铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识

（广东省药学会2018年5月23日发布）

铂类药物开发于20世纪60年代，属于细胞周期非特异性药物，主要通过进入肿瘤细胞后与DNA 形成Pt-DNA加合物，从而介导肿瘤细胞坏死或凋亡，进而产生抗癌效果。铂类药物因其独特的抗癌机制和广泛的抗癌谱，成为目前临床上使用最广的化疗药物之一，作为基本药物被广泛用于肺癌、膀胱癌、卵巢癌、宫颈癌、食管癌、胃癌、结直肠癌和头颈部肿瘤等常见恶性肿瘤的治疗。为了促进药师进入临床团队，规范铂类药物在临床上的使用，广东省药学会组织省内医疗机构专家通过分析临床常用铂类药物的药学特点，制定了该类药物临床应用与不良反应管理专家共识。

1. 铂类药物简介

1、作用机制

铂类抗癌药物属于细胞周期非特异性药物，进入机体内作用于细胞DNA，包括4个过程：①跨膜运转进入细胞；②在细胞内发生离解反应生成水合配离子；③向靶DNA迁移；④与DNA配位形成Pt-DNA加合物，使DNA的合成受阻。

以顺铂为例，当其进入肿瘤细胞后，由于胞浆中氯离子浓度低，顺铂首先发生水解，两个氯离子被氢氧根离子取代，此后氢氧根离子又被细胞内DNA分子链中腺嘌呤、鸟嘌呤上的含氮碱基取代，形成铂化DNA，且由于顺铂分子中两个氯离子相处邻位，故可与DNA链中相邻的碱基结合，结合后DNA的结构和构象改变不明显。另有数据表明，DNA链中许多相邻的碱基间两个氮原子距离为340pm，而顺铂中两个氯原子间距离为330pm，两者恰好匹配，形成的铂化DNA寿命较长，且不易被细胞蛋白如高移动性蛋白识别并修复。这类顺铂诱导性DNA加合物可表现为DNA链内交联、DNA链间交联和DNA-蛋白交联，其中形成数量最多者是相邻嘌呤和碱基之间的1,2-d(GPG)和d(APG)。DNA链间也可形成cis-[pt(NH3)2-d(GPG)]交联。这些交联可破坏肿瘤细胞DNA的复制，抑制细胞分裂，最终杀灭肿瘤细胞。

2、铂类药物的发展历程

自1978年第一代铂类抗肿瘤药物顺铂在美国上市至今，铂类新药研究开发经历了近40年的发展历程。与顺铂相比，第二代铂类药物（卡铂、奈达铂）以“等效、低毒”为特点，在临床上得以广泛使用。为进一步解决高度交叉耐药的问题，科学家们又遵循“高效、低毒、不交叉耐药”的宗旨，研发出了第三代铂类药物奥沙利铂和洛铂。铂类药物的发展历程介绍如下。

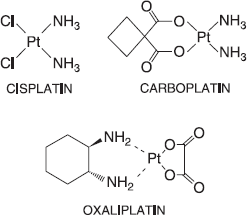
1844年，化学家Peyrone成功合成了cis-PtCl2(NH3)2，1965年美国生物物理学教授Rosenberg等发现化合物(NH4)2PtCl6能够抑制细菌分裂，随后报告了顺铂具有潜在的抗癌活性，1978年12月，美国FDA批准顺铂用于治疗睾丸癌，随后美国国家癌症研究院（NCI）与百时美施贵宝（Bristol-Myers Squibb）公司合作拓展了顺铂的应用范围，顺铂作为肺癌、卵巢癌、头颈部肿瘤、胃癌等多种肿瘤的一线治疗药物在临床上广泛应用，目前仍然是生殖细胞肿瘤及非小细胞肺癌辅助治疗、晚期膀胱癌和晚期头颈部癌症一线治疗、与放疗联合治疗局部晚期宫颈癌的首选药物，《妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识》、《结直肠癌腹膜转移诊治中国专家意见》、《结直肠癌术中化疗专家意见》等国内共识均提及顺铂腹腔给药的应用方法。顺铂的肾毒性、血液毒性、神经毒性均较强。

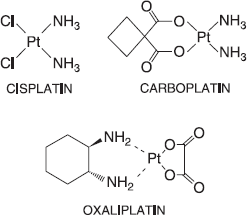
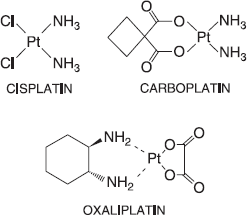
卡铂最早于1986年在美国上市，可联合长春瑞滨、吉西他滨或紫杉醇等用于肺癌的治疗，可作为卵巢癌和胚胎细胞癌等的首选治疗药物（常与紫杉类药物联合使用），还可用于食管癌的化放疗。《妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识》、《结直肠癌腹膜转移诊治中国专家意见》、《结直肠癌术中化疗专家意见等国内共识》均提及卡铂腹腔给药的应用方法。卡铂的特点是化学稳定性好，溶解度比顺铂高16倍，除造血系统毒性外，其他毒副作用低于顺铂，但与顺铂具有交叉耐药性。

奈达铂于1995年6月在日本首次获准上市。奈达铂对头颈部肿瘤、食道癌的有效率均优于顺铂，其剂量限制性毒性为骨髓抑制所致血小板减少，肾毒性和胃肠道副反应较顺铂有所降低，对顺铂耐药者使用奈达铂仍有效。《妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识》提及奈达铂腹腔给药的应用方法。

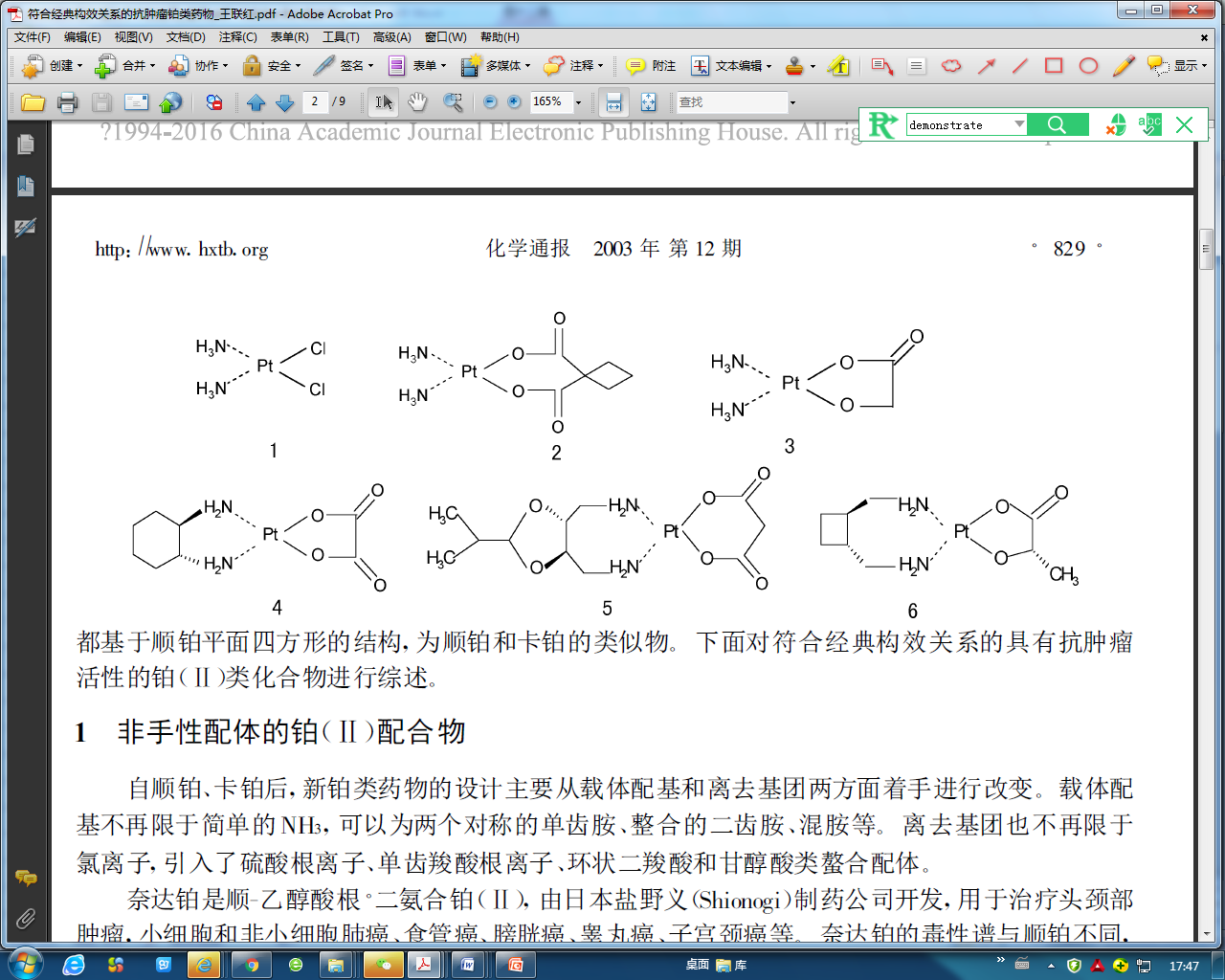
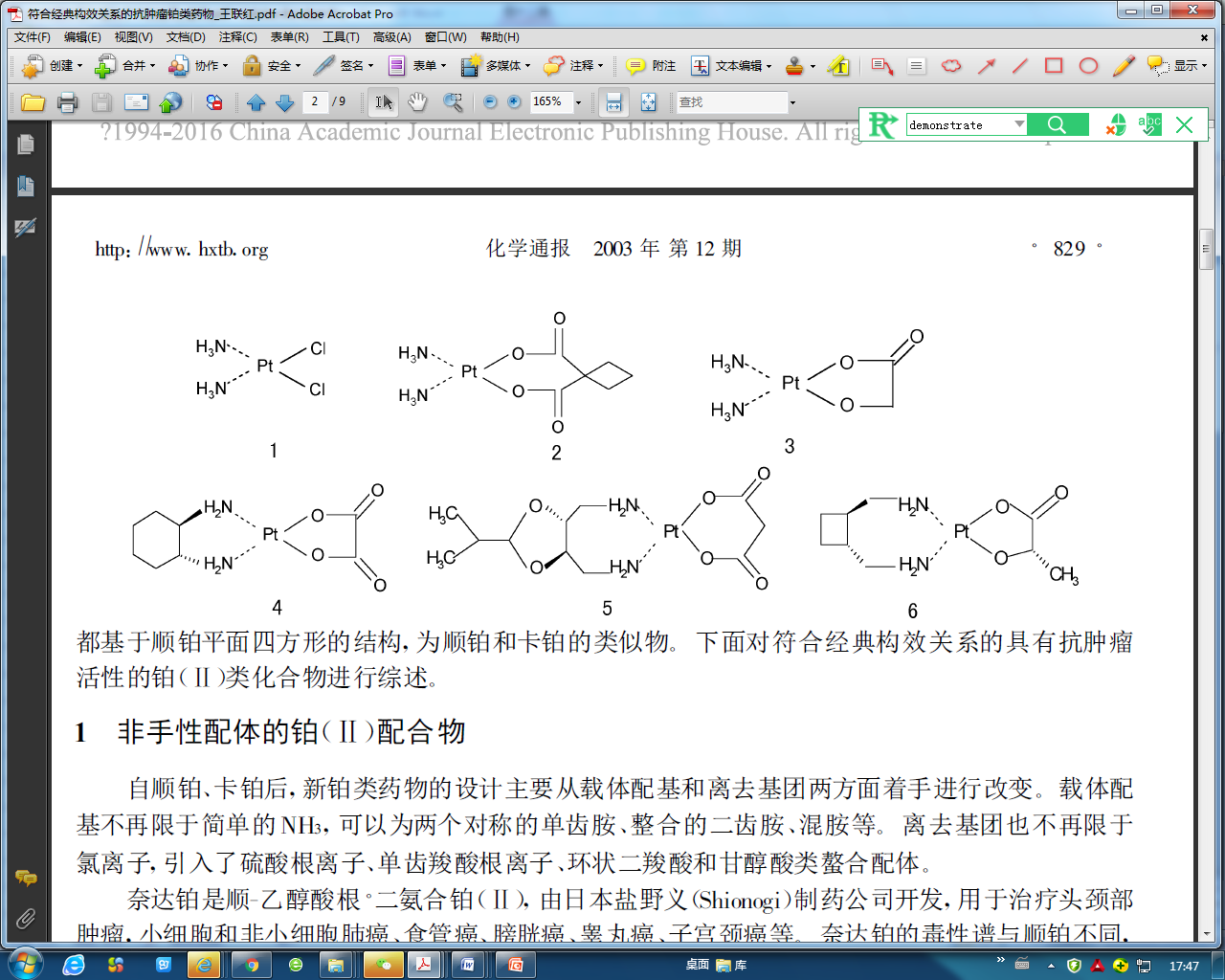
奥沙利铂于1996年10月在法国率先上市，2002年8月获得美国FDA批准。奥沙利铂是第一个对结肠癌有显著疗效的铂类药物，临床上常与5-氟尿嘧啶或卡培他滨、甲酰四氢叶酸钙联合使用。此外奥沙利铂对非小细胞肺癌、胃癌、胰腺癌、胆管细胞癌、卵巢癌、恶性淋巴瘤、食管癌和头颈部肿瘤等也有较好的疗效。《原发性肝癌诊疗规范》（2017年版）指出，含奥沙利铂的FOLFOX4方案在整体反应率、疾病控制率、无进展生存期、总生存期方面，均优于传统化疗药物阿霉素，且耐受性和安全性较好，因此奥沙利铂在我国被批准用于治疗不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移性肝癌。《妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识》与《结直肠癌腹膜转移诊治中国专家意见》均提及奥沙利铂腹腔给药的应用方法。奥沙利铂对胃肠道、肝、肾和骨髓的毒性较顺铂和卡铂明显减轻，耐受性良好。

洛铂最初由德国ASAT公司（AstaMedica AG，Frankfurt）创新原研，2005年3月全球率先在我国获准上市。洛铂毒性与卡铂相似，与顺铂无交叉耐药性。目前洛铂推荐用于小细胞肺癌、乳腺癌和慢性粒细胞白血病的治疗。洛铂对肝癌细胞的敏感性高于顺铂，有良好的溶解度，易与碘油等药物乳化形成“油包药”微粒而在病灶中充分沉积，且pH值接近人体正常生理值，经肝动脉导管注射不会引起动脉刺激性痉挛，给药方便，在国内被推荐用于经导管动脉化疗栓塞术（TACE）。国内有Ⅲ期临床研究报道了洛铂联合紫杉醇一线治疗晚期非小细胞肺癌与标准的卡铂联合紫杉醇方案相比，疗效相当且耐受性较好。此外，也有洛铂用于食管癌、鼻咽癌、卵巢癌及术中用药的II、III期临床研究的文献报道。《妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识》、《结直肠癌腹膜转移诊治中国专家意见》、《结直肠癌术中化疗专家意见》等国内共识均提及洛铂腹腔给药的应用方法。

3、铂类药物理化性质与构效关系



Cisplatin Carboplatin Oxaliplatin

Nedaplatin Lobaplatin

**图1 常见铂类药物的化学结构**

铂类配合物的组成和结构特点大多相似：平面四边形结构，中性非电解质型配合物，具有一对处于邻位N顺位O的中等活性的酸根配体和一对低活性的胺类配体。三代铂类的理化性质总结如表1。

**表1 铂类药物的理化性质**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **铂类** | **通用名** | **分子式** | **分子量** | **手性结构** | **水中溶解度** | **溶解度** | **酸碱度** |
| **第一代** | 顺铂 | (NH3)2Cl2Pt | 300.60 | 非 | 1 mg/ml | 微溶 | 5.5~7.5 |
| **第二代** | 卡铂 | C6H12N2O4Pt | 371.26 | 非 | 16 mg/ml | 略溶 | 5.0~7.0 |
| **第二代** | 奈达铂 | C2H8N2O3Pt | 303.18 | 非 | 10 mg/ml | 略溶 | ≥5.1 |
| **第三代** | 奥沙利铂 | C8H14N2O4Pt | 397.29 | 单一对映异构体 | 8 mg/ml | 微溶 | 5.0~7.0 |
| **第三代** | 洛铂 | C9H18N2O3Pt | 397.34 | 非对映异构体 | 26 mg/ml | 略溶 | 6.0~8.0 |

顺铂的化学结构是简单的平面四方形，以二价铂为中心，两个氨基为配体，同时连接两个氯作为离去基团。顺铂的活性主要取决于氯离子的浓度，在血液或细胞外组织液中，生理性氯离子浓度约为100mmol/L，其活性较低；在细胞内氯离子浓度降低到几个mmol/L，细胞内含有的大量亲核基团（如氧、氮、巯基等）均可取代顺铂中的氯离子而形成新的复合物，这些复合物可发生于氨基酸的侧链、DNA和RNA的嘌呤碱基的重要成分等。顺铂水化代谢过程中产生的大量氧自由基是引起肾损伤的重要原因之一，离去基团氯对产生的氧自由基有重要影响。

卡铂结构上以环丁烷二羧酸取代顺铂分子上的两个氯离子，增加了化合物的水溶性，其水溶性是顺铂的16倍，由于离去基团有所不同，卡铂无顺铂突出的肾毒性，但与顺铂具有相同的载体基团，与顺铂具交叉耐药性。

奈达铂结构上以乙醇酸取代顺铂分子上的两个氯离子，在水中的溶解度大约是顺铂的10倍，且改变了药物在肾脏的分布，使其肾毒性较低。奥沙利铂保持了顺铂的顺式结构，以铂为中心，二氨基环己烷作为保留配体，以草酸基作为离去基团。引入的疏水性二氨基环己烷配体，因其具有较大空间位阻，与顺铂不同，能够嵌入DNA双链的大沟内，阻止了修复蛋白与DNA的结合，因此奥沙利铂成为第一个抵抗肿瘤细胞耐药性的铂类药物。但奥沙利铂带来了一、二代络合物所没有的神经毒性，有学者提出是因其释放出的草酸能螫合游离的钙离子，影响了钠离子通道，进而导致严重的神经毒性。

洛铂为1:1非对映异构体混合物，具有水溶性好、抗瘤谱广、抗瘤活性强、与其他铂类无交叉耐药性及毒副作用低等优点。

1. **铂类药物的药代动力学**

目前国内常用的铂类药物口服均难以吸收，静脉给药后迅速分布于身体组织，主要通过非酶途径在体内代谢，大部分原型药物及代谢物经肾脏排出体外。常见铂类药代动力学特点见表2。

**表2 常用铂类药物药代动力学**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **药物** | **个体差异** | **吸收** | **分布** | | | | **代谢** | **排泄** |
| **概述** | **通过血脑屏障** | **血浆蛋白结合率** | **超滤铂\*[[1]](#footnote-1)分布容积** |
| **顺铂** | 系统清除率不同导致血药浓度/AUC的差异 | 口服不吸收 | 迅速分布入组织，在肝、前列腺、肾浓度较高，能迅速分布于胸水和腹水 | 否 | ＞90% | 41L/m2 | 经非酶途径代谢 | t1/2超滤铂\*：20-45min，t1/2总铂：＞5d；90%药物经尿排泄。给药后24h排泄25% |
| **卡铂** | 基于BSA给药，个体AUC差异达2-3倍；基于Calvert公式给药，可减少这种剂量差异 | 口服不吸收 | 广泛分布于肾、肝、皮肤、肿瘤组织以及红细胞内 | 是 | 卡铂：极低；到体内后铂释放出来，蛋白结合率较高：87% | 17±2L/1.73m2 | 细胞内水解代谢为活性铂类化合物 | t1/2超滤铂\*：6h，t1/2总铂： 5.8±1.6d；药物通过肾小球滤过经肾排泄，给药后24h排泄71% |
| **奈达铂** | NA | 口服不吸收 | 主要分布于肾脏和膀胱，组织浓度高于血浆浓度 | NA | 蛋白结合率低 | 8L/m2 | 经非酶途径代谢 | 平均t1/2 9h，超滤铂药代与总铂相近，给药后24h排泄40-69% |
| **奥沙利铂** | 个体间、个体内差异较低 | 口服不吸收 | 约85%药物迅速扩散入组织内或随尿排出，与红细胞和血浆蛋白不可逆结合 | NA | 70-95% | 超滤铂：582±261L | 经非酶途径代谢 | t1/2超滤铂\*：273±19h，与红细胞结合铂t1/2：48d |
| **洛铂** | NA | 口服不吸收 | 药物迅速分布肾与肿瘤组织。 | NA | 蛋白结合率低 | 总铂：24L  游离铂：19L | 经非酶途径代谢 | t1/2超滤铂\*：131h，t1/2总铂：.6.8±4.3d，药物主要经肾排泄 |

**三、铂类药物的临床应用**

**1、顺铂**

**（1）主要适应症**：常与其他细胞毒性药物联合用于治疗

①睾丸癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、膀胱癌、头颈部癌、胃癌、肺癌

②软组织肿瘤及骨肉瘤

③非霍奇金淋巴瘤

④增加肿瘤细胞对放疗的敏感性，放疗同时给药可加强对肺癌、食管癌、头颈部肿瘤的局部进展的控制

（2）**常用剂量及方案**

①40-120mg/m2，静脉滴注，第1天，每3周重复

②15-20mg/m2，静脉滴注，第1-5天，每3-4周重复

（3）**特殊人群使用**

①肝功能不全：肝功能异常不需要进行特别的剂量调整

②肾功能不全：根据肌酐清除率调整给药剂量，具体见下表3

**表3 肾功能不全患者顺铂剂量调整方案**

|  |  |
| --- | --- |
| **肌酐清除率（ml/min）** | **剂量调整方案** |
| ≥50 | 无需剂量调整 |
| 10-50 | 给予常用量的75% |
| ＜10 | 药物会部分经透析清除   * 血液透析：透析后给予常用量的50% * 持续不卧床腹膜透析（CAPD）：给予常用量的50% * 连续肾脏替代治疗（CRRT）：给予常用量的75% |

**（4）配置与使用**

①高浓度氯离子使顺铂更稳定，推荐用含氯（氯化钠溶液或葡萄糖氯化钠溶液）作为溶媒

②当顺铂的剂量＞50mg/m2时，需水化

③滴注时间在6h以上时，需注意避光输注[[2]](#footnote-2)

④忌与含铝器皿接触

⑤高浓度顺铂（＞0.5mg/ml）属发疱剂，静脉输注过程中应严密注意，防止药液外渗

**2、卡铂**

**（1）主要适应症**：

①卵巢癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌（在这三种癌症中与顺铂作用相近）

②在胚系肿瘤、头颈部肿瘤、食管癌的治疗中，作用不如顺铂，在不耐受顺铂引起的肾功能损害、顽固的恶心、明显听力损伤或神经病变的患者，可作为顺铂的有效替代药物

**（2）常用剂量及给药方案**：一般按AUC计算用药剂量

①一般按AUC为4-6计算剂量：根据既往治疗及联合化疗用药选择AUC值，根据Calvert公式计算：用药剂量（mg）=（计划选择AUC计算值）×[（肌酐清除率）+25]。静脉滴注，持续15-60分钟以上，每4周重复

②高剂量用药1600mg/ m2，分几天给药，继后进行干细胞解救治疗（即骨髓移植），如：

* + - 266-666mg/m2 iv d1-3
    - 200-500mg/m2 iv d1-4
    - 175-400mg/m2 iv d1-5

**（3）特殊人群使用**

①肝功能不全：肝功能异常不需要进行特别的剂量调整

②肾功能不全：

* + - * 公式法计算剂量：根据肌酐清除率计算实际用药量；血液透析患者卡铂剂量=（目标AUC）×25，于非透析日给药，给药后12-24h开始透析
      * 根据mg/m2给药时剂量调整，参考下表4

表4 肾功能不全患者卡铂剂量调整方案

|  |  |
| --- | --- |
| **肌酐清除率（ml/min）** | **剂量调整方案** |
| ＞50 | 无需剂量调整 |
| 10-50 | 给予常用量的50% |
| ＜10 | 给予常用量的25% |
| 血液透析患者 | * 透析后给予常用量的50% * 对于依赖透析的慢性肾功能不全患者，可采用固定剂量：①既往接受铂类化疗的患者卡铂剂量100mg；②既往接受铂类化疗的患者卡铂剂量150mg。卡铂化疗完毕后24h透析。 |
| 持续不卧床腹膜透析（CAPD）患者 | 给予常用量的25% |
| 连续肾脏替代治疗（CRRT）患者 | 给予卡铂200mg/m2 |

**（4）配置与使用**

①可用溶媒最低稀释至0.5mg/ml，＞15min输注完毕

②常规剂量使用期间无需水化

③在存放与滴注时均应避免直接的日光照射

④忌与含铝器皿接触

⑤卡铂是血管刺激剂，静脉输注过程中应注意防止外渗

**3、奥沙利铂**

**（1）主要适应症**：

①结肠癌与直肠癌

②胃癌

③胰腺癌与胆管细胞癌

**（2）常用剂量及方案**：

①85-100 mg/m2，静脉滴注2-6小时，每2周重复

②130mg/m2，静脉滴注2-6h，每3周重复

③可＞2h给药，或以1mg/m2/min速度输注

**（3）特殊人群使用**

①肝功能不全：肝功能异常不需要进行特别的剂量调整

②肾功能不全：肌酐清除率≥30ml/min，推荐剂量85mg/m2；肌酐清除率＜30ml/min，推荐起始剂量降低至65mg/m2

**（4）配置与使用**

①用250-500ml 5%葡萄糖稀释，2-6h静脉滴注

②使用期间无需水化

③配置时不可与其它任何药物混合或经同一个输液通道同时使用

④不得用盐溶液溶解或稀释

⑤忌与含铝器皿接触

⑥奥沙利铂是血管刺激/发疱剂，静脉输注过程中注意防止外渗

**4、奈达铂**

**（1）主要适应症**：

头颈部癌、细胞肺癌、非小细胞肺癌、食管癌

**（2）常用剂量及方案**：

80-100 mg/m2，静脉滴注＞1小时，每3-4周重复

**（3）特殊人群使用：**

①肝功能不全：暂无剂量调整方案

②肾功能不全：暂无剂量调整方案

**（4）配置与使用**

①临用前，用0.9%生理盐水溶解后，再稀释至500ml，静脉滴注，滴注时间不少于1h，滴完再继续点滴输液1000ml以上

②配置时不可与其它药物混合滴注，也不宜混合使用氨基酸输液、pH值5以下的酸性输液（如：电解质补充液、5%葡萄糖输液、葡萄糖氯化钠输液等）

③在存放与滴注时均应避免直接的日光照射

④忌与含铝器皿接触

⑤奈达铂是血管刺激剂，静脉输注过程中应注意防止外渗

**5、洛铂**

**（1）主要适应症**[[3]](#footnote-3)：

①乳腺癌、小细胞肺癌

②慢性粒细胞白血病

**（2）常用剂量及方案**：

①50 mg/m2，静脉滴注，每3周重复

②TACE治疗剂量：30mg/m2

**（3）特殊人群使用：**

①肝功能不全：无需剂量调整

②肾功能不全：暂无剂量调整方案

**（4）配置与使用：**

①注射用水溶解成10mg/ml，1分钟以内静脉推注；或100ml溶媒进一步稀释，10min以上静脉滴注

②使用期间无需水化

③洛铂说明书规定：避免用氯化钠溶液溶解，这样可能会增加洛铂的降解[[4]](#footnote-4)

④洛铂是血管刺激剂，静脉输注过程中应注意防止药液外渗

**四****、铂类药物的不良反应及处置方法**

**1、血液学毒性**

作为非周期特异性细胞毒药物，铂类衍生物在杀灭肿瘤细胞的同时，对人体正常的造血细胞亦有不同程度的损害。血液学毒性是铂类衍生物最常见的不良反应之一，患者用药后可能出现不同程度的粒细胞减少、血小板减少、贫血等症状，与顺铂和奥沙利铂相比，卡铂、奈达铂和洛铂对骨髓的抑制作用较强，特别是血小板减少，属剂量限制性毒性。常见铂类所引起的骨髓抑制的临床特征见表5。

铂类药物引起粒细胞减少、血小板减少、贫血等症状的处理原则与其它细胞毒类药物类似。

粒细胞减少：需根据患者粒细胞减少的程度、疾病类型、化疗方案、患者是否具有高危因素以及治疗的目的等因素进行综合判断，对于有指征的患者可考虑使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）预防或治疗化疗引起的粒细胞减少，必要时可考虑下一疗程调整铂类药物的给药剂量。

血小板减少：对于高出血风险的血小板减少患者，应根据其血小板计数及出血情况，考虑在未出血前预防性输注血小板；一些药物如重组人白介素-11、重组人促血小板生长因子，对于血小板的恢复有一定的帮助；必要时可考虑下一疗程调整铂类药物的给药剂量。

贫血：根据贫血严重程度、治疗目的、伴随症状、患者对既往治疗的反应等因素进行综合判断。一般来说，轻度贫血、中度不伴随严重症状的贫血可选用促红细胞生成素（EPO），EPO治疗无效的慢性症状性贫血以及没有时间和机会接受EPO治疗的严重贫血可考虑输血治疗。

**表5 铂类药物引起骨髓抑制的临床特征**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **血液学毒性** | | **顺铂** | **卡铂** | **奈达铂** | **奥沙利铂** | **洛铂** |
| **粒细胞减少** | 发生率 | 25-30% | 85%  III°以上：15-26% | 69%  III°以上：48% | 13%  III°以上：3% | 50%  III°以上：11% |
| 最低点  （因药物用法而异） | 18-23天 | 21天 | 14天 | NA | 14-21天 |
| 恢复时间 | 39天  （与剂量相关） | 30天 | 10天 | NA | 7天 |
| **血小板减少** | 发生率 | 25-30% | 62%  III°以上：25-35% | 59%  III°以上：38% | 30%  III°以上：3% | 70% |
| 最低点 | 18-23天 | 21天 | 14天 | NA | 14天 |
| 恢复时间 | 39天  （与剂量相关） | 30天 | 10天 | NA | 7-10天 |
| **贫血** | 发生率 | ≤40% | 71-90%  III°以上：21% | 57% | 64%  III°以上：1% | 20%  III°以上：5% |

**2、非血液学毒性**

（1）消化道反应

***恶心、呕吐：***化疗相关性恶心呕吐（CINV）是铂类药物最常见的不良反应之一，根据药物引起CINV的发生率，铂类药物属于中-高致吐级别细胞毒药物，具体见表6。与大部分的细胞毒药物相似，铂类药物引起的CINV按发生时间分为急性（给药24h内）、延迟性（给药24h后）、预期性、爆发性、难治性5类，应用NK-1受体拮抗剂（如：阿瑞匹坦）、5-HT3受体拮抗剂（司琼类药物）、肾上腺皮质激素（如：地塞米松）、多巴胺受体抑制剂（如：甲氧氯普胺）、精神类药物（如：氟哌啶醇、奥氮平等）以及抗组胺药（如：苯海拉明、异丙嗪）等药物，可以对铂类药物引起的CINV起到预防与治疗作用。

**表6 铂类药物催吐性分级**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **药物** | | **CINV发生率** | **致吐级别** |
| **顺铂** | | ＞90% | 高致吐级别 |
| **卡铂[[5]](#footnote-5)** | **AUC≥4** | ＞90% | 高致吐级别 |
| **AUC＜4** | 64% | 中致吐级别 |
| **奈达铂** | | 74.9% | 中致吐级别 |
| **奥沙利铂** | | 69-71% | 中致吐级别 |
| **洛铂** | | 34.3% | 中致吐级别 |

***腹泻：***铂类药物可引起腹泻。其中奥沙利铂（发生率为41%，III°及以上为5%）引起化疗相关性腹泻的发生率较高，卡铂（6%）、奈达铂（5%）、洛铂（3.5%）、顺铂（＜1%）的发生率较低。发生腹泻一般常规给予洛哌丁胺（易蒙停）治疗，首剂4mg，以后每2小时2mg，末次腹泻后再服6次，但用药时间不超过48小时；严重腹泻时若易蒙停治疗失败，推荐使用奥曲肽100-150μg，皮下注射，Q8h；同时需注意水电解质平衡，伴发热或严重中性粒细胞减少时，考虑使用抗菌素。

（2）肝毒性

铂类药物引起的肝脏毒性主要表现为肝酶（ALT/AST/ALP）或胆红素（TB）的升高，多表现为一过性、可逆性的改变，其中卡铂、奥沙利铂的肝功异常发生率较高，分别为24%与46%。奥沙利铂引起的肝损伤可出现特征性的“蓝肝”，与奥沙利铂损害肝窦内皮细胞引起肝窦阻塞综合征（HSOS）有关，临床上常表现为肝区疼痛、体重增加、腹水、肝肿大和黄疸；病理学特征为肝窦扩张充血、小叶中央静脉纤维性阻塞、窦周纤维化、小叶中央肝细胞坏死等。

怀疑铂类药物引起的肝损伤，出现以下任何一项者需停用可疑药物：

①ALT或AST＞8ULN；

②ALT或AST＞5ULN，持续2周以上；

③ALT或AST＞3ULN，并且TBIL或INR升高至1.5-2倍ULN；

④ALT或AST＞3ULN，并有进行性加重的乏力、恶心、呕吐、右上腹疼痛的征象，或发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多。

肝损伤急性期建议使用解毒抗氧化护肝药联合抗炎护肝药物治疗，待血清生化指标稳定或好转，可改用抗炎护肝药物联合多烯磷脂酰胆碱等必需磷酯类药物治疗，一般不主张同时使用三联以上的护肝药物。铂类药物主要经肾脏排泄，目前尚无肝功能异常情况下的铂类用药剂量调整方案，原则上待肝ALT/AST、ALP降至1级，TB恢复正常后可开始下一周期化疗。

（3）肾毒性

肾脏是铂类药物的主要排泄器官，因此肾脏很可能受到铂类药物的损害，临床上主要表现为血肌酐升高、低镁血症、蛋白尿等。顺铂引起的肾毒性发生率为28-36%，卡铂为27%、奈达铂为10-15%，奥沙利铂、洛铂引起的肾毒性少见。

肾毒性是顺铂的剂量限制性毒性，无论急性肾毒性还是慢性肾毒性均与顺铂作用有关。水化可以减少顺铂引起的急性肾功能衰竭。一般来说，顺铂剂量＞50mg/m2时即需要水化，否则可能引起不可逆的肾脏损害。许多学者对不同水化方案进行了研究：生理盐水、高张生理盐水、水化中加入甘露醇、呋塞米利尿等水化方案均能有效降低顺铂引起的肾毒性，由于不同临床试验中对肾毒性的定义、顺铂的给药剂量、以及患者人群的差异，目前对于顺铂水化尚无统一的标准方案，水化的目的是保证患者有足够的尿量（顺铂治疗后至少6小时内尿量在100-200ml/h之间）。因此总的来说，水化方案需结合患者的具体情况：肾功能、化疗前血容量、患者是否对“盐负荷”存在禁忌（如：失代偿心脏疾患、全身水肿）、患者对口服补液的依从性等进行实施。

（4）神经毒性

铂类药物会引起不同程度的神经损害，主要表现为外周神经毒性、听力下降、中枢神经毒性。不同铂类药物引起神经损伤的发生率和类型不同，其中奥沙利铂、顺铂的神经毒性最为常见，卡铂在常用剂量下神经毒性少见，奈达铂、洛铂引起的神经损害的报道较少。不同铂类发生神经毒性的临床特征见表7。

顺铂的神经毒性呈剂量依赖性，症状通常出现在接受累积剂量达500-600mg/m2的患者中。顺铂诱导的周围神经病变主要是对感觉神经的损害，临床表现为麻木感、麻刺感、振动感和深部腱反射的减弱，严重者可发展为感觉性共济失调。神经病变通常可逆，但往往需要1年甚至更长的时间才能恢复。氨磷汀、维生素E、谷胱甘肽可能对顺铂引起的外周神经毒性起到保护作用，但疗效目前尚不确切。抗抑郁药如度洛西汀可用于治疗顺铂引起的神经性疼痛。

神经毒性也是奥沙利铂的主要剂量限制性毒性，主要表现为：

急性神经毒性：表现为一过性的感觉异常、感觉迟钝、感觉减退，或发生急性咽喉感觉异常综合征，该综合征（发生率为1-2%）主要特征是伴吞咽困难和/或呼吸困难的主观感觉，但无任何呼吸困难的客观征象（无发绀或缺氧症的发生），也不伴有喉痉挛或支气管痉挛（无喘鸣或哮鸣）。急性神经毒性发生的可能性与严重性与奥沙利铂的给药剂量及输注速度有关；遇冷更容易触发急性神经毒性或使症状加重。85-95%的患者在输注的数小时内会出现，但一般为轻度，在几小时或几天内可缓解。延长输注时间（6h输注）可减少咽喉感觉异常的发生。

慢性神经毒性：与奥沙利铂的累积给药剂量密切相关，当累积剂量为750mg/m2时，15%的患者会出现，当累积剂量达1170mg/m2时，50%的患者会出现，主要表现为初始时肢体感觉麻木和感觉异常持续不退，随后发生震荡感受降低、本体感受迟钝、精细分辨力减退。发生慢性神经毒性的患者大部分可恢复，中位恢复时间为治疗终止后13周。钙镁合剂、抗癫痫药、谷胱甘肽、α-硫辛酸、维生素E、氨磷汀、神经生长因子等药物对奥沙利铂引起的慢性神经毒性可能有缓解作用，但疗效目前均不确切。临床目前采用间歇使用奥沙利铂的“打打停停”（“Stop and Go”）策略给药，以提高患者发生慢性神经毒性的累积剂量的阈值，对疗效影响较小或不受影响。抗抑郁药如度洛西汀可用于治疗奥沙利铂引起的神经性疼痛。

**表7** **不同铂类药物引起的神经毒性的临床特征**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **药物** | | **临床表现** | | | | | **转归** |
| **感觉** | **听力** | **运动** | **反射** | **自主神经异常** |
| **顺铂** | | 末梢、对称感觉异常，包括手套袜套样感觉、感觉麻木等 | 听力减弱（特别是高频听力）、耳鸣等 | 正常 | 腱反射减弱，与感觉丧失成比例 | 罕见 | 大部分患者停药后部分缓解；约30%患者停药后数月神经病变持续加重 |
| **卡铂** | | 与顺铂相近，但严重程度较顺铂轻 | 听力减弱，较顺铂发生率低，一般在高剂量时出现 | 正常 | 通常正常 | 罕见 | 与顺铂相似 |
| **奈达铂** | | 治疗期间偶尔发生（0.1-5%） | 早期研究显示耳毒性的发生率和严重程度与顺铂相似 | 罕见 | NA | NA | NA |
| **奥沙利铂** | **急性** | 冷刺激触发的手、脚、口周或咽喉感觉异常 | 罕见，上市后案例报道 | 咽喉肌肉痉挛 | 腱反射消失罕见 | 无 | 通常在1周内可缓解 |
| **慢性** | 与顺铂相似，呈对称末梢感觉异常，治疗期间上肢病变常见 | 正常 | 罕见 | 大部分患者治疗结束后3个月开始缓解，部分患者转为慢性神经病变 |
| **洛铂** | | 治疗期间偶尔发生（1.3%） | 罕见 | NA | NA | NA | NA |

（5）过敏反应

铂类药物引起的过敏反应属I型过敏反应，由IgE介导，通常在化疗开始数个疗程后出现，主要表现为瘙痒、荨麻疹、面部肿胀、支气管痉挛、低血压等，详见表8。发生I-II级过敏反应的患者，下一程化疗仍可以继续给予铂类药物，可采用以下方法降低过敏反应再次发生的风险：①延长铂类药物的输注时间；②给予地塞米松、苯海拉明、西咪替丁/雷尼替丁等药物进行“预处理”，需要注意的是上述方法并不能完全避免过敏反应的发生，患者在化疗过程中仍需注意严密监护。发生III-IV级过敏反应的患者不应再重新使用铂类药物。一些文献报道“脱敏疗法”对铂类所致的超敏反应的患者进行再治疗，但是铂类药物再治疗的成功率较低。

**表8 不同铂类药物引起的过敏反应的临床特征**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物** | **发生率** | **临床特征** |
| **顺铂** | 5-20% | ①发生在输注开始后数分钟；  ②大部分发生在第4-8程化疗。 |
| **卡铂** | 1-44% | ①发生在输注开始后数分钟；  ②＜1%发生在第1-5程化疗，6.5%发生在第6程化疗，27%发生在第7程（包括第7程）化疗后；  ③44%患者发生在三线化疗卡铂重新引入时；  ④过敏反应多为中-重度。 |
| **奈达铂** | 0.1-5% | NA |
| **奥沙利铂** | 10-18.9% | ①发生在输注开始后数分钟/小时；  ②大部分发生在化疗第6程后；  ③III-IV°过敏发应发生率1.6%。 |
| **洛铂** | 1.9% | 往往发生在既往用大量铂类治疗的卵巢癌患者中。 |

（6）其它

***血管刺激性：***大部分铂类药物属于血管刺激剂，输注过程中可引起疼痛，其中高浓度顺铂（＞0.5mg/ml）属于发疱剂，奥沙利铂的性质介于发疱剂/刺激剂之间，罕见引起组织坏死的报道。铂类药物在输注过程中应注意防止外渗，发生外渗时的处理方法如下：

①立即停止输注，不要冲管，避免外渗部位加压；

②抬高患肢，保留针头，尽量回抽渗漏在皮下的药液；

③局部冷敷（【注】奥沙利铂遇冷刺激会诱发神经毒性，应采取局部热敷的方法），15-20min/次，一日至少4次；

④一些解毒剂（如：10%硫代硫酸钠局部注射：通过保留的静脉通道每外渗1ml，注射2ml；若已拔针则采用皮下注射）可以减少顺铂、卡铂外渗造成的损害。

***电解质紊乱：***电解质紊乱常见于顺铂与卡铂。低镁血症是顺铂最常见的电解质异常，与剂量有关，也可发生在一次单一治疗后，与顺铂造成肾小管损伤干扰镁的重吸收有关，低镁血症患者可发生手足抽搐，化疗过程中应注意血电解质特别是血镁的监测。卡铂不会对肾小管造成累积性的损伤，血清电解质可发生20-29%的暂时性降低，特别是钠、钾、镁、钙。

***脱发：***铂类药物引起脱发的风险普遍较低：顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂单药化疗脱发的发生率分别为＜1%、3%、0.1-5%、2%；两个小样本研究显示，洛铂在肺癌患者脱发发生率为26-33%，但在其它类型瘤种化疗过程中未观察到这一现象。

***致突变、致畸和致癌作用：***铂类衍生物都具有致突变、致畸和致癌作用。以顺铂或卡铂为基础的卵巢癌化疗，中度白血病发生的危险性上升4倍；奥沙利铂给药后数月或数年，可引发白血病、肺纤维化。

**五、铂类药物的个体化治疗**

近年来，基于大样本临床实验的结果，药物遗传学和药物基因组学的部分个体化治疗研究成果已开始初步应用于临床。在通往个体化治疗的道路上，有临床意义的疗效相关分子生物标志物的探索仍然是实现个体化治疗的关键所在。

在铂类药物的个体化治疗领域，目前研究较多的有：核苷酸切除修复交叉互补组1（ERCC1）、乳腺及卵巢癌易感基因（BRCA）、受体相关蛋白80（RAP80）与硫嘌呤甲基转移酶（TPMT）。其中BRCA与TPMT对于铂类药物的个体化临床使用具有一定的指导意义。

BRCA基因定位于17号染色体，基因表达产物在细胞周期DNA损伤修复中起着重要作用，并且参与核苷酸剪切修复和同源重组修复，BRCA基因的突变或功能缺陷会使肿瘤细胞对导致DNA断裂的铂类化疗药物敏感性增加。携带BRCA突变的胰腺癌患者可能对铂类药物尤其敏感。一项来自Johns Hopkins医学院的关于伴有乳腺癌、卵巢癌或胰腺癌家族史的转移性胰腺癌患者的回顾性研究显示，吉西他滨联合顺铂的敏感性更好，仅有胰腺癌家族史的患者接受基于铂类的化疗显示出巨大的生存获益（6.3m *vs* 22.9m HR=0.34 95% CI 0.15-0.74 P<0.01），吉西他滨联合顺铂可能也是部分伴有遗传风险因子胰腺癌患者，如BRCA或PALB2突变的良好治疗选择。NCCN专家组推荐吉西他滨联合顺铂方案可用于转移性胰腺癌，尤其是肿瘤可能为遗传性的患者，推荐等级为ClassⅡb。

顺铂的耳毒性是其主要的不良反应之一。儿童患者中顺铂所致耳毒性的发生率高达61%，多数情况下为双侧听力下降，并往往导致不可逆的听力丧失。听力监测是目前用于判断顺铂应用期间听力丧失的金标准。TPMT可通过促进顺铂-嘌呤复合物的代谢，减少其与DNA的交联，从而抑制顺铂所引起的细胞死亡。TPMT低酶活性等位基因可增加顺铂致耳毒性的风险，如携带TPMT\*3B或\*3C的儿童应用顺铂时耳毒性发生风险增加17倍，TPMT突变等位基因预测顺铂致听力丧失的阳性预测值达96%。2011年FDA批准顺铂修改说明书，增加了TPMT基因变异与顺铂所致儿童耳毒性的用药安全信息。建议携带TPMT突变等位基因的儿童换用其他疗效相当的铂类化疗药物如卡铂。2016年3月，加拿大药物基因组学药品安全网（CPNDS）组织相关专家制定了《应用药物遗传学标记顺铂导致听力损失的管理和预防建议》，强烈推荐所有接受顺铂治疗的儿童在用药前对TPMT（\*3A，\*3B，\*3C）和TPMT\*2基因型进行检测。我国2015年制定的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》（试行）也推荐携带TPMT突变等位基因的儿童患者使用卡铂而不用顺铂，以避免引起耳毒性。

**参考文献**

[1] Fuertes MA, Alonso C, Pérez JM. Biochemical modulation of Cisplatin mechanisms of action: enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. Chem Rev. 2003 Mar; 103(3): 645-62.

[2] Gong Y, Ren L, Zhou L, *et al*. Phase II evaluation of nedaplatin and paclitaxel in patients with metastatic esophageal carcinoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(2): 327-333.

[3] Zheng J, Wang G, Yang GY, *et al*. Induction chemotherapy with nedaplatin with 5-FU followed by intensity-modulated radiotherapy concurrent with chemotherapy for loco regionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Jpn J ClinOncol, 2010, 40(5): 425-431.

[4] De Gramont A, Tournigand C, Louvet C, *et al*. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (FOLFOX) in pretreated patients with metastatic advanced cancer [J]. Rev Med Interne, 1997, 18(10): 769-775.

[5] Cunningham D, Okines AF, Ashley S, *et al*. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 858-859.

[6] Saris CP, van de Vaart PJ, Rietbroek RC, et al. In vitro formation of DNA adducts by cisplatin, lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells[J]. Carcinogenesis, 1996,17(12): 2763-2769.

[7] Harstrick A, Bokemeyer C, Scharnofkse M, et al. Preclinical activity of a new platinum analogue, lobaplatin, in cisplatin-sensitive and resistant human testicular, ovarian, and gastric carcinoma cell lines[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1993, 33(1): 43-47.

[8] McKeage MJ. Lobaplatin: a new antitumour platinum drug[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2001, 10(1): 119-128.

[9] Wu Q, Qin SK, Teng FM, et al. Lobaplatin arrests cell cycleprogression in human hepatocellular carcinoma cells[J]. J Hematol Oncol, 2010, 3:43.doi: 10.1186/1756-8722-3-43.

[10] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会，中国妇科腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识[J], 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(9): 926-932.

[11] 中国医师协会结直肠肿瘤专委会腹膜肿瘤专业委员会. 结直肠癌腹膜转移诊治中国专家意见讨论稿（2017版）[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(5): 360-366.

[12] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会. 结直肠癌术中腹腔化疗专家意见（2017版）[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(6): 903-907.

[13] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-lable study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501-3508.

[14] 国家卫生计生委办公厅. 原发性肝癌诊疗规范（2017年版）[J]. 中华实用外科杂志, 2017, 37(7):705-720.

[15] 中国医师协会介入医师分会. 注射用洛铂在原发性肝癌TACE治疗中的专家共识（2016版）[J/CD]. 中华介入放射学电子杂志, 2016, 4(1): 1-3.

[16] 秦叔逵, 程颖, 陈振东, 等. 洛铂联合紫杉醇一线治疗晚期非小细胞肺癌的剂量探索性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(2): 97-100.

[17] 秦叔逵, 程颖, 李进, 等. 洛铂联合紫杉醇与卡铂联合紫杉醇一线治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌有效性和安全性的随机、对照、多中心Ⅲ期临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(3): 193-199.

[18] Kasparkova J, Vojtiskova M, Natile G, et al. Unique properties of DNA interstrand cross - links of antitumor oxaliplatin and the effect of chirality of the carrier ligand[J]. Chemistry, 2008, 14(4): 1330-1341.

[19] Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, et al. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage - gated Na(+) channel kinetics on rat sensory neurons[J]. European Journal of Pharmacology, 2000, 406(1): 25-32.

[20] Torbergsen T, Stalberg E, Brautaset NJ. Generator sites for spontaneous activity in neuromyotonia. An EMG study[J]. Electroencephalography ＆ Clinical Neurophysiology, 1996, 101(2): 69-78.

[21] Van Dijk JG, Lammers GJ, Wintzen AＲ, et al. Repetitive CMAPs: mechanisms of neural and synaptic genesis[J]. Muscle ＆ Nerve, 1996, 19(9): 1127-1133.

[22] Grolleau F, Gamelin L, Boisdron Celle M, et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage - gated sodium channels[J]. Journal of Neurophysiology, 2001, 85(85): 2293-2297.

[23] Gómez-Ruiz S, Maksimović-Ivanić D, Mijatović S, *et al*. On the discovery, biological effects, and use of cisplatin and metallocenes in anticancer chemotherapy [J/OL]. Bioinorg Chem Appl, 2012: 140284 [2013-08-01]. http://downloads.hindawi.com/journals/bca/2012/140284.pdf.

[24] Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition.

[25] BC Cancer Agency Cancer Drug Manual©.

[26] 奈达铂处方资料.

[27] 洛铂处方资料.

[28] MicroMedex®数据库.

[29] UpToDate®数据库.

[30] 姜婧, 杨水艳, 任艳丽, 等. 注射用洛铂与氯化钠注射液配伍的稳定性研究[J]. 中国药事, 2013, 27(10): 1088-1089.

[31] 孙明霞, 高献书, 赵玉亮, 等. 荷瘤小鼠静脉注射洛铂和顺铂后药物浓度的变化规律[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(3): 212-217.

[32] 癌症化疗手册（第八版）.

[33] 卫生部医政司. 抗肿瘤药物临床应用指导原则（征求意见稿）.

[34] 实用肿瘤内科处方用药手册（第二版）.

[35] 中国重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中的临床应用专家共识（2015版）.

[36] 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗专家共识（2013-2014版）.

[37] 肿瘤相关性贫血临床实践指南（2012-2013版）.

[38] NCCN肿瘤学临床实践指南：止吐（V2017 2.0）.

[39] 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识（2014版）.

[40] 奥沙利铂神经毒性管理白皮书.

[41] 马丁代尔药物大典（37th）.

[42] Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review. Met Based Drugs. 2010; 2010. pii: 207084.

[43] Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2006, 355(10): 983-991.

[44] Vilmar AC, Santoni-Rugiu E, Strensen JB. ERCC1 and histopathology in advanced NSCLC patients randomized in a large multicenter phase Ⅲ trial[J]. Ann Oncol. 2010, 21(9): 1817-1824.

[45] NCCN肿瘤学临床实践指南：胰腺癌（V2017 2.0）.

[46] [www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics](http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics).

[47] [Lee JW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20JW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26960170), [Pussegoda K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pussegoda%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26960170), [Rassekh SR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rassekh%20SR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26960170), et al. Clinical Practice Recommendations for the Management and Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss Using Pharmacogenetic Markers[J]. [Ther Drug Monit.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical+Practice+Recommendations+For+The+Management+And+Prevention+Of+Cisplatin-Induced+Hearing+Loss+Using+Pharmacogenetic+Markers) 2016, 38(4): 423-431.

[48] 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）（2015版）.

1. 超滤铂包括未与蛋白结合的原型药与代谢物，总铂包括血浆蛋白结合铂与游离铂 [↑](#footnote-ref-1)
2. 部分厂家处方资料要求顺铂在静滴过程中应予以避光 [↑](#footnote-ref-2)
3. 3 国内专家共识推荐用于肝癌的TACE治疗 [↑](#footnote-ref-3)
4. 国内有文献报道，洛铂与0.9%氯化钠溶液配伍，在24h内稳定 [↑](#footnote-ref-4)
5. NCCN止吐指南（2017 2.0）最新调整 [↑](#footnote-ref-5)