

# 临床药师对大剂量甲氨蝶呤排泄延迟致急性肾损伤伴癫痫发作患者的用药分析和监护<sup>△</sup>

汪皖青<sup>1\*</sup>, 黄立峰<sup>2</sup>, 朱建国<sup>1</sup>, 陈蓉<sup>1</sup>, 侯幸赞<sup>3</sup>, 伊佳<sup>3</sup>, 陈万生<sup>3#</sup>(1.苏州大学附属第一医院药学部, 江苏苏州 215006; 2.南京医科大学附属苏州科技城医院药学部, 江苏苏州 215153; 3.海军军医大学第二附属医院药理科, 上海 200003)

中图分类号 R979.1; R733.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)11-1375-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.11.16

**摘要** 目的:探讨临床药师在大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX, >1 g/m<sup>2</sup>)排泄延迟致急性肾损伤(ARF)伴癫痫发作患者的治疗过程中的作用,为此类患者的合理用药及药学监护提供参考。方法:对1例中枢弥漫大B细胞淋巴瘤患者,给予HD-MTX进行化疗,于甲氨蝶呤给药后第2天开始发生因甲氨蝶呤排泄延迟导致的ARF。临床医师予调整亚叶酸钙解救剂量和给药频次进行治疗,效果不明显。临床药师通过查阅文献资料,结合患者病情分析甲氨蝶呤排泄延迟的原因,建议监测甲氨蝶呤血药浓度,加大碱化和水化力度,将静脉滴注碳酸氢钠液体量由125 mL增加至250 mL的同时,予患者口服碳酸氢钠片,并监测尿液pH值(保证尿液pH维持在7以上);嘱患者多饮水,保证每日尿量达到3 000~4 000 mL。甲氨蝶呤给药后44 h时,患者血药浓度为16.14 μmol/L,属明显排泄延迟。甲氨蝶呤给药后第13天,患者出现癫痫大发作,临床医师予丙戊酸钠0.8 g,静脉滴注控制癫痫。临床药师对患者进行药学监护,发现患者口服碳酸氢钠片和丙戊酸钠片用药依从性不佳,故进行用药教育和药学监护;患者接受并按时服药。结果:医师采纳药师建议,监测甲氨蝶呤血药浓度,进行对症治疗。患者尿量增多,水肿减轻,血清肌酐逐渐恢复正常,肾功能逐渐恢复;癫痫症状得以控制。结论:在治疗HD-MTX排泄延迟致ARF伴癫痫发作的过程中,临床药师协助医师完善治疗方案,对患者进行药学监护和用药教育,保障了患者用药的安全合理。

**关键词** 大剂量甲氨蝶呤;中枢弥漫大B细胞淋巴瘤;急性肾损伤;癫痫大发作;药学监护

## Medication Analysis and Care for Acute Renal Failure with Epileptic Seizure Cause by Excretion Delay of HD-MTX by Clinical Pharmacists

WANG Wanqing<sup>1</sup>, HUANG Lifeng<sup>2</sup>, ZHU Jianguo<sup>1</sup>, CHEN Rong<sup>1</sup>, HOU Xingyun<sup>3</sup>, YI Jia<sup>3</sup>, CHEN Wansheng<sup>3</sup>  
(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Pharmacy, Suzhou Science and Technology Town Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215153, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China)

合心脑血管病杂志, 2020, 18(16): 2628-2630.

- [26] 赵立坤, 葛长江, 吕树铮. 他汀类药物治疗冠心病抗炎机制的研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(10): 123-125.
- [27] 张晓霞. 阿托伐他汀对不稳定性心绞痛并发高脂血症患者血清MMP-9、hs-CRP等炎症因子及血脂水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 4619-4621.
- [28] ISHIBASHI Y, TAKAHASHI N, TOKUMARU A, et al. Effects of longterm nicorandil administration on endothe-

lial function, inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 51(3): 311-316.

- [29] ZHAO A P, DONG Y F, LIU W, et al. Nicorandil inhibits inflammasome activation and Toll-like receptor-4 signal transduction to protect against oxygen-glucose deprivation-induced inflammation in BV-2 cells[J]. Cns Neurosci Ther, 2014, 20(2): 147-153.
- [30] MATSUI T C, COURA G M E, MELO I S F, et al. Nicorandil inhibits neutrophil recruitment in carrageenan-induced experimental pleurisy in mice[J]. Euro J Pharmacol, 2015, 769: 306-312.

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81830109)

\*主管药师, 硕士。研究方向:医院药学。电话:0512-67780282。

E-mail: wanqingwangsuzhou@163.com

#通信作者:主任药师, 博士。研究方向:精准药物治疗。电话:

021-81886181。E-mail: chenws126@126.com

(收稿日期:2021-01-18 修回日期:2021-03-24)

(编辑:刘明伟)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of delayed excretion of acute renal failure (ARF) with epileptic seizure caused by HD-MTX in a patient, and to provide reference for rational drug use and pharmaceutical care in such type of patients. **METHODS:** A patient with diffuse large B-cell lymphoma was given HD-MTX for chemotherapy, and ARF caused by delayed methotrexate excretion occurred on the second day after methotrexate administration. Clinical physicians adjusted the rescue dose and frequency of calcium folinate but the effect was poor. Clinical pharmacists analyzed the causes of delayed methotrexate excretion by reviewing literature and combining with the patient's condition. It was suggested to monitor the blood concentration of methotrexate, strengthen alkalization and hydration, increase the volume of intravenous sodium bicarbonate from 125 mL to 250 mL, take Sodium bicarbonate tablets orally, and monitor the pH value of urine (pH value of urine maintained above 7). In addition, the pharmacist told the patient to drink water as much as possible to ensure the daily urine output reached 3 000 to 4 000 mL. The blood concentration of methotrexate was 16.14  $\mu\text{mol/L}$  44 h after administration, which proved to be excretion delay. The patient had epileptic seizure on the 13th day after methotrexate medication. The physician gave sodium valproate 0.8 g intravenously to control epilepsy. The clinical pharmacist conducted pharmaceutical care for the patient, and found that the compliance of the patient taking Sodium bicarbonate tablets and Sodium valproate tablets orally was not good, so medication education and pharmaceutical care were conducted, then the patient accepted and took the drugs on time. **RESULTS:** The physician adopted the suggestions of the pharmacist to monitor the blood concentration of methotrexate and performed symptomatic treatment. The urine volume of the patient increased, the edema was reduced, serum creatinine gradually returned to normal, and renal function recovered gradually; the symptoms of epilepsy was controlled. **CONCLUSIONS:** In the treatment process of ARF complicated with epileptic seizure caused by excretion delay of HD-MTX, the clinical pharmacist assisted physician to improve the treatment plan and conducted pharmaceutical care and medication education for the patient, therefore ensure the safe and rational use of drugs.

**KEYWORDS** HD-MTX; Central diffuse large B-cell lymphoma; Acute renal failure; Epileptic seizure; Pharmaceutical care

甲氨蝶呤是经典的叶酸拮抗剂,可竞争性地抑制二氢叶酸还原酶,阻止二氢叶酸还原为具有生理活性的四氢叶酸,从而影响嘌呤核苷酸和胸腺嘧啶核苷酸生物合成中一碳单位的转移,抑制DNA合成,最终抑制肿瘤细胞的增殖和复制,其在临床上通常用于治疗急性淋巴细胞白血病<sup>[1]</sup>。大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX, >1 g/m<sup>2</sup>)冲击治疗可使药物透过常规剂量下无法突破的血脑屏障和血脑屏障发挥疗效,但同时也会引起严重的药物不良反应,如肝肾毒性、骨髓抑制、严重的黏膜炎以及中枢神经系统毒性等<sup>[2]</sup>。因此,临床上应用HD-MTX时常辅以水化、碱化和亚叶酸钙解救等预防措施,但因甲氨蝶呤在体内的代谢和排泄个体差异很大,其排泄延迟常会引起急性肾损伤(ARF)<sup>[3]</sup>。甲氨蝶呤排泄延迟造成ARF在临床上相对较常见,但伴发癫痫大发作的情况较少见。本文通过报道临床药师参与1例中枢弥漫大B细胞淋巴瘤患者使用HD-MTX后排泄延迟导致的ARF伴癫痫发作的诊疗过程,分析甲氨蝶呤发生排泄延迟的相关因素,提出应对措施以及进行药学监护,旨在为临床安全合理用药提供参考。

## 1 病例资料

患者,男性,66岁,身高180 cm,体质量87.5 kg。2019年6月患者以左手手指麻木起病。6月26日,出现左上肢麻木加重伴左侧脸部及肢体间断抽搐,每次持续约10 s,可自行缓解,左下肢肌力减退,不能抵抗重力,予丙戊酸钠缓释片控制癫痫发作。7月8日,患者颅内穿刺

病理活检示:弥漫大B细胞淋巴瘤[非生发中心来源B细胞淋巴瘤(Non-GCB)亚型],未予特殊治疗。7月26日患者于上海某三级甲等医院就诊,完善相关检查后诊断为“中枢弥漫大B细胞淋巴瘤 IV期A组,国际预后指数(IPI)3分”,予利妥昔单抗和来那度胺联合地塞米松方案治疗2个周期,具体为:利妥昔单抗注射液800 mg,静脉滴注,d<sub>0</sub>+来那度胺胶囊25 mg,口服,d<sub>1-21</sub>+醋酸地塞米松片20 mg,口服,d<sub>1-4</sub>(每21天为1个周期)。此后,患者因“确诊中枢弥漫大B细胞淋巴瘤3个月”于2019年10月16日就诊于上海某三级甲等医院,行进一步治疗。

## 2 主要治疗经过

2019年10月16日,患者入院完善相关检查。体格检查结果显示:体温36.6℃、脉搏78次/min、呼吸18次/min、血压130/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。实验室检查结果显示:白细胞 $6.3 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,中性粒细胞46.6%,血红蛋白136 g/L,血小板 $133 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,超敏C反应蛋白0.81 mg/L,总胆红素12.4  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素1.8  $\mu\text{mol/L}$ ,总蛋白66.1 g/L,白蛋白34.8 g/L,谷丙转氨酶40 U/L,谷草转氨酶23 U/L,肌酐70  $\mu\text{mol/L}$ ,乳酸脱氢酶268 U/L,尿液pH 6.5。患者入院诊断为:(1)中枢弥漫大B细胞淋巴瘤IV期A组,IPI 3分;(2)冠心病;(3)房颤射频消融术后。

10月17日,患者行抗肿瘤治疗,具体为:利妥昔单抗注射液800 mg,静脉滴注+注射用阿糖胞苷80 mg,鞘内注射+地塞米松磷酸钠注射液5 mg,鞘内注射;辅以奥

美拉唑肠溶胶囊 20 mg,口服护胃+盐酸托烷司琼氯化钠注射液 5 mg,静脉注射止吐+双环醇片 25 mg,每日 3 次,口服保肝+5%碳酸氢钠注射液 125 mL,静脉滴注碱化+复方氯化钠注射液 500 mL,静脉滴注水化等对症支持治疗。

10月18日,患者予甲氨蝶呤 6 g,静脉滴注(维持 4 h)治疗;甲氨蝶呤静脉滴注结束 12 h 后,每 6 h 予以亚叶酸钙 50 mg,静脉注射解救。临床药师建议医师在甲氨蝶呤给药当日同时予静脉滴注碳酸氢钠和口服碳酸氢钠,但医师仅予静脉滴注碳酸氢钠进行碱化。临床药师建议监测甲氨蝶呤给药后 24 h 的血药浓度和尿液 pH,并根据血药浓度监测结果和尿液 pH 调整亚叶酸钙解救和水化、碱化措施,医师未采纳。药师对患者进行用药教育,嘱患者多饮水。

10月19日约 15:00,患者出现体温升高,达 38.4℃,伴畏寒、寒战。对其进行物理降温、抽血培养和血常规、肝肾功能等相关检查后,医师予以莫西沙星 0.4 g,静脉滴注抗感染+甲泼尼龙 40 mg,静脉注射抗炎。实验室检查结果示血清肌酐值为 294 μmol/L。患者尿量显著减少(至当晚 21:00 仅约 100 mL),双下肢中度水肿,考虑为药物引起的 ARF。医师将亚叶酸钙解救剂量增加至每 6 h 100 mg,静脉注射;并予托拉塞米 20 mg,静脉注射利尿+亚叶酸钙 1 mg/mL,漱口预防黏膜炎。临床药师再次建议监测甲氨蝶呤血药浓度和尿液 pH,测得患者甲氨蝶呤给药后 44 h 的血药浓度为 16.14 μmol/L,远超过正常标准值,进一步提示甲氨蝶呤排泄延迟引起 ARF;测得尿液 pH 5.0,提示碱化量不足。临床药师建议将静脉滴注 5%碳酸氢钠注射液由 125 mL 增加至 250 mL,并同时予患者碳酸氢钠片 1 g,每日 3 次,口服;医师采纳。同时,临床药师建议进行基因检测,医师采纳,予检测 *SLC19A1*、*SLCOB1*、*ABCC2* 和 *MTHFR* 基因相关位点。

10月20日,患者亚叶酸钙解救剂量继续调整增加至每 6 h 1 g,静脉滴注;利尿剂调整为呋塞米 20 mg,静脉注射+呋塞米 40 mg,微泵。

10月21日,测得患者甲氨蝶呤给药后 68 h 的血药浓度为 9.10 μmol/L。实验室检查结果示:总蛋白 48.3 g/L,白蛋白 25.7 g/L,血清肌酐升高至 550 μmol/L。患者仍少尿,左侧肢体及阴囊高度水肿,尿液 pH 6.0。予患者肾衰宁颗粒 5 g,每日 3 次,口服护肾,并开始行血液透析治疗。临床药师查阅文献资料,发现低蛋白血症也可能引起肾功能损伤,建议予白蛋白营养支持治疗。医师采纳,予患者人血白蛋白 50 mL,静脉滴注。临床药师在对患者药学监护的过程中发现,患者口服碳酸氢钠片用药依从性不佳。药师对患者用药教育,指导患者将碳酸氢钠片碾碎服用;患者接受并在药师指导下按时服药。

10月25日,测得患者甲氨蝶呤给药后 164 h 的血药浓度为 2.64 μmol/L;血清肌酐升高至 626 μmol/L,尿液 pH 6.0,患者仍少尿且左侧肢体高度浮肿。医师将患者的亚叶酸钙解救剂量调整为每 6 h 500 mg,静脉滴注。

10月29日约 23:00,患者出现颜面部抽搐伴口齿不清,经神经内科和脑外科会诊后给予丙戊酸钠 0.4 g,静脉注射对症治疗。24:00 时,患者出现癫痫大发作,持续时间约 1 min,立即予吸氧、心电监护,查血气、血常规、肝肾功能、电解质和心肌酶谱。血气分析提示患者代谢性酸中毒,B 型钠尿肽 16 800 pg/mL;予地西洋 10 mg,静脉注射镇静+丙戊酸钠 0.8 g,静脉滴注控制癫痫+碳酸氢钠 250 mL,静脉滴注纠正酸中毒。头颅磁共振成像(MRI)提示患者右侧大脑半球多发病变伴出血,头颅电子计算机断层扫描(CT)检查未见新发出血灶。医师怀疑亚叶酸钙剂量过大致癫痫发作。临床药师查阅资料,未见相关证据,建议医师继续行亚叶酸钙解救治疗,同时建议加用维生素 B<sub>6</sub> 注射液和维生素 C 注射液缓解中枢神经系统毒副作用。医师采纳上述建议。

10月30日,测得患者甲氨蝶呤给药后 284 h 的血药浓度为 1.343 μmol/L,较前有所下降,但仍不理想。继续予水化、碱化,医师将亚叶酸钙解救剂量调整为每 3 h 200 mg,静脉滴注。

10月31日中午,患者突然出现血压升高,最高达 198/123 mmHg;予呋塞米 20 mg,静脉注射利尿+硝酸异山梨酯 20 mg,微泵降压。经对症处理后,患者血压降至 165/99 mmHg。腰穿测得患者脑脊液压力为 220 mmH<sub>2</sub>O (1 mmH<sub>2</sub>O=0.009 75 kPa);予伊布替尼胶囊 420 mg,每日 1 次,口服控制原发病+注射用阿糖胞苷 80 mg,鞘内注射+地塞米松磷酸钠注射液 5 mg,鞘内注射;同时,予丙戊酸钠缓释片 0.5 g,每日 1 次,口服;停用静脉滴注药物丙戊酸钠。11月1日,临床药师发现患者自觉癫痫控制可,停用口服抗癫痫药丙戊酸钠片。药师及时对患者进行用药教育,患者接受,并继续按时按量服药。

11月4日,患者甲氨蝶呤血药浓度较前下降,甲氨蝶呤给药后 380 h (11月3日)的血药浓度为 0.412 μmol/L;左侧肢体水肿较前显著缓解。再次予注射用阿糖胞苷 80 mg,鞘内注射+地塞米松磷酸钠注射液 5 mg,鞘内注射+亚叶酸钙解救剂量调整为每 4 h 100 mg,静脉滴注。

11月8日,患者每日尿量较前明显增多,左侧肢体及阴囊水肿较前缓解,但肾功能恢复延迟于尿量恢复,故继续行血液透析。患者血压较前有所下降,故予每日 2 次氨氯地平片 5 mg,口服控制血压。

11月12日,患者一般情况尚可,甲氨蝶呤血药浓度持续下降,甲氨蝶呤给药后 572 h (11月11日)的血药浓度为 0.061 μmol/L,肾功能逐渐恢复,脑脊液压力恢复正

常,病情稳定,予以出院。出院后患者继续行抗肿瘤治疗,具体为:来那度胺胶囊 25 mg,每隔日1次,口服, $d_{1-21}$ +地塞米松片 3 mg,每日3次,口服, $d_{1-7}$ +伊布替尼胶囊 420 mg,每日1次,口服, $d_{1-21}$ (每21天为1个周期)。

患者住院期间24 h尿量和尿液pH变化情况见表1,甲氨蝶呤血药浓度和血清肌酐变化情况见图1。

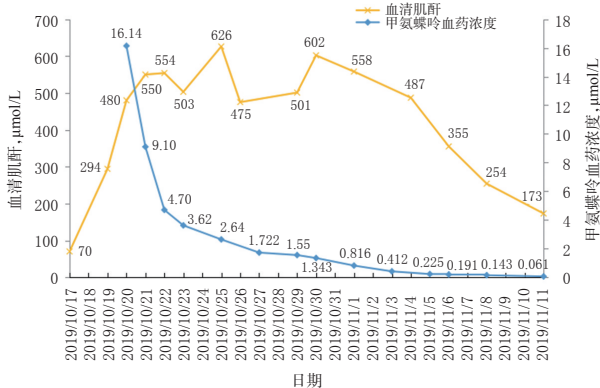


图1 患者住院期间甲氨蝶呤血药浓度和血清肌酐变化  
Fig 1 Changes of blood concentration of methotrexate and serum creatinine in the patient during hospitalization

表1 患者住院期间24 h尿量和尿液pH变化

Tab 1 Changes of 24 h urine volume and urine pH in the patient during hospitalization

时间	尿量, mL	尿液pH	时间	尿量, mL	尿液pH
10月17日( $d_0$ )		6.5	10月30日( $d_{13}$ )	1900	
10月18日( $d_1$ )			10月31日( $d_{14}$ )	2500	
10月19日( $d_2$ )		5.0	11月1日( $d_{15}$ )	2000	
10月20日( $d_3$ )	900		11月2日( $d_{16}$ )	2500	8.5
10月21日( $d_4$ )	1900	6.0	11月3日( $d_{17}$ )	3200	
10月22日( $d_5$ )	400		11月4日( $d_{18}$ )	3000	
10月23日( $d_6$ )	500		11月5日( $d_{19}$ )	3200	
10月24日( $d_7$ )	700		11月6日( $d_{20}$ )	3000	8.5
10月25日( $d_8$ )	600	5.0	11月7日( $d_{21}$ )	3800	7.5
10月26日( $d_9$ )	1300	5.5	11月8日( $d_{22}$ )	3300	
10月27日( $d_{10}$ )	1500		11月9日( $d_{23}$ )	4000	
10月28日( $d_{11}$ )	1500		11月10日( $d_{24}$ )	3500	
10月29日( $d_{12}$ )	1600		11月11日( $d_{25}$ )	4000	

### 3 药学监护要点

HD-MTX在临床广泛用于治疗侵袭性肿瘤,包括淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病和骨肉瘤。研究表明,HD-MTX在清除肿瘤细胞的同时,对正常组织细胞也有杀伤作用,即使采取了水化、碱化、亚叶酸钙解救等规范化治疗,肾功能损伤的发生率仍为2%~10%<sup>[2]</sup>。关于甲氨蝶呤排泄延迟(即超过时间-血药安全浓度标准),各研究中心对其判断标准不同:美国FDA将甲氨蝶呤排泄延迟定义为用药后24 h血药浓度 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ,用药后48 h的血药浓度 $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ ,用药后72 h的血药浓度 $\geq 0.2 \mu\text{mol/L}$ <sup>[4]</sup>;而我国多数机构将其定义为用药后72 h的血药浓度 $\geq 0.1 \mu\text{mol/L}$ <sup>[5]</sup>。本例患者甲氨蝶呤用药44 h

后的血药浓度( $16.14 \mu\text{mol/L}$ )远高于上限,血清肌酐由用药前的 $70 \mu\text{mol/L}$ 上升至 $294 \mu\text{mol/L}$ ,故考虑甲氨蝶呤排泄延迟导致ARF。

#### 3.1 HD-MTX化疗后排泄延迟引起ARF的可能因素

3.1.1 碱化不足 甲氨蝶呤为一种二元弱酸,溶解度与溶液pH相关,主要以原型药形式经肾脏排泄,部分经肾小球滤过及肾小管分泌形成更难溶解的代谢产物7-羟基甲氨蝶呤后由肾脏排泄<sup>[4]</sup>。使用HD-MTX治疗时,可致尿液中血药浓度过饱和,因结晶引起的肾小管阻塞、直接肾小管毒性以及因入球小动脉血管收缩引起的肾低灌注均可导致ARF的发生<sup>[6]</sup>。患者出现肾损伤后可引起甲氨蝶呤排泄延迟,造成血清和组织细胞中药物增多,导致药物在体内蓄积,进一步加重甲氨蝶呤的毒性。碱化可预防甲氨蝶呤沉积物在肾小管中蓄积引起的肾毒性。药师查阅文献后发现,与单独静脉滴注碳酸氢钠相比,同时静脉滴注和口服碳酸氢钠能缩短尿液恢复至 $\text{pH} > 7$ 的时间( $5.4 \text{ h}$  vs.  $10.2 \text{ h}$ ,  $P = 0.012$ )以及患者住院时间<sup>[7]</sup>,故药师建议在进行HD-MTX治疗的当天,同时静脉滴注碳酸氢钠注射液和口服碳酸氢钠片进行碱化,但医师未采纳。本例患者在使用甲氨蝶呤当天仅予静脉滴注碳酸氢钠进行碱化;患者出现ARF后,药师建议加用口服碳酸氢钠,医师采纳。Sand等<sup>[6]</sup>分析了HD-MTX给药后患者血药浓度升高的相关风险因素,结果显示当尿液pH降低时,甲氨蝶呤清除显著减少,血药浓度升高。刘开运等<sup>[8]</sup>对328例急性淋巴细胞白血病患者应用HD-MTX治疗后的毒副反应进行分析后发现,尿液 $\text{pH} < 7$ 可能是HD-MTX治疗引发毒副反应的危险因素;并提出当患儿尿液 $\text{pH} < 6$ 时,应及时碱化处理以预防ARF。本例患者进行抗肿瘤治疗前尿液pH为6.5,出现ARF后,药师建议医师监测患者尿液pH;甲氨蝶呤给药后第2天,测得患者尿液pH仅为5.0,提示碱化量不足。碱化量对甲氨蝶呤排泄有一定程度的影响,指南建议应用HD-MTX抗肿瘤治疗时,应保持尿液 $\text{pH} > 7$ ,碱化剂量为碳酸氢钠 $5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ <sup>[9]</sup>。本例患者在接受HD-MTX治疗之前未采取任何碱化措施,仅在应用HD-MTX当天静脉滴注碳酸氢钠125 mL,静脉碱化量可能不足。患者接受HD-MTX后第4天,药师发现患者因碳酸氢钠药片过大、服用时易引起嗝气等不适,并未按时服用该药物。上述因素均可能导致患者尿液pH长期处于较低水平(pH在约2周的时间内均低于6.0),从而加重肾损伤。在患者出现甲氨蝶呤排泄延迟后,药师建议临床医师增加静脉滴注碳酸氢钠液体量,医师采纳,将静脉滴注碳酸氢钠由125 mL增加至250 mL。同时,药师对患者进行用药教育,告知患者可将碳酸氢钠片碾碎后与水或食物同服,患者接受并按药师指导用

药。药师对患者进行药学跟踪随访后发现,患者未再停药,用药依从性佳。患者接受HD-MTX后第16天,尿液pH为8.5,尿量逐渐增加至每日3 000 mL,血清肌酐逐渐恢复正常,甲氨蝶呤血药浓度持续缓慢降低。

**3.1.2 水化量不足** 在应用HD-MTX时,水化既能增加甲氨蝶呤的溶解度,减少结晶尿的风险,又能增加尿液中甲氨蝶呤的清除<sup>[6]</sup>。水化量对甲氨蝶呤的血药浓度也有一定的影响。Kintzel等<sup>[7]</sup>指出,对接受HD-MTX的患者来说,尿流量应保持在100 mL/h以上,即每日尿量超过2 400 mL。Sasaki等<sup>[9]</sup>对12例儿童应用0.7~8.4 g/m<sup>2</sup> HD-MTX治疗后分析发现,在尿液pH达到7时给予充分水化使尿量达到0.1~1.8 mL/(min·m<sup>2</sup>)可使甲氨蝶呤得到有效清除。本例患者甲氨蝶呤给药当日水入量为1 700 mL,给药后7天的日均水入量约2 000 mL,提示患者水化量可能不足。药师建议加大水化量,并嘱患者尽可能多喝水。医师采纳药师建议,在HD-MTX给药24 h后增加水化量,并予静脉滴注5%葡萄糖氯化钠注射液3 L/(m<sup>2</sup>·d),患者尿量逐渐增加。

**3.1.3 低蛋白血症** 肿瘤是消耗性疾病,肿瘤患者易出现营养不足、白蛋白值偏低。Wiczner等<sup>[10]</sup>评价了140例患者接受432次HD-MTX化疗后的风险因素与肾毒性的关系,发现38.6%的患者接受HD-MTX治疗后发生肾功能损伤,2例患者死亡,并由此指出低蛋白血症是引起肾功能损伤的风险因子。低蛋白血症可造成患者营养失衡、引起慢性炎症并加强第三空间(如腹水、胸水)的形成,导致甲氨蝶呤在组织中蓄积和排泄延迟,最终引起肾损伤。本例患者在住院期间,总蛋白最低值为48.3 g/L,白蛋白25.7 g/L。药师查阅文献资料并为临床医师作文献汇报,说明低蛋白血症也可能造成肾功能损伤。医师认可,并予患者人血白蛋白静脉滴注,患者白蛋白值逐渐恢复至正常。

**3.1.4 肿瘤溶解综合征** 肿瘤溶解综合征是肿瘤细胞快速溶解后细胞内各种电解质离子、核酸和蛋白质及其代谢产物大量突然释放入血并超过机体的自身稳定状态所引起的代谢紊乱综合征,可导致ARF<sup>[11]</sup>。本例患者治疗过程中,具有肿瘤溶解综合征诊断意义的实验室指标均正常,尿酸值也在正常范围,故在本例中排除肿瘤溶解综合征导致ARF的可能。

**3.1.5 基因多态性** 甲氨蝶呤在不同患者体内的药动学和药效学以及毒副反应均不同,基因多态性可能会影响甲氨蝶呤的代谢和导致不良反应的发生,*MTHFR*、*SLC19A1*(*RFC-1*)和*SLCO1B1*基因突变均可能引起甲氨蝶呤排泄延迟<sup>[12-13]</sup>。Qiu等<sup>[12]</sup>对基因多态性和甲氨蝶呤单药治疗类风湿关节炎的毒性反应之间的关联进行了Meta分析,共纳入了42项研究,涉及与甲氨蝶呤转运

体、酶和代谢产物或类风湿关节炎进展相关的28个基因,88个基因单核苷酸的多态性。结果发现,在欧洲类风湿关节炎患者中,*RFC-1* 80G>A(*rs1051266*)多态性与甲氨蝶呤的毒性显著相关。王捷等<sup>[13]</sup>研究发现,*SLC19A1* 480G基因杂合突变患者在接受HD-MTX治疗后更易发生肾功能损害。本例患者在发生甲氨蝶呤排泄延迟后,临床药师建议进行基因检测,医师采纳。患者基因检测结果为*SLC19A1* 480G基因型,为杂合突变型,这也可能是造成甲氨蝶呤清除率下降、血药浓度过高,从而导致ARF的原因之一。因此,药师建议在患者应用HD-MTX治疗前进行基因检测,考虑针对突变人群密切监测甲氨蝶呤血药浓度,提前预防和处理。

**3.1.6 药物相互作用** 研究表明,质子泵抑制剂可能通过抑制乳腺癌耐药相关蛋白减少甲氨蝶呤的肾脏清除,导致甲氨蝶呤排泄延迟<sup>[14]</sup>。Suzuki等<sup>[15]</sup>对74例接受HD-MTX化疗的患者的甲氨蝶呤血药浓度进行研究,回顾比较了延迟排泄组和正常排泄组之间影响药物排泄的相关风险因素。结果发现,与未合并使用质子泵抑制剂的患者相比,合并使用质子泵抑制剂的患者发生甲氨蝶呤排泄延迟的概率明显更高。本例患者在住院期间全程接受奥美拉唑肠溶胶囊抑酸护胃治疗;此外,因化疗药物的血液系统毒性,本例患者在给予甲氨蝶呤第2天后因免疫力下降、出现发热,故使用了莫西沙星,而氟喹诺酮类药物会改变药物血浆蛋白结合率和损伤肾小球功能等,从而影响药物清除<sup>[16]</sup>。这些因素均可能增加药物相互作用的概率,引起甲氨蝶呤排泄延迟。

## 3.2 亚叶酸解救时机和剂量调整

亚叶酸为四氢叶酸类似物,正常细胞对外源性亚叶酸的利用能力远大于肿瘤细胞<sup>[17]</sup>。甲氨蝶呤等叶酸拮抗剂可与二氢叶酸还原酶结合从而阻断叶酸还原成四氢叶酸,而亚叶酸钙可提供叶酸在体内的活化形式,“解救”过量的叶酸拮抗物在体内的毒性反应,使正常DNA和蛋白质生化反应得以继续进行<sup>[17]</sup>。因此,甲氨蝶呤排泄延迟时亚叶酸钙的解救时机和用量尤为重要,而亚叶酸钙的解救剂量和频次应根据治疗方案及甲氨蝶呤的血药浓度来调整。甲氨蝶呤给药后42~48 h时易产生毒性<sup>[18-19]</sup>,故解救时机不宜过迟。采用HD-MTX时亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识中的解救时机为:甲氨蝶呤滴注开始后24~42 h内,或甲氨蝶呤静脉滴注结束后6~18 h采取首次解救,初始给药间隔时间为每6 h给药1次<sup>[17]</sup>。本例患者甲氨蝶呤的给药时间为4 h,甲氨蝶呤给药结束后12 h给予亚叶酸钙,即在甲氨蝶呤静脉滴注结束后的16 h内给予亚叶酸钙解救,解救时机是合理的。亚叶酸钙的半衰期为4~6 h,但相比每6 h给药1次,缩短给药间隔时间为每3~4 h给药1

次,未见明显临床获益<sup>[20]</sup>。因此,提高亚叶酸钙解救效率的方法应是每次增加给药剂量,并根据甲氨蝶呤血药浓度个体化调整剂量。本例患者用药后第2天出现尿量减少、双下肢水肿、血清肌酐值上升至294 μmol/L,予加大水化、碱化力度并增加亚叶酸钙剂量至100 mg仍无效果。患者继续少尿,双下肢显著水肿,血清肌酐值呈进行性升高。测得其甲氨蝶呤给药后44 h的血药浓度为16.14 μmol/L,属甲氨蝶呤严重排泄延迟,故继续增加亚叶酸钙剂量至1 000 mg,并采用血液透析等清除甲氨蝶呤,直至甲氨蝶呤血药浓度缓慢下降至0.061 μmol/L。该例患者甲氨蝶呤给药后16 h给予亚叶酸钙解救,初始给药剂量为50 mg,后因排泄延迟,增加亚叶酸钙至每6 h 1 000 mg,静脉滴注仍效果不佳。血液透析联合其他治疗方法可有效清除甲氨蝶呤,治疗其排泄延迟和导致的ARF<sup>[21]</sup>。本例患者采用血液透析后,甲氨蝶呤血药浓度缓慢下降,尿量和血清肌酐值逐渐恢复至正常。因此,考虑排除患者的亚叶酸钙解救方案可能对甲氨蝶呤排泄延迟带来的影响。

### 3.3 患者癫痫发作的处理

患者出现甲氨蝶呤排泄延迟后,予增加水化、碱化力度,增加亚叶酸钙解救剂量,并行血液透析。患者精神有所好转,尿量增多,水肿减轻,血清肌酐值也有所下降,却在化疗第13天出现癫痫大发作。对于患者而言,须考虑其发作原因是由于原发病出现进展,还是所用药物导致。患者为中枢弥漫大B细胞淋巴瘤,癫痫发作后,行头颅MRI检查示右侧大脑半球多发病变伴出血,且头颅CT扫描检查未见新发出血灶,故并非原发病出现进展所致。若考虑药物因素引起癫痫发作,须明确相关药物。由于亚叶酸钙解救剂量达到每6 h 1 000 mg,静脉滴注,总剂量达到4 g,故临床医师怀疑为亚叶酸钙剂量过大导致。但药师查阅相关资料及文献,并无证据表明大剂量亚叶酸钙会引起中枢神经系统毒副反应,故建议继续行亚叶酸钙解救治疗,医师采纳。甲氨蝶呤会引起中枢脑病等中枢神经系统毒副反应<sup>[22]</sup>,该患者出现甲氨蝶呤排泄延迟、甲氨蝶呤血药浓度高,因此怀疑脑脊液中甲氨蝶呤血药浓度可能过高,从而诱发癫痫发作。药师查阅文献发现,甲氨蝶呤治疗中枢神经系统淋巴瘤的脑脊液浓度通常 $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ ,且在甲氨蝶呤给药36 h后浓度不易测得<sup>[22]</sup>。本例患者虽未测定脑脊液中甲氨蝶呤浓度,但甲氨蝶呤给药后284 h(癫痫发作当日)的血药浓度为1.343 μmol/L,远超过正常值,考虑甲氨蝶呤引起中枢脑病的可能性较大。由于维生素B<sub>6</sub>注射液和维生素C注射液可缓解甲氨蝶呤引起的中枢神经系统毒副反应<sup>[23]</sup>,故药师建议医师在应用地西洋镇静、丙戊酸钠抗癫痫的同时加用维生素B<sub>6</sub>注射液和维生素C

注射液,医师采纳。本例患者接受HD-MTX后第15天,医师将控制癫痫发作的药物由丙戊酸钠静脉滴注调整为丙戊酸钠缓释片0.5 g,每日1次,口服。但药师与患者沟通后发现,患者因自觉癫痫症状控制可,并未按时服用丙戊酸钠片。药师对患者进行用药教育,嘱患者继续按时服用抗癫痫药物,并对患者进行药学跟踪随访。患者接受并按时用药,癫痫症状控制良好,精神恢复正常。

### 4 结语

患者因中枢弥漫大B细胞淋巴瘤使用HD-MTX化疗后,出现严重排泄延迟和ARF,后出现癫痫发作。药师发现该患者出现甲氨蝶呤中毒后,积极参与患者的诊疗过程,查阅相关资料和文献,为临床医师进行文献汇报,包括甲氨蝶呤的作用机制和可能的毒副反应及应对措施、亚叶酸钙解救时机和剂量调整等;及时建议医师监测甲氨蝶呤血药浓度和患者尿液pH,监护患者治疗过程。通过加大水化、碱化力度,增加亚叶酸钙解救剂量以及进行血液透析等对症治疗,患者甲氨蝶呤血药浓度缓慢降低、尿量逐渐增加、水肿减轻、血清肌酐值逐渐恢复正常。该病例提示,HD-MTX排泄延迟的发生是多个风险因素并存的结果,因此在应用HD-MTX前,应综合评估患者用药风险;在患者用药过程中,应确保足够的水化和碱化等预防措施;在发生甲氨蝶呤排泄延迟及ARF后,应依据甲氨蝶呤血药浓度合理调整亚叶酸钙剂量,确保解救剂量足够、解救有效。临床药师在患者发生相关不良反应后,及时与患者沟通,对患者进行用药教育,提升了患者口服碳酸氢钠片及丙戊酸钠缓释片的用药依从性,确保治疗的有效性。此外,药师建议患者首次使用HD-MTX之前可进行相关基因检测,以指导个体化给药。

药师后期总结该患者的诊疗过程,发现仍有可改进之处:未监测患者甲氨蝶呤给药后24 h的血药浓度,未能及时发现甲氨蝶呤排泄延迟,未尽早重视患者用药依从性。对使用HD-MTX患者,临床药师应提醒临床医师及时监测患者的甲氨蝶呤血药浓度,建立危急值及时报告系统,以便尽早充分水化、碱化并采用大剂量亚叶酸钙解救。患者口服碳酸氢钠依从性不佳,尿液pH一直处于较低水平,未能到达预期碱化目标;口服丙戊酸钠片依从性低,可能导致患者癫痫发作。药师发现问题后,及时对患者及家属进行用药教育,告知患者依从用药的重要性。在今后临床工作中,药师应积极对医护人员进行宣教,促使医护人员对甲氨蝶呤的血药浓度监测有更深刻的认识;并尽早与患者沟通,密切监护患者用药过程,及时对患者及家属进行用药宣教,改善患者用药依从性,保证安全合理用药。

## 参考文献

- [1] FUKUSHIMA H, FUKUSHIMA T, SAKAI A, et al. Polymorphisms of MTHFR associated with higher relapse/death ratio and delayed weekly MTX administration in pediatric lymphoid malignancies[J/OL]. *Leuk Res Treatment*, 2013 [2020-11-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24386571/>. DOI:10.1155/2013/238528.
- [2] SCHWARTZ S, BOMNER K, MüLLER K, et al. Glucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy[J]. *Oncologist*, 2007, 12(11):1299-1308.
- [3] KUMAR N, SHIRALI A C. What is the best therapy for toxicity in the setting of methotrexate-associated acute kidney injury: high-flux hemodialysis or carboxypeptidase g2[J]. *Semin Dial*, 2014, 27(3):226-228.
- [4] 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.
- [5] 吴东媛, 刘铎, 董梅. 我国甲氨蝶呤血药浓度监测文献分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(33):4665-4667.
- [6] SAND T E, JACOBSEN S. Effect of urine pH and flow on renal clearance of methotrexate[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1981, 19(6):453-456.
- [7] KINTZEL P E, CAMPBELL A D, YOST K J, et al. Reduced time for urinary alkalinization before high-dose methotrexate with preadmission oral bicarbonate[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18(2):239-244.
- [8] 刘开运, 姜采荣, 丁蕊, 等. 大剂量MTX治疗小儿急性淋巴细胞白血病毒副反应分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2019, 24(2):85-88.
- [9] SASAKI K, TANAKA J, FUJIMOTO T. Theoretically required urinary flow during high-dose methotrexate infusion[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1984, 13(1):9-13.
- [10] WICZER T, DOTSON E, TUTEN A, et al. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(3):430-436.
- [11] ZAFRANI L, CANET E, DARMON M. Understanding tumor lysis syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(11):1608-1611.
- [12] QIU Q, HUANG J, LIN Y, et al. Polymorphisms and pharmacogenomics for the toxicity of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(11):e6337.
- [13] 王捷, 王建华, 赵军, 等. SLC19A1 遗传多态性与大剂量甲氨蝶呤化疗不良反应相关性的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 6(29):406-409.
- [14] BEZABEH S, MACKEY A C, KLUETZ P, et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors[J]. *Oncologist*, 2012, 17(4):550-554.
- [15] SUZUKI K, DOKI K, HOMMA M, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 67(1):44-49.
- [16] 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.
- [17] 中国临床肿瘤学会, 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(15):761-767.
- [18] COHEN I J, WOLFF J E. How long can folinic acid rescue be delayed after high-dose methotrexate without toxicity?[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(1):7-10.
- [19] 陈丽娜, 华建媛, 郑积富, 等. 大剂量甲氨蝶呤在成人急性淋巴细胞白血病中的应用及研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(1):7-10.
- [20] SASAKI K, TANAKA J, MURAKAMI T, et al. Reduced citrovorum factor rescue for high-dose methotrexate therapy in childhood malignancies[J]. *Cancer Drug Deliv*, 1985, 12(2):77-86.
- [21] RAMAMOORTHY S K, HEPHZIBA R. Acute renal failure post high dose methotrexate infusion successfully managed with high dose folinic acid and high flux dialysis[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2013, 29(2):90-92.
- [22] WIDEMANN B C, ADAMSON P C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity[J]. *Oncologist*, 2006, 11(6):694-703.
- [23] 许静, 徐康康. 甲氨蝶呤神经系统毒性研究进展[J]. *中国药房*, 2010, 21(2):176-179.

(收稿日期:2020-12-05 修回日期:2021-02-16)

(编辑:刘明伟)