



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.18

文章编号: 2095-1264(2025)01-0130-07

奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊致 5-羟色胺综合征 病例分析[★]

周伶俐¹, 郑志元², 陈娜¹, 符一岚^{3*}

(¹长沙市妇幼保健院, 湖南长沙, 410078; ²花垣县人民医院, 湖南吉首, 416000; ³湖南省肿瘤医院, 湖南长沙, 410013)

摘要: 通过分析 3 例行 ddEC-T 方案化疗的激素受体阳性乳腺癌患者使用奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊后出现 5-羟色胺综合征(SS)的病例, 结合文献学习、临床特点和诊治过程进行关联性分析, 探讨其发生机制及处理方法, 旨在为临床安全用药提供参考依据。3 例患者均在化疗前 1 h 口服奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊进行止吐预处理, 且均在化疗后 24 h 内出现 SS, 临床表现主要包括自主神经过度活跃(如头晕、发热、恶心、冷汗淋漓、上腹部不适、心慌等)、神经肌肉异常(如四肢麻木、右上肢震颤、小便失禁等)及精神状态改变(如情绪焦躁、烦闷等)。患者接受卧床休息、持续吸氧、心电监护、静脉补钾、补液、止吐等对症治疗, 必要时口服地西泮片镇静, 症状得以缓解。根据 Naranjo 不良反应因果关系评估量表, 3 例患者发生 SS 与奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊的关联性评分为 7 分, 评价为“很可能有关”。临床药师分析认为, SS 的发生可能与奈妥匹坦帕洛诺司琼与环磷酰胺、西咪替丁的相互作用有关, 或者可能是由于奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊剂量增加所致, 建议后续治疗中更换为阿瑞匹坦。SS 的预防至关重要, 临床实践中应尽量避免药物间相互作用的发生。在药物选择上, 可根据患者病情酌情选用其他替代药物; 若必须联合使用相关药物, 则需严密监测患者的临床表现和相关指标, 以确保用药安全。

关键词: 激素受体阳性型乳腺癌; 奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊; 5-羟色胺综合征; 不良反应; 阿瑞匹坦

中图分类号: R737.9; R730.6 **文献标识码:** A

Analysis of serotonin syndrome caused by netupitant and palonosetron capsules[★]

ZHOU Lingli¹, ZHENG Zhiyuan², CHEN Na¹, FU Yilan^{3*}

(¹Changsha Maternal and Child Health Care Hospital, Changsha, 410078, Hunan, China; ²Huayuan County People's Hospital, Jishou, 416000, Hunan, China; ³Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: To assist clinicians and pharmacists in understanding the mechanism and management of serotonin syndrome induced by netupitant and palonosetron (NEPA) capsules, clinical pharmacists analyzed three cases of hormone receptor-positive breast cancer patients undergoing ddEC-T chemotherapy who developed serotonin syndrome after using NEPA capsules. The analysis was conducted by reviewing the clinical characteristics, diagnosis, and treatment processes, combined with a literature review, to provide insights for safe clinical medication practices. All three patients were administered NEPA capsules one hour before chemotherapy as antiemetic prophylaxis and developed serotonin syndrome within 24 hours post-chemotherapy. Symptoms included autonomic hyperactivity (such as dizziness, fever, nausea, sweating, epigastric discomfort, palpitation, etc.), neuromuscular abnormalities (such as limb numbness, tremors in the right upper limb, urinary incontinence, etc.) and mental state changes (such as emotional anxiety, distress, etc.). The patient received symptom-

[★]基金项目: 湖南省儿童安全用药临床医疗技术示范基地基金资助项目(2023SK4083)。

作者简介: 周伶俐, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。

*通信作者: 符一岚, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学。

atic treatment including bed rest, continuous oxygen therapy, cardiac monitoring, intravenous rehydration with potassium supplementation, antiemetics, and oral diazepam for sedation when necessary, and the symptoms were alleviated. Using the Naranjo adverse drug reaction probability scale, the association between serotonin syndrome and the suspected drug, NEPA capsules, was evaluated with a score of 7, indicating a probable relationship. Clinical pharmacists suggested that serotonin syndrome might be related to drug interactions between NEPA and chemotherapy agents such as cyclophosphamide or adjuvant drugs like cimetidine, or possibly due to increased dosage of NEPA. It was recommended to consider alternative NK-1 receptor antagonists (aprepitant) for subsequent treatments. Prevention is crucial in managing serotonin syndrome, and clinicians should avoid potential drug-drug interactions. Alternative therapeutic agents should be considered based on the patient's condition, and close monitoring is essential when combination therapy is unavoidable.

Keywords: Hormone receptor positive breast cancer; Netupitant and palonosetron capsules; Serotonin syndrome; Adverse drug reactions; Aprepitant

0 前言

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 又称血清素, 是中枢神经系统一种重要的抑制性神经递质, 主要分布于松果体和下丘脑, 参与情绪、情感的调节, 并具有刺激血管和平滑肌收缩的作用^[1]。作为一种重要的生物活性物质, 5-HT 还参与痛觉、睡眠和体温等生理功能的调节。中枢神经系统 5-HT 含量及功能异常可能与精神病、偏头痛等多种疾病的发病机制相关。

5-羟色胺综合征(serotonin syndrome, SS)是一种由于药物或药物联合使用导致中枢及外周神经系统突触间隙 5-HT 蓄积引起的临床综合征^[2], 是一种少见但可能危及生命的不良反应。SS 通常发生于首次使用 5-HT 能药物或药物剂量增加并过量使用后的 12~24 h 内, 也可能由两种或多种 5-HT 能药物相互作用引发^[3]。此外, 有报道指出, 即使使用稳定剂量的 5-HT 能药物, 也可能诱发 SS^[4]。临床上常见的可能引起 SS 的药物包括抗抑郁药、阿片类药物、抗焦虑药、抗癫痫药及止吐药(如 5-HT 拮抗剂)等^[5]。SS 的典型临床表现包括三联征, 即精神状态改变(如焦虑、躁动、意识错乱等)、神经肌肉异常(如肌阵挛、肌强直、震颤等)和自主神经过度活跃(如发热、恶心、腹泻、头痛、头晕、脸红、出汗、心动过速、呼吸急促及血压波动等)^[6]。奈妥匹坦帕洛诺司琼是一种由神经激肽-1(neurokinin-1, NK-1)抑制剂(奈妥匹坦 0.3 g)与 5-HT₃拮抗剂(盐酸帕洛诺司琼 0.5 mg)组成的复方制剂, 主要用于预防和治疗化疗引起的中、高度呕吐反应, 常见不良反应包括头晕、便秘、疲乏、超敏反应以及血清素综合征等^[7]。目前, 临床研究主要集中于该药物的止吐效果^[8-9], 而对其不良反应的关注相对较少。本文报告了临

床药师在工作中发现的 3 例奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊致 SS 的病例, 并对其严重不良反应进行了分析与讨论。

1 病例资料

1.1 病例 1

患者, 女, 53 岁, 于 2023 年 5 月 8 日入院。入院诊断: 左乳癌 PT2N2M0 III A 期, 浸润性癌 II 级; 高血压病 3 级(极高危组); 脂肪肝; 肺结节性质待查。入院后完善相关检查, 体格检查示: 体温 36.6 °C, 脉搏 71 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 141/91 mmHg, 体重 68.0 kg, 身高 160 cm, 体表面积 1.75 m², 功能状态评分(performance status, PS) 0 分, 疼痛数字评分(numeric rating scale, NRS) 0 分。患者神志清楚, 心、肺、腹查体无明显异常, 专科检查未见特殊, 其余实验室及影像学检查无明显异常。患者于 2023 年 5 月 12 日按 ddEC-T 方案行第 1 周期化疗, 具体方案为: 环磷酰胺 1.0 g (600 mg·m⁻²) 联合表柔比星 150 mg (90 mg·m⁻²) 静脉滴注。化疗前 1 h, 予奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊 0.3 g 口服联合地塞米松 10 mg 静脉注射预防呕吐, 同时予西咪替丁护胃及补液支持治疗。化疗结束 2 h 后, 患者出现头晕、恶心、四肢麻木及冷汗淋漓等症状。体格检查: 神志清楚, 全身皮肤湿冷, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音, 心率 86 次/min, 律齐, 无杂音, 腹部平软, 无压痛及反跳痛。随机血糖 6.6 mmol·L⁻¹, 血压 106/68 mmHg。嘱患者卧床休息、持续吸氧, 并肌注盐酸异丙嗪 25 mg 对症处理。4 h 后, 患者症状加重, 出现四肢指/趾端痉挛、全身冷汗、恶心呕吐、全身麻木、小便失禁及精神食欲欠佳。体格检查: 体温 36.0 °C, 脉搏 71 次/min, 呼吸 24 次/min, 血压 140/57 mmHg。患者精神差, 神志稍清, 双手指痉挛, 双肺呼吸音清晰, 未

闻及啰音,心率 71 次/min,律齐,无杂音,腹部平软,无压痛,肝脾未触及,肠鸣音 4 次/min。急查电解质常规示:血钾 $3.45 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,其余指标正常;床旁心电图示:窦性心律,部分导联 ST 段改变。临床药师与医师讨论后认为,患者出现头晕、恶心、呕吐、冷汗淋漓、肠鸣音活跃等自主神经过度活跃症状,以及四肢麻木、指端痉挛、小便失禁等神经肌肉异常症状,符合 SS 的临床表现,可能与奈妥匹坦帕洛诺司琼相关。建议患者平卧位休息,持续吸氧;更换输液器,予补钾、补液及止吐治疗;持续心电监护,必要时口服地西洋片 5 mg qd 镇静治疗;后续化疗止吐预处理方案调整为阿瑞匹坦胶囊。经对症处理 24 h 后,患者症状明显好转。患者于 2023 年 6 月 2 日行 ddEC-T 方案第 2 周期化疗,化疗前予地塞米松注射液 10 mg 静脉注射、盐酸帕洛诺司琼注射液 0.25 mg 静脉注射联合阿瑞匹坦胶囊($d1 \text{ } 125 \text{ mg}$, $d2-3 \text{ } 80 \text{ mg}$)口服三联止吐预处理。治疗后未再出现 SS 相关症状。

1.2 病例 2

患者,女,50 岁,左乳癌术后 1 年余,左侧腋窝淋巴结清扫术后 18 d。2023 年 6 月 27 日为求进一步治疗入院。入院诊断:左乳癌术后、左腋窝淋巴结转移清扫术后, rPT1N2M0 III A 期,浸润性导管癌 III 级。入院后完善相关检查,体格检查示:体温 $36.7 \text{ }^{\circ}\text{C}$,脉搏 85 次/min,呼吸 20 次/min,血压 $116/85 \text{ mmHg}$,体重 48.0 kg ,身高 152 cm ,体表面积 1.4 m^2 ,PS 评分 0 分,NRS 评分 0 分,神志清楚,心、肺、腹检查无异常,专科情况无特殊,其余检查未见明显异常。2023 年 6 月 29 日,患者开始按 ddEC-T 方案进行化疗,具体方案为:表柔比星 140 mg 联合环磷酰胺 0.85 g 。化疗前 1 h 口服奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊预防呕吐,并给予地塞米松抗过敏、西咪替丁护胃及右雷佐生护心。化疗后 1 h,患者出现浑身乏力、头晕、面色苍白、四肢酸软无力、右上肢震颤、伴有发热感及上腹部不适等症状。临床药师会诊后考虑患者出现自主神经改变(如浑身乏力、头晕、面色苍白、发热感、上腹部不适)及神经肌肉异常(如四肢酸软无力、右上肢震颤),可能与奈妥匹坦帕洛诺司琼引起的 SS 有关。建议患者平卧位休息,持续吸氧,更换输液器,并急测随机指血糖,结果显示血糖 $13 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血钾 $2.9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血钠 $128.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血氯 $97.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血钙 $1.89 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。随即给予生理盐水维持静脉通道,补充钠、钾、钙,并进行 4 h 心电监护,同时给予托烷司琼 5 mg 止吐。临床药师建议调

整后续化疗止吐预处理方案,将奈妥匹坦帕洛诺司琼更换为阿瑞匹坦胶囊,临床医生采纳建议,患者经对症处理后症状缓解,四肢无力情况好转。2023 年 7 月 20 日,患者进行 ddEC-T 方案第 2 周期化疗,止吐预处理方案调整为口服阿瑞匹坦胶囊($d1 \text{ } 125 \text{ mg}$, $d2-3 \text{ } 80 \text{ mg}$),未再出现 SS 相关症状。

1.3 病例 3

患者,女,53 岁,因左乳癌术后 14 d 于 2023 年 7 月 5 日入院寻求进一步治疗。入院诊断:左乳癌术后,PT2N1M0 II B 期,浸润性导管癌 III 级。患者健康状况良好,52 岁绝经。入院后完善相关检查,体格检查示:体温 $36.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$,脉搏 78 次/min,呼吸 20 次/min,血压 $136/83 \text{ mmHg}$,体重 40.0 kg ,身高 152 cm ,体表面积 1.3 m^2 ,PS 评分 0 分,NRS 疼痛评分 0 分,神志清楚,心、肺、腹检查无异常,专科情况无特殊,其余检查未见明显异常。2023 年 7 月 6 日,患者开始按 ddEC-T 方案进行第 1 周期化疗,具体方案为:表柔比星 120 mg 联合环磷酰胺 0.8 g 。化疗前 1 h 口服奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊预防呕吐,并给予地塞米松抗过敏、西咪替丁护胃等对症处理。患者拒绝心电监护。化疗结束 2 h 后,患者突发头晕、恶心、心慌、手心出汗、脸色苍白,伴情绪焦躁、烦闷等症状。临床药师结合患者病情及用药史,考虑患者出现精神状态改变(如情绪焦躁、烦闷)及自主神经改变(如头晕、恶心、心慌、手心出汗、脸色苍白),可能与奈妥匹坦帕洛诺司琼引起的 SS 有关。建议患者立即平卧位休息,持续吸氧,更换输液器,予生理盐水维持静脉通道,并给予 4 h 心电监护,同时予地西洋片镇静治疗。临床药师建议调整后续化疗止吐预处理方案,将奈妥匹坦帕洛诺司琼更换为阿瑞匹坦胶囊,临床医生采纳建议,患者经对症处理后症状缓解,情绪及四肢无力情况好转。2023 年 7 月 27 日,患者进行 ddEC-T 方案第 2 周期化疗,止吐预处理方案调整为口服阿瑞匹坦胶囊($d1 \text{ } 125 \text{ mg}$, $d2-3 \text{ } 80 \text{ mg}$),未再出现 SS 相关症状。

2 讨论

2.1 药物不良反应关联性评价

评价药物相关性不良反应的标准化方法中,诺氏评估量表法^[10]是代表性工具之一。根据诺氏评估量表法的评分标准(表 1),本文中 3 例患者的最终得分为 7 分,提示其出现的 SS 与奈妥匹坦帕洛诺司琼的相关性为“很可能”。

表 1 ADR 诺氏评估量表评分
Tab. 1 Naranjo adverse drug reaction probability scale

问题	评分			说明
	是	否	未知	
1. 该不良反应发生之前是否有总结性报告	1			奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊说明书中有此不良反应的描述
2. 该不良反应是否出现在使用可疑药物之后	2			3 例患者均在化疗结束 24 h 内出现症状
3. 停用该药物或使用其他拮抗剂, 不良反应是否改善	1			停药并对症治疗, 患者症状明显改善
4. 再次使用该药物, 不良反应是否再次出现			0	未再次使用
5. 是否存在其他原因引起不良反应		2		没有其他能单独引起 SS 的因素
6. 给予安慰剂, 不良反应是否再次出现			0	未使用安慰剂
7. 血药浓度是否为中毒浓度			0	未检测药物在血液或其他体液中的浓度
8. 不良反应的轻重程度与可疑药物剂量变化是否有关			0	未改变过给药剂量
9. 患者之前使用该药物或类似的药物是否发生不良反应			0	未曾暴露于同种或同类药物
10. 经过客观检查, 该不良反应是否被证实	1			3 例患者均出现不同程度的临床症状, 主要表现为头晕、恶心、全身麻木、冷汗淋漓、四肢指/趾端痉挛、血压降低、面色苍白、四肢无力、右上肢轻微震颤, 并伴有发热感、上腹部不适及轻微情绪焦躁等精神状态改变。上述症状符合神经肌肉异常、自主神经过度活跃及精神状态改变的“三联征”表现
总评分			7 分	

注: 对于药物治疗与不良反应之间的关联, 诺氏药物不良反应评估量表总评分 ≥ 9 分为肯定, 5~8 分为很可能相关, 1~4 分为可能相关, ≤ 0 分为无关。

Note: For assessing the association between drug therapy and adverse drug reactions, the Naranjo adverse drug reaction probability scale is used. A total score of ≥ 9 indicates a definite association, 5 - 8 indicates a probable association, 1 - 4 indicates a possible association, and ≤ 0 indicates no association.

2.2 奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊致 SS 发生机制

SS 的作用机制复杂, 涉及多种因素的共同作用^[11]。研究表明, 5-HT 受体过度激动与 SS 的发生密切相关。突触中 5-HT 激动剂浓度增加会导致 5-HT 受体饱和, 进而引发中枢 5-HT 能系统的亢进^[12]。此外, 5-HT 的降解能力下降也被认为是 SS 的重要机制之一, 5-HT 的蓄积与代谢效率降低协同作用, 进一步加剧了 5-HT 能系统的亢进^[13]。药物引起 SS 的机制主要包括: 抑制 5-HT 再摄取、抑制 5-HT 代谢、促进 5-HT 合成、5-HT 受体的激动作用等^[14]。此外, 细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶在 5-HT 代谢中也起着关键作用。研究发现, CYP2D6 和 CYP3A4 等细胞色素亚型的突变或抑制会减少 5-HT 的代谢, 从而导致 5-HT 蓄积。基因多态性、受体超敏反应及 CYP 酶的抑制都可能进一步加剧 SS 的发生^[15]。患者使用奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊导致 SS 的机制可能与药物抑制 5-HT 再摄取及代谢有关, 进而导致 5-HT 蓄积。根据药品说

明书及相关研究, 可能的原因主要包括药物相互作用和药物剂量增加两方面。

2.2.1 药物相互作用

(1) 与化疗药物环磷酰胺的相互作用。奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊为复方制剂, 每粒含奈妥匹坦 0.3 g 和盐酸帕洛诺司琼 0.5 mg。奈妥匹坦是 P 物质/NK-1 受体的选择性拮抗剂, 主要通过 CYP3A4 介导的肝代谢消除, 少量通过肾排泄^[16], 当其在人体中含量为 0.3 g 时, 可作为 CYP3A4 的底物和中度抑制剂。帕洛诺司琼是 5-HT₃ 受体拮抗剂, 主要通过肾排泄和代谢途径从体内消除, 其代谢途径主要由 CYP2D6 介导, 次要代谢途径为 CYP3A4 和 CYP1A2^[17]。环磷酰胺作为一种前药, 是 CYP2C9 的重要底物, 需在体内经肝脏微粒体 CYPs (如 CYP2B6、CYP3A4、CYP3A5 和 CYP2C9) 羟化后才具有细胞毒活性^[18]。本文中 3 例患者均行 ddEC-T 方案化疗, 在临床应用中, 奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊与环磷酰胺联用时, 三种药物的代谢均可竞争 CYP3A4 的活性, 导致帕洛诺司琼代谢减慢, 血药浓

度升高,进而抑制 5-HT 的再摄取,增加 5-HT 的蓄积。5-HT 大量蓄积后过度激活突触后膜上的 5-HT 受体,最终引发 SS。查阅指南及药品说明书,目前尚未发现阿瑞匹坦与 5-HT₃受体拮抗剂帕洛诺司琼之间存在药代动力学相互作用,也未发现其与环磷酰胺存在相互作用的数据。因此,建议临床医生在后续治疗中将止吐药物更换为阿瑞匹坦,以减少 SS 的发生风险。(2)与西咪替丁(辅助药物)之间的相互作用。西咪替丁是一种肝药酶抑制剂,能够抑制多种 CYP450 酶(包括 CYP1A、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5 和 CYP2C19)的活性^[19]。奈妥匹坦帕洛诺司琼与西咪替丁合用时,二者竞争 CYP3A4 活性,导致帕洛诺司琼代谢减慢,血药浓度升高,进一步增加 5-HT 蓄积的风险。

2.2.2 药物剂量增加 5-HT 过量蓄积是 SS 的主要致病原因,且 5-HT 诱发 SS 具有浓度依赖性^[20-21]。临床上,盐酸帕洛诺司琼注射液的常用剂量为 0.25 mg,而奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊中帕洛诺司琼剂量为 0.5 mg。这种剂量上的差异使得复合制剂更容易因 5-HT 蓄积而引发 SS。

2.3 SS 的处理与预防

SS 的治疗首先以停用 5-HT 能药物为主,多数病例在停药后 24 h 内症状可得到缓解,且预后良好^[22]。其次是对症治疗,若患者在使用苯二氮草类药物和支持治疗后,激越状态及生命体征仍未改善,则需使用 5-HT 拮抗剂进行解毒治疗。如非特异性 5-HT_{2A}受体拮抗剂赛庚啶可通过阻断 5-HT 受体,降低突触间血清素水平,逆转血清素中毒的致死效应^[23]。临床上,针对 SS 通常分为轻、中、重度进行管理。(1)轻度患者:通常不伴发热,表现为轻微心动过速、高血压、多汗、寒战等症状。治疗以停用相关药物、支持治疗及苯二氮草类镇静为主,并密切观察病情,多数患者在 24~72 h 内可恢复^[24]。(2)中度患者:常伴有高热、心动过速、高血压、肠鸣音亢进、出汗、瞳孔散大、肌阵挛等异常生命体征。治疗需更积极地控制自主神经功能紊乱,必要时使用 5-HT 拮抗剂(如赛庚啶),推荐起始剂量为 12 mg,之后每小时 2 mg,直至症状缓解,24 h 内最大剂量为 12~32 mg^[25]。(3)重度患者:表现为极端高热、癫痫发作、横纹肌溶解、终末器官损伤,甚至休克昏迷^[26]。治疗需消除肌肉过度活动,对体温超过 41 °C 的患者,应立即进行镇静、麻醉和气管插管治疗,必要时转入 ICU 严密监测。苯二氮草类药物可有效降

低 SS 引起的高热^[27]。无论 SS 的严重程度如何,使用苯二氮草类药物控制躁动是治疗的关键措施。若临床医师高度怀疑奈妥匹坦帕洛诺司琼引发 SS,应立即停药,并更换为其他替代药物,如阿瑞匹坦。

SS 的预防重点在于避免药物-药物相互作用导致的不良反应。CYP450 酶(尤其是 CYP2D6 和 CYP3A4 亚型)在药物代谢中起重要作用,与 SS 的发生密切相关^[28]。药品说明书及文献报道,西咪替丁、帕洛诺司琼等药物可抑制 CYP2D6 和 CYP3A4 活性^[29-30],而环磷酰胺作为 CYP2C9 的重要底物,主要由 CYP2B6、CYP3A4、CYP3A5 和 CYP2C9 催化代谢。这些药物均可抑制 CYP450 酶活性,增加底物浓度。若奈妥匹坦帕洛诺司琼与上述药物联用,可能因竞争 CYP450 酶活性而导致帕洛诺司琼代谢减慢,血药浓度升高,抑制 5-HT 再摄取,最终引发 SS。本文中 3 例患者同时使用奈妥匹坦、帕洛诺司琼、环磷酰胺及西咪替丁,因竞争 CYP450 酶活性而诱发 SS。因此,临床中应尽量避免同时使用这些药物,以减少严重不良反应的发生。针对高度致吐风险化疗方案,指南推荐首选 5-HT₃受体拮抗剂+NK-1 受体拮抗剂+地塞米松(I A 类证据)或 5-HT₃受体拮抗剂+NK-1 受体拮抗剂+奥氮平+地塞米松(I A 类证据)或帕洛诺司琼+奥氮平+地塞米松(I A 类证据)进行止吐预处理^[31]。然而,高度致吐风险化疗方案中的 AC 方案(含蒽环类、环磷酰胺)、表柔比星、长春新碱等药物均与 CYP450 酶代谢相关,而止吐药物奥氮平、昂丹司琼、帕洛诺司琼等是 CYP2D6 的底物,奈妥匹坦等 NK-1 受体拮抗剂则是 CYP3A4 的底物和中度抑制剂,均可能竞争 CYP450 酶活性。因此,在使用蒽环类、环磷酰胺、长春新碱等高致吐药物化疗时,建议避免同时使用奈妥匹坦、司琼类药物及奥氮平等止吐药物,非必要时应避免使用西咪替丁,以减轻胃肠道反应。可根据病情选用其他止吐方案替代,如 5-HT₃受体拮抗剂+沙利度胺+地塞米松^[32]或 5-HT₃受体拮抗剂+甲地孕酮+地塞米松^[33]。

3 小结

奈妥匹坦帕洛诺司琼与环磷酰胺及西咪替丁之间存在药物相互作用,三者均通过竞争 CYP3A4 活性代谢,导致帕洛诺司琼代谢减慢,血药浓度升高,进而抑制 5-HT 再摄取,导致 5-HT 大量蓄积,过度激活突触后膜上的 5-HT 受体,最终引发 SS。因

此,临床中应尽量避免联合使用这些药物。若必须联用,应严密监护患者病情,并根据实际情况选用其他替代治疗药物。在奈妥匹坦帕洛诺司琼使用后出现SS时,首要措施是立即停药,并给予苯二氮草类药物控制神经系统症状及其他对症支持治疗。对于重症患者,可使用5-HT受体拮抗剂赛庚啶,多数患者的症状可在治疗后24 h内缓解。本文中3例患者在对症支持治疗后,症状均在24 h内缓解。在后续ddEC-T方案化疗周期中,将止吐预处理方案更换为阿瑞匹坦胶囊+地塞米松+帕洛诺司琼后,未再出现SS。

参考文献

- [1] SPADARO A, SCOTT K R, KOYFMAN A, et al. High risk and low prevalence diseases: serotonin syndrome [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 61: 90–97. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.08.030.
- [2] MAITLAND S, BAKER M. Serotonin syndrome [J]. *Drug Ther Bull*, 2022, 60(6): 88–91. DOI: 10.1136/dtb.2021.000032.
- [3] MIKKELSEN N, DAMKIER P, PEDERSEN S A. Serotonin syndrome—A focused review [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2023, 133(2): 124–129. DOI: 10.1111/bcpt.13912.
- [4] PRAKASH S, RATHORE C, RANA K. The prevalence of serotonin syndrome in an intensive care unit: a prospective observational study [J]. *J Crit Care*, 2021, 63: 92–97. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.12.014.
- [5] BARTLETT D. Drug-induced serotonin syndrome [J]. *Crit Care Nurse*, 2017, 37(1): 49–54. DOI: 10.4037/ccn2017169.
- [6] JUREK L, NOURREDINE M, MEGARBANE B, et al. The serotonin syndrome: an updated literature review [J]. *Rev Med Interne*, 2019, 40(2): 98–104. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.08.010.
- [7] HESKETH P J, KRIS M G, BASCH E, et al. Antiemetics: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(24): 2782–2797. DOI: 10.1200/JCO.20.01296.
- [8] NAVARI R M, BINDER G, BONIZZONI E, et al. Single-dose netupitant/palonosetron versus 3-day aprepitant for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(23): 3027–3035. DOI: 10.2217/fon-2021-0023.
- [9] BEHBAHAN K, BUBALO J. Capsule-related dysphagia and the use of netupitant/palonosetron (Akynzeo™) capsules: A report of two cases and a solution [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(5): 1284–1286. DOI: 10.1177/1078155220965671.
- [10] 刘敏, 王海学. 药物临床试验不良反应因果关系评价方法概述与存在问题的思考[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(8): 1206–1211. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.08.030.
- [11] FRANCESCANGELI J, KARAMCHANDANI K, POWELL M, et al. The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): E2288. DOI: 10.3390/ijms20092288.
- [12] 李露露, 王丽莉, 田甜, 等. 5-羟色胺综合症的病因学研究 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(2): 206–207. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2019.02.004.
- [13] HANNON M J, THOMPSON C J. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162 (Suppl 1): S5–12. DOI: 10.1530/EJE-09-1063.
- [14] IQBAL M M, BASIL M J, KAPLAN J, et al. Overview of serotonin syndrome [J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2012, 24(4): 310–318.
- [15] PILGRIM J L, GEROSTAMOULOS D, DRUMMER O H. Review: Pharmacogenetic aspects of the effect of cytochrome P450 polymorphisms on serotonergic drug metabolism, response, interactions, and adverse effects [J]. *Forensic Sci Med Pathol*, 2011, 7(2): 162–184. DOI: 10.1007/s12024-010-9188-3.
- [16] RAPOPORT B, SMIT T. Clinical pharmacology of neurokinin-1 receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting associated with chemotherapy [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(6): 697–710. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325868.
- [17] BELL G C, CAUDLE K E, WHIRL-CARRILLO M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(2): 213–218. DOI: 10.1002/cpt.598.
- [18] RODRIGUEZ-ANTONA C, INGELMAN-SUNDBERG M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer [J]. *Oncogene*, 2006, 25(11): 1679–1691. DOI: 10.1038/sj.onc.1209377.
- [19] SZUTOWSKI M M, ŁUKASIK M, WAWER Z T, et al. *In vivo* effect of 5- and 8-methoxypsoralens and cimetidine on R, S-warfarin metabolism in rat [J]. *J Appl Toxicol*, 2002, 22(5): 327–332. DOI: 10.1002/jat.867.
- [20] BALDO B A. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects [J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92(8): 2457–2473. DOI: 10.1007/s00204-018-2244-6.
- [21] KATEON H. Differentiating serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome [J]. *Ment Health Clin*, 3(3): 129–133. DOI: 10.9740/mhc.n166821.
- [22] BARTAKKE A, CORREDOR C, VAN RENSBURG A. Serotonin syndrome in the perioperative period [J]. *BJA Educ*, 2020, 20(1): 10–17. DOI: 10.1016/j.bjae.2019.10.003.
- [23] MURRAY B P, CARPENTER J E, SAYERS J, et al. Two cases of serotonin syndrome after bupropion overdose treated with cyproheptadine [J]. *J Emerg Med*, 2021, 60(4): e67–e71. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.10.039.
- [24] ELLI C, NOVELLA A, PASINA L. Serotonin syndrome: A pharmacovigilance comparative study of drugs affecting serotonin levels [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(2): 231–237. DOI: 10.1007/s00228-023-03596-z.
- [25] 蔡燕妮, 迟猛, 王国年. 阿片类药物与5-羟色胺综合征的研究进展 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(2): 201–203.
- [26] WERNEKE U, TRUEDSON-MARTINIUSSEN P, WIKSTRÖM H, et al. Serotonin syndrome: a clinical review of current controversies [J]. *J Integr Neurosci*, 2020, 19(4): 719–727. DOI: 10.31083/j.jin.2020.04.314.
- [27] 仲英洁, 徐珊珊, 刘晓利. 5-羟色胺综合征一例 [J]. *上海医学*, 2019, 42(11): 689–690. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2019.11.011.
- [28] MAGLIOCCO G, THOMAS A, DESMEULES J, et al. Phenotyping of human CYP450 enzymes by endobiotics: current knowledge and methodological approaches [J]. *Clin Pharmacol*

- kinet, 2019, 58(11): 1373–1391. DOI: 10.1007/s40262–019–00783–z.
- [29] ROULET L, ROLLASON V, DESMEULES J, et al. Tapentadol versus tramadol: a narrative and comparative review of their pharmacological, efficacy and safety profiles in adult patients [J]. *Drugs*, 2021, 81(11): 1257–1272. DOI: 10.1007/s40265–021–01515–z.
- [30] FUHR L M, MAROK F Z, FUHR U, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of bergamottin and 6,7-dihydroxybergamottin to describe CYP3A4 mediated grapefruit–drug interactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 114(2): 470–482. DOI: 10.1002/cpt.2968.
- [31] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会, 等. 中国抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南(2023 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(6): 481–501. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152–20240123–00046
- [32] ZHANG L Y, QU X J, TENG Y E, et al. Efficacy of thalidomide in preventing delayed nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLOG1302 study) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(31): 3558–3565. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.2538.
- [33] MA Y J, ZHAO W J, DENG W Y, et al. Megestrol acetate dispersible tablets with a 5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone vs. 5-HT₃ receptor antagonist plus dexamethasone, can better control chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized controlled study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(20): 1124. DOI: 10.21037/atm–22–4809.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 周伶俐, 郑志元, 陈娜, 等. 奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊致 5-羟色胺综合征病例分析[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(1): 130–136. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2025.01.18.

Cite this article as: ZHOU Lingli, ZHENG Zhiyuan, CHEN Na, et al. Analysis of serotonin syndrome caused by netupitant and palonosetron capsules[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(1): 130–136. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2025.01.18.