

高剂量甲酰四氢叶酸解救甲氨蝶呤化疗延迟排泄2例分析

张威^{1*}, 张清², 赵海涛², 黄真², 徐刚³, 朱振华³(1.北京积水潭医院药剂科, 北京 100035; 2.北京积水潭医院骨肿瘤科, 北京 100035; 3.北京积水潭医院小儿骨科, 北京 100035)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)02-0151-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.19

摘要 目的:探讨分析骨肉瘤患者使用高剂量甲氨蝶呤(MTX)发生严重延迟排泄的解救措施。方法:通过控制在MTX化疗结束后24~72 h有效的解救时机。采取有效剂量的甲酰四氢叶酸钙及给药时机、采取有效的血液净化措施和及时的支持治疗可以很大程度地增加解救成功的机会。结果:成功救治2例骨肉瘤高剂量MTX化疗延迟排泄的患者。结论:应制订高剂量MTX延迟排泄解救的临床路径,加强治疗的规范化。

关键词 甲氨蝶呤;骨肉瘤;延迟排泄;高剂量甲酰四氢叶酸

Analysis of 2 Cases of High-dose Leucovorin Rescue after Methotrexate Chemotherapy Induced Delayed Excretion

ZHANG Wei¹, ZHANG Qing², ZHAO Hai-tao², HUANG Zhen², XU Gang³, ZHU Zhen-hua³(1. Dept. of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 2. Dept. of Orthopedics Oncology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 3. Dept. of Pediatric Orthopedics, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate and analyze the rescue measures for severe delayed excretion of osteosarcoma patients after use of high-dose methotrexate (MTX). METHODS: It can increase the opportunity of successful rescue by grasping the effective rescue period of 24 hours to 72 hours after MTX chemotherapy, appropriately adjusting calcium folinate dose, medication timing, effective blood purification and timely support treatment. RESULTS: Successful rescue were performed on 2 osteosarcoma patients with delayed excretion after high-dose MTX chemotherapy. CONCLUSIONS: It should be developed clinical pathway on delayed excretion rescue after high-dose MTX chemotherapy and enhance the standardization of treatment.

KEYWORDS Methotrexate; Osteosarcoma; Delayed excretion; High dose leucovorin

大剂量甲氨蝶呤(High-dose methotrexate, HD-MTX)是治疗骨肉瘤的主要化疗药物。MTX个体化血清药物浓度监测可用于调整甲酰四氢叶酸(CF)给药剂量,避免潜在的致命毒性^[1]。在化疗过程中由于患者对MTX的延迟排泄可导致严重肾毒性。为避免严重毒性危及生命必须正确选择解救方法,严格控制解救时机。治疗手段包括支持治疗、选择合适的CF剂量、血液净化治疗和应用羧肽酶G₂。血液透析、血液灌注和腹膜透析都可用于HD-MTX的解救,但癌症患者使用上述方法治疗时可增加其他并发症如出血或感染的风险。临床试验显示羧肽酶G₂(CPDG₂)可用于HD-MTX中毒的解救^[2],但其安全性数据尚不完善,在我国尚未应用。本文报道了使用高剂量CF成功解救MTX延迟排泄的骨肉瘤患者2例,治疗过程中未使用有创治疗,且未产生任何潜在的致病并发症。

1 病例资料

1.1 病例1

8岁患者,女性,诊断为右股骨远端骨肉瘤。术前4次化疗,术后3次化疗,应用的化疗药物包括:异环磷酰胺、阿霉素脂质体和MTX。第4次MTX化疗前患者实验室检查结果(包括血清肌酐)均在正常值范围内。MTX给药剂量为8 g/m²,在MTX输注前对患者进行水化碱化,静脉给予5%碳酸氢钠注

射液100 ml、10%葡萄糖注射液1 500 ml。MTX溶解于500 ml 5%葡萄糖注射液,缓慢输注4 h以上。MTX输注完成后,24 h内用上述水化溶液再次进行水化,至总水化溶液量达到1 000 ml/m²。常规MTX化疗后6 h开始CF 12 mg、q6h解救。监测0 h MTX血药浓度为1 090 μmol/L。输液后患者严重呕吐数次,出现全身皮疹,短时尿失禁。患者心率137次/min,血压88/40 mmHg(1 mm Hg=133.322 Pa),丙氨酸氨基转移酶(ALT)>800 IU/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)>586 IU/L,血肌酐(Cr)44 μmol/L,钾(K)3.34 mmol/L,钙(Ca)、磷(P)水平低于正常值。患者摄入量适中,全天尿量保持在2 000 ml以上,给予对症处置。化疗第2天,患者主诉恶心、呕吐。监测24 h MTX血药浓度为320 μmol/L(正常值<40 μmol/L),立即增加CF为100 mg、q2h。患者在北京儿童医院血液透析中心进行一次血液透析和血液灌注,治疗前血药浓度为170 μmol/L,治疗后为100 μmol/L。患者Cr增至151 μmol/L,又给予患者静注速尿10~20 mg以保证3 d排尿量在100~150 ml/h以上。之后1周患者仍恶心、呕吐,并伴腹痛腹胀、发热、白细胞(WBC)减少和血小板减少,进行了对症治疗,包括维持出入量,使用1/2张力液体补液,重组人粒细胞刺激因子注射液200 μg、qd、ih。出现高热情况下予美罗培南0.5 g、q12h、ivgtt,盐酸托烷司琼注射液5 mg、qd,持续泵入,注射用还原型谷胱甘肽0.6 g、bid、ivgtt,注射用法莫替丁10 mg、bid、iv小壶,双歧杆菌

*副主任药师。研究方向:临床药学(肿瘤、抗感染)。电话:010-58516971。E-mail: zhangwei133@sina.com

三联活菌胶囊 630 mg, bid, po, 地衣芽孢杆菌活菌胶囊 500 mg, bid, po 等。每日密切监测出入量、血常规、生化、电解质, 及时调整电解质平衡。此后患者 MTX 水平下降缓慢, 72 h 血药浓度为 30 $\mu\text{mol/L}$ (正常值 $<0.05 \mu\text{mol/L}$), 化疗后第 8 天血药浓度为 7 $\mu\text{mol/L}$, CF 100 mg, q3h 解救, 化疗后第 12 天血药浓度为 0.98 $\mu\text{mol/L}$, CF 调整为 15 mg, q6h 解救, 直至 16 d 后血药浓度降至 0.11 $\mu\text{mol/L}$, 结束治疗。随访 2 年, 患者无瘤存活, 没有并发症发生。

1.2 病例 2

21 岁患者, 女性, 诊断为左股骨远端骨肉瘤。已接受 3 次术前化疗, 药物包括: 异环磷酰胺 (IFO) 5 g, 连续 5 d 和 MTX 17 g。化疗前实验室检查结果均正常。MTX 化疗前对患者进行水化碱化, 静脉给予 5% 葡萄糖注射液和 5% 葡萄糖氯化钠注射液, 24 h 内水化碱化溶液总量达 1 500~2 000 ml/m²。MTX 输注超过 4 h。化疗期间, 患者主诉腹痛、腹泻、头晕、恶心、呕吐, 呕吐物大约 100 ml, 之后患者出现淡漠情绪。患者血压 64/39 mm Hg, 心率 50~60 次/min, 血糖 6.6 mmol/L。给予氧气, 输注氯化钠羟乙基淀粉 130/0.4 扩张血容量, 多巴胺 200 mg+生理盐水 250 ml, 20 ml/h 连续输注。患者血压可以保持在 120/70 mm Hg。患者神志清楚、精神弱, 给予速尿 20 mg 后, 排尿量从 25 ml/h 增至 650 ml/h, 持续水化碱化, 给予氧气和心电监护。0 h MTX 峰值为 1 940 $\mu\text{mol/L}$, ALT 929 IU/L, AST 830 IU/L, 胆红素 12.0 $\mu\text{mol/L}$, Cr 116 $\mu\text{mol/L}$, Ca 2.05 mmol/L, P 1.81 mmol/L, K 3.3 mmol/L, WBC $29.57 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 氧分压 241.4 mm Hg (正常值 83~108 mm Hg), D-二聚体 (D-dimer) 1 503 $\mu\text{g/L}$ (正常值 0~400 $\mu\text{g/L}$)。心电图显示正常。CF 给药量逐渐从 MTX 给药后 6 h 的 12 mg, q6h, 增加至 100 mg, q2~3 h。24 h MTX 血药浓度为 112 $\mu\text{mol/L}$ (正常值 $<40 \mu\text{mol/L}$)。多巴胺输注 20 h 停止, 患者血压维持在 90/60 mm Hg。Cr 为 116 $\mu\text{mol/L}$ (正常值 45~84 $\mu\text{mol/L}$), 未使用速尿的排尿量超过 4 000 ml, 患者未出现黏膜炎、腹泻、发热、皮疹或白细胞减少。患者 MTX 血药浓度水平下降缓慢, 治疗 28 d 后可达到 0.13 $\mu\text{mol/L}$ 。MTX 血药浓度下降至 0.86 $\mu\text{mol/L}$ 时, 给予 CF 15 mg, q6h, im。术后随访 1 年无瘤存活, 没有并发症发生。

2 案例分析

2.1 延迟排泄发生率

目前 MTX 排泄延迟的患者易患因素不明确, 临床常规治疗中尽管规范了水化碱化及 CF 解救路径, 但 MTX 的延迟排泄现象仍有发生, 并且任何诱发因素都可能引起排泄延迟, Jaffe N 等^[3]报道 HD-MTX 化疗出现毒性事件的发生率为 14.6%。2003 年, Bacci G 等^[4]回顾了 790 例患者 4 219 次 HD-MTX (7.5~12 g/m²) 化疗, 383 例 (8.6%) 出现排泄延迟, 18 例 24 h 血药浓度大于 20 $\mu\text{mol/L}$, 不良反应严重。

2.2 CF 的给药剂量与给药时机

CF 是 MTX 特异的解救剂, 通过竞争结合二氢叶酸还原酶发挥作用, 因此在适合的时机给予足够剂量的 CF 可以很大程度地解救正常细胞。Flombaum CD 等^[5]对 1 例 MTX 延迟排泄的 12 岁女孩使用大剂量 CF 解救, 患者 24 h 的 MTX 血药浓度为 297 $\mu\text{mol/L}$, CF 给药剂量为 8 g/d, 持续静脉滴注, 连续 3 d, 之后的 6 d 根据 MTX 血药浓度调整 CF 剂量。至患者出院时, 血液学及实验室生化指标及 Cr 均恢复到正常值。另 1 例 12 岁的女孩在使用 12 g/m² MTX 后, 24 h 血药浓度达 940 $\mu\text{mol/L}$; 从 MTX 给药结束后 30 h 开始给予大剂量 CF, 1 g/d, 持续给药 8

d, 在第 10 天患者出院, 实验室指标恢复正常, 且在以后的 HD-MTX 化疗中未再发生延迟排泄。Cecyn KZ 等^[2]报道了 1 例 13 岁接受 HD-MTX 化疗的骨肉瘤患者, 在其第 3 个 MTX 化疗疗程时发生了 MTX 延迟排泄, 40 h 血药浓度为 539 $\mu\text{mol/L}$ 。CF 解救从 MTX 给药后 24 h 开始给予, 每 3 h 静脉给药 150 mg, 共给药 48 h; 之后每 6 h 静脉给药 150 mg, 共给药 4 d; 之后每 6 h 静脉给药 15 mg, 直至患者出院。Lee KM 等^[6]报道 7 岁女孩在接受 HD-MTX 化疗后 0 h 血药浓度 1 630 $\mu\text{mol/L}$, 24 h 时为 892 $\mu\text{mol/L}$ 。CF 剂量提高为每隔 3 h 静脉给药 1 000 mg/m², 在 MTX 化疗后第 16 天 MTX 血药浓度下降为 0.13 $\mu\text{mol/L}$, 未发生生命危险。

2.3 MTX 中毒后血液净化治疗

基于透析的方法用于 MTX 中毒解救, 已有约 20 余年的历史, 由于蛋白结合、高电离子度以及 MTX 在透析液中的低溶解度, 腹膜透析的效果最差^[7]。有 7 篇文献报道了 MTX 血药浓度下降后又发生反弹的现象, 反弹程度达到处理后水平的 10%~221% 及处理前水平的 90%~100%。各种透析方式的并发症有血浆置换时发生心脏骤停、导管相关的出血、贫血、血小板减少、低钾血症及严重的低磷血症, 且发生率无法准确估算。目前最有效的去除 MTX 的方式是活性炭血液灌流加血液透析或高流量血透。Murashima M 等^[8]、Saland JM 等^[9]均有成功病例的报道。Cecyn KZ 等^[2]报道了 1 例血浆置换成功救治 40 h 时 MTX 血药浓度 539 $\mu\text{mol/L}$ 的病例。

2.4 有效的 MTX 解救药物 CPDG₂

目前重组 CPDG₂ 在国外还属临床试验阶段。1995 年 Widemann BC 等^[10]首次报道对 1 例 16 岁的女性骨肉瘤患者使用 CPDG₂ 解救, 无副作用。2010 年 Widemann BC 等^[11]对 CPDG₂ 的临床试验进行总结, 认为及早联用 CF 和 CPDG₂ 对于 HD-MTX 化疗导致的严重肾功能损伤的患者是非常有效的。由于 CPDG₂ 的结构相对较大, 无法进入细胞内, 因此不影响胞内 MTX 浓度。所以细胞内外 MTX 的交换可能导致胞内 MTX 外排, 血浆 MTX 浓度在 CPDG₂ 给药数小时后轻微上升。基于这个原因, CPDG₂ 解救后仍需继续应用 CF 解救。CPDG₂ 的最佳给药时间为 MTX 开始化疗后 48~72 h 内, CPDG₂ 给药剂量为静脉给药 50 U/kg。

目前, 采用 HD-MTX 化疗方法有一定比例的患者存在 MTX 延迟排泄而导致严重并发症的风险。高剂量 CF 可以有效治疗 MTX 延迟排泄。应制订 MTX 延迟排泄发生后, 高剂量 CF 解救的临床应用路径, 加强治疗的规范化。

参考文献

- [1] 谢军平, 冯玲玲, 李勇, 等. 大剂量甲氨蝶呤血药浓度测定对甲酰四氢叶酸钙使用的影响[J]. 中国药房, 2010, 21(24): 2 255.
- [2] Cecyn KZ, Lee J, Oguro T, et al. Use of plasma exchange in methotrexate removal in a patient with osteosarcoma and acute renal insufficiency [J]. *Am J Hematol*, 2003, 72(3): 209.
- [3] Jaffe N, Traggis D. Toxicity of high-dose methotrexate (NSC-740) and citrovorum factor (NSC-3590) in osteogenic sarcoma [J]. *Cancer Chemother Rep*, 1975, 6(9): 31.
- [4] Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Delayed methotrexate clearance in osteosarcoma patients treated with multiagent regimens of neoadjuvant chemotherapy [J]. *Oncol*

天津市各级医疗机构输液相关不良事件与滴注速度相关性分析

徐彦贵^{1*},朱立勤^{1#},杜毅²,王东飞³(1.天津市第一中心医院,天津 300192;2.天津市环湖医院,天津 300060;3.天津医科大学,天津 300070)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)02-0153-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.20

摘要 目的:研究输液相关不良事件与滴注速度间的相关性,确证影响输液相关不良事件的主要因素,以期降低输液相关不良事件的发生率。方法:以前瞻性及回顾性的队列研究方法对输液相关不良事件与滴注速度因素的相关性进行研究。根据纳入及排除标准筛选研究对象,接受输液治疗的患者中暴露于某一研究因素(滴注速度合理性)的为暴露组(滴注速度不合理组),未暴露于这一因素的非暴露组(滴注速度合理组)。观察两组中不良反应的发生情况。利用SPSS15.0软件对研究数据进行 χ^2 检验。分析两组间ADR发生率及计算相对危险度(RR)。结果:两组输液不良反应发生率有明显差异($P<0.05$)。结论:滴注速度合理性与输液不良反应发生率相关。

关键词 滴注速度;药品不良反应;相关性

Analysis of the Relationship between Infusion Related Adverse Events and Dripping Rate in Medical Institutions in Tianjin

XU Yan-gui¹, ZHU Li-qin¹, DU Yi², WANG Dong-fei³(1. Tianjin First Central Hospital, Tianjing 300192, China; 2. Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China; 3. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the relationship between infusion related adverse events and dripping rate, and to confirm the main influential factors of infusion related adverse events in order to decrease the incidence of infusion related adverse events. METHODS: Prospective and retrospective cohort study methods were used to study the relationship between infusion related adverse events and dripping rate. The objectives were screened according to inclusive and exclusive criteria. Among the patients with transfusion, the patients who exposed to a research factor were divided into exposure group, while those who didn't exposed to the same research factor were divided into non-exposed group. The occurrence of ADR was observed in 2 groups. The data from this research were analyzed with χ^2 test method which can be performed by SPSS 15.0 software. The incidence of ADRs of 2 groups and the relative risk (RR) were analyzed. RESULTS: There were obvious differences in the incidences of infusion related adverse events in 2 groups ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The rationality of dripping rate influence the incidences of infusion related adverse reactions.

KEYWORDS Dripping rate; Adverse drug reactions; Relationship

Rep, 2003, 10(4):851.

- [5] Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(5):1 589.
- [6] Lee KM, Lee HW, Kim SY, et al. Two pediatric osteosarcoma cases with delayed methotrexate excretion: its clinical course and management [J]. *Cancer Res Treat*, 2011, 43(1):67.
- [7] Ahmad S, Shen FH, Bleyer WA. Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis[J]. *Arch Intern Med*, 1978, 138(7):1 146.
- [8] Murashima M, Adamski J, Milone MC, et al. Methotrex-

ate clearance by high-flux hemodialysis and peritoneal dialysis: a case report [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(5): 871.

- [9] Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, et al. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2002, 17(10):825.
- [10] Widemann BC, Hetherington ML, Murphy RF, et al. Carboxypeptidase-G₂ rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity [J]. *Cancer*, 1995, 76(3): 521.
- [11] Widemann BC, Balis FM, Kim A, et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(25):3 979.

* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:022-23365772。E-mail: yanguixu@yahoo.com.cn

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail: zlq0713@aliyun.com

(收稿日期:2013-06-03 修回日期:2013-07-22)