

- 2 吕明,王正军,汪新体.注射用水溶性维生素的不良反应文献分析[J].中国药业,2013,22(2):75-76
- 3 周建莲,朱兴年,于兰凤.注射用脂溶性维生素(Ⅱ)不良反应分析[J].海峡药学,2016,28(3):243-245
- 4 唐晓霞,戴志凌,夏古松.注射用脂溶性维生素(Ⅱ)/水溶性维生素组合包装致不良反应2例[J].中国药业,2016,25(17):96-97
- 5 郑珊珊,梅丹.药源性谵妄[J].药物不良反应杂志,2014,16(3):171-174

(2020-07-06 收稿 2020-09-21 修回)

## 高剂量阿糖胞苷化疗致角膜上皮损伤 1 例

徐成波 廖斌 齐彦

(福建省人民医院 福建中医药大学附属人民医院  
血液科 福州 350004)

**关键词** 阿糖胞苷;白血病;化疗;角膜上皮;药品不良反应;病例报告

**中图分类号**:R979.1 **文献标识码**:B

**文章编号**:1005-0698(2020)11-0793-02

### 1 病例资料

患者男,40岁,因“咽痛伴发热10天”于2019年7月29日收入我院血液科。入院查血常规:WBC  $99.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , RBC  $1.53 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ , Hb  $47 g \cdot L^{-1}$ , Plt  $25 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ;外周血分类可见幼稚细胞,比例为9%。骨髓穿刺检查示:骨髓增生极度活跃,粒系占29.5%,红系占0.5%,原单+幼单核细胞占44.5%,原粒+早幼粒细胞占24%,淋巴细胞占4%,巨核细胞1个。骨髓细胞染色体核型分析:46,XY(20)。骨髓流式细胞学免疫分型:CD34<sup>+</sup>和(或)CD117<sup>+</sup>母细胞占骨髓细胞总数约13.4%,CD45dim群占89.6%,其免疫表型为CD34<sup>-</sup>、CD117<sup>+</sup>部分,CD34<sup>+</sup>、CD13<sup>+</sup>部分,HLA-DR<sup>+</sup>部分,提示为急性髓系白血病(AML)免疫表型。白血病融合基因:未检测到相关融合基因。血液肿瘤基因二代测序:NPM1基因突变(A)阳性(突变率11.7%)。最终临床诊断为“急性髓系白血病M<sub>4</sub>,伴NPM1突变”。入院后即给予IA方案诱导缓解治疗一个疗程:去甲氧柔红霉素(辉瑞制药有限公司,规格:10mg,批号:H20181214)20mg+灭菌注射用水20ml,iv,qd,连续3d;注射用阿糖胞苷(辉瑞制药有限公司,规格:0.1g,批号:H20160403)100mg+0.9%氯化钠注射液50ml,微注泵入(5ml·h<sup>-1</sup>),q12h,连续7d。复查骨髓象示完全缓解,继续使用原方案巩固治疗一个疗程,再次查骨髓象仍为完全缓解。两次化疗中,注射用阿糖胞苷剂量均为200mg·d<sup>-1</sup>,连续7d,过

程均顺利,患者未出现眼部不适症状。为求继续巩固强化治疗,9月26日再次入住我院血液科。完善相关常规检查后,10月7日起予高剂量注射用阿糖胞苷(辉瑞制药有限公司,规格:0.5g,批号:H20160402)3.0g+0.9%氯化钠注射液250ml,ivd(滴速:30滴/min),q12h,连续3d。同时给予5%葡萄糖氯化钠注射液500ml+维生素C注射液2.0g+维生素B<sub>6</sub>注射液0.2g,ivd,bid水化;5%葡萄糖注射液250ml+还原型谷胱甘肽注射液2.4g,ivd,qd保肝;0.9%氯化钠注射液100ml+泮托拉唑注射液40mg,ivd,qd抑酸护胃;0.9%氯化钠注射液50ml+1,6-二磷酸果糖注射液5.0g,ivd,qd营养心肌;0.9%氯化钠注射液50ml+多拉司琼注射液100mg,ivd,qd止吐;碳酸氢钠0.5g,po,tid碱化尿液;苯溴马隆片50mg,po,qd抑制尿酸形成等辅助治疗。化疗结束后第3天,患者晨起突然出现双眼畏光,睁眼困难,伴有明显酸胀感,泪液分泌增多,双重视物模糊等表现。眼科会诊,裂隙灯下角膜荧光染色检查:球结膜混合充血++,角膜瞳孔区及周围可见弥漫性点状损伤,荧光素染色+。诊断为“角膜上皮弥漫性点状损伤”。建议给予重组人表皮生长因子衍生物滴眼液(金因舒)、右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液(泪然)、妥布霉素地塞米松滴眼液(典必殊),每天4次交替滴眼。4d后患者双眼酸胀感及异物感基本消失,能睁眼,泪液分泌减少,视物模糊好转。再次行裂隙灯下角膜检查:球结膜无充血,角膜表面平整透明。8d后眼部症状完全消失。裂隙灯下角膜荧光染色检查:角膜上皮损伤修复,荧光素染色-。本次治疗结束后患者后续再次给予相同剂量的注射用阿糖胞苷巩固治疗2次,注射用阿糖胞苷的配制、使用方法与辅助用药均与首次巩固治疗相同。每次治疗前3d均给予重组人表皮生长因子衍生物滴眼液、右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液、妥布霉素地塞米松滴眼液交替滴眼,直至注射用阿糖胞苷治疗结束7d。两次治疗后均未再出现上述眼部症状。

### 2 讨论

本例患者为急性髓系白血病(AML),在诱导缓解和第1次强化治疗中按成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)(以下简称“指南”)<sup>[1]</sup>推荐,使用标准剂量阿糖胞苷,由于两次药物剂量均较低,用药后患者未出现眼部不适表现。根据指南<sup>[1]</sup>推荐,患者首次给予高剂量阿糖胞苷巩固治疗后第3天,突然出现双眼畏光,睁眼困难,酸胀感,泪液增多,视物模糊等表现。文献报道标准剂量阿糖胞苷致角膜损伤的比例极低<sup>[2]</sup>,而高剂量(3.0g·m<sup>-2</sup>,6~8个剂量)阿糖胞苷可导致角膜毒性反应,症状一般出现在给药后3~5d,包括流泪、异物感、畏光、视力模糊、结膜充血等<sup>[3,4]</sup>。可见患者使用高剂量阿糖胞苷与药物相关角膜损伤的发生有合理的时间和剂量关联性。此外,患者治疗过程中其他药物均正常使用,查阅相关药品说明书和文献,未发现这些药物引起角膜损伤的报道,提示合

并用药与角膜不良反应的关联性不明显,可排除并用药物的影响。患者此后又继续给予相同剂量阿糖胞苷巩固治疗两次,并使用眼科制剂预防角膜损伤,未再出现眼部不良表现。根据角膜上皮损伤的临床诊断标准<sup>[5]</sup>和国家药品不良反应关联性评价标准<sup>[6]</sup>,判断本例患者的角膜上皮损伤与高剂量阿糖胞苷使用的关联性为很可能。

阿糖胞苷作为急性髓系白血病诱导缓解和巩固治疗的主要药物,在临床上被广泛应用,其能够有效控制白血病病程发展,抑制白血病细胞 DNA 复制,干扰 DNA 链延长,阻碍核苷酸参与 DNA 的过程,延长患者生存时间,提高生存率<sup>[7]</sup>。阿糖胞苷应用后所致的不良反应主要是以骨髓抑制,肝功能异常,发热,恶心呕吐,皮疹,骨痛或肌痛,咽痛,口腔炎或溃疡,食管炎以及血栓性静脉炎为主<sup>[8,9]</sup>,偶有出现中枢神经系统病变<sup>[3]</sup>,而引起角膜上皮损伤病变则较为罕见。国外文献报道小剂量阿糖胞苷即对角膜和结膜具有毒性作用<sup>[10]</sup>,而国内仅有个例报道,中剂量阿糖胞苷静脉应用后出现角膜上皮损伤<sup>[11]</sup>。

阿糖胞苷为合成的嘧啶核苷酸,主要作用于细胞 S 增殖期,通过抑制细胞 DNA 的合成,干扰细胞的增殖来发挥药理作用,属于细胞周期特异性药物。阿糖胞苷进入人体后经脱氧胞嘧啶激酶磷酸化后,先转化为 5-磷酸核苷酸(Ara-CMP),Ara-CMP 能与相应的核苷酸激酶反应形成三磷酸阿糖胞苷(Ara-CDP)及二磷酸阿糖胞苷(Ara-CTP),Ara-CDP 能强有力地抑制 DNA 聚合酶的合成,而 Ara-CTP 能抑制二磷酸胞苷(CDP)转变为二磷酸脱氧胞苷(dCDP),从而抑制细胞 DNA 聚合及合成。Ara-CTP 还可以改变细胞内磷脂和糖蛋白的代谢,而致细胞毒性作用<sup>[12]</sup>。但阿糖胞苷导致角膜上皮细胞损伤的机制并不十分明确。文献报道<sup>[7]</sup>,阿糖胞苷可以抑制细胞 DNA 合成,但不影响 DNA 的修复,其作用主要对象是 DNA 聚合酶,对细胞分裂迅速的生物组织作用最大,因此对眼角膜上皮组织有一定的影响。角膜局部应用阿糖胞苷有一定的毒性作用,故不宜单独用于角膜,但可以全身给药用于治疗急性髓系白血病。研究表明,阿糖胞苷的细胞毒性与药物血浆浓度密切相关,随着药物血浆浓度的升高,阿糖胞苷可导致眼角膜基底上皮细胞变性,并形成上皮微囊,同时药物代谢产物可导致基质或内皮细胞沉积,以及角膜上皮变性。在激光共聚焦显微镜下可发现,在角膜中反映角膜坏死的基底细胞向翼细胞层迁移,最后向顶端上皮层转化,且坏死细胞的脱落程度与角膜上皮损伤的症状相关。由于角膜组织内没有血管分布,毛细血管终止于角膜缘,并形成血管网,营养成分由此扩散入角膜。因此阿糖胞苷通过静脉给药后,其穿透血脑屏障或血房水屏障,籍房水或泪液进入眼角膜,通过该途径产生毒性反应,角膜损伤的表现通常也与药物剂量有关<sup>[2,4]</sup>。阿糖胞苷作为急性髓系白血病治疗的主要药物有近 50 年的历史,多疗程的中高剂量 Ara-C(2~3 g·m<sup>-2</sup>,q12 h,6 个剂量)是 AML 缓解后巩固治疗的标准方案<sup>[1]</sup>。临床上中高剂量阿糖胞苷系统给药后,药物的血浆浓度短期内迅速升高,随着药物治疗剂量的升高

和累积,眼部可因角膜上皮的损伤变化而出现视力下降、畏光和眼部刺激等症状,尽管这些症状通常在停药后经类固醇激素等药物治疗可消失,但存在阿糖胞苷导致眼角膜病理改变的风险。

基于中高剂量阿糖胞苷的临床广泛应用,建议在阿糖胞苷化疗前及化疗时除关注药物的一般不良反应外,还要警惕少见不良反应的发生,一旦出现类似角膜损伤的不良事件,应立即给予相应专科检查和处理措施,减轻角膜损伤的程度和促进角膜上皮细胞的再生,降低因角膜损伤导致失明的风险。或者在治疗前预防性局部使用类固醇激素、人工泪液等药物以防止药物诱导的角膜上皮损伤,必要时调整药物使用剂量和疗程。

## 参 考 文 献

- 1 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志,2017,38(3):177-182
- 2 Doval D, Kumar Sharma S, Kumar M, et al. Cytarabine ears-A side effect of cytarabine therapy[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020,26(2):471-473
- 3 Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 1996,87(5):1710-1717
- 4 张圆圆,杨申森,王婧,等. 去甲氧柔红霉素 10 和 8 mg/m<sup>2</sup> 联合阿糖胞苷治疗初发急性髓系白血病的比较性研究[J]. 中华血液学杂志,2015,36(3):225-229
- 5 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 我国角膜上皮损伤临床诊治专家共识(2016 年)[J]. 中华眼科杂志,2016,52(9):644-647
- 6 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011
- 7 任欣,赵婷,王婧,等. 去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗初发急性髓系白血病的预后分析[J]. 中华血液学杂志,2018,39(1):15-21
- 8 Ruben BS, Yu WY, Liu F, et al. Generalized benign cutaneous reaction to cytarabine[J]. J Am Acad Dermatol, 2015,73(5):821-828
- 9 黄小玉. 大剂量阿糖胞苷治疗急性髓细胞白血病疗效及不良反应[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(25):69-70
- 10 Barletta JP, Fanous MM, Margo CE. Corneal and conjunctival toxicity with low-dose cytosine arabinoside[J]. Am J Ophthalmol, 1992,113(5):587-588
- 11 韦菊英,曹信芳,卫强,等. 中剂量阿糖胞苷致角膜上皮病变一例[J]. 中华血液学杂志,2008,29(11):717
- 12 王颖超,冯磊,殷楚云,等. 抗 CD47 抗体联合阿糖胞苷靶向治疗 NOD/SCID 小鼠单核细胞白血病的研究[J]. 中国当代儿科杂志,2013,15(7):577-582

(2020-04-13 收稿 2020-07-16 修回)