

聚乙二醇化脂质体多柔比星致晚期乳腺癌患者速发型超敏反应与抗聚乙二醇抗体的相关性研究

庄玮 赖秀萍 叶穗雯 陈珺仪 麦清秀 黎思铭 伍俊妍 姚和瑞

中山大学孙逸仙纪念医院 I 期临床研究中心, 广州 510120

通信作者: 姚和瑞, Email: yaoherui@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨聚乙二醇化脂质体多柔比星(PLD)致晚期乳腺癌患者速发型超敏反应与血浆抗聚乙二醇(PEG)抗体的相关性。方法 研究设计为前瞻性非干预性临床研究,研究对象选自中山大学孙逸仙纪念医院收治的晚期乳腺癌女性患者,治疗方案为 PLD 单药治疗(盐酸多柔比星脂质体注射液 50 mg/m² 入 5% 葡萄糖注射液 250 ml 静脉滴注 90 min, 给药前不进行地塞米松或其他药物预处理)。给药前所有患者行血浆抗 PEG 抗体水平检查,以抗体水平 >2 ng/L 为阳性;对给药开始后 30 min 内发生超敏反应者寻找时机尽快采血行血清 IgE 和 C3、C4 水平检查。根据是否发生速发型超敏反应将患者分为超敏反应组和无超敏反应组,比较 2 组患者临床特征和血浆抗 PEG 抗体携带情况;根据抗 PEG 抗体携带情况将患者分为抗 PEG 抗体阳性组和阴性组,比较 2 组患者的临床特征和超敏反应发生率。结果 纳入研究的患者共 12 例,年龄 37~68 岁,中位年龄 50 岁;10 例既往使用过非 PEG 化蒽环类药物,经等效剂量换算后,累积剂量相当于多柔比星 329(185,418) mg/m²。用药开始后 2~18 min 共 7 例患者发生超敏反应,超敏反应组与无超敏反应组患者年龄、身高、体重、体表面积、既往蒽环类药物应用情况、累积剂量等临床特征差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),抗 PEG 抗体阳性率差异也无统计学意义(4/7 比 2/5, $P = 1.000$)。12 例患者中抗 PEG 抗体阳性和阴性者各 6 例,2 组患者上述临床特征和超敏反应发生率(3/6 比 4/6)差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。超敏反应组有 4 例患者行血清 IgE 和 C3、C4 水平检查,2 例抗 PEG 抗体阳性者血清 IgE 水平升高(分别为 404、545 $\mu\text{g/L}$),其中 1 例血清 C4 水平也升高(486 mg/L),而 2 例抗 PEG 抗体阴性者血清 IgE 和 C3、C4 水平均正常。结论 未发现 PLD 诱导速发型超敏反应与抗 PEG 抗体相关,可能与研究样本量小有关,不排除抗 PEG 抗体可能参与诱发 IgE 介导的速发型超敏反应,在部分患者中还可能由补体介导。

【关键词】 乳腺肿瘤; 多柔比星; 脂质体; 超敏反应,速发型; 聚乙二醇化

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项(2020ZX09201021);广东省基础与应用基础研究基金(2020A1515110637)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210322-00345

Study on the correlation between immediate hypersensitivity induced by pegylated liposomal doxorubicin and the anti-polyethylene glycol antibody in patients with advanced breast cancer

Zhuang Wei, Lai Xiuping, Ye Suiwen, Chen Junyi, Mai Qingxiu, Li Siming, Wu Junyan, Yao Herui

Phase I Clinical Trial Centre, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Yao Herui, Email: yaoherui@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the correlation between immediate hypersensitivity induced by pegylated liposomal doxorubicin (PLD) and the plasma anti-polyethylene glycol (anti-PEG) antibody in advanced breast cancer patients. **Methods** The study was designed as a prospective and noninterventional study. The subjects were selected from advanced breast cancer patients in Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, who received monotherapy with PLD (an IV infusion of PLD 50 mg/m² in 5% glucose solution 250 ml for 90 minutes without pretreatment with dexamethasone or other drugs). Anti-PEG antibody before administration were detected for all the patients and antibody level >2 ng/L was defined

as positive. Blood in patients who had hypersensitivity within 30 minutes after the start of infusion was collected (finding the opportunity as soon as possible) and IgE, C3, and C4 levels in serum were detected. According to whether there was an immediate hypersensitivity reaction, the patients were divided into hypersensitivity group and non-hypersensitivity group and the clinical characteristics and plasma anti-PEG antibody carrying status in patients between the 2 groups were compared; according to anti-PEG antibody carrying status, the patients were divided into anti-PEG antibody positive group and negative group and the clinical characteristics and the incidence of hypersensitivity in patients between the 2 groups were compared. **Results** A total of 12 patients were included in the study, aged from 37 to 68 years with a median age of 50 (37-68) years. Ten patients had previously used non-pegylated anthracyclines and the median cumulative dose was 329 (185, 418) mg/m² after a doxorubicin equivalent dose conversion. Seven patients developed hypersensitivity within 2-18 minutes after the start of infusion. Between the hypersensitivity group and the non-hypersensitivity group, differences in clinical characteristics such as age, height, weight, body surface area, previous application of anthracyclines, and the cumulative doses in patients were not significant (all $P>0.05$); the difference in positive rate of anti-PEG antibodies in patients was also not statistically significant (4/7 vs. 2/5, $P=1.000$). Among the 12 patients, 6 were positive for anti-PEG antibody and 6 were negative and the differences in the above-mentioned clinical characteristics or the incidence of hypersensitivity (3/6 vs. 4/6) in patients between the 2 groups (all $P>0.05$) were not significant. In the hypersensitivity group, IgE, C3, and C4 levels in serum were detected in 4 patients. Two patients with positive anti-PEG antibody had increased IgE levels (404 and 545 $\mu\text{g/L}$, respectively), 1 of which had also increased C4 level (486 mg/L); the other 2 patients with negative anti-PEG antibody had normal IgE, C3, and C4 levels. **Conclusions** It has not been found that PLD-induced immediate hypersensitivity is related to the anti-PEG antibody, which may be due to the small sample size of the study. It cannot be ruled out that anti-PEG antibody may be involved in the induction of the IgE-mediated immediate hypersensitivity, which may also be mediated by complement in some patients.

【 Key words 】 Breast neoplasms; Doxorubicin; Liposomes; Hypersensitivity, immediate; Pegylation

Fund programs: National Major New Drug Innovation and Technology Major Special Project (2020ZX09201021); Research Fund on Fundamentals and Application Fundamentals in Guangdong Province (2020A1515110637)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210322-00345

世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 2020 年全球最新癌症数据显示,乳腺癌新增人数高达 226 万,超过了肺癌的 220 万例,乳腺癌取代肺癌成为全球第一大癌^[1]。多柔比星属于蒽环类抗肿瘤抗生素,主要通过破坏肿瘤细胞的 DNA 结构发挥抗肿瘤作用,临床广泛用于治疗乳腺癌^[2]。多柔比星与心肌的亲合力明显高于其他组织,严重的心脏毒性使其临床应用受到极大限制^[3]。但迄今多柔比星仍是临床上最常用的晚期乳腺癌治疗药物^[4]。脂质体作为一种新型靶向药物载体,可以增加药物疗效,减少毒副作用^[2]。研究表明聚乙二醇化脂质体多柔比星(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)致心脏毒性反应发生率明显低于多柔比星,但可引起速发型超敏反应、手足综合征、口腔黏膜炎等不良反应,引起的速发型超敏反应发生率约为 9%^[5]。但机制尚不明确,可能与补体系统激活、细胞因子释放等有关。聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)是脂质体药物传递系统中的辅料,在食品、药品、工业中均广泛使用。有学者认为患者体内存在

的抗 PEG 抗体导致了速发型超敏反应的发生^[6],但缺乏临床证据。为探讨 PLD 诱发速发型超敏反应与抗 PEG 抗体的相关性,我们以晚期乳腺癌患者为研究对象开展了前瞻性非干预性临床研究。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象选自中山大学孙逸仙纪念医院 2020 年 10 月 16 日以后收治的晚期乳腺癌女性患者。入选标准:(1)18~70 岁女性;(2)经组织学或细胞学检查,诊断为晚期乳腺癌^[7];(3)既往未使用过 PLD,入院后治疗方案为 PLD 单药治疗,给药前未给予地塞米松或其他药物预处理;(4)治疗期间无妊娠计划且自愿采取有效避孕措施;(5)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分 ≤ 1 分。排除标准:(1)既往使用过 PLD,且因治疗失败或发生严重不良反应终止治疗;(2)处于哺乳期或妊娠期;(3)合并使用影响多柔比星代谢的药物,包括细胞色素 P450 代谢酶或药物转运体抑制剂或诱导剂,

如伊曲康唑、利福平等；(4)研究者判定受试者有其他任何不适宜参加试验的情况。

本研究方案经中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会批准(SYSEC-KY-KS-2021-015)。入组患者对本研究的目的和要求充分了解,并签署了书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 患者临床资料采集 为每例入组患者建立临床研究档案,详细记录其临床资料,包括一般情况(年龄、身高、体重、体表面积等)、既往疾病史、吸烟史、饮酒史、药物过敏史、ECOG评分、乳腺癌诊治相关情况(诊断日期、病理分期、既往非PEG化蒽环类药物使用情况等)和合并疾病等。

1.2.2 给药方法 我院应用的PLD为石药集团欧意药业有限公司生产的盐酸多柔比星脂质体注射液,50 mg/m²入5%葡萄糖注射液250 ml稀释后立即静脉滴注,使用输液泵控制流速,90 min滴注完毕。

1.2.3 抗PEG抗体检测 给药前采集患者外周血2 ml于乙二胺四乙酸抗凝管,4℃条件下2 000 ×g离心10 min,取上层血浆于Eppendorf管并置于-80℃冰箱储存,用于抗PEG抗体检测。抗PEG抗体检测采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),按ELISA试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司)说明书操作。使用Thermo Fisher MK3型酶标仪于450 nm波长处检测吸光度。抗PEG抗体大于2 ng/L为阳性,表示携带该抗体。

1.2.4 患者分组与观察指标 根据开始静脉输注药物后30 min内是否发生超敏反应,将患者分为超敏反应组与无超敏反应组,比较2组患者年龄、身高、体重、体表面积、既往用药史、既往治疗中蒽环类药物累积剂量和抗PEG抗体水平的差异;根据抗PEG抗体检测结果,将患者分为抗PEG抗体阳性和阴性组,比较2组患者年龄、身高、体重、体表面积、既往使用蒽环类药物情况和超敏反应发生率的差异。

速发型超敏反应定义为给药后30 min内出现面部潮红、胸闷、气促或一过性意识模糊、喉头水肿等症状^[8]。依据美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准5.0版^[9]对超敏反应进行严重程度评级,1级:不需要系统干预。2级:需要口服给药治疗。3级:支气管痉挛;需要住院的临床并发症;需要静脉干预治疗;有症状的支气管痉挛或不伴荨麻疹;需要肠外治疗;过敏相关水肿/血管性水肿;低血压。4级:危及生命、需要紧急治疗。5级:死亡。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据处理和分析。计量资料符合正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者基本情况

截至2021年3月18日,自愿参与本研究的女性晚期乳腺癌患者共12例,均完成预期试验观察,全部纳入分析。

12例患者年龄37~68岁,中位年龄50(45,53)岁;身高146.0~165.0 cm,中位身高154.5(150.4,161.0)cm;体重48.3~61.9 kg,中位体重54.8(50.1,58.0)kg;体表面积1.49~1.77 m²,中位体表面积1.60(1.53,1.72)m²;既往患子宫肌瘤和尿路感染者各1例;入院前3个月内均无过量吸烟(>5支/d)、过量饮酒(>14单位/d,1单位相当于18 ml纯酒精)或过量饮用茶/咖啡等富含咖啡因饮料(>8杯/d,1杯约250 ml)的情况,均无药物过敏史;ECOG评分为0分者8例,1分者4例。12例患者均为IV期乳腺癌,10例既往使用过非PEG化蒽环类药物(多柔比星2例、表柔比星6例、吡柔比星1例),等效剂量(多柔比星:表柔比星/吡柔比星=1:0.5)换算后,累积剂量相当于多柔比星329(185,418) mg/m²。12例患者中合并高脂血症者4例,子宫肌瘤、高血压病各2例,2型糖尿病1例。

2.2 血浆抗PEG抗体检测结果

抗PEG抗体检测结果显示,12例患者中6例抗PEG抗体阳性,抗PEG抗体携带率为50%。

2.3 速发型超敏反应发生及处置情况

开始用药30 min内,12例患者中7例(58%)发生速发型超敏反应,表现为胸闷(5例)、面部潮红(4例)、咳嗽(2例)、气促(1例)和一过性意识模糊(1例);6例为用药2 min时发生,1例为用药18 min时发生;超敏反应严重程度5例为2级,2例为3级。这7例患者既往均使用过非PEG化蒽环类药物。速发型超敏反应发生后,7例患者均立即停药,给予地塞米松、肾上腺素、苯海拉明、西咪替丁等处理,症状均在2 min内迅速缓解,转归良好。

2.4 超敏反应与无超敏反应组患者临床特征比较

超敏反应组和无超敏反应组患者年龄、身高、体重、体表面积、既往使用非PEG化蒽环类药物患

者占比和抗 PEG 抗体携带率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

对 4 例发生超敏反应的患者在症状出现时经静脉通道采血进行了血清 IgE 和 C3、C4 水平检测,结果显示 2 例抗 PEG 抗体阳性者血清 IgE 水平升高,分别为 404、545 $\mu\text{g/L}$ (参考值: $\leq 242 \mu\text{g/L}$),其中 1 例血清 C4 水平也升高,为 486 mg/L (参考值: 100~400 mg/L); 2 例抗 PEG 抗体阴性者血清 IgE 和 C3、C4 水平均正常。

2.5 抗 PEG 抗体阳性和阴性组患者临床特征比较

抗 PEG 抗体阳性和阴性组患者年龄、身高、体重、体表面积、既往使用蒽环类药物患者占比、既往蒽环类药物累积剂量和超敏反应发生率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 2。

3 讨论

PLD 诱发速发型超敏反应的临床症状主要为面部潮红、胸闷气短、呼吸困难,严重者可发生喉头水肿和过敏性休克,是严重影响药物临床使用、降低患者生活质量的重要不良反应^[10]。本研究 12 例应用脂质体多柔比星的患者,7 例(58%) 在用药 2~18 min 时发生速发型超敏反应,发生率较高,临床表现与文献报道^[5]相似,主要有胸闷、面部潮红,部分患者伴咳嗽、气促等,1 例出现一过性意

识模糊。

PLD 诱发超敏反应的机制目前尚无定论,可能的有多柔比星介导的药疹、IgE 介导的速发型超敏反应、补体激活、抗 PEG 抗体、细胞因子释放等^[11]。PLD 诱发的速发型超敏反应多发生于初次用药者,给予糖皮质激素预处理、控制输液速度、稀释输注浓度等有一定预防作用^[5]。本研究中速发型超敏反应发生率高可能与未予糖皮质激素预处理有一定关系,但我们在临床实践中观察到,即便给予地塞米松预处理,部分患者依旧会产生超敏反应,严重者甚至威胁生命。本研究中 7 例发生超敏反应的患者既往均有非 PEG 化蒽环类药物治疗史,提示既往使用非 PEG 化蒽环类药物未发生超敏反应的患者在使用 PEG 化药物时也有发生超敏反应可能; 无超敏反应组 5 例患者中 3 例有既往非 PEG 化蒽环类药物治疗史,其药物累积剂量与超敏反应组患者比较差异无统计学意义[414(294, 497) mg/m^2 比 294(158, 418) mg/m^2 , $P=0.383$],提示既往治疗中蒽环类药物累积剂量与使用 PEG 化药物后超敏反应的发生无显著相关性。

多位学者报道携带抗 PEG 抗体可能是诱发 PEG 化纳米材料药物超敏反应的重要因素^[11-14]。Chen 等^[12]的研究结果显示,抗 PEG 抗体能够迅速

表 1 超敏反应与无超敏反应组晚期乳腺癌患者临床特征比较

Tab 1 Comparison of clinical characteristics in advanced breast cancer patients with or without hypersensitivity

组别	例数	年龄 [岁, $M(Q_1, Q_3)$]	身高 [cm, $M(Q_1, Q_3)$]	体重 [kg, $M(Q_1, Q_3)$]	体表面积 [m^2 , $M(Q_1, Q_3)$]	既往使用非聚乙二醇化蒽环类药物		抗聚乙二醇抗体携带率
						例数	累积剂量 ^a [mg/m^2 , $M(Q_1, Q_3)$]	
超敏反应组	7	51(49, 55)	156.0(152.0, 161.0)	55.3(48.6, 57.7)	1.63(1.52, 1.70)	7	294(158, 418)	4/7
无超敏反应组	5	47(43, 53)	151.5(148.0, 162.3)	54.2(51.5, 61.8)	1.57(1.53, 1.76)	3	414(294, 497)	2/5
U 值		23.000	23.000	12.500	14.000	-	6.000	-
P 值		0.432	0.432	0.432	0.639	0.152	0.383	1.000

注 超敏反应组纳入开始静脉滴注盐酸多柔比星脂质体注射液后 30 min 内发生速发型超敏反应的患者,无超敏反应组纳入未发生速发型超敏反应的患者;分母小于 10 不计算百分数;^a:等效剂量换算后的多柔比星累积剂量;-: Fisher 精确检验

表 2 抗聚乙二醇抗体阳性和阴性组晚期乳腺癌患者临床特征比较

Tab 2 Comparison of clinical characteristics in advanced breast cancer patients with or without anti-polyethylene glycol antibody

组别	例数	年龄 [岁, $M(Q_1, Q_3)$]	身高 [cm, $M(Q_1, Q_3)$]	体重 [kg, $M(Q_1, Q_3)$]	体表面积 [m^2 , $M(Q_1, Q_3)$]	既往使用非聚乙二醇化蒽环类药物		速发型超敏反应发生率 ^b
						例数	累积剂量 ^a [mg/m^2 , $M(Q_1, Q_3)$]	
抗体阳性组	6	50(46, 51)	154.0(149.0, 160.6)	54.8(52.2, 58.7)	1.60(1.54, 1.71)	3	414(199, 460)	3/6
抗体阴性组	6	52(41, 58)	157.0(150.8, 164.3)	53.7(48.5, 59.1)	1.61(1.51, 1.74)	3	294(172, 390)	4/6
U 值		15.500	12.500	20.500	20.500	-	17.000	-
P 值		0.699	0.394	0.699	0.699	1.000	0.421	1.000

注 分母小于 10 不计算百分数;^a:等效剂量换算后的多柔比星累积剂量;^b:指开始静脉滴注盐酸多柔比星脂质体注射液后 30 min 内超敏反应发生率;-: Fisher 精确检验

结合于 PLD 表面的 PEG, 导致补体激活, 脂质体膜上形成膜攻击复合物 (C5b-9), 并从脂质体中快速释放包被的多柔比星, 快速释放的多柔比星容易导致超敏反应的发生。食用含有核酸或非人源蛋白的 PEG 化药物或含 PEG 辅料食品, 或使用含 PEG 辅料的化妆品, 都有可能产生抗 PEG 抗体。因此, 在健康人群中也有较高比例的人携带抗 PEG 抗体。有研究显示, 美国高达 97.5% 的人携带抗 PEG 抗体^[15]。我国台湾地区也有 44.3% 的人携带抗 PEG 抗体, 且年轻人抗体携带率更高^[14]。本研究 12 例患者中 6 例 (50%) 在用药前已携带抗 PEG 抗体, 初步推测抗 PEG 抗体在中国大陆人群中普遍存在。也有研究者认为, 抗 PEG 抗体可通过破坏脂质体结构经补体激活途径造成超敏反应, 属于“假性过敏”^[11, 16], 是不依赖 IgE 的速发型超敏反应。本研究未发现超敏反应组和无超敏反应组抗 PEG 抗体携带率存在统计学差异 (4/7 比 2/5, $P=1.000$), 可能与样本量小有关。4 例发生速发型超敏反应患者即时血清 IgE 和 C3、C4 水平检测结果显示, 2 例抗 PEG 抗体阳性者血清 IgE 水平均升高, 其中 1 例血清 C4 水平也升高。初步提示, 在发生速发型超敏反应的患者中, 抗 PEG 抗体可能参与诱发 IgE 介导的速发型超敏反应, 该反应在部分患者中可能由补体介导, 也可不经过补体途径诱发。

本研究中 10 例有非 PEG 化蒽环类药物应用史的患者既往用药中均未发生超敏反应, 不排除本次速发型超敏反应为患者对 PEG 化材料过敏可能。这提示, 作为药物载体, 脂质体材料在提高传统高毒性化疗药物靶向性、降低其毒性的同时, 本身也可能成为新的过敏原, 导致严重的过敏反应, 临床应予以重视。

利益冲突 本研究部分经费由浙江智达药业有限公司赞助

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer (IARC). Breast (Source: Globocan 2020) [EB/OL]. (2020-12) [2021-03-13]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-factsheet.pdf>.
- [2] Gabizon AA, Patil Y, La-Beck NM. New insights and evolving role of pegylated liposomal doxorubicin in cancer therapy[J]. Drug Resistance Updates, 2016, 29: 90-106. DOI: 10.1016/j.drug.2016.10.003.
- [3] 郭仪, 刘玉波, 陈兵. 脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤临床疗效及安全性的系统评价[J]. 药物评价研究, 2017, 40(9): 1338-1347. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.030. Guo Y, Liu YB, Chen B. Clinical efficacy and safety of liposomal doxorubicin in treatment of cancer: a systematic review[J]. Drug Eval Res, 2017, 40(9): 1338-1347. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.030.
- [4] Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review[J]. JAMA, 2019, 321(3): 288-300. DOI: 10.1001/jama.2018.19323.
- [5] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 聚乙二醇化脂质体多柔比星不良反应管理中国专家共识(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(8): 617-623. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200410-00330. Breast Cancer Group, Chinese Association for Clinical Oncologist (CACO). Chinese expert consensus on management of adverse events of pegylated liposomal doxorubicin (2020 edition)[J]. Chin J Oncol, 2020, 42(8): 617-623. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200410-00330.
- [6] Gabizon A, Szebeni J. Complement activation: a potential threat on the safety of poly(ethylene glycol)-coated nanomedicines[J]. ACS Nano, 2020, 14(7): 7682-7688. DOI: 10.1021/acsnano.0c03648.
- [7] Amin MB, Gress DM, Meyer Vega LR, et al. AJCC Cancer Staging Manual[J]. 8th ed. Chicago: American College of Surgeons, 2018.
- [8] Alberts DS, Garcia DJ. Safety aspects of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cancer[J]. Drugs, 1997, 54 Suppl 4: 30-35. DOI: 10.2165/00003495-199700544-00007.
- [9] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2021-03-13]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [10] Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(3): 574-580. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.044.
- [11] Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity[J]. Toxicology, 2005, 216(2-3): 106-121. DOI: 10.1016/j.tox.2005.07.023.
- [12] Chen E, Chen BM, Su YC, et al. Premature drug release from polyethylene glycol (PEG)-coated liposomal doxorubicin via formation of the membrane attack complex[J]. ACS Nano, 2020, 14(7): 7808-7822. DOI: 10.1021/acsnano.9b07218.
- [13] Verhoef JJ, Carpenter JF, Anchordquy TJ, et al. Potential induction of anti-PEG antibodies and complement activation toward PEGylated therapeutics[J]. Drug Discov Today, 2014, 19(12): 1945-1952. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.08.015.
- [14] Chen B, Su Y, Chang C, et al. Measurement of pre-existing IgG and IgM antibodies against polyethylene glycol in healthy individuals[J]. Analytical chemistry (Washington), 2016, 88(21): 10661-10666. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03109.
- [15] Ehlinger C, Spear N, Doddareddy R, et al. A generic method for the detection of polyethylene glycol specific IgG and IgM antibodies in human serum[J]. J Immunol Methods, 2019, 474: 112669. DOI: 10.1016/j.jim.2019.112669.
- [16] Szebeni J, Muggia F, Gabizon A, et al. Activation of complement by therapeutic liposomes and other lipid excipient-based therapeutic products: prediction and prevention[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63(12): 1020-1030. DOI: 10.1016/j.addr.2011.06.017.

(收稿日期: 2021-03-22)

(本文编辑: 康彦红)