

## ·病例报告·

甲氨蝶呤治疗 *MTHFR* 基因多态性异位妊娠致严重不良反应一例报告

李禹, 廖慧慧, 贾瑞君, 胡丹玲

【关键词】 甲氨蝶呤; 不良反应; 基因; 多态现象, 遗传

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:571-574)

异位妊娠是妇科常见的急症, 发病率较高, 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是临床常规诊疗中最常用的保守治疗药物, 其确切的疗效已被大量研究所证实, 一般用于治疗异位妊娠是非常安全、有效的非手术疗法。小剂量使用 MTX 常见的药物不良反应(adverse drug reactions, ADRs)通常较轻, 但一旦出现严重的 ADRs, 即使及时发现、积极解毒及对症处理, 对患者生命仍是巨大的威胁。*MTHFR* 基因多态性与 MTX 药物浓度代谢蓄积呈正相关, 对于使用 MTX 后 ADRs 出现时间明显提前的患者, 应警惕存在基因异常的可能。现将笔者收治 1 例患者情况介绍如下, 旨在提高临床对于该病的认识。

## 1 病例资料

患者 女, 28 岁, 因停经 30 d, 右下腹隐痛 5 d, 于 2017 年 10 月 15 日收入院。13 岁月经初潮, 周期 35~40 d, 经期 5~7 d, 量中等, 末次月经: 2017 年 9 月 13 日, 孕 1 产 0。2017 年 10 月 2 日开始患者无明显诱因出现阴道出血, 量中等, 色暗红, 无明显不适, 持续 4 d, 未予重视。10 月 10 日患者自测尿人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -hCG)定性阳性, 并无明显诱因出现右下腹隐痛, 无阴道出血, 未予重视。10 月 14 日至广东省佛山市南海区第五人民医院门诊就诊, 查血  $\beta$ -hCG 1 208.13 I-U/L, 经阴道子宫附件彩色超声(彩超)示: 宫内未见妊娠囊, 右侧附件区后壁囊性包块(大小约 18 mm×17 mm), 考虑“异位妊娠”可能性大。10 月 15 日患者就诊于我院急诊科, 以“异位妊娠”收入院。入院后查血  $\beta$ -hCG 1 181 IU/L, 孕酮 2.87 nmol/L, 子宫附件彩超示宫腔未见妊娠囊, 内膜厚 5 mm, 右卵巢旁实性团块, 大小约 19 mm×14 mm, 见图 1。血液常规、凝血四项、感染八项、生化八项(肌酐 61  $\mu$ mol/L)、肝功能八项未见明显异常。因患者拒绝, 未行妇科检查。结合患者症状、体征及辅助检查, 考虑异位妊娠可能性大, 治疗方案予中西药物杀胚治疗。

患者身高 160 cm, 体质量 57 kg, 计算体表面积 1.552 7 m<sup>2</sup>, 剂量 50 mg/m<sup>2</sup>, 于 2017 年 10 月 16 日 12 时 58 分予单次分臀肌内注射 MTX 75 mg, 中医中药以活血化瘀、杀胚止痛为法,

作者单位: 510405 广州中医药大学第一附属医院妇产科

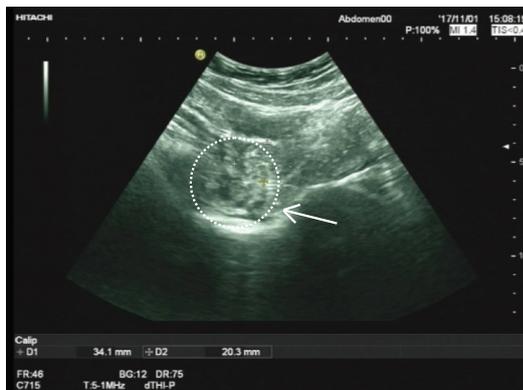


注: 2017 年 10 月 15 日子宫附件彩超可见右卵巢旁大小约 19 mm×14 mm 实性团块。

图 1 子宫附件超声检查图

选宫外孕 1 号方加减, 夜间 22 时 45 分患者出现恶心呕吐, 呕吐胃内容物, 腹泻, 予肌内注射盐酸甲氧氯普胺注射液, 口服铝碳酸镁片, 紧急查血液常规: 白细胞总数  $10.19 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞总数  $8.08 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 0.793; 生化八项: 钠 136.5 mmol/L、肌酐 152  $\mu$ mol/L、葡萄糖 8.53 mmol/L。肌酐较入院时明显升高, 考虑 MTX 不良反应所致急性肾损伤, 立即予停用 MTX, 静脉滴注复方氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液等充分补液及能量支持, 静脉滴注奥美拉唑钠护胃, 定期监测肾功能、电解质及对症支持治疗, 患者用药后短时间内出现药物性肾损伤, 不排除存在基因异常, 并予完善基因多态性检测。10 月 19 日患者仍有恶心呕吐, 伴口腔麻木、疼痛感, 双肾区疼痛, 腹泻 1 次, 查体: 口腔黏膜潮红, 散在水泡样物, 未见明显溃疡面, 双下肢凹陷性水肿。双肾区叩击痛阴性。查肌酐 258  $\mu$ mol/L, 予静脉推注亚叶酸钙注射液 (15 mg, 6 h 1 次) 解毒及口腔护理, 余治疗同前, 继予护胃、充分补液及营养支持。10 月 22 日患者恶心呕吐较前好转, 偶有头痛头晕, 咽喉及口腔内疼痛, 张口困难, 面部轻微红肿发热, 查体: 口腔黏膜潮红, 见散在溃疡面, 双下肢轻度水肿。实验室检查: 白细胞总数  $6.30 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 90 g/L, 生化: 肌酐 132  $\mu$ mol/L, 呈现下降趋势。予头孢拉定胶囊外敷口腔溃疡面预防感染, 余治疗同前。10 月 23 日患者咽喉及口腔内疼痛较前好转, 声音嘶哑明显好转, 低热, 体温波动在 37.4~37.7  $^{\circ}C$ , 查体: 口腔黏膜潮红, 见散在溃疡面, 双下肢轻度水

肿。实验室检查:白细胞总数  $3.69 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞总数  $1.96 \times 10^9/L$ 、血红蛋白  $96 g/L$ ;生化:肌酐  $115 \mu mol/L$ 。患者白细胞总数呈下降趋势,考虑 MTX 所致骨髓抑制,予保护性隔离,皮下注射(赛格力)重组人粒细胞刺激因子注射液促进粒细胞分化,静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠预防感染,余治疗同前。10 月 24 日患者精神较前好转,咽喉及口腔内疼痛好转,偶有咳嗽、低热,查体:口腔黏膜潮红,下唇、舌底部、口腔两侧及咽黏膜溃疡见散在溃疡面。查血常规:白细胞总数  $11.24 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞总数  $8.78 \times 10^9/L$ 、血红蛋白  $102 g/L$ ;生化:肌酐  $103 \mu mol/L$ 。基因多态性检测结果:1.检测到 *MTHFR* 基因 C677T 多态性;2.该基因型提示 *MTHFR* 基因活性可能降低;该患者接受氟尿嘧啶、MTX 或环磷酰胺治疗毒性副作用风险可能相对较高。故停赛格力,予口服胸腺肽肠溶胶囊,静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠预防感染。为评估患者骨髓抑制恢复情况及是否存在感染征象,10 月 25 日至 10 月 28 日每日复查血常规,仅提示轻度贫血,余未见异常;肌酐未见异常; $\beta$ -HCG 由  $201.4 IU/L$  降至  $65.37 IU/L$ 。11 月 1 日子宫附件彩色超声检查示:1、子宫未见明显异常,2、右卵巢旁实性团块( $34 mm \times 20 mm$ ),性质待定,请结合临床,3、双侧卵巢囊泡(见图 2)。11 月 6 日患者咽喉及口腔内疼痛明显好转,咳嗽咳痰,痰量少,难以咳出,腹泻 2~3 次/d,查体:口腔黏膜潮红,下唇、舌底部、口腔两侧及咽黏膜溃疡面较前范围减小。双下肢无水肿。查血常规:白细胞总数  $10.58 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞  $0.680$ 、血红蛋白  $107 g/L$ ;生化:肌酐  $67 \mu mol/L$ ;大便培养:光滑假丝酵母菌感染,予口服氟康唑胶囊抗真菌,余治疗同前。11 月 8 日血常规:血红蛋白  $97 g/L$ ;  $\beta$ -hCG  $1.90 IU/L$ 。11 月 9 日患者已无明显不适,生命体征平稳,复查血液常规、生化等指标基本正常。患者要求出院,予以办理。嘱监测血 hCG 直至转阴两次以上,定期监测肝肾功能,适时复查子宫附件彩超。随访患者,定期复查肝肾功能未见明显异常。



注:2017 年 11 月 1 日子宫附件彩超可见右卵巢旁大小约  $34 mm \times 20 mm$  实性团块。

图 2 子宫附件超声检查图

## 2 讨论

异位妊娠是妇科常见的急症,其中约 95% 是输

卵管妊娠,结合血清  $\beta$ -hCG 水平,对于有保留生育要求以及持续性异位妊娠患者,临床上一般选择药物保守治疗<sup>[1]</sup>,杀死胚胎组织的同时,又不破坏正常的输卵管组织,为患者保留自然妊娠的机会。保守治疗中最常用药物为 MTX<sup>[2]</sup>,MTX 是一种叶酸还原酶抑制剂,主要抑制二氢叶酸还原酶而使二氢叶酸不能还原成有生理活性的四氢叶酸,从而使嘌呤核苷酸和嘧啶脱氧核苷酸的生物合成过程中一碳基团的转移过程受阻,致 DNA 的生物合成受到抑制,属于细胞周期特异性药物。临床主要用于肿瘤(如骨肉瘤、急性成人淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤等)及银屑病、非类风湿性关节炎、异位妊娠等的治疗。给药方式主要有口服、肌内注射及静脉注射。有相关研究显示,MTX 治疗异位妊娠的成功率可达 90.7%,疗效可观<sup>[3]</sup>。MTX 属于细胞周期特异性药物,在不同的疾病治疗中的临床效应也不一样,所导致的不良反应也不同。但主要毒性反应发生在正常和增殖迅速的组织,特别是骨髓和胃肠道,口腔黏膜溃疡通常是毒性反应的最早期症状。用药安全值得关注,当出现药物不良反应时,及早干预、处理是保障患者生命安全的关键。

异位妊娠发病率约 1%,近年来发病率逐年上升,其中约 95% 是输卵管妊娠,传统治疗是切除患侧输卵管,对于发现早且 hCG 值小于  $2000 mIU/mL$ ,包块小于  $5 cm$  且未破裂者,有保留生育要求的患者可采取药物保守治疗。用于治疗异位妊娠的 MTX 全身用药的剂量为  $50 mg/m^2$ ,一次肌内注射,若停药 1 周 hCG 下降不明显( $<30%$ ),加用 MTX  $50 mg$ ,一次肌内注射;局部给药的剂量为  $5 \sim 50 mg/次$ 。使用剂量远远小于治疗肿瘤时的剂量,故不良反应少见且轻微、短暂。自 1982 年被临床应用以来,其确切的疗效已被大量研究所证实,一般使用合适剂量和给药途径用于治疗异位妊娠是非常安全、有效的非手术疗法<sup>[4]</sup>。

小剂量使用 MTX 常见的 ADRs 通常较轻,少见的 ADRs(如肝肺纤维化、骨髓抑制等)多出现在长期用药且 MTX 总量超过一定量时<sup>[5]</sup>。治疗白血病时使用 MTX 每次剂量可高达到  $1000 mg$  以上,即使大剂量使用,ADR 常在治疗后 2~3 d 发生。MTX 和其他药物一样,ADR 通常可两种:①可预测型,与药物在体内蓄积有关,通常与用药总量和时间长短成正比,随着使用时间的延长,出现 ADR 的概率增大;②不可预测型,通常与药物的剂量及用药时间无关,属于一种免疫或过敏反应<sup>[6]</sup>。本例患者入院后常规查肝肾功能正常,用药后 10 h 内即出现严重的 ADRs,为大

剂量 MTX 所固有的不良反应,说明本例患者对 MTX 具有超敏感反应。有研究报道,MTX 的有效性 & ADRs 与 *MTHFR* 基因多态性位点密切相关,*MTHFR* 基因存在数种多态性标记,其中目前研究主要集中在 677(rs1801133)C/T、1298(rs1801131)A/C,MTX 的有效性 & ADRs 主要是与 *MTHFR* C677T 的多态性相关联<sup>[7]</sup>。然而基因检测费用较高,检测时间长,一般不作为 MTX 用药前的常规检查,对于使用 MTX 后 ADRs 出现时间明显提前的患者,应警惕存在基因异常的可能。

本例患者治疗方案为中西药物杀胚治疗。其中,选用的宫外孕 1 号方为我院邓高丕教授团队所创,经过 30 余年的研究,基于动物实验、临床应用的基础上<sup>[8-13]</sup>已经形成一套相对完善的“异位妊娠诊疗规范”。崔李宁<sup>[14]</sup>、陈晓等<sup>[15]</sup>研究均显示中药联合 MTX 治疗,相较于单纯应用 MTX,疗程显著缩短,治疗有效率较高,不良反应更少。患者出现 ADRs 时,仅服用一剂中药,结合我院多年临床研究观察及相关文献报道,考虑中药或 MTX 联合中药应用与本例患者产生 ADRs 相关性较小。MTX 用量严格按照患者体表面积计算得出,基本可排除 MTX 药物用量不当导致本例患者产生 ADRs。

有研究指出 MTX 敏感性 & 耐受性存在明显个体差异,即使很小量也可能出现 ADRs,尤其老年人 & 肾功能不全患者<sup>[16]</sup>。本例患者为青年女性,用药前已查血液常规 & 肝肾功能均未见异常。在临床上,一旦发现 MTX 中毒,需尽快解救,解救 MTX 中毒的途径有两种:一、细胞内途径,针对其作用机制,予四氢叶酸对抗治疗;二、细胞外途径,通过加快药物排泄,尽快降低血药浓度,如:碱化尿液、充分水化、血液透析或血浆置换技术等<sup>[17]</sup>。在 MTX 中毒方面,本例患者出现 ADRs 后医护人员及时发现并积极处理,立即停用 MTX,防止进一步肾功能损害。针对 MTX 中毒予静脉推注亚叶酸钙对抗治疗,充分补液促进药物排泄代谢,并提供充足的能量支持,细胞内、外解毒同时进行并密切监测患者肝肾功能等各项指标,根据病情变化及时调整了治疗方案。

骨髓抑制是 MTX 最严重的不良反应,主要表现为白细胞下降,对血小板也有一定影响,严重时可出现全血下降、皮肤或内脏出血<sup>[18]</sup>。针对血液系统具体表现给予粒细胞刺激因子、输入血液制品等对症支持治疗<sup>[19]</sup>。本例患者 ADRs 骨髓抑制主要表现在白细胞下降,在骨髓抑制方面,除给予粒细胞刺激因子外,还将患者保护性隔离,并给予药物提高免疫力,

预防口腔及全身感染,预防并发症的发生,并密切监测患者病情变化,多科合作,经过多科室会诊指导 & 积极治疗,最后得到了良好的临床结局,随访患者,出院后恢复良好。我科治疗本例患者成功的原因在于出现 ADRs 及时发现,积极处理,细胞内、外解毒方案同时运用,注意预防口腔等局部及全身感染,预防性运用抗生素,提高机体免疫力,密切观察 & 监测病情变化,心理疏导建立信心。但值得关注的是,发生严重 ADRs 的患者经积极处理后并不是都能避免死亡的结局。

异位妊娠发病率高,药物 MTX 治疗为临床常规诊疗手段之一,被广泛应用,用药前常规检测血常规、肝肾功能并不能预测严重 ADRs 的发生。即使及时发现,积极解毒 & 对症处理,严重的 ADRs 仍对患者生命是巨大的威胁。现虽已有相关诊疗规范介绍亚叶酸钙可用于 MTX 的解毒治疗,但小剂量 MTX 用药治疗时是否需要解毒治疗并无要求。若已出现 MTX 毒性反应时是否需要解毒治疗并无明确规范,值得进一步探讨。本院发生严重 ADRs 的患者经检测存在基因多态性,但目前并无相关指南、用药规范要求用药前必须行基因监测,临床使用 MTX 治疗异位妊娠前是否应进行 *MTHFR* C677T 等基因指标检测后再根据结果选用治疗方案,值得进一步深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21 [J]. BJOG, 2016, 123(13): e15-e55.
- [2] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 51-58.
- [3] Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, et al. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate [J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(3): 338.e1-e4.
- [4] 漆洪波, 蔡汉钟. MTX 治疗异位妊娠的再孕情况及副作用[J]. 实用妇产科杂志, 1996, (4): 190-191.
- [5] McKendry RJ, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 1993, 20(11): 1850-1856.
- [6] 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.
- [7] Fisher MC, Cronstein BN. Metaanalysis of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) polymorphisms affecting methotrexate toxicity [J]. J Rheumatol, 2009, 36(3): 539-545.
- [8] 邓高丕, 宋阳, 何燕萍. 输卵管妊娠辨病分期辨证分型治疗方案的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(11): 1576-1578.
- [9] 徐娟, 邓高丕, 郜洁. 化瘀消癥杀胚中药对异位妊娠裸鼠体内模型的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3115-3118.
- [10] 宋阳, 邓高丕, 袁烁. 中西医结合药物治疗未破损期输卵管妊娠

# 普通妇科疾病及相关研究

# · 综述 ·

## 子宫内膜细胞外泌体的研究进展

杨红, 李嘉, 胡天祺, 齐聪<sup>△</sup>

**【摘要】** 外泌体(exosomes)是在环境刺激或细胞活化时释放到细胞外的一种直径 30~100 nm 的纳米级囊泡,可将所携带的生物活性物质转移到邻近或远处的细胞产生生物学效应,在物质运输、信息传递和免疫监督、炎症反应及肿瘤的发生、发展等许多生理、病理过程中有重要作用。外泌体可由多种细胞分泌产生,目前已在多种体液中如唾液、尿液、腹水、胸水等中提取到外泌体。而对于外泌体的研究主要集中在其与肿瘤、免疫调节、血液类疾病的关系,在妇科领域的研究尚处于起步阶段,也主要是关于妇科肿瘤的研究。近年来已在子宫内膜中成功提取到外泌体,研究表明子宫内膜来源的外泌体在胚胎植入、子宫内膜癌、子宫内膜异位症的发生发展过程中具有一定的作用,已逐渐成为妇科领域的研究热点。

**【关键词】** 子宫内膜;细胞;脂质体;外泌体

**Research Progress of Endometrial Cell Exosome** YANG Hong, LI Jia, HU Tian-qi, QI Cong. Department of Obstetrics and Gynecology (YANG Hong, HU Tian-qi, QI Cong), Department of Acupuncture (LI Jia), Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: YANG Hong, E-mail: yanghong0103@hotmail.com; QI Cong, E-mail: qicongxq@aliyun.com

**【Abstract】** Exosomes are nanometer-sized vesicles with a diameter of 30–100 nm that are released to the outside of the cell during environmental stimulation or cell activation. They can transfer the bioactive substances carried to adjacent or distant cells, resulting in biological effects. They are involved in many physiological processes such as substance transport, information transmission and immunosurveillance, inflammatory reactions, and the occurrence and development of tumors. There is an important role in the pathological process. Exosomes can be secreted by a variety of cells, and exosomes have been extracted in various body fluids such as saliva, urine, ascites, and pleural effusions. The research on exosomes mainly focuses on the relationship between exosomes and tumors, immune regulation and blood diseases. The research in gynecology is still in its infancy, and mainly on gynecological tumors. In recent years, exosomes have also been successfully extracted from the endometrium. Studies have shown that endometrium-derived exosomes have a certain degree in the process of embryo

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81704108);上海中医药大学第四期名老中医药专家经验研究工作建设项目(SZYMZYGS4014)

作者单位:201203 上海中医药大学附属曙光医院妇产科(杨红,胡天祺,齐聪),针灸科(李嘉)

通信作者:杨红, E-mail: yanghong0103@hotmail.com; 齐聪, E-mail: qicongxq@aliyun.com

<sup>△</sup>审校者

150 例临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(7): 177–179.

[11] 袁烁, 刘玲, 邓高丕. 加味宫外孕 I 号方含药血清对体外培养的输卵管妊娠滋养细胞凋亡率和细胞周期的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(11): 2598–2600.

[12] 袁烁, 邓高丕, 林夏静. 加味宫外孕 I 号方对体外培养的输卵管妊娠滋养细胞凋亡相关基因影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(2): 270–271.

[13] 姚寒梅. 药物治疗 664 例输卵管妊娠疗效分析 [C]. 中国中西医结合学会妇产科专业委员会; 第 9 届中国中西医结合学会妇产科专业委员会第二次学术会议论文集, 2017: 2.

[14] 崔李宁. 中西医结合治疗早期异位妊娠 230 例分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(15): 1604–1605.

[15] 陈晓, 欧阳银鸾. 甲氨蝶呤联合中药治疗异位妊娠 96 例疗效观

察[J]. 中国性科学, 2016, 25(3): 129–131.

[16] The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group[J]. J Rheumatol, 1995, 22(2): 218–223.

[17] 焦莉莉. 骨肉瘤大剂量化疗后甲氨蝶呤中毒 1 例的护理[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(8): 1975–1976.

[18] 裔照国, 刘洪月, 丁哲, 等. 甲氨蝶呤临床常见不良反应及其应对方法[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(11): 1529–1530.

[19] 崔燕, 王晓慧, 石小芳, 等. 异位妊娠甲氨蝶呤化疗后重度骨髓抑制 3 例[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(3): 237–238.

(收稿日期: 2018-06-15)

[本文编辑 王昕]