

# 紫杉醇的治疗药物监测研究进展

滕雪\*, 吴东媛, 刘爽, 董梅<sup>#</sup>(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 哈尔滨 150086)

中图分类号 R285;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4598-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.29

**摘要** 目的:为临床进行紫杉醇治疗药物监测(TDM)和制定个体化给药方案提供参考。方法:检索中文和英文数据库查阅相关文献,归纳和综述近年来紫杉醇药动学和血药浓度监测的研究进展。结果:紫杉醇的疗效和不良反应与其药动学有关,药动学参数的个体化差异又与细胞色素P<sub>450</sub>酶活性变化和基因多态性密切相关。化疗前进行细胞色素P<sub>450</sub>测定以及化疗期间进行血药浓度监测对患者个体化治疗具有重要指导意义。结论:对紫杉醇进行TDM有利于实现准确的个体化治疗,提高疗效和减少不良反应。

**关键词** 紫杉醇;治疗药物监测;个体化给药

紫杉醇(Paclitaxel)是从短叶红豆杉属植物树皮中提取的一种天然生物碱,其抗肿瘤活性于20世纪70年代被发现,并于1992年通过了美国食品与药品管理局(FDA)认证,批准上市。紫杉醇用药过程中易发生过敏、骨髓抑制及神经毒性等不良反应,使其临床应用受限。近年来,为了提高紫杉醇的临床治疗效果,减少其毒副作用,国内外学者围绕紫杉醇的治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM)开展了广泛的研究。本文综合国内外文献对紫杉醇的TDM研究进展进行归纳和总结,旨在为临床制定紫杉醇的个体化给药方案,提高其疗效和安全性提供参考。

## 1 作用机制与临床应用

紫杉醇是紫杉烷环的二萜类化合物,可特异性结合于微管蛋白的 $\beta$ 单位,通过促进微管蛋白装配成微管和抑制微管的解聚来引发染色体畸变,从而导致肿瘤细胞死亡。紫杉醇还可抑制细胞迁移,中断有丝分裂,进而抑制肿瘤细胞的生成。近些年关于紫杉醇作用机制的研究不断深入,Wang J等<sup>[1]</sup>观察到紫杉醇可诱导非内皮细胞有丝分裂停止,同时抑制肿瘤血管内皮细胞的增殖和迁移,具有较强的抗血管生成作用。此外,紫杉醇还具有一定免疫活性,可参加调节机体免疫功能。总之,越来越多的研究证明紫杉醇可通过多种途径发挥其抗肿瘤作用。

紫杉醇自1971年发现至今已在临床广泛应用,其适应症由治疗卵巢癌,扩展到胃癌、肺癌、食管癌、乳腺癌、头颈部肿瘤等多种恶性肿瘤。有研究表明,紫杉醇对转移性肾癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、恶性黑色素瘤、视网膜瘤、艾滋病相关的卡波济氏肉瘤等也有一定的疗效。随着紫杉醇的大量应用,许多科研探索也在深入进行,如Chen Y等<sup>[2]</sup>发现低剂量紫杉醇48 h脉冲给药后,可以使肿瘤细胞积聚在对放疗最敏感的G<sub>2</sub>/M期,从而提高放疗的敏感性,但不增加毒性反应。此外,Campone M等<sup>[3]</sup>对16例不同类型的肿瘤患者给予紫杉醇和依维莫司联合治疗,结果显示依维莫司可降低紫杉醇使用剂量,并增加机体对紫杉醇的敏感性,减少耐药性产生。这些研究丰富了紫杉醇在抗肿瘤领域的应用,为紫杉醇在临床广泛发挥作用提供了充分的理论依据。

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-86298563。E-mail:tengxiaoxue@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:0451-86298880。E-mail:mdhappy2006@hotmail.com

## 2 紫杉醇的药动学特点

紫杉醇具有高度亲脂性,不溶于水,其血浆蛋白结合率为89%~98%,与白蛋白的结合率较高,在人体内具有较大的稳态分布容积,可达50~650 L/m<sup>2</sup>。由于紫杉醇的高亲脂性,药物进入体内后可迅速通过被动扩散方式进入肝细胞,并特异性识别肝细胞的Oatp1a/1b转运蛋白<sup>[4]</sup>,进行肝脏代谢。随后,紫杉醇的代谢物随胆汁进入肠道,90%以上经粪便排出体外,只有5%左右经过肾脏排泄。

紫杉醇在临床上的给药方式多为按体表面积计算剂量的静脉注射,剂量范围135~350 mg/m<sup>2</sup>,给药时间主要集中于3 h和24 h两种,平均稳态血药浓度为0.2~8.45 mg/L。早期大量关于紫杉醇在人体内的药动学报告认为紫杉醇的体内分布为二室模型,血药峰浓度( $c_{max}$ )及曲线下面积(AUC)与给药剂量有关,其药动学呈现线性特征。然而,随着紫杉醇在临床上的广泛应用,发现线性模型无法描述完整的紫杉醇分布曲线,其非线性药动学特征日趋明显。有文献报道,静脉持续给予紫杉醇3 h后,体内 $c_{max}$ 和AUC的数值与输液时间并不成比例增加,表现为非线性药动学特征<sup>[5]</sup>。这种现象可能与药物在体内分布广泛,细胞膜转运和组织结合达到饱和有关。国内目前对紫杉醇药动学研究的结果不同。李苏等<sup>[6]</sup>对静脉滴注紫杉醇3 h的血药浓度进行测定,结果显示静脉滴注结束时血药浓度为最高,最大浓度为10.25 mg/L。而在杨莹等<sup>[7]</sup>的研究观察中,紫杉醇在静脉滴注10 min时即可达到最大浓度,其值为14.39 mg/L。

除非线性药动学特征外,紫杉醇在体内的代谢也存在较大的个体化差异,不同个体间的清除率可相差10倍左右。已有对群体药动学(Pharmacokinetics, PK)的研究结果表明,紫杉醇在体内的消除受性别、体表面积、年龄等因素影响,其中紫杉醇在男性体内的消除速率比女性大20%,体表面积每增加0.2 m<sup>2</sup>消除速率则会增加9%,而年龄每增加10岁消除速率则会随之增加5%<sup>[8-9]</sup>。此外,紫杉醇消除速率与总胆红素的水平成负相关,机体每增加10  $\mu$ mol/L的总胆红素,紫杉醇的消除速度降低14%。

由于紫杉醇的非线性药动学特征和机体的个体化差异,使得紫杉醇疗效难以掌握,不良反应的发生也不易控制。目前,对紫杉醇药动学的研究结果还不够统一,因此仍需要对紫杉醇进行血药浓度监测和个体化药动学研究。

### 3 紫杉醇的TDM

TDM是指在药物药理学原理指导下,通过运用各种现代分析手段,定量分析血液等生物样品中的药物及其代谢物的浓度,以探寻血药浓度与疗效和毒性反应的关系,进而确定有效的血药浓度范围。通过该方法可以准确地计算不同患者的药物最佳剂量,尽可能减少个体化差异,达到提高疗效和减少不良反应的目的。目前,进行TDM的药物主要包括以下情况:治疗指数低、安全范围窄、毒性大的药物;具有非线性药理学特征和药动学个体差异大的药物;需长期预防或治疗应用的药物;联合用药时可发生相互作用而致血药浓度变化的药物。

多项研究发现,紫杉醇的疗效和不良反应发生与血药浓度和药物暴露时间有密切关系,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>[10]</sup>。目前的研究认为,紫杉醇在血浆中呈双向消除,分布半衰期为0.04~0.52 h,清除半衰期为3.8~16.5 h,平均稳态药物浓度远远高于体内试验有效抗肿瘤浓度<sup>[11]</sup>。进行紫杉醇的TDM,可通过系统评估前一周期药物在体内的药动学参数来指导后续治疗时药物的剂量,从而科学地实现个体化用药。

#### 3.1 紫杉醇血药浓度与不良反应的关系

紫杉醇最常见的不良反应为骨髓抑制,为该药的剂量限制性毒性,主要表现为中性粒细胞减少、贫血、血小板减少,且随着剂量的累积还可出现周围神经病变。其余常见的不良反应还包括脱发、关节、肌肉痛,低血压和过敏反应等。

目前,紫杉醇的临床应用剂量大多是根据体表面积计算,机体代谢功能的差异将不可避免地导致疗效和毒副作用的差异。多年来,研究人员一直在探索紫杉醇不良反应和相关药动学参数之间的关系。多项研究认为,药物暴露时间与发生血液学毒性(主要是中性粒细胞减少)密切相关,并认为紫杉醇血药浓度超过0.05 μmol/L(约42.7 μg/L)的时间( $T>0.05$ )为预测发生严重中性粒细胞减少的群体PK参数<sup>[12-13]</sup>。此外,也有报道证实神经毒性的发生与 $T>0.05$ 相关<sup>[14]</sup>。然而,各项研究中紫杉醇暴露时间的血药浓度阈值有所不同。有报道显示,中性粒细胞减少与浓度大于0.1 μmol/L的时间显著相关,而与 $c_{max}$ 、AUC等无关<sup>[15]</sup>。Jiko M等<sup>[16]</sup>支持 $T>0.1$ 为紫杉醇发生严重血液毒性的阈值。然而,Naoki K等<sup>[17]</sup>发现严重中性粒细胞减少症患者的紫杉醇AUC值、 $c_{max}$ 与血浆浓度大于50 ng/ml的持续时间有关。由此可见,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,但目前各项研究结果并不统一,仍需进一步明确。

#### 3.2 紫杉醇血药浓度与细胞色素P<sub>450</sub>酶系的关系

细胞色素P<sub>450</sub>酶系(Cytochrome P<sub>450</sub>, CYP<sub>450</sub>)是重要的药物I相代谢酶,紫杉醇主要通过肝脏CYP<sub>450</sub>的CYP2C8、CYP3A4和CYP3A5亚型代谢<sup>[18]</sup>。紫杉醇药动学参数的个体化差异与这3种亚型对CYP<sub>450</sub>活性的影响和这3种亚型基因多态性密切相关,国内外学者已对紫杉醇在体内血药浓度的变化与CYP<sub>450</sub>表达情况展开研究。

3.2.1 CYP3A 多项研究已报道CYP3A酶活性在体内体外均有显著的个体化差异。陈敏玲等<sup>[19]</sup>在研究CYP3A酶活性与紫杉醇血药浓度的关系中发现,紫杉醇的血药浓度与CYP3A酶活性的对数呈线性关系( $r=0.938 1$ )。此外,文献报道<sup>[20]</sup>CYP3A5\*3是中国人常见单核苷酸多态性突变位点,而CYP3A5\*3多态性可影响CYP3A5代谢酶的活性或表达水平,从而影响药物代谢和血药浓度水平。顾海娟等<sup>[21]</sup>在一项卵巢

癌患者CYP3A5代谢酶基因多态性与紫杉醇血药浓度的研究中发现,携带CYP3A5\*3基因型者紫杉醇血药浓度在0、24 h时较野生基因型携带者高,其原因与代谢酶活性降低有关。以上结论提示对于携带CYP3A5\*3基因型者要适当减少紫杉醇剂量,同时要特别注意该药的不良反应。

3.2.2 CYP2C8 紫杉醇在肝脏内主要通过CYP2C8代谢,生成的代谢产物为6 $\alpha$ -羟基化紫杉醇。文献报道由于该基因多态性的存在使个体间6 $\alpha$ -羟基化紫杉醇活性的差异可达38倍<sup>[22]</sup>,这是引起紫杉醇药理学和机体耐受性差异的重要原因之一。Dai D等<sup>[23]</sup>的研究发现,紫杉醇的清除率在CYP2C8\*2型的患者体内较野生型的患者降低2倍,CYP2C8\*3型的代谢活性仅为野生型的15%。此外,在紫杉醇不良反应发生与酶活性的研究中发现,CYP2C8\*3亚型活性低的患者对紫杉醇的清除率较野生型患者降低,发生神经毒性的风险明显增加<sup>[24-25]</sup>。

CYP<sub>450</sub>作为紫杉醇代谢重要的肝药酶,其数量的多少、活性的强弱和基因多态性都能影响药物在体内代谢后的血药浓度水平。因此,在拟应用紫杉醇化疗前对患者进行CYP<sub>450</sub>的CYP2C8、CYP3A4和CYP3A5亚型测定对预测患者疗效和不良反应具有重要意义,能很大程度避免由代谢引发的药量不足或体内蓄积。

### 4 紫杉醇血药浓度测定方法

近年来,国内外对紫杉醇血药浓度测定的方法学研究逐渐增多,尤其是国外已经开展了一些通过紫杉醇血药浓度监测来指导临床用药剂量的工作。目前,紫杉醇血药浓度常用的监测方法包括高效液相色谱-紫外分析法(HPLC-UV)<sup>[26]</sup>、免疫试剂盒测试法<sup>[27]</sup>、高效液相色谱-质谱联用分析法(LC-MS/MS)等。由于HPLC-UV法存在灵敏度低、耗时长、免疫试剂盒价格相对昂贵等缺点,近年来LC-MS/MS法的应用更为广泛。

Fernández-Peralbo MA等<sup>[28]</sup>应用液-液萃取方式对13例卵巢癌患者血清、血浆及组织样品进行前处理,通过LC-MS/MS法测定紫杉醇及其代谢产物的浓度。实验结果显示,紫杉醇及代谢产物6 $\alpha$ -羟基化紫杉醇在血清样品中的线性范围为0.03~0.15 ng/ml,在组织样品中为0.07~0.62 ng/ml,日间精密度的为0.5%~2.7%,具有较好的相对标准偏差。Zhang W等<sup>[29]</sup>同样运用LC-MS/MS法测定了人血浆中紫杉醇及两个主要的代谢产物6 $\alpha$ -羟基化紫杉醇和p-3'-羟基化紫杉醇的浓度,结果显示,紫杉醇及其两种代谢产物的线性浓度范围均为0.5~500.0 ng/ml,3种物质的日内和日间精密度的相对标准偏差均小于8.18%。由此可见,LC-MS/MS法可用于人血浆样品中紫杉醇及其代谢产物的药动学、生物利用度或生物等效性的研究分析。

此外,应用LC-MS/MS法还可对其他组织中的紫杉醇血药浓度进行测定。在Li P等<sup>[30]</sup>的实验中,将大鼠静脉注射2 mg/kg的紫杉醇4 h后对其血浆及脑组织匀浆进行样品前处理,运用LC-MS/MS法测定其中紫杉醇的血药浓度,运行时间为3.5 min。结果显示,紫杉醇在血浆中的浓度为(26.62 ± 8.93) ng/ml,在脑组织匀浆中浓度为(11.08 ± 4.18) ng/g。该研究建立了快速的大鼠血浆和脑组织匀浆中紫杉醇浓度的定量分析方法,同时也为紫杉醇在其他组织中的血药浓度测定方法提供了参考。

综上所述,LC-MS/MS法具有准确、快速和灵敏等特点,并且在分析大量样品时具有更大优势。目前,各项研究中紫杉醇血药浓度测定的结果还存在一定差异,但测定方法都在不

断地优化和提高,为开展紫杉醇血药浓度监测提供很好的实验基础。国外已有研究通过紫杉醇血药浓度监测对患者的用药剂量进行调整,结果显示该方法可有效地降低紫杉醇血液毒性和神经毒性的发生率<sup>[10]</sup>。

## 5 结语

紫杉醇与大多数抗肿瘤药物一样,具有治疗指数窄、毒副作用大等特点,临床常规按照群体平均剂量或体表面积计算剂量会不可避免地产生一些患者因剂量不足而疗效不佳,而部分患者又因药量过大而出现严重不良反应甚至死亡。因此,化疗前对患者CYP<sub>450</sub>的CYP2C8、CYP3A4和CYP3A5亚型基因多态性和酶活性进行测定,可以初步预测机体对紫杉醇代谢能力,从而明确紫杉醇剂量的选择,减少了盲目尝试方案的痛苦。同时,在选定化疗方案后,一个理想的给药方案是要维持血药浓度在最低有效浓度以上和最低中毒浓度以下,即“治疗窗口”之内。因此,在化疗过程中进行紫杉醇血药浓度监测可以个体药动学参数作为依据,通过计算拟定最佳给予剂量,真正实现准确的个体化治疗。综上所述,对紫杉醇进行TDM是实现个体化治疗的必经之路,也是更好地指导临床调整用药剂量、提高疗效和减少不良反应的最有效途径。

## 参考文献

- [1] Wang J, Lou P, Lesniewski R, et al. Paclitaxel at ultra low concentrations inhibits angiogenesis without affecting cellular microtubule assembly[J]. *Anticancer Drugs*, 2003, 14(1):13.
- [2] Chen Y, Pandya KJ, Feins R, et al. Toxicity profile and pharmacokinetic study of a phase I low-dose schedule-dependent radiosensitizing paclitaxel chemoradiation regimen for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(2): 407.
- [3] Campone M, Levy V, Bourbouloux E, et al. Safety and pharmacokinetics of paclitaxel and the oral mTOR inhibitor everolimus in advanced solid tumours[J]. *British Journal of Cancer*, 2009, 100(2): 315.
- [4] van de Steeg E, van Esch A, Wagenaar E, et al. High impact of Oatp1a/1b transporters on in vivo disposition of the hydrophobic anticancer drug paclitaxel[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(2):294.
- [5] Steed H, Sawyer MB. Pharmacology, pharmacokinetics and pharmacogenomics of paclitaxel[J]. *Pharmacogenomics*. 2007, 8(7):803.
- [6] 李苏,廖海,詹靖,等.比较白蛋白纳米紫杉醇与含聚氧乙烯蓖麻油紫杉醇在乳腺癌患者的药代动力学[J]. *中国临床药理学杂志*, 2010, 26(8):606.
- [7] 杨莹,曹丰.国产紫杉醇在患者血浆中的药代动力学及临床观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2008(3):70.
- [8] Joerger M, Huitema AD, Huizing MT, et al. Safety and pharmacology of paclitaxel in patients with impaired liver function: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2007, 64(5): 622.
- [9] Joerger M, Huitema AD, van den Bongard DH, et al. Quantitative effect of gender, age, liver function, and body size on the population pharmacokinetics of Paclitaxel in patients with solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(7):2150.
- [10] Joerger M, Kraff S, Huitema AD, et al. Evaluation of a pharmacology-driven dosing algorithm of 3-weekly paclitaxel using therapeutic drug monitoring: a pharmacokinetic-pharmacodynamic simulation study[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2012, 51(9):607.
- [11] Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(4):351.
- [12] Kobayashi M, Oba K, Sakamoto J, et al. Pharmacokinetic study of weekly administration dose of paclitaxel in patients with advanced or recurrent gastric cancer in Japan [J]. *Gastric Cancer*, 2007, 10(1):52.
- [13] Joerger M, Huitema AD, Richel DJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel and carboplatin in ovarian cancer patients: a study by the European organization for research and treatment of cancer-pharmacology and molecular mechanisms group and new drug development group[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(21):6410.
- [14] Mielke S, Sparreboom A, Steinberg SM, et al. Association of paclitaxel pharmacokinetics with the development of peripheral neuropathy in patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(13):4843.
- [15] 叶敏,朱珠,傅强,等.紫杉醇用于卵巢癌化疗的临床药理学研究[J]. *中国药理学杂志*, 1999, 34(5):313.
- [16] Jiko M, Yano I, Sato E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel with carboplatin or gemcitabine, and effects of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in patients with urogenital cancers[J]. *Int J Clin Oncol*, 2007, 12(4): 284.
- [17] Naoki K, Kunikane H, Fujii T, et al. Dose-escalating and pharmacokinetic study of a weekly combination of paclitaxel and carboplatin for inoperable non-small cell lung cancer: JCOG 9910-DI[J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2009, 39(9):569.
- [18] Henningsson A, Marsh S, Loos WJ, et al. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(22):8097.
- [19] 陈敏玲,张顺国.CYP3A酶活性与紫杉醇血药浓度的相关性探讨[J]. *中国临床药理学杂志*, 2008, 17(6):353.
- [20] 王健,唐金海,赵建华.紫杉醇相关代谢酶和药物转运体基因多态性与乳腺癌化疗反应[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2010, 2(1):63.
- [21] 顾海娟,郭小红,朱冬梅,等.卵巢癌患者代谢酶基因多态性与紫杉醇血药浓度及不良反应的相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 12(26):1185.
- [22] Rodriguez-Antona C, Niemi M, Backman J, et al. Characterization of novel CYP2C8 haplotypes and their contribution to paclitaxel and repaglinide metabolism[J]. *Phar-*

# 类风湿关节炎常用药物及其不良反应

王景红<sup>1\*</sup>, 刘菁华<sup>1</sup>, 汪文琪<sup>2</sup>, 孙毅坤<sup>2#</sup>(1.中国中医科学院望京医院,北京 100102;2.北京中医药大学中药学院,北京 100102)

中图分类号 R593.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4601-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.30

**摘要** 目的:为临床合理应用类风湿关节炎(RA)常用药物提供参考。方法:检索关于RA常用药物及其不良反应的文献,进行归纳、总结。结果与结论:治疗RA的常用药物主要包括化学药、中药及生物制剂,各类型药物用药安全性不可忽视,治疗前应仔细询问患者的既往病史,尽量避免和减少各种危险因素对用药的影响,慎重用药,降低用药风险。

**关键词** 类风湿关节炎;临床用药;不良反应

类风湿关节炎(RA)是一种以对称性、多关节炎为主要表现的慢性、全身性自身免疫性疾病,多个不同关节于同一时间发生炎症反应,引起软组织肿胀疼痛。RA的靶器官主要是关节滑膜,可出现滑膜炎及增厚、血管翳形成、软骨及软骨下骨质破坏,导致关节畸形及强直而致残,严重影响患者的生活质量。近年来,随着医学的发展,越来越多的药物应用于RA的治疗<sup>[1]</sup>。在治疗的同时,应密切观察药物的不良反应。因此,本文拟就RA的常用药物及不良反应作一综述,以为临床治疗提供参考。

## 1 化学药物及不良反应

常见化学药物有非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素(GCS)、改变病情抗风湿药(DMARDs)等。

### 1.1 NSAIDs

NSAIDs是治疗RA的基础药物,包括水杨酸类、传统NSAIDs及选择性环氧酶2(COX-2)抑制剂,如阿司匹林、布

洛芬、双氯芬酸等,具有解热、镇痛和抗炎作用<sup>[2]</sup>。NSAIDs通过减少花生四烯酸,抑制COX,改善RA患者关节肿痛及关节功能,但并不改变疾病的进展。王笑青等<sup>[3]</sup>研究显示,早期应用NSAIDs可有效缓解病情,防止关节破坏,保护关节功能。此类药物的不良反应以消化道损伤最为常见,此外还有骨髓抑制、肝功能损伤等严重不良反应。

### 1.2 GCS

GCS是抗炎抗过敏的强效药物,在RA治疗中选择性使用GCS,可在短时间内明显改善关节炎症状,但停药后易出现反跳现象。周义辉等<sup>[4]</sup>报道,长期使用GCS可造成停药困难,且随着剂量增大及疗程延长,易引起多种严重不良反应,如向心性肥胖、满月脸、高血压、糖尿病及骨质疏松等。因此,GCS治疗RA时应采用最小有效剂量(泼尼松 $\leq 10$  mg/d)。

### 1.3 DMARDs

虽然DMARDs起效较慢,但是对缓解关节破坏具有明

macogenomics J, 2008,8(4):268.

[23] Dai D, Zeldin DC, Blaisdell JA, et al. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid[J]. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2001,11(7):597.

[24] Hertz DL, Motsinger-Reif AA, Drobish A, et al. CYP2C8\*3 predicts benefit/risk profile in breast cancer patients receiving neoadjuvant paclitaxel[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012,134(1):401.

[25] Leskelä S, Jara C, Leandro-Garcia LJ, et al. Polymorphisms in cytochromes P450 2C8 and 3A5 are associated with paclitaxel neurotoxicity[J]. *Pharmacogenomics Journal*, 2010,11(2):121.

[26] Suno M, Ono T, Iida S, et al. Improved high-performance liquid chromatographic detection of paclitaxel in patient's plasma using solid-phase extraction, and semi-micro-bore C18 separation and UV detection[J]. *Journal of Chromatography B*, 2007, 860(1): 141.

[27] Cline DJ, Zhang H, Lundell GD, et al. Development and evaluation of a nanoparticle-based immunoassay for determining paclitaxel concentrations on routine clinical analyzers[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2013,35(6):809.

[28] Fernández-Peralbo MA, Priego-Capote F, Luque de Castro MD, et al. LC-MS/MS quantitative analysis of paclitaxel and its major metabolites in serum, plasma and tissue from women with ovarian cancer after intraperitoneal chemotherapy[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2014,91:131.

[29] Zhang W, Dutschman GE, Li X, et al. Quantitation of paclitaxel and its two major metabolites using a liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography B*, 2011, 879(22):2 018.

[30] Li P, Albrecht BJ, Yan X, et al. A rapid analytical method for the quantification of paclitaxel in rat plasma and brain tissue by high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2013,27(19):2 127.

\*主任药师。研究方向:医院药学。电话:010-84739055。E-mail:wangjinghong2002@126.com

#通信作者:教授,博士。研究方向:中药分析与质量控制。电话:010-84738619。E-mail:sunyik@163.com

(收稿日期:2014-08-21 修回日期:2014-11-17)