

甲磺酸奥希替尼致严重肝损伤 1 例

杨强^{1,2} 顾宇彤³ 吕迁洲¹ 叶晓芬¹

(1. 复旦大学附属中山医院药剂科 上海 200032;

2. 四川省遂宁市中心医院药学部;

3. 复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科)

关键词 甲磺酸奥希替尼;肺腺癌;肝损伤;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(2022)07-0500-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.014

1 病例资料

患者,女,72岁;2020年12月无明显诱因出现咳嗽、咳痰、痰中带血,无发热、乏力、呼吸困难等不适。2021年2月外院胸部CT检查:右肺上叶占位,考虑肿瘤性病变更可能大;右侧肺门纵膈内淋巴结肿大;多个胸椎椎体及肋骨骨质破坏。腹部MRI检查:肝内多发占位,椎骨、肋骨转移瘤可能。头颅MRI检查:枕骨及左侧额顶骨异常信号影,左侧基底区小半片强化灶,转移灶可能。骨扫描:全身多处骨转移。为进一步治疗,2021年3月24日入住复旦大学附属中山医院。入院检查:血常规:WBC $8.12 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 72%, L 15%, M10.7% ↑, E 1.1%, RBC $3.67 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ↓, Hb $106 g \cdot L^{-1}$ ↓, Plt $333 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, C反应蛋白(CRP) $8.1 mg \cdot ml^{-1}$ 。肝功能:直接胆红素(DBIL) $7.8 \mu mol \cdot L^{-1}$, 间接胆红素(IBIL) $2 \mu mol \cdot L^{-1}$, ALT $7 U \cdot L^{-1}$, AST $21 U \cdot L^{-1}$, AKP $538 U \cdot L^{-1}$ ↑, γ -谷氨酰转移酶(γ -GGT) $33 U \cdot L^{-1}$, 总胆汁酸(TBA) $3.5 \mu mol \cdot L^{-1}$, 乳酸脱氢酶(LDH) $715 U \cdot L^{-1}$ ↑;肾功能无异常;肝炎标志物:HBsAg(-), 抗-HBs 223 mIU · ml⁻¹, HBeAg(-), 抗-HBe(-), 抗-HBc(+), 丙肝病毒抗体(-);肿瘤标志物:癌胚抗原(CEA) $388 ng \cdot ml^{-1}$ ↑, 神经元特异性烯醇化酶(NSE) $22.4 ng \cdot ml^{-1}$ ↑, 人细胞角蛋白21-1片段(CYFRA21-1) $22.7 ng \cdot ml^{-1}$ ↑, 胃泌素释放肽前体(ProGRP) $145 pg \cdot ml^{-1}$ ↑。胸部CT示:右上肺见软组织团块影,大小约42 mm × 34 mm,右肺门及纵膈淋巴结转移及多发骨转移可能大。超声支气管镜下肺组织活检病理:右肺上叶后段腺癌,EGFR基因第19外显子存在缺失突变(19DEL)。明确临床诊断:右肺腺癌,T4N2M1c(头颅,骨,肝脏),IVB期,体力健康评分(PS)1分,EGFR 19外显子缺失突变。4月9日,评估后给予一线

靶向治疗:甲磺酸奥希替尼片(商品名:泰瑞沙,阿斯利康制药有限公司,批号:2103262)80 mg, po, qd 治疗。

患者服用甲磺酸奥希替尼1个月,除轻度皮疹和腹泻,无其他明显不适症状。5月6日复查,胸部CT示:右上肺见软组织团块影,大小约32 mm × 28 mm,病灶较前片缩小,右肺门及纵膈淋巴结肿大,多发骨转移。肿瘤标志物:CEA $268 ng \cdot ml^{-1}$, CYFRA21-1 $1.6 ng \cdot ml^{-1}$, ProGRP $62.3 pg \cdot ml^{-1}$ 。临床评估治疗效果为疾病稳定(SD)。5月6日检查肝功能:DBIL $26.2 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑, IBIL $14.1 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑, ALT $1026 U \cdot L^{-1}$ ↑, AST $823 U \cdot L^{-1}$ ↑, AKP $621 U \cdot L^{-1}$ ↑, γ -GGT $111 U \cdot L^{-1}$ ↑, TBA $34 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑;肝功能指标明显升高,排除肿瘤进展,考虑奥希替尼所致,暂停口服甲磺酸奥希替尼片,并给予多烯磷脂酰胆碱胶囊456 mg, po, tid联合双环醇片50 mg, po, tid保肝治疗。5月17日复查肝功能:DBIL $18.3 \mu mol \cdot L^{-1}$, IBIL $11.5 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑, ALT $82 U \cdot L^{-1}$ ↑, AST $215 U \cdot L^{-1}$ ↑, AKP $465 U \cdot L^{-1}$ ↑, γ -GT $126 U \cdot L^{-1}$ ↑, TBA $10.5 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。继续保肝治疗,6月17日再次复查,DBIL $21 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑, IBIL $12.4 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑, ALT $31 U \cdot L^{-1}$, AST $141 U \cdot L^{-1}$ ↑, AKP $352 U \cdot L^{-1}$ ↑, γ -GGT $144 U \cdot L^{-1}$ ↑, TBA $4.9 \mu mol \cdot L^{-1}$;肝功能较前明显好转。考虑甲磺酸奥希替尼片治疗后患者肺部病灶较前缩小,疗效较好,目前保肝治疗后逐渐恢复,综合评估后,继续甲磺酸奥希替尼片靶向治疗,剂量调整至40 mg, po, qd,同时予保肝治疗。7月15日复查肝功能:DBIL $63.7 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑, IBIL $44.5 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑, ALT $769 U \cdot L^{-1}$ ↑, AST $575 U \cdot L^{-1}$ ↑, AKP $335 U \cdot L^{-1}$ ↑, γ -GGT $243 U \cdot L^{-1}$ ↑, TBA $28.6 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑。肿瘤标志物CEA较前下降($132 ng \cdot ml^{-1}$ ↑),胸部CT示:右上肺病灶进一步缩小。患者重启甲磺酸奥希替尼片治疗后再次出现严重肝功能异常,再次停用甲磺酸奥希替尼片,并加强保肝治疗:多烯磷脂酰胆碱456 mg, po, tid+丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片0.5 g, po, bid+双环醇片50 mg, po, tid。7月23日复查肝功能:DBIL $58.9 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑, IBIL $45 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑, ALT $147 U \cdot L^{-1}$ ↑, AST $508 U \cdot L^{-1}$ ↑, AKP $271 U \cdot L^{-1}$ ↑, γ -GGT $351 U \cdot L^{-1}$ ↑, TBA $206.3 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑,有所好转。考虑该患者服用甲磺酸奥希替尼片之后,2次出现严重肝功能损伤,永久停用甲磺酸奥希替尼片。拟待患者肝功能恢复后行下一步抗肿瘤治疗,如阿美替尼靶向治疗或化疗,但患者后期未在中山医院复诊。

2 讨论

甲磺酸奥希替尼是第三代表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)^[1],主要经过肝脏消除,在体内主要通过CYP3A4和CYP3A5代谢,常见呼吸系统、消化系统、心血管系统、血液系统不良反应,以及皮疹等^[2,3],有肝损伤不良反

基金项目:上海市临床重点专科项目(编号:shslczdzk06504)

通信作者:叶晓芬 Tel:13917398007 E-mail:yexiaofen77@163.com

应,但致严重肝功能损伤尚少见。

本例患者既往并未服用 EGFR-TKI,在服用甲磺酸奥希替尼之前转氨酶和胆红素均正常,但有 AKP 升高,提示患者可能存在肝胆疾病。奥希替尼靶向治疗 1 个月后肝酶明显升高,其 ALT>20×正常值上限 (ULN),属于 4 级肝损伤。计算 R 值>5,表现为肝细胞型肝损伤。此后患者再次减量使用奥希替尼,再次出现肝酶升高,并伴有胆红素和总胆汁酸升高。在一项覆盖 44 个研究中心 ($n=210$),使用奥希替尼的 AURA II 期研究中,出现 1~2 级 ALT 和 AST 升高的比例为 5% ($n=11$),3 级 ALT 升高为 1% ($n=2$),3 级 AST 升高 <1% ($n=1$)^[4]。Hirabayashi 等^[5]报道了 1 例 EGFR L858 突变的非小细胞肺癌患者,服用吉非替尼治疗期间出现肝酶升高 (ALT 633 U·L⁻¹↑,AST 357 U·L⁻¹↑),之后患者出现肿瘤进展,再次基因检测提示 T790M 突变,予奥希替尼 80 mg,po,qd 治疗 15 d 后出现全身不适,奥希替尼减量至 40 mg qd,3 d 后患者肝酶升高 (ALT 183 U·L⁻¹↑,AST 284 U·L⁻¹↑),停用奥希替尼后肝酶恢复正常。综合文献报道的病例和本病例,推测当患者既往出现过肝损伤或者存在潜在的肝胆疾病时,在服用奥希替尼期容易出现肝损伤。

采用 2015 年版 RUCAM 评分量表^[6]进行评估:①本例患者在服用奥希替尼 1 个月后发现肝损伤 (+2 分);②停用奥希替尼 11 d 后,ALT 降低 ≥50% (+2 分);③患者年龄 >55 岁 (+1 分);④无同时应用其他药物 (0 分);⑤患者无病毒性肝炎疾病史 (+1 分);⑥有文献报道奥希替尼可引起肝毒性 (+1 分);⑦再次使用奥希替尼前,ALT<5ULN,再次使用后,其 ALT 再次升高 >5ULN (+3 分)。该患者 RUCAM 评分总分为 10 分,奥希替尼导致肝损伤的可能性评估为“极可能”。

同时采用国家药品不良反应关联性评价标准^[7]进行关联性评价:①患者肝损伤与使用甲磺酸奥希替尼片存在合理的时间相关性;②有文献报道奥希替尼可引起肝毒性,符合该药品不良反应类型;③停用甲磺酸奥希替尼片,经过保肝治疗,患者肝功能好转;④再次使用甲磺酸奥希替尼片,再次出现肝功能损伤,且再次停甲磺酸奥希替尼片保肝治疗后好转;⑤患者既往无肝炎病史,治疗前肝功能基本正常,治疗后肺部病灶缩小,腹部 MRI 提示肝脏病灶无进展;患者在服用甲磺酸奥希替尼片期间,未服用其他药物。因此,患者的肝损伤不能用其他合并用药、病情的进展以及其他治疗来解释,其肝功能损伤与甲磺酸奥希替尼片的关联性判定为“肯定”。

目前,奥希替尼导致肝损伤的机制并不明确。TKI 导致肝毒性可能涉及多种途径^[8,9],活性代谢物的形成被认为是 TKI 导致肝毒性的关键起始阶段,亲电代谢产物可以共价修饰细胞蛋白质和(或)诱导活性氧产生(氧化应激),导致细胞应激、线粒体功能障碍和(或)激活免疫介导反应^[10]。除此之外,由于药物或其代谢产物抑制肝胆转运蛋白而导致胆汁酸稳态的破坏可引起胆汁淤积性肝损伤^[11,12]。

根据甲磺酸奥希替尼片说明书,在使用甲磺酸奥希替尼片出现 ≥3 级不良反应时,应暂停甲磺酸奥希替尼片最多可

达 3 周。该患者在使用甲磺酸奥希替尼片 1 个月后又出现了 4 级肝功能不全,暂停甲磺酸奥希替尼片并保肝治疗,恢复至 2 级肝功能不全。根据甲磺酸奥希替尼片说明书,若在停药 3 周以内,不良反应改善至 0~2 级,可恢复 80 mg·d⁻¹ 或 40 mg·d⁻¹;或没有改善,即不再使用。也有文献报道通过脱敏疗法取得成功的案例:先将奥希替尼片与干乳糖粉混合研磨,患者开始剂量为 0.1 mg·d⁻¹,然后剂量逐渐增加,每隔 1 d 增加 1 倍剂量,直至达到 40 mg·d⁻¹ 的最终剂量^[5]。综合该患者使用甲磺酸奥希替尼片的疗效和不良反应,考虑重启治疗。鉴于脱敏疗法过程复杂,患者在没有医生或药师的协助下难以操作。而使用 80 mg·d⁻¹ 治疗剂量出现了 4 级肝损伤,因此选择 40 mg qd 重启治疗,并评估疗效及肝功能情况。重启 40 mg·d⁻¹ 治疗剂量后,患者依然出现严重肝功能损伤,因此永久停用奥希替尼,更换其他治疗方案。

本例患者在服用奥希替尼后出现严重肝功能不全,该严重不良反应发生率较低,报道较少,该病例提示临床医生在使用甲磺酸奥希替尼片期间,仍然需要密切监测肝功能。

参 考 文 献

- 1 Remon J, Planchard D. AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. *Future Oncol*, 2015, 11 (22):3069-3081
- 2 陈泳伍,沈爱宗. 奥希替尼致不良反应文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38 (24):2576-2579
- 3 王华玉,杜芑,刘乐,等. 甲磺酸奥希替尼不良反应文献分析[J]. *中国药房*, 2019, 30 (3):391-396
- 4 Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pre-treated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (12):1643-1652
- 5 Hirabayashi R, Fujimoto D, Satsuma Y, et al. Successful oral desensitization with osimertinib following osimertinib-induced fever and hepatotoxicity: a case report[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36 (5):952-954
- 6 Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(1):14-47
- 7 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测手册 [EB/OL]. (2012-11-01) [2021-11-19]. http://www.cdadr.org.cn/xzxx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t20130426_5436.html
- 8 Mosedale M, Watkins PB. Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101 (4):469-480
- 9 Tailor A, Faulkner L, Naisbitt D, et al. The chemical, genetic and immunological basis of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2015, 34 (12):1310-1317

10 Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL, et al. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45(1):177-202

11 Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis[J]. *Hepatology*, 2006, 44(4):778-787

12 Feng B, Xu JJ, Bi YA, et al. Role of hepatic transporters in the disposition and hepatotoxicity of a HER2 tyrosine kinase inhibitor CP-724,714[J]. *Toxicol Sci*, 2009, 108(2):492-500

(2021-12-24 收稿 2022-04-27 修回)

舍曲林致重症多形红斑药疹 1 例

唐琳琳¹ 李洪英¹ 丁传华¹ 周学恒¹ 唐琳²

(1. 潍坊医学院附属医院药学部 山东潍坊 261031;

2. 山东第一医科大学附属省立医院药学部)

关键词 舍曲林;重症多形红斑;儿童;药品不良反应

中图分类号:R971+.43 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2022)07-0502-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.015

1 病例资料

患儿女,12岁,因“关节疼痛7月余”于2019年10月30日入院。患儿7月余前出现右踝关节疼痛,可耐受,予“膏药”外敷治疗。10月22日患儿出现左踝关节疼痛,伴阵发性腹痛,中上腹为著,伴情绪障碍就诊,门诊开具布洛芬颗粒(海南葫芦娃药业集团股份有限公司,规格:0.1g,批号:190510)0.2g,po,q8h止痛;盐酸舍曲林片(辉瑞制药有限公司,规格:50mg,批号:AT8103)25mg,po,qd抗抑郁;白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司,规格:0.3g,批号:200528)0.6g,po,bid调节免疫;艾司奥美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,规格:20mg,批号:1904188)20mg,po,qd护胃等药物治疗,未见好转,收住入院。其中盐酸舍曲林片服用4d,自行停用。既往体健,无药物、食物过敏史。

入院体检:T 36.4℃,P 107次/min,R 24次/min,BP 100/65 mmHg,体重34kg。双膝关节轻压痛,蹲起时疼痛明显,右踝关节轻度触痛肿胀。双髌关节MRI:双侧髌髌关节骨质改变,髌关节少量积液,臀部软组织肿胀。入院诊断:关节疼痛待查、情绪障碍。入院后停用门诊用药,予注射用奥美拉唑钠

(山东裕欣药业有新公司,规格:40mg,批号:520125101)40mg,ivd,qd护胃,白芍总苷胶囊0.6g,po,bid调节免疫,布洛芬颗粒0.2g,po,q8h止痛治疗。10月31日患儿体温38.1℃,之后正常。11月1日晚患儿前胸、后背及双手掌出现红色斑丘疹,高出皮面,背部皮疹靶形改变,伴痒感,给予氯雷他定糖浆5ml po。次日03:00左右患儿后背皮疹加重,左手掌出现疱疹,口唇黏膜微出血,加用盐酸西替利嗪片5mg po。11月3日患儿全身皮疹进行性加重,双足、双手红色斑丘疹融合成片,出现大疱且掌心疼痛明显。11月4日皮肤科会诊,诊断为重症多形红斑,加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠60mg,ivd,qd。11月5~9日予静注人免疫球蛋白10g ivd抑制炎症反应,复方紫草油、莫匹罗星软膏、长效抗菌材料(洁悠神)外用涂于患处。11月5日患儿出现肝功能异常,AST 202 U·L⁻¹,ALT 300 U·L⁻¹,予复方甘草酸苷注射液保肝治疗。11月8日患儿双手掌面水疱较前变小,渗出减轻,掌心及足底痒感及掌心疼痛较前稍减轻。11月9日足底水泡消退。11月12日双手掌面可见少许水疱,稍水肿渗出,甲泼尼龙减量至40mg,ivd,qd。11月15日停甲泼尼龙,改为醋酸泼尼松片25mg,po,qd。11月17日患儿皮疹明显好转,无疼痛,无明显关节疼痛,予办理出院。出院带药:醋酸泼尼松片25mg,po,qd,每周减量1/2,直至停药。

2 讨论

重症多形红斑,又称 Stevens-Johnson 综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)是一种罕见但可致命的皮肤疾病,表现为黏膜表皮坏死性松解^[1]。发生 SJS 诱发因素包括感染、药物、物理化学因素等。该患儿感染指标正常,病原学检查未见异常,排除感染可能。药物应用较多,考虑药物引起的 SJS,不良反应开始前 4~28 d 使用过的药物导致 SJS 可能性最高^[2]。该患儿出现皮疹前用药情况:盐酸舍曲林片(10月24~27日)、布洛芬颗粒(10月24日~11月5日)、艾司奥美拉唑镁肠溶片(10月26~29日)、白芍总苷胶囊(10月24日至出院)、注射用奥美拉唑钠(10月31日至出院)。其中白芍总苷胶囊、注射用奥美拉唑钠一直用至患儿出院,而在此期间患者不良反应症状即已好转,可排除。布洛芬颗粒、盐酸舍曲林片、艾司奥美拉唑镁肠溶片的说明书或相关文献均提及可能导致 SJS,均为可疑药物^[3,4]。

为进一步评估此例 SJS 药疹与以上 3 种药物的关联性,依据 2016 年英国 SJS/中毒性表皮坏死松解症(TEN)管理指南,使用 ALDEN 评分^[2]进行因果关系评估:评分范围为-12~10分,其中,≥6分为非常可能,4~5分为很可能,2~3分为可能,0~1分为不太可能,≤0分为非常不可能。评分结果见表 1,舍曲林得分为 2 分,判断为“可能”,艾司奥美拉唑得分为 1 分,判断为“不太可能”,布洛芬得分为“-1 分”,判断为“非常不可能”。舍曲林的 ALDEN 评分最高,根据前述

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:2019WS598)

通信作者:唐琳 Tel:1586318179 E-mail:15863188179@163.com