doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.14.033

甲氨蝶呤致尿毒症相关肺损伤 1 例

古晓燕，龚德华△
（南京大学医学院附属金陵医院·东部战区总医院，国家肾脏疾病临床医学研究中心·全军肾脏病研究所，江苏 南京 210016）

中图分类号：R979.1+2　　文献标识码：D　　文章编号：1006－4931(2020)14－0097－02

1 临床资料

患者，男，48 岁，常规血液透析（每周 3 次）5 年，因进行性皮疹 1 个月入院。入院前 1 个月手臂开始出现皮疹，呈瘙痒的红色斑块，并伴紧张性水泡形成，逐渐扩散至躯干。在当地医院接受口服抗过敏药物治疗 1 周，因皮疹恶化而转至我院。入院后行皮肤活检术，根据病理和免疫荧光检查诊断为大疱性类天疱疮，口服泼尼松龙每日 60 mg 和涂抹卤米松，疗程 2 周。皮疹未得到控制，加用甲氨蝶呤（MTX）每次 10 mg、每周 1 次，逐渐减少泼尼松龙的用量。MTX 治疗 12 d 后，患者突感胸闷和呼吸困难，并伴有轻微咯血，且症状逐渐加重，吸氧后血氧饱和度降低（89%）；呼吸音清晰，未闻及罗音，动脉血氧分压 50 mmHg（氧合指数 151 mmHg）；喉镜检查示喉部水肿和血泡；血常规检查示白细胞计数 2.1×10^9/L，血小板 67×10^9/L，血红蛋白 56 g/L；血生化检查示肝功能正常，血尿素氮 37.5 mmol/L，肌酐 750 μmol/L，C 反应蛋白 12.5 mg/L，脑钠肽原 76.1 pmol/L。胸部 CT 示双侧弥漫性磨玻璃样改变（第 2 次给药后 5 d，见图 1）；MTX 血药浓度为 0.12 μmol/L（第 2 次给药后 7 d）；骨髓检查示有轻微骨髓抑制；血培养病原菌或真菌均为阴性。

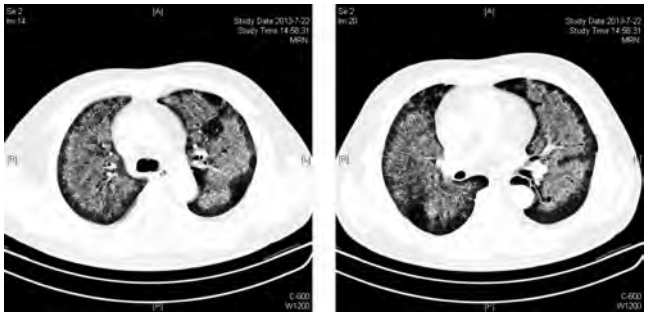


图 1　第 2 次给药后 5 d 胸部 CT（双侧肺部弥漫性磨玻璃样影）

停用 MTX，给予粒细胞集落刺激因子（G－CSF）、亚叶酸钙、预防性抗生素莫西沙星、口服泼尼松（每日 40 mg）和强化透析方案每日 1 次。胸部 CT 示肺部病变无改善（第 2 次给药后 8 d，见图 2），MTX 浓度为 0.14 μmol/L（第 2 次给药后 10 d）。考虑为 MTX 相关肺炎。患者血小板和白细胞计数在第 10 天恢复正常。虽加强了透析脱水（透析后体质量减轻了 4.2 kg），但患者的呼吸困难症状仍未缓解。转到医院重症监护病房接受连续性静脉静脉血液滤过（CVVH）治疗（第 2 次给药后 11 d）。CVVH 开始 24 h 后，呼吸困难症状改善，动脉血氧分压升至 95 mmHg（氧合指数 287 mmHg），MTX 浓度降至 0.07 μmol/L（第 2 次给药后 12 d）。3 d 后停用 CVVH，继续常规透析。停止 CVVH 后 1 d，MTX 浓度回升至 0.1 μmol/L。胸部 CT 示肺部大致正常（第 2 次给药后 19 d，见图 3），患者出院。

2 讨论

MTX 是抗代谢物质，通过与二氢叶酸还原酶结合，竞争性地抑制二氢叶酸转化为四氢叶酸，后者是 DNA



图 2　第 2 次给药后 8 d 胸部 CT（两肺纹理稍增多，透亮度减低，两肺内见弥漫分布磨玻璃密度影，边界不清，以两肺内、中带为著，外带少见，较前未见明显改善）

第一作者：古晓燕，女，硕士研究生，研究方向肾脏病学，（电子信箱）gxy2017_nju@163.com。
△通信作者：龚德华，男，博士研究生导师，主任医师，研究方向血液净化学，（电子信箱）gong_doctor@126.com。

propofol and etomidate on T lymphocyte subpopulation of infectious shock patients in perioperative period[J]. J Biol Reg Homeos Ag，2017，31(1)：119.
[14] 陈运峰，于吉梅，张　洁. 维持剂量右美托咪定对妇科手术全身麻醉老年患者术后认知功能的影响[J]. 中国药业，2017，26(1)：62－65.
[15] 徐　煌，顾尔伟，王胜斌. 右美托咪定与硬膜外阻滞对老年全麻胃肠手术患者术后谵妄影响的比较[J]. 实用医学杂志，2018，34(18)：125－129.
[16] 臧晓亚. 针刺对肛肠手术患者麻醉效果、术后不良反应发生率及尿潴留的影响[J]. 陕西中医，2018，39(7)：163－165.

（收稿日期：2019－08－07；修回日期：2019－10－20）

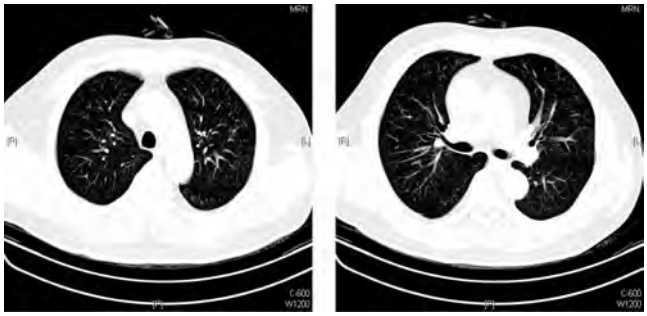


图3 第2次给药后19 d胸部CT(肺部病变消失)

合成必需物质,MTX不仅可干扰癌细胞的生长,还可损害骨髓、皮肤、黏膜、胃肠道等快速分裂的细胞。大剂量MTX治疗指静脉给药剂量大于500 mg/m^2,主要用于各种恶性肿瘤,低剂量方案(每周1次,每次5~25 mg)广泛用于治疗类风湿关节炎等风湿性疾病。MTX毒性与浓度和时间相关,且会出现反弹[1],高血清浓度或长时间暴露会危及生命,服用MTX后血浆MTX浓度持续升高(24 h时大于5.0 μmol/L,48 h时大于1.0 μmol/L,72 h时大于0.1 μmol/L)预示着毒性进一步发展[2]。同时,MTX在体内代谢影响因素较多,故个体间差异较大,可能存在相同单位体积用药,或者相同剂量用药每次血药浓度相差较大的情况。糖尿病、低白蛋白血症、风湿关节炎相关肺胸膜病变可用金制剂、柳氮磺吡啶、青霉胺治疗,与依托泊苷、磺胺类、非甾体抗炎药物、巴比妥类药物、氨苯蝶啶、乙胺嘧啶等药物合用增加肺毒性。MTX与各种药物不良事件有关,如肝毒性、肾功能障碍、胃肠功能障碍、低血压、间质性肺炎及增加易感性[3]。应用MTX的两大严重并发症为全血细胞减少[4-5]和间质性肺炎。

MTX相关肺炎发病率为3.5%~7.6%[6],死亡率为17.6%[7]。同时,毒性与浓度和时间相关,故需尽快将MTX浓度降至安全浓度。高于90%的MTX及其代谢产物是通过肾小球滤过、肾小管分泌和肾小管重吸收机制排泄的,清除率随肾损害程度的加重而降低。终末期肾病患者肾功能损害严重,MTX排泄障碍,故需慎用MTX。

MTX致尿毒症患者相关肺损伤的诊断是基于病史和MTX用药史、影像学表现。其他诊断方法,如肺功能测试和支气管肺泡灌洗有辅助作用。最常用的诊断标准包括患者在出现肺部症状前的MTX用药史,排除感染和其他肺部疾病,基于临床特征的高度怀疑,与药物所致肺毒性一致的肺病理,胸部X线摄片上新的或正在演变的肺部炎症,以及在停用MTX或激素治疗后好转的证据。

体外透析疗法快速清除MTX是挽救生命的有效方法,CVVH在清除MTX方面比血液透析有优势[8]。该病例常规治疗无改善,行CVVH治疗24 h后呼吸困难症状改善,动脉血氧分压升高,MTX浓度由0.14 μmol/L降至0.07 μmol/L,胸部CT示基本正常。MTX分子量为454 Da,体内分布容积较大(0.4~0.8 L/kg),蛋白结合率50%,主要分布在组织和第三间隙中,血液中成分较少,当血液中部分MTX被清除后,组织中的可释放到血液中,造成MTX浓度"反跳"。CVVH是长期缓慢的、模拟肾脏生理状态的清除过程,因此可较好地清除分布容积较大的药物,同时可较好地预防其"反跳"。CVVH在清除MTX方面比间歇性血液透析更符合生理状态,对血流动力学影响小,容量波动小,溶质清除率高,尤其适用于危重患者。

MTX可用于风湿免疫科常见疾病,但对于血液透析等肾功能受损患者,排泄功能障碍更易产生MTX蓄积,从而发生全血细胞减少、间质性肺炎等不良反应。使用MTX的患者若出现低氧血症、呼吸急促、干咳等症状,常规抗感染治疗无效且无感染依据时,结合患者病史及MTX用药史,应考虑MTX相关性肺炎的可能。对于危重患者应尽早使用CVVH,以挽救其生命。

参考文献:

[1] WU CC, HUANG CF, SHEN LJ, et al. Successful Elimination of Methotrexate by Continuous Veno-venous Haemofiltration in a Psoriatic Patient with Methotrexate Intoxication[J]. Acta Derm Venereol, 2015, 95(5): 626-627.

[2] WIDEMANN BC, ADAMSON PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity[J]. Oncologist, 2006, 11(6): 694-703.

[3] SHAIKH N, SARDAR M, RAJ R, et al. A Rapidly Fatal Case of Low-Dose Methotrexate Toxicity[J]. Case Rep Med, 2018, 2018: 9056086.

[4] CHEUNG KK, CHOW KM, SZETO CC, et al. Fatal pancytopenia in a hemodialysis patient after treatment with low-dose methotrexate[J]. J Clin Rheumatol, 2009, 15(4): 177-180.

[5] KIVITY S, ZAFRIR Y, LOEBSTEIN R, et al. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(11): 1109-1113.

[6] CHIKURA B, SATHI N, DAWSON J. Methotrexate Induced Pneumonitis: A Review Article[J]. Current Respiratory Medicine Reviews, 2009, 5(1): 12-20.

[7] PAVY S, CONSTANTIN A, PHAM T, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion[J]. Joint Bone Spine, 2006, 73(4): 388-395.

[8] CHO I, MORI S, IMAMURA F, et al. Methotrexate pneumonia lacking dyspnea and radiographic interstitial patterns during treatment for early rheumatoid arthritis: bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in a differential diagnosis[J]. Mod Rheumatol, 2007, 17(3): 256-261.

(收稿日期:2020-03-28)