

## · 病例报道 · 病案分析 ·

## 氟尿嘧啶致心源性休克 1 例

刘国彬 王俊

(六安市中医院药剂科 安徽六安 237000)

**关键词** 氟尿嘧啶;心源性休克;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(2021)10-0713-03

**DOI:** 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.013

## 1 病例资料

患者男,55岁,体重52 kg,身高164 cm。2021年3月3日因“鼻咽恶性肿瘤伴颈部淋巴结转移放疗后2年余”入院。既往病史:2018年6月17日患者因“右颈部包块”在外院行相关检查,病理提示鳞状细胞癌,考虑为转移性。6月20日至中国科学技术大学第一附属医院行PET/CT检查,提示左侧咽旁团块状、双侧颈部多发团块状、结节状氟代脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose, FDG)代谢异常增高灶,为高活性,结合病史考虑:肿瘤性病变(以淋巴瘤或咽旁恶性肿瘤多发颈部淋巴结转移可能性大)。6月29日,结合本院MRI,临床诊断为“鼻咽部恶性肿瘤,颈部淋巴结继发恶性肿瘤cT1N2M0 III期”。患者否认既往药品及食物过敏史,否认外伤史、输血史,否认传染病史。

本次入院体检:T 36.5℃,P 101次/min,R 23次/min,BP 102/66 mmHg,卡氏评分为70分,肝、肾功能正常。因患者前次入院使用“注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、酒石酸长春瑞滨软胶囊”等药物治疗疗效欠佳,3月8~12日,予氟尿嘧啶注射液0.5 g+0.9%氯化钠注射液130 ml,静脉泵注(ivvp),qd;3月9日,予注射用卡瑞利珠单抗200 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd,qd。同时于3月8~10日,予注射用盐酸托烷司琼2 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd,qd;3月8~13日,予注射用法莫替丁20 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd,qd护胃和抑制恶心、呕吐。后因注射用盐酸托烷司琼效果不佳,3月10~12日予盐酸阿扎司琼注射液2 ml+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd,qd。期间因患者癌性疼痛,3月8~13日,予盐酸羟考酮缓释片20 mg,po,q12h;3月9~10日,加用氨酚待因片(I)2片,po,qn;3月11~13日,予硫酸吗啡栓20 mg,纳肛,q6h。因保护血管和减轻化疗药物毒性,3月4~13日,予曲克芦丁注射液0.24 g+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd,qd;3月5~8日,予复方甘露醇注射液

200 ml,ivd,qd;3月~13日,予甘油果糖氯化钠注射液200 ml,ivd,qd。其他辅助治疗用药:3月4~9日,予复方氨基酸注射液(18AA)250 ml,ivd,qd营养支持;3月4~12日,予艾司唑仑片1 mg,po,qn缓解入睡困难。

3月12日15:00护士为患者执行医嘱“氟尿嘧啶注射液(天津金耀氨基酸有限公司,批号:1912181,规格:0.25 g)0.5 g+0.9%氯化钠注射液100 ml,5 ml·h<sup>-1</sup>,ivvp”。18:00护士巡视时发现患者呼之不应、意识丧失。心电监护示:HR 140次/min,R 25次/min,BP 64/60 mmHg,血氧饱和度30%。值班医生诊断为“过敏性休克”,立即停止上述药物泵注,予流速2 L·min<sup>-1</sup>吸氧,盐酸肾上腺素注射液1 mg,iv,st;注射用盐酸纳洛酮0.4 mg+5%葡萄糖注射液100 ml,ivd,st;盐酸多巴胺注射液160 mg+5%葡萄糖注射液250 ml,ivd,st;尼可刹米注射液0.375 g,iv,st。约19:30患者血压逐渐升至116/90 mmHg,血氧饱和度升至99%。患者后未再用氟尿嘧啶注射液。3月16日复查患者生化、肾功能、肝功能相关指标均正常。

## 2 讨论

临床上被诊断为过敏性休克一般可分为两类,即IgE介导的过敏性休克和类过敏反应,过敏性休克一般发生在再次暴露于抗原20min内,且常常累及皮下、呼吸系统和心血管系统<sup>[1]</sup>,类过敏反应一般在首次给药后即可发生,反应迅速,一般在用药30min内即可发生<sup>[2]</sup>。本例患者发生休克时并无皮疹、荨麻疹等皮肤症状,且发生在第5次给药3h过程中,因此,本例患者休克不太可能是过敏性休克或类过敏反应。

氟尿嘧啶(5-FU)药理基础为抑制胸苷酸合成酶,从而阻止脱氧核糖核酸转化为脱氧胸苷酸,影响DNA合成,进而诱导肿瘤细胞死亡<sup>[3]</sup>,也有研究显示5-FU的作用机制是抑制TRMT2A表达<sup>[4]</sup>。查阅文献,有患者在多次使用氟尿嘧啶注射液后出现心源性休克<sup>[5]</sup>。国外研究显示,5-FU具有潜在的严重心脏毒性,其发生率在0.55%~19.9%<sup>[6]</sup>。Peng等<sup>[7]</sup>在一项多中心、前瞻性的研究中发现:中国患者在使用5-FU后心脏毒性的发生率为25.0%,要高于此前推测的19.9%;有部分患者主诉在用药过程中会出现胸部不适和心律失常,另外也发现约5%既往无心脏疾病的患者在接受5-FU治疗后出现心力衰竭和心肌梗死。急性心源性休克的典型症状或体征是精神状态改变、低血压、心律失常、脉搏细速、呼吸困难、周围水肿、颈静脉怒张和端坐呼吸<sup>[8]</sup>,其中期临床表现为表情淡漠,反应迟钝,意识模糊或欠清,全身软弱无力,脉细速无力或不易扪及,心率>120次·min<sup>-1</sup>,收缩压<80 mmHg,甚至测不出,面色苍白、皮肤湿冷、发绀或出现花斑,尿量更少(<17 ml·h<sup>-1</sup>)或无尿<sup>[9]</sup>。本例患者休克时中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统表现符合上述临床特征,结合患者用药史,患者很可能是5-FU导致的心源性休克。

表 1 患者心源性休克与可疑药物的 Naranjo's 评估量表评分

相关问题	得分情况			氟尿嘧啶注射液	曲克芦丁注射液	甘露果糖氯化钠注射液	注射用法莫替丁	盐酸羟考酮缓释片	硫酸吗啡栓
	是	否	未知						
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0	+1	+1	+1	+1	0	0
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2	+2	+2	+2	+2	+2
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后有缓解?	+1	0	0	+1	0	0	0	0	0
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0	-1	-1	-1	-1	-1
5. 是否存在其他因素能单独引起该 ADR?	-1	+2	0	+2	-1	-1	-1	-1	-1
6. 该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	0	0	0	0	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重或随剂量少而缓解?	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物中并出现过类似反应?	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1	+1	+1	+1	+1	+1
得分	7	2	2	2	1	1			

注: ≥9 分, 表明该药物与不良反应的因果关系为肯定的, 即具有客观证据及定量检测数据证实; 5~8 分为很可能有关, 即具有客观证据或定量检测结果支持; 1~4 分为可能有关, 即属于不能够被充分证实, 又不能够完全否定的情况; ≤ 0 分为可疑的, 即属于偶然的或基本无关联的情况。

患者住院期间病情平稳, 抢救后肝、肾指标正常, 因此可排除疾病因素。患者发生休克前已停用复方氨基酸注射液(18AA)、复方甘露醇注射液、注射用盐酸托烷司琼、盐酸阿扎司琼注射液、注射用卡瑞利珠单抗、氨酚待因片(I), 且检索相关数据库仅有复方氨基酸注射液(18AA)<sup>[10]</sup>、氨酚待因片<sup>[11]</sup>致过敏休克的报道, 但均发生在用药过程中, 综上, 上述药物的可能性被排除。在输注最后一剂 5-FU 时, 患者其他医嘱已执行完成。患者当日未使用艾司唑仑片。采用 Naranjo's 评估量表<sup>[12]</sup>对患者当日使用药物进行关联性评价, 结果见表 1。5-FU<sup>[13]</sup>、曲克芦丁<sup>[14]</sup>、甘露果糖氯化钠注射液<sup>[15]</sup>、法莫替丁<sup>[16]</sup>均有致过敏性休克的相关报告。氟尿嘧啶注射液与患者休克的关联性评价为很可能有关; 曲克芦丁、甘露果糖氯化钠注射液、注射用法莫替丁和盐酸羟考酮缓释片和吗啡等为可能有关。

5-FU 是结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、头颈癌等恶性肿瘤常用的静脉化疗药物。5-FU 不良反应包括轻微的胃肠道症状、严重的中性粒细胞减少和危及生命的心血管事件。药物最常见的心血管不良反应是伴有或不伴有相关心电图改变的胸痛, 其心脏毒性还包括心律失常、心绞痛/心肌梗死、心室功能障碍、心源性休克、心脏骤停和心源性猝死, 据报道, 心血管死亡率为 0%~8%<sup>[17]</sup>。

关于 5-FU 导致的毒性, 目前研究主要与以下机制相关: 冠状动脉血管痉挛是肿瘤治疗中常见的不良反应之一, 可导致心肌缺血或梗死。约有 1%~68% 的患者使用 5-FU 或其前药卡培他滨可导致冠状动脉血管内皮功能障碍, 引起冠状动脉痉挛, 并可能导致冠状动脉血栓形成, 有研究显示接受 5-FU 治疗的患者其血浆内皮素-1(endothelin-1)水平升高, 这是一种由内皮细胞、心肌细胞和肺组织等产生的收缩血管的物质<sup>[18]</sup>, 因此冠状动脉血管痉挛也可能是由 5-FU 导致内皮素-1 升高引起的; 研究显示对 5-FU 不耐受的患者在使用替吉奥不会出现心脏毒性, 因药物不会代谢产生 α-氟-β-丙氨酸(α-fluoro-beta-alanine, FBAL), 5-FU 在体内可产生 FBAL, FBAL 又可代谢生成氟乙酸, 该物质具有直接的心脏毒性<sup>[19]</sup>; Spasojevic 等<sup>[20]</sup>研究显示 5-FU 能引起红细胞由双凹形状转变为棘球状, 导致流动性增加, 由于膜改变导致红细胞输送氧气的能力降低, 进而诱发心肌缺血和心

肌损伤。因此 5-FU 存在多种可能的机制引起患者出现心脏毒性, 诱发患者心源性休克的发生。

为防止 5-FU 诱发心源性休克发生, 患者在使用药物前应仔细询问患者是否存在心功能不全及 5-FU 导致心脏毒性史。对于已经发生的心源性休克, 应积极进行对症治疗。本例患者在停止 5-FU 输注采取支持疗法后能恢复还可能与 5-FU 半衰期较短有关, 其半衰期仅为 8~20min, 可在体内迅速清除, 这也是临床对该药采用缓慢静脉泵注的药理学基础<sup>[21]</sup>。

参 考 文 献

- Rusznak C, Peebles RS Jr. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. A guide to prevention, recognition, and emergent treatment[J]. Postgrad Med, 2002, 111(5): 101-114
- 唐浩伦, 刘悦, 解生旭, 等. 中药注射剂过敏及类过敏反应机制及评价方法概述[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 508-512
- Zhang XQ, Zhang HM, Sun XE, et al. Inhibitory effects and mechanism of 5-fluorouracil combined with celecoxib on human gastric cancer xenografts in nude mice[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(1): 105-111
- Hussain S. On anew proposed mechanism of 5-fluorouracil-mediated cytotoxicity[J]. Trends Cancer, 2020, 6(5): 365-368
- Yeddi A, Adam O, Khalid M, et al. 5-Fluorouracil-associated cardiogenic shock[J]. Am J Ther, 2019, 26(6): 671-673
- Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, et al. Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer[J]. Acta Oncol. 2020, 59(4): 475-483
- Peng J, Dong C, Wang C, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: A prospective study[J]. Cancer Commun, 2018, 38(1): 22
- Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic shock[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(8): e011991
- 张松. 心源性休克诊治进展及指南解读[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(10): 1-3, 17
- 寿张轩, 金雪. 复方氨基酸注射液致高龄老年患者过敏性休克 1 例[J]. 中国药师, 2016, 19(5): 964-965
- 刘智华. 氨酚待因致过敏性休克 1 例[J]. 内蒙古中医药, 1997(S1): 153-153
- 刘翔, 赵秀, 冯雅稚, 等. 诺氏评估量表在注射用丹参多

酚酸盐不良反应评价中的作用[J]. 中国医药科学, 2021, 11(9):58-62

13 Sulpher J, Dattilo F, Dent S, et al. Acute cardiogenic shock induced by infusional 5-fluorouracil [J]. Case Rep Oncol Med, 2014, 2014;819396

14 雷招宝. 曲克芦丁注射液致过敏性休克 35 例文献分析[J]. 医药导报, 2009, 28(3):378-380

15 周源,戴助. 甘油果糖氯化钠注射液疑致过敏性休克 1 例[J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1260-1261

16 杨桂英. 法莫替丁致过敏性休克一例[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(10):877

17 Desai A, Mohammed T, Patel KN, et al. 5-Fluorouracil challenge after cardiotoxicity [J]. Am J Case Rep, 2020, 21: e924446

18 Chong JH, Ghosh AK. Coronaryartery vasospasm induced by 5-fluorouracil: Proposed mechanisms, existing management options and future directions [J]. Interv Cardiol, 2019, 14(2):89-94

19 Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity: Manifestations, mechanisms, and management[J]. Curr Oncol Rep, 2016, 18(6): 1-12

20 Spasojevic I, Maksimovic V, Zakrzewska J, et al. Effects of 5-fluorouracil on erythrocytes in relation to its cardiotoxicity: membrane structure and functioning[J]. J Chem Inf Model, 2005, 45(6): 1680-1685

21 Wigle TJ, Tsvetkova EV, Welch SA, et al. DPYD and fluorouracil-based chemotherapy: Mini review and case report [J]. Pharmaceutics, 2019, 11(5):199

(2021-05-13 收稿 2021-08-24 修回)

恶性肿瘤而行甲状腺部分切除,术后长期每日按时服用左甲状腺素钠片 100 μg,定期复查甲功五项,指标正常,甲状腺功能控制良好。2021 年 3 月确诊霉菌性阴道炎,用药后恢复正常,否认其他疾病。经腹部 B 超检查确诊子宫肌瘤(84 mm×47 mm)。拟给予亮丙瑞林治疗,28 d 为一个周期,致子宫肌瘤萎缩至符合手术条件后行海扶刀治疗。患者于 4 月 6 日下午 16 时许接受第一剂注射用醋酸亮丙瑞林微球(商品名:贝依,上海丽珠制药,规格:3.75 mg,批号:210305)3.75 mg 皮下注射,当晚 19 时左右出现头痛,自述较为剧烈,持续至入睡。次日患者来院咨询,此时已无头痛症状,行常规检查:BP 114/83 mmHg,HR 72 次/min,颅脑 MR 未见明显异常。鉴于治疗需要且头痛原因尚不明确,继续予亮丙瑞林治疗。5 月 3 日,患者皮下注射第二剂醋酸亮丙瑞林微球(厂家和批号同前)3.75 mg 完毕,留院观察。约 1.5 h 后,再次出现头痛,自述有逐渐加重感觉。体检:BP 110/85 mmHg,HR 85 次/min。给予布洛芬缓释胶囊 0.3 g,约 30 min 后头痛症状基本消失,1 h 后症状完全消失。患者诉近期情绪异常,状态低迷。甲状腺功能检查结果示:促甲状腺素(TSH) 0.01 μmol·L<sup>-1</sup>(参考值:0.55~4.78 μmol·L<sup>-1</sup>);总三碘甲腺原氨酸(TT<sub>3</sub>) 0.67 nmol·L<sup>-1</sup>(参考值:0.92~2.79 nmol·L<sup>-1</sup>);总甲状腺素(TT<sub>4</sub>) 40.32 nmol·L<sup>-1</sup>(参考值:58.1~140.6 nmol·L<sup>-1</sup>);游离三碘甲腺原氨酸(FT<sub>3</sub>) 2.76 pmol·L<sup>-1</sup>(参考值:3.5~6.5 pmol·L<sup>-1</sup>);游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>) 7.6 pmol·L<sup>-1</sup>(参考值:11.5~22.7 pmol·L<sup>-1</sup>);抗甲状腺过氧化物酶体(TPO-Ab) 38.00 IU·ml<sup>-1</sup>(参考值:0~60 IU·ml<sup>-1</sup>);总三碘甲状腺原氨酸(Rt3) 0.70 nmol·L<sup>-1</sup>(参考值:0.31~0.95 nmol·L<sup>-1</sup>);甲状腺球蛋白抗体(TgAb) 107.30 μg·L<sup>-1</sup>(参考值:0~60 μg·L<sup>-1</sup>);甲状旁腺激素(PTH) 5.06 ng·L<sup>-1</sup>(参考值:1.59~6.89 pmol·L<sup>-1</sup>)。提示甲减。内分泌科医生调整左甲状腺素钠片剂量为每日 150 μg。患者遵医嘱服药。5 月 31 日,患者行腹部 B 超检查,子宫肌瘤大小为 57 mm×32 mm,较前有所减小。甲功五项检查:TSH 0.01 μmol·L<sup>-1</sup>↓,TT<sub>3</sub> 1.56 nmol·L<sup>-1</sup>,TT<sub>4</sub> 82.36 nmol·L<sup>-1</sup>,FT<sub>3</sub> 4.03 pmol·L<sup>-1</sup>,FT<sub>4</sub> 19.58 pmol·L<sup>-1</sup>;指标基本恢复正常。给予第三剂治疗,更换亮丙瑞林为注射用醋酸曲普瑞林 3.75 mg 皮下注射。注射后 2 h 患者无异样,自行离去。嘱患者定期复查甲状腺功能,未再出现类似不良反应。

# 注射用醋酸亮丙瑞林微球致严重头痛、甲状腺功能异常 1 例

阮平平 吕光辉 陈黎

[十堰市太和医院药学部(湖北医药学院附属医院)  
湖北十堰 442000]

**关键词** 注射用醋酸亮丙瑞林微球;头痛;甲状腺功能减退;药品不良反应

**中图分类号:**R977.1<sup>+</sup>2 **文献标识码:**B

**文章编号:**1005-0698(2021)10-0715-02

**DOI:**10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.014

## 1 病例资料

患者,女,44 岁,因自觉白带异常和子宫异常出血,2021 年 4 月 6 日上午来院就诊。患者自述 2019 年 6 月曾患甲状腺

## 2 讨论

患者两次使用亮丙瑞林微球后均出现头痛反应,根据患者自述且查体后明确出现甲状腺功能减退(以下简称“甲减”),调整左甲状腺素钠剂量和子宫肌瘤用药方案后,甲减症状得以控制,类似不良反应未再出现。上述症状的出现与使用醋酸亮丙瑞林微球在时间上存在先后顺序。采用诺氏(Naranjo)不良反应评估量表进行评估,结果见表 1,评分为

通信作者:陈黎 Tel:(0719)8801364 E-mail:1181490549@qq.com