

依托泊苷致过敏反应临床特点的文獻分析

Literature analysis of clinical characteristics of hypersensitivity reactions induced by etoposide

迟 栋¹, 吴春兴², 丁韩梦³,
师卿杰⁴, 刘鹏辉⁵

(1. 南阳医学高等专科学校 河南 南阳 473000;
2. 滨州市中心医院, 山东 滨州 251700; 3. 邓州市
市中国人民解放军 95977 部队, 北京 100076; 4.
河南中医药大学 第三附属医院, 河南 郑州
450003; 5. 防城港职业技术学院, 广西 防城港
538000)

CHI Dong¹, WU Chun-xing²,
DING Han-meng³, SHI Qing-jie⁴,
LIU Peng-hui⁵

(1. Nanyang Medical College, Nanyang
473000, Henan Province, China;
2. Binzhou Central Hospital, Binzhou
251700, Shandong Province, China;
3. 95977 Troups of the Chinese People's
Liberation Army, Beijing 100076, China;
4. Third Affiliated Hospital of Henan
University of Traditional Chinese
Medicine, Zhengzhou 450003, Henan
Province, China; 5. Fangchenggang
Vocational and Technical College,
Fangchenggang 538000, Guangxi
Zhuang Autonomous Region, China)

基金项目: 河南省中医药科学研究专项基金资
助项目(2023ZY2106)

作者简介: 迟栋(1984-), 男, 副教授, 主要从事
抗肿瘤成分分离筛选相关工作

通信作者: 刘鹏辉, 副教授

MP: 19939790284

E-mail: 1490449945@qq.com

摘要:目的 收集依托泊苷致过敏反应的个案报道并系统总结过敏反应发生的特点、临床表现及治疗转归等, 以期为依托泊苷的安全使用提供参考。方法 以中国知网中国医院知识库、万方医学网、维普网、Pubmed 以及 Web of Science 等数据库为来源, 检索收集依托泊苷致过敏反应的病例报道, 并统计分析患者性别、年龄、用药情况、过敏反应发生时间以及处置转归等基本信息。结果 共纳入 27 篇个案报道, 涉及 34 例患者, 其中男性 21 例, 女性 12 例, 还有一名患者性别未提及。患者平均年龄(45.83 ± 15.50) 岁, 40 岁以上占比约为 60%。纳入的病例以肺癌患者居多, 依托泊苷致过敏反应的发生时间较为短暂, 有 18 例患者在用药的 1~10 min 内即出现了过敏反应, 仅 3 例患者过敏反应的发生时间在 1 h 以上。过敏反应可累及呼吸、循环和皮肤及其附件等系统, 并以呼吸困难、胸闷、丘疹、心慌、低血压、发绀等为常见临床表现, 且不乏过敏性休克等严重病例。所有病例经干预后均好转, 而经激素或抗过敏药等处理后, 患者再次输注依托泊苷则未再出现过敏反应。结论 依托泊苷所致过敏反应属速发型超敏反应, 具有发生时间短暂、进展迅速、预后良好等特点; 临床实际中应密切观察患者在输注依托泊苷时的状态, 加强用药监护, 确保依托泊苷使用的安全性。

关键词: 依托泊苷; 过敏反应; 临床特点; 文献分析; 治疗转归

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.015

中图分类号: R979 **文献标志码:** B

文章编号: 1001-6821(2025)20-2934-07

Abstract: Objective To collect the case reports of hypersensitivity reactions induced by etoposide and systematically summarize the characteristics, clinical manifestations, and treatment outcomes of hypersensitivity reactions, in order to provide corresponding reference for the safe use of etoposide. **Methods** The related case reports of hypersensitivity reactions induced by etoposide were retrieved and collected from databases such as China National Knowledge Infrastructure China Hospital Knowledge Base, Wanfang, VIP, Pubmed and Web of Science, and basic information such as patient gender, age, medication use, time of hypersensitivity reaction occurrence, and treatment outcomes was statistically analyzed as well. **Results** A total of 27 case reports were finally included, involving 34 patients which included 21 males and 12 females and 1 patient whose gender was not mentioned. The average age of the patients was (45.83 ± 15.50) years, with approximately 60% being over 40 years old. The majority of included cases were lung cancer patients, and the occurrence time of hypersensitivity reactions induced by etoposide was relatively short, with 18 patients experiencing hypersensitivity

reactions within 1 – 10 minutes of medication, while only 3 patients had hypersensitivity reactions that occurred for more than 1 hour. Hypersensitivity reactions could affect many systems of the body, such as respiratory, circulatory, skin and its appendages. Common clinical manifestations of hypersensitivity reactions included difficulty breathing, chest tightness, papules, palpitations, hypotension, cyanosis; in addition, there were many serious cases such as anaphylactic shock. All cases showed improvement after treatment, and the patient did not experience any hypersensitivity reactions after receiving another infusion of etoposide, which had been pre treated with hormones or anti allergic drugs. **Conclusion** Hypersensitivity reactions induced by etoposide belong to immediate hypersensitivity reactions, characterized by short onset time, rapid progression, and good prognosis. In clinical practice, it is necessary to closely observe the status of patients during infusion of etoposide, strengthen medication monitoring, which can ensure the safety use of etoposide.

Key words: etoposide; hypersensitivity reaction; clinical characteristics; literature analysis; treatment outcome

依托泊苷(足叶乙甙)是在鬼臼脂素基础上合成的木脂体类化合物,属细胞周期特异性抗肿瘤药物,可作用于肿瘤细胞晚 S 期或 G2 期的拓扑异构酶 II,进而阻碍脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)修复^[1]。该药于 1983 年首先在美国批准上市,目前广泛应用于小细胞肺癌、急性粒细胞白血病、淋巴瘤、恶性生殖细胞癌等肿瘤的治疗中^[2]。依托泊苷不易溶于水,国内外上市的常用剂型主要以非水溶液注射剂以及软胶囊等为主。依托泊苷的说明书及相关文献提示,该药常见不良反应涉及血液系统、胃肠道反应以及神经毒性等,其在成人中不良反应发生的概率在 1% ~ 2% 左右^[3]。而依托泊苷注射液致过敏反应发生率约为 0.7% ~ 2%^[4],并以皮疹、寒战、支气管痉挛等为主要表现,严重者还会出现低血压或喉痉挛等症状。该药可致过敏反应的报道最早发表于 1982 年^[5],此后依托泊苷所致过敏反应的个案研究也多见报道。但目前尚未见总结依托泊苷致过敏反应发生特点及处理措施的相关报道,基于此,本研究通过收集依托泊苷致过敏反应的个案报道并进行汇总分析,以期为依托泊苷的安全使用及过敏反应的处置提供相应借鉴。

资料与方法

1 资料来源

本研究以中国知网中国医院知识库、万方医学网、维普网、Pubmed 以及 Web of Science 等数据库为文献来源检索收集依托泊苷致过敏反应的相关文献,检索时间范围为建库至 2025 年 6 月 15 日。文献检索方式为篇名(title) + 精确检索(exact search)模式,中文检索主题词包括依托泊苷、过敏反应及其同义词,如依托泊甙、足叶乙甙、依托扑沙、鬼臼乙叉甙、足叶

乙叉苷、表鬼臼毒吡喃葡萄糖、过敏、过敏反应、超敏、超敏反应、变态反应等;英文检索主题词涉及 etoposide、oral etoposide、etopl、vepesid、lastet、VP16、VP-16 以及 anaphylaxis、anaphylactic response、allergic reaction、anaphylactic reaction、hypersensitivity reaction、hypersensitive reaction、allergic response、allergy anaphylaxis、hypersensitive response 等,文献收集时依托泊苷与过敏反应这两大检索主题词应用“并”(“AND”)连接。

2 纳排策略

入选标准 ①国内外公开发表的中英文个案报道类文献;②患者信息完整且过敏反应明确与依托泊苷有关。

排除标准 ①非中英文文献;②疗效观察类、动物实验类、模型探讨类等非个案报道类文献;③会议论文、综述类及重要信息缺失或无法获得全文的文献;④依托泊苷用法或用量使用不当所致的过敏反应不在本研究范围内。此外,各数据库中重复发表的文献只计一次。

3 研究方法

采用文献回顾性统计的方法,通过阅读符合纳入标准的相关文献将患者的基本信息(如性别、年龄等)、药物的使用情况(用法用量等)、过敏反应发生时间及临床表现、处理及转归等重要信息录入 Microsoft Office Excel 2021,并对数据进行整合分析。

结 果

1 文献检索情况

初步检索获得 238 篇文献,其中中文文献 192 篇,英文文献 46 篇。依据纳排标准最终纳入 27 篇研究文献,其中中文文献 19 篇,英文文献 8 篇,涉及患者 34 例。

2 过敏反应发生情况

2.1 患者基本情况

除一篇文献未提及患者性别外,其余33例患者中男性21例(63.64%),女性12例(36.36%),纳入

病例的性别比为1.75:1。同时,有两篇文献未述及发生不良反应的患者年龄(计4位病例),其余30例患者的年龄范围为20~77岁,平均年龄(45.83±15.50)岁,详见表1。

表1 患者基本信息

Table 1 Basic information of patients

Articles	Gender	Age	Primary disease	Allergic history	Articles	Gender	Age	Primary disease	Allergic history
PRINGLE ^[5]	male	20	tumor of testis	no	QIN ^[19]	male	33	leukemia	-
ZHOU ^[6]	female	43	lung cancer	-	QIN ^[20]	male	45	lung cancer	-
RONG ^[7]	male	34	lymphoid carcinoma	-	LI ^[21]	female	48	lung cancer	-
HUJ ^[8]	female	69	lung cancer	-	LI ^[21]	male	51	lung cancer	-
ZHAO ^[9]	male	77	rectal cancer	no	ZHANG ^[22]	male	62	lung cancer	-
ZHAO ^[9]	male	63	rectal cancer	-	ZHANG ^[22]	male	47	lung cancer	no
CHEN ^[10]	male	54	lung cancer	no	HOETELMANS ^[23]	male	20	tumor of testis	yes
BI ^[11]	male	62	lung cancer	-	COTTERET ^[24]	male	66	lymphoid carcinoma	-
YUJ ^[12]	female	48	breast cancer	no	YERSAL ^[25]	male	20	tumor of testis	-
XIN ^[13]	female	39	ovarian cancer	no	FRIEDLAN ^[26]	male	43	lung cancer	no
AN ^[14]	male	39	lung cancer	no	SAMBASIVAN ^[27]	female	56	malignant mole	-
GAN ^[15]	-	-	gastric carcinoma	no	SAMBASIVAN ^[27]	female	23	choriocarcinoma	-
LIAO ^[16]	female	34	endometrial carcinoma	-	LAZOVIC ^[28]	female	39	choriocarcinoma	no
ZHANG ^[17]	female	48	lung cancer	-	OGLE ^[29]	male	23	germinoma	-
ZHANG ^[17]	male	51	lung cancer	-	SHI ^[30]	2males,1female	-	two lung cancer and a lymphoid carcinoma	female case has
KE ^[18]	male	61	laryngeal cancer	no	MU ^[31]	male	23	lung cancer	-

- : Not mentioned

2.2 原发病及过敏史

如表1所示,纳入的27篇文献均记载了患者的原发疾病,其中以肺癌(16例)最多,睾丸癌及淋巴瘤各3例;绒毛膜癌及直肠癌各2例;其余原发病各1例。另有13篇文献(计13例患者)述及了患者的过敏史,其中11例患者既往无过敏史,2例患者有过敏史。

2.3 药物使用剂量及过敏反应发生时间

统计显示,纳入的病例均采用静滴的给药方式,患者的用药情况及过敏反应发生时间见表2。依托泊苷用量方面,除5篇文献未明确提及其用量外,其余

文献提及的用量范围在60~360 mg之间。由于依托泊苷的成人推荐日剂量为60~100 mg,故所纳入的大多数病例的依托泊苷用量基本符合该药的用药剂量要求。过敏反应发生时间方面,有1篇文献未明确提及该不良反应的发生时间,而文献述及的过敏反应发生时间范围为1 min~12 h。同时,有10篇文献将不良反应发生的时间表述为数分钟以及输注依托泊苷液体量的1/25、1/10或1/20等,这些时间表述均表明依托泊苷致过敏反应的发生时间多较为短暂,临床应予以注意。

表2 用药及过敏反应情况

Table 2 Medication and hypersensitivity reactions

Articles	Dosage	Time	Treatment measures	outcome	Remarks
PRINGLE ^[5]	5 mL pre administration	1 min	drug withdrawal, hydrocortisone, epinephrine, diphenhydramine	improved	-
ZHOU ^[6]	60 mg	12 h	drug withdrawal, aminophylline, dexamethasone, promethazine	improved	reappearance after reuse
RONG ^[7]	100 mg	5 min	drug withdrawal, promethazine, dexamethasone	improved	-
HUJ ^[8]	100 mg	1/25 of liquid volume	drug withdrawal, epinephrine, dexamethasone	improved	reappearance after reuse
ZHAO ^[9]	100 mg	4 h	drug withdrawal, anti allergy	improved	-
ZHAO ^[9]	80 mg	7 h	drug withdrawal, anti allergy	improved	-
CHEN ^[10]	100 mg	2 min	drug withdrawal, oxygen inhalation, dexamethasone	improved	-

续表 2 (Continued table 2)

Articles	Dosage	Time	Treatment measures	outcome	Remarks
BI ^[11]	100 mg	1/10 of liquid volume	drug withdrawal, oxygen inhalation, dexamethasone	improved	reappearance after reuse
YU ^[12]	100 mg	2 min	drug withdrawal, oxygen inhalation, dexamethasone, promethazine	improved	—
XIN ^[13]	100 mg	2 min	drug withdrawal, oxygen inhalation, promethazine, dexamethasone	improved	—
AN ^[14]	100 mg	2 min	drug withdrawal, oxygen inhalation, diphenhydramine, dexamethasone	improved	—
GAN ^[15]	100 mg	3 min	drug withdrawal, epinephrine, dexamethasone	improved	—
LIAO ^[16]	150 mg	2 min	drug withdrawal, oxygen inhalation, diphenhydramine, dexamethasone	improved	reappearance after reuse
ZHANGL ^[17]	100 mg	10 min	drug withdrawal, dexamethasone, promethazine	improved	no occur again after dexamethasone was given before infusion
ZHANG ^[17]	100 mg	several minutes	drug withdrawal, dexamethasone, promethazine	improved	—
KE ^[18]	100 mg	3 min	drug withdrawal, dexamethasone, promethazine	improved	—
QIN ^[19]	100 mg	5 min	drug withdrawal, oxygen inhalation, dexamethasone	improved	reappearance after changing the manufacturer
QIN ^[20]	100 mg	10 min	drug withdrawal, oxygen inhalation, promethazine, dexamethasone	improved	—
LI ^[21]	100 mg	10 min	drug withdrawal, dexamethasone, promethazine	improved	no occur again after dexamethasone was given before infusion
LI ^[21]	100 mg	several minutes	drug withdrawal, dexamethasone, promethazine	improved	—
ZHANG ^[22]	100 mg	10 min	drug withdrawal, oxygen inhalation	improved	—
ZHANG ^[22]	100 mg	10 min	drug withdrawal, oxygen inhalation, dexamethasone	improved	—
HOETELMANS ^[23]	100 mg	several minutes	drug withdrawal, meclastin	improved	reappearance after changing the production batch
COTTERET ^[24]	360 mg	several minutes	drug withdrawal, oxygen inhalation, epinephrine, hydrocortisone	improved	—
YERSAL ^[25]	—	several minutes	drug withdrawal, oxygen inhalation, hormone, anti allergy	improved	no occur again after pretreatment with hydrocortisone and chlorphenamine
FRIEDLAND ^[26]	—	—	drug withdrawal, epinephrine	improved	—
SAMBASIVAN ^[27]	—	2min	drug withdrawal, chlorphenamine	improved	reappearance after using its phosphate
SAMBASIVAN ^[27]	—	5 min	drug withdrawal, hydrocortisone, chlorphenamine	improved	reappearance after reuse
LAZOVIC ^[28]	200 mg	20 drops	drug withdrawal, oxygen inhalation, methylprednisolone, diphenhydramine	improved	reappearance after reuse, but no allergy occurs after switching to its phosphate
OGLE ^[29]	100 mg	2 min	drug withdrawal	improved	reappearance after hydrocortisone treatment
SHI ^[30]	100 mg	1/20 – 1/2 of liquid volume	drug withdrawal, diphenhydramine, dexamethasone	improved	—
MU ^[31]	200 mg	several minutes	drug withdrawal, dexamethasone	improved	—

— : Not mentioned

2.4 累及系统/器官

统计表明,纳入的过敏反应病例中有 3 位患者在输注依托泊苷后出现了过敏性休克^[21, 23], 依托泊苷致过敏反应的累及系统/器官信息, 见表 3。可见, 依托泊苷致过敏反应的临床表现主要累及呼吸系统、循环系统和皮肤及其附件等, 且以呼吸困难、胸闷、丘疹、心慌、低血压、发绀等表现较为常见。

2.5 处理及转归

统计显示, 所有患者在发生过敏反应时均立

即停止输注依托泊苷, 并根据患者症状使用激素、抗过敏药、肾上腺素等, 部分胸闷、呼吸困难的患者则给予吸氧支持治疗。经上述措施干预后所有患者(包括复现病例)的过敏症状均出现好转, 见表 2。同时, 值得注意的是有 8 篇文献提及好转后患者继续使用依托泊苷(更换依托泊苷批次或更换厂家或使用其磷酸盐)再次发生了过敏反应; 而经激素(如地塞米松、氢化可的松)或抗过敏药(如氯苯那敏)等处理后, 患者多未再出现过敏反应。

表 3 累及系统/器官信息

Table 3 Information on involved systems/organs

Involved systems/organs	Times	Clinical manifestations (times)
respiratory system	43	dyspnea (19), chest distress (18), wheezing sound (3), bronchial spasm (2), panting (1)
circulatory system	32	flushed (8), hypotension (8), cyanosis (8), sweating (4), fever (2), rigor (1), precordial pain (1)
appendages of skin	23	Papule (10), pruritus (7), flushed complexion (5), pale complexion (1)
central nervous system	6	Vertigo (3), dizziness (2), blurred vision (1)
digestive system	6	abdominal pain (3), nausea (2), vomit (1)

讨 论

既往研究证实,依托泊苷的常见不良反应包括血小板减少、白细胞减少以及恶心、呕吐等胃肠道症状^[32],而过敏反应在临床实际中则较为少见。本研究纳入的不良反 应病例均为依托泊苷在静滴用药情况下发生的过敏反应,该药(注射液)说明书指出依托泊苷不宜静推,静滴时速度不宜过快,且静滴时间至少保持半小时。本研究纳入所有病例的依托泊苷使用情况基本符合其说明书的规定,经统计后发现依托泊苷致过敏反应的相关因素如下:

首先,统计表明发生过敏反应的患者中男性 21 例,女性 12 例;其年龄范围为 20 ~ 77 岁,其中 40 岁以上人群占比约为 60% (19 例)。虽然欧洲药品管理局报告显示依托泊苷致过敏反应在女性患者中的发生率更高(约为男性的 2 倍),但本研究囿于纳入的有限样本量,过敏反应的发生的性别(男女)比例为 1.75:1。同时,笔者检索发现虽然目前尚无依托泊苷致过敏反应年龄因素的相关报道,但本研究发现 40 岁以上的患者发生过敏反应的概率明显更高。此外,当前患者过敏史与依托泊苷致过敏反应发生的相关性亦无文献报道,且纳入的有过敏史记载的病例中绝大多数(11 例/13 例)患者并无过敏史或对药物、食物等不过敏,且仍有 3 例患者在输注依托泊苷后发生了过敏性休克。因此即使中老年患者无过敏史,临床实际中输注依托泊苷时也应加强用药监护并警惕其可能导致的过敏反应。

其次,发生过敏反应的制剂均为依托泊苷注射剂,未见依托泊苷其他剂型,如胶囊、软胶囊等以及除静脉滴注外的其他给药途径致过敏反应的报道。这是过敏反应发生的药物因素及给药途径因素,依托泊苷用生理盐水稀释给药时会有细微沉淀产生,因此静滴时会对局部血管造成刺激;而且滴注过快或滴注浓度过高均会导致患者局部血药浓度骤升,进而刺激血管内皮细胞释放炎性介质,引发过敏反应。因此,临

床在使用依托泊苷注射液时应严格按照说明书要求配制溶液,静滴速度也不宜过快,以防止过敏反应的发生。同时,依托泊苷注射剂的常用辅料包括苯甲醇、聚山梨酯 - 80 (吐温 - 80) 以及聚乙二醇 - 400 等,由于依托泊苷的水溶性较差,吐温 - 80 可显著提高其在水性溶液中的溶解度。但吐温 80 为 IV 型超敏反应的过敏原,相关研究亦指出非 IgE 介导的药物过敏反应是最常见过敏机制^[33],在依托泊苷注射液中吐温 - 80 可通过补体激活及嗜碱性粒细胞脱颗粒诱导非 IgE 介导的超敏反应。本研究纳入的病例中有 8 例患者经初治好转后再使用依托泊苷或更换依托泊苷厂家及批次后再次出现了过敏反应,这可能与依托泊苷及其辅料成分等因素相关。作为依托泊苷的前体药物,依托泊苷磷酸盐在水性溶液中的溶解度较大,故依托泊苷磷酸盐制剂中无需添加吐温 - 80、苯甲醇及其他多余辅料,其过敏反应发生概率也较依托泊苷注射液少。因此有学者建议临床应用中可将依托泊苷磷酸盐纳入到患者的化疗方案中,这样通常可继续治疗而较少引发过敏反应。虽然临床实际中亦不乏换用依托泊苷磷酸盐继续治疗而未再发生过敏反应的案例^[34],但本研究纳入的病例中有 2 例患者在初治好转后换用了依托泊苷磷酸盐继续治疗,仍有 1 例患者再现了过敏反应。可见,部分发生了依托泊苷过敏的患者在换用其磷酸盐后亦有复现过敏反应的风险,这与 SAMBASIVAN K 等^[27]的研究一致。

除上述药物及给药途径因素外,依托泊苷致过敏反应的发生还可能与患者嗜碱性粒细胞和(或)肥大细胞释放血管活性物质有关,这种过敏反应可由药物本身(依托泊苷)或赋形剂引起,属非免疫原性反应。因此,过敏反应发生后的处理措施除降低依托泊苷的输注速度或换用其磷酸盐外,还可在输注依托泊苷前预先给予抗组胺药和(或)皮质类固醇也可有效预防依托泊苷所致过敏反应的发生^[35]。本研究纳入的病例中有 4 例患者在初治好转后经激素或抗组胺药预处理后再使用依托泊苷未再出现过敏反应,这将为过敏反应的预防提供有益参考。

依托泊苷过敏反应的发生发展多较为迅速,统计显示,依托泊苷致不良反应的发生时间多较为短暂,有 18 例(52.9%)患者明确了过敏反应发生的具体时间,并集中在 1 min ~ 10 min。同时,过敏反应发生时间的其他表述,如数分钟、20 滴、液体量的 1/25 等均提示依托泊苷过敏反应将在较短时间内发生。同时,依托泊苷过敏反应可累及呼吸系统、循环系统、皮肤及其附件等机体多系统,并以呼吸困难、胸闷、心慌、低血压、发绀等为主要临床表现,这与文献报道的临床特征一致^[5]。经有效干预后,纳入的所有患者的过敏反应均出现了好转。由于依托泊苷过敏反应展现出发生时间较短、经处理后消退也快且有局部或全身反应等表现,这符合 I 型超敏反应的发生特点^[36],故可认为依托泊苷所致的过敏反应属 I 型(速发)超敏反应。可见,依托泊苷所致的过敏反应具有发生时间短暂、进展迅速且处理转归良好等特点,临床实际中应密切观察患者在输注依托泊苷时的状态,备好处理药品,如患者发生不适应立即处理,以确保患者使用依托泊苷的安全性。

治疗转归方面,纳入的所有病例在发生了过敏反应时均立即停止了输注依托泊苷,且使用了激素、抗过敏药、肾上腺素等,部分胸闷、呼吸困难的患者也适时给予了吸氧支持。经处理后,所有病例患者的过敏症状均好转。值得注意的是,纳入的病例中有 4 例患者经激素或抗组胺药预处理后再使用依托泊苷未再发生过敏反应。这与 STOCKTON 等^[37]的研究保持一致,该研究指出一些药物,如异丙嗪、激素类药物等可作为预防性用药防止部分药物所致过敏反应的发生。未来依托泊苷的输注可参考上述预处理方法,以减少过敏反应的发生概率保障用药安全。另一方面,也应看到纳入病例的处置措施多有“不规范”之处,这是由于多数文献的发表时间多在相关指南或建议发表之前,因此文献中依托泊苷致过敏反应的处置措施多采用使用激素或抗过敏药物等,而较少使用肾上腺素。近年来糖皮质激素在过敏反应的使用中存在不小争议,有研究^[38]指出糖皮质激素会增加患者的补液量及提高住院率,故已不适宜严重过敏反应的一线抢救使用。当前,所有的专家共识、指南等均建议将肾上腺素作为严重过敏反应的首选药物,并采取肌肉注射的给药方式^[39-40]。根据严重过敏反应分级标准^[41]并以纳入病例患者的具体临床表现为依据,依托泊苷致过敏应属 I 型 2 级及以上严重过敏反应;因此,未来依托泊苷致过敏反应的处置除借鉴上述文献中提及的

有效措施外,并可将肾上腺素的使用放在优先考虑的位置。

综上,本研究基于已报道的依托泊苷致过敏反应的个案,通过分析病例患者的基本情况、临床表现、治疗转归等重要信息可知,发生过敏反应的依托泊苷剂型均为注射剂,其磷酸盐制剂也可发生,并在中老年患者中较为常见。临床使用依托泊苷注射剂时应在了解患者既往过敏史并备好相关急救药物的基础上,做到正确配制缓慢滴注,如有必要可在使用依托泊苷前经激素、异丙嗪等药物预处理或使用依托泊苷磷酸盐并密切观察患者的相关表现。本研究为基于文献病例的总结分析,由于纳入文献的质量及数量而具有一定的局限性,因此无法完全还原临床实际的用药情况。未来应保持对依托泊苷致过敏反应相关文献的关注并加大文献的纳入数量,以更全面地反映其致过敏反应的特点,为临床安全使用依托泊苷提供参考。

参考文献:

- [1] LE T T, WANG M D. Topoisomerase II and etoposide—a tangled tale[J]. *Nat Chem Biol*, 2023, 19(5): 546—547.
- [2] JANG J Y, KIM D, IM E, et al. Etoposide as a key therapeutic agent in lung cancer: Mechanisms, efficacy, and emerging strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2): 796.
- [3] FATHI - KARKAN S, ARSHAD R, RAHDAR A, et al. Recent advancements in the targeted delivery of etoposide nanomedicine for cancer therapy: A comprehensive review[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 259: 115676. 2023 - 11 - 5 [2025 - 07 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37499287/>.
- [4] PÉREZ - CODESIDO S, AZZI VIRGINI V, FERTANI S, et al. Successful desensitization to etoposide in a patient after cardiac arrest[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2025, 31(2): 336—340.
- [5] PRINGLE N R, GILBAR P J, GREWAL G D. Immediate severe hypersensitivity reaction to etoposide phosphate: Case report and review of the literature[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(4): 1019—1023.
- [6] 周宝宁,曾苏才,周积甲. 鬼臼乙叉甙引起过敏反应一例[J]. *中华肿瘤杂志*, 1994, (6): 414.
- [7] 荣林,刘翠萍. 静滴足叶乙甙引起过敏反应 1 例[J]. *齐鲁护理杂志*, 1998, (2): 53.
- [8] 胡德建,毕恒太. 静脉滴注依托泊苷致过敏反应 1 例[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, (29): 7216.
- [9] 赵素荣,龙学红,何长媛. 静脉滴注足叶乙甙过敏反应 2 例[J]. *四川肿瘤防治*, 2002, (2): 70.
- [10] 陈玲珍. 静脉滴注足叶乙甙致过敏反应 1 例报道[J]. *解放军护理杂志*, 2003, (8): 80.
- [11] 毕恒太,韩玉梅,常立军. 静脉滴注足叶乙甙致过敏反应一例[J]. *中国药物与临床*, 2002, (6): 411.
- [12] 于丽娟,黄丽荣,李丽娟. 依托泊甙化疗引起过敏反应 1 例报告

- [J]. 实用肿瘤学杂志, 2001, (2): 143.
- [13] 辛晶, 房丰梅, 刘桂荣. 依托泊苷致过敏反应1例[J]. 中国误诊学杂志, 2008, (8): 1862.
- [14] 安纳, 贾晓峰. 依托泊苷致严重过敏一例[J]. 山西医药杂志, 2014, 43(7): 815.
- [15] 甘晓静, 王传琴. 注射足叶乙甙过敏反应1例[J]. 解剖与临床, 1999, (2): 115.
- [16] 廖佳, 刘旭, 蒲高祥, 等. 足叶乙甙过敏反应1例报告[J]. 医药前沿, 2020, 10(2): 250—251.
- [17] 张莉, 曲士杰, 白鹤龄, 等. 足叶乙甙致过敏反应二例报告[J]. 临床误诊误治, 2006, (1): 82.
- [18] 柯尊琼, 刘艳红, 王佳, 等. 依托泊苷致严重不良反应1例[J]. 中国药师, 2018, 21(8): 1438—1439.
- [19] 秦似龙, 杨科. 足叶乙甙治疗成人急性粒细胞白血病致过敏反应一例[J]. 中华血液学杂志, 1999, (1): 15.
- [20] 秦宝丽, 潘丽梅. 足叶乙甙治疗肺癌致过敏反应一例[J]. 中国肺癌杂志, 2001, (2): 153.
- [21] 李善姬, 王春岩, 张玉梅, 等. 足叶乙甙致过敏反应2例报告[J]. 中国乡村医药, 2007, (10): 49.
- [22] 张洁. 足叶乙甙(VP 16)致过敏性休克2例[J]. 中国医院药学杂志, 1999, (8): 56.
- [23] HOETELMANS R M W, SCHORNAGEL J H, TEN BOKKEL HUININK W W, *et al.* Hypersensitivity reactions to etoposide[J]. *Ann Pharmacother*, 1996, 30(4): 367—371.
- [24] COTTERET C, ROUSSEAU J, ZRIBI K, *et al.* Severe hypersensitivity reaction to etoposide phosphate: A case report[J]. *Clin Case Rep*, 2020, 8(9): 1821—1823.
- [25] Yersal O, Barutca S, Meydan N. Etoposide hypersensitivity[J]. *J Buon*, 2013, 18(2): 547—578.
- [26] FRIEDLAND D, GORMAN G, TREAT J. Hypersensitivity reactions from taxol and etoposide[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(24): 2036—2036.
- [27] SAMBASIVAN K, MAHMOUD S, KOKACHE A, *et al.* Hypersensitivity reactions to etoposide phosphate[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2014, 20(2): 158—160.
- [28] LAZOVIĆ B, MILENKOVIĆ V, DELIĆ M, *et al.* Hypersensitivity to etoposide in case of metastatic gestational choriocarcinoma[J]. *Case Rep Oncol*, 2013, 6(3): 490—492.
- [29] OGLE K M, KENNEDY B J. Hypersensitivity reactions to etoposide. A case report and review of the literature[J]. *Am J Clin Oncol*, 1988, 11(6): 663—665.
- [30] 史鹤龄. 鬼臼乙叉甙过敏三例[J]. 中华医学杂志, 1994, (3): 160.
- [31] 牟思琼, 易成, 万恒. VP-16 过敏一例报告[J]. 实用肿瘤杂志, 1999, (1): 36.
- [32] 高思, 孙小单. 依托泊苷软胶囊引起继发性急性白血病1例[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(7): 812—817.
- [33] ELZAGALLAAI A A, RIEDER M J. Pathophysiology of drug hypersensitivity[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2024, 90(8): 1856—1868.
- [34] BROOKS J P, AZMY V, THOMPSON A, *et al.* Etoposide phosphate for pediatric orthopedic malignancies after intravenous etoposide hypersensitivity[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(1): 228—231.
- [35] TILLMAN E M, SUPPES S L, MILES N, *et al.* Risks and mitigation strategies to prevent etoposide infusion - related reactions in children[J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(8): 700—706.
- [36] DODIER K, LAVERDIÈRE I, ROY M J. Etoposide hypersensitivity reactions associated with in - line filter use: A retrospective cohort study at CHU de Québec - Université Laval[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2023, 29(7): 1687—1694.
- [37] STOCKTON W, LAM F, NGUYEN T, *et al.* Six - step etoposide desensitization protocol: A pediatric, adolescent, and young adult case series[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(1): e28795. 2020 - 11 - 05 [2025 - 07 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155419/>.
- [38] COLLI L D, ALI A, GABRIELLI S, *et al.* Managing anaphylaxis: Epinephrine, antihistamines, and corticosteroids: More than 10 years of cross - canada anaphylaxis REgistry data[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 131(6): 752—758.
- [39] WHYTE A F, SOAR J, DODD A, *et al.* Emergency treatment of anaphylaxis: Concise clinical guidance[J]. *Clin Med (Lond)*, 2022, 22(4): 332—339.
- [40] 曾海鑫, 叶伶, 金美玲. 严重过敏反应的研究进展[J]. 中国临床医学, 2025, 32(5): 865—872.
- [41] 刘艺平, 陈柱, 原海燕, 等. 药物过敏反应分类处置流程的院内规范[J]. 中南药学, 2024, 22(10): 2686—2688.

(收稿日期 2025 - 07 - 15)