

# 1例小剂量瑞戈非尼致晚期软组织肉瘤患者精神异常的药学监护



方莎莎, 安薇, 田莹, 余倩倩, 张明伟, 陈敏

江汉大学附属湖北省第三人民医院药学部 (武汉 430033)

**【摘要】** 临床药师参与1例非脂肪软组织肉瘤患者使用小剂量瑞戈非尼致精神异常的临床实践。该患者合并低蛋白血症、肝功能不全、脑白质病等多种疾病, 治疗前精神正常, 使用瑞戈非尼 40 mg, po, qd, 用药 5 d 后突发意识不清。临床药师通过分析排除了肿瘤脑转移、脑白质病变加重或肝性脑病等疾病及合并用药引起精神异常的可能, 评定患者精神异常与瑞戈非尼的关联性为“很可能”, 考虑精神异常为瑞戈非尼所致不良反应, 立即停药, 同时给予对症处理, 5 d 后患者精神状态好转。此外, 临床药师监护患者治疗, 并结合循证证据提供合适的抗肿瘤药物治疗建议。该病例提示临床使用瑞戈非尼时应警惕精神异常不良反应, 做好药学监护, 发生不良反应后及时进行用药分析和对症处理。

**【关键词】** 瑞戈非尼; 软组织肉瘤; 精神异常; 药品不良反应; 药学监护

A case of pharmaceutical caring for psychiatric abnormalities associated with low dose regorafenib in the treatment of advanced soft tissue sarcoma

FANG Shasha, AN Wei, TIAN Ying, YU Qianqian, ZHANG Mingwei, CHEN Min

Department of Pharmacy, Hubei NO. 3 People's Hospital of Jianghan University, Wuhan 430033, China

Corresponding author: CHEN Min, Email: 123456chenmin@163.com

**【Abstract】** In this report, we described a case of a clinical practice, in which the clinical pharmacists was involved in the treatment of a soft tissue sarcoma patient, who was diagnosed with mental disorders induced by regorafenib. The patient was complicated with hypoproteinemia, hepatic insufficiency, leukoencephalopathy and other diseases. Before the treatment, the patient's mental was normal. After continuous administration of regorafenib(40 mg, po, qd) for 5 days, the patient has a sudden loss of consciousness. Clinical pharmacists excluded the possibility of mental disorders caused by tumor brain metastases, exacerbation of leukoencephalopathy or hepatic encephalopathy and the drugs used together. They determined that mental disorders were likely to be related to the use of regorafenib through the association evaluation of adverse reactions. It was considered to be an adverse reaction induced by regorafenib. Therefore, regorafenib treatment was temporarily suspended and symptomatic treatment was given. After 5 days, the patient's mental state improved. In addition, clinical pharmacists monitored the patient for symptomatic treatment, and provided appropriate

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202307067

基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目 (WJ2021F131、WJ2023F033)

通信作者: 陈敏, 副主任药师, Email: 123456chenmin@163.com

antitumor drug treatment recommendations based on evidence-based evidence. This case suggests that the clinical use of regorafenib should be vigilant against mental disorders adverse reactions, do a good job of pharmaceutical care, and timely drug analysis and symptomatic treatment after adverse reactions.

**【Keywords】** Regorafenib; Soft tissue sarcoma; Mental disorders; Drug adverse reactions; Pharmaceutical care

瑞戈非尼 (regorafenib) 是一种口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 通过抑制 RET、VEGFR1、VEGFR2、BRAF、KIT 等多种激酶活性, 阻断肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖、调控肿瘤微环境, 从而抑制肿瘤的增殖与侵袭。瑞戈非尼批准的适应证包括晚期结直肠癌、胃肠间质瘤、肝细胞癌。美国国立综合癌症网络 (NCCN) 发布的《软组织肉瘤临床实践指南 (2022 年第 2 版)》<sup>[1]</sup> 推荐瑞戈非尼用于晚期非脂肪软组织肉瘤的二线治疗。瑞戈非尼最常见不良反应为无力、手足综合征、腹泻、高血压、食欲下降、进食减少、发声困难及感染等<sup>[2-4]</sup>, 引起神经精神症状较为少见。本文报道 1 例非脂肪软组织肉瘤患者接受低剂量瑞戈非尼治疗后出现精神异常的病例, 临床药师参与会诊, 分析发病原因、制定处理方案, 最终患者精神异常症状好转出院。该病例可为临床药师开展相关药学实践提供参考。本研究已获得湖北省第三人民医院伦理委员会批准 (批件号: LW2023006)。

## 1 病例资料

### 1.1 基本情况

患者, 女, 71 岁, 既往有高血压病史多年, 长期口服硝苯地平缓释片, 血压控制稳定, 无药物及食物过敏史, 无精神病史及家族史。2018 年 12 月 15 日诊断为髂窝恶性肿瘤, 12 月 24 日行盆骨肿瘤穿刺活检术, 术后病检提示左髂窝非脂肪软组织肉瘤。2019 年 1 月行 AI 方案 (多柔比星+异环磷酰胺) 化疗 2 周期。2—4 月行盆腔放疗 (DtGTV5040cGy/28F), 放疗后病灶较前缩小, 后复查病情稳定。2020 年 9 月因癌痛开始服用羟考酮缓释片 (维持剂量为 30 mg, po, q12h)、塞来昔布胶囊 (0.2 g, po, bid), 疼痛加重时肛内给予硫酸吗啡栓 20 mg。2021 年 3 月 3 日因“左下肢胀痛加重半月”收入湖北省第三人民医院。入院体检: T 36.5℃, P 101 次/min, R 19 次/min,

BP 136/75 mmHg; 患者神清, 营养中等, 浅表淋巴结未触及肿大, 心、肺、腹及四肢等无异常。辅助检查: 肝功能: 白蛋白 17.8 g·L<sup>-1</sup>, 碱性磷酸酶 268 U·L<sup>-1</sup>, γ-谷氨酰转氨酶 63.9 U·L<sup>-1</sup>, 直接胆红素 21.7 μmol·L<sup>-1</sup>, 总胆红素 23.7 μmol·L<sup>-1</sup>, 余正常; 凝血功能: 凝血酶原时间 16.1 s, 活化部分凝血活酶时间 55.1 s; 肝功能分级: Child-Pugh B。腹部 CT 示: 左髂骨肿瘤进展、肝囊肿、胆管结石; 头颅 CT 示: 双侧基底节及半卵圆中心区多发腔隙性脑梗死、脑白质病、脑萎缩, 未提示肿瘤脑转移。入院诊断: 左髂骨非脂肪软组织肉瘤、癌痛、低蛋白血症、胆汁淤积性肝病、高血压 3 级。

### 1.2 治疗经过

患者入院后给予盐酸羟考酮缓释片 30 mg, po, q12h, 联合塞来昔布胶囊 0.2 g, po, bid 镇痛治疗, 疼痛加重时肛内给予硫酸吗啡栓 20 mg; 同时给予 20% 人血白蛋白 50 mL, iv, qd 补充白蛋白, 硝苯地平缓释片 60 mg, po, qd 控制血压。3 月 8 日复查白蛋白 20.3 g·L<sup>-1</sup>。3 月 10 日患者出现 3 次爆发痛, 疼痛数字评分 (numerical rating scale, NRS) 为 5 分, 经滴定调整羟考酮缓释片剂量为 40 mg, po, q12h。给予瑞戈非尼片 (Bayer AG, 批号: BXJUXZ3) 抗肿瘤治疗, 因患者肝功能不全且初次用药, 初始剂量 40 mg, po, qd。3 月 15 日晚患者突发意识不清、情绪激动、胡言乱语、思维散漫, 测血压 142/81 mmHg, 心率 101 次/min, 头颅 CT 示: 颅脑病情较入院无变化; 肝功能检查: 白蛋白 22.6 g·L<sup>-1</sup>, 碱性磷酸酶 303 U·L<sup>-1</sup>, γ-谷氨酰转氨酶 85.5 U·L<sup>-1</sup>; 血氨水平正常。临床药师考虑患者精神异常为药物所致不良反应, 建议停用瑞戈非尼, 给予对症治疗, 并密切监测肝功能、白蛋白水平。临床医生采纳意见, 给予利培酮片 0.5 mg, po, qd 对症治疗, 余治疗不变。15 日夜间未出现爆发痛, 3 月 16 日暂停 1 次羟考酮缓释片后出现 3 次爆发痛, 采用“面部表情疼痛评分量表”评估为中度疼痛,

再次给予羟考酮缓释片 40 mg, po, q12h 镇痛治疗。3 月 16 日无爆发痛, 3 月 17 日调整羟考酮缓释片剂量为 30 mg, po, q12h。3 月 18 日, 患者精神状态仍未改善, 继续利培酮治疗。3 月 20 日患者精神状态好转, 可正确回答问题, 脑 MRI 提示无明显变化; 肝功能检查: 白蛋白  $23.3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 直接胆红素  $22.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\gamma$ -谷氨酰转移酶  $92.4 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 肝功能分级: Child-Pugh B。3 月 21 日考虑患者吞咽困难, 临床药师建议将镇痛药物调整为外用制剂, 同时根据患者精神状况停用利培酮。临床医生采纳该建议, 改用芬太尼透皮贴剂 4.2 mg, 外贴, q72h, 镇痛治疗。临床药师对用药进行药学监护, 患者疼痛控制可, 未出现不适。3 月 22 日患者神志清楚, 无精神异常, 血压 116/70 mmHg, 心率 77 次/min。临床药师根据患者病情进展和身体状况, 结合指南及循证医学证据, 建议使用安罗替尼或帕唑帕尼继续抗肿瘤治疗, 但家属放弃抗肿瘤治疗, 要求出院。出院后继续给予芬太尼透皮贴镇痛治疗。

## 2 讨论

### 2.1 药品不良反应关联性评价

患者 3 月 10 日开始服用瑞戈非尼时精神正常, 5 d 后出现精神异常症状, 不良反应发生与用药具有时间相关性。瑞戈非尼说明书指出其存在各类神经系统不良反应, 如头痛、震颤、可逆性后部脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)。研究<sup>[5-6]</sup>表明, 瑞戈非尼可引起如步态无能、意识模糊、谵妄、嗜睡、高血氨脑病、癫痫、PRES 等神经系统不良反应。该患者用药后出现意识不清、胡言乱语、思维散漫等精神异常行为, 符合药物的已知不良反应类型, 停药对症治疗 7 d 后症状完全好转。患者既往精神正常, 出现精神异常后复查头颅 CT 及 MRI 提示无肿瘤脑转移、脑白质病变无变化, 血氨正常, 故可排除肿瘤脑转移、脑白质病变加重或肝性脑病等疾病引起的精神异常。合并用药中, 既往使用硝苯地平、塞来昔布、吗啡均未出现不适, 且患者住院期间及精神症状好转后仍在服用以上药物及人血白蛋白, 因此可排除上述药物致精神异常的可能性。羟考酮对  $\mu$  受体的作用较小, 较少引起中枢神经系统不良反应, 且多见于首次大剂量使用或快速增加剂量者<sup>[7-8]</sup>。该

患者入院前已使用羟考酮缓释片 30 mg, q12h 半年余, 考虑阿片耐受。本次入院后通过滴定加大剂量, 且直至精神好转仍在服用, 故考虑患者精神异常与羟考酮缓释片加量无关。临床药师采用 Naranjo's 评估量表<sup>[9]</sup>对患者精神异常不良反应与可疑药物瑞戈非尼的关联性进行评分, 结果总得分为 6 分 (有结论性报告 +1 分, 在使用可疑药物后发生 +2 分, 在停药或应用拮抗剂后得到缓解 +1 分, 不存在其他原因能单独引起该不良反应 +2 分), 因此评定该患者精神异常与瑞戈非尼的关联性为“很可能”。

### 2.2 低剂量瑞戈非尼引起精神异常原因探讨

患者血氨正常, 不考虑为高血氨脑病。PRES 是一种临床及放射学影像综合征, 临床表现以意识模糊或意识水平降低、癫痫发作、头痛和视觉变化为主, 并伴有后部脑白质水肿的特征性神经影像学表现<sup>[6]</sup>。该患者仅有意识模糊、胡言乱语等症状, 无相关影像学表现, 故不考虑为 PRES。本例患者瑞戈非尼剂量为  $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 低于文献<sup>[5-6]</sup>及说明书推荐的最低剂量  $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 仍导致精神异常, 考虑可能与患者血浆白蛋白水平长期偏低有关。首先, 瑞戈非尼及其主要活性代谢产物 (M-2、M-5) 血浆蛋白结合率高于 99%<sup>[10]</sup>, 而研究<sup>[11]</sup>表明, 一个血浆蛋白结合率高达 98% 的药物, 若结合率降低 10% 则可以使游离药物浓度上升 5 倍。患者低蛋白的机体状态可能会导致瑞戈非尼的游离型药物浓度增加, 药效增强, 不良反应加重。其次, 患者使用瑞戈非尼的同时联用了血浆蛋白结合率高的药物硝苯地平, 虽然 Micromedex 数据库未查询到瑞戈非尼与硝苯地平之间的相互作用, 但不排除在机体低蛋白状态下, 两药竞争结合血浆蛋白, 增加瑞戈非尼游离型药物浓度, 加重其不良反应的可能性<sup>[12]</sup>。鉴于药物在体内的药效或毒性的影响因素众多, 如清除率、分布容积、药动学-药效学平衡时间、给药方式等<sup>[11]</sup>, 所以本案例仅为可能原因探讨, 低蛋白血症如何影响瑞戈非尼血药浓度尚有待确证。

### 2.3 对患者的药学监护

考虑患者精神异常可能与瑞戈非尼有关, 且在使用瑞戈非尼后, 该患者碱性磷酸酶与  $\gamma$ -谷氨酰转移酶进一步升高同时合并胆红素升高, 故临床药师建议暂停使用瑞戈非尼, 行头颅 MRI 检

查明确脑白质水肿情况。建议密切监测肝功能，必要时给予熊去氧胆酸治疗。患者血清白蛋白水平低，建议继续补充白蛋白。在停用瑞戈非尼、加用利培酮对症治疗患者精神异常明显好转。患者在停用 1 次羟考酮后再次出现疼痛，继续给予羟考酮镇痛治疗，后因吞咽困难，调整为芬太尼透皮贴剂，期间对该患者用药剂量及不良反应进行药学监护，未出现不适。

## 2.4 其他靶向药物选择

该患者病理诊断为非脂肪软组织肉瘤，术后一线治疗已行 AI 化疗方案（多柔比星 + 异环磷酰胺）及盆腔放疗。本次入院考虑为病情进展，对于晚期非脂肪软组织肉瘤，NCCN《软组织肉瘤临床实践指南（2022 年第 2 版）》<sup>[1]</sup>推荐的二线治疗中首选药物为帕唑帕尼。安罗替尼二线治疗晚期软组织肉瘤的 II 期研究<sup>[13]</sup>显示，其有效率为 12.6%，12 周无疾病进展生存率达 68.4%；与安慰剂对比随机对照的 IIB 期研究中（ALTER0203），安罗替尼可以延长患者无进展生存期。中国临床肿瘤学会《软组织肉瘤诊疗指南》<sup>[14]</sup>中推荐不可切除晚期软组织肉瘤的二线靶向治疗首选安罗替尼。因此，结合患者的病情及指南推荐，可选用其他靶向药物帕唑帕尼、安罗替尼等。

## 2.5 小结

瑞戈非尼已被多项研究证实能够在其他方法治疗失败的转移性结直肠癌<sup>[15]</sup>和胃肠间质瘤患者中提供生存获益，这种多激酶抑制剂具有良好的耐受性和可控的不良反应，但其不良反应可累及全身多个系统，且其所致严重及新的不良反应比例较高<sup>[16]</sup>。瑞戈非尼导致精神异常的报道尚且不多，应当加强对瑞戈非尼不良反应的认识程度和重视力度，早预测早发现。临床药师积极参与该病例的临床治疗实践，结合文献及患者情况，分析导致患者精神异常的因素，为患者提供个体化用药方案并进行药学监护，减轻药品不良反应对患者的损害，提升患者用药依从性及治疗效果，有利于提高临床药物治疗的总体水平。

## 参考文献

1 von Mehren M, Kane JM, Agulnik M, et al. Soft tissue sarcoma, Version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022,

20(7): 815–833. DOI: [10.6004/jnccn.2022.0035](https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0035).

- 2 田如月, 李广欣, 曹邦伟. 多靶点酪氨酸激酶抑制剂瑞戈非尼在实体瘤中的临床应用进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(8): 1011–1012, 1016. [Tian RY, Li GX, Cao BW. Clinical application of multi-target tyrosine kinase inhibitor regorafenib in solid tumors[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2017, 17(8): 1011–1012, 1016.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2017.08.002](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2017.08.002).
- 3 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381(9863): 303–312. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X).
- 4 王芮, 张莉, 蔡惠惠, 等. 瑞戈非尼致直肠癌患者高血压 1 例 [J]. 中国药师, 2020, 23(6): 1152–1153. [Wang R, Zhang L, Cai HH, et al. Hypertension caused by regorafenib in a patient with rectal cancer patient: a case report[J]. China Pharmacist, 2020, 23(6): 1152–1153.] DOI: [CNKI:SUN:ZYSG.0.2020-06-034](https://doi.org/CNKI:SUN:ZYSG.0.2020-06-034).
- 5 吴狄, 张燕平, 宋岩. 瑞戈非尼引起可逆性后部脑病综合征 1 例 [J]. 安徽医药, 2020, 24(5): 1053–1055. [Wu D, Zhang YP, Song Y. Regorafenib induced reversible posterior encephalopathy syndrome: a case report[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2020, 24(5): 1053–1055.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.051](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.051).
- 6 裴育莹, 高宇, 娄彦妮. 瑞戈非尼致不良反应的文献回顾性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(6): 616–619, 623. [Fei YY, Gao Y, Lou YN. Retrospective analysis of adverse reactions induced by regorafenib[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2019, 39(6): 616–619, 623.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinhosppharmacy.2019.06.16](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosppharmacy.2019.06.16).
- 7 胡汇敏, 李明强, 吴树宁, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合即释吗啡片缓解癌痛的疗效及不良反应分析 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 3(2): 337–339. [Hu HM, Li MQ, Wu SN, et al. Effect and side effects of oxycodone hydrochloride sustained release tablets combined with morphine tablets in relieving cancer pain[J]. The Practical Journal of Cancer, 2016, 3(2): 337–339.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5930.2016.02.049](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5930.2016.02.049).
- 8 刘金梅, 蔡晶. 盐酸羟考酮缓释片用于疼痛治疗致谵妄嗜睡的药学监护 [J]. 医药导报, 2017,

- 36(1): 96–98. [Liu JM, Cai J. Pharmacologic care of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets for pain treatment of delirium-induced drowsiness[J]. Herald of Medicine, 2017, 36(1): 96–98.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2017.01.024](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2017.01.024).
- 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](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 10 王明森, 刘正平, 侯良玉, 等. 小分子抑制剂瑞戈非尼的药理和临床概述 [J]. 药学研究, 2015, 34(10): 617–620. [Wang MS, Liu ZP, Hou LY, et al. Pharmacologic and clinical overview of small molecule inhibitor regorafenib[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2015, 34(10): 617–620.] DOI: [CNKI:SUN:SDYG.0.2015-10-019](https://doi.org/CNKI:SUN:SDYG.0.2015-10-019).
- 11 郭宾, 李川. 药物与血浆蛋白结合的药理学基础及其研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(3): 13. [Guo B, Li C. Pharmacological basis and research progress of drug binding to plasma protein[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2005, 10(3): 13] DOI: [10.3969/j.issn.1009-2501.2005.03.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-2501.2005.03.001).
- 12 贾东丽. 瑞戈非尼致反应迟钝, 乏力不良反应 1 例 [J]. 中南药学, 2020, 18(8): 1443–1444. [Jia DL. Regorafenib induced dull reaction, fatigue adverse reaction: a case report[J]. Central South Pharmacy, 2020, 18(8): 1443–1444.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2020.08.035](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2020.08.035).
- 13 Chi Y, Fang ZW, Hong XN, et al. Safety and efficacy of anlotinib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with refractory metastatic soft tissue sarcoma[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(21): 5233–5238. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3766](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3766).
- 14 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 编. 软组织肉瘤诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 94.
- 15 朱建波, 王江峰, 吕良忠. 呋喹替尼与瑞戈非尼作为转移性结直肠癌三线治疗的成本-效用分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(3): 173–177. [Zhu JB, Wang JF, Lyu LZ. Cost-effectiveness analysis of fuqitininib versus regorafenib as third-line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(3): 173–177.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.006](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.006).
- 16 Yin X, Yin Y, Shen C, et al. Adverse events risk associated with regorafenib in the treatment of advanced solid tumors: Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 6405–6414. DOI: [10.2147/OTT.S156760](https://doi.org/10.2147/OTT.S156760).

收稿日期: 2023 年 07 月 24 日 修回日期: 2023 年 12 月 22 日  
本文编辑: 洗静怡 周璐敏