

# 博莱霉素的临床药理学

William E. Evans等 (美国, 孟菲斯城圣裘德儿童研究医院临床药物动力学实验室)

博莱霉素为一类由 *streptomyces verticillus* 产生的糖肽复合物, 易溶于水。市售的制品为 *Blenoxane*, 内含 13 种不同种的博莱霉素, 并已被批准用于鳞状细胞癌、淋巴瘤和睾丸癌的化疗; 同时, 对其它恶性肿瘤的抗肿瘤活性也已受到注意。

## 作用机理

本品的细胞毒主要作用, 可能与它结合到DNA上以后, 对游离碱有激活作用有关, 结果造成单股螺旋断裂。较高浓度时, 也可发生双股螺旋切断, 这时数条单股螺旋在同一部位断裂。非增殖细胞对博莱霉素的细胞毒作用最为敏感, 而有丝分裂的细胞和G<sub>2</sub>期细胞也敏感。博莱霉素可阻断接近S-G<sub>2</sub>交界处的G<sub>2</sub>早期的细胞发育, 这为应用博莱霉素连续输注时合用另一S-期细胞有效的药物提供了细胞动力学的基础。

## 药物动力学

直至最近放射免疫分析法发展后, 博莱霉素在人体的药物动力学的详细评价才有可能, 因为过去用的微生物分析法测定体液内长期的博莱霉素是不够灵敏的。比较这二种分析方法表明: 放射免疫分析法较微生物分析法灵敏度高近100倍, 且得到等价的结果。

成人单次快速静脉注射后, 药物在血浆内以两相的型式消失, 初始相和终末相的平均半衰期分别为24小时和4小时。虽然这终末相的半衰期比以前报道的要长, 但是这些差别可能由于在以往的研究中, 观察期不充分和病人总体的年令较轻的缘故。我们对儿童的研究也显示出一种血浆双相衰减曲线, 初始相和终末相的平均半衰期分别为54分钟和3小时。24小时内约有50%的剂量经肾排出; 严重肾功能障碍时(测定的肌酐清除率[Cl<sub>cr</sub>] < 25 - 35毫升/分钟), 需调整剂量。然而, 即使在严重肾功能障碍时, 给药后48—72小时已无法测到药物, 这说明如果剂量间隔大于每周二次给药, 就不会蓄积。

博莱霉素用于老年病人, 单次给药后, 尿中只出现45%, 而在较年轻的睾丸癌病人组, 尿中出现68%, 这证明博莱霉素也经历着显著的代谢转化。动物研究已证明了在许多不同组织中的酶活性以及动物在肺和皮肤中有高度的活性。酶活性有种属依赖性, 就人体组织的体外数据来看, 与小鼠的数据显示了很好的相关性。骨髓和淋巴结内的高度活性是很重要的, 它可部分地阐明博莱霉素相当缺少骨髓毒性和免疫抑制活性的原因。同样, 皮肤粘膜和肺组织毒性发生率高原因就要与这些组织中酶活性较低联系起来。目前, 尚不清楚博莱霉素的代谢物是否具有抗肿瘤活性。

因为博莱霉素血浆半衰期短，有细胞周期同步效应，所以有些研究者提倡应用连续输注博莱霉素的方法。在肾功能正常的成年病人，给予30单位/天，4—5天，大多数病人在开始输注的24小时内，血浆稳态平均浓度可达到146毫微克/毫升。停止输注后，则呈二相衰减，即出现一快速衰减的初始相和一缓慢衰减的终末相，它们的半衰期分别为79分钟和9小时。这些半衰期比单次快速静脉给药所观察到的半衰期要长，这很可能反映了在输注期间药物与组织受体部位结合，而在输注的终了又逐步释出。

图1所示为两个儿童的三次48小时和一次24小时连续输注博莱霉素期间以及输入后所测得的博莱霉素在血浆和尿中的水平。A病人在肾功能受损害的情况下 ( $Cl_{cr} = 10$  毫升/分/ $1.73$ 米<sup>2</sup>)，进行了第一个疗程(15毫克/米<sup>2</sup>/天)，博莱霉素的消除明显延缓，这可由稳态水平高和停止输注后半衰期长达10小时所证明。博莱霉素的机体总清除率经计算为7毫升/分/米<sup>2</sup>。相反，同一病人在肾功能基本正常的情况下 ( $Cl_{cr} = 85$ 毫升/分/ $1.73$ 米<sup>2</sup>)，给予了剂量为30毫克/米<sup>2</sup>/天的第二疗程，在输注的终了，血浆水平很快下降。这第二疗程下降的半衰期

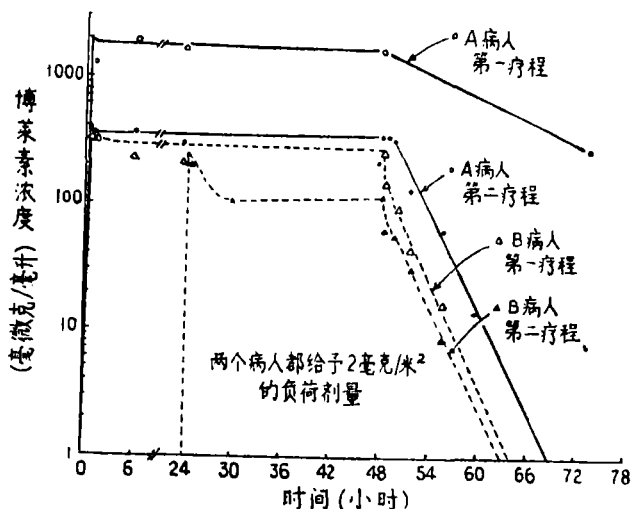


图1 接受连续长期博莱霉素输注(24—48小时)的两个病人的四次输注后的博莱霉素血浆浓度

为2.3小时，剂量的54%在48小时的输注期间由尿排出。经计算，博莱霉素这一治疗过程的机体总清除率为63毫升/分/米<sup>2</sup>，几乎为肾功能受损时清除率的9倍。第二个病人在第一疗程输入了博莱霉素30毫克/米<sup>2</sup>/天，他的肾功能正常，当输液一停止，博莱霉素浓度就显出迅速下降 ( $t_{1/2} = 2.2$ 小时)，对此过程算得的机体总清除率为99毫升/分/米<sup>2</sup>。此病人也接受了较低剂量和较短疗程的第二次连续输注(15毫克/米<sup>2</sup>/天，改48小时为24小时)，发现血浆浓度的下降和机体的总清除率与第一次输入时相似。经计算，这四次输注的博莱霉素的平均分布容积为14.7升/米<sup>2</sup>，此值与成年癌症患者中所见的值相似。

博莱霉素也用于治疗恶性胸膜渗出物。胸膜内给药后，约总剂量的45%进入全身循环，血浆浓度的下降与单次静脉注射后所见到的相似。而且，24小时内博莱霉素的尿排泄只占所给剂量的17%，这些结果说明在胸膜腔内持续着高浓度的博莱霉素，且有较多的药物被组织摄取。

## 临床毒性

博莱霉素无明显的骨髓抑制作用，使它作为一种理想的药物加入联合用药方案。不过，

它对粘膜皮肤和肺有严重的毒性。皮肤的变化通常是病人最讨厌的，而对肺部的毒性可能是进行性的和不可逆的，甚至在某些病例，可导致呼吸衰竭。15—30%的病人会发生恶心、呕吐和厌食，一般比较轻微，极少需停止治疗。兹将博莱霉素非肺部毒性归纳如表1。

表1 博莱霉素毒性

反 应	发生率(%)	表 现
胃肠道反应	16~30	轻度恶心和呕吐
粘膜皮肤反应	50	与剂量相关，且为可逆的
发热反应	40~60	在开始几次用药期间较为常见和严重；4—12小时后自行消退
特异质反应		具有精神混乱、发热、寒战、出汗和低血压等特征；淋巴瘤患者最常见

粘膜皮肤反应是博莱霉素毒性的最常见表现，也许部分地与皮肤内博莱霉素灭活酶量低有关。一篇1500多病例的综述指出：所有接受博莱霉素治疗的病人中，约50%至少表现有一种类型的粘膜皮肤反应。这些皮肤反应的发生率与累积的剂量有关，通常在治疗开始后2至4周内发生，这取决于各别的剂量和给药方案。连续输注博莱霉素0.25毫克/公斤/天超过七天以上，几乎所有病人都会产生严重、限定剂量的皮肤粘膜毒性。接受单次快速静脉注射方法所给予同样累积剂量的博莱霉素的病人，出现的皮肤毒性发生率则较低，而且不大严重。此外，一次大规模研究，把博莱霉素单次快速静脉注射与肌肉注射进行了比较，表明肌肉注射的皮肤毒性发生率有统计上的显著增加（38%比29%），这就说明，长期接触低浓度博莱霉素与短暂高峰浓度相比，确是引起皮肤毒性的一个更为重要的因素。

粘膜皮肤毒性的表现包括部分秃发、压力区高色素、四肢水肿和红斑、角化过度、口腔炎、甲床增厚、麻疹样红疹以及瘙痒。最常见的皮肤表现是在指尖、肘和掌之类的最大压力区或磨损区遍布红斑结节或色素结节。这些皮肤损伤常为最早出现的中毒体征，其特点是疼痛、触痛和荨麻疹，几天内发展为浅表溃疡。口腔粘膜溃疡常常是病人最感讨厌的副作用，它包括嘴唇、舌侧面和颊粘膜等多处损害。所有的皮肤粘膜损害都是可逆的，停止博莱霉素治疗后，会逐渐消退。

博莱霉素初次剂量静脉给予后，有40—60%的病人在2至6小时内会发生药源性发热反应，高达41℃，有时伴有恶寒战栗。这些反应通常持续4—12小时，随着以后的博莱霉素的治疗，发生率和严重程度会降低。Yagode等观察到首次剂量后，发热的发生率为61%，继续用药到第六次剂量时，发生率降为30%。同时，也发现寒战的发生率有类似的趋向。应用博莱霉素连续输注时，可在发热的情况下维持治疗，不会留有后遗症。对症治疗是适用的，如有严重反应发生时，可预先给予甾体激素、抗组织胺药物和解热药，以减轻这些发热反应。

淋巴瘤患者在用博莱霉素首次或第二次后，往往有发生不明病因的严重急性反应的危险；

特征是精神混乱、发热、寒战、出汗和低血压等。偶尔，会进一步发展为循环呼吸衰竭。一篇总结了800多个病人的评述表明整个发生率为1%，而在淋巴瘤病人中发生率为6%。非淋巴瘤病人往往反应较轻，据报道在这病人中无致命的反应。此反应在接受单次高剂量（>25毫克/米<sup>2</sup>）的病人中更为多见。一项研究把博莱霉素单次快速静脉注射与肌肉注射作了比较，结果表明：382个病人中，单次快速静脉注射组内有6例（1.6%）发生低血压。这些资料提示，此反应与高峰浓度有关，降低输入速度或用更多的液体稀释博莱霉素可减少此反应。治疗为支持性的（液体、解热药、甾体激素类），且无特殊疗法可供使用。轻型反应不必永久停药；有些病人曾经谨慎给予附加的剂量而未见进一步加剧反应。因为淋巴瘤患者组的危险较大，所以有人推荐，对这类病人在开始标准剂量治疗之前，可先给两次1—2毫克的试验剂量。然而，这试验剂量在鉴别敏感病人方面并不始终是准确的。

肺部毒性是博莱霉素治疗中最严重的长期并发症，现将其归纳于表2。这个问题已有全面的综述<sup>[1,2]</sup>，并且最近又有新的进展<sup>[3,4]</sup>。此威胁生命的毒性的发生率，按所用的标准不同在1—40%的范围内变动，如排除肺部疾病的其它起因，且靠尸检证实诊断，则所得的发生率为1%；而当诊断只靠临床资料（物理检查和X光照片研究）时，则报道的发生率为40%。确切的发生率可能为5—10%，死亡率约为临床表现有明显毒性的病人的10%。接受累积剂量>400毫克的老年病人（70岁以上）以及预先或同时接受胸部照射的病人，肺部毒性的发生率增高。合并应用化疗可有增加肺部并发症的危险。

**表2 博莱霉素的肺部毒性**

---

发生率：10%

死亡率：受影响病人的10%（全体的1%）

相关因素：剂量（>400毫克）和年龄（>70岁）

高度危险的病人：预先接受胸部放射治疗或合用化疗的病人。

非特异症状：在治疗起始后4—10周开始咳嗽和呼吸困难。

胸部X线检查：两侧基底浸润而扩散为间质性肺炎，也许是可逆的，但通常是进行性的。

治疗：对症性的，甾体类。

注意：一氧化碳扩散量（DLco）可以是一种临床症状不显的有用指示剂。

---

给药途径也是很关键的。Haas等报告，用单次快速静脉注射给予博莱霉素的肺毒性，要比肌肉注射有更大的危险性（23%比15%）。这些结果与在动物身上的研究是一致的，后者也表明连续输入博莱霉素要比单次快速静脉给药产生的肺毒性小。不过，一次大规模连续输注博莱霉素的研究表明其发生率为5%，这与单次快速静脉注射博莱霉素所见到的发生率相似。还有，一次回顾分析比较了两周肌肉注射与连续输注博莱霉素，发现肺毒性的发生率没有显著差别。如在手术和全身麻醉前给予博莱霉素，则必须谨慎地尽量减少吸入氧气的浓度，因为病人在术后处于发生肺部纤维变性的高度危险状态。

博莱霉素导致的肺毒性的临床表现为非特异性的，常有无痰咳嗽、呼吸困难和发热等特征，偶尔病人也可以不表现症状。症状通常不知不觉地发展，且发生于治疗开始后的四至十

周之间。物理检查通常可发现呼吸急促和弥漫性罗音，X光照片研究显示两侧基底浸润，这可进而发展为弥漫性间质性肺炎和纤维变性。病理学检查可显出具有间质性肺炎特征的非特异性变化，而且过去已有过叙述。肺功能试验表现出一种典型的限制性过程，肺总容量、肺活量和一氧化碳扩散量均降低。这些变化可以在X光照片显示损害以前发生，而且，虽然以往的研究不能把功能变化与博莱霉素的累积剂量关联起来，但是经过对男性生殖细胞瘤患者的细微研究表明，随着博莱霉素累积剂量的增加，一氧化碳扩散量发生进行性的下降。

一旦有博莱霉素肺部损害的临床和放射学证据，建议永久性停药。然而，肺功能试验结果并不是随着以后的给药而进展的，事实上，在一些病人中会恢复到正常。临床上诊断为博莱霉素肺部中毒的病人，在博莱霉素停用后，临床的变化和/或X光照片所见的变化大约1/3病人有改善，1/3不变，剩下的1/3继续发展。虽然一些肿瘤学家建议采用高剂量的皮质激素，但是治疗是支持性的。

临床和X光照片的表现对早期肺毒性的预报是不灵敏的，往往等到这样的证据出现之时已经形成了广泛的损害。虽说肺功能试验不能精确地预示肺毒性以后的发生，但是连续一氧化碳扩散量(DLco)看来是临床症状不显的肺部损害的最灵敏和最特异的指示剂。在一项研究中，DLco的降低却在最大肺活量(FVC)明显降低之前出现，并持续到博莱霉素停止治疗之后。另一方面，在停用博莱霉素后，8个病人中有6个FVC值恢复至治疗前的90%。基于这些资料，建议采用连续肺功能试验，并且对DLco已下降至初始值或预计值的40—50%的病人，不管FVC的变化，或者对在治疗期间DLco和FVC同时发生迅速下降的病人，均应极其谨慎地使用。

博莱霉素引起的过敏性肺炎是一种不常见的肺毒性型式，它在组织学所见、外周嗜酸细胞增多、物理检查没有罗音和对皮质激素完成反应等方面，都不同于通常的间质性肺炎。

## 剂量和给药

多数已发表的研究报告，剂量在10—30毫克/米<sup>2</sup>范围内，静脉或肌肉注射，每周一次或二次。然而对某些联合用药方案（但不是所有的），因为肺部毒性过强，所以减少博莱霉素的用量是必需的。因为博莱霉素的细胞周期同步效应和血浆半衰期短，故有些研究者对不同时期使用10—20毫克/米<sup>2</sup>/天的剂量，进行继续静脉输注。

1. Sostman HD, Matthay RA, Putnam CE. Cytotoxic drug-induced lung disease. *Am J Med* 1977;62:608—15.
2. Willson JKV. Pulmonary toxicity of antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rep* 1978;62:2003—8.
3. Collis CH. Lung damage from cytotoxic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980;4:17—27.
4. Weiss RB, Muggia FM. Cytotoxic drug-induced pulmonary disease: update 1980. *Am J Med* 1980;68:259—66. (其余参考文献33篇，略)  
〔*Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 《药物知识与临床药学》，16(6):448—451, 1982(英文)〕

郑钦岳译 张紫洞校