

小剂量静脉使用甲氨蝶呤致急性肾损伤、消化道出血及全身黏膜严重损害 1 例

宫颖, 元志刚*(南京医科大学附属无锡人民医院药学部, 江苏 无锡 214023)

关键词: 甲氨蝶呤; 小剂量; 急性肾损伤; 消化道出血; 黏膜损害

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)09-1222-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.09.016

引用本文: 宫颖, 元志刚. 小剂量静脉使用甲氨蝶呤致急性肾损伤、消化道出血及全身黏膜严重损害 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(9): 1222-1223.

1 病例资料

患者, 女, 60 岁, 身高 160 cm, 体质量 62 kg, 体质量指数 $24.22 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。因“确诊急性淋巴细胞性白血病四月余, 再化疗”于 2020 年 10 月 19 日入院。既往有高血压病史十余年, 血压最高 200/100 mmHg, 目前服用非洛地平降压治疗, 血压控制可。患者于 2020 年 6 月确诊急性淋巴细胞性白血病, 既往共行 3 次化疗。第 1 次为 6 月 6 日起行 IDOLP 化疗方案, 具体方案为伊达比星 10 mg d1~3, 长春地辛 4 mg d1, 8, 15, 22。第 2 次为 7 月 15 日行鞘内化疗, 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)10 mg+地塞米松 2.5 mg, 7 月 16 日起行 IDOLP 化疗方案。第 3 次为 9 月 7 日行鞘内化疗, MTX 10 mg+地塞米松 2.5 mg, 9 月 8 日起行 EA 方案化疗, 具体方案为依托泊苷 100 mg d1~5, 阿糖胞苷 100 mg q12 h $\times 5 \text{ d}$ 。患者既往化疗后出现骨髓抑制, 粒细胞缺乏伴发热及菌血症等并发症, 予升白细胞、抗感染等治疗好转出院。此次入院查体体温 36.7°C , 脉搏每分钟 78 次, 呼吸每分钟 16 次, 血压 125/87 mmHg, 神志清楚, 面色红润, 呼吸平稳, 精神佳, 全身未见明显异常。入院诊断: ①急性淋巴细胞性白血病; ②高血压 2 级。

患者入院后 d1 肾功能检查: 尿素 $5.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、肌酐 $68.8 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、尿酸 $377.3 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。入院后 d3, 拟使用大剂量 MTX(HD-MTX)化疗, 根据《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南》, MTX 用量为 $1\sim 3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, 该患者体表面积为 1.74 m^2 , 计划 MTX 用量为 4.8 g, 分 3 袋输注。拟将 4.8 g MTX 注射液[辉瑞制药有限公司, 规格: 批号: DE7952; $1 \text{ g} \cdot (10 \text{ mL})^{-1}$]溶于 100 mL 0.9%氯化钠注射液, 共滴注时间约 3~4 h。并予亚叶酸钙解救 MTX 毒性, 氨磷汀保护细胞, 多拉司琼止吐, 碳酸氢钠水化碱化, 护肝宁片保肝以及雷贝拉唑保护胃黏膜

等治疗。输注第 1 袋 MTX 浓度为 $1.6 \times 10^{-2} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 输注 1 min 左右, 患者出现眼睑水肿, 双侧手掌和后背皮肤发红瘙痒, 考虑 MTX 过敏, 立即停用, 并予地塞米松 5 mg 静脉注射抗过敏治疗。约 2 h 后, 患者眼睑水肿消退, 手掌和背部皮肤颜色恢复正常, 无瘙痒。考虑患者仅输注少量(约 20~30 mg) MTX, 暂不予亚叶酸钙应用。入院后 d4, 肾功能检查: 尿素 $17.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、肌酐 $297.7 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、尿酸 $633.1 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 提示患者急性肾功能不全, 肾内科会诊后加用甲泼尼龙琥珀酸钠 60 mg qd 静脉滴注治疗。入院后 d5, 予中剂量阿糖胞苷化疗, 具体为 $1 \text{ g q12 h d1}\sim 3$ 。入院后 d8, 患者出现口腔黏膜充血, 咽部疼痛, 吞咽时疼痛明显, 腹泻, 稀糊便, 肠黏膜水肿可能性大, 予托拉塞米利尿消肿, 局部漱口液口腔护理, 蒙脱石散止泻治疗。入院后 d11, 患者颜面浮肿, 咽痛明显, 解黑色柏油样大便, 呕吐 1 次。查呕吐物隐血(血红蛋白): 阳性; 隐血(转铁蛋白): 阳性。患者出现肠黏膜严重损伤, 消化道出血, 考虑与应用 MTX 有关。予禁食, 停用甲泼尼龙琥珀酸钠, 加用奥曲肽、康复新液、磷酸铝凝胶修复黏膜保护口腔及消化道黏膜治疗。入院后 d13, 患者眼睑充血, 予玻璃酸钠滴眼液及重组人表皮生长因子滴眼液滴眼治疗。会阴部及肛周皮肤出现破溃伴有疼痛, 局部予莫匹罗星软膏外用抗炎以及重组人表皮生长因子凝胶应用促进皮肤修复治疗。复查肾功能: 尿素 $15.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、肌酐 $147.2 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、尿酸 $321.7 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 提示肾功能较前好转。患者前胸壁出现散在暗红色出血性皮疹, 伴张力性水疱, 局部皮肤破溃, 无渗血渗液。复查血常规提示患者三系下降(白细胞计数 $0.02 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 红细胞计数 $3.09 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$, 血红蛋白 $94 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板计数 $27 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$), 同时伴发热, 体温最高 38.4°C , 考虑化疗后骨髓抑制且合并菌血

作者简介: 宫颖, 女, 硕士, 药师 E-mail: sdugongying@163.com

*通信作者: 元志刚, 男, 硕士, 副主任药师 E-mail: qizhigang058518@163.com

症,予重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子升白及抗感染治疗。入院后 d15,患者体温正常,口腔、肛周、会阴部皮肤溃烂有所好转,前胸壁皮肤破溃部分结痂,加强患者皮肤护理,继续局部外用药物治疗。入院后 d21,患者全身皮肤黏膜破溃较前明显好转,无水疱,无渗血渗液,部分蜕皮,出现新生皮肤。患者仍有腹泻,间断排褐色水样便,频率为每天 3~5 次。入院后 d23,患者口腔可见新生黏膜。入院后 d25,患者口腔上颌及会阴部出现片状白斑,胸壁及腹壁皮疹部分消退,颜色较前变淡,全身黏膜破溃较前减轻。入院后 d29,患者主动出院。

2 讨论

MTX 为叶酸的结构类似物,竞争性抑制二氢叶酸还原酶,阻断二氢叶酸合成四氢叶酸,阻止一碳单位的转移,抑制嘌呤核苷酸及嘧啶核苷酸的合成,从而使 RNA 和 DNA 合成中断。由于 HD-MTX 既可以透过血脑屏障,又可以达到血运不佳的实体肿瘤,通过被动扩散进入细胞质内。因此,HD-MTX 目前广泛应用于急性淋巴细胞白血病、骨肿瘤及淋巴瘤等疾病的治疗。HD-MTX 带来较好临床疗效的同时也可能导致 MTX 中毒。MTX 治疗指数低,个体化差异较大,对于使用 HD-MTX 化疗的患者,通常常规使用亚叶酸钙解救,同时配合严格的水化、碱化及不良反应的解救从而保障患者生命安全。

该患者应用小剂量 MTX 后即出现过敏反应,表现为眼睑水肿,双侧手掌和后背皮肤发红瘙痒,立即停用,患者过敏反应好转。入院后 d4,患者出现急性肾功能损伤。入院后 d8,患者口腔及咽部充血,出现腹泻,考虑肠道黏膜水肿。入院后 d11,肠黏膜损伤加重,消化道出血。入院后 d13,患者眼睑充血,考虑眼结膜损伤;会阴部及肛周皮肤破溃。入院后 d15,患者胸前壁出现出血性皮疹,伴有张力性水疱。患者用药后出现包括口腔黏膜、皮肤黏膜、眼结膜、消化道黏膜等全身多处黏膜损害,符合 MTX 已知的药品不良反应类型,且用药与不良反应的发生有合理的时间关系,但与说明书中大剂量和重复使用 MTX 造成相关不良反应不一致。由于小剂量静脉使用 MTX 后患者继发全身黏膜损害,考虑为 MTX 所致药物超敏反应,无法判断停药或减量后反应转归情况。参照国家药品不良反应报告和监测管理办法,出现的上述 ADR 与使用 MTX 关联性评价为“可能”。

MTX 过敏反应的发生时间与给药方式和剂量有一定关系,鞘内给药者一般在数分钟之内发生,静脉给药可因剂量不同可于给药后数分钟至 6 d 出现,小剂量间断口服或皮下给药患者发生时间>1 个月,最长可达 10 个月。患者应用 MTX 过程中

出现眼睑水肿,皮肤发红瘙痒等不良反应当日好转后,次日查肾功能发现血肌酐升高,于入院后 d8 起陆续出现口腔黏膜水肿,肠黏膜破溃,躯体皮肤破溃,眼结膜充血等全身黏膜破溃症状。患者既往未静脉使用过 MTX,曾 2 次鞘内注射 MTX 10 mg,并未出现黏膜破溃相关不良反应。这提示本例患者应用 MTX 引发的黏膜破溃的不良反应与静脉给药途径相关。MTX 说明书中提到其为细胞周期特异性药物,主要作用于 DNA 合成期的细胞,因此增殖活跃的组织如恶性肿瘤细胞、骨髓、胚胎细胞、皮肤上皮细胞、口腔和肠黏膜以及膀胱细胞通常对 MTX 作用更敏感,MTX 引起的黏膜损伤在临床上也较为常见。查阅相关文献,已有报道的小剂量 MTX 引起的黏膜损害的病例多为肌肉注射或口服小剂量 MTX 后引起的口腔、皮肤破溃,笔者未见文献报道小剂量静脉应用 MTX 所致全身黏膜严重损害。此外,国内外关于 HD-MTX 引起的急性肾损伤的报道多见。MTX 及其代谢产物 7-OH-MTX 均为弱酸性,且主要经肾脏排泄。二者在酸性环境中溶解度降低易形成结晶。所以,研究报道 HD-MTX 相关肾损伤的主要发生机制是 MTX 及代谢产物沉积在肾小管,导致结晶性肾病。然而,小剂量 MTX 所致急性肾损伤原因不明。本文为首次报道小剂量静脉使用 MTX 导致急性肾损伤、消化道出血及全身黏膜严重损害的不良反应。目前,应用 MTX 可通过监测患者药物血药浓度而监测其临床疗效与安全性,而关于 MTX 引起的不良反应与基因相关性的研究多聚焦于 HD-MTX 引发的不良反应,且 MTX 毒性相关的药物基因组学研究正处于发展阶段,存在着一定的争议,目前尚无定论。

回顾该病例,阿糖胞苷亦为细胞周期特异性药物,有报道提示阿糖胞苷亦可引起黏膜损害的不良反应,且患者全身黏膜破溃症状的出现在使用阿糖胞苷后,用药与不良反应的发生有合理的时间关系,因此患者出现黏膜破溃与阿糖胞苷的关联性评价亦为“可能”。但考虑到患者既往静脉使用阿糖胞苷化疗 2 次,均并未发生黏膜损害的不良反应,所以该关联性值得商榷。

关于 MTX 治疗血液恶性肿瘤的安全性,医务人员通常聚焦于其大剂量应用所引发的毒性反应,本病例通过报告 1 例小剂量静脉应用 MTX 导致急性肾功能不全、消化道出血及全身黏膜严重损害,提示广大医务工作者临床应用 MTX 时,应警惕并及时处理小剂量静脉应用可能发生的不良反应,尽可能降低其对患者造成的伤害。

收稿日期:2021-01-05

(本文责编:曹粤锋)