

后,会引起机体的应激反应和全身炎症反应综合征,进而造成 MODS。早期清除腹腔内有害物质,阻断或减少有害物质和各种炎症介质及细胞因子吸收入血,可以减轻全身炎症反应综合征和对远隔器官的损害。给予持续的腹腔灌洗,能够主动和及时地稀释并且吸出毒性物质,清除坏死组织,减少酶性复合物的刺激和吸收,控制感染,还能够引流坏死组织和感染灶,有利于提高治愈率,降低病死率^[15]。灌洗过程要严格无菌化操作,灌洗时严密观察生命体征、引流管及有无皮肤溃疡出现。郑永等^[16]对 SAP 患者进行腹腔镜下置管腹腔灌洗引流提示,腹腔灌洗能明显减轻内毒素血症,减低 NF- κ B 活性剂细胞因子浓度,有效减轻 SAP 患者炎症反应。

SAP 的病情危重,并发症多,病死率高,原则上进行重症监护治疗,治疗措施的选择要根据患者的病情进行个性化治疗。随着分子医学、免疫学理论和技术的巨大进展,以及研究工作的不断深入和广大医务工作者的不懈努力,SAP 的治疗将取得突破性进展。

参考文献:

- [1] Mishreki AP, Bowles MJ. A case of widespread aortic thrombosis secondary to acute severe pancreatitis [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2011, 93(4): 17-18.
- [2] Andersson B, Andersson R, Ohlsson M, et al. Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks [J]. *Pancreatology*, 2011, 11(3): 328-335.
- [3] 吴丹,戴洪银,汪小燕. 不同早期营养支持疗法治疗重症急性胰腺炎的疗效比较 [J]. *重庆医学*, 2011, 40(18): 1834-1836.
- [4] Xia Q, Yuan L, Yang XN, et al. Comparison of integrated Chinese and Western medicine with an without somatostatin supplement in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(7): 1073-1076.

- [5] 黄继征,霞明,龚传明,等. 生长抑素联合加贝酯对重症急性胰腺炎临床转归的影响 [J]. *局解手术学杂志*, 2011, 20(3): 298-300.
- [6] 应德琴. 生长抑素治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(11): 41-43.
- [7] Nicholson LJ. Acute pancreatitis; should we use antibiotics [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13(4): 336-343.
- [8] 王培培,吴建胜,高道键,等. 褪黑素对重症急性胰腺炎的保护作用 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2010, 22(2): 100-103.
- [9] Li JH, Yu JP, Yu HG, et al. Melatonin reduces inflammatory injury through inhibiting NF-kappaB activation in rats with colitis [J]. *Mediators Inflamm*, 2005, (4): 185-193.
- [10] 张喜平,吴迪炯. 中药治疗重症急性胰腺炎机制研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2008, 37(3): 120-122.
- [11] 贾利辉,郝景坤,陈琳,等. 大承气汤加味灌肠治疗重症急性胰腺炎 38 例 [J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(12): 1600.
- [12] 姚建平. 芒硝在重症急性胰腺炎综合治疗中缓解症状的疗效观察 [J]. *浙江实用医学*, 2009, 14(1): 19.
- [13] 孙度. 早期间断短时血滤治疗重症急性胰腺炎 36 例临床分析 [J]. *中国医药科学*, 2011, 1(12): 103.
- [14] 储腊萍,俞娅芬,周俊晶,等. 脉冲式高容量血液滤过与连续性血液滤过治疗重症急性胰腺炎的疗效比较 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(12): 2154-2156.
- [15] Tang C, Wang B, Xie B, et al. Treatment of sever acute pancreatitis through retroperitoneal laparoscopic drainage [J]. *Front Med*, 2011, 5(3): 302-305.
- [16] 郑永,康利民,杨文雄,等. 腹腔镜下腹腔灌洗引流对重症急性胰腺炎全身炎症反应的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(8): 1398-1400.

(收稿日期:2012-01-05 修回日期:2012-03-01)

· 综 述 ·

化疗药物对重要脏器不良反应的研究进展

郑梦颖 综述,陈晓品 审校

(重庆医科大学附属第一医院肿瘤科 400016)

关键词:肿瘤;研究;化疗药物;不良反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.14.037

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)14-1431-03

化疗对肿瘤细胞的杀伤作用显著,但因其无明显靶向性,对正常细胞亦产生杀伤作用,引起明显的不良反应。该不良反应是在严格按照药物应用途径、方法、剂量等情况下发生的,不包括误用、超量等人为因素,具体表现为一系列临床病理综合征。本文仅就化疗药物对心血管、呼吸及神经系统的不良反应的相关进展作一综述。

1 化疗药物对心血管系统的不良反应

1.1 发生机制及临床表现 引起心血管系统不良反应的化疗药物主要包括蒽环类、紫杉醇、氟尿嘧啶类等。

蒽环类引起心脏毒性的机制与氧自由基有关^[1]。氧自由

基导致心脏内多种亚细胞变化,包括心肌细胞骨架结构完整性丧失;降低抗氧化剂浓度;干扰心肌纤维膜钠-钾泵作用,最终导致细胞内钙蓄积^[2]。蒽环类药物诱导心脏毒性按照出现的时间可分为急性、亚急性和迟发性。急性毒性包括心肌病、室上性心动过速、室性异位心律、心包心肌炎、明显心电图改变和罕见的猝死。其中心肌病发生率较高,常在给药后几小时到几天内发生,表现为心内传导功能障碍和心律失常。少数病例会发生心包炎和急性左心室衰竭。亚急性心脏损害是在治疗结束 1 年内发生,通常在最后一次用药后 3 个月出现症状高峰,但 8 个月左右仍有报道出现。迟发性心脏毒性是指在治疗结

束后发生,通常在 5 年后出现。主要表现为隐匿性心室功能障碍、充血性心力衰竭及心律失常^[3]。

紫杉醇可引起无症状的心电图异常、血压改变、心律失常、心肌炎、心包炎、心包填塞、急性心肌梗死、心力衰竭、慢性心脏病等。心律失常发生率为 2.7%,主要表现为无症状可逆性心动过缓^[4],多发生于用药期间。紫杉醇的心脏毒性可能与影响心脏的自主节律与传导有关^[5]。

氟尿嘧啶类最常见心血管不良反应为心肌缺血综合征,表现为胸痛、心绞痛,可能机制为药物导致冠状动脉痉挛。其中 5-氟尿嘧啶引起心肌缺血现象最为常见,冠状动脉血栓、动脉粥样硬化以及血管痉挛亦有报道^[6],具体机制尚不明确。有学者提出直接的心脏毒性、对凝血系统的影响、自身免疫反应等机制来解释 5-氟尿嘧啶引起的心脏毒性,还有学者认为 5-氟尿嘧啶和其代谢产物累积可导致二氢嘧啶脱氢酶缺陷,从而可能增加其相关心脏毒性。

1.2 治疗及进展 当化疗药物引起心脏损伤甚至心力衰竭时,化疗药物应减量或停用。其次,需治疗患者基础疾病,改善身体基础状况、稳定心功能状态,利尿剂、正性肌力药物、抗心律失常药物、扩血管药物、重组人脑利钠肽等对症应用。左卡尼汀、右丙亚胺(dexrazoxan, DEX)、乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)衍生物等对缓解心脏毒性也有一定作用。DEX 已被证实具有明显防护心脏毒性的作用^[7],而且有研究表明 DEX 不影响蒽环类药物的抗癌作用及患者生存率^[8]。

2 化疗药物对肺脏的不良反

2.1 发生机制及临床表现 博来霉素是引起肺不良反应最常见的药物。因肺组织细胞缺乏博来霉素水解酶成为其最常见毒性反应的靶器官^[9]。目前,博来霉素及其他化疗药物诱发肺损伤的详细机制尚不完全明确。Delaunoy^[9]提出了药物诱导肺损伤的几种可能机制:(1)化疗药物对肺泡细胞、肺毛细血管内皮细胞的直接细胞毒作用。(2)药物通过肝脏生物转化后产生反应性亲电代谢物和活性氧基团,从而引起细胞损伤或炎症及修复反应;某些药物可能通过触发包括活化中性粒细胞等机制产生超氧阴离子、过氧化氢、羟基等反应性氧代谢结合物而诱导肺损伤。(3)某些药物直接在肺内组织生物转化。(4)炎症及修复反应介导损伤,药物活化白细胞和单核巨噬细胞释放细胞因子,导致肺损伤及修复反应。(5)药物在肝生物转化后经循环首先到肺,肺细胞对某些药物选择性高吸收、药物代谢特异质反应、个体对损伤的易患性和对炎症的纤维修复反应等。

常见症状有干咳、呼吸困难、疲乏不适感、发热等。病情进展严重者可出现休息时呼吸困难、气促、发绀等^[10]。查体可有呼吸音减弱、吸气末闻及啰音,但也可无明显阳性体征。其发生时间变化较大,可以在首次用药即出现,亦可在治疗结束后数月乃至数年以后才出现。根据其发生时间分为早发性和迟发性肺损伤综合征。早发性表现为急性间质性肺炎综合征、非心源性肺水肿综合征、急性呼吸窘迫综合征。迟发性肺损伤常在治疗结束 2 个月后才出现。肺损伤中以弥漫性肺泡损伤最为严重,临床表现类似于严重急性间质性肺炎,往往于用药 3 个月内发生。临床表现缺乏特异性,偶见气胸和纵隔气肿等并发症,病情严重者可发展为急性呼吸衰竭。

2.2 治疗及治疗进展 首先停用可疑的化疗药物。在发生急性呼吸窘迫综合征时,需给氧、应用支气管舒张剂、大剂量皮质激素、利尿剂、呼气末正压通气等。

动物实验发现许多化合物对化疗药物引起的肺损伤有保护作用。如氨磷汀^[11]在博来霉素诱导的仓鼠肺损伤模型中能减少肺纤维化程度,但有报道氨磷汀在个别实验模型中可能增加博来霉素诱导的肺毒性。己酮可可碱被认为具有抑制炎症细胞聚集、活化及抑制活性物质释放的作用^[12],从而减轻肺泡炎症反应及肺纤维化^[13]。吡非尼酮是一种新型抗纤维化药物,在博来霉素诱导的仓鼠肺损伤模型中,减少肺功能的下降和胶原沉积的标志物羟脯氨酸的积累,作用机制与减轻炎症反应及减少转化生长因子的表达有关^[14]。松弛素是一种细胞因子,可在体外抑制转化生长因子诱导的 I 型、III 型胶原表达,抑制小鼠博来霉素诱导的纤维胶原积累和肺透明膜形成^[15]。对已形成药物诱导性肺纤维化的患者可考虑行肺移植。

3 化疗药物对神经系统的不良反应

3.1 发生机制及临床表现 化疗药物引起的神经毒性主要指药物直接或其代谢产物间接对神经系统产生的毒性作用。常见化疗药物主要包括铂类、长春花碱类和紫杉醇类药物。

铂类很难穿过血脑屏障,但与周围神经有很高的亲和力。研究发现铂类在背根神经节神经元中药物含量最高,从而推测背根神经节神经元是作用靶点^[16]。铂类引起神经毒性的临床表现包括周围神经病变、耳毒性及其他神经毒性。耳毒性是由于耳蜗听神经细胞受到损害,临床表现为剂量依赖的高音频率听力下降。近年的研究发现耳毒性与柯蒂氏器的外侧毛细胞的凋亡有关^[17]。20%~40%的患者在顺铂治疗后数周或数月可出现莱尔米征,表现为颈部沿脊柱向双下肢传播的电击样麻木伴刺痛。动脉灌注顺铂后偶可引起脑病。应用常规剂量卡铂时神经毒性罕见,但大剂量使用可引起严重的周围神经病变。偶见其所致的可逆性后部白质脑病综合征,临床表现包括头痛、呕吐、意识障碍和癫痫等。铂类在外周神经中的累积量、亲水性、疏水性的差异与不良反应并不一定完全一致。卡铂和顺铂在外周神经聚集,但神经毒性的发生率却不如奥沙利铂高。奥沙利铂的神经毒性反应可呈急性、亚急性,发生于用药后数小时至 7 d 左右。急性神经毒性和蓄积神经毒性常见,但耳毒性罕见。奥沙利铂的急性神经毒性是因其代谢产物草酸干扰细胞膜的离子通道,影响二价阳离子的稳定状态,引起周围神经过度兴奋。奥沙利铂迟发的蓄积神经毒性与剂量相关。

长春花碱类的中枢神经毒性不常见,外周神经毒性主要表现为振动感低下及由指尖开始向心性发展的麻木感,伴有腱反射等深反射减弱或消失。长春瑞滨由于对有丝分裂的微管更有亲和力^[18],表明对轴突微管活性较其他长春花碱类高,因而在同类药物中有较高的神经毒性发生率。关于长春新碱脂质的临床试验也证实其不良反应主要表现为神经性疼痛和肢端麻木,且神经毒性仍为主要的剂量限制性因素^[19]。

高分次量、高累积量、糖尿病及以前有基础神经病变是紫杉醇类引发神经毒性的危险因素。最常见神经病变是累及感觉神经纤维的周围神经病变,与剂量呈正比,主要表现为手足麻木疼痛、腱反射消失。运动神经病变主要发生于近端肌肉,其他神经毒性包括自主神经病变、关节痛、肌肉痛、惊厥及一过性脑病。在极高剂量的情况下(>600 mg/m²)紫杉醇也可引

起严重急性脑病。多西紫杉醇与紫杉醇的神经毒性相似,但手足针刺感及指趾麻木发生率比紫杉醇低,神经毒性与其累积剂量呈正比。脂质体紫杉醇其全身不良反应低于紫杉醇,但一过性感觉神经毒性的发病率略有增加。

3.2 治疗及治疗进展 不同化疗药物的神经毒性在停药后症状均有不同程度的减轻。临床常用的减轻神经毒性的一些抗氧化剂或细胞保护剂已经过临床的验证,如还原型谷胱甘肽、维生素 E、锂盐等。2008 年起,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)已不推荐氨磷汀用于预防顺铂所致的神经毒性和耳毒性。近期报道乙琥胺可减轻紫杉醇及长春新碱引起的外周神经毒性。有学者认为,乙琥胺为 T 型钙通道的相对选择性抑制剂,并推测作用机制可能与钙通道的阻断作用有关^[20]。异羟肟酸衍生物可保护小鼠由紫杉醇和顺铂引起的神经毒性^[21]。白血病抑制因子在紫杉醇诱导的神经毒动物模型中可减少紫杉醇相关的神经轴突萎缩^[22]。左旋乙酰肉碱被证实可在紫杉醇和顺铂引起神经毒性的小鼠中起保护作用^[23]。

4 结 语

明确化疗药物对重要脏器的不良反应有助于临床医师对其不良反应进行及时、准确的预防、诊断和治疗,力求在治疗肿瘤的同时将不良反应降低到最低,以达到更好的治疗效果。

参 考 文 献:

[1] Shi Y, Moon M, Dawood S, et al. Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity[J]. *Herz*, 2011, 36(4):296-305.

[2] Kim SY, Kim SJ, Kim B, et al. Doxorubicin-induced reactive oxygen species generation and intracellular Ca^{2+} increase and reciprocally modulated in rat cardiomyocytes[J]. *Exp Mol Med*, 2006, 38(5):535-545.

[3] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials[J]. *Cancer*, 2003, 97(11):2869-2879.

[4] 陈尔冬,周菁. 抗肿瘤药物的心脏毒性[J]. *临床药物治疗杂志*, 2010, 8(2):52-54.

[5] 杨兴艳,薛月珍. 紫杉醇心脏毒性研究进展[J]. *医药导报*, 2009, 28(8):1064.

[6] Kosmas C, Kallistratos M, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134:75-82.

[7] Arroyo PA, Perez RU, Feijoo MA, et al. Good clinical and cost outcomes using dexrazoxane to treat accidental epirubicin extravasation[J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6(4):573-574.

[8] FitzPatrick WM, Dervisis NG, Kitchell BE. Safety of concurrent administration of dexrazoxane and doxorubicin in the canine cancer patient[J]. *Vet Comp Oncol*, 2010, 8(4):273-282.

[9] Delaunoy LM. Mechanisms in pulmonary toxicology[J].

Clin Chest Med, 2004, 25(1):1-14.

[10] Poletti V, Casoni GL, Cancellieri A. Diffuse alveolar damage[J]. *Pathologica*, 2010, 102(6):453-463.

[11] Wills BK, Aks S, Maloney GE, et al. The effect of amifostine, a cytoprotective agent, on paraquat toxicity in mice[J]. *J Med Toxicol*, 2007, 3(1):1-6.

[12] 辛建保,李艳,马万里. 己酮可可碱对肺纤维化大鼠肺组织中 MCP-1 和 TGF- β 3 表达的影响[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2005, 34(2):192-195.

[13] Naranjo TW, Lopera DE, Diaz-Granados LR, et al. Combined itraconazole-pentoxifylline treatment promptly reduces lung fibrosis induced by chronic pulmonary paracoccidioidomycosis in mice[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24(1):81-91.

[14] Oku H, Shimizu T, Kawabata T, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 590(1/3):400-408.

[15] 王惠杰. 抗肿瘤药物的肺损伤[J]. *国外医学肿瘤学分册*, 2005, 5(5):391-394.

[16] Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, Sep 9 [Epub ahead of print].

[17] Harris MS, Gilbert JL, Lormore KA, et al. Cisplatin ototoxicity affecting cochlear implant benefit[J]. *Otol Neurotol*, 2011, 32(6):969-972.

[18] Carlson K, Ocean AJ. Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: occurrence and management approach[J]. *Clin Breast Cancer*, 2011, 11(2):73-81.

[19] 胡歌,王华庆,阎昭,等. 长春新碱脂质体 I 期临床单次耐受性试验[J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(10):766-770.

[20] Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy[J]. *Pain*, 2004, 109(1/2):150-161.

[21] Bardos G, Moricz K, Jaszlits L, et al. BGP-15, a hydroximic acid derivative, protects against cisplatin- or taxol-induced peripheral neuropathy in rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 190(1):9-16.

[22] van den Bent MJ. Prevention of chemotherapy-induced neuropathy: leukemia inhibitory factor[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(5):1691-1693.

[23] Gunes D, Kirkim G, Kolatan E, et al. Evaluation of the effect of acetyl L-carnitine on experimental cisplatin ototoxicity and neurotoxicity[J]. *Chemotherapy*, 2011, 57(3):186-194.