

# 1例NK/T细胞淋巴瘤伴糖尿病患者的药学监护

游丽娜<sup>1\*</sup>, 姜坤<sup>2#</sup>(1.昆明市延安医院药学部, 昆明 650051; 2.云南昆钢医院药学部, 昆明 650302)

中图分类号 R979.1<sup>9</sup>; R969.3; R733.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0700-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.42

**摘要** 目的:探讨临床药师在NK/T细胞淋巴瘤(NK/TL)伴糖尿病患者化疗过程中实施药学监护的模式、方法与作用。方法:临床药师参与1例NK/TL伴糖尿病患者的SMILE方案的化疗,在首次化疗时对化疗过程潜在的风险进行评估,并实施个体化用药监护并提出建议。具体为给予胰岛素注射液4 U, ivgtt控制地塞米松所致血糖值升高;给予碳酸氢钠40 ml, ivgtt, bid碱化尿液,别嘌醇0.1 g, po, tid抑制尿酸形成;给予补液4 000 ml/d预防肾功能衰竭,冲入美司钠0.4 g/次进行尿路保护;对可能出现的过敏反应和骨髓抑制进行监护;对SMILE方案的解救药物亚叶酸钙的使用进行用药教育。结果:医师采纳临床药师建议,患者化疗过程顺利,未出现药品不良反应,用药依从性良好。结论:临床药师参与患者化疗过程,对其潜在的风险进行评估并实施个体化用药监护,可优化患者的药物治疗方案,降低药物治疗过程中的风险,确保用药安全。

**关键词** NK/T细胞淋巴瘤; 临床药师; 药学监护

## Pharmaceutical Care for One Case of Natural Killer/T-cell Lymphoma Complicated with Diabetes

YOU Lina<sup>1</sup>, JIANG Kun<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming 650051, China; 2. Dept. of Pharmacy, Yunnan Kungang Hospital, Kunming 650302, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the mode, methods and role of clinical pharmacists providing pharmaceutical care for patients with natural killer/T-cell lymphoma (NK/TL) complicated with diabetes. METHODS: Clinical pharmacists participated in SMILE chemotherapy plan for a NK/TL patients with diabetes mellitus, evaluated potential chemotherapy risk during first chemotherapy, implemented individual medication monitoring and put forward suggestion. It included insulin injection 4 U, ivgtt, to control the increase of blood glucose induced by dexamethasone; sodium bicarbonate 40 ml, ivgtt, bid to alkalize urine; allopurinol 0.1 g, po, tid to inhibit uric acid; fluid infusion 4 000 ml/d to prevent renal failure; mesna 0.4 g/time to protect urinary passage; monitoring potential allergic reaction and arrest of bone marrow; providing medication education on the application of calcium folinate in SMILE chemotherapy regimen. RESULTS: Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacist, and chemotherapy was carried out smoothly. No ADR was found, and patients manifested good medication compliance. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in chemotherapy, evaluate potential risk and provide individual medication monitoring, which optimize therapy plan, reduce medication risk and guarantee the safety of drug use.

**KEYWORDS** Natural killer/T-cell lymphoma; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

NK/T细胞淋巴瘤(Natural killer/T-cell lymphoma, NK/TL)是一种高侵袭、易耐药、预后差的非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma, NHL)亚型,主要为累及淋巴结外的组织器官的结外型NK/TL,常见鼻型NK/TL<sup>[1]</sup>。NK/TL在欧美国家发病率较低,在亚洲国家发病率较高,约占NHL的6.5%~9%<sup>[2-3]</sup>。瘤变后的局部淋巴组织中的淋巴细胞极易循环至全身,虽通过相应的治疗可取得一定效果,但仍有部分难治性或短暂缓解后复发的病例,预后不佳<sup>[4]</sup>。如何提高NK/TL患者的化疗疗效、保证患者合理用药、减少化疗中出现的药品不良反应,是临床药师工作的重点,对患者实施全程的药学监护成为临床药学工作的重要内容。本文通过临床药师参与1例NK/TL伴糖尿病患者的首次化疗,对化疗过程潜在的风险进行评估,并实施个体化用药监护,探讨临床药师参与化疗过程的模式、方法与作用。

## 1 病例资料

患者,女性,68岁,身高160 cm,体质量62 kg。入院前4个

\* 药师。研究方向:临床药学。电话:0871-63211154。E-mail: youlinakm@163.com

# 通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。电话:0871-68639056。E-mail: 163jiangkun520@163.com

月,因感冒后出现脓涕、鼻塞、鼻腔内疼痛等症状就诊于我院耳鼻喉科,完善鼻窦部CT、鼻部组织活检等检查。鼻窦部CT提示:(1)左侧鼻前庭黏膜增厚,可疑肿物;(2)双侧下鼻甲肥大;(3)右侧上颌窦炎。取鼻腔肿物行免疫组织化学染色检测,结果中各项标记物为:CKP(-)、EMA(-)、CD3(弥散+)、CD20(-)、CD2(弥散+)、CD56(弥散+)、CD5(散在+)、CD10(+)、CD21(-)、Cyclin D1(-)、CD45RO(弥散+)、Ki-67(index: 50%~60%)、Kappa(-)、Lambda(+). 病理检查回报:NHL,结外型NK/TL,鼻型。为进一步明确诊断,于我省多家医院病理科会诊,结合其影像学检查,诊断明确:NHL,结外型NK/TL,鼻型,Ⅲ期。为进一步治疗入我院。入院查体:体温(T)36.5℃,心率(P)76次/min,呼吸(R)19次/min,血压(BP)120/76 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),Karnofsky(KPS)评分为80分。完善相关检查,排除化疗相关禁忌。既往病史:2型糖尿病病史4年余。

## 2 治疗过程

给予患者SMILE方案化疗,药物使用情况见表1。SMILE方案化疗1周期,治疗过程顺利。

## 3 药学监护

### 3.1 化疗方案的选择

表1 患者SMILE方案药物使用情况

Tab 1 The application of drugs in SMILE chemotherapy regimen

药品名称	剂量	溶剂	输注时间	给药途径	用药时间
注射用甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)	2 g/d	0.4 g MTX溶于0.9%氯化钠注射液(NS)100 ml, 其余1.6 g溶于NS 500 ml	0.4 g MTX于1 h内快速输注,其余1.6 g于23 h内匀速泵入	ivgtt	第1天
注射用地塞米松(Dexamethasone, DEX)	40 mg/d	NS 250 ml	60 min	ivgtt	第3~5天
异环磷酰胺注射液(Ifosfamide, IFO)	2 g/d	NS 500 ml	90 min	ivgtt	第3~5天
依托泊苷注射液(Etoposide, VP-16)	0.1 g/d	NS 500 ml	60 min	ivgtt	第3~5天
培门冬酶注射液(Pegasparase)	3 750 IU			sc	第7天

对患者诊断明确:结外型NK/TL,鼻型,Ⅲ期。目前,全球各研究中心关于结外型NK/TL推荐治疗方案的共识是:局限期病变(I、Ⅱ期)主要以放射治疗为主,5年生生存率可达到50%~90%;进展期病变(Ⅲ、Ⅳ期)主要采取以化疗为主,配合/不配合放疗,中位生存期为1年<sup>[5-6]</sup>。目前,尚无关于NK/TL的标准化疗方案,由于NK/TL高表达多药耐药基因,使多药耐药蛋白(P-gp蛋白)含量增高<sup>[2,7]</sup>。左旋门冬酰胺酶的抗肿瘤效应不受P-gp蛋白的影响,含左旋门冬酰胺的药物治疗方案对结外型NK/TL有效。徐小红等<sup>[8]</sup>研究显示,SMILE方案治疗NK/TL患者的5年生生存率为7%~25%。周颖等<sup>[9]</sup>研究显示,SMILE方案作为一线化疗方案治疗79例NK/TL患者的完全缓解率为38%。Yamaguchi M等<sup>[7]</sup>采用SMILE方案治疗38例NK/TL患者,2个周期后的总缓解率为79%,其中完全缓解率为45%,部分缓解率为34%。2011年,美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐以培门冬酶为基础的联合化疗方案为NK/TL的治疗方案,其中就包含了SMILE方案。

该患者为老年女性,诊断明确,完善相关检查后排除化疗禁忌,采用SMILE方案首次化疗。化疗过程对药品剂量、溶剂、滴注速度及药品应用的先后顺序进行了严格的监护,治疗过程顺利,患者耐受性好,出现轻微恶心但无呕吐。

### 3.2 糖尿病患者的化疗风险

患者糖尿病病史4年余,既往口服盐酸二甲双胍片控制血糖,血糖水平介于5~7 mmol/L。糖皮质激素类药物可促进糖原异生,使血糖升高。DEX为长效糖皮质激素类药物,此次化疗中连续用药3 d,40 mg/d,为大剂量用药,可能会引起患者血糖升高,用药期间应密切监测血糖水平。化疗期间,医师采纳临床药师建议,给予患者继续口服降糖药盐酸二甲双胍片0.5 g, tid,同时监测每日三餐前、后血糖。SMILE方案化疗第3天、DEX使用第1天,患者三餐前血糖分别为5.8、8.9、12.3 mmol/L,三餐后2 h血糖分别为6.9、13.5、17.2 mmol/L。患者血糖值升高,晚餐后升高最明显,考虑为DEX所致,但其为化疗必需药品,不能停药,临床药师建议继续化疗,同时给予胰岛素注射液4 U, ivgtt控制血糖。医师采纳建议给予胰岛素后,再次监测患者血糖,逐渐趋于正常范围。

### 3.3 肿瘤溶解综合征(Tumor lysis syndrome, TLS)的药学监护

TLS是由于大量肿瘤细胞迅速凋亡、细胞内成分释放入循环,导致包括高尿酸血症、高钾血症、高磷血症和低钙血症等代谢紊乱,最终发生急性少尿性肾衰竭<sup>[10-13]</sup>。TLS常见于快速分裂的髓性增殖性病变和淋巴增殖性病变,典型者表现为高度恶性淋巴瘤和急性白血病<sup>[14]</sup>。2011年,NCCN的NHL诊疗指南中首次建议在高度恶性淋巴瘤的治疗中针对TLS采取常规预防措施:化疗期间,患者每日输液量约2 500 ml,给予碳酸氢钠40 ml, ivgtt, bid碱化尿液;别嘌醇0.1 g, po, tid,抑制尿酸的形成,预防尿酸盐沉积;并常规行血/尿常规、电解质、肝/肾功能、胸片、心电图等检查。该患者治疗期间,精神、睡眠、饮食可,未出现面色苍白、四肢厥冷、肌肉酸痛、心律不齐、手足麻木等不适症状,尿常规及肝/肾功能未见明显异常,未发生

TLS。

### 3.4 肾毒性的药学监护

大部分的化疗药物会产生肾毒性,当应用大剂量MTX时,因其代谢产物可溶性差,在酸性环境中易形成黄色沉淀物;加上化疗患者肿瘤组织迅速崩解,易产生高尿酸血症,严重时可形成尿酸结晶,堵塞肾小管,导致肾功能衰竭<sup>[15]</sup>。因此,大剂量应用MTX时应严格水化、碱化尿液以减轻肾毒性。当尿酸pH=5时,尿酸盐变成了非溶性结晶,可沉积到远端肾小管造成堵塞,导致肾功能衰竭,肾功能衰竭使MTX排泄延缓,又可导致和/或加重MTX对肾脏的损害<sup>[16-17]</sup>。在化疗前1天至化疗结束后3天,给予补液4 000 ml/d,并鼓励患者每日饮水的总摄入量维持在5 000 ml,保持每日尿量约3 000 ml。准确记录出、入量,若入量≥5 000 ml,尿量仍较少,遵医嘱可用快速利尿药呋塞米。IFO的环N原子附近的C<sup>2+</sup>可被氧化,生成4-羟基IFO,继而开环生成醛磷酸胺,醛磷酸胺在肿瘤内分解为磷酸胺氮芥与丙烯醛。磷酸胺氮芥对肿瘤细胞有细胞毒性,而丙烯醛对尿路有刺激性,可导致出血性膀胱炎,表现为排尿困难、尿频、尿急、尿痛及血尿<sup>[18-19]</sup>。因此大剂量应用IFO时应水化、利尿,鼓励患者多喝水,同时给予尿路保护药美司钠,故医师在患者IFO给药的0、3、6、9 h各静脉冲入1次美司钠0.4 g。临床药师认为,该患者IFO剂量不大,尿路保护药美司钠的用药频次可以适度减少。与医师沟通后,调整为在IFO给药0、4、8 h各静脉冲入1次美司钠0.4 g,既可达到有效的尿路保护作用,又能减少给药频次、节约治疗成本。

### 3.5 过敏反应的药学监护

培门冬酶作为聚乙二醇包裹的天冬酰胺酶,具有与左旋门冬酰胺酶相同的抗肿瘤机制,而且与L-门冬酰胺酶相比,具有过敏反应发生率低、半衰期长和给药方便等优点<sup>[20-21]</sup>。2013年,NCCN的NHL治疗指南将原SMILE方案中的L-门冬酰胺酶替换为培门冬酶。培门冬酶使用过程中,常见不良反应主要有消化道反应、肝功能异常和高血糖等,有极少数患者发生过敏反应<sup>[22-23]</sup>。给药时应必备常见的抢救药品及设备,使用前可给予DEX预防过敏反应的发生,严格遵照药品说明书分3个部位匀速肌内注射。给药过程及给药后,临床药师和护理人员共同对过敏反应进行监护,询问患者是否出现皮肤瘙痒、皮疹、发热、寒颤、呼吸困难等不适。

### 3.6 骨髓抑制的药学监护

大部分化疗药物和联合化疗方案可导致不同程度的白细胞下降、血小板减少。白细胞和血小板计数最低点出现的时间和降低的幅度因化疗药物、剂量、是否联合用药以及患者个体差异和化疗次数而不同。大剂量MTX应用时,骨髓抑制程度严重,白细胞、血小板下降时间较早,可能出现在化疗后5~10 d,而IFO、VP-16所致的白细胞、血小板下降时间稍微延迟,大约在化疗后7~14 d。故化疗结束后,需要密切监测患者血常规,及时给予升白细胞、升血小板等对症治疗。

## 4 用药教育

SMILE方案给药时间较长,MTX的给药需持续24 h,且给

药期间每6 h查尿常规1次。MTX在细胞内与二氢叶酸还原酶结合,拮抗二氢叶酸转变为四氢叶酸而抑制DNA的合成,亚叶酸钙进入体内后通过四氢叶酸还原酶转变为四氢叶酸,从而有效地对抗MTX,故亚叶酸钙常用于大剂量MTX的解毒治疗。该患者MTX给药结束后12 h,开始给予亚叶酸钙进行解救,首先给予亚叶酸钙0.1 g,ivgtt,6 h后给予9次亚叶酸钙0.03 g,ivgtt,q6 h。口腔黏膜炎是大剂量MTX化疗过程中常见的药品不良反应<sup>[24]</sup>,同时给予亚叶酸钙(0.07 g亚叶酸钙+100 ml NS)含漱数次,可减轻对口腔黏膜的毒性。SMILE方案治疗过程中,输液时间长、给药频次高,患者难免产生负面情绪,化疗前对患者进行适当的用药教育具有临床意义。临床药师应告知患者治疗期间大量饮水的原因是为了增加尿量、促进代谢产物的排泄;讲解亚叶酸钙含漱方法,即用清水清洁口腔后,亚叶酸钙含漱时尽量在口腔内短暂停留,并让舌头适度活动,使舌下、咽峡部、牙龈均与药液接触,含漱后几分钟内暂不进食、饮水;同时强调化疗期间加强营养,以低盐、低脂、低糖饮食为佳。化疗结束后,患者可能会出现血象降低,甚至出现粒细胞缺乏伴感染等症状,临床药师需嘱咐患者做好个人防护。另外,患者可能出现化疗相关性疲乏,家属应积极配合医务人员,帮助患者调整心态、适当锻炼、增强体质。

## 5 结语

临床药师对NK/TL患者化疗过程进行药学监护,对可能出现的TLS进行了预防性处理,保证了患者的用药安全并顺利完成化疗过程。通过临床药师与医师、护士的有效沟通、合作,避免了药物治疗中可能出现的药品不良反应。对患者进行化疗相关特殊药品的使用注意事项、不良反应预防等的用药教育,消除了患者对药物治疗的疑虑,提高了患者用药依从性。临床药师参与肿瘤患者化疗过程的药学监护,可优化患者的药物治疗方案,降低药物治疗过程中的风险,确保用药安全。

## 参考文献

[1] Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project[J]. *Blood*, 2009,113(17):3 931.

[2] Yong W, Zheng W, Zhu J, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Ann Hematol*, 2009, 88(7): 647.

[3] 毋艳,王慧.改良SMILE方案治疗结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤疗效分析[J].中国现代药物应用,2014,8(9):45.

[4] Guo Y, Lu JJ, Ma X, et al. Combined chemoradiation for the management of nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: elucidating the significance of systemic chemotherapy[J]. *Oral Oncology*, 2008,4(1):23.

[5] 欧阳周,易平勇,孙中义,等.培门冬酶治疗结外NK/T细胞淋巴瘤的疗效及安全性分析[J].中国全科医学,2014,17(18):2 136.

[6] 赵征,张晓学,袁勇,等.NK/T细胞淋巴瘤治疗和预后研究进展[J].现代肿瘤医学,2011,19(2):392.

[7] Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia[J]. *Cancer Sci-*

*ence*, 2008,99(5):1 016.

[8] 徐小红,杨磊,谭清和,等.改良SMILE方案治疗结外NK/T细胞淋巴瘤初探[J].现代肿瘤医学,2014,22(6): 1 438.

[9] 周颖,蔡清清,林旭滨,等.SMILE方案治疗复发难治NK/T细胞淋巴瘤的初步临床报告[J].白血病·淋巴瘤,2009,18(4):213.

[10] Muslimani A, Chisti MM, Wills S, et al. How we treat tumor lysis syndrome[J]. *Oncology: Williston Park*, 2011, 25(4):369.

[11] 张文英,杨波,朱宏丽.肿瘤溶解综合征诊治的研究进展[J].军医进修学院学报,2011,32(4):398.

[12] Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, et al. Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literature[J]. *Rare Tumors*, 2014,6(2):68.

[13] 周小钢,于亚平.肿瘤溶解综合征诊断及治疗进展[J].现代肿瘤医学,2010,18(6):1 230.

[14] Burns RA, Topoz I, Reynolds SL. Tumor lysis syndrome risk factors, diagnosis, and management[J]. *Pediatric Emergency Care*, 2014,30(8):571.

[15] 吴亮,徐傅能,陈璐,等.大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病及淋巴瘤的血药浓度监测与不良反应统计分析[J].实用医院临床杂志,2015,12(1):80.

[16] 唐薇,张峻,张瑛,等.急性淋巴细胞白血病患儿童甲氨蝶呤化疗中血药浓度的监测[J].中国药房,2005,16(18): 1 399.

[17] 吴薇,姚迪霏,许青.临床药师参与处理1例大剂量甲氨蝶呤给药后期排泄延迟的案例分析[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(8):741.

[18] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社,2014:437.

[19] 李旭芬,兰琼,黄建瑾.IHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤50例临床疗效评价[J].中国癌症杂志,2004,14(3):291.

[20] Kurtzberg J, Asselin B, Bernstein M, et al. Polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase versus native L-asparaginase in combination with standard agents for children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow relapse: a Children's Oncology Group Study (POG 8866)[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011,33(8):610.

[21] 中国临床肿瘤学,中华医学会血液学分会,中华儿科血液学分会.培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤的专家共识[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(3):256.

[22] Wen JY, Li M, Li X, et al. Efficacy and tolerance of pegaspargase-based chemotherapy in patients with nasal-type extranodal nk/t-cell lymphoma: a pilot study[J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2014,15(15):6 275.

[23] 李静,曹翠明,魏芳芳.培门冬酶注射液致过敏性休克[J].中国药物应用与监测,2012,9(2):119.

[24] Maiguma T, Hayashi Y, Ueshima S, et al. Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Clin Pharm Th*, 2008,46(11):584.

(收稿日期:2015-03-18 修回日期:2015-12-25)

(编辑:陶婷婷)