

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)致下肢膝盖酸胀 1 例

王俊, 何阳, 朱纯风, 刘萌, 吴亮(六安市中医院药剂科, 安徽 六安 237000)

关键词: 注射用紫杉醇(白蛋白结合型); 下肢酸胀; 不良反应

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)04-0546-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.019

引用本文: 王俊, 何阳, 朱纯风, 等. 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)致下肢膝盖酸胀 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 546-547.

1 病例资料

患者, 男, 67 岁, 身高 160 cm, 体质量 54 kg, 体表面积 1.55 m²。2021 年 2 月 19 日, 患者因肺恶性肿瘤、非角化型鳞状细胞癌, COVID-19 核酸检测阴性入住六安市中医院肿瘤科。生化检查示: 总胆红素 9.34 μmol·L⁻¹、直接胆红素 2.71 μmol·L⁻¹、间接胆红素 6.63 μmol·L⁻¹、白蛋白 66.66 g·L⁻¹, 电解质均在正常范围内。血常规: 白细胞 5.99 × 10⁹·L⁻¹、中性粒细胞绝对值 3.66 × 10⁹·L⁻¹、红细胞 3.64 × 10⁹·L⁻¹、血小板 257.00 × 10⁹·L⁻¹、血红蛋白 117.00 g·L⁻¹。肿瘤指标示: 癌胚抗原 8.76 ng·mL⁻¹、糖类抗原 125 276.50 U·mL⁻¹、糖类抗原 72-4 1.73 U·mL⁻¹、细胞角蛋白 19 片段 346.40 U·mL⁻¹。

2021 年 2 月 19 日, 医嘱予“注射用紫杉醇(白蛋白结合型)300 mg(d1)+0.9%氯化钠注射液 80 mL ivgtt st, 顺铂注射液(d1-4)40 mg+0.9%氯化钠注射液 2 500 mL ivgtt st”进行抗肿瘤治疗, 患者于当日输完注射用紫杉醇(白蛋白结合型)并终止该药使用。2 月 20 日, 患者主诉双下肢膝盖处出现明显酸胀不适, 但无疼痛感受。医师考虑为药物引起的神经毒性, 拟予盐酸羟考酮缓释片进行治疗, 但患者以药物成瘾为由, 拒绝服用; 2 月 21 日, 患者诉酸胀加重; 2 月 22 日, 患者诉酸胀减轻, 患者当晚输完顺铂注射液并终止该药使用; 2 月 23 日, 患者主诉仍有酸胀感, 但较前减轻, 可耐受。医师向查房的临床药师进行上述不良反应发生原因及对症药物咨询; 2 月 25 日, 患者未再诉出现上述症状。2 月 27 日, 患者出院。

2 讨论

1992 年 FDA 批准紫杉醇用于晚期卵巢癌的治疗, 此后, 该药物还被批准用于乳腺癌、结直肠癌、膀胱鳞状细胞癌、头颈癌、小细胞和非小

细胞肺癌, 甚至获得性免疫缺陷综合征等的治疗。紫杉醇通过干扰微管动力进而激活纺锤体检查点使细胞周期停滞于 G2/M 期, 抑制肿瘤细胞的分裂并诱导凋亡。研究还发现紫杉醇可激活 Bax 和 Bak 蛋白诱导细胞凋亡, 细胞自我吞噬作用也参与紫杉醇抑制肿瘤细胞效应。临床上紫杉醇常见的不良反应: 超敏反应, 严重者可致患者出现过敏性休克, 尤其是药物辅料中含有氢化蓖麻油成分; 骨髓抑制, 可表现为严重中性粒细胞减少和血小板减少; 肌痛/关节痛, 一般表现为“流感样症状”, 可持续 3~5 d; 神经毒性, 对于有神经损伤的患者(如糖尿病和酗酒患者)更容易出现上述症状; 水肿, 部分患者在用药后可出现外周水肿、腹水和胸腔积液。

2.1 关联性判断

本例患者在使用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)和顺铂后出现下肢膝盖酸胀现象, 停用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)后症状逐渐减轻。药品说明书未载明该不良反应, 也无相关中文文献报道, 因此可判断为罕见的新的不良反应。根据药品不良反应关联性评价 Naranjo's 法对本例不良反应进行评分, 结果见表 1。故初步考虑该例患者膝盖酸胀的不良反应是由注射用紫杉醇(白蛋白结合型)引起。

2.2 酸胀的可能原因

紫杉醇具有一定的致炎特性, 可引起患者出现关节痛, 其确切机制仍有待研究, 但推测其与药物导致的外周神经毒性有关。尽管神经元不再分裂, 但依然受到紫杉醇毒性的影响。由于紫杉醇不能透过血脑屏障, 因此药物仅对外周神经系统产生特异性影响, 并以感觉性轴突神经病变为主, 且随着药物剂量的累积, 神经病变的发生率和严重程度也会增加。Starobova 等研究显示紫杉

作者简介: 王俊, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: zidu0213@163.com

表 1 诺氏评估量表评分

Tab. 1 Scores of Naranjo's assessment

相关问题	问题打分值			得分
	是	否	未知	
1.该 ADR 先前是否有结论性报告? [Pubmed, 知网和万方等数据库无注射用紫杉醇(白蛋白结合型)引起酸胀的报道]	+1	0	0	0
2.该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的? [患者发生酸胀在使用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)后出现的, 有时间先后顺序]	+2	-1	0	2
3.该 ADR 是否在停药或应用抗剂后得到缓解? [患者停用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)后症状逐渐好转]	+1	0	0	1
4.该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现? (患者该周期化疗已结束, 暂无下一周期化疗的不良反应记录)	+2	-1	0	0
5.是否存在其他原因能单独引起该 ADR? [患者住院期间病情稳定。第 4 天, 患者已停用注射用紫杉醇(白蛋白结合型), 顺铂仍在用, 但患者症状好转, 因此可排除其他因素的影响]	-1	+2	0	2
6.该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现? (未进行安慰剂试验)	-1	+1	0	0
7.药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度? (《妇科恶性肿瘤紫杉类药物临床应用专家共识》指出, 当紫杉类药物单次剂量 $>175\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, 即可发生神经毒性。本例患者的体表面积为 1.55 m^2 , 单次药物总剂量为 300 mg , 则单次剂量为 $193.5\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}>175\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)	+1	0	0	1
8.该 ADR 是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解? (患者未进行该项试验)	+1	0	0	0
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应? (患者病历中未记录患者有过类似反应)	+1	0	0	0
10.是否存在任何客观证据证实该反应? (仅有患者主观症状描述, 无客观证据证实该反应)	+1	0	0	0
总分值			6	

注: 总分值 ≥ 9 分, 表明该药物与不良反应的因果关系为肯定的, 即具有客观证据及定量检测数据证实; 总分值 5~8 分为很可能有关, 即具有客观证据或定量检测结果支持; 总分值 1~4 分为可能有关, 即属于不能够被充分证实, 又不能够完全否定的情况; 总分值 ≤ 0 为可疑的, 即属于偶然的或基本无关联的情况。

Note: The total score ≥ 9 indicates that the causal relationship between the drug and adverse reactions is positive, it is confirmed by objective evidence and quantitative test data; the total score of 5~8 points is likely to be related, it is supported by objective evidence or quantitative test results; the total score of 1~4 points is possibly related, it can not be fully confirmed and completely denied; the total score ≤ 0 is suspicious, it is accidental or basically irrelevant.

醇可通过免疫系统促进巨噬细胞迁移、激活 TLR4 信号通路, 产生神经炎性; 还作用于外周神经元, 通过脱髓鞘等路径影响轴突形态, 通过氧化应激或钙离子通道等影响线粒体活性等改变神经兴奋性。这些路径都可导致患者出现神经毒性。另外, 本例患者在化疗过程中还使用了顺铂, 作为细胞周期非特异性抗肿瘤药物顺铂也具有一定的神经毒性, 可诱导感觉神经损害, 表现为麻木、麻刺感、振动感觉和深部肌腱反射减弱等, 顺铂的使用可增加紫杉醇神经毒性的发生率。本例患者是使用紫杉醇(白蛋白结合型)和顺铂后, 由于神经毒性导致关节等部位出现炎症, 这可导致免疫细胞迁移及体液炎性渗出, 而酸胀就是由于体液和免疫细胞引起的感觉异常, 并可导致疼痛。但疼痛是一种实际或潜在组织损伤相关的感觉、情感、认知和社会维度的痛苦体验, 具有明显的主观特性, 可受生理、心理和个人经历和社会文化等多方面因素的影响, 并且个体对疼痛的理解和认知存在差异。本例患者由于化疗药物导致的神经毒性主诉仅为酸胀而无疼痛, 可能是由于患者对疼痛不敏感, 主观上不能感知轻度疼痛的发生。

2.3 酸胀的处理

根据《妇科恶性肿瘤紫杉类药物临床应用专家共识》, 紫杉类药物发生神经毒性可使用谷胱甘肽、钙镁合剂、钠离子通道阻滞剂、氨磷汀和度洛西汀等进行治疗。Smith 等在一项纳入 40 例患者的研究中发现, 8 例患者因使用紫杉醇出现神经毒性后给予氯雷他定, 有 6 例患者主诉症状得到好转; 在 32 例患者使用紫杉醇之前预防性使用氯雷他定, 有 21 例患者主诉未出现神经毒性。因此氯雷他定可能是治疗和/或预防紫杉醇神经毒性的有效药物。梁汉霖等一项纳入 20 例患者的非随机对照研究中, 观察组入组 12 例使用普瑞巴林联合神经节苷脂, 对照组入组 8 例不使用任何药物。观察组中有 9 例患者外周症状缓解, 而对照组中仅有 1 例, 组间比较差异具有显著性($P<0.05$)。因此, 推测作为氨基丁酸受体阻滞剂的普瑞巴林联合神经节苷脂可有效减轻紫杉醇导致的神经毒性反应。

综上, 临床上对于紫杉类药物引起的神经毒性可选择多种药物进行治疗。

收稿日期: 2021-02-24

(本文责编: 李艳芳)