

• 药物与临床 •

左卡尼汀预防紫杉醇周围神经毒性的临床观察

严建维 (余姚市人民医院内科 浙江 余姚 315400)

[摘要] 目的 观察左卡尼汀预防紫杉醇引起的周围神经毒性作用。方法 将 64 例接受紫杉醇化疗的肿瘤患者随机分为两组,预防性治疗组患者在应用紫杉醇化疗同时给予左卡尼汀治疗,对照组化疗方案与前组相同但未接受左卡尼汀预防性治疗。分别比较两组患者的周围神经毒性发生率。结果 预防性治疗组周围神经毒性发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 应用紫杉醇联合化疗中预防性给予左卡尼汀,可减少化疗相关的周围神经毒性。

[关键词] 左卡尼汀;紫杉醇;神经毒性

[中图分类号] R977;R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2014)05-0372-02

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.05.016

Clinical observation of levocarnitine in prevention from peripheral nerve toxicity caused by paclitaxel

YAN Jianwei(Department of Medicine , Yuyao People's Hospital , Yuyao 315400 , China)

[Abstract] **Objective** To observe levocarnitine in prevention and treatment of peripheral nerve toxicity caused by paclitaxel. **Methods** 64 cancer patients treated with paclitaxel-based chemotherapy were randomly divided into two groups ,the preventive treatment group and control group. The patients in the preventive treatment group were treated with paclitaxel chemotherapy and levocarnitine. The patients in the control group were treated with the same chemotherapy but without levocarnitine. The incidence rate of neurotoxicity between two groups were compared. **Results** The incidence rate of neurotoxicity in the preventive treatment group was lower than that of the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Application of levocarnitine in paclitaxel-based chemotherapy could reduce the neurotoxicity caused by chemotherapy.

[Key words] levocarnitine; paclitaxel; neurotoxicity

紫杉醇是目前治疗卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、食管癌等恶性肿瘤的主要化疗药物之一,但其不良反应周围神经毒性的发生率较高,影响了临床应用。它的神经毒性属剂量依赖型,常见症状为感觉异常、麻木、手足疼痛等。左卡尼汀(Levocarnitine)即左旋肉毒碱,近年来有基础和临床研究显示,其可显著改善化疗药物引起的神经毒性^[1,2]。本研究旨在评价左卡尼汀对紫杉醇周围神经毒性的预防作用。

1 资料和方法

1.1 病例选择 以2008年9月—2012年6月我院收治的64例使用紫杉醇化疗的恶性肿瘤患者为研究对象。男性33例,女性31例,年龄40~78岁,平均(56.2±8.6)岁。其中胃癌25例,乳腺癌29例,食管癌10例。所有病例均经病理确诊,治疗前心、肺、肝、肾功能及血常规均正常,KPS(卡氏功能状态评分标准)评分>60分。排除糖尿病、神经系统疾

病,以及其他药物引起的神经病变。

1.2 药品 注射用左卡尼汀(商品名:佐益汀,锦州九泰药业有限责任公司,制剂规格:0.5g)紫杉醇注射液(扬子江药业集团有限公司,制剂规格:5ml:30mg)。

1.3 方法 64例患者随机分为预防性治疗组和对照组,两组患者均选用含紫杉醇+卡培他滨方案化疗,具体剂量:紫杉醇 135 mg/m^2 ,静脉滴注,第1天;卡培他滨 1000 mg/m^2 ,口服2次/d,第1天至第14天;21d为1个周期。其中,预防性治疗组在应用化疗前1天开始使用左卡尼汀 $50\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 溶于250ml生理盐水静脉滴注,连用7d,对照组化疗方案同上,但不使用左卡尼汀。每例患者予4~6周期化疗。第4周期化疗结束后一周评价疗效。

1.4 疗效评价标准 用WHO规定抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准评价周围神经毒性^[3]:0级:正常;I级:短时间的感觉异常、感觉麻木;II级:2个治疗周期间持续存在的感觉异常、感觉麻木;III级:感觉异常、感觉麻木引起的功能障碍;IV级:瘫痪。比较两组间各级周围神经毒性发生率及

[作者简介] 严建维,本科,主治医师。Tel: 15858407895, E-mail: ducan11@163.com.

总发生率。

1.5 统计学分析 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表1 两组第4周期化疗后神经毒性比较($n=32$)

组别	神经毒性级别					发生率(%)	χ^2
	0	I	II	III	IV		
对照组	18	8	6	0	0	43.8(14/32)	4.654 5
预防组	26	3	3	0	0	18.8(6/23) ¹⁾	

¹⁾ $P < 0.05$,与对照组比较

3 讨论

紫杉醇是一种抗微管装配的抑制剂,自1992年在美国上市以来,越来越广泛地应用在乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、胃癌、食管癌等的一线二线治疗中。其毒副作用包括过敏反应、骨髓抑制、神经毒性和心脏毒性等,是限制其临床进一步应用的重要原因。其神经毒性发生率较高,呈剂量依赖,多为周围神经病变,表现为麻木、感觉异常等。研究发现紫杉醇致神经毒性的机制与铂类药物类似:其会导致感觉神经元线粒体功能损害,表现为线粒体呼吸功能减弱、ATP产量减少等^[4]。目前临床上尚无有效预防及治疗周围神经毒性的药物及治疗方案。

左卡尼汀是人体能量代谢必需物质,广泛存在于机体各组织中,心肌和骨骼肌含量较高,主要功能是调节能量代谢。足量游离左卡尼汀可使因缺氧缺血堆积的酯酰 CoA 进入线粒体从而使氧化磷酸化顺利进行,在新陈代谢中起重要的作用。有基础研究发现左卡尼汀可通过改善周围神经轴突线粒体功能保护周围神经免受神经毒性药物损害^[5,6]。更有研究发现在紫杉醇及铂类药物诱导产生神经病变的大鼠模型中,同时预防性给予左卡尼汀可以保护线粒体功能而避免神经毒性发生^[1-7]。

本研究尝试选用左卡尼汀来预防紫杉醇的周围神经毒性。临床观察发现:在应用紫杉醇联合卡培他滨化疗的患者中加用左卡尼汀组的周围神经毒性发生率较低,差异有统计学意义。初步说明左卡尼汀对紫杉醇引起的周围神经毒性具有预防及治疗作用,其机制可能与其改善神经细胞能量代谢及保护线粒体功能有关。左卡尼汀也可尝试联合 B 族维

两组患者于第4个周期完成后进行评价,详见表1。结果显示,预防组周围神经毒性总发生率低于对照组($P < 0.05$),两组间各级周围神经毒性发生率无显著性差异。

生素以及还原性谷胱甘肽等药进一步减少紫杉醇等化疗药物的神经毒性及各种不良反应,最大限度发挥化疗药物的抗肿瘤活性,改善患者生存质量。作为一个新型的周围神经保护剂,左卡尼汀值得临床应用及进一步研究。

【参考文献】

- [1] Ghirardi O, Lo Giudice P, Pisano C *et al.* Acetyl-L-carnitine prevents and reverts experimental chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin, without altering its antitumor properties [J]. *Anticancer Res* 2005, 25(4): 2681-2687.
- [2] Gunes D, Kirkim G, Kolatan E *et al.* Evaluation of the effect of acetyl L-carnitine on experimental cisplatin ototoxicity and neurotoxicity [J]. *Chemotherapy* 2011, 57(3): 186-194.
- [3] 孙燕. 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准临床肿瘤手册[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 145.
- [4] Xiao WH, Zheng H, Zheng FY *et al.* Mitochondrial abnormality in sensory, but not motor, axons in paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy in the rat [J]. *Neuroscience* 2011, 199: 461-469.
- [5] He MD, Xu SC, Lu YH *et al.* L-carnitine protects against nickel-induced neurotoxicity by maintaining mitochondrial function in neuro-2a cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011, 253(1): 38-44.
- [6] Nagesh BG, Kumar A, Singh RL. Chronic pretreatment with acetyl-L-carnitine and \pm DL- α -lipoic acid protects against acute glutamate-induced neurotoxicity in rat brain by altering mitochondrial function [J]. *Neurotox Res* 2011, 19(2): 319-329.
- [7] Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy [J]. *Exp Neurol* 2011, 232(2): 154-161.

[收稿日期] 2013-04-01 [修回日期] 2013-07-30
[本文编辑] 陈静

(上接第365页)

- [13] Sanjoh M, Hiki S, Lee Y, *et al.* pDNA/poly(L-lysine) polyplexes functionalized with a pH-sensitive charge-conversional poly(aspartamide) derivative for controlled gene delivery to human

umbilical vein endothelial cells [J]. *Macromol Rapid Commun*. 2010, 31(13): 1181-1186.

[收稿日期] 2014-02-21 [修回日期] 2014-06-28
[本文编辑] 顾文华