

临床, 2016,43(7): 271-274

14 Richter AW, Akerblom E. Antibodies against polyethylene glycol produced in animals by immunization with monomethoxy polyethylene glycol modified proteins[J]. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1983,70(2):124-131

15 Zhang P, Sun F, Liu S, et al. Anti-PEG antibodies in the clinic: current issues and beyond PEGylation[J]. J Control Release, 2016, 244:184-193

16 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019,46(17):876-882

(2022-07-01 收稿 2022-09-05 修回)

利妥昔单抗联合苯达莫司汀致严重过敏样反应伴肿瘤溶解综合征 1 例

孟伟康

(台州市立医院血液肿瘤内科 浙江台州 318000)

关键词 利妥昔单抗; 苯达莫司汀; 过敏样反应; 肿瘤溶解综合征; 药品不良反应

中图分类号: R979.11 **文献标识码:** B

文章编号: 1005-0698(2022)12-0856-03

DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.015

1 病例资料

患者, 74 岁, 男, 因“确诊套细胞淋巴瘤 3 年, 头晕乏力 3 月伴腹泻 20 余天”, 于 2021 年 10 月 27 日收治入院。3 年前患者确诊套细胞淋巴瘤, 至上级医院行 RCHOP 方案化疗 6 次, 化疗结束后患者自诉症状缓解。1 年后患者淋巴瘤复发, 但未予治疗。3 个月前患者感头晕乏力, 伴腹泻 20 余天, 水样便, 每天 4~5 次, 量不多。2021 年 10 月 20 日我院门诊就诊, 治疗 1 周后未缓解, 为求进一步治疗而收住入院。入院体检: T 36.9 °C, P 109 次/min, R 18 次/min, BP 123/70 mmHg; 血常规: WBC $31 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 18.9%, L $24.12 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (77.8%), M $0.73 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, B $0.19 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, RBC $3.57 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb 90 g · L⁻¹, 超敏 C 反应蛋白 36.96 mg · L⁻¹; 白蛋白 25.8 g · L⁻¹, 总蛋白 47.6 g · L⁻¹, 肌酸激酶 12 U · L⁻¹, 尿酸 423 μmol · L⁻¹, 镁 0.65 mmol · L⁻¹, 磷 0.8 mmol · L⁻¹, 铁 5 μmol · L⁻¹。胸部 CT 平扫+全腹部增强

CT 示: 肝左右叶多发囊肿, 肝内多发低密度影, 胆囊多发结石; 两肾多发囊肿; 脾脏多发占位, 腹盆腔、腹膜后多发淋巴结增大, 考虑淋巴瘤; 左肺下叶肿块, 考虑恶性肿瘤。骨髓流式检查: 可见单克隆 B 淋巴细胞, 符合 CD5⁺ CD10-B 细胞淋巴瘤表型, 诊断 B 细胞淋巴瘤侵犯骨髓。左肺下叶肿块, 考虑肺癌继发转移。拟行利妥昔单抗注射液联合苯达莫司汀方案抗淋巴瘤。

11 月 4 日上午予甲氧氯普胺注射液、帕洛诺司琼注射液、注射用奥美拉唑钠预处理, 10 时开始静滴利妥昔单抗注射液 100 mg(上海复宏汉霖生物制药有限公司, 规格: 100 mg, 批号: R120200106) + 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, 滴注速度 50 mg · h⁻¹, 输液 15 min 后患者出现四肢瘫痪、面色苍白、头晕乏力。立即停药, 予心电监护、氧气吸入治疗。体检: T 36.5 °C, P 78 次/min, R 24 次/min, BP 95/61 mm Hg, 血氧饱和度 95%。30 min 后患者出现寒战、大汗淋漓, 立即予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg iv; 1 h 后患者症状好转, 但体温升高至 38.3 °C, 予异丙嗪注射液、葡萄糖酸钙注射液及地塞米松注射液处理, 2 h 后体温降至 37.5 °C, 无其他不适症状。下午 13:50 患者无明显不适, T 37 °C, P 106 次/min, R 22 次/min, BP 102/60 mmHg, 血氧饱和度 99%, 继续利妥昔单抗注射液 500 mg + 0.9% 氯化钠注射液 500 ml 缓慢静滴, 滴注速度为 50 mg · h⁻¹, 地塞米松注射液和葡萄糖注射液全程慢速静注辅助抗过敏、补液扩容治疗。11 月 5 日凌晨 1:30 输注结束, 期间无明显不适。

11 月 5 日凌晨 1:45 开始输注苯达莫司汀(正大天晴药业集团股份有限公司, 规格: 25 mg, 批号: 211210186) 100 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, 滴注速度为 50 mg · h⁻¹。输液 10 min 后患者出现畏寒, 无明显寒战, 减慢滴速至 40 mg · h⁻¹, 继续输液 10 min 后患者出现明显畏寒寒战, 体温升至 38.2 °C。立即停药, 予异丙嗪注射液、葡萄糖酸钙注射液及地塞米松注射液处理, 30 min 后患者畏寒寒战好转, 但体温继续升高至 39.6 °C, 予吲哚美辛栓 25 mg 塞肛。3 h 后患者体温下降至 38 °C, 有明显出汗现象, 继续苯达莫司汀缓慢滴注, 滴注速度为 40 mg · h⁻¹。2 h 后输注结束, 期间无明显不适。11 月 6 日继续输注苯达莫司汀, 无明显不适发生。11 月 6 日实验室检查: 尿酸 1 056 μmol · L⁻¹, 钙 1.83 mmol · L⁻¹, 磷 2 mmol · L⁻¹, 钾 4.7 mmol · L⁻¹。患者尿酸进行性升高, 并出现低血钙高血磷, 考虑利妥昔单抗和苯达莫司汀导致的肿瘤溶解综合征, 予补液、利尿、碱化尿液处理。11 月 7 日复查: 尿酸 716 μmol · L⁻¹, 钙 1.9 mmol · L⁻¹, 磷 1.91 mmol · L⁻¹, 钾 4.1 mmol · L⁻¹, 继续补液、利尿、碱化尿液处理。11 月 9 日, 尿酸 365 μmol · L⁻¹, 钙 2 mmol · L⁻¹, 磷 1.32 mmol · L⁻¹, 钾 4.1 mmol · L⁻¹, 基本恢复正常。

2 讨论

根据国家药品不良反应报告与监测管理办法中的关联性

评价标准^[1],对药品不良反应(ADR)与可疑药物进行关联性分析:①有合理的时间关系:患者在输注利妥昔单抗和苯达莫司汀后出现严重过敏样反应,且2 d后出现肿瘤溶解综合征,期间患者除使用常规抗过敏、利尿、补液、碱化尿液等药物外,未使用其他药物。②ADR符合两药已知的ADR类型:利妥昔单抗和苯达莫司汀说明书最常见的ADR为过敏性反应、肿瘤溶解综合征等。③停药并进行对症治疗后,患者病情好转。综上,利妥昔单抗和苯达莫司汀导致严重过敏样反应及肿瘤溶解综合征的关联性评价结果为“很可能”。

套细胞淋巴瘤占是一种具有特殊生物学行为的恶性肿瘤,占全部非霍奇金淋巴瘤(NHL)的6%,最近十余年该疾病才被临床认识到是一类独立疾病^[2]。套细胞淋巴瘤发病后病情进展速度快,对化疗敏感性较低,化疗后期疾病复发率高^[3]。NCCN指南推荐的一线方案为利妥昔单抗联合苯达莫司汀(bendamustine plus rituximab, BR)方案,是用于不易耐受的老年套细胞淋巴瘤患者的一线方案^[4]。本例套细胞淋巴瘤男性老年患者3年前行RCHOP方案后出现肿瘤转移,后改为BR方案。利妥昔单抗是一种靶向于CD20的单克隆抗体,其与表达在B淋巴细胞表面的CD20分子结合,通过抗体依赖的细胞毒作用(ADCC)和补体依赖的细胞毒作用(CDC)导致B淋巴细胞溶解^[5]。苯达莫司汀是双功能烷化剂,通过导致DNA单链和双链烷化作用交联,打乱DNA的功能和合成,使DNA和蛋白之间,以及蛋白和蛋白之间产生交联,从而发挥抗肿瘤作用,目前用于B细胞非霍奇金淋巴瘤^[6]。

文献报道利妥昔单抗和苯达莫司汀的ADR主要有恶心、呕吐、疲乏、发热、寒战、胸闷、心悸等,严重ADR包括输液相关反应(如细胞因子释放综合征和肿瘤溶解综合征)等^[7,8]。已有多篇使用利妥昔单抗出现严重过敏反应的个案报道^[9-11],但国内无苯达莫司汀致严重过敏反应及利妥昔单抗和苯达莫司汀致肿瘤溶解综合征的相关报道。研究发现,利妥昔单抗导致的输液反应主要发生在首次输注时的0.5~2 h内,且首次发生率最高可达77%,后续疗程输注不良反应发生率逐渐下降^[12,13]。本例患者输注利妥昔单抗15 min后出现急性过敏症状,可能为利妥昔单抗促使淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞活化、溶解,释放大量促炎细胞因子,继而引发一系列临床综合征^[14]。同时利妥昔单抗作为人鼠嵌合单抗,很有可能作为抗原,在体内通过抗体-抗原作用诱发过敏反应。停药后30 min后患者出现寒战、大汗淋漓,经抗过敏治疗后患者转归,但体温持续升高,可能为利妥昔单抗导致促炎细胞因子释放而引发的药物热,继续抗过敏治疗,患者体温才恢复正常。后续在全程抗过敏辅助治疗下,输注利妥昔单抗无不良反应发生,且一直保持静脉滴注速度 $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 。同时,患者输注苯达莫司汀出现寒战及明显的体温升高。文献报道在临床试验(I~III期)中,使用 $80 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的苯达莫司汀,体温升高的概率为3%~40%^[15,16];Barbarroja-Escudero等^[17]也报道了3例使用苯达莫司汀出现超敏反应和药物热,可能原因为苯达莫司汀促使

大量的炎症因子的释放,使用地塞米松、阿司匹林等预处理可以预防不良反应发生。肿瘤溶解综合征是一种比较常见的肿瘤急症,主要是恶性细胞短时间内大量破坏、细胞内容物释放导致代谢产物蓄积,伴有高钾、高磷、高尿酸和低钙特征,可导致肾损伤、心律失常、抽搐、甚至威胁生命^[18]。本例患者在用药后出现肿瘤溶解综合征,伴高尿酸、低血钙、高血磷但血钾水平正常,通过充分水化、利尿、碱化尿液、纠正高尿酸血症和电解质紊乱后患者好转。

综上所述,患者在应用利妥昔单抗和苯达莫司汀出现严重过敏样反应伴肿瘤溶解综合征,即使患者使用 100 mg 小剂量利妥昔单抗且静脉滴注速度为 $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 。一旦患者出现严重过敏反应,病情进展迅速,不及时救治甚至会危害患者生命,因此,在用药前应仔细询问患者既往过敏史,对有肾功能不全、需重复多次使用利妥昔单抗和苯达莫司汀的高危患者需要高度重视;用药时降低滴速,延长滴注时间,能够有效降低不良反应的发生。同时,预防药物的使用不能有效阻止患者过敏反应的发生,部分患者仍可能发生严重不良反应,需时刻关注患者化疗过程中出现的不良反应。

参 考 文 献

- 1 原国家卫生部,国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法.卫生部令第81号[S].2011
- 2 寇明坤,吴涛,徐娜娜,等.套细胞淋巴瘤治疗进展[J].白血病·淋巴瘤,2021,30(9):572-576
- 3 雷卓,李文生.套细胞淋巴瘤分子遗传学研究进展[J].临床与病理杂志,2020,40(3):723-727
- 4 Cencini E, Fabbri A, Schiattone L, et al. Efficacy and safety of rituximab plus bendamustine for gastric marginal zone lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(3):833-835
- 5 时会贞,王树叶.B细胞慢性淋巴增殖性疾病的治疗进展[J].医学综述,2020,26(20):4060-4065,4071
- 6 宋突变,廖爱军.苯达莫司汀治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的研究进展[J].现代肿瘤医学,2019,27(24):4471-4475
- 7 张春燕,邢雨秋,钟蕾,等.北京市近16年利妥昔单抗致严重不良反应统计分析[J].中国新药杂志,2021,30(8):765-768
- 8 杜超,卓秋琪,罗舟,等.苯达莫司汀的药理机制及药理学研究进展[J].河北医药,2021,43(12):1883-1888
- 9 方毅,谢先泽,王博,等.多次使用利妥昔单抗致严重急性过敏反应1例[J].中国乡村医药,2022,29(01):47-48
- 10 梁永利,杨宏昕,唐崑.多次使用利妥昔单抗致3级过敏反应一例[J].临床药物治疗杂志,2021,19(11):90-92
- 11 朱昆,于倩,郭义明,等.再次输注利妥昔单抗致严重不良反应1例[J].武警医学,2018,29(11):1091-1093
- 12 甘戈,孙骏.利妥昔单抗药品不良反应事件报告分析[J].药学与临床研究,2012,20(1):80-83
- 13 Legeay C, Bittencourt H, Haddad E, et al. A retrospective

study on infusion-related reactions to rituximab in a heterogeneous pediatric population [J]. *Pediatr Pharmacol Ther*, 2017, 22(5): 369-374

14 陈净, 李剑. 利妥昔单抗的罕见不良反应[J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(5):321-324

15 Schöffski P, Hagedorn T, Grünwald V, et al. Repeated administration of short infusions of bendamustine: a phase I study in patients with advanced progressive solid tumours [J]. *J Cancer Res Clin*, 2000, 126(1):41-47

16 Hartmann JT, Mayer F, Schleicher J, et al. Bendamustine hydrochloride in patients with refractory soft tissue sarcoma: A noncomparative multicenter phase 2 study of the German sarcoma group (AIO-001)[J]. *Cancer*, 2007, 110:861-866

17 Barbarroja-Escudero J, Sanchez-Gonzalez MJ, Antolin-Amerigo D, et al. Hypersensitivity reactions and drug fever by bendamustine: A case report of three patients[J]. *Allergol Int*, 2015, 64(1):109-111

18 杨阳, 陈公琰. 肿瘤溶解综合征[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2016, 3(2):88-90

(2022-04-11 收稿 2022-08-26 修回)

升血小板胶囊致缺血性结肠炎 2 例分析

蒋凤琴¹ 何卫美² 汪荣华¹

(湖州市中心医院 湖州师范学院附属中心医院
1.临床药学科;2.消化内科 浙江湖州 313000)

关键词 升血小板胶囊;缺血性结肠炎;血小板减少

中图分类号:R973⁺.3 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2022)12-0858-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.016

1 病例资料

1.1 案例 1

患者,女,71岁,2021年8月24日因“下腹隐痛伴腹泻半月,加重半天”入院。半日前患者感腹痛加重,以左下腹为著,不可耐受,伴腹泻次数增加,出现便血,来我院急诊就诊,考虑结肠炎,予奥美拉唑抑酸护胃、左氧氟沙星抗感染及补液支持治疗,后为进一步诊治入院。患者既往体质可,有“哮喘”病史,长期按需使用沙美特罗替卡松粉雾剂治疗;2021年8月9日因体检发现血小板减少,开始服用升血小板胶囊(陕西郝其军制药股份有限公司,规格:0.45g/粒,批号:

2104044)1.8g tid。否认高血压、糖尿病等慢性病史。入院体检:T 37.1℃,P 92次/min,R 20次/min,BP 142/84 mmHg;下腹胀痛,左下腹明显。急诊实验室检查:WBC 6.5×10⁹·L⁻¹,N 76.6%,Hb 132g·L⁻¹,Plt 64.0×10⁹·L⁻¹,C反应蛋白(CRP)3.8mg·L⁻¹,D-二聚体2.05mg·L⁻¹。大便红色,隐血(+),其他指标无殊。全腹增强CT示:①左半结肠广泛肠壁水肿,降结肠中段系膜渗出,炎性改变考虑;②右半结肠肠壁可疑增厚;③十二指肠旁间质瘤?④两肾囊肿,盆腔少量积液。附见:右肺上叶小片状高密度影。

入院后停用升血小板胶囊,继续使用哮喘治疗药物,并完善检查。8月25日肠镜示:①结肠多发溃疡(考虑缺血性病变更或免疫性病变更);②乙结肠小息肉钳除,肠镜提示退镜距肛缘28~40cm黏膜肿胀,糜烂溃疡形成,内镜下观察肿胀明显,炎症较剧。病理结果:(回盲部、横结肠、乙状结肠)黏膜慢性炎,炎症程度(++),(降结肠)黏膜层可见出血,局灶上皮脱落,小区域上皮消失,肉芽组织形成,考虑炎性改变;(乙状结肠)管状腺瘤伴低级别上皮内瘤变。8月26日骨髓穿刺结果:巨核细胞数量正常,产板功能欠佳;病理结果:①骨髓造血组织增生尚活跃,造血组织占35%左右;②粒细胞系增生活跃,原始细胞可见,成熟粒细胞比例大致正常;③红细胞系增生活跃,幼红细胞簇可见,分布在小梁间区;④巨核细胞系比例大致正常。8月27日腹部动脉CT血管造影(CTA)示:①主动脉迂曲,右侧髂总动脉钙化斑;②左半结肠广泛肠壁水肿,降结肠中段系膜渗出,较前(8月24日)稍吸收。实验室检查:Plt 66.0×10⁹·L⁻¹,CRP 10.3mg·L⁻¹,D-二聚体 3.47mg·L⁻¹,钾3.08mmol·L⁻¹;乙肝核心抗体0.02(阳性)S/CO;其余无殊。血小板减少经血液科会诊,予利可君片、维血宁合剂升血小板,予补液治疗纠正水电解质酸碱紊乱。8月28日,实验室检查:Hb 105g·L⁻¹,Plt 77.0×10⁹·L⁻¹,D-二聚体0.67mg·L⁻¹,钾3.46mmol·L⁻¹。8月31日患者一般情况可,进食可,大便黄。未发现免疫性肠病证据,考虑缺血性结肠炎(药物相关),予以出院。出院带药利可君片,嘱1个月后复查肠镜。后随访中了解到患者出院后再次服用升血小板胶囊,再次出现腹痛血便,自行停药后未再便血。

1.2 案例 2

患者,女,67岁,2021年9月16日因“反复便血1月”入院。患者既往体质一般,有“糖尿病”慢性病史,自述血糖控制可。有“血小板减少”病史,2021年5月开始服用“利可君片1片,po,tid;升血小板胶囊(陕西郝其军制药股份有限公司,规格:0.45g/粒,批号:2103039)1.8g,po,tid”。7月、8月两次因腹痛血便,入住当地中医院治疗,肠镜示乙状结肠炎,具体治疗不详。两次出院后都继续服用升血小板药物。9月16日患者晨起感明显腹痛,伴便血,共解4次,遂来院就诊。入院体检:T 36℃,P 68次/min,R 20次/min;左下腹明显压痛。门诊实验室检查:RBC 3.79×10⁹·L⁻¹,Hb 116g·

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(编号:2020KY935)
通信作者:蒋凤琴 Tel:15906729121 E-mail:jfq221@126.com