

· 述评 · 综述 · 论坛 ·

紫杉醇治疗药物监测研究进展

张艺鳍 李晓冰 何晓静 菅凌燕

(中国医科大学附属盛京医院药学部 沈阳 110004)

摘要 本文检索中文和英文数据库,查阅相关文献,对近年来紫杉醇的血药浓度监测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。紫杉醇的疗效和不良反应与其血药浓度相关,应在临床治疗过程中进行治疗药物监测,实现个体化治疗,提高疗效和减少不良反应。

关键词 紫杉醇;治疗药物监测;血药浓度;个体化治疗

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)08-0566-04

Research Progress of Paclitaxel Therapeutic Drug Monitoring

Zhang Yichun, Li Xiaobing, He Xiaojing, Jian Lingyan

Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

ABSTRACT This paper, by searching Chinese and English databases and referring to relevant literature, summarized and summarized the research progress of paclitaxel plasma concentration monitoring in recent years, aiming to provide reference for clinical formulation of paclitaxel individual drug delivery regimen and improvement of its efficacy and safety. The efficacy and adverse reactions of paclitaxel are related to their blood drug concentration, so therapeutic drug monitoring should be carried out in the clinical treatment process to achieve personalized treatment, improve the efficacy and reduce adverse reactions.

KEY WORDS Paclitaxel; Therapeutic drug monitoring; Plasma concentration; Individual treatment

紫杉醇(paclitaxel)是从红豆杉的树皮分离提纯的一种天然生物碱,是目前已发现的较好的天然抗癌药物^[1]。紫杉醇能够降低纯化微管蛋白亚基的临界浓度,增加微管蛋白亚基组装的百分比^[2]。该药存在下,聚合的微管可以防止由冷或钙处理所引起的拆卸。紫杉醇的这些作用与之前已确定的微管毒素,如秋水仙碱和长春花生物碱的防止微管聚合作用形成了鲜明对比。该药在活细胞中促进微管聚合与稳定的作用类似于它对净化微管蛋白的作用,并能够拮抗秋水仙碱和长春花生物碱的作用,因此不仅可用于癌症治疗,在细胞生物学中也有广泛用途^[2]。紫杉醇是一种微管稳定药物,经美国食品药品监督管理局批准用于治疗乳腺癌、卵巢癌和肺癌,同时也用于卡波西肉瘤的治疗。同时该药还在临床超说明书用于治疗子宫内膜癌、宫颈癌和前列腺癌等。随着紫杉醇在临床上应用的广泛性逐渐提高,人们对于该药的探索也越来越深入。Chen等^[3]发现脉

冲小剂量紫杉醇化学放射治疗与低毒性相关,时间依赖性脉冲式的低剂量紫杉醇化学放射治疗是一种有效改善局部肿瘤控制的方案并与极低的毒性反应相关。

在国际市场上,紫杉醇是近年最热门的抗癌药物,被认为是未来20年间最有效的抗癌药物之一^[4]。近年来,由于国内外人口以及恶性肿瘤发病率均呈现高速增长,对该药的需求量亦呈现明显的增加趋势。但是,该药除具有良好的抗癌作用外,在其使用过程中也存在一些不良反应,如过敏、神经毒性及骨髓抑制等^[1]。目前,各国科研工作者对紫杉醇的治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)展开研究,以减少不良反应,提高临床治疗效果。本文回顾与概括紫杉醇目前TDM研究状况,为临床制定个体化给药方案提供参考。

基金项目:辽宁省自然科学基金项目(编号:2014021090)

通讯作者:菅凌燕 Tel:(024)96615-71101 E-mail:jianly@sj-hospital.org

何晓静 Tel:18940256605 E-mail:hexj@sj-hospital.org

1 紫杉醇血药浓度监测的临床价值

紫杉醇在临床应用已有 10 余年历史,是 TDM 的主要研究对象。该药的药物暴露与疗效之间的关系,特别是毒性反应,在患者间和患者自身皆有高度的变异性。该药的非线性药动学研究表明,血药浓度超过 $0.05 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的维持时间是产生毒性和不良后果更为可靠的参数^[5]。骨髓抑制是紫杉醇最为常见的不良反应。最主要表现为中性粒细胞和血小板的减少以及贫血,另外周围神经病变可在剂量累积后出现。其他常见不良反应有心脏毒性、过敏样反应、肌肉痛、关节痛、脱发和低血压等^[6]。现今,大部分患者临床应用紫杉醇是根据体表面积确定剂量,其剂量范围为 $135 \sim 350 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。该药不良反应与疗效的个体差异,多由机体代谢功能、性别和年龄等因素所引起。一直以来,各国科研人员一直在不断研究紫杉醇的血药浓度等药动学参数。有研究表明,紫杉醇低 AUC 组的 III+IV 级白细胞减少发生率明显低于正常范围 AUC 组,高 AUC 组 III+IV 级血小板减少发生率明显高于正常范围 AUC 组^[7,8]。所以,根据紫杉醇 TDM 结果调整其剂量,可使白细胞减少发生率降低,特别是降低 III~IV 级白细胞减少的发生率,而不影响疗效。此外也有研究显示,不同卵巢癌患者使用相同剂量紫杉醇,24 h 血药浓度较高患者的中性粒细胞减少发生率较高,表明监测紫杉醇血药浓度,进行个体化给药的重要意义^[9]。氟尿嘧啶和多西紫杉醇在相同体表面积剂量下联合化疗后,个体间稳态血药浓度存在明显差异,稳态血药浓度影响了联合化疗后毒性反应严重程度及近期疗效,表明 TDM 可预测毒性反应的发生及疗效^[10]。有研究表明,当紫杉醇的 CL 值降低时,患者发生 IV 度中性粒细胞减少症的风险可能提高 4.3 倍;同时,疾病进展情况与紫杉醇的 AUC 值相关,AUC 值是疾病进展时间的独立预测因子,当 AUC 值分别为 $4.81, 9.52 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ 时,疾病进展风险将分别下降 11% 和 43%^[11,12]。用多西他赛联合顺铂、氟尿嘧啶可显著提高中位生存期,但由于临床使用忽视个体差异化,从而导致部分患者不但化疗效果降低,甚至产生不良反应。而根据药动学调整剂量后,严重中性粒细胞减少症发生率可降低 40%~50%,且疗效没有降低^[13]。目前,在给予标准剂量紫杉醇时,部分患者可能会出现不同程度的药物毒性反应;而有些患者因对药物敏感度低,而达不到预期治疗效果。由此可见,紫杉醇血药浓度高低

与其不良反应发生风险及治疗效果相关。

综上所述,紫杉醇是临床常用抗肿瘤药物,其不良反应不可忽视。如何获得预期的抗肿瘤疗效,又尽可能减少不良反应,提高患者生存质量,值得各国科研工作者进行探索与实践。在密切观测患者不良反应并及时对症处理基础上,根据不同患者的具体情况制定符合其自身条件的给药方案,从而达到最好的治疗效果。在精准医疗时代,为降低患者不良反应的风险、减少患者经济负担,更加凸显了 TDM 和开展个体化给药的重要性。

2 紫杉醇血药浓度测定方法

近年来,国内外研究越来越多的关注于紫杉醇血药浓度测定方法,目前常用的血药浓度检测方法包括高效液相色谱-紫外分析法(HPLC-UV)、免疫试剂盒测试法、高效液相色谱-质谱联用分析法(LC-MS/MS)等^[1]。

顾湘等^[14]用液-液萃取法对 103 例卵巢癌患者血液样品进行前处理,采用反相高效液相色谱法(RP-HPLC)测定紫杉醇及其代谢产物的浓度。应用该法测定给药后 24 h 血药浓度,结果显示,24 h 血药浓度 $>42 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 者的不良反应发生率显著高于浓度 $\leq 42 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 者($P < 0.05$)。钟皎等^[15]应用高效液相色谱法测定非小细胞肺癌患者血浆中紫杉醇浓度,结果显示其线性范围为 $10 \sim 640 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,方法回收率范围 100.6%~112.6%,日内和日间精密度均 $< 8.6\%$ 。可见,此法可快速、准确测定紫杉醇血药浓度,并满足临床 TDM 要求。

此外,王欣晨等^[16]将紫杉醇和多西紫杉醇互为内标,应用 HPLC 法测定血药浓度。结果显示,血药浓度在 $0.078 \sim 10.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内线性关系良好,平均方法回收率分别为 99.85% 和 100.35%,日内、日间相对标准偏差均低于 5%,短期稳定性、长期稳定性和反复冻融稳定性的相对标准偏差均低于 10%。结果显示该药 TDM 结果范围为 $0.18 \sim 6.16 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,存在显著个体差异化,可见进行紫杉醇与多西紫杉醇两药的 TDM 十分重要。该方法具有良好的特异性、高灵敏度、高线性范围和高稳定性等优点。

目前,国内各研究人员对于紫杉醇血药浓度的测定方法都在不断地改进与提高,尽管仍存在一定的差异性,并为更好的开展紫杉醇的 TDM 提供更好的实验条件。

近几年国外研究显示,通过紫杉醇 TDM 结果对

患者用药剂量进行调整,可有效降低其血液毒性和神经毒性的发生。Daniel 等^[17]运用免疫分析(MyPaclitaxel)法,在竞争格式下一种基于纳米粒子的浊度测定法,采用一种新型紫杉醇单克隆抗体,在3个实验室的奥林巴斯 AU 400 分析仪上,对其精密性、准确性和线性关系进行评估。这是首次采用自动免疫法测定紫杉醇血药浓度,自动化免疫检测方法可作为该药 TDM 的一个有效的工具,使紫杉醇血药浓度检测适用范围更加广泛,结果应迅速可靠,患者用药得到更好监护。Geng 等^[18]对 LC-MS/MS 法和纳米粒免疫法测定人血浆中多西紫杉醇浓度及临床应用进行比较。结果显示,两种方法适用于人血浆中该药浓度的测定,并且对其在临床上的应用,免疫分析方法具有更高的成本效益和较好的临床应用价值。Li 等^[19]采用 LC-MS/MS 法快速测定大鼠血浆和脑组织中紫杉醇含量,以评价该药对中枢神经系统的影响,该法灵敏、特异、准确,为其血脑屏障渗透提供了充分的证据,从而可以进一步研究其对中枢神经系统的影响。

此外,Markus 等^[20]对于常规紫杉醇 TDM 进行了商业评估和决策支持工具的验证。用免疫分析法(MyPaclitaxel)测定临床试验标本中紫杉醇含量,使用独立计算机程序计算 $T_c > 0.05$,该程序具有一个简单、友好的图形用户界面,用于非线性混合效应药动学参数计算,即 MyCare 药物暴露计算器。将计算出的 $T_c > 0.05$ 剂量推荐值与 HPLC-UV 法和 NON-MEM 法进行比较,以检验简便 TDM 工具的有效性。结果显示,免疫测定法和 HPLC-UV 法之间有很好的的一致性。表明 MyPaclitaxel 和 MyCare 药物暴露计算器是一种方便、用户友好的工具,适用于临床应用紫杉醇的常规 TDM。

目前,关于紫杉醇的 TDM 方法,国内主要应用色谱法如高效液相色谱法、HPLC-UV 法、LC-MS/MS 法。高效液相色谱法操作简便,使用广泛,但易受内源性物质及合并用药的干扰;LC-MS/MS 法准确、快速、灵敏度高,但操作复杂,对人员条件有一定要求。相对来说,色谱法不易受到抗体限制,可同时用于有关药物的高效、定量和定性检测,灵敏度高,特异性强,对新化合物更易快速设计出新的测定方法^[21]。

国外主要应用免疫分析法,与色谱法相比,具有快速和简便的特点,适用于自动化检测,可以直接分析 $0.5 \mu\text{l}$ 的小样品量生物样本,无需制备;而色谱法至少需 $0.5 \sim 1 \text{ ml}$ 的样品量,且分析前需对样品

进行提纯^[22]。但该方法可能受与其结构相似的内源性物质或代谢产物干扰,此外该方法需在实验室标记药物并制备药物的特异性抗体,难度高于色谱法,且免疫试剂盒相对昂贵。

3 展望

目前,指导紫杉醇个体化给药的技术手段除 TDM 之外,基因检测和酶探针同样重要^[23]。如能结合这 3 种技术各自优点,联合指导该药个体化治疗,可望解决各自的不足之处,并能有效增加治疗效果,降低不良反应发生。对于初步评价患者使用紫杉醇的风险获益比可以使用药物基因组学技术检测患者药物相关基因型,如存在严重风险则应替换其他合适药物;其次,对于综合反映多种因素如年龄、性别、体重、代谢酶活性等对药物体内浓度的影响可使用酶探针技术,为患者制定初步的给药方案;最后,在药物使用过程中,采用 TDM 监测血药浓度并及时调整给药剂量,可有效减少未知药物相互作用所引起的血药浓度升高。综上所述,如果能够实现联合应用基因检测、酶探针和 TDM 这 3 种技术手段调整紫杉醇的给药方案,将能够弥补利用体表面积给药方式的不足,对于临床指导紫杉醇个体化用药具有一定的参考价值。

参 考 文 献

- 1 滕雪,刘爽,吴东媛,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
- 2 Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells[J]. Mol Biol Cell,2014,25(18):2677-2681
- 3 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):407-413
- 4 康冀川,靳瑞,文庭池. 内生真菌产紫杉醇研究的回顾与展望[J]. 菌物学报,2011,30(2):168-179
- 5 Gerritsen-van SP, Royer B. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of taxanes[J]. Fundam Clin Pharmacol,2011,25(4):414-424
- 6 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
- 7 顾海娟,郭小红,吴志军,等. 紫杉醇血药浓度监测在晚期食管癌化疗中的应用价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(12):1242-1244
- 8 顾海娟,朱冬梅,倪静怡,等. 治疗药物监测在晚期食管癌多西他赛联合奈达铂化疗中的应用价值[J]. 中华肿瘤防

治杂志,2017,24(3):192-195

9 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,2012,26(12):1185-1187

10 姚伟荣,万会平,喻燕敏,等. 5-氟尿嘧啶和多西紫杉醇稳态血药浓度影响化疗不良反应及近期疗效[J]. 肿瘤防治研究,2014,41(1):53-56

11 Ozawa K, Minami H, Sato H. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis for time courses of docetaxel induced neutropenia in Japanese cancer patients [J]. Cancer Sci, 2007, 98(12): 1985-1992

12 Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel [J]. Invest New Drugs, 2001, 19(2): 163-169

13 顾海娟,倪美鑫,卫榕,等. 多西他赛治疗药物监测在晚期非小细胞肺癌化疗中的应用[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(3): 253-256

14 顾湘,顾海娟,梅丹. RP-HPLC 法测定卵巢癌患者紫杉醇血药质量浓度[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(4): 412-414

15 钟皎,赵文艳,王丽萍. 高效液相色谱法测定非小细胞肺癌患者血浆中紫杉醇浓度[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(7): 538-540

16 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): 1685-1728

17 Cline DJ, Zhang H, Lundell GD, et al. Development and E-

valuation of a Nanoparticle-Based Immunoassay for Determining Paclitaxel Concentrations on Routine Clinical Analyzers [J]. Ther Drug Monit, 2013, 35(6): 809-815

18 Geng C, Li P, Chen X, et al. Comparison of the docetaxel concentration in human plasma measured with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and nanoparticle immunoassay and clinical applications of that assay [J]. Biosci Trends, 2017, 11(2): 202-208

19 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): 2127-2134

20 Joerger M, Kraff S, Jaehde U, et al. Validation of a Commercial Assay and Decision Support Tool for Routine Paclitaxel Therapeutic Drug Monitoring (TDM) [J]. Ther Drug Monit, 2017, 39(6): 617-624

21 王梦媛. 色谱技术在抗肿瘤药物治疗监测中的应用进展 [C]. 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会, 中南大学湘雅二医院: 第四届全国治疗药物监测学术年会资料汇编. 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会, 2014: 163

22 毛茅,钱晓萍. 免疫分析法在体内药物分析中的应用[J]. 海峡药学, 2007, 19(7): 93-96

23 陈泉金,谢小云,宋洪涛. 多西紫杉醇个体化用药研究进展[J]. 解放军药科学学报, 2015, 31(5): 439-442

(2019-12-13 收稿 2020-06-24 修回)

(上接第 555 页)

2 王璐璐,刘慧,戴惠珍. 2014~2016 年南京地区 35 家医院免疫调节药物利用分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(5): 333-337

3 Lv QW, Zhang W, Shi Q, et al. Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1078 - 1086

4 刘正钊,胡伟新,章海涛,等. 激素联合雷公藤多苷治疗 V 型狼疮性肾炎的临床疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008, 17(6): 512-516

5 Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. AEULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(3): 476-485

6 狄文佳,冉清,张宇,等. 不同钙调神经蛋白抑制剂治

疗肾移植受者的疗效比较[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2014, 23(4): 332-336

7 李海霞,田方圆,石宇,等. 艾拉莫德与甲氨蝶呤比较治疗类风湿关节炎有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(5): 550-556

8 顾嘉钦,朱珺. 辅助抗肿瘤免疫增强药物不合理用药调查[J]. 中国药师, 2017, 20(1): 130-132

9 梅玲华,贺兆平,侯伟. 细菌溶解产物胶囊联合匹多莫德对儿童咳嗽变异性哮喘患儿免疫功能的影响[J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2194-2197

10 周平,左晓峰,徐玉莲,等. 匹多莫德联合泼尼松治疗小儿过敏性紫癜临床研究[J]. 中国药业, 2019, 28(18): 59-61

11 原国家市场监督管理总局. 总局关于修订匹多莫德制剂说明书的公告(2018 年第 30 号) [EB/OL]. (2018-03-02) [2020-05-12] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/286717.html>

(2020-02-04 收稿 2020-05-06 修回)