

- [6] 黄进,韩冬奇,陈毅能,等.混合现实中的人机交互综述[J].计算机辅助设计与图形学学报,2016,28(6):869-880.
- [7] 顾君忠.VR、AR和MR-挑战与机遇[J].计算机应用与软件,2018,35(3):1-7.
- [8] 马静怡.虚拟现实、增强现实、混合现实与数字出版[J].新闻研究导刊,2016,(7):303.
- [9] 汤轶,肖高明,陈跃军,等.虚拟现实、增强现实和混合现实技术在胸壁肿瘤切除及重建手术治疗中的应用[J].中华胸部外科电子杂志,2018,5(2):129-133.DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2018.02.12.
- [10] WU XH, LIU R, YU J, et al. Mixed reality technology launches in orthopedic surgery for comprehensive preoperative management of complicated cervical fractures [J]. Surg Innov, 2018, 25(4): 421-422.
- [11] WU XH, LIU R, YU J, et al. Mixed reality technology assisted orthopedics surgery navigation [J]. Surg Innov, 2018, 25(3): 304-305.

(收稿日期:2019-03-30,修回日期:2019-05-11)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.051

◇ 药物警戒 ◇

瑞戈非尼引起可逆性后部脑病综合征 1 例

吴狄,张燕平,宋岩

作者单位:界首市人民医院肿瘤内科,安徽 界首 236500

摘要:目的 提高临床医生对瑞戈非尼产生可逆性后部脑病综合征的认识。方法 报道 1 例瑞戈非尼致可逆性后部脑病综合征,结合瑞戈非尼的药理作用和临床用药情况,针对该病人个体特点对病例进行分析。结果 该病人为转移性结肠癌,在口服瑞戈非尼的过程中出现了可逆性后部脑病综合征,经利尿、脱水降颅压等治疗后好转。结论 在应用瑞戈非尼时,作为医务人员应详细阅读药品说明书,并了解其注意事项及不良反应。

关键词:瑞戈非尼; 药物毒性; 结肠肿瘤; 药物副反应报告系统; 可逆性后部脑病综合征

Regorafenib-induced posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report

WU Di, ZHANG Yanping, SONG Yan

Author Affiliation: Department of Oncology, The People's Hospital of Jieshou, Jieshou, Anhui 236500, China

Abstract: Objective To improve clinicians' understanding of the posterior reversible encephalopathy syndrome induced by regorafenib. **Methods** One case of reversible posterior encephalopathy syndrome caused by regorafenib was reported. The individual characteristics of the case was analyzed based on the pharmacological action and clinical medication of regorafenib. **Results** A patient with metastatic colon cancer received oral regorafenib for treatment. During the process, the patient had reversible posterior encephalopathy syndrome. After the treatment of dehydration, decreasing intracranial pressure, diuretic, the patient's signs gradually stabilized. **Conclusion** In the application of regorafenib, medical staff should read the instructions carefully to know about the precautions and adverse events of the drug.

Key words: Regorafenib; Drug toxicity; Colonic neoplasms; Adverse drug reaction reporting systems; Posterior reversible encephalopathy syndrome

瑞戈非尼(Regorafenib)是一种口服多激酶抑制剂(小分子靶向药),通过阻断肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成并调控肿瘤微环境而发挥抗肿瘤活性^[1-2]。瑞戈非尼适用于治疗既往接受过以奥沙利铂、氟尿嘧啶和伊立替康为基础的化疗,以及既往接受过或不适合接受抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor, EGFR)治疗(RAS野生型)、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,

VEGF)治疗的转移性结直肠癌(mCRC)病人。瑞戈非尼最常见的不良反应($\geq 30\%$)为疲乏无力、腹泻、手足皮肤反应、高血压、进食减少及食欲下降、发声困难及感染等^[3]。最严重的药物不良反应为重度肝损伤、出血及胃肠道穿孔。但是,对于瑞戈非尼所引起的中枢神经病变目前少有报道,本例报道在使用瑞戈非尼之后出现可逆性后部脑病综合征的mCRC病人,旨在提高临床医生对此种不良反应的

认识并及时给予积极处理,减轻并降低由于此药引起的不良事件发生。

1 临床资料

男,15岁,2018年9月14日因结肠癌术后1年余,腹胀腹痛1周加重1 d入住界首市人民医院肿瘤内科,入院时2018年9月15日癌胚抗原(CEA):54.04 ng/mL,CA199: >1 200 U/mL,血压(BP):120/89 mmHg、体温(T):36.6℃、脉搏(P):120次/分、呼吸(HR):20次/分。病人2017年9月18日无手术禁忌下行右半结肠肿瘤切除术,大小7 cm×5 cm×5 cm,侵及浆膜至周围组织,质硬,肠腔狭窄,肠系膜上血管周围及胃结肠韧带可及多枚肿大淋巴结,大网膜、腹壁、盆腔多发转移结节。余小肠、结肠未见明显异常。术后病理:横结肠低分化黏液腺癌,部分为印戒细胞癌,最大径8 cm,浸润至浆膜层,并在大网膜内形成大量癌结节,两切缘阴性;肠系膜根部(1/2)、肠系膜(1/2)、肠旁(6/30)淋巴结阳性。2017年10月21日至2017年11月7日行姑息性化疗,方案为FOLFOX4。两次化疗后评价为疾病稳定(SD)。2017年11月24日至2018年3月8日行6次FOLFOX4+贝伐单抗200 mg,末次化疗后评价为疾病进展(PD)。2018年4月23日、2018年5月17日行二线FOLFIRI方案化疗两次。2018年6月28日二线化疗后评价疾病再次进展,考虑到FOLFOX4、FOLFIRI方案均告失败,故从2018年7月7日开始口服瑞戈非尼80mg,每天1次,3周。此次入院以来一直继续规律口服瑞戈非尼,80 mg,每天1次,3周,期间血压监测正常。2018年9月30日晚间病人突发头晕头痛,测血压:150/122 mmHg,HR:125次/分,随即行头颅CT未见明显异常,给予病人服用降

压药物后头晕头痛减轻。但病人血压反复波动在正常范围以上。2018年10月1日晨间病人再次出现后脑部疼痛伴头晕,并且伴有视物模糊,随即监测BP:146/120 mmHg,HR:122次/分,在监测血压过程中病人突发言语不清、意识障碍、癫痫发作、双侧瞳孔对光反射消失,四肢肌力丧失,双侧babinski征阳性,随即应用镇静、营养脑细胞药物,20 min后病人病情趋于稳定,病人神志自行恢复,问话对答如流。为明确其神经症状原因2018年10月1日行头颅MRI示:左侧额叶、两侧顶叶灰白质交界区异常信号,考虑可逆性后部脑病综合征(Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)(图1)。排除本身疾病以及其他药物导致的可逆性后部脑病综合征和高血压形成的原因后,考虑可能是由瑞戈非尼所致。故给予停用瑞戈非尼,随后每天定时监测血压和心率,血压维持在80/140~110/150 mmHg,HR维持在110~130次/分,期间给予病人利尿、降血压、脱水降颅压、降心率等对症处理。

2 结果

2周后于2018年10月13日复查MRI:头颅MRI平扫未见明显异常(图2)。

3 讨论

本例病人口服瑞戈非尼近3个月后出现血压升高、视物模糊、头晕头痛、癫痫发作,经头颅MRI提示为可逆性后部脑病综合征。停用瑞戈非尼后,并给予病人利尿、脱水降颅压等对症治疗后,未再出现癫痫发作等上述症状,但血压并未得到明显控制,仍短暂出现头晕头痛症状,给予口服降压药物。12 d后头颅MRI示:病灶完全消失,影像学检查结果提示可逆性后部脑病综合征可能与病人应用瑞

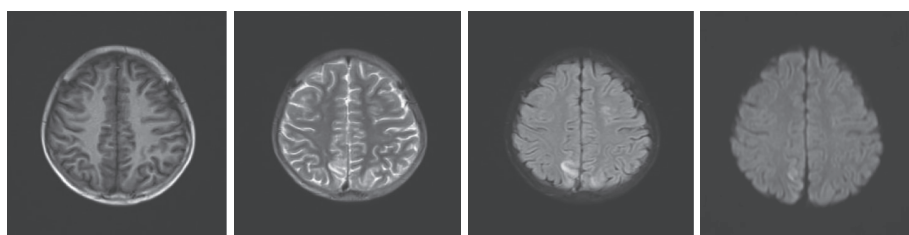


图1 1例转移性结肠癌病人停用瑞戈非尼前头部MRI影像表现:两侧大脑半球后方皮层下条形异常信号,T1WI呈低信号,T2WI及FLAIR呈高信号,DWI示病灶轻度扩散受限

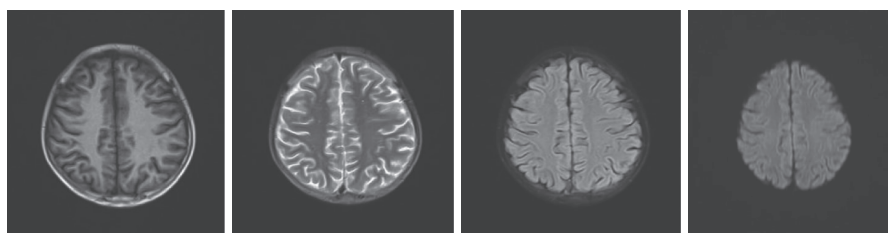


图2 1例转移性结肠癌病人停用瑞戈非尼后头部MRI影像表现:原有病灶均消失

戈非尼有关。对于转移性结直肠癌病人, Grothey 等^[4]分析了 CORRECT 试验中瑞戈非尼所致的不良反应发生的时间性特征,发现较常见的3级及以上的药物不良反应如高血压、手足皮肤反应、皮疹、脱屑的发生多在治疗的第1周期,之后随着药物的使用时间延长,药物引起的不良反应逐渐降低至相对稳定的低水平状态。对 CORRECT 试验分析的结果显示,瑞戈非尼最为常见的不良反应通常发生在治疗的早期,而本例病人的不良反应发生在病人使用瑞戈非尼3个周期后,分析其原因后可能与病人年龄偏小,低剂量用药有关系。然而至目前瑞戈非尼引起的可逆性后部脑病综合征鲜有报道,故其可逆性后部脑病综合征发生的时间尚需更多的临床研究来证实。

可逆性后部脑病综合征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^[5]。可逆性后部脑病综合征多见于高血压、恶性肿瘤化疗和器官移植术后接受免疫抑制治疗的病人^[6],其中以高血压最为常见^[7]。可逆性后部脑病综合征可能在去除诱发因素并控制血压后的数日至数周内完全逆转^[8],国内的一篇关于蛋白酶体抑制剂引起的 PRES 经过积极的对症治疗后,在短时间内大多数可以完全恢复正常^[9],但未得到早期诊断和有效治疗,可能导致永久性神经功能缺损^[10]。

2006 年《新英格兰医学杂志》Glusker 和王巍等^[11-12]分别报告了2例肿瘤病人在应用贝伐单抗后出现了可逆性后部脑病综合征,其发病机制可能与贝伐单抗导致的高血压及其能通过血脑屏障有关。因瑞戈非尼同样可以导致血压升高,影响血管的完整性,引起血管通透性增加,导致红细胞易由破损的血管内皮外渗,从而引起血管源性水肿。引起的可逆性后部脑病综合征是否也是由于上述机制引起或是另外其他机制引起需要做出进一步研究。

本例提示,对应用瑞戈非尼等分子靶向药物的

临床医生应提高警惕,一旦病人在服药过程中出现血压升高、头痛、意识模糊、癫痫发作等症状,应高度怀疑可逆性后部脑病综合征,此时,应立即停用瑞戈非尼,安排头颅 MRI 检查,一旦确诊,积极给予降血压、利尿、脱水降颅压、抗癫痫等对症治疗,对于其早期诊断、及时、合理的治疗有助于预防不可逆的中枢神经损伤。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 李进.新型口服多激酶抑制剂瑞戈非尼治疗癌症的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(5):385-390.
- [3] 高杰,刘瑜,罗正葵,等.瑞戈非尼的毒性反应管理现状[J].现代医药卫生,2017,33(10):1484-1487.
- [4] GROTHEY A, VAN CUTSEM E, SOBRERO A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer: an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381(9863):303-312.
- [5] HINCHEY J, CHAVES C, APPIGNANI B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. N Engl J Med, 1996, 334(8):494-500.
- [6] 张小澍,鱼爱和.可逆性后部白质脑病综合征及相关药物[J].药物不良反应杂志,2008,10(1):47-53.
- [7] ROTH C, FERBERT A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: long-term follow-up[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(7):773-777.
- [8] HACIHAMDIOĞLU DÖ, GÖKHAN A, CİHAN M, et al. Cyclosporin A-induced posterior reversible encephalopathy syndrome in an adolescent with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(10):2055-2056.
- [9] 王慧涵,仲媛,廖爱军.硼替佐米致可逆性后部脑病综合征一例并文献复习[J].实用药物与临床,2017,20(6):708-711.
- [10] 刘洋,张莉芸,张改连,等.环孢素致可逆性后部脑病综合征[J].药物不良反应杂志,2017,19(1):63-64.
- [11] GLUSKER P, RECHT L, LANE B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab[J]. N Engl J Med, 2006, 354(9):980-982.
- [12] 王巍,冯芬,招丽蓉,等.贝伐珠单抗联合化疗导致昏迷2例并文献复习[J].中国肿瘤临床,2013,(24):1563-1566.

(收稿日期:2019-04-01,修回日期:2019-06-20)