

## 53例紫杉醇致过敏性休克的回顾性研究<sup>△</sup>

鲁萌\*,王健,戴建,朱静静,朱晓芳(南京大学医学院附属鼓楼医院国家药物临床试验机构,南京210008)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0987-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.30

**摘要** 目的:为紫杉醇的临床安全用药提供参考。方法:检索2006—2016年中国医院数字图书馆中紫杉醇致过敏性休克的文献报道,筛选符合标准的文献后,对患者的性别与年龄分布、原患疾病、过敏性休克出现时间分布、预防用药情况、给药途径与剂量、联合化疗用药情况、前驱临床表现和抢救措施与转归等进行统计分析。结果:共纳入紫杉醇致过敏性休克病例53例,其中男性16例、女性37例,年龄17~72岁,以40岁以上女性患者所占比例(30例,56.60%)最高;原患疾病以肺癌(15例,28.30%)、乳腺癌(12例,22.64%)、卵巢癌(11例,20.75%)居多;过敏性休克主要发生在静脉滴注给药后的5 min内(34例,64.15%);45例(84.90%)患者使用紫杉醇前采用了抗过敏的预防用药方案;53例患者均为静脉滴注,单次给药剂量为30~300 mg;53例患者中,单独使用紫杉醇的有25例,其余患者均联用其他化疗药物;过敏性休克的前驱临床症状以心血管系统(123例次,36.07%)、皮肤及黏膜系统(73例次,21.41%)和呼吸系统(67例次,19.64%)表现为主;经抢救治疗后,报道的死亡病例2例(3.77%)。结论:临床用药时应重视预防紫杉醇致过敏性休克的发生。

**关键词** 紫杉醇;过敏性休克;回顾性研究;用药检测;用药安全

### Retrospective Study on 53 Cases of Anaphylactic Shock Induced by Paclitaxel

LU Meng, WANG Jian, DAI Jian, ZHU Jingjing, ZHU Xiaofang (National Drug Clinical Trial Institution, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for safe drug use of paclitaxel in clinic. METHODS: The literatures about anaphylactic shock induced by paclitaxel were retrieved from China Hospital Knowledge Database during 2006-2016. After screening literatures which met inclusion criteria, the literatures were analyzed statistically in respects of the distribution of patient's gender and age, primary disease, distribution of occurrence time of anaphylactic shock, prophylactic drug use, route of administration and dosage, combined with chemotherapy drugs, prodromal clinical manifestations, first-aid measures and prognosis, etc. RESULTS: A total of 53 cases of anaphylactic shock induced by paclitaxel were included, among which there were 16 male and 37 female, aged 17-72 years; female patients over 40 year-old took up the highest proportion (30 cases, 56.60%). The major primary diseases were lung cancer (15 cases, 28.30%), breast cancer (12 cases, 22.64%) and ovarian cancer (11 cases, 20.75%). Anaphylactic shock mainly occurred within 5 min after intravenous dripping (34 cases, 64.15%). 45 cases (84.90%) received antiallergic prophylactic program before using paclitaxel; 53 patients were given intravenous dripping with single dose of 30-300 mg. Among 53 patients were given paclitaxel alone, and other patients were given paclitaxel combined with chemotherapy drugs. The prodromal clinical symptoms of anaphylactic shock mainly involved cardiovascular system (123 case time, 36.07%), skin and mucous membrane system (73 case time, 21.41%) and respiratory system (67 case time, 19.64%). 2 patients (3.77%) died after rescue treatment. CONCLUSIONS: More attention must be paid to the occurrence of anaphylactic shock induced by paclitaxel.

**KEYWORDS** Paclitaxel; Anaphylactic shock; Retrospective study; Medication detection; Safety of drug use

紫杉醇是从紫杉的树皮、树干或针叶中提取分离得到的一种抑制细胞有丝分裂的抗肿瘤药物,其通过使细胞中止于对放疗敏感的G<sub>2</sub>和M期而发挥抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>。

紫杉醇抗癌谱广,是治疗进展期卵巢癌的一线药物,对乳腺癌、前列腺癌、上消化道癌、小细胞和非小细胞肺癌治疗效果良好,而对铂类等已有抗药性的顽固性卵巢癌亦有效<sup>[2]</sup>。紫杉醇常见过敏反应如骨髓抑制、过敏反应等,发生率较高,百时美施贵宝公司紫杉醇注射液(泰素®)2011年修订版说明书要求每位患者在接受紫杉醇

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址:重庆市合川工业园区希尔安路168号  
电话:023-67893732 邮编:401520

△ 基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(No.BK20160108)

\* 主管药师,博士。研究方向:医院药学。电话:025-68182266。

E-mail:ahwhlm@163.com

治疗之前都必须使用地塞米松、苯海拉明(或其他的类似药)、西咪替丁或雷尼替丁作为预防用药,以防止严重过敏反应的发生。尽管如此,紫杉醇致过敏性休克仍有报道,过敏反应仍然是影响该药临床应用的主要因素。笔者通过检索病例报道文献,对紫杉醇引起的过敏性休克进行调查与分析,旨在提高医务人员对紫杉醇不良反应的重视度,为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

在中国医院数字图书馆中检索2006—2016年的中文文献,以“题名”为检索项,通过文献检索、辅以手工检索的方法,以“紫杉醇”“过敏性休克”“休克”“药物不良反应”等为检索词进行交叉搭配检索,下载相关文献。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 无重要信息(如给药剂量、联合用药情况)缺失,可进行因果判断的病例报道。

1.2.2 排除标准 综述性文献、重复的病例报道以及不符合过敏性休克诊断标准的病例报道。

### 1.3 结局指标

对发生紫杉醇致过敏性休克反应患者的年龄、性别、原患疾病、既往过敏史、过敏性休克出现时间分布、预防用药情况、给药途径与剂量、联合化疗用药情况、前驱临床表现及累及系统-器官、抢救措施与转归等方面进行分析。

### 1.4 统计学方法

应用Microsoft Excel 2010软件进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索流程

共检索出文献50篇,根据纳入与排除标准纳入53例患者进行统计与分析。

### 2.2 性别与年龄分布

53例患者中,男性16例、女性37例;年龄17~72岁,详见表1。

表1 患者年龄与性别分布

Tab 1 Distribution of age and gender of patients

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
<18	0	1	1	1.89
18~40	0	6	6	11.32
41~60	8	23	31	58.49
>60	8	7	15	28.30
构成比/%	30.19	69.81		
合计/例	16	37	53	100

### 2.3 原患疾病与既往过敏史

53例患者中,原患疾病以肺癌(15例,28.30%)、乳腺癌(12例,22.64%)、卵巢癌(11例,20.75%)居多,其余为宫颈癌(7例,13.20%)、胃癌(4例,7.55%)、食管癌(3例,5.66%)、鼻咽癌(1例,1.89%)。53例调查病例中,8例(15.09%)有食物或药物过敏史,22例(41.51%)无过敏史,23例(43.40%)过敏史不详。

### 2.4 过敏性休克出现时间分布

过敏性休克主要发生在用药过程中(52例,98.11%),

大多数在在静脉滴注5 min内发生(34例,64.15%),详见表2。

表2 紫杉醇致过敏性休克出现的时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of anaphylactic shock induced by paclitaxel

指标	用药过程中/min			给药后 2~3 d
	1~5	6~10	11~60	
例数	34	12	6	1
构成比/%	64.15	22.64	11.32	1.89

### 2.5 预防用药情况

53例患者中,45例(84.90%)使用紫杉醇前采用了抗过敏的预防用药方案。

### 2.6 给药途径与剂量

53例患者均为静脉滴注给药,并严格按照说明书使用非聚氯乙烯输液软袋和专用的超低密度聚乙烯输液器。单次给药剂量包括:30 mg(13例)、60 mg(3例)、100 mg(1例)、120 mg(1例)、150 mg(1例)、210 mg(11例)、230 mg(1例)、240 mg(10例)、270 mg(2例)、280 mg(1例)、300 mg(1例),未报道给药剂量者8例。其中32例(60.38%)采用0.9%氯化钠注射液稀释,10例(18.87%)采用5%葡萄糖注射液稀释,11例(20.75%)未对稀释液进行报道。

### 2.7 联合化疗用药情况

53例患者中,单独使用紫杉醇的有25例(47.16%),使用紫杉醇+顺铂(TP)方案的有12例(22.64%),使用紫杉醇+卡铂(TC)方案的有9例(16.98%),使用紫杉醇+表阿霉素(PE)方案的有4例(7.55%),使用紫杉醇+阿霉素(TE)方案、紫杉醇+奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(FOLFOX)方案、紫杉醇+顺铂+四氢叶酸+5-氟尿嘧啶方案的各1例(1.89%)。

### 2.8 前驱临床表现及累及系统-器官

53例患者中,过敏性休克的前驱临床表现以心血管系统(123例次,36.07%)、皮肤及黏膜系统(73例次,21.41%)和呼吸系统(67例次,19.64%)表现为主,其次为神经肌肉系统(44例次,12.90%)和消化系统(34例次,9.98%),详见表3。

### 2.9 抢救措施与转归

医务人员按过敏性休克的抢救原则进行救治。患者出现过敏性休克症状后,立即停用紫杉醇注射液,采用平卧位、头偏向一侧,保持呼吸道通畅,面罩高流量加压吸氧,静脉给予肾上腺素、地塞米松、10%葡萄糖酸钙等抗过敏。同时进行心肺复苏等抢救措施,严密监测患者生命体征的变化直至病情平稳。53例患者中,28例(52.83%)患者抢救30 min内恢复,10例(18.87%)患者2 h内恢复,7例(13.21%)患者12 h内恢复,2例(3.77%)患者抢救无效后死亡,另有6例(11.32%)患者转归情况不详。

## 3 讨论

### 3.1 紫杉醇致过敏性休克的发生机制

紫杉醇具有良好的抗肿瘤活性,但紫杉醇难溶于

表3 紫杉醇致过敏性休克的前驱临床表现

Tab 3 Prodromal clinical manifestations of anaphylactic shock induced by paclitaxel

累及系统/器官	前驱临床表现(例次)	例次	构成比/%
心血管系统	心慌(20)、大汗淋漓(16)、血压骤降(33,其中10例血压降至0 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)、脉搏加速(>100次/min)(19)、心跳停止(5)、短暂性心率过缓(6)、心前区不适(1)、心音微弱(4)、脉搏不清(7)、血氧饱和度降低(10)、足背动脉无脉搏(1)、室性早搏及二联律(1)	123	36.07
皮肤及黏膜系统	喉头发紧(1)、口唇发绀(14)、皮肤瘙痒(8)、四肢湿冷(13)、面色苍白(11)、全身红疹(8)、体温下降(1)、发热(1)、出冷汗(3)、面部水肿(3)、皮肤呈花紋状(2)、肩部以上瘙痒(1)、皮肤潮红(6)、四肢麻木(1)	73	21.41
呼吸系统	胸闷气短(22)、呼吸困难(32)、呼吸停止(6)、呼吸急促(5)、双肺呼吸音粗(1)、窒息感(1)	67	19.64
神经肌肉系统	烦躁不安(10)、腰疼(1)、神志不清(12)、光反应消失(2)、深昏迷(2)、头晕(5)、寒颤(3)、手脚麻木(3)、全身疼痛(2)、眼睛睁不开(2)、神情淡漠(1)、四肢抽搐(1)	44	12.90
消化系统	大小便失禁(4)、恶心(15)、呕吐(12)、腹部不适(3)	34	9.98
合计		341	100

水,目前临床使用的紫杉醇注射液以聚氧乙炔蓖麻油-无水乙醇(50:50, V/V)为溶剂。而聚氧乙炔蓖麻油进入人体后,可使肥大细胞去颗粒、释放组胺或激活补体而导致过敏反应<sup>[3]</sup>。此外,聚氧乙炔蓖麻油还具有外周神经毒性可导致异常脂蛋白血症的发生<sup>[4]</sup>。

### 3.2 紫杉醇致过敏性休克的特点分析

分析发现紫杉醇致过敏性休克的特点是:(1)女性发生比例明显高于男性,男女比例为1:2.31。40岁以上的中老年女性患者(30例,56.60%)占比最高,这可能与调查病例中乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌患者所占比例较大有关。(2)34例(64.15%)患者在静脉滴注5 min内发生过敏性休克,说明紫杉醇致过敏性休克多为速发型。提示医务人员应该加强此时间段的用药监护,发现患者有任何的不适都应该积极对症治疗,并在患者的病历中予以详细记录。有1例患者在给药后2~3 d发生过敏性休克,这提示需要延长紫杉醇用药观察期。(3)根据百时美施贵宝公司紫杉醇注射液(泰素®)2011年修订版说明书,用药前其标准的预处理方案为:治疗之前12 h及6 h均分别口服地塞米松20 mg,治疗前30~60 min肌内注射或口服苯海拉明50 mg,并同时静脉滴注西咪替丁300 mg或雷尼替丁50 mg。有相关研究显示,如果注射紫杉醇之前未进行预处理,过敏反应发生率为39%,严重过敏反应发生率为2%<sup>[5]</sup>。调查病例中有8例患者的医护人员未按照规定使用预防性抗过敏药物。(4)紫杉醇高度亲脂且不溶于水,能分解普通输液器中的聚氯乙烯成分,释放有毒物质邻苯二甲酸二乙基酯到液体中,是致敏的另一原因。本研究中紫杉醇滴注时均使用非聚氯乙烯输液软袋和专用的超低密度聚乙烯输液器,以减少过敏反应的发生。(5)本研究表明紫杉醇单独应用或在不同的化疗方案中应用均可引起过敏性休克,即紫杉醇致过敏性休克似乎与联合用药关系不大,但需要进一步研究证实。(6)紫杉醇引起的过敏性休克以心血管系统、皮肤及黏膜系统和呼吸系统表现为主。据文献报道,紫杉醇所致的过敏反应多为I型变态反应,主要

表现为支气管痉挛性呼吸困难、荨麻疹和低血压<sup>[6]</sup>。本研究发现在出现心血管系统反应前大多数患者会先出现面部及周身皮肤潮红、口唇发绀等皮肤表现。这提示,如果患者在发生皮肤症状时,即应给予重视,及时停药并采取救治措施,以免出现更严重的过敏反应。

### 3.3 安全用药建议与预防措施

输注紫杉醇前需严密观察患者生命体征,用药前询问药物过敏史,常规预防性使用抗过敏药物、加强巡视、做好过敏反应应急措施。有研究表明,地塞米松口服预防过敏反应的效果明显优于静脉注射给药<sup>[7]</sup>,且减少地塞米松的剂量(20 mg,甚至10 mg)不会增加严重过敏反应的发生率<sup>[8]</sup>。在紫杉醇给药过程中先小剂量缓慢滴注,密切关注用药反应,特别是开始前10 min内的反应,若无不良反应再调整输液速度及配制剩余药物等。发生过敏性休克后,在迅速排除顺铂等其他联用药物引起的过敏因素后,应立即停用紫杉醇,并按过敏性休克的抢救原则进行救治。过敏反应发生后,建议不再应用含紫杉醇类药物(如多西紫杉醇、紫杉醇脂质体等),以防止过敏反应尤其是过敏性休克的再次发生<sup>[9]</sup>。

紫杉醇脂质体主要辅料为卵磷脂、胆固醇、苏氨酸、葡萄糖,不含聚氧乙炔蓖麻油和无水乙醇。过敏反应的发生率明显低于单独使用紫杉醇<sup>[9]</sup>。多西他赛是在紫杉醇的基础上进行结构改造而得到的,属于紫杉类抗肿瘤药物。据文献报道,多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的远期疗效优于紫杉醇联合顺铂<sup>[10]</sup>。多西他赛的助溶剂是聚山梨酯80,其导致的过敏性休克等严重不良反应较紫杉醇少,安全性较高<sup>[11]</sup>。因此在选用紫杉醇类药物进行化疗时,可优先选用过敏反应轻的多西他赛或紫杉醇脂质体。

紫杉醇与大多数抗肿瘤药物一样,具有治疗指数低、安全范围窄、药动学参数个体差异大等特点<sup>[12]</sup>。在临床使用中,化疗剂量的选择常常根据医师的经验,或根据体质量、体表面积计算。由于紫杉醇具有非线性药动学特征,使得其体内吸收、分布、代谢、排泄过程存在较大差异,即使给予相同剂量药物,血药浓度也存在个体化差异<sup>[13]</sup>。紫杉醇所引起的不良反应与血药浓度等药动学参数密切相关<sup>[14]</sup>。通过剂量调整来增加有效血药浓度的药物暴露时间是提高药物疗效和减少不良反应的有效方法<sup>[15]</sup>。此外,细胞色素P<sub>450</sub>(CYP<sub>450</sub>)酶在紫杉醇代谢中起到重要作用。国内外学者已对紫杉醇的体内血药浓度变化与CYP<sub>450</sub>酶的表达情况展开了广泛研究,结果显示紫杉醇药动学参数的个体化差异与CYP2C8、CYP3A4、CYP3A5的基因多态性密切相关<sup>[16]</sup>。同时,这3种CYP<sub>450</sub>酶的已知底物或抑制剂与紫杉醇联用时,应慎重考虑药物间的相互作用。因此,紫杉醇的治疗药物监测也可有效提高患者治疗效果和减少不良反应的发生。

### 参考文献

# 头痛宁联合氟桂利嗪对比氟桂利嗪治疗偏头痛疗效与安全性的Meta分析及试验序贯分析<sup>Δ</sup>

孙伟鹏<sup>1\*</sup>, 蔡银河<sup>1</sup>, 林 潼<sup>1</sup>, 温俊茂<sup>1</sup>, 吴智兵<sup>2#</sup> (1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院脑病科, 广州 510405)

中图分类号 R245.31\*2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0990-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.31

**摘要** 目的: 系统评价头痛宁联合氟桂利嗪对比氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效与安全性, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库, 收集头痛宁联合氟桂利嗪(试验组)对比氟桂利嗪(对照组)治疗偏头痛的疗效[总有效率、视觉模拟评分法(VAS)评分、血钾及血镁浓度、降钙素基因相关肽(CGRP)水平等]及安全性(不良反应发生率)的随机对照试验(RCT), 对符合纳入标准的临床研究进行资料提取, 并采用Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具和Jadad量表进行质量评价后, 采用Stata 14.0 软件进行Meta分析, TSA 0.9 软件进行试验序贯分析。结果: 共纳入16项RCT, 合计1 726例患者。Meta分析结果显示, 试验组患者总有效率[RR=1.21, 95% CI (1.16, 1.26),  $P<0.05$ ]、VAS评分降低程度[WMD=-1.04, 95% CI (-1.42, -0.66),  $P<0.001$ ]、血钾降低程度[WMD=-2.05, 95% CI (-0.32, -0.18),  $P<0.001$ ]、血镁提高程度[WMD=0.09, 95% CI (0.04, 0.14),  $P<0.001$ ]、CGRP水平降低程度[WMD=-2.22, 95% CI (-3.25, -1.18),  $P<0.001$ ]等方面均优于对照组, 差异均有统计学意义。试验组不良反应发生率为2.27%, 对照组为2.89%, 两者比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 试验序贯分析提示头痛宁联合氟桂利嗪治疗偏头痛总有效率证据确切。结论: 头痛宁联合氟桂利嗪对比氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效更好, 未增加不良反应事件的发生。

**关键词** 头痛宁; 氟桂利嗪; 偏头痛; Meta分析; 试验序贯分析

- [1] SHI X, SUN X. Regulation of paclitaxel activity by microtubule-associated proteins in cancer chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(5): 909-917.
- [2] 徐佳茗, 夏学军, 刘玉玲. 紫杉醇新型制剂及临床研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(4): 510-517.
- [3] 刘朝晖, 曾聪彦. 79例紫杉醇注射液致过敏反应文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(2): 100-102.
- [4] 田燕春, 梁雁. 紫杉醇注射液致过敏性休克1例[J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(3): 181-182.
- [5] 张海明, 李丽静, 李丹, 等. 非小细胞肺癌术后静脉滴注紫杉醇致过敏性休克2例[J]. *中国药业*, 2012, 21(9): 68.
- [6] 李阳, 吴华, 胡如波, 等. 2013年我院紫杉醇注射液应用情况及合理性调查[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(11B): 26-27.
- [7] 蔡和平, 张铃铃, 王卓, 等. 两种含地塞米松的紫杉醇过敏反应预处理方案的Meta分析[J]. *中国临床药学杂志*, 2012, 21(2): 90-95.
- [8] SCHWARTZ JR. Dexamethasone premedication for prophylaxis of taxane toxicities: can the doses be reduced when paclitaxel or docetaxel are given weekly?[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18(2): 250-256.
- [9] 薛原, 陈永法. 紫杉醇脂质体与紫杉醇在乳腺癌新辅助化疗中随机对照研究的Meta分析[J]. *中国药物经济学*, 2013. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5846.2013.04.006.
- [10] 张海生, 张明生, 张莹, 等. 多西紫杉醇或紫杉醇联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的研究[J]. *中国处方药*, 2016, 14(5): 43-44.
- [11] 杨月明, 王瑜歆, 王立刚. 多西他赛和紫杉醇致严重不良反应对比分析[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(5): 295-296.
- [12] 王欣晨, 商玉萍, 邓芳, 等. 互为内标法测定紫杉醇和多西紫杉醇血浆药物浓度及临床应用[J]. *中国药师*, 2015, 18(10): 1685-1688, 1728.
- [13] ANDRIGUETTI NB, RAYMUNDO S, ANTUNES MV, et al. Pharmacogenetic and pharmacokinetic dose individualization of the taxane chemotherapeutic drugs paclitaxel and docetaxel[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(33): 3559-3582.
- [14] 刘岩松, 赵昆, 张国强. 我院129例乳腺癌患者紫杉醇注射液化疗的不良反应分析[J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(3): 173-175, 179.
- [15] 滕雪, 吴东媛, 刘爽, 等. 紫杉醇的治疗药物监测研究进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(48): 4598-4601.
- [16] MUKAI Y, SENDA A, TODA T, et al. Drug-drug interaction between losartan and paclitaxel in human liver microsomes with different CYP2C8 genotypes[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(6): 493-498.

<sup>Δ</sup> 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81373571)

\* 本科生。研究方向: 中医临床与研究。E-mail: 1213952161@qq.com

# 通信作者: 教授, 博士。研究方向: 中医热病及神经内科临床、教学和科研。E-mail: 1071690248@qq.com

(收稿日期: 2017-10-30 修回日期: 2018-02-01)

(编辑: 刘明伟)