晚期胰腺癌患者药物性肝损伤药学监护 1 例并文献复习

马 阳[1,2]，樊聪影[2]，汪硕闻[1*]，范国荣[1]
（1. 上海交通大学附属第一人民医院临床药学科，上海 200080；2. 宁夏回族自治区第五人民医院药学部，宁夏石嘴山 753000）

摘要：回顾性分析我院 1 例优替德隆联合信迪利单抗和贝伐珠单抗治疗合并慢性乙型肝炎的晚期胰腺癌导致患者发生药物性肝损伤（drug-induced liver injury，DILI）的临床资料。患者接受抗肿瘤治疗（信迪利单抗＋贝伐珠单抗＋优替德隆）期间出现 DILI，药师对可能致 DILI 的抗肿瘤药物关联性进行评价，协助临床医生调整优替德隆总剂量，并予保肝治疗。经化疗药物减量和保肝药物对症治疗后，患者肝功能恢复正常。该病例旨在为临床使用化疗药物和免疫药物后出现 DILI 的处理提供参考，以保障用药安全。

关键词：晚期胰腺癌；药物性肝损伤；慢性乙型肝炎；化疗药物
中图分类号：R735.9；R512.62 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)03-0291-004
引用：马阳, 樊聪影, 汪硕闻, 等. 晚期胰腺癌患者药物性肝损伤药学监护 1 例并文献复习[J]. 世界临床药物, 2025, 46(3): 291-294. DOI：10.13683/j.wph.2025.03.014

Pharmaceutical care of a patient with advanced pancreatic cancer with drug-induced liver injury and literature review

MA Yang[1,2], FAN Congying[2], WANG Shuowen[1*], FAN Guorong[1]
(*1. Department of Clinical Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China; 2. Department of Pharmacy, Ningxia Hui Autonomous Region Fifth People's Hospital, Shizuishan 753000, Ningxia Autonomous Region, China*)

Key words: advanced pancreatic cancer; drug-induced liver injury; chronic hepatitis B; chemotherapy drug

药物性肝损伤（drug-induced liver injury，DILI）是指由化学药品、生物制品、中成药，以及中药材、天然药物、保健品、膳食补充剂等产品，或其代谢产物等导致的肝损伤[1]。DILI 发病率高，发生机制复杂且尚未完全明确。在引起 DILI 的药物中，抗肿瘤药物约占 26%[2]。近年来肿瘤治疗发展迅速，靶向治疗、免疫治疗、细胞疗法等新型抗肿瘤治疗方案相继出现，而新型抗肿瘤药物导致的 DILI 亦越来越受临床重视。多数肿瘤患者因合并其他慢性疾病而存在联合用药的情况，故鉴别不同类型抗肿瘤药物所致 DILI 尤为重要[3]。

收稿日期：2024-06-28；**修回日期：**2025-2-12
作者简介：马阳，硕士，主管药师，研究方向：肿瘤临床药学。
基金项目：上海市“医苑新星”医学人才培养项目[SHWSRS(2020)_087]

笔者通过分析 1 例优替德隆联合信迪利单抗和贝伐珠单抗治疗合并慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）的晚期胰腺癌的病例，鉴别并探讨化疗、免疫药物和靶向药物导致的 DILI 及其机制和治疗策略，结合相关文献对患者进行全程药学监护，旨在为临床诊治类似 DILI 提供参考，促进合理用药，保障患者用药安全性和有效性。

1 病历资料

患者，男性，57 岁，身高 171 cm，体质量 54 kg，体表面积 1.581 m^2。因“胰腺癌术后 1 年 2 个月余，淋巴结转移 7 个月余”于 2024 年 2 月 21 日入我院治疗。

2022 年 11 月 14 日，患者于外院查肿瘤指标糖类抗原 199（cancer antigen 19-9，CA199）明显升高，

结合影像学检查确诊胰腺恶性肿瘤。2022 年 11 月 29 日，于我院行根治性胰十二指肠切除术、肝内病损切除术，术后病理结果为胰腺中 - 低分化腺癌，胰腺周围淋巴结见肿瘤转移。2023 年 1 月 10 日至 5 月 26 日，我院予白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨抗肿瘤治疗。2023 年 7 月 20 日，于我院复查下腔静脉、腹主动脉旁多发淋巴结葡萄糖代谢略增高，CA199 较前明显升高，疗效评估为疾病进展（progressive disease，PD）。2024 年 1 月 26 日，于我院复查 CA199 较前明显升高，评估疗效为 PD，血常规、肝功能及肾功能正常。2023 年 7 年 24 日至 2024 年 1 月 6 日，化疗方案为奥沙利铂＋伊立替康＋亚叶酸钙＋氟脲嘧啶。鉴于 PD，并基于《美国国立综合癌症网络肿瘤临床实践指南：胰腺癌（2024 年版）》[4] 和相关临床经验[5—7]，调整治疗方案为化疗药物联合免疫药物和靶向药物［信迪利单抗（一日 1 次，每次 200 mg，静脉滴注 1 d）＋贝伐珠单抗（一日 1 次，每次 270 mg，静脉滴注 1 d）＋优替德隆（一日 1 次，每次 50 mg，静脉滴注 5 d），21 d 为 1 个疗程］。2024 年 1 月 30 日，第 1 疗程化疗结束后，血常规、肝功能正常。2024 年 2 月 21 日，患者丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）423.70 U/L（正常值 9 ～ 50 U/L），天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）67.15 U/L（正常值 15 ～ 40 U/L），γ- 谷氨酰转肽酶（γ-glutamyl transferase，GGT）89.13 U/L（正常值 10 ～ 60 U/L），碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）273.10 U/L（正常值 45 ～ 125 U/L），提示存在肝损伤。

既往病史：高血压史，规律口服厄贝沙坦，血压控制可；CHB 病史，未行抗病毒治疗，且既往抗肿瘤治疗期间肝功能指标未提示异常。入院诊断：胰头钩突部中 - 低分化腺癌术后（pT3N1M0，IIB 期），下腔静脉、腹主动脉旁多发淋巴结转移（cT0NxM0），美国东部肿瘤协作组体能状态评分 1 分；高血压 1 级；CHB。

2 诊治经过

入院 D1（2024 年 2 月 21 日），查 ALT、AST、GGT、ALP 高于 2024 年 1 月 30 日时的水平，同时伴有乏力、食欲减退等症状。临床药师结合患者第 1 疗程化疗用药，考虑可能由优替德隆、信迪利单抗或贝伐珠单抗导致肝损伤。临床予以谷胱甘肽、异甘草酸镁保肝治疗，并进行降压、抗血栓、护胃、止痛、纠正低蛋白血症等治疗。入院 D4，查 ALT、AST、GGT、ALP 较 2024 年 2 月 21 日有所降低。患者肝损伤指标较前有所好转，继续前述保肝治疗方案。入院 D5，临床医生和药师基于患者症状、肝损伤关联性评价结果，考虑由化疗药物导致 DILI，遂将优替德隆总剂量减少 20%。2 月 25 日行第 2 程治疗，即信迪利单抗（一日 1 次，每次 200 mg，静脉滴注 1 d）、贝伐珠单抗（一日 1 次，每次 270 mg，静脉滴注 1 d）、优替德隆（一日 1 次，每次 50 mg，静脉滴注 4 d），疗程同前，保肝治疗方案同前，疗程 3 d。入院 D8，查 ALT 66.10 U/L，AST 45.83 U/L，GGT 73.30 U/L，ALP 157.70 U/L，较前均明显降低。

本次治疗结束后，患者出院，于院外口服双环醇片（一日 3 次，每次 50 mg）和多烯磷脂酰胆碱胶囊（一日 3 次，每次 228 mg）护肝。临床药师持续随访，3 月 25 日复查 ALT 10.90 U/L，AST 37.35 U/L，GGT 68.63 U/L，ALP 139.0 U/L，提示肝功能已恢复正常。

3 讨论

3.1 肝损伤关联性评价

本例 DILI 的关联性评价主要依据《中国药物性肝损伤诊治指南（2023 年版）》[1]、《CSCO 抗肿瘤药物相关肝损伤诊疗指南（2024 年版）》[8] 和国家药品不良反应监测中心制定的关联性评价标准[9]。患者除使用厄贝沙坦降压外，未使用其他药物，临床药师梳理同期合并用药，并查阅相关药品说明书

和文献，排除其他合并药物影响。根据 RUCAM 评估量表[1,10—11]，本例患者优替德隆评分为 6 分，关联性评估结果为“很可能”；信迪利单抗评分为 5 分，关联性评估结果为“有可能”；贝伐珠单抗评分为 3 分，关联性评估结果为“有可能”。

优替德隆、信迪利单抗既往存在 AST、ALT、GGT 或 TBiL 等水平升高、肝损伤等不良反应[12]，本例 DILI 符合优替德隆已知常见不良反应类型。目前，暂未有贝伐珠单抗导致肝损伤的报道，故临床药师初步明确本例 DILI 可能由优替德隆和信迪利单抗导致。鉴于患者原发病进展情况，考虑暂不停止抗肿瘤治疗，临床药师建议先予保肝药物，肝功能好转后将本疗程的优替德隆减量；复查肝功能指标未示异常。故而，临床药师推断本例 DILI“很可能”由优替德隆导致，同时联合免疫药物和靶向药物治疗可能是增加肝损伤发生概率和严重程度的重要影响因素[13]。

3.2 肝损伤可能机制

3.2.1 免疫药物致肝损伤机制分析

对既往有 CHB 史的特殊人群，药物易致乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）再激活（hepatitis B virus reactivation，HBVr）[14]。程序性死亡受体 -1 抑制剂是导致 HBVr 发生的一类风险药物，可引发免疫介导的肝损伤。HBVr 中 - 高风险者应予预防性抗病毒治疗，低风险者无需常规预防性抗病毒治疗，但治疗期间应严密监测。如无法密切监测，应预防性抗病毒治疗。信迪利单抗属于高风险致 HBVr 的免疫药物，而 HBVr 与癌种类型、抗病毒药物应用、基线 HBV-DNA 水平及治疗方式无明显相关性[14]。研究[15]显示，既往感染 HBV 者应用 PD-1 抑制剂时可不应用抗病毒药物，但需定期监测肝功能和病毒载量。结合前述，考虑患者目前用药种类多且复杂，故免疫治疗前不预防性使用抗病毒药物，但需定期监测肝功能各项指标；考虑可能由信迪利单抗致 HBVr，从而发生肝损伤，且机制可能与免疫介导的毒性有关，可能使患者在原有 CHB 基础上更易发生炎症。

此外，免疫药物导致的肝损伤也可能是肝脏中活化的 T 细胞导致 CD4 细胞因子分泌和 CD8 细胞浸润组织引起的[16]。免疫药物能激活肿瘤患者免疫系统，促进 T 细胞在体内的杀伤作用，过度激活免疫系统导致免疫平衡紊乱，导致免疫相关肝毒性发生[17]。其致免疫相关肝毒性机制可能包括：①免疫细胞过度活跃时，细胞毒性 T 淋巴细胞在肿瘤和正常细胞间发生交叉反应。②炎症因子增加。③自身免疫抗体数量增加。

3.2.2 化疗药物致 DILI 机制分析

优替德隆是埃博霉素类微管抑制剂，其与微管蛋白结合使细胞分裂停滞在 G2/M 期，诱导细胞凋亡[18]，对既往存在肝病患者的暴露显著增加。优替德隆致肝损伤受多种因素影响，包括给药剂量、药物相互作用、患者病理、生理状态及基因多态性等。本案例中，根据患者体表面积、药品规格等计算用药剂量，使用后出现 DILI，故不能排除剂量因素，推测优替德隆致 DILI 可能受药物抑制微管功能直接影响[19]。

4 结语

本例 DILI 是优替德隆引发的常见不良反应，但患者既往存在 CHB 病史且抗肿瘤治疗史复杂，往往被误认为是既往肝病所致 DILI，难以选择合理的治疗策略。不同类型抗肿瘤药物导致肝损伤的机制不同，在临床使用抗肿瘤药物时，应注意加强对肝脏的保护。

对接受三联疗法治疗后出现 DILI 的患者，笔者建议从以下方面开展全程药学监护：①入院时充分了解病史、用药史，明确用药情况及 DILI 临床症状。②根据相关文献，评估化疗药物、免疫药物和靶向药物致肝损伤可能性，分析其可能机制，为医生后续治疗提供合理循证证据。③在肝功能改善而继续行抗肿瘤治疗过程中，对抗肿瘤药物不良反

应进行药学监护。④完成DILI不良反应上报。⑤对既往有CHB史者，在化疗药物联合免疫药物进行抗肿瘤治疗前，可根据可能的HBVr风险程度，选择性使用抗HBV药物，并重点监测相关指标，若出现DILI，及时调整药物，必要时合用保肝药。⑥患者出院时对其进行用药指导，制作用药教育单，定期监测肝功能，降低DILI再次发生的风险，提高用药安全性。

参考文献：

[1] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 胃肠病学, 2022, 27(6): 341-375.

[2] POCURULL A, MORETA MJ, HEITMAN D, *et al*. Anticancer drugs are the first cause of drug-induced liver injury in a reference hospital[J]. Liver Int, 2024, 44(2): 286-292.

[3] 颜士岩, 范建高. 抗肿瘤药物对肝脏的影响及其在肝病患者中的应用[J]. 世界临床药物, 2011, 32(9): 513-517.

[4] 王修纶, 白睿, 孙备. NCCN胰腺癌临床实践指南2024.V3更新解读[J]. 中华普通外科杂志, 2025, 40(1): 59-62.

[5] LIU Q, ZHAO G, ZHANG X, *et al*. Nab-paclitaxel plus S-1 with or without PD-1 inhibitor in pancreatic ductal adenocarcinoma with only hepatic metastases: a retrospective cohort study[J]. Langenbeck Arch Surg, 2022, 407(2): 633-643.

[6] 王连详. 卡瑞利珠单抗联合贝伐珠单抗与白蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨方案治疗晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 实用医技杂志, 2021, 28(5): 666-667.

[7] 肖霞, 王琦, 过雪丹, 等. 信迪利单抗在晚期胰腺癌多线治疗中的疗效及安全性观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(11): 857-860.

[8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤药物相关肝损伤诊疗指南(2024年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.

[9] 陈静静, 钱佩佩, 曹凯, 等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事, 2020, 34(8): 988-992.

[10] LUO J, ZHENG Z, YU R. Analysis of medical malpractice liability disputes related to novel antineoplastic drugs and research on risk prevention and control strategies[J]. PloS One, 2023, 18(6): e286623.

[11] 朱云. RUCAM量表在中药肝损伤因果关系评估中的应用[J]. 肝脏, 2023, 28(10): 1231-1233.

[12] 王玉, 闫欣欣, 毕兰青, 等. 1例信迪利单抗致药物性肝损伤的药学监护实践[J]. 中国药业, 2022, 31(18): 117-119.

[13] GRICE S, OLSSON-BROWN A, NAISBITT DJ, *et al*. Immunological drug-drug interactions affect the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor therapies[J]. Chem Res Toxicol, 2024, 37(7): 1086-1103.

[14] 张敏. PD-1/PD-L1抑制剂治疗恶性肿瘤合并肝炎病毒感染患者的安全性和有效性的真实世界研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.

[15] BOMBECCARI GP, GARAGIOLA U, PALLOTTI F, *et al*. Hyperpigmentation of the hard palate mucosa in a patient with chronic myeloid leukaemia taking imatinib[J]. Maxillofac Plast Reconstr Surg, 2017, 39(1): 37.

[16] 刘锋, 谢冉, 房洪英, 等. 信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌致重度免疫相关肝毒性1例[J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(4): 318-320.

[17] NAIDOO J, PAGE DB, LI BT, *et al*. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. Ann Oncol, 2015, 26: 2375-2391.

[18] 孙明媛, 张频. 新型抗肿瘤药埃坡霉素的临床研究进展[J]. 癌症进展杂志, 2009, 7(1): 44-51.

[19] 方凯, 许健, 徐可, 等. 化疗药物致肝损伤的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 677-679.

(编辑：虞 瑛)