

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006 - 4931(2025)21 - 0129 - 04
doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2025.21.027



2 例多柔比星脂质体致超敏反应患者的药学实践*

凡小燕¹, 张明霞², 宁洁², 江洁美^{2Δ}

(1. 安徽省合肥市第一人民医院, 安徽 合肥 230061; 2. 安徽医科大学第一附属医院, 安徽 合肥 230022)
摘要:目的 促进多柔比星脂质体的临床安全用药。方法 分析 2 例首次使用多柔比星脂质体致超敏反应患者的临床资料, 临床药师协助临床医师根据患者超敏反应的临床表现、严重程度制订治疗方案。结果 轻度超敏反应患者予激素 + 抗组胺药进行预处理, 并减慢输注速率, 继续使用原化学治疗(简称化疗)方案未再发生超敏反应; 重度超敏反应患者拒绝继续使用原化疗方案时调整化疗方案, 顺利完成抗肿瘤治疗。结论 该药学实践可为首次使用多柔比星脂质体致超敏反应的治疗及后续化疗方案的调整提供参考。
关键词: 多柔比星脂质体; 首次使用; 超敏反应; 化学治疗方案调整; 药学实践

Pharmaceutical Practice in Two Patients with Hypersensitivity Reactions Induced by Doxorubicin Liposome
FAN Xiaoyan¹, ZHANG Mingxia², NING Jie², JIANG Jiemei²
(1. The First People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China 230061; 2. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230022)
Abstract: **Objective** To promote the clinical safety of doxorubicin liposomes. **Methods** The clinical data of two patients with hypersensitivity reactions induced by the first use of doxorubicin liposomes. Clinical pharmacists assisted clinical physicians in formulating treatment regimens based on the clinical manifestations and severity of hypersensitivity reactions in patients. **Results** The patient with mild hypersensitivity reactions was pretreated with hormones and antihistamines with slow infusion rate, he continued to use the original chemotherapy regimen, and no hypersensitivity reaction occurred again. The patient with severe hypersensitivity reaction refused to continue using the original chemotherapy regimen, so the chemotherapy regimen was adjusted, and he successfully completed the anti - tumor treatment. **Conclusion** The pharmaceutical practice can provide a reference for the treatment of initial hypersensitivity reactions induced by the first use of doxorubicin liposomes and the adjustment of subsequent chemotherapy regimens.
Key words: doxorubicin liposomes; first use; hypersensitivity; adjustment of chemotherapy regimen; pharmaceutical practice

* 基金项目: 北京科创医学发展基金会项目 [KC2021 - JF - 0167 - 04]。
第一作者: 凡小燕, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为肿瘤临床药学, (电子信箱)378712500@qq.com。
Δ通信作者: 江洁美, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为肿瘤临床药学, (电子信箱)jjiemei1213@163.com。
noma[J]. Clin J Oncol Nurs, 2021, 25(2): E1 - E9.
[17] BEST RL, LAPOINTE NE, AZARENKO O, et al. Microtubule and tubulin binding and regulation of microtubule dynamics by the antibody drug conjugate (ADC) payload, monomethyl auristatin E (MMAE): Mechanistic insights into MMAE ADC peripheral neuropathy [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 421: 115534.
[18] MASTERS JC, NICKENS DJ, XUAN D, et al. Clinical toxicity of antibody drug conjugates: a Meta - analysis of payloads[J]. Invest New Drugs, 2018, 36(1): 121 - 135.
[19] O'DONNELL PH, MILOWSKY MI, PETRYLAK DP, et al. Enfortumab vedotin with or without pembrolizumab in cisplatin - ineligible patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(25): 4107 - 4117.
[20] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 国家抗肿瘤药物临床应用监测专家委员会, 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 等. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 13(1): 1 - 15.
[21] SATO T, SUZUKI H, ASASHIMA Y, et al. Enfortumab vedotin - induced hyperglycemia and ileal conduit reconstruction - induced metabolic acidosis [J]. JCEM Case Rep, 2023, 1(4): luad092.
[22] BIRMINGHAM SW, MOON DJ, KRAUS CN, et al. Enfortumab vedotin - associated toxic epidermal necrolysis - like toxic erythema of chemotherapy [J]. Am J Dermatopathol, 2022, 44(12): 933 - 935.
[23] FU ZW, GAO C, WU TT, et al. Peripheral neuropathy associated with monomethyl auristatin E - based antibody - drug conjugates[J]. iScience, 2023, 26(10): 107778.
[24] TAMADA S, IKARASHI D, YANAGAWA N, et al. Metastatic bladder cancer forming a sigmoidorectal fistula after enfortumab vedotin therapy: a case report [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1274494.
(收稿日期: 2025 - 02 - 28; 修回日期: 2025 - 07 - 29)

多柔比星是一种蒽环类抗肿瘤药物,通过抑制DNA、RNA、蛋白质合成发挥细胞毒作用,从而抑制癌细胞的增殖,广泛用于治疗乳腺癌、急性白血病、淋巴瘤、软组织、骨肉瘤等疾病。但当多柔比星累计剂量分别达到400,550,700 mg/m²时,心肌损伤的发生风险分别增至3%~5%、7%~26%、18%~48%,且这种心脏毒性通常呈进展性和不可逆性^[1]。多柔比星脂质体通过磷脂双分子层包裹多柔比星,并在外层覆盖聚乙二醇,不仅改善了药代动力学特性,增强了对肿瘤组织的靶向性,还降低了与心磷脂的结合能力,从而减轻其心脏毒性^[2]。尽管如此,使用多柔比星脂质体仍可能引发严重不良反应,如胸闷、急性喉头水肿、过敏性休克等,甚至有致严重过敏反应及致死的个案报道^[3-4]。SZE BENI等^[5]认为,多柔比星脂质体引起的过敏反应并非免疫机制介导,可能是由脂质体引起的补体激活反应。根据《药物过敏诊断和预防方案中国专家共识》^[6],这类非免疫机制介导的反应被称为类过敏反应,即超敏反应。目前,多柔比星脂质体药品说明书中未明确指出用药前需预先给予抗组胺药物和/或短效类固醇药物,且对于其出现超敏反应后的后续方案调整尚无明确推荐。本研究中总结了2例使用多柔比星脂质体致超敏反应患者的药学实践,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例1

病例资料:患者,女,58岁,身高174 cm,体质量53 kg。2024年4月无明显诱因出现右下肢疼痛伴轻度活动受限。于2024年5月20日因“包块逐渐增大伴明显疼痛不适”入院检查。穿刺活检示:(右侧股骨肿物穿刺)软骨肉瘤;(右侧第五肋肿物穿刺)间叶源性梭形细胞肉瘤。临床诊断:右侧股骨恶性肿瘤。

治疗经过:5月27日,入院治疗,自诉平素身体健康,无心脏基础疾病,否认药物、食物及其他过敏史。首诊医师鉴于患者右侧股骨、右肋间软骨肉瘤,且右侧股骨病灶较大,有压迫症状,外科无法手术切除,于5月29日予多柔比星脂质体(20 mg,加5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注,d1-d2)+环磷酰胺(1.2 g,静脉滴注,d1)+长春地辛(3 g,静脉滴注,d1)方案进行新辅助化学治疗(简称化疗)。在予多柔比星脂质体约5 min时,患者突发胸闷气喘、面色泛红、皮肤瘙痒伴皮疹,体温36.8℃,血压133/84 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),呼吸频率21次/分,脉搏80次/分,血氧饱和度97%。立即停用多柔比星脂质体,更换输液器,并予乳酸钠林格注射液(静脉滴注),鼻导管吸氧3 L/min,地塞米松磷酸钠注射液[5 mg,静脉推注,立即执行(st)]。停药30 min后患者意识清醒,呼吸平稳,胸闷气喘不适症状明显好

转。临床药师分析认为该患者的不适症状为多柔比星脂质体所致超敏反应,建议临床医师在取得患者充分知情同意后,再次尝试使用多柔比星脂质体,给药时减慢滴速,适当予糖皮质激素和抗组胺药物进行预处理,并加强用药监护。临床医师采纳临床药师建议,于6月1日和6月2日分2次予多柔比星脂质体(20 mg,加5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注),输注前30 min予地塞米松注射液(5 mg,静脉推注,st)+盐酸异丙嗪注射液(25 mg,肌肉注射,st),嘱护士缓慢注射,前15 min内的输注速率为10滴/分,患者无不良反应后,再逐渐增至30滴/分。临床药师在患者用药过程中进行密切的药学监护,治疗过程顺利,未再出现不适症状。

1.2 病例2

病例资料:患者,女,41岁,身高152 cm,体质量52 kg。于2024年4月19日在全身麻醉(简称全麻)下行“单侧根治性乳房切除术”,术后病理为乳腺浸润性癌。免疫组化结果示:雌激素受体(ER)(中等+,约30%),孕激素受体(PR)(强+,约5%),人表皮生长因子受体2(HER2)(3+),细胞增殖标志物(Ki-67)(+,约40%)。临床诊断:乳腺恶性肿瘤[浸润性癌 pT2N0M0 II A期,HER2阳性(激素受体<HR>阳性)]。

治疗经过:术后于5月7日入住我院日间病房,行多柔比星脂质体(40 mg,5%葡萄糖注射液500 mL,静脉滴注,d1)+环磷酰胺(800 mg,静脉滴注,d1)方案化疗,在予多柔比星脂质体约10 min时,患者出现全身瘙痒伴胸前大片红疹,黏膜水肿,舌头僵硬感,随后出现意识模糊、嗜睡等症状,体温36.3℃,血压80/40 mmHg,呼吸频率20次/分,脉搏90次/分,血氧饱和度97%。临床医师立即停用多柔比星脂质体,予甲泼尼龙琥珀酸钠(250 mg,静脉滴注,st),鼻导管吸氧5 L/min,并持续心电监护。30 min后复测体温36.5℃,血压96/61 mmHg,呼吸频率18次/分,脉搏88次/分,血氧饱和度100%,患者意识清醒,呼吸平稳。5月16日,入住我院肿瘤科继续行术后辅助化疗,病程中患者一般情况良好,无心脏相关基础疾病,无食物过敏史,10 d前发生过多柔比星脂质体超敏反应,现已无不适症状。临床药师分析认为该患者首次使用多柔比星脂质体出现了过敏性休克样超敏反应,结合患者意愿,为避免再次发生类似严重不良反应,在不影响治疗效果的前提下,建议将多柔比星脂质体更换为表柔比星,治疗方案为表柔比星(120 mg,静脉滴注,d1)+环磷酰胺(800 mg,静脉滴注,d2),在输注表柔比星过程中未再出现不适症状。

2 讨论

2.1 2例患者发生不良反应与多柔比星脂质体的关联性
多柔比星脂质体药品说明书提示,其引起的不良

反应发生率为5%~10%,主要表现为过敏样或类过敏样反应,如哮喘、潮红、荨麻疹、胸闷、低血压等。查阅相关文献发现,这种超敏反应一般发生在首次用药后,再次给药时症状可能轻微或消失^[7-8]。本研究中2例患者既往均无食物和药物过敏史,且均为首次使用多柔比星脂质体,在输液5~10 min内即发生超敏反应,用药与不良反应的出现时间关联合理;停药并经对症处理后,症状彻底消失;且符合多柔比星脂质体药品说明书中已知的不良反应。根据《药品不良反应报告和监测工作手册》不良反应关联性评价标准^[9],认为2例患者发生的超敏反应与多柔比星脂质体的关联性为“很可能”。

2.2 致超敏反应的机制与严重程度分级

多柔比星脂质体致超敏反应的机制尚不明确。有研究认为,其相关超敏反应并非多柔比星引起的免疫球蛋白E(IgE)介导的I型过敏反应,可能是脂质体引起补体激活反应^[5]。刘思源等^[10]监测了4 511例次使用多柔比星的患者,未发现严重超敏反应发生,由此推测多柔比星脂质体的超敏反应可能由脂质体引起。与经典途径激活补体系统不同,多柔比星脂质体通常在第1次注射后激活补体系统,补体激活是其引起超敏反应的关键因素,且与初始输注速率密切相关^[11]。ZHUANG等^[12]的研究发现,超敏组的L-组氨酸水平比正常组高91.5倍,补充L-组氨酸可加重多柔比星脂质体诱导的超敏反应,表明L-组氨酸可能是其诱导的速发型超敏反应的预测生物标志物。

严重过敏反应是一种可能危及生命的临床急症,是突发的全身性超敏反应,累及多个系统,起病急骤,还存在可能危及生命的呼吸或循环问题,伴或不伴皮肤黏膜变化。参考《严重过敏反应急救指南》^[13]及《世界过敏组织严重过敏反应指导意见2020解读》^[14]对过敏反应的严重程度进行分级,仅出现皮肤黏膜系统症状和胃肠道系统症状的为I级严重超敏反应,出现明显呼吸系统症状如胸闷气喘等或血压下降的为II级严重超敏反应,出现神志不清、嗜睡、意识丧失、重度血压下降、大小便失禁等的为III级严重超敏反应,出现心跳或呼吸骤停的为IV级严重超敏反应。临床药师评估认为,病例1在首次给药后出现胸闷气喘、皮肤瘙痒伴皮疹,符合II级严重超敏反应的分级标准;病例2在首次给药后出现血压下降、意识模糊、嗜睡等症状,符合III级严重超敏反应的分级标准。

2.3 后续治疗能否继续使用多柔比星脂质体

李远等^[15]的研究认为,在骨肉瘤新辅助化疗中,多柔比星脂质体50 mg/m²可替代多柔比星60~75 mg/m²,可获得等效的抗肿瘤活性,且不良反应明显减少,尤其是

血液学毒性减少,应用前景良好。CHANAN-KHAN等^[16]的研究表明,使用多柔比星脂质体前未预防性使用类固醇和抗组胺药物的29例患者中,有13例(44.83%)发生不同程度的超敏反应。刘思源等^[10]的研究显示,使用多柔比星脂质体前预防性给予糖皮质激素和抗组胺药物,同时控制滴速,严重超敏反应发生率仅为1.16%。为避免多柔比星脂质体发生超敏反应,《聚乙二醇化脂质体多柔比星不良反应管理专家共识(2020版)》建议,提前予糖皮质激素进行预处理,以稀释药液浓度,并严格控制输注速率,在输液过程中密切观察^[11]。INGEN-HOUSZ-ORO等^[17]的研究显示,4例患者在使用多柔比星脂质体的第1周期最初几分钟均发生III级超敏反应,其中3例患者在预先给予抗过敏药物及减慢滴速的前提下,再次使用多柔比星脂质体,未再出现超敏反应。TUTTLE等^[18]的研究认为,多柔比星脂质体发生超敏反应后,经药物脱敏,可继续作为首选治疗药物使用。

对于病例1,临床药师结合多柔比星脂质体发生超敏反应的特征及严重程度,建议在再次化疗前予异丙嗪和地塞米松进行预处理,同时减慢输注速率,尝试继续使用多柔比星脂质体。同时需加强用药监护,一旦出现超敏反应征兆,应立即停止多柔比星脂质体的输注,并对症处理。药师还应向患者及其家属提供多柔比星脂质体的相关用药信息,强调可能的副作用和超敏反应的早期症状,以便及时发现并告知医护人员^[19]。医师采纳了药师的建议,在随后的治疗中,患者未再出现首次给药时的不适症状。

对于病例2,首次使用多柔比星脂质体后发生III级严重超敏反应,理论上可尝试再次给药,但患者拒绝再次使用。国内外指南均推荐蒽环类药物是HER2阳性乳腺癌辅助治疗的首选方案之一^[20-21]。临床最常用于乳腺癌辅助化疗的蒽环类药物为多柔比星和表柔比星,表柔比星较多柔比星的不良反应轻,临床实际应用更广泛^[22-23]。HU等^[24]的研究指出,多柔比星脂质体具有与表柔比星相似的抗乳腺癌功效,且在汉族人中诱导的心脏毒性水平较低,患有心脏病的乳腺癌患者可考虑多柔比星脂质体替代表柔比星用于I-III期乳腺癌的辅助治疗。张改琴等^[25]的研究显示,多柔比星脂质体与表柔比星在乳腺癌化疗中的疗效相当,但表柔比星研究组无超敏反应发生,多柔比星脂质体组严重超敏反应发生率为1.32%。结合病例2无心脏基础疾病等高危风险因素,且发生III级严重超敏反应,患者拒绝再次使用多柔比星脂质体,临床药师建议将多柔比星脂质体更换为疗效相当但超敏反应发生率低的表柔比星。临床医师在取得患者知情同意后选择“表柔比星+环磷

酰胺”化疗方案进行后续治疗。在随后的治疗中,患者未再出现超敏反应,也未出现心脏毒性不良反应。

2.4 临床药师的作用

多柔比星脂质体目前已用于治疗多种恶性肿瘤,但在临床实际使用过程中发生了不良反应,若医嘱再次尝试原治疗方案,患者及临床医师均会有顾虑。本研究中2例不同癌种患者在首次给药时即发生不同程度的超敏反应,临床药师细致评估其用药史,判断不良反应很可能与使用多柔比星脂质体有关。结合多柔比星脂质体发生超敏反应的概率及周期,临床药师与临床医师讨论患者在首次使用多柔比星脂质体发生超敏反应后是否适合再次使用多柔比星脂质体,并给出替代方案的用药建议。

2.5 建议

该用药实践提醒临床医师在使用多柔比星脂质体等化疗药物时,需高度重视超敏反应及过敏性休克的发生风险。建议在首次输注多柔比星脂质体时,予抗组胺药物和/或糖皮质激素进行预处理,同时减慢输注速率,并加强用药监护,以有效降低患者使用多柔比星脂质体发生超敏反应的风险,确保患者安全、有效地接受治疗。

参考文献

- [1] BARRETT - LEE PJ, DIXON JM, FARRELL C, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk [J]. Ann Oncol, 2009, 20(5): 816 - 827.
- [2] 董 戡. 多柔比星与盐酸多柔比星脂质体对乳腺癌化疗病人心脏毒性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(15): 2554 - 2555.
- [3] 赵亚男, 韩 冷, 周 迪, 等. 注射用多柔比星脂质体致过敏性休克二例[J]. 药学服务与研究, 2019, 19(5): 397 - 399.
- [4] 毛丽超, 张 越, 闫荟羽, 等. 盐酸多柔比星脂质体注射液致过敏性休克并脑死亡[J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(4): 301 - 302.
- [5] SZEBENI J, STORM G. Complement activation as a bioequivalence issue relevant to the development of generic liposomes and other nanoparticulate drugs [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 468(3): 490 - 497.
- [6] 中华预防医学会过敏病预防与控制专业委员会预防食物药物过敏学组. 药物过敏诊断和预防方案中国专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(6): 682 - 706.
- [7] SZEBENI J. Complement activation - related pseudoallergy: a new class of drug - induced acute immune toxicity[J]. Toxicology, 2005, 216(2/3): 106 - 121.
- [8] 黄仁妮, 倪建芬, 何向明, 等. 27例盐酸多柔比星脂质体不良反应的观察与护理[J]. 中国现代医生, 2015, 53(34): 136 - 138.
- [9] 国家食品药品监督管理局药品评价中心, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 45 - 55.
- [10] 刘思源, 郭代红, 孔祥豪, 等. 2 665例多柔比星脂质体用药人群的严重输液反应自动监测研究[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(1): 35 - 40.
- [11] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 聚乙二醇化脂质体多柔比星不良反应管理中国专家共识(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(8): 617 - 623.
- [12] ZHUANG W, LAI XP, MAI QX, et al. Biomarkers of PEGylated Liposomal Doxorubicin - Induced Hypersensitivity Reaction in Breast Cancer Patients Based on Metabolomics [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 827446.
- [13] 李晓桐, 翟所迪, 王 强, 等. 《严重过敏反应急救指南》推荐意见[J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(2): 85 - 91.
- [14] 高 琦, 殷 菊, 徐保平, 等. 世界过敏组织严重过敏反应指导意见 2020 解读[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 431 - 437.
- [15] 李 远, 黄 真, 单华超, 等. 骨肉瘤脂质体多柔比星与多柔比星新辅助化疗单中心非随机对照研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(15): 1124 - 1128.
- [16] CHANAN - KHAN A, SZEBENI J, SAVAY S, et al. Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): possible role in hypersensitivity reactions[J]. Ann Oncol, 2003, 14(9): 1430 - 1437.
- [17] INGEN - HOUSZ - ORO S, PHAM - LEDARD A, BRICE P, et al. Immediate hypersensitivity reaction to pegylated liposomal doxorubicin: management and outcome in four patients[J]. Eur J Dermatol, 2017, 27(3): 271 - 274.
- [18] TUTTLE KL, LYNCH DM, MARQUIS K, et al. Phenotypes of hypersensitivity reactions to pegylated liposomal doxorubicin: Safety and efficacy of 128 rapid desensitizations[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2024, 12(5): 1348 - 1350.
- [19] 李静静, 欧阳秋莹, 唐 莲, 等. 临床药师参与 1 例奥沙利铂过敏反应患者后续化疗方案制定的药学实践[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(1): 104 - 106.
- [20] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 45 - 48.
- [21] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer (version 4. 2025)[EB/OL]. (2025 - 04 - 17)[2025 - 06 - 20]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- [22] 董孟浩, 魏文慧, 单本杰, 等. HER2 阳性乳腺癌治疗中蒽环类药物应用的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(1): 6 - 12.
- [23] 张 剑. 中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识[J]. 癌症, 2021, 40(11): 475 - 485.
- [24] HU WX, LV KZ, TENG RY, et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Epirubicin as Adjuvant Therapy for Stage I - III Breast Cancer[J]. Front Genet, 2021, 12: 746114.
- [25] 张改琴, 任 毅, 厉 锋, 等. 多柔比星脂质体与表柔比星在乳腺癌化疗中的疗效对比[J]. 现代仪器与医疗, 2017, 23(6): 28 - 29.

(收稿日期: 2025 - 03 - 23; 修回日期: 2025 - 09 - 01)