

· 药品不良反应与不良事件 ·

伊布替尼致肿瘤溶解综合征的文献分析

庞露, 刘立民, 朱旭, 肇丽梅

(中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004)

摘要 目的 分析伊布替尼在治疗期间导致肿瘤溶解综合征(TLS)的临床特点,为临床安全用药提供参考。方法 检索2000年1月—2019年2月在Web of Science、Pubmed、Springer数据库、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、万方数据库关于单药伊布替尼导致TLS文献,并对患者性别、年龄、伴随疾病、联合用药、TLS发生时间、临床表现及预后等进行统计分析。结果 共纳入4例单药伊布替尼治疗原发肿瘤导致TLS患者,年龄57~75岁,均为男性,多数存在心血管系统、内分泌系统、泌尿系统等伴随疾病。发生TLS的时间均在用药7d内。经过积极救治,4例患者均缓解,其中3例再次或继续使用伊布替尼,未再出现TLS。结论 伊布替尼所致TLS虽发生率较低,可一旦出现后果严重,使用前应评估TLS风险,并采取适当的预防措施,密切监测相关实验室指标及临床症状,一旦发生,应及时治疗,将损伤程度降至最低。

关键词 伊布替尼;肿瘤溶解综合征;文献分析

中图分类号 R979.1;R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2021)01-0132-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.01.025

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



伊布替尼(ibrutinib)又名依鲁替尼,为全球首个口服小分子布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制药,可通过与BTK活性位点中的半胱氨酸残基形成共价键,进而抑制BTK酶的活性,达到抑制恶性B细胞增殖和存活的作用^[1]。该药2013年11月在美国上市,目前FDA批准的适应证为既往至少接受过一种治疗的套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL)、携带del 17p的CLL/SLL、华氏巨球蛋白血症(Waldenstroms macroglobulinemia, WM)、需要全身治疗和至少接受过1次基于CD20抗体治疗的边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)患者、1次或多次治疗失败后的慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease, cGVHD)。我国上市时间为2017年8月,批准适应证仅为既往至少接受过一种治疗的MCL及CLL/SLL。伊布替尼常见的不良反应包括淋巴细胞增多、胃肠道反应、出血、高血压等^[2],随着临床应用逐渐广泛,其他不常见但可能致命的不良反应也见诸于报道,如肿瘤溶解综合征

(tumor lysis syndrome, TLS)。TLS可发生在多种恶性血液肿瘤和实体瘤中,如果没有及时发现,未采取积极地、规范的治疗措施,可导致急性肾衰竭等并发症,严重时可能导致患者死亡。笔者对近年来国内外伊布替尼所致的TLS进行回顾性分析,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索Web of Science、Pubmed、Springer数据库、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、万方数据库,英文以“ibrutinib”“PCI-32765”“imbruvica”“Tumor Lysis Syndrome”“induced”“followed”或“related”等为检索词,中文以“伊布替尼”“依鲁替尼”“肿瘤溶解综合征”等为检索词。检索时间为2000年1月—2019年2月,搜集国内外公开发表在医药期刊上关于伊布替尼治疗原发疾病引起TLS的相关报道。

1.2 纳入标准 原始的临床病例报告,应用单药伊布替尼治疗原发疾病后出现的TLS。TLS的诊断及分级参照Cairo-Bishop标准^[3],实验室TLS:指治疗前3d或7d后(以下因素≥2个异常,基线值需通过治疗前的多次监测确定):①尿酸(UA)≥476 μmol · L⁻¹或增加25%;②钾≥6.0 mmol · L⁻¹或增加25%;③磷≥2.1 mmol · L⁻¹(儿童)或≥1.45 mmol · L⁻¹(成人)或增加25%;④钙≤1.75 mmol · L⁻¹或减少25%。临床TLS:定义为实验室TLS合并以下一项:①肾损伤:血肌酐(serum creatinine, Scr)≥1.5倍年龄校正的正常上限;②心律失常/猝死;③癫痫。分级标准见表1。

收稿日期 2019-08-22 **修回日期** 2019-10-09

作者简介 庞露(1984-),女,辽宁沈阳人,主管药师,硕士,研究方向:临床药学。ORCID:0000-0002-0624-4706,电话:024-96615-71130, E-mail: pangl@sj-hospital.org。

通信作者 肇丽梅(1964-),女,辽宁沈阳人,教授,博士生导师,研究方向:临床药学。电话:024-96615-71111, E-mail: zhaozm@sj-hospital.org。

表 1 TLS 分级标准

分级	实验室 TLS	肾功能不全	心律	癫
1 级	+	肌酐=1.5 倍正常上限或肌酐清除率 30~45 mL·min ⁻¹ 。	无干预指征。	无
2 级	+	肌酐>1.5~3 倍正常上限或肌酐清除率 20~30 mL·min ⁻¹ 。	无紧急干预指征。	1 次短暂全身发作,抗惊厥药可以很好控制或偶有不影响日常生活活动的局灶性运动性癫痫发作。
3 级	+	肌酐>3~6 倍正常上限或肌酐清除率 10~20 mL·min ⁻¹ 。	有症状的和不能完全控制的或可用器械控制(如除颤仪)。	有意识改变的癫;控制不佳的癫 发作;尽管药物干预,仍暴发癫 全身大发作。
4 级	+	肌酐>6 倍正常上限或肌酐清除率<10 mL·min ⁻¹ 。	危及生命,如心律失常合并充血性心力衰竭、低血压、晕厥、休克。	长期、反复、或者难以控制的癫 (如癫 持续状态或顽固性癫 症)。
5 级	+	死亡。	死亡。	死亡。

1.3 排除标准 重复报道的病例;联合其他药物治疗原发疾病(如利妥昔单抗、idelalisib、venetoclax 等)的病例;综述及描述不详细的临床观察。

2 结果

共纳入 3 篇文献,4 例患者,记录患者的相关信息(年龄、性别、诊断、联合用药以及 TLS 发生时间、临床表现及预后等),并进行分析。

2.1 基本情况 4 例患者均为男性,年龄 57~75 岁;CLL/SLL 和 MCL 各 2 例,均为经多次治疗的复发/难治性 CLL/SLL 或 MCL^[4,6]。具体信息见表 2。

2.2 给药剂量及合并用药情况 患者 1~3 均给予常规治疗剂量,但患者 4 由于 8 d 前出现手术后伤口感染及急性肾功能损伤,伤口培养出金黄色葡萄球菌,给予磺胺甲 唑/甲氧苄啶(SMZ-TMP, 800 mg/160 mg), bid, po, 因此在初始使用伊布替尼时,减量至 280 mg·d⁻¹^[4,6]。具体情况见表 3。

2.3 实验室检查及临床表现 患者 1 在治疗第 3 天实验室检查显示:Scr 106 μmol·L⁻¹, K⁺ 5.7 mmol·L⁻¹, Ca²⁺ 2.84 mmol·L⁻¹, Scr、K⁺ 出现升高,但无临床症状,也未达到诊断 TLS 标准,未特殊处置,治疗第 7 天发生 3 级 TLS;患者 2 在治疗第 5 天 Scr 升高至 131 μmol·L⁻¹, 电解质水平正常,患者有疲劳、进行性下肢肿胀、干咳等症状,停用二甲双胍并加用莫西沙星 400 mg, qd, po, 但

2 d 后患者病情加重,入院后诊断为 2 级 TLS;患者 3 在治疗第 2 天 Ca²⁺ 降至 2 mmol·L⁻¹, 其余指标正常,治疗第 7 天发生 TLS;患者 4 治疗第 2 天 Scr 升至 141 μmol·L⁻¹ (上升 45%), K⁺ 升至 4.9 mmol·L⁻¹ (上升 20%), 治疗第 7 天发生 TLS。以上情况提示患者虽然 TLS 的诊断时间均在第 7 天,实际上在治疗后即出现相应的实验室化验异常或临床症状,但未达到 TLS 诊断标准,部分患者未能引起重视,逐渐发展为临床 TSL。

2.4 治疗与转归 在经过水化、碱化、别嘌醇或拉布立酶积极处理后,4 例患者均逐渐好转,除 1 例患者未再用药外,其余 3 例患者继续或再次使用伊布替尼,未再出现 TLS^[4,6]。具体信息见表 4。

3 讨论

TLS 是由抗肿瘤治疗或肿瘤自发溶解所致的一组代谢紊乱综合征,主要发生于肿瘤负荷大、增殖率高的肿瘤患者,临床特点为高钾血症、高磷血症、低钙血症、高尿酸血症等,如果未能及时救治,会导致急性肾衰竭甚至死亡。伊布替尼为口服药物,使用方便,多数患者会在院外接受治疗。但随着该药物使用人群逐渐增多,关于伊布替尼致 TLS 的报道在逐年增加。一项纳入 85 例复发 CLL 患者的 Ib/2 期临床试验,患者服用伊布替尼 420~840 mg·d⁻¹, 其中 1 例出现 ≥4 级 TLS^[7]。另一项最终纳入 111 例 R/R MCL 患者的 II 期

表 2 患者基本信息、基础疾病及既往史

患者序号	性别	年龄/岁	诊断	既往史	既往治疗情况
1	男	57	CLL Rai II 期	—	FCR 方案,利妥昔单抗维持方案,PC 方案,BR 方案,来那度胺,苯达莫司汀,奥法单抗。
2	男	75	MCL Ann Arbor IV 期 B 组	—	BR 方案 6 次,利妥昔单抗维持治疗 1 次,R-CHOP 方案 6 次。
3	男	68	CLL/SLL Rai II 期, ECOG 评分 1 分	慢性肾脏病 3 期; 前列腺癌	PCR 方案 6 次,400 cGy 腋窝放疗,BR 方案 4 次。
4	男	74	MCL ECOG 评分 1 分	痛风;鳞状细胞癌	BR 方案 6 次,利妥昔单抗维持治疗 1 次。

表 3 伊布替尼给药剂量及合并用药情况

患者序号	给药剂量/ (mg · d ⁻¹)	联合用药
1	420	阿普唑仑,西酞普兰,羟考酮,雷尼替丁。
2	560	氟替卡松/沙美特罗吸入剂,二甲双胍,坦索罗新,非洛地平,呋塞米,赖脯胰岛素,地特胰岛素。
3	420	别嘌醇 100 mg · d ⁻¹ ,聚苯乙烯磺酸钠混悬液 15 g · d ⁻¹ 。
4	280	SMZ-TMP(800 mg/160 mg),bid,po,别嘌醇 300 mg · d ⁻¹ 。

表 4 4 例患者的处理及转归

患者序号	处理方式	转归
1	停药,水化、碱化、葡萄糖酸钙、胰岛素、50%葡萄糖、拉布立酶、哌拉西林他唑巴坦。	8 d 后肌酐和电解质恢复正常,停药 4 周后重新开始伊布替尼 420 mg · d ⁻¹ 治疗,未再出现 TLS。
2	停药,水化,拉布立酶。	2 d 后电解质及尿酸恢复正常,肌酐逐渐下降至 118 μmol · L ⁻¹ 后出院,未再使用伊布替尼。
3	未停药,水化,别嘌醇 100~200 mg · d ⁻¹ 。	第 22 天尿酸降至 452 μmol · L ⁻¹ ,Scr 降至 141.4 μmol · L ⁻¹ ,继续使用伊布替尼。
4	未停药,水化、别嘌醇 450 mg · d ⁻¹ 。	第 28 天 Scr 降至 97.2 μmol · L ⁻¹ ,K ⁺ 降至 3.8 mmol · L ⁻¹ ,伊布替尼剂量增加至 420 mg · d ⁻¹ 。

临床试验,其中 2 例患者在接受伊布替尼 560 mg · d⁻¹ 治疗后的 1 和 2 个月后出现实验室 TLS^[8]。但这 3 例患者信息不全,因此未纳入本文。而除了发表在正式刊物上的相关报道,搜索 FDA 不良反应报告系统 (Adverse Event Reporting System, FAERS) 中关于伊布替尼相关 TLS 的报告,截至 2019 年第二季度,上报数量共 151 例,均为严重不良反应,死亡病例 59 例;151 例患者中,疑似单药伊布替尼致 TLS 的 74 例,死亡 29 例,提示该不良反应并非个案,需要引起临床重视。由于该药物在国内上市时间较短,用药经验有限,笔者目前尚未见相关报道。

4 例患者年龄 57~75 岁,均为男性,考虑与 CLL/SLL、MCL 以中老年人为主,且男性多于女性有关,由于纳入的病例数较少,年龄及性别差异无统计学意义。而所有患者诊断 TLS 均在用药 7 d 内,提示在治疗的初期,应加强监护,减少 TLS 发生风险。

对于患者的并发疾病等方面,可能需要引起重视。本文患者 1 和患者 2 虽未明确提到合并疾病,但分析

其合并用药,患者 2 使用二甲双胍、胰岛素及非洛地平,提示患者可能存在糖尿病、高血压等疾病;患者 3 明确提示有慢性肾脏病 3 期病史;患者 4 有痛风病史,且使用伊布替尼前 8 d 出现伤口感染及急性肾损伤(用药时已恢复),合并使用别嘌醇、SMZ-TMP。虽然伊布替尼主要经大便消除,经尿排泄量低于剂量的 10%,肌酐清除率 >25 mL · min⁻¹ 对其暴露量没有影响,但上述心血管系统、内分泌系统、泌尿系统等疾病可能对于肿瘤细胞破坏后大量释放的电解质、尿酸等物质的清除过程存在影响,增加发生 TLS 的风险。因此,对于合并肾功能异常、糖尿病等疾病较多的患者,或者联合用药较多的患者,尤其需要提高警惕,必要时建议治疗初期住院观察或者增加门诊相关实验室指标的监测频率,适当给予预防性措施,降低 TLS 发生风险。

综上所述,伊布替尼所致 TLS 虽然发生率较低,可一旦发生,后果严重。因此,患者在治疗前应评估基线风险(如高肿瘤负荷),并采取适当的预防措施,密切监测出入液体量、血清离子和肾功能等相关实验室指标、以及是否有恶心、呕吐、腹泻、厌食、嗜睡、心律失常、癫痫发作等临床症状,一旦发生,根据患者病情严重程度选择是否停药,同时积极水化、给予别嘌醇或拉布立酶(国内暂未上市)促进尿酸排泄,严重急性肾损伤可考虑给予肾脏替代治疗,将损伤程度降至最低。同时,作为临床药师,应关注国内新上市药物的使用情况并搜集国外相关的用药经验,重视药物不良反应的上报工作,积累用药经验,为伊布替尼在国内更加安全、合理的使用,提供更多的证据支持。

参考文献

[1] BURGER J A,BUGGY J J.Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765)[J].Leuk Lymphoma,2013,54(11):2385-2391.

[2] YUN S,VINCELETTE N D,ACHARYA U,et al. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment;a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2017,17(1):31-37.

[3] COIFFIER B,ALTMAN A,PUI C H,et al.Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome:an evidence-based review [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(16):2767-2778.

[4] KAUR V,MEHTA P,JOHNSURD J,et al.Ibrutinib-associated tumor lysis syndrome in a patient with chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood, 2014, 124(23):3503-3505.

[5] KAUR V,SWAMI A.Ibrutinib-associated tumor lysis syndrome in a patient with mantle cell lymphoma;a case report

- [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2017, 23(3): 235-239.
- [6] TITUS-RAINS K S, BROWN J N, HAMMOND J M. Ibrutinib-associated tumor lysis syndrome in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and mantle cell lymphoma; a case series and review of the literature [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2018, 24(7): 544-549.
- [7] BYRD J C, FURMAN R R, COUTRE S E, et al. Targeting

- BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 32-42.
- [8] WANG M L, BLUM K A, MARTIN P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results [J]. *Blood*, 2015, 126(6): 739-745.

胎盘多肽注射液过敏并致药源性帕金森综合征 1 例

张晓娟¹, 刘娟²

(1. 重庆市长寿区人民医院药学部, 重庆 401220; 2. 重庆医科大学附属永川医院药学部, 重庆 402160)

关键词 胎盘多肽注射液; 帕金森综合征; 药源性; 药品不良反应

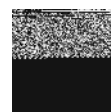
中图分类号 R979.5; R742

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2021)01-0135-02

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.01.026

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



1 病例介绍

患者,女,76岁。因“咳嗽、气喘6年余,再发伴心慌、腹胀1周余”入院。患者曾多次入院诊断为“慢性阻塞性肺疾病”,经住院治疗好转后出院,平素未行特殊治疗。1周前,患者受凉后气喘加重,双下肢乏力,伴有阵发性心慌及下腹胀痛,精神状态较差,睡眠质量差,体质量无明显变化,大小便正常。20年前曾行“肺叶切除”,既往血压偏高,收缩压 ≥ 150 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),有慢性胃炎病史。否认既往食物及药物过敏史。现有上腹痛、反酸、呃逆等表现。

入院体检:体温 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$,呼吸 $20\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$,血压 $139/86\text{ mmHg}$ 。神志清楚,两肺肺气肿征,呼吸音粗,听诊无干性啰音及湿性啰音,口唇无发绀。心率 $95\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$,心律齐。腹软,上腹痛,四肢活动自如,四肢肌力及肌张力均正常。入院随机手指血糖 $5.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$;经皮血氧饱和度 95% ;辅助检查血清电解质、尿常规、降钙素原、血脂、肝肾功能、甲状腺功能、腹部B超等均未见异常,血常规:白细胞计数 $2.91\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞绝对值 $1.8\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,淋巴细胞绝对值 $0.758\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,嗜酸性粒细胞绝对值 $0.01\times$

$10^9\cdot\text{L}^{-1}$,红细胞计数 $3.35\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$,血红蛋白 $106\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,红细胞压积 32.7% ,血常规提示患者白细胞水平降低。入院诊断:①慢性阻塞性肺疾病伴有急性加重;②高血压1级;③冠心病:缺血性心肌病?心功能II级;④慢性胃炎。

入院后初始给予患者丹参酮IIA磺酸钠改善心肌供血、强力枇杷露止咳及甲泼尼龙琥珀酸钠平喘、泮托拉唑抑酸护胃等对症治疗,并给予胎盘多肽注射液(贵州泰邦生物制品有限公司,批准文号:国药准字H20046260,批号:201412102)8 mL+5%葡萄糖注射液250 mL,每天1次,静脉滴注,滴速 $30\text{滴}\cdot\text{min}^{-1}$,调节免疫功能。入院第3天患者诉咳嗽症状较前好转,但仍诉腹部不适,小便不畅,感乏力,精神可,体温正常,血压 $100/62\text{ mmHg}$,患者口唇无发绀,双肺肺气肿征,呼吸音粗,听诊无干性啰音及湿性啰音。心率 $95\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$,心律齐。泌尿外科会诊无特殊(患者于入院第9天未再诉尿不畅及乏力等)。连续使用胎盘多肽注射液3 d后,在入院第4天给予胎盘多肽注射液静脉滴注(批次及用药同前),输注该药过程中(输注药液约 $2/3$ 时)患者出现全身震颤,并感胸闷、心悸,体检:两肺呼吸音粗,双下肺少许湿啰音,口唇无发绀,血压 $180/110\text{ mmHg}$,心率 $133\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$,心律齐。考虑为胎盘多肽注射液致严重变态反应,即刻停用,心电图提示心房颤动,予以地塞米松磷酸钠注射液 10 mg 静脉推注,去乙酰毛花苷注射液 $0.2\text{ mg}+5\%$ 葡萄糖注射液 20 mL 静脉推注,并给予吸氧、心电监护。约 40 min 后,患者震颤、胸闷等症状缓解,血压降至 $130/80\text{ mmHg}$,心率 $89\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$,继续观察患者其他生命

收稿日期 2019-09-12 修回日期 2020-01-02

作者简介 张晓娟(1985-),女,重庆人,主管药师,学士,研究方向:临床药学及医院药学。ORCID: 0000-0003-2738-4668,电话:023-40409335, E-mail: milei156@163.com。

通信作者 刘娟(1982-),女,重庆人,副主任药师,硕士,研究方向:临床合理用药教学与临床药师教育培训工作。ORCID: 0000-0002-6833-6462,电话: 023-85368172, E-mail: joeyliu012@163.com。