

## 诊疗经验

大剂量甲氨蝶呤化疗致肾功能不全及排泄延迟  
2例报告并文献复习熊婷<sup>△</sup> 王娜 刘璐 张义成 李登举\*,湖北武汉 430030

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科

关键词 大剂量甲氨蝶呤; 肾功能不全; 排泄延迟

中图分类号 R692 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210422

大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)是指单次用药剂量超过 $1.0\text{ g/m}^2$ ,一般为 $3.0\sim 5.0\text{ g/m}^2$ ,也有高达 $8\sim 12\text{ g/m}^2$ 的报道<sup>[1]</sup>。临床上主要用于治疗急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、恶性淋巴瘤、骨肉瘤等。其治疗过程中常见的不良反应主要包括肝、肾功能损伤、黏膜炎、消化道反应及骨髓抑制等,一旦发生急性肾衰竭,严重者可危及生命。因此,通过密切监测肾功能和甲氨蝶呤血药浓度可早期诊断、及时救治,减轻不良反应的发生。本文报道2例 ALL患者使用 HD-MTX 化疗致急性肾功能不全及排泄延迟的的诊治经过,并复习相关文献。

## 临床资料

病例1 16岁男性患者,因确诊为费城染色体阳性 Ph(+) 急性 B 淋巴细胞白血病于 2018 年 7 月 9 日开始行达沙替尼联合 VDCP(西艾克 4 mg d1, 8, 15, 22; 吡柔比星 50 mg d1, 8; 环磷酰胺 1 200 mg d1; 地塞米松 15 mg d1 ~ 20, 7.5 mg d21 ~ 28) 方案化疗,复查骨髓细胞学提示完全缓解(complete remission, CR), BCR/ABL 融合基因阴性或低于检测灵敏度。1 个月后进行达沙替尼联合 VP(西艾克 4 mg d1, 泼尼松 60 mg d1 ~ 7) 方案化疗,2 个月后进行 CAM(环磷酰胺 1 650 mg d1, 阿糖胞苷 1 600 mg, 1 次/12h d1 ~ 3, 6-巯基嘌呤 75 mg d1 ~ 7) 方案化疗,化疗结束后待血象恢复后复查骨髓细胞学达 CR。分别于 2018 年 10 月 24 日及 2018 年 11 月 28 日各给予 HD-MTX (单次剂量 4.0 g) 化疗。于 2019 年 3 月 5 日再次入院行 HD-MTX 化疗(因患者既往有肾功能不全,考虑为慢代谢型,减量使用)。入院查体无明显异常,查血常规:白细胞计数  $2.59 \times 10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞计

数  $1.19 \times 10^9/\text{L}$ ,血红蛋白 113 g/L。肝肾功能正常,肌酐  $65\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。化疗前一天开始给予水化、碱化,当天给予甲氨蝶呤 4 g 持续静脉滴注 24 h,用药结束后 12 h 开始亚叶酸钙解救(25 mg, 1 次/6h),监测患者 MTX 血药浓度及肾功能肌酐水平,见表 1。患者出现肾功能损害及药物排泄延迟,持续水化、碱化,加强利尿,加大亚叶酸钙用量后患者 MTX 降至安全浓度以下,血肌酐水平基本恢复正常,治疗期间未出现重度骨髓抑制、感染、黏膜炎等其他损害。

表1 病例1患者 HD-MTX 治疗后血 MTX 浓度监测( $\mu\text{mol/L}$ )

时间(h)	MTX 血药浓度	肌酐
24	50.04	107
48	10.86	351
72	5.34	338
120	1.81	289
168	0.77	219
216	0.50	184
264	0.14	126
312	0.00	114

病例2 47岁女性患者,诊断为“急性 B 淋巴细胞白血病”,于 2018 年 9 月 21 日开始行 VDCP(环磷酰胺 1 200 mg d1, 15, 西艾克 4 mg d1, 8, 15, 柔红霉素 80 mg d1 ~ 3, 地塞米松 10 mg d1 ~ 14) 方案化疗未缓解,于 2018 年 10 月 24 日开始行氟达拉滨(47 mg)联合大剂量阿糖胞苷(3 g)化疗后部分缓解。2018 年 11 月 29 日加入抗 CD19 + CD3 双特异性 T 细胞单链抗体 Blinatumomab (BITE) 临床试验,1 个周期后达 CR,继续完成第 2 周期 BITE 治疗,第 3 周期开始前,于 2019 年 2 月 13 日复查腰穿,脑脊液找到幼稚细胞,考虑中枢复发,骨髓细胞学仍呈 CR 状态,骨髓微小残留病灶未见明显异常幼稚 B

<sup>△</sup>进修生,咸宁市中心医院职工

\*通信作者:李登举, E-mail: lidengju@163.com, 武汉市硚口区解放大道 1095 号

淋巴细胞,行3次鞘内注射后脑脊液MRD检测转阴性。再行2次鞘内注射并于2019年3月5日开始行HD-MTX(3.5 g/m<sup>2</sup>)化疗。入院查血常规正常范围,肝、肾功能正常,肌酐48 μmol/L。化疗前一天开始给予水化、碱化,当天给予甲氨蝶呤6.2 g持续静脉滴注24 h,用药结束后12 h开始亚叶酸钙解救(50 mg,1次/6h),监测患者MTX血药浓度及肌酐水平,见表2。患者同样出现肾功能损害及药物排泄延迟,因患者出现严重的黏膜损害及消化道反应,且46h MTX血药浓度仍>10 μmol/L,提示排泄延迟,因此给予2次血液净化,持续水化、碱化,加强利尿,加大亚叶酸钙用量,2 d后患者MTX浓度逐渐下降,约1周后降至安全浓度水平,但患者在治疗期间出现重度骨髓抑制,未发生严重感染,经积极对症处理、促细胞生长等治疗,患者10余天后血细胞逐渐恢复,血肌酐水平恢复正常,消化道反应及黏膜损害症状改善。

表2 病例2患者HD-MTX治疗后血MTX浓度监测(μmol/L)

时间(h)	MTX血药浓度	肌酐
24	19.8	287
46	11.88	117(透析后急查结果)
60	4.08	131
84	1.94	190
132	1.25	244
156	0.90	218
204	0.57	190
252	0.21	147
300	0.04	117
372		86

## 讨论

甲氨蝶呤为叶酸类似物,主要通过抑制二氢叶酸还原酶的活性达到阻碍肿瘤细胞合成、抑制肿瘤细胞生长的作用<sup>[2]</sup>。虽然其不良反应多见,但因其优势在于能通过血脑屏障及血睾屏障,减少肿瘤复发,因此临床应用广泛。MTX浓度个体差异大,既往研究表明,其细胞毒性与药物浓度呈正相关,目前公认的MTX中毒血药浓度为给药后24 h>10.0 μmol/L,48 h>1.0 mol/L,72 h>0.1 mol/L,而一般认为给药后24 h血药浓度<5.0 μmol/L,48 h血药浓度<0.5 μmol/L较少发生不良反应<sup>[3,4]</sup>。MTX是一种通过肾脏代谢的药物,大剂量使用会导致急性肾衰竭,进而使其排泄延迟,达到药物中毒水平。MTX导致急性肾损伤发生的机制可能有:变态反应、肾小管毒性、肾小球损伤、基因多态性等。多数研究认为大剂量MTX导致急性肾损伤的发生率

不高,但在水化、碱化及解救不充分的情况下,急性肾损伤发生率会明显升高<sup>[5]</sup>。若出现急性肾功能不全,在碱化尿液、增加尿量、叶酸钙解救基础上可给予血液透析<sup>[6-10]</sup>。还有报道指出,MTHFR及AB-CB1基因多态性与急性白血病成人患者大剂量甲氨蝶呤严重毒性反应及排泄延迟可能具有相关性<sup>[11]</sup>,这提示在临床上应用HD-MTX前可完善甲氨蝶呤药物基因检测来判断患者对药物的敏感性。在大剂量甲氨蝶呤血药浓度与肾功能的相关性研究中指出,预测肾功能变化情况时,胱抑素C的敏感性优于肌酐<sup>[12]</sup>。

本文2例ALL患者在应用大剂量甲氨蝶呤治疗过程中出现急性肾功能不全及药物排泄延迟,其中1例患者通过加大亚叶酸钙解救、持续碱化水化及加强利尿后肾功能逐渐恢复,另1例因不良反应重,在上述治疗基础上联合血液透析,以加快药物排泄、促进肾功能恢复。若有条件的单位在治疗前可完善药物相关基因检测,除监测肾功能肌酐水平、血药浓度之外,还需监测胱抑素C。研究均证实血液透析治疗大剂量MTX所致的急性肾损伤疗效显著,可改善症状,加快MTX排泄,且肾损伤可逆转<sup>[13,14]</sup>。

## 参考文献

- 李亚军,刘禹婷,周辉,等.利妥昔单抗联合大剂量甲氨蝶呤在原发性中枢神经系统淋巴瘤的应用[J].循证医学,2018,18(2):78-82.
- 向君华.大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的不良反应临床观察[J].蚌埠医学院学报,2015,40(5):616-618.
- Evans WE, Relling MV, Boyett JM, et al. Dose pharmacokinetic variability influence the efficacy of high-dose methotrexate for the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia; what can we learn from small studies[J]. Leuk Res, 1997, 21: 435-437.
- Odoul F, Le Guellec C, Lamagnère JP, et al. Prediction of methotrexate elimination after high dose infusion in children with acute lymphoblastic leukemia using a population pharmacokinetic approach[J]. Fundam Clin Pharmacol, 1999, 13(5):595-604.
- Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity[J]. Oncologist, 2006, 11(6):694-703.
- 顾敏,赵成广,吴玉斌.血液净化治疗大剂量甲氨蝶呤中毒致急性肾功能衰竭的疗效[J].实用药物与临床,2013(5):392-394.
- 曾丽金,陈志斌,李振宇,等.血液灌流治疗甲氨蝶呤中毒2例及文献回顾[J].中国急救医学,2011(11):1050-1052.
- 李迪,李晓忠.血液透析治疗大剂量甲氨蝶呤化疗所致急性肾损伤的疗效[J].实用儿科临床杂志,2012,27(17):1320-1322.
- 张元元,漆佩静,吴颖,等.血液净化治疗在急性淋巴细胞白血病患儿高甲氨蝶呤血症伴急性肾损害中的应用[J].白血病·淋巴瘤,2019,28(8):463-467.
- Premuzic V, Basic-Jukic N, Jelakovic B, et al. Continuous venovenous hemofiltration improves survival of patients with congestive heart failure and cardiorenal syndrome compared to slow continuous ultrafiltration[J]. Ther Apher Dial, 2017, 21(3):279-286.
- 张春燕,任晓蕾,冯婉玉. MTHFR和ABCB1基因多态性对大剂量甲氨蝶呤毒性反应及排泄延迟的影响[J].中国新药杂志, 2019, 28(1):117-120.
- 庞露,杜晓明,朱旭.甲氨蝶呤治疗成人血液系统恶性肿瘤的血药浓度与肾功能的相关性研究[J].中国临床药理学杂志,2016(2):135-137.
- 汪翩,侯敬涛,龚晴.血液透析治疗大剂量甲氨蝶呤化疗所致急性肾损伤的疗效[J].北方药学,2017,14(5):84-85.
- Feinsilber D, Leoni RJ, Siripala D, et al. Evaluation, identification, and management of acute methotrexate toxicity in high-dose methotrexate administration in hematologic malignancies[J]. Cureus, 2018, 10(1):1-8.