

## 紫杉醇化疗应用小剂量地塞米松预处理的临床观察

063000 河北唐山 河北联合大学附属唐山市人民医院肿瘤内科

马守东, 胡万宁<sup>1</sup>, 孙国贵, 李海丽

**【摘要】** 目的 观察含紫杉醇方案化疗时应用小剂量地塞米松预处理的效果及安全性,探索紫杉醇化疗预处理的新方案。方法 151 例患者应用紫杉醇联合铂类药物方案,紫杉醇 135~175mg/m<sup>2</sup>,21 天为 1 周期。依据输注紫杉醇前采用的两种不同地塞米松预处理方案,将 151 例患者分为标准组( $n=75$ )和小剂量组( $n=76$ ),比较两组的不良反应。结果 小剂量组与标准组的急性过敏发生率分别为 8.0%、9.2%;外周神经毒性中周围神经炎发生率分别为 38.7%、40.8%;肌肉关节痛发生率分别为 52.0%、53.9%,两组不良反应差异均无统计学意义。结论 紫杉醇化疗前应用小剂量地塞米松预处理与标准预处理方案合并急性过敏反应的发生率并无差异。

**【关键词】** 紫杉醇; 预处理方案; 化学治疗

中图分类号:R730.5 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2014)05-0443-03

### Clinical observation of paclitaxel chemotherapy by low-dose dexamethasone premedication

MA Shoudong, HU Wanning, SUN Guogui, LI Haili. Department of Medical Oncology, the Affiliated Tangshan People's Hospital of Hebei United University, Tangshan 063000, China

**【Abstract】 Objective** To observe the safety and adverse reactions of the low-dose dexamethasone premedication with paclitaxel chemotherapy, explore a new paclitaxel premedication procedure. **Methods** Paclitaxel(135-175mg/m<sup>2</sup>) combined with platinum drugs was used in 151 patients, 21 days was a cycle. Two kinds of the premedication procedure be used before injection of paclitaxel, one in standard premedication procedure, the other in low-dose dexamethasone premedication procedure, observe the drug safety and adverse reactions. **Results** Paclitaxel chemotherapy in 75 cases of low-dose dexamethasone premedication and 76 cases of standards with acute allergy rates were 8.0% and 9.2%; peripheral neuritis rate were 38.7% and 40.8%, muscle and joint pain rate were 52.0%, 53.9%. There was no statistically significant between the two groups. **Conclusion** There was no difference in acute allergic reaction of paclitaxel chemotherapy before the application of Low-dose dexamethasone premedication compared with standards.

**【Key Words】** Paclitaxel; Premedication procedure; Chemotherapy

紫杉醇是抗微管化疗药物,广泛应用于多种实体肿瘤的治疗<sup>[1]</sup>。由于输注紫杉醇时可能发生过敏反应,且严重时可致患者死亡<sup>[2]</sup>,因此在输注紫杉醇前要求充分预处理。标准的预处理方案是输注紫杉醇前 12h 和 6h 各口服地塞米松 20mg,输注前再给予苯海拉明及甲氧咪胍联合预防过敏反应。然而糖皮质激素地塞米松在发挥抗过敏作用的同时伴随一系列的不良反应,例如血糖、血压、血脂、电解质变化以及应激性溃疡、失眠、甚至诱导化疗耐药等,尤其是对一些可能合并多种内科疾病、年龄较大的患者更加显著,限制了部分患者的使用,

有可能放弃应用紫杉醇治疗的机会。研究显示,低剂量糖皮质激素预处理同样能够预防紫杉类药物过敏反应,且安全可靠,但目前尚未确定。本研究拟通过设计小剂量激素紫杉醇化疗前预处理方案,观察不良反应,并与标准预处理方案进行对比,探索更为简便、有效、安全的方案。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 5 月至 2012 年 5 月唐山市人民医院收治的应用紫杉醇方案化疗的患者,所有病例均经病理或细胞学确诊,PS 评分 0~1

1 063000 河北联合大学附属唐山市人民医院肿瘤外科

分,无化疗禁忌证,预计生存时间>3个月,有化疗指征。化疗方案中均包含紫杉醇,按入院顺序分为标准组和小剂量组,标准组应用标准预处理方案,小剂量组应用小剂量地塞米松预处理方案。共收集病例 151 例,其中标准组 76 例:男性 35 例,女性 41 例,男女比例为 1:1.17,年龄 23~71 岁,中位年龄 56 岁;小剂量组 75 例:男性 33 例,女性 42 例,男女比例为 1:1.27,年龄 19~72 岁,中位年龄 54 岁,两组间各临床及病理指标比较无明显差异。见表 1。

表 1 151 例患者的一般情况

临床病理参数	标准组(n=76)	小剂量组(n=75)
性别		
男	35	33
女	41	42
肿瘤类型		
肺癌	19	18
乳腺癌	18	21
卵巢癌	14	11
食管癌	9	11
胃癌	8	9
头颈部肿瘤	8	5

1.2 方法 标准组应用标准预处理方案,小剂量组患者应用小剂量地塞米松的预处理方案,化疗前全部患者签署化疗知情同意书。标准组:给药前 12h 和 6h 分别口服地塞米松 20mg,给药前 30~60min 肌注苯海拉明 50mg,静注西咪替丁 300mg 或雷尼替丁 50mg。小剂量组:输注紫杉醇前 30min 一次性静脉注射地塞米松 10mg,再肌肉注射苯海拉明 40mg 和静脉注射西咪替丁 400mg。紫杉醇剂量及用法:紫杉醇用药每次剂量 135~175mg/m<sup>2</sup>,约相当于 210~330mg,每次均先予紫杉醇 30mg 加入 0.9%氯化钠 100ml 中静滴 40min,紫杉醇用非聚氯乙烯材料的输液瓶和输液管进行静脉滴注,紫杉醇滴注时先通过 0.22μm 孔过滤器滤过用药。输注紫杉醇期间全程心电监护,严密观察患者血压、血氧、心率、呼吸等生命体征及皮肤黏膜变化,发现异常及时处理。无不良反应后,再完成后续标准剂量紫杉醇化疗。用药前备好抢救措施。所有紫杉醇均选用同一药厂生产,剂型均为 30mg(5ml)/支。观察用药后的不良反应,主要观察急性过敏反应和神经毒性。

1.3 不良反应评价 不良反应评价主要参照美国国立癌症研究所的常规毒性判定标准 NCI-CTC AE 3.0 版,并结合 WHO 抗癌药物常见毒副反应分级标

准。过敏反应分 5 级:1 级:一过性面部潮红或皮疹;药物热<38℃;2 级:皮疹;面部潮红;荨麻疹;呼吸困难;药物热≥38℃;3 级:伴/不伴荨麻疹的症状性支气管痉挛,需要胃肠外用药;过敏相关性水肿/血管性水肿;低血压;4 级:过敏症;5 级:死亡。神经毒性主要观察周围神经毒性(周围神经炎)和肌肉关节痛,周围神经毒性分 5 级,1 级:感觉异常或腱反射减弱,2 级:严重感觉异常或轻度无力,3 级:不能忍受的感觉异常或显著运动障碍,4 级:瘫痪,5 级:死亡。肌肉关节痛分 4 级,1 级:轻度疼痛,2 级:中度疼痛,3 级:重度疼痛,4 级:功能丧失。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,用 $\chi^2$ 检验比较两组毒副反应发生率。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 急性过敏反应 151 例患者均可观察到不良反应。标准组的急性过敏反应发生率为 9.2%(7/76);小剂量组为 8.0%(6/75),均为 1~2 级过敏反应,主要表现为皮肤瘙痒、皮疹及呼吸急促,无血压下降及休克等 3~4 级过敏反应发生,为保证患者安全,上述 13 例患者均放弃继续紫杉醇化疗。两组急性过敏反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.2 神经毒性 标准组的周围神经炎发生率为 40.8%,肌肉关节痛发生率为 53.9%;小剂量组分别 38.7%和 52.0%,其中周围神经炎主要表现为轻度指/趾端麻木,多发生在 2~3 个周期化疗后,肌肉关节痛多以膝关节疼痛为主要表现,1 个周期化疗后即出现。神经毒性均为 1~2 级,无特殊处理,未影响下一周期紫杉醇化疗,化疗结束后均能缓慢恢复。两组的神经毒性发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者的不良反应情况[例(%)]

不良反应	标准组(n=76)	小剂量组(n=75)
急性过敏反应	7(9.2)	6(8.0)
神经毒性		
周围神经炎	31(40.8)	29(38.7)
肌肉关节痛	41(53.9)	39(52.0)

## 3 讨论

紫杉醇自上世纪 90 年代问世以来,因其广谱抗癌性、较高的化疗有效率,已经广泛应用于包括肺

癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、食管癌及头颈部肿瘤等的治疗<sup>[1]</sup>。由于紫杉醇稀释剂含聚苯乙烯蓖麻油,部分患者对该稀释剂过敏,故输注紫杉醇时可能发生过敏反应。紫杉醇过敏反应多为 I 型变态反应,轻度反应常见皮肤潮红、荨麻疹,发生严重过敏反应时患者呼吸困难、低血压、休克,甚至死亡,文献报道过敏反应发生率并不一致<sup>[2-5]</sup>,多在 30% 以上。由于该药存在致命的过敏反应,故在使用前需经复杂的预处理,要求短时间应用大剂量糖皮质激素。而短时间内大剂量应用糖皮质激素可能出现血压升高、血糖升高、血钾下降、应激性溃疡等不良反应<sup>[6]</sup>,甚至影响肿瘤的治疗。另外,标准预处理方案要求患者深夜、凌晨用药,影响患者睡眠,影响患者生活质量。最新研究显示,糖皮质激素能诱导大多数恶性实体瘤产生化疗耐药和放射抵抗<sup>[7-8]</sup>。因此,目前对紫杉醇化疗前预处理方案的研究逐渐受到重视,紫杉醇的化疗前预处理国内外的报道并不一致,预处理主要是地塞米松的用法用量不同,研究者试图通过改变地塞米松的给药途径<sup>[9]</sup>或剂量,来探寻更为合理简单的预处理方案。华新民等<sup>[10]</sup>报道的简化激素预处理法中,在静脉点滴紫杉类药物前 1h 静滴地塞米松 10mg,再于注药前 30min 将地塞米松 10mg 入壶;另外有文献<sup>[11]</sup>报道的简化激素预处理方法是在用紫杉醇前 30min 给予地塞米松 20mg 静脉滴注。此两种简化方法与传统方法的过敏反应发生率差异无统计学意义,陈彦等<sup>[12]</sup>报道在应用紫杉醇前一次性静脉应用地塞米松与常规标准应用相比,在预防过敏反应发生方面获得相似结果,且未影响紫杉醇的疗效。叶茁等<sup>[13]</sup>报道低剂量的激素预处理法对预防减轻紫杉类药物过敏反应安全可靠,使用紫杉醇前 12h 及 2h 予口服地塞米松 2.25~7.5mg 与防止过敏反应之间无明显的剂量依存关系,认为低剂量的激素预处理法对预防减轻紫杉类药物过敏反应安全可靠。

本研究通过对 75 例应用小剂量地塞米松预处理的患者观察,未发现严重过敏反应,紫杉醇的神经毒性并未增加,与标准预处理方案比较无显著差异。另外,调整后的预处理方案在输注紫杉醇前一次性静脉给药,避免了夜间与凌晨用药,基本不会影响患者的睡眠,提高了患者的治疗依从性及生活

质量。因此,紫杉醇化疗应用小剂量地塞米松预处理方案安全、有效,值得临床推广应用。随着紫杉醇稀释剂的变化,紫杉醇的用药方式也将会不断调整,包括三周、双周、单周给药方案等,因而其预处理方案也需要进一步研究。

## 参考文献

- [1] 高昌勇. 广谱抗癌药物紫杉醇概述[J]. 生物学教学, 2010, 35(9): 53-54.
- [2] 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.
- [3] 熊晓东, 于芝颖. 紫杉醇引起的过敏性休克[J]. 临床合理用药, 2013, 6(6): 86-87.
- [4] Micha JP, Rettenmaier MA, Dillman R, et al. Single-dose dexamethasone paclitaxel premedication[J]. Gynecol Oncol, 1998, 69(2): 122-124.
- [5] Parikh B, Khanolkar S, Advani SH, et al. Safety profile of single-dose dexamethasone premedication for paclitaxel[J]. Clin Oncol, 1996, 14(7): 2189-2190.
- [6] 胡文彬, 江素玲. 地塞米松不良反应[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(11): 2177-2178.
- [7] Mattern J, Büchler MW, Herr I. Cell cycle arrest by glucocorticoids may protect normal tissue and solid tumors from cancer therapy[J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6(9): 1345-1354.
- [8] Machuca C, Mendoza-Milla C, Córdova E, et al. Dexamethasone protection from TNF-alpha-induced cell death in MCF-7 cells requires NF-kappaB and is independent from AKT[J]. BMC Cell Biol, 2006, 7(9): 1186-1198.
- [9] O' Cathail SM, Shaboodien R, Mahmoud S, et al. Intravenous Versus oral dexamethasone premedication in preventing paclitaxel infusion hypersensitivity reactions in gynecological malignancies[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(7): 1318-1325.
- [10] 华新民, 刘枫林, 任宪伟, 等. 应用紫杉醇类药物前激素预处理的改进及过敏后再输入的探讨[J]. 实用肿瘤学杂志, 2004, 18(1): 38-40.
- [11] 吕霞, 苏安, 王馨, 等. 紫杉醇简化预处理方案治疗晚期恶性肿瘤 18 例次临床报告[J]. 福建医药杂志, 2002, 24(6): 13-14.
- [12] 陈彦, 蔡会霞. 两种用药方案对紫杉醇化疗前预处理的临床研究[J]. 赤峰学院学报: 自然科学版, 2013, 29(6): 108-109.
- [13] 叶茁, 黄新恩, 林勇. 周剂量紫杉类预处理方案的临床研究——紫杉类与铂类药物联合治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 东南大学学报(医学版), 2007, 26(2): 120-123.

收稿日期: 2013-11-02; 修回日期: 2014-02-01