

依据。

参考文献

- [1] Lambert Hp. Infections of central nervous system. BC Decker, Toronto; 1991; 1-9
- [2] 戴自英, 刘裕昆, 汪复主编. 实用抗菌药理学. 第一版, 上海: 上海科学技术出版社, 1992; 7-11
- [3] Wolfson JS, Swartz MN. Serum bactericidal activity as a monitor of antibiotic therapy. *New Engl J Med*, 1985; 312(15): 968-75
- [4] 张文贵, 林福生, 李北波. 药理学计算与程序. 第一版, 北京: 北京人民卫生出版社, 1988; 17-69
- [5] 王睿, 吴树荣主编. 临床抗菌治疗手册. 第一版, 北京: 人民军医出版社, 1994; 314-23
- [6] Risturcia AM, Le Frock JL. Cerebrospinal fluid penetration of antimicrobiols in Schonfeld H, Helwig H (eds); *Bacterial Meningitis. Antibiot Chemother. Basel, Karger, 1992; 45; 118-52*
- [7] Cherubin CE, Emg RHK, Norrby R, Modzi J, Humbert G and Overturf G. Penetration of newer cephalosporins into cerebrospinal fluid. *Rev infect Dis*, 1989; 11(4): 526-48
- [8] Steele R W, steele A J, Gelzine A L. Ceftriaxone and bacterial meningitis. A ten Year follow-up. In Schonfeld H, Helwig H(eds). *Bacterial meningitis. Antibiot Chemother. Basel, Karger, 1992; 45; 161-69.*
- [9] Nau R, Prange HW, Muth P, Mahr G, Menck S, et al. Passage of cefotaxime and ceftriaxone onto cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents and Chemother*, 1993; 37(7): 1518-24
- [10] Zinner S I I, Blaser J, Gaya I I. Laboratory support for choosing and monitoring antimicrobial therapy in severely ill patients. *Am J Med*, 1985; 80(suppl 5c): 59-63

抗肿瘤新药紫杉醇

朱全刚 魏水易*

(长海医院药剂科 上海 200433)

摘要 介绍了紫杉醇的临床药理、临床应用、不良反应和使用注意事项。

关键词 紫杉醇; 临床药理; 临床疗效; 乳腺癌; 卵巢癌; 抗微管药物

A new antineoplastic drug——Paclitaxel

Zhu Quan-gang, Wei Shui-yi

(Department of Pharmacy Chang Hai Hospital Shanghai 200433)

ABSTRACT The Clinical Pharmacology, adverse reactions, Clinical uses, and precautions of Paclitaxel were reviewed.

KEY WORDS paclitaxel, clinical pharmacology, clinical effect, antimicrotubule drug, ovarian cancer, breast cancer

紫杉醇(Paclitaxel)是近年来抗癌药研

究的热点,美国 FDA 已正式批准其应用于晚期乳腺癌和卵巢癌病人,对其他恶性肿瘤的临床研究仍在进行中。Bristo-Myers

* 第二军医大学药学院

Squibb 公司的紫杉醇(商品名 Taxol 泰素)已先后在加拿大、美国、瑞典、奥地利及中国获准上市。本文就其临床药理及临床应用等综述如下:

一、临床药理

本品属细胞有丝分裂抑制剂,作用于细胞的微管系统,是一种新型的抗微管药物。可促进细胞周期中 G₂ 和 M 期的微管形成,并通过防止去多聚化过程而使微管稳定化。这种稳定化作用抑制微管网正常动力学重组,而微管网的重组对于细胞生命间期和分裂功能是必要的。此外,该药可导致整个细胞周期微管“束”的排列异常和细胞分裂期间微管多发性星状体的产生。体外试验已证明,不同的微管异型对于药物的敏感性明显不同^[1]。

紫杉醇经静脉持续 1h 和 6h 滴注后,血浆内药物浓度呈双相消除,终末相半衰期平均为 5.3~17.4h,总体清除率平均为 5.8~16.3L/h/m²,稳态分布容积平均为 42~162L/m²,说明本品具有广泛的血管外分布和结合于组织的效应^[1]。48h 内尿中测得紫杉醇的量占给药量的 5.9%±8.8%,提示肾脏不是本品的主要消除途径。动物试验表明,本品及其代谢物可经胆汁排出^[2]。代谢物“羟化”的特征提示 P₄₅₀混和功能氧化酶可能参与了本品的代谢。以紫杉醇 170mg/m² 或更大的剂量作 6h 和 24h 静滴后,在至少 6~12h 内血药浓度可持续达 85ng/ml 以上,该水平在体外试验中被证明具有药理活性。紫杉醇真正的药理学表现是非线性的,AUC 和 C_{max}并不与剂量增加成比例,3h 输注方式可能比 24h 输注方式更少产生粒细胞减少,但前者的 AUC 和 C_{max}均更高。

应用该药 0.1~50μg/ml 所进行的人体血浆蛋白结合的体外研究表明,本品蛋白结合率为 89~98%,西米替丁、雷尼替丁、地塞米松和苯海拉明都不影响紫杉醇的蛋白结合。在离体的人肝细胞微粒体和从鼠身上的试验中,未发现西米替丁调节紫杉醇的代谢,而酮康唑和氟康唑可以抑制本品的代谢。在

紫杉醇顺铂联合用药的研究中,顺铂之后应用紫杉醇比相反顺序应用时产生的活性要低,引起的白细胞减少发生率较高,这可能是因为顺铂抑制了肝脏的代谢而使紫杉醇的清除率减少 25%。紫杉醇的大分子结构、肝内代谢及药理学特征显示,其可作为腹腔内注射的理想药物^[1]。

二、临床应用

单用紫杉醇治疗 79 例 IV 期乳腺癌,28 例初治(指发生转移后),51 例在给予紫杉醇 24h 滴注前用过大量其他化疗药物,常规使用重组人体白细胞集落刺激因子(rhG-CSF)使某些病人的粒细胞减少得以改善。26 例可评价病人(本品作为初始治疗)中 16 例客观有效(62%),3 例达完全缓解(CR),激素受体情况和以往的激素治疗不影响疗效。51 例(本品作为挽救治疗)可评价病人中,部分有效 11 例(22%),疗效持续时间平均已超过 10 周,许多病人继续有效^[1]。分别曾用阿霉素和米托蒽醌无效的病人各 1 例,而用紫杉醇后仍有效。实验已观察到本品与长春碱有交叉耐药^[3],与阿霉素似无临床交叉耐药。本品能杀灭对环磷酰胺和阿霉素耐药的癌细胞,提示其可用于高危的 I 期病变。很明显,紫杉醇是治疗乳腺癌有希望的药物。

31 例晚期卵巢癌病人接受 250mg/m² 紫杉醇 24h 滴注治疗,每 3 周重复 1 次。29 例可评价,1 例完全缓解,5 例部分缓解,主要毒性是粒细胞减少性发热(20 例)和外周神经病变(6 例需要减少剂量)。在 1 个对顺铂耐药且病例数很多的试验中,626 例病人可评价疗效,157 例有效(25%)^[1]。在 1 个 I 期试验中,难治性卵巢癌用大剂量紫杉醇加粒细胞集落刺激因子(G-CSF)支持治疗(10μg/kg/天),主要毒性是外周神经病变(发生在 300mg/m² 剂量时)和粒细胞减少(持续时间短暂且无需减量),没有粘膜炎发生,提示 G-CSF 有保护作用,因为用同一剂量紫杉醇不加 G-CSF 支持治疗时发生了相当严重的粘膜炎^[4]。可见,本品是治疗晚期包

括对顺铂耐药的卵巢癌的有效药物。

25 例非小细胞肺癌(NSCLC)病人接受 250mg/m² 紫杉醇 24h 持续滴注治疗,每 3 周重复 1 次。24 例可评价疗效,5 例部分缓解(21%),疗效持续时间 3.7~6.5 月,主要毒性是白细胞减少,但也有神经和心脏毒性^[5]。本品对 NSCLC 有显著疗效,对扩散期小细胞肺癌(SCLC)疗效似乎欠佳,因此需要更多的试验来评价紫杉醇的作用。

73 例恶性黑色素瘤病人接受紫杉醇治疗,完全缓解加部分缓解 12 例,客观有效率 28.8%,2 例完全缓解者在 33 月和 46 月余时仍未复发。单独给药时,本品对恶性黑色素瘤的有效率与抗黑瘤素、顺铂或白介素-2 相似^[1]。

在一个用紫杉醇(250mg/m²)治疗头颈部鳞癌的 I 期试验中,19 例可评价疗效,2 例完全缓解,7 例部分缓解,提示本品对这种肿瘤是敏感的。常见毒性是白细胞减少和神经病变^[1]。

在用紫杉醇 96h 持续滴注治疗难治性淋巴瘤和乳腺癌的 I / I 期试验中,11 例乳腺癌病人中 7 例有效(64%),6 例非何杰金氏淋巴瘤病人中 3 例部分有效。最大耐受剂量(MTD)140mg/m²,明显低于 24h 滴注方式的 MTD(250~300mg/m²)。主要毒性是粘膜炎,且与 C₅₅ 明显相关。乳腺癌病人获得 64% 的有效率,与以前报告的对同样病人用 24h 滴注 250mg/m² 获 33% 的有效率相比,提示 96h 滴注有效率相当高。在淋巴瘤中,3 例以往对各种方案包括滴注阿霉素、长春新碱和依托泊甙都无效的弥漫型大细胞淋巴瘤用本品有效,提示本品与这些药物至少是部分非交叉耐药的^[1]。

三、临床毒性及注意事项

本品的主要毒性是中性白细胞减少和外周神经病变,都与剂量相关。中性白细胞计数低于 1500 个/mm³ 的病人禁用本品。其他临床毒性有粘膜炎、关节痛/肌痛、恶心、呕吐、腹泻、便秘、脱发、心律紊乱和超敏反应

(HSRS)等。神经毒性(至少部分地)在停止紫杉醇治疗后是可逆的,最严重的神经症状是癫痫大发作。实验研究提示:G-CSF 能缩短粒细胞减少的时间,胰岛素样生长因子(IGF-1)和神经生长因子(NGF)可能改善与剂量相关的神经毒性。在给予紫杉醇前 30min 先用 300mg 西米替丁或 50mg 雷尼替丁,能减轻胃肠道症状。为防止出现严重的过敏反应,所有接受本品治疗的病人都应预先给予皮质类固醇(如地塞米松 20mg 口服)、苯海拉明(或其他的类似药)和 H₂ 受体拮抗剂。低血压和心动过缓可出现在本品用药期间,因此在紫杉醇滴注开始的 1h 内提倡进行重要体征的监护。

总之,根据目前的临床试验资料可得出一些提示:(1)在用足量的预防药物后,135~175mg/m² 滴注 3h 的治疗方案可安全地被在门诊或病房中采用。(2)用此剂量滴 3h 比滴 24h 的骨髓抑制小,并且无粒细胞减少性发热的危险。(3)135~175mg/m² 剂量的紫杉醇极少引起需要中止治疗的毒性。这些都说明本品的临床研究已取得巨大的进展,下一步的问题主要是如何合理地应用本品及其他化疗方法来解除更多癌症病人的疾苦,为各期肿瘤病人带来新的希望!

参考文献

- [1]美国百时美施贵宝公司中国肿瘤药物部. 泰素™ TAXOL®(内部资料). 1994
- [2]夏建民. 抗肿瘤新药紫杉醇. 上海医药,1994;(1):35
- [3]Gupta RS. Cross-resistance of Vinblastine and Taxol-resistant mutants of Chinese hamster ovary cells to other anticancer drugs. *Cancer Treat Rep*, 1985; 69: 515
- [4]Sarosy G, Kohn E, Stone A, et al. Phase I study of Taxol and granulocyte colony-stimulating factor in patients with refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 1992;10:1165
- [5]Chang A, Kim K, Glick J, et al. Phase I study of Taxol in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC); The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1992;11:293(abstr)