

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.18.032

长春新碱联合放线菌素 D 及环磷酰胺 致严重肌肉及关节疼痛 1 例*

刘 迅^{1,2,3}, 赵 丽³, 陈 力^{1,2,Δ}

(1. 四川大学华西第二医院药学部·循证药学中心, 四川 成都 610041; 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041; 3. 四川省成都市第七人民医院, 四川 成都 610041)

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: D

文章编号: 1006-4931(2020)18-0093-03

1 临床资料

患者,女,33岁,因病理诊断为右侧卵巢成熟性囊性畸胎瘤、左侧卵巢卵黄囊瘤,于2018年3月26日行

第1次手术,8月17日行第2次手术。第2次手术后,外院博来霉素+依托泊苷+顺铂(BEP)方案化学治疗(简称化疗)1次;我院 BEP 方案化疗4次后检查示肺功

*基金项目:四川省科技计划项目[2019JDR0163]。

第一作者:刘迅,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)7858022@qq.com。

Δ通信作者:陈力,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学与医院合理用药,(电子信箱)13674852@qq.com。

本研究中所用加味补中益气汤是在补中益气汤基础上化裁而得,方中黄芪补中益气、升阳固表,人参补气固元,党参健脾益肺、养血生津,当归补血养阴,葶苈子下气行水、祛痰定喘,地龙清肺平喘、利水渗湿,陈皮理气健脾、燥湿化痰,青皮泻肺除壅,山药补脾养胃、生津益肺,大黄清热解毒,杏仁降气祛痰、止咳平喘,升麻、柴胡升阳举陷,协黄芪以升提下陷之中气,甘草调和诸药,全方可补中益气、升阳举陷、宣肺理气,元气内充则气虚得补,正气充足则血液运化、痰液疏泄有力。现代药理学研究表明,补中益气汤治疗呼吸系统疾病能发挥调节免疫、促进血液循环、改善气道重塑、抗炎、抗氧化应激等作用^[1],黄芪中黄芪多糖有免疫调节、抗炎、抗氧化应激、改善气道重塑等多重作用,能下调 TNF- α 水平,抑制 IL-6, IL-8, CRP 等炎症因子的分泌^[12];当归、党参、葶苈子等具有抗氧化应激作用,柴胡、升麻、杏仁能镇咳等^[13-14]。本研究中研究组总有效率高于对照组,且研究组患者血气分析指标、炎症指标改善状况优于对照组,两组药品不良反应发生率相当,说明加味补中益气汤联合氨溴索用于接受呼吸支持治疗的患者,能改善其缺氧状态,促进血气分析指标恢复,减轻机体炎症,与任亚锋等^[15]的研究结论相符。

综上所述,加味补中益气汤联合氨溴索用于接受呼吸支持治疗的呼吸系统疾病患者,可改善其血气状况,降低其机体炎症因子水平。

参考文献:

- [1] 沈佳伟,安友仲.拔除气管导管后患者的经鼻高流量吸氧治疗[J].中华危重病急救医学,2017,29(1):85-89.
- [2] 熊 鹰.盐酸氨溴索及布地奈德雾化吸入配合护理干预治疗小儿支气管肺炎40例疗效观察[J].中国药业,2016,25(5):75-76.
- [3] 李 华,方 芳.慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌治疗效

果分析[J].中国地方病防治杂志,2016,31(10):1190-1190.

- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:378-380.
- [5] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:2-3,7-8.
- [6] 韦 庆,邓庭军,邓 霞,等.支气管肺泡灌洗氨溴索治疗支气管扩张感染的效果分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(2):377-378.
- [7] 范倩倩,张 波,李大魁,等.注射用盐酸氨溴索的临床应用现状与思考[J].中国药学杂志,2015,50(9):816-820.
- [8] 李 杰,王 琦,张立山,等.清热化痰法对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热证大鼠气道黏液高分泌的影响[J].北京中医药大学学报,2015,38(9):601-605.
- [9] 刘 奕,吴海柱,徐慧媛.升陷汤治疗心肺疾病验案举隅[J].中医杂志,2015,56(4):342-343.
- [10] 秦华佗,杨 英,刘雅雯,等.补中益气汤加减联合穴位敷贴治疗脾胃气虚型功能性消化不良临床研究[J].中国药业,2017,26(11):38-41.
- [11] 岑经途,李春桥,闫亚杰,等.补中益气汤治疗变应性鼻炎气管炎的理论 and 临床实践探讨[J].时珍国医国药,2019,30(5):1170-1172.
- [12] 刘力维,赵 霞.基于黄芪多糖的药理学研究探讨其在哮喘缓解期的作用[J].辽宁中医杂志,2016,43(8):1780-1783.
- [13] 陈 倩,季旭明,王彦芳,等.黄芪与葶苈子配伍对上焦水饮内停大鼠的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(3):90-94.
- [14] 施旭光,吴美音,黄曼婷,等.基于代谢组学的补中益气汤“益气升阳”配伍机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(1):103-106.
- [15] 任亚锋,张博爱,冯晓东,等.补中益气汤加味联合舒利迭治疗慢阻肺临床分析[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(8):1085-1086.

(收稿日期:2019-12-09;修回日期:2020-03-06)

能受损,2019年2月20日予以长春新碱+注射用放线菌素D+环磷酰胺(VAC)方案行第5次化疗。患者为继续抗肿瘤治疗于2019年3月14日入院拟行第6次化疗,化疗方案为VAC方案。

本次化疗前,糖类抗原199(CA199)为34.30 U/mL,糖类抗原125(CA125)为6.20 U/mL,甲胎蛋白为9.10 ng/mL,血红蛋白为90 g/L,其余未见异常。诊断明确,有化疗指征,无化疗禁忌,于2019年3月15日开始VAC方案化疗。具体药物为注射用硫酸长春新碱(VCR,深圳万乐药业有限公司,国药准字H44021772,批号为1809V1,规格为每支1 mg),注射用放线菌素D(KSM,瀚晖制药有限公司,国药准字H20023504,批号为17C57011,规格为每支200 μg),注射用环磷酰胺(CTX,江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32020857,批号为18080725,规格为每支200 mg),用法用量为VCR1.4 mg 静脉滴注(d₁) + KSM 200 μg/400 μg/400 μg/200 μg/400 μg 静脉滴注(d₁~d₅) + CTX 200 mg/400 mg/400 mg/400 mg/200 mg 静脉滴注(d₁~d₅)。患者于化疗第3天(3月18日)中午12:00左右(化疗药物尚未全部输完)诉全身疼痛,告知医师,医嘱密切观察;后患者疼痛感渐加重,于3月19日上午告知医师,全身乏力,伴颌骨、四肢关节、肌肉疼痛,主管医师及上级医师诊断为化疗药物相关神经病理性疼痛,12:00医嘱予氨酚羟考酮片(美国SpecGx LLC公司,国药准字J20181190,批号为0512B03149,规格为每片含盐酸羟考酮5 mg和对乙酰氨基酚325 mg)1片,止痛治疗后,疼痛稍缓解,当日化疗药物正常输注完毕,当日晚上20:00左右患者疼痛难忍,无法睡眠,遂口服氨酚羟考酮片1片+艾司唑仑片(常州四药制药有限公司,国药准字H32020699,批号为20181101,规格为每片1 mg)2 mg,后疼痛缓解不明显,严重影响睡眠,患者整夜感全

身尤其四肢疼痛,全身绵软无力;于3月20日早上8:00告知医师,医嘱给予注射用酒石酸布托啡诺注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20020454,批号为181130BP,规格为每支1 mL:1 mg)1 mg肌肉注射,后疼痛稍好转,于中午12:00左右患者自感疼痛严重,医嘱给予盐酸曲马多缓释胶囊(贵州益康制药有限公司,国药准字H10980122,批号为20180901,规格为每片100 mg)100 mg,每12 h 1次,后疼痛缓解,于当日夜间24:00口服曲马多缓释片100 mg,患者诉睡眠尚可;3月21日查房,患者疼痛减轻,诉乏力,于3月21日出院。出院后于3月23日及3月26日电话追问,患者诉出院后仍感关节、肌肉疼痛,口服曲马多缓释片后,于3月25日基本缓解。回顾其用药史,该患者于我院第5次化疗首次使用VAC方案时,医嘱使用了美司钠(0,4,8 h)各400 mg,未发生肌痛相关药品不良反应;第6次化疗第2次使用VAC方案时,未使用美司钠,发生严重的肌痛、关节痛;患者于2019年5月2日入院,继续第7次化疗第3次VAC方案时,药物剂量分别稍微减量,使用美司钠(0,4,8 h)各400 mg,未发生肌痛、关节痛等神经病理性疼痛(CNP)。

2 讨论

2.1 不良反应关联性评价与结果

目前认为,化疗药物引起疼痛为CNP。查找涉及VAC方案或任一单药导致CNP的相关文献资料,几乎所有接受VCR治疗的患者都有一定程度的神经病变,最早的症状包括感觉异常,伴或不伴疼痛、肌肉痛性痉挛和/或轻度远端肌无力,常发生于治疗数周后和累积剂量达30~50 mg后,但症状也可能在首次给药后出现,偶尔可能有明显的肌无力,伴双侧垂足、垂腕及所有感觉模式都消失,部分患者可能在治疗期间发生下颌和腮腺痛。CTX药品说明书里有提及肌痛、关节痛;KSM药品说明书也提及肌痛。由表1可见,VCR,KSM,CTX的

表1 Naranjo评分标准^[1]及对VAC方案中药物的Naranjo评分比较

项目	Naranjo评分			长春新碱			放线菌素D			环磷酰胺		
	是	否	不知	是	否	不知	是	否	不知	是	否	不知
之前有类似报道?	+1	0	0	+1	-	-	+1	-	-	+1	-	-
症状发生在给药后?	+2	-1	0	+2	-	-	+2	-	-	+2	-	-
停药后症状好转?	+1	0	0	+1	-	-	+1	-	-	+1	-	-
再次使用出现相同症状?	+2	-1	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0
有其他原因引起该症状?	-1	+2	0	-	+2	-	-	+2	-	-	+2	-
安慰剂引起该症状?	-1	+1	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0
血药浓度已达中毒剂量?	+1	0	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0
药物剂量增加不良反应加重?	+1	0	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0
患者有类似的不良反应史?	+1	0	0	-	0	-	-	0	-	-	0	-
不良反应被客观证据证实?	+1	0	0	+1	-	-	+1	-	-	+1	-	-

注:Naranjo评分判定结果分为不可能(≤0);可能(1~4);极有可能(5~8);确定(≥9)。

Naranjo 评分均为 7 分,3 种药物均可能导致肌痛,但发生机制、发生率及严重程度不明。查找相关文献,有 3 篇 VCR 致 CNP 的体外研究报道,其中文献[2]结论为胶质细胞在 VCR 致 CNP 中明显活化,白细胞介素 1β (IL- 1β) 及胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)与 VCR 引起的 CNP 有关,文献[3]指出,疼痛与原发的轴索变性和继发的脱髓鞘有关。化疗药物多种多样,不同种类的药物引起急性 CNP 的机制不同且较复杂。该病例药物引起疼痛机制尚无定论,且现有研究仅限于体外研究,是否和年龄及性别相关,目前未查找到相关证据,故该患者并未使用神经保护剂,仅对症处理。

2.2 严重神经病理性疼痛的治疗与预防

当 3 种药物联用时发生严重肌痛、关节痛的概率会增加,且严重程度与剂量相关。临床如何预防和治疗使用 VAC 方案患者可能会发生的严重 CNP,现尚无相应指南推荐。值得注意的是,严重的 CNP 尤其易发生于有以下情况的患者:年龄较大或恶病质,既往接受过周围神经照射或同时应用造血细胞集落刺激因子^[4],同时使用唑类抗真菌药物及其他 CYP3A4 药物代谢酶抑制剂^[5-6],先前已有神经疾病(如腓骨肌萎缩症)^[7-8],以及使用大剂量脂质体 VCR^[9]。

对于严重肌痛、关节痛等 CNP,治疗措施包括药物、物理、心理治疗。非甾体类抗炎药(NSAID)常被用于一线治疗,但支持其获益的数据完全来自个案经验,尚无前瞻性试验。关于糖皮质激素治疗获益的报告也局限于个案经验和非对照病例系列研究。个案报道中,阿片类药物可缓解疼痛,考虑到治疗选择有限,且度洛西汀、加巴喷丁/普瑞巴林或三环类抗抑郁药(如去甲替林或地昔帕明)已显示,可有效治疗其他 CNP,故采用这些药物尝试治疗可能是合理的^[10]。另有加巴喷丁^[11]、虾青素^[12]、苦参碱^[13]缓解 VCR 疼痛的小鼠试验研究,结论均为可缓解 VCR 导致的 CNP,但仍需进一步进行临床试验验证。

2.3 建议

由于化疗药物导致严重肌痛、关节痛等 CNP 的作用机制尚不明确,多个药物联合化疗方案具有毒性叠加作用,不良反应的严重程度可能还受患者基因多态性的影响。故临床使用 VAC 方案化疗时,要求医师及药师密切监护患者在化疗过程中相关的药品不良反应,及时停药或调整化疗药物的剂量,以避免严重肌痛、关节痛等严重 CNP 的发生。结合该病例,对于 VAC 方案后导致的严重肌痛、关节痛,合理的药物治疗可参考癌痛的评分及治疗原则;美司钠的输注和药物剂量的减量,可减轻 CNP 的叠加作用,可有效预防 VAC 致严重肌痛、关节痛的发

生;另可给予适度按摩、心理安慰以最大限度地缓解患者的疼痛,尽可能降低 CNP 对患者的影响。

参考文献:

- [1] 刘敏,李忠东. 实例探讨药物引起 SJS 或 TEN 的评分方法——Naranjo 评分与 ALDEN 评分比较[J]. 中国药物应用与监测,2014,11(4):247-249.
- [2] 皮倩,梁锐. 化疗性疼痛的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志,2011,3(4):347-349.
- [3] 李大鹏,于世英. 长春新碱致神经病理性疼痛模型中胶质细胞及 IL- 1β ,GDNF 表达的变化[J]. 肿瘤防治研究,2007(2):93-95.
- [4] WEINTRAUB M, ADDE MA, VENZON DJ, et al. Severe atypical neuropathy associated with administration of hematopoietic colony-stimulating factors and vincristine[J]. Journal of Clinical Oncology, 1996, 14(3):935-940.
- [5] TEUSLIVK AC, RAGUCCI D, SHATAT IF, et al. Potentiation of vincristine toxicity with concomitant fluconazole prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatric Hematology & Oncology, 2012, 29(1):62-67.
- [6] HARNICAR S, ADEL N, JURCIC J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients[J]. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2009, 15(3):175-182.
- [7] HOGAN-DANN CM, FELLMETH WG, MCGUIRE SA, et al. Polyneuropathy following vincristine therapy in two patients with Charcot-Marie-Tooth syndrome[J]. JAMA, 1984, 252(20):2862-2863.
- [8] NAUMANN R, MOHM J, REUNER U, et al. Early recognition of hereditary motor and sensory neuropathy type 1 can avoid life-threatening vincristine neurotoxicity[J]. British Journal of Haematology, 2001, 115(2):323-325.
- [9] O'BRIEN S, SCHILLER G, LISTER J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(6):676-683.
- [10] HU LY, MI WL, WU GC, et al. Prevention and Treatment for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Therapies Based on CIPN Mechanisms[J]. Current Neuropharmacology, 2019, 17(2):184-196.
- [11] 李玉雯. 加巴喷丁对长春新碱致神经病理性疼痛大鼠大脑皮层蛋白质表达的影响[D]. 南宁:广西医科大学,2014.
- [12] 崔雁冰,陈绍红,刘铀,等. 虾青素对 VCR 诱导神经病理性疼痛镇痛作用及机制[J]. 广东海洋大学学报,2017, 37(1):113-116.
- [13] 张梦婷. 苦参碱通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 VCR 诱导的小鼠神经病理性疼痛的镇痛作用研究[D]. 银川:宁夏医科大学,2018.

(收稿日期:2020-01-14)