



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.05.22

文章编号: 2095-1264(2021)05-0645-06

1 例卡培他滨联合奥沙利铂致非糖尿病患者血糖升高的病例分析

董利森^{1,2}, 王越³, 鄂旭日⁴, 刘俊祥⁴, 苏长海^{1,2*}

(¹内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特, 010050; ²鄂尔多斯市中心医院药剂科, 内蒙古鄂尔多斯, 017000; ³达拉特旗妇幼保健院, 内蒙古达拉特旗, 014300; ⁴鄂尔多斯市中心医院内分泌科, 内蒙古鄂尔多斯, 017000)

摘要: 结直肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤。目前,指南推荐结直肠癌术后使用卡培他滨联合奥沙利铂作为辅助化疗方案,化疗过程中常出现手足综合征、恶心、白细胞减少等不良反应,较少引起血糖异常。本文报道 1 例 37 岁男性结肠癌患者(既往无糖尿病)术后使用卡培他滨联合奥沙利铂化疗 5 个周期后,血糖持续升高;化疗第 7 周期后,停用卡培他滨和奥沙利铂,给予胰岛素及口服降糖药物治疗,患者血糖逐渐好转。停用化疗药物 6 个月后,患者仅服用二甲双胍即可控制血糖正常。

关键词: 奥沙利铂; 卡培他滨; 血糖升高; 药物不良反应

中图分类号: R735.3+5 **文献标识码:** A

Analysis of a case of capecitabine plus oxaliplatin-induced hyperglycemia in non-diabetic patients

DONG Lisen^{1,2}, WANG Yue³, WU Xuri⁴, LIU Junxiang⁴, SU Changhai^{1,2*}

(¹ Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China; ² Pharmacy Department, Ordos Central Hospital, Ordos, Inner Mongolia, 017000, China; ³ Dalat Maternal and Child Health Hospital, Dalat, Inner Mongolia, 014300, China; ⁴ Department of Endocrinology, Ordos Central Hospital, Ordos, Inner Mongolia, 017000, China)

Abstract: Colorectal cancer is a common gastrointestinal cancer. At present, it is recommended to use capecitabine combined with oxaliplatin as adjuvant chemotherapy after colorectal cancer operation. Adverse reactions, such as hand-foot syndrome, nausea, leukopenia and so on, often occurred in the course of such combined chemotherapy, but it is rare to cause abnormal blood glucose. Here was reported a case of 37 years old male patient with colon cancer (no diabetes in the past), who had his blood glucose level continue to rise after five cycles of chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin. After the seventh cycle of chemotherapy, the patient stopped capecitabine and oxaliplatin, and got insulin and oral hypoglycemic drugs, and then had his blood sugar level gradually improved. Six months after stopping chemotherapy drugs, the patient could control his blood sugar normal only by metformin.

Keywords: Oxaliplatin; Capecitabine; Hyperglycemia; Adverse drug reaction

前言

结直肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤。我国每年新发病例 37.6 万,死亡病例 19.1 万,严重威胁人民的生命健康^[1]。美国国家综合癌症网络(National

Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南^[2]推荐结直肠癌术后使用卡培他滨联合奥沙利铂化疗方案(即 CapeOx 方案,奥沙利铂 130 mg·m⁻²静脉滴注, d1; 卡培他滨 1000 mg·m⁻²口服, d1~14; 21 d 为 1 个化疗周期,共治疗 6~8 个化疗周期)。联合化

作者简介:董利森,男,硕士研究生,主管药师,研究方向:临床药学。

*通信作者:苏长海,男,博士,主任药师,研究方向:临床药学、医院药学。

疗过程中常会出现手足综合征、恶心、呕吐、白细胞减少等不良反应,较少引起血糖升高。本文对 1 例卡培他滨联合奥沙利铂化疗致血糖升高的病例进行分析,旨在为临床实践提供依据,提高医护人员对化疗药物导致血糖升高的认识,促进安全合理用药。

1 病例资料

患者男,37 岁,身高 170 cm,体重 60 kg,体质指数(body mass index, BMI)20.8 kg·m⁻²。主因“腹痛、腹胀伴停止排便 10 天”于 2018 年 12 月 4 日入院。患者 10 天前无明显诱因出现腹痛,腹胀,伴恶心、呕吐,呕出胃内容物,肛门停止排便,间断少量排气。腹部 B 超检查提示:肠梗阻,腹腔积液。门诊以“肠梗阻”收入我院普外科。患者自发病以来,精神饮食一般,小便尚可,未解大便。患者既往身体健康,无糖尿病、高血压等慢性疾病,无肝炎、结核等传染性疾病。家族中父母体健,无糖尿病等慢性疾病及传染病病史。

体格检查:体温 36.3 ℃,心率 106 次/min,呼吸 18 次/min,血压 147/91 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。一般情况可,神志清楚,言语流利,查体腹部膨隆,腹肌软,全腹无明显压痛及反跳痛,叩腹鼓音,肠鸣音减弱,余无异常。初步诊断:(1)肠梗阻;(2)腹水(原因待查)。禁食水,予以补液、抗炎、抑酸等对症治疗。临床检验示血常规、肝肾功能、血脂、离子正常,血糖 5.60 mmol·L⁻¹(正常参考范围 3.05~6.38 mmol·L⁻¹),血淀粉酶 56 U·L⁻¹(正常参考范围 35~

135 U·L⁻¹),血脂肪酶 17.6 U·L⁻¹(正常参考范围≤60 U·L⁻¹),尿淀粉酶 402 U·L⁻¹(正常参考范围 0~460 U·L⁻¹),癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)7.11 ng·mL⁻¹(正常参考范围≤4.7 ng·mL⁻¹),糖类抗原 72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)55.91 U·mL⁻¹(正常参考范围≤6.9 U·mL⁻¹)。全腹部增强 CT 提示:(1)结肠肝曲占位,考虑结肠癌可能性大,浆膜面受侵可能,周围淋巴结肿大,转移不排除,升结肠肠壁增厚;(2)肠梗阻。患者于 12 月 7 日在全麻下行剖腹探查、根治性右半结肠切除术,术中诊断:结肠恶性肿瘤。12 月 24 日手术病理回报:右半结肠腺癌,考虑伴印戒细胞的黏液腺癌,肿瘤侵及肠壁全层达浆膜外脂肪组织;肿瘤周围肠系膜淋巴结可见转移癌(4/32)。免疫组化结果:MLH1(+),MSH2(+),PMS2(+),MSH6(+),CD34(脉管+),D2-40(淋巴管+),P53(+<10%),S-100(P)(神经+),Ki-67(约 80%+),脉管内可疑癌栓。明确诊断:结肠腺癌术后 III B 期(pT₃N_{2a}M₀)。2019 年 1 月 18 日血常规示:血红蛋白下降,为 94.00 g·L⁻¹;空腹血糖 5.10 mmol·L⁻¹,CEA 为 1.52 ng·mL⁻¹,CA19-9 为 1.74 U·mL⁻¹(正常参考范围≤34 U·mL⁻¹),余正常。全腹部增强 CT 示:结肠癌术后改变,吻合口残端肠壁略增厚,系膜根部淋巴结可见。患者无化疗禁忌证,于 2019 年 1 月 19 日开始行第 1 周期 CapeOx 方案(奥沙利铂 200 mg·m⁻²静脉滴注, d1;卡培他滨 1500 mg·m⁻²口服,2 次/d, d1~14;21 d 为 1 个疗程)辅助化疗。后续诊疗过程见表 1。

表 1 患者诊疗过程及血糖情况

Tab. 1 Diagnosis and treatment processes and blood glucose of the patient

周期	血糖/(mmol·L ⁻¹)	诊疗过程
第 1 周期(1 月 19 日化疗)	5.10(1 月 18 日空腹)	患者无不适症状,查体无异常
第 2 周期(2 月 10 日化疗)	5.50(2 月 9 日空腹)	患者无不适症状,查体无异常
第 3 周期(3 月 3 日化疗)	5.50(3 月 2 日空腹)	患者无不适症状,查体无异常
第 4 周期(3 月 25 日化疗)	5.86(3 月 24 日空腹)	患者无不适,CEA 2.83 ng·mL ⁻¹
第 5 周期(4 月 18 日化疗)	8.45(4 月 17 日空腹)	患者无不适症状,未针对血糖进行治疗。2019 年 4 月 21 日腹部 CT 示:结肠癌术后改变,吻合口残端肠壁略增厚,系膜根部淋巴结可见,与前片(2019 年 1 月 21 日)比较变化不大,肠间条索影
第 6 周期(5 月 9 日化疗)	14.98(5 月 8 日空腹)	患者有明显口干、多饮、多尿症状,拒绝降糖治疗,自行饮食、运动干预
第 7 周期(6 月 3 日化疗)	14.26(6 月 2 日空腹) 18.40(餐后 2 h)	糖化血红蛋白(HbA1c):13.9%。仍有明显口干、多饮、多尿症状,6 月 7 日开始进行胰岛素强化降糖治疗,并根据血糖情况适当调节胰岛素 2~4 U

化疗第 5 周期,患者空腹血糖为 8.45 mmol·L⁻¹,由于无不适症状,且不排除一过性血糖升高及饮食

影响,未针对血糖进行治疗,继续观察。第 6 周期,患者有明显口干、多饮、多尿症状,拒绝行降糖治

疗,自行饮食、运动干预,肿瘤科未进一步评估餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白。第 7 周期,患者口干、多饮、多尿症状明显,空腹血糖 $14.26 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,餐后 2 h 血糖 $18.40 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,HbA1c 13.9%(正常参考值范围 4%~6%)。由于抗肿瘤治疗评估稳定,且无进展,第 7 周期化疗后停用奥沙利铂(6月3日停用)和卡培他滨(6月16日停用),6月7日开始给予胰岛素强化治疗。具体方案:生物合成人胰岛素注射液(诺和灵 R)8 U 皮下注射,3次/d;精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵 N)10 U 皮下注射,每晚睡前1次。患者血糖控制不佳,空腹血糖 $13.7\sim 16.7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,餐后 2 h 血糖 $18.1\sim 26.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。6月10日加用米格列醇片 50 mg 口服,3次/d,血糖仍控制不佳,空腹血糖 $14.2\sim 18.4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,餐后 2 h 血糖介于 $18.6\sim 20.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。6月17日,患者就诊于我院内分泌科,血生化结果示:血糖 $23.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,二氧化碳结合力 $24.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常参考值范围 $20.0\sim 30.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),HbA1c 12.1%;尿常规:糖 4+,酮体 1+;血酮体阴性。馒头餐试验:空腹 C 肽 $0.599 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常参考值范围 $0.37\sim 1.47 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$);空腹胰岛素 $141.7 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常参考值范围 $17.8\sim 173.0 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$);餐后 2 h C 肽 $0.991 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常参考值范围 $0.74\sim 2.94 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。动脉血气 pH 7.36(正常参考范围 $7.35\sim 7.45$),无糖

尿病酮症酸中毒,血常规、肝肾功能、血脂全项、离子、甲状腺功能、风湿因子正常。医师排除其他疾病所致血糖升高,继续降血糖治疗,方案为:诺和灵 R 12 U 皮下注射,3次/d;诺和灵 N 18 U 皮下注射,每晚睡前1次;米格列醇片 50 mg 口服,3次/d;格列美脲片 2 mg 口服,1次/d;苯甲酸阿格列汀片 25 mg 口服,1次/d。空腹血糖在 $12.6\sim 16.3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间波动,餐后 2 h 血糖 $18.6\sim 29.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。由于患者胰岛功能轻度减弱,胰岛素日剂量过大($54 \text{ U}\cdot\text{d}^{-1}$),而降糖效果差,存在明显的胰岛素抵抗,不排除高血糖抑制自身胰岛素释放。为避免外源性胰岛素剂量不断增加引发低血糖,故加用米格列醇控制餐后血糖,短期给予长效胰岛素促泌剂格列美脲控制血糖,改善胰岛素抵抗,减少外源性胰岛素剂量。用药过程中密切监测患者血糖水平,出现血糖降低及时干预,降低低血糖发生风险。后续不断调整胰岛素及口服降糖药物剂量,血糖控制趋于正常。7月9日,患者出院(化疗药物停用3周),并停用胰岛素,仅给予口服降糖药物,后续降糖药物使用情况及血糖控制情况见表 2。7月16日(化疗药物停用1个月)患者复诊,馒头餐试验:空腹 C 肽 $0.899 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,餐后 2 h C 肽 $1.790 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,较前明显改善,考虑既往高糖毒性对胰岛功能的抑制。

表 2 患者降糖药物使用情况及血糖控制情况

Tab. 2 The medication and blood glucose control of the patient

日期	化疗药物 停用时长	降糖药物方案	血糖/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		HbA1c
			空腹	餐后 2 h	
7月9日(出院)	3周	米格列醇片 100 mg, tid, po 苯甲酸阿格列汀片 25 mg, qd, po 格列美脲片 2 mg, qd, po 二甲双胍片 0.5 g, tid, po	7.2	8.0~12.0	8.5%
7月24日(出院2周)	5周	米格列醇片 100 mg, tid, po 二甲双胍 0.5 g, tid, po	6.0~8.0	8.0~9.0	—
9月11日(出院2个月)	3个月	米格列醇片 50 mg, tid, po 二甲双胍片 0.5 g, tid, po	5.5~7.0	7.0~9.0	7.3%
12月17日(出院5个月)	6个月	二甲双胍片 0.5 g, qd, po	5.0~8.0	8.0~10.0	6.8%

2 分析与讨论

2.1 药品不良反应相关性分析

2.1.1 患者自身是否具有罹患糖尿病风险 该患者 37 岁,既往体健, BMI 为 $20.8 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, 体型正常,不存在肥胖所致胰岛素抵抗,且饮食、运动规律,无高

糖、高脂、高蛋白食物依赖史,无吸烟、饮酒史,无长期药物使用史,家族中无糖尿病等慢性疾病家族史,患者非糖尿病高危人群。患者就诊内分泌科查胰岛功能轻度减弱,入院前属于高糖毒性未减除,存在对胰岛功能的抑制作用,且后续治疗对口服降糖药物整体反应尚可,虽未进行胰岛素相关抗体检

查,但患者复查胰岛功能改善,较 I 型糖尿病或成人隐匿性免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes in adult, LADA)患者,胰岛功能恢复明显,对口服降糖药物反应良好,暂时排除患者自身患糖尿病可能。

2.1.2 是否为肿瘤进展及其它疾病所致血糖升高 患者罹患结直肠癌,行外科手术术后病理提示肿瘤无转移,CEA 等指标正常。化疗第 4 周期后复查 CEA 正常,全腹部 CT 提示病情稳定,无进展,排除肿瘤进展所致血糖升高可能。入院治疗期间,患者查体无明显异常,监测血常规、肝肾功、血糖、血脂、离子、血尿酸淀粉酶、风湿因子等指标均正常,排除肿瘤进展、风湿、胰腺炎等相关疾病所致血糖升高。

2.1.3 是否为化疗药物所致血糖升高 患者既往无糖尿病,前 4 个化疗周期监测血糖正常,从第 5 个化疗周期开始,出现多饮、多尿等症状,血糖升高明显,给予饮食、运动控制,血糖改善不佳。第 7 周期

化疗结束后,停用奥沙利铂和卡培他滨,同时给予胰岛素及降糖药物治疗,血糖仍控制较差。胰岛功能检测提示患者胰岛功能尚可,无明显胰岛功能损伤。给予胰岛素强化治疗(胰岛素日剂量最大为 62 U),并联合米格列醇、格列美脲和苯甲酸阿格列汀片等多种口服降糖药物治疗后,患者血糖控制平稳,趋于正常水平。随着奥沙利铂和卡培他滨停用时间延长,患者血糖开始缓慢恢复正常。后续治疗过程中,不断减少胰岛素及口服降糖药物剂量与频次,患者血糖控制良好,趋于正常。停用奥沙利铂和卡培他滨 6 个月后,患者仅口服二甲双胍片 0.5 g, 1 次/d,即可将空腹和餐后 2 h 血糖控制在正常范围。与相关文献及个案报道的发生及转归时间相似。根据诺氏评分标准^[3],该患者得分为 4 分(表 3),不良反应相关性评价为可能,不排除奥沙利铂联合卡培他滨致患者血糖升高可能。

表 3 患者诺氏药物不良反应评估量表评分

Tab. 3 The scores of the patient from Naranjo's ADR probability scale

相关问题	问题分值			患者得分
	是	否	未知	
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0	1
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	2
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	1
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该 ADR?	-1	+2	0	0
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0
7. 药物在血液或其他液体中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0
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
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
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	0
合计				4

2.2 卡培他滨与奥沙利铂致血糖升高的文献报道 卡培他滨属于前体药物,主要在肿瘤病灶经胸苷磷酸化酶作用转化为具有细胞毒作用的 5-氟尿嘧啶(5-FU)。药品说明书指出,卡培他滨辅助治疗结直肠癌时,观察到 4.4% 的患者出现高血糖症,且达到 3/4 级。是第三代铂类抗肿瘤药物,为二氢环己烷的铂类化合物。上市后报道显示,奥沙利铂用药过程中可能出现血糖异常。

Garg 等^[4]首次报告了 1 例 56 岁男性患者使用卡培他滨 7 个化疗周期后出现显著口干、多饮、多尿,随机血糖 38.6 mmol·L⁻¹,HbA1c 9.7%,停用卡培他

滨、服用二甲双胍 6 个月后,HbA1c 降至 6.4%。Duman 等^[5]发现,1 例 47 岁女性患者使用卡培他滨 5 个化疗周期后空腹血糖 19.5 mmol·L⁻¹,停用卡培他滨、经胰岛素治疗后,血糖恢复到正常水平,未报告血糖好转时间。Han 等^[6]报告,1 例 43 岁男性患者使用雷替曲塞联合奥沙利铂 2 个周期后出现严重骨髓抑制,改用卡培他滨联合奥沙利铂,2 个化疗周期后,空腹血糖 10.58~11.90 mmol·L⁻¹,餐后 2 h 血糖 14.5~17.2 mmol·L⁻¹,尿糖 3+。停用卡培他滨,未使用任何降糖药物,2 个月后空腹血糖 6.53~7.25 mmol·L⁻¹,稍高于正常水平,尿糖阴性。Avishek 等^[7]报道,1 例 44

岁男性使用卡培他滨联合奥沙利铂 1 个周期后出现空腹血糖升高,并在后续化疗周期持续升高,HbA1c 为 5.8%,属于糖尿病前期,未报告后续停药及血糖转归情况。陈楚坪等^[8]报告,1 例 48 岁女性使用卡培他滨治疗 18 个月(服用 2 周,停 1 周,3 周为 1 个疗程)后,空腹血糖 $21.7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,HbA1c 为 11.2%,给予胰岛素泵强化治疗,出院后 1 个月逐步停用胰岛素,且未使用其它降糖药物,空腹血糖正常,1 年后随访,患者 HbA1c 正常。总结相关个案,患者均使用卡培他滨,多在 5 个化疗周期后出现血糖升高,给予相关降糖治疗后,患者血糖最长可在 6 个月后恢复并接近正常。本案例中,患者使用奥沙利铂联合卡培他滨化疗,在第 5 个周期出现血糖升高,给予降糖等治疗,并停用化疗药物 6 个月后,仅使用二甲双胍($0.5 \text{ g}, 1 \text{ 次}/\text{d}$)即可将血糖控制在正常范围,与文献报道的症状及转归一致。

联合用药方面,陈俊红^[9]、史俊文^[10]等进行的奥沙利铂联合卡培他滨治疗对结直肠癌患者血糖影响的研究显示,奥沙利铂联合卡培他滨治疗结直肠癌过程中,高血糖发生率达 26.9%,且血糖水平随化疗周期的增加逐渐升高,在第 4 个化疗周期后最为明显,差异有统计学意义。本例患者在第 5 个周期出现血糖异常,与相关文献报道的发生时间一致。

2.3 卡培他滨与奥沙利铂致血糖升高的机制 药物引起的高血糖可能是由于胰岛素分泌的改变、敏感性、对胰腺的直接细胞毒性或葡萄糖合成增加^[11]。目前,卡培他滨联合奥沙利铂致血糖升高的作用机制尚不明确。有文献显示,可能由于药物本身对胰腺有毒性作用,影响胰腺功能,抑制胰岛 β 细胞的分泌,导致血糖升高^[12]。Gurzu 等^[13]研究显示,卡培他滨会导致慢性胰腺炎,病理提示胰腺炎伴大面积纤维化和胰腺实质严重萎缩,无动脉粥样硬化,表明卡培他滨可损伤胰腺,影响胰腺功能,但具体病理机制不详。其它可能机制包括:化疗药物本身具有一定毒性,同时肿瘤也会对机体产生毒性作用,两者共同作用使得机体处于应激状态,对糖的耐受性降低,出现血糖升高^[4],也可能降低糖稳态,改变患者的肾糖阈^[6]。肝脏是糖代谢调节的重要器官,化疗药物可能损伤肝脏,影响正常的糖代谢,导致血糖异常^[14]。另外,卡培他滨进入体内在肿瘤并在转化为 5-FU,动物研究^[15]显示,5-FU 可通过诱导细胞凋亡及抑制细胞增殖,导致胰岛 β 细胞超微结构改变和数量减少,致胰岛素分泌不足。由于不能

排除化疗药物损伤胰岛细胞致血糖升高,本例患者降糖方案中使用了胰岛素促泌剂格列美脲,可能进一步加重胰岛功能损害。因此,今后对于类似患者应谨慎使用胰岛素促泌剂,并密切评估胰岛功能。

2.4 本例患者糖尿病诊治问题 本例患者在第 5 个化疗周期前空腹血糖 $8.45 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,未进行干预治疗。第 6 个化疗周期前,患者已出现明显口干、多饮、多尿症状,空腹血糖 $14.98 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,但患者要求自行饮食、运动控制,拒绝使用降糖药物治疗。该患者的糖尿病诊疗过程存在一定的不规范。根据相关指南^[16],当空腹血糖高于 $11.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 HbA1c 超过 9.0% 时,需要启动胰岛素强化治疗,减轻高血糖对胰腺的损伤。而本例患者第 6 个化疗周期前存在明显的不适症状,空腹血糖 $14.98 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,应立即启动胰岛素强化治疗,减轻胰岛 β 细胞的损伤,但未给予治疗,不利于胰岛 β 细胞功能恢复,可能加重胰岛功能损伤。长期高血糖还可能由于提供了充分的营养促进肿瘤细胞生长而加重病情^[17]。患者由于自身缺乏相关专业知识拒绝降血糖治疗,医师应加强与患者的沟通,告知疾病危害,积极为患者诊治。另外,应积极与内分泌专业医生沟通,协同为患者诊治,降低糖尿病对患者的危害。

后续患者就诊于内分泌科,行馒头餐试验,空腹 C 肽和餐后 2 h C 肽降低,不排除胰岛素抵抗以及高糖抑制自身胰岛素释放可能,给予大剂量胰岛素及胰岛素促泌剂会加重低血糖风险。另外,从机制方面考虑,使用促泌剂可能进一步加重胰岛功能损伤。后续对于类似患者,应避免使用胰岛素促泌剂。此外,整个治疗过程中未评估血清谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)、胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA)及胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA),对于进一步明确诊断以及排除特殊类型糖尿病缺少相应的指标支持,存在一定的诊疗不足。

3 小结

综上所述,本例不良反应分析旨在加深医护人员对化疗药物所致血糖升高的认识。对于使用卡培他滨联合奥沙利铂化疗 5 个周期以上的患者,需要密切监测血糖水平。对已有血糖异常及糖尿病的患者,治疗过程中应关注血糖变化情况,及早给予积极对症治疗,谨慎使用胰岛素促泌剂,不断完

善相关检查,明确病情,加强多学科诊疗合作,保障患者安全合理用药。

参考文献

- [1] 杜楠. 结直肠癌治疗进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2017, 9(5): 350-355. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2017.05.02.
- [2] BENSON III A B, VENOOK A P, AL-HAWARY M M, et al. Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(7): 874-901. DOI: 10.6004/jncn.2018.0061.
- [3] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 650-652.
- [4] GARG R, ANGUS E, FINCHER S. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridaemia and diabetes: a case report and review of the literature [J]. *Diabet Med*, 2009, 26(12): 1308-1309. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02842.x.
- [5] DUMAN B B, PAYDAS S, TETIKER T, et al. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia and hyperglycemia: two cases [J]. *Pharmacology*, 2012, 90(3-4): 212-215. DOI: 10.1159/000342382.
- [6] HAN G H, HUANG J X. Hypertriglyceridemia and hyperglycemia induced by capecitabine: a report of two cases and review of the literature [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2015, 21(5): 380-383. DOI: 10.1177/1078155214532508.
- [7] AVISHEK A, JAYANTHI M, BISWAJIT D. Capecitabine-induced hyperglycemia without hyperlipidemia: a case report [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(11): 1519-1521. DOI: 10.1007/s00228-017-2304-5.
- [8] 陈楚坪, 张如意, 徐丽敏, 等. 卡培他滨致严重糖尿病及低钾血症 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(19): 2003-2004. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2017.19.30.
- [9] 陈俊红, 张娟, 张海芳, 等. 奥沙利铂联合希罗达治疗对结直肠癌患者血糖的影响[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(4): 615-617. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.04.028
- [10] 史俊文. 奥沙利铂联合希罗达治疗对结直肠癌患者血糖的影响[J]. 结直肠肛门外科, 2018, 24(S1): 58-60. DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2018.S1.025.
- [11] FATHALLAH N, SLIM R, LARIF S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes [J]. *Drug Saf*, 2015, 38(12): 1153-1168. DOI: 10.1007/s40264-015-0339-z.
- [12] CORNEJO-UIXEDA S, ESCOIN-PÉREZ C, HERNANDEZ-LORENTE E. Capecitabine-induced pancreatitis [J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 150(11): e37-e38. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.10.004.
- [13] GURZU S, JUNG I, COMSULEA M, et al. Lethal cardiotoxicity, steatohepatitis, chronic pancreatitis, and acute enteritis induced by capecitabine and oxaliplatin in a 36-year-old woman [J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 150. DOI: 10.1186/1746-1596-8-150.
- [14] MITSUHASHI K, MAJIMA S, FUKUDA T, et al. Drug-induced diabetes mellitus [J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(Suppl 2): 592-596.
- [15] 冯觉平, 曹霞, 王亚萍, 等. 5-氟尿嘧啶对胰岛β细胞胰岛素分泌及凋亡的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(11): 1687-1689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2010.11.042.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.
- [17] 朱学庆, 王跃华, 李亮亮. 化疗对恶性肿瘤患者血糖水平的影响[J]. 肿瘤药学, 2012, 2(6): 452-455. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2012.06.013.

收稿日期: 2020-04-26 校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 董利森, 王越, 邹旭日, 等. 1 例卡培他滨联合奥沙利铂致非糖尿病患者血糖升高的病例分析[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(5): 645-650. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.05.22.

Cite this article as: DONG Lisen, WANG Yue, WU Xuri, et al. Analysis of a case of capecitabine plus oxaliplatin-induced hyperglycemia in non-diabetic patients [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2021, 11(5): 645-650. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.05.22.