

1例培唑帕尼片致重度肝损伤的病例分析与药学监护

王直滔¹, 何玲芳², 楼永海¹

1. 浙江省台州医院 (浙江临海 317000)
2. 浙江省临海市中医院 (浙江临海 317000)

【摘要】 临床药师参与1例晚期肾癌患者重度肝损伤的护肝治疗过程, 分析患者的既往用药史, 结合实验室检查, 采用Naranjo's评估表评估培唑帕尼片引起重度肝损伤的可能性。查阅文献资料并结合患者实验室检查特点, 对培唑帕尼引起肝损伤的可能机制进行分析, 建议临床及时停药并给予个体化护肝治疗, 最终该患者肝损伤明显好转。临床药师结合药学知识与临床实践, 为临床提供个体化给药建议, 充分体现了临床药师的价值。本病例可为培唑帕尼所致重度肝损伤的诊断与治疗提供一定的借鉴。

【关键词】 培唑帕尼; 肝损伤; 药品不良反应; 个体化给药; 药学监护

Pharmaceutical care and individualized selection of liver protective drugs in a case of severe liver injury caused by pezopanib tablets

Zhi-Tao WANG¹, Ling-Fang HE², Yong-Hai LOU¹

1. Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, Zhejiang Province, China
 2. Linhai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Linhai 317000, Zhejiang Province, China
- Corresponding author: Yong-Hai LOU, Email: louyh336@163.com

【Abstract】 Clinical pharmacists participated in the liver protection treatment process of a patient with advanced renal cell carcinoma with severe liver injury. By analyzing the patient's previous medication history, combined with laboratory examination, the possibility of severe liver dysfunction caused by pezopanib tablets was evaluated by using Naranjo's adverse drug reaction probability scale. Through consulting the literature and combined with the characteristics of patients' laboratory examination, the possible mechanism of liver injury caused by pezopanib tablets was analyzed. It was suggested that the clinical drug should be stopped in time and individualized liver protection treatment should be carried out. Finally, the patient's liver injury was significantly improved. In this case, the clinical pharmacist combined pharmaceutical knowledge and clinical practice to provide effective pharmaceutical suggestions for the clinic, which fully reflects the value of the clinical pharmacist and provides a certain reference for the severe liver injury caused by pezopanib tablets in the future.

【Keywords】 Pezopanib; Liver injury; Adverse drug reactions; Individualized administration; Pharmaceutical care

肾癌死亡人数约占全球所有癌症死亡人数的 2%^[1], 晚期肾癌对传统放化疗不敏感^[2], 目前靶向药物治疗已成为各大指南对于晚期肾癌的主要推荐治疗方式。靶向药物往往因为存在明显不良反应, 如腹泻、高血压、疲乏、食欲减退、恶心、手足综合征、体重减轻、呕吐、乏力及血液学毒性等, 而导致临床治疗效果欠佳^[3]。肝脏毒性在靶向药物治疗中发生率相对较低, 国内有关该类药物导致重度肝脏毒性的报道较少, 因此对于该不良反应缺乏相关经验, 往往会引起较为严重的后果。在所有治疗肾癌的靶向药物中, 培唑帕尼肝脏毒性的发生概率相对较高^[4-5], 但培唑帕尼片引起的重度肝功能损伤鲜有报道, 临床治疗经验也较少。本文报道临床药师参与 1 例培唑帕尼片引起的重度肝功能损伤病例的救治过程, 提示临床应用该药时予以重视, 并为临床合理用药提供参考。

1 病例资料

患者, 男, 50 岁, 体重 62 kg, 身高 170 cm。患者 2018 年 9 月 3 日因右肾占位, 诊断为“右肾癌”, 行“右肾癌根治术”, 手术顺利, 术后定期复查随访, 无明显异常。2020 年 7 月 8 日, 患者无意间跌倒, 当即感左大腿疼痛, 可耐受, 未特殊处理。1 个月前感疼痛加重, 活动后疼痛明显, 误以为肌肉拉伤, 予中药敷贴治疗, 疼痛无明显缓解。PET/CT 示: 左侧股骨下段骨质破坏伴软组织肿块, 首先考虑转移瘤。10 月 14 日行“左股骨远端大段切除+膝关节置换术”, 术后诊断: 左股骨转移性癌; 右肾癌术后。10 月 22 日查 WBC $11.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Hb $132 g \cdot L^{-1}$, Plt $187 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; ALT $37 U \cdot L^{-1}$, AST $30 U \cdot L^{-1}$, 总胆红素 (TBil) $5.7 \mu mol \cdot L^{-1}$; SCr $79 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。行帕博利珠单抗注射液 200 mg, ivd, once 免疫治疗。11 月 12 日, WBC $6.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Hb $158 g \cdot L^{-1}$, Plt $169 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; ALT $43 U \cdot L^{-1}$, AST $35 U \cdot L^{-1}$, TBil $5.3 \mu mol \cdot L^{-1}$; SCr $75 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。再次给予帕博利珠单抗注射液 200 mg, ivd, once, 联合培唑帕尼片 (Novartis Pharma Schweiz AG, 规格: 200 mg, 批号: XA2M) 600 mg, po, qd。用药 2 周后复查: WBC $5.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Hb $151 g \cdot L^{-1}$, Plt $155 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; ALT $336 U \cdot L^{-1}$,

AST $235 U \cdot L^{-1}$, TBil $14.3 \mu mol \cdot L^{-1}$; SCr $75 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。当时未做特殊处理。患者为求进一步诊治, 12 月 5 日来院就诊, 拟“肾癌”收入院。

入院检查: T $37^\circ C$, P 70 次/min, R 15 次/min, BP 125/83 mmHg; 神清, 精神可, 皮肤巩膜无黄染。实验室检查: WBC $4.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Hb $132 g \cdot L^{-1}$, Plt $187 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; ALT $834 U \cdot L^{-1}$, AST $729 U \cdot L^{-1}$, AKP $484 U \cdot L^{-1}$, TBil $30.8 \mu mol \cdot L^{-1}$; SCr $87 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。自身免疫肝病系列 (血清): 未见明显异常 (排除免疫治疗引起肝功能不全的可能); 其余检查项目无殊。临床诊断: 药物性肝损伤。根据 CTCAE 不良反应分级^[6], 该患者属于 3 级药品不良反应。暂停免疫治疗和靶向治疗, 予以护肝治疗: 谷胱甘肽注射液 1.8 g, ivd, qd; 异甘草酸镁注射液 200 mg, ivd, qd; 双环醇片 50 mg, po, tid。入院第 3 天复查肝功能: ALT $702 U \cdot L^{-1}$, AST $412 U \cdot L^{-1}$, AKP $450 U \cdot L^{-1}$, TBil $28.3 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。临床药师判定该患者系混合型药物性肝损伤, 建议加用熊去氧胆酸或腺苷蛋氨酸, 此外异甘草酸镁注射液和双环醇片作用机制相似, 不建议联用两种肝细胞保护药物^[7]。临床医师接受该建议, 将护肝药物更改为谷胱甘肽注射液 1.8 g, ivd, qd; 异甘草酸镁注射液 200 mg, ivd, qd; 腺苷蛋氨酸注射液 1 000 mg, ivd, qd 护肝治疗。入院第 6 天复查肝功能: ALT $629 U \cdot L^{-1}$, AST $370 U \cdot L^{-1}$, TBil $21.5 \mu mol \cdot L^{-1}$, 较前好转, 提示护肝治疗有效, 继续当前方案治疗。入院第 9 天复查肝功能: ALT $139 U \cdot L^{-1}$, AST $59 U \cdot L^{-1}$, TBil $17.8 \mu mol \cdot L^{-1}$, 转氨酶较前继续降低。患者考虑身体无法耐受免疫治疗和靶向治疗, 要求回家继续护肝调理, 后续再行抗肿瘤治疗, 故予以当日出院。出院诊断: 右肾癌术后; 药物性肝损伤。出院后没有口服培唑帕尼片, 继续给予双环醇片 50 mg, po, tid; 甘草酸二铵肠溶胶囊 150 mg, po, tid 护肝治疗。临床药师建议患者每周进行肝功能检测。出院 1 周后复查肝功能: ALT $63 U \cdot L^{-1}$, AST $39 U \cdot L^{-1}$, TBil $15.5 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。

2021 年 1 月 5 日, 患者再次入院, 诊断: 右肾癌术后。入院后肝功能检查: ALT $43 U \cdot L^{-1}$, AST $27 U \cdot L^{-1}$, TBil $15.1 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。患者肝功能已经恢复至基线水平, 符合重启靶向治疗的指征。但与患者协商, 家属拒绝再次使用培唑帕尼片。

给予帕博利珠单抗注射液 200 mg, ivd, once。治疗 1 周后复查肝功能: ALT 48 U · L⁻¹, AST 23 U · L⁻¹, TBil 13.6 μmol · L⁻¹。继续随访 1 个月, 患者未再出现肝功能损伤情况。

2 培唑帕尼片致肝损伤分析

2.1 关联性评价

该患者既往无肝胆病史, 无肝脏疾病家族遗传史, 无乙肝病毒感染史, 无食品药品过敏史, 无不良生活习惯和嗜好, 无吸烟和饮酒史。患者前几年每年定期体检, 实验室检查提示肝功能无异常。患者首次入院后实验室检查提示肝功能指标正常, 故可暂时排除其他病因导致肝功能异常。使用帕博利珠单抗注射液后, 定期复查肝功能指标未出现异常, 但在服用培唑帕尼片后, 患者自诉在家常规监测肝功能期间指标出现异常, 以 ALT 和 AST 升高为主, 肝损伤和培唑帕尼片的使用有明确的时间相关性。本次入院后实验室检查肝酶指标出现重度异常, 结合患者实际情况, 排查自身免疫性肝病抗体水平提示正常, 暂不考虑帕博利珠单抗注射液免疫治疗引起的肝功能异常。予以停药、护肝治疗后, 患者肝功能指标好转。再次入院后, 患者肝功指标正常, 继续予以帕博利珠单抗注射液治疗, 未再使用培唑帕尼片, 患者肝功能指标正常。采用 Naranjo's 评估表^[8]进行评分: 此前有培唑帕尼片和帕博利珠单抗注射液引起肝功能异常的报道; 肝功能不全发生在使用培唑帕尼片之后; 停药对症治疗后好转, 帕博利珠单抗注射液引起的免疫相关性肝功能不全单纯护肝治疗效果不佳; 未继续使用培唑帕尼片; 继续使用帕博利珠单抗注射液未出现明显肝功能异常; 在使用培唑帕尼片前患者肝功能正常; 说明书已有报道该类型不良反应。综合上述分析, 培唑帕尼片评分为 7 分, 评价结果为很可能; 帕博利珠单抗注射液评分为 4 分, 评价结果为可能。且不良反应发生后患者多次使用帕博利珠单抗注射液, 未再出现肝损伤, 可排除帕博利珠单抗注射液导致肝损伤的可能性, 判定肝损伤“很可能”为培唑帕尼片所引起。

2.2 可能的作用机制推测

培唑帕尼片广泛用于治疗转移性肾细胞癌, 是血管内皮生长因子 1、2 和 3 受体抑制剂, 血小板衍生生长因子受体抑制剂, 成纤维细胞生长

因子 1 和 3 受体抑制剂, 细胞因子受体、白细胞介素 2 受体诱导的 T 细胞激酶、白细胞特异性蛋白酪氨酸激酶以及跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶的多靶点酪氨酸激酶抑制剂^[5]。该药在中国人群中主要不良反应包括高血压、腹泻、手足综合征、毛发颜色改变、ALT 升高和 AST 升高等。培唑帕尼说明书中将肝毒性列为黑框警告。在一项 III 期临床试验结果提示, 3~4 级 ALT 升高发生率为 12%, 其中 53% 的患者经历一定程度的转氨酶升高^[9]。培唑帕尼所致 ALT 升高发生率在 46%~60% 之间^[10]。Kapadia 等^[11]的 Meta 分析结果显示, 培唑帕尼导致的所有等级 ALT 升高, 发生率为 42%, 高等级 ALT 升高发生率为 8.2%, ALT 最高达到正常值上限 (ULN) 5 倍以上。

培唑帕尼引起肝功能异常的机制目前尚不明确。培唑帕尼主要是由 CYP3A4 介导的肝脏代谢, 小部分由 CYP1A2 和 CYP2C8 介导, 肝损伤可能与有毒中间体的产生有关^[12]。培唑帕尼在体外和体内共鉴定出 22 种代谢物, 在这些代谢产物中, 半胱氨酸结合物 (M3)、醛衍生物 (M15) 和两种 N-氧化物代谢物 (M18 和 M20) 可诱导氧化应激, 这可能是培唑帕尼诱导肝毒性的部分原因。此外, 培唑帕尼与对肝细胞色素 P4503A4 活性有抑制或诱导作用的药物可能发生相互作用。回顾性分析表明, 辛伐他汀等药物可能在血清转氨酶升高中发挥作用, 这也进一步证明培唑帕尼引起的肝损伤可能与有毒中间体的产生有关^[13]。最新研究表明, 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 多态性和人类白细胞抗原 (HLA) 基因多态性, 与培唑帕尼诱导的肝毒性之间存在关联^[14-15]。携带 UGT1A1*28 或携带 HLA-B*57:01 基因型的患者在使用培唑帕尼时, 肝功能异常风险的发生率更高^[16]。

3 药学监护

3.1 诊断

药物性肝损伤诊断是排除性诊断, 全面、细致地追溯可疑用药史和除外其他肝损伤的病因对诊断至关重要。RUCAM 量表可用于评估药物诱发的肝损伤的因果关系, 指导对疑似药物性肝损伤患者进行系统和客观评估^[7]。药物性肝损伤的基本条件: ①有药物暴露史; ②排除其他原因或疾病所致的肝功能损伤; ③可能有危险因素和药

品说明书含有肝毒性信息；④肝脏损伤相应的潜伏期通常为 1~4 周；⑤停药后肝功能指标有所改善；⑥偶尔再次给药，迅速激发肝损伤^[17]。本例患者符合肝损基本条件①~⑤，RUCAM 量表评分为 10 分，提示极可能为药物性肝损伤。

3.2 个体化护肝方案

药物性肝损伤是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤，是最常见和最严重的药品不良反应之一，重者可致急性肝衰竭甚至死亡^[18-19]。但目前仍没有准确的诊断指标和特效治疗手段。临床药师仔细查阅患者既往用药史和实验室指标，发现患者 11 月 12 日首次使用培唑帕尼片，两周后查血提示肝功能指标异常，12 月 5 日入院后 ALT 834 U·L⁻¹（正常值参考范围 9~50 U·L⁻¹），AST 729 U·L⁻¹（正常值参考范围 15~40 U·L⁻¹），AKP 484 U·L⁻¹（正常值参考范围 45~125 U·L⁻¹），TBil 30.8 μmol·L⁻¹（正常值参考范围 0~26 μmol·L⁻¹）。根据《药物性肝损伤诊治指南》，ALT ≥ 3 ULN，AKP ≥ 2 ULN，且 2 < R < 5，R = (ALT 实测值 / ALT ULN) / (AKP 实测值 / AKP ULN)^[20]，属于混合型药物性肝损伤。

护肝药物包括异甘草酸镁、双环醇、水飞蓟素、熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸等，其中对于胆汁淤积型药物性肝损伤或混合型药物性肝损伤，应考虑选择熊去氧胆酸或腺苷蛋氨酸等药物。另外，药物性肝损伤的治疗应谨慎使用糖皮质激素，严格掌握适应证，充分权衡治疗获益和可能的风险。目前尚无证据表明，2 种以上抗炎护肝药物合用对于药物性肝损伤患者效果更好，因此不推荐 2 种以上抗炎护肝药物合用^[7]。

本例患者发生药物性肝损伤后，临床药师第一时间根据患者既往用药史，分析不良反应与可疑药物的关联性，结果显示培唑帕尼片引起药物性肝损伤的可能性最大。临床医师采纳临床药师意见，及时停用培唑帕尼片。在护肝药物治疗上，临床医师选用谷胱甘肽注射液、异甘草酸镁注射液和双环醇片护肝，临床药师整合患者用药后，根据护肝药物作用机制，建议将双环醇片换成腺苷蛋氨酸注射液。异甘草酸镁注射液和双环醇片对四氯化碳、D-氨基半乳糖引起的肝酶升高有

一定的作用，为肝细胞保护药，具有抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用，两者作用机制相似，可不必重复用药。此外对于混合型药物性肝损伤，建议加用熊去氧胆酸或腺苷蛋氨酸^[7]。临床医师采纳药师建议，调整用药后患者转氨酶持续降低，显示护肝有效。患者出院后，临床药师继续随访患者肝功能指标变化，未见明显异常。

3.3 培唑帕尼重启治疗

根据《中国肾癌靶向治疗药物不良反应管理专家共识》（2015 版）推荐在使用培唑帕尼治疗前和治疗过程中，应监控患者肝功能指标。在治疗期间，若发生转氨酶大于 8 倍 ULN 时，应及时停药，待肝功能水平恢复至基线水平再恢复后续治疗；恢复治疗后若再次发生转氨酶大于 3 倍 ULN 的情况，应永久停药^[3]。待实验室指标恢复基线水平后，可再次恢复培唑帕尼进行治疗，密切关注肝功能，若再次发生肝功能指标应永久停药。此外，也可选用其他肝毒性较小的靶向药物进行治疗，如舒尼替尼、索拉非尼等^[3]。本例患者再次入院时符合培唑帕尼重启治疗的指征，但患者拒绝再次予以培唑帕尼治疗，选择帕博利珠单抗单药免疫治疗。

4 小结

本例患者为培唑帕尼片导致重度肝损伤的病例，临床治疗经验也相对较少。临床药师通过复习患者既往用药史，结合患者实际情况，综合判断培唑帕尼引起药物性肝损伤可能性较大，并且根据护肝药物的药理作用和指南推荐，提出个体化护肝治疗方案，同时为患者提供合理的药学监护，得到医师的认可并采纳，经过治疗后，患者肝功能指标好转。通过对该病例的学习和文献分析，为今后培唑帕尼片致重度肝损伤提供一定的经验借鉴，促进临床合理用药，减少药品不良反应发生。

参考文献

- 1 Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17009. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9.
- 2 中国医促会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会. 肾癌靶向药物治疗安全共识 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 24(10): 791-800. DOI:

- 10.3969/j.issn.1009-8291.2019.10.003.
- 3 中国晚期肾癌靶向治疗不良反应管理专家共识专家组. 中国晚期肾癌靶向治疗不良反应管理专家共识(2015年版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(8): 561-565. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2015.08.001.
 - 4 Karczmarek-Borowska B, Sałek-Zań A. Hepatotoxicity of molecular targeted therapy[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(2): 87-92. DOI: 10.5114/wo.2014.43495.
 - 5 Shantakumar S, Nordstrom BL, Djousse L, et al. Occurrence of hepatotoxicity with pazopanib and other anti-VEGF treatments for renal cell carcinoma: an observational study utilizing a distributed database network[J]. *Cancer Chemoth Pharmacol*, 2016, 78(3): 559-566. DOI: 10.1007/s00280-016-3112-9.
 - 6 National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0[S]. 2017.
 - 7 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015, (10): 750-767. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.10.002.
 - 8 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30: 239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
 - 9 Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 1061-1068. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
 - 10 Powles T, Bracarda S, Chen M, et al. Characterisation of liver chemistry abnormalities associated with pazopanib monotherapy: a systematic review and meta-analysis of clinical trials in advanced cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(10): 1293-1302. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.019.
 - 11 Kapadia S, Hapani S, Choueiri TK, et al. Risk of liver toxicity with the angiogenesis inhibitor pazopanib in cancer patients[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(6): 1202-1212. DOI: 10.3109/0284186X.2013.782103.
 - 12 Pazopanib[A]. In: *LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury*[M]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
 - 13 Vincenzi B, Armento G, Spalato CM, et al. Drug-induced hepatotoxicity in cancer patients—implication for treatment[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(9): 1219-1238. DOI: 10.1080/14740338.2016.1194824.
 - 14 Henriksen JN, Böttger P, Hermansen CK, et al. Pazopanib-induced liver toxicity in patients with metastatic renal cell carcinoma: Effect of UGT1A1 polymorphism on pazopanib dose reduction, safety, and patient outcomes[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18(1): 62-68. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.09.013.
 - 15 Xiang Q, Zhang Z, Wu YC, et al. HLA polymorphisms and TKI-induced liver injury in patients with cancer: a meta-analysis[J]. *J Cancer*, 2019, 10(10): 2161-2168. DOI: 10.7150/jca.26727.
 - 16 Xu CF, Johnson T, Wang X, et al. HLA-B*57:01 confers susceptibility to pazopanib-associated liver injury in patients with cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(6): 1371-1378. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2044.
 - 17 Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 661-670. DOI: 10.1002/hep.26709.
 - 18 Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(5): 878-898. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259.
 - 19 Li L, Jiang W, Wang JY. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease[J]. *Front Med China*, 2007, 1(1): 58-61. DOI: 10.1007/s11684-007-0012-8.
 - 20 Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury[J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 134-144. DOI: 10.1055/s-0034-1375955.

收稿日期: 2022年01月06日 修回日期: 2022年09月28日