

引用本文:张小丹,孙言才.临床药师参与1例大剂量甲氨蝶呤排泄延迟的案例分析[J].安徽医药,2021,25(3):629-632.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.050.



◇ 医院药学 ◇

临床药师参与1例大剂量甲氨蝶呤排泄延迟的案例分析

张小丹,孙言才

作者单位:安徽省肿瘤医院[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)西区]药剂科,
安徽 合肥 230031

通信作者:孙言才,男,主任药师,硕士生导师,研究方向为医院药学与药事管理,Email:13349293359@163.com

摘要: **目的** 通过临床药师参与救治大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)排泄延迟病人,促进临床HD-MTX的安全、合理使用。**方法** 安徽省肿瘤医院临床药师对2018年10月收治的1例HD-MTX排泄延迟病人实施全程化药学监护,积极分析甲氨蝶呤排泄延迟发生原因及血药浓度波动原因,提出合理性药学服务建议,协助医师制定个体化用药方案。**结果** 病人HD-MTX化疗后出现早期排泄延迟,临床药师分析认为其原因可能与尿pH值过低、药物相互作用、肾功能损伤、第三空间存在、低蛋白血症等因素相关;之后,病人甲氨蝶呤血药浓度出现波动现象,临床药师分析可能与利尿药的使用、肾功能进一步恶化及第三空间的存在相关。通过以上分析,临床药师及时建议充分碱化尿液促进甲氨蝶呤排泄;停用可能导致甲氨蝶呤排泄延迟的药物泮托拉唑,改用雷尼替丁继续治疗;避免使用磺胺类药物以免排泄延迟及肾功能损伤进一步加重等。在药师的积极参与下,病人成功救治,顺利出院。**结论** HD-MTX排泄延迟的发生及血药浓度变化受多种因素影响,临床药师参与临床药物治疗,有助于促进临床合理用药,保障病人用药安全。

关键词: 药学服务; 药物相关性副作用和不良反应; 临床药师; 甲氨蝶呤; 延迟排泄

Clinical pharmacists participating in a case of delayed excretion of high-dose methotrexate: case analysis

ZHANG Xiaodan, SUN Yancai

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Anhui Provincial Cancer Hospital (West Branch of The First Affiliated Hospital of USTC), Hefei, Anhui 230031, China

Abstract: **Objective** To promote safe and rational use of high-dose methotrexate(HD-MTX) in clinical by clinical pharmacists participating in the treatment of patients with delayed excretion of HD-MTX. **Methods** Clinical pharmacists of Anhui Provincial Cancer Hospital implemented whole-process pharmaceutical care on a patient with delayed excretion of HD-MTX admitted in October 2018, analysed the reasons for delayed excretion of MTX and plasma concentration fluctuations, put forward reasonable pharmaceutical care advice, assisted physicians to make individualized medication. **Results** The patient had early delayed excretion after HD-MTX chemotherapy, clinical pharmacist analyzed that the cause might be related to factors such as low urine pH, drug interactions, renal damage, the existence of the third space, and hypoproteinemia. After that, the blood concentration of MTX fluctuated, clinical pharmacists analyzed that it might be related to the use of diuretics, further deterioration of renal function and the existence of the third space. Based on the above analyses, clinical pharmacists promptly suggested the following: fully alkalize urine to promote MTX excretion; discontinuation of pantoprazole, which may cause delayed excretion of MTX, and switch to ranitidine to continue treatment; avoid using sulfonamides to avoid further delayed excretion and renal injury. With the active participation of pharmacists, the patient was rescued successfully and discharged smoothly. **Conclusion** The occurrence of delayed excretion of HD-MTX and the change of plasma concentration are affected by many factors, clinical pharmacists participate in clinical drug therapy is helpful to promote rational clinical drug use and ensure the medication safety of patients.

Key words: Pharmaceutical services; Drug-related side effects and adverse reactions; Clinical pharmacists; Methotrexate; Delayed excretion

甲氨蝶呤是一种抗代谢类抗肿瘤药物,为二氢叶酸还原酶抑制剂,可与二氢叶酸还原酶形成不可逆的结合,阻止该酶将体内二氢叶酸还原成四氢叶酸,造成DNA合成障碍,从而阻止肿瘤细胞的生长和增殖^[1]。大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)是指甲氨蝶

呤给药剂量大于500 mg/m²,广泛应用于骨肉瘤、急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤等恶性肿瘤性疾病的化疗^[2]。由于甲氨蝶呤作用的非靶向性,其在发挥抗肿瘤作用的同时,对快速分裂的正常细胞也产生损伤^[3]。HD-MTX具有较严重的不良反应,

包括骨髓抑制、肝肾功能损害、黏膜损伤、胃肠道反应等。临床实践发现,有些病人使用甲氨蝶呤后会出现消除延迟(因甲氨蝶呤主要从肾脏排泄,也称排泄延迟)现象^[4]。甲氨蝶呤排泄延迟会明显增加不良反应的发生概率,加剧不良反应的严重程度^[5]。本研究对临床药师参与1例大剂量甲氨蝶呤排泄延迟病人的救治过程进行总结分析,探讨临床药师如何在临床药物治疗中发挥作用。

1 病史摘要

1.1 病例资料 女,65岁,身高160 cm,体质量40 kg,体表面积1.4 m²,系“确诊弥漫性大B细胞淋巴瘤4月余,进一步治疗”于2018年10月入安徽省肿瘤医院。病人2018年5月无明显诱因下出现左侧髋部疼痛,经骨髓穿刺及病理检查,结合免疫组化标记,明确诊断为“弥漫性大B细胞淋巴瘤”。2018年6月14日开始予以CHOEP方案化疗,后于7月6日及8月2日在六安市人民医院行R-CHOP方案化疗2个疗程,化疗后病人自述疼痛症状有短暂好转。2018年8月病人再次出现下肢疼痛剧烈,并出现头痛、面瘫、流涎及言语障碍,纳差呕吐明显,进一步就诊安徽省肿瘤医院血液科,脑脊液检出原、幼样细胞,予以脱水降颅压、腰椎穿刺及鞘注治疗后头痛有所缓解,后于8月25日开始行R-DHAP+甲氨蝶呤方案化疗(利妥昔单抗 375 mg/m² d1+阿糖胞苷 1 g/m² 每12小时1次 d2~3+顺铂 100 mg d2+地塞米松 40 mg d2~5+甲氨蝶呤 1.0 g d4),治疗后疼痛症状好转,但出现严重消化道黏膜损害、重度骨髓抑制,经积极保护黏膜、促进骨髓造血等治疗后病人黏膜损害逐渐修复,骨髓造血恢复。10月9日,病人为进一步治疗再次就诊安徽省肿瘤医院。

入院查体:体温36.7℃,心率88次/分,呼吸21次/分,血压135/86 mmHg,神清,精神不振,双肺未闻及干湿啰音,余查体未见明显异常。入院后实验室检查:①血常规:白细胞计数(WBC)10.14×10⁹/L,中性粒细胞计数(NEUT#)4.06×10⁹/L,血红蛋白(HGB)75 g/L,血小板计数(PLT)188×10⁹/L;②生化:谷丙转氨酶(ALT)22 IU/L,谷草转氨酶(AST)27 IU/L,尿素氮(BUN)5.8 mmol/L,肌酐49 μmol/L,白蛋白36.6 g/L;③尿常规:pH 5.0;④胸部CT:心包及双侧胸腔少量积液。入院诊断为“弥漫性大B细胞淋巴瘤(non-GCB型,Ann Arbor分期IV期B组,NCCN-IPI评分6分,PS 4分,高危组)”。

1.2 治疗经过 病人入院后进行化疗前评估,排除化疗禁忌,于2018年10月10日行R-DHAP+甲氨蝶呤化疗,其中甲氨蝶呤(江苏恒瑞医药生产,批次180514AG,批号H32026197)为10月13日给药,剂量1.0 g,持续静脉滴注3 h,同时三联鞘注地塞米松

5 mg+阿糖胞苷 50 mg+甲氨蝶呤 10 mg,辅以还原型谷胱甘肽保肝、帕洛诺司琼止吐、泮托拉唑抑酸、水化、碱化等辅助支持治疗。因病人入院尿常规提示尿pH值低,临床药师建议医生给予HD-MTX治疗前后充分碱化,保持尿pH值≥7,医生未予重视。甲氨蝶呤静脉滴注结束后12 h给予亚叶酸钙(CF)解救,首剂50 mg,维持25 mg,每6小时1次,共4次。10月15日,检测甲氨蝶呤48 h血药浓度12.15 μmol/L,远高于48 h安全浓度1 μmol/L,提示甲氨蝶呤早期排泄延迟;急查肝肾功能:尿素氮10.1 mmol/L,肌酐138 μmol/L,尿酸585 μmol/L,出现急性肾损伤(AKI),增加CF解救剂量至每6小时100 mg。同时,临床药师建议停用泮托拉唑,改为雷尼替丁抑酸治疗,医师采纳。之后检测甲氨蝶呤72 h、120 h、144 h血药浓度分别为2.75 μmol/L、0.35 μmol/L、0.31 μmol/L,呈下降趋势,但仍高于正常浓度范围,继续给予CF解救治疗及水化碱化处理。10月19日,肌酐141 μmol/L,尿酸385 μmol/L,白蛋白33.1 g/L;血常规示:IV度骨髓抑制,给予升白、升血小板等对症处理。10月21日,病人使用重组人白细胞介素-11过程中出现心慌、胸闷,伴有明显气喘,不能平卧,急查N-端脑利钠肽前体11 911 ng/L,考虑出现急性心力衰竭,立即停用重组人白细胞介素-11,并给予强心、利尿、吸氧等对症处理后症状好转。10月22日,检测甲氨蝶呤216 h血药浓度0.5 μmol/L,较前上升;血常规示:三系较前进一步下降,NEUT# 0.00×10⁹/L;生化:肌酐177 μmol/L,尿酸331 μmol/L,白蛋白32.9 g/L。10月22日,医生给予病人复方磺胺甲噁唑片预防卡氏肺孢子菌肺炎。因病人有肾功能损伤,且甲氨蝶呤血药浓度未达安全范围,临床药师建议此时避免使用该药。10月24日,病人血常规示骨髓抑制好转,停用复方磺胺甲噁唑片。

2 结果

经积极救治,病人10月31日甲氨蝶呤血药浓度下降至0.13 μmol/L,骨髓抑制基本恢复,肾功能缓慢好转,肌酐134 μmol/L,顺利出院。病人住院期间甲氨蝶呤血药浓度变化趋势见图1。

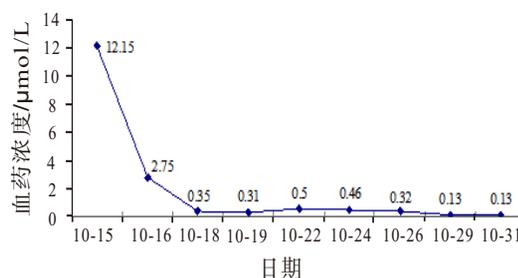


图1 大剂量甲氨蝶呤排泄延迟病人甲氨蝶呤血药浓度变化趋势图

3 讨论

3.1 甲氨蝶呤排泄延迟原因分析 多数研究将甲氨蝶呤的排泄延迟定义为用药后 24 h 血药浓度 (C_{24h}) $\geq 10.0 \mu\text{mol/L}$, 48 h 血药浓度 (C_{48h}) $\geq 1.0 \mu\text{mol/L}$, 72 h 血药浓度 (C_{72h}) $\geq 0.1 \mu\text{mol/L}$ ^[4]。美国食品药品监督管理局将 $C_{72h} \geq 0.2 \mu\text{mol/L}$ 定义为排泄延迟。如病人 $C_{24h} \geq 50 \mu\text{mol/L}$ 或 $C_{48h} \geq 5 \mu\text{mol/L}$ 或 24 h 时血肌酐水平上升 1 倍以上, 即认为发生甲氨蝶呤早期消除延迟和/或急性肾损伤; 如病人 $C_{72h} > 0.2 \mu\text{mol/L}$ 且 $C_{96h} > 0.05 \mu\text{mol/L}$, 即认为发生甲氨蝶呤后期消除延迟^[6]。参照 FDA 标准, 该病人 48 h 血药浓度 $12.15 \mu\text{mol/L}$, 认为发生了甲氨蝶呤早期排泄延迟。临床药师结合病人情况, 分析病人排泄延迟的原因可能有以下几点。

3.1.1 尿 pH 值过低 甲氨蝶呤及其代谢产物 7-OH-MTX 均为弱酸性药物, 主要经肾脏排泄, 在碱性尿液中呈解离状态, 易于清除, 而在酸性条件下易于在肾小管形成结晶, 影响排泄^[4]。国外研究结果显示, 当尿 pH 值从 6.0 升至 7.0, 甲氨蝶呤及 7-OH-MTX 的溶解度可增加 5~8 倍, 从而可减少药物在体内的蓄积^[7]。因此, 维持尿液碱性对甲氨蝶呤的清除至关重要^[8]。吴斌等^[1]研究发现, 病人尿 pH 值 < 7.0 与甲氨蝶呤发生排泄延迟有密切关系, 尿 pH 值 < 7.0 组与尿 pH 值 ≥ 7.0 组之间差异有统计学意义。国外学者建议, 使用 HD-MTX 期间应维持尿 pH 值 ≥ 7.0 直至甲氨蝶呤血药浓度降至 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 以下^[9]。Howard SC 等^[2]也认为, 在 HD-MTX 给药前应碱化尿液至尿 pH 值 ≥ 7.0 , 以减少结晶的形成。《大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识》^[10]中指出, 需持续监测尿液 pH 值, 直至其上升至 7~8。该病人化疗前尿 pH 值 5.0, 临床药师建议医生碱化尿液直至尿 pH 值 ≥ 7.0 再给予 HD-MTX 治疗。但医生未予重视, 导致病人尿液碱化不充分, 从而加大了甲氨蝶呤排泄延迟的发生概率。

3.1.2 第三空间存在 第三空间是指胸水、腹水或手术后的伤口积液等^[11]。第三空间的存在, 尤其是体积较大时, 会导致甲氨蝶呤的半衰期延长, 出现排泄延迟的概率加大, 毒性增加^[9]。如病人有第三空间存在, 建议 HD-MTX 治疗前抽出液体从而避免毒性反应的发生^[12]。该病人入院后胸部 CT 检查提示心包及双侧胸腔少量积液, 合并第三空间存在也可能是导致病人甲氨蝶呤排泄延迟的原因之一。

3.1.3 药物相互作用 许多药物与甲氨蝶呤间存在相互作用, 可导致甲氨蝶呤排泄延迟从而影响用药安全。可能导致甲氨蝶呤排泄延迟的药物包括: 质子泵抑制剂 (PPI), 非甾体类抗炎药 (NSAIDs), 磺胺类、青霉素类等抗菌药物, 丙磺舒, 利尿药

等^[4, 11, 13]。临床证据表明, HD-MTX 与 PPI 如奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑等联合使用时, 可导致甲氨蝶呤排泄延迟, 血药浓度升高, 从而增加药物毒性^[9]。因此, 临床应避免 PPI 与 HD-MTX 联合使用, 如果需要, 可使用 H_2 -受体阻滞剂如雷尼替丁进行替代治疗^[14]。磺胺类药物可通过降低甲氨蝶呤的肾清除率, 并可与甲氨蝶呤竞争结合血浆蛋白, 导致甲氨蝶呤游离血药浓度升高而致毒性增加; 利尿药则主要通过与甲氨蝶呤竞争结合血浆蛋白而致甲氨蝶呤血药浓度升高^[4]。该病人甲氨蝶呤治疗期间泮托拉唑, 利尿药及磺胺类药物的使用均可能进一步加重甲氨蝶呤的排泄延迟。

3.1.4 肾功能损伤 血清肌酐是反映肾功能的主要指标, 研究表明血清肌酐升高与甲氨蝶呤的消除时间延长显著相关^[15-16]。甲氨蝶呤治疗可在尿中形成结晶聚集在肾小管内, 阻塞肾小管, 致使肾脏的灌注降低而导致急性肾功能不全, 而甲氨蝶呤主要在肾脏清除, 肾功能本身损害又会延缓药物的排泄, 如此造成恶性循环^[17]。该病人甲氨蝶呤治疗前肾功能正常, 治疗后第 2 天出现血肌酐值上升, 参照 AKI 指南^[18], 该病人符合 AKI 诊断, 并推测 AKI 的发生可能与甲氨蝶呤的使用相关。AKI 也是导致病人甲氨蝶呤排泄延迟的重要因素。

3.1.5 低蛋白血症 肿瘤病人普遍存在营养不足问题, 白蛋白水平偏低。白蛋白水平低时极易发生第三间隙水肿, 甲氨蝶呤会在第三间隙液 (如胸水、腹水、滑膜液) 中积聚, 延缓清除; 另外, 甲氨蝶呤的蛋白结合率约为 50%, 在白蛋白水平很低、特别是合并用其他蛋白结合率高的药物时, 游离甲氨蝶呤水平更高且毒性反应更显著^[19]。邹羽真等^[19]研究发现, 低蛋白组 (ALB $\leq 34 \text{ g/L}$) 和正常组 (ALB $\geq 35 \text{ g/L}$) 病人相比, 甲氨蝶呤血药浓度显著升高, 且不良反应的发生率更高。该病人住院期间白蛋白水平较低, 约 33 g/L , 可能导致甲氨蝶呤血药浓度较正常人偏高。病人第三空间的形成也可能与此相关, 进而促使甲氨蝶呤排泄延迟的发生。

3.2 甲氨蝶呤血药浓度波动原因分析 病人甲氨蝶呤治疗后第 9 天出现血药浓度轻度上升现象, 由甲氨蝶呤治疗后第 6 天的 $0.31 \mu\text{mol/L}$ 上升至 $0.5 \mu\text{mol/L}$, 临床药师针对此现象分析如下: ① PPI 的使用。病人血药浓度出现回升时, 泮托拉唑已停用 4 天, 因此分析甲氨蝶呤血药浓度的回升与之前使用泮托拉唑关联性不大。② 利尿药的使用。病人血药浓度升高前一日, 因使用重组人白细胞介素-11 导致急性心力衰竭, 给予呋塞米利尿等治疗。利尿药可与甲氨蝶呤竞争结合血浆蛋白, 从而导致甲氨蝶呤血药浓度上升。③ 磺胺类药物的使用。病人

甲氨蝶呤治疗后第9天开始使用复方磺胺甲噁唑,用该药前即检测出甲氨蝶呤血药浓度上升,因此判断血药浓度的回升与使用复方磺胺甲噁唑无关,但该药的使用可能会影响到甲氨蝶呤后期的排泄,导致排泄延迟的进一步加重。④肾功能损伤加重。病人10月22日的肌酐值较10月19日进一步升高,肾功能损伤的加重也可能导致甲氨蝶呤血药浓度的回升。⑤第三空间的存在。甲氨蝶呤可在第三空间蓄积,并缓慢释放到血液中,从而使甲氨蝶呤的消除半衰期延长,导致严重排泄延迟的发生^[20]。病人合并心包及双侧胸腔少量积液,考虑第三空间的存在致使甲氨蝶呤缓慢释放入血也可能是造成病人血药浓度波动的原因之一。

3.3 药学服务建议 病人行HD-MTX治疗前,临床药师发现病人尿pH值低,建议医生在甲氨蝶呤用药前及治疗期间给予充分碱化,保持尿pH值 ≥ 7.0 ,以促进甲氨蝶呤的排泄,但医生未予重视。病人48h甲氨蝶呤血药浓度检测结果提示早期排泄延迟,临床药师积极分析甲氨蝶呤排泄延迟原因,建议医生充分碱化尿液促进甲氨蝶呤排泄,停用可能导致甲氨蝶呤排泄延迟的药物泮托拉唑,改用雷尼替丁继续治疗,医生采纳。同时,临床药师积极做好病人的用药指导建议,嘱病人多喝水,促进甲氨蝶呤排泄,消除恐慌情绪,积极配合治疗,同时注意补充蛋白,多食肉蛋鱼类。之后,病人甲氨蝶呤血药浓度出现回升现象,临床药师及时分析原因,并协助临床医生积极寻找对策,避免甲氨蝶呤排泄延迟进一步加重。经分析,认为血药浓度回升很可能与利尿药的使用、肾功能恶化及第三空间的存在相关。甲氨蝶呤血药浓度回升当天,因病人出现严重骨髓抑制,医生给予复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子菌肺炎。临床药师告知医生,病人肾功能受损,且使用磺胺类药物可能会进一步加重甲氨蝶呤的排泄延迟,建议避免使用该药。2d后病人骨髓抑制好转,医生停用复方磺胺甲噁唑。经积极救治,病人血药浓度逐渐下降,肾功能缓慢好转,顺利出院。

4 小结

HD-MTX由于给药剂量大,且体内药动学受个体因素、药物相互作用等多方面因素影响,部分病人使用后容易出现排泄延迟现象,进而发生严重的毒副反应。本案例中,临床药师对HD-MTX排泄延迟病人实施全程药学监护,密切监护病人治疗期间甲氨蝶呤血药浓度变化及不良反应的发生,通过认真分析甲氨蝶呤排泄延迟及血药浓度波动原因,及时向临床提出合理性建议,最终协助临床成功救治病人。

参考文献

- [1] 吴斌,胡荣,李旸,等.成人大剂量甲氨蝶呤治疗后排泄延迟因素的分析[J].中国现代医学杂志,2015,25(10):59-61.
- [2] HOWARD SC, MCCORMICK J, PUI CH, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate [J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1471-1482.
- [3] ZGHEIB NK, AKRA-ISMAIL M, ARIDI C, et al. Genetic polymorphisms in candidate genes predict increased toxicity with methotrexate therapy in Lebanese children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(8): 387-396.
- [4] 朱婷婷,赵宇蕾,封利颖,等.大剂量甲氨蝶呤化疗后消除延迟的影响因素和发生机制的研究进展[J].药学与临床研究,2017,25(1):49-54.
- [5] 杨琳,谢瑞祥,杨瑜,等.大剂量MTX不同给药方式治疗淋巴瘤的血药浓度与毒副反应研究[J].安徽医药,2015,19(11):2183-2186.
- [6] U S FDA. Methotrexate injection, USP [Z/OL]. (2018-05-07) [2019-09-06]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/011719s1251bl.pdf.
- [7] WIDEMANN BC, ADAMSON PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity [J]. *Oncologist*, 2006, 11(6): 694-703.
- [8] SAND TE, JACOBSEN S. Effect of urine pH and flow on renal clearance of methotrexate [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1981, 19(6): 453-456.
- [9] AI-QUTEIMAT OM, AI-BADAINEH MA. Practical issues with high dose methotrexate therapy [J]. *Saudi Pharm J*, 2014, 22(4): 385-387.
- [10] 中国临床肿瘤学会(CSCO),中国临床肿瘤学会抗白血病联盟,中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟.大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识[J].中国肿瘤临床,2019,46(15):761-767.
- [11] 庞露,刘立民,肇丽梅.大剂量甲氨蝶呤排泄延迟影响因素的研究进展[J].中国药理学杂志,2013,48(22):1892-1896.
- [12] FOX RM. Methotrexate nephrotoxicity [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, 1979, 5: 43-45.
- [13] 童彤,倪伟建,吴颖其,等.大剂量甲氨蝶呤治疗恶性肿瘤后延迟排泄与合并使用质子泵抑制剂的相关性研究[J].中国医院药学杂志,2018,38(13):1407-1410.
- [14] BEZABEH S, MACKEY AC, KLUETZ P, et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors [J]. *Oncologist*, 2012, 17(4): 550-554.
- [15] MIN Y, QIANG F, PENG L, et al. High dose methotrexate population pharmacokinetics and Bayesian estimation in patients with lymphoid malignancy [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2009, 30(8): 437-447.
- [16] 郭继红,李忠东.血液系统肿瘤患者病理生理因素对甲氨蝶呤消除相血药浓度的影响[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(6):543-544.
- [17] 宋霞,果茵茵,赵慧.1例大剂量甲氨蝶呤延迟排泄致急性肾损伤患者救治的药学服务实践[J].临床药物治疗杂志,2017,15(12):61-64.
- [18] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-184.
- [19] 邹羽真,梅丹,韩潇,等.大剂量甲氨蝶呤血药浓度影响因素—1050例甲氨蝶呤血药浓度监测结果分析[J].临床药物治疗杂志,2017,15(5):22-26.
- [20] KAWAKAMI M, OMORI H, YAMAGAMI T, et al. Prolonged accumulation of high-dose methotrexate in a case with large liver cysts [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(3): 619-622.

(收稿日期:2019-08-23,修回日期:2019-09-16)