

## · 个案报道 ·

## 1 例甲氨蝶呤致临床死亡的用药分析

孟拥军, 朱蓓德 (上海市嘉定区中心医院药剂科, 上海 201800)

[关键词] 甲氨蝶呤; 不良反应

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1006-0111(2014)05-0396-02

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.05.024

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是叶酸拮抗剂,为广谱抗肿瘤药,现亦被广泛用于治疗类风湿关节炎(RA)。MTX小剂量使用疗效确切,不良反应较轻,是目前治疗RA的首选药物。其常见不良反应,如胃肠道反应、黏膜溃疡、皮疹、头痛及轻度转氨酶升高,多数只需调整剂量,通常不会造成严重后果。但对于短期小剂量即引起严重不良反应,如骨髓明显抑制,因难以预见,发生率低,病情进展较快,所以更应引起临床重视。笔者通过1例短期小剂量MTX引起严重不良反应,并最终导致临床死亡的案例,进行用药分析和讨论,以探讨其原因和对策。

## 1 病史摘要

患者女,72岁,因类风湿关节炎疼痛加重就诊风湿病专科门诊。医生处方口服甲氨蝶呤片(MTX) 10 mg/周,合并使用塞来昔布片 0.2 g qd,羟氯喹片 0.2 g bid,叶酸片 5 mg qd,强的松片 10 mg qd。患者遵医嘱服用上述药物,于第1周内出现发热、乏力、全身皮疹、口腔溃疡等症状,当时未引起重视。第2周时患者肢体乏力和口腔溃疡加重,于门诊复诊,检验结果显示:血常规 RBC  $3.34 \times 10^{12}/L$ , Hb 109 g/L, WBC  $5.6 \times 10^9/L$ , PLT  $190 \times 10^9/L$ , N 70%, 尿常规示葡萄糖(+), 蛋白(++), 隐血(+/-), 白细胞(+++); 血钾 3.96 mmol/L, ALT 19.9 U/L, Cr 136.6  $\mu\text{mol}/L$ 。建议停用甲氨蝶呤,并收治入院做进一步治疗。患者自诉共使用MTX 2次,而之前未有MTX用药史。

患者RA病史23年,长期外地邮购“风湿骨友灵胶囊”自服;糖尿病史12余年,不规范治疗,且血糖控制不佳。否认高血压、冠心病、慢支等慢性病史。有血吸虫病史50余年,否认肝炎等传染病史,25年前行甲状腺瘤切除术,3年前行腰椎手术史,否认外伤史,有输血史,否认输血反应,否认肝炎、结核等传染病史,否认药物过敏史。

## 2 治疗经过

入院后患者神志清、乏力、低热。血象提示“三系”细胞计数较之前严重降低,其中WBC  $0.3 \times 10^9/L$ , PLT  $62 \times 10^9/L$ 。胸部CT:左肺多发类圆形磨玻璃样影,考虑肺内真菌性感染可能。两肺下叶基底段慢性炎症病变,部分支气管痰栓形成。肾功能: BUN 12.9 mmol/L, Scr 103  $\mu\text{mol}/L$ 。遂后予以各项对症处理:①抗感染:先后使用包括泰能、万古霉素、卡泊芬净、头孢哌酮舒巴坦等抗菌药;②防治出血:止血敏、止血芳酸;③升血细胞:重组粒细胞集落刺激因子、甲强龙;④营养支持:人血免疫球蛋白、清蛋白、参芪扶正注射液、脂肪乳、氨基酸等;⑤其他:胰岛素、奥美拉唑、氯化钾、醒脑静等。虽经积极救治,血白细胞一度升至  $17.9 \times 10^9/L$ ,但临床症状仍出现恶化:持续发热、肾功能恶化、血压下降,患者逐渐出现意识障碍,最后被告病危。家属决定自动出院,患者共住院2周。后随访得知患者出院后不久死亡。

## 3 分析讨论

MTX原为抗肿瘤药,通过调整用法用量后,使用小剂量MTX也具有免疫抑制及抗炎作用,MTX自20世纪60年代起开始逐渐用于治疗自身免疫性疾病,特别是RA的治疗。其作用机制可能与导致活化T淋巴细胞的凋亡,对滑膜细胞及免疫炎症细胞产生的抑制作用有关,其次,MTX衍生物——多谷氨酸化MTX可直接或间接抑制炎症细胞因子的产生及其活性,从而起到RA的治疗作用<sup>[1]</sup>。

目前国内外MTX治疗RA多采用小剂量每周1次(7.5~25 mg)的给药方法,大部分接受小剂量MTX治疗的患者均表现出良好的耐受性。但不同患者对于MTX的敏感性及其耐受性存在明显个体差异,少数患者对MTX存在高敏,导致严重不良反应的发生,极少数患者短期使用即可出现,甚至死亡<sup>[2,4,5]</sup>。

本例患者MTX的剂量为10 mg/周,共使用2

[作者简介] 孟拥军,本科,副主任药师。Tel: (021) 69987008, E-mail: myjun5520@163.com.

次停药后,仍发生严重骨髓抑制且未有逆转,白细胞持续降低,并最终导致继发感染而死亡。短期小剂量 MTX 出现严重骨髓抑制致死的原因及概率,现阶段缺乏大样本的统计资料,一般认为除药物本身的因素外,还存在一些易感因素或协同因素,目前多考虑的因素有年龄、联合用药、肝肾功能等。

本例患者年龄 72 岁,属于高龄,糖尿病史 12 余年且血糖控制不佳,有糖尿病肾病和常年服用激素类药物史。有研究表明,随着年龄增长,肾功能减退,从而导致排泄减缓,造成体内药物蓄积,是老年患者引起严重不良反应的原因<sup>[3]</sup>。对于有肾功能不全的患者,应低于常规剂量使用 MTX。一旦出现严重副作用,应即刻停药。对有明显危险因素的患者,应试验性用药 5 mg 后,再决定是否安全应用 MTX<sup>[4]</sup>。

本例 MTX 的不良反应主要为明显的骨髓抑制,表现为白细胞和血小板减少。而通常 MTX 所引起的骨髓抑制反应,一般由大剂量应用或长期小剂量口服所致,属于剂量限制性毒性。例如,治疗白血病时 MTX 的用量每次达到 1 000 mg 以上时,其骨髓抑制的副作用会显现<sup>[5]</sup>。而对 MTX 敏感的患者或肾功能不全者,药物排泄减少时,即使小剂量也可出现明显的骨髓增生抑制。因此服药初始阶段定期检查白细胞水平是必要的。本例患者若能在第 1 次服用 MTX 后就及时检测白细胞水平,及时发现,及时停药和采取相应干预措施,就有可能避免严重不良反应的发生。

本例患者除 MTX 和强的松外,同时服用了叶酸、羟氯喹和塞来昔布。从临床治疗的角度看,联合用药是合理的。叶酸是各种血细胞合成分裂的必须物质,缺乏叶酸可能导致巨幼红细胞性贫血和白细胞下降<sup>[6]</sup>。MTX 可以抑制二氢叶酸还原酶,干扰自身叶酸代谢,减少叶酸生成。因此,联合服用叶酸可减少 MTX 不良反应的发生,两者可以联合使用。

羟氯喹原为抗疟药,结构改造后其毒性为氯喹的一半,目前多作为免疫抑制剂广泛用于 RA 的治疗, Sotoudehmanesh 等<sup>[7]</sup> 研究发现羟氯喹是 MTX 治疗 RA 诱发转氨酶升高的一个保护因素,即羟氯喹与 MTX 联合治疗 RA 时,可减少因 MTX 引起肝脏不良反应的发生率。羟氯喹最常见的不良反应为眼部不适、肿胀等,少数发生白细胞减少的情况多见于用药后期,且通常症状较轻<sup>[8]</sup>,而短期使用造成骨髓严重抑制的情况尚未有报道,但在合并服用 MTX 的情况下,对骨髓抑制作用的影响有待进一步的研究。

塞来昔布属于非类固醇药,也常和 MTX 联合应用于治疗 RA,但对 MTX 存在高敏的患者,应考虑到两者的体内药动学因素所带来的风险。非类固醇药能减缓

MTX 的排泄,竞争性抑制肾小管分泌 MTX 的功能,而且还可通过抑制前列腺素合成导致肾血流量减少,从而延缓 MTX 的排泄而增加 MTX 的体内蓄积。

小剂量的 MTX 主要表现为免疫抑制作用,故长期使用可能会增加感染的发生率。而本例患者系短期服用 MTX,死因是骨髓严重抑制后机体免疫功能下降而临床继发感染,同时患者本身为 12 余年糖尿病,血糖控制不佳,身体免疫功能较差。患者虽经积极治疗,通过使用重组粒细胞集落刺激因子和积极抗感染治疗,白细胞有所回升,但也无济于事,提示个体因素对 MTX 致严重骨髓抑制的救治成功与否起到关键作用。

#### 4 总结

从其整个病程归纳,本例患者对 MTX 存在超敏反应可能性很大,提示临床医生应用 MTX 时,应认识到 MTX 有引起超敏反应的可能。同时也不能排除合并用药可能带来的风险。该患者有 MTX 严重不良反应的危险因素,如高龄、糖尿病、肾功能不全等。患者在初次使用 MTX 时未及时监测血象,致出现重度骨髓抑制,“三系”细胞计数明显下降,继而发生继发性感染,虽经积极抗菌治疗而未奏效,最终死亡。提示在使用 MTX 时,应充分考虑患者个体性因素,评估用药风险,在用药过程中严密观察,积极处理,提高对药物不良反应的警惕性。一旦出现不良反应,应严密监测,及时停药,加强抗感染、促血细胞增生,必要时及时予甲酰四氢叶酸或亚叶酸以对抗,以免贻误抢救时机<sup>[9]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] 王曼晋,武永康,林辉. 甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的不良反应及应对措施[J]. 华西医学 2013, 28(6): 940-943.
- [2] 马志敏,邓丽丽,罗彦玲. 甲氨蝶呤致骨髓抑制 1 例[J]. 中国药理学杂志, 1999, 34(3): 194.
- [3] Felson DT, Chernoff M, Anderson JJ, et al. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 1995, 22: 2218-2223.
- [4] 周惠琼,吴东海,马丽. 短期小剂量甲氨蝶呤导致严重不良反应临床分析[J]. 中华风湿病学杂志 2002, 6(2): 135-138.
- [5] 马丽,林冰,赵孟君,等. 小剂量甲氨蝶呤致严重不良反应一例[J]. 中华风湿病学杂志 2000, 4(1): 61.
- [6] 褚春民. 类风湿关节炎实验室诊断的研究进展[J]. 中国实验诊断学 2011, 15(4): 749.
- [7] Sotoudehmanesh R, Anvari B, Akhlaghi K, et al. Methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Middle East J Dig Dis, 2010, 2(2): 104-109.
- [8] 白云静,姜德训,申洪波,等. 硫酸羟氯喹的不良反应临床调查分析[J]. 北京医学 2011, 33(7): 575-577.
- [9] 米莹. 常用抗肿瘤药物不良反应的防治[J]. 中国临床医师杂志 2008, 3(3): 18-23.

【收稿日期】 2013-10-29 【修回日期】 2014-03-18

【本文编辑】 陈静