

紫杉类抗肿瘤药物药学服务中国专家共识[△]

国家癌症中心,中国药师协会肿瘤专科药师分会

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)12-1409-19

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.12.001



摘要 紫杉类抗肿瘤药物因其显著的生物学活性、独特的作用机制,在恶性肿瘤治疗中应用广泛。目前上市的紫杉类抗肿瘤药物包括紫杉醇注射液、注射用紫杉醇脂质体、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、注射用紫杉醇聚合物胶束和多西他赛注射液。由于结构的优化、剂型的推陈出新所带来的药动学、药效学和毒理学上的差异,不同紫杉类抗肿瘤药物的药学服务内容在诸多方面相去甚远。为规范合理使用紫杉类抗肿瘤药物,国家肿瘤质控中心药事质控专家委员会、中国药师协会肿瘤专科药师分会在国家癌症中心的指导下,联合全国多学科专家,基于循证证据、药事管理相关法规和药学服务实践,采用德尔菲法和专家会议法制定了《紫杉类抗肿瘤药物药学服务中国专家共识》。共识拓展并延伸了紫杉类抗肿瘤药物药学服务的内涵,构建了全程化药学服务体系,为药师进行相关药学服务提供了科学依据。

关键词 恶性肿瘤;紫杉类抗肿瘤药物;药学服务;共识

Chinese Expert Consensus on the Pharmaceutical Care for Anti-Tumor Drugs Taxanes[△]

National Cancer Center, Cancer Pharmacists Branch of Chinese Pharmacists Association

ABSTRACT Antitumor drugs taxanes are widely used for the treatment of malignant tumors because of their remarkable biological activity and unique mechanism of action. Currently marketed taxanes include Paclitaxel injection, Paclitaxel liposome for injection, Paclitaxel for injection (albumin-bound), Paclitaxel polymeric micelles for injection and Docetaxel injection. Due to the differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology caused by the optimization of the structure and the innovation of dosage form, the pharmaceutical care for different taxanes is far from each other in many aspects. To standardized and rational use of taxanes, experts from the Cancer Pharmacists Branch of Chinese Pharmacists Association, together with multidisciplinary experts from around China and under the guidance of the National Cancer Center reached the *Chinese Expert Consensus on the Pharmaceutical Care for Anti-tumor Drugs Taxanes* through Delphi method and expert meeting based on clinical evidence, domestic law and regulations for pharmaceutical administration and pharmaceutical care practice. Through the consensus, the whole system of pharmaceutical care is constructed, with expanded and extended pharmaceutical care for anti-tumor drugs taxanes, which provides a scientific basis for pharmacists to carry out related pharmaceutical care.

KEYWORDS Malignant tumor; Anti-tumor drugs taxanes; Pharmaceutical care; Consensus

1 背景

紫杉类抗肿瘤药物因其显著的生物学活性、独特的作用机制,广泛应用于肺癌、乳腺癌、卵巢癌和头颈癌等多种实体瘤的治疗,在肿瘤药物治疗中发挥着不可替代的作用。紫杉

醇(paclitaxel)于1963年被发现,1971年确定其化学结构,其后为了克服紫杉醇产量低、成药困难等问题对紫杉醇的合成方法和制剂工艺不断地更替迭代和优化改进。紫杉类药物在结构和制剂上的差异使得不同药品具备不同的药动学、药效学和毒理学上的特征,导致药品配置、临床使用、药学监护等工作环节的诸多差异。随着剂型的增加,紫杉类抗肿瘤药物的合理使用越来越受到临床的重视。目前,国内外尚无针对紫杉类抗肿瘤药物的药学服务指导性文件,缺乏基于多环节、多学科循证支持的紫杉类抗肿瘤药物药学服务路径或规范,因此,国家肿瘤质控中心药事质控专家组和中国药师协会联合全国的医药护专家共同制订紫杉类抗肿瘤药物药学服务专家共识,促进紫杉类抗肿瘤药物的合理使用,为药师开展该类药物的药学服务提供借鉴和参考。

△基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(No. 2021-I2M-1-014)

#通信作者1:赫捷,国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科。院士,主任医师,博士,博士生导师。研究方向:恶性肿瘤早诊早治、外科治疗及综合治疗研究;恶性肿瘤分子分期及分子分型、分子预后因素研究。E-mail: hejie@cicams.ac.cn

#通信作者2:李国辉,国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科。主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药事管理、临床药学、抗肿瘤药物相互作用机制研究。E-mail: lgh0603@126.com

2 共识制定的目的

为我国紫杉类抗肿瘤药物的药学服务提供决策和执行依据,指导肿瘤临床诊疗领域相关药学工作者的临床实践。

3 共识所纳入的药品

本共识所纳入的紫杉类抗肿瘤药品包括:紫杉醇注射液(paclitaxel injection)、注射用紫杉醇脂质体(paclitaxel liposome for injection)、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)[paclitaxel for injection(albumin bound)]、注射用紫杉醇聚合物胶束(paclitaxel polymeric micelles for injection)、多西他赛注射液(docetaxel injection)。

4 共识的适用范围

本共识适用于所有医疗机构及药店从事紫杉类抗肿瘤药物相关工作的药师。

5 共识制定的过程与方法

5.1 共识制定的方法

本共识的撰写和制定流程参考2015年发布的《世界卫生组织指南制定手册》。专家共识推荐意见的形成采用德尔非法,即按照专家遴选标准确定咨询专家后,通过结构化的方式搜集专家意见,经统计计算肯德尔和谐系数及显著性,形成一致性及可靠性较高的结论,从而确定专家共识推荐意见。

5.2 共识注册

本共识已在国际实践指南注册平台(International Practice Guidelines Registry Platform)(<http://guidelines-registry.cn/>)注册(注册号IPGRP2022CN151)。

5.3 共识工作组

本共识工作组由共识指导专家、编写专家、外审专家、执笔人和秘书组构成。共识工作组涵盖药学、医学、护理学、法学等不同领域的专家。

6 相关专业术语

6.1 药学服务

是指药师所提供的以提高病人生活质量为目的,以合理用药为中心的相关服务。是在整个医疗卫生保健过程中,在药物治疗之前和过程中以及愈后恢复等任何时期,围绕提高生活质量这一既定目标,直接为公众提供的负责任的、与药物相关的服务。

6.2 危害药品

是指能产生职业暴露危险或者危害的药品,即具有遗传毒性、致癌性、致畸性或对生育有损害作用以及在低剂量下可产生严重的器官或其他方面毒性的药品。

6.3 无菌操作

是指在静脉用药配置操作中,防止微生物进入输液成品和保持无菌物品、无菌区域不被污染的操作技术。

6.4 职业防护

在职业工作中,为了防止职业暴露而采取的防护措施。

6.5 药-时曲线

即血药浓度-时间曲线,以血药浓度为纵坐标,以时间为横

坐标绘制的曲线,反映血药浓度随时间变化的动态过程。药-时曲线下面积(AUC)是坐标轴与药-时曲线围成的面积,反映药物进入体循环的量。

6.6 化疗预处理

患者在化疗前,给予预防过敏反应、恶心呕吐、肾功能损伤、水钠潴留等不良反应的医疗操作。

7 紫杉类药物及不同制剂的特性

7.1 化学结构

紫杉类的抗肿瘤药物分为紫杉醇和多西他赛(又称多西紫杉醇)两类。紫杉醇(分子式:C₄₇H₅₁NO₁₄;相对分子质量:8.539 0×10²)是二萜生物碱类化合物,化学名称为5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮4,10-二乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-(2R,3S)-N-苯甲酰-3-苯基异丝氨酸酯,其结构式见图1。

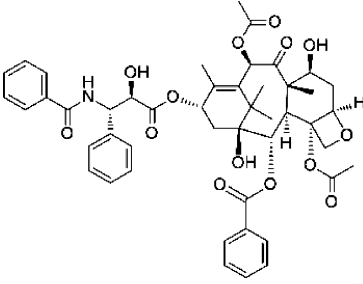


图1 紫杉醇的化学结构式

Fig 1 Chemical structure of paclitaxel

多西他赛(分子式:C₄₃H₅₃NO₁₄;相对分子质量:8.078 8×10²)为紫杉醇衍生物,系紫杉醇母核C10上的乙酰氧基被羟基取代,以及C13侧链N上的苯甲酰基被叔丁氧羰基取代化合而成。化学名称为[2aR-(2aα,4β,4aβ,6β,9α,(αR',βS'),11α,12,2aα,12bα)]-β-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-α-羧基苯丙酸[12b-乙酰氧基-12-苯甲酰氧基-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-4,6,11-三羟基-4a,8,13,13-四甲基-5-氧代-7,11-亚甲基-1H-环戊五烯并[3,4]苯并[1,2-b]氧杂丁环-9-基]酯,其结构式见图2。

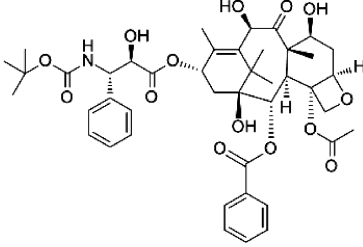


图2 多西他赛的化学结构式

Fig 2 Chemical structure of docetaxel

7.2 药理作用

(1)紫杉醇注射液、注射用紫杉醇脂质体、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)及注射用紫杉醇聚合物胶束的有效活性成分均为紫杉醇,其抗肿瘤作用机制为通过促进微管蛋白二聚体的聚集,并抑制微管解聚以稳定微管系统,从而抑制分裂间期

和有丝分裂期对细胞功能至关重要的微管网的正常动态重组。同时,在整个细胞周期和细胞有丝分裂产生多发性星状体时,紫杉醇可导致微管束的排列异常,影响肿瘤细胞的分裂。(2)多西他赛注射液通过促进小管聚合成稳定的微管并

抑制其解聚,从而使游离小管的数量显著减少,其与微管的结合不改变原丝的数目。

7.3 紫杉类药物不同制剂的基本信息及药学特性

紫杉类药物不同制剂的基本信息及药学特性见表 1。

表 1 紫杉类药物不同制剂的基本信息及药学特性

Tab 1 General information and pharmaceutical characteristics of different preparations of taxanes								
药品通用名	性状	辅料	制剂特征	粒径	药-时曲线特征	血浆蛋白结合率	半衰期及清除率	排泄
紫杉醇注射液	无色至微黄色的黏稠澄明液体	聚氧乙基蓖麻油、乙醇	紫杉醇最先获批上市普通注射剂型	不适用	呈双相下降	89%~98%	消除半衰期平均为 13.1~52.7 h	主要通过粪便排泄
注射用紫杉醇脂质体	类白色或淡黄色块状物,微有卵磷脂腥味	卵磷脂、胆固醇、苏氨酸、葡萄糖	紫杉醇包埋在脂质微粒中的制剂	平均粒径约为 0.8 μm	呈双相下降,三室模型	89%~98%	消除半衰期平均为 5.3~17.4 h	主要通过粪便排泄,尿中仅有少量原形药排出
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	白色至黄色冻干块状物或粉末	人血白蛋白	紫杉醇和人血白蛋白制成的纳米微粒	平均粒径约为 130 nm	呈双相下降	94%	80~300 mg/m ² 剂量范围内,平均总体清除率 13~30 L/h/m ² ,平均终末半衰期为 13~27 h	经粪便排泄的紫杉醇约占总给药量的 20%
注射用紫杉醇聚合物胶束	白色至淡黄色冻干块状物或粉末	单甲氧基聚乙二醇 2000 聚丙交酯(53:47)共聚物、无水磷酸氢二钠、磷酸二氢钠	聚合物胶束作为药物载体的新型纳米制剂	18~20 nm	呈双相下降	89%~98%	175~435 mg/m ² 剂量范围内,消除半衰期平均值为 16.6~19.8 h	主要通过粪便排泄
多西他赛注射液	黄至棕黄色的粘稠液体,部分产品配有专用溶剂	聚山梨酯 80、枸橼酸(部分产品含有)、乙醇(部分产品含有)	多西他赛最先获批上市注射剂型	不适用	三室模型	>95%	20~115 mg/m ² 剂量范围内,总清除率为 21 L/h/m ² ,α、β、γ 半衰期分别为 4 min、36 min 及 11.1 h	主要通过粪便排泄,经粪便排出的量约占所给剂量的 75%

8 药品的保存和运输

紫杉醇注射液应在 25 ℃ 以下避光保存和运输;注射用紫杉醇(白蛋白结合型)应在 20~30 ℃ 避光保存和运输;注射用紫杉醇脂质体、注射用紫杉醇聚合物胶束应在 2~8 ℃ 避光保存和运输;多西他赛注射液需避光保存和运输,不同厂家保存和运输的温度不同。

9 药品使用

9.1 处方审核

9.1.1 适应证及用法用量:国家药品监督管理局(NMPA)批准的紫杉类抗肿瘤药物适应证及其用法用量详见表 2。

9.1.2 超说明书用药:紫杉类抗肿瘤药物因其疗效确切,已被国内外多个肿瘤诊疗指南所推荐,涉及肺癌、胰腺癌、卵巢癌、胆管癌等多个癌种。由于药品说明书更新滞后等原因,指南推荐用药之中不乏超说明书用药。在临床应用过程中,应当坚持安全有效、经济合理的用药原则,遵循药品说明书和相关诊疗指南等合理使用。在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下,须取得患者知情同意后,方可采用超说明书但具有循证医学证据的药品用法实施治疗^[1],详见表 3。

9.1.3 特殊人群用药:依据紫杉类抗肿瘤药物的药品说明书及相关研究,各类特殊人群的具体使用情况详见表 4。

9.1.4 禁忌证:紫杉类抗肿瘤药物禁忌证如表 5 所示。

9.1.5 预处理:依据药品说明书、相关指南及临床实际情况,紫杉类抗肿瘤药物治疗前预处理的建议详见表 6。

9.1.6 药物相互作用:(1)紫杉类抗肿瘤药物与西药的相互作用。紫杉类抗肿瘤药物经肝脏细胞色素 P450(CYP450)2C8 和 3A4 酶代谢,能够诱导、抑制这些代谢酶以及经由这些代谢酶代谢的药物均可能对紫杉类药物产生一定影响。根据药品

说明书及相关文献,紫杉类抗肿瘤药物涉及的药物相互作用详见表 7。与此类药物联合使用时,应该加强临床监测并关注潜在的不良反应,必要时及时调整药物剂量^[5],采取相应临床干预措施。

(2)紫杉类抗肿瘤药物与中药的相互作用。在联用中药时,需要注意紫杉类抗肿瘤药物和中药的相互作用,避免因紫杉类药物药代动力学改变导致的疗效差异^[9],其中应特别关注因联用中药导致的紫杉类抗肿瘤药物毒性反应增加。

有证据表明,临床在使用紫杉醇 135~175 mg/m² 静脉化疗期间(3 周 1 次)给予复方苦参注射液 20 mL 静脉滴注(每日 1 次),部分患者出现骨髓抑制加重、Ⅱ度甚至Ⅲ度神经毒性发生率增加。其机制可能与中药影响了参与紫杉醇代谢的肝药酶(如 CYP2C8、CYP3A4 等)有关,体外研究证实复方苦参注射液可通过影响 CYP2C8 对紫杉醇的代谢产生影响^[10]。抗肿瘤中药注射液(康莱特注射液、艾迪注射液、鸦胆子油乳注射液、华蟾素胶囊、注射用香菇多糖、康艾注射液、消癌平注射液)可影响 CYP3A4,亦需警惕其与紫杉类抗肿瘤药物之间潜在的药物相互作用^[11]。

(3)预处理方案中所含药物与其他药物的相互作用。为防止严重过敏反应发生,在给予紫杉类抗肿瘤药物前,通常需要进行预处理。常用的预防性用药包括地塞米松、苯海拉明(或其同类药)和西咪替丁(或雷尼替丁)。在临床用药中,也需要关注此类药物的药物相互作用情况,见表 8。

(4)用药顺序详见表 9。

9.2 药品的配置

紫杉类抗肿瘤药物应在静脉用药调配中心集中配置,整个配置过程遵循《静脉用药调配中心建设与管理指南》和《医疗

表 2 紫杉类抗肿瘤药物的适应证及用法用量

Tab 2 Indications, usage and dosage of anti-tumor drugs taxanes

药品通用名	适应证	用法用量
紫杉醇注射液 (2021-01-08 版)	进展期卵巢癌的一线和后继治疗	1. 对于未治疗过的卵巢癌患者,推荐选择使用下列疗法,每3周1次 (1) 静脉滴注 175 mg/m ² ,滴注时间>3 h,并给予顺铂 75 mg/m ² (2) 静脉滴注 135 mg/m ² ,滴注时间>24 h,并给予顺铂 75 mg/m ² 2. 对于已经接受过化疗的卵巢癌患者,推荐治疗方案:静脉滴注 135 mg/m ² 或者 175 mg/m ² ,每3周1次,时间>3 h
	1. 淋巴结阳性的乳腺癌患者在含阿霉素标准方案联合化疗后的辅助治疗 2. 转移性乳腺癌联合化疗失败或者辅助化疗6个月内复发的乳腺癌患者	1. 对淋巴结阳性的乳腺癌的辅助治疗方案,剂量为 175 mg/m ² ,静脉滴注时间>3 h,每3周1次,4个疗程,在含阿霉素的联合化疗后序贯使用 2. 对初始化疗失败的转移性疾病或者辅助化疗6个月内出现复发的患者的有效治疗方案:175 mg/m ² ,静脉滴注时间>3 h。每3周1次 175 mg/m ² ,静脉滴注,滴注时间>3 h。每3周1次 135 mg/m ² ,静脉滴注,滴注时间>3 h,每3周1次;或者 100 mg/m ² ,静脉滴注,滴注时间>3 h(剂量强度为每周 45~50 mg/m ²),每2周1次。 常用剂量为 135~175 mg/m ²
注射用紫杉醇脂质体 (2015-11-25 版)	用于卵巢癌的一线化疗及以后卵巢转移性癌的治疗、作为一线化疗,本品也可以与顺铂联合应用 用于曾用过含阿霉素标准化疗的乳腺癌患者的后续治疗或复发患者的治疗与顺铂联合用于不能手术或放疗的 NSCLC 患者的一线化疗	
注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) (2020-09-21 版)	适用于治疗联合化疗失败的转移性乳腺癌或辅助化疗后6个月内复发的乳腺癌。除非有临床禁忌证,既往化疗中应包括一种蒽环类抗癌药	建议使用剂量 260 mg/m ² ,静脉滴注 30 min。每3周1次
注射用紫杉醇聚合物胶束 (2021-10-26 版)	本品联合铂类适用于表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(ALK)阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗	第1周期:230 mg/m ² ,静脉滴注≥3 h;然后给予顺铂 70 mg/m ² 。3周后第2次用药第2周期及后续周期;如第1周期用药后患者中性粒细胞最低点≥1.0×10 ⁹ /L,同时血小板最低点≥80×10 ⁹ /L,且未发生Ⅱ~Ⅳ级的非血液学毒性,则给予 300 mg/m ² ,静脉滴注≥3 h;然后给予顺铂 70 mg/m ² 。每3周1次
多西他赛注射液 (2022-01-21 版)	1. 适用于局部晚期或转移性乳腺癌的治疗 2. 多西他赛联合曲妥珠单抗用于 HER2 基因过度表达的转移性乳腺癌患者的治疗,此类患者先期未接受过转移性乳腺癌的化疗 3. 多西他赛联合阿霉素及环磷酰胺用于淋巴结阳性的乳腺癌患者的术后辅助化疗 适用于局部晚期或转移性 NSCLC 的治疗,即使是在以顺铂为主的化疗失败后 多西他赛联合泼尼松或泼尼松龙用于治疗激素难治性转移性前列腺癌 多西他赛联合顺铂和 5-氟尿嘧啶用于治疗既往未接受化疗的晚期胃癌癌,包括胃食管结合部腺癌	1. 在可手术的淋巴结阳性的乳腺癌辅助化疗中,推荐剂量:给予阿霉素 50 mg/m ² 及环磷酰胺 500 mg/m ² ,1 h 后,给予多西他赛 75 mg/m ² ,每3周1次,进行6个周期 2. 治疗局部晚期或转移性乳腺癌患者时,多西他赛用药的推荐剂量为 100 mg/m ² 。一线用药时,多西他赛 75 mg/m ² 联合阿霉素 50 mg/m ² 3. 与曲妥珠单抗联合用药时,多西他赛推荐剂量:100 mg/m ² ,每3周1次,曲妥珠单抗每周1次 治疗 NSCLC 时,对于既往未经治疗的患者推荐剂量为多西他赛 75 mg/m ² 并立即给予顺铂 75 mg/m ² 静脉输注 30~60 min 对于既往含铂类治疗失败的患者,多西他赛推荐剂量为 75 mg/m ² 的单药治疗推荐剂量为多西他赛 75 mg/m ² ,每3周为1个疗程,连续口服泼尼松或泼尼松龙每日2次,每次5 mg 推荐剂量为多西他赛 60 mg/m ² 输注1 h,随后给予顺铂 60 mg/m ² 输注1~3 h(均仅在第1日用药),在顺铂输注结束时开始输注 5-氟尿嘧啶,每日剂量 600 mg/m ² 持续 24 h 静脉输注,连续 5 d。治疗每3周1次

机构静脉用细胞毒性药物调配操作质量管理工作规范》。具体药品配置操作和相关要求如下:

9.2.1 人工配置:紫杉醇注射液、注射用紫杉醇脂质体、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、注射用紫杉醇聚合物胶束及多西他赛注射液的配置方法详见表 10(多西他赛注射液因厂家和制剂不同,配置方法略有不同)。

多西他赛注射液(含专用溶剂):将多西他赛注射液从冰箱取出,西林瓶室温直立^[13-14]放置于生物安全柜内 5 min,75%乙醇消毒瓶口后选用合适配置注射器(以 20 mL 注射器为宜,详见临床问题 5)^[13-15]将 1.5 mL 专用溶剂沿瓶壁缓慢注入多西他赛西林瓶中(将多西他赛药瓶倾斜 60°,右手持注射器,针头斜面紧贴药瓶内壁约瓶体 1/2 处,缓慢将溶剂沿瓶壁注入^[16]),轻轻振摇混合均匀[建议手持西林瓶按顺时针方向慢慢转动 30 s,避免剧烈摇动,西林瓶在生物安全柜里静置不少于 20 min(详见临床问题 5)],观察药液完全溶解后,左手持已消毒的多西他赛注射液西林瓶,使西林瓶与操作台呈 45°角,采用针梗与胶塞平面呈垂直状进针左向法(针头斜面向左)刺

入西林瓶内,用注射器尽量抽吸干净,将药液注入 0.9%氯化钠溶液或 5%葡萄糖注射液 250 mL 中,轻轻摇动混合均匀^[13]。

多西他赛注射液(不含专用溶剂):从冰箱中取出,需在室温下放置 5 min,取所需体积的药物直接注入 250 mL 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液中(原研药最终浓度不超过 0.74 mg/mL),轻摇混合均匀。

9.2.2 智能静脉用药调配机器人(简称机器人)配置:机器人具有全流程质量控制系统,其配置过程在无菌全密闭负压舱内完成,可实现闭环检测控制配置流程,确保成品无菌和剂量精准,同时,可降低人工操作难以避免的职业损害与药物交叉污染。

紫杉类抗肿瘤药物配置条件和方法不同,为保证药品完全溶解和准确配置,使用机器人配置时应对应配置条件和方法进行测试,不同厂家的智能静脉用药调配机器人的配置存在差异。

9.3 药品的输注

紫杉类药物由于剂型和生产工艺的不同,其输注要求各不相同,其详细输注要求见表 11。紫杉醇类药物为非 DNA 结合

表 3 紫杉类抗肿瘤药物超说明书用药(截至 2022 年 10 月)

Tab 3 Off-label use of anti-tumor drugs taxanes (up to Oct. 2022)

药品通用名	适应证	用法用量	证据来源
紫杉醇注射液 (2021-01-08 版)	宫颈癌	同步放化疗: 1. 顺铂+紫杉醇:顺铂 50~70 mg/m ² , 紫杉醇 135~175 mg/m ² , 第 1 日和第 29 日联合放疗(RT) 2. 顺铂+紫杉醇周疗:顺铂 25~30 mg/m ² , 紫杉醇 60~80 mg/m ² , 第 1、8、15、22、29 和 36 日联合放疗 新辅助化疗: 1. 紫杉醇+顺铂 系统性化疗: 1. 帕博利珠单抗+顺(卡)铂+紫杉醇±贝伐珠单抗(针对 PD-L1 阳性肿瘤) 2. 顺(卡)铂+紫杉醇±贝伐珠单抗 3. 拓扑替康+紫杉醇±贝伐珠单抗 4. 紫杉醇单药	1. 国家卫生健康委员会《宫颈癌诊疗指南》(2022 年版) 2. NCCN 临床实践指南:宫颈癌 (2022. V1)
	胃癌	单药方案: 紫杉醇 80 mg/m ² , 静脉注射, 第 1、8、15 日, 每 28 d 重复;紫杉醇 135~250 mg/m ² , 静脉注射, 第 1 日, 每 21 d 重复;紫杉醇 80 mg/m ² , 静脉注射, 每周 1 次, 每 28 d 重复 双药方案: 1. 雷莫芦单抗 8 mg/kg 静脉注射, 第 1、15 日;紫杉醇 80 mg/m ² 静脉注射, 第 1、8、15 日, 每 4 周重复 2. 紫杉醇 45~50 mg/m ² , 静脉注射, 第 1 日;卡培他滨 625~825 mg/m ² , 口服, 第 1~5 日, 1 日 2 次, 每周 1 次, 连续 5 周 3. 紫杉醇 45~50 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日;氟尿嘧啶 300 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1~5 日, 每周 1 次, 连续 5 周 转移性或局部晚期癌症的全身治疗(不适用局部治疗):紫杉醇±顺铂或卡铂 1. 紫杉醇 135~200 mg/m ² , 静脉注射, 第 1 日;顺铂 75 mg/m ² , 静脉注射, 第 1 日, 每 21 d 重复 2. 紫杉醇 90 mg/m ² , 静脉注射, 第 1 日;顺铂 50 mg/m ² , 静脉注射, 第 1 日, 每 14 d 重复 3. 紫杉醇 200 mg/m ² , 静脉注射, 第 1 日;卡铂 AUC=5, 静脉注射, 第 1 日, 每 21 d 重复 术前化疗: 紫杉醇 50 mg/m ² , 第 1 日, 联合卡铂 AUC=2, 第 1 日, 静脉输注, 连续 5 周	1. 国家卫生健康委员会《胃癌诊疗指南》(2022 年版) 2. 中国临床肿瘤学会(CSCO)《胃癌诊疗指南》(2022 年版) 3. NCCN 临床实践指南:胃癌 (2022. V2)
	鼻咽癌	复发性、无法切除或转移性疾病: 1. 顺铂或卡铂+紫杉醇 2. 紫杉醇单药	1. CSCO《鼻咽癌诊疗指南》(2022 年版) 2. NCCN 临床实践指南:头颈部肿瘤 (2022. V2)
	头颈癌	原发癌全身治疗+同步放疗: 1. 卡铂+紫杉醇 2. 顺铂+紫杉醇诱导/序贯全身治疗:紫杉醇+顺铂+5-FU 注射液 复发、不可切除或转移(且无手术或放疗选择): 1. 顺铂或卡铂+多西他赛或紫杉醇 2. 帕博利珠单抗+铂类(顺铂或卡铂)+紫杉醇 3. 顺铂或卡铂+多西他赛+西妥昔单抗 4. 紫杉醇单药 复发转移性鳞癌(非鼻咽癌)一线治疗: 紫杉醇+铂类 1. 紫杉醇 175 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日;顺铂 75 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日, 每 3 周重复, 4~6 个周期 2. 紫杉醇 200 mg/m ² 静脉滴注, 第 1、8 日;卡铂 AUC=2.5 静脉滴注, 第 1、8 日, 每 3 周重复, 4~6 个周期 复发转移性鳞癌(非鼻咽癌)二线或挽救治疗: 紫杉醇 80 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1、8、15 日, 每 4 周重复	1. CSCO《头颈部肿瘤诊疗指南》(2022 年版) 2. NCCN 临床实践指南:头颈部肿瘤 (2022. V2)
	食管癌	同步化疗方案: 1. 紫杉醇 45~60 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日;顺铂 20~25 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日或卡铂 AUC=2 静脉滴注, 第 1 日, 每周重复 2. 紫杉醇+氟尿嘧啶或卡培他滨或替吉奥 术前新辅助治疗: 紫杉醇+顺铂(TP)(推荐鳞癌) 1. 紫杉醇 150 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日, 顺铂 50 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日, 每 2 周重复 2. 紫杉醇 135 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日;顺铂 70 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日, 每 3 周重复 术后辅助治疗: 紫杉醇+顺铂(TP)(推荐鳞癌):紫杉醇 150 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日;顺铂 50 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日, 每 2 周重复 晚期一线治疗: 1. 铂类药物+紫杉醇 ①紫杉醇 135~175 mg/m ² 静脉滴注 3 h, 第 1 日;顺铂 75 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日, 每 3 周重复 ②紫杉醇 90~150 mg/m ² 静脉滴注 3 h, 第 1 日;顺铂 50 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日, 每 2 周重复 ③紫杉醇 90 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日;卡铂 AUC=5 静脉滴注, 第 1 日, 每 3 周重复 2. 免疫治疗+TP 方案 ①卡瑞利珠单抗+紫杉醇+顺铂(推荐鳞癌) 卡瑞利珠单抗 200 mg 静脉滴注, 第 1 日;紫杉醇 175 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日;顺铂 75 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 日, 每 3 周重复	1. 国家卫生健康委员会《食管癌诊疗指南》(2022 年版) 2. CSCO《食管癌诊疗指南》(2022 年版) 3. NCCN 临床实践指南:食管癌和胃食管交界处癌 (2022. V4)

续表 3

药品通用名	适应证	用法用量	证据来源
注 射 用 紫 杉 醇 (白蛋白结合型) (2020-09-21 版)		②特瑞普利单抗+紫杉醇+顺铂(推荐鳞癌) 特瑞普利单抗 240 mg 静脉滴注,第 1 日;紫杉醇 175 mg/m ² 静脉滴注,第 1 日;顺铂 75 mg/m ² 静脉滴注,第 1 日,每 3 周重复 ③信迪利单抗+紫杉醇+顺铂(推荐鳞癌) 信迪利单抗(3 mg/kg,体重≤60 kg;200 mg,体重>60 kg) 静脉滴注,第 1 日;紫杉醇 175 mg/m ² 静脉滴注,第 1 日;顺铂 75 mg/m ² 静脉滴注,第 1 日,每 3 周重复 3. 紫杉醇单药 ①紫杉醇 130~175 mg/m ² 静脉滴注,第 1 日,每 3 周重复 ②紫杉醇 80 mg/m ² 静脉滴注,第 1、8、15、22 日,每 4 周重复 4. 小分子靶向药物+TP 方案 5. 安罗替尼 10 mg,口服,第 1~14 日;紫杉醇 135 mg/m ² 静脉滴注,第 1 日;顺铂 60~70 mg/m ² 静脉滴注,第 1~3 日,每 3 周重复 晚期二线及后线治疗: 1. 紫杉醇 175 mg/m ² 静脉滴注,第 1 日,每 3 周重复 2. 紫杉醇 80 mg/m ² 静脉滴注,第 1、8、15、22 日,每 4 周重复 3. 紫杉醇 80 mg/m ² 静脉滴注,第 1、8、15 日,每 4 周重复	
	膀胱癌	转移性膀胱尿路上皮癌的一线治疗: 1. 铂类能耐受(患者 PS 评分 0~1 分或肾小球滤过率>50~60 mL/min):紫杉醇+顺铂+吉西他滨 推荐用法:紫杉醇 80 mg/m ² 静脉滴注,第 1、8 日;顺铂 70 mg/m ² 静脉滴注,第 1 日或第 2 日;吉西他滨 1 000 mg/m ² 静脉滴注,第 1、8 日,每 3 周重复 2. 铂类不耐受(患者 PS 评分为 2 分或肾小球滤过率 30~60 mL/min):紫杉醇+吉西他滨 推荐用法:紫杉醇 80 mg/m ² 静脉滴注,第 1、8 日;吉西他滨 1 000 mg/m ² 静脉滴注,第 1、8 日,每 3 周重复 转移性膀胱尿路上皮癌的二线治疗方案(铂类化疗失败,或免疫检查点抑制剂治疗失败): 1. 紫杉醇单药 2. 吉西他滨+紫杉醇 晚期或转移性膀胱尿路上皮癌的三线治疗方案: 1. 紫杉醇单药 2. 吉西他滨+紫杉醇	1. 国家卫生健康委员会《膀胱癌诊疗指南》(2022 年版) 2. NCCN 临床实践指南:膀胱癌(2022. V2)
	小细胞肺癌	≤6 个月复发小细胞肺癌二线治疗: 紫杉醇单药	1. CSCO《小细胞肺癌诊疗指南》(2022 年版) 2. NCCN 临床实践指南:小细胞肺癌(2023. V1)
	黑色素瘤	皮肤黑色素瘤晚期治疗: 紫杉醇 175 mg/m ² ,第 1 日±卡铂 AUC=5±贝伐珠单抗 5 mg/kg,第 1、15 日,每 4 周重复 一线治疗: 1. 含顺铂或卡铂双药方案: ① 白蛋白紫杉醇+卡铂:100 mg/m ² ,第 1、8、15 日;卡铂 AUC=5~6,第 1 日,每 3 周重复 ② 白蛋白紫杉醇+顺铂:100 mg/m ² ,第 1、8、15 日;顺铂 75 mg/m ² ,第 1 日,每 3 周重复 2. 联合免疫治疗方案: ①白蛋白紫杉醇+卡铂+帕博利珠单抗:100 mg/m ² ,第 1、8、15 日;卡铂 AUC=5,第 1 日;帕博利珠单抗 200 mg,第 1 日,每 21 d 为 1 个周期(用于非鳞癌) ②白蛋白紫杉醇+卡铂+替雷利珠单抗:100 mg/m ² ,第 1、8、15 日;卡铂 AUC=5,第 1 日;替雷利珠单抗 200 mg,第 1 日,每 21 d 为 1 个周期(用于鳞癌) ③白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗(用于非鳞癌) ④白蛋白紫杉醇+卡铂联合特瑞普利单抗(用于鳞癌)	国家卫生健康委员会《黑色素瘤诊疗指南》(2022 年版) 1. CSCO《非小细胞肺癌诊疗指南》(2022 年版) 2. NCCN 临床实践指南:非小细胞肺癌(2022. V5) 3. FDA 已批准紫杉醇(白蛋白结合型)的药品说明书
	局部晚期或转移性的 NSCLC		
	转移性胰腺癌	125 mg/m ² ,静脉输注 30~40 min,第 1、8、15 日;吉西他滨 1 000 mg/m ² ,静脉输注 30~40 min,第 1、8、15 日,每 4 周重复	1. 国家卫生健康委员会《胰腺癌诊疗指南》(2022 年版) 2. NCCN 临床实践指南:胰腺癌(2022. V1) 3. FDA 已批准紫杉醇(白蛋白结合型)的药品说明书
	铂敏感或铂耐药的复发性卵巢癌	铂敏感: 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)±卡铂 铂耐药: 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)±贝伐珠单抗	1. 国家卫生健康委员会《卵巢癌诊疗指南》(2022 年版) 2. CSCO《卵巢癌诊疗指南》(2022 年版) 3. NCCN 临床实践指南:卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌(2022. V5)
	转移性黑色素瘤	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)260 mg/m ² ,第 1 日±卡铂 AUC=5±贝伐珠单抗 5 mg/kg,第 1 日或第 15 日,每 4 周重复	国家卫生健康委员会《黑色素瘤诊疗指南》(2022 年版)
	食管癌	晚期一线治疗: 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)125 mg/m ² 静脉滴注,第 1、8 日;顺铂 75 mg/m ² 静脉滴注,第 1 日,每 3 周重复 晚期二线及后线治疗:注射用紫杉醇(白蛋白结合型)100~150 mg/m ² 静脉滴注,第 1、8 日,每 3 周重复	国家卫生健康委员会《食管癌诊疗指南》(2022 年版)

续表 3

药品通用名	适应证	用法用量	证据来源
	胃癌	二线及后线治疗方案： 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)100 mg/m ² ，静脉注射，第1、8、15日，每28 d重复	CSCO《胃癌诊疗指南》(2022年版)
	子宫内膜癌	单药用于术后辅助化疗或姑息性化疗	1. 国家卫生健康委员会《子宫内膜癌诊治指南》(2022年版) 2. NCCN 临床实践指南：子宫肿瘤(2022. V1)
多西他赛注射液 (2020-08-31 版)	鼻咽癌	诱导治疗/序贯全身治疗： 1. 多西他赛单药 2. 多西他赛+顺铂 复发、不可切除、寡转移或转移性疾病(无手术或放疗选择)： 顺(卡)铂+多西他赛	NCCN 临床实践指南：头颈部肿瘤(2022. V2)
	头颈癌	诱导/序贯全身治疗或术后化疗： 多西他赛单药 复发性、不可切除或转移性癌(无手术或放疗选择)： 1. 顺(卡)铂+多西他赛±西妥昔单抗 2. 帕博利珠单抗+铂类(顺铂或卡铂)+多西他赛 3. 多西他赛单药 局部晚期头颈部鳞状细胞癌： 多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶 复发转移性鳞癌(非鼻咽癌)一线治疗： 多西他赛 75 mg/m ² ，静脉滴注，第1、8日；顺铂 75 mg/m ² ，静脉滴注，第1日，每3周重复，4~6个周期 复发转移性鳞癌(非鼻咽癌)二线或挽救治疗： 多西他赛 28 mg/m ² ，静脉滴注，第1、8、15日，每4周重复	1. CSCO《头颈部肿瘤诊疗指南》(2022年版) 2. NCCN 临床实践指南：头颈部肿瘤(2022. V2) 3. FDA 已批准多西他赛注射液的药品说明书
	小细胞肺癌	≤6个月复发小细胞肺癌二线治疗： 多西他赛单药	1. CSCO《小细胞肺癌诊疗指南》(2022年版) 2. NCCN 临床实践指南：小细胞肺癌(2023. V1)
	宫颈癌	单药用于鳞癌、腺癌或腺鳞癌的二线化疗	1. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版)(中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会) 2. NCCN 临床实践指南：宫颈癌(2022. V1)
	食管癌	术前新辅助治疗： 1. 氟尿嘧啶+亚叶酸+奥沙利铂+多西他赛(FLOT)(仅用于腺癌) 氟尿嘧啶 2 600 mg/m ² ，持续静脉滴注 24 h，第1日；亚叶酸钙 200 mg/m ² ，静脉滴注，第1日；奥沙利铂 85 mg/m ² ，静脉滴注，第1日；多西他赛 500 mg/m ² ，静脉滴注，第1日，每2周重复，术前4个周期，术后4个周期，共8个周期 2. 多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶(DCF)(推荐鳞癌) 多西他赛 70 mg/m ² ，静脉滴注，第1日；顺铂 70 mg/m ² ，静脉滴注，第1日；氟尿嘧啶 750 mg/m ² ，静脉滴注，第1~5日，每3周重复 晚期一线治疗： 1. 多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶(改良 DCF)(推荐腺癌) 多西他赛 40 mg/m ² ，静脉滴注，第1日；顺铂 40 mg/m ² ，静脉滴注，第3日；亚叶酸钙 400 mg/m ² ，静脉滴注，第1日；氟尿嘧啶 40 mg/m ² ，静脉滴注，第1日，然后 2 000 mg/m ² ，持续静脉滴注 24 h，第1~2日，每2周重复 2. 奥沙利铂+5-FU+多西他赛：奥沙利铂 85 mg/m ² ，静脉滴注，第1日；氟尿嘧啶 1 200 mg/m ² ，持续静脉滴注 24 h，第1~2日；多西他赛 50mg/m ² ，静脉滴注，第1日，每2周重复 3. 卡铂+5-FU+多西他赛：卡铂 AUC=6，静脉滴注，第2日；氟尿嘧啶 1 200 mg/m ² ，持续静脉滴注 24 h，第1~3日；多西他赛 70 mg/m ² ，静脉滴注，第1日，每2周重复 4. 多西他赛 75~100 mg/m ² ，静脉滴注，第1日，每2周重复 晚期二线及后线治疗： 多西他赛 75~100 mg/m ² ，静脉滴注，第1日，每2周重复	1. 国家卫生健康委员会《食管癌诊疗指南》(2022年版) 2. CSCO《食管癌诊疗指南》(2022年版) 3. NCCN 临床实践指南：食管癌和胃食管交界处癌(2022. V4)
	卵巢癌/ 输卵管癌/原发性腹膜癌/恶性生殖细胞肿瘤/性索间质瘤	上皮来源的卵巢癌： 1. 术后辅助治疗，多西他赛 60~75 mg/m ² 静脉输注 1 h，后给予卡铂 AUC=5~6 静脉输注 1 h，第1日。每3周重复给药，3~6个周期 2. 铂敏感复发单药或联合卡铂治疗 3. 铂耐药复发单药治疗 生殖细胞来源的卵巢癌： 1. 复发性恶性生殖细胞肿瘤姑息治疗：多西他赛±卡铂 2. 复发性性索间质瘤：多西他赛单药	1. CSCO《卵巢癌诊疗指南》(2022年版) 2. NCCN 临床实践指南：卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌(2022. V5)
	子宫内膜癌	术后辅助化疗或姑息性化疗：多西他赛±卡铂(对于紫杉醇禁忌者)	1. 国家卫生健康委员会《子宫内膜癌诊治指南》(2022年版) 2. NCCN 临床实践指南：子宫肿瘤(2022. V1)

续表 3

药品通用名	适应证	用法用量	证据来源
紫杉醇脂质体 (2015-11-25 版)	胃癌	一线治疗常用方案： 1. 多西他赛 75 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 日；顺铂 75 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 日；5-FU 1 000 mg/(m ² ·d) 持续静脉滴注 24 h，第 1~5 日，每 21 d 重复 (DCF) 2. 多西他赛 60 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 日；顺铂 60 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 日；5-FU 600 mg/(m ² ·d) 持续静脉滴注 24 h，第 1~5 日，每 21 d 重复 (mDCF) 术后辅助化疗常用方案： 1. 替吉奥按体表面积给药，连续给药 14 d，休息 7 d；多西他赛 40 mg/m ² ，每 21 d 重复 新辅助化疗常用方案： 多西他赛 50 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 日；奥沙利铂 100 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 日；四氢叶酸 200 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 日；5-FU 2 600 mg/m ² ，持续静脉滴注 24 h，每 21 d 重复 姑息化疗： 卡培他滨+多西他赛 二线及后线治疗常用方案： 多西他赛 75~100 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 日，每 21 d 重复 围手术期化疗： 氟尿嘧啶 2 600 mg/m ² ，静脉输注持续 24 h，第 1 日；亚叶酸 200 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日；奥沙利铂 85 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日；多西他赛 50 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日，每 14 d 重复 转移性或局部晚期癌症的全身治疗 (不适用局部治疗)： 1 多西他赛 70~85 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日±顺铂 70~75 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日，每 21 d 重复 2 多西他赛 40 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日；亚叶酸 400 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日；氟尿嘧啶 400 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日；氟尿嘧啶 1 000 mg/m ² ，持续输注 24 h，第 1~2 日顺铂 40 mg/m ² ，静脉输注，第 3 日，每 14 d 重复 3 多西他赛 50 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日；奥沙利铂 85 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日；氟尿嘧啶 1 200 mg/m ² ，连续输注 24 h，第 1~2 日，每 14 d 重复 4 多西他赛 75 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日；卡铂 AUC=6，静脉输注，第 1 日；氟尿嘧啶 1 200 mg/m ² ，注持续输注 24 h，第 1~3 日，每 21 d 重复 5 多西他赛 35 mg/m ² ，静脉输注，第 1 日，8；伊立替康 50 mg/m ² ，静脉输注，第 1，8 日，每 21 d 重复	1. 国家卫生健康委员会《胃癌诊疗指南》(2022 年版) 2. CSCO《胃癌诊疗指南》(2022 年版) 3. NCCN 临床实践指南：胃癌 (2022. V2) 4. FDA 已批准多西他赛的药品说明书
	膀胱癌	多西他赛单药，用于晚期或转移性膀胱尿路上皮癌患者二线治疗 (铂类化疗失败或免疫检查点抑制剂治疗失败) 或三线治疗	1. 国家卫生健康委员会《膀胱癌诊疗指南》(2022 年版) 2. NCCN 临床实践指南：膀胱癌 (2022. V2) CSCO《非小细胞肺癌诊疗指南》(2022 年版)
	NSCLC	一线治疗： 含顺铂或卡铂双药方案： ①紫杉醇脂质体+卡铂：135~175 mg/m ² ，第 1 日；卡铂 AUC=5~6，第 1 日，每 3 周重复 ②紫杉醇脂质体+顺铂：135~175 mg/m ² ，第 1 日；顺铂 75 mg/m ² ，第 1 日，每 3 周重复	
紫杉醇脂质体 (2015-11-25 版)	食管癌	晚期一线治疗： 卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+奈达铂+紫杉醇脂质体：卡瑞利珠单抗 240 mg 静脉滴注，第 1 日；紫杉醇脂质体 150 mg/m ² 静脉滴注，第 1 日；奈达铂 50 mg/m ² 静脉滴注，第 1 日；阿帕替尼 50 mg，口服，第 1~3 日，每 2 周重复	CSCO《食管癌诊疗指南》(2022 年版)

类发疱性药物，外渗能引起皮肤或黏膜起疱、溃疡或坏死。参照《化疗药物外渗预防及处理标准》，在输注前应充分评估患者血管情况、选择适宜输注方式，防止药品外渗。如发生外渗，请根据上述标准中的流程进行即时处置。对于紫杉醇类药物 (不包含白蛋白结合剂型) 的外渗，宜采用的解毒剂/拮抗剂为 150 U/mL 透明质酸酶。根据评估的外渗药量，以外渗 1 mL 药液使用 1 mL 透明质酸酶进行处置，平均分 5 次在外渗部位顺时针方向皮下注射，后续宜采用干热敷、抬高患肢、50% 硫酸镁湿敷等必要措施^[19]。

9.4 药品不良反应的药学监护

紫杉类抗肿瘤药物因其有效成分相似，不良反应大致相同，主要表现为过敏反应、血液毒性、神经毒性、肌肉关节痛、心血管毒性、肝肾毒性和消化道反应等，需要对其进行监测，具体的监测如表 12。

9.4.1 血液学不良反应：紫杉类抗肿瘤药物在作用于肿瘤细胞的同时，对人体正常的造血细胞亦有不同程度的损伤。其中血液学毒性是紫杉类药物主要的剂量限制性毒性，包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少，其发生风险与药物种类、剂量和

输注时间相关。不同紫杉类药物的药代动力学特性不同，临床中表现出的安全风险特点也不同。有研究显示，在骨髓抑制程度方面，输注时间的影响大于剂量的影响，紫杉醇持续输注 24 h 与 3 h 相比，中性粒细胞减少更严重^[29]。此外，多西他赛的血液毒性发生风险和严重程度相对较高^[30]，白蛋白结合型紫杉醇与普通紫杉醇的血液毒性发生情况相似^[31]，等剂量下的注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 相较于普通紫杉醇，4 级中性粒细胞减少症的不良反应发生率较低^[32]。另外，就治疗方案而言，注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 单周方案与 3 周方案比较，血液学毒性的发生可能与其具体使用剂量有关^[33]，且与有血液毒性不良反应药物联用时，相关风险增加。

(1) 中性粒细胞减少。中性粒细胞减少症指外周血中性粒细胞绝对计数 (ANC) < 2.0 × 10⁹/L，中性粒细胞减少性发热 (FN) 是最主要的临床并发症，可能导致化疗药物剂量降低或治疗延迟，从而降低临床疗效；也可出现严重感染等并发症，甚至死亡。

中性粒细胞减少症是紫杉类药物最主要的血液学毒性，具有剂量依赖性，存在胆红素升高或氨基转移酶异常伴 ALP 升

表 4 特殊人群紫杉类抗肿瘤药物的用药建议

Tab 4 Suggestions for the use of anti-tumor drugs taxanes among special population						
药品通用名	肝功能障碍患者	肾功能不全患者	老年人	哺乳期妇女	妊娠期妇女	儿童
紫杉醇注射液	肝功能受损时,根据肝功能受损程度和药品输注时间,参考药品说明书进行剂量调整	建议结合临床	可以使用,但骨髓抑制、神经病变和心血管不良反应发生率更高	禁用,若已使用则中断哺乳	禁用	在一项 I 期临床试验中,紫杉醇用于治疗 5~17 岁儿童难治性实体瘤,紫杉醇最大耐受剂量为每周 2 次×6 剂,28 d 为 1 个周期,50 mg/m ² /剂 ^[2]
注射用紫杉醇脂质体	慎用	建议结合临床	无可靠试验数据,建议结合临床	禁用,若已使用则中断哺乳	数据不足,有潜在风险,建议结合临床	慎用
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	轻度肝功能异常(Tbil>1 倍 ULN 至≤1.5 倍 ULN,且 AST≤10 倍 ULN)者,无需调整剂量,即可仍使用 260 mg/m ² ;中、重度肝功能异常(Tbil>1.5 倍至≤5 倍 ULN 且 AST≤10 倍 ULN)者,推荐 200 mg/m ² Tbil>5 倍 ULN 或 AST>10 倍 ULN 者,禁用	轻中度肾功能异常(Crcl≥30 mL/min 至<90 mL/min)者,无需调整用量;重度肾功能异常及终末期肾病(Crcl<30 mL/min)者,建议结合临床	部分临床试验显示老年人不良反应发生率并无增加,但荟萃分析显示 65 岁及以上老年人鼻出血、腹泻、脱水、疲劳及外周水肿发生率较高,因此,建议老年人慎用	不推荐使用。若已使用,建议使用本品期间及最后一次用药后 2 周内停止哺乳	禁用	在一项 I 期临床试验中,紫杉醇(白蛋白结合型)用于治疗 0.6~18 岁儿童的复发/难治性实体肿瘤,其 II 期推荐剂量为 240 mg/m ² 第 1、8、15 日,3~4 周重复 ^[3]
注射用紫杉醇聚合物胶束	轻度肝功能不全患者慎用,无需调整剂量;中度或重度肝功能不全患者不推荐使用	轻度肾功能不全患者慎用,无需进行剂量调整。如联合顺铂,需要考虑患者顺铂的耐受性;中度或重度肾功能不全患者不推荐使用	安全性数据未显示显著差异,慎用,无需调整剂量	不推荐使用,若已使用,建议哺乳期女性患者在使用本品期间和最后一次用药后的两周内停止哺乳	禁用	目前尚未在儿童患者中确认本品的安全性和有效性,建议结合临床
多西他赛注射液	ALT 和(或)AST>1.5 倍 ULN 同时 ALP>2.5 倍 ULN 者,推荐 75 mg/m ² ;TBIL>ULN 和(或)ALT 及 AST>3.5 倍 ULN 并伴有 ALP>6 倍 ULN 者,一般不推荐使用,也无减量的建议	建议结合临床	不良反应发生率相对较高,无特殊指导;不建议本品联合其他抗肿瘤药物用于年龄>70 岁的老年患者	禁用,若已使用则中断哺乳	禁用	在一项 I 期临床试验中,多西他赛用于治疗 1~22 岁儿童难治性实体瘤,剂量为 125 mg/m ² ,输注时间 1 h,21 d 为 1 个周期 ^[4]

注:ALT. 丙氨酸转氨酶;AST. 天冬氨酸转氨酶;ALP. 碱性磷酸酶;TBIL. 总胆红素;ULN. 正常值上限;Crcl. 肌酐清除率
Note:ALT. alanine aminotransferase; AST. aspartate transaminase; ALP. alkaline phosphatase; TBIL. total bilirubin; ULN. upper limit of normal value; Crcl. creatinine clearance

表 5 紫杉类抗肿瘤药物的禁忌证

Tab 5 Contraindications to anti-tumor drugs taxanes	
药品通用名	禁忌证
紫杉醇注射液	1. 对聚氧乙基硬脂酸油过敏者;2. 中性粒细胞计数<1.5×10 ⁹ /L 的严重骨髓抑制者
注射用紫杉醇脂质体	1. 对紫杉醇类药物过敏者;2. 中性粒细胞计数<1.5×10 ⁹ /L 者
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	1. 基线中性粒细胞计数<1.5×10 ⁹ /L 者;2. 对紫杉醇或人血白蛋白过敏的患者
注射用紫杉醇聚合物胶束	1. 对紫杉醇及本品处方中任何成分过敏的患者;2. 基线中性粒细胞数<1.5×10 ⁹ /L 的患者
多西他赛注射液	1. 对本活性物质或任何一种赋形剂过敏者;2. 基线中性粒细胞计数<1.5×10 ⁹ /L 的患者;3. 妊娠期妇女;4. 肝功能有严重损害的患者;5. 当与其他药物联合用药时,应遵循其他药物的禁忌

表 6 紫杉类抗肿瘤药物预处理^a

Tab 6 Pre-treatment of anti-tumor drugs taxanes ^a		
药品通用名	预处理目的	预处理方案
紫杉醇注射液	预防过敏反应	三药联合:地塞米松 ^b (治疗前 12 h 及 6 h 口服 20 mg,或治疗前 30~60 min 静脉滴注 20 mg);苯海拉明 ^c (治疗前 30~60 min 肌内注射 50 mg);西咪替丁(治疗前 30~60 min 静脉滴注 300 mg)或雷尼替丁 ^d (治疗前 30~60 min 静脉滴注 50 mg)
注射用紫杉醇脂质体	预防过敏反应	化疗前 30 min 三药联合预处理:地塞米松 ^b (静脉滴注 5~10 mg);苯海拉明 ^c (肌内注射 50 mg);西咪替丁 ^d (静脉滴注 300 mg)
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	无	无需预处理
注射用紫杉醇聚合物胶束	无	无需预处理
多西他赛注射液	预防过敏反应、体液潴留,减弱和/或延迟皮肤毒性	多西他赛输注前 1 日开始服用地塞米松 ^b ,每天 16 mg(每日 2 次,每次 8 mg),持续 3 d

注:“a”表示源于药品说明书;“b”表示地塞米松减量处理详见临床问题 1;“c”表示异丙嗪代替苯海拉明详见临床问题 2;“d”表示 H2 受体拮抗剂使用详见临床问题 3
Note:“a” means derived from the drug instruction; “b” means that the treatment of dexamethasone reduction is detailed in clinical question 1; “c” means that promethazine replaces diphenhydramine is indicated in clinical question 2; “d” means the use of H2 receptor antagonist is indicated in clinical question 3

高的患者发生 4 级血液学不良反应的风险更高。

对于该不良反应,应根据相应指南/共识进行适当处置,如 NCCN 临床实践指南;癌症相关感染的预防和治疗、NCCN 临床实践指南;造血生长因子。

(2) 贫血。贫血表现为外周血中单位容积内红细胞数减少、血红蛋白浓度降低或红细胞比容(HCT)降低至正常水平

以下。常见主诉有晕厥、活动后呼吸困难、头痛、眩晕、胸痛、工作和日常活动乏力,明显的皮肤、黏膜苍白,以及女性患者月经异常,还可能有黄疸的症状表现。肿瘤相关性贫血(CRA)是指肿瘤患者在疾病进展和治疗过程中发生的贫血,其发生率及严重程度与患者的年龄、肿瘤类型、分期、病程、治疗方案、药物剂量及化疗期间是否发生感染等因素有关^[34]。紫杉类药物可

表 7 紫杉类抗肿瘤药物与西药的相互作用*

Tab 7 Interaction between anti-tumor drugs taxanes and Western medicines*

药品通用名	具体药物	相互作用潜在原因	证据来源	UpToDate 等级	使用建议
紫杉醇注射液	活病毒疫苗	紫杉醇可增强疫苗病毒的复制和/或增加该疫苗的不良反	紫杉醇注射液药品说明书	X	禁止联合使用
	索拉非尼	索拉非尼可导致紫杉醇体内暴露量增加 29%, 增加紫杉醇毒性	索拉非尼药品说明书	X	禁止联合使用
	多柔比星、表柔比星等意环类药物	紫杉醇与意环类药物联合应用会发生相互作用, 特别是先用紫杉醇时, 可能会导致意环类药物消除减少、血浆药物浓度升高, 从而增加意环类药物相关的心脏毒性风险	马力等 ^[6] Iqbal 等 ^[7]	D	先用意环类药物再用紫杉醇
	降压药	增强降压药的效果	UpToDate	C	密切监测血压
CYP2C8 和 CYP3A4 诱导剂或抑制剂	CYP2C8 和 CYP3A4 诱导剂或抑制剂	CYP2C8 和 CYP3A4 诱导剂或抑制剂可促进或减慢紫杉醇的代谢, 从而	紫杉醇注射液药品说明书	C	密切监测紫杉醇的暴露量及疗效
	酮康唑	酮康唑可通过影响 P-糖蛋白 (MDR1) 外排转运体提高紫杉醇的浓度及其作用效果; 酮康唑可影响细胞色素 P450 CYP3A4 酶代谢	紫杉醇注射液药品说明书	C	密切监测紫杉醇的不良反
	维拉帕米	维拉帕米是中度 CYP3A4 抑制剂, 降低紫杉醇 50% 的清除	紫杉醇注射液药品说明书	C	密切监测紫杉醇的不良反
	去铁酮	紫杉醇增加去铁酮的骨髓抑制风险 (尤其是中性粒细胞减少)	UpToDate	D	避免联合使用
多西他赛注射液	活病毒疫苗	多西他赛可增强疫苗病毒的复制和/或增加该疫苗的不良反	UpToDate	X	禁止联合使用
	托法替布	多西他赛可增加托法替布的免疫抑制作用	UpToDate	X	禁止联合使用
	地诺单抗	地诺单抗可增加多西他赛的免疫抑制作用	UpToDate	D	避免联合使用
	决奈达隆	决奈达隆可提高多西他赛的血清药物浓度	UpToDate	D	避免联合使用
CYP3A4 酶强抑制剂	去铁酮	多西他赛可增加去铁酮的骨髓抑制风险 (尤其是中性粒细胞减少)	UpToDate	D	避免联合使用
	CYP3A4 酶强抑制剂	CYP3A4 酶强抑制剂可增加多西他赛的血清药物浓度	1. UpToDate 2. Engels 等 ^[8]	D	避免联合使用
	两性霉素 B	多西他赛可增强两性霉素 B 的不良/毒性反应	UpToDate	C	密切监测两性霉素 B 的不良反
	奥拉帕利	多西他赛可增加奥拉帕利的骨髓抑制作用	UpToDate	C	密切监测奥拉帕利的不良反
注射用紫杉醇脂质体	索拉非尼	索拉非尼可增加多西他赛的血清药物浓度	UpToDate	C	密切监测多西他赛的不良反
	顺铂	药代动力学资料证明, 若在给予顺铂之后给予紫杉醇脂质体, 紫杉醇脂质体清除率大约降低 30%, 骨髓毒性较为严重	注射用紫杉醇脂质体药品说明书	—	原则上应避免联合使用, 但临床可先给紫杉醇, 再给顺铂
	酮康唑	酮康唑可增加紫杉醇的血药浓度	注射用紫杉醇脂质体药品说明书	—	密切监测紫杉醇不良反
注射用紫杉醇 (白蛋白结合型)	活病毒疫苗	紫杉醇 (白蛋白结合型) 可增强疫苗病毒的复制和/或增加该疫苗的不良反	UpToDate	X	禁止联合使用
	索拉非尼	索拉非尼可增加紫杉醇 (白蛋白结合型) 的不良/毒性反应	UpToDate	X	禁止联合使用
	他克莫司 (外用)	紫杉醇 (白蛋白结合型) 可增加他克莫司的免疫抑制作用	UpToDate	X	禁止联合使用
	托法替尼	紫杉醇 (白蛋白结合型) 可增加托法替尼的免疫抑制作用	UpToDate	X	禁止联合使用
	克拉屈滨	紫杉醇 (白蛋白结合型) 可增加克拉屈滨的免疫抑制作用	UpToDate	X	禁止联合使用
	乌帕替尼	紫杉醇 (白蛋白结合型) 可增加乌帕替尼的免疫抑制作用	UpToDate	X	禁止联合使用
	去铁酮	紫杉醇 (白蛋白结合型) 增加去铁酮的骨髓抑制风险 (尤其是中性粒细胞减少)	UpToDate	D	避免联合使用
	地诺单抗	地诺单抗可增加紫杉醇 (白蛋白结合型) 的免疫抑制作用	UpToDate	D	避免联合使用
	帕利夫明	加重口腔黏膜炎不良反	UpToDate	D	避免联合使用
	两性霉素 B	紫杉醇 (白蛋白结合型) 可增强两性霉素 B 的不良/毒性反应	UpToDate	C	密切监测两性霉素 B 的不良反
	氯氮平	紫杉醇 (白蛋白结合型) 可加重氯氮平的不良/毒性反应 (中性粒细胞减少)	UpToDate	C	密切监测氯氮平的不良反
	奥拉帕利	紫杉醇 (白蛋白结合型) 可增加奥拉帕利的骨髓抑制作用	UpToDate	C	密切监测奥拉帕利的不良反
	CYP2C8 和 CYP3A4 诱导剂或抑制剂	CYP2C8 和 CYP3A4 诱导剂或抑制剂可促进或减慢紫杉醇的代谢, 从而	UpToDate	C	密切监测紫杉醇 (白蛋白结合型) 的暴露量
	CYP3A 和 CYP2C 酶的诱导和抑制剂	当与紫杉醇同时使用时, 都可能干扰其代谢过程	注射用紫杉醇聚合物胶束药品说明书	—	用药时严格监测紫杉醇聚合物胶束的不良反
	酮康唑	酮康唑有可能抑制其代谢	注射用紫杉醇聚合物胶束药品说明书	C	用药时严格监测紫杉醇聚合物胶束的不良反

注: “*”表示表中涵盖 UpToDate 数据库中分级为 C、D 和 X 的西药; 其中, C 为密切监测, D 为避免联合应用, X 为禁止联合应用

Note: “*” indicates that the table covers western medicines classified as C, D and X in the UpToDate database; among them, C means close monitoring, D means avoiding combined use, and X means prohibiting combined use

表 8 预处理方案中所含药物与其他药物的相互作用*

Tab 8 Interaction between drugs contained in the pretreatment scheme and other drugs*

药品名称	需调整剂量	配伍禁忌
地塞米松	利福平、利托那韦、索拉非尼、沙利度胺、哌地那韦、巴比妥类、苯妥英、水杨酸、抗凝血剂、口服降糖药等	普鲁卡因等
苯海拉明	甲氧氯普胺、托洛洛尔、巴比妥类药物、磺胺醋酸钠、对氨基水杨酸钠、中枢抑制药、单胺氧化酶抑制药、肝素、肾上腺素能神经阻滞药等	胆影葡胺、碘他拉葡胺、肌苷、硫喷妥钠、头抱呋辛钠、头抱呋辛酯、头抱哌酮钠、头抱噻吩钠、头抱他唑、头抱替安等
西咪替丁	美法仑、氯氮平、氯丙嗪、奎宁、环丙沙星+茶碱、丙米嗪、表柔比星、阿地唑仑、阿米替林、地尔硫革 (调整剂量)、二甲双胍 (调整剂量)、伐地那非、非洛地平 (调整剂量)、磺酰脲降糖药、普萘洛尔、利多卡因 (调整剂量)、他莫昔芬 (间隔服用)、美沙酮、硝苯地平 (调整剂量) 等	—
雷尼替丁	磺酰脲类降糖药、三唑仑、他莫昔芬 (间隔时间服用)、胰酶 (调整剂量)、奥硝唑、氧化镁等	—

注: “*”表示源自药品说明书; “—”表示无内容

Note: “*” means derived from the drug instruction; “—” means no content

表 9 紫杉类抗肿瘤药物联合其他常用抗肿瘤药物的给药顺序

Tab 9 Administration sequence of anti-tumor drugs taxanes combined with other commonly used anti-tumor drugs				
联合用药	先给药	后给药	依据	
紫杉醇+顺铂	紫杉醇	顺铂	若在顺铂之后再给予紫杉醇,可能导致紫杉醇的清除率下降,骨髓抑制加重[紫杉醇注射液药品说明书]	
紫杉醇+多柔比星	多柔比星	紫杉醇	若紫杉醇在多柔比星之前给药,可能会提高多柔比星及其活性代谢产物的血药浓度[注射用盐酸多柔比星药品说明书]	
紫杉醇+环磷酰胺	环磷酰胺	紫杉醇	若紫杉醇先于环磷酰胺使用时,可能会导致骨髓抑制加重[注射用环磷酰胺药品说明书]	
多西他赛+多柔比星+环磷酰胺	多柔比星+环磷酰胺	多西他赛	在多柔比星+环磷酰胺+多西他赛治疗乳腺癌的方案中,多柔比星与环磷酰胺给药 1 h 后,再给予多西他赛[多西他赛注射液药品说明书]	
多西他赛+曲妥珠单抗	曲妥珠单抗	多西他赛	多西他赛首次静脉给药应于曲妥珠单抗第一次用药后一天。如果患者对前次曲妥珠单抗耐受良好,之后多西他赛应紧随曲妥珠单抗静脉输注之后给药[多西他赛注射液药品说明书]	
多西他赛+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗	曲妥珠单抗+帕妥珠单抗	多西他赛	曲妥珠单抗和帕妥珠单抗序贯给药(任意顺序),用药后再用多西他赛[帕妥珠单抗注射液药品说明书]	
多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶	多西他赛	顺铂,然后氟尿嘧啶	在Ⅲ期、随机对照临床试验中,本方案用于治疗头颈鳞癌,给药顺序为多西他赛 75 mg/m ² 输注 1 h,随后顺铂 100 mg/m ² 输注 0.5~3 h。顺铂输注结束后给予氟尿嘧啶 1 000 mg/(m ² ·d),连续静脉滴注 4 d ^[12]	

表 10 紫杉类抗肿瘤药物的配置要求

Tab 10 Admixture requirements of anti-tumor drugs taxanes					
项目	紫杉醇注射液	注射用紫杉醇脂质体	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	注射用紫杉醇聚合物胶束	多西他赛注射液
溶剂	0.9%氯化钠注射液,或5%葡萄糖注射液,或5%葡萄糖加0.9%氯化钠注射液,或5%葡萄糖林格液	5%葡萄糖注射液	0.9%氯化钠注射液	0.9%氯化钠注射液	5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液
配置方法	吸取药液注入100~500 mL 0.9%氯化钠注射液,或5%葡萄糖注射液,或5%葡萄糖加0.9%氯化钠注射液,或5%葡萄糖林格液中	注入5%葡萄糖注射液 ^a ,置专用振荡器 ^b 振荡 ^c ,待完全溶解,注入250~500 mL 5%葡萄糖注射液中	取0.9%氯化钠注射液20 mL沿瓶内壁缓慢注入(>1 min) ^d ,避免产生泡沫,静置5 min以上,轻旋或缓慢上下倒置(>2 min),静置15 min,抽取所需液体量至空无菌0.9%氯化钠注射液袋中	将5 mL 0.9%氯化钠注射液沿着瓶壁缓慢注入本品瓶内,放置至少10 min,缓慢轻轻摇动或上下来回倒置,直到冻干粉(块)完全分散,抽取所需的药液,用0.9%氯化钠注射液稀释至500 mL	厂家不同配置方法不同,详见上文
配置浓度	0.3~1.2 mg/mL		5 mg/mL		原研药:≤0.74 mg/mL
成品性状	无色澄清液体	乳白色混悬液	乳白色、无可见微粒的匀质液体	略带乳光的匀质透明液体	无色澄清液体
配置后的稳定性	室温及室内光照下可保持稳定27 h	在室温(25℃)和室内灯光下24 h稳定	分散溶解后瓶中悬浮液;避光条件下2~8℃可存放8 h;分散溶解后输液袋中悬浮液;在室温(20~25℃)和室内光照下可保存8 h	数据不足,建议现配现用	原研药:预注射液可在2~8℃保存8 h,但建议预注射液配置后立即使用。注射液可在室温保存4 h

注:“a”表示药品说明书中建议加入10 mL,然而有文献报道加入溶剂量15 mL,物理稳定性指标更可靠^[17];“b”表示振荡频率20 Hz,振幅为X轴方向7 cm、Y轴方向7 cm、Z轴方向4 cm;“c”表示药品说明书中要求振荡5 min,但实际工作中发现振荡15 min,注射用紫杉醇脂质体才能够完全溶解,并且有文献^[17-18]报道振荡15 min时,混悬液中药物粒径、封装率效果最佳;“d”表示避免将0.9%氯化钠注射液直接注射到冻干粉或药粉上,以免形成泡沫

Note:“a” means that 10 mL is recommended to be added by the drug instruction, however, it is reported in the literature that 15 mL of solvent is added, and the physical stability index is more reliable^[17];“b” means the oscillation frequency is 20 Hz, and the amplitude is 7 cm in the direction of X axis, 7 cm in the direction of Y axis, and 4 cm in the direction of Z axis;“c” means that in the drug instruction, it is required to shake for 5 min, but in actual work, it is found that only after shaking for 15 min, Paclitaxel liposomes for injection can be completely dissolved, and literature^[17-18] reported that when shaking for 15 min, the drug particle size and encapsulation efficiency in the suspension are the best;“d” means to avoid injecting 0.9% Sodium chloride injection directly into the freeze-dried block or powder to avoid the formation of foam

表 11 紫杉类抗肿瘤药物的输注要求

Tab 11 Infusion requirements of anti-tumor drugs taxanes					
项目	注射用紫杉醇脂质体	紫杉醇注射液	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	注射用紫杉醇聚合物胶束	多西他赛注射液
输注装置	符合国家标准的一次性输液器(>10 μm)	一次性非聚氯乙烯的输液瓶和输液管,输液装置中带有过滤器(孔径≤0.22 μm)	普通一次性输液器(>15 μm),建议在输液管中接装过滤器		无特殊要求
输注时间	3 h	不同给药方案,输注时间分别为输注3 h,和输注24 h	30 min	3 h	1 h ^[20]
注意事项	输注过程中需对注射部位密切观察,警惕可能出现的血管渗漏现象和脂质体沉降现象。若发现因放置时间较长,脂质体在重力作用下出现聚集、分层现象,应适当振摇,使药液重新分散均匀后 ^[20] 方可继续使用;如果药液经振摇后仍不能均匀分散,则应立即停止使用				

通过阻断红系前体细胞的合成直接影响骨髓造血^[35-36]。CRA 的发生率和严重程度可能会随着化疗周期增多而升高和加重。

来自国内 97 家医院的 7 324 例肿瘤患者的数据显示,肿瘤患者贫血发生率为 49.24%,不同肿瘤类型中,泌尿系统肿

瘤贫血发生率最高(62.89%),其次是妇科肿瘤(60.32%)和胃肠道肿瘤(51.13%)^[37]。紫杉类药物治疗期间 CRA 事件较为常见,但多数为 1/2 级^[30,32,38-40]。

对于该不良反应,应根据相应指南/共识进行适当处置,如 NCCN 临床实践指南:癌症和化疗诱导的贫血。另外铁剂补充

表 12 紫杉类抗肿瘤药物不良反应相关的监测指标

Tab 12 Monitoring indicators related to ADR of anti-tumor drugs taxanes

监测项目	具体监测方法
一般情况	1. 每次随访时均应对临床症状及不良反应进行评估,询问患者是否出现食欲减退、恶心、呕吐、腹泻等症状 2. 询问患者是否出现乏力、疲劳、头疼等症状 3. 询问患者是否出现手和(或)脚的感觉异常、麻木、灼烧感或神经性疼痛 ^[6]
一般血液学检查	1. 用药期间每周检查血常规 1~2 次,重点关注中性粒细胞和血小板计数,以及是否出现贫血 2. 根据指征定期复查
皮肤、黏膜	1. 在给药过程中密切观察注射部位是否出现药液渗漏 2. 每次药学查房时,均应进行皮肤、黏膜检查,关注患者是否出现皮肤潮红、皮肤瘙痒、皮疹、荨麻疹和黏膜炎等 3. 关注患者是否出现体液潴留,包括水肿(主要发生于多西他赛注射液) ^[21]
肌肉、关节	1. 用药 1~3 d 后进行关节、骨骼肌检查 ^[22] 2. 若发展为慢性神经性疼痛 ^[23-25] ,需要定期进行复查
心血管	1. 在滴注开始 1 h 内,每 15 min 测血压、心率和呼吸 1 次 ^[26] 2. 定期复查心电图、心脏彩超和心肌酶谱等,重点关注心脏存在危险因素的患者 ^[27]
肺	1. 定期复查静息或活动时血氧饱和度,以及常规肺部影像学检查 2. 既往肺部疾病的患者,定期进行肺功能检查
肝	1. 定期进行肝功能检查 ^[28] ,每 2 周检查血生化 1 次,重点关注 ALP、胆红素、AST 及 ALT 等 2. 对于有肝脏疾病的患者,定期复查肝脏超声
肾	1. 定期进行肾功能检查 2. 对于有肾脏疾病的患者,定期复查肾脏超声

应参考相关指南/共识推荐。

(3) 血小板减少。肿瘤化疗相关性血小板减少症(CIT)是指抗肿瘤化疗药物对骨髓巨核细胞产生抑制作用,导致外周血中血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 。CIT 可增加出血风险、延长住院时间、增加医疗费用,严重时可导致死亡。紫杉类药物单药引起的血小板减少较为常见,但 3/4 级较为少见^[30,38-39]。

对于该不良反应,应根据相应指南/共识进行适当处置,如 CSCO 肿瘤治疗所致血小板减少症(CTIT)诊疗指南。

9.4.2 非血液学不良反应:(1)周围神经病变。神经毒性是紫杉类药物的常见不良反应之一,发生率高达 70%~80%,目前尚未完全清楚其发病机制,可能的机制包括微管结构紊乱、神经元和非神经元的线粒体受损、轴索变性及内环境的钙失衡,此外神经兴奋性改变及神经炎症等病理变化均参与化疗所致周围神经病变(CIPN)的发生^[41]。紫杉类药物所致神经毒性的临床表现为手和/或脚的感觉异常、麻木或神经性疼痛^[35]。其周围神经病变呈累积及剂量依赖性特点,通常随着剂量的增加和治疗时间的延长而加重。紫杉类药物种类不同,CIPN 发生率及程度有所不同,这可能与药物使用剂量、输注时间及辅料等因素密切相关^[42-43]。其中,紫杉醇注射液的助溶剂为聚氧乙烯蓖麻油,动物实验证明聚氧乙烯蓖麻油可导致轴突肿胀、变性及脱髓鞘病变,可能导致周围神经病变持续时间延长^[43-44]。与紫杉醇注射液相比,多西他赛所致 CIPN 临床发生率较低,症状较轻^[45]。有 Meta 分析显示,紫杉醇脂质体治疗乳腺癌较紫杉醇注射液神经系统毒性发生率低($P < 0.05$)^[46]。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)因以人源白蛋白为载体,避免了溶剂所致神经病变的风险;然而,由于其相较紫杉醇注射液给药量增加,输注时间缩短,导致其 CIPN 发生率略高于紫杉醇注射液,但其 CIPN 恢复中位时间远低于紫杉醇注射液。据报道,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)外周神经病变由 3 级改善至 2 级的中位时间为 24.75 d;多西他赛注射液中位时间为 37 d;紫杉醇注射液中

位时间为 64 d^[47]。

该不良反应处理详见临床问题 6,同时参考药品说明书或相应的指南/共识(如《紫杉类药物相关周围神经病变规范化专家共识》和《ASCO 成人癌症幸存者化疗引起的周围神经病变预防及管理指南》)进行适当处置。

(2)过敏反应。①过敏反应发生机制及临床表现。接受紫杉醇注射液治疗的患者易出现 I 型超敏反应,发生率高达 30%~41%,其中严重超敏反应的发生率为 2%~5%^[48],多在用药后 2~3 min,几乎全部发生在输注的最初 10 min,大多数发生在第 1 次或第 2 次输注后^[49]。一般表现为皮疹、皮肤潮红、荨麻疹等,严重时可表现为胸闷、呼吸困难、低血压、心动过速等,此外,也可能有血管肿痛、胸部和四肢疼痛等其他症状^[50]。多西他赛注射液过敏反应发生率低于紫杉醇注射液。紫杉醇注射液及多西他赛注射液中分别含有聚氧乙烯蓖麻油及聚山梨酯 80,过敏反应与其激活补体产生过敏毒素进而激活嗜碱性粒细胞、肥大细胞有关,也与 IgE 介导的免疫机制有关^[51]。紫杉醇脂质体、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)则因剂型改进故发生过敏反应相对较少。②过敏反应处理流程。首先需询问并评估患者过敏史,向患者说明紫杉类药物输注后可能出现的过敏反应及对策,配合医护人员进行预处理和药品输注。预处理不能完全消除过敏反应,药物输注期间仍需密切观察。若用药后出现过敏反应,需对其进行级别的评估和分层处理:若出现潮红、皮疹等轻微症状,可以不停止治疗,仅需对症处理;若出现呼吸困难、低血压、血管神经性水肿和全身荨麻疹为特征的严重过敏反应,需要立即停止输注,并积极地进行对症治疗。具体分级可参见 CTCAE 5.0 版,具体对症处理措施可参见国内外相关过敏反应管理指南和共识(如《2020 世界过敏组织指南:严重过敏反应》《药物超敏反应综合诊治专家共识》《2021 欧洲变应性反应与临床免疫学会(EAACI)指南:过敏反应》等)。

轻中度过敏反应患者情况稳定后,可尝试再次缓慢输注原

药物,若再次发生过敏反应,建议使用同类别的其他药物或不同类别的药物替代;重度过敏患者则不再建议使用原药物,生命体征平稳 24 h 后,可在严密监护下使用同类别的其他药物或不同类别的药物。其中,紫杉醇注射液或多西他赛注射液可考虑使用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)替代。

(3) 恶心、呕吐。紫杉类药物为低度致吐风险,呕吐发生率为 10%~30%,但是联合用药时,致吐风险等级由组合中风险最高的药物决定,呕吐的预防和治疗应按止吐相关指南推荐进行(如《NCCN 临床实践指南:止吐》《化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识》和《肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识》等)。

一般紫杉类药物单药治疗建议使用单一止吐药物如地塞米松、5-羟色胺 3 受体拮抗剂(5-HT₃RA)、甲氧氯普胺预防呕吐。若联合其他高度致吐风险药物,一般推荐 5-HT₃RA+神经激肽-1 受体拮抗剂(NK-1 RA)+地塞米松标准三联方案,若患者仍出现呕吐,可在此方案基础上增加奥氮平;若联合其他中度致吐风险药物,推荐使用 5-HT₃RA+地塞米松标准二联方案,对于伴有其他高危因素或既往使用该方案预防后仍恶心呕吐的患者,推荐使用“5-HT₃RA+NK-1 RA+地塞米松”或“5-HT₃RA+奥氮平+地塞米松”的三联方案。

(4) 肌肉、关节痛。紫杉烷急性疼痛综合征(TAPS)临床较为常见,其特征是在紫杉类药物化疗后 1~3 d 发生并持续 5~7 d 的关节痛和肌痛。TAPS 与神经病理学相关,发生机制目前尚不清楚,可能最初是一种急性炎性疼痛,之后逐渐发展为慢性神经性疼痛,同时与痛觉感受器过敏也有一定关系^[23-25]。TAPS 发生率在 2.8%~72%,不同制剂的 TAPS 发生率不同,多西他赛注射液的 TAPS 比紫杉醇注射液或注射用紫杉醇(白蛋白结合型)更为常见,且 TAPS 在乳腺癌患者中可能比非乳腺癌患者更常见^[52]。

目前,许多药物可用于治疗 TAPS,包括阿片类药物、对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药,但效果并不显著,相比治疗来说,可能预防更为合适^[53]。一项纳入 128 例接受注射用紫杉醇(白蛋白结合型)三周方案治疗的乳腺癌患者的回顾性研究评估了影响 TAPS 发生的可能因素,结果显示 TAPS 发生可能与紫杉醇(白蛋白结合型)在高剂量条件下未使用地塞米松有关,提示接受高剂量紫杉醇(白蛋白结合型)治疗的患者,尤其是剂量≥410 mg 时,可考虑连续给予地塞米松 3 d^[54]。同时一项研究在预防性应用地塞米松的情况下,评估 TAPS 的危险因素,结果显示年龄<55 岁的患者使用培非格司亭会增加 TAPS 的发生风险^[55]。

(5) 肝肾功能异常。紫杉类药物大部分通过肝脏代谢和胆汁排泄进行清除,故可见肝功能指标如胆红素和氨基转移酶的升高,但肝损伤较少发生^[28]。肝功能异常的患者,各紫杉类药物推荐剂量不同,应根据肝功能情况及时调整用药剂量(详见表 4)。

紫杉类药物肾脏代谢占比较少,对于轻中度肾功能异常(肌酐清除率估算值≥30 mL/min 至<90 mL/min)的患者,无需调整注射用紫杉醇(白蛋白结合型)和注射用紫杉醇聚合物

胶束的初始剂量。

(6) 其他。其他不良反应包括乏力、头痛、脱发等,一般无明确处置推荐。紫杉类药物静脉给药还可引起注射部位反应(包括静脉和局部炎症、药物渗出等)的发生。处理方法参考常规化疗药物外渗的处理原则。

9.4.3 紫杉类抗肿瘤药物不良反应的患者用药教育:在美国临床药学院建议的临床药师需要具备的核心能力中,包括与患者沟通能力,这意味着临床药师需履行患者教育的职责,向患者传递药物及治疗相关信息,提高患者依从性^[56]。就紫杉类药物而言,其不良反应危害较大,需要做相关不良反应的教育与患者管理,避免因不良反应而导致化疗延迟或剂量调整,进而影响治疗效果。不良反应的患者用药教育内容详见表 13。

10 共识相关临床问题

10.1 处方审核相关临床问题

临床问题 1:预处理中所含地塞米松的用量是否需要减量

推荐意见:现有证据能够初步证实地塞米松减量处理具有一定的必要性和可行性,建议处方审核(点评)中预处理方案是否减量使用地塞米松不作为处方是否合理的判定依据。

证据概述:

地塞米松预处理可降低紫杉醇相关过敏反应的发生率,但指南和药品说明书中推荐的地塞米松剂量并不低,而长期使用皮质类固醇相关的不良反应已经得到充分证明,包括高血糖、失眠等^[60]。

对于紫杉醇预处理中糖皮质激素是否需要减量或停用,《紫杉醇制剂过敏反应预处理指导意见》^[48]中提出了糖皮质激素简化预处理方案建议,其中包括:地塞米松减量预处理方案和停药预处理方案。

此外,有研究显示,对于使用类固醇激素存在高风险的患者,减少地塞米松使用似乎是一种更安全的给药方式^[61]。对于地塞米松减量预处理方案,一项纳入了 3 181 例患者的回顾性研究结果显示,地塞米松的给药剂量和给药途径与超敏反应无相关性,低剂量(10 mg)地塞米松的预处理方式可能优于指南中推荐的方案^[62]。董伯升等^[63]比较了 356 例接受两种小剂量地塞米松预处理方案的患者过敏反应及其他常见不良反应发生人数有无差异,结果发现,滴注紫杉醇前 30 min 静脉注射地塞米松 10 mg 方案的安全性优于口服+静脉组合方案,即晚 10 点、次晨 6 点各口服地塞米松 7.5 mg、滴注紫杉醇前 30 min 静脉注射地塞米松 5 mg 的方案。约 90%的紫杉醇超敏反应(HSR)发生在前两次输注开始后的 10~15 min 内。研究证实,通过在第 3 个周期给药时简化预处理方案,减少激素用量,包括地塞米松减量预处理和地塞米松停药预处理,具有一定可行性。多项研究结果显示,无论是紫杉醇单药或联合用药,化疗前地塞米松停药预处理方案,其 HSR 发生率均小于 10%。De Castro Baccarin 等^[64]发现,接受紫杉醇化疗的乳腺癌患者第 3~12 周停用地塞米松是可行的,其 HSR 发生率与连续使用地塞米松的预处理方案的 HSR 发生率无显著差异。在一项前瞻性临床研究中,125 例 I—III 期乳腺癌患者在紫杉醇治疗前接

表 13 紫杉类抗肿瘤药物不良反应的患者用药教育内容

Tab 13 Education content of drug use for patients with ADR induced by taxanes

不良反应	轻重程度判断 ^[57]	处理方式	持续监测方法
中性粒细胞减少症	1 级:中性粒细胞计数为 $(1.5\sim<2.0)\times 10^9/L$;2 级:中性粒细胞计数为 $(1.0\sim<1.5)\times 10^9/L$;3 级:中性粒细胞计数为 $(0.5\sim<1.0)\times 10^9/L$; 4 级:中性粒细胞计数 $<0.5\times 10^9/L$	一般 ≥ 1 级需要及时就医处理	用药最初 1 个月,每周监测 1~2 次血常规,稳定后可每 2~4 周监测 1 次
血小板减少症	1 级:血小板计数为 $(75\sim<100)\times 10^9/L$;2 级:血小板计数为 $(50\sim<75)\times 10^9/L$; 3 级:血小板计数为 $(25\sim<50)\times 10^9/L$;4 级:血小板计数 $<25\times 10^9/L$		用药最初 1 个月,每周监测 1~2 次血常规,稳定后可每 2~4 周监测 1 次
贫血	1 级:血红蛋白为 100 g/L~<正常值下限(一般男性正常值下限为 120 g/L,女性为 110 g/L) 2 级:血红蛋白为 80~<100 g/L 3 级:血红蛋白<80 g/L 4 级:危及生命,需要紧急治疗		用药最初 1 个月,每周监测 1~2 次血常规,稳定后可每 2~4 周监测 1 次
过敏反应	主要表现为呼吸困难、头晕、低血压和意识丧失等;其中 1 级和 2 级在不良事件常用术语标准 5.0 版中未进行客观描述; 3 级:有症状的支气管哮喘;变态反应相关的水肿/血管性水肿;低血压; 4 级:危及生命,需要紧急处理	一般出现过敏反应需要及时就医处理	1. 在用药 1 h 内,每 15 分钟测 1 次血压、心率和呼吸 2. 是否出现呼吸困难、头晕、低血压、意识丧失及其程度
外周感觉/运动神经障碍	1 级:手/脚感觉异常及/或腱反射减退 2 级:严重感觉异常及/或轻度无力,使用工具受限 3 级:不能耐受的感觉异常及/或显著运动障碍;生活自理受限 4 级:瘫痪,需要紧急治疗	一般 ≥ 1 级需要及时就医处理	是否出现手/脚感觉异常、腱反射减退、无力、运动障碍、瘫痪及其程度
呕吐	1 级:24 h 内发作 1~2 次,间隔 5 min 2 级:24 h 内发作 3~5 次,间隔 5 min 3 级:24 h 内发作 ≥ 6 次,间隔 5 min,需要管饲、全肠外营养或住院治疗 4 级:威胁生命,需要紧急干预	1 级:通常不需要干预。也可口服甲氧氯普胺片(乳腺癌患者除外) 2 级:需要及时补液,有条件者尽量就医 3 级及以上:应立刻就医	呕吐发生的频率及严重程度
腹泻	主要表现为大便次数和形态的变化: 1 级:大便次数每日增加<4 次;或造瘘口排出物轻度增加 2 级:大便次数每日增加 4~6 次;或造瘘口排出物中度增加 3 级:大便次数每日增加 ≥ 7 次;或造瘘口排出物重度增加,影响自理活动	1 级:建议清淡饮食为主 2 级:可口服洛哌丁胺或蒙脱石散等止泻药物对症治疗,避免高纤维/乳糖饮食,继续观察 3 级及以上:应立刻就医	大便形态是否发生变化、次数是否增加 ^[58]
肌肉、关节痛	表现为肌肉、关节部位明显不适感; 1 级:轻度僵硬、疼痛 2 级:中度僵硬、疼痛,影响使用工具 3 级:重度僵硬、疼痛,影响自理性日常生活	一般来说, ≥ 2 级疼痛需要就医,由医师开具止痛药物或其他处理	肌肉、关节部位是否有不适感、疼痛及其程度
氨基转移酶(ALT/AST)升高	1 级:正常值上限的 1.5~3 倍 2 级:正常值上限的 3~5 倍 3 级:正常值上限的 5~20 倍 4 级:大于正常值上限 20 倍	一般 ≥ 1 级需要及时就医处理	用药最初 2 个月,每 2 周监测 1 次氨基转移酶(ALT/AST),稳定之后每 4 周监测 1 次
胆红素升高	1 级:正常值上限的 1~1.5 倍 2 级:正常值上限的 1.5~3 倍 3 级:正常值上限的 3~10 倍 4 级:大于正常值上限 10 倍	一般 ≥ 1 级需要及时就医处理	用药最初 2 个月,每 2 周监测 1 次胆红素,稳定之后每 4 周监测 1 次
手足综合征	主要表现为手和脚出现红肿、疼痛、破溃、角化、甚至麻木的感觉: 1 级:轻微皮肤改变(红斑、水肿/过度角化),无疼痛 2 级:皮肤改变(剥脱、水泡、出血、皲裂),伴有疼痛 3 级:重度皮肤改变(剥脱、水泡、出血、皲裂、水肿),严重疼痛	1 级:可局部涂抹尿素霜,口服维生素 B ₆ ,继续观察 2 级:可临时涂抹含有激素的软膏(如糠酸莫米松软膏),以及抗感染的软膏(如莫匹罗星软膏),有条件者尽量就医 3 级:不可自行处理,应立刻就医	手和脚的皮肤是否红肿、溃烂、角化、疼痛及其程度
口腔黏膜炎	1 级:无症状或轻度症状,不影响进食,无需治疗 2 级:中度疼痛、溃疡,不影响进食,但需要调整饮食 3 级:严重疼痛、溃疡,影响进食 4 级:危及生命,需要紧急治疗	1 级:可含冰块保持口腔低温 30 min,口服维生素 B ₆ ,继续观察 ^[59] 2 级:可临时涂抹利多卡因凝胶,有条件者尽量就医 3 级及以上:不可自行处理,应立刻就医	口腔黏膜是否出现红斑、溃疡、疼痛及其程度
皮疹	主要表现为皮肤颜色改变,皮肤表面隆起或发生水泡等: 1 级:覆盖<10%体表面积 2 级:覆盖 10%~30%体表面积,伴有心理影响,影响工具性日常生活活动 3 级:覆盖 $\geq 30\%$ 体表面积,影响自理性日常生活活动 4 级:覆盖全身表面,危及生命	1 级:可局部涂抹丹皮酚软膏,继续观察 2 级:可临时涂抹含有激素的软膏剂或乳膏剂(如氢化可的松软膏、地奈德乳膏等),有条件者尽量就医 3 级及以上:不可自行处理,应立刻就医	皮肤是否出现颜色改变、表面隆起或发生水泡等症状及其程度
瘙痒	1 级:轻度或局部发作 2 级:广泛分布且间歇性发作,抓挠引起皮肤改变(如水肿、丘疹、抓痕、渗出、结痂),影响工具性日常生活活动 3 级:广泛分布且持续性发作,影响自理性日常生活活动或睡眠	1 级:可局部外用止痒药物(如炉甘石洗剂、樟脑乳膏) 2 级:可临时涂抹含有激素的软膏剂或乳膏剂(如醋酸地塞米松乳膏),有条件者尽量就医 3 级:不可自行处理,应立刻就医	皮肤是否出现瘙痒感及其程度
四肢水肿	1 级:肢体间差异为 5%~10%,仔细检查时发现肿胀或解剖学轮廓模糊 2 级:肢体间差异为 10%~30%,有明显的解剖学轮廓模糊,皮肤褶皱消除,影响工具性日常生活活动 3 级:肢体间差异 $\geq 30\%$,显著的解剖学轮廓模糊,影响自理性日常生活活动	一般 ≥ 1 级需要及时就医处理	四肢是否出现肿胀、皮肤褶皱是否消除
脱发	1 级:个体脱发<50%,远距离观察无明显区别,近距离观察可见 2 级:个体脱发 $\geq 50\%$,症状明显,伴心理影响	1 级:可改变发型 2 级:可佩戴假发	头发是否较正常状态减少及其程度

受了预处理简化方案,在输注前 2~6 h 口服地塞米松 12 mg,如果前两个周期没有出现 HSR,则在第 3 周期开始停止使用地塞米松预处理。结果发现,3/4 级 HSR 的发生率为 0.8% (90%CI=0.04%~3.7%)^[65]。同样,在一项纳入 81 例患者的回顾性研究中,在两周期化疗后停止地塞米松预处理的患者中,仅 6.25%发生了 HSR^[66]。一项纳入 6 项研究、共 637 例患者的 Meta 分析研究结果显示,3/4 级 HSR 的发生率为 0.44%,任意级别的 HSR 发生率为 3.1%^[67]。

此外,地塞米松低剂量处理方案同样适用于其他紫杉类药物。王佳琪等^[68]发现,使用多西他赛前 1 天开始口服地塞米松 8 mg,1 日 2 次,连续 3 d,与使用多西他赛前半小时静脉注射地塞米松 5 mg 预处理方案相比,HSR 发生率无显著性差异,证实小剂量地塞米松预处理不会增加使用多西他赛化疗患者的过敏反应。滕青华等^[69]发现,对于接受多西他赛化疗的乳腺癌患者,地塞米松每日给药 2 次,每次 4.5 mg,患者耐受性较好,不但不会增加过敏反应和其他不良反应,还能够降低肌肉痛、兴奋或失眠的发生率。

临床问题 2: 预处理中所含的苯海拉明是否可用异丙嗪代替

推荐意见:预处理方案中异丙嗪可以在一定程度上代替苯海拉明,临床用量为 25~50 mg,但在含铂化疗方案中不宜使用异丙嗪代替苯海拉明。

证据概述:
苯海拉明是药品说明书中规定使用的化疗前预处理药物之一。然而,在临床实际应用过程中,异丙嗪常作为苯海拉明的替代药物之一。异丙嗪是吩噻嗪类衍生物,也是 H1 受体阻断剂,具有抗组胺、镇静、止吐和抗胆碱等药理作用。多项研究表明,使用异丙嗪代替苯海拉明进行预处理,未发生严重不良反应。研究显示,异丙嗪可作为苯海拉明的替代性药物,临床用量为 25~50 mg^[48]。一项前瞻性临床研究验证了口服异丙嗪和地塞米松在紫杉醇化疗前用药的有效性和安全性,接受每周或每 3 周化疗的患者均在紫杉醇给药前口服异丙嗪 25 mg,每周化疗组仅 1%患者发生 HSR 反应,每 3 周化疗组仅 4%患者发生 HSR 反应^[70]。Zhou 等^[71]在晚期 NSCLC 患者紫杉醇或多西他赛方案预处理用药中联合使用了地塞米松、异丙嗪和西咪替丁,78 例患者中仅 1 例患者发生过敏反应,且无与治疗相关的死亡。

异丙嗪药品说明书提示,顺铂等耳毒性药物与异丙嗪联用时,其耳毒性症状可被掩盖。因此不建议紫杉醇与顺铂联合化疗时用异丙嗪做预处理。

临床问题 3: 预处理方案中是否必须使用 H2 受体拮抗剂
推荐意见:预处理方案中西咪替丁、雷尼替丁等 H2 受体拮抗剂不作为必选药物,建议处方审核(点评)中对于预处理方案是否应用 H2 受体拮抗剂不作为处方是否合理的判定依据。

证据概述:
紫杉类药物辅料中的聚氧乙烯蓖麻油、聚山梨酯-80 等常引起 HSR,严重者可危及生命。由地塞米松联合 H1 及 H2 受

体拮抗剂组成的预处理方案可以显著减少 HSR,然而,目前还不确定由地塞米松联合 H1 和 H2 受体拮抗剂组成的 3 种药物的预处理方案中哪些成分是防止这些过敏反应所必需的。从理论上讲,H2 受体拮抗剂是 3 种预防过敏反应中作用最轻微的,且 H2 受体拮抗剂本身也有一定的致敏性^[72]。因此,H2 受体拮抗剂是否必须使用还存在争议。

有研究结果表明,雷尼替丁本身可引起氨基转移酶水平异常、恶心、呕吐、皮疹和 HSR 等不良反应^[73-75]。Demirkan 等^[74]发现,雷尼替丁会引发约 0.7%的输液过敏反应。尽管雷尼替丁本身所致 HSR 的发生率不高,但其潜在的危害可能十分严重^[76]。而且有研究显示在多西他赛化疗前使用 H2 受体拮抗剂的乳腺癌患者出现手足综合征和面部红斑的风险增加^[77]。Cox 等^[78]开展了一项前瞻性、干预性、非劣效性研究,比较了标准预处理方案和不使用雷尼替丁的预处理方案在紫杉醇治疗期间的≥3 级 HSR 发生率,结果表明不使用雷尼替丁的预处理方案不劣于使用雷尼替丁的预处理方案。Gelderblom 等^[72]点评了 Cox 等^[78]的研究,并进一步建议紫杉醇输液前预处理方案不需要使用 H2 受体拮抗剂。Foreman 等^[79]进一步在一项前瞻性、多中心、队列研究中比较了接受紫杉醇治疗的患者未使用 H2 受体拮抗剂与使用含氯苯那敏、地塞米松和 H2 受体拮抗剂两种化疗前预处理方案 HSR 的发生率,结果显示 H2 受体拮抗剂作为预处理方案的一部分在降低紫杉醇治疗患者的 HSR 发生率方面没有任何优势。

10.2 配置和输注相关临床问题

临床问题 4: 溶解注射用紫杉醇脂质体时应加入多少毫升 5%葡萄糖注射液进行振荡,在专用振荡器上应振摇多长时间

推荐意见:溶解注射用紫杉醇脂质体时应在原包装容器内加入 15 mL 5%葡萄糖注射液。为保证紫杉醇脂质体完全分散,推荐振摇约 15 min。

证据概述:药品说明书中要求加入 10 mL 5%葡萄糖注射液,但实际操作中可能出现混悬液分散不完全的现象。有研究表明^[17]:注射用紫杉醇脂质体在配制时应加入 15 mL 溶剂,并振荡 15 min,可有效保证混悬液中药物的稳定性。药品说明书中要求振摇 5 min 即可。但有研究表明,振摇 15 min 时,混悬液中药物粒径、包封率效果最佳^[17-18]。结合工作实际及专家意见,建议配置时在专用振荡器上振摇应在 15 min 左右。

临床问题 5: 在多西他赛注射液(含专用溶剂)配置中,如何选择注射器规格,如何振摇混合均匀且无泡沫

推荐意见:为避免抽吸受阻,推荐使用 20 mL 注射器抽取。手持西林瓶按顺时针方向慢慢转动 30 s 后(避免剧烈摇动),西林瓶在生物安全柜里静置不少于 20 min。

证据概述:多项研究^[13-14]中均建议采用 20 mL 注射器抽取,以免药物抽吸受阻。药品说明书要求手工反复倒置混合至少 45 s,将混合后的药品室温放置 5 min;有研究结果表明,将注入专用溶剂的药瓶置于 WZR-D9510 型药用振荡器选择单向震摇模式,震摇 30 s 后取出^[14],可混合均匀;另有研究结果表明,将西林瓶放置在药物振荡器中,单向震荡 15 s 取出^[15],也

可混合均匀;此外,还有研究结果表明,手持西林瓶按顺时针方向慢慢转动 30 s(避免剧烈摇动)后,需要在无菌巾上倒置西林瓶放置 5 min^[80]才能混合均匀;在实际工作中摸索发现,西林瓶缓慢转动 30 s 后静置不少于 20 min,可以确保多西他赛完全混合均匀,无泡沫残留。建议手持西林瓶按顺时针方向慢慢转动 30 s(避免剧烈摇动)之后,西林瓶在生物安全柜里静置不少于 20 min。

10.3 不良反应处置相关临床问题

临床问题 6:紫杉类抗肿瘤药物周围神经毒性的处理方法
推荐意见:紫杉类抗肿瘤药物周围神经毒性的预防可使用冷冻疗法(冰手套或袜子等)或加压手套等方式;治疗可采用度洛西汀等抗抑郁药。

证据概述:在预防方面,临床可通过冰或加压手套、药物来预防紫杉类药物相关周围神经病变的发生。丹麦一项纳入 1 725 例早期乳腺癌患者关于周围神经病变的研究表明,治疗期间使用冰手套和袜子可使周围神经病变发生率显著降低($P<0.0001$)^[81]。一项前瞻性自身对照研究结果显示,使用紫杉醇治疗的乳腺癌患者佩戴冰手套和袜子对预防 CIPN 的客观和主观症状以及由此引起的功能障碍均有效^[82]。一项 Meta 分析报道冷冻疗法可一定程度避免剂量限制性毒性,提高化疗的全剂量完成率及患者存活率^[83]。另外一项 II 期多中心研究评估了佩戴外科手套并对手给予压迫的方法预防注射用紫杉醇(白蛋白结合型)诱导周围神经病变的疗效,结果显示接受外科手套并加压(在实验侧手佩戴比正常手套小一号的两只手套,以产生加压效果)保护的实验侧手比不戴手套的对照侧手,神经毒性明显降低(感觉神经病变发生率分别为 21.4% vs. 76.1%;运动神经病变发生率分别为 26.2% vs. 57.1%)^[84]。目前对于 CIPN 患者的药物预防方法尚未达成共识,神经营养因子和维生素 B、氨磷汀、谷氨酰胺、谷胱甘肽等药物在 CIPN 的预防和改善中的作用存在争议^[85]。

在治疗方面,度洛西汀是唯一被美国临床肿瘤学会(ASCO)指南适度推荐用于治疗疼痛性 CIPN 的药物^[86],推荐起始剂量口服 30 mg/次,1~3 次/d,最大日剂量 60 mg。一项随机、III 期、双盲、安慰剂对照、交叉试验^[81]共纳入 231 例紫杉类药物或奥沙利铂化疗后的患者,研究结果显示初始治疗结束时,先服用度洛西汀组患者的平均疼痛程度(平均疼痛评分改变为 1.06 分)减轻幅度较先服用安慰剂组患者(平均疼痛评分改变为 0.34 分)更大($P=0.003$)。此外,若度洛西汀治疗无效,可考虑文拉法辛、普瑞巴林、加巴喷丁或三环类抗抑郁药等药物治疗,同时体育锻炼和功能训练、针灸及扰频疗法等对减轻 CIPN 症状也有一定的积极作用^[87]。

11 利益冲突声明

所有参与共识撰写、制定及审阅的相关人员均未见与本共识直接相关的经济和非经济利益冲突,并且均按相关要求进行了利益冲突声明。

共识工作组专家

共识指导专家

赫 捷(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)

张 玉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

徐兵河(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)

童荣生(四川省医学科学院/四川省人民医院)

编写专家(按姓氏汉语拼音字母排序)

卞晓岚(上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科)、蔡 爽(中国医科大学附属第一医院药理学)、曹俊岭(北京中医药大学附属东直门医院洛阳中医院)、陈万一(重庆大学附属肿瘤医院药理学)、陈 伟(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科)、戴媛媛(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科)、董得时(大连医科大学附属第一医院药理学)、董 梅(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药理学)、方 罗(中国科学院大学附属肿瘤医院药剂科)、封卫毅(西安交通大学第一附属医院药理学)、郝志英(山西省肿瘤医院药理学)、何瑞仙(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院护理部)、黄红兵(中山大学肿瘤防治中心药理学)、贾乐川(宁夏医科大学总医院药剂科)、孔树佳(云南省肿瘤医院药理学)、李国辉(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科)、李 静(青岛大学附属医院药理学)、李 玫(吉林省肿瘤医院药剂科)、李晓宇(复旦大学附属中山医院药剂科)、梁宁生(广西医科大学附属肿瘤医院药理学)、刘 东(华中科技大学同济医学院附属同济医院药理学)、刘继勇(复旦大学附属肿瘤医院药剂科)、刘丽娟(江西省肿瘤医院临床药理学)、刘玉国(山东省肿瘤医院)、马 飞(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、邱 峰(重庆医科大学附属第一医院药理学)、孙言才(安徽省肿瘤医院药剂科)、魏继福(江苏省肿瘤医院药理学)、伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院药理学)、王建华(新疆医科大学第一附属医院药理学)、肖洪涛(四川省肿瘤医院临床药理学)、姚敦武(湖南省肿瘤医院)、杨文静(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院质控办)、赵荣生(北京大学第三医院药剂科)、张 波(北京协和医院药剂科)、张 洁(天津市肿瘤医院药剂科)、张相林(中日友好医院药理学)、周本杰(中山大学附属第七医院药理学)

外审专家(按姓氏汉语拼音字母排序)

陈 孝(中山大学第一附属医院药理学)、陈征宇(国际药学会联合会)、戴 助(湖北省肿瘤医院药理学)、黄萍(浙江省人民医院药理学)、姜 玲(中国科技大学附属第一医院/安徽省立医院)、金鹏飞(北京医院药理学)、刘丽宏(中日友好医院药理学)、李桂茹(大连医科大学附属第二医院药剂科)、史 琛(华中科技大学附属协和医院药剂科)、魏玉辉(兰州大学第一

医院药剂科)、翟所迪(北京大学第三医院药剂科)、张文周(河南省肿瘤医院药学部)、赵志刚(首都医科大学附属天坛医院药学部)、郑华林(中国国际科技促进会)

执笔人

陈伟、王燕婷、王宇、范琳琳、周海燕、杨珺、张建颖(上述执笔人单位均为国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科)

秘书组

张铭予、钱迪、李泰锋、薄明明、戚姝娅(上述秘书组成员单位均为国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科)

参考文献

[1] 中国人大网. 中华人民共和国医师法[EB/OL]. (2021-08-20)[2022-10-28]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202108/d954d9fa0af7458aa862182dc50a0d63.shtml>.

[2] HAYASHI R J, BLANEY S, SULLIVAN J, et al. Phase 1 study of paclitaxel administered twice weekly to children with refractory solid tumors: a pediatric oncology group study[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25(7): 539-542.

[3] MORENO L, CASANOVA M, CHISHOLM J C, et al. Phase I results of a phase I/II study of weekly nab-paclitaxel in paediatric patients with recurrent/refractory solid tumours: a collaboration with innovative therapies for children with cancer[J]. Eur J Cancer, 2018, 100: 27-34.

[4] BLANEY S M, SEIBEL N L, O'BRIEN M, et al. Phase I trial of docetaxel administered as a 1-hour infusion in children with refractory solid tumors: a collaborative pediatric branch, National Cancer Institute and Children's Cancer Group trial[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(4): 1538-1543.

[5] WANG Y D, WANG M Y, QI H X, et al. Pathway-dependent inhibition of paclitaxel hydroxylation by kinase inhibitors and assessment of drug-drug interaction potentials[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(4): 782-795.

[6] 马力, 时俊锋, 童宁. 紫杉醇类药物的不良反应研究[J]. 中国药房, 2018, 29(21): 3014-3017.

[7] IQBAL M A, CHATTOPADHYAY S, SIDDIQUI F A, et al. Silibinin induces metabolic crisis in triple-negative breast cancer cells by modulating EGFR-MYC-TXNIP axis: potential therapeutic implications[J]. FEBS J, 2021, 288(2): 471-485.

[8] ENGELS F K, TEN TIJE A J, BAKER S D, et al. Effect of cytochrome P450 3A4 inhibition on the pharmacokinetics of docetaxel[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004, 75(5): 448-454.

[9] 邢婷玉. 消癌平注射液对紫杉醇在大鼠体内药代动力学及组织分布的影响[D]. 上海: 上海交通大学, 2020.

[10] 蔡小军, 陈艳, 贺晴, 等. 基于 CYP450 酶的复方苦参注射液代谢及其与紫杉醇相互作用的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(1): 87-90.

[11] 余彬. 9 种抗肿瘤中药注射液对大鼠 CYP3A4 酶代谢的影响及消癌平注射液与多西紫杉醇药动学相互作用的研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.

[12] POSNER M R, HERSHOCK D M, BLAJMAN C R, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(17): 1705-1715.

[13] 王淑红, 陈黎黎, 陈晨. 多西他赛注射液配制方法的改进[J]. 护理学杂志, 2011, 26(10): 72-73.

[14] 刘东璐. 改良药物配制方法在注射用多西他赛中的应用[C]//2016 年《中国医院药学杂志》学术年会. 昆明, 2016-07-29, 2016: 92.

[15] 高向东, 孙文彦. 巧配多西他赛注射液[J]. 中华现代护理杂志, 2015, 21(1): 69.

[16] 张丽. 多西他赛溶解新法介绍[J]. 护理学杂志, 2012, 27(5): 26.

[17] 刘东璐, 黄战平. 紫杉醇酯质体不同条件下溶解效果的观察[J]. 护理研究, 2015, 29(32): 4023-4025.

[18] 刘东璐, 林梅, 郑凤霄. 紫杉醇脂质体药物助溶的相关因素分析[J]. 护理实践与研究, 2014, 11(11): 146-148.

[19] 中华护理学会肿瘤护理专业委员会. 化疗药物外渗预防及处理标准[J]. 中华护理杂志, 2020, 55(supplement): 33-35.

[20] 孙忠华, 刘汝梅, 冷萍, 等. 注射用紫杉醇脂质体发生脂质体聚集分层 2 例原因分析及对策[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(2): 134-136, 140.

[21] 赵向通, 邝先奎, 李明蔚, 等. 多西他赛所致少见不良反应及其防治[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(9): 1480-1482.

[22] SAINI V K, SEWAL R K, AHMAD Y, et al. Prospective observational study of adverse drug reactions of anticancer drugs used in cancer treatment in a tertiary care hospital[J]. Indian J Pharm Sci, 2015, 77(6): 687-693.

[23] LOPRINZI C L, REEVES B N, DAKHIL S R, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(11): 1472-1478.

[24] ASTHANA R, ZHANG L Y, WAN B A, et al. Pain descriptors of taxane acute pain syndrome (TAPS) in breast cancer patients-a prospective clinical study[J]. Support Care Cancer, 2020, 28(2): 589-598.

[25] FERNANDES R, MAZZARELLO S, MAJEED H, et al. Treatment of taxane acute pain syndrome (TAPS) in cancer patients receiving taxane-based chemotherapy—a systematic review[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(4): 1583-1594.

[26] 潘洪秀, 李金梅, 季方茹, 等. 关于紫杉醇注射液不良反应及其预防[J]. 中国民康医学, 2012, 24(18): 2286, 2302.

[27] 鲁艳春, 陈多才. 紫杉醇心脏毒性的临床观察[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(18): 49-50.

[28] Bethesda (MD); National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury[EB/OL]. [2022-10-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.

[29] OHTSU T, SASAKI Y, TAMURA T, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel: a 3-hour infusion versus a 24-hour infusion[J]. Clin Cancer Res, 1995, 1(6): 599-606.

- [30] JONES S E, ERBAN J, OVERMOYER B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5542-5551.
- [31] 滕小玉, 管忠震, 姚志文, 等. 晚期实体瘤患者对不含聚氧乙烯蓖麻油注射用紫杉醇白蛋白纳米粒悬浮液的临床耐受性研究[J]. *癌症*, 2004, 23(z1): 1431-1436.
- [32] GRADISHAR W J, TJULANDIN S, DAVIDSON N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7794-7803.
- [33] GRADISHAR W J, KRASNOJON D, CHEPOROV S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3611-3619.
- [34] KNIGHT K, WADE S, BALDUCCI L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature[J]. *Am J Med*, 2004, 116(7): 11-26.
- [35] GROOPMAN J E, ITRI L M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(19): 1616-1634.
- [36] LUDWIG H, VAN BELLE S, BARRETT-LEE P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(15): 2293-2306.
- [37] 宋正波, 陆舜, 冯继锋, 等. 中国肿瘤相关性贫血发生率及治疗现状的流行病学调查研究[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(9): 718-722.
- [38] YONESHIMA Y, MORITA S, ANDO M, et al. Phase 3 trial comparing nanoparticle albumin-bound paclitaxel with docetaxel for previously treated advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1523-1532.
- [39] SRIDHAR S S, BLAIS N, TRAN B, et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel vs paclitaxel on survival in patients with platinum-refractory metastatic urothelial cancer: the Canadian cancer trials group BL 12 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): 1751-1758.
- [40] SHITARA K, TAKASHIMA A, FUJITANI K, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(4): 277-287.
- [41] 紫杉类药物相关周围神经病变规范化管理专家共识专业委员会. 紫杉类药物相关周围神经病变规范化管理专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(3): 170-179.
- [42] LAFORGIA M, LAFACE C, CALABRÒ C, et al. Peripheral neuropathy under oncologic therapies: a literature review on pathogenetic mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1980.
- [43] PARK S B, GOLDSTEIN D, KRISHNAN A V, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(6): 419-437.
- [44] WINDEBANK A J, BLEXRUD M D, DE GROEN P C. Potential neurotoxicity of the solvent vehicle for cyclosporine[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 268(2): 1051-1056.
- [45] ZAJĄ CZKOWSKA R, KOCOT-K Ę PSKA M, LEPPERT W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1451.
- [46] 田璐, 谭力铭, 王宏强. 紫杉醇脂质体与紫杉醇治疗乳腺癌有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药师*, 2019, 22(1): 97-101, 105.
- [47] HE F, LIU J X, SHEN X, et al. Adverse event profile for nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based taxanes in solid-organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(8): 898-909.
- [48] 辛文秀, 黄萍, 卢晓阳, 等. 紫杉醇制剂超敏反应预处理指导意见[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(8): 1023-1027.
- [49] ROWINSKY E K, DONEHOWER R C. Paclitaxel (taxol)[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(15): 1004-1014.
- [50] 刘朝晖, 曾聪彦. 79 例紫杉醇注射液致过敏反应文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(2): 100-102.
- [51] PICARD M. Management of hypersensitivity reactions to taxanes[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2017, 37(4): 679-693.
- [52] FERNANDES R, MAZZARELLO S, HUTTON B, et al. Taxane acute pain syndrome (TAPS) in patients receiving taxane-based chemotherapy for breast cancer-a systematic review[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(8): 3633-3650.
- [53] FERNANDES R, MAZZARELLO S, JOY A A, et al. Taxane acute pain syndrome (TAPS) in patients receiving chemotherapy for breast or prostate cancer: a prospective multi-center study[J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(9): 3073-3081.
- [54] KANBAYASHI Y, SAKAGUCHI K, NAKATSUKASA K, et al. Predictive factors for taxane acute pain syndrome determined by ordered logistic regression analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(7): 2673-2677.
- [55] SAITO Y, TAKEKUMA Y, KOBAYASHI M, et al. Risk factor analysis for taxane-associated acute pain syndrome under the dexamethasone prophylaxis[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(12): 8059-8067.
- [56] SASEEN J J, RIPLEY T L, BONDI D, et al. ACCP clinical pharmacist competencies[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(5): 630-636.
- [57] Myeloma UK. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27)[2022-10-28]. <https://academy.myloma.org.uk/resources/common-terminology-criteria-for-adverse-events-ctcae-version-5-0/>.
- [58] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(2): 57-81.
- [59] RUBENSTEIN E B, PETERSON D E, SCHUBERT M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis[J]. *Cancer*, 2004, 100(9 Suppl): 2026-2046.

- [60] BERGER M J, VARGO C, VINCENT M, et al. Stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(7): 2019-2024.
- [61] SCHWARTZ J R. Dexamethasone premedication for prophylaxis of taxane toxicities; can the doses be reduced when paclitaxel or docetaxel are given weekly? [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18(2): 250-256.
- [62] LANSINGER O M, BIEDERMANN S, HE Z H, et al. Do steroids matter? A retrospective review of premedication for taxane chemotherapy and hypersensitivity reactions[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(32): 3583-3590.
- [63] 董伯升, 徐克友, 左彩莹. 两种小剂量地塞米松预处理方案预防紫杉醇过敏反应比较[J]. *中国临床新医学*, 2018, 11(1): 32-36.
- [64] DE CASTRO BACCARIN A L, IRENE M N, DE IRACEMA GOMES CUBERO D, et al. The feasibility of dexamethasone omission in weekly paclitaxel treatment for breast cancer patients [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(3): 927-931.
- [65] BARROSO-SOUSA R, VAZ-LUIS I, DI MEGLIO A, et al. Prospective study testing a simplified paclitaxel premedication regimen in patients with early breast cancer[J]. *Oncologist*, 2021, 26(11): 927-933.
- [66] PARINYANTIKUL N, TANPIATTANAKUL W, POOVORAWAN N, et al. Incidence of infusion hypersensitivity reaction after withholding dexamethasone premedication in early breast cancer patients not experiencing two previous cycles of infusion hypersensitivity reaction for weekly paclitaxel chemotherapy [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(7): 2471-2477.
- [67] DUBINSKY S, PATEL D, WANG X, et al. Pre-medication protocols for the prevention of paclitaxel-induced infusion related reactions; a systematic review and meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(7): 5627-5644.
- [68] 王佳琪, 张武. 多西紫杉醇化疗前使用低剂量地塞米松预处理的临床观察[J]. *肿瘤研究与临床*, 2014, 26(12): 849-850.
- [69] 滕青华, 王延虹, 时磊, 等. 小剂量地塞米松预处理对乳腺癌患者多西紫杉醇化疗致过敏及其他不良反应的影响[J]. *癌症进展*, 2019, 17(21): 2548-2551.
- [70] ZIDAN J, HUSSEIN O, ABZAH A, et al. Oral premedication for the prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel [J]. *Med Oncol*, 2008, 25(3): 274-278.
- [71] ZHOU J N, HUANG X E, YE Z, et al. Weekly paclitaxel/docetaxel combined with a platinum in the treatment of advanced non-small cell lung cancer; a study on efficacy, safety and premedication[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009, 10(6): 1147-1150.
- [72] GELDERBLOM H, ZWAVELING J. No need for H₂-antagonists in premedication regimens for paclitaxel infusions; less is more[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(10): 1613-1614.
- [73] HAN T Y, JANG W S, YU M, et al. Anaphylactic reaction to ranitidine (Zantac[®]) [J]. *Int J Dermatol*, 2011, 50(11): 1397-1399.
- [74] DEMIRKAN K, BOZKURT B, KARAKAYA G, et al. Anaphylactic reaction to drugs commonly used for gastrointestinal system diseases: 3 case reports and review of the literature [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006, 16(3): 203-209.
- [75] BOSSI A, ROMEO G, PEZZOLI A. Side-effects, structure, and H₂-receptor antagonists[J]. *Lancet*, 1992, 339(8805): 1366.
- [76] PARK K H, PAI J, SONG D G, et al. Ranitidine-induced anaphylaxis: clinical features, cross-reactivity, and skin testing [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(4): 631-639.
- [77] KAWAGUCHI K, ISHIGURO H, MORITA S, et al. Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroids and H₂ blockers: a multi-institution survey [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(2): 627-634.
- [78] COX J M, VAN DOORN L, MALMBERG R, et al. The added value of H₂ antagonists in premedication regimens during paclitaxel treatment[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(10): 1647-1652.
- [79] FOREMAN E, POLWART C, WALKER A, et al. Histamine-2 (H₂) antagonists can be safely removed from standard paclitaxel premedication regimens[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(9): 4191-4198.
- [80] 胡小梅, 陈明义, 李宁. 介绍一种配制多西他赛减少泡沫的方法[J]. *护理学杂志*, 2012, 27(3): 44.
- [81] SMITH E M L, PANG H, CIRRINCIONE C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(13): 1359-1367.
- [82] HANAI A, ISHIGURO H, SOZU T, et al. Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: prospective Self-Controlled trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(2): 141-148.
- [83] JIA J T, GUO Y M, SUNDAR R, et al. Cryotherapy for prevention of taxane-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 781812.
- [84] TSUYUKI S, SENDA N, KANNG Y, et al. Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata Breast Cancer Study Group[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 160(1): 61-67.
- [85] FRADKIN M, BATASH R, ELMALAH S, et al. Management of peripheral neuropathy induced by chemotherapy [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(25): 4698-4708.
- [86] LOPRINZI C L, LACCHETTI C, BLEEKER J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(28): 3325-3348.
- [87] JORDAN B, MARGULIES A, CARDOSO F, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10): 1306-1319.

(收稿日期:2022-10-28 修回日期:2022-12-10)