病例报告

替吉奥胶囊致双眼泪道严重阻塞

高峰 白芳 陶海
解放军总医院第三医疗中心眼科泪器病中心， 北京 100039
高峰为唐山眼科医院泪器病科进修医生，063000
通信作者：陶海，Email：taohaiwj@sina.com

【摘要】 1 例 49 岁男性患者因患结肠癌口服替吉奥胶囊 2 粒（每粒含替加氟 25 mg，吉美嘧啶 7.25 mg，奥替拉西钾 24.5 mg），2 次/d，连续用药 2 周，停用 1 周，3 周为 1 个疗程。第 2 个疗程结束后，患者出现双眼流泪症状。继续服用替吉奥胶囊治疗，流泪症状加重。第 3 个疗程后停药，但流泪症状无改善。诊断为双眼泪道阻塞，经泪道冲洗治疗 22 个月后无效。患者接受双眼微切口泪囊切开探查 + 泪道向内下方引流 - 泪点成形 - 改良泪囊鼻腔吻合 + 双泪小管置入术，术后治疗后流泪症状消失。结合以往文献报道，考虑本例患者的双眼泪道阻塞与替吉奥有关。

【关键词】 替加氟；泪道阻塞
DOI：10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2019.06.019

Severe lacrimal duct obstruction in both eyes induced by tegafur, gimeracil and oteracil potassium capsules
Gao Feng, Bai Fang, Tao Hai
Lacral Center of Ophthalmology, the Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China
Gao Feng is a doctor for further study from the Department of Lacrimal Apparatus Diseases, Tangshan Ophthalmic Hospital, Hebei Province, Tangshan 063000, China
Corresponding author: Tao Hai, Email: taohaiwj@sina.com

【Abstract】 A 49-year-old male patient received 2 tegafur, gimeracil and oteracil potassium capsules (each capsule containing tegafur 25 mg, gimeracil 7.25 mg, and oteracil potassium 24.5 mg) orally twice daily for 2 weeks continuously following 1 week of withdrawal (every 3 weeks was a cycle) for colon cancer. After 2 cycles of treatment, the patient developed epiphora in both eyes. He continued to take the medicine and his epiphora aggravated. After 3 cycles of treatment, the drug was discontinued but his epiphora did not improve. Lacrimal duct obstruction in both eyes was diagnosed, which did not improve after the lacrimal passage irrigation treatment for 22 months. Then the patient underwent consecutive surgical treatments on his left and right eyes, including dacryocystectomy (with tiny incision for exploration), retrograde drainage of lacrimal canaliculi, punctoplasty, modified dacryocystorhinostomy, and artificial lacrimal canaliculius implantation. After the above operations, his epiphora disappeared. Based on the previous literature, the lacrimal duct obstruction in both eyes induced by tegafur, gimeracil and oteracil potassium capsules was considered.

【Key words】 Tegafur; Lacrimal duct obstruction
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2019.06.019

患者男，49 岁，因双眼流泪 22 个月余，于 2017 年 8 月 29 日就诊于解放军总医院第三医疗中心眼科泪器病中心。患者于 2 年前在当地医院行结肠癌根治术，术后 1 个月开始口服替吉奥胶囊（每粒含替加氟 25 mg，吉美嘧啶 7.25 mg，奥替拉西钾 24.5 mg）2 粒，2 次/d，连续用药 2 周，停用 1 周，3 周为 1 个疗程，期间未用其他药物。第 2 个疗程用药 2 周后，患者出现双眼流泪症状。继续服用替吉奥胶囊，流泪症状加重。第 3 个疗程后停药，但流泪症状无改善。曾多次就诊于当地医院，诊断为双眼泪道阻塞，给予泪道冲洗治疗，但效果不佳。既往无高血压病、糖尿病、冠心病等慢性疾病史，否认其他家族史，否认食物及药物过敏史。

入院体检：生命体征正常。全身体检除腹部手术瘢痕外，余未见异常。眼科检查：双眼视力均为 1.0，眼睑无红肿，无内外翻及倒睫，结膜无充血，角膜透明，前节未见异常，右眼瞳孔 11.2 mmHg（非接触式眼压计，1 mmHg = 0.133 kPa），左眼瞳孔 13.5 mmHg；双眼泪囊区皮肤无红肿，冲洗泪道均可见泪点闭锁，不可冲洗，无法冲洗，下泪点位正、形圆，针刺 2 mm 遇触觉抵抗，无破裂，冲洗液全部返流。CT 泪道造影显示泪道阻塞，可有泪谷囊肿影像，左右泪囊区皮肤无红肿，冲洗泪道均可见泪点闭锁，不可冲洗，无法冲洗，下泪点位正、形圆，针刺 2 mm 遇触觉抵抗，无破裂，冲洗液全部返流。CT 泪道造影显示泪道阻塞，不可冲洗，无法冲洗。
右眼微小切口泪囊切开探查+逆向疏通上泪小管+泪点成形+改良泪囊鼻腔吻合+双泪小管置入式人工泪囊植入术。术中手术显微镜下切开泪囊，逆向探查，发现上下泪小管严重阻塞，阻塞段均长达4～5 mm，鼻泪管重度狭窄，泪囊内有脓细黏液残留。术后补充诊断：双眼慢性泪囊炎。行联合泪囊鼻腔吻合术。术后修整诊断，双眼上下泪小管阻塞，双眼上下泪点闭锁，双眼上下泪小管阻塞，双眼鼻泪管重度狭窄，双眼慢性泪囊炎。术后流泪症状改善，9月11日出院。出院后随访6个月，泪道冲洗通畅，随诊至2021年6月尚未拔管。

讨论

普吉奥是一种非细菌性眶内生物材料眼周抗感染，由普加酸(tegafur)和两种调节剂——吉美嘧啶(gimeracil)及奥替拉西(otemaril)3种成分组成，主要用于治疗晚期胃癌和结肠癌，1999年首次在日本批准上市[1]，2009年在我国上市[2]。在国外，已有数篇报道普吉奥与泪腺异物及泪腺疾病相关[3]，但未见CNKI及万方数据库截至2021年6月收录文献，国内尚无报道。本例患者既往无皮肤病史，双眼流泪症状严重，术后普吉奥溶液治疗2个疗程后开始出现双眼流泪症状，行泪道冲洗检查发现双眼上下泪小管阻塞，术后发现双眼上下泪小管大范围阻塞，考虑患者的双眼泪道阻塞与普吉奥有关。

2005年，Sasaki等[4]首先报道了3例患者在使用普吉奥治疗后发生双眼流泪症状，其中2例平时使用普吉奥治疗6个月后，1例在使用普吉奥后出现流泪症状，作者认为泪小管狭窄和泪囊狭窄是普吉奥的不良反应。随后相继有数位学者对普吉奥相关泪腺疾病进行了研究。Kitamura等[5]报道55例采用普吉奥至少6个月的患者中6例(10.9%)发生了不同程度的泪小管狭窄或闭锁，流泪出现的时间为用药2～8个月，平均5.7个月。普吉奥的平均累积用量为10 300 mg。Sasaki等[6]对52例使用普吉奥的患者进行了泪腺内窥镜观察，其中5例(9.6%)在治疗2～8个月(平均4.4个月)后发生泪腺阻塞。Kim等[7]对使用普吉奥治疗的患者进行了1年的观察，170例患者中有31例(18%)出现流泪症状，其中25例接受了眼科检查，22例(88%)被诊断为泪液障碍；发生泪腺阻塞的时间为2.9个月，最常见阻塞部位为鼻泪管[86%(19/22)]，全泪液分泌术(相对于部分泪液分泌术，HR = 2.9, 95% CI = 1.6-5.4)和眼睑闭合力<50 ml/min(相对于≥50 ml/min, HR = 2.9, 95% CI = 0.038)是泪腺阻塞发生的风险因素。Tabuse等[8]对304例使用普吉奥的患者进行了为期1年的观察，其中流泪分级为2级者41例(13.5%),3级者36例(11.8%)。发生2级和3级流泪症状的中位时间为用药82 d(6～344 d)和249 d(84～653 d)；第1疗程时发生厌食症(OR = 2.27, P = 0.008)，口腔溃疡(OR = 3.86, P = 0.000 3)，皮肤色素沉着(OR = 3.84, P = 0.000 1)和痉挛(OR = 3.76, P = 0.01)等不良反应的患者以后发生流泪症状的风险较高。根据国外文献报道，普吉奥不仅可以引起泪腺阻塞，还可引起眼部疾病，视神经萎缩，角膜缘于细胞缺乏。