

1 例骨肉瘤患者大剂量甲氨蝶呤化疗致肝功能损伤的药学监护

张晏洁, 李婷, 初亚男, 黄晓晖*, 芮建中, 周国华

(东部战区总医院 药理科, 南京 210002)

【摘要】 临床药师参与1例骨肉瘤患者大剂量甲氨蝶呤化疗导致严重肝功能损伤治疗, 借助治疗药物监测及个体化用药相关基因检测技术, 对化疗方案和肝损伤原因进行分析, 协助制定护肝治疗方案并对后续化疗方案进行优化。通过临床药师的介入, 患者的肝功能逐渐恢复正常, 下一周期化疗顺利按时进行。临床药师基于个体化用药技术, 积极参与骨肉瘤患者的临床治疗, 有助于提高抗肿瘤药物治疗的安全性及有效性。

【关键词】 甲氨蝶呤; 肝损伤; 骨肉瘤; 药学服务

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)04-0086-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.020

Pharmaceutical care for an osteosarcoma patient with severe hepatic impairment caused by high-dose methotrexate: a case report

ZHANG Yan-jie, LI Ting, CHU Ya-nan, HUANG Xiao-hui*, RUI Jian-zhong, ZHOU Guo-hua

(Department of Pharmacology, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Clinical pharmacist participated in the treatment of an osteosarcoma patient with severe hepatic impairment caused by high-dose methotrexate. With the help of therapeutic drug monitor and individualized drug-related gene detection technology, the chemotherapy scheme and the causes of liver injury were analyzed to assist in the formulation of hepatoprotective treatment scheme and the optimization of follow-up chemotherapy scheme. With the participation of clinical pharmacist, the patient's liver function gradually returned to normal, and the next cycle of chemotherapy proceeded smoothly and on time. Clinical pharmacists actively participate in the clinical treatment of osteosarcoma based on individualized drug use technology, which is helpful to improve the safety and effectiveness of antineoplastic drugs.

【Key words】 methotrexate; hepatic impairment; osteosarcoma; pharmaceutical care

大剂量甲氨蝶呤 (high dose methotrexate, HD-MTX) 联合亚叶酸解救是目前骨肉瘤患者化疗的一线方案。由于药物本身的细胞毒性, HD-MTX 化疗后肝损伤发生率可高达 60%, 通常在给药后 1~3 d 出现, 主要表现为转氨酶的一过性升高, 大部分患者可在下一周期化疗前自行恢复, 而部分患者则需要使用护肝药物以降低肝酶水平。针对甲氨蝶呤等细胞毒类抗肿瘤药物导致的肝损伤的诊治, 国内外仅发布了若干专家共识^[1-3], 仍缺乏进一步的权威指南予以规范。本文通过 1 例骨肉瘤患者 HD-MTX

化疗所致肝损伤病例的分析讨论, 提出相关的药学监护要点, 旨在为临床安全使用甲氨蝶呤提供参考。

1 病例资料

1.1 患者基本信息

患者, 男, 26 岁, 因“左胫骨近端骨肉瘤 1 周期化疗后 10 d”入院。身高 175 cm, 体重 70 kg, 入院体温 36.8℃, 血压 125/75 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), PS 评分 1 分。该患者既往体健, 否认

[收稿日期] 2018-08-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81703474)

[作者简介] 张晏洁, 女, 博士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (025)80860196; E-mail: yanjie_zhang@yeah.net

[通信作者] *黄晓晖, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (025)80860196; E-mail: xhhuangnjzyy@163.com

肝炎等慢性病史, 否认食药物相关过敏史, 有饮酒史 5 年, 平均每日 50 ~ 100 g。患者于 2018 年 3 月发现左小腿前侧上端疼痛, 予完善相关检查后确诊左胫骨近端骨肉瘤 (Ⅱb 期), 于 2018 年 5 月行第 1 周期吡柔比星联合洛铂化疗, 本次为求进一步治疗入住东部战区总医院 (以下简称我院)。

1.2 治疗方法

患者入院后完善相关检查, 血常规、肝肾功能、电解质均示正常, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $36 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) $19 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 碱性磷酸酶 (ALP) $65 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。经临床药师建议, 化疗前对患者进行了亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 及有机阴离子转运多肽 (SLCO1B1) T521C 基因检测, 结果分别为突变杂合 CT 型及野生 TT 型。排除化疗禁忌后, 于 2017 年 6 月 10 日开始行 HD-MTX 化疗, 药物剂量调整至 $7.4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ 。甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 化疗前 1 天开始水化及碱化处理, 每日 3 次对患者尿液 pH 进行监测, 以维持治疗期间 $\text{pH} \geq 7$ 。MTX 滴注时间为 5 h, 给药结束后 4 h 后开始予以亚叶酸钙 25 mg 静脉滴注每 6 小时 1 次进行解救, 共 12 次。化疗同时辅以碱化、止呕、护胃及其他补液水化措施。在 MTX 滴注结束时及给药后 11、24、48、72 h 分别进行 MTX 血药浓度监测, 结果分别为 1230、167、3.8、0.31 和 $0.12 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。根据血药浓度结果, 临床药师建议在化疗第 4 天增加 2 次亚叶酸钙解救并继续当前水化碱化处理^[4], 医师予以采纳。化疗后第 5 天复查血常规、肾功能、电解质均正常, 肝功能结果 ALT $164 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $76 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 提示出现Ⅱ级肝功能损伤^[3]。患者要求出院继续治疗, 予以双环醇片 25 mg 口服每日 3 次带药出院。

化疗后第 8 天患者院外复查结果示肝酶进一步升高至 ALT $733 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $345 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, ALP $84 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 提示出现Ⅲ级肝功能损伤。患者于急诊入院治疗, 医师予以异甘草酸镁 0.2 g 静脉滴注每日 1 次单药保肝治疗。临床药师分析患者肝损类型及原因后, 建议加用还原型谷胱甘肽 1.8 g 静脉滴注每日 1 次联合降酶, 医师予以采纳。经积极保肝治疗 4 d 后, 复查结果 ALT $348 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $100 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, ALP $74 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 较前明显下降, 家属要求出院继续后续治疗。患者出院后继续口服甘草酸二铵

150 mg 每日 3 次口服联合双环醇 25 mg , 每日 3 次口服进行治疗。化疗后第 18 天患者复查肝功基本恢复正常, ALT $124 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $54 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, ALP $74 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 其余检查结果均正常, 下一周期化疗如期进行。

2 药物治疗分析

2.1 化疗方案分析

本例为青年男性骨肉瘤患者, 根据 2017 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 骨肿瘤临床实践指南^[5], 术前新辅助化疗可以选择 HD-MTX 方案, 同时辅以 CF 解救以及水化碱化等措施。但 MTX 体内过程存在较大的个体差异, 在常规临床处置后仍有部分患者 MTX 排泄延迟, 导致严重不良反应。因此, 临床药师建议在治疗期间对患者的 MTX 血药浓度进行监测, 并根据结果及时调整 CF 解救剂量和频率。MTX 的安全浓度范围为: $C_{24\text{h}} \leq 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $C_{48\text{h}} \leq 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $C_{72\text{h}} \leq 0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。该例患者 72 h 血药浓度为 $0.12 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 存在不良反应发生风险。结合该患者的血药浓度结果, 利用 Winnonlin 软件进行药时曲线拟合 (图 1), MTX 在患者体内药物代谢动力学过程符合二房室模型特征, 拟合结果提示患者给药后 76.2 h 血药浓度可以降至 $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下。因此临床药师建议增加 2 次 CF 解救并继续当前水化碱化处理, 以保证出院前其血药浓度可降至安全范围, 医师予以采纳。最终该患者未发生其他严重不良反应, 肝功能经积极保肝治疗后恢复正常, 未影响下一周期化疗的进行。

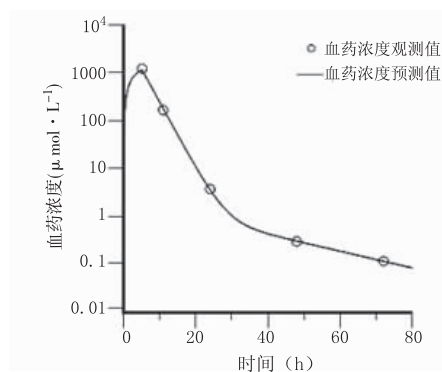


图 1 HD-MTX 化疗后药时曲线

2.2 HD-MTX 化疗所致肝损伤原因分析

化疗后第5天复查结果提示患者出现Ⅱ级肝功能损伤,化疗后第8天检查提示肝酶指标进一步升高进展为Ⅲ级肝功能损伤。结合其病情及用药史,符合药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)诊断依据,考虑为MTX导致的急性DILI。其主要机制一方面在于MTX会对正常的肝细胞造成损伤,另外MTX在胆道中浓度明显高于血液,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。回顾该患者的基本情况及诊疗经过,分析其发生DILI原因如下:①该患者既往有饮酒史,饮酒可能增加甲氨蝶呤所致DILI的风险^[3];②MTX药物体内暴露量。MTX作为细胞周期特异性抗肿瘤药物,增加MTX在正常细胞的暴露量,会导致细胞毒性效应的增强从而导致不良反应的发生。通常认为骨肉瘤患者进行HD-MTX化疗后血药浓度峰值(C_{\max})在 $700 \sim 1000 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 且药时曲线下面积(AUC)在每小时 $4000 \sim 7000 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时提示更高的组织有效率^[6],而 C_{\max} 如果达到 $1500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上或AUC超过每小时 $12\,000 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 则会导致严重的血液毒性和肝肾毒性的发生^[7]。此外, Holmboe等^[8]研究表明患者体内的代谢产物7-OH-MTX的暴露量也与肝功能损伤的程度相关, $\text{AUC}_{7\text{-OH-MTX}} : \text{AUC}_{\text{total}} = 90\%$ 患者的ALT水平为 $\text{AUC}_{7\text{-OH-MTX}} : \text{AUC}_{\text{total}} = 10\%$ 的3.3倍。对该病例的MTX药动学参数进行计算,药物滴注后 C_{\max} 为 $1230 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, AUC为每小时 $7421.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,较上述安全范围偏高,这也可能导致患者体内毒性代谢产物7-OH-MTX的浓度增大,导致肝毒性的发生;③药物代谢酶及转运体的基因多态性。目前研究较多的是亚甲基四氢叶酸还原酶和SLCO1B1的基因多态性。MTHFR是一种在叶酸代谢中起关键作用的酶,对其多态性研究主要集中在C677T位点,该位点C→T的突变可引起MTHFR酶稳定性及活性的改变,刘晶霞等^[9]的研究发现,C677T基因的突变可能增加亚洲人群肝毒性以及血液毒性的风险;另一项针对恶性血液病患者的研究也表明,携带T等位基因的患者用药后更易出现血液毒性和肝毒性^[10]。有机阴离子转运多肽(OATP1B1)位于肝细胞基底膜上,在许多药物肝摄取过程中起着重要的作用。SLCO1B1是OATP1B1的编码基因,其基

因多态性将影响OATP1B1体内和体外的活性。SLCO1B1最常见的非同义单核苷酸多态性(SNP)位点是T521C, Yang等^[11]在对我国非霍奇金淋巴瘤患者研究发现SLCO1B1 T521C的基因多态性与MTX的肝毒性相关,携带CT和CC基因型的患者发生肝毒性的风险更高。对本例患者上述2个基因位点进行检测,结果分别为MTHFR 677CT型和SLCO1B1 521TT型,推测该患者HD-MTX治疗相关的肝功能损伤与其MTHFR 677CT基因型相关。

2.3 护肝药物的合理使用

该患者化疗后第5天出现Ⅱ级肝功能损伤,主要表现为肝酶上升而ALP未见明显异常,R值(ALT和ALP升高程度比值)为5.6,判断为肝细胞损伤型DILI^[3]。根据《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》,对轻-中度肝细胞损伤型和混合型DILI,炎症较重者可使用双环醇和甘草酸制剂。双环醇为联苯结构衍生物,对急性肝损伤的氨基转移酶升高有降低作用,对肝脏组织病理形态学损害也有不同程度的减轻作用。该患者口服双环醇片25 mg每日3次治疗3 d后,复查结果提示肝酶进一步升高,达到Ⅲ级肝功能损伤。DILI相关指南共识推荐对于前期治疗效果不佳患者,可更换护肝药物种类;而针对间歇性静脉实用的细胞毒类药物导致的肝损伤,急性期可使用1~2种解毒类护肝药物联合抗炎类护肝药物进行治疗,但一般不建议使用3种以上护肝药物,以免进一步加重肝脏负担。因此临床药师结合患者的肝损伤类型及前期药物治疗效果,建议医师在抗炎类护肝药物异甘草酸镁的基础上加用解毒类还原型谷胱甘肽进行联合保肝治疗。曹俊杰等^[12]的研究提示联合使用异甘草酸镁及还原型谷胱甘肽能快速降低血液病患者化疗后肝损伤的肝酶水平,用药1周后联合治疗组ALT、AST均明显下降,且治疗有效率明显高于还原型谷胱甘肽单药治疗组。本例患者经上述2种药物联合治疗4 d后,复查结果提示肝功能明显好转,ALT、AST等指标明显下降,临床药师建议其在院外口服甘草酸二铵肠溶胶囊150 mg每日3次联合双环醇片25 mg每日3次继续护肝治疗。化疗后第18天,复查结果提示肝功能已基本恢复正常,其余血常规肾功能等结果均正常,下一周期化疗如期进行。

2.4 后续化疗方案分析

吡柔比星是多柔比星的半合成衍生物,是一种周期特异性抗肿瘤药物,通过抑制 DNA 聚合酶及 DNA 拓扑异构酶 II 的活性从而干扰 DNA 合成。吡柔比星抗肿瘤谱广,相较于多柔比星,其具有更低的心脏毒性和更高的累积剂量,其用于骨肉瘤的治疗也有文献报道具有较好的有效性及安全性^[11]。吡柔比星进体内后主要经肝脏代谢,20% 的药物由胆汁排出,因此对有肝转移或肝功能损伤的患者,应考虑降低剂量。鉴于该患者在上一化疗周期中出现肝功能受损,因此建议医师降低吡柔比星剂量 20%,医师予以采纳。洛铂是第三代铂类药物,抗肿瘤活性强,其肾毒性、消化道不良反应以及神经系统毒性均小于顺铂。洛铂在体内主要经肾脏以原形排泄,因此不需根据肝功能进行剂量调整。故继续给予患者吡柔比星 80 mg 联合洛铂 50 mg 进行化疗,本周期化疗后患者一般情况可,未发生严重不良反应。

综上,本例骨肉瘤患者在使用 HD-MTX 化疗后出现Ⅲ级肝功能损伤,临床药师通过对其进行血药浓度监测,及时调整 CF 解救剂量及疗程,通过对患者肝损伤类型进行分析,结合患者自身情况,制定合理的保肝治疗方案。经过积极治疗,患者肝功能逐渐恢复正常,保障了下一周期化疗的正常进行。结合本病例,对于甲氨蝶呤相关 DILI 的防治总结如下:①用药前应详细询问病史、既往史和个人用药史等信息,建议对于首次使用 HD-MTX 的患者进行相关基因检测,综合评估用药风险;②治疗期间应进行规范的 TDM 并根据结果及时调整 CF 解救和药学监护方案;③发生肝功能损伤后,根据肝损类型可针对性选用 1~2 种不同机制的护肝药物进行治疗,但不推荐 3 种以上护肝药物联合应用。骨肉瘤患者术前及术后均需要进行多个抗肿瘤药物的序贯化疗,因此尽快改善抗肿瘤药物的肝损伤能够有效保证化疗的规范性和及时性,对于需要长期反复多次化疗的骨肉瘤患者具有重要意义。

【参考文献】

- [1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中国病毒病杂志, 2015, 23(5): 1752-1769.
- [2] 于世英, 姚阳. 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014.
- [3] Chalasani N P, Hayashi P H, Bonkovsky H L, et al. ACG Clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-966.
- [4] Howard S C, McCormick J, Pui C H, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate [J]. Oncologist, 2016, 21(12): 1471-1482.
- [5] Biermann J S, Chow W, Reed D R, et al. NCCN guidelines insights: bone cancer, version 2. 2017 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(2): 155-167.
- [6] Bacci G, Ferrari S, Delepine N, et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin [J]. J Clin Oncol, 1998, 16(2): 658-663.
- [7] Crews K R, Liu T, Rodriguez-Galindo C, et al. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma [J]. Cancer, 2004, 100(8): 1724-1733.
- [8] Holmboe L, Andersen A M, Mørkrød L, et al. High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients [J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 73(1): 106-114.
- [9] 刘晶霞, 陈洁平, 谭文, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与急性淋巴细胞白血病患者甲氨蝶呤化疗毒副作用的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(3): 488-492.
- [10] Suthandiram S, Gan G G, Zain S M, et al. Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies [J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(11): 1479-1494.
- [11] Yang L, Wu H, Gelder T V, et al. SLCO1B1 rs4149056 genetic polymorphism predicting methotrexate toxicity in Chinese patients with non-Hodgkin lymphoma [J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(17): 1557-1562.
- [12] 曹俊杰, 裴仁治, 马俊霞, 等. 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽治疗血液病患者化疗后药物性肝损害临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(1): 105-106.

(本文编辑: 郭美晨)