

网络出版时间: 2021-6-11 16:35 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210611.0929.033.html>

多西他赛血液学毒性人群间差异研究进展

傅昌芳¹, 储宣宁², 张 蕾¹, 陈昭琳¹, 韩兴华³ 综述 潘跃银³ 审校

摘要 多西他赛是临床应用最为广泛的化疗药物之一,可用于乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、卵巢癌、前列腺癌等多种实体瘤的治疗,是目前最具活性的单药。但多西他赛治疗窗窄,严重的血液学毒性在亚裔人群中发生更频繁。近年来多西他赛血液学毒性的个体差异越来越受到关注。国内外文献提示药代动力学和药物基因组学差异是导致多西他赛血液学毒性个体差异的重要原因之一。该文就多西他赛临床研究的血液学毒性差异,多西他赛体内药代动力学、药物基因组学与其血液学毒性的相关性作一综述,探索多西他赛血

液学毒性个体差异的机制,为中国肿瘤患者进行多西他赛的个体化治疗提供参考。

关键词 多西他赛; 血液学毒性; 临床研究; 药代动力学; 药物基因组学

中图分类号 R 730.53

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)07-1171-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.07.033

2021-04-20 接收

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(编号: 201904a07020092); 安徽省教育厅 2017 年高等学校省级质量工程项目(编号: 2017jyxm1100)

作者单位: 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)¹ 药剂科;³ 肿瘤化疗科, 合肥 230001

² 中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198

作者简介: 傅昌芳, 女, 硕士研究生;

潘跃银, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: yueyinpan1965@126.com

多西他赛是 20 世纪 80 年代合成紫杉醇时意外发现的半合成产物, 活性测试表现出比紫杉醇更强的结合微管蛋白的能力, 最早被批准用于治疗局部晚期或转移性乳腺癌, 剂量为 60~100 mg/m²。目前多西他赛已在多种实体瘤中广泛应用, 是最具活性的单药^[1]。

血液学毒性是多西他赛的剂量限制性毒性反应^[2]。临床研究^[3-4]表明, 多西他赛严重的血液学毒性在亚裔人群(60 mg/m²)比在西方人群(75~100 mg/m²)发生更频繁, 即使降低给药剂量, 亚裔

- [13] Ainscough J S, Gerberick G F, Kimber I, et al. Interleukin-1 β processing is dependent on a calcium-mediated interaction with calmodulin[J]. J Biol Chem 2015 290(52): 31151-61.
- [14] Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, et al. Innate immune activation through nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica[J]. Science 2008 320(5876): 674-7.
- [15] Bae J Y, Park H H. Crystal structure of NALP3 protein pyrin domain (PYD) and its implications in inflammasome assembly[J]. J Biol Chem 2011 286(45): 39528-36.
- [16] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization[J]. Nat Immunol 2008 9(8): 847-56.
- [17] Shi C S, Shenderov K, Huang N N, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction[J]. Nat Immunol 2012, 13(3): 255-63.
- [18] Marchetti C, Swartzwelder B, Koenders M I, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 suppresses joint inflammation in murine models of acute arthritis[J]. Arthritis Res Ther 2018, 20(1): 169.
- [19] Nomura J, So A, Tamura M, et al. Intracellular ATP decrease mediates NLRP3 inflammasome activation upon nigericin and crystal stimulation[J]. J Immunol 2015 195(12): 5718-24.
- [20] Steiger S, Harper J L. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation[J]. Curr Rheumatol Rep 2014, 16(1): 392.
- [21] Zhao T Y, Lv X X, Cao L, et al. Renal excretion is a cause of decreased serum uric acid during acute gout[J]. Int J Rheum Dis, 2018 21(9): 1723-27.
- [22] Rose D M, Sydlaske A D, Agha-Babakhani A, et al. Transglutaminase 2 limits murine peritoneal acute gout-like inflammation by regulating macrophage clearance of apoptotic neutrophils[J]. Arthritis Rheum 2006 54(10): 3363-71.
- [23] Rada B. Neutrophil Extracellular Traps and Microcrystals[J]. J Immunol Res, 2017 2017: 1-7.
- [24] Zeng M, Dang W, Zhao M, et al. IL-37 inhibits the production of pro-inflammatory cytokines in MSU crystal-induced inflammatory response[J]. Clin Rheumatol 2016 35(9): 2251-8.
- [25] Cavalli G, Dinarello C A. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37[J]. Immunol Rev, 2018 281(1): 179-90.
- [26] Marques-da-Silva C, Chaves M M, Castro N G, et al. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action[J]. Br J Pharmacol 2011 163(5): 912-26.
- [27] Slobodnick A, Shah B, Pillinger M H, et al. Colchicine: old and new[J]. Am J Med 2015 128(5): 461-70.

人群发生 3/4 级中性粒细胞减少的风险仍高于西方人群。多西他赛在亚裔人群和非亚裔人群之间血液学毒性差异的原因尚不清楚,探索多西他赛血液学毒性差异的机制,为中国肿瘤患者使用多西他赛选择一个最佳剂量是临床治疗中急需解决的问题。现从临床研究、药代动力学、药物基因组学角度对多西他赛的血液学毒性在亚裔和非亚裔人群间出现差异的机制进行综述,为多西他赛的安全使用和个体化治疗提供参考,为探索多西他赛的精准治疗提供方向。

1 临床研究

Ⅲ期临床研究考察了多西他赛 60、75、100 mg/m² 3 个剂量用于晚期转移性乳腺癌的疗效和安全性。结果表明,随着多西他赛剂量的增加,肿瘤的缓解率增加分别为 22.1%、23.3% 和 36.0%, 3/4 级中性粒细胞减少发生率分别为 76.4%、83.7% 和 93.4%, 中性粒细胞减少性发热发生率分别为 4.7%、7.4% 和 14.1%, 证明多西他赛的临床疗效与给药剂量之间存在一定的量效关系,但随剂量增加血液学毒性发生率也增加^[5-6]。

上述研究是在西方白种人中进行的,为了解亚裔人群用药资料,日本学者统计了全球以英文和日文发表的 128 项Ⅱ期和Ⅲ期乳腺癌和非小细胞肺癌患者使用多西他赛单药治疗的研究,多西他赛的用药剂量包括 60、66、70、75、100 mg/m²,结果显示多西他赛诱导的中性粒细胞减少在亚裔和非亚裔人群间存在显著差异,亚裔人群严重的血液学毒性风险是非亚裔人群的 19 倍,多西他赛的剂量是 3/4 级中性粒细胞减少发生的独立变量。但统计的亚洲的 28 项研究 1 609 例患者均来自日本,多西他赛剂量为 70 mg/m² 或更低,尤其在Ⅲ期研究中多西他赛的剂量多为 60 mg/m²^[3]。

以上研究没有涉及中国患者的用药资料。一项针对亚裔人群的研究,入组 32 例患者分别来自中国、马来西亚和印度,其中 24 例接受多西他赛 75 mg/m², 8 例接受多西他赛 100 mg/m²,前者 17/23 发生 3/4 级中性粒细胞减少,后者 5/8 发生中性粒细胞减少,粒缺伴发热分别发生在 6/23 和 4/8 患者,其中 75 mg/m² 中出现 4 例死亡^[6]。

2 药代动力学

2.1 药时曲线下面积和血浆清除率 研究显示,多西他赛药动学差异是导致其疗效和毒副反应存在个

体差异的主要原因之一。多西他赛主要在肝脏经细胞色素 P450(cytochrome P450 proteins, CYP) 3A4、3A5 代谢,其血药浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC) 和血浆清除率(plasma clearance, CL) 存在较大的个体差异。相同的给药剂量下,不同患者体内多西他赛 AUC 个体差异可达到 3~4 倍^[7-9]。白人中多西他赛的平均清除率约为 22 L/(h·m²),但针对亚裔人群的研究中,多西他赛的平均清除率为(15.3 ± 4.0) L/(h·m²),明显低于白人。在 CYP3A4 抑制剂酮康唑模拟的多西他赛模型中,中国人比马来西亚人和印第安人的多西他赛清除率更低, AUC 更高^[3]。多西他赛药动学差异与其疗效和毒性反应密切相关。

文献^[10-13]报道多西他赛的 AUC 有随化疗周期增加而升高的趋势,测定患者第一周期的 AUC 即可为后续化疗提供重要参考。有学者^[10]将多西他赛的 AUC 划分为高 AUC、常规 AUC 和低 AUC 组,发现高 AUC 组发生中性粒细胞减少、血小板减少及贫血的概率大于常规 AUC 组。根据患者 AUC 不同来调整个体的给药剂量,有望达到期望的疗效并降低药物毒副反应。有学者^[14-15]建立多西他赛群体药动学模型(population pharmacokinetics, PPK),设定多西他赛目标 AUC 范围为(2.5~3.7) mg·h/L,基于 AUC 指导多西他赛个体化用药剂量比基于体表面积剂量偏差更小,毒性反应发生风险更低。

2.2 转运与分布 血浆中游离多西他赛的比例为 4%~10%。多西他赛药动学研究^[16]显示,血浆中游离多西他赛而不是总的多西他赛的 C_{max} 和 AUC 与多西他赛 3/4 级中性粒细胞减少密切相关。多西他赛在血浆中的载体主要是 α-1 酸性糖蛋白(alpha-1-acid glycoprotein, AAG)、白蛋白和脂蛋白。多西他赛血浆蛋白结合率超过 98%,主要是与 AAG 结合。AAG 是一种急性期蛋白,与药物的结合存在个体差异。血浆 AAG 对多西他赛清除率有显著影响,多西他赛与 AAG 结合率越高,游离多西他赛浓度越低。有报道^[17-18]说明 AAG 水平是多西他赛血浆蛋白结合出现个体差异的主要决定因素。采用酶联免疫吸附法检测乳腺癌患者多西他赛单药化疗后 AAG 血浆水平,发现不同种族乳腺癌患者血浆 AAG 水平存在差异,中国人为(182 ± 85) mg/dl,马来西亚人为(237 ± 94) mg/dl,印度人为(240 ± 83) mg/dl,且低血浆 AAG 水平与多西他赛的口腔黏膜炎和皮疹显著发生相关,血浆 AAG 可作为多西他赛致口腔黏膜炎和皮疹的一个潜在预测生物标志物。

基线 AAG 的水平可以对多西他赛 3/4 级血液毒性进行初步预测^[16]。

3 药物基因组学

多西他赛经肠道转运体转运吸收,在肝脏中经肝药酶代谢消除,而与之相关的肠道转运体和代谢酶存在较多的基因突变位点,且突变频率较高^[19],突变导致表达产物的功能发生改变,在不同人群中表现出不同的代谢能力^[20]。代谢酶和转运体的基因多态性也可能是亚裔和非亚裔人群多西他赛血液学毒性差异的机制之一。

3.1 ATP 结合转运蛋白亚家族 B1 (ATP-binding cassette sub-family B member-1, ABCB1) ABC 转运蛋白家族包括 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 等,其是参与多西他赛转运的主要转运体。ABCB1 存在于肠道和分泌胆汁中,编码 P-gp,影响药物转运。ABCB1 的基因多态性可能是导致多西他赛血液学毒性差异的原因之一^[21]。ABCB1 的基因多态性在不同种族发生率不同,其中 C1236T CC/CT/TT 在亚裔和黑人的发生率分别为 13%、46%、41% 和 76%、22%、2%,与多西他赛的血浆清除率降低显著相关,C1236T 位点发生改变可降低多西他赛的清除率达 25%^[22]。

此外,有报道^[23-24]说明 ABCB1 C3435T CC/CT/TT 在亚裔和黑人的发生率分别为 31%、51%、18% 和 62%、34%、4%,不同基因型乳腺癌患者在绝经前和绝经后多西他赛 AUC 有显著差异,CC 型患者多西他赛的 AUC 低于 CT 型和 TT 型;ABCB1 C3435T 的 TT 型患者 P-gp 表达更低,可降低消除率,维持更高的血药浓度,2 级以上神经毒性的发生率更高。

ABCB1 2677G 野生型比突变型患者的神经毒性更低,ABCB1 2677T 和 T3435T 纯合突变患者更易发生白细胞减少。ABCC2 (MRP2)、SLCO1B3 也在多西他赛肝脏转运中发挥协同作用。ABCC2 的 rs12762549 ($P=0.00022$) 和 SLCO1B3 的 rs11045585 ($P=0.00017$) 与多西他赛诱导的白细胞减少和中性粒细胞减少有关^[21]。

3.2 CYP3A 基因 CYP3A 是肝脏中最丰富的酶系,多数药物在体内的代谢都通过该酶。CYP3A4 和 CYP3A5 是多西他赛的主要代谢酶。研究^[25]表明 CYP3A4 和 3A5 存在明显的人群间差异,肝药酶的诱导剂和抑制剂可明显影响多西他赛的抗肿瘤效

果。当多西他赛与 CYP3A4 抑制剂酮康唑联用时,多西他赛的清除率会降低 49%,通常携带 CYP3A4 活性最低的患者毒性最大。

Lepper^[26] 研究表明,多西他赛在携带 CYP3A5 基因的患者体内的血浆清除率较其他患者高。在报道的多种 CYP3A5 基因当中,CYP3A5 × 3 是最具功能意义的突变位点,可影响 mRNA 的剪切,引起蛋白质截断,导致蛋白质合成的减少,使得个体酶性降低或消失。同时存在 CYP3A4 × 1B 和 CYP3A5 × 1A 等位基因可致多西他赛清除率下降 64% ($P=0.0015$)。CYP3A1 的 rs7761731 被认为是 28 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 中唯一的与 4 级中性粒细胞减少相关的 SNP^[27]。多西他赛的药物基因组学还未完全阐明,还需开展大规模的临床研究。

研究^[28-29]显示,亚裔人群发生 CYP3A4 × 1B 的突变频率为 1%,低于白种人 4%~9%;亚裔人群 CYP3A5 × 3C 发生突变的频率为 65%~73%,低于白种人 86%~95%。CYP3A4 × 1B 和 CYP3A5 × 3C 等位基因同时存在,可显著提高白种人的清除率。

4 总结与展望

多西他赛已经使用近二十年,目前是抗肿瘤治疗最重要的一类细胞毒药物。全球大多数多西他赛的临床研究都是在西方人群和日本人群中进行,在中国人群进行的多西他赛的药动学、耐受性和安全性的研究较少。临床实践中,尽管大多数亚裔人群采用的都是较低剂量,但严重毒性反应的发生率比欧美人群使用标准剂量更高。

临床研究显示,药代动力学参数如 AUC、CL、血浆 AAG 水平、药物代谢酶和转运体的基因多态性等均是导致多西他赛血液学毒性出现人群间差异的可能机制。目前已有报道采用 AUC、血浆 AAG 水平对多西他赛 3/4 级血液毒性进行初步预测,对降低其治疗风险具有重要意义,但在中国人群的研究较少。探索多西他赛在中国人群血液学毒性差异的机制,研究中国乳腺癌患者多西他赛的精准治疗,遴选多西他赛治疗优势人群,提高疗效,减少毒副反应,降低患者经济负担,对乳腺癌的防控具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] Veyratfollet C, Bruno R, Olivares R, et al. Clinical trial simulation of docetaxel in patients with cancer as a tool for dosage optimi-

- zation[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68(6): 677–87.
- [2] Hurria A, Fleming M T, Baker S D, et al. Pharmacokinetics and toxicity of weekly docetaxel in older patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 6100–5.
 - [3] Yano R, Konno A, Watanabe K, et al. Pharmacogenetics of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials [J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(1): 96–104.
 - [4] Goh B C, Lee S C, Wang L Z, et al. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(17): 3683–90.
 - [5] Crown J, O'Leary M, Ooi W S. Docetaxel and paclitaxel in the treatment of breast cancer: a review of clinical experience [J]. *Oncologist*, 2004, 9 Suppl 2: 24–32.
 - [6] Bruno R, Riva A, Hille D, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic. Properties of docetaxel: results of phase I and phase II trials [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54: S16–9.
 - [7] Lewis L D, Miller A A, Rosner G L, et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel between African-American and Caucasian cancer patients: CALGB 9871 [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(11): 3302–11.
 - [8] Hong J, Park S H, Choi S J, et al. Nail toxicity after treatment with docetaxel: a prospective analysis in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37(6): 424–8.
 - [9] Crombag M B S, de Vries Schultink A H M, van Doremalen J G C, et al. Age-associated hematological toxicity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel in clinical practice [J]. *Drugs Aging*, 2019, 36: 379–85.
 - [10] 毛英杰, 王亚兰, 张 萱. 多西他赛用于三阴性乳腺癌的药代动力学及药效学研究 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2017, 30(4): 319–22.
 - [11] 顾海娟, 朱冬梅, 倪静怡, 等. 治疗药物监测在晚期食管癌多西他赛联合奈达铂化疗中的应用价值 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(3): 192–5.
 - [12] Ferraresi V, Milella M, Vaccaro A, et al. Toxicity and activity of docetaxel in anthracycline-pretreated breast cancer patients: a phase II study [J]. *Am J Clin Oncol*, 2000, 23: 132–9.
 - [13] Bayo J, Avino V, Toscano F, et al. Toxicity of docetaxel, carboplatin, and trastuzumab combination as adjuvant or neo-adjuvant treatment for Her2 positive breast cancer patients and impact of colony-stimulating factor prophylaxis [J]. *Breast J*, 2018, 24: 462–7.
 - [14] Hor S Y, Lee S C, Wong C I, et al. PXR, CAR and HNF4alpha genotypes and their association with pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and doxorubicin in Asian patients [J]. *Pharmacogenomics J*, 2008, 8(2): 139–46.
 - [15] 张 霓, 田锋奇, 贺宝霞. 乳腺癌患者多西他赛药时曲线下面积与中性粒细胞减少的相关性 [J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(5): 23–6.
 - [16] Jabir R S, Ho G F, Azrif B A A M, et al. Plasma alpha-1-acid glycoprotein as a potential predictive biomarker of non-hematological adverse events of docetaxel in breast cancer patients [J]. *Biomarkers*, 2018, 23(2): 142–6.
 - [17] Baker S, Li J, Tentije A, et al. Relationship of systemic exposure to unbound docetaxel and neutropenia [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(1): 43–53.
 - [18] Kenmotsu H, Imamura C K, Ono A, et al. The effects of advanced age and serum alpha-1-acid glycoprotein on docetaxel unbound exposure and dose-limiting toxicity in cancer patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83: 2416–25.
 - [19] Rooseboom M, Commandeur J N, Vermeulen N P. Enzyme-catalyzed activation of anticancer prodrugs [J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(1): 53–102.
 - [20] 高 敏, 张 敏, 郝晓冬, 等. 高加索人群白癜风多态性位点与中国汉族人群白癜风发病的相关性研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(8): 1286–9.
 - [21] Wang L, Kiuchi T, Fujii T, et al. Mutation of a novel ABC transporter gene is responsible for the failure to incorporate uric acid in the epidermis of ok mutants of the silkworm, *Bombyx mori* [J]. *Insect Biochem Mol Biol*, 2013, 43(7): 562–71.
 - [22] Mizukami K, Yabuki A, Chang H S, et al. High frequency of a single nucleotide substitution (c.-6480T > G) of the canine MDR1/ABCB1 gene associated with phenobarbital-resistant idiopathic epilepsy in border collie dogs [J]. *Dis Markers*, 2013, 35(6): 669–72.
 - [23] Tomiyasu H, Goto-Koshino Y, Fujino Y, et al. Epigenetic regulation of the ABCB1 gene in drug-sensitive and drug-resistant lymphoid tumour cell lines obtained from canine patients [J]. *Vet J*, 2014, 199(1): 103–9.
 - [24] Priyadarshini R, Raj G M, Kayal S, et al. Influence of ABCB1 C3435T and C1236T gene polymorphisms on tumour response to docetaxel-based neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients of South India [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(2): 188–96.
 - [25] Yamamoto N, Tamura T, Kamiya Y, et al. Correlation between docetaxel clearance and estimated cytochrome P450 activity by urinary metabolite of exogenous cortisol [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 2301–8.
 - [26] Lepper E R. Effect of common CYP3A4 and CYP3A5 variants on the pharmacokinetics of the cytochrome P450 3A phenotyping probe midazolam in cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(20): 7398–404.
 - [27] Westlind A, Löfberg L, Tindberg N, et al. Interindividual differences in hepatic expression of CYP3A4: relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 259(1): 201–5.
 - [28] Thapa B R, Walia A. Liver function tests and their interpretation [J]. *Indian J Pediatr*, 2007, 74(7): 663–71.
 - [29] Hirth J, Watkins P B, Strawderman M, et al. The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 1255–8.