其他

紫杉醇的血药浓度监测

紫杉醇作为具有抗肿瘤活性的天然生物碱之一，主要于短叶红叶杉属植物树皮中进行提取。紫杉醇用药期间，较易表现出骨髓抑制、过敏以及神经毒性等系列不良反应，导致其临床应用受限。为提高紫杉醇的临床治疗效果、减轻不良反应，国内外针对紫杉醇血药浓度监测展开了相关研究，为紫杉醇个体化给药方案的制定提供依据。

一、紫杉醇的作用机制以及临床应用

微管是真核细胞组成成分之一，是由 α、β 两种类型的微管蛋白亚基形成的微管蛋白二聚体。紫杉醇能够同微管蛋白 β 单位结合，诱导微管蛋白聚合、抑制微管解聚、抑制肿瘤细胞的有丝分裂，以及触发细胞凋亡，进而有效抑制肿瘤细胞的增殖和迁移，起到抗肿瘤作用。紫杉醇与微管的结合表现出可逆性和依赖性，可确保微管的动态平衡性向装配方向有效移动，从而有效增加微管的聚合速率和产量。此外，同非紫杉醇诱导状态下所形成的微管相比，紫杉醇诱导得到的微管较短，屈回性增加 10 倍。

近年来，同紫杉醇作用机制相关联的研究较多，研究结果显示，紫杉醇对内皮细胞和非内皮细胞的有丝分裂均有抑制作用。紫杉醇可有效防止正常有丝分裂纺锤体的形成，增加有丝分裂的持续时间，诱导染色体断裂，且可抑制细胞的移行及复制。紫杉醇还具有明显增强抗血管生成的作用。此外，紫杉醇可产生免疫活性，通过调节巨噬细胞的作用，参与机体免疫功能的调节。总之，紫杉醇能够通过多途径充分发挥抗肿瘤作用。

紫杉醇适应证较多，从卵巢癌，向肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌以及头颈部肿瘤等系列恶性肿瘤治疗不断扩展。此外，紫杉醇针对结肠癌、转移性肾癌、前列腺癌、胰腺癌、视网膜瘤、恶性黑色素瘤以及与艾滋病有关的卡波西肉瘤等均能够获得一定的治疗效果。

采用低剂量紫杉醇对患者进行 48 h 脉冲给药，完成后再进行放疗，能够显著提高放疗的敏感性且不会导致毒性反应增加，原因是紫杉醇给药后可使肿瘤细胞生长阻滞在 G2/M 期，而此时期的肿瘤细胞恰巧对放疗较为敏感，从而达到减毒增效的作用。

紫杉醇同依维莫司联合治疗时，依维莫司可降低紫杉醇的使用剂量，并增加机体对紫杉醇的敏感性，减少耐药性的产生。

二、紫杉醇的药动学特点

紫杉醇亲脂性较高，不溶于水，血浆蛋白结合率达到 89%～ 98%。由于同白蛋白表现出较高的结合率，紫杉醇在人体内表现出的稳态分布容积较大，能够达到 50 ～ 650 L/m^2。由于亲脂性较高，紫杉醇进入体内后通过被动扩散方式迅速进入肝细胞，也能特异性识别和抑制肝细胞有机阴离子转运肽，因而主要在肝脏代谢。原型药和代谢物随胆汁进入患者肠道，经粪便排出体外（>90%），通过肾脏排泄的只有 5%。

临床上主要依据体表面积对紫杉醇静脉注射剂量进行计算，通常剂量为 135 ～ 350 mg/m^2。早期认为紫杉醇在体内的分布符合二室模型，药 - 时曲线下面积（AUC）及血药峰浓度（c_{max}）同给药剂量存在显著相关性，并呈现线性药动学特征。但伴随紫杉醇的广泛应用，人们发现无法通过线性模型完整描述紫杉醇的分布曲线。选择紫杉醇对患者实施静脉给药，持续 3 h 后，AUC 及 c_{max} 随输液时间的增加呈现出非线性增加的特征。此现象同药物在体内的广泛分布存在相关性。有些患者在滴注结束时表现出血药浓度峰值；也有患者在滴注 10 min 时便达到血药浓度峰值。

紫杉醇在血浆中表现出双相消除的特点，并且呈现出显著的个体化差异。紫杉醇在不同个体间的清除率可以相差 10 倍，原因可能与紫杉醇的消除会受到体表面积、性别以及年龄等因素的影响。紫杉醇在男性体内的消除速率比在女性体内高 20%；体表面积每增加 0.2 m^2，紫杉醇的消除速率会增加 9%；而年龄每增加 10 岁，则紫杉醇的消除速率会增加 5%。此外，紫杉醇的消除速率还同总胆红素水平表现出负相关的特性：总胆红素每增加 10 μmol/L，则紫杉醇消除速度降低 14%。

因为紫杉醇的个体化差异以及非线性药动学特征，临床上较难充分掌控其治疗剂量，也不易控制其不良反应。当前对紫

杉醇的药动学特征缺乏统一认识，所以有必要就其个体化给药方案以及血药浓度监测结果展开进一步研究，以获得更优效果。

三、紫杉醇的血药浓度监测

对于治疗药物监测（TDM）而言，主要指基于药物的药动学原理，利用诸多现代化分析手段，对血液等系列生物样品中的药物及其活性代谢物浓度进行定量分析，以探寻血药浓度同毒性及疗效之间的关系，从而对有效血药浓度加以明确。此方法的有效运用，可明确不同患者的最佳药物应用剂量，尽可能减少个体化差异，从而显著提高治疗效果、减轻不良反应。当前，需要实施 TDM 的药物主要具备以下几方面特点：安全范围窄、治疗指数低、毒性大、药动学呈非线性特征、个体差异较大、需要长时间用药。此外，在联合用药期间较易出现相互作用而导致血药浓度发生剧烈变化的药物也适用 TDM。对于紫杉醇而言，其获得的效果以及表现出的不良反应，同药物的暴露时间以及血药浓度存在显著相关性。通过调整剂量和药物暴露时间，可调整药物的疗效，控制其毒性。

通过实施 TDM，可对前一周期紫杉醇的体内药动学参数实施系统评估，继而指导后续治疗的剂量实施，实现对紫杉醇个体化用药的科学指导。

（1）血药浓度同不良反应的关系

紫杉醇导致的不良反应，同其血药浓度具有显著的相关性。对于紫杉醇而言，骨髓抑制较为常见，并且表现出明显的剂量限制性毒性特征。骨髓抑制主要表现在贫血、中性粒细胞减少以及血小板减少等方面。伴随紫杉醇剂量的逐渐累积，患者还会呈现周围神经病变的情况。其他不良反应主要表现为脱发、肌肉痛、关节痛、过敏反应以及低血压等方面。

由于个体代谢功能差异的影响，目前尚无法避免紫杉醇的不良反应。紫杉醇的暴露时间也与患者呈现出的血液学毒性表现出一定的相关性。当紫杉醇的血药浓度达到 0.05 μmol/L 以上后，患者可能呈现出严重中性粒细胞减少的情况。

（2）血药浓度同细胞色素 P450 酶系的关系

细胞色素 P450 酶系主要是药物代谢途径中重要的Ⅰ相代谢酶。对于紫杉醇而言，其代谢途径中主要涉及肝脏细胞色素 P450 酶系的 CYP3A4、CYP2C8 以及 CYP3A5 亚型。紫杉醇药动学参数的个体化差异较大，与这 3 种亚型的基因多态性以及酶活性存在联系。

四、紫杉醇血药浓度的测定方法

近年来，对于紫杉醇血药浓度的测定方法，国内外均有较多研究。并且，国外已经就通过紫杉醇血药浓度监测来指导临床用药剂量展开了相应研究。当前，紫杉醇及其主要活性代谢产物的血药浓度监测主要采用高效液相色谱 - 质谱联用分析法、免疫试剂盒测试法以及高效液相色谱 - 紫外分析法。其中，高效液相色谱 - 紫外分析法灵敏度较低、耗时较长，免疫试剂盒测试法所用的试剂盒价格相对昂贵；高效液相色谱 - 质谱联用分析法则具有快速、准确以及灵敏度高的特点，对大量样品的分析具有明显优势，因而应用较广泛。

综上所述，紫杉醇同诸多抗肿瘤药一致，表现出不良反应较严重以及治疗窗窄等特点。因此，在紫杉醇应用期间，需要合理做好紫杉醇及其活性代谢物的血药浓度监测工作，为个体药动学参数的计算提供依据，从而计算出患者个体的最佳使用剂量，科学、合理地展开个体化治疗。

周立莉（南京鼓楼医院盐城分院（盐城市第二人民医院），江苏盐城 224003）