

# 常见铂类抗肿瘤药物不良反应的比较与防治

刘 剑<sup>1\*</sup>, 徐韶东<sup>2</sup>(1.河北医科大学第二医院, 石家庄 050000; 2.河北医科大学药学院, 石家庄 050011)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)30-2857-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.30.26

**摘要** 目的:深入研究铂类抗肿瘤药物,进一步了解不同铂类药物多方面的不良反应,为临床更科学地应用铂类抗肿瘤药物提供参考。方法:按铂类抗肿瘤药物的发展分类,从胃肠道、肾、血液、神经等多个方面分析,着眼不同角度,对各个发展阶段中不同铂类药物不良反应的发生情况进行汇总,进而有针对性地对这些不良反应提出相应的防治措施。结果:不同铂类抗肿瘤药物不良反应各有不同。早期的药品不良反应较多,较普遍;新的铂类药物通过结构上的改进减少了许多不良反应的发生,但也会带来一些新的问题。因此对不同种类的铂类药物,不良反应防治手段和方法要有一定的针对性。结论:诸多不良反应涉及范围有大有小,反应有轻有重,因此防治手段也各有不同。只有详细了解不同铂类抗肿瘤药物的特性,才能在充分发挥其作用的同时尽可能减少不良反应的发生。

**关键词** 铂类;抗肿瘤药物;不良反应;比较;防治

癌症是威胁人类健康的第二大杀手,全球每年有上百万人死于癌症。我国肿瘤患者死亡率为85%,占死亡总人数的21.58%<sup>[1]</sup>。在癌症的治疗当中铂类药物发挥的作用是不容忽视的,铂类药物作为一种独特构型的抗肿瘤药物,经过多年的临床应用和研究,确立了在癌症化疗中不可替代的位置。然而其在应用过程中必然存在的不良反应也给临床癌症治疗带来诸多困惑和不便,对此我们必须正确认识并通过科学的方法加以控制。因此,加强抗肿瘤药物研究,控制和降低抗肿瘤药物不良反应的发生,是医药工作者亟待解决的难题。

## 1 现状分析

目前化疗是临床治疗癌症的主要措施之一,而铂类药物作为临床不可或缺的化疗药物在科学研究与临床应用中取得迅猛发展。铂类药物的抗癌活性是由美国学者于1965年发现的,之后第1代铂类药物顺铂,第2代铂类药物奈达铂、卡铂,第3代铂类药物洛铂、奥沙利铂等相继用于临床<sup>[2]</sup>。

自第1代铂类药物顺铂用于临床起,铂类药物便一直沿着两个方向发展,一是改善其毒副作用;二是克服其在瘤体内的耐药性。70年代人们从数千种铂化合物中仅筛选出十余种进行了临床试验,1986年卡铂上市,成为第2代铂类药物。随着近几年对铂类药物作用机制、构效关系以及临床治疗的深入研究,发现以二氨基环己烷为载体铂配体的一类铂配合物不仅改善了顺铂及卡铂的毒副作用,而且扩大了它们的活性谱,对许多耐顺铂或卡铂的细胞株或瘤株具有活性。这种新型的铂类药物被称为第3代铂类抗肿瘤药物,其代表药物有洛铂、奥沙利铂等。另据统计,在我国医院化疗治疗方案中,以顺铂为主或有顺铂参加配伍的方案占有所有化疗方案的70%~80%<sup>[3]</sup>。通过这些数据表明,铂类药物在化疗方案中占有举足轻重的地位。

然而不可否认的是,铂类药物在临床应用过程中具有诸多方面的毒副作用,大大限制了其在临床上的使用和发展。本文从胃肠道、肾、血液和神经系统等方面就临床常见的铂类抗肿瘤药所产生的不良反应进行分析比较,并提出一些防治办法,希望在临床上有助于铂类药物不良反应的预防和处理。

## 2 不良反应

\* 主管药师,硕士。研究方向:药物体内相互作用。电话:0311-66002882。E-mail:ljhaiyang@yahoo.com.cn

### 2.1 胃肠道毒性

由于铂类药物对增殖旺盛的胃肠道上皮细胞有抑制作用,因此几乎所有铂类药物都会产生不同程度的胃肠道刺激,主要表现为黏膜炎、食欲不振、恶心、呕吐、腹泻腹痛等,严重者甚至出现血性腹泻。其中,顺铂严重的恶心、呕吐为其主要的限制性毒性,急性呕吐一般发生在给药后1~2 h后;卡铂的胃肠道反应较顺铂轻微且少见,多为Ⅰ~Ⅲ度,Ⅳ度很少发生,停药1~2周可恢复;奈达铂的胃肠道反应为较轻的恶心、呕吐,发生率分别为43.2%和32.4%<sup>[4]</sup>;而作为第3代铂类药物的奥沙利铂和洛铂的胃肠道反应最轻,单独应用奥沙利铂的患者中大约有10%出现严重的恶心和呕吐,4%出现严重腹泻;单独应用洛铂时,仅有6.7%的患者呕吐比较严重,14.8%患者发生恶心,3.5%的患者发生腹泻<sup>[5]</sup>。由上述临床数据不难发现,随着新型铂类药物的发展和应用,铂类药物的胃肠道毒性在逐渐降低。

### 2.2 肾毒性

铂类药物的肾毒性主要由铂元素在肾脏中的沉积引起,不同的铂类药物铂元素沉积程度不同,进而出现不良反应的程度不同。其中,顺铂的肾毒性最严重,主要原因是累积性及剂量相关性肾功能不良,即使为抗癌活性最佳剂量时,肾脏毒性也会随之出现。一般剂量主要产生肾小管的损伤,见于用药后10~15 d,多为可逆性;反复高剂量治疗可致持久性轻中度肾损害。作为第2代铂类药物,卡铂虽与顺铂的作用机制类似,但其产生的肾毒性明显轻于顺铂。用药者约25%肌酐清除率下降,25%尿酸增加,16%血尿素氮增加。卡铂与有肾毒性药物联合使用会增加肾毒性,剂量应调整。而第3代铂类药物如奥沙利铂和洛铂,肾毒性更是大大降低。奥沙利铂给药后24 h内从尿中排泄的原型铂与总铂的量分别为28%和76%,血浆中原型铂与通过肾清除的铂约为顺铂的2倍。因此,奥沙利铂的肾毒性比顺铂小得多。文献<sup>[6]</sup>报道相继观察49例肾功能障碍患者应用全量奥沙利铂,结果无论是单药还是联合用药均未发现肾毒性。因此,肾功能不全的癌症患者应尽量使用奥沙利铂,而避免使用肾毒性较大的顺铂。

### 2.3 血液毒性

铂类药物所产生的血液毒性最常见的为骨髓抑制,表现为白细胞、粒细胞、血小板的减少。其中,以白细胞的降低最

为明显,严重时红细胞也会受到影响。顺铂的血液毒性较严重,有明显的骨髓抑制作用,白细胞减少的发生率为27%。卡铂的骨髓抑制作用更为强烈,是其主要的不良反应,不仅使白细胞减少,同时导致血小板减少的发生率也较高。在治疗14~28 d后白细胞数量最低,14~21 d后血小板数量最低,后持续2~3周左右可恢复正常。奈达铂的骨髓抑制作用为其剂量限制性毒性,可导致白细胞、红细胞特别是血小板的减少,骨髓抑制的发生率为80%,高于其他铂类,而对肝功能损害比其他铂类低<sup>[7]</sup>。奥沙利铂单独用药时,引起骨髓抑制较少见,以白细胞和血小板减少最明显,血小板的减少与药物剂量密切相关。当给药量小于90 mg/m<sup>2</sup>时,无血小板下降;给药量为135~150 mg/m<sup>2</sup>时,血小板下降发生率为13%;给药量为175~200 mg/m<sup>2</sup>时,血小板下降发生率为28.5%,血液毒性中等<sup>[6]</sup>。洛铂的血液毒性与奥沙利铂相似,在洛铂剂量限制性毒性中,血小板减少最为强烈,约有26.9%的实体瘤患者血小板数低于50×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,在已接受大剂量化疗后的卵巢癌患者中,血小板减少发生率达75%<sup>[8]</sup>。血小板降低常在注射后2周开始,下降后1周恢复到10×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>。可见,在应用铂类药物时,血液毒性是不容轻视的。

## 2.4 神经毒性

铂类药物的神经毒性是由其在大量杀死癌细胞的同时不可避免地引起正常神经细胞的坏死和凋亡所引起的,临床表现为中枢神经毒性、外周神经毒性、植物神经毒性和听神经毒性等。顺铂的神经毒性主要表现为神经末梢障碍,出现上下肢体麻木感,感觉迟钝,视神经乳头水肿和球后视神经炎<sup>[4]</sup>。另外顺铂的听神经损害还会导致耳鸣、耳聋、头昏等症状,严重者可导致不可逆的高频听力丧失。卡铂的神经毒性较小,产生症状与顺铂类似,但症状较轻。奈达铂可引起耳神经系统毒性反应,表现为听觉障碍、听力低下、耳鸣。奥沙利铂的神经毒性最明显,包括急性和累积性神经毒性。表现为手足和口周感觉异常和迟钝,握力减低,持续时间一般不超过7 d。约1%~2%的患者发生急性喉痉挛,表现为呼吸困难和感觉吞咽困难,85%~95%的患者遇冷会激发和加重。奥沙利铂的累积性慢性神经毒性主要表现为多个用药周期后出现的感觉异常,一般在治疗6~9个周期后。奥沙利铂的剂量累积到780~850 mg时,10%~15%的患者会逐步出现感觉异常,表现为运动和感觉障碍<sup>[9]</sup>。洛铂的神经毒性较轻,1.3%的患者发生感觉异常、神经疾病、神经痛、耳毒性,仅在0.5%的患者中发生精神错乱和视觉异常等状况。

## 3 不良反应防治

### 3.1 胃肠道毒性防治

3.1.1 给予5-羟色胺(5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗药。目前,5-HT<sub>3</sub>受体拮抗药昂丹司琼、格拉司琼、雷莫司琼等在临床上广泛用于化疗引起的呕吐。其作用机制为:选择性地阻滞5-HT<sub>3</sub>与中枢神经系统的化学受体感受区和上消化道传入迷走神经上的5-HT<sub>3</sub>受体结合,大大减轻了由铂类药物引起的的消化道反应。

3.1.2 给予多巴胺受体拮抗药。主要通过阻断中枢化学敏感区和胃肠神经末梢的多巴胺受体来达到止吐的作用,如甲氧氯普胺。此类药物偶有锥体外系反应发生,为了加强疗效可与5-HT<sub>3</sub>受体拮抗药合用。

3.1.3 给予地塞米松。为预防迟发症状,可口服地塞米松,单独使用或与甲氧氯普胺、苯海拉明联合应用均可。

3.1.4 治疗难治性呕吐。对于难治性呕吐目前治疗的手段不多,主要是应用大麻类、加巴喷丁等<sup>[9]</sup>。

3.1.5 治疗腹泻。对于化疗药以及应用干扰素和白介素11(IL-11)带来的腹泻应注意以下几个方面:多食低纤维素高蛋白食物;多休息,避免食用对胃肠道有刺激的药物;必要时静脉补充体液和电解质;腹泻次数每天超过5次以上或有血性腹泻者应停用有关化疗药物。

### 3.2 肾毒性防治

3.2.1 预先饮水或输液。为了减少铂元素在肾脏的沉积,减轻铂类药物的肾毒性,在给药前可预先饮水或输液1~2升;使用利尿药如呋塞米也有一定预防作用。研究表明,当供给大量氯化钠和灌注甘露醇等高渗透性活性物质时,由于产生了水合作用,血浆尿素的透过性增加,从而减少肾毒性发生<sup>[4]</sup>。

3.2.2 给予硫代硫酸钠。硫代硫酸钠与顺铂结合后可减少顺铂的活化程度,并且其在肾脏的浓度较高,能够减少顺铂在肾小管的重吸收。

3.2.3 给予细胞保护药。另外,一些细胞保护药如氨磷汀、有机硒制剂、谷胱甘肽、维生素C等都能起到保护肾小管、降低铂类药物肾毒性的功效。

### 3.3 血液毒性防治

3.3.1 纠正白细胞减少。这个过程可分为预防和治疗两个阶段,可分别应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。美国临床肿瘤学会(ASCO)建议<sup>[10]</sup>,预防用药仅适用于需维持化疗剂量的患者,否则可采取减少化疗药物用量来预防。而治疗性使用只适用于粒细胞减少性发热患者,推荐剂量5 μg/(kg·d),加大剂量不能改善效果。预防和治疗用药一般在化疗后24~48 h后使用,与化疗药同时使用会增加血液毒性发生风险。

3.3.2 纠正血小板减少。上面提到的G-CSF和GM-CSF在提高血小板上作用不明显,而IL-11是目前临床上被批准可用于提高血小板的细胞因子,推荐剂量50 μg/(kg·d)。一般至少在化疗后6~24 h后使用,有发生重度水钠潴留的风险。

3.3.3 纠正贫血。肿瘤对造血系统的破坏和抑制以及化疗引起的骨髓损伤均可以导致贫血的发生。一般成年男性血红蛋白<120 g/L、成年女性血红蛋白<110 g/L为贫血。当患者外周血红蛋白男性<110 g/L、女性<100 g/L时可以应用促红细胞生成素。建议150 IU/kg,每周3次;如4周后红细胞提高小于0.1 g/L,用量可提高至300 IU/kg,每周3次;8周仍无效应停药。促红细胞生成素的不良反应有高血压、脑卒中和静脉血栓等,与血细胞比容的增加有关,血细胞比容>0.4时应停用<sup>[11]</sup>。

3.3.4 应用中医药。近些年中医药对肿瘤化疗过程中出现的白细胞降低更注重防护,而且疗效还是很显著的<sup>[12]</sup>。谭秦湘等<sup>[13]</sup>用复方阿胶浆配合化疗控制白细胞降低,试验组(化疗前1周开始服复方阿胶浆,每次20 ml,每天3次,持续7~8周)明显优于对照组(单采用化疗);任黎萍等应用归脾汤和龟鹿二仙汤加减分段服用,治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制疗效显著;林加宝等观察参麦注射液对各种癌症化疗患者有明显的增效减毒作用。

### 3.4 神经毒性防治

3.4.1 给予西药。目前抗癌药的神经毒性的机制尚未明确,资料<sup>[14]</sup>显示对已报道的铂类不良反应,尽量采取有效的预防措施以减少不良反应的发生,并可使用钠通道阻滞药卡马西平和加巴喷丁减少神经毒性的发生,也可使用一些营养神经药物如维生素B<sub>1</sub>、维生素B<sub>6</sub>、维生素C等,可改善中毒症状。另外干扰素具有降低延迟和预防顺铂引起的神经毒性作用<sup>[15]</sup>。

# 肿瘤相关性抑郁的治疗药物研究进展

张连军\*,丁兆生#(江苏省荣军医院,江苏 无锡 214035)

中图分类号 R971\*.43 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)30-2859-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.30.27

**摘要** 目的:对肿瘤相关性抑郁的临床治疗提供一定的帮助。方法:本文针对肿瘤相关性抑郁的治疗药物研究加以概述,并对目前存在的问题进行探讨与展望。结果:目前抗抑郁药种类繁多,在肿瘤相关性抑郁治疗中应用较为广泛的主要有三环类、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂以及部分中药复方制剂。结论:当前的研究集中在相关药物对抑郁量表评分等宏观表现与某些免疫功能指标的变化方面;而对于药物治疗的机制缺乏深入的认识,尤其对于抗抑郁药物和抗肿瘤药物在药动学和药效学的相互作用、细胞和分子水平等微观领域的研究还比较少。随着各种技术的发展和临床治疗的需求,对于抗肿瘤相关性抑郁治疗药物的研究也将进一步深入,而对这方面的研究将具有重要的现实意义。

**关键词** 肿瘤;抑郁;抗抑郁药;相互作用

肿瘤相关性抑郁是由肿瘤诊断、治疗及其合并症等引发患者心理障碍的病理反应。肿瘤,尤其是恶性肿瘤,是危及人类健康的主要疾病之一;而绝大多数肿瘤患者都伴有不同程度的抑郁症状<sup>[1-2]</sup>。肿瘤和抑郁症在一定程度上是一共病问题<sup>[3]</sup>。肿瘤可能导致患者心境低落,并逐步产生抑郁的相关症状;而抑郁又使得肿瘤发生、发展、复发和转移的风险加剧<sup>[4]</sup>。因此,

对于已出现严重不良反应者需及时减量或停药,对症处理;轻微症状者严密监测,继续治疗以保证疗效。

3.4.2 应用中医药。中医药方法防治化疗药物神经毒性也有一定成效<sup>[12]</sup>。孙一予等观察益气活血法治疗奥沙利铂的外周神经毒性发现,神经毒性发生率试验组和对照组分别为24.6%和53.0%。崔慧娟等观察黄芪注射液防治含奥沙利铂化疗方案所致神经毒性发现,神经毒性发生率试验组和对照组分别为30%和90%。麦泽锋采用针刺治疗恶性肿瘤化疗后出现周围神经炎患者30例,试验组和对照组的总有效率分别为93.37%和43.33%。

## 4 小结

铂类药物的应用过程中除上述不良反应外,还有发热、皮疹、过敏、脱发、口腔溃疡等其他不良反应,此类反应发生时应采用相应的对症处理。比如口腔溃疡处可应用口腔溃疡膜、锡类散等治疗,也可用2.5%~5%的碳酸氢钠溶液漱口<sup>[16]</sup>。

总之,长期临床实验表明,铂类药物具有明显的抗肿瘤作用,它在人类对抗肿瘤疾病的历史中发挥着巨大的作用,其疗效得到了医学工作者的肯定。但是,明显的毒副作用大大限制了铂类药物在临床上的广泛应用。因此,为了更好地服务于患者,医药科研工作者们仍然在为寻找更安全、更有效的新型铂类抗肿瘤药物和更稳定、更科学的抗肿瘤药物联合应用方案而不懈努力着。相信铂类抗肿瘤药物会有更好的发展和更广阔的应用前景。

## 参考文献

[1] 蔡和平,王卓,黄瑾,等.我院108例抗肿瘤药致不良反应报告分析[J].中国药房,2010,21(34):3 235.  
[2] 王缨,王唯红.第三代铂类抗肿瘤药物洛铂:Lobaplatin[J].

\*药师,硕士研究生。研究方向:药剂学。E-mail:zhanglj1019@163.com

#通信作者:主任医师,教授。研究方向:临床精神病学、司法精神病学。E-mail:dzs1962@163.com

肿瘤患者情绪障碍的治疗显得尤为重要,治疗措施主要包括非药物治疗和药物治疗。精神药理学的迅速发展,使得药物治疗在其中扮演了越来越重要的角色。本文针对肿瘤相关性抑郁的治疗药物研究综述如下,以期对临床工作提供一定的帮助。

## 1 抗抑郁药在肿瘤相关性抑郁治疗中的应用

齐鲁药事,2009,28(1):58.  
[3] 张伦.铂类抗癌药物市场分析[J].中国药房,2003,14(3):138.  
[4] 王林,李新平.铂类药物的毒性作用与预防措施[J].医药导报,2005,24(3):254.  
[5] 赖树清,须媚.抗肿瘤药洛铂:Lobaplatin[J].世界临床药物,2005,26(5):315.  
[6] 苏庆光,孙冲涛.奥沙利铂的不良反应[J].药物流行病学杂志,1993,8(3):157.  
[7] 房树华,钱元霞.奈达铂与其他铂类制剂药物不良反应的临床比较研究[J].中国药物警戒,2012,9(5):309.  
[8] 罗柳荣.奥沙利铂的不良反应及防治对策[J].中国药物与临床,2007,7(9):697.  
[9] Lohr L.Chemotherapy-induced nausea and vomiting[J].*Cancer J*,2008,14(2):85.  
[10] 潘鑫,陆战新.化疗药物不良反应的处理[J].中国医刊,2008,43(4):65.  
[11] Zuken an KS.Hema to poietic abnormalities in patients with cancer[J].*Cancer Control*,1998,5(Suppl 2):6.  
[12] 潘向荣,陈小勋.肿瘤化疗不良反应的中医药治疗近况[J].医学综述,2010,16(15):2 358.  
[13] 谭秦湘,龙德,周明强.复方阿胶浆在肿瘤患者化疗中的应用[J].现代中西医结合杂志,2009,18(36):4 502.  
[14] 金雪梅.铂类药物的毒性作用与预防措施[J].现代医药卫生,2010,26(21):3 294.  
[15] 孙静,韩文志,柳燕.抗肿瘤药物的不良反应及防治措施[J].长春中医药大学学报,2010,26(5):767.  
[16] 程振田,时连亭,袁祥萍,等.临床抗肿瘤药物的主要不良反应及其处置[J].中国医院药学杂志,2009(19):1 340.

(收稿日期:2013-01-07 修回日期:2013-04-23)