

## · 临床药师与用药监护 ·

# 临床药师参与 1 例直肠癌 mFOLFOX6 化疗致血氨升高病例的治疗体会

倪晨旭<sup>1</sup> 谢文<sup>1</sup> 王辉<sup>2</sup> 许青<sup>2</sup> 沈甫明<sup>1</sup>

(同济大学附属第十人民医院 1. 药学部; 2. 肿瘤内科 上海 200072)

**摘要** 本文报道 1 例直肠癌患者行 mFOLFOX6 [奥沙利铂+5-氟尿嘧啶(5-FU)] 化疗后出现神志模糊, 反应迟钝, 恶心呕吐, 急查肝功能正常, 头颅 CT 平扫未见明显异常, 而血氨升高。临床药师对患者的不良反应进行分析判断, 并给予药学监护。考虑患者血氨升高与化疗药物代谢有关, 予以 5-FU 减量, 调整奥沙利铂滴速, 降血氨治疗后, 患者血氨基本恢复正常。临床药师参与化疗药物药学监护, 有利于保障肿瘤患者用药安全, 提高临床药物治疗水平。

**关键词** 直肠癌; mFOLFOX6 化疗方案; 血氨升高; 药品不良反应; 药学监护

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1005-0698(2020)01-0048-04

## Experience of the Clinical Pharmacist in the Treatment of a Case of Rectal Cancer with Elevated Blood Ammonia Caused by mFOLFOX6 Chemotherapy

Ni Chenxu<sup>1</sup>, Xie Wen<sup>1</sup>, Wang Hui<sup>2</sup>, Xu Qing<sup>2</sup>, Shen Fuming<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Oncology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

**ABSTRACT** This paper reports the case of a rectal cancer patient who underwent mFOLFOX6 (oxaliplatin + 5-FU) chemotherapy and presented with blurred mind, slow reaction, nausea and vomiting. His liver function was normal and no abnormality was found on CT plain scan, but his blood ammonia elevated. The clinical pharmacist analyzed and judged the adverse reactions of the patient, and carried out pharmaceutical care. Considering that the elevation of blood ammonia is related to the metabolism of chemotherapeutic drugs, a series of measures was carried out. After the reduction of dose of 5-FU, the adjustment of dropping rate of oxaliplatin and the treatment of reducing blood ammonia, the level of blood aminogen returned to normal. The participation of the clinical pharmacist in pharmaceutical care of chemotherapeutic drugs is conducive to ensuring the safety of drug use of cancer patients and improving the level of clinical drug treatment.

**KEY WORDS** Rectal cancer; mFOLFOX6 chemotherapy; Elevated blood ammonia; Adverse drug reactions; Pharmaceutical care

化疗药物引起的神经系统毒性是仅次于血液毒性的常见化疗不良反应。约 20%~40% 的患者使用化疗药物后会出现神经系统毒性。它一方面包括药物对神经系统的直接损害, 另一方面也包括药物的代谢产物对神经系统产生的间接毒性作用。抗肿瘤治疗中许多化疗药物可引起神经系统毒性, 如紫杉醇及其衍生物, 铂类(奥沙利铂、顺铂和卡铂), 长春碱类(长春新碱、长春瑞滨)等。本文报道临床药师参与 1 例直肠癌 mFOLFOX6 化疗方案(奥沙利铂+氟尿嘧啶)致血氨升高病例的治疗经过, 探讨临床药师在化

疗药物药学监护中发挥的作用。

### 1 病例介绍

患者, 男, 53 岁, 身高 175 cm, 体重 70 kg。于 2014 年 11 月 24 日行 Dixon 术, 术后病理:(直肠)隆起型腺癌, 分化 I 级, 浸润肠壁浅肌层, 两切缘未见癌累及。检出肠旁淋巴结 11 枚, 均未见癌转移, 未予放疗。患者 2017 年 3 月出现右下肢疼痛伴麻木, 呈进行性加重, 活动无明显受限, 经检查发现肿瘤骶前转移, 2017 年 10 月起行放疗 20 次, 随后收治我院肿

基金项目: 2018 年上海市临床药学重点专科建设项目(编号: 2018-20201); 同济大学附属第十人民医院“国自然院内培养计划”资助项目(编号: 04.03.17.046)

通讯作者: 沈甫明 Tel: (021) 66302570 E-mail: fumingshen@126.com

瘤内科行化疗治疗。入院体检:T 36.5℃, P 80 次/min, R 20 次/min, BP 120/80 mmHg。上腹部增强 MR 检查示:①肝右叶多发转移瘤,伴多发囊;②慢性胆囊炎、胆石症;③右肾体积缩小,右侧肾盂、输尿管上段扩张积液。否认有肝炎,结核等传染性病史。否认有药物、食物过敏史。

## 2 药学治疗

患者于 2017 年 12 月 18 日起予贝伐珠单抗 + mFOLFOX6 化疗方案治疗:贝伐珠单抗 300 mg (5 mg · kg<sup>-1</sup>) d1+奥沙利铂 150 mg (85 mg · m<sup>-2</sup>) d2+亚叶酸钙 0.7 g (400 mg · m<sup>-2</sup>) d2+氟尿嘧啶(5-FU)0.7 g (400 mg · m<sup>-2</sup>)+5-FU 4 g (2 400 mg · m<sup>-2</sup>) civ 46 h; 每两周 1 次治疗。12 月 22 日出现恶心、呕吐,予甲氧氯普胺对症治疗,后出现神志模糊、反应迟钝,急查血液指标,提示血氨升高(见图 1)。临床药师药学查房时发现此情况,对该患者进行重点监护。2018 年 1 月 10 日维持原化疗方案治疗,第 2 日晨间,患者神志模糊、反应迟钝;生命体征平稳。急查肝功能正常,血氨升高至 212 μmol · L<sup>-1</sup>。结合病史,考虑患者目前有肝转移,肝性脑病不能排除,予 1 级护理,加用门冬氨酸鸟氨酸 10 g, ivd, qd, 乳果糖 200 ml po 降血氨;急查头颅 CT 以排除脑血管意外,同时请消化内科会诊;密切关注患者体征变化。患者症状好转,神智清醒,反应正常,降血氨治疗 3 d 后血氨降为 47 μmol · L<sup>-1</sup>,头颅 CT 平扫未见明显异常。1 月 25 日继续行 mFOLFOX6 方案化疗,过程中呕吐 1 次,化疗后血氨增高至 205 μmol · L<sup>-1</sup>,无头晕头痛,无神智模糊,无肢体震颤等症状,予门冬氨酸鸟氨酸治疗后好转。

患者于 1 月 29 日予贝伐珠单抗靶向治疗,结束后血氨轻微增高(41 μmol · L<sup>-1</sup>)。因此考虑患者血氨升高可能与奥沙利铂和(或)5-FU 相关。临床药师与临床医生讨论后,考虑患者血氨升高与化疗药物代谢有关,建议将 5-FU 化疗剂量降为 3.5 g。同时临床

药师与肿瘤科护士沟通,建议降低奥沙利铂液体滴速,护士采纳该建议,调整了患者奥沙利铂滴速,连续缓慢滴注 2 h。临床药师对患者进行用药教育,嘱咐用药期间要注意保暖,避免暴露于低温或接触冰冷物品,可戴手套或穿厚袜子,宜喝温水。患者于 2 月 8 日、2 月 24 日、3 月 8 日、3 月 25 日分别接受 5-FU 减量的 mFOLFOX6 化疗方案,同时予保肝、护胃、止吐、降血氨等治疗。病情评价为疾病稳定。4 月 15 日和 4 月 29 日予原化疗方案,同时降血氨治疗,患者未发生恶心呕吐、发热等不良反应。5 月 13 日、5 月 27 日和 6 月 17 日予 5-FU 3.5 g 的 mFOLFOX6 化疗方案,且未行降血氨治疗,患者血氨只发生轻微增高(见表 1)。7 月 3 日开始调整化疗方案:贝伐珠单抗 300 mg (5 mg · kg<sup>-1</sup>)d0+卡培他滨 1.0 g bid d1-d14, 每 3 周 1 次。贝伐珠单抗治疗后无不良反应,卡培他滨带药出院。患者未再发生血氨升高的不良反应。

患者住院治疗期间血氨水平变化见表 1。

表 1 患者血氨的变化情况(μmol · L<sup>-1</sup>)

化疗日期	化疗前	化疗后	治疗后	是否降血氨治疗
02-08	-	160	57	是
02-24	-	144	46	是
03-08	-	96	40	是
03-25	-	71	29	是
05-13	46	66	-	否
05-27	38	56	-	否
06-17	21	35	-	否

## 3 讨论

### 3.1 患者不良反应关联性评价与机制分析

化学治疗是结直肠癌的重要辅助治疗手段,化疗方案推荐以 5-FU 类药物为基础的联合方案。结直肠癌患者合并可切除或潜在可切除的肝转移和(或)肺转移,推荐术前化疗或化疗联合靶向药物治疗<sup>[1]</sup>。化疗方案推荐 FOLFOX(奥沙利铂+5-FU+亚叶酸钙),或者 FOLFIRI(伊立替康+5-FU+亚叶酸钙),或者 CapeOx(卡培他滨+奥沙利铂)。靶向药物为联合西妥

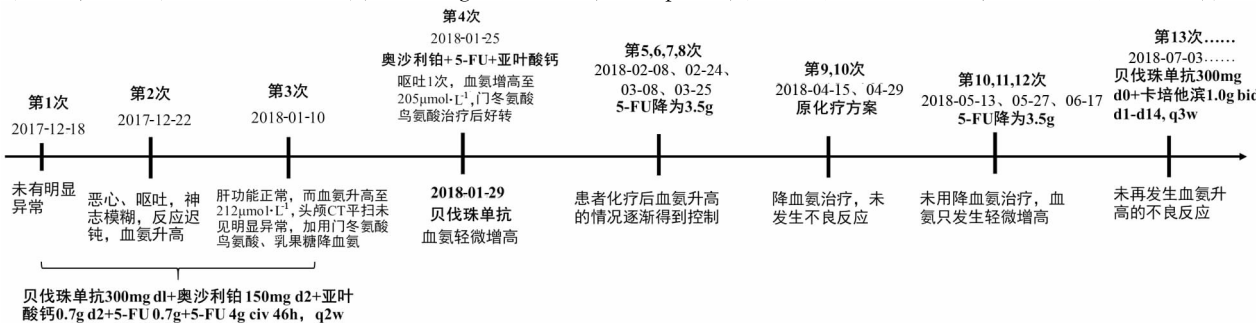


图 1 患者化疗方案及对应的血氨情况

昔单抗、贝伐珠单抗。此患者术后出现肝右叶多发转移瘤,因此行化疗联合靶向药物治疗。化疗方案为:贝伐珠单抗+ mFOLFOX6(奥沙利铂+5-FU)。患者化疗2周期后,出现血氨升高的不良反应。血氨升高症状会使人联想到以高血氨为特征的肝性脑病,肝性脑病是由急、慢性肝功能衰竭或各种门-体分流引起的,以代谢紊乱为基础,并排除了其他已知脑病的中枢神经系统功能失调综合征<sup>[2]</sup>。而此患者仅有血氨升高,虽已发生肿瘤肝转移,但肝功能未受到损害。肝性脑病一般发生在肝功能衰竭患者中,本例患者无肝功能衰竭,故排除疾病因素。由此推测患者血氨升高是化疗药物导致的,而患者在单用贝伐珠单抗治疗后,未发生血氨升高的情况,故考虑血氨升高主要与奥沙利铂和(或)5-FU相关。

临床药师根据国家药品不良反应监测中心制定的关联性评价标准,对可疑药品与不良反应的关联性进行评定:(1)用药与不良反应/事件的出现有无合理的时间关系?患者行贝伐珠单抗+ mFOLFOX6(奥沙利铂+5-FU)化疗2周期后,出现血氨升高的不良反应。第4周期行奥沙利铂+5-FU化疗后,再次出现血氨升高。奥沙利铂+5-FU与不良反应的出现有时间关系;(2)是否符合该药已知的不良反应类型?奥沙利铂和5-FU的说明书中都提及了应注意神经系统毒性;(3)减量或停药后,反应是否减轻或消失?5-FU减量后,不良反应减轻,奥沙利铂未减量,调整了滴速后,不良反应减轻;(4)患者再次使用可疑药品后是否再次出现同样的反应事件?患者未停用奥沙利铂和5-FU;(5)是否可用患者的疾病进展、其他治疗等影响来解释?对患者的治疗情况进行分析,不可用疾病进展、其他治疗等影响来解释不良反应。综上所述,奥沙利铂和5-FU与不良反应的关联性判断为很可能,表明患者血氨升高的不良反应很可能与两药均相关。

患者的中枢神经系统毒性反应,可能主要与5-FU和(或)奥沙利铂的单独/联合使用以及剂量强度有关<sup>[3,4]</sup>。奥沙利铂作为第三代铂类衍生物,可通过引起水电解质紊乱,从而诱发中枢毒性反应<sup>[5]</sup>,且铂类药物的中枢毒性反应在与5-FU联用时危险性增高<sup>[6]</sup>。奥沙利铂的神经系统毒性为剂量限制性毒性,一般为可蓄积的、可逆的周围神经毒性。在治疗终止后数月之内,3/4以上患者的神经毒性可减轻或消失。研究表明,奥沙利铂可作用于感觉和运动神经元细胞膜上的 $\text{Na}^+$ 通道,降低 $\text{Na}^+$ 电流的幅度,延缓通道失活时间致 $\text{Na}^+$ 内流增加,降低动作电位的幅度,从而引起可逆的速发性感觉性神经毒性。另外,奥沙利

铂也可通过抑制快 $\text{K}^+$ 和慢 $\text{K}^+$ 通道造成早期重复性活化和超极化,导致 $\text{K}^+$ 通道失活使有髓神经纤维发生可逆神经膜功能反应导致神经性病变。奥沙利铂还可诱导产生超氧阴离子、脂质过氧化反应、蛋白质羟基化、DNA氧化反应,这些过程均可产生大量氧自由基,诱导神经元损伤甚至凋亡,从而引发神经系统毒性症状。根据药品说明书,奥沙利铂应限制液体滴速, $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的剂量连续缓慢滴注2~6 h。若患者在两个疗程之间持续存在疼痛性感觉异常和(或)功能障碍时,本品用量应减少25%,调整剂量后若症状仍存在或加重,应停药。此患者未有感觉异常或功能障碍,临床药师考虑调整奥沙利铂滴速,缓解不良反应。

研究表明,5-FU引起的中枢神经系统毒性的发生率与5-FU使用的剂量强度密切相关<sup>[7,8]</sup>。Kim等<sup>[9]</sup>认为,即使5-FU的使用剂量低于常规剂量,中枢毒性反应也有可能发生,所以应根据患者使用情况,调整用药剂量。5-FU相关性神经毒性的发病机制尚不清楚,目前认为可能与大剂量氟尿嘧啶在体内正常鸟氨酸循环无法迅速代谢输入以及鸟氨酸循环中的部分酶(如氨甲酰基转移酶)在应激状态下由于某些未知遗传因素导致功能不全,而引起血氨快速蓄积有关<sup>[10]</sup>。5-FU分解代谢的限速酶,即二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)活性缺乏症者在接受5-FU化疗后容易出现神经毒性,DPD酶缺乏使得药物无法正常代谢,从而产生的中间代谢产物通过血脑屏障进入大脑而引起中枢神经系统症状<sup>[11]</sup>。值得注意的是,DPD酶缺乏多在首次用药后即出现,且同时伴有严重的骨髓抑制和胃肠道反应<sup>[12]</sup>。而该患者是在化疗两次后才出现神经毒性,且并未伴有骨髓抑制和胃肠道反应,故未进行药物代谢酶检测。由于5-FU的脱髓鞘症状,DPD活性缺乏引起的神经系统毒性需要很长时间(数周至数月)才能恢复。综上所述,临床药师考虑患者的不良反应与5-FU的剂量强度相关,将5-FU减量,化疗方案调整为卡培他滨维持,未再发生血氨升高。卡培他滨是5-FU的衍生物,神经毒性较5-FU小,但目前在乳腺癌和结肠癌患者中也有出现多灶性脑白质损伤的个案报道。

### 3.2 药学监护

对于化疗所致血氨升高不良反应的治疗,该患者降血氨使用的药物是门冬氨酸-鸟氨酸联合乳果糖,与指南相符<sup>[13]</sup>,并且疗效明显。乳果糖降血氨的可能机制有:①乳果糖是人工合成的含酮双糖,而人体

消化道内没有分解乳果糖的酶,所以其在胃及小肠内不被分解和吸收,至结肠后被肠道细菌酵解生成低分子的乳酸、醋酸,使肠腔 pH 降低,减少  $\text{NH}_3$  的形成并抑制氨的吸收;②不吸收的双糖在肠道中被分解产生的有机微粒可增加肠腔渗透压,其酸性产物对肠壁的刺激作用可产生轻泻的效果,有利于肠道内氨及其他毒性物质的排出;③不吸收双糖在结肠内还可抑制产氨、产尿素酶细菌的生长,减少氨的产生。门冬氨酸-鸟氨酸降血氨的机制是:鸟氨酸作为体内鸟氨酸循环的底物,可增加氨基甲酰磷酸合成酶及鸟氨酸氨基甲酰转移酶的活性,促进尿素的合成;门冬氨酸作为谷氨酰胺合成的底物,在体内转化为谷氨酸、谷氨酰胺的过程中可消耗血氨。门冬氨酸还参与肝细胞内核酸的合成、间接促进肝细胞内三羧酸循环的代谢过程,由此利于肝细胞的修复。因此,门冬氨酸-鸟氨酸可促进肝、肾、脑消耗和利用氨合成尿素、谷氨酸、谷氨酰胺等而降低血氨。

化疗药物的神经毒性多为剂量限制性,及时减量或停药可逐渐恢复。神经毒性重在预防,治疗中应注意可能导致神经毒性的药物的剂量强度、累积剂量,尽量避免合并应用可能加重神经毒性的药物,早期识别神经毒性表现,必要时及时调整化疗药物,对高龄有糖尿病等合并症的患者更应注意。某些药物如钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、B 族维生素等在一些临床研究中显示了可能可以预防或降低神经毒性<sup>[14, 15]</sup>,但是目前尚缺乏一致性结论,所以临床药师并未推荐这些药物。

#### 4 小结

神经毒性反应的发生与药物种类、单次及累计剂量、给药方式、联合治疗和患者的基础状况等因素有关。此病例患者在 mFOLFOX6 化疗后发生了意识模糊、头晕、血氨升高等症状,临床及时发现并降血氨治疗,临床药师参与不良反应的药学监护,对患者进行用药教育,建议临床采取降低 5-FU 剂量和调整奥沙利铂滴速的措施,最终使患者因化疗所致的神经系统毒性得到了有效控制。这一病例是医药护合作的结果,惠及患者。药学工作在某种程度上,与医护的工作是有交叉的,怎么从这种交叉中体现出自己的优势?值得临床药师思考。化疗所致药品不良反应,除了查阅文献和资料,还可借助于现代化分子药物信息检测中心平台进行药物代谢酶或药物基因等检测,这

对于发现和评估化疗药物不良反应、调整治疗方案,都具有重要意义。

#### 参 考 文 献

- 1 石元凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017:400-413
- 2 Montagnese S, Russo FP, Amodio P, et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) [J]. Dig Liver Dis, 2019, 51(2): 190-205
- 3 董超. 抗肿瘤药物所致神经毒性防治的研究进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(2): 268-272
- 4 Profácio BM, Matutino A, Lage LV, et al. Safety and efficacy of a modified FLOX adjuvant regimen for patients with stage III colorectal cancer treated in the community [J]. Clin Colorectal Cancer, 2017, 16(1): 65-72
- 5 张学兰, 张侠. 奥沙利铂致周围神经病变及其防治研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(2): 132-136
- 6 郑林静. 奥沙利铂与顺铂联合 5-氟尿嘧啶治疗结直肠癌疗效及安全性比较[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(9): 607-608
- 7 Launay M, Dahan L, Duval M, et al. Beating the odds; efficacy and toxicity of dihydropyrimidine dehydrogenase-driven adaptive dosing of 5-FU in patients with digestive cancer [J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 81(1): 124-130
- 8 陈丽金, 王若伦. 疑似氟尿嘧啶致暂时性高氨血症 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(19): 1594-1595
- 9 Tokuyama S, Fukunaga M, Konishi K, et al. A case of hyperammonemia induced by chemotherapy with 5-fluorouracil for metastatic colon cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2018, 45(4): 743-745
- 10 何光照, 薛宏波, 杨全良, 等. 氟尿嘧啶血药浓度检测方法的建立及其临床应用[J]. 中国药师, 2017, 20(1): 49-52
- 11 王湘. 氟尿嘧啶所致脑病合并乳酸酸中毒一例[J]. 实用肿瘤学杂志, 2017, 32(4): 376-377
- 12 Boisdron-Celle M, Capitain O, Faroux R, et al. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: assessment of a multiparametric approach [J]. Semin Oncol, 2017, 44(1): 13-23
- 13 中医学学会消化病学分会, 中医学学会消化病学分会. 中国肝性脑病诊治共识意见[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(9): 581-592
- 14 Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance) [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(10): 997-1005
- 15 Avan A, Postma TJ, Ceresa C, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future [J]. Oncologist, 2015, 20(4): 411-432

(2019-06-05 收稿 2019-10-19 修回)