

# 静脉滴注奥沙利铂致 全身抽搐 1 例

罗佳<sup>1</sup> 姚敦武<sup>1</sup> 周春花<sup>2</sup>

(湖南省肿瘤医院 1. 药学部; 2. 肺胃肠内科 长沙 410013)

**关键词** 奥沙利铂; 抽搐; 药品不良反应**中图分类号**: R979.1 **文献标识码**: B**文章编号**: 1005-0698(2022)02-0135-02**DOI**: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.02.012

## 1 病例资料

患者男, 63岁, 体重 65 kg, 体表面积 1.76 m<sup>2</sup>, 因上腹胀痛 20 余天, 食欲差 1 周, 于 2020 年 5 月 22 日来我院就诊。患者既往体健, 无高血压、冠心病、糖尿病等慢性病史, 无癫痫及外伤史, 无食物药物过敏史。根据 CT、胃镜及病理检查结果, 诊断为: 胃癌 低分化腺癌(部分印戒细胞癌) TxN+M1 IV 期, 左锁骨上淋巴结转移, 大网膜转移。入院后禁食、胃肠减压, 行胃空肠营养管置入术, 并予以“全合一”胃肠外营养、奥美拉唑护胃、香菇多糖增强免疫等对症支持治疗。6 月 2 日开始行 FOLFOX 方案化疗: 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号: 200130AM, 规格: 50 mg/支) 149 mg, ivd, qd, d1; 左亚叶酸钙 350 mg, ivd, qd, d1, 氟尿嘧啶 0.7 g, iv, qd, d1, 氟尿嘧啶 2 g 微泵注入维持 46 h。化疗前予复方二氯醋酸二异丙胺 80 mg, ivd, qd 预防肝损伤, 帕洛诺司琼 0.25 mg, iv, qd 预防呕吐, 地塞米松 5 mg, iv, qd 预防过敏。整个化疗过程顺利。6 月 5 日出院后当日, 患者在家中无明显诱因出现双眼向上凝视, 牙关紧闭, 呼之不应, 先肢体及躯干强直, 后四肢阵挛性抽搐, 时间持续约 1 min 后逐渐清醒, 伴头痛呕吐, 自行休息后好转。此后每日呕吐 3~4 次, 呕吐物为黑褐色液体, 每次量约 100~400 ml。6 月 8 日患者再次入院, 就诊途中患者又出现牙关紧闭, 全身抽搐, 半小时内发作 5 次, 每次持续时间数十秒至 1 min 不等, 急诊收入 ICU, 入院诊断: ①抽搐查因: 胃癌脑转移? 低钙抽搐? 癫痫发作? ②胃癌 低分化腺癌(部分印戒细胞癌) TxN+M1 IV 期, 左锁骨上淋巴结转移, 大网膜转移。

入院体检: T 36.6°C, P 120 次/min, R 19 次/min, BP 105/70 mmHg; 血常规、电解质常规、肝生化指标、血糖、糖化

血红蛋白等未见明显异常; 心电图: 窦性心动过速, 部分导联 ST-T 改变; 心功能: 主动脉顺应性下降, 左室前负荷降低; 脑磁共振(MRI)平扫+增强+功能成像(DWI)示: 脑实质未见异常信号区, DWI 未见异常高信号, 增强后未见异常强化灶。脑沟、脑裂、脑池及脑室大小形态正常, 中线结构无移位。颅骨及头皮组织信号未见明显异常。给予苯巴比妥 0.1 mg, im, qd 抗抽搐, 葡萄糖酸钙 1 g, iv, qd 补钙, 艾司奥美拉唑 40 mg, ivd, bid 护胃, 低分子肝素钠 2 500 U, ih, q12h 抗凝, 蟾酥注射液 20 ml, ivd, qd 辅助抗肿瘤治疗。6 月 9 日起患者未再抽搐、呕吐, 6 月 11 日患者病情稳定, 神智清楚, 生命体征正常, 予以出院。后续化疗采用 PF 方案: 将奥沙利铂更换为顺铂, 联合氟尿嘧啶, 患者再无上述症状发生。

## 2 讨论

本例患者既往无心脑血管疾病及癫痫病史, 在首次使用奥沙利铂等化疗药物 3 d 后出现短暂意识丧失、全身抽搐、呕吐, 不良反应的发生与药物使用有合理的时间相关性; 实验室检查电解质基本正常, 脑部 MRI+DWI 提示无明显异常, 可以排除电解质紊乱、肿瘤脑转移及继发脑血管疾病所致; 停药并予以抗抽搐、补钙及对症支持治疗后症状明显好转; 合并用药中, 营养制剂以及护胃、护肝、止吐、抗过敏等化疗前预处理药物在后续化疗过程中仍然使用但未再出现不良反应, 可以排除; 化疗药物中, 氟尿嘧啶可致神经系统毒性, 但后续化疗方案保留氟尿嘧啶, 将奥沙利铂更换为顺铂后也未再发生上述情况, 因此不良反应可以排除其他抗肿瘤化疗药物所致。查阅奥沙利铂药品说明书, 其不良反应有以头痛、智力改变、癫痫、视力异常(模糊至失明)为表现的可逆性后部白质脑病综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), 但罕见发生; 检索国内外文献数据库, 发现有奥沙利铂致抽搐或癫痫发作相关的零星报道。综合上述分析, 该患者抽搐不良反应与奥沙利铂的关联性评价为很可能。

奥沙利铂为第三代铂类抗肿瘤药, 通过体内转化成活性衍生物与 DNA 形成交联, 抑制 DNA 的复制和转录, 常与氟尿嘧啶类药物联合用于转移性结直肠癌的一、二线治疗和术后辅助化疗<sup>[1]</sup>, 以及用于肝癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌等治疗。外周神经系统毒性为其常见不良反应之一, 主要表现为接触冷的物体或吞冷冷的食物时敏感、喉咙感觉异常或肌肉痉挛等急性症状, 或表现为持续性手足针刺样、麻木、疼痛和感觉性共济失调等慢性神经病变<sup>[2]</sup>, 而抽搐、癫痫等中枢神经毒性较为罕见。检索万方数据、中国知网、PubMed 等国内外

文献数据库,仅有少量个案报道,结合本病例,总结奥沙利铂致中枢神经不良反应有如下特点:①导致不良反应发生多为联合用药,以 FOLFOX 方案常见<sup>[3-6]</sup>;②不良反应发生时间多在使用奥沙利铂的第 3~4 周期<sup>[3,4,6,7]</sup>,但本病例第 1 次用药后即出现了抽搐的不良反应;③多数发生不良反应的病例并无精神疾病及癫痫病史,其中 1 例患者有癫痫病史且较长时间停药抗癫痫药<sup>[4]</sup>;④后续治疗为避免不良反应再次发生,建议换用不含奥沙利铂的化疗方案,也可尝试增加抗癫痫药物剂量以预防奥沙利铂诱发癫痫发作<sup>[5]</sup>。奥沙利铂所致中枢神经系统不良反应的特点以及相关的影响因素还需采用药物流行病学研究方法进行更深入的研究。

资料显示,奥沙利铂引起的头痛、视力改变、抽搐、癫痫等中枢神经毒性发生率低于 1%,通常与可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)有关<sup>[8]</sup>。目前普遍认为 RPLS 的发生可能是高血压及脑血流自我调节的短暂性失调导致脑内血管源性水肿<sup>[9]</sup>,奥沙利铂或与其他抗肿瘤药物联合使用,损伤血管内皮细胞,破坏血脑屏障及脑-血管紧密连接,引起毛细血管液体渗漏,最终导致血管源性水肿。RPLS 的征兆和症状可能是头痛、智力改变、癫痫、视力异常(模糊至失明)、或不伴高血压。RPLS 的 CT 和 MRI 颅脑影像学改变具有鲜明的特征性,主要累及大脑半球顶枕区,表现为以皮质下白质为主的弥漫性对称性大片脑水肿,小脑、额颞叶白质以及基底节均偶有受累,可通过脑部造影确诊。然而在本病例中,患者脑部影像学表现正常,并不完全符合 RPLS 的诊断标准。这也提示临床在使用奥沙利铂时,需警惕此类罕见中枢神经系统毒性的发生,缓慢滴注药液,发生不良反应后处理包括停止使用细胞毒性药物、治疗高血压和纠正任何电解质异常,癫痫发作时应在急性发作时开始进行抗癫痫治疗,多可在数月内恢复<sup>[10]</sup>。

参 考 文 献

- 1 谢康康,范永田. 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结肠癌临床观察[J]. 药物流行病学杂志,2014,23(10):593-595
- 2 谷麟,李雪松,刘东,等. 奥沙利铂神经毒性机制及防治新进展[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(6):429-435
- 3 赖晓纯,刘翠玲,叶凤珍. 1 例奥沙利铂化疗致全身抽搐的护理[J]. 国际医药卫生导报,2006,12(21):77-78
- 4 张丽娟. 乐沙定致四肢抽搐护理的探讨[J]. 中外健康文摘,2012,9(12):318-318
- 5 杨光,姜洪心,余蓉,等. 草酸铂诱发癫痫一例[J]. 中国肿瘤临床与康复,2006,13(6):封3
- 6 Rahal AK, Truong PV, Kallail KJ. Oxaliplatin-induced tonic-clonic seizures[J]. Case Rep Oncol Med, 2015, 2015: 879217

- 7 Tsukamoto JS, Belotto de Oliveira M, Peixoto RD. Tonic-clonic seizure following cytoreductive surgery with intraperitoneal oxaliplatin: A case report and review of the literature [J]. Case Rep Oncol, 2016, 9(1):89-94
- 8 Femia G, Hardy TA, Spies JM, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome following chemotherapy with oxaliplatin and a fluoropyrimidine: a case report and literature review[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2012, 8(2):115-122
- 9 Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. J Neurol, 2017, 264(8):1608-1616
- 10 李红丽,李峰,马翊斌. 可逆性后部白质脑病综合征研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2013, 20(1):53-55  
(2021-07-09 收稿 2021-10-14 修回)

# 注射用还原型谷胱甘肽致重度烧伤患者白细胞计数降低 1 例

孙颖<sup>1</sup> 杨波<sup>2</sup>

(中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院 1. 苏州医疗区烧伤科; 2. 机关院区人力资源部 江苏苏州 215007)

**关键词** 注射用还原型谷胱甘肽; 重度烧伤; 白细胞计数降低; 药品不良反应

**中图分类号:** R975. \*5 **文献标识码:** B

**文章编号:** 1005-0698(2022)02-0136-03

**DOI:** 10. 19960/j. cnki. issn1005-0698. 2022. 02. 013

## 1 病例资料

患者,男,58 岁,身高 173 cm,体重 75 kg,2021 年 5 月 7 日不慎滑倒掉入工厂“磷化池”,碰伤左下肢,面颈部、四肢、躯干和会阴均有不同程度烧伤,立即脱离现场,冷水池中浸泡约 1 min 后被送至我院。患者否认糖尿病和高血压病史;否认病毒性肝炎等病史;否认药物过敏史。入院体检:T 36. 5℃,P 78 次/min,R 18 次/min,BP 129/76 mmHg;神志清楚,精神尚可但面容痛苦。面部和颈部烧伤面积分别为体表总面积(TBSA)的 2%,咽稍红,声音无明显嘶哑,眼结膜轻度充血,左眼疼痛明显;会阴烧伤面积为 TBSA 的 1%,躯干烧伤面积为 TBSA 的 3%,创面肿胀、渗出明显,可见散在大小水疱,创基红润,部分红白相间;右上肢烧伤创面约为 TBSA

通信作者:杨波 Tel:18921150072 E-mail: wxyangbo83@163.com