

大剂量甲氨蝶呤化疗后 排泄延迟致急性肾损伤 1 例

熊建群¹ 许雪清² 张标¹ 邹小娟¹ 杨远荣¹

(1. 荆州市中心医院药学部 湖北荆州 434020;

2. 广西柳州市人民医院风湿免疫科)

关键词 甲氨蝶呤; 大剂量; 排泄延迟; 急性肾损伤; 药品不良反应

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** B

文章编号: 1005-0698(2019)01-0065-03

1 病例资料

患者,男,68岁,因“弥漫大B细胞淋巴瘤”于2018年5月19日入住我院肿瘤科。患者于2017年5月无明显诱因出现髌部间断疼痛,2017年6月8日在外院就诊,行盆骨段MRI、胸腹部CT、PET-CT、颈部淋巴结活检等检查,诊断:弥漫大B细胞淋巴瘤IV期,CD20(+)。相继行R-CHOP方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)化疗3周期,R-ICE方案(利妥昔单抗+异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)化疗4周期。复查发现病情进展,换用GEMOX方案(吉西他滨+奥沙利铂)化疗1周期。现为进一步治疗入住我院肿瘤科。患者既往有糖尿病史(病程不详),无烟酒史,否认药物、食物过敏史。入院体检:T 36.5℃,P 80次/min,R 20次/min,BP 120/80 mmHg;体表面积1.65 m²。Plt 382.0 × 10⁹ · L⁻¹ ↑,纤维蛋白原5.52 g · L⁻¹ ↑,D-二聚体定量0.77 μg · ml⁻¹,血液呈高凝状态。乳酸脱氢酶(LDH)

718.0 U · L⁻¹ ↑,钠133.6 mmol · L⁻¹ ↓,氯96.1 mmol · L⁻¹ ↓,肾小球滤过率(eGFR) 101.0 ml · min⁻¹,尿白细胞计数34.5 · μl⁻¹ ↑,上皮细胞计数16.8 · μl⁻¹ ↑,尿pH 6.0,C反应蛋白(CRP)35.2 mg · L⁻¹ ↑,血葡萄糖9.13 mmol · L⁻¹ ↑。体格检查发现胸壁肿块较前进展。

考虑病情进展,为预防侵犯中枢神经系统,按照指南行利妥昔单抗注射液600mg+注射用甲氨蝶呤(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号180412)5.5 g(3.5 g · m⁻²)化疗^[1]。化疗结束后0,24,48,72,144,168 h监测甲氨蝶呤血药浓度(C_{MTX}),结果提示甲氨蝶呤排泄延迟,同时5月22日开始,患者出现少尿、双下肢水肿等急性肾损伤表现,eGFR进行性降低,血肌酐升高。给予强化补液水化(乳酸钠林格注射液500 ml,ivd qd,0.9%氯化钠注射液250ml,ivd qd)、利尿(托拉塞米注射液10mg,iv qd)、碱化尿液(NaHCO₃片2g,po tid)、降尿酸(非布司他片40 mg,po qd)等措施,患者肾功能渐恢复。5月19~30日患者主要治疗药物见表1。5月20~29日患者相关实验室检查结果见表2。

表1 患者住院期间主要治疗药物

药品名称	用法用量	用药时间
利妥昔单抗注射液	100mg + 0.9% 氯化钠注射液 100ml	5月21日
	500mg + 0.9% 氯化钠注射液 500ml	5月21日
注射用甲氨蝶呤	1g + 0.9% 氯化钠注射液 100ml ivd(30min)	5月21日
	4.5g + 5% 葡萄糖注射液 1000ml (23.5h,持续静脉注射)	5月21~22日
沙利度胺片	50mg,po,tid	5月19~30日
塞来昔布胶囊	200mg,po,qd	5月19~30日
亚叶酸钙注射液	30mg,ivd,q6h	5月22日(甲氨蝶呤滴注完毕后12h)

表2 患者住院期间相关实验室检查结果

日期	LDH(U · L ⁻¹)	血肌酐(μmol · L ⁻¹)	尿酸(μmol · L ⁻¹)	eGFR(ml · min ⁻¹)	C _{MTX} (μmol · L ⁻¹)
5月20日	718.0	56.0	320.0	101.0	-
5月22日	-	-	-	-	1399.6
5月23日	>1867.0*	135.0	536.0	46.1	27.3
5月24日	>1867.0*	143.0	525.0	43.0	4
5月25日	>1867.0*	136.0	432.0	45.7	1.35
5月26日	1695.0	122.0	396.0	52.2	-
5月28日	-	-	-	-	0.39
5月29日	1099.0	105.0	350.0	62.5	0.2

注:-表示当天未进行该项检查;* 我院乳酸脱氢酶检测上限为1 867U · L⁻¹,高于此上限以“>1867.0”表示。

2 讨论

急性肾损伤是指由多种病因引起的短时间(几小时至几天)内肾功能突然下降而出现的临床综合征。eGFR下降的同时伴有氮质废物如肌酐和尿素氮等滞留,水、电解质和酸碱平衡紊乱及全身各系统并发症^[2]。该患者入院时eGFR 101.0 ml · min⁻¹,肾功能基本正常。化疗结束当天(5月

22日)出现少尿,5月23~24日出现血肌酐、血尿酸进行性升高,eGFR进行性降低(<50 ml · min⁻¹),电解质紊乱,符合急性肾损伤表现。急性肾损伤的病因通常包括肾前性、肾性和肾后性。肾前性急性肾损伤指各种原因(液体丢失、出血、肾内血流动力学改变)引起肾实质血流灌注减少;肾后性急性肾损伤特征是急性尿路梗阻。该患者住院期间未出现液体丢失、出血、血流动力学改变、尿路梗阻,可排除肾前性

和肾后性因素。肾性急性肾损伤的病因可包括基础疾病、肿瘤进展、外源性毒素等。

患者既往有糖尿病史,糖尿病可导致急性肾损伤,但通常诱因或病因有:高渗性非酮症糖尿病昏迷、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病肾病、非糖尿病性肾脏疾病、对比剂所致等^[3]。结合该患者入院情况,可排除因为糖尿病而诱发的急性肾损伤。非霍奇金淋巴瘤偶可引起肾病综合征,但患者未出现大量蛋白尿及低蛋白血症,不符合肾病综合征的诊断^[2],故可排除。此外结合临床表现,可排除因肿瘤转移至肾脏、肿瘤浸润导致急性肾损伤的可能性。

可诱发急性肾损伤的外源性毒素包括抗菌药物、非甾体抗炎药、抗肿瘤药物、造影剂等。该患者化疗前后主要合并用药有塞来昔布胶囊和沙利度胺片。塞来昔布胶囊为 COX-2 特异性抑制药,临床用以缓解骨炎性疾病及成人急性疼痛,其最常见的不良反应为消化不良和腹痛。导致急性肾衰竭、间质性肾炎的发生率 < 0.1%。另有报道塞来昔布可以通过减少氧化应激反应、减少肿瘤坏死因子- α 的生成及抑制炎症因子对组织浸润而保护肾脏^[4]。分析该药导致本次急性肾损伤的可能性小。沙利度胺片作用机制推测有免疫抑制、免疫调节作用,通过稳定溶酶体膜,抑制中性粒细胞趋化性产生抗炎作用,常见的不良反应为倦怠、嗜睡、腹痛、神经炎等,未见致急性肾损伤的文献报道^[5]。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性单克隆抗体,能特异性与跨膜抗原 CD20 结合。其最主要的不良反应为输液反应,未见肾损伤相关报道^[6],通过调节输注速度、预防性给予抗组胺药或类固醇类药物可处理相关不良反应^[7],可排除其导致急性肾损伤的可能性。

甲氨蝶呤为二氢叶酸还原酶竞争性抑制药,广泛用于治疗血液系统肿瘤^[8]。大剂量甲氨蝶呤通常定义为剂量 > 500 mg · m⁻² 的甲氨蝶呤,其常见的不良反应有骨髓抑制、黏膜炎、皮肤毒性、肝毒性。而导致急性肾损伤的发生率为 2% ~ 12%,通常与患者基础状况、支持治疗方式、剂量及给药方式有关^[9]。如在淋巴瘤患者中出现急性肾损伤的概率显著大于肉瘤患者^[10]。此外,尿液偏酸性及药物相互作用导致的甲氨蝶呤排泄延迟,也是导致急性肾损伤的高危因素^[9]。甲氨蝶呤排泄延迟定义为 $C_{\text{MTX-24h}} \geq 10.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $C_{\text{MTX-48h}} \geq 1.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $C_{\text{MTX-72h}} \geq 0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[11]。本例患者 $C_{\text{MTX-24h}}$ 、 $C_{\text{MTX-48h}}$ 和 $C_{\text{MTX-72h}}$ 均超过上述标准,属于排泄延迟。在药物相互作用方面,甲氨蝶呤为弱酸性药物,能与甲氨蝶呤竞争肾小管有机酸转运体的酸性药物如非甾体抗炎药、青霉素类、两性霉素类、质子泵抑制药、造影剂等均可引起其排泄延迟^[12]。该患者化疗前后一直使用塞来昔布,可导致甲氨蝶呤排泄延迟。

采用诺氏量表对甲氨蝶呤与急性肾损伤之间的关联性进行评价,结果评分为 7 分,表明甲氨蝶呤导致本例患者急性肾损伤的关联性评价为:很可能。

综上所述,该患者出现急性肾损伤很可能是由大剂量甲氨蝶呤所致。临床药师注意到,化疗前该患者尿液 pH 6.0,

呈酸性,应用甲氨蝶呤前未充分碱化尿液。甲氨蝶呤为弱酸性药物,主要经肾脏排泄。酸性环境下酸性药物的解离度降低,不利于其排泄。另外,该患者入院后因疼痛给与塞来昔布镇痛,化疗前后并未停药,存在干扰甲氨蝶呤排泄的因素。这些因素均可导致甲氨蝶呤排泄延迟,体内蓄积而毒性增加,进而诱发急性肾损伤。该患者合并糖尿病,病程提示血液呈高凝状态,而血液的高凝状态可能加重肾功能障碍^[13]。值得一提的是,对于此类晚期非霍奇金淋巴瘤的老年患者,未对其进行风险分层,给予指南推荐的甲氨蝶呤剂量上限 3.5 g · m⁻²,也是值得商榷的。临床药师分析认为,临床忽略这几个细节是导致本次急性肾损伤的根本原因,这个教训值得临床深思。希望通过对本案例的反思和总结,在今后的临床工作中临床药师更加主动积极参与治疗、关注细节,以便为临床治疗提供更好的服务。

参 考 文 献

- Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 1. 2016 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14: 196-231
- 王吉耀, 廖二元, 黄从新. 内科学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010; 657-670
- 汪年松, 李军辉. 糖尿病及糖尿病肾病合并急性肾损伤的诊断和治疗[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 2(3): 138-141
- Farag MM, Khalifa AA, Elhadidy WF, et al. Hepatorenal protection in renal ischemia/reperfusion by celecoxib and pentoxifylline [J]. J Surg Res, 2016, 204: 183-191
- Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, et al. Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(1): 176-189
- 史吟. 利妥昔单抗不良反应文献分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(21): 15-16
- Alcalá C, Gascón F, Pérez-Miralles F, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study [J]. J Neurol, 2018, 265: 1690-1697
- 原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]. 第 2 版. 重庆: 重庆出版集团重庆出版社, 2014: 347-350
- Howard SC, McCormick Jo, Pui CH, et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. [J]. Oncologist, 2016, 21(12): 1471-1482
- May J, Carson KR, Butler S. High incidence of methotrexate associated renal toxicity in patients with lymphoma: A retrospective analysis [J]. Leuk. Lymphoma, 2014, 55: 1345-1349
- 庞露, 刘立民, 肇丽梅. 大剂量甲氨蝶呤排泄延迟影响因素的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(22): 1892-1896
- Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing

- methotrexate nephrotoxicity[J]. *Oncologist*, 2006, 11(6): 694-703
- 13 孙雪峰,周希静,严海东,等. 血液高凝状态加重糖尿病肾病肾功能障碍[J]. *中华血液学杂志*,2001,22(9):476-477
- 14 黄昌爱,黄吉. 药源性疾病的预防及治疗[J]. *中外健康文摘*,2007,4(3):131
- 15 Jaffe N,Gorlick R. High-dose methotrexate in osteosarcoma: let the questions surcease--time for final acceptance[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(27): 4365-4366
- (2018-09-16 收稿 20178-11-05 修回)