**氟尿嘧啶**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:46:58

**【特别警示】**

本药可能引起严重毒性反应，初始疗程推荐住院治疗。(FDA药品说明书-氟尿嘧啶注射液)

**【药物名称】**

中文通用名称：氟尿嘧啶

英文通用名称：Fluorouracil

其他名称：5-氟尿嘧啶、扶时可、氟优、格芬特、鹤原服能、宁兰欣、中人氟安、5-Fluorouracil、Adrucil、Aduracil、Arumel、Efudex、Flopholin、Fluoracil、Fluorouracilum、Fluracil、Fluril、Fluro Uracil、ULUP。

**【药理分类】**

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>影响核酸生物合成的药物

皮肤及皮下用药>>其它皮肤科用药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.用于治疗消化道肿瘤。

2.大剂量时用于治疗绒毛膜癌。

3.用于治疗乳腺癌、卵巢癌、肺癌、宫颈癌、膀胱癌及皮肤癌等。

4.用于头颈部恶性肿瘤和浆膜腔癌性积液。

5.本药软膏和乳膏用于皮肤癌、外阴白斑以及乳腺癌的胸壁转移等。

6.本药凝胶用于光线性角化、日光性唇炎、博温病、Queyrat红斑增殖病、博温样丘疹病、尖锐湿疣、白癜风、淀粉样变苔藓、播散性表浅性汗孔角化症、寻常疣、扁平疣、银屑病、着色性干皮病、表浅性基底细胞上皮瘤等。

7.本药栓剂仅用于结肠癌。

**其他临床应用参考**

1.本药结膜下给药，可用于青光眼术后，通过抑制术后伤口愈合进程，防止瘢痕形成而增加手术的成功性。

2.用于肛门癌、肾细胞癌以及不明原因原发性癌。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·一般用法

1.口服给药  一日150-300mg，分3-4次服用。一个疗程总量为10-15g。

2.静脉注射  单药治疗，一日10-20mg/kg，连用5-10日，一个疗程5000-7000mg(甚至10g)。

3.静脉滴注  一次10-20mg/kg，一日500-1000mg，溶入5%葡萄糖注射液500-1000ml中缓慢静滴，每3-4周连用5日。也可一次500-750mg，一周1次，连用2-4周后休息2周为一疗程。治疗绒毛膜癌时剂量为一日25-30mg/kg，连用10日为一个疗程。

4.腹腔内注射  一次500-600mg/m2，一周1次，2-4次为一疗程。

·原发性或转移性肝癌

1.动脉插管注射  一次750-1000mg。

·肝癌

1.动脉滴注  单次5-10mg/kg，溶入5%葡萄糖注射液500-1000ml中，滴注6-8小时。

·结肠癌

1.直肠给药  患者取侧卧位，将本药栓剂塞入肛门，根据具体癌肿部位而决定深度。于手术前10日开始用药。一次1粒，每日早晨和睡前各1次，疗程为10日。

·光线性角化、日光性唇炎、博温病、Queyrat红斑增殖病、博温样丘疹病、尖锐湿疣、白癜风、淀粉样变苔藓、播散性表浅性汗孔角化症、寻常疣、扁平疣、银屑病、着色性干皮病、表浅性基底细胞上皮瘤等

1.局部给药  本药凝胶：涂搽患处，一日1-2次。

·皮肤癌、外阴白斑、乳腺癌的胸壁转移

1.局部给药  本药软膏：5%-10%软膏局部涂抹患处。

·青光眼术后

1.结膜下注射  一次5mg，一个疗程总量为50mg。

·老年晚期癌症患者的姑息性化疗

1.皮下植入  一次200mg/m2，每10日1次，连用2次后休息10日为一疗程。

·作为联合化疗方案之一

1.皮下植入  一次500mg/m2，每3周1次，2-4次为一疗程。

·体表肿瘤或手术中植药

1.皮下植入  一次200-500mg/m2。

◆老年人剂量

老年患者(特别是有骨髓抑制者)用药时应减量。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌(姑息治疗)、胃癌

1.静脉给药  一日12mg/kg，连用4日。若耐受可在第6、8、10和12日给药一日6mg/kg(最大剂量为一日800mg)。若患者耐受，则维持剂量为每30日重复疗程1次。最大剂量为一周1000mg。

·结直肠癌(辅助治疗)

1.静脉给药  在8周为一疗程的第1、3和5周静脉给予奥沙利铂85mg/m2，连续用药3个疗程。同时静脉弹丸式注射本药一周500mg/m2和亚叶酸一周500mg/m2，每疗程用药6周，连续用药3个疗程。

·光线性角化

1.局部给药  使用2%或5%本药溶液或乳膏，涂于患处，一日2次，用药2-6周。

·表浅型基底细胞癌

1.局部给药  使用本药5%的乳膏或溶液，涂于患处，一日2次，用药3-6周，最多可用药10-12周。

◆其他疾病时剂量

营养状况差、有高剂量盆腔放射史、曾使用过烷化剂、转移性癌骨髓广泛转移、肝肾功能损害者，可静脉注射本药，初始剂量为一日6mg/kg，连用3日。若未出现毒性，此后在第5、7和9日给药一日3mg/kg，第4、6和8日无需治疗，最大日剂量不得超过400mg。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

1.皮下植入  皮下植入时可选择患者双上臂内外侧、下腹部腹壁等部位(无急、慢性皮肤病或结节状疤痕)。常规消毒后，用0.5%利多卡因在植药区域皮下做辐射状组织浸润麻醉，浸润范围视植药区域大小而定。局麻后持专用植药针沿深筋膜与肌肉之间缓慢进针，穿刺3-5cm后，将植药针后退1cm，植入本药植入用缓释颗粒约20mg(一管装药量)，植药针再后退1cm植入第二个20mg，依次植入。一个植药通道不得超过80mg。完成第一植药通道植药后，呈辐射状进行第二个植药通道穿刺并植入药物。一个植药区域呈辐射状分布植药通道5-6个。每一植药区域植药总量为：腹部不超过460mg，上臂不超过300mg。植药完毕后，穿刺点用75%酒精棉球压迫1-2分钟，用创可贴保护创面。

2.其他  本药可口服、局部给药(瘤体内、腔内注射及外用等)、静脉注射或静脉滴注，但由于本药具神经毒性，不可用作鞘内注射。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.水痘或带状疱疹患者。

3.衰弱患者。

4.二氢嘧啶脱氢酶缺乏症患者(国外资料)。

5.严重感染者(国外资料)。

6.妊娠早期妇女。

**【慎用】**

1.肝功能明显异常者。

2.外周血白细胞计数低于3.5×109/L、血小板低于50×109/L者。

3.轻至中度感染、出血(包括皮下和胃肠道出血)或发热超过38℃者。

4.明显胃肠道梗阻者。

5.水、电解质或酸碱平衡失调者。

6.肾损害患者(国外资料)。

7.接受高剂量盆腔放射治疗者(国外资料)。

8.老年患者。

**【特殊人群】**

**儿童**

尚不明确。

**老人**

70岁以上老年患者，使用本药进行基础化疗时有严重不良反应的报道，故老年患者应慎用。

**妊娠期妇女**

1.曾有极少数妇女由于在妊娠早期使用本药，导致新生儿先天畸形，尚可能存在其他远期影响，故妊娠早期妇女禁用本药。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为X级。

**哺乳期妇女**

本药有潜在的致突变、致畸和致癌性，并可能对婴儿产生毒副反应，故哺乳期妇女用药期间不应哺乳。

**【不良反应】**

1.心血管系统  偶见心肌缺血，可出现心绞痛和心电图改变。长期动脉插管给药，可引起动脉栓塞或血栓形成等。

2.呼吸系统  极少见咳嗽、气急。

3.神经系统  可致器质性脑病。极少见小脑共济失调。长期应用可导致神经系统毒性。

4.肝脏  可引起肝细胞坏死伴暂时性氨基转移酶升高，与给药剂量有关。

5.胃肠道  可见恶心、食欲减退或呕吐，常规剂量下多数不严重。偶见口腔黏膜炎或溃疡、腹部不适或腹泻，严重时可有血性腹泻。

6.血液  常见周围血白细胞减少(大多在疗程开始后2-3周内达最低点，停药后约3-4周恢复正常)。罕见血小板减少。

7.皮肤  可见皮肤色素沉着(多见于面部、双手皮肤褶皱、指甲等处)、脱发、皮炎、皮疹(主要见于手、足掌)、荨麻疹和皮肤光过敏反应。

8.眼  静脉注射本药可致刺激性结膜炎、睑缘炎、泪腺分泌过多，也可致眼球运动异常，甚至发生视神经病。

9.其他  注射给药时可出现注射局部疼痛、静脉炎，药液外溢可引起组织坏死或蜂窝组织炎。植入给药可出现植入局部红肿、硬结、疼痛、溃疡、皮肤色素沉着。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.亚叶酸钙、亚叶酸：

结果：合用可增强本药疗效，但也可能增加本药不良反应。

处理：先予亚叶酸钙60-300mg静脉滴注，继用本药，可增加本药疗效。

2.甲硝唑：

结果：合用可导致更严重的不良反应，且不能提高疗效。

机制：本药的清除率明显降低。

3.西咪替丁：

结果：合用可升高本药血药峰浓度和曲线下面积，导致本药毒性增加。

机制：西咪替丁可能阻止本药代谢。

4.氢氯噻嗪：

结果：氢氯噻嗪可增强本药的骨髓抑制作用。

5.左旋咪唑：

结果：合用将明显增加肝毒性，但此反应常为轻度、可逆，患者多无症状。

6.新霉素：

结果：新霉素可引起本药吸收延迟，导致给药后的第一个3小时内肾脏清除率降低。

7.他莫昔芬：

结果：合用治疗绝经后妇女乳腺癌，将增加出现血栓栓塞的风险。

8.长春瑞滨：

结果：长春瑞滨可增加本药不良反应，特别是联用亚叶酸钙时。

9.别嘌醇：

结果：别嘌醇可减轻本药的骨髓抑制作用。

10.甲氨蝶呤：

结果：合用可减弱本药疗效。

处理：应先给予甲氨蝶呤，4-6小时后再给予本药。

11.华法林：

结果：合用可使凝血时间延长。

处理：合用时需要调整华法林的剂量。

12.活疫苗(如轮状病毒疫苗)：

结果：合用将增加活疫苗感染的风险。

处理：接受免疫抑制化疗的患者不能接种活疫苗。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.用药时不宜饮酒或同用阿司匹林类药物，以减少消化道出血的可能。

2.除有意识地较小剂量给予本药作为放射增敏剂外，本药一般不宜和放疗同用。

3.用于眼科时，注射液不能外漏，一旦外漏应立即冲洗结膜囊。

4.本药凝胶不可用于黏膜，面部损害涂药时应注意色素沉着(必要时应告诉患者)，用于角化明显的疾病时，可提高给药浓度。

**不良反应的处理方法**

若突然出现腹泻、口炎、溃疡或出血，应立即停药，直至这些症状完全消失。出现心血管不良反应(心律失常、心绞痛、ST段改变)则应停用，因患者有猝死的风险。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.治疗前及治疗过程中应定期检查血象。

2.对有心脏病、酒精中毒及有吸烟史的患者，在静脉给药的最初3个疗程内，要加强心脏监测。

**高警讯药物**

美国安全用药规范研究院(ISMP)将本药定为高警讯药物，使用不当将给患者带来严重危害。

**制剂注意事项**

外用制剂：本药外用制剂可致局部炎症和溃疡，应避免外用于黏膜，且使用闭塞性敷料可使周围皮肤炎症程度增加。治疗期间及治疗后避免接触紫外线。

**其他注意事项**

本药可组成以下联合化疗方案：(1)丝裂霉素、氟尿嘧啶和长春新碱(MFO)，用于消化道腺癌。(2)环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶(CMF)，用于乳腺癌。(3)氟尿嘧啶、多柔比星、丝裂霉素(FAM)或氟尿嘧啶、多柔比星和亚硝脲类(洛莫司汀或甲基洛莫司汀)，用于胃癌、胰腺癌及胆道系统癌症。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗相关的主要不良反应：口腔炎。

2.化疗可引起明显的骨髓抑制(包括血小板减少和凝血功能改变)，牙科操作时应注意其对出血和止血的影响。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：本药可能会引起嗜睡。

2.对精神障碍治疗的影响：本药常引起骨髓抑制，与氯氮平、卡马西平合用应谨慎。

**护理注意事项**

1.每次用药前均应评估患者的心血管、呼吸以及肾功能，并定期复查。

2.发生顽固性呕吐、腹泻、白细胞或血小板计数急剧下降、心肌缺血时，应停药。

3.指导患者正确使用口服液，并告之足量饮水的重要性。

4.实验室检查：监测全血细胞计数、肝肾功能。

**【药理】**

**药效学**

本药为细胞周期特异性抗肿瘤药，主要作用于S期细胞。本药在体内先转变为5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸，后者抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶，阻断脱氧尿嘧啶核苷酸转变为脱氧胸腺嘧啶核苷酸，从而抑制DNA的生物合成。此外，本药还可以三磷酸氟尿嘧啶核苷(伪代谢物)的形式渗入RNA中，通过阻止尿嘧啶和乳清酸掺入RNA而抑制RNA合成，影响蛋白质的生物合成，从而抑制肉芽组织增殖，防止瘢痕形成。

**药动学**

大剂量给药时，本药可透过血-脑脊液屏障，静脉注射后约0.5小时到达脑脊液中，并可维持3小时。半衰期α相为10-20分钟、β相为20小时。本药主要经肝脏分解代谢，大部分分解为二氧化碳经呼吸道排出体外。约15%在给药1小时内以原形随尿排出体外。

本药凝胶经人皮肤吸收研究结果表明(用14C标记)，整个面颈部单次涂搽50mg，保留12小时后，用药量的5.98%被吸收；如一日涂药2次(共100mg)，进入血循环的药量为5-6mg。

据报道，肿瘤患者单次皮下植入本药植入用缓释颗粒500mg/m2后，血药浓度达峰时间为25.2小时，血药峰浓度为2.204μg/ml，半衰期β相为126.18小时，植药10日内血药浓度可维持在0.1μg/ml以上。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  本药在体外能诱导小鼠胚胎成纤维细胞的癌变。尽管本药对TA92、TA98和TA100鼠伤寒沙门氏菌未见致突变作用，但对TA1535、TA1537、TA1538鼠伤寒沙门氏菌和酿酒酵母菌有致突变作用。本药的小鼠骨髓微核试验结果为阳性，体外试验中本药在高浓度下可引起仓鼠成纤维细胞染色体断裂。

◆生殖毒性  动物试验显示本药有致畸性。大鼠腹腔注射125mg/kg或250mg/kg可引起染色体畸变和精原细胞染色体结构的改变，也能抑制精原细胞的分化，从而导致不育。雌性大鼠在排卵前连续3周每周腹腔注射25mg/kg或50mg/kg，能明显减少交配的发生，延缓胚胎植入前后的发育，增加植入前的死亡率，并导致胚胎染色体异常。罕见妊娠期妇女在妊娠早期用药导致胎儿先天性畸形的报道。

◆致癌性  尚无较充分评价本药致癌性的动物长期试验资料。本药对人类致癌性明显低于氮芥类或其他细胞毒性药物，长期用药后发生第2个原发恶性肿瘤的风险低于氮芥等烷化剂。

**【制剂与规格】**

氟尿嘧啶片  50mg。

氟尿嘧啶注射液  (1)5ml:125mg。(2)10ml:250mg。

氟尿嘧啶氯化钠注射液  (1)100ml(氟尿嘧啶250mg、氯化钠0.9g)。(2)100ml(氟尿嘧啶500mg、氯化钠0.9g)。(3)200ml(氟尿嘧啶500mg、氯化钠1.8g)。(4)250ml(氟尿嘧啶250mg、氯化钠2.25g)。(5)250ml(氟尿嘧啶500mg、氯化钠2.25g)。(6)500ml(氟尿嘧啶500mg、氯化钠4.5g)。

氟尿嘧啶葡萄糖注射液  (1)250ml(氟尿嘧啶250mg、葡萄糖12.5g)。(2)250ml(氟尿嘧啶500mg、葡萄糖12.5g)。(3)500ml(氟尿嘧啶500mg、葡萄糖25g)。

氟尿嘧啶软膏  (1)4g:20mg。(2)4g:100mg。

氟尿嘧啶乳膏  10g:250mg。

氟尿嘧啶凝胶  5%。

氟尿嘧啶栓  200mg。

氟尿嘧啶植入剂  100mg。

**【贮藏】**

片剂：遮光，密闭保存。

注射液：遮光，密闭保存。

软膏：密闭，在阴凉处保存。

乳膏：密闭，在阴凉处(不超过20℃)保存。

栓剂：遮光，密闭，在30℃以下保存。

植入剂：遮光，密闭保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 92795 版本 1.0