

· 临床药学 ·

氟尿嘧啶类药物致高甘油三酯血症的病例报告及文献分析

陈 刚¹, 李 岩¹, 姜彩虹², 解沛涛¹, 苏长海^{1*}

(1. 鄂尔多斯市中心医院 药剂科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000; 2. 鄂尔多斯市中心医院 肿瘤内科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000)

【摘要】目的 通过报道临床工作中发现的氟尿嘧啶和卡培他滨导致的高甘油三酯血症的案例, 体现临床药师在药物治疗过程中的药学监护意义。**方法** 报告5-氟尿嘧啶和卡培他滨诱导的高甘油三酯血症的识别和治疗过程, 回顾文献, 分析其潜在的致病机制。**结果** 案例1: 52岁结肠癌患者, 在第5周期的FOLFIRI方案化疗后出现高甘油三酯血症, 血清甘油三酯升高至29.4 mmol/L。案例2: 58岁直肠癌患者, 在第2个周期的XELIRI方案化疗后, 血清甘油三酯升高至8.2 mmol/L。二者均给予降脂药物对症处理, 未减少5-氟尿嘧啶和卡培他滨的剂量, 甘油三酯指标逐渐改善, 并在2周内恢复良好。5-氟尿嘧啶和卡培他滨诱导的高甘油三酯血症的Naranjo评分均为8分(很可能)。**结论** 医师和药师应重视化疗后可能出现血脂异常的情况, 特别是5-氟尿嘧啶类药物引起的高甘油三酯血症, 应及时发现、及时干预。

【关键词】 高甘油三酯血症; 5-氟尿嘧啶; 卡培他滨

中图分类号: R962

文献标识码: A

文章编号: 1673-9388(2023)02-0085-05

DOI: 10.19891/j.issn1673-9388.(2023)02-0085-05

CASE REPORTS AND LITERATURE ANALYSIS OF
FLUOROURACILS-INDUCED HYPERTRIGLYCERIDEMIACHEN Gang¹, LI Yan¹, JIANG Caihong², XIE Peitao¹, SU Changhai^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, China;

2. Department of Medical Oncology, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, China)

【Abstract】Objective To report the cases of hypertriglyceridemia caused by fluorouracil and capecitabine found in clinical work, and to reflect the significance of pharmaceutical monitoring of clinical pharmacists during drug treatment. **Methods** Report on the identification and treatment process of 5-fluorouracil and capecitabine-induced hypertriglyceridemia, review the literature, and analyze the underlying pathogenic mechanisms. **Results** Case 1: A 52-year-old colon cancer patient developed hypertriglyceridemia after 5 cycles of FOLFIRI regimen chemotherapy, with serum triglycerides increased up to 29.4 mmol/L. Case 2: A 58-year-old rectal cancer patient had an elevated serum triglycerides to 8.2 mmol/L after the second cycle of chemotherapy with the XELIRI regimen. Both were treated symptomatic with oral lipid-lowering drugs, without reducing the dose of 5-fluorouracil and capecitabine, and the triglyceride indexes gradually improved and recovered well within 2 weeks. The Naranjo score for both 5-fluorouracil and capecitabine-induced hypertriglyceridemia was 8 (most likely). **Conclusions** Doctors and

收稿日期: 2022-10-31; 修回日期: 2023-01-19

基金项目: 鄂尔多斯市医学重点学科建设资助项目(鄂卫健发[2020]230号)

第一作者: 陈刚(1987—), 男, 本科, 主管药师。研究方向: 抗肿瘤药物专业。E-mail: chengang5315@163.com

*通信作者: 苏长海, 男, 药理学博士, 主任药师, 硕士研究生导师。研究方向: 临床药学及医院药事管理。

E-mail: suchang2180@sina.com

pharmacists should pay attention to the possibility of dyslipidemia after chemotherapy, especially the hypertriglyceridemia caused by 5-fluorouracil drugs, and timely detection and intervention.

【Keywords】Hypertriglyceridemia; 5-Fluorouracil; Capecitabine

5-氟尿嘧啶是目前临床上应用最广的抗嘧啶类药物,同类药物还有卡培他滨和替吉奥,均对消化道恶性肿瘤及其他实体瘤有较好疗效,在恶性肿瘤治疗中占有重要地位。卡培他滨是一种细胞毒性药物5-氟尿嘧啶(5-FU)的前药,常用于转移性胃癌、乳腺癌和结肠直肠癌的治疗。该药与多种常见的不良反应有关,包括腹泻和恶心、手足综合征、感觉异常等,但很少与严重的高甘油三酯血症有关。高甘油三酯容易出现血管狭窄,引发高血压、冠心病、脑卒中、下肢血栓等。此外,高甘油三酯的危害还包括引发胆结石、胰腺炎、老年痴呆、男性性功能障碍、肝炎等,需要临床给予重视。

1 病例资料

病例1: 52岁男性,结肠癌。2019年1月因结肠癌行右半结肠切除术。术后给予CapeOX方案辅助化疗8个周期,具体用药为:注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司)第1天静脉滴注225 mg;卡培他滨片(江苏恒瑞医药股份有限公司)第1~14天口服,2次/d,15 g/次,每3周重复。2020年9月复查PET-CT提示腹膜结节,考虑复发。2020年10月至2021年4月共行CapeOX方案化疗8个周期。2021年9月复查PET-CT提示疾病进展,开始给予贝伐珠单抗联合FOLFIRI化疗5个周期,具体方案为:贝伐珠单抗(上海罗氏制药有限公司)第1天静脉滴注400 mg;伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司)第1天静脉滴注300 mg;亚叶酸钙(北京双鹭药业股份有限公司)400 mg/m²,第1 d静脉滴注700 mg;氟尿嘧啶(天津金耀药业有限公司)750 mg,第1天静脉滴注4 500 mg,静脉持续泵注46 h,每14天重复。患者病史中无高脂血症、肥胖、糖尿病。化疗开始前,患者的血脂水平均在正常范围内。在贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案化疗5个周期后,检验显示甘油三酯29.4 mmol/L(正常范围0.34~1.7 mmol/L)。排除了饮食、体质量增加、酒精摄入和其他急性高脂血症的原因,考虑药物导致高甘油三酯的可能性,给予非诺贝特胶囊0.2 g每晚1次口服。2周后,甘油三酯水平下降至1.78 mmol/L。后定期监测,多次发现氟尿嘧啶化疗后导致甘油三酯轻度升高,对症

给予非诺贝特降脂后恢复正常。

病例2: 58岁男性,直肠腺癌。2020年5月21日在全麻下行经腹腔镜直肠癌根治术和回肠造瘘术,术后病理检查显示直肠溃疡性中分化腺癌。病理分期:AJCC pT3N1a。术后给予患者FLOT方案(多西他赛+奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)全身化疗2个周期,后改为CapeOX方案化6个周期,具体用药为:注射用奥沙利铂,第1天静脉滴注200 mg;卡培他滨片第1~14天口服,2次/d,1.5 g/次,每3周重复。化疗开始时患者的血脂水平在正常范围内,无糖尿病或高脂血症病史。2021年1月行造瘘回纳术。2021年3月26日开始给予卡培他滨维持化疗,期间未查血脂相关指标。2021年12月复查CT提示直肠癌术后复发。开始给予贝伐珠单抗(上海罗氏制药有限公司)联合伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司)、卡培他滨(上海罗氏制药有限公司)治疗2个周期,第3周期用药前复查血清甘油三酯水平为8.2 mmol/L(正常范围0.34~1.7 mmol/L)。未给予特殊处理,第4周期化疗前复查显示甘油三酯6.07 mmol/L。建议控制饮食(限制每日摄入碳水化合物)和适当的体育锻炼;同时建议给予非诺贝特胶囊0.2 g每晚1次口服。2周后随访,其甘油三酯恢复到正常水平。后定期监测,多次出现卡培他滨化疗后导致甘油三酯轻度升高,对症给予非诺贝特降脂后恢复正常。

2 国内外文献分析

查阅中国知网、万方医学网和PubMed等数据库,结合药品说明书介绍,没有贝伐珠单抗和伊立替康升高甘油三酯的报道,而卡培他滨的说明书中介绍罕见有甘油三酯升高的病例。进一步查阅文献,除卡培他滨外,氟尿嘧啶和替吉奥也有高甘油三酯血症的报道。Han GH等^[1-7]报道,数位结直肠癌及乳腺癌患者在使用卡培他滨后出现高甘油三酯血症和(或)高血糖。Saito Y等^[8]报道了氟尿嘧啶、卡培他滨诱导的高甘油三酯血症,并报道了相应的治疗过程,一名40多岁的女性使用含卡培他滨的方案而出现3级高甘油三酯血症,且在第13次给药后出现4级高甘油三酯血症,使用苯扎贝特

后,指标恢复正常,化疗结束后血脂下降至正常,停用苯扎贝特,9个月后,更换为氟尿嘧啶为基础的化疗方案,用药4个周期后,血清甘油三酯水平再次升高到3级,给予非诺贝特,下降至1~2级,停止含氟尿嘧啶方案后,血清甘油三酯水平显著降低。Saito等^[9]在后续还报道了替吉奥引起的严重高甘油三酯血症,通过定期监测血脂水平,意外地观察到了4例病例,至少有3例在基线时出现高脂血症;其中2例是由先前的氟尿嘧啶治疗引起的;2例出现3~4级高甘油三酯血症;1例患者在替吉奥给药期间出现暂时性血清甘油三酯升高,3例出现持续升高。血清甘油三酯水平随着药量的增加而升高,并在第2~6个周期达到峰值。非诺贝特 80~160 mg/d 和替吉

奥减量可以有效控制甘油三酯水平,有些逐渐降低到0~1级。

王晓鹏等^[10]报道了结直肠癌患者使用氟尿嘧啶类药物行术后辅助化疗前后血脂水平的变化及不同化疗方案对血脂变化的影响。通过研究发现,化疗后甘油三酯水平较化疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Mitsuboshi S等^[11]报道了日本患者的氟尿嘧啶使用和高甘油三酯血症的情况,他们通过不良事件数据库分析了5万余例患者,研究结果表明,使用替加氟、多西氟尿苷和卡培他滨,与高甘油三酯血症风险增加相关,显著增加高甘油三酯血症的发生率。卡培他滨诱导的高甘油三酯血症的主要相关情况见表1。

表1 卡培他滨诱导的高甘油三酯血症的主要相关情况
Tab 1 Mainrelevant conditions of hypertriglyceridemia induced bycapecitabine

参考文献	发表时间	患者年龄(岁)	性别	主要诊断	使用药物	联用药物	ADR名称	ADR出现时间	处理措施	预后
Han HH ^[1]	2015	43	男	直肠癌	卡培他滨	奥沙利铂	高甘油三酯血症,糖尿病	2周期	卡培他滨减少剂量	好转
Han HH ^[1]	2015	47	女	直肠癌	卡培他滨	奥沙利铂	高甘油三酯血症,糖尿病	6周期	卡培他滨减少剂量	好转
Berna BD ^[2]	2012	47	女	乳腺癌	卡培他滨		高甘油三酯血症,糖尿病	5周期	吉非贝齐和胰岛素对症处理,卡培他滨停药	好转
Berna BD ^[2]	2012	48	女	乳腺癌	卡培他滨	唑来膦酸	高甘油三酯血症	8周期	降脂药物对症处理	好转
George SO ^[3]	2010	57	男	盲肠癌	卡培他滨		高甘油三酯血症,糖尿病	6周期	ω -3脂肪酸,二甲双胍,苯扎贝特	好转
Garg R ^[4]	2009	56	男	结肠癌	卡培他滨		高甘油三酯血症,糖尿病	7周期	降糖治疗和贝特类药物对症治疗,卡培他滨停药	好转
Gil BS ^[5]	2009	50	女	乳腺癌	卡培他滨		高甘油三酯血症	5周期	苯扎贝特,阿托伐他汀,卡培他滨停药	好转
Mevlut K ^[6]	2006	73	女	乳腺癌	卡培他滨		高甘油三酯血症	2周期	降脂治疗,卡培他滨停药	好转
Mevlut K ^[6]	2006	59	男	直肠癌	卡培他滨		高甘油三酯血症	5周期	卡培他滨停药	好转
Angelos KK ^[7]	2006	69	女	乳腺癌	卡培他滨	曲妥珠单抗	高甘油三酯血症	7周期	辛伐他汀, ω -3脂肪酸,卡培他滨停药	好转
Angelos KK ^[7]	2006	45	男	大肠癌	卡培他滨		高甘油三酯血症	2周期	阿托伐他汀,卡培他滨停药	好转

3 讨论

卡培他滨作为5-FU的前药,主要通过胸苷磷酸化酶的作用在肿瘤内被选择性激活,在肿瘤细胞中产生高水平的5-FU^[12]。高甘油三酯血症是卡培

他滨治疗中罕见的不良反应。参照美国国家癌症毒性标准,3级或4级高甘油三酯血症被列为不常见的(0.1%~1%)毒性^[13]。

本文报道的两例患者,化疗前甘油三酯水平均正常,随着药物累积剂量的增加,出现甘油三酯水平升高。未停用化疗药物,给予非诺贝特对症降脂

治疗后,甘油三酯水平快速恢复正常。期间排除了饮食、体质量增加、酒精摄入和其他可致急性高脂血症的原因,后续随访中,多次出现氟尿嘧啶和卡培他滨化疗后导致甘油三酯反复升高,对症给予非

诺贝特对症处理后恢复正常。医师和药师考虑为氟尿嘧啶和卡培他滨导致的甘油三酯升高。根据诺氏药物不良反应评估量表^[14],评分为8分,为很可能有关(见表2)。

表2 诺氏药物不良反应评估量表评分
Tab 2 Naranjo ADR Probability Scale

相关问题	问题分值(分)			得分理由
	是	否	未知	
(1)该 ADR 先前是否有结论性报告?	1			氟尿嘧啶及卡培他滨说明书中不良反应提及甘油三酯升高
(2)该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	2			两例均在给予氟尿嘧啶或卡培他滨后出现甘油三酯升高
(3)该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后有缓解?	1			两例均未停药,对症处理后好转
(4)该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	2			后续随访中,两例均多次出现氟尿嘧啶和卡培他滨化疗后导致甘油三酯反复升高,对症给予非诺贝特降脂后恢复正常
(5)是否存在其他因素能单独引起该 ADR?	2			两例均不存在其他因素能单独引起甘油三酯升高
(6)该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现?		0		两例均未使用安慰剂
(7)药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?		0		两例均未测药物在血液或其他体液中的浓度
(8)该 ADR 是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?		0		两例给药剂量无明显改变
(9)患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应		-1		两例均曾暴露于同种或同类药物,未出现过类似反应,属于剂量累积导致的不良反应。
(10)是否存在任何客观证据证实该反应	1			两例的实验室检验指标可作为客观证据证实该反应

氟尿嘧啶及卡培他滨诱导的高甘油三酯血症的机制尚不清楚。Saito Y 等^[8]推测氟尿嘧啶、替加氟和卡培他滨引起的高甘油三酯血症,最可能的原因是氟尿嘧啶或其代谢酶,因为这类药物的最终产物是氟尿嘧啶。另外一项调查显示氟尿嘧啶或其代谢酶的存在以及患者的遗传背景可能会影响结果。可能是由于卡培他滨诱导的脂蛋白脂肪酶和肝甘油三酯脂肪酶活性降低,导致甘油三酯水平升高^[2,15]。还有潜在的致病机制可能是卡培他滨直接引起的胰腺损伤或胰腺炎^[16]。为提高其在临床使用的安全性,期待进一步研究以阐明其确切的机制。

在临床诊疗活动中,管理化疗导致的甘油三酯升高是很有必要的,因为高甘油三酯血症会增加心血管事件^[17]和急性胰腺炎的风险^[18,19]。通过分析一系列文献的报道^[11-11,14,15],可以总结如下特征:(1)高甘油三酯血症与氟尿嘧啶类药物的累积剂量有关,发生率和严重程度随着给药次数和总量的增加而增加;(2)基线时有高脂血症的患者,更容易出现血脂进一步升高;(3)先前有氟嘧啶类药物用药史且出现过高甘油三酯血症的患者,再次使用同类药物,如卡培他滨、替吉奥时,更容易出现甘油三酯水平升高;(4)氟尿嘧啶类药物停药后,甘油三酯水平会下降;(5)贝特类药物对症处理是有效的。

在目前的诊疗过程中,甘油三酯等指标的检验并不是常规进行的。而氟尿嘧啶类药物诱导的高甘油三酯血症,有暂时性和无症状发生的风险,其引起的高甘油三酯血症的可能性和风险被低估甚至忽视。然而,鉴于化疗诱导的高甘油三酯血症的潜在危害性,特别是对心血管事件和急性胰腺炎的风险,值得临床医生和药师的重视。我们呼吁医生和药师重视血脂异常的重要性,做好患者的用药教育,及时甄别治疗中并发的不良反应,并积极采取正确有效的治疗措施,改善患者生活质量。因此,在接受氟尿嘧啶类药物治疗的癌症患者中,特别是对给药次数多、基线血脂高、先前有氟嘧啶类药物致高甘油三酯血症不良反应史的这几类患者,应考虑监测血脂谱,及早发现、及早治疗。通过减量或者停用可疑药物或者贝特类药物对症处理等干预措施,提高患者用药安全性和生活质量。

参考文献

- [1]Han HH ,Huang JX .Hypertriglyceridemia and hyperglycemia induced by capecitabine: a report of two cases and review of the literature[J]. Journal of oncology pharmacy practice:official

(下转第 100 页)

- [J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(5): 497-502
- [9] 林红岩. 布比卡因和罗哌卡因-腰硬联合麻醉对下肢骨折手术的应用效果比较[J]. 中国实用医药, 2022, 17(13): 117-119
- [10] 陈彦梅, 钱铖. 盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因臂丛神经阻滞麻醉对上肢骨折术后镇痛效果的影响[J]. 中国医药导报, 2022, 19(13): 107-110
- [11] 宋天胜, 刘喜莹. 采用不同质量浓度罗哌卡因行经腘窝入路坐骨神经阻滞对踝部骨折患肢肌力及血流动力学的影响[J]. 河南医学研究, 2021, 30(11): 2053-2055
- [12] 廖俊锋, 肖凡婷, 何芳柱, 等. 罗哌卡因复合右美托咪定局部浸润在胸腰椎骨折术后切口镇痛中的应用效果[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(33): 147-149
- [13] 闫诺, 孙金超, 邢更颜, 等. 髂筋膜阻滞与椎管内麻醉对股骨粗隆间骨折应激的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(5): 539-542
- [14] 黄后满, 徐松翠. 右美托咪定对老年股骨粗隆间骨折患者血流动力学、术后认知功能及应激反应的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(22): 4971-4973.
- [15] 路圣成. 腰丛联合坐骨神经阻滞复合丙泊酚对股骨粗隆间骨折手术患者麻醉效果、血流动力学及血清 Cor、NE 水平的影响[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2020, 17(6): 85-89

(上接第 88 页)

- publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 2015, 21(5): 380-383
- [2] Berna BD, Semra P, Tamer T, et al. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia and hyperglycemia: two cases[J]. Pharmacology, 2012, 90(3-4): 212-215
- [3] George SO, Nicos GS, Michalis KP. Hypertriglyceridemia: An underdiagnosed side effect of Capecitabine chemotherapy[J]. Acta oncologica (Stockholm, Sweden), 2010, 49(2): 262-263
- [4] Gary R, Angus E, Fincher S. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridaemia and diabetes: a case report and review of the literature[J]. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2009, 26(12): 1308-1309
- [5] Gil BS, Nissim H. Uncontrolled hypertriglyceridemia induced by capecitabine: case report and review of the literature[J]. Cancer chemotherapy and pharmacology, 2009, 63(5): 779-782
- [6] Mevlut K, Melih OB, Umit Y, et al. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridemia: report of two cases[J]. Annals of pharmacotherapy, 2006, 40(2): 328-331
- [7] Angelos KK, Ioannis GH, Apostolos GV, et al. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: a report of two cases[J]. Anti-cancer research, 2006, 26(3B): 2249-2251
- [8] Saito Y, Takekuma Y, Yuki S, et al. Hypertriglyceridemia Induced by Fluorouracil: A Novel Case Report[J]. Case Rep Oncol, 2021, 14(1): 207-211
- [9] Saito Y, Takekuma Y, Takeuchi S, et al. Severe hypertriglyceridemia induced by S-1: Subsequent case series of four patients and further review of the literature[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2021, 59(12): 787-793
- [10] 王晓鹏, 曹雪, 张颖, 等. 结直肠癌术后辅助化疗对血脂变化的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(22): 3589-3591
- [11] Mitsuboshi S, Niimura T, Yoshino M, et al. Fluoropyrimidine use and hypertriglyceridemia among Japanese patients: analysis of adverse event database[J]. Int J Clin Pharm, 2022, 44(1): 260-263
- [12] Diasio RB. An evolving role for oral fluoropyrimidine drugs [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(4): 894-896
- [13] U.S. Food & Drug Administration. XELODA (capecitabine) tablets [EB/OL]. [2019-02-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020896Orig1s0421bl.pdf
- [14] 陈刚, 闫丽荣, 王哲, 等. 1 例卡瑞利珠单抗致甲状腺功能减退不良反应分析[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(1): 125-128
- [15] Stathopoulos GP, Stergiou GS, Perrea-Kostarelis DN, et al. Influence of 5-fluorouracil on serum lipids[J]. Acta Oncol, 1995, 34(2): 253-256
- [16] Jones KL, Valero V. Capecitabine-induced pancreatitis[J]. Pharmacotherapy, 2003, 23(8): 1076-1078
- [17] Seminara P, Losanno T, Emiliani A, et al. Cancer chemotherapy and cardiovascular risks: is capecitabine-induced hypertriglyceridemia a rare adverse effect? [J]. Cardiology, 2010, 116(1): 42-44
- [18] Saito Y, Takekuma Y, Komatsu Y, et al. Hypertriglyceridemia induced by S-1: a novel case report and review of the literature[J]. J Oncol Pharm Pract. 2021, 27(4): 1020-1025
- [19] Orphanos GS, Stavrou NG, Picolos MK. Hypertriglyceridemia: An underdiagnosed side effect of Capecitabine chemotherapy[J]. Acta Oncol, 2010, 49(2): 262-263