

## · 案例分析 ·

# 肺移植后肺癌患者联用厄洛替尼和他克莫司致严重不良反应1例并文献复习

王方舟, 张明月, 王韧韬, 余丹阳(解放军总医院呼吸科, 北京 100853)

**[摘要]** 患者中年男性, 右肺移植术后11年, 长期口服他克莫司(1 mg, bid)治疗, 因发现肺部阴影入院, 确诊左上肺腺癌IV期后口服厄洛替尼(150 mg, qd), 用药后出现肾功能恶化, 血肌酐最高为 $258.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 并出现严重腹泻、呕吐等不良反应, 他克莫司血药浓度轻度升高( $5.7 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 考虑不良反应的发生与厄洛替尼和他克莫司之间的药物相互作用有关, 故减少他克莫司剂量并停用厄洛替尼, 之后患者腹泻呕吐症状迅速缓解, 肾功能恢复至入院前水平( $166.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 后患者出院, 未再出现药品不良反应。临床常用的肺癌分子靶向治疗药物和免疫抑制剂均经肝P450酶系代谢, 同时又是P450酶系的抑制剂, 联用时往往会加重彼此的不良反应, 笔者对相关文献一并进行了复习。

**[关键词]** 他克莫司; 厄洛替尼; 药物相互作用; 肺腺癌; 药品不良反应

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-8157(2017)04-0251-05

## One case report of serious adverse effect of erlotinib and tacrolimus in lung cancer patients after lung transplantation and literature review

WANG Fang-zhou, ZHANG Ming-yue, WANG Ren-tao, SHE Dan-yang(*Department of Respiration, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China*)

**[ABSTRACT]** A middle-aged male patient, with the history of 11 years after the right lung transplantation and long-term use of tacrolimus (1 mg, bid), was hospitalized because of the discovery of lung shadows. After diagnosed of left upper lung adenocarcinoma stage IV, the patient received erlotinib (150 mg, qd). Later, severe deterioration of kidney function, diarrhea, vomiting and other adverse reactions were found during medication. The highest concentration of serum creatinine was  $258.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ . Tacrolimus blood concentration was slightly elevated ( $5.7 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). The drug interaction of erlotinib and tacrolimus may be related with these adverse reactions. We reduced the tacrolimus dose and discontinued erlotinib. Diarrhea, vomiting and other symptoms were rapidly relieved. Renal function of the patient returned to the level prior to admission ( $166.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ). The patient did not appear adverse drug reaction later. The molecularly targeted therapy drugs and immunosuppressive agents commonly used in clinical practice are all metabolized by CYP450, both of them are also the substrate of CYP450. The combined use of these drugs often aggravates each other's adverse reactions. This article reviewed the related literature.

**[KEY WORDS]** Tacrolimus; Erlotinib; Drug interaction; Lung adenocarcinoma; Adverse drug reaction

## 1 临床资料

患者, 男性, 65岁, 体质量66 kg, 主因“反复咳嗽咳痰、气短20年, 发现左肺阴影5 d”入院, 患者20余年前出现咳嗽、咳痰, 逐年加重, 诊断为“肺纤维化, 慢性阻塞性肺疾病”。2005年5月因病情加重行右肺移植术, 长期口服他克莫司(1 mg, bid)、吗替麦考酚酯(500 mg, bid)抗排异治疗, 1个月余前患者咳嗽咳痰、气短症状加重, 予左氧氟沙星、哌拉西林他

唑巴坦抗感染治疗及解痉平喘、祛痰等对症治疗, 行肺CT提示左肺上叶肿块。既往高血压病、糖尿病史10余年, 血压、血糖控制可。查体可见桶状胸, 肋间隙增宽, 双肺呼吸音减低, 左下肺可闻及velcro啰音及湿啰音, 偶可闻及呼气相干啰音, 可见杵状指。

入院后肿瘤标志物: CEA  $6.35 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , CA-125  $179.6 \text{ u}\cdot\text{mL}^{-1}$ , CYFRA21-1  $49.53 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 肺部CT提示左肺上叶巨大肿块, 左肺间质性纤维化伴感染, 左侧胸膜增厚。先后予美罗培南(0.5 g, q 6 h, ivgtt)、头孢他啶他唑巴坦(1.2 g, q 12 h, ivgtt)抗感染治疗, PET提示左肺上叶高代谢占位, 左侧肺门及纵隔高代谢影, 全身多处转移, 2016年1月22日行肺穿刺活检, 病理提示左肺腺癌伴大片坏死, 诊断: 左上肺腺

[通信作者] 余丹阳, 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 细菌耐药的预防及抗感染药物合理应用。E-mail: dysheh@163.com

[作者简介] 王方舟, 男, 在读硕士, 研究方向: 细菌耐药的预防及抗感染药物合理应用。E-mail: xeus1993@163.com

癌伴左肺门及纵隔淋巴结转移,左侧纵隔胸膜及左肺动脉受侵可能,右侧肾上腺转移不排除。2月4日口服厄洛替尼(150 mg, qd)靶向药物治疗,用药前血肌酐 $203.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,他克莫司浓度 $5.7 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,用药后出现严重腹泻、恶心、呕吐等消化道反应,每日水样稀便达13次,多次便常规检查未见异常,洛哌丁胺治疗效果不佳,尿量较前减少,约 $1000 \text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$ 。考虑为厄洛替尼不良反应所致,其他免疫抑制剂均对P450酶系有较大影响,且患者一般情况差,于2月6日停用厄洛替尼,减半他克莫司用量。停药后患者消化道症状迅速好转,但血肌酐仍继续升高,至2月8日血肌酐最高为 $258.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,后他克莫司、血肌酐水平逐渐稳定至用药前水平,后出院。

## 2 讨论

厄洛替尼为酪氨酸激酶抑制剂,用于上皮生长因子(EGFR)基因突变阳性的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)靶向治疗。EGFR可以通过磷酸化激活Ras-Raf-MAPK、JAK-STAT等通路促使肿瘤细胞增殖生长,厄洛替尼可与ATP竞争性结合EGFR而减少其自身磷酸化,从而抑制肿瘤细胞增长。

### 2.1 厄洛替尼与他克莫司联用致不良反应的关联性评价

根据国家ADR中心指定的药品不良反应关联性判定标准:患者应用厄洛替尼前他克莫司血药浓度正常,血肌酐 $181.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,应用厄洛替尼当天即出现严重腹泻,4 d后血肌酐 $258.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,他克莫司浓度 $5.7 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,用药与不良反应的发生有合理时间关系。腹泻符合厄洛替尼已知的不良反应;停用厄洛替尼并减少他克莫司用量后6 d患者腹泻症状消失,16 d患者血肌酐及他克莫司浓度恢复正常。患者继往长期使用他克莫司,血肌酐水平波动于 $170 \sim 190 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,排除患者单独应用他克莫司所致血肌酐进一步升高可能。判定该不良反应结果为很可能。

### 2.2 产生不良反应的原因分析

本病例患者联合应用厄洛替尼和他克莫司后出现的不良反应有以下两类:(1)腹泻、呕吐等消化道不良反应;(2)肾功能恶化。就消化道不良反应而言,他克莫司、厄洛替尼均可导致消化道不良反应,症状及严重程度与其血药浓度有关。本例患者长期服用他克莫司,平素大便正常,在加用厄洛替尼后当日即出现严重腹泻和呕吐,消化道反应出现早、程度重,均超过厄洛替尼常见的腹泻不良反应,其原因与他克莫司和厄洛替尼的体内相互作用有关。肾功能恶化可能与两方面的因素有关:1)严重呕吐、腹泻导致体液大量丢失,恶心厌食又导致进食障碍、摄入不足,有效循环容量不足,肾灌注减少,导致肾前性肾功能

受损;2)他克莫司血药浓度升高存在引起肾损害加重的可能<sup>[1]</sup>。厄洛替尼抑制他克莫司的代谢,导致他克莫司代谢减慢,肾毒性增加。

发生机制上,厄洛替尼主要经CYP3A4代谢,少量通过CYP1A2和肺同工酶CYP1A1代谢,又是CYP3A4的中度抑制剂<sup>[2]</sup>;他克莫司主要经CYP3A4代谢,可对CYP3A4产生抑制作用<sup>[3-4]</sup>。这两种药物联用时,会导致彼此的代谢减慢,在相同剂量下,两种药物的不良反应发生风险增加、程度加重。就本例患者而言,联用这两种药物后消化道不良反应特别突出、他克莫司血药浓度上升并不明显,据此推测,厄洛替尼的代谢受他克莫司的影响可能更大,而他克莫司的代谢受厄洛替尼的影响相对较小。

### 2.3 TKI药物的代谢途径及其对肝脏P450酶活性的影响

TKI药物作为治疗肿瘤的新方法近年来逐渐兴起,目前已研发多种TKI类药物,其中大部分药物均经肝脏P450酶系代谢,同时影响肝药酶活性(表1)。

代谢途径方面,除阿法替尼外,厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼、拉帕替尼、克唑替尼、伊马替尼、达沙替尼、来那替尼、奥西替尼等大部分TKI药物均以肝药酶CYP3A4为主要代谢途径<sup>[5-9]</sup>。此外,厄洛替尼和伊马替尼的主要代谢途径还包括CYP3A5,吉非替尼的主要代谢途径还包括CYP2D6,埃克替尼的主要代谢途径还包括CYP2C19。另一方面,TKI药物可抑制某些P450酶的活性,如厄洛替尼、埃克替尼、拉帕替尼、奥西替尼、克唑替尼、伊马替尼、达沙替尼等均可抑制CYP3A4的活性。少数TKI药物可诱导肝脏P450酶活性增强,奥西替尼可诱导CYP3A4、CYP1A2的活性增强,尼罗替尼可诱导CYP2B6、CYP2C8和CYP2C9的活性增强等。值得注意的是,阿法替尼主要通过迈克尔加成反应与血浆蛋白结合,通过肝肠循环由胆汁以原型排泄,此过程无需P450酶系催化,与经P450代谢药物无相互作用,而受乳腺癌耐药蛋白(BCRP)及P糖蛋白(P-GP)抑制剂及诱导剂的影响<sup>[10-12]</sup>。

### 2.4 其他药物对TKI药物代谢的影响

目前临床应用的大多数TKI类药物主要经过肝药酶P450代谢,对肝脏P450酶系统具有诱导或抑制作用的药物可影响大多数TKI药物的体内代谢,导致血药浓度异常增高或下降(表2)。CYP450同工酶诱导剂与TKI联用时可加速多种TKI类药物的代谢,降低其血药浓度及药时曲线下面积(AUC)。研究结果表明,利福平、卡马西平、苯妥英钠、恩扎鲁胺、米托坦为CYP3A的强诱导剂,联用时可导致包括厄洛替尼、克唑替尼、吉非替尼在内的绝大多数TKI药物的AUC

表1 酚氨酸激酶抑制剂的体内代谢途径及其对CYP450酶作用  
Tab 1 Metabolic pathways of TKIs and their effects on CYP450 enzymes

药物	代谢途径		CYP450抑制剂	CYP450诱导剂
	主要途径	次要途径		
厄洛替尼	CYP3A4	CYP1A1	CYP1A1、UGT1A1(强效)	
		CYP1A2	CYP3A4、CYP2C8(中效)	
吉非替尼			UGT1A9、BCRP(强效)	
			CYP2D6、CYP2C19(弱效)	
埃克替尼			CYP2C9、CYP3A4(强效)	
阿法替尼	以原型经胆汁排出			
拉帕替尼	CYP3A4 CYP3A5	CYP2C	CYP3A4、CYP2C8	
		CYP2C19		
奥西替尼 (AZD9291)	CYP3A4	P-GP	CYP3A、BCRP	CYP3A4
		BCRP		(孕烷X受体依赖) CYP1A2
克唑替尼	CYP3A4 CYP3A5		CYP3A、CYP2B6	
达沙替尼	CYP3A4	FMO-3 UGT	CYP3A4	
依鲁替尼	CYP3A4	CYP2D6		CYP450(弱效)
伊马替尼	CYP3A4	CYP1A2	CYP2C8/9、CYP3A4/5	
		CYP2D6	CYP2D6、UGT1A	
		CYP2C9		
		CYP2C19		
尼洛替尼	CYP3A4	CYP2C8	CYP3A4、CYP2C8、 CYP2C9、CYP2D6	CYP2B6、 CYP2C8、 CYP2C9
索拉非尼	CYP3A4	UGT1A9	CYP2B6、CYP2C8、 CYP2C9、CYP2C19、 CYP2D6、CYP3A4	
凡德他尼	CYP3A4	FMO-1 FMO-3		
卡博替尼	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C8、CYP2C9、 CYP2C19、CYP3A4	CYP1A1

降低80%以上<sup>[13-15]</sup>，从而显著影响这些药物对肿瘤的治疗效果。因此，各种主要经CYP3A4代谢的TKI药物均应避免与CYP3A的强诱导剂联用，如无法避免联用，则应考虑增加TKI药物的剂量。抗HIV药物利托那韦是CYP2C19的强诱导剂<sup>[13]</sup>，应避免与主要经CYP2C19代谢的埃克替尼联用。波生坦、依曲韦林、依法韦仑、莫达非尼是CYP3A的中等强度诱导剂，可导致CYP3A底物的AUC下降50%~80%<sup>[13]</sup>，在与大多数TKI药物联用时也需十分谨慎。与CYP450同工酶的诱导剂相比，CYP450同工酶抑制剂的品种更多、在临床应用更为普遍，三唑类药物、大环内酯抗生素、早期氟喹诺酮类药物、H<sub>2</sub>受体拮抗剂、某些钙离子通道拮抗剂、某些免疫抑制剂、胺碘酮以及蛋白酶抑制剂类抗病毒药等都可以抑制一种或多种CYP450同工酶的活性。由于CYP3A4是绝大多数TKI药物的主要代谢途径，因此CYP3A抑制剂可延

表2 CYP3A的强抑制剂和强诱导剂对国内上市TKI代谢的影响及相关治疗建议  
Tab 2 Effects of CYP3A strong inhibitors and strong inducers on TKI metabolism in China and related treatment suggestions

药物	CYP3A强抑制剂和强诱导剂对TKI代谢的影响	TKI用药建议
厄洛替尼	酮康唑：厄洛替尼AUC增加67% 利福平：厄洛替尼AUC降低58%	CYP3A强抑制剂：谨慎联用 CYP3A强诱导剂：避免联用或增加厄洛替尼剂量
吉非替尼	伊曲康唑：平均AUC增加80% 利福平：吉非替尼平均AUC降低83%	CYP3A强抑制剂：谨慎联用 CYP3A强诱导剂：增加吉非替尼剂量
埃克替尼	酮康唑：埃克替尼AUC增加3.22倍 利福平：埃克替尼AUC降低45%	CYP3A强抑制剂：谨慎联用 CYP3A强诱导剂：谨慎联用
克唑替尼	酮康唑：克唑替尼AUC增加3.2倍 利福平：克唑替尼AUC降低82%	CYP3A强抑制剂：避免联用 CYP3A中抑制剂：谨慎联用 CYP3A强诱导剂：避免联用
尼洛替尼	酮康唑：尼洛替尼AUC增加3倍 利福平：尼洛替尼AUC降低80%	CYP3A强抑制剂：避免联用或减少尼洛替尼剂量 CYP3A强诱导剂：避免联用
拉帕替尼	酮康唑：尼洛替尼AUC增加257% 卡马西平：尼洛替尼AUC降低72%	CYP3A强抑制剂：避免联用或减少拉帕替尼剂量 CYP3A强诱导剂：避免联用或增加拉帕替尼剂量
伊马替尼	酮康唑：伊马替尼AUC增加40% 利福平：伊马替尼AUC下降74%	CYP3A强抑制剂：谨慎联用 CYP3A强诱导剂：谨慎联用
达沙替尼	酮康唑：达沙替尼AUC增加5倍 利福平：达沙替尼AUC降低82%	CYP3A强抑制剂：避免联用或减少达沙替尼剂量 CYP3A强诱导剂：谨慎联用或增加达沙替尼剂量
舒尼替尼	酮康唑：舒尼替尼AUC增加51% 利福平：舒尼替尼AUC降低50%	CYP3A强抑制剂：谨慎联用或减少舒尼替尼剂量 CYP3A强诱导剂：谨慎联用或增加舒尼替尼剂量
阿昔替尼	酮康唑：阿昔替尼AUC增加2倍 利福平：阿昔替尼AUC降低79%	CYP3A强抑制剂：避免联用或减少阿昔替尼剂量 CYP3A强诱导剂：避免联用
索拉非尼	酮康唑：索拉非尼AUC无明显变化 利福平：索拉非尼AUC降低37%	CYP3A强抑制剂：增加索拉非尼剂量 CYP3A强诱导剂：避免联用

缓多种TKI药物代谢，使其血药浓度和AUC升高，导致药物不良反应增多、程度加重<sup>[13-14]</sup>。研究表明，三唑类药物中，酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑是CYP3A的强抑制剂，氟康唑和克霉唑是CYP3A的中效抑制剂，酮康唑可使除索拉非尼、凡德他尼以外的大部分TKI药物AUC升高1.3~24倍，血药峰浓度升高1.3~29倍<sup>[13,16-18]</sup>；大环内酯类抗生素中，克拉霉素是CYP3A的强抑制剂，红霉素是CYP3A的中等强度抑制剂；氟喹诺酮类药物中，环丙沙星是CYP3A的中等强度抑制剂；钙离子通道拮抗剂中，地尔硫卓是CYP3A的强抑制剂，维拉帕米是CYP3A的中等强度抑制剂；在临床常用的免疫抑制剂中，环孢素是CYP3A的中等强度抑制剂<sup>[13,19]</sup>，他克莫司在血药浓度小于1 μmol·L<sup>-1</sup>时，对P450酶系无明显抑制作用，浓度大于2 μmol·L<sup>-1</sup>时则会对CYP3A4产生显著的竞争性抑制<sup>[2]</sup>。西咪替丁、氟伏沙明以及多种蛋白

酶抑制剂类抗病毒药是CYP3A中强效抑制剂,可导致CYP3A代谢底物的AUC升高2倍以上<sup>[13]</sup>。在接受TKI药物治疗的患者中,应避免联用此类显著抑制CYP3A活性的药物,必须联用此类药物时,TKI药物应减少剂量<sup>[20]</sup>(表2)。

## 2.5 TKI药物对其他药物代谢的影响

TKI药物在通过肝药酶CYP450代谢的同时,自身也会影响CYP450酶的活性,从而影响其他相关药物的代谢。多数TKI药物是CYP450酶系的抑制剂,当与主要经这些CYP450酶代谢的其他药物联用时,可能导致这些药物代谢减慢、血药浓度升高,不良反应加重<sup>[20-24]</sup>。研究证实,伊马替尼通过抑制CYP3A4活性可使辛伐他汀血药峰浓度升高2倍,AUC升高3.7倍,半衰期由1.4 h延长至2.7 h。吉非替尼或伊马替尼与美托洛尔联用时,由于抑制CYP2D6活性而导致美托洛尔的药时曲线下面积(AUC)分别增加了35%和23%<sup>[25-26]</sup>。吉非替尼与阿那曲唑联用时可导致肝毒性增强,吉非替尼与华法林联用时导致华法林的抗凝作用增强而出现明显的国际标准化比值(INR)异常和出血倾向<sup>[27-29]</sup>。

本例患者由于药物相互作用产生的严重不良反应停用厄洛替尼治疗,TKI类药物因便捷性与安全性广泛应用于临床中,但仍需注意其潜在与其他药物发生相互作用的可能。出现药物相互作用所致不良反应时应注意监测药物浓度,及时对症治疗,调整药物剂量或停用、更换药物,以避免出现更严重的不良反应。

## 【参考文献】

- Zaltzman JS, Lai V, Schulz MZ. A randomized cross-over comparison of short-term exposure of once-daily extended release tacrolimus and twice-daily tacrolimus on renal function in healthy volunteers[J]. *Transpl Int*, 2014, 27(12): 1294-1302.
- Ling J, Johnson KA, Miao Z, et al. Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers[J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(3): 420-426.
- Niwa T, Yamamoto S, Saito M. Effect of cyclosporine and tacrolimus on cytochrome p450 activities in human liver microsomes[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2007, 127(1): 209-216.
- 徐亚飞,董瑞华,马静洁.CYP3A和MDR1基因多态性与他克莫司血药浓度的相关性[J].中国药物应用与监测,2015,12(1):59-62.
- Swaisland HC, Smith RP, Laight A, et al. Single-dose clinical pharmacokinetic studies of gefitinib[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(11): 1165-1177.
- Wulkersdorfer B, Zeitlinger M, Schmid M. Pharmacokinetic aspects of vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(1): 47-77.
- Bowlin SJ, Xia F, Wang W, et al. Twelve-month frequency of drug-metabolizing enzyme and transporter-based drug-drug interaction potential in patients receiving oral enzyme-targeted kinase inhibitor antineoplastic agents[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(2): 139-148.
- Hadjibabaie M, Badri S, Ataei S. Potential drug-drug interactions at a referral hematology-oncology ward in Iran: a cross-sectional study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(6): 1619-1627.
- 许多,刘梅,王卓.1例吉非替尼致间质性肺炎的病例分析[J].中国药物应用与监测,2016,13(2):130-132.
- Wind S, Schnell D, Ebner T, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of afatinib[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(3): 235-250.
- Wu SG, Liu YN, Tsai MF, et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12404-12413.
- Wind S, Giessmann T, Jungnik A, et al. Pharmacokinetic drug interactions of afatinib with rifampicin and ritonavir[J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(3): 173-182.
- Food and Drug Administration. *Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers*[S]. 2016.
- Shao J, Markowitz JS, Bei D, et al. Enzyme- and transporter-mediated drug interactions with small molecule tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(12): 3810-3833.
- Abbas R, Hug BA, Leister C, et al. Pharmacokinetics of oral neratinib during co-administration of ketoconazole in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(4): 522-527.
- Buajordet I, Ebbesen J, Eriksson J, et al. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment[J]. *J Intern Med*, 2001, 250(4): 327-341.
- Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(8): 917-926.
- Dutreix C, Peng B, Mehring G, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, 54(4): 290-294.
- Groll AH, Desai A, Han D, et al. Pharmacokinetic assessment of drug-drug interactions of isavuconazole with the immunosuppressants cyclosporine, mycophenolic acid, prednisolone, sirolimus, and tacrolimus in healthy adults[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2017, 6(1): 76-85.
- Teo YL, Ho HK, Chan A. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(2): 241-253.
- Kenny JR, Mukadam S, Zhang C, et al. Drug-drug interaction potential of marketed oncology drugs: *in vitro* assessment of time-dependent cytochrome P450 inhibition, reactive metabolite formation and drug-drug interaction prediction[J]. *Pharm Res*, 2012, 29(7): 1960-1976.

患者具体情况重新调整化疗方案,本文报道2例患者血小板计数恢复到正常范围后,停用醋酸泼尼松片,化疗方案调整为卡培他滨单药化疗。

综上,建议临床在使用注射用奥沙利铂化疗时,应注意该药有导致患者发生免疫介导性急剧血小板减少的风险,应与常规的化疗药物导致的骨髓抑制相区别,并引起高度重视。建议当患者出现急性血小板单系减少时行血清血小板抗体筛查以明确诊断,从而为患者选择安全的个体化化疗方案提供参考。在今后的临床工作中,临床药师应该突破常规观念,多方面拓展临床思维,积极预防和治疗恶性肿瘤患者在接受化疗中出现的不良事件,积极配合临床医师密切关注患者化疗所致的各种不良反应情况,及时判断不良反应的发生是否与其相关,并及时为临床医生提供可靠的参考意见,以降低患者的用药风险,保证患者顺利完成治疗。

#### [参考文献]

- [1] 庄华,王延玲.静滴奥沙利铂致过敏性休克2例[J].中国现代医生,2013,51(1):112,114.
- [2] Suzuki K, Oda H, Sugawara Y, et al. Oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia: a case report and review of the literature[J]. Internal Medicine, 2013, 52(5): 611-615.
- [3] Woo HS, Lee KH, Yoon PH, et al. Oxaliplatin-induced immune-mediated thrombocytopenia: a case report[J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(4): 949-953.
- [4] Erdem GU, Dogan M, Demirci NS, et al. Oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(2): 509-514.
- [5] Masuda T, Nagai K, Sanada K, et al. A case of drug-induced thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin[J]. Gan

To Kagaku Ryoho, 2015, 42(12): 2157-2159.

- [6] Garciaiz S, Oziel-Taieb S, Dermeche S, et al. Acute immune hematological complication of oxaliplatin. A series of 3 cases[J]. Tumori, 2014, 100(1): e17-e19.
- [7] Phull P, Quillen K, Hartshorn KL. Acute oxaliplatin-induced hemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal failure: case report and a literature review[J]. Clin Colorectal Cancer, 2016, 11(5): 259-260.
- [8] 张景涛,林丽珠.奥沙利铂致急性血小板减少1例[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(1):123-124.
- [9] 魏戎,谢雁鸣.国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J].中国中药杂志,2012,37(18):2744-2747.
- [10] 施剑鸣,薛嵋,吴洪斌,等.奥沙利铂不良反应336例分析[J].中国临床药学杂志,2014,23(5):313-315.
- [11] Jardim DL, Rodrigues CA, Novis YA, et al. Oxaliplatin related thrombocytopenia[J]. Ann Oncol, 2012, 23(8): 1937-1942.
- [12] 杨九一,顾健.药源性血小板减少症机制研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(22):1874-1877.
- [13] 杨敏,刘文君.免疫性血小板减少症发病机制研究最新进展[J].中国实验血液学杂志,2016,24(3):958-962.
- [14] Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(6): 911-918.
- [15] 王彦荣,杨光,任既晨.伊立替康引起免疫性血小板减少1例[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(3):287-288.
- [16] 唐巧云,黄丽,罗圣平,等.264例药源性血小板减少症分析[J].中国药物应用与监测,2017,14(1):41-44.
- [17] 秦平,侯明.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016版)[J].中华血液学杂志,2016,37(2):89-93.
- [18] 汤姝,温强,杜书章,等.临床药师参与2例药源性血小板减少症诊治案例分析[J].中国药房,2015,26(14):1979-1981.

(收稿日期:2017-01-19 修回日期:2017-05-08)

(上接第254页)

- [22] O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, et al. Effects of imatinib mesylate (ST1571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia[J]. Br J Cancer, 2003, 89(10): 1855-1859.
- [23] Mao J, Johnson TR, Shen Z, et al. Prediction of crizotinib-midazolam interaction using the Simcyp population-based simulator: comparison of CYP3A time-dependent inhibition between human liver microsomes versus hepatocytes[J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(2): 343-352.
- [24] Flaherty KT, Lathia C, Frye RF, et al. Interaction of sorafenib and cytochrome P450 isoenzymes in patients with advanced melanoma: a phase I/II pharmacokinetic interaction study[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(5): 1111-1118.
- [25] Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and

metoprolol[J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(10): 1067-1081.

- [26] Wang Y, Zhou L, Dutreix C, et al. Effects of imatinib (Glivec) on the pharmacokinetics of metoprolol, a CYP2D6 substrate, in Chinese patients with chronic myelogenous leukaemia[J]. Br J Clin Pharmacol, 2008, 65(6): 885-892.
- [27] Arai S, Mitsufuji H, Nishii Y, et al. Effect of gefitinib on warfarin antithrombotic activity[J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(4): 332-336.
- [28] Yin OQ, Gallagher N, Li A, et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants[J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(2): 188-194.
- [29] Herman SE, Mustafa RZ, Gyamfi J, et al. Ibrutinib inhibits BCR and NF- $\kappa$ B signaling and reduces tumor proliferation in tissue-resident cells of patients with CLL[J]. Blood, 2014, 123(21): 3286-3295.

(收稿日期:2017-03-28 修回日期:2017-04-28)