人停药。这种反应几乎发生在每个治疗的病人，通常在给予顺铂后 $2\sim 6$ 小时开始，在 $24\sim 48$ 小时逐渐消退。然而某些病人可能有持续数天的食欲不振及恶心，这种胃肠毒性发生于任何抗肿瘤剂量及任何剂量方案中，尽管某些研究者相信，若把剂量延长至几天则反应不太严重。有几项研究报道，若延长继续注射顺铂时，仅有轻度的恶心和呕吐。曾经试用强力的常规抗吐治疗，但对多数病人并不理想。无对照及有对照的研究报道应用 nabilone 及 $\Delta - 9$ - 四氢大麻酚效果不大。虽然 Kahn 等人最初报道用低剂量的灭吐灵产生有益的抗吐反应，但其他研究者应用同样剂量未能证实他们的结果。治疗因顺铂引起的恶心和呕吐，最有指望的抗吐剂是静脉注射大剂量的灭吐灵和大剂量的糖皮质激素。

顺铂引起的血液学毒性，通常是轻微的

和无剂量限制性的。白细胞是最常受影响的血液成份，全部治疗病人的 $20\sim 40\%$ 出现白血球减少 (< 4000)，取决于先前的放射治疗及化学治疗量。最低点通常发生在顺铂以后的 $2\sim 3$ 周，并在其后的 $1\sim 2$ 周内恢复。白血球减少的发生率及严重程度是与剂量有关的，并且可能是积蓄性的。虽然水合作用和强力利尿作用降低肾毒性是有效的，但这些措施不能改变骨髓抑制的发生率和严重程度。有临床意义的血小板减少症 (< 50000) 比白血球减少症比较少见，并且也是轻微的，一般发生在不到 20% 的病人中。由于癌症病人的贫血有许多病因学问题，难以精确地估计该药的毒性作用，但贫血能在某些病人中发生。某些研究者已经发现贫血是骨髓毒性的明显表现。偶尔也可发现无法解释的持续性贫血，Rossof 等人推断顺铂可损伤肾内的产生红细胞生成素的细胞。也有报道顺铂能引是溶血作用。

由顺铂引起的神经毒性包括耳毒性及某些较罕见的征候如周围神经病、震颤、味觉丧失、头晕目眩及其他疾病发作。虽然不可逆的听觉亏损已有报道，但是耳毒性通常能缓慢地逆转。耳毒性发生率可因不同的解释而异，如原有的听觉损伤、年龄和剂量等因素。由于空气传导阈升高所显示的亚临床性耳毒性在受试病人中就出现 90% 以上。如果明显的听觉丧失定义为在高频率 ($2000\sim 8000$ 赫兹) 一只耳朵的纯音阈至少下降 15 分贝，或者两耳至少下降 10 分贝，则有 $10\sim 15\%$ 的发生率。虽说已报道接受 $> 3\text{mg}/\text{kg}$ 剂量的病人中经常发生，但主诉有暂时性、可逆性耳鸣的病人少于 10% 。在高频率 (> 4000 赫兹) 下听觉丧失更常见且严重，并取决于积累剂量。除在最高频率 (8000 赫兹) 试验外，一般规律是两耳性变化。虽然发现有二个用 $5.0\text{mg}/\text{kg}$ 治疗的病人 (4%) 发生短期的完全性耳聋，但是因为这些异常刺激是超过正常说话范围 ($1000\sim 4000$ 赫兹)，听力亏损

严重得足以干扰正常听力功能是极罕见的；在另一个研究中，五个病人（2%）不得不中止治疗，因为在说话频率范围内发生了听力丧失。耳毒性的发生率及严重性似乎不能由于应用水合剂及强力利尿剂而减少。没有报道有任何征候和症状的前庭损伤。

罕见的神经毒性也有报道，周围神经性疾病可能发生。通常是感觉性的和可逆性的；类似于由其他重金属引起的周围神经性疾病。尽管停止了顺铂的治疗，偶尔某个病例会发生进行性症状。最近报道一例无法解释的发作和暂时性皮质性盲以及两例视神经乳突水肿和眼球后神经炎。

变态反应不常见，但却是严重而有生命危险的。最初Khan报道一例患睾丸癌的15岁男子，在第八次顺铂输注的开头3分钟内发生了烧灼感、脸红和呼吸困难。迅速处理才防止了任何进一步发展。皮肤试验显示出典型的疹块和潮红反应。并且证明组织胺释放试验为阳性。国家癌症研究所的调查，报告了在107名病人中有4例严重的过敏反应。这些反应的特征是速发性面色潮红、面部水肿、喘鸣、心动过速和低血压。所有病人先前都接受了顺铂治疗，有些人还有个人和家庭的特异反应史。一种变态反应的发生并非

是进一步治疗的绝对禁忌症。某些病人预先用抗组胺和/或皮质甾类药物后，谨慎地给于再治疗。对于每一个易感病人，应该仔细地权衡其预期效果及潜在的危险性。顺铂治疗中，皮疹很少出现，它是用顺铂治疗时发生可见变态反应的另一表现。

剂量及给药 曾试用了各种剂量方案，包括每双周、每周、每天一次用三天以及每天一次用五天。每个疗程通常是每隔3~4周重复一次，取决于联合应用其他药物以及其基础器官功能恢复所需时间。最常用的方案是10~20mg/m²天用五天，每隔3~4周和50~100mg/m²每隔3周。并无一种方案在产生抗癌效果或减少毒性方面显出优势。在不同的水溶液中，顺铂的稳定性是不同的，顺铂在葡萄糖溶液中似乎不稳定，适宜的溶液是至少含有NaCl 0.2%的氯离子浓度的溶液。顺铂与铝的异常相互作用已引起注意，故应该避免用使用含铝的静脉给药装置。

（参考文献80篇从略）

〔Drug Intell and Clini Phar《药物知识与临床药学》，16（6）：451~456，1982（英文）〕

邓夕军译 张紫洞校

人参——质量、安全性和功效

J.D. Phillipson等（英国，伦敦大学药学院生药学教研室）

近来人参已成为一种销售最多的植物药品，虽在许多药房出售，但主要是通过保健食品商店销售给公众。同时，人参已成为大量研究的课题，并有相当数量的文献；至少有三本专著及一些对药师有用的综述文章；当然也是科学会议的议题。最近有文献建议人参应按药品法规管理使用，以便限于药房发售，并进行质量控制。

人参仍有争议

尽管进行了许多研究并全部发表成文，但人参作为药用仍是有争议的。文献指出在中国和西藏，人参的使用已有四千多年的历史，有些作者指出，人参的使用可追溯到公元前3000年。事实上，中国人已把这种植物视为最万能的药草。中文“人参”的意思就是“人的根本”，尽管这两个中文字有许多