

肿瘤联合化疗与用药顺序

王程程^{1,2*}, 彭媛^{1,2}, 陈芙蓉³, 张志勇^{1#} (1. 四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 3. 四川大学华西临床医学院, 成都 610041)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2470-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.27

摘要 目的: 为肿瘤联合化疗临床合理用药提供参考。方法: 按照抗肿瘤药物作用机制的不同介绍联合化疗的用药顺序, 检索 Medline 数据库中有关化疗用药顺序的文献, 并进行归纳与总结。结果: 不同给药顺序对化疗的疗效和毒性产生影响。结论: 临床实践中应关注化疗用药的先后顺序, 从而促进抗肿瘤治疗的合理用药。

关键词 肿瘤; 化疗; 用药顺序; 合理用药

为提高肿瘤的治疗效果, 临床上多采用两种或两种以上药物联合的化疗方案, 然而联合用药在提高疗效的同时可能会因为药物之间的相互作用或者抗癌药物作用的周期特异性对化疗的疗效和毒性产生影响, 并且临床实践中亦存在忽略用药顺序的现象, 因此正确的给药顺序是促进肿瘤合理用药的重要组成部分。

化疗方案的给药顺序应遵循以下三个原则^[1]: 一是相互作用原则。化疗药物之间发生相互作用时, 应注意给药的先后顺序, 如紫杉醇和顺铂, 顺铂会延缓紫杉醇的排泄, 加重不良反应的发生, 联用时须先给予紫杉醇。二是细胞动力学原则。生长较慢的实体瘤处于增殖期的细胞较少, G₀期细胞较多, 先用周期非特异性药物杀灭一部分肿瘤细胞, 使其进入增殖期再用周期特异性药物; 而生长较快的肿瘤应先用周期特异性药物大量杀灭处于增殖期的细胞, 减少肿瘤负荷, 然后用周期非特异性药物杀灭残存的肿瘤细胞。三是刺激性原则。使用非顺序依赖性化疗药物应根据药物的局部刺激性大小, 刺激性大者先用, 因为化疗开始时静脉的结构稳定性好, 药液渗出机会小, 对周围组织的不良刺激也小^[2]。

本文通过检索 Medline 数据库中有关常见化疗方案用药顺序的文献依照不同的抗肿瘤药物分类对用药顺序进行阐述, 以期临床治疗肿瘤合理用药提供参考。

1 顺序依赖性的化疗方案

1.1 联合破坏脱氧核糖核酸(DNA)的铂类药物

1.1.1 紫杉醇。顺铂联合紫杉醇的化疗方案在肺癌、卵巢癌、宫颈癌等多种肿瘤中有广泛的应用, 研究^[3]表明紫杉醇通过细胞色素 P₄₅₀ (CYP) 酶系代谢, 顺铂对 CYP 信使核糖核酸(mRNA)表达有调节作用, 可使紫杉醇清除率降低 25%~33%, 产生更为严重的骨髓抑制并且没有显示出更好的抗癌活性, 两者联用宜先给予紫杉醇。

1.1.2 氟尿嘧啶(5-FU)。顺铂与 5-FU 联合化疗在多种肿瘤的治疗中显示出了较好的疗效, 先给予顺铂可能具有更好的抗肿瘤活性。5-FU 发挥作用的机制为其代谢产物 5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸(FdUMP)与胸腺嘧啶合成酶(TS)、N₅, N₁₀-亚甲基四氢叶酸形成三联复合物, 阻滞脱氧尿嘧啶核苷酸

(dUMP)转变为脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dTMP), 从而抑制 DNA 的生物合成。最初的研究^[4]表明小剂量的顺铂可以增加细胞内四氢叶酸的水平, 从而产生协同作用, 也有研究^[5]认为顺铂降低 TS、二氢嘧啶脱氢酶(DPD)和多药耐药相关蛋白(MRP)的表达从而提高 5-FU 的抗癌活性。Koizumi W 等^[6]进行了一项比较顺铂和 5-FU 不同用药顺序对化疗有效性和安全性影响的临床试验, 该研究将入组的 74 例胃癌患者分为 A、B 组, A 组患者化疗方案为第 1 天静脉滴注顺铂 80 mg/m², 第 2~5 天持续静脉滴注 5-FU 700 mg/m²; B 组患者第 1~4 天给予 5-FU 700 mg/m², 第 5 天给予顺铂 80 mg/m²。结果显示虽没有统计学差异, 但 A 组患者总体有效率(31.3%)、中位总生存期(239 d)、疾病进展时间(175 d)相对于 B 组患者的 13.9%、174 d、140 d 更高, 并且两组患者不良反应发生率没有统计学差异。

1.1.3 吉西他滨。研究^[7-9]表明, 吉西他滨可抑制顺铂引起的 DNA 损伤的修复, 增加双链的断裂和顺铂-DNA 复合物的形成, 并且先给予吉西他滨的不良反应发生率也较低, 联用时宜先给药。

1.1.4 伊立替康。Han JY 等^[10]进行的一项 II 期临床试验中, 80 例患者随机分组, 39 例患者接受伊立替康-顺铂(I-P)方案, 41 例患者接受相反顺序方案。两组患者化疗用药均为第 1、8 天静脉滴注伊立替康 80 mg/m², 第 1 天静脉滴注顺铂 60 mg/m², 21 d 为 1 个周期。结果表明 P-I 给药顺序(P=0.047)及女性患者(P=0.011)有较高的有效率。研究者认为先给予顺铂, 伊立替康的活性代谢产物 SN-38 清除率增加, 严重的恶心、呕吐、腹泻、中性粒细胞减少的发生率较低, 化疗有效率高。故两者联用时可先给予顺铂。

1.1.5 多西他赛。临床试验虽证明多西他赛和卡铂之间没有药理学相互作用, 但 Saka H 等^[11]进行了一项 I 期临床研究, 将 46 例非小细胞肺癌患者随机分至两组, A 组患者先给予多西他赛, B 组患者先给予卡铂。结果, 相对于 B 组的 19 例患者中有 8 例对治疗有反应(42%), A 组 22 例患者中仅有 4 例有反应(18%)。研究者认为卡铂序贯多西他赛较之相反顺序的化疗方案可能有更低的毒性和潜在的更高的反应率。

1.2 联合作用于 DNA 及 RNA 的蒽醌类抗癌药物

Chronobiol Int, 2012, 29(6): 724.

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: wangcheng7176@126.com

通信作者: 主任药师, 硕士研究生导师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 028-85422667。E-mail: asg-yong@163.com

[19] 孙凤飞, 胡欣, 朱家媛, 等. 肿瘤时辰治疗的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2010, 23(4): 346.

[20] 崔一民. 时辰与合理用药[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 22.

(收稿日期: 2012-12-19 修回日期: 2013-02-20)

1.2.1 紫杉醇。联用多柔比星时,若先给予紫杉醇,多柔比星的药-时曲线下面积(AUC)增加,清除率降低,中性粒细胞减少,口腔炎的发生率更高,甚至可能增加心脏的不良反应,联合化疗时宜先给予多柔比星^[9]。

1.2.2 多西他赛。Alba E等^[12]进行了一项多西他赛联合多柔比星的多中心随机Ⅲ期临床试验,纳入的144例患者随机分至A-T序贯组($n=75$)和AT组($n=69$)。A-T组先给予3个周期多柔比星(75 mg/m^2 ,21 d为1个周期),后再给予3个周期多西他赛(100 mg/m^2 ,21 d为1个周期);对以往接受过蒽环类药物治疗的患者,先给予2个周期多柔比星再给予4个周期多西他赛。AT组同时给予多柔比星和多西他赛治疗6个周期(多柔比星 50 mg/m^2 ,多西他赛 75 mg/m^2 ,21 d为1个周期);对以往接受过蒽环类药物治疗者,先给予3个周期AT治疗,再给予3个周期多西他赛(100 mg/m^2 ,21 d为1个周期)。结果发现两组患者在总体反应率、中位肿瘤进展时间、总生存期等方面均无显著性差异,但发热性中性粒细胞减少、虚弱和腹泻等不良反应发生率两组差异有统计学意义($P=0.02$),A-T方案能显著降低乳腺癌患者发热性中性粒细胞减少发生的几率。

1.2.3 长春新碱。Ehrhardt H等^[13]研究认为多柔比星能降低长春新碱的抗癌活性,其机制为多柔比星能够激活p53基因,使细胞周期阻滞在G₂期,而长春新碱作用在有丝分裂M期,并且细胞周期的阻滞导致长春新碱拮抗Bcl-2抗凋亡作用降低。因此在环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(CHOP)、环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱(CAV)等化疗方案中两者可能不应在同一天给药。

1.3 联合微管蛋白活性抑制剂长春碱类

Razek A等^[14]对长春新碱和环磷酰胺联合用药时的给药顺序和间隔进行了体外研究,结果表明同时给药并没有显示出相加作用;随着给药时间间隔的延长,相加作用出现,先给予长春新碱可能具有更好的抗肿瘤活性。研究者认为一方面长春新碱具有同步化作用,使细胞停滞在M期,约6~8 h后细胞同步进入G₁期,此时用环磷酰胺可增效;另一方面长春新碱可能增加肿瘤细胞的通透性,提高细胞内环磷酰胺浓度,产生更强的抗肿瘤作用。

1.4 联合胸腺嘧啶合成酶抑制剂5-FU

1.4.1 伊立替康。FOLFIRI方案是治疗晚期肠癌的常用方案,该方案的给药方法为先给予伊立替康,亚叶酸钙在伊立替康输注后立即给予,两者滴注时间相同,均在化疗第1天给药,之后再给予5-FU。Falcone A等^[15]对33例结肠直肠癌患者进行的研究表明,先给予伊立替康,伊立替康中间体SN-38的AUC较之相反顺序下降40.1%($P<0.05$),不良反应的发生率降低,患者的耐受性增加。

1.4.2 甲氨蝶呤(MTX)。MTX能增加TS与FdUMP、N5,N10-亚甲基四氢叶酸的不可逆结合,增强5-FU的抗肿瘤活性,并且MTX能抑制嘌呤代谢,致使5-磷酸核糖-1-焦磷酸(PRPP)增加,并使5-FU转化为活性代谢产物5-氟尿嘧啶三磷酸(5-FUTP)和5-FdUMP的量增加^[16]。先用MTX,4~6 h后再用5-FU则可产生协同作用;但在头颈部恶性肿瘤^[17-19]中却未发现这种协同作用。提示对于不同的肿瘤,化疗方案的用药顺序可能不同。

1.5 联合亚叶酸钙

1.5.1 5-FU。前文已提及5-FU抗肿瘤作用与细胞内四氢叶酸的浓度有关,亚叶酸钙可增强5-FU抗癌活性,两者联用宜先给药。

1.5.2 MTX。亚叶酸钙是叶酸在体内的活化形式,MTX作为一种叶酸还原酶抑制剂,主要通过拮抗叶酸发挥细胞毒作用,联用时若先给予亚叶酸钙会使MTX抗肿瘤作用降低,故应先给予MTX。

另在一些药品说明书中亦有提及用药顺序如培美曲塞与顺铂联用时应先给予培美曲塞,30 min后给予顺铂。在乳腺癌辅助化疗多柔比星+环磷酰胺+多西他赛(TAC)方案中,多西他赛应在给予多柔比星及环磷酰胺1 h后给药。多西他赛与曲妥珠单抗联用时,多西他赛首次静脉给药应于曲妥珠单抗第1次用药后1 d;如果患者对前次曲妥珠单抗剂量耐受良好,多西他赛以后的用药应紧随曲妥珠单抗静脉输注之后给药。长春新碱说明书中提及长春新碱可以阻止甲氨蝶呤从细胞内渗出而提高细胞内浓度,两者合用时宜先给药;与L-天冬酰胺酶联用,可能增强神经系统及血液系统的障碍,为将毒性控制到最小,可将长春新碱在L-天冬酰胺酶给药前12~24 h使用。MTX如与L-天冬酰胺酶同时给药可导致减效;如用后者10 d后或于MTX用药24 h内给予L-天冬酰胺酶,则可增效并减少对胃肠道和骨髓的毒副作用。奥沙利铂与5-FU联用时,奥沙利铂须在5-FU前滴注。

2 顺序非依赖性化疗方案

顺序非依赖性化疗方案在临床中也较常见,如:卡铂与紫杉醇(用于存在合并症或不能耐受顺铂的患者的化疗)两者联用时改变给药顺序并不影响化疗的疗效和毒性。多西他赛与表柔比星^[20]以及吉西他滨^[21]、伊立替康与奥沙利铂^[22]等的联合用药亦未发现顺序依赖性。

3 讨论

笔者在检索时发现许多联合用药的临床试验甚至Ⅲ期试验中并没有给出明确的用药顺序,研究者对用药顺序的研究亦多在细胞试验和I期临床试验中进行。而细胞试验与体内真实情况并不尽相同,I期试验也因入组人数较少不能得出令人信服的结论。因此对于用药顺序的研究还不成熟。我们期待开展更多的关于用药顺序的Ⅲ期临床试验,促进肿瘤合理用药。另外,随着人们对肿瘤认识的不断加深和抗肿瘤新药的不断问世,化疗方案亦日渐增多和复杂。对于文章中未提及的化疗方案,临床应用时应按照确定该方案的试验研究中的顺序进行,以免发生严重的非预期的不良反应。

参考文献

- [1] 胡夕春,蔡阳,杨新苗,等.肿瘤化疗用药方法的研究进展[J].世界临床药物,2005,26(11):646.
- [2] 辛明珠,刘莉,钟就娣.细胞毒性药物在配制和使用过程中存在的问题及相应对策[J].护士进修杂志,2007,22(24):2275.
- [3] Francis YW, Lam CY, Chan J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the taxanes[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 1997,3(2):76.
- [4] Scanlon KJ, Newmant EM, Lu Y, et al. Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1986,83(23):8923.
- [5] Nishiyama M, Yamamoto W, Park JS, et al. Low-dose cisplatin and 5-fluorouracil in combination can repress increased gene expression of cellular resistance determinants to themselves[J]. *Clin Cancer Res*, 1999,5(9):2620.

选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂非布司他的临床研究进展

李闯东*,姚成娥,沈如杰,唐建飞,何海珍,赵福斌(杭州朱养心药业有限公司,杭州 310011)

中图分类号 R971.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2472-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.28

摘要 目的:综述非布司他的药学信息以及其临床研究进展,为非布司他的研究与开发提供参考。方法:查阅近几年国内外关于非布司他的文献,并对这些文献进行分类、整理。结果:非布司他是一种新型的非嘌呤类选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,对于痛风的治疗具有良好的疗效性和安全性。结论:非布司他在治疗痛风上具有良好的应用前景。

关键词 非布司他;痛风;不良反应;肾功能;研究进展

痛风是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍所致血尿酸增高的一组代谢性疾病。临床主要表现为高尿酸血症、痛风性关节炎反复发作、痛风性慢性关节炎和痛风石、痛风性肾病以及肾尿酸结石等。目前我国高尿酸血症的患者人数达到了1.2亿,其中痛风患者超过了7 500万人,而且正以每年

0.97%的速度增加。痛风已成为继糖尿病后的第二大代谢类疾病,并严重危害着人们的生命和健康。

痛风治疗的方法主要有两种,分别是促进尿酸排泄和抑制尿酸合成。临床治疗主要以秋水仙碱、类固醇抗炎药、激素、促进尿酸排泄药(如丙磺舒、磺吡酮及苯溴马隆)和抑制尿

- [6] Koizumi W, Kurihara M, Hasegawa K. Sequence-dependence of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced and recurrent gastric cancer[J]. *Cancer Oncol*, 2004, 12(3): 557.
- [7] Zanellat I, Boidi CD, Lingua G, et al. In vitro anti-mesothelioma activity of cisplatin-gemcitabine combinations: evidence for sequence-dependent effects[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(2): 265.
- [8] Moorsel CJ, Pinedo HM, Veerman G, et al. Mechanisms of synergism between cisplatin and gemcitabine in ovarian and non-small-cell lung cancer cell lines[J]. *Brit J Cancer*, 1999, 80(7): 981.
- [9] Kroep JR, Peters GJ, van Moorsel CJA, et al. Gemcitabine-cisplatin: a schedule finding study[J]. *Annals of Oncology*, 1999, 10(12): 1 503.
- [10] Han JY, Lim HS, Lee DH, et al. Randomized phase II study of two opposite administration sequences of irinotecan and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(4): 873.
- [11] Saka H, Ando Y, Minami H, et al. Sequence effect of docetaxel and carboplatin on toxicity, tumor response and pharmacokinetics in non-small cell lung cancer patients: a phase I study of two sequences[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 55(6): 552.
- [12] Alba E, Martin M, Ramos M, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a spanish breast cancer research group (GEICAM-9903) phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(13): 2 587.
- [13] Ehrhardt H, Schrembs D, Moritz C, et al. Optimized anti-tumor effects of anthracyclines plus vinca alkaloids using a novel, mechanism-based application schedule[J]. *Blood*, 2011, 118(23): 6 123.
- [14] Razek A, Vietti T, Valeriote F. Optimum time sequence for the administration of vincristine and cyclophosphamide in vivo[J]. *Cancer Res*, 1974, 34(8): 1 857.
- [15] Falcone A, Paolo AD, Masi G, et al. Sequence effect of irinotecan and fluorouracil treatment on pharmacokinetics and toxicity in chemotherapy-naive metastatic colorectal cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(15): 3 456.
- [16] Bertino JR, Sawicki WL, Lindquist CA, et al. Schedule-dependent antitumor effects of methotrexate and 5-fluorouracil[J]. *Cancer Res*, 1977, 37(1): 327.
- [17] Browman GP, Levine MN, Goodyear MD, et al. Methotrexate/fluorouracil scheduling influences normal tissue toxicity but not antitumor effects in patients with squamous cell head and neck cancer: results from a randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(6): 963.
- [18] Coates AS, Tattersall MH, Swanson C, et al. Combination therapy with methotrexate and 5-fluorouracil: a prospective randomized clinical trial of order of administration [J]. *J Clin Oncol*, 1984, 2(7): 756.
- [19] Mackintosh JF, Coates AS, Tattersall MH, et al. Chemotherapy of advanced head and neck cancer: updated results of a randomized trial of the order of administration of sequential methotrexate and 5-fluorouracil[J]. *Med Pediatr Oncol*, 1988, 16(5): 304.
- [20] Lunardi G, Venturini M, Vannozzi MO, et al. Influence of alternate sequences of epirubicin and docetaxel on the pharmacokinetic behaviour of both drugs in advanced breast cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2002, 13(2): 280.
- [21] Pankaj B, John LM, Karen F. Phase I and pharmacokinetic study of two sequences of gemcitabine and docetaxel administered weekly to patients with advanced cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, 48(2): 95.
- [22] Gil-Delgado MA, Bastian G, Guinet F, et al. Oxaliplatin plus irinotecan and FU-FOL combination and pharmacokinetic analysis in advanced colorectal cancer patients[J]. *Am J Clin Oncol*, 2004, 27(3): 294.

* 工程师。研究方向:药物研发。电话:0571-88052901。E-mail: 44782567@qq.com

(收稿日期:2012-12-01 修回日期:2013-02-25)