

- symptoms (DRESS) in an adolescent treated with lamotrigine [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2013, 18 (3): 236 - 240.
- [6] 易小江, 杨蓉. 丙戊酸钠致重症多形红斑型药疹一例 [J]. 华西医学, 2012, 27 (3): 479.
- [7] 陈新谦, 金有豫, 汤光, 等. 新编药物学 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 219.
- [8] 刘立民, 刘美, 朱旭, 等. 拉莫三嗪所致不良反应/不良事件中文文献分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22 (6): 334 - 337.
- [9] AURICH-BARRERAA B, WILTON L, BROWN D, et al. Paediatric postmarketing pharmacovigilance using prescription-event monitoring: comparison of the adverse event profiles of lamotrigine prescribed to children and adults in England [J]. Drug Saf, 2010, 33 (9): 751 - 763.
- [10] ELZAGALLAAI A A, GARCIA BOURNISSEN F, FINKELSTEIN Y, et al. Severe bullous hypersensitivity reactions after exposure to carbamazepine in a Han Chinese child with a positive HLA B * 1502 and negative in vitro toxicity assays: evidence for different pathophysiological mechanisms [J]. J Popul Ther Clin Pharmacol, 2011, 18 (1): e1 - e9.
- [11] DREDGE D C, PARSONS E C, CARTER L P, et al. Anti-convulsant hypersensitivity syndrome treated with intravenous immunoglobulin [J]. Pediatr Neurol, 2010, 43 (1): 65 - 69.
- [12] 何心, 许静, 王珊珊, 等. 拉莫三嗪致高敏综合征 2 例 [J]. 医药导报, 2015, 34 (11): 1541 - 1542.
- [13] 袁洪波, 朱毅, 陈力. 拉莫三嗪片不良反应回顾性分析 [J]. 现代预防医学, 2012, 39 (22): 6088-6090.
- [14] 肖展翅, 倪小红, 饶伟华, 等. 拉莫三嗪抗癫痫致皮肤及精神症状 1 例 [J]. 医药导报, 2014, 33 (10): 1395 - 1396.
- [15] 孙旌文, 扬芳. 拉莫三嗪致严重剥脱性皮炎及肝损害 [J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11 (5): 351 - 352.
- [16] 张学军. 皮肤性病学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 123.
- [17] 刘春, 任惠. 新型抗癫痫药物拉莫三嗪研究进展 [J]. 实用临床医学, 2015, 16 (2): 104 - 107.
- [18] 徐利君, 李星霞. 左氧氟沙星疑似中毒性表皮坏死溶解症 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2015, 12 (4): 258 - 260.
- [19] 王秀丽, 赵智峰, 刘世福. 拉莫三嗪致重症剥脱性皮炎 1 例 [J]. 临床合理用药杂志, 2009, 2 (20): 26.

疑似二氢嘧啶脱氢酶缺陷结肠癌患者使用卡培他滨发生严重不良反应 1 例

张颖佩, 程虹, 蒋巧俐

(武汉大学中南医院药学部, 武汉 430070)

关键词 卡培他滨; 癌, 结肠; 不良反应

中图分类号 R979.1; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)01-0104-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.01.027

1 病例介绍

患者, 女, 52 岁。因“乙状结肠癌术后 1 周期化疗后”于 2015 年 6 月 13 日入住我院放化疗科。患者于 2015 年 4 月 28 日因“便血半年余, 加重 7 d”入住我院普外科, 2015 年 4 月 30 日行乙状结肠癌根治术, 手术后明确诊断为“乙状结肠癌术后 (pT₃N₁cM₀, IIIB 期)”, 有辅助化疗的指征, 于 2015 年 6 月 2 日开始第 1 周期卡培他滨联合奥沙利铂方案化疗 [奥沙利铂

200 mg, 静脉滴注, qd, 第 1 天; 卡培他滨 (上海罗氏制药有限公司, 商品名: 希罗达, 批号: SH1565) 1 500 mg, 口服, bid, 第 1 ~ 14 天; 每 21 d 为 1 疗程]。化疗第 5 天患者渐感腹痛, 为间断上腹部隐痛, 餐后疼痛显著, 伴恶心、纳差, 无呕吐, 患者同时出现 I 度白细胞降低。上述不适经对症处理后好转。患者出院后继续口服卡培他滨。3 d 后, 患者腹痛逐渐加重, 饮食差, 乏力, 并出现口腔多发溃疡, 疼痛明显, 影响进食。患者自行停用卡培他滨, 腹痛及口腔溃疡无好转。2015 年 6 月 12 日晚间, 患者出现发热, 热峰 37.9 ℃。2015 年 6 月 13 日患者返院就诊。入院时体检: 体温 37.2 ℃, 呼吸 20 次 · min⁻¹, 脉搏 95 次 · min⁻¹, 血压 110/65 mmHg

收稿日期 2015-11-16 **修回日期** 2016-03-02

作者简介 张颖佩 (1982 -), 女, 湖北武汉人, 主管药师, 硕士, 研究方向: 临床药学。电话: 027-67813199, E-mail: zhpypyp@126.com。

(1 mmHg = 0.133 kPa), 慢性病容, 口唇、舌面、口腔内黏膜可见多发溃疡, 部分融和。心、肺听诊阴性, 腹部平软, 无压痛反跳痛, 双下肢无水肿。

患者入院后行禁食、肠外营养、抗感染(头孢呋辛加甲硝唑)、抑制胃酸分泌(奥美拉唑)、促进溃疡修复(核黄素)等治疗。2015 年 6 月 14 日血常规检查显示: 白细胞 $4.85 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞百分比 79.7%, 红细胞 $4.43 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, 血红蛋白 $128.3 g \cdot L^{-1}$, 血小板 $352 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 降钙素原: $0.12 ng \cdot mL^{-1}$ 。2015 年 6 月 14 日晚, 患者发生便血 1 次, 呈淡红色, 约 50 mL, 急查血常规: 白细胞 $4.15 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞百分比 92.70%, 血红蛋白 $110.0 g \cdot L^{-1}$, 血小板 $194 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。患者呈贫血貌, 发生便血, 血红蛋白下降, 发生下消化道出血可能性大。患者拒绝接受结肠镜检查以明确诊断, 遂继续维持上述保守治疗。2015 年 6 月 15 日, 患者排酱油色稀便数次, 间断腹痛, 伴低热, 口腔溃疡较前好转。2015 年 6 月 16 日, 患者频繁腹泻, 呈黄色稀水样便, 伴发热, 热峰 $39.0 ^\circ C$ 。查粪便常规: 潜血阳性; 血常规: 白细胞 $1.67 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞绝对值 $1.06 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 红细胞 $3.21 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 血红蛋白 $93.0 g \cdot L^{-1}$; 血培养结果阴性。给予患者止泻、加强抗感染(换头孢呋辛为哌拉西林他唑巴坦)及维持水电解质平衡等治疗。患者出现Ⅲ度白细胞降低, 予其重组人粒细胞集落因子皮下注射治疗, 同时紫外光消毒病房。另外, 2015 年 6 月 14-17 日期间, 患者反复出现全身风团样皮疹伴瘙痒, 予组胺 H_1 受体阻断药、糖皮质激素等抗过敏治疗后好转。患者之后病程中未再发皮疹。至 2015 年 6 月 22 日, 患者腹泻好转, 腹痛缓解, 口腔溃疡进一步好转, 无发热, 查血常规, 中性粒细胞绝对值降至 $0.70 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 血小板低至 $9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 红细胞、血红蛋白未见继续降低。患者出现Ⅳ度骨髓抑制, 继续升白细胞, 同时予重组人白细胞介素-11 升血小板、输注血小板。2015 年 6 月 24 日, 患者再次发热, 体温 $38.6 ^\circ C$, 无咳嗽咯痰, 心肺听诊无异常, 予左氧氟沙星联合哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗。2015 年 6 月 25 日, 患者血常规较前恢复: 中性粒细胞绝对值 $4.32 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 血小板 $58 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。2015 年 6 月 26 日患者仍有间断发热, 渐感胸闷、气促并呼吸困难, 血氧饱和度 87%, 双肺中上叶散在湿啰音。2015 年 6 月 27 日患者因“呼吸衰竭、双肺感染、重症肺炎”转入重症监护室, 经救治后生命体征平稳, 体温正常, 血氧饱和度 98%, 转回放疗科继续治疗。2015 年 7 月 2 日起, 患者病程中频繁排稀水样便, 有时为暗绿色水便, 大便潜血阳性, 给予微生态制剂、肠

黏膜保护药等治疗缓解不明显。2015 年 7 月 29 日患者因“便血”行血管造影, 示空肠中上段明显出血点, 遂行空肠动脉选择性栓塞术, 术后便血明显减少。2015 年 8 月 2 日, 患者因“下消化道出血、失血性休克”, 急诊行“剖腹探查 + 肠粘连松解 + 空肠部分切除术”, 术后病理检查示: 送检空肠组织可见间断性肠黏膜缺失并慢性炎性肉芽组织增生及全层慢性炎改变。9 月 7 日, 患者死于“多器官功能障碍综合征、消化道出血、乙状结肠恶性肿瘤综合治疗后”。

2 讨论

卡培他滨联合奥沙利铂方案是目前治疗转移性结肠癌的一线化疗方案^[1]。卡培他滨是一种能在体内转变为氟尿嘧啶(5-FU)的口服抗癌药, 多用于治疗进展期结肠癌、胃癌、乳腺癌。尽管卡培他滨的常规剂量可以使大多数患者耐受, 但其仍可使约 30% 患者发生严重的剂量相关性毒性, 包括手足综合征、腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制等^[2]。这既与 5-FU 的治疗窗窄有关, 也与不同患者药动学特点不同、给药剂量各异、及药物代谢酶缺陷有关^[2]。二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)是 5-FU 的主要代谢酶与限速酶, 将 5-FU 代谢为无活性产物^[3]。DPD 完全或部分缺陷(DPYD 基因的分子缺陷或突变导致)使 5-FU 在体内蓄积, 从而引起严重毒性反应, 甚至死亡。使用 5-FU 而发生 3 或 4 级毒性的患者, 40%~50% 伴有 DPD 缺陷^[2]。3%~5% 成人癌症患者存在 DPD 缺陷, 0.5% 为完全 DPD 缺乏^[2]。目前, 已存多起因(或疑似)DPD 缺陷的患者使用卡培他滨而引起严重不良反应的报道, 包括多发性苔藓样口腔黏膜炎^[4]及缺血坏死性结肠炎^[5]、局限性结肠末端炎症^[6]、回肠炎^[7]所引起的腹痛、腹泻、便血。

本例患者为结肠癌ⅢB 期, 术后开始第 1 周期卡培他滨联合奥沙利铂方案化疗, 首次服用卡培他滨 5 d 后即出现腹痛, 逐渐加重, 8 d 后出现口腔多发溃疡, 继而发生便血、皮疹、持续性腹泻、Ⅳ度骨髓抑制。2 个月后患者再发下消化道出血、失血性休克, 出血肠段病理检查可见慢性炎症改变。2006 年, CICCOLINI 等^[8]报道了 1 例 52 岁男性患者, 因肝细胞癌接受常规卡培他滨联合奥沙利铂方案化疗。第 1 周期化疗第 9 天, 患者发生便血、Ⅳ级食管炎、Ⅳ度骨髓抑制。尽管患者接受了合适的支持治疗, 但其病情仍然迅速恶化, 最后死亡。基因检测结果表明, 患者 DPYD 基因 14 号外显子 1896C > T 突变。虽然本例患者未能进行 DPYD 检测, 但高度疑似因 DPD 缺陷, 使用卡培他滨而导致一系列严重不良反应, 最终加速死亡。尽管目

前发现的引起 DPD 缺陷的主要 DPYD 基因突变——DPYD * 2A (IVS14 + G1 > A)——存在种族差异性,主要在北美及欧洲的高加索人群中被检测到,在亚洲人群,如日本、中国台湾地区、中国大陆地区人群中尚未检测到^[9]。然而,亚洲人群中存在使用 5-FU 类药物产生严重毒性反应的报道。例如,日本 1 例疑似 DPD 部分缺陷的结肠癌患者使用卡培他滨后出现严重的口腔黏膜炎、手足综合征、Ⅳ度骨髓抑制,最后于服药 25 d 后死亡^[10]。章宏等^[11]认为,中国的胃癌和结肠癌患者 DPYD 基因型有自己的特点。DPYD * 5 基因的变异可能是导致我国患者 DPD 酶活性下降,而引起 5-FU 类药物毒副作用增加的原因之一。我国人群 DPYD 基因多态性特点有待进一步研究。

鉴于因 DPD 缺陷而使用氟尿嘧啶类药物可引起严重不良反应,2003 年美国食品药品监督管理局宣布卡培他滨禁用于已知的 DPD 缺陷患者,并将此加入卡培他滨的药品说明书^[12]。DPD 缺陷的筛查方法包括 DPYD 基因检测与表型检测^[13]。然而,常规筛查 DPD 还未能医疗机构开展,即便是在欧美发达国家^[14]。因此,临床首次使用卡培他滨时应充分知晓发生严重不良反应风险,给药后应严密监测患者一般情况。若发生相关不良反应,及时停药,并给予对症支持治疗。日本的一项最新研究表明,DPD 的活性是可以被诱导的,初始给予小剂量的卡培他滨,并逐渐增量,最终可使 DPD 缺陷患者的 DPD 蛋白含量增加至 12 倍之多^[15]。这种新型的给药方式,值得在今后的临床实践中借鉴与探索。

参考文献

- [1] CASSIDY J, CLARKE S, DAZ-RUBIO E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(1):58-64.
- [2] LAW L, ROGERS J, ENG C. Delayed presentation of DPD deficiency in colorectal cancer[J]. *J Adv Pract Oncol*, 2014,5(3):205-210.
- [3] MILANO G, ETIENNE-GRIMALDI M C, MARI M, et al. Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(1):88-95.
- [4] MIGNOGNA M D, FORTUNA G, FALLETTI J, et al. Capecitabine-induced stomatitis: a likely pathogenetic mechanism of oral lichenoid mucositis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009,65(10):1057-1059.
- [5] CETIN B, BUYUKBERBER S, SENT R K S, et al. Ischemic colitis after capecitabine plus cisplatin treatment in advanced gastric cancer[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011,31(4):503-506.
- [6] MAGGO G, GROVER S C, GRIN A. Capecitabine induced colitis[J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(9):606-608.
- [7] MOKRIM M, AFTIMOS P G, ERRIHANI H, et al. Breast cancer, DPYD mutations and capecitabine-related ileitis: description of two cases and a review of the literature[J]. *BMJ Case Rep*, 2014,doi:10.1136/bcr2014203647.
- [8] CICCOLINI J, MERCIER C, DAHAN L, et al. Toxic death-case after capecitabine + oxaliplatin (XELOX) administration: probable implication of dihydropyrimidinedeshydrogenase deficiency[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006,58(2):272-275.
- [9] 陶昀璐. 结直肠癌中 DPYD 基因变异的研究进展[J]. *肿瘤研究与临床*, 2014, 26(3):206-209.
- [10] TOSHIMA T, KODERA M, YAMASHITA Y, et al. A case in which dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency was strongly suspected during adjuvant chemotherapy with capecitabine for colon cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013,40(11):1549-1552.
- [11] 章宏,厉有名,虞朝辉,等. 肿瘤患者二氢嘧啶脱氢酶基因多态性与 5-氟尿嘧啶毒副反应的关系[J]. *中华内科杂志*, 2007,46(2):103-106.
- [12] SAIF M W. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) polymorphism among caucasian and non-caucasian patients with 5-FU- and capecitabine-related toxicity using full sequencing of DPYD[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2013,10(2):89-92.
- [13] DHELENS C, BONADONA A, THOMAS F, et al. Lethal 5-fluorouracil toxicity in a colorectal patient with severe dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016,31(3):699-701.
- [14] CICCOLINI J, GROSS E, DAHAN L, et al. Routine dihydropyrimidine dehydrogenase testing for anticipating 5-fluorouracil-related severe toxicities: hype or hope[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2010,9(4):224-228.
- [15] YOSHIDA Y, OGURA K, HIRATSUKA A, et al. 5-Fluorouracil chemotherapy for dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patients: potential of the dose-escalation method[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(9):4881-4887.