

奥沙利铂注射液致心搏骤停1例

汪 滢¹, 沈钦勇¹, 黄 珊¹, 林 兵², 黄爱文¹

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院临床药学科 (福州 350025)

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院药剂科 (福州 350025)

【摘要】 1例49岁女性胃窦印戒细胞癌患者,既往已行根治性胃大部切除术和10周期含奥沙利铂方案化疗。在接受第11周期化疗输注奥沙利铂注射液后约2 min患者突然出现心搏骤停。立即停用奥沙利铂,并予以心肺复苏、辅助呼吸,静脉注射肾上腺素、去甲肾上腺素等抢救治疗后逐渐好转出院。分别采用诺氏评估量表和我国药品不良反应监测中心的关联性评价方法进行药品不良反应关联性评价,判断患者心搏骤停“很可能”由奥沙利铂引起。结合该病例查阅相关文献并进行复习,奥沙利铂诱导的过敏性心脏毒性可能会危及生命,这种严重的不良反应难以预测和预防,在临床使用该药时应在整个输注过程进行密切监测。

【关键词】 奥沙利铂; 心搏骤停; 过敏反应; 药品不良反应

A case of sudden cardio arrest caused by oxaliplatin injection

Ying WANG¹, Qin-Yong SHEN¹, Shan HUANG¹, Bing LIN², Ai-Wen HUANG¹

1. Department of Clinical Pharmacy, The 900th Hospital of the Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Fuzhou 350025, China

2. Department of Pharmacy, The 900th Hospital of the Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Ai-Wen HUANG, Email: Hawen83@sina.com; Bing LIN, Email: yaoxuelinhao@163.com

【Abstract】 A 49-year-old woman with gastric signet ring cell carcinoma was treated with radical subtotal gastrectomy and oxaliplatin-based regimen for 10 cycles after surgery. However, 2 minutes after starting the 11th course of oxaliplatin regimen, the patient experienced sudden cardio arrest. Oxaliplatin administration was immediately discontinued, cardiopulmonary resuscitation, breathing assistance, intravenous epinephrine and norepinephrine and other treatment were given. She was gradually improved and discharged. It was evaluated by Naranjo's score scale and relevance evaluation methods of National Monitoring Center for ADR in China that the adverse reaction of sudden cardio arrest was “likely” caused by oxaliplatin. Reviewing the relevant literature combined with this case, cardiac toxicity manifested by oxaliplatin-induced anaphylaxis is potentially life-threatening and this severe adverse reaction is difficult to predict and prevent. During clinical use, it should be closely monitored throughout the infusion.

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202311016

通信作者: 黄爱文, 博士, 副主任药师, Email: Hawen83@sina.com

林兵, 博士, 主管药师, Email: yaoxuelinhao@163.com

【Keywords】Oxaliplatin; Sudden cardio arrest; Allergic reaction; Adverse drug reaction

奥沙利铂为第三代铂类抗肿瘤药，在体内与 DNA 形成链内和链间交联，抑制 DNA 的复制和转录，从而发挥抗肿瘤作用^[1-2]，广泛用于肠癌、胃癌、肝细胞癌等肿瘤的治疗。其常见不良反应包括胃肠道反应、骨髓抑制、外周神经系统毒性和过敏反应等，但奥沙利铂致心搏骤停较为少见^[3]。本研究报道 1 例奥沙利铂过敏致晚期胃窦印戒细胞癌患者心搏骤停的案例，结合文献探讨其相关性、发生机制和危险因素，以期为临床安全用药提供参考。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院伦理委员会审核批准（批件号：2023-0291）。

1 病例资料

患者，女，49 岁，体重 55 kg，体表面积 1.714 3 m²，2018 年确诊胃窦印戒细胞癌，同年行根治性胃大部切除术，术后行 FOLFOX 方案（氟尿嘧啶+奥沙利铂+亚叶酸钙）化疗 6 周期，2022 年 7 月复查提示肿瘤转移，调整为 SOX 方案（奥沙利铂+替吉奥）化疗 4 周期。患者食欲、睡眠、体重均正常，2022 年 11 月 22 日为行下一周期治疗再次入院，入院诊断“胃窦印戒细胞癌（pT4aN3aM1 IV 期），根治性胃大部切除术，10 周期化疗后”。患者既往体健，无高血压、心脏病、糖尿病、脑血管疾病、精神疾病等慢性疾病史，无其他手术史、外伤史，无药物、食物过敏史。入院后测体温（36.2℃）、脉搏（62 次/min）、呼吸（16 次/min）、血压（95/71 mmHg），血常规、血生化、心电图均提示正常。

11 月 23 日开始行第 11 周期化疗：奥沙利铂注射液（齐鲁制药有限公司，批号：EB1Y2016，规格：10 mL : 50 mg）150 mg，ivd，qd，d1；替吉奥胶囊 40 mg，po，d1-14。化疗前予以注射用谷胱甘肽 1.2 g，ivd 预防肝损伤，帕洛诺司琼 0.25 mg，iv 预防呕吐，地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 预防过敏。输注奥沙利铂注射液 150 mg+5% 葡萄糖注射液 500 mL 2 min 左右（13:00），患者突发意识丧失，呼之不应，血压测不出，立即停止输液。考虑心搏骤停，给予心肺复苏、呼吸机辅助呼吸、心电监护、吸氧，同时给予

盐酸肾上腺素注射液 1 mg、盐酸利多卡因注射液 100 mg、硫酸阿托品注射液 1 mg、羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液 500 mL，心电监护示：HR 118 次/min，R 20 次/min，BP 82/42 mmHg，血氧饱和度 80%。给予重酒石酸去甲肾上腺素注射液 16 mg 静脉泵入，15:40 患者呈昏睡状态，瞳孔对光反射灵敏，心电监护示：BP 102/60 mmg，R 16 次/min，HR 108 次/min，血氧饱和度 100%。17:05 转重症医学科，查 N 末端 B 型钠尿肽前体 123 pg·mL⁻¹；肌红蛋白 57.13 μg·L⁻¹，超敏肌钙蛋白 1.884 μg·L⁻¹↑，肌酸激酶同工酶（CKMB）6.23 μg·L⁻¹↑。继续予以去甲肾上腺素维持血压、经口气管插管机械通气，同时给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg，qd 维持抗过敏治疗。11 月 24 日患者神志清楚，予以地塞米松磷酸钠注射液缓解喉头水肿、清理呼吸道、漏气试验后拔除经鼻气管插管导管，改为鼻导管吸氧，血氧饱和度维持在 95%~98%，肌红蛋白 22.79 μg·L⁻¹，超敏肌钙蛋白 1.326 μg·L⁻¹↑，CKMB 4.73 μg·L⁻¹。11 月 25 日，肌红蛋白 43.05 μg·L⁻¹，超敏肌钙蛋白 0.333 μg·L⁻¹↑，CKMB 0.36 μg·L⁻¹。患者神志清楚，未诉特殊不适，予以出院。

2 讨论

本例患者既往无心脑血管疾病史，此次输注奥沙利铂注射液后 2 min 左右出现意识丧失、呼之不应、口吐白沫、血压测不出等症状，不良反应的发生与奥沙利铂注射液的使用有合理的时间相关性。合并用药中，予以护胃、护肝、止吐、抗过敏等药物，查阅相关说明书及文献，无相关不良反应。化疗药物中，替吉奥可致过敏和心血管系统毒性，但仅表现为皮疹、瘙痒、低血压、高血压、心电图异常、雷诺综合征和心悸。该患者好转后继续服用替吉奥，未再使用奥沙利铂，患者未再出现心搏骤停、意识丧失等相关不良反应。因此，此次不良反应基本可以排除其他药物所致。患者既往已行 10 周期含奥沙利铂方案抗肿瘤治疗，未出现上述心搏骤停等情况，但查阅奥沙利铂药品说明书，其不良反应有速发过敏反

应和心脏器官损伤,其速发过敏反应主要表现为支气管痉挛、血管性水肿、低血压、胸痛感和速发过敏反应性休克等,可发生在化疗的任何给药周期。检索国内外文献数据库,发现有奥沙利铂致心搏骤停的少量报道。Tamura等^[4]曾报道1例69岁男性结肠癌患者在第7次输注奥沙利铂后3min左右出现心肺骤停,通过心肺复苏、静脉注射肾上腺素等抢救治疗后逐渐好转出院。Wedner等^[5]曾报道1例57岁男性食管癌患者在输注奥沙利铂后几分钟突然出现心绞痛、急性呼吸困难以及心源性休克(冷汗、血流动力学损伤),考虑可能是由奥沙利铂引起的急性冠状动脉血管痉挛,类似于急性ST段抬高型心肌梗死。Chang等^[6]曾报道1例67岁女性转移性直肠癌患者接受第21周期FOLFOX方案治疗,在输注奥沙利铂后不久出现胸闷、冷汗、低血压,随后失去意识,无脉搏,心电图监测显示QT间期延长性室性心动过速,经除颤、心肺复苏、静脉推注肾上腺素等抢救后患者逐渐恢复意识,考虑可能是奥沙利铂相关过敏性冠状动脉痉挛合并QT间期延长。王妮拉等^[3]曾报道1例63岁男性结肠癌患者在输注第10周期奥沙利铂后3min左右突然出现心搏骤停,考虑为奥沙利铂相关性过敏性休克。Polyzos等^[7]报道奥沙利铂相关危及生命的过敏反应不良事件包括过敏性休克和心搏骤停。本例患者

发生不良反应后,通过立即停药,并予以心肺复苏、辅助呼吸、吸氧、静脉注射肾上腺素、补液、扩容、去甲肾上腺素升压、大剂量激素抗过敏等积极抢救治疗后逐渐好转出院。根据我国药品不良反应监测中心关联性评价方法^[8],评价如下:①患者使用奥沙利铂与不良反应的出现有合理的时间关系;②该不良反应符合奥沙利铂已知的不良反应类型;③停用奥沙利铂并采取对症治疗后,不良反应逐渐好转;④患者未再使用奥沙利铂;⑤该不良反应不可用并用药的作用、患者病情进展、其他治疗的影响来解释。判断该患者出现的心搏骤停等症状与奥沙利铂的相关性为“很可能有关”。采用诺氏评估量表^[9]对可疑药品与不良反应的关联性进行评分,结果得分为5分(表1),判断为“很可能有关”。因此,考虑患者出现的心搏骤停等症状很可能由奥沙利铂引起,根据《常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版》^[10],评价其严重程度为4级。

奥沙利铂相关过敏反应可表现为轻至重度各种症状,甚至是危及生命的过敏性休克和心搏骤停。Polyzos等^[7]报道奥沙利铂相关I型过敏反应的症状包括寒战、发热、皮疹、荨麻疹、呕吐、腹痛、喉痉挛、支气管痉挛、呼吸困难、心动过速、低血压、高血压、血管性水肿、过敏性休克、心搏骤停等,通常在晚期肿瘤患者接受6~10周

表1 奥沙利铂致心搏骤停的诺氏评估量表评分

Table 1. The score of the Naranjo's assessment scale for cardio arrest caused by oxaliplatin

相关问题	问题分值(分)			得分 (分)	得分理由
	是	否	未知		
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0	+1	说明书中提及该药可能导致心脏骤停
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2	在输注奥沙利铂后出现
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1	停药并给予抢救治疗后症状逐渐缓解
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0	患者未再使用奥沙利铂
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	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?	+1	0	0	0	未检测药物在血液或其他体液中浓度
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	未再使用奥沙利铂
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	0	0	0	未曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1	有证据证实该反应
总分值				5	

注:ADR为药品不良反应;总分值 ≥ 9 分,表明药物与不良反应的因果关系为肯定的,即具有客观证据及定量检测数据证实;总分值5~8分,为很可能有关;总分值1~4分,为可能有关;总分值 ≤ 0 分,为可疑或基本无关

期奥沙利铂治疗后出现。李敏等^[11-12]报道患者使用奥沙利铂出现的过敏反应可累及多个系统-器官: 心血管系统(血压骤降、脉搏加快、心悸、口唇或四肢发绀、心动过速、高血压、心跳停止)、消化系统(恶心、呕吐、腹泻)、呼吸系统(胸闷、呼吸困难、喉部压迫、呼吸停止)、神经肌肉(意识模糊、麻木、神经紧张、头晕、抽搐、全身或四肢无力)、皮肤黏膜(潮红、皮疹、瘙痒)和全身反应(发热、寒战), 大部分反应发生在输注奥沙利铂开始后 10 min 内。奥沙利铂相关过敏反应通常在输注开始后几分钟至输注结束后数小时出现, 并可发生于任何给药周期, 随着输注次数的增加, 过敏反应的发生风险也相应增加^[13-14]。以奥沙利铂为基础治疗方案的患者过敏反应发生率为 8.9%~25%, 3 级和 4 级过敏反应发生率为 1%~5%^[7,14-19]。

奥沙利铂相关全身性过敏反应主要是由免疫球蛋白 E 介导的 I 型过敏反应, 症状通常在输注后迅速出现^[15-18]。但奥沙利铂过敏反应导致心搏骤停的发生机制尚不明确。Chang 等^[6]报道可能是肥大细胞与 IgE 结合后脱颗粒释放组胺、肝素、蛋白酶等介质, 这些介质的直接血管活性和平滑肌痉挛作用引起冠状动脉痉挛, 从而导致心脏损害, 但确切的机制尚不清楚, 需要进一步深入研究。识别危险因素对预防和避免严重或致命不良事件至关重要, Parel^[14]和 Kim^[9]等发现年轻患者、女性和反复接触奥沙利铂的患者发生过敏反应的风险增加。Song 等^[16]报道既往过敏史是奥沙利铂诱导过敏反应的独立危险因素。

奥沙利铂是一种广泛用于治疗胃肠道肿瘤和其他恶性肿瘤的细胞毒性药物^[18], 其过敏反应表现的毒性可能会危及生命, 在临床使用中, 需要在整个输注过程进行密切监测, 特别是在前 10 min 内。一旦出现过敏反应应立即停止输注, 同时给予对症治疗。女性、年龄轻、反复接触奥沙利铂和既往过敏史是奥沙利铂诱发过敏反应的主要危险因素, 临床医生使用奥沙利铂时应识别相关危险因素和过敏反应的早期症状, 从而确保患者安全用药。

参考文献

- 1 Yu Z, Huang R, Zhao L, et al. Safety profile of oxaliplatin in 3,687 patients with cancer in China: a post-marketing surveillance study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 827-831. DOI: 10.3389/fonc.2021.757196.
- 2 罗佳, 姚敦武, 周春花. 静脉滴注奥沙利铂致全身抽搐 1 例 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(2): 135-136. [Luo J, Yao DW, Zhou CH. A case of generalized convulsions induced by oxaliplatin[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(2): 135-136.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.02.012.
- 3 王妮拉, 龚奎玉, 王桂华. 奥沙利铂过敏致心搏骤停 1 例 [J]. *中南药学*, 2020, 18(3): 521-522. [Wang NL, Gong KY, Wang GH. A case of cardio arrest induced by oxaliplatin[J]. *Central South Pharmacy*, 2020, 18(3): 521-522.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.03.040.
- 4 Tamura H, Kameyama H, Toge K, et al. A case of cardiopulmonary arrest due to hypersensitivity reaction to oxaliplatin for multiple liver and lung metastases of colon cancer[J]. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*, 2014, 41(12): 1844-1845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25731349>.
- 5 Weidner K, Behnes M, Haas J, et al. Oxaliplatin-induced acute ST segment elevation mimicking myocardial infarction: a case report[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(1-2): 52-56. DOI: 10.1159/000480661.
- 6 Chang RY, Lee MY, Kan CB, et al. Oxaliplatin-induced acquired long QT syndrome with torsades de pointes and myocardial injury in a patient with dilated cardiomyopathy and rectal cancer[J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76(8): 466-469. DOI: 10.1016/j.jcma.2013.05.001.
- 7 Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience[J]. *Oncology*, 2009, 76(1): 36-41. DOI: 10.1159/000178163.
- 8 国家药品监督管理局. 个例药品不良反应收集和报告指导原则 [EB/OL]. (2018-12-19) [2023-01-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>.
- 9 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- 10 美国卫生及公共服务部. 常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 版 [EB/OL]. (2017-11-27) [2021-06-20]. <http://guide.medlive.cn/>.

- 11 李敏, 钟巧妮, 赵丽, 等. 中国患者奥沙利铂过敏反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(11): 798–802. [Li M, Zhong QN, Zhao L, et al. Literature analysis of oxaliplatin allergic reactions in Chinese patients[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2020, 17(11): 798–802.] DOI: 10.19803/j.1672–8629.2020.11.11.
- 12 Li M, Jiang C, Yang JW, et al. Clinical features of oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Chinese patients: a retrospective multicenter analysis[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(4): 827–831. DOI: 10.1007/s11596–021–2387–1.
- 13 Bano N, Najam R, Qazi F, et al. Clinical features of oxaliplatin induced hypersensitivity reactions and therapeutic approaches[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(4): 1637–1641. DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.4.1637.
- 14 Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, 15: 1. DOI: 10.1186/2050–6511–15–1.
- 15 Barbin F, Ghidini M, Panichi A, et al. Oxaliplatin-related hypersensitivity reactions: a single institution series and literature review[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3275. DOI: 10.3390/biomedicines10123275.
- 16 Song QY, Cai Y, Guo K, et al. Risk factors for oxaliplatin-induced hypersensitivity reaction in patients with colorectal cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(4): 2461–2468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35559366>.
- 17 Lee MY, Yang MH, Liu JH, et al. Severe anaphylactic reactions in patients receiving oxaliplatin therapy: a rare but potentially fatal complication[J]. *Support Care Cancer*, 2007, 15(1): 89–93. DOI: 10.1007/s00520–006–0107–9.
- 18 Aroldi F, Prochilo T, Bertocchi P, et al. Oxaliplatin-induced hypersensitivity reaction: underlying mechanisms and management[J]. *J Chemother*, 2015, 27(2): 63–66. DOI: 10.1179/1973947814Y.0000000204.
- 19 Kim BH, Bradley T, Tai J, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review[J]. *Oncology*, 2009, 76(4): 231–238. DOI: 10.1159/000205263.

收稿日期: 2023年02月23日 修回日期: 2023年07月23日
本文编辑: 钟巧妮 杨燕