**环磷酰胺**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:47:07

**【药物名称】**

中文通用名称：环磷酰胺

英文通用名称：Cyclophosphamide

其他名称：癌得量、癌得星、安道生、环磷氮芥、Cttophana、Cyclophosphamidum、Cyclophosphane、Cytoxan、Endoxan、Neosar。

**【药理分类】**

免疫系统用药>>免疫调节药>>免疫抑制药

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>影响DNA结构与功能的药物>>烷化剂类

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

作为抗肿瘤药，用于恶性淋巴瘤、急性或慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤。对乳腺癌、睾丸肿瘤、卵巢癌、肺癌、头颈部鳞癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤及骨肉瘤也有一定的疗效。

**其他临床应用参考**

1.用于急性或慢性髓细胞白血病、恶性组织细胞增生症、对肾上腺皮质激素无反应或不可耐受的微小病变性肾病、晚期蕈样肉芽肿。(FDA批准适应症)

2.作为免疫抑制药，用于各种自身免疫性疾病，如严重类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、儿童肾病综合征、多发性肉芽肿、天疱疮以及溃疡性结肠炎、特发性血小板减少性紫癜等。也用于器官移植时抗排斥反应，通常与泼尼松、抗淋巴细胞球蛋白合用。

3.用于卵巢生殖细胞肿瘤、嗜铬细胞瘤以及骨髓移植预处理。

4.用于治疗视网膜母细胞瘤、尤因肉瘤、软组织肉瘤。

5.用于子宫颈癌、狼疮性肾炎、子宫内膜癌、肾母细胞瘤。

6.本药滴眼液可用于翼状胬肉术后、角膜移植术后蚕蚀性角膜溃疡等。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·抗肿瘤

1.口服给药  一日2-4mg/kg，连用10-14日，休息1-2周重复给药。

2.静脉注射  (1)单药治疗，一次500-1000mg/m2，加生理盐水20-30ml后注射，一周1次，连用2次，休息1-2周重复给药。(2)联合用药，一次500-600mg/m2。

·自身免疫性疾病

1.口服给药  一日2-3mg/kg，顿服，维持剂量减半。

2.静脉注射  一次100-200mg，一日1次或隔日1次，连用4-6周。

·器官移植

1.口服给药  一次50-150mg。

2.静脉给药  一次200mg，一日1次或隔日1次，总量8-10g为一疗程。

·翼状胬肉术后，角膜移植术后蚕蚀性角膜溃疡等

1.经眼给药  本药1%滴眼液滴眼。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全者用药剂量应降至治疗量的1/3-1/2。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全者用药剂量应降至治疗量的1/3-1/2。

**儿童**

◆常规剂量

·抗肿瘤

1.静脉注射  一次10-15mg/kg，加生理盐水20ml稀释后缓慢注射，一周1次，连用2次，休息1-2周重复给药。

·自身免疫性疾病

1.口服给药  一日1-3mg/kg。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·急慢性髓细胞白血病、乳腺癌、Burkitt's淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、Ⅲ期和Ⅳ期霍奇金淋巴瘤、恶性组织细胞增生症、恶性淋巴瘤(大小细胞混合型)、恶性淋巴瘤(小细胞结节或弥漫型)、多发性骨髓瘤、晚期蕈样肉芽肿、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、视网膜母细胞瘤

1.口服给药  初始和维持剂量均为一日1-5mg/kg。

2.静脉给药  单药治疗，总量40-50mg/kg，于2-5日内分次给予；或一次10-15mg/kg，每7-10日1次；或一次3-5mg/kg，一周2次。

·狼疮性肾炎

1.静脉给药  一月用量为1g/m2，通常与皮质类固醇合用。

◆肾功能不全时剂量

剂量标准尚未确立。有资料表明，肾小球滤过率(GFR)大于50ml/min时，用药间隔时间应延长至12小时；GFR为10-50ml/min时，给予常规剂量的75%；GFR低于10ml/min时，给予常规剂量的50%。也可按以下方式调整用药剂量：GFR大于10ml/min者，用药间期延长至每12小时1次；GFR低于10ml/min者，用药间期延长至每18-24小时1次。

◆肝功能不全时剂量

剂量标准尚未建立。推荐肝功能不全者应调整剂量。

◆透析时剂量

推荐血液透析的患者使用本药的维持剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·急性非淋巴细胞白血病、乳腺癌、Burkitt's淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、Ⅲ期和Ⅳ期霍奇金淋巴瘤、恶性组织细胞增生症、恶性淋巴瘤(大小细胞混合型)、恶性淋巴瘤(小细胞结节或弥漫型)、多发性骨髓瘤、晚期蕈样肉芽肿、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、视网膜母细胞瘤

1.口服给药  同成人用法用量。

2.静脉给药  同成人用法用量。

·狼疮性肾炎

1.静脉给药  一月用量为500-750mg/m2，可调整剂量至一月1g/m2。

◆肾功能不全时剂量

参见成人“肾功能不全时剂量”。

◆肝功能不全时剂量

参见成人“肝功能不全时剂量”。

◆透析时剂量

参见成人“透析时剂量”。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

口服给药  本药口服制剂一般应空腹服用，如发生胃部不适，可分次服用或进食时服用。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.妊娠期妇女。

3.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.有骨髓抑制者。

2.有痛风病史者。

3.肝、肾功能不全者。

4.感染患者。

5.肿瘤细胞浸润至骨髓者。

6.有泌尿系统结石史者。

7.有多程化疗或放疗史者。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童用药参见“用法与用量”项。

**老人**

老年患者用药可使免疫抑制毒性增加。

**妊娠期妇女**

1.本药有致突变、致畸作用，可造成胎儿死亡或先天性畸形，妊娠期妇女禁用(特别在妊娠早期)。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为D级。

**哺乳期妇女**

本药可随乳汁排泄，在开始治疗时必须终止哺乳。

**【不良反应】**

1.心血管系统  本药常规剂量不产生心脏毒性，大剂量(120-240mg/kg)可能引起出血性心肌坏死(包括病灶部位出血、冠脉血管炎等)，甚至在停药后2周仍可见心力衰竭。

2.代谢/内分泌系统  大剂量给药(50mg/kg)并同时给予大量液体时，可产生水中毒。

3.呼吸系统  可见肺纤维化。

4.泌尿生殖系统  可见月经紊乱、无精子或精子减少。大剂量给药时，本药的代谢产物丙烯醛可以引起肾出血、膀胱纤维化及出血性膀胱炎、肾盂积水、膀胱尿道返流。用于白血病或淋巴瘤治疗时，易发生高尿酸血症及尿酸性肾病。

5.免疫系统  可导致中至重度免疫抑制。

6.肝脏  罕见肝脏损害，可因本药的主要代谢物丙烯醛而致肝毒性，引起肝细胞坏死、肝小叶中心充血，并伴氨基转移酶升高。可使血清假胆碱酯酶降低。

7.胃肠道  可见口腔炎、食欲减退、恶心、呕吐，停药后2-3日可消失。

8.血液  本药对骨髓抑制的严重程度与使用剂量相关。白细胞多于给药后10-14日达最低值，多在停药后21日左右恢复正常，血小板减少比其他烷化剂少见。

9.皮肤  可有皮肤及指甲色素沉着、黏膜溃疡、荨麻疹、脱发、药物性皮炎。偶见指甲脱落。

10.眼  少见视物模糊。

11.过敏反应  少见过敏反应。

12.其他  少见发热。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.抗痛风药(如别嘌醇、秋水仙碱、丙磺舒)：

结果：合用可增加血清尿酸水平。

机制：本药使血中假胆碱酯酶减少。

处理：合用应调整抗痛风药剂量。

2.巴比妥类、皮质激素类药物：

结果：大剂量合用以上药物可影响本药的代谢，同时应用时，可增强本药的急性毒性反应。

3.多柔比星：

结果：合用可增加心脏毒性。

4.可卡因：

结果：合用可延长可卡因的作用并增加毒性。

机制：本药可抑制胆碱酯酶，延缓可卡因的代谢。

5.琥珀胆碱：

结果：本药可增强琥珀胆碱的神经肌肉阻滞作用，使呼吸暂停延长。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.本药注射剂稀释后不稳定，应于2-3小时内使用。静脉给药时，注意勿漏出血管外。

2.为预防肾毒性，患者用药时需大量饮水，必要时静脉补液，以保证足够的液体输入量和尿量，也可给予尿路保护剂(如美司钠)。为预防白血病及淋巴瘤患者出现尿酸性肾病，可大量补液、碱化尿液和(或)给予别嘌醇。为预防水中毒，可同时给予呋塞米。

3.抗痛风药(如别嘌醇、秋水仙碱、丙磺舒等)与本药同用时，应调整抗痛风药的剂量，使高尿酸血症与痛风得到控制。

**不良反应的处理方法**

1.当出现有肿瘤转移或骨髓抑制时，本药用量应减少至治疗量的1/3-1/2。

2.如有明显的白细胞减少(特别是粒细胞)或血小板减少，应停用本药，直至白细胞及血小板恢复至正常水平。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

用药期间须定期检查血象、尿常规、肝肾功能。

**高警讯药物**

美国安全用药规范研究院(ISMP)将本药定为高警讯药物，使用不当将给患者带来严重危害。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗相关的主要不良反应：黏膜炎和口腔炎。

2.化疗可能会引起严重的骨髓抑制(包括明显的血小板减少和凝血功能改变)，牙科操作时应注意其对出血和止血的影响。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：可能会引起头晕。

2.对精神障碍治疗的影响：本药可能会引起骨髓抑制，与氯氮平和卡马西平合用时应谨慎。

**心血管注意事项**

高剂量(＞200mg/m2)使用本药时罕见但有出现危及生命的心血管不良反应(包括心力衰竭、心肌坏死、心肌炎、心律失常、心包填塞、肺间质纤维化)的可能。

**护理注意事项**

1.评估患者有无使用其他可能增加或延长肾毒性或心脏毒性的药物。

2.应严密监测静脉注射部位以防液体渗出。

3.实验室检查：监测全血细胞计数、红细胞沉降率、血尿素氮、血尿酸、血清电解质和血清肌酸酐。

**【药理】**

**药效学**

本药为氮芥类双功能烷化剂，既是广谱抗肿瘤药，又可作为免疫抑制药。其作用机制如下：(1)抗肿瘤：本药具有细胞周期非特异性，在体外无抗肿瘤活性，进入体内后经干细胞微粒体混合功能氧化酶细胞色素P450酶活化后方具有烷化活力。首先是其环N原子附近的C被氧化，生成4-羟基环磷酰胺，继而开环生成醛磷酰胺，醛磷酰胺在肿瘤细胞内分解成磷酰胺氮芥及丙烯醛。磷酰胺氮芥对肿瘤细胞有细胞毒作用，可干扰DNA及RNA功能，尤其对DNA的影响更大，可与DNA发生交叉联结，抑制DNA合成，对S期细胞作用最明显。(2)作为免疫抑制药：本药在体外无活性，进入体内后经肝脏中色素P450酶水解成醛磷酰胺，醛磷酰胺转移至组织中形成醛磷胺氮芥而发挥作用，它可减少T、B淋巴细胞数目，减少抗体生成，抑制淋巴细胞增殖和迟发性过敏反应。

**药动学**

本药口服后吸收完全，约1小时后达血药峰浓度，生物利用度为74%-97%。吸收后迅速分布到全身，在肿瘤组织中浓度较正常组织高，脏器中以肝脏浓度较高少量药物可通过血-脑脊液屏障，脑脊液中的浓度为血浆的20%。药物本身不与白蛋白结合，其代谢物约50%与血浆蛋白结合。静脉注射后血浆半衰期为4-6.5小时，50%-70%在48小时内通过肾脏排泄(其中68%为代谢物，32%为原形)。本药及其代谢产物可经透析清除。

**【制剂与规格】**

环磷酰胺片  50mg。

注射用环磷酰胺  (1)100mg。(2)200mg。(3)500mg。

环磷酰胺滴眼液  1%。

**【贮藏】**

片剂：遮光、密闭，在30℃以下保存。

粉针剂：遮光、密闭，在30℃以下保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 92845 版本 1.0