

卡培他滨片致肾功能损伤1例

潘娟¹, 王贤彬², 周玲芝¹, 李足意¹

1. 浏阳市中医医院药学部 (湖南浏阳 410300)
2. 浏阳市中医医院肛肠乳腺科 (湖南浏阳 410300)

【摘要】 1例72岁男性肠癌患者接受卡培他滨片口服单药化疗(给药方案为早1.5g、晚1.75g,口服,治疗2周后停药1周,3周为1个疗程)。患者在使用卡培他滨第3周期治疗停药后第2天开始出现少尿,5d后出现干呕,实验室检查示血清肌酐 $226\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,尿素 $14.40\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,尿酸 $601\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。明确诊断为肾功能损伤,考虑与卡培他滨片有关。予以补液、护肾等对症治疗,4d后患者上述不适症状明显好转。入院第7天肾功能指标基本恢复正常。

【关键词】 卡培他滨; 肾功能损伤; 药品不良反应; 病例报告

A case of kidney injury induced by capecitabine tablets

Juan PAN¹, Xian-Bin WANG², Ling-Zhi ZHOU¹, Zu-Yi LI¹

1. Department of Pharmacy, Liuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuyang 410300, Hunan Province, China

2. Department of Anorectal Breast, Liuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuyang 410300, Hunan Province, China

Corresponding author: Zu-Yi LI, Email: yanjiulou312@163.com

【Abstract】 A 72-year-old male patient with rectal cancer received single-agent chemotherapy with capecitabine tablets (the dosage regimen was 1.5 g in the morning and 1.75 g in the evening, 2 week medication followed by 1 week discontinuation, 3 weeks was a cycle). On the second day after discontinuation of the third cycle of capecitabine, oliguria began and retching developed five days later. Laboratory tests showed serum creatinine $226\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, urea $14.40\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, and uric acid $601\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. The diagnosis of kidney injury was considered to be related to capecitabine tablets. Symptomatic treatment such as rehydration and kidney protection were given. Four days later, the symptoms above-mentioned in the patient were improved obviously, and on the 7th day after admission, his renal function index basically returned to normal.

【Keywords】 Capecitabine; Kidney injury; Adverse drug reaction; Case report

卡培他滨是氟尿嘧啶类抗肿瘤药物，目前多用于结直肠癌、乳腺癌和胃癌等恶性肿瘤的治疗。卡培他滨常见的不良反应有消化道反应、手足综合征、骨髓抑制等，引起肾功能损伤的个案报道少见。本文报道了1例卡培他滨致肾功能损伤的案例，结合文献探讨其发生机制及应对措施，为临床用药安全提供参考。

1 病例资料

患者，男，72岁，身高165 cm，体重59 kg；因“直肠癌术后1年余，干呕不适2天，少尿1周”于2021年8月13日入院。2020年7月患者因“大便性状改变伴便血半年余”行“腹腔镜下直肠癌根治术（Dixon）+回肠预防性造瘘术”，术后病理检查结果示直肠高分化腺癌，临床诊断为直肠癌。2020年7月28日开始予卡培他滨片（江苏恒瑞医药股份有限公司，规格：0.5 g，批号不详）2 g，po，bid，连续14 d，21 d为1个疗程，因胃肠道反应较重患者不能耐受，口服约1周期后自行停药。2021年7月1日和7月22日，患者至我院行第二、三周期化疗。化疗前查血常规、肝肾功能均正常，予卡培他滨片（江苏恒瑞医药股份有限公司，批号：210318KH）1.5 g，po，am，1.75 g，po，pm，连续14 d，21 d为1个疗程；昂丹司琼片8 mg，po，bid预防呕吐反应。1周前患者开始出现尿量减少，但未监测尿量；2 d前患者出现干呕，无呕吐、腹泻。为求进一步诊治，8月13日至我院就诊。患者既往有高血压病史10余年，长期规律服用“苯磺酸氨氯地平片2.5 mg qd”，自诉血压控制可。否认心脏病、糖尿病、慢性肾病等病史；否认家族遗传性疾病史；否认食物和药物过敏史。

入院体检：T 36.1 °C，P 100次/min，R 20次/min，BP 120/88 mmHg；神志清楚，对答切题；腹部平软，可见4个戳孔疤痕，右侧腹可见回肠造瘘，造瘘口黏膜隆起，颜色鲜红，未见坏死，无塌陷，周围皮肤无感染；肛门指检：距肛门约4 cm可触及直肠吻合口狭窄，食指无法通过；双下肢无水肿。实验室检查：尿素14.40 mmol·L⁻¹↑，肌酐226 μmol·L⁻¹↑，尿酸601 μmol·L⁻¹↑；尿常规：潜血+，蛋白质+；尿微量白蛋白>0.15g·L⁻¹↑；血常规、电解质、肝功能、血糖、血脂等检查无异常。腹部B

超示：双肾多发囊肿。胸部CT示：右肺上叶实性结节灶大小形态基本同前。入院诊断：直肠癌术后pT2N0M0 I期；直肠吻合口狭窄；右肺上叶实性结节灶性质待查；高血压病3级（很高危组）；双肾囊肿；急性肾功能损伤（acute kidney injury, AKI）。邀请肾内科会诊，建议积极补液，同时予尿毒清颗粒5 g，po，tid，药用炭胶囊0.9 g，po，tid治疗；完善24 h尿蛋白定量；无机磷和甲状旁腺激素（PTH）检查。8月15日患者24 h尿量810 mL，无机磷0.67 mmol·L⁻¹↓，PTH 20.96 pg·mL⁻¹，尿总蛋白定量277.83 mg↑，尿总蛋白浓度343.0 mg·L⁻¹。8月17日，患者24 h尿量1 180 mL。8月19日患者24 h尿量1 310 mL，尿素2.80 mmol·L⁻¹↓，肌酐79 μmol·L⁻¹，尿酸288 μmol·L⁻¹，肾功能指标基本恢复正常，给予出院。2个月后随访，患者未再使用卡培他滨片，尿量正常，未再复查肾功能。

2 讨论

本例患者服用卡培他滨后出现尿量减少，尿素14.40 mmol·L⁻¹，肌酐226 μmol·L⁻¹，按美国国立癌症研究所常见不良反应术语评定标准5.0版（NCI CTCAE 5.0）分级^[1]，患者为II级肌酐增高；按改善全球肾脏疾病预后组织（KDIGO）指南AKI分级^[2]，患者已达到AKI 2期。根据《药品不良反应报告和监测工作手册》中提出的药品不良反应关联性评价5条原则^[3]，卡培他滨满足以下4条：①患者使用卡培他滨与出现不良反应存在合理的时间关系；②肾功能损伤符合卡培他滨已知不良反应的类型^[4-5]；③停用卡培他滨，并采取相关治疗措施后，不良反应症状得到改善；④患者一直应用苯磺酸氨氯地平控制血压，发生肾损伤后并未停用；昂丹司琼片说明书中未见肾功能损伤不良反应的记载，且未查阅到其与卡培他滨药物相互作用的报道，故可排除并用药品及药物相互作用的影响。患者既往无糖尿病、慢性肾病史，高血压控制可，使用卡培他滨前肾功能正常，影像学结果显示肿瘤未侵犯肾脏，腹部B超仅提示双肾多发囊肿，可见患者肾脏无实质性病变，可排除疾病本身的影响。因此判断该患者出现的肾功能损伤与其使用卡培他滨“很可能”相关。采用Naranjo's评估表^[6]进行评分，结果总分为6分，关联性评价结果也为“很可能”。

卡培他滨为氟尿嘧啶（5-FU）的前体药物，可单药或联合其他化疗药物应用于结直肠癌、乳腺癌和胃癌等的化疗^[7]。卡培他滨最常见的不良反应有腹泻、恶心、发热、头痛、嗜睡、感觉异常、皮炎、脱发、口腔炎、手足综合征等^[8]，但引起肾功能损伤少见。Park^[9]对韩国不良事件报告系统数据库中卡培他滨不良反应数据进行评估，结果显示卡培他滨引起的肌酐升高、氮质血症等泌尿系统不良反应仅占 0.74%（8/1 069）。以“卡培他滨”“不良反应”“肾功能损伤”“肾功能减退”“capecitabine”“adverse drug reaction”“kidney failure”“renal failure”“kidney injury”“decrease of renal function”等为检索词检索 CNKI、WanFang Data、VIP、PubMed、EMbase 等国内外文献数据库（检索时限均由建库至 2022 年 4 月 30 日），仅国外有 2 例致肾损伤的个案报道。其中 1 例为 68 岁慢性肾衰竭患者，由于配药错误服用卡培他滨（500 mg, q12 h × 48 d）导致肾功能急性下降^[4]；另 1 例为 50 岁直肠腺癌患者，在接受奥沙利铂 + 卡培他滨方案化疗后出现非血性腹泻，进而导致肾衰竭，最终采用血液透析治疗痊愈出院^[5]。

脱水状态或容量不足、高龄、女性、黑色人种、慢性肾脏病、慢性肺或肝疾病、糖尿病、癌症、贫血是 AKI 的易感因素^[2]。本例患者 72 岁，罹患癌症，属于 AKI 易感人群。目前，尚不明确卡培他滨引起肾功能损害的机制。推测可能为：

（1）卡培他滨代谢产物 5-FU 通过激活蛋白激酶 C，诱导血管平滑肌的可逆性血管收缩，引起肾小球前血管收缩，导致肾小球滤过率下降^[10]；

（2）卡培他滨可引起恶心、腹泻造成机体严重脱水，导致有效血容量下降，从而诱发急性肾损伤^[4]。本例患者第 1 次服用卡培他滨时因胃肠道反应较重不能耐受，自行停药；本次应用时予以减量，并辅以昂丹司琼片口服预防呕吐反应，患者自诉用药期间饮食和饮水量尚可，且无明显恶心呕吐、腹泻，故由机制（1）引起不良反应的可能性更大。

药物引起的 AKI 以预防为主，在开始治疗前评估患者基线肾功能，根据患者肾小球滤过率（eGFR）进行剂量调整，保证血容量和肾脏灌注是预防 AKI 的重要手段。对于已接受肾毒性药物治疗的患者，应定期监测肾功能和药物水平以评

估 AKI 的进展；一旦确定为药物引起的 AKI，应及时停用可疑药物，积极采取支持治疗，包括水化、利尿、监测电解质平衡、营养支持等，必要时行连续肾脏替代治疗^[2]。本例患者急性肾损伤为 AKI 2 期，予以补液、护肾等支持治疗后，血肌酐及尿量逐渐恢复正常。

尽管卡培他滨已在临床上广泛应用，但其致肾损害的个案报道极少。通过此例报道，提醒临床在使用卡培他滨时，应关注其潜在肾损害的风险，嘱咐患者定期监测肾功能和尿量，用药过程中若出现尿量明显减少等情况应及时就诊。

参考文献

- 1 National Cancer Institute, National Institutes of Health. US Department of Health and Human Services: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)[EB/OL]. (2017-11-27) [2022-11-10]. <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- 2 Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(1): 1-138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1.
- 3 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2011-05-04) [2022-11-10]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/202106/t20210629_331741.html.
- 4 Mizio GD, Gallelli L, Barbieri V, et al. Capecitabine-induced, rapid decrease of renal function due to drug dispensing error in a hospital pharmacy[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(1): 117-119. DOI: 10.1177/0091270010365552.
- 5 Arroyo YM, Narasimha S, Bertran-Rodriguez CE, et al. Case of capecitabine-induced diarrhea leading to renal failure requiring hemodialysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(Supplement): S1677. DOI: 10.14309/101.ajg.0000602004.96949.e8.
- 6 Naranjo CA, Shear NH, Lanctôt KL. Advance in the diagnosis of adverse drug reactions[J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(10): 897-904. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x.
- 7 刘云海, 王虹, 吕正松. 抗肿瘤前体药物——卡培他滨 [J]. *医药导报*, 2004, 23(3): 201-203. [Liu YH, Wang

- H, Lyu ZS. Capecitabine, an antineoplastic precursor drug[J]. Herald of Medicine, 2004, 23(3): 201–203.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2004.03.038
- 8 陈佳, 陈力, 普燕芳, 等. 基于 FAERS 数据库的氟尿嘧啶和卡培他滨不良事件信号挖掘研究 [J]. 肿瘤药理学, 2022, 12(5): 632–639. [Chen J, Chen L, Pu YF, et al. Research on signal mining of fluorouracil and capecitabine adverse events based on FAERS database[J]. Anti-Tumor Pharmacy, 2022, 12(5): 632–639.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.12.
- 9 Park JY. Analysis of data on capecitabine-related adverse drug reactions from the Korean adverse event reporting system database[J]. Eur J Oncol Nurs, 2018, 34: 55–60. DOI: 10.1016/j.ejon.2018.03.004.
- 10 Mosseri M, Fingert H, Varticovski L, et al. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle[J]. Cancer Res, 1993, 53(13): 3028–3033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8391384/>.

收稿日期: 2022 年 08 月 17 日 修回日期: 2022 年 11 月 11 日
本文编辑: 周璐敏 冼静怡