

## · 临床研究 ·

# 白血病患者鞘内注射化疗药物后急性截瘫六例临床分析

程敏 薛莲 李永杰 江倩 张俊 高旭光

**【摘要】 目的** 探讨鞘内注射化疗药物后发生急性截瘫的病因、可能的发生机制以及影响预后的因素,为及时诊断、治疗及预防提供帮助。**方法** 收集 2015 年 1 月 1 日至 2017 年 6 月 1 日在北京大学人民医院住院的鞘内注射化疗药物后出现急性截瘫的白血病患者 6 例,总结其临床表现、影像学及脑脊液检查等结果。**结果** 6 例患者平均年龄 27.3 (7~55) 岁,4 例鞘内注射阿糖胞苷 (Ara-c),2 例鞘内注射 Ara-c 联合甲氨蝶呤 (MTX)。5 例患者在鞘内注射过程中或结束时出现截瘫,1 例患者在注射后出现疼痛,2 h 后出现截瘫。4 例完成了脊髓磁共振扫描,均未发现责任病灶。年龄小、给药总剂量大、鞘内注射次数多、联合用药者症状重,病程长。**结论** Ara-c 与急性截瘫的发生关系密切,患者年龄、给药总剂量、给药次数与病情严重程度和预后相关。

**【关键词】** 鞘内注射; 化疗; 截瘫; 阿糖胞苷

**Clinical research on acute paraplegia resulting from intrathecal chemotherapy** Cheng Min\*, Xue Lian, Li Yongjie, Jiang Qian, Zhang Jun, Gao Xuguang. \*Department of Neurology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China  
Corresponding author: Li Yongjie, Email: yongjieli2000@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the potential pathogenesis of acute paraplegia resulting from intrathecal chemotherapy and to analyze the factors influencing prognosis. **Methods** Six cases presented with acute paraplegia after intrathecal chemotherapy for leukemia from January 1<sup>st</sup>, 2015 to June 1<sup>st</sup>, 2017 in our hospital. The patients' clinical manifestation, data of imaging and cerebrospinal fluid were analyzed. **Result** Six patients with leukemia were with an average age of 27.3 (7 to 55) years old. Four cases were intrathecally injected with cytarabine, and two cases were intrathecally injected with cytarabine and methotrexate. Paraplegia occurred in 5 patients during or immediately after the injection; pain occurred in 1 patient immediately after the injection followed with paraplegia 2 h later. Four patients underwent MRI scan of the spinal cord but failed to show responsible lesions. The youngest patient who received the most frequent intrathecal injections, the highest dosage of cytarabine, combination with methotrexate set up the most serious symptoms and the poorest prognosis. **Conclusions** Cytarabine has close relationship with the occurrence of paraplegia. The possible risk factors of poor prognosis might be younger age, more frequent injections, higher dosage, combination of cytarabine and methotrexate.

**【Key words】** Intrathecal; Chemotherapy; Paraplegia; Cytarabine

鞘内注射化疗药物是预防和治疗中枢神经系统白血病的有效手段,但此方案也可能导致神经系统不良反应<sup>[1]</sup>,其中周围神经病和脑病相对多见,脊髓病变少有报道,既往的研究多发现慢性脊髓侧索和后索损伤<sup>[2-3]</sup>。本研究总结 6 例鞘内注射化疗药物后出现急性截瘫的白血病患者,分析其治疗方案、临床及影像学表现、转归,探讨脊髓损伤可能的危险因素和发生机制,为预防提供帮助。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.05.009

作者单位:100044 北京大学人民医院神经内科(程敏、李永杰、张俊、高旭光),儿科(薛莲),血液科(江倩)

通信作者:李永杰,Email:yongjieli2000@126.com

## 一、对象与方法

1. 研究对象:收集北京大学人民医院 2015 年 1 月 1 日至 2017 年 6 月 1 日期间鞘内注射化疗药物后出现急性截瘫的患者 6 例,其中男 5 例,女 1 例,平均年龄 27.3 (7~55) 岁,均签署知情同意书。3 例确诊为急性髓系白血病,3 例确诊为急性淋巴细胞性白血病。6 例中有 2 例为治疗性鞘内注射化疗药物;4 例为预防性鞘内注射化疗药物。

2. 研究方法:回顾性分析患者的一般资料、临床表现、实验室数据、影像学检查、治疗方案及转归等。(1)鞘内注射前脑脊液情况:6 例患者在鞘内注射前均行腰椎穿刺检查,1 例颅内压升高,4 例正常,

1 例未测;1 例脑脊液白细胞计数升高,5 例正常;1 例脑脊液蛋白轻度升高,4 例正常,1 例未测(表 1)。(2)鞘内注射方案:4 例给予鞘内注射阿糖胞苷(Ara-a)加地塞米松(DEX)加灭菌注射用水,另外 2 例在此基础上联合应用甲氨蝶呤(MTX)治疗。其中 2 例患者在第 1 次鞘内注射时发生截瘫,鞘内注射 Ara-a 总量均为 50 mg;1 例患者为第 2 次鞘内注射时发生截瘫,鞘内注射 Ara-a 总量为 100 mg;1 例患者为第 5 次鞘内注射时发生截瘫,鞘内注射 Ara-a 总量 > 50 mg;1 例在第 9 次鞘内注射时发生截瘫,其鞘内注射 Ara-a 总量 > 157 mg, MTX 总量 > 50 mg;其余 1 例为第 20 次鞘内注射时发生截瘫,其鞘内注射 Ara-a 总量为 540 mg, MTX 总量 300 mg。(3)静脉化疗药物方案:6 例患者均同期静脉给予化疗药物。其中 2 例静脉用药中有 Ara-C, 2 例有 MTX,其余 2 例应用其他化疗药物(表 1)。

二、结果

1. 截瘫发生率:同期接受鞘内注射治疗的白血病患者约为 2 500 人次,发生急性截瘫的患者为 6

例,截瘫的发生率约 0.24%。

2. 临床表现:6 例患者鞘内注射前均无神经系统阳性体征,1 例鞘内注射后患儿即出现腰部和双下肢疼痛,2 h 后出现双下肢无力,并迅速出现呼吸、心跳骤停。另外 5 例均为在鞘内注射过程中或结束后立即出现双下肢无力,查体可见明确的脊髓横贯性损伤的体征。

3. 影像学检查:根据患者症状及体征指导临床定位,其中 1 例完成头颅、颈椎、胸椎及腰椎磁共振扫描,2 例完成胸椎磁共振扫描,1 例完善头颅磁共振扫描,均未发现责任病灶。1 例因病情 1 h 内恢复未行磁共振检查,另外 1 例因出现瘫痪后很快死亡未来得及行影像学检查。

4. 治疗转归:6 例患者在出现截瘫后给予甲泼尼龙、DEX 和(或)甘露醇等治疗。5 例在 7 d 内完全恢复,其中 1 例 1 h 内恢复,2 例 2 h 恢复,1 例 9 h 内恢复,1 例累及呼吸肌者,行气管插管机械通气治疗,7 d 恢复,均无遗留症状。另 1 例病情进展迅速,出现呼吸心跳骤停,抢救无效死亡(表 1)。

表 1 6 例鞘内注射化疗药物后截瘫患者的临床资料

临床资料	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6
原发病	急性髓系白血病	急性髓系白血病	急性髓系白血病	急性淋巴细胞白血病	急性淋巴细胞白血病	急性淋巴细胞白血病
年龄(岁)/性别	49/男	55/男	13/男	22/男	18/男	7/女
鞘内注射次数	2	1	9	5	1	20
局麻药物	利多卡因	利多卡因	未用局麻药物	利多卡因	利多卡因	未用局麻药物
截瘫出现时间	鞘内注射结束后即刻	鞘内注射后结束即刻	鞘内注射近结束时	鞘内注射结束后即刻	鞘内注射结束后即刻	鞘内注射后 2 h
脊髓损伤平面	T8	T10	C4	T6	T12	未查
鞘内注射药物成分	Ara-c50 mg + DEX5 mg + 灭菌用水 1 ml	Ara-c50 mg + DEX5 mg + 灭菌用水 2 ml	Ara-c40 mg + MTX 12.5 mg + DEX 5 mg + 灭菌用水 2 ml	Ara-c50 mg + DEX5 mg + 灭菌用水 2 ml	Ara-c50 mg + DEX5 mg + 灭菌用水 2 ml	Ara-c27 mg + MTX12.5 mg + DEX5 mg + 灭菌用水 2 ml
鞘内注射药物总量	Ara-c100 mg	Ara-c50 mg	Ara-c > 157 mg MTX > 50 mg	Ara-c > 50 mg	Ara-c50 mg	Ara-c540 mg MTX > 300 mg
同期静脉注射药物	Ara-c + 注射用盐酸伊达比星	Ara-c + 注射用盐酸伊达比星	MTX + 长春新碱	阿霉素 + 顺铂 + 长春新碱	环磷酰胺 + 顺铂 + 长春新碱	MTX + 长春地辛
影像学	胸椎 MRI 未见胸髓内异常信号及髓外压迫等表现	胸腰椎 MRI 未见髓内异常信号及髓外压迫等表现	头颅、颈椎、胸椎、腰骶椎 MRI 均未见异常	头颅 MRI 示上颌窦囊肿,未见明显出血征象	未做	未做
脑脊液						
压力	290 mmH <sub>2</sub> O	65 mmH <sub>2</sub> O	65 mmH <sub>2</sub> O	180 mmH <sub>2</sub> O	95 mmH <sub>2</sub> O	未测
总细胞(个/ml)	0	3	90	3	0	2
白细胞(个/ml)	0	0	0	0	0	0
蛋白(g/L)	0.53	0.29	0.38	未记录	0.24	0.15
治疗	DEX	加巴喷丁	甲泼尼龙 500 mg + 甘露醇 + 呼吸机辅助呼吸	甲泼尼龙 40 mg + 甘露醇	无	DEX4.5 mg + 甲泼尼龙 900 mg + 呼吸机辅助呼吸
转归	9 h 恢复	2 h 恢复	7 d 恢复	2 h 恢复	1 h 恢复	死亡

注:Ara-c 阿糖胞苷;DEX 地塞米松;MTX 甲氨蝶呤;1 mmH<sub>2</sub>O = 0.009 8 kPa

### 三、讨论

鞘内注射化疗药物后出现脊髓损伤的机制尚不明确。本组 6 例患者,4 例在注射前行利多卡因局部麻醉,2 例未使用任何麻醉药物,且这 2 例中 1 例死亡,另 1 例截瘫症状最重,恢复时间最长,提示麻醉药物不是引起截瘫的直接原因。本组 6 例患者均鞘内注射 Ara-c,2 例联合应用 MTX,提示 Ara-C 可能与本组患者截瘫的发生关系密切,MTX 可能在 Ara-C 引起急性神经毒性的病理过程中发挥一定作用。Cachia 等<sup>[4]</sup>报道 Ara-C 或 MTX 单独或联合鞘内注射均可引起脊髓病变,与本研究报道一致。

有文献报道稀释液成分也可能造成一过性的神经毒性,认为使用 Elliott's B 溶液配比后渗透压更接近生理溶液,所以较少发生神经毒性<sup>[5]</sup>。本组 5 例患者均为灭菌注射用水配比,且临床中使用灭菌注射用水配比更普遍,发生急性截瘫的比率并未增加,因此二者之间的相关性尚缺乏充分证据。

本研究中 6 例患者鞘内注射药物后迅速出现急性截瘫,几乎没有潜伏期,推测可能与化疗药物在蛛网膜下腔的快速渗透及神经毒性作用相关<sup>[2,5]</sup>。4 例患者在 1~9 h 内完全恢复,而 Ara-C 及 MTX 的半衰期分别为 4.5~14 h 及 2~11 h<sup>[2,5-6]</sup>,截瘫症状持续时间与之具有高度一致性,Teh 等<sup>[2]</sup>报道的病例恢复时间亦与此相符,进一步提示其相关性。本组中 2 例病情较重,其中 1 例恢复时间较长,另 1 例死亡,考虑与脊髓损伤重、继发水肿和炎症反应有关。其中 1 例因未重视早期腰部和下肢的疼痛症状,延误了抢救的最佳时机,病情迅速进展,患儿死亡,教训沉重。

Gagliano 等<sup>[7]</sup>报道鞘内注射 MTX 等药物的剂量按体表面积计算,青少年体表面积相对于脑脊液量增长更快,容易发生神经毒性<sup>[5]</sup>。本研究中 1 例 13 岁患者同时鞘内注射 Ara-C (40 mg) 及 MTX (12.5 mg),截瘫症状出现快且严重,恢复时间为本组中最长(7 d),另一例 7 岁患儿同时鞘内注射 Ara-C (27 mg) 及 MTX (12.5 mg),迅速出现呼吸循环衰竭,最终死亡。支持症状重与年龄小、药物剂量相对大及联合用药有关。

Teh 等<sup>[2]</sup>研究发现鞘内注射化疗药物后出现截瘫症状与鞘内注射次数有关,给药越频繁,发生风险越高。杨梅珍等<sup>[6]</sup>也发现鞘内注射次数多的患者预后差,截瘫症状未能逆转的 6 例鞘内注射次数均在 12 次以上,其中最多者鞘内注射次数达 26 次。本组中累及呼吸肌 2 例,其鞘内注射治疗次数也远

远多于另外 4 例,死亡患儿鞘内注射 20 次,次数最多,提示多次鞘内注射治疗可能是急性截瘫的危险因素之一,且与病情严重程度相关。对多次治疗者需更多关注,尤其是年龄较小的患儿,要重视其哭泣、不安等表现,以免延误抢救时机。本研究 6 例患者中有 2 例白血病累及中枢神经系统,但截瘫并不是最重,因此是否发生中枢神经系统白血病与截瘫严重程度之间可能没有关联。

Cachia 等<sup>[4]</sup>报道 7 例鞘内注射化疗药物后脊髓损伤的白血病患者,脑脊液髓鞘碱性蛋白均升高,7 例中 5 例磁共振显示脊髓背侧异常信号,3 例马尾神经异常信号,部分病理结果提示脊髓后索脱髓鞘改变;另有学者发现少部分患者出现脑脊液维生素 B<sub>12</sub> 浓度降低,同时伴有同型半胱氨酸升高,临床表现也多以深感觉障碍为主<sup>[8]</sup>,病因可能与本文病例不同。本文有 4 例接受脊髓磁共振检查均未见异常,提示脊髓损伤可能有多种发生机制。

白血病患者鞘内注射化疗药物后急性截瘫较为罕见,发生风险可能与患者年龄,鞘内注射药物的种类、剂量、次数、间隔时间相关。脊髓损伤起病急、进展快,早期发现、及时治疗可完全逆转病情,但若延误则后果严重,甚至危及患者生命,尤其对反复多次治疗的患儿,要高度警惕其细微的临床变化。

### 参 考 文 献

- [1] Pan Y, Wang C, Wang H, et al. Transverse myelopathy occurring with intrathecal administration of methotrexate and cytarabine chemotherapy: A case report [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11 (6): 4066-4068. DOI: 10.3892/ol.2016.4519.
- [2] Teh HS, Fadilah SA, Leong CF. Transverse myelopathy following intrathecal administration of chemotherapy [J]. *Singapore Med J*, 2007, 48 (2): e46-49.
- [3] Wolff L, Zigelboim J, Gale RP. Paraplegia following intrathecal cytosine arabinoside [J]. *Cancer*, 1979, 43 (1): 83-85.
- [4] Cachia D, Kamiya-Matsuoka C, Pinnix CC, et al. Myelopathy following intrathecal chemotherapy in adults: a single institution experience [J]. *J Neurooncol*, 2015, 122 (2): 391-398. DOI: 10.1007/s11060-015-1727-z.
- [5] 寇秀静, 杨晓晨, 张黎明, 等. 甲氨蝶呤鞘内注射相关脊髓病变的国外文献回顾 [J]. *药物不良反应杂志*, 2008, 10 (2): 94-99. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2008.02.005.
- [6] 杨梅珍, 刘芳. 甲氨蝶呤鞘内注射致截瘫 11 例国内文献回顾 [J]. *药物不良反应杂志*, 2008, 10 (2): 100-103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2008.02.006.
- [7] Gagliano RG, Costanzi JJ. Paraplegia following intrathecal methotrexate: report of a case and review of the literature [J]. *Cancer*, 1976, 37 (4): 1663-1668.
- [8] Murata KY, Maeba A, Yamanegi M, et al. Methotrexate myelopathy after intrathecal chemotherapy: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2015, 9: 135-139. DOI: 10.1186/s13256-015-0597-5.

(收稿日期:2017-10-27)

(本文编辑:朱瑶)