

中图分类号: R969.3; R933.7

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2026)04-0140-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.04.028



血液净化成功解救儿童甲氨蝶呤中毒 1 例病例分析

赵雨竹, 崔娜, 吴波, 邓毅[△]

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·四川省成都市妇女儿童中心医院, 四川 成都 611731)

摘要:目的 为儿童大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)($> 500 \text{ mg} / \text{m}^2$)排泄延迟致急性肾功能损伤的临床解救提供参考。方法 回顾医院收治的 1 例因急性淋巴细胞白血病行 HDMTX 治疗并发急性肾功能损伤患儿诊疗经过, 并结合文献总结该病的治疗时机、疗程及策略。患儿 HDMTX 治疗后血药浓度显著高于目标值, 后出现恶心呕吐、头晕、肾功能损伤, 临床药师协助临床医师明确了该例患儿出现急性肾功能损伤的原因为使用了 HDMTX, 并建议在持续水化、碱化、亚叶酸钙解救的基础上, 采用两轮血浆置换联合连续静脉血液透析滤过治疗, 并加用熊去氧胆酸片促进甲氨蝶呤排泄。结果 临床医师采纳临床药师的建议, 治疗 9 d 后患儿肾功能恢复, 甲氨蝶呤血药浓度降至正常, 好转出院, 且随访预后良好。文献证实 HDMTX 可诱发急性肾功能损伤, 积极治疗对于解救甲氨蝶呤蓄积致急性肾功能损伤极为关键。结论 临床药师积极参与患儿诊疗过程, 急性淋巴细胞白血病患儿使用 HDMTX 是诱发急性肾功能损伤的危险因素, 须在水化碱化、亚叶酸钙解救的基础上及时行血液净化。

关键词:血液净化; 大剂量甲氨蝶呤; 肾功能损伤; 连续静脉血液透析滤过治疗; 血药浓度

Case Analysis of Successful Rescue of a Child with Methotrexate Poisoning by Blood Purification

ZHAO Yuzhu, CUI Na, WU Bo, DENG Yi[△]

(The Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, UESTC · Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 611731, China)

Abstract: Objective To provide a reference for clinical rescue to children with acute renal function injury caused by delayed excretion of high-dose methotrexate (HDMTX) ($> 500 \text{ mg} / \text{m}^2$) in children. **Methods** The diagnosis and treatment process of a child with acute lymphoblastic leukemia treated with HDMTX complicated with acute renal injury in our hospital was retrospectively reviewed, and to summarize the treatment timing, course and strategy of the disease combined with literatures. After HDMTX treatment, the blood drug concentration was significantly higher than the target value, followed by nausea and vomiting, dizziness, and renal function injury, the clinical pharmacist assisted the clinician to make clear that the cause of acute renal function injury in this case was the use of HDMTX, and suggested that on the basis of continuous hydration, alkalization and calcium folinate rescue, two rounds of treatment of plasma exchange combined with continuous venovenous hemodiafiltration, and Ursodeoxycholic Acid Tablets were used to promote the excretion of methotrexate. **Results** The physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists, after 7 d of treatment, the renal function of the child recovered, the blood drug level of methotrexate decreased to normal, and the child was discharged in improved condition, and the follow-up prognosis was good. The literatures have confirmed that HDMTX can induce acute renal function injury, and active treatment was very important for the rescue of acute renal function injury caused by methotrexate accumulation. **Conclusion** Clinical pharmacists actively participate in the diagnosis and treatment of child. The application of HDMTX in children with acute lymphoblastic leukemia is a risk factor for inducing acute renal function injury. Blood purification should be carried out in time on the basis of hydration alkalization and calcium folinate rescue.

Key words: blood purification; high-dose methotrexate; renal function injury; continuous venovenous hemodiafiltration; blood concentration

大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)指甲氨蝶呤(MTX)的给药剂量大于 $500 \text{ mg} / \text{m}^2$, 常用于急性淋巴细胞白血病(ALL)、非霍奇金淋巴瘤、骨肉瘤等疾病的一线化学治疗(简称化疗)^[1]。MTX 具有肝脏、肾脏、肺脏、血液、胃肠道和皮肤毒性, 可抑制骨髓, 导致感染风险增加, 而 HDMTX 会进一步增加这些不良事件的发生率和严重程度, 且可引起排泄延迟, 导致药物蓄积, 并发急性肾损伤, 因而在临床治疗中存在较高的用药风险。HDMTX 毒性反应与稳态血药浓度持续时间有一定相关性, 因

此, 尽快降低治疗后的 MTX 血药浓度(C_{MTX})是减少不良反应的最佳措施。《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》^[2]指出, 当 C_{MTX} 过高、并发严重急性肾损伤或其他严重不良反应, 且常规亚叶酸钙解救与支持治疗无法在短期内有效降低 C_{MTX} 时, 可考虑采用血液净化方案。建议选用高通量血液透析(HF-HD)、持续肾替代疗法或联合血液净化技术, 并注意监测浓度反跳及血液净化的副作用。本研究中报道 1 例 ALL 患儿给予 HDMTX 治疗后出现 MTX 排泄延迟致急性肾损伤的诊疗经过,

第一作者: 赵雨竹, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药事管理学, (电子信箱)532862438@qq.com。

[△]通信作者: 邓毅, 男, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为药事管理学, (电子信箱)9306179@qq.com。

同时结合国内外文献、深入探究血液净化在解救 MTX 蓄积的应用时机、疗程和策略。以期为临床医师诊疗 HDMTX 中毒提供参考。现报道如下。

1 病例资料

1.1 患儿信息

患儿,男,7岁10月,身高134 cm,体质量33 kg,体表面积1.11 m²,确诊“急性淋巴细胞白血病”2月余,再次入院治疗。患儿于2022年8月9日起以中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会急性淋巴细胞性白血病协作组(CCCG-ALL2020)方案化疗,第19天查骨髓微小残留(MRD)为9.82%,入中危组,10月25日按序入院治疗。

入院体格检查示,体温36.3℃,心率101次/min,呼吸频率22次/min,血压119/61 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);血常规指标示,白细胞计数(WBC)2.88 × 10⁹/L,中性粒细胞绝对值(ANC)0.68 × 10⁹/L↓,红细胞计数(RBC)2.91 × 10⁹/L,血红蛋白(Hb)81 g/L↓,血小板计数(PLT)385 × 10⁹/L;生化指标示,丙氨酸氨基转移酶(ALT)120 U/L↑,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)54 U/L,白蛋白(Alb)35.1 g/L,尿素4.18 mmol/L,血清肌酐(SCr)35.7 μmol/L。估算肾小球滤过率(eGFR)137.05 mL/(min·1.73 m²)。未发现胸腔积液或腹腔积液等第三腔积液。

1.2 治疗经过

入院次日患儿行HDMTX(5.5 g)化疗,予注射用还原型谷胱甘肽[1.6 g,静脉滴注(ivgtt),每日1次(qd)]保肝,盐酸托烷司琼注射液(5 mg, ivgtt, qd)止吐。20 h C_{MTX}(C_{20h})为141.84 μmol/L↑,复测C_{24h}为131.04 μmol/L↑,亚叶酸钙(33 mg)解救(原定MTX结束后18 h执行提前为结束后12 h)、水化、止吐等治疗。患儿夜间恶心呕吐1次,体温升至37.8℃,述头晕,新增诊断MTX中毒。

10月28日, C_{44h}为47.16 μmol/L↑, SCr 114.8 μmol/L↑,转入重症监护室(ICU)进行血浆置换(PE)联合连续静脉血液透析滤过(CVVHDF)。转入ICU当日行PE1次(2 h),之后行CVVHDF直至10月30日,复测C_{92h}为4.86 μmol/L↑, C反应蛋白(CRP)20.63 mg/L↑,予哌拉西林他唑巴坦抗感染。10月31日再次行PE(2 h),之后行CVVHDF直至11月1日,复查C_{140h}为1.82 μmol/L,患儿转回血液科继续水化、碱化、亚叶酸钙解救。

11月2日, C_{MTX}为2.82 μmol/L。停用哌拉西林他唑巴坦,加用熊去氧胆酸片促进MTX排泄。11月4日,患儿服用熊去氧胆酸后稍有呕吐,停用; SCr 84.9 μmol/L↑, C_{MTX}为1.03 μmol/L。11月7日,复查生化指标示, ALT 188 U/L↑, AST 58 U/L↑, SCr 50 μmol/L, 钾4.33 mmol/L; C_{MTX}为0.21 μmol/L。患儿肾功能恢复, C_{MTX}降至正常,于11月8日出院,患儿住院期间血常规及生化指标见表1。患儿住院期间C_{MTX}、SCr水平及治疗

表1 患儿住院期间血常规及生化指标

Tab. 1 Blood routine and biochemical indicators in child during hospitalization

日期	WBC (×10 ⁹ /L)	ANC (×10 ⁹ /L)	CRP (mg/L)	尿素 (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
10月27日	4.51	3.6		9.21		
10月28日	3.13	2.61	8.6	10.21		
10月29日	3.37	2.97	10.69	4.1	120	104
10月30日	3.1	2.63	20.63	2.93		
11月1日	0.62	0.3		2.94		
11月2日	15.03	14.32			329	287
11月3日	7.06	6.48		6.04		
11月4日	2.58	1.89		5.32		
11月6日	7.13	6.06		5.37		
11月7日	5.32	3.97			188	58

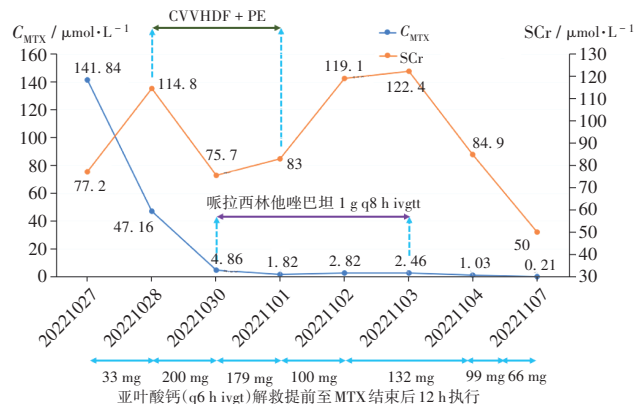


图1 患儿住院期间C_{MTX}、SCr水平及治疗情况

Fig. 1 C_{MTX}, SCr levels and treatment status in child during hospitalization

情况见图1。

2 讨论

2.1 启用血液净化技术的时机

严重MTX毒性的管理主要目标包括从血液中清除MTX,进行亚叶酸钙解救治疗,以及提供器官功能支持^[3]。MTX主要经肾脏排泄,24 h内90%药物以原型经尿液排出,MTX在低pH下易结晶,因此,增加水化和碱化是HDMTX治疗方案中的必要步骤,以促进MTX溶解和排泄。然而,尽管采取了充分的支持性治疗措施,HD-MTX治疗后仍有2%~12%的患者发生不同程度的急性肾损伤^[4]。而肾功能受损往往会导致MTX排泄明显延迟和全身暴露增加,危及生命^[5]。对于ALL患儿,24 h滴注结束时C_{24h}的目标范围为16~40 μmol/L,开始滴注后C_{48h}的目标范围为≤1 μmol/L。C_{24h}>40 μmol/L或C_{48h}>1 μmol/L可能与MTX排泄延迟相关^[2,6]。本例患儿C_{20h}、C_{24h}均异常,且出现了恶心、呕吐等症状,复测C_{44h}仍异常,提示患儿出现了MTX排泄延迟,且肾功能指标异常。改善全球肾脏病预后组织在2012年发表急性肾损伤的临床实践指南,提出急性肾损伤的新

定义为48 h内SCr升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ^[7]。SCr增至>基线值的3倍为急性肾损伤Ⅲ期^[8]。患儿入院当日SCr和eGFR均正常,HDMTX治疗后SCr升至基线值的3.2倍,而eGFR降低了68.9%,表明本例患儿已处于急性肾损伤Ⅲ期。MTX致肾损害的主要机制包括形成肾炎晶体和直接肾小管损伤,急性肾损伤会进一步加重MTX的排泄延迟,使MTX在体内持续蓄积。

临床实践表明,当 C_{MTX} 过高,并发严重急性肾损伤或其他严重不良反应,且常规解救与支持治疗无法在短期内有效降低 C_{MTX} 时,应尽早开始血液净化^[2]。血液净化可迅速降低 C_{MTX} 和不良反应发生风险^[9],且对于MTX排泄延迟的治疗,目前的指南或治疗方案也均推荐血液净化^[2,10]。有研究指出,若 $C_{48\text{h}} \geq 10 \mu\text{mol/L}$ 且合并急性肾损伤Ⅱ期以上,患儿需于MTX给药后1~3 d内启动血液净化^[11]。因此,建议在无法获得胰高血糖素酶的情况下,常规的水化、碱化处理和亚叶酸解救后, C_{MTX} 仍显著高于目标值且患儿已出现严重的急性肾损伤时,应及时开展血液净化。亚叶酸仅能对抗细胞内的MTX,且在高 C_{MTX} 下,亚叶酸的作用有限,而血液净化可增加非肾途径代谢,进行细胞外解救,可快速降低 C_{MTX} ^[12]。有文献报道,1例患儿 $C_{48\text{h}}$ 为 $32 \mu\text{mol/L}$,未行体外治疗,经加大水化、碱化和亚叶酸钙用量后, $C_{96\text{h}}$ 为 $7.2 \mu\text{mol/L}$,仍显著高于目标值^[13]。而本例患儿在第一轮PE+CVVHDF结束后, C_{MTX} 、SCr均明显降低。

2.2 推荐的血液净化模式

根据MTX的分子特性,传统的低通量正常血液透析仅能部分清除细胞外游离的MTX,据报道,其对MTX的清除率仅为 $38 \sim 40 \text{ mL/min}$ ^[14],因此,指南推荐采用HF-HD^[2,7,10],其具有更强的尿毒性清除作用,能更充分清除MTX,在4 h内可使 C_{MTX} 降低76%,已被推荐作为儿科患儿首选的肾脏替代治疗模式^[15]。血液灌流和PE为有效的血清净化模式,其中,PE可清除血浆中与蛋白结合的MTX。CVVHDF可持续清除中分子物质及炎性介质,有效阻断全身炎性反应综合征的发生^[16],从而降低MTX排泄延迟带来的全身炎性反应及相关并发症。

2.3 停用血液净化技术的时机

研究表明,连续肾脏替代治疗应充分保障净化时长,确保血液净化治疗的有效性^[17]。有透析经验的临床医师报告^[18],将MTX水平降低到可耐受浓度的中位次数和时间分别为3.25次和4.25 d。本例患儿于ICU行PE(开始MTX输注后48 h),治疗2 h结束后行CVVHDF直至10月30日,复测 $C_{92\text{h}}$, C_{MTX} 仍偏高。因此,10月31日再次行PE 2 h,之后行CVVHDF直至11月1日,查 $C_{140\text{h}}$ 至正常水平。本例患儿生命体征平稳,同时考虑体外治疗也有增加其他并发症的风险,以及 C_{MTX} 较低时血液

净化效率也随之降低,因此,临床药师建议停止血液净化。两轮净化时长共96 h。

2.4 应用血液净化期间的药学监护

血液净化的同时仍应继续使用亚叶酸钙,但亚叶酸钙是可透析清除的,因此,应增加亚叶酸钙的剂量^[19]。本例患儿11月2日 C_{MTX} 升至 $2.82 \mu\text{mol/L}$,可能是停止血液净化后出现的“反跳”,原因为MTX具有较高的细胞内分布。同时,查生化指标示ALT(>10倍正常值上限)、AST(>5倍正常值上限)均异常,患儿继发了肝功能损伤,分析原因为MTX会对正常的肝细胞造成损伤,另外,MTX在胆道中的浓度明显高于血液,因此,肝肠循环中较高浓度的MTX也会对胆管上皮细胞造成损害^[3]。故临床药师在当日建议加用熊去氧胆酸促进MTX从胆汁中排泄,但本例患儿服用此药后出现呕吐,遂停用。同时,合并用药也可能会增加MTX的毒性,哌拉西林他唑巴坦可能降低MTX的清除,因此,临床药师建议立即停用该药。患儿于停止血液净化后7 d,肾功能恢复正常, C_{MTX} 降至正常水平,并在后续的HDMTX治疗中未出现排泄延迟。

3 小结

采用HDMTX治疗的ALL患儿,用药前应进行肝肾功能评估,用药后进行血药浓度监测。当出现MTX排泄延迟时,应增加血药浓度监测的频率,并根据血药浓度调整亚叶酸钙解救用量频次,增加水化液速。同时,对合并用药进行评估,停用可能导致排泄延迟的药物。如 C_{MTX} 仍高于目标值,应尽快开展血液净化治疗,PE+CVVHDF为安全有效的治疗方式。后续MTX治疗应减量20%,或有条件情况下,测定负荷剂量给药结束时的 C_{MAX} ,并使用经过验证的药动力学模型预测 $C_{24\text{h}}$,以调整维持剂量的输注速率,优化本周期给药剂量。

参考文献

- [1] JOLIVET J, COWAN KH, CURT GA, et al. The pharmacology and clinical use of methotrexate [J]. N Engl J Med, 1983, 309(18):1094-1104.
- [2] 宋再伟,刘爽,赵荣生,等.《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》解读[J]. 中国药房,2022,33(16):2032-2039.
- [3] 张晏洁,李婷,初亚男,等.1例骨肉瘤患者大剂量甲氨蝶呤化疗致肝功能损害的药学监护[J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(4):86-89.
- [4] SAKRAN R, MILO G, JABAREEN A, et al. Effective elimination of high-dose methotrexate by repeated hemodiafiltration and high-flux hemodialysis in patients with acute kidney injury[J]. J Oncol Pharm Pract, 2022, 28(2):508-515.
- [5] TRIVAREE C, LIKASITTHAN ANON N, MONSEREENUSORN C, et al. The effect of intravenous hydration strategy on plasma methotrexate clearance during intravenous high-dose methotrexate administration in pediatric oncology patients [J].