

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.028

1 例甲氨蝶呤合用左亚叶酸钙致肾功能异常病例分析

李凤婷, 王条敏[△]

(重庆医科大学附属永川医院, 重庆 402160)

摘要:目的 探讨原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤病例肾功能异常的原因。方法 对患者化疗药物使用时间、解毒方式、药物调整及治疗前后肾功能变化进行梳理,从患者肾功能变化情况、自身基础疾病、肿瘤疾病进展、化疗药物因素、解毒方式分析出现估算肾小球滤过率(eGFR)降至19.06 mL/(min·1.73 m²)的原因。结果 调整治疗方案,停用甲氨蝶呤和左亚叶酸钙,加用改善肾功能药物,患者的eGFR升至53.21 mL/(min·1.73 m²),肾功能改善。结论 该患者出现肾功能异常的原因可能是使用大剂量甲氨蝶呤联合左亚叶酸钙。

关键词:弥漫大B细胞淋巴瘤;甲氨蝶呤;左亚叶酸钙;肾功能异常;药学监护

中图分类号:R95;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)21-0114-05

Renal Dysfunction Caused by Methotrexate Combined with Calcium Levofolinate: A Case Report

LI Fengting, WANG Tiaomin

(Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 402160)

Abstract: Objective To investigate the cause of renal dysfunction in a patient with the primary central nervous system - diffuse large B - cell lymphoma (PCNS - DLBCL). **Methods** The use time of chemotherapy drugs, detoxification methods, drug adjustment and changes of renal function before and after the treatment were sorted out. The cause of the decrease of estimated glomerular filtration rate (eGFR) to 19.06 mL/(min · 1.73 m²) was analyzed from the changes of renal function, basic diseases, tumor disease progression of the patient, chemotherapy drugs and detoxification methods. **Results** After the treatment regimen was adjusted with removing methotrexate, calcium levofolinate and adding drugs to improve renal function, the eGFR of the patient increased to 53.21 mL/(min · 1.73 m²), and the renal function was improved. **Conclusion** The cause of renal dysfunction in this patient may be the use of high - dose methotrexate combined with calcium levofolinate.

Key words: diffuse large B - cell lymphoma; methotrexate; calcium levofolinate; renal dysfunction; pharmaceutical care

原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是少见类型的非霍奇金淋巴瘤,好发于老年人,90%以上患者的病理类型为弥漫大B细胞淋巴瘤,临床主要表现为颅内占位,引起头痛、运动障碍、神志异常等症状^[1]。中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南指出,初治患者身体一般状况良好、能耐受全身治疗的方法分为诱导缓解、巩固治疗、维持治疗3个阶段,其中诱导缓解阶段I级推荐大剂量甲氨蝶呤的全身化疗(1类)。大剂量甲氨蝶呤(≥ 3.5 g/m²)可有效通过血脑屏障,是治疗PCNSL最有效的药物^[2],使用剂量可达到8 g/m²^[3],但至少为3 g/m²快速输注(2~4 h)是很重要的^[4]。本病例采用MT+R方案(甲氨蝶呤+替莫唑胺+利妥昔单抗),经过第1个疗程化疗后患者的估算肾小球滤过率(eGFR)稍有下降,后继续进行原剂量的第2、3个疗程和减量的第4个疗程化疗,出现了eGFR的持续下降,4个疗程化疗后肾功能检查提示为慢性肾脏病4期,调整治疗方案并加用改善肾功能的药物,患者的eGFR有所好转,但仍处于慢性肾脏病3期。在此通过对患者肾功能变化情

况、自身基础疾病、肿瘤疾病进展、化疗药物因素、解毒方式分析此病例肾功能出现异常的可能原因,为医师、临床药师提供参考,促进此类患者的临床安全、合理用药。

1 临床资料

1.1 基本情况

患者,男,68岁,体表面积1.66 m²。2021年9月2日,行右侧脑室旁、颞叶喉部肿瘤切除术,病理结果为(右侧颞叶)弥漫大B细胞淋巴瘤,非生发中心来源。免疫组化结果示:ALK(-),Acl-2(60%+),CD10(-),CD15(-),CD20(+),CD21(-),CD3(-),CD30(-),CD5(-),CD79 α (+),C-myc(40%+),cyclin D1(-),EBER(-),Ki-67(80%+),MUM-1(+),P53(+),PAX-5(+),EMA(-),GFAP(-),S-100(-)。9月14日行骨髓穿刺,涂片及白血病分型结果提示未见典型淋巴瘤细胞。既往有高血压史10⁺年,口服苯磺酸氨氯地平片2.5 mg、每日1次,血压控制可;2型糖尿病史9年,三餐前皮下注射门冬胰岛素6 U,睡前皮下注射甘精胰岛素

第一作者:李凤婷,女,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电话)023-85381671(电子信箱)271907396@qq.com。

[△]通信作者:王条敏,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)909477897@qq.com。

12 U,空腹血糖波动在8~10 mmol/L范围内。余无特殊。

1.2 放疗/化疗情况

2021年9月13日至2022年5月5日,共入院8次治疗。初始治疗方案为MT+R方案,给予利妥昔单抗 375 mg/m² d0,甲氨蝶呤 3.5 g/m² d1,替莫唑胺胶囊 150 mg/m² d1~d5。放疗/化疗药物的用法用量见表1;6个疗程治疗后调整为三联药物鞘内注射和放化疗同步(见表2)。

表1 放疗/化疗时间及用药情况

治疗疗程	治疗时间	利妥昔单抗	甲氨蝶呤	替莫唑胺胶囊
第1个疗程	2021-09-18	600 mg	0.45 g ivgtt 0.5 h + 4.05 g civ 23.5 h	150 mg qd po d1~d5
第2个疗程	2021-10-17	600 mg	0.45 g ivgtt 0.5 h + 4.05 g civ 23.5 h	150 mg qd po d1~d5
第3个疗程	2021-11-10	600 mg	0.45 g ivgtt 0.5 h + 4.05 g civ 23.5 h	150 mg qd po d1~d5
第4个疗程	2021-12-04	600 mg	0.35 g ivgtt 0.5 h + 3.15 g civ 23.5 h	150 mg qd po d1~d5
第5个疗程	2021-12-31	600 mg	未用	150 mg qd po d1~d5
第6个疗程	2022-01-22	600 mg	未用	150 mg qd po d1~d5

注:ivgtt为静脉滴注,civ为持续静脉注射,qd为每日1次,po为口服。表2和表3同。

Note:ivgtt is short for intravenously guttae,civ is short for continuous intravenous infusion,qd is short for quaque die,and po is short for peros (for Tab. 1-3).

表2 三联药物鞘内注射和放化疗同步时间及用药情况

Tab. 2 Treatment time and medication of triple-drug intrathecal injection,radiotherapy and chemotherapy synchronization

治疗次数	治疗时间	治疗方案
第1次鞘注	2022-01-24	阿糖胞苷 50 mg,地塞米松 5 mg,甲氨蝶呤 10 mg
第2次鞘注	2022-02-16	阿糖胞苷 50 mg,地塞米松 5 mg,甲氨蝶呤 10 mg
放化疗同步	2022-02-23	利妥昔单抗 600 mg,未用甲氨蝶呤 150 mg qd po d1~d5
	2022-02-21至 2022-03-25	完成25次放疗
第3次鞘注	2022-04-26	阿糖胞苷 50 mg,地塞米松 5 mg

1.3 大剂量甲氨蝶呤(HD MTX)常规解毒情况

3.5 g/m²甲氨蝶呤的用法属大剂量用法。药品说明书指出,大剂量应用时必须应用甲酰四氢叶酸进行解毒。甲酰四氢叶酸是四氢叶酸酯的衍生物,可与甲氨蝶呤竞争进入细胞内,该解救方法可在HD MTX应用时保护正常组织细胞免受损害。甲氨蝶呤在0~24 h内使用完成,左亚叶酸钙在第36小时首次给药,分别于42,48,54,60,66,72 h时给药维持。该患者在化疗过程中进行的常规水化、碱化及解毒剂的用法用量见表3。第5个疗程开始未使用HD MTX和相对应解毒措施。

1.4 改善肾功能措施及病情转归

根据患者第4个疗程化疗后肾功能情况调整治疗方案,停用HD MTX静脉给药,改为鞘内注射及放疗,并口服复方α酮酸片3片、尿毒清颗粒5 g、肾衰宁5 g,每日3次,改善肾功能,其余继续维持原方案降血压、降血糖

表3 水化、碱化、解毒剂的用法用量

Tab. 3 Usage and dosage of hydration,alkalization and antidotes

治疗疗程	静脉水化	碱化(碳酸氢钠片)	解毒剂(左亚叶酸钙,MTX输注后36 h开始使用)
第1个疗程	A 500 mL qd(3 d) B 500 mL bid(14 d)	0.5 g po tid(2021-09-17 至2021-09-24)	首次50 mg,25 mg q6 h维持
第2个疗程	A 500 mL qd(5 d) B 500 mL bid(10 d)	0.5 g po tid(2021-10-13 至2021-10-23)	首次50 mg,25 mg q6 h维持
第3个疗程	C 500 mL qd(9 d) B 500 mL bid(9 d)	0.5 g po tid(2021-11-09 至2021-11-19)	首次50 mg,25 mg q6 h维持
第4个疗程	C 500 mL qd(6 d) B 500 mL bid(5 d)	0.5 g po tid(2021-12-03 至2021-12-08)	首次50 mg,25 mg q6 h维持

注:tid为每日3次,q6 h为每6 h 1次,bid为每日2次。A为复方氯化钠注射液,B为钠钾镁钙葡萄糖注射液,C为氯化钾氯化钠注射液。

Note:tid is short for ter in die,q6 h is short for quaque 6 hora,and bid is short for bis in die. A refers to Compound Sodium Chloride Injection,B refers to Sodium Potassium Magnesium Calcium and Glucose Injection,and C refers to Potassium Chloride and Sodium Chloride Injection.

治疗。2022年4月22日,PET-CT示:脑淋巴瘤术后及放化疗后,现右侧颞枕叶脑软化灶形成,周围见水肿影,未见异常氟代脱氧葡萄糖(FDG)代谢增高灶,提示肿瘤活性受抑制。多维尔评分为1分。4月26日复查脑脊液未见淋巴瘤细胞,口服来那度胺 15 mg,每日1次,d1~d21,q28 d,维持治疗。5月1日,患者的eGFR回升至53.21 mL/(min·1.73m²),提示肾功能好转,继续随访。

1.5 血压及肾功能情况

每疗程治疗前后,对患者的血压和肾功能进行了检查,以评估其肾功能及能否继续化疗,血压变化见表4,肾功能变化见表5。

表4 患者治疗期间血压变化情况

Tab. 4 Changes of blood pressure of the patient during the treatment

时间	血压(mmHg)	时间	血压(mmHg)
2021-09-13	142/83	2021-01-01	138/82
2021-10-11	130/71	2022-02-14	124/72
2021-11-08	126/79	2022-03-07	122/76
2021-12-02	138/83	2022-05-02	120/63

注:1 mmHg = 0.133 kPa。

Note:1 mmHg = 0.133 kPa.

2 讨论

2.1 患者肾功能变化情况

根据慢性肾脏病(CKD)筛查诊断及防治指南^[5],肾小球滤过率(eGFR)在60~89 mL/min属CKD 2期,表示肾功能轻度减退,eGFR在30~60 mL/min属CKD 3期,表示肾功能中度减退;eGFR在15~30 mL/min属

表5 患者治疗期间肾功能变化情况

Tab. 5 Changes of renal function of the patient during the treatment

时间	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR [$\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]	慢性肾脏 病分期	治疗过程
2021-09-13	94.9	71.16	2期	化疗前
2021-09-25	90.2	75.67	2期	第1个疗程化疗后
2021-10-11	120.3	53.42	3a期	第2个疗程化疗前
2021-10-20	137.8	45.33	3a期	第2个疗程化疗后
2021-11-08	114.3	56.83	3a期	第3个疗程化疗前
2021-11-17	136.8	45.73	3a期	第3个疗程化疗后
2021-12-02	127.4	49.84	3a期	第4个疗程化疗前
2021-12-07	282.1	19.06	4期	第4个疗程化疗后
2021-12-28	233.3	23.99	4期	调整治疗方案,启动护肾治疗
2022-01-03	181.3	32.54	3b期	第5个疗程化疗后
2022-01-26	160.9	37.59	3b期	第1次鞘注后
2022-02-14	162.7	36.82	3b期	第2次鞘注前
2022-03-14	134.7	46.27	3a期	放疗期
2022-05-01	120.0	53.21	3a期	第3次鞘注后

CKD 4期,表示肾功能重度减退;eGFR $< 15\text{ mL}/\text{min}$ 属CKD 5期,表示肾衰竭。评估CKD进展时,eGFR分期改变,且eGFR较基线值下降 $\geq 25\%$ 。检查eGFR下降速率持续大于每年 $5\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,CKD快速进展。因医院使用的检测仪器型号与国际标准不同,故在不同检验环境下采用的标准有区别,将eGFR $\geq 60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 作为正常的临界值。通过对该患者eGFR数值的评估,治疗初期eGFR为 $71.16\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,评估为肾功能正常,可以化疗。经过4个疗程化疗后,eGFR呈下降趋势,2022年12月7日降至 $19.06\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,达到CKD 4期标准,且eGFR下降速率超70%,远超过CKD快速进展的范畴,表明近期患者除原有因素外,有其他因素引起其肾功能迅速下降。经过临床医师和临床药师对用药过程的讨论,考虑引起肾功能异常可能是化疗药中的甲氨蝶呤,撤去静脉用HD MTX并加用改善肾功能的药物后,后续治疗中复查肾功能显示,2021年12月28日至2022年5月1日的eGFR呈上升趋势。

2.2 患者自身因素

2.2.1 高血压是否具有罹患慢性肾脏病风险

肾脏通过血管活性激素的分泌和调节水电解质平衡来调节血压,是重要的高血压调节器官,高血压肾病的发病因素及发病机制错综复杂。可通过患者的血压和尿酸水平来预测发生高血压肾病的相关性。朱栋栋等^[6]的研究提示,高血压患者的尿酸升高与肾功能受损有关,是高血压肾病的危险因素,尿酸可作为有效指标用于高血压患者的危险分层。该患者的尿酸2021年9

月13日为 $380.4\text{ }\mu\text{mol/L}$,9月25日为 $268.9\text{ }\mu\text{mol/L}$,均在正常范围内,提示暂时没有发生高血压肾病的危险。且患者9月13日、10月11日、12月2日的血压分别为 $142/83, 130/71, 138/83\text{ mmHg}$,血压控制尚稳定,不支持短期2021年9月13日至2021年12月7日高血压肾病进展,认为患者的高血压为不良反应因素之一。

2.2.2 糖尿病是否具有罹患慢性肾脏病风险

CKD起病隐匿,仅表现为肌酐、尿素氮、尿酸、尿蛋白等异常,但无明显症状;当患者出现明显症状而就医时,肾功能损伤已严重,会快速进展至终末期肾病,2型糖尿病是CKD的重要危险因素^[7],2型糖尿病患者的糖代谢紊乱发生在临床期前,表现为较高的空腹血糖水平,机体在高糖状态下可以激活血管紧张素D、血管内皮生长因子、活性氧、糖基化终末产物等多种肾脏活性物质,从而引起肾小球内皮细胞的功能障碍,促进肾脏损害的发生和发展。该患者的空腹血糖一直控制在 $8\sim 10\text{ mmol/L}$,9月13日和25日的肾功能检查显示尿酸、eGFR均正常,且eGFR $\geq 70\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,而10月11日出现肌酐、尿酸、eGFR变化异常,能在短期(9月25日至10月11日)内出现eGFR变化绝对值达 $22.25\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 的波动,不认为血糖与eGFR的变化有关联,但也不能排除应激状态下对肾功能的影响,可评价为不良因素。

2.2.3 是否为肿瘤进展及其他疾病所致慢性肾脏病

原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤主要临床表现为颅内占位,引起头痛、运动障碍、神志异常等症状,少部分患者表现为脊髓及神经根病变^[8],对肾脏的影响暂无相关文献支持,故可排除该肿瘤对肾功能的影响。

2.3 甲氨蝶呤与肾功能不全发生的相关性

甲氨蝶呤是抗代谢类抗肿瘤药物,通过竞争性抑制二氢叶酸还原酶发挥细胞毒作用。二氢叶酸还原酶能将叶酸还原成四氢叶酸,从而导致DNA合成及细胞增殖受干扰,产生抗肿瘤作用,当大剂量静脉给药时适宜用5%葡萄糖溶液稀释,该患者用的溶剂是0.9%氯化钠溶液,对药物稳定性有影响。药代动力学指出,甲氨蝶呤在肾脏可滞留数周,主要通过肾脏排泄,大约41%在第1个6h内以原型通过尿液排泄,24h内为90%,肾功能不全严重影响甲氨蝶呤排泄,在肾功能不全患者或有危险因素条件下,应慎用或下调剂量。目前,临床对于HD MTX化疗后有无毒性反应有一个认同标准^[9]:给药后甲氨蝶呤24h的血药浓度 $> 10\text{ }\mu\text{mol/L}$,48h血药浓度 $> 1\text{ }\mu\text{mol/L}$,72h血药浓度 $> 0.1\text{ }\mu\text{mol/L}$,当肾功能损伤时甲氨蝶呤的排泄会减少,其不良反应在泌尿生殖系统可表现为肾功能衰竭、排尿困难、氮质

血症、膀胱炎等,明确指出该药可导致肾功能衰竭,武卓等^[10]报道了1例HD MTX导致肾功能损伤,程道海等^[11]报道了1例HD MTX致急性肾功能衰竭。除了大剂量,临床也见小剂量甲氨蝶呤发生急性肾功能不全的报道^[12]。通过对该例患者甲氨蝶呤引起肾功能异常的不良反应用Naranjo评分,总分为8分(见表6),表示患者使用的甲氨蝶呤很可能是导致其肾功能异常的原因。

表6 患者甲氨蝶呤致肾功能异常不良反应Naranjo评分
Tab. 6 Naranjo score of patients with renal dysfunction caused by methotrexate

序号	问题	是	否	不知道	分值
1	以前有这种反应的结论性报告吗?	+1	0	0	1
2	不良事件是在应用可疑药品之后出现的吗?	+2	-1	0	+2
3	停药或使用特定拮抗剂后,不良反应是否有所改善?	+1	0	0	0
4	再次使用药品,不良反应是否再次出现?	+2	-1	0	2
5	是否有其他原因(此药品之外)引起这种反应?	-1	2	0	-1
6	当使用安慰剂,不良反应是否再次出现?	-1	1	0	1
7	药品血(或其他体液)浓度达到中毒浓度了吗?	+1	0	0	1
8	增加(或减少)药品剂量,不良反应加重(或减轻)了吗?	+1	0	0	1
9	患者过去对该药或类似药品是否出现同样的反应?	+1	0	0	0
10	该不良事件有客观证据证明吗?	+1	0	0	1

值得注意的是,左亚叶酸钙不是化疗方案中的药物,该患者治疗过程中停用HD MTX后同时取消左亚叶酸钙,单独评价HD MTX或左亚叶酸的肾毒性可能会忽略另一个药物的相同作用。廖必才^[13]指出,HD MTX为5 g/m²时,亚叶酸的剂量为每次15 mg/m²,每6 h 1次,亚叶酸钙总解毒剂量低于甲氨蝶呤总量的10%,患者体表面积为1.66 m²,亚叶酸钙用量为每次24.9 mg。药品说明书指出,亚叶酸钙为四氢叶酸的5-甲酰衍生物的非对映异构体混合物,其生物活性物质为左亚叶酸,亚叶酸有2个手性中心,理论上4种对映异构体,但目前合成的亚叶酸钙过程中所用的是L-谷氨酸,由于亚叶酸钙是[6S]-LV和[6R]-LV等量混合而成的外消旋体,故只有2种对映异构体^[14]。提示亚叶酸钙与左亚叶酸2:1的作用效果是相当的,换算成左亚叶酸的剂量为每次12.45 mg。当甲氨蝶呤为4.5 g时,左亚叶酸的总量为250 mg,该患者左亚叶酸的剂量为50 mg,后改为单次25 mg,单次用量超过文献的推荐用量,总量未超过,但高剂量左亚叶酸钙解毒方法文献报道较少,需考虑对肾脏的影响。第4个疗程化疗方案中甲氨蝶呤已减量为3.5 g,但左亚叶酸的用法用量未作调整,临床药师提醒应重新计算总量,未被采纳。亚叶酸能抵消甲氨蝶呤的毒性,但药品说明书明确提示左亚叶酸的药品不良反应包括急性肾功能不全(如严重肾功能损害),过量的左亚叶酸会增加药品不

良反应。提示甲氨蝶呤和左亚叶酸钙都有导致肾功能减退的可能性。当调整用药,停用甲氨蝶呤、左亚叶酸钙,同时加用改善肾功能的药物后,eGFR的回升证明了这一点。故甲氨蝶呤和左亚叶酸钙都是该患者出现肾功能异常的原因。

HD MTX解毒的常规方法为给予亚叶酸钙、水化(3 L/d),并用碳酸氢钠碱化尿液,没有其他可以选择的治疗手段。该患者前4个疗程化疗后都用了水化、碱化、左亚叶酸钙等解毒方式,水化时间和总量也不一样,水化时间分别为14,10,9,6 d,水化时间短可能未达到清除药物毒性的作用,水化时间长会加重肾脏的负担。本研究结果显示,48 h以后甲氨蝶呤血药浓度与其给药剂量无关;药品不良反应的发生率和严重程度与甲氨蝶呤剂量无显著相关性;72 h甲氨蝶呤血药浓度>0.1 μmol/L者,继续解毒至安全浓度以下,药品不良反应的发生率及严重程度无显著增加。故及时测定甲氨蝶呤血药浓度无必要性^[15]。该患者未测定甲氨蝶呤的血药浓度,假设72 h甲氨蝶呤血药浓度>0.1 μmol/L,增加水化时间就没有意义,药师认为应做到水化方式统一,尽量在有甲氨蝶呤血药浓度监测的情况下指导水化时间,避免跨度4~14 d的治疗方式。

2.4 小结与体会

通过分析,患者使用HD MTX化疗后进行左亚叶酸钙解毒医嘱,出现eGFR的持续降低,去掉HD MTX及左亚叶酸钙解毒并加用改善肾功能的药物后,肾功能好转,通过综合分析,患者的肾功能减退很有可能是甲氨蝶呤联用左亚叶酸钙引起的,其中患者自身的高血压和糖尿病病史也是一个背景因素;对于有基础疾病(如高血压、糖尿病)患者,使用HD MTX化疗、左亚叶酸钙解毒时临床药师应恰当进行合理用药干预,特别是药物用量,做好肾功能监护、药学监护和用药教育,告知临床医师做好合理的水化方式及左亚叶酸钙用量,有助于避免对肾功能的不良影响。在本病例的就诊过程中,临床药师及时关注到患者肾功能的变化,并协助临床医师调整用药方案,发挥了临床药师的药学监护作用。但由于未进行甲氨蝶呤血药浓度的监测,不能更直观地进行左亚叶酸钙剂量及频次的调整,最后从患者肾功能的变化来推断甲氨蝶呤和左亚叶酸钙致慢性肾脏病的相关性。根据控制尚平稳的血压和血糖对肾功能的背景影响,结合文献分析判断该病例的肾功能异常由甲氨蝶呤联用左亚叶酸钙引起是科学、合理的。

参考文献

- [1] HAN CH, BATCHELOR TT. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma[J]. Cancer, 2017, 123(22): 4314-4324.
- [2] 中国临床肿瘤学会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗