

吉西他滨致流感样综合征的诊断及药物治疗一例

王明瑞¹, 屠文莲^{2*}

1. 腾冲市人民医院 药剂科, 云南 保山 679100; 2. 云南省第一人民医院 药学部, 昆明 650032

【摘要】 临床药师在参与1例肝门部胆管癌老年患者应用吉西他滨化疗后出现发热、肌痛伴白细胞异常升高的治疗过程中, 利用其专业的临床药学实践与丰富的药源性疾病知识, 快速识别药品不良反应, 为临床提供合理的药学建议, 保证化疗的顺利进行, 最终保证患者用药安全性、有效性和经济性。

【关键词】 吉西他滨; 药源性疾病; 流感样综合征; 药品不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)10-0086-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.10.016

Diagnosis and drug treatment of influenza-like syndrome caused by Gemcitabine: a case report

WANG Ming-rui¹, TU Wen-lian^{2*}

1. Department of Pharmacy, Tengchong People's Hospital, Yunnan Baoshan 679100, China; 2. Department of Pharmacy, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China

发热是肿瘤患者的常见症状之一, 常见的原因有肿瘤合并感染引起的发热, 化疗药物和生物制剂所致的发热及肿瘤本身引起的发热^[1]。其中某些化疗药物在临床使用过程中除引起发热外, 还会引起头痛、四肢肌肉酸痛等类似流感表现的一组症候群, 称为药源性流感样综合征(drug-induced flulike syndrome, DFS)。DFS的快速鉴别, 对于临床药师在参与临床药物治疗决策中具有十分重要的意义。现通过1例肝门部胆管癌老年患者使用吉西他滨致流感样综合征病例, 探讨临床药师在DFS患者诊断及治疗过程中的作用。

1 病例介绍

患者, 女, 75岁, 身高145 cm, 体质量49 kg, 体表面积1.42 m², 体力活动状态(performance status, PS)评分为2分。因“胆管癌术后化疗后6月余, 腹胀、腹痛2月”于2020年11月3日入院。

2020年1月2日患者无明显诱因出现全身皮肤及巩膜黄染、伴食欲不振, 就诊于当地医院, 诊断为肝

门部胆管癌。2020年2月8日行肝门部胆管癌根治术, 术后病理检查诊断为(胆总管)高分化腺癌。2020年3月10日开始行奥沙利铂联合替吉奥辅助化疗4周期, 具体用药为第1天注射用奥沙利铂1.6 g 静脉滴注+第1~14天替吉奥胶囊50 mg 口服, 每日2次, 每21天重复。第1、2周期化疗后患者未见明显毒副反应。2020年4月22日患者行第3周化疗后出现恶心、腹胀、心悸, 伴双下肢感觉异常, 麻木及“蚁走感”, 停止第4周期化疗。期间定期复查, 未见肿瘤复发转移。近2月来患者出现反复腹胀, 左上腹灼烧感, 伴腹痛, 为行进一步诊治收入院。患者自发病以来精神、饮食可, 大小便正常, 体重近期无明显变化。既往无高血压、冠心病、糖尿病等慢性病病史, 对头孢西丁过敏。入院查体: 体温36.5℃, 脉搏68次, 呼吸16次, 血压112/76 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。双肺听诊呼吸音清、未闻及干湿性啰音, 腹平软, 右侧可见陈旧性手术瘢痕, 愈合良好, 左上腹轻压痛, 无反跳痛及肌紧张, 移动性浊音阴性, 肠鸣音4~5次/min。辅助检查: 胸部CT检查未见异常, 磁共振成像(mag-

*通信作者: 屠文莲, E-mail: tuwenlian18@aliyun.com

netic resonance imaging, MRI)提示肝内胆管扩张,肝门、腹膜后及肝胃间隙区域多发增大淋巴结,考虑肿瘤术后化疗后复发及淋巴结转移可能。肿瘤标志物检查:甲胎蛋白 $1.01\text{ }\mu\text{g/L}$,癌胚抗原 $1.21\text{ }\mu\text{g/L}$,神经元特异性烯醇化酶 $9.27\text{ }\mu\text{g/L}$,细胞角蛋白19片段 $2.30\text{ }\mu\text{g/L}$,糖链抗原 $125\text{ }18.00\text{ U/mL}$,糖链抗原 $153\text{ }10.80\text{ U/mL}$,糖链抗原 $199\text{ }101.30\text{ U/mL}$,糖链抗原 7240.942 U/mL ,鳞状细胞相关抗原 $0.800\text{ }\mu\text{g/L}$ 。入院诊断:肝门部胆管恶性肿瘤(高分化腺癌,pTxN0M0,I期)术后化疗后。

2 药物治疗过程

患者于2020年11月3日入院后行胸部CT检查未见异常,腹部MRI及肿瘤标志物结果均提示疾病进展。血常规、尿常规、大便常规、肝肾功、心电图等检查结果无异常。T淋巴细胞亚群检测提示:免疫功能正常。排除化疗禁忌并签署化疗知情同意书,拟2020年11月4日行吉西他滨联合奥沙利铂(GEMOX)二线方案抗肿瘤治疗6周期。患者体表面积 1.42 m^2 ,PS评分为2分且年龄较大,因此化疗药物适当减量并分为2d给药以减轻其毒副反应,具体用药为:第1、8天生理盐水 100 mL +注射用盐酸吉西他滨 1.0 g 静脉滴注;第2天5%葡萄糖 250 mL +注射用奥沙利铂 100 mg 静脉滴注。

2020年11月4日开始行第1周期GEMOX方案化疗,化疗前予充分止吐处理。患者于化疗结束约4h后开始出现发热、全身肌肉酸痛伴乏力,最高体温 38.5°C 。急查血常规示:白细胞 $13.75\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT) $12.50\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞百分比(neutrophilic granulocyte percentage, NEUT%) 90.9% ,C反应蛋白 40.05 mg/L ,降钙素原 $<0.05\text{ }\mu\text{g/L}$,红细胞沉降率 16 mm/h 。临床医师请临床药师会诊制定个体化抗感染治疗方案并评估是否需要暂停第2天的奥沙利铂化疗。临床药师详细询问该患者病史后给予以下会诊建议:①患者出现发热、全身肌肉酸痛伴乏力为吉西他滨所致的流感样综合征,暂不给予抗感染治疗;②口服对乙酰氨基酚 0.65 g 及物理降温对症处理;③第2天可继续行奥沙利铂抗肿瘤治疗。临床医师采纳以上建议。临床药师同时

告知患者其发热为化疗药物吉西他滨引起的不良反应,提示用药后机体有较好或较正常的免疫应答^[2],经对症处理后可缓解。患者入院第9天(2020年11月11日)行第8日吉西他滨化疗,2h后患者再次出现发热、肌肉酸痛伴乏力,予乙酰氨基酚缓释片 0.65 g 口服后症状缓解。入院第10天患者生命体征平稳,未诉特殊不适,查体未见异常,顺利完成本周期化疗给予出院。出院后临床药师进行随访,患者未出现发热等不适。

3 讨论

3.1 疾病因素引起发热的鉴别

该患者入院第2天,查体无咽部充血、发热、咳嗽、咳痰等症状,血常规无异常,全身无置管,影像学检查结果未提示有感染性病灶。排除化疗禁忌,给予吉西他滨化疗后患者出现发热伴血像明显升高,因此临床医师考虑该患者的发热为感染所致。但有研究提示肿瘤晚期患者细菌感染降钙素原高表达,是用于全身细菌感染诊断和鉴别诊断的标志物和预后评估指标,而超敏C反应蛋白、白细胞、NEUT、NEUT%受多种因素影响在鉴别肿瘤晚期患者肿瘤热与感染性发热中无显著意义^[3]。同时有研究表明,糖皮质激素具有促进骨髓制造中性粒细胞的功能,使血液中性粒细胞增多,由于外周血白细胞的数量主要受中性粒细胞影响,故外周血白细胞计数也相应增加^[4-5],因此该患者血像的升高与地塞米松磷酸钠注射液相关。此外,根据肿瘤性发热的诊断标准^[6],临床药师认为该患者为肿瘤热的可能性不大。根据上述分析,临床药师认为缺乏细菌感染的证据,无使用抗菌药物指征^[7],建议暂不使用抗菌药物。

3.2 药物引起的药源性流感样综合征

患者既往入院曾使用过地塞米松磷酸钠注射液、托烷司琼注射液均未出现发热症状且上述药物无引起发热的相关文献报道,因此该患者出现上述不良反应考虑与吉西他滨有关。吉西他滨为一种新型的嘧啶类抗代谢药物,在细胞内经核苷激酶的作用被代谢为具有活性的二磷酸核苷及三磷酸核苷,并通过抑制DNA合成实现抗肿瘤作用,目前已广泛应用于非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、

膀胱癌、胆囊胆管癌和恶性胸膜间皮瘤的一线治疗^[8-10]。有临床研究结果表明,吉西他滨主要不良反应是骨髓抑制、皮肤不良反应及DFS,分别占39.28%、27.67%及15.17%^[11-12]。DFS发生机制尚不明确,目前认为与Ⅲ型变态有关,临床表现为发热、乏力、肌肉酸痛,其中发热为主要症状,用药0.5~2 h后发生,体温通常在37.5℃~38.5℃之间,很少超过39℃,持续3~6 h^[13],绝大多数患者给予物理降温和水杨酸类药物治疗后好转。根据药物和不良反应关联性评价标准^[14],以及诺氏(Naranjo's)评估量表^[15](总分值9分),临床药师认为该患者出现的流感样综合征与吉西他滨有关,其关联性评价结果为肯定。

吉西他滨联合奥沙利铂可作为晚期胆管癌患者较佳的化疗方案,其致吐风险分级为中度,推荐预防化疗所致恶心呕吐的止吐方案为:5-羟色胺3(5-hydroxytryptamine 3, 5-HT₃)受体拮抗剂+地塞米松^[16-19]。虽然化疗过程中吉西他滨引起DFS较为常见,但联合使用含地塞米松的止吐方案可引起患者白细胞的升高,临床药师建议对此类患者的止吐方案可选用奥氮平+5-HT₃受体拮抗剂^[20-22],以避免临床DFS易误诊为感染性疾病而导致抗菌药物的滥用。

【参考文献】

- [1] 陈衍智,李萍萍.肿瘤性发热的诊治进展[J].中国肿瘤临床,2012,39(6):355-357.
- [2] 程书权,段刚.药源性流感样综合征[J].国外医学呼吸系统分册,2004,24(3):168-170.
- [3] 陈银葵,邓欢,蔡思娜,等.肿瘤晚期患者感染与肿瘤热早期诊断的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(12):2721-2723.
- [4] 李刚,陈集志,张增珠,等.临床药师对1例急性荨麻疹患者应用地塞米松后白细胞异常升高的会诊及用药体会[J].中国药房,2013,24(38):3645-3647.
- [5] 张彦红,王慧,胡轩,等.糖皮质激素与感染造成外周血白细胞计数升高的鉴别[J].重庆医学,2015,44(8):1075-1079.
- [6] 赵欢,胡雪君.老年人肿瘤相关性发热的诊治进展[J].实用老年医学杂志,2017,31(2):111-113.
- [7] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[M].北京:人民卫生出版社,2015.
- [8] 李小明,胡爱虹,张帆.吉西他滨联合奥沙利铂或卡培他滨治疗晚期胰腺癌的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(8):612-614.
- [9] 黄俊平.吉西他滨联合不同药物治疗晚期膀胱癌的疗效观察[J].中国医院药学杂志,2014,34(22):1938-1942.
- [10] 张云嵩,田莉,陈田子,等.吉西他滨在多种肿瘤中的应用[J].重庆医学,2018,47(20):2724-2728.
- [11] 李静,潘宏铭,沈丽蓉.肺癌化疗中吉非替尼和吉西他滨不良反应的药学服务[J].中国新药杂志,2010,19(17):1624-1626.
- [12] 邱爽,崔向丽,王颖.112例吉西他滨不良反应分析[J].中国新药杂志,2014,23(17):2085-2088.
- [13] 曹锦绣,张华峰,王瑞芳,等.医护人员对药源性流感样综合征的认知调查分析[J].实用中西医结合临床,2014,14(2):37-39.
- [14] 寿晓媛,郝宇,胡斌,等.2013—2018年西安市18家“三甲”医院中药注射剂不良反应/事件分析[J].中国药物警戒,2019,16(7):2696-2700.
- [15] 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等.诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J].中国药学杂志,2012,47(8):650-652.
- [16] 傅颖瑜,何义富.吉西他滨联合奥沙利铂治疗晚期胆管癌的疗效评价[J].肝胆外科杂志,2019,27(1):31-33.
- [17] 上海市抗癌协会癌症康复与姑息专业委员会.化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识[J].中国癌症杂志,2018,28(11):946-953.
- [18] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines[EB/OL].(2019-02-28)[2021-03-22].https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- [19] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC),中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会.肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014版)[J].临床肿瘤学,2014,19(3):263-273.
- [20] 刘太锋,陈香梅,冯青青.奥氮平联合阿扎司琼预防肺癌化疗所致恶心呕吐的临床观察[J].现代医学,2017,45(4):571-575.
- [21] Andreassen T N, Falch B M H, Spigset O. A UPLCMSMS method for the analysis of olanzapine in serum—with particular emphasis on drug stability testing[J].J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2015,10(6):112-120.
- [22] 王燕霞.奥氮平联合帕洛诺司琼预防顺铂化疗所致呕吐的临床研究[J].实用中西医结合临床,2016,16(10):25-26.

收稿日期:2021-03-23

本文编辑:郭美晨