

口服克唑替尼胶囊致肝功能异常一例

· 病例报告 ·

杨怡侠, 杨宏昕

作者单位: 010000 内蒙古自治区,呼和浩特市蒙医中医医院药剂科(杨怡侠); 010000 呼和浩特,内蒙古自治区人民医院药剂处(杨宏昕)

作者简介: 杨怡侠(1969-),女,心理学硕士,副主任药师,研究方向:临床药学。E-mail:15853920@qq.com

通讯作者: 杨宏昕(1968-),女,大学本科,学士学位,主任药师,研究方向:药事管理。E-mail:ny1882@163.com

[关键词] 克唑替尼; 肝功能异常; 用药分析; 临床药师

[中图分类号] R 734.2 [文章编号] 1674-3806(2020)12-1268-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.12.21

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)属其中一种,具有较高的病死率,预后普遍较差。大量数据表明,约75%的患者就诊时已处于中晚期,耽误了最佳的治疗时机^[1]。近年来,肺癌的传统化疗未见突破性进展。在21世纪初随着吉非替尼的上市,靶向治疗已成为NSCLC最重要的治疗手段之一^[2]。克唑替尼是一种高度选择性的酪氨酸激酶受体抑制剂,可阻断酪氨酸激酶的活性,通过抑制细胞信号转导抑制肿瘤细胞的生长、增殖,并促进肿瘤细胞凋亡,达到抗癌的目的^[3]。《NCCN临床实践指南:非小细胞肺癌》推荐克唑替尼用于间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排患者的一线治疗^[4]。克唑替尼主要通过肝微粒体酶进行代谢,酶的代谢活性直接影响克唑替尼在体内的血药浓度。临床用药过程中会产生肝毒性,使患者血清中氨基转移酶严重升高,从而导致停药,影响患者正常治疗,可能导致疾病进展。

1 病例介绍

患者,女,41岁,因患NSCLC,2019-08下旬开始口服克唑替尼胶囊(生产厂家:Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg,批号:AW8335)250 mg,2次/d,服用后出现恶心呕吐不适,服药半月后减量为250 mg,1次/d,仍有恶心不适,服药1个月后全面复查病情稳定。2019-10-28门诊复查,化验肝功能提示天门冬氨酸转移酶354.30 U/L,丙氨酸转移酶1 225.00 U/L,总胆红素40.20 μmol/L,直接胆红素21.20 μmol/L,立即停止服用克唑替尼胶囊并住院治疗。患者自发病以来精神睡眠可,饮食可,二便如常,体重无显著变化。入院后彩超显示肝多发囊肿、胆囊息肉、左肾囊肿。予注射用还原性谷胱

甘肽1.8 g,静脉点滴1次/d,注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸1 000 mg,静脉点滴1次/d,同时口服双环醇片50 mg,3次/d,保肝治疗,监测肝功能变化。11月2日复查肝功能:天门冬氨酸转移酶21.00 U/L,丙氨酸转移酶182.60 U/L,总胆红素35.30 μmol/L,直接胆红素16.80 μmol/L,继续保肝治疗。11月6日再次复查肝功能:天门冬氨酸转移酶235.40 U/L,丙氨酸转移酶593.90 U/L,总胆红素35.30 μmol/L,直接胆红素16.80 μmol/L。患者丙氨酸转移酶较前下降,胆红素无明显变化,继续保肝治疗。11月8日患者要求出院回当地治疗,停用注射用还原性谷胱甘肽和注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸,嘱患者继续口服双环醇片,同时服用复方甘草酸苷片2片,3次/d,嘱患者继续规律治疗后监测肝功能变化情况,指标允许继续靶向治疗,不适随诊。

2 讨论

患者2019-07-30化验肝功能正常。8月下旬开始使用克唑替尼胶囊单药治疗。患者于10月28日复查时自述近1个月食欲减退、厌油、恶心。查肝功能天门冬氨酸转移酶、丙氨酸转移酶、总胆红素、直接胆红素均显著升高,立即停止使用克唑替尼并住院治疗,治疗11 d后丙氨酸转移酶较前显著下降。

2.1 患者肝功能异常原因分析 患者开始使用克唑替尼胶囊前,肝功能正常,且患者未服用其他药物进行治疗。患者使用克唑替尼胶囊治疗2个月内出现肝功能异常,与文献^[5]报道克唑替尼肝毒性一般在服药的前2个月出现相符。克唑替尼胶囊最常见的不良反应(≥25%)为视觉异常、恶心、腹泻、呕吐、便秘、水肿、转氨酶升高及疲乏。克唑替尼致死性肝毒性的发生率为0.2%,一般在服药的前2个月出现,因此建议使用克唑替尼胶囊的前2个月应每2周监

测1次肝功能^[6]。综合评价,该患者的肝功能异常很可能与服用克唑替尼胶囊相关。

2.2 根据《药物性肝损伤诊治指南》^[7]制定治疗方案

2.2.1 肝损伤与克唑替尼的相关性

根据《药物性肝损伤诊治指南》(以下简称指南):药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药(Traditional Chinese Medicine, TCM)、天然药(Natural Medicine, NM)、保健品(Health Products, HP)、膳食补充剂(Dietary Supplement, DS)及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤。目前DILI的诊断仍属排他性诊断。首先要确认存在肝损伤,其次排除其他肝病,再通过因果关系评估来确定肝损伤与可疑药物的相关程度。其诊断要点:DILI发病时间差异很大,与用药的关联常较隐蔽,缺乏特异性诊断标志物。因此须全面细致地追溯可疑药物应用史和除外其他肝损伤病因。根据指南对DILI的分级标准,本例患者属于1级(轻度肝损伤)。本例患者无其他基础疾病,诊断NSCLC后未服用过任何其他药物,仅使用克唑替尼胶囊进行单药治疗。因此该患者的轻度肝损伤与克唑替尼胶囊相关程度极高。

2.2.2 发生肝损伤应立即停药

指南指出:发现肝损伤及时停用可疑的肝损伤药物是最为重要的治疗措施。怀疑DILI诊断、出现总胆红素和(或)国际标准化比值(international normalized ratio, INR)升高等肝脏明显受损的情况时立即停药,若继续用药则有诱发急性肝衰竭/亚急性肝衰竭的危险。由于克唑替尼主要在肝脏代谢,肝损害很可能升高克唑替尼的血浆浓度。因此,肝损伤的患者使用克唑替尼胶囊可能引起致命性肝毒性。所以,立即停止使用克唑替尼胶囊的治疗。

2.2.3 克唑替尼导致肝损伤的治疗方法

根据指南,轻-中度肝细胞损伤型和混合型DILI,炎症较重者可试用双环醇和甘草酸制剂,炎症较轻者可试用水飞蓟素。胆汁淤积型DILI可选用熊去氧胆酸。有报道腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积型DILI有效。一项Meta分析研究结果显示,五种保肝药物对药物性肝损害有疗效,有效率由高到低的顺序:硫普罗宁>双环醇>还原型谷胱甘肽>甘草酸二铵≈异甘草酸镁。降低丙氨酸转移酶水平的顺序:异甘草酸镁>双环醇>硫普罗宁>甘草酸二铵≈还原型谷胱甘肽。降低天门冬氨酸转移酶水平的顺序:异甘草酸镁>硫普罗宁>双环醇>甘草酸二铵≈还原型谷胱甘肽。降低胆红素水平的顺序:双环醇>硫普罗宁>还原

型谷胱甘肽>异甘草酸镁>甘草酸二铵^[8]。根据指南和文献综合考虑,本例选择注射用还原型谷胱甘肽,注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸,双环醇片进行保肝治疗比较合理。

2.2.4 治疗方案和疗效

治疗方案选择使用注射用还原型谷胱甘肽,注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸,双环醇片进行治疗,治疗11d后丙氨酸转移酶较前显著下降,应继续保肝治疗,但患者要求出院回当地治疗,嘱患者出院后继续口服双环醇片,同时加用复方甘草酸苷片,继续规律治疗后监测肝功能变化情况,指标允许继续靶向治疗,不适随诊。

综上所述,克唑替尼是治疗携带ALK重排的晚期NSCLC的有效治疗药物。2011年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准克唑替尼治疗ALK基因表达异常的晚期NSCLC,而且取得了较好的临床效果^[9]。临床研究^[10]证实,与化疗比较,克唑替尼在ALK突变的NSCLC患者的系统性病变中有明显的客观反应率,在治疗肺癌脑转移有一定疗效。随着克唑替尼的广泛使用,其不良反应的报道日渐增多。克唑替尼相关毒性的主要表现为转氨酶升高、恶心、贫血、中性粒细胞减少及视物障碍,恶心及视物障碍多可自行恢复,轻度转氨酶升高及贫血可适当给予口服药物。有报道肝脏转移瘤患者出现3~4级丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT),由于肝转移和克唑替尼两个因素加重了肝脏损害,不属于药物引发的肝损伤^[11]。国内有克唑替尼致混合型肝损伤的个例报道^[5]。克唑替尼会导致转氨酶轻度升高,虽然给药后可以自行恢复,但在临床中应引起高度重视,以免发生严重的肝损伤。通过对本例NSCLC患者口服克唑替尼胶囊导致肝功能异常病例的分析,克唑替尼用药期间应当进行肝功能监测。建议使用克唑替尼胶囊治疗的前2个月应每2周监测1次肝功能,如发现肝功能异常,应选择减量或停药。停药后进行保肝治疗,肝功能指标允许的情况应继续进行靶向治疗,以免疾病进展。

参考文献

- 1 路爱丽. 厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效及预后观察[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(2): 183-185.
- 2 吴国明, 钱桂生. 非小细胞肺癌靶向治疗研究进展及新理念[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(4): 405-408.
- 3 牙韩达, 韦亚娜, 吴燕. 克唑替尼治疗非小细胞肺癌的研究[J]. 医学信息, 2019, 32(21): 43-45.
- 4 田方圆, 吴斌, 占美, 等. 克唑替尼治疗非小细胞肺癌有效性

和安全性的系统评价[J]. 华西医学, 2017, 32(7): 993-999.

5 戚晨岑, 应茵. 口服克唑替尼片致混合型肝损伤1例[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(9): 1339-1340.

6 朱玲娜, 程军, 汪龙. 克唑替尼致不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(23): 2104-2107.

7 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274.

8 奚之骏, 许丽雯, 祁雯, 等. 五种保肝药物对药物性肝损害的疗效分析: 一项网状 Meta 分析研究[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(2): 183-190.

9 赵青春, 崔力元, 陈军. 非小细胞肺癌靶向治疗进展[J]. 转化

医学电子杂志, 2018, 5(11): 54-60.

10 宋昆, 吕一正, 徐铭, 等. 非小细胞肺癌脑转移的靶向药物治疗研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2019, 27(5): 585-591.

11 李晓燕, 许华艳, 高芳, 等. 克唑替尼治疗晚期或复发性 ALK 阳性非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(8): 488-493.

[收稿日期 2020-04-20][本文编辑 刘京虹 韦颖]

本文引用格式

杨怡侠, 杨宏昕. 口服克唑替尼胶囊致肝功能异常一例[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(12): 1268-1270.

护理研讨

12836 名不同健康体检人群空腹血糖检测结果分析

陈丽平, 李夏珀, 黄冬清, 黄小知

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号: Z20180751, Z20190662)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院体检中心

作者简介: 陈丽平(1980-), 女, 在读硕士研究生, 主管护师, 研究方向: 健康体检及健康管理研究。E-mail: gxcgtj@163.com

通讯作者: 李夏珀(1978-), 女, 医学硕士, 副主任护师, 研究方向: 健康体检及护理管理研究。E-mail: 1062923929@qq.com

[摘要] **目的** 调查分析 12 836 名健康体检人群空腹血糖(FPG)情况, 探讨年龄、性别、体质质量指数(BMI)、职业及相关因素对血糖的影响, 为糖尿病的早期筛查与高危人群健康干预提供依据。**方法** 回顾性分析 2018 年在某三级甲等医院体检中心进行体检的 12 836 名体检人群 FPG 情况, 对不同特征人群间 FPG 均值和空腹血糖受损(IFG)检出率进行比较, 对不同职业人群、年龄、性别及 BMI 的血糖检测结果进行统计分析。**结果** 性别比较, FPG 均值和 IFG 检出率男性均高于女性; 年龄分层比较, FPG 均值与 IFG 检出率随年龄增长而呈现递增趋势。职业人群比较, FPG 均值与 IFG 检出率由高到低依次为公安系统、银行、机关、教育、医院。BMI 分组比较, FPG 均值和 IFG 检出率随 BMI 水平升高而增高, 组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 不同年龄、性别、职业及 BMI 值体检人群 FPG 均值和 IFG 检出率存在差异, 有必要针对不同人群进行糖尿病早期筛查及健康管理。

[关键词] 体检人群; 空腹血糖; 调查分析

[中图分类号] R 445.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2020)12-1270-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2020.12.22

近年来, 我国糖尿病的患病率已高达 10.4%^[1]。糖尿病主要的危害是高血糖造成的神经病变、肾脏、心脑血管、视网膜等多种并发症, 是一种终身性疾病^[2]。为预防和控制糖尿病, 应重视高危人群的早期筛查及干预。由于糖尿病早期缺乏特异性临床症状, 筛查手段主要依靠血糖的检测。本研究主要通过分析不同特征人群的空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)均值及空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)

情况, 为早期预防和降低糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病风险干预措施的应用提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象 采用抽样调查的方法, 选取 2018 年在某三级甲等医院体检中心进行体检的 12 836 名健康体检人群作为调查对象。其中男 4 353 名, 女 8 483 名。年龄 20~86 岁。纳入标准: 来院体检具有 FPG 检查项目的人群。排除标准: 有恶性肿瘤病史、严重的