

## 肌内注射门冬酰胺酶致急性淋巴细胞白血病患者严重肌肉疼痛二例

张宝<sup>1</sup>, 李悦<sup>1\*</sup>, 唐娟<sup>2</sup>, 马晓<sup>1</sup>

1. 贵阳市妇幼保健院 药学部, 贵阳 550003; 2. 贵州省药品监督管理局检查中心, 贵阳 550081

**【摘要】** 门冬酰胺酶对肿瘤细胞具有选择性抑制作用, 是目前治疗儿童急性淋巴细胞白血病的重要化疗药物, 严重肌肉疼痛是其罕见的不良反应。本文报道了2例急性淋巴细胞白血病患者应用门冬酰胺酶后出现严重肌肉疼痛, 对症治疗后好转的病例, 并结合文献进行讨论和分析。临床应用门冬酰胺酶时, 应警惕严重肌肉疼痛, 尤其对于儿童患者, 需加强监护, 确保用药安全。

**【关键词】** 门冬酰胺酶; 肌肉疼痛; 不良反应

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)07-0090-03

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.07.019

### Two cases of Asparaginase-induced muscle pain in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients

ZHANG Bao<sup>1</sup>, LI Yue<sup>1\*</sup>, TANG Juan<sup>2</sup>, MA Xiao<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Guiyang Maternal and Child Healthcare Hospital, Guiyang 550003, China; 2. Center for Drug Inspection, Guizhou Medical Products Administration, Guiyang 550081, China

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是最常见的儿童恶性肿瘤, 随着医药水平的发展, ALL患者的5年生存率超过90%<sup>[1-2]</sup>。化疗通常会引发骨质疏松、肌肉萎缩、骨髓抑制及代谢改变等不良反应, 但仍然是ALL的重要治疗方案<sup>[3]</sup>。门冬酰胺酶对肿瘤细胞具有选择性抑制作用, 是《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议》(第四次修订)诱导缓解VDLD方案[长春地辛(VDS), 柔红霉素(DNR), 门冬酰胺酶(L-ASP)、地塞米松(Dex)]中的重要药物<sup>[4]</sup>。门冬酰胺酶常见的不良反应包括过敏反应、肝损伤、胰腺炎等, 而肌内注射致严重肌肉疼痛的病例尚未见报道。本文就2例急性淋巴细胞白血病患者应用门冬酰胺酶后出现严重肌肉疼痛的病例, 结合文献对其原因进行分析。

### 1 临床介绍

#### 1.1 病例1

患儿, 男, 3岁10月, 体质量14 kg。2017年5月

26因“面色苍白10 d, 咳嗽3 d, 发热1 d”入院。患儿既往体健, 无食物和药物过敏史。入院查体: 体温38.0℃, 脉搏122次, 呼吸25次, 急性病容, 神清, 精神欠佳, 面色、睑结膜、甲床稍苍白, 面部、四肢可见淤青, 全身浅表淋巴结肿大, 肝脾肿大; 咽充血, 双肺呼吸音粗, 可闻及少许中细啰音。辅助检查: 白细胞 $25.52 \times 10^9/L$ 、血红蛋白45 g/L、血小板 $24 \times 10^9/L$ ; 痰培养回报示EB病毒、肺炎支原体感染。入院诊断: 血液系统恶性疾病; 支气管炎。

入院后予头孢哌酮钠/舒巴坦钠(0.7 g, bid)、重组人干扰素 $\alpha$ -1b注射液(10  $\mu$ g, 隔日1次)雾化抗感染, 吸入用布地奈德混悬液(1 mL, bid)雾化减轻气道高反应; 维生素K<sub>1</sub>、酚磺乙胺、蛇毒血凝酶注射液三联止血药, 防止继发性出血; 完善骨髓等相关检查。骨髓细胞形态学检查示急性淋巴细胞白血病骨髓像, 血液肿瘤免疫分型示急性B淋巴细胞白血病, 评定为标危组。5月31日患儿生命体征平稳, 无发热、咳嗽, 开始行VDLD诱导化疗方案。6月10日09:00予以注

\*通信作者: 李悦, E-mail: liyue\_0407@163.com

射用门冬酰胺酶(2850 U, 肌内注射), 约10:35出现臀部肌注部位疼痛、红肿, 范围约4 cm×4 cm, 根据Wong-Baker面部表情量表判断为疼痛严重, 经局部特定电磁波治疗仪照射、口服氯雷他定颗粒对症治疗, 经上述处理1 d后患儿臀部疼痛缓解、红肿消退, 6 d后疼痛症状消失。VDLD诱导化疗第33天, 骨髓达完全缓解, 白血病微小残留(minimal residual disease, MRD) $<10^{-4}$ , 维持标危组, 后续按计划行CAM方案(环磷酰胺+阿糖胞苷+6-巯基嘌呤)化疗。

## 1.2 病例2

男, 4岁11月, 体重22 kg。2017年5月29因“确诊急性淋巴细胞白血病规律化疗4个月, 今为行VDLD方案化疗返院”。4个月前患儿于贵阳市妇幼保健院诊断为急性淋巴细胞白血病, 初评为标危组, 于2017年1月20日开始行VDLD诱导化疗方案, 第8天泼尼松敏感试验敏感, 化疗第15天, 骨髓呈M2, 化疗第33天骨髓完全缓解, MRD阴性, 维持标危组。后按序完成CAM及4次HD-MTX(大剂量甲氨蝶呤)方案化疗, 过程顺利。1个月前因发热行胸部CT提示右肺下叶小结节, 口服伏立康唑治疗。本次入院行VDLD方案化疗。入院查体: 体温36.5℃、脉搏90次、呼吸22次。辅助检查: 血常规示白细胞 $3.96 \times 10^9/L$ 、红细胞 $2.68 \times 10^{12}/L$ 和中性粒细胞 $1.52 \times 10^9/L$ 下降。肝功能、肾功能、电解质、心肌酶、CRP、凝血功能均未见明显异常。临床诊断: 急性淋巴细胞白血病(标危组 缓解期); 化疗后骨髓抑制。

入院后继续口服伏立康唑片(200 mg, qd)抗感染, 维D钙咀嚼片(300 mg, qd)预防骨质疏松症, 继续皮肤、黏膜护理, 防治感染。6月2日开始行VDLD方案化疗, 6月8日按计划予注射用门冬酰胺酶(9752 IU, im), 6月10日患儿述臀部肌内注射门冬酰胺酶部位疼痛不适、肿胀, 根据Wong-Baker面部表情量表判断为疼痛严重, 查体无特殊。经热敷、口服氯雷他定颗粒对症治疗, 次日早晨疼痛缓解、肿胀消退。6月11日注射用门冬酰胺酶后于6月13日再次出现臀部肌注门冬酰胺酶疼痛严重, 予冰敷处理, 2 d后疼痛症状消失。6月19日顺利完成本次化疗, 已达临床出院标准, 准予出院, 嘱于2017年7月2日返院拟行延迟强化CAM方案化疗。

## 2 讨论

### 2.1 肌内注射门冬酰胺酶致严重肌肉疼痛相关性分析

患儿1既往体健, 无食物及药物过敏史。患儿因急性淋巴细胞白血病行VDLD诱导化疗方案, 按计划予注射用门冬酰胺酶后约1.5 h出现臀部严重肌肉疼痛、肿胀, 对症治疗后疼痛逐渐缓解、肿胀逐渐消退, 6 d后好转, 注射用门冬酰胺酶的使用与该不良反应的发生有时间逻辑关系。原发病与合并药物因素亦不能解释, 根据诺氏(Naranjo's)评估量表<sup>[5]</sup>, 判断注射用门冬酰胺酶与严重肌肉疼痛、肿胀的相关性为可能。

患儿2按计划返院行VDLD方案化疗, 予注射用门冬酰胺酶后第3天出现臀部严重肌肉疼痛、肿胀, 对症治疗后疼痛逐渐缓解, 注射用门冬酰胺酶的使用与该不良反应的发生有时间逻辑关系。再次使用该药后, 患儿再次出现严重肌肉疼痛。原发病与合并药物因素亦不能解释, 根据诺氏(Naranjo's)评估量表<sup>[5]</sup>, 判断注射用门冬酰胺酶与严重肌肉疼痛的相关性为可能。

### 2.2 肌内注射门冬酰胺酶致肌肉疼痛的原因分析

肌内注射是临床上常用的给药途径, 注射部位常出现疼痛症状, 通常疼痛程度较轻, 极少出现疼痛严重。肌内注射门冬酰胺酶致严重肌肉疼痛的机制尚不明确, 本文中可能导致2列患儿严重肌肉疼痛产生的原因: ①操作性损伤, 注药速度过快导致肌肉组织在短时间内承受药液急流冲击导致撕裂性损伤, 主要表现为局部疼痛、肿胀。②化学性刺激, 门冬酰胺酶的化学刺激使肌肉组织损伤, 引起反应性血管通透性增加, 导致炎性充血等, 进一步加剧注射部位肌肉疼痛。此外, 不排除甘露醇、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠等辅料的化学刺激。③生理和心理因素, 从生理因素看, 患儿处于生长发育阶段, 肌肉组织尚未发育成熟, 更容易受到药物刺激和操作性损伤<sup>[6-7]</sup>。从心理因素看, 患儿在肌内注射过程中均配合医护人员, 无挣扎、反抗, 肌肉放松, 肌内注射过程顺利, 故基本排除心理因素。

### 2.3 肌肉注射门冬酰胺酶致肌肉疼痛的防治措施

门冬酰胺酶是急性淋巴细胞白血病重要的化疗药物,其所致肌肉疼痛往往加剧化疗患者的痛苦,医务人员应高度重视。临床经验结合文献报道,本文总结肌肉注射门冬酰胺酶致肌肉疼痛的防治措施。①肌肉疼痛的预防措施。一方面通过心理疏导,减轻或消除患儿的恐惧、焦虑感,不仅能提高痛阈值,还能引导患儿积极配合肌肉注射药液,有效地避免挣扎、反抗等行为导致针头损伤血管、肌肉组织等而产生疼痛<sup>[8]</sup>。另一方面,选择发育较为成熟的臀大肌作为肌肉注射部位,以减轻针头损伤及药物刺激;同时注药速度不宜过快,避免注药速度过快导致的撕裂性损伤<sup>[9]</sup>。②肌肉疼痛的治疗措施。肌肉注射致疼痛或伴红肿,可采取冰敷、湿热敷及电磁波治疗仪等治疗。当注射后出现肌肉疼痛和红肿,可采取热敷处理或电磁波治疗仪照射缓解疼痛和消肿;当注射后仅出现肌肉疼痛,可采取冰敷处理缓解疼痛<sup>[10-11]</sup>。

综上,肌肉注射门冬酰胺酶致严重肌肉疼痛的机制尚不明确,疼痛可能是由肌肉撕裂性损伤和药物刺激导致。对肌肉注射门冬酰胺酶的患者,尤其是儿童患者,可通过心理疏导、合理选择肌肉注射部位、选择适宜的注药速度等方式降低疼痛风险。一旦出现疼痛严重,可通过冷热敷及电磁波治疗,预后良好。

### 【参考文献】

- [1] Cecconello D K, Magalhães M R, Werlang I C R, et al. Asparaginase: an old drug with new questions[J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2020, 42(3): 275-282.
- [2] 何爽, 刘振玲, 陈芳. 儿童急性淋巴细胞白血病的运动康复研究进展[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(2): 143-148.
- [3] Ness K K, Kaste S C, Zhu L, et al. Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(4): 1004-1011.
- [4] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [5] Naranjo C A, Busto U, Sellers E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
- [6] 郑妹. 学龄前儿童肌肉注射或抽血配合情况调查及对策分析[J]. 健康教育与健康促进, 2020, 15(4): 98-100.
- [7] 魏永娟. 肌肉注射维生素K<sub>3</sub>导致局部疼痛的原因分析及处理对策[J]. 全科护理, 2011, 9(3): 191-192.
- [8] Petrova B, Mineva K, Petkova M, et al. Trait and state anxiety as factors of threshold and tolerance to experimentally induced pain[J]. Trakia J Sci, 2018, 16(3): 194-197.
- [9] Park C W, Cho W C, Son B C. Iatrogenic injury to the sciatic nerve due to intramuscular injection: a case report[J]. Korean J Neurotrauma, 2019, 15(1): 61-66.
- [10] 李雨思, 彭丽萍. 热敷与冰冻马铃薯片外敷在减轻鼠神经生长因子肌肉注射后疼痛的对照研究[J]. 按摩与康复医学, 2020, 11(7): 46-47.
- [11] 张文婷. 毫米波治疗肌肉注射培门冬酰胺酶引起的白血病患者肌肉疼痛的效果观察及护理[J]. 全科护理, 2015, 13(24): 2394.

收稿日期:2021-04-13

本文编辑:郭美晨