

3096,3115.

- [8] 陆叶青,丁瑞芳. 自制封闭式负压吸引装置在皮瓣修复术患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2015, 21(23): 55.
- [9] 刘艳文, 张建中, 郭影, 等. 糖尿病足与营养状态的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(5): 804-806.

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.01.051

- [10] 赵冬林, 张晓丽, 陈晨, 等. 营养代谢指标与糖尿病足病的相关性分析[J]. 中国疗养医学, 2016, 25(4): 349-351.

(收稿日期: 2017-06-15 修回日期: 2017-08-23)

肺癌应用培美曲塞化疗后出现严重腹泻 1 例报道

李建军, 俞婷婷, 单 莉[△]

(新疆维吾尔自治区肿瘤医院, 乌鲁木齐 830000)

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)01-0143-02

目前, 肺癌的发病率和病死率均居恶性肿瘤首位。化疗在晚期肺癌治疗中具有重要地位。培美曲塞是一种新型的多靶点抗叶酸药物^[1], 具有耐受性好, 低毒性的特点, 2008 年 FDA 批准培美曲塞与顺铂联用作为局部晚期和转移并伴有非鳞状组织学特性的非小细胞肺癌的一线治疗方案。

1 临床资料

患者男, 37 岁, 无吸烟史, 于 2016 年 7 月 4 日因“咳嗽、咳痰 4 年余, 发现右肺占位 10 d”就诊, 支气管镜病理示(右上肺活检)被覆假复层纤毛柱状上皮黏膜内可见少量异型腺体浸润, 形态符合腺癌。免疫组织化学: Ki-67(+, 20%)、SMA(+), TTF-1(+), 钙调蛋白(calpoin)(-)。明确诊断为右下肺腺癌(cT4N1M1 IV 期)、淋巴结继发恶性肿瘤、骨继发恶性肿瘤、右侧胸膜继发恶性肿瘤。于 2016 年 7 月 16 日开始化疗, 方案为: 培美曲塞二钠(力比泰)(80 mg, 第 1 天)联合顺铂注射液(40 mg, 第 2~4 天)。化疗前 1 周已给予患者叶酸片口服, 并注射维生素(Vit)B₁₂。化疗第 4 天开始出现腹泻, 便常规阴性, 大便潜血阳性, 考虑化疗所致消化道反应, 给予对症治疗效果欠佳, 次日腹泻加重, 出现腹痛、发热症状, 最高体温 38.6℃, 并出现轻度脱水体征, 精神欠佳, 急查血常规示白细胞 1.01×10⁹/L, 便常规阴性, 粪便潜血阳性, 降钙素原 0.1 ng/mL, 并送血、便培养, 患者出现Ⅲ度骨髓抑制及Ⅳ度消化道反应, 给予对症支持治疗及头孢哌酮他唑巴坦预防性抗感染。化疗第 6 天仍腹泻不止, 为稀水样便, 内含粉红色分泌物及黏膜样组织, 出现中至重度脱水体征, 全身乏力, 精神差, 持续高热, 最高体温 39.5℃, 心率 150 次/min, 血压 82/53 mm Hg, 呼吸 41 次/min, 血氧饱和度 96%, 出现低血容量休克, 转重症医学科治疗。后查血气分析: pH 7.45, pCO₂ 20.0 mm Hg, HCO₃⁻ 13.90 mmol/L, 碱剩余(BE) - 8.2 mmol/L, 乳酸 4.7 mmol/L, 降钙素原 0.21 ng/mL, 考虑低血容量休克及代谢性酸中毒, 给予对症支持治疗。化疗第 8 天复查血常规示白细胞 0.90×10⁹/L, 血气 pH 7.29, pCO₂ 32.0 mm Hg, HCO₃⁻ 15.40 mmol/L, BE - 10.1 mmol/L, 乳酸 3.5 mmol/L, 降钙素原 4.72 ng/mL, 患者病情加重, 出现Ⅳ度骨髓抑制使机体免疫力极度低下, 同时严重腹泻致肠道屏障破坏, 出现感染, 继续抗感染治疗及对症支持治疗。期间多次复查血常规、血气、降钙素原等

指标, 逐渐恢复正常, 后症状好转出院。

2 讨 论

本案例为化疗相关性腹泻(chemotherapy-induced diarrhea, CID), 是肿瘤患者接受化疗出现的一种常见不良反应。轻度腹泻可使化疗疗效降低, 严重时可出现脱水、休克等状况。腹泻的病理机制可归纳为 4 种: 分泌性、渗透性、肠动力紊乱性和渗出性腹泻。可由多种原因引起, 包括感染、饮食、药物等。

本例患者化疗方案为培美曲塞联合顺铂, 顺铂为常用抗肿瘤药物, 其不良反应主要是骨髓抑制、肾毒性、神经毒性及胃肠道反应^[2]。随着水化及辅助用药的应用, 顺铂的毒副作用得到很好的控制。培美曲塞为抗代谢类抗肿瘤药物, 其作用机制主要通过抑制叶酸代谢途径中多个关键酶的活性, 从而影响嘌呤和胸腺嘧啶核苷的生物合成, 进而影响肿瘤细胞 DNA 合成, 抑制其增殖^[3]。培美曲塞单药 I 期试验研究显示主要不良反应是骨髓抑制、黏膜炎、腹泻和乏力, 故考虑本案例腹泻与培美曲塞有关。而大量研究证实培美曲塞不良反应与叶酸缺乏和同型半胱氨酸(Hcy)水平有关。NIYIKIZA 等^[4]研究发现叶酸缺乏的患者 Hcy 基线水平提高, 与培美曲塞产生严重不良反应有显著相关性, 高水平 Hcy 预示培美曲塞不良反应重。TAKIMOTO 等^[5]在使用培美曲塞前给予高剂量的叶酸预处理, 结果显示患者耐受性明显提高, 且不良反应发生情况与未接受叶酸预处理的患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。HANNA 等^[6]和 PAZ-ARES 等^[7]研究显示补充叶酸和 VitB₁₂ 可降低培美曲塞毒性, 提示不良反应与叶酸及 VitB₁₂ 缺乏有明确关系。但补充叶酸、VitB₁₂ 后仍有些患者出现腹泻症状, SWEENEY 等^[8]使用培美曲塞时, 同时给予叶酸、VitB₁₂ 及地塞米松预处理, 其中有 2(2/47) 例患者出现严重腹泻症状。此外, 还有研究显示叶酸代谢过程中关键酶 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)具有基因多态性, C677T 和 A1298C 为两个较为常见的突变位点, 可影响酶的活性, 导致叶酸缺乏^[9-11]。

培美曲塞因较好的耐受性及低毒性使治疗中不会开展 MTHFR 基因多态性检测, 虽然常规补充叶酸及 VitB₁₂ 后仍有极少患者出现严重不良反应, 但由于人体自身无法合成叶酸, 必须从食物中获得, 所以应用抗叶酸药物前仍需补充叶酸和

VitB₁₂。同时,还应对 CID 有足够、正确认识,及早发现并处理,预防严重事件的发生。

参考文献

- [1] YANG J C, MOK T, HAN B, et al. A review of regimens combining pemetrexed with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in the treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 6: 13.
 - [2] FENNEL D A, SUMMERS Y, CADRANEL J, et al. Cisplatin in the modern era: The backbone of first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 44: 42-45.
 - [3] ROSS H J, WEAVER R, GOVINDAN R, et al. Randomized, open-label, phase III study of pemetrexed plus carboplatin (PemC) followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab (PCB) followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2013, 6(18): 31.
 - [4] NIYIKIZA C, BAKER S D, SEITZ D E, et al. homocysteine and methylmalonic acid markers to predicted avoid toxicity from pemetrexed therapy[J]. Mol Cancer Ther, 2002, 1(7): 545-552.
 - [5] TAKIMOTO C H, HAMMOND-THELIN L A, LATZ J E, et al. Phase I and pharmacokinetic study of pemetrexed with High-dose folic acid supplementation or multivitamin supplementation in patients with locally advanced or metastatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(9): 2675-2683.
 - [6] HANNA N, SHEPHERD F A, FOSSELLA F V, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(9): 1589-1597.
 - [7] PAZ-ARES L, BEZARES S, TABERNERO J M, et al. Review of a promising new agent-pemetrexed disodium [J]. Cancer, 2003, 97(8): 2056-2063.
 - [8] SWEENEY C J, ROTH B J, KABBINAVAR F F, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(21): 3451-3457.
 - [9] TARRICONE R, ABU K D, NYANZI-WAKHOLI B, et al. A systematic literature review of the economic implications of chemotherapy-induced diarrhea and its impact on quality of life[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 3(99): 37-48.
 - [10] MCQUADE R M, STOJANOVSKA V, ABALO R, et al. Chemotherapy-induced constipation and diarrhea: pathophysiology, current and emerging treatments[J]. Front Pharmacol, 2016, 11(7): 414.
 - [11] DENG C, DENG B, JIA L, et al. Efficacy of long-acting release octreotide for preventing chemotherapy-induced diarrhoea: protocol for a systematic review [J]. BMJ Open, 2017, 7(6): e014916.
- (收稿日期: 2017-06-21 修回日期: 2017-09-18)
-
- (上接第 140 页)
- 治疗中的应用[J]. 全科护理, 2016, 14(4): 374-376.
- [4] 樊俭, 陆宏伟, 张大玲, 等. 眼科连台手术护理风险前馈控制[J]. 护理学杂志, 2014, 29(16): 36-39.
 - [5] 陈廷静, 李雪, 陈金华, 等. 介入治疗护理中风险管理现状及防范措施[J]. 中国医学装备, 2014, 11(8): 335.
 - [6] 周惠芳, 周歧骥, 杨再见. 医务人员锐器伤现状调查分析与防控[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(3): 481-484.
 - [7] 陈校云, 孙纽云, 高光明, 等. 我国医疗风险成因分析及常见风险因素[J]. 中国医院, 2011, 15(5): 6-9.
 - [8] 王小婷. 采血室护理风险脆弱性分析及防控措施体会[J]. 包头医学, 2015, 39(3): 158-159.
 - [9] 李薛颖. 院感质控小组降低中晚期肿瘤患者手术室感染发生率的临床分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(12): 1738-1740.
 - [10] 任旭, 朱金玉. 探讨医院介入手术室院内感染的预防管理措施[J]. 中国卫生产业, 2014, 11(36): 101-102.
 - [11] 侯华娟, 王妮娜, 陆婷婷, 等. 护士参与术前讨论在优化介入手术器材管理中的作用[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(8): 894.
 - [12] 石卫青, 李明月, 赵景花, 等. 四肢骨与软组织肿瘤介入化疗的手术护理[J]. 军事医学, 2014, 38(11): 921.
 - [13] 黄景香, 许秀芳, 郭丽敏, 等. 介入手术室的护理安全隐患及对策[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(6): 517-519.
 - [14] 胡雪慧, 张美霞, 闫沛, 等. 全国介入手术室建设及护理管理现状调查与分析[J]. 中国医院管理, 2016, 36(1): 72-74.
 - [15] 居克举, 倪贵华, 李明超, 等. 手术和介入治疗后交通动脉瘤围术期并发症的比较分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(2): 234-236.
- (收稿日期: 2017-06-11 修回日期: 2017-08-21)