

1例奥沙利铂联合卡培他滨致严重心脏毒性病例报道及文献复习

徐丽娜^{1,2*}, 方英立^{1#}, 王向玲³, 杜鹏程²(1. 山东大学齐鲁医院临床药学部, 济南 250012; 2. 山东大学齐鲁医院德州医院临床药学科, 山东德州 253000; 3. 山东大学齐鲁医院肿瘤内科, 济南 250012)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)10-1248-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.10.17



摘要 目的 探讨奥沙利铂联合卡培他滨导致严重心脏毒性与基因多态性的关系,为临床安全用药提供参考。方法 临床药师对山东大学齐鲁医院1例首次应用标准剂量奥沙利铂联合卡培他滨治疗的直肠癌患者出现严重心脏毒性进行相关性鉴别分析。检索中国知网、PubMed等中英文数据库中关于奥沙利铂、卡培他滨导致心脏毒性的个案报道,提取所有病例的基本资料、药物治疗方案和心脏毒性特征等进行汇总分析。结合本例患者铂类、氟尿嘧啶类药物代谢、排泄相关基因多态性检测结果,讨论奥沙利铂、卡培他滨导致心脏毒性的可能机制及防治策略。**结果** 本例患者存在三磷酸腺苷结合盒转运体B亚家族成员1 C3435T和G2677T/A纯合突变、亚甲基四氢叶酸还原酶A1298C杂合突变、谷胱甘肽硫转移酶P1 A105G杂合突变,存在奥沙利铂、卡培他滨代谢、排泄障碍。药师建议:患者再次治疗停用奥沙利铂,给予原剂量50%卡培他滨治疗。医师采纳药师建议;患者后续治疗未再出现严重不良反应,且病情稳定。**结论** 奥沙利铂、卡培他滨可致严重心脏毒性。建议有条件的医疗机构对应用奥沙利铂、卡培他滨的患者进行代谢、排泄相关基因多态性检测;对存在多基因突变的患者给予密切监护,并适当降低药物剂量,以保障患者用药安全、有效。**关键词** 奥沙利铂;卡培他滨;心脏毒性;严重不良反应;药学监护;临床药师

One case report and literature review of severe cardiotoxicity by oxaliplatin combined with capecitabine

XU Lina^{1,2}, FANG Yingli¹, WANG Xiangling³, DU Pengcheng²(1. Dept. of Clinical Pharmacy, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, Dezhou Hospital, Qilu Hospital of Shandong University, Shandong Dezhou 253000, China; 3. Dept. of Oncology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the relationship between severe cardiotoxicity caused by oxaliplatin combined with capecitabine and genetic polymorphism, thereby providing references for safe clinical medication use. **METHODS** Clinical pharmacists conducted a correlation analysis on a case of severe cardiotoxicity in a rectal cancer patient at Qilu Hospital of Shandong University following first-time treatment with standard doses of oxaliplatin combined with capecitabine. Case reports of cardiotoxicity caused by oxaliplatin and capecitabine were retrieved from the Chinese and English databases such as CNKI and PubMed. Basic patient information, drug treatment plan, and cardiotoxic manifestations were extracted and summarized. Combined with the patient's genetic polymorphism test results related to the metabolism and excretion of platinum-based and fluorouracil drugs, potential mechanisms and prevention strategies for cardiotoxicity induced by oxaliplatin and capecitabine were discussed. **RESULTS** The patient exhibited homozygous mutations in *ABCB1* C3435T and G2677T/A, a heterozygous mutation in *MTHFR* A1298C, and a heterozygous mutation in *GSTP1* A105G, indicating impaired metabolism and excretion of oxaliplatin and capecitabine. The pharmacists recommended discontinuing oxaliplatin and reducing capecitabine to 50% of the original dose for subsequent treatment. The physicians adopted this advice, and the patient experienced no further severe adverse reactions with stable disease progression. **CONCLUSIONS** Oxaliplatin and capecitabine may cause severe cardiotoxicity. Medical institutions with adequate resources should perform genetic polymorphism test related to drug metabolism and excretion in patients prescribed these agents. For patients with multiple gene mutations, close monitoring and appropriate dose reductions are recommended to ensure medication safety and efficacy.

KEYWORDS oxaliplatin; capecitabine; cardiotoxicity; severe adverse reaction; pharmaceutical care; clinical pharmacist

随着生活方式的改变以及工作节奏的加快,结直肠癌发病率逐年升高,2022年我国结直肠癌发病率居恶性

肿瘤第2位,死亡率居第4位^[1]。多数患者确诊时已属中晚期,即使早期结直肠癌患者接受了手术根治,也多因存在高危因素需要联合使用抗肿瘤药物治疗。2024年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)发布的《中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南》推荐奥沙利铂联合卡培他滨(又称CapeOX

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: xln0788@163.com

通信作者 副主任药师。研究方向: 抗肿瘤药物、临床药学。E-mail: fy11599@126.com

方案)是术前新辅助、术后辅助及晚期结直肠癌一线治疗方案(I A类证据、I级推荐),多数患者耐受性好。该方案最常见的不良反应为骨髓抑制、手足综合征、口腔黏膜炎、腹泻等,罕见严重心脏毒性。山东大学齐鲁医院(以下简称“本院”)临床药师参与了1例应用奥沙利铂联合卡培他滨治疗5 d致严重心脏毒性患者的救治,并结合奥沙利铂和卡培他滨代谢、排泄相关基因多态性检测结果,为患者提供治疗建议,在安全用药方面发挥了重要作用。本研究对该个案进行报道,并对奥沙利铂联合卡培他滨导致心脏毒性个案进行文献复习,总结并分析奥沙利铂、卡培他滨导致心脏毒性的临床表现、作用机制及防治要点等,以期为临床识别高风险人群提供预警信号,优化个体化用药方案;明确基因多态性与其药物毒性的作用关系,推动化疗前基因检测的临床应用;基于发病机制的心脏保护策略,降低严重心脏事件的发生率与致死率,为肿瘤治疗中药物致心脏毒性的精准防控提供参考。

1 奥沙利铂联合卡培他滨致心脏毒性案例分析

1.1 病例资料

患者,男,43岁,身高171 cm,体重75 kg,体表面积1.85 m²。2024年2月,患者无明显诱因出现黏液血便,伴大便不成形,大便次数增多,最多一日7次。2024年7月11日患者于本院行肠镜检查,病理结果显示:直肠腺癌。2024年7月16日,患者行腹腔镜直肠癌根治术(Dixon)+预防性回肠造口术。术后病理示:(直肠)中分化腺癌;肠周淋巴结21枚,其中1枚查见转移癌;pMMR(错配修复正常)。临床诊断:直肠癌(pT3N1aM0 III B期)。

1.2 诊治过程

2024年8月9日,患者入本院进行术后辅助治疗,行血常规、肝肾功能、心电图等检查,未见明显异常。第2天给予标准剂量CapeOX方案治疗,其中奥沙利铂(240 mg, ivdrip, d1)+卡培他滨(早2.0 g、晚1.5 g, po, d1~d14)q21d,同时应用帕洛诺司琼、地塞米松预防消化道反应。临床药师对患者进行用药指导(患者避免冷刺激、按时口服卡培他滨、手足皮肤避免过度摩擦等,并提醒其如有明显不适尽快停药)。化疗第1天,患者静脉用药过程顺利,出现轻度恶心,未出现其他明显不适,下午准许出院。2024年8月13日上午10:00左右,患者无诱因出现头晕、心慌伴大汗淋漓,休息15 min后逐渐缓解。考虑患者上述不适可能与用药相关,临床药师建议停用卡培他滨(患者采纳)。2024年8月13日中午12:00左右,患者出现胸闷、憋气、乏力、呼吸困难、手足麻木伴不自觉抖动,并出现I度腹泻,以急诊入院。心电图示:I度房室传导阻滞、ST段抬高;血常规、肝肾功能检查结果未见明显异常。2024年8月15日,复查心电图示:ST-T段抬高,T波异常;血液学检查示:N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)12 100.81

pg/mL(正常范围0~300 pg/mL),超敏肌钙蛋白I 0.13 ng/mL(正常范围0~0.06 ng/mL),肌钙蛋白T 0.083 ng/mL(正常范围0~0.014 ng/mL),肌红蛋白259.2 ng/mL(正常范围28~72 ng/mL),血肌酐115.3 μmol/L(正常范围57~97 μmol/L),血钾3.40 mmol/L(正常范围3.50~5.50 mmol/L),其他指标未见明显异常。给予补液等对症治疗,患者呼吸困难、胸闷、憋气症状反而加重。复查血常规、肝肾功能、血生化,结果示:血肌酐159.0 μmol/L,其余指标未见明显变化。立即给予人脑利钠肽维持注射以降低心脏负荷,并给予改善微循环药物治疗等。临床药师参与患者救治,考虑患者可能存在铂类、氟尿嘧啶类药物代谢、排泄异常,建议对患者进行上述药物相关基因多态性检测,结果见表1。结果显示,患者存在三磷酸腺苷结合盒转运体B亚家族成员1(ATP-binding cassette subfamily B member 1, *ABCB1*) C3435T及G2677T/A纯合突变,亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, *MTHFR*) A1298C杂合突变,谷胱甘肽硫转移酶P1(glutathione S-transferase P1, *GSTP1*) A105G杂合突变,二氢嘧啶脱氢酶基因(dihydropyrimidine dehydrogenase gene, *DPYD*) *2、*6、*9和*MTHFR* C677T未见突变。

表1 患者基因多态性检测结果

基因	位点信息	检测结果
<i>ABCB1</i>	<i>ABCB1</i> (C3435T)rs1045642	TT(纯合突变型)
	<i>ABCB1</i> (G2677T/A)rs2032582	TT(纯合突变型)
<i>MTHFR</i>	<i>MTHFR</i> (A1298C)rs1801131	AC(杂合突变型)
	<i>MTHFR</i> (C677T)rs1801133	CC(野生型)
<i>GSTP1</i>	<i>GSTP1</i> (A105G)rs1695	AG(杂合突变型)
	<i>DPYD</i> *2(IVS14+1G>A)rs3918290	GG(野生型)
<i>DPYD</i>	<i>DPYD</i> *6(G2194A)rs1801160	GG(野生型)
	<i>DPYD</i> *9(T85C)rs1801265	TT(野生型)

2024年8月17日,患者复查肝肾功能、心肌酶谱、血生化等,结果示:丙氨酸转氨酶110 U/L,天冬氨酸转氨酶97 U/L,肌酸激酶237 U/L,血钾3.44 mmol/L,NT-proBNP 252.90 pg/mL,血肌酐106.0 μmol/L,其他指标未见明显异常。继续当前治疗,加用10%氯化钾溶液口服补钾,给予异甘草酸镁和谷胱甘肽保肝治疗。2024年8月18日,患者不适症状明显改善。心脏超声示:三尖瓣反流(轻度)、左室充盈异常、左室整体长轴应变减低。继续给予保肝、改善心功能等药物治疗。2024年8月21日,患者无明显不适,停止静脉用药,换用甘草酸二铵肠溶胶囊(150 mg, po, tid)、辅酶Q₁₀(10 mg, po, tid)。2024年9月2日,患者复查心电图、血常规、肝肾功能、心肌酶、血生化等,结果示各项指标均恢复正常。2024年9月19日,患者复查心脏超声示:左室整体长轴应变略减低(较前明显改善),左室局部长轴应变减低。

根据奥沙利铂、卡培他滨相关基因多态性检测结果,患者存在上述药物代谢及排泄障碍。考虑其直肠癌复发风险高。2024年9月23日,临床药师与临床医师沟

通,建议暂停使用奥沙利铂,给予患者减量的卡培他滨(1.0 g, po, bid)治疗(临床医师采纳)。患者无明显不适,3 d后自行将卡培他滨调整为早1.5 g、晚1.0 g。2024年9月28日,患者复查NT-proBNP 711.00 pg/mL,其他指标未见明显异常。患者心力衰竭指标明显升高,临床药师建议:停用卡培他滨,2 d后复查NT-proBNP(临床医师采纳)。2024年10月1日,患者复查NT-proBNP 87.32 pg/mL。临床药师建议:患者可以继续服用卡培他滨(1.0 g, po, bid),2周后复查血常规、肝肾功能、心肌酶谱、NT-proBNP等。2024年10月14日,患者复查上述指标,结果未见明显异常,其中NT-proBNP、心肌酶结果见图1。2024年11月15日,患者复查胸腹盆腔增强CT,疗效评价为:疾病稳定。2024年11月19日,患者行肠道还纳手术。

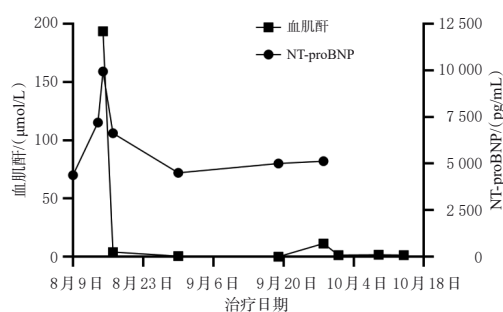


图1 患者NT-proBNP、血肌酐检查结果折线图

1.3 奥沙利铂、卡培他滨与心脏毒性的相关性分析

临床药师参与患者救治过程,排除患者疾病进展、生活习惯及饮食因素的影响,考虑其严重不良反应与药物相关,依据如下:(1)应用奥沙利铂联合卡培他滨治疗第4天,患者出现头晕、心慌伴大汗淋漓等不适,15 min后自行缓解。第2天患者再次出现胸闷、憋气等不适。患者不适症状与应用上述药物具有时间相关性。(2)卡培他滨是氟尿嘧啶的前体药物^[2],而一项关于氟尿嘧啶类药物心脏毒性的研究显示,接受卡培他滨治疗的患者中有3%~35%出现症状性心脏毒性^[3]。HEPATICA临床试验结果显示,奥沙利铂联合卡培他滨出现≥3级心脏毒性的发生率为2.8%^[4]。另有研究显示,奥沙利铂能够引起急性ST段抬高型急性冠状动脉痉挛、Ⅲ度房室传导阻滞^[5-6]。本例患者既往身体健康,无高血压、冠心病病史。因此,其心脏毒性与应用卡培他滨、奥沙利铂可能有一定关系。(3)患者化疗期间应用的帕洛诺司琼等辅助治疗药物均无致上述不良反应的报道,也不存在药物间相互作用。(4)患者后期停用奥沙利铂,仅应用卡培他滨,仍然出现NT-proBNP水平升高,但水平较联合用药低(NT-proBNP水平在停用奥沙利铂前后相差10倍以上);再次停用卡培他滨后,NT-proBNP水平恢复正常。基因多态性检测结果提示,患者存在卡培他滨和奥沙利铂代谢、排泄障碍。因此,参考国家药品不良反应关联性判断标准,患者出现心力衰竭肯定与卡培他滨相

关,也与联合应用奥沙利铂相关。(5)卡培他滨主要经肝脏代谢、肾脏排泄;奥沙利铂主要经肾脏排泄,可致肝窦阻塞综合征;卡培他滨、奥沙利铂均可致肝肾功能损伤。综上所述,患者出现Ⅲ度心力衰竭肯定与卡培他滨相关,与联合应用奥沙利铂可能相关;Ⅱ度肾功能损伤、Ⅰ度肝细胞损伤(不良事件通用术语标准分级)很可能与卡培他滨、奥沙利铂均有一定关系。

2 奥沙利铂、卡培他滨致心脏毒性的文献复习

2.1 文献检索

以“心脏毒性”“奥沙利铂”“氟尿嘧啶”“卡培他滨”为中文关键词,以“cardiac toxicity”“oxaliplatin”“5-FU”“capecitabine”为英文关键词,检索中国知网、PubMed等国内外数据库,共检索到8篇文献^[7-14]报道了10例恶性肿瘤患者使用奥沙利铂及氟尿嘧啶或卡培他滨导致心脏毒性。提取患者的基本资料、药物治疗方案、心脏毒性特征及血液异常结果等信息进行分析。

2.2 文献病例分析

对10例恶性肿瘤患者信息(表2)进行汇总分析,结果显示,心血管疾病可能是奥沙利铂及氟尿嘧啶类药物导致心脏毒性的风险因素^[7-10];氟尿嘧啶类药物导致的心脏毒性主要表现为冠状动脉痉挛、心电图异常(ST段抬高)、心脏骤停等^[9-12];奥沙利铂、卡培他滨出现心脏毒性主要表现为心电图异常(T波异常及QT间期延长),也可能出现左心室射血分数降低,其中心脏毒性发生的时间可能出现在治疗开始后任何阶段^[7-14]。本文所报道患者虽然无心血管病史,但应用奥沙利铂联合卡培他滨治疗仅3 d即出现乏力、胸闷、憋气等不适,第5天发现心力衰竭指标NT-proBNP水平异常升高,且心肌酶、心电图、心脏超声、血肌酐等出现异常,与文献报道类似。

以上研究提示奥沙利铂与卡培他滨存在不容忽视的心脏毒性风险,虽发生率较低但危害显著。一方面为临床安全用药敲响警钟,提示需密切关注患者基线心脏状况,并定期进行心电图、心肌酶等监测;另一方面凸显个体化用药的必要性,尤其对合并基础心血管疾病患者或老年患者需权衡获益与风险。

3 讨论

3.1 奥沙利铂、卡培他滨基因多态性分析

ABCB1 又称多耐药基因1或P-糖蛋白,是广泛存在于生命各个领域的ATP结合盒基因之一,其编码的转运蛋白和通道蛋白起着外排泵的作用,负责细胞内稳态^[15]。研究表明,*ABCB1* 基因多态性可能与药物毒性相关^[16-17]。携带*ABCB1* C3435T TT纯合突变的患者在接受奥沙利铂与氟尿嘧啶类药物联合治疗时可能出现严重不良反应^[18]。*ABCB1* G2677T/A等位基因与药物耐药风险显著增加相关,且胃肠道毒性风险也显著增加^[19]。本文所报道患者基因多态性检测发现,其存在*ABCB1* G2677T/A TT纯合突变、C3435T TT纯合突变,使奥沙

表2 奥沙利铂及氟尿嘧啶类药物导致心脏毒性的病例情况

第一作者	性别	年龄/岁	癌种	风险因素	发生时间	心脏毒性临床表现	血液异常结果	怀疑药品
Lampropoulos ^[7]	男	65	结肠癌	高血压	—	窦性心动过速,射血分数45%,心前ST段抬高(心肌梗死)	血钾2.78 mmol/L,肌酸激酶441 U/L,肌酸激酶同工酶30.8 ng/mL	卡培他滨
	男	49	结肠癌	高血压、高血脂	—	窦性心动过速,ST段抬高	血清心肌损伤标志物正常	卡培他滨
Mcandrew ^[8]	女	34	直肠癌	—	化疗第1周期(第7天)	窦性心动过速伴非特异性ST段改变,左心室射血分数<20%	高敏肌钙蛋白T 39 ng/L	卡培他滨
	男	58	直肠癌	高血压	化疗第1周期(第2天)	左心室射血分数<20%,无阻塞性冠状动脉疾病	高敏肌钙蛋白T 233 ng/L	卡培他滨
Desai ^[9]	男	66	结肠癌	心力衰竭、高血压、心房颤动、静脉血栓	化疗第1周期(输液中)	心室颤动,ST段抬高,心脏骤停	脑钠肽370 pg/mL,肌钙蛋白I 1.42 ng/mL	氟尿嘧啶
Balaji ^[10]	男	72	结肠癌	高血压	化疗第1周期后	ST段升高(心肌梗死),冠状动脉痉挛	高敏肌钙蛋白110 ng/L	氟尿嘧啶
Thomessen ^[11]	男	45	胰腺神经内分泌肿瘤	—	化疗第1周期(第7天)	冠状动脉痉挛,急性T波高尖;ST段升高	高敏肌钙蛋白T17.8 ng/L	卡培他滨
Hayasaka ^[12]	女	39	结肠癌	—	化疗第3周期后	QT间期延长,心室颤动,心脏骤停	血钾3.9 mmol/L,血钙8.8 mg/dL	卡培他滨
Gurzu ^[13]	女	36	壶腹腺癌	—	化疗第5周期后	轻度窦性心动过速,T波倒置,严重弥漫性心肌纤维化	血红蛋白10 g/dL,血小板114 000 μL^{-1} ,总胆红素6.26 mg/dL,乳酸脱氢酶484 U/L,天冬氨酸转氨酶56 U/L,丙氨酸转氨酶40 U/L	奥沙利铂、卡培他滨
Gondal ^[14]	女	45	胃癌	—	化疗第1周期后	窦性心动过速,非特异性T波异常,QT延长,射血分数10%~15%	血钾3.1 mmol/L,肌钙蛋白0.46 ng/mL,肌肝1.74 mg/mL,天冬氨酸转氨酶2 990 U/L,丙氨酸转氨酶1 567 U/L	奥沙利铂、卡培他滨

“—”:表示未报道。

利铂、卡培他滨及其代谢物泵出细胞受阻,药物排泄减慢,而发生排泄延迟是导致该例患者发生严重不良反应的原因之一。

MTHFR是甲硫氨酸-叶酸代谢系统中的关键酶,维持叶酸的正常代谢,能催化5,10-亚甲基四氢叶酸(5,10-MTHF)转化为具有生物学功能的5-甲基四氢叶酸。氟尿嘧啶类药物转化成5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸(5-FdUMP),从而抑制胸苷酸合酶(thymidylate synthase, TS)的活性,阻止尿嘧啶脱氧核苷酸甲基化为胸腺嘧啶脱氧核苷酸,从而抑制肿瘤生长。而5-FdUMP在MTHFR作用下才能与TS形成稳定的共价复合物发挥抗肿瘤活性^[20]。MTHFR C677T或A1298C杂合突变使MTHFR酶活性降低,从而导致细胞内5,10-MTHF浓度升高,增强5,10-MTHF/5-FdUMP/TS复合物的稳定性,增加氟尿嘧啶类药物毒性的风险^[21]。研究表明,MTHFR A1298C基因突变使其酶活性丧失30%~50%,使叶酸代谢障碍,从而影响内皮细胞稳态,增加心血管疾病的风险^[22]。本文所报道患者存在MTHFR A1298C AC杂合突变,可使MTHFR酶活性降低,从而增加氟尿嘧啶类药物毒性,可能是引起患者出现严重不良反应的原因之一。

二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)是氟尿嘧啶代谢的限速酶。在正常情况下,80%~85%的氟尿嘧啶通过DPD转化为无活性的代谢产物,从而促进氟尿嘧啶在体内的清除^[23]。DPYD突变可导致DPD活性降低或缺乏,使氟尿嘧啶在体内的代谢受阻,导致药物蓄积,进而增加氟尿嘧啶的毒性反应发生风险。研究显示,DPYD*2突变可导致严重腹泻、骨髓抑制和神经毒性,DPYD*9突变可诱发严重腹泻,DPYD*6突变与胃肠道及血液学毒性发生率升高相关^[24]。而本文所报道患者DPYD*2、*6、*9均未发现突变,因此,未发现该患者存在氟尿嘧啶代谢障碍的证据。

GSTP1是体内生物转化最重要的II相代谢酶,催化

谷胱甘肽与化疗药物、致癌物等多种外来物结合,进行代谢解毒。一项应用奥沙利铂和氟尿嘧啶类药物的研究显示,GSTP1 AG型和GG型患者较AA型更易发生2~3级全身不良反应,原因可能是GSTP1 A105G由A到G的改变导致了编码氨基酸的改变、蛋白功能性下降,使得药物代谢排毒的能力下降,进而导致毒副作用增强^[25]。多项研究显示,GSTP1 A105G多态性与化疗药物毒性相关^[26-27]。文献报道,GSTP1 A105G基因突变导致心力衰竭和冠状动脉疾病的风险增加^[28]。本文所报道患者存在GSTP1 A105G AG杂合突变,使其酶活性降低,导致对奥沙利铂、卡培他滨及其代谢产物的解毒能力下降,毒副作用增强。

3.2 奥沙利铂、卡培他滨导致心脏毒性的作用机制

奥沙利铂、卡培他滨为结直肠癌常用治疗药物,具有良好的安全性和有效性,其常见不良反应包括骨髓抑制、神经毒性、胃肠道毒性等,但严重心脏毒性罕见,其导致心脏毒性的确切机制尚不明确。文献报道,冠状动脉痉挛使血管平滑肌细胞收缩导致血液流动受阻,引起心肌缺血,是氟尿嘧啶类药物引起心脏毒性的作用机制之一^[29]。卡培他滨代谢物对心肌的直接毒性以及心脏内膜上皮的直接损伤可导致血栓形成^[30]。卡培他滨是已知具有心脏毒性的药物之一,ABCB1、MTHFR、DPYD突变也是氟尿嘧啶类药物心脏毒性的潜在机制。

奥沙利铂是第三代铂类抗癌药物,主要通过抑制癌细胞内的DNA合成来发挥细胞毒性作用,导致细胞凋亡。奥沙利铂致心脏毒性的数据有限,但研究显示,ABCB1基因突变增加铂类药物毒性^[31]。文献报道,奥沙利铂能够引起急性ST段抬高型心肌梗死^[5]以及III度房室传导阻滞^[6],其作用机制可能是奥沙利铂通过兴奋Na⁺通道或通过炎症介质引起冠状动脉痉挛所致。研究显示,奥沙利铂累积剂量是导致心脏毒性发生最重要的危险因素。奥沙利铂还可引起心脏能量代谢的变化,可能与奥沙利铂的血液学毒性导致红细胞减少、氧气输送降

低有关,心脏从脂肪酸氧化转向糖酵解以适应缺氧状态,但长期依赖糖酵解会导致代谢功能障碍和心肌损伤^[32]。

3.3 抗肿瘤药致心脏毒性的防治及后续治疗

2022年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)发布的《2022 ESC 肿瘤心脏病指南》指出,预防心脏毒性的策略包括优化生活方式、停止危险因素和治疗合并症;对接受抗肿瘤药物治疗的患者进行基线评估,包括基因检测和心脏功能评估,主要检查心电图、心脏超声、心肌酶、NT-proBNP等,必要时进行冠状动脉造影等;存在心脏毒性高风险的患者应给予密切监护,必要时给予 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、右雷佐生和他汀类药物^[33]。*ABCBI*突变患者可优先选择非铂类方案,以避免药物排泄延迟;*MTHFR*突变患者可补充叶酸和维生素B₁₂,以纠正叶酸代谢障碍,降低同型半胱氨酸水平,从而减少心血管事件风险^[22];*GSTPI*突变患者可联合N-乙酰半胱氨酸或辅酶Q₁₀,降低氧化应激和药物毒性^[28]。

目前,尚无针对奥沙利铂、氟尿嘧啶类药物引起心脏毒性的有效治疗措施。当怀疑出现严重心脏毒性时,首先应停止继续应用相关药物,并给予抗心绞痛药(如硝酸盐和非二氢吡啶类钙拮抗剂)等对症治疗。研究证实,这种方法可以成功缓解近70%患者的症状^[34]。对于曾出现严重药物相关不良反应的患者再次重启上述药物应给予密切监护,并适当减量。对于不耐受卡培他滨的患者也可换用雷替曲塞^[35]或替吉奥^[36]治疗。本文所报道患者为直肠癌根治术后,体力状况好,无心血管等慢性病史,应用奥沙利铂联合卡培他滨后出现心力衰竭、肝酶升高、肾功能损伤等不良反应,考虑与患者存在多基因突变导致上述药物代谢、排泄障碍相关。后期治疗中,临床药师建议停用奥沙利铂,给予患者减少近50%剂量的卡培他滨,患者未再次出现严重不良反应。临床药师与医护人员共同监护患者用药过程,参与个体化用药方案的制定,为患者安全、规范应用药物保驾护航。

4 结语

奥沙利铂、卡培他滨为结直肠癌常用治疗药物,具有较好的治疗效果和安全性,但部分患者用药后可能出现罕见的严重心脏毒性。建议有条件的医疗机构对应用奥沙利铂、卡培他滨治疗的患者进行药物代谢、排泄相关基因多态性检测;对存在多基因突变的患者,给予密切监护,并适当降低药物剂量;对同时存在*ABCBI* C3435T、G2677T/A 纯合突变,且*MTHFR* A1298C、*GSTPI* A105G杂合突变的患者避免同时应用奥沙利铂、卡培他滨,且卡培他滨需要降低50%剂量。临床药师应积极参与肿瘤患者药物治疗过程,提供全方位的药学监护,对患者进行定期随访,以便及时发现药物导致的严重不良反应,保障患者用药安全。

参考文献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] VISVIKIS A, KYVELOU S M, PIETRI P, et al. Cardio-toxic profile and arterial stiffness of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 1175-1185.
- [3] VATER L B, LEFEBVRE B, TURK A, et al. Fluoropyrimidine cardiotoxicity: incidence, outcomes, and safety of rechallenge[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(7): 943-950.
- [4] SNOEREN N, VAN HILLEGERSBERG R, SCHOUTEN S B, et al. Randomized phase III study to assess efficacy and safety of adjuvant CAPOX with or without bevacizumab in patients after resection of colorectal liver metastases: HEPATICA study[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(2): 93-99.
- [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.
- [6] CHEN X, WANG H, ZHANG Z J, et al. Case report: oxaliplatin-induced third-degree atrioventricular block: first discovery of an important side-effect[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 900406.
- [7] LAMPROPOULOS S, RODITIS P, KOULOURIS E, et al. Report of two cases of acute cardiac adverse events in patients with colorectal carcinoma receiving oral capecitabine[J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(7): 801-807.
- [8] MCANDREW E N, JASSAL D S, GOLDENBERG B A, et al. Capecitabine-mediated heart failure in colorectal cancer: a case series[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2021, 5(3): ytab079.
- [9] DESAI A, MOHAMMED T, PATEL K N, et al. 5-fluorouracil rechallenge after cardiotoxicity[J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21: e924446.
- [10] BALAJI N, DIXIT P, ADAMS A M, et al. ST-segment elevation myocardial infarction caused by 5-fluorouracil-related cardiotoxicity[J]. *Cureus*, 2024, 16(1): e52864.
- [11] THOMESSEN K, KISLING A, CONTE L, et al. Atherosclerosis vindicated: a case of chest pain due to capecitabine-induced coronary artery spasm[J]. *Am J Case Rep*, 2024, 25: e941759.
- [12] HAYASAKA K, TAKIGAWA M, TAKAHASHI A, et al. A case of ventricular fibrillation as a consequence of capecitabine-induced secondary QT prolongation: a case report[J]. *J Cardiol Cases*, 2017, 16(1): 26-29.
- [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.
- [14] GONDAL M U R, LEMOINE J, SEGAL J, et al. Cardio-

- toxicity induced by capecitabine and oxaliplatin in gastric cancer treatment: a rare case of cardiac arrest and cardiogenic shock[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2024, 11(4): 004417.
- [15] SKINNER K T, PALKAR A M, HONG A L. Genetics of ABCB1 in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(17): 4236.
- [16] GUDUR R A, BHOSALE S J, GUDUR A K, et al. Influence of(C1236T and C3435T) polymorphisms of ABCB1 gene on chemotherapy treatment outcome and toxicity in breast cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2024, 25(5):1567-1577.
- [17] SAQIB M, DIN Z S, ZAFAR S, et al. Lung cancer, platinum analog-based frontline treatment and pharmacogenetic limitations[J]. *Per Med*, 2024, 21(6):385-400.
- [18] PUERTA-GARCÍA E, URBANO-PÉREZ D, CARRASCO-CAMPOS M I, et al. Effect of DPYD, MTHFR, ABCB1, XRCC1, ERCC1 and GSTP1 on chemotherapy related toxicity in colorectal carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2020, 35: 388-398.
- [19] CHEN S J, HUO X, LIN Y, et al. Association of MDR1 and ERCC1 polymorphisms with response and toxicity to cisplatin-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2010, 213(2): 140-145.
- [20] XIE P, MO J L, LIU J H, et al. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: review and update[J]. *Cell Oncol(Dordr)*, 2020, 43(6):989-1001.
- [21] CURA Y, PÉREZ-RAMÍREZ C, SÁNCHEZ-MARTÍN A, et al. Influence of single-nucleotide polymorphisms on clinical outcomes of capecitabine-based chemotherapy in colorectal cancer patients: a systematic review[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6):1821.
- [22] PIETRUSZYŃSKA-RESZETARSKA A, PIETRUSZYŃSKI R, IRZMAŃSKI R. The significance of genetically determined methylation and folate metabolism disorders in the pathogenesis of coronary artery disease: a target for new therapies?[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13):6924.
- [23] ETIENNE-GRIMALDI M C, PALLET N, BOIGE V, et al. Current diagnostic and clinical issues of screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 181:3-17.
- [24] ATASILP C, VANWONG N, YODWONGJANE P, et al. Influence of DPYD gene polymorphisms on 5-fluorouracil toxicities in Thai colorectal cancer patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2024, 95(1):2-13.
- [25] 苟苗苗, 张勇, 千年松, 等. DPYD、ABCB1、GSTP1、ERCC1 基因多态性与晚期结肠癌临床特征、不良反应、预后的关系[J/OL]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2019, 8(2): 125-130[2025-01-13]. <https://zhjzcbdz.zzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.02.004>.
- [26] GONG J Y, PENG S Y, XING K, et al. Evaluating the role of GSTP1 genetic polymorphism (rs1695, 313A>G) as a predictor in cyclophosphamide-induced toxicities[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(11):e24423.
- [27] KIM W, CHO Y A, KIM D C, et al. Association between genetic polymorphism of GSTP1 and toxicities in patients receiving platinum-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(4):439.
- [28] SIMEUNOVIC D, ODANOVIC N, PLJESA-ERCEGOVAC M, et al. Glutathione transferase P1 polymorphism might be a risk determinant in heart failure[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:6984845.
- [29] MUCO E, PATAIL H, SHAIK A, et al. Capecitabine-associated coronary vasospasm and cardiac arrest[J]. *Cureus*, 2022, 14(8):e28184.
- [30] KANDURI J, MORE L A, GODISHALA A, et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity[J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(4):399-405.
- [31] DE TROIA B, DALU D, FILIPAZZI V, et al. ABCB1 c.3435C>T polymorphism is associated with platinum toxicity: a preliminary study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(4):803-808.
- [32] DU J W, SUDLOW L C, SHAHVERDI K, et al. Oxaliplatin-induced cardiotoxicity in mice is connected to the changes in energy metabolism in the heart tissue[J]. *bioRxiv*, 2023, 24:542198.
- [33] LYON A R, LÓPEZ-FERNÁNDEZ T, COUCH L S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society(IC-OS)[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4229-4361.
- [34] RAJAEINEJAD M, PARHIZKAR-ROUDSARI P, KHOSHFETRAT M, et al. Management of fluoropyrimidine-induced cardiac adverse outcomes following cancer treatment[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2024, 24(2):184-198.
- [35] LADAK I, PRETI B, DIAS B, et al. Raltitrexed as a substitute for capecitabine in metastatic gastric cancer: a case report and literature review[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(23):1285.
- [36] KINOS S, HAGMAN H, HALONEN P, et al. Detailed analysis of metastatic colorectal cancer patients who developed cardiotoxicity on another fluoropyrimidine and switched to S-1 treatment (subgroup analysis of the CardioSwitch-study)[J]. *Acta Oncol*, 2024, 63:248-258.
(收稿日期:2025-01-14 修回日期:2025-04-15)
(编辑:舒安琴)