

· 研究报告 ·

肾衰竭对乳腺癌患者多西他赛暴露和不良反应的影响

周菊香^a, 王双英^a, 余建涛^b, 曾贤良^a, 张继红^a (邵阳市中心医院: a. 药学部, b. 乳腺甲状腺外科, 湖南 邵阳, 422000)

【摘要】 目的 探讨肾衰竭对乳腺癌患者多西他赛的药时曲线下面积(AUC)和不良反应是否有影响,以便对此类患者的多西他赛用药提供依据。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2019年1月至2021年11月我院收治的24例已行乳腺癌根治术的使用AC-T辅助化疗的乳腺癌患者。根据肾功能病例分为两组,肾衰竭组5例、肾功能正常组19例。收集两组患者的临床特征,包括性别、年龄、体重、体表面积;多西他赛使用剂量、血药浓度、药时曲线下面积;化疗前患者肝肾功能、白细胞计数及中性粒细胞绝对值。采用单因素线性回归分析多西他赛AUC的影响因素。收集患者使用多西他赛化疗后的不良反应:恶心呕吐、骨髓抑制、便秘及肝功能损伤。以CTCAE 4.0评价标准进行不良反应评价。**结果** 肾功能衰竭组与肾功能正常组的临床特征:肌酐[908.0(819.0, 1018.0) $\mu\text{mol/L}$ 、54.8(52.0, 65.0) $\mu\text{mol/L}$ 、肌酐清除率[4.9(4.3, 5.4) ml/min 、86.3(59.3, 92.5) ml/min],差异有统计学意义($P<0.001$)。其他临床特征:体表面积[1.4(1.4, 1.5) m^2 、1.6(1.5, 1.6) m^2]、多西他赛给药剂量[70.4(69.4, 73.0) mg/m^2 、74.4(72.3, 91.2) mg/m^2]、体重[(51.4 $\pm$ 3.8) kg 、(51.5 $\pm$ 5.5) kg],差异均无统计学意义($P>0.05$)。多西他赛化疗前肝肾功能及白细胞、中性粒细胞绝对值均在正常范围内。两组患者使用多西他赛后AUC值[(1.6 $\pm$ 0.6) $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ 、(1.8 $\pm$ 0.8) $\text{mg}\cdot\text{h/L}$]差异无统计学意义($P>0.05$)。多西他赛AUC的线性单因素回归分析显示多西他赛滴注结束时的血药浓度与其有显著相关性($P<0.001$),而其患者体表面积、多西他赛给药剂量、体重、肝肾功能均与多西他赛AUC无相关性($P>0.05$)。多西他赛化疗后两组患者不良反应:恶心呕吐(I度发生率:40%、57.9%, II度发生率:60%、42.1%)、骨髓抑制(I度发生率:60%、84.2%, II度发生率:20%、15.8%)、便秘(均出现轻度便秘)的发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 肾功能衰竭并不影响乳腺癌患者多西他赛的暴露及使用多西他赛后出现的不良反应。

【关键词】 肾衰竭;乳腺癌;多西他赛;药时曲线下面积;不良反应

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-2024(2022)06-0571-05

【DOI】 10.12206/j.issn.2097-2024.202203068

Effect of renal failure on docetaxel exposure and adverse reactions in breast cancer patients

ZHOU Juxiang^a, WANG Shuangying^a, SHE Jiantao^b, ZENG Xianliang^a, ZHANG Jihong^a (a. Department of Pharmacy, b. Department of Breast and Thyroid Surgery, Central Hospital of Shaoyang, Shaoyang 422000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the influence of renal failure on the area under curve (AUC) and adverse reactions of docetaxel in breast cancer patients, and provide evidence for the dosage of docetaxel in renal failure patients. **Methods** A retrospective study was conducted on 24 patients with breast cancer who had undergone radical mastectomy and received AC-T adjuvant chemotherapy in our hospital from January 2019 to November 2021. According to renal function cases, the patients were divided into two groups: renal failure group ($n=5$) and normal renal function group ($n=19$). The clinical characteristics such as gender, age, body weight and body surface area of patients in two groups, docetaxel dose, blood concentration, area under the curve, liver and kidney function, white blood cell count and absolute value of neutrophil before chemotherapy were collected. Single factor linear regression was used to analyze the influencing factors of the AUC of docetaxel. Adverse reactions after chemotherapy with docetaxel including nausea and vomiting, bone marrow suppression, constipation and liver function injury were collected. CTCAE 4.0 evaluation standard was used to evaluate adverse reactions. **Results** The clinical characteristics of creatinine [908.0(819.0, 1018.0) $\mu\text{mol/L}$ vs 54.8(52.0, 65.0) $\mu\text{mol/L}$] and creatinine clearance rate [4.9(4.3, 5.4) ml/min vs 86.3(59.3, 92.5) ml/min] of the renal failure group and the normal renal function group have significant difference ($P<0.001$), while no significant difference ($P>0.05$) were found in the body surface area [1.4(1.4, 1.5) m^2 vs 1.6(1.5, 1.6) m^2], docetaxel dose [70.4(69.4, 73.0) mg/m^2 vs 74.4(72.3,

【基金项目】 湖南省医学会医学科研基金临床药学项目(HMA202001016)

【作者简介】 周菊香, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Email: juxiang2011@126.com

【通信作者】 张继红, 本科, 主任药师, 研究方向: 药学, Email: zhangjihong1125@126.com

91.2) mg/m^2], body weight [(51.4 $\pm$ 3.8) kg vs (51.5 $\pm$ 5.5) kg]. Liver function, white blood cells and neutrophils were within the normal range before chemotherapy with docetaxel. There was no significant difference in AUC value [(1.6 $\pm$ 0.6) $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ vs (1.8 $\pm$ 0.8) $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$] between the two groups after chemotherapy with docetaxel ($P>0.05$). Linear univariate regression analysis indicated that the blood concentration at the end of docetaxel infusion was significantly associated with AUC of docetaxel ($P<0.001$), while the body surface area, dose of docetaxel, body weight, liver and kidney function were not correlated with AUC of docetaxel ($P>0.05$). After chemotherapy with docetaxel, adverse reactions of patients in the two groups: nausea and vomiting (grade I incidence: 40% vs. 57.9%, grade II incidence: 60% vs. 42.1%), myelosuppression (grade I incidence: 60% vs. 84.2%, grade II incidence: 20% vs 15.8%) and constipation (all mild constipation) had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Renal failure did not affect the exposure of docetaxel and the adverse reactions after chemotherapy with docetaxel in breast cancer patients.

[Key words] renal failure; breast cancer; docetaxel; AUC; adverse reaction

近年来由于糖尿病肾病、高血压肾病和癌症发病率的增加,肿瘤科医生会面对同时患有癌症和肾衰竭的患者^[1]。乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,而化疗是目前乳腺癌治疗的主要方法之一。紫杉类药物多西他赛是乳腺癌化疗中的主要细胞毒性药物,它通过干扰细胞有丝分裂和有丝分裂间期所必需的微管网络发挥抗肿瘤作用^[2]。而多西他赛的骨髓抑制、神经毒性等不良反应会影响其用量,甚至药物的选择。目前指南均推荐多西他赛按照体表面积进行给药^[3],然而由于不同人群的基因多态性、生理状态、遗传特性,给予相同剂量的多西他赛仍会导致显著的药动学差异^[4]。现临床上已广泛应用治疗药物血药浓度监测(TDM)来降低药物的个体差异^[5]。已有大量研究表明^[5-12],药时曲线下面积(AUC)为评价多西他赛体内暴露的药动学参数,并作为多西他赛剂量调整的依据。而在肾衰竭合并乳腺癌的患者中,多西他赛在剂量调整和透析对其的影响信息非常少^[1,13],仍需开展进一步的研究。本研究旨在分析慢性肾衰竭对乳腺癌患者多西他赛的 AUC 及不良反应是否有影响,以便对此类患者的多西他赛给药剂量提供依据。

1 资料及方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 1 月至 2021 年 11 月我院收治的 24 例已行乳腺癌根治术的使用多柔比星注射液联合环磷酰胺 4 个周期序贯多西他赛 4 个周期(AC-T)辅助化疗的乳腺癌患者的临床资料及随访结果。本研究为单中心、回顾性、病例对照研究。根据患者的肾功能指标肌酐清除率(Ccr),研究分为慢性肾功能衰竭组和肾功能正常组:Ccr $\leq$ 10 ml/min 为慢性肾功能衰竭组,Ccr $\geq$ 90 ml/min 肾功能正常组。本研究经我院医学伦理委员会审核批准(KY2021-004-02)。

1.2 纳入及排除标准

病例纳入标准:(1)年龄 18 岁以上;(2)经组织病理学确诊为乳腺癌;(3)使用 AC-T 辅助化疗;(4)器官水平满足以下要求:白细胞计数 $\geq 3.0\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5\times 10^9/\text{L}$,血小板计数 $\geq 75\times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $\geq 90\text{ g/L}$,天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶低于正常值上限的 2.5 倍,血清总胆红素低于正常值上限的 1.5 倍;(5)监测了多西他赛血药浓度。排除标准:肝、心功能和血常规异常。

1.3 治疗方法

多西他赛注射液(齐鲁制药有限公司,批号 1E0074C49 国药准字 H20031244,规格 0.5ml:20mg $\times$ 1 支/盒),使用 AC 化疗 4 个周期后使用,21 天一次,治疗过程中如果病人出现不良反应且无法耐受时,可将药物进行减量,下调 20%~25%^[14]。

1.4 收集指标

收集患者一般资料:性别、年龄、体重、体表面积;多西他赛使用剂量、多西他赛抽血时间点及血药浓度、化疗前患者肝功能相关指标:白蛋白、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、总胆红素、直接胆红素;化疗前患者肾功能血清肌酐值、化疗前白细胞及中性粒细胞绝对值。采用 CTCAE4.0 评价标准进行不良反应评价,观察多西他赛化疗后出现的不良反应:恶心呕吐、骨髓抑制、便秘、肝功能损伤。

1.5 血药浓度监测及 AUC

多西他赛血药浓度监测抽血时间点^[8,15-19]:血样 1:多西他赛滴注结束时;血样 2:多西他赛滴注结束后 30 min。从输液的对侧肢体通过外周静脉采集 3 ml 血液于 EDTA 紫色抽血管中。多西他赛血药浓度的监测方法由湖南德米特仪器有限公司提供,并采用湖南德米特仪器有限公司全自动二维液相色谱仪器进行分析^[8,19-20]。采用 Saladax 公司

提供的人群 PK 模型软件, 根据多西他赛剂量、血样采集时间和多西他赛血药浓度计算 AUC^[16]。

1.6 统计学方法

采用风锐统计软件进行数据处理与分析^[21]。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 不服从正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [M (P25, P75)] 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。多西他赛 AUC 的影响因素采用单因素线性回归法进行分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床特征

对 2019 年 1 月至 2021 年 11 月在我院进行了多西他赛血药浓度监测的乳腺癌患者进行筛选, 24 例患者纳入本研究, 其中肾功能衰竭组 5 例, 肾功能正常组 19 例, 均为女性。患者年龄 (54.7 ± 9.3) 岁, 体表面积 [1.6 (1.5, 1.6)] m², 体重 (51.5 ± 5.1) kg, 给药剂量 [73.6 (72.3, 80.0)] mg/m²。患者体表面积、给药剂量、体重无统计学差异。两组患者在使

用多西他赛化疗前肝功能相关指标及血象白细胞、中性粒细胞均在正常范围内 (见表 1)。

2.2 两组患者多西他赛血药浓度

表 2 中患者使用多西他赛的给药剂量 73.6 (72.3, 80.0) mg/m², 两组间给药剂量无统计学意义。患者 21 天使用 1 次多西他赛, 每次使用多西他赛剂量相同, 因此每个患者 4 个多西他赛周期只需监测 1 次多西他赛血药浓度即可。其中两组多西他赛在 2 个时间点的血药浓度和多西他赛的 AUC 差异并无统计学意义。

2.3 多西他赛 AUC 的影响因素分析

线性单因素回归分析显示, 多西他赛滴注结束时血药浓度与多西他赛的 AUC 有显著相关性 ($P < 0.001$)。而患者年龄、给药剂量、肝功能、肾功能、化疗前白细胞及中性粒细胞绝对值均与多西他赛 AUC 的水平没有相关性 ($P > 0.05$) (表 3)。此分析结果说明患者肾功能衰竭并不影响多西他赛 AUC 水平。

2.4 两组患者多西他赛不良反应

观察两组患者使用多西他赛后不良反应: 恶心呕吐、骨髓抑制、便秘及肝功能损伤的发生率, 两

表 1 两组患者临床特征描述

临床特点	总人数 (n=24)	肾功能衰竭组 (n=5)	肾功能正常组 (n=19)	P	检验值
年龄 (岁)	54.7 ± 9.3	59.2 ± 6.1	53.5 ± 9.8	0.23	1.53
体表面积 (m ²)	1.6 (1.5, 1.6)	1.4 (1.4, 1.5)▲	1.6 (1.5, 1.6)	0.05	3.86
给药剂量 (mg/m ²)	73.6 (72.3, 80.0)	70.4 (69.4, 73.0)	74.4 (72.3, 91.2)	0.08	3.06
体重 (kg)	51.5 ± 5.1	51.4 ± 3.8	51.5 ± 5.5	0.97	0.001
白蛋白 (g/L)	42.4 ± 3.8	39.0 ± 4.9▲	43.2 ± 3.0	0.02	6.12
谷草转氨酶 (U/L)	24.6 (19.9, 31.7)	19.3 (19.1, 20.6)▲	29.0 (24.1, 34.9)	0.01	6.02
谷丙转氨酶 (U/L)	21.4 (15.0, 34.1)	13.7 (11.2, 14.8)▲▲	24.0 (20.4, 39.4)	0.002	10.01
总胆红素 (μmol/L)	11.0 ± 3.7	9.0 ± 2.9	11.5 ± 3.7	0.17	1.95
直接胆红素 (μmol/L)	2.4 ± 1.1	1.9 ± 0.8	2.5 ± 1.1	0.27	1.28
肌酐 (μmol/L)	60.5 (52.0, 285.8)	908.0 (819.0, 1 018.0)▲▲	54.8 (52.0, 65.0)	<0.001	11.42
肌酐清除率 (ml/min)	69.3 (17.9, 91.8)	4.9 (4.3, 5.4)▲▲	86.3 (59.3, 92.5)	<0.001	11.4
化疗前白细胞 (×10 ⁹ /L)	6.5 ± 1.7	7.5 ± 1.7	6.2 ± 1.6	0.12	2.56
化疗前中性粒绝对值 (×10 ⁹ /L)	4.0 (3.0, 4.9)	4.1 (4.0, 8.7)	3.9 (2.5, 4.8)	0.21	1.55

▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$, 与肾功能正常组比较。

表 2 24 例患者使用多西他赛剂量和血药浓度及 AUC 情况

指标	总人数 (n=24)	肾功能衰竭组 (n=5)	肾功能正常组 (n=19)	P	检验值
多西他赛给药剂量 (mg/m ²)	73.6 (72.3, 80.0)	70.4 (69.4, 73.0)	74.4 (72.3, 91.2)	0.08	3.06
多西他赛滴注结束时血药浓度 (ng/ml)	682.4 (460.2, 1 208.0)	650.0 (625.3, 750.0)	690.0 (416.5, 1 239.0)	0.64	0.21
多西他赛滴注结束 30 min 后血药浓度 (ng/ml)	136.5 ± 77.1	172.0 ± 81.7	127.2 ± 75.4	0.26	1.36
多西他赛 AUC 值 (mg·h/L)	1.8 ± 0.7	1.6 ± 0.6	1.8 ± 0.8	0.60	0.29

组间各类不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 且两组患者均未出现肝功能损伤(见表 4)。

3 讨论

多西他赛的药动学符合三房室模型^[22], α 半衰期为 4.5 min, β 半衰期为 38.3 min, γ 半衰期为 12.2 h。它具有线性药动学特征, 其峰值水平随着给药剂量和给药程序的不同而不同^[23-24], AUC 与给药剂量成比例增加。多西他赛主要经肝脏 P450 CYP3A4 系统代谢, 经胆汁排泄到粪便, 肾脏排泄量较小^[25]。虽然多西他赛在肾脏排泄量小, 但肾功能不全仍可能影响药物在体内的累积, 增加药物暴露, 从而导致不良反应增加。目前在进行透析的肾衰竭患者中, 多西他赛说明书和指南并没有相关的剂量推荐。

本研究为单中心、回顾性病例对照研究, 根据患者肾功能的状态, 将患者分为肾功能衰竭组和肾功能正常组进行对比研究。可观察到: (1) 两组患者化疗前临床基线特征: 肝功能、血常规、体表面积及给药剂量无明显差异。(2) 两组患者使用多西他赛后体内暴露量 AUC 并无明显差异, 对多西他赛 AUC 影响因素进行单因素线性回归分析发现患者肾功能状态肌酐清除率并不影响其多西他赛的 AUC 水平。(3) 对两组患者的不良反应进行随访, 其血液学毒性、消化道毒性、肝毒性也无明显差异。因此本研究证实了在慢性肾功能衰竭的患者中多西他赛的暴露量及不良反应与肾功能正常的患者并无明显差异。对于慢性肾衰竭患者给予多西他赛进行化疗时, 剂量可按照肾功能正常的患者

表 3 多西他赛 AUC 影响因素的单因素线性回归分析

因素	β	95%CI	$P(t$ 检验)
年龄(岁)	-0.01	-0.04 ~ 0.03	0.59
体表面积(m^2)	1.09	-2.59 ~ 4.76	0.55
给药剂量(mg/m^2)	0.01	-0.02 ~ 0.05	0.45
多西他赛滴注结束时血药浓度(ng/ml)	0.07 ^{▲▲}	0.04 ~ 0.09	<0.001
多西他赛滴注结束30min后血药浓度(ng/ml)	0.34	-0.06 ~ 0.75	0.09
白蛋白(g/L)	0.05	-0.04 ~ 0.13	0.27
谷草转氨酶(U/L)	-0.27	-2.72 ~ 2.17	0.82
谷丙转氨酶(U/L)	-0.01	-0.02 ~ 0.01	0.46
总胆红素($\mu mol/L$)	-0.07	-0.15 ~ 0.02	0.12
直接胆红素($\mu mol/L$)	-0.23	-0.52 ~ 0.06	0.12
肌酐($\mu mol/L$)	-0.02	-0.12 ~ 0.07	0.61
体重(kg)	0.02	-0.05 ~ 0.08	0.63
肌酐清除率(ml/min)	0.14	-0.76 ~ 1.05	0.74
化疗前白细胞($\times 10^9/L$)	0.02	-0.17 ~ 0.22	0.82
化疗前中性粒细胞($\times 10^9/L$)	0.41	-8.34 ~ 19.15	0.97

▲▲ $P<0.01$, 与肾功能正常组比较。

表 4 两组患者使用多西他赛后不良反应发生情况

不良反应	总人群	肾功能衰竭组($n=5$)	肾功能正常组($n=19$)	P	检验值
恶心呕吐, n (%)				0.63	Fisher
I	13 (54.2)	2 (40)	11 (57.9)		
II	11 (45.8)	3 (60)	8 (42.1)		
骨髓抑制, n (%)				0.22	Fisher
I	19 (79.2)	3 (60)	16 (84.2)		
II	4 (16.7)	1 (20)	3 (15.8)		
III	1 (4.2)	1 (20)	0 (0)		
便秘, n (%)				1	Fisher
I	24 (100.0)	5 (100)	19 (100)		

进行给药。本研究对于慢性肾功能衰竭而同时患有癌症需使用化疗药物多西他赛的患者的剂量指导具有重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] JANUS N, THARIAT J, BOULANGER H, et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(7): 1395-1403.
- [2] HERBST R S, KHURI F R. Mode of action of docetaxel - a basis for combination with novel anticancer agents[J]. *Cancer Treat Rev*, 2003, 29(5): 407-415.
- [3] 江泽飞, 李健斌. 乳腺癌诊疗指南和临床实践历程[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(2): 85-90.
- [4] CHEW S C, SINGH O, CHEN X G, et al. The effects of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, ABCC2, ABCG2 and SLCO1B3 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(6): 1471-1478.
- [5] ASHBEE H R, BARNES R A, JOHNSON E M, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5): 1162-1176.
- [6] ALEXANDRE J, REY E, GIRRE V, et al. Relationship between cytochrome 3A activity, inflammatory status and the risk of docetaxel-induced febrile neutropenia: a prospective study[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(1): 168-172.
- [7] BAKER SD, LI J, TEN TIJE AJ, et al. Relationship of systemic exposure to unbound docetaxel and neutropenia[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(1): 43-53.
- [8] SUN N, SHEN B, ZHU J L, et al. Clinical application of the AUC-guided dosage adjustment of docetaxel-based chemotherapy for patients with solid tumours: a single centre, prospective and randomised control study[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 226.
- [9] JANUS N, LAUNAY-VACHER V, DERAY G, et al. Gestion des chimiothérapies chez les patients hémodialysés[J]. *Bull Cancer*, 2012, 99(3): 371-380.
- [10] GARLAND L L, HIDALGO M, MENDELSON D S, et al. A phase I clinical and pharmacokinetic study of oral CI-1033 in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(14 Pt 1): 4274-4282.
- [11] KUO J C, CRAFT P S. Administration of chemotherapy in patients on dialysis[J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(7): 779-784.
- [12] LABAKI C, RAWADI E, CHEBEL R, et al. Anti-neoplastic agents for patients on peritoneal dialysis: a systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 150: 102947.
- [13] JANUS N, LAUNAY-VACHER V. Anticancer drugs in end-stage kidney disease patients[J]. *Semin Dial*, 2015, 28(4): 413-416.
- [14] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680.
- [15] BAILLE P, BRUNO R, SCHELLENS J H, et al. Optimal sampling strategies for Bayesian estimation of docetaxel (Taxotere) clearance[J]. *Clin Cancer Res*, 1997, 3(9): 1535-1538.
- [16] ENGELS F K, LOOS W J, VAN DER BOL J M, et al. Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing: a randomized pharmacokinetic study[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(2): 353-362.
- [17] ANDRIGUETTI N B, RAYMUNDO S, ANTUNES M V, et al. Pharmacogenetic and pharmacokinetic dose individualization of the taxane chemotherapeutic drugs paclitaxel and docetaxel[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(33): 3559-3582.
- [18] MA Y X, LIN Q G, YANG Y P, et al. Clinical pharmacokinetics and drug exposure-toxicity correlation study of docetaxel based chemotherapy in Chinese head and neck cancer patients[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 236.
- [19] 蒋侃, 黄诚, 林根, 等. 检测多西他赛血药浓度指导晚期非小细胞肺癌患者的个体化治疗[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(7): 610-614.
- [20] RIGO-BONNIN R, COBO-SACRISTÁN S, GONZALO-DIEGO N, et al. Measurement of total and free docetaxel concentration in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 117: 140-149.
- [21] YANG Q L, ZHENG J Z, CHEN W Y, et al. Association between preadmission metformin use and outcomes in intensive care unit patients with Sepsis and type 2 diabetes: a cohort study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 640785.
- [22] KENMOTSU H, TANIGAWARA Y. Pharmacokinetics, dynamics and toxicity of docetaxel: why the Japanese dose differs from the Western dose[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(5): 497-504.
- [23] JOERGER M. Treatment regimens of classical and newer taxanes[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(2): 221-233.
- [24] ALKEN S, KELLY C M. Benefit risk assessment and update on the use of docetaxel in the management of breast cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 357-365.
- [25] CLARKE S J, RIVORY L P. Clinical pharmacokinetics of docetaxel[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 36(2): 99-114.

〔收稿日期〕 2022-03-16 〔修回日期〕 2022-09-06

〔本文编辑〕 崔俐俊