



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.13

文章编号: 2095-1264(2025)05-0671-07

## 基于 CHPS 系统的培美曲塞致水肿不良反应的分析及病例荟萃<sup>\*</sup>

刘治恩, 郭浩<sup>\*</sup>

(内蒙古自治区人民医院药学处, 内蒙古 呼和浩特, 010017)

**摘要:** **目的** 探讨培美曲塞相关水肿的临床特点,为临床安全用药提供参考。**方法** 利用中国医院药物警戒系统(CHPS)收集2021年11月1日至2024年4月1日医院使用培美曲塞致水肿的病例,并检索中国知网、万方数据、维普数据和PubMed(截至2024年4月)中相关病例的主要临床资料(性别、年龄、培美曲塞用药指征、合并用药、水肿发生位置及严重程度、水肿发生时间、临床干预及转归)进行汇总分析。**结果** 共纳入24例患者,其中男性12例(50.0%),女性12例(50.0%);年龄39~77岁,中位年龄63(四分位距:55.25, 70)岁;治疗方案方面,8例仅使用培美曲塞,16例与其他抗肿瘤药物联用;10例(41.7%)水肿发生位置为多个( $\geq 2$ ),14例(58.3%)为单个;水肿程度I、II、III级分别为4例(16.7%)、15例(62.5%)、5例(20.8%);首次使用培美曲塞至发生水肿的时间为42~441 d,中位发生时间为105(四分位距:63, 194.25)d;首次使用培美曲塞至发生水肿的化疗周期为2~21周期,中位化疗周期为5(四分位距:3, 9.25)周期;培美曲塞联合含铂类组III级水肿发生率(36.4%)高于联合不含铂类组(0.0%),但差异无统计学意义( $\chi^2=2.424, P=0.119$ );联合用药组III级水肿发生率(25.0%)高于培美曲塞单药组(12.5%),但差异无统计学意义( $\chi^2=0.505, P=0.477$ );在已知转归的病例( $n=17$ )中,水肿好转17例。**结论** 培美曲塞相关水肿的发生部位主要为下肢和眼睑,发生时间通常在化疗4个周期以后,培美曲塞联用其他药物(尤其是铂类)发生严重水肿的概率可能更高,停药或使用类固醇类药物可能有助于缓解症状。

**关键词:** 培美曲塞; 水肿; 药品不良反应

**中图分类号:** R730.6;R730.53 **文献标识码:** A

## Adverse reactions of edema induced by pemetrexed: Four cases and related literature review<sup>\*</sup>

LIU Zhi'en, GUO Hao<sup>\*</sup>

(Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, 010017, Inner Mongolia, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical characteristics of pemetrexed-associated edema and to provide insights for its clinical management. **Methods** A retrospective analysis was conducted on cases of pemetrexed-induced edema. Data were collected from the China Hospital Pharmacovigilance System (CHPS) between November 1, 2021, and April 1, 2024, and supplemented by a systematic literature review of CNKI, Wanfang, VIP, and PubMed databases (up to April 2024). Extracted clinical data included patient demographics, pemetrexed indications, concomitant medications, edema characteristics (location and severity), time to onset, clinical interventions, and outcomes. **Results** A total of 24 patients were included. The cohort comprised 12 males and 12 females (each 50.0%), with a median age of 63 years (range: 39~77). Pemetrexed was administered as monotherapy in 8 cases and in combination with other antineoplastic agents in 16 cases. Edema involved multiple sites ( $\geq 2$ ) in 10 patients (41.7%) and a single site in 14 patients (58.3%). The severity was graded as I, II,

<sup>\*</sup>基金项目:内蒙古自治区人民医院院内基金项目(2020YN23)。

作者简介:刘治恩,男,硕士研究生,初级药师,研究方向为临床药学。

<sup>\*</sup>通信作者:郭浩,男,博士,副主任药师,研究方向为循证药学。

and III in 4 (16.7%), 15 (62.5%), and 5 (20.8%) patients, respectively. The median time from pemetrexed initiation to edema onset was 105 days (IQR: 63~194.25), corresponding to a median of 5 treatment cycles (IQR: 3~9.25). The incidence of Grade III edema was numerically higher in patients receiving pemetrexed with platinum-based agents (36.4%) than in those receiving non-platinum combinations (0.0%), though this difference was not statistically significant ( $\chi^2=2.424, P=0.119$ ). Similarly, the combination therapy group showed a higher incidence of Grade III edema than the monotherapy group (25.0% vs. 12.5%;  $\chi^2=0.505, P=0.477$ ). Edema improved in all 17 patients with documented outcomes. **Conclusion** Pemetrexed-associated edema primarily manifests in the lower limbs and eyelids, typically occurring after 4 cycles of chemotherapy. The risk of severe edema may be increased when pemetrexed is used in combination with other drugs, particularly platinum agents. Discontinuation of pemetrexed or administration of steroids may be effective in alleviating the symptoms.

**Keywords:** Pemetrexed; Edema; Adverse drug reaction

## 0 前言

培美曲塞是一种抗叶酸制剂,作用靶点包括嘧啶和嘌呤合成中的多种酶,可有效破坏细胞内叶酸依赖性正常代谢,抑制肿瘤生长<sup>[1-2]</sup>。早在 2004 年 2 月,培美曲塞获得 FDA 批准联合顺铂一线治疗不能手术切除的恶性胸膜间皮瘤;同年 8 月, FDA 又批准培美曲塞作为局部晚期或转移性非小细胞肺癌的二线治疗药物<sup>[3-4]</sup>。培美曲塞常见的不良反应(发生率>10%)有乏力、胃肠道症状和中性粒细胞减少等<sup>[5]</sup>。目前关于培美曲塞引起水肿不良反应的文献报道较少。本文报道使用培美曲塞后引起水肿的 4 个病例,结合国内外报道的相关病例进行分析,探讨培美曲塞引起水肿的临床特点,旨在促进临床安全用药。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

研究对象来源于在我院肿瘤内科住院治疗的 4 例培美曲塞相关水肿患者和国内外文献报道的培美曲塞相关水肿病例。

## 1.2 方法

**1.2.1 医院病历收集** 通过中国医院药物警戒系统(China Hospital Pharmacovigilance System, CHPS)检索疑似病例,检索内容为“医嘱:药品名称包含‘培美曲塞’”AND“病历:症状名称包含‘水肿’”。纳入标准:患者用药后出现水肿。排除标准:(1)患者用药前已出现水肿;(2)患者用药前有可引起水肿的病史(心脏病、肾病、甲状腺疾病等)。

**1.2.2 文献病例收集** 以“培美曲塞”和“水肿”为中文检索词,以“pemetrexed”和“edema”为英文检索词,分别检索中国知网、万方数据、维普数据和 PubMed(截至 2024 年 4 月)中培美曲塞相关水肿的病例报道类文献。

**1.2.3 严重程度分级** 根据美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准 5.0 版(Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0, CTCAE v5.0)对水肿的严重程度进行分级(表 1)。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 24.0 软件对收集到的临床资料进行描述性统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,不符合正态分布的计量资料

表 1 水肿的严重程度分级标准

Tab. 1 Severity classification standard for edema

不良事件	I 级	II 级	III 级
面部水肿	局限在面部的水肿	局限于面部的中度水肿;影响日常活动	严重水肿;日常生活自理能力受限
四肢水肿	在体积或周长差异最大处比较,肢体间差异在 5%~10%;仔细检查可发现肿胀或解剖学轮廓模糊	在体积或周长差异最大处比较,肢体间差异在 10%~30%;明显的解剖学轮廓模糊;皮肤皱褶消除;与正常解剖学轮廓有明显偏差;影响日常活动	肢体间体积差异>30%;显著的解剖学轮廓模糊;影响自理性日常生活活动
全身性水肿	体格检查时有相应表现;1 度凹陷性水肿	影响日常家务活动;需要口服药物治疗	影响日常生活活动自理能力;需要静脉药物治疗;皮肤破损
局限性水肿	局限于特定区域,不会致残或造成功能损伤	中度局限性水肿,需要治疗;影响日常家务活动	重度局限性水肿,需要治疗;影响自理性日常生活活动

以中位数(四分位距)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示;计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病例报告

通过 CHPS 系统检索到相关病例 59 例,经过人工纳入与排除,最终得到 4 例相关病例。

**2.1.1 病例一** 患者女,53 岁,体重 59 kg,身高 156 cm,体重指数(body mass index, BMI)24.2  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,血压 120/80 mmHg,既往无高血压、糖尿病及心脏病病史。2022 年 8 月 1 日主因“确诊肺腺癌 3 月,化疗 4 周期后”在本院肿瘤内科住院治疗。患者第 1、2 化疗周期采用培美曲塞+卡铂联合奥希替尼方案,第 3、4 周期采用培美曲塞+卡铂方案。2022 年 8 月 5 日给予注射用培美曲塞二钠(四川汇宇制药有限公司,国药准字 H20173302,批号:0612200304)0.8 g (1 d)+卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20020180,批号:BB2J2018)500 mg (1 d)静脉滴注。2022 年 8 月 6 日,患者化疗后周身水肿(Ⅲ级),但肝功能、肾功能及心脏功能基本正常,予以呋塞米注射液 20 mg 静脉滴注对症治疗缓解(Ⅰ级)。

**2.1.2 病例二** 患者男,70 岁,体重 55 kg, BMI 19  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,血压 130/65 mmHg。2022 年 3 月 10 日主因“诊断左肺上叶腺癌 3 月,第 5 周期化疗,纳差 1 周”入院。患者前 4 个化疗周期均采用替雷利珠单抗+培美曲塞+卡铂方案治疗。患者既往有高血压病史 7 年,最高血压 160/100 mmHg 口服利血平、阿司匹林(2 片/d),血压控制可。入院时查体:双下肢未见明显水肿。2022 年 3 月 11 日检查血生化,结果显示患者肝功能、肾功能及心肌酶指标无异常。2022 年 3 月 14 日给予替雷利珠单抗注射液(勃林格殷格翰生物药物(中国)有限公司,国药准字 S20190045,批号:G202107022)200 mg (1 d)静脉滴注。2022 年 3 月 15 日给予注射用培美曲塞二钠(四川汇宇制药有限公司,国药准字 H20173302,批号:0612110034)700 mg (1 d)+卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20020180,批号:BB2J1090)500 mg (1 d)静脉滴注。2022 年 3 月 15 日治疗后出院。2022 年 4 月 2 日,患者出现四肢、颜面部水肿(Ⅱ级),2022 年 4 月 7 日给予呋塞米注射液 20 mg 静脉滴注+醋酸地塞米松片口服对症治疗,2022 年 5 月 1 日不适症状好转。

**2.1.3 病例三** 患者女,71 岁,体重 70 kg, BMI 27.3

$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,血压 140/80 mmHg。2022 年 1 月 24 日主因“确诊肺腺癌 3 周,化疗 2 周期后”收入我院。患者前 2 个化疗周期均采用培美曲塞单药治疗。患者既往有高血压病史,一直服用降压药,血压控制情况可;有糖尿病病史,一直使用胰岛素控制血糖;否认心脏病史。入院时查体,患者心脏功能无异常。2022 年 1 月 24 日检查血生化,结果显示患者肝功能、肾功能指标未见异常。2022 年 1 月 26 日给予注射用培美曲塞二钠(四川汇宇制药有限公司,国药准字 H20173302,批号:0612108044)500 mg (1 d)+注射用奈达铂(江苏奥赛康药业有限公司,国药准字 H20064294,批号:E2111012)40 mg (2 d)静脉滴注。2022 年 1 月 27 日治疗后出院。患者出院后出现背部疼痛,双下肢水肿(Ⅱ级)。2022 年 2 月 16 日,患者再次入院,给予螺内酯片对症治疗。2022 年 2 月 21 日,患者双下肢无浮肿,不适症状好转。

**2.1.4 病例四** 患者女,77 岁,体重 65 kg, BMI 24.8  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,血压 130/85 mmHg。2022 年 2 月 8 日主因“确诊左肺腺癌 3 月,2 周期化疗联合靶向治疗后”收入我院肿瘤内科。患者第 1 化疗周期采用培美曲塞单药治疗,第 2 周期采用贝伐珠单抗+培美曲塞方案治疗。患者既往有高血压病史 3 年,一直服用比索洛尔、络活喜控制血压,血压控制尚可;否认糖尿病及心脏病病史。入院后查体,患者心脏功能无异常。2022 年 2 月 8 日血液生化检查显示肝功能、肾功能、心肌酶指标无异常。2022 年 2 月 8 日给予贝伐珠单抗注射液(Roche Pharma (Schweiz) Ltd.,批准文号:S20170035,批号:H0283B01)400 mg (1 d)+注射用培美曲塞二钠(四川汇宇制药有限公司,国药准字 H20173302,批号:0612108044)500 mg (1 d)+注射用奈达铂(江苏奥赛康药业有限公司,国药准字 H20064294,批号:E2111052)40 mg (2 d)静脉滴注。2022 年 2 月 10 日治疗后出院。患者出院后出现乏力,伴下肢水肿(Ⅰ级),未进行特殊处理。2022 年 3 月 7 日不适症状好转。

### 2.2 关联性分析

上述 4 例患者使用培美曲塞之前肾功能和心功能皆无异常,无可引起水肿的病史,故考虑其水肿为药物引起。注射用培美曲塞二钠说明书提到其可引起水肿的不良反应,发生率 1%~5%。根据诺氏药物不良反应评估量表(表 2),4 例患者的不良反应相关性评分为 7 分(表 3),故认为培美曲塞与水肿的发生“很可能有关”<sup>[6]</sup>。

表 2 诺氏药物不良反应评估量表  
 Tab. 2 Naranjo's adverse drug reaction assessment scale

相关问题	问题分值		
	是	否	未知
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该 ADR?	-1	+2	0
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0
总分值			

注:总分值 $\geq 9$ 分,表明该药物与不良反应的因果关系为肯定有关,即具有客观证据及定量检测数据证实;总分值 5~8 分为很可能有关,即具有客观证据或定量检测结果支持;总分值 1~4 分为可能有关,即属于既不能够被充分证实,又不能够被完全否定的情况;总分值 $\leq 0$ 分为可疑的,即属于偶然或基本无关联的情况。

Note: The total score of  $\geq 9$  indicates an 'Established' causal relationship between the drug and the adverse event, supported by objective evidence and quantitative data; The score of 5-8 suggests a 'Probable' relationship, supported by either objective evidence or quantitative results; The score of 1-4 indicates a 'Possible' relationship, where the association can be neither fully confirmed nor ruled out; The score of  $\leq 0$  denotes a 'Doubtful' association, implying it is coincidental or largely unrelated.

表 3 培美曲塞引起患者水肿的诺氏评估结果  
 Tab. 3 Results of the Naranjo's assessment for pemetrexed-induced edema in patients

相关问题	得分情况			评分理由
	是	否	未知	
1	+1			已有培美曲塞引起水肿的相关报道 <sup>[7-8]</sup>
2	+2			水肿都是在使用培美曲塞后发生的
3	+1			停药及对症治疗后水肿均得到缓解
4			0	未知患者是否再次使用培美曲塞
5		+2		患者心、肾功能无异常且不存在可能引起水肿的病史
6			0	未使用安慰剂
7			0	未测定培美曲塞是否达到毒性浓度
8			0	未增加或减少培美曲塞剂量
9		0		患者不曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应
10	+1			患者不同部位发生水肿可视为该反应的客观证据
总分值				7分

### 2.3 临床及文献病例汇总分析

除本院 4 例患者外,通过文献检索到培美曲塞相关水肿患者 20 例,来自 10 篇病例报告类文献,最终纳入分析的患者共 24 例(表 4)。

**2.3.1 患者一般情况** 24 例患者中,男性 12 例(50.0%),女性 12 例(50.0%);年龄 39~77 岁,中位年龄 63(55.25, 70)岁;肺癌 9 例(90.0%),胸膜间皮瘤

1 例(10.0%)。

**2.3.2 用药情况** 24 例患者中,有 8 例(33.3%)仅使用培美曲塞化疗;16 例(66.7%)联用其他抗肿瘤药物,其中联用卡铂 5 例、联用贝伐珠单抗 4 例、联用顺铂 3 例、联用帕博利珠单抗 1 例、联用卡铂和奥希替尼 1 例、联用卡铂和贝伐珠单抗 1 例、联用卡铂和替雷利珠单抗 1 例。

表 4 24 例培美曲塞相关水肿患者的主要临床资料  
 Tab. 4 Main clinical data of 24 patients with pemetrexed-related edema

序号	性别	年龄/岁	用药指征	合并用药	水肿发生位置及严重程度	水肿发生时间	临床干预及转归
1 <sup>[7]</sup>	男	63	左胸膜恶性间皮瘤	顺铂	眼睑(Ⅰ)、双上肢(Ⅱ)、双下肢(Ⅲ)	化疗6周期后15天	给予地塞米松后好转
2 <sup>[8]</sup>	男	54	肺转移性腺癌	帕博利珠单抗	左上肢(Ⅰ)、双下肢(Ⅰ)、面部(Ⅱ)	培美曲塞治疗37个月后	停用培美曲塞,给予丙酸倍他米松乳膏后好转
3 <sup>[9]</sup>	男	56	肺腺癌伴脑和肺转移	无	眼睑(Ⅱ)	化疗2周期后第8天	给予地塞米松后好转
4 <sup>[10]</sup>	女	60	肺腺癌	无	眼睑(Ⅱ),脚底(Ⅰ)	化疗6周期后1周	给予泼尼松龙后好转
5 <sup>[11]</sup>	女	77	非小细胞肺腺癌	无	眼睑(Ⅲ)	化疗最后1个周期后2天	手术切除眼睑淋巴水肿组织后好转
6 <sup>[12]</sup>	男	70	非小细胞肺癌	卡铂	眼睑(Ⅱ)	化疗3周期后8天	—
7 <sup>[12]</sup>	女	55	非小细胞肺癌	卡铂	眼睑(Ⅱ)	化疗4周期后10天	停用培美曲塞后好转
8 <sup>[13]</sup>	男	56	肺腺癌伴脑转移	卡铂	眼睑(Ⅲ)	化疗3周期后	—
9 <sup>[14]</sup>	女	61	—	卡铂	眼睑(Ⅰ)、脚踝(Ⅰ)	化疗7周期	未处理,转归未知
10 <sup>[14]</sup>	女	39	—	无	全身(Ⅱ)	化疗13周期	限盐和利尿剂治疗,转归未知
11 <sup>[14]</sup>	男	70	—	卡铂	外周(Ⅱ)	化疗13周期	限盐和利尿剂治疗,转归未知
12 <sup>[14]</sup>	男	63	—	卡铂、贝伐珠单抗	全身(Ⅲ)	化疗14周期	停用培美曲塞,胸腔穿刺后好转
13 <sup>[14]</sup>	女	47	—	贝伐珠单抗	面部(Ⅰ)	化疗16周期	未处理,转归未知
14 <sup>[14]</sup>	男	74	—	贝伐珠单抗	外周(Ⅱ)	化疗6周期	停用培美曲塞后好转
15 <sup>[14]</sup>	女	49	—	贝伐珠单抗	脚踝(Ⅰ)	化疗8周期	未处理,转归未知
16 <sup>[15]</sup>	男	59	晚期非小细胞肺癌	顺铂	下肢(Ⅱ)	化疗4周期后	停用培美曲塞,给予大环内酯类抗生素结合类固醇后好转
17 <sup>[15]</sup>	女	65	晚期非小细胞肺癌	顺铂	下肢(Ⅱ)	化疗2周期后	停用培美曲塞,给予类固醇后好转
18 <sup>[15]</sup>	男	66	晚期非小细胞肺癌	无	下肢(Ⅱ)	化疗3周期后	减少培美曲塞剂量,给予类固醇后好转
19 <sup>[16]</sup>	男	67	转移性肺腺癌	无	下肢(Ⅱ)	化疗21周期后	停用培美曲塞后好转
20 <sup>[16]</sup>	女	67	转移性肺腺癌	无	下肢(Ⅱ)	化疗2周期后	减少培美曲塞剂量,给予泼尼松后好转
21*	女	53	肺腺癌	卡铂、奥希替尼	全身(Ⅲ)	化疗5周期	给予呋塞米后好转
22*	男	70	左肺上叶腺癌	替雷利珠单抗、卡铂	双手(Ⅱ)、双下肢(Ⅱ)、面部(Ⅱ)	化疗5周期	给予呋塞米、地塞米松后好转
23*	女	71	肺腺癌	无	双下肢(Ⅱ)	化疗3周期	给予螺内酯后好转
24*	女	77	左肺腺癌	贝伐珠单抗	下肢(Ⅰ)	化疗3周期	未处理,好转

注:—表示原始文献未描述;\*表示本院病例。

Note:— indicates that the original literature did not describe it; \* indicates cases of our hospital.

**2.3.3 水肿发生情况** 24 例患者中,10 例(41.7%)水肿发生在多个位置( $\geq 2$ ),其中发生在全身 3 例、外周 2 例、眼睑和下肢 2 例、面部和四肢 2 例、眼睑和四肢 1 例;14 例(58.3%)水肿发生在单个位置,其中发

生在下肢 8 例、眼睑 5 例、面部 1 例。水肿严重程度(以最严重的水肿发生位置统计):Ⅰ级 4 例(16.7%)、Ⅱ级 15 例(62.5%)、Ⅲ级 5 例(20.8%)。水肿发生时间(每 21 d 为 1 个化疗周期):从首次使用培美曲塞

到水肿发生的时间为 42~441 d, 中位发生时间为 105(63, 194.25)d(病例 2、5 未纳入统计)。化疗周期: 从使用培美曲塞至水肿发生的化疗周期为 2~21 周期, 中位化疗周期为 5(3, 9.25)周期(病例 2、5 未纳入统计)。

16 例联合用药的患者中, 有 11 例联用铂类药物, 其中 4 例(36.4%)发生Ⅲ级水肿; 5 例联用非铂类药物, 未发生Ⅲ级水肿(0.0%)。培美曲塞联合铂类药物的Ⅲ级水肿发生率高于联用非铂类药物, 但差异无统计学意义( $\chi^2=2.424$ ,  $P=0.119$ )。

24 例患者中, 培美曲塞联用其他抗肿瘤药物 16 例, 其中 4 例(25.0%)发生Ⅲ级水肿; 培美曲塞单药治疗 8 例, 其中 1 例(12.5%)发生Ⅲ级水肿。联合用药的Ⅲ级水肿发生率高于单药治疗, 但差异无统计学意义( $\chi^2=0.505$ ,  $P=0.477$ )。

**2.3.4 治疗和转归** 在已知转归的病例(17 例)中, 水肿好转 17 例, 其中使用类固醇治疗 7 例, 仅停药后好转 3 例, 手术治疗 2 例, 使用利尿剂治疗 2 例, 使用抗生素联合类固醇治疗 1 例, 使用利尿剂联合类固醇治疗 1 例, 未经特殊处理好转 1 例。

### 3 讨论

药物性水肿是指由药物引起体液积聚于组织间隙而出现的全身或局部肿胀, 临床主要表现为局限性水肿, 如下肢、面部水肿, 严重者出现全身水肿。易诱发水肿的常见药物有非甾体抗炎药、二氢吡啶类钙拮抗剂、噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂等<sup>[17]</sup>。

培美曲塞治疗过程中出现的水肿属于罕见药物不良反应。培美曲塞相关水肿的报道较少见, 国内外相关数据库仅检索到 10 篇文献, 且国内仅 1 例, 其余均来自国外。本研究医院病例和文献病例中培美曲塞引起的水肿主要位于下肢和眼睑。Schallier 等<sup>[12]</sup>报道, 培美曲塞引起的眼睑水肿发生率为 2.3%。本研究发现, 培美曲塞引起下肢水肿的概率可能大于眼睑, 提示医务人员在使用培美曲塞时应密切关注患者下肢和眼睑是否有水肿的迹象。本研究中培美曲塞相关水肿的发生时间通常在化疗 5 个周期前后, 提示医务人员在使用培美曲塞的各个周期都应关注其可能发生的水肿不良反应。本研究结果显示, 培美曲塞联合铂类的Ⅲ级水肿发生率高于培美曲塞联合非铂类, 联合用药的Ⅲ级水肿发生率高于单药治疗, 但差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 提示培美曲塞联合其他药物(尤其是铂

类)时发生严重水肿的概率可能更高。本研究所有已知转归的病例经停药或对症治疗, 水肿都有所好转, 提示停药或类固醇类药物可能有助于缓解症状。D'Angelo 等<sup>[16]</sup>也提到, 对于培美曲塞相关水肿, 应在地塞米松常规预防性治疗之外使用额外的皮质类固醇治疗。

药物性水肿主要有四种发生机制, 即毛细血管前血管扩张(血管扩张性水肿)、钠和/或水潴留(肾水肿)、淋巴功能不全(淋巴水肿)和毛细血管通透性增加(通透性水肿)。其中通透性水肿是由于膨胀反射系数降低, 富含蛋白质的液体从血管内流失到间隙<sup>[18]</sup>。多西他赛相关性水肿被认为与毛细血管渗漏综合征有关<sup>[19]</sup>。目前, 培美曲塞引起水肿的机制尚不清楚, 但可能也与毛细血管渗漏综合征有关<sup>[14, 20]</sup>。Largeau 等<sup>[18]</sup>也提到, 吉西他滨、培美曲塞、环磷酰胺等抗肿瘤药物可能是通过增加毛细血管通透性(导致毛细血管渗漏综合征)引起水肿。除了培美曲塞, 其他抗叶酸代谢类抗肿瘤药物还有甲氨蝶呤、雷替曲塞和普拉曲沙。普拉曲沙注射液说明书提到其可能引起水肿, 发生率为 30%; 注射用雷替曲塞说明书也提到其可能引起外周性水肿, 发生率 10% 左右。可见抗叶酸代谢类抗肿瘤药物可能容易引起水肿不良反应。

培美曲塞说明书提到, 为减少与治疗相关的毒性, 必须指导接受培美曲塞治疗的患者补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 作为预防措施; 预先使用地塞米松等皮质类固醇可以降低皮肤反应发生率和严重程度。虽然皮质类固醇治疗可能是预防某些培美曲塞相关不良事件的有效方法, 但在某些情况下, 尽管进行了预防性用药, 仍会发生不良反应。患者使用培美曲塞后, 应叮嘱其关注自身下肢、眼睑等部位是否有肿胀、皮肤紧绷感。高龄患者或本身患有易引起水肿的疾病的患者更应提高警惕。如果发生水肿, 应首先排除其他因素(如肾脏疾病、心脏疾病等), 如怀疑是培美曲塞引起, 应额外使用皮质类固醇进行治疗。已经发生水肿的患者应保持低盐饮食, 避免过度饮水及长时间坐和站立, 适量运动, 勿剧烈运动, 注意休息。对于面部或眼睑水肿患者, 需垫高枕头, 以促进血液循环, 减少浮肿。卧床患者要经常变换体位, 肢体发生水肿时要抬高肢体, 以促进血液循环<sup>[21-22]</sup>。

本研究的局限性在于: (1) 纳入病例数较少, 可能导致结果不够全面; (2) 国外病例较多, 结论可能

与我国的实际情况存在出入。未来我们将继续关注并收集培美曲塞相关水肿病例,并研究其发生的危险因素和特点。

综上,使用培美曲塞治疗肿瘤的过程中需密切关注水肿的发生,一旦发生应及时对症治疗,以减少其对患者肿瘤治疗进程及生活质量的影响。

### 参考文献

- [1] 谢文凤,王纪煌,林萍. 顺铂联合培美曲塞治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的疗效[J]. 临床合理用药, 2024, 17(6): 70-73. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.06.020.
- [2] 林琦琪,李馨阳,孟繁浩. 非小细胞肺癌培美曲塞的耐药机制研究[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(11): 1201-1208. DOI: 10.19803/j.1672-8629.20230430.
- [3] KWOK W C, CHEONG T F, CHIANG K Y, et al. Clinical efficacy and safety of pemetrexed with or without either Bevacizumab or Pembrolizumab in patients with metastatic nonsquamous non-small cell carcinoma [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2023, 19(1): 87-95. DOI: 10.1111/ajco.13658.
- [4] 李树婷,马飞,孙燕. 抗肿瘤代谢新药——培美曲塞[J]. 癌症进展, 2005, 3(5): 471-476. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1535.2005.05.013.
- [5] DE ROUW N, PIET B, DERIJKS H J, et al. Mechanisms, management and prevention of pemetrexed-related toxicity [J]. Drug Saf, 2021, 44(12): 1271-1281. DOI: 10.1007/s40264-021-01135-2.
- [6] 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8): 650-652. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2010.01.005.
- [7] 吉柳,方英立. 培美曲塞致重度水肿案例分析[C]// 2015 年中国临床药学年会暨第十一届中国临床药师论坛论文集. 2015: 1-5.
- [8] DOYLE T, FAY C J, PISANO C, et al. Edema of the face and extremities secondary to pemetrexed [J]. JAAD Case Rep, 2023, 38: 20-22. DOI: 10.1016/j.jder.2023.05.011.
- [9] KURATA T, TAMURA K, OKAMOTO I, et al. Pemetrexed-induced edema of the eyelid [J]. Lung Cancer, 2006, 54(2): 241-242. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.08.002.
- [10] KASTALI S, CHARFI O, SAHNOUN R, et al. Eyelid and feet edema induced by pemetrexed [J]. Indian J Pharmacol, 2016, 48(6): 741-742. DOI: 10.4103/0253-7613.194862.
- [11] MANGLA N, CARLSON A, WAKIL A, et al. Pemetrexed-associated eyelid edema: effective treatment by excision of lymphoedematous eyelid tissue [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2015, 31(6): e155-7. DOI: 10.1097/IOP.000000000000186.
- [12] SCHALLIER D, DECOSTER L, FONTAINE C, et al. Pemetrexed-induced eyelid edema: incidence and clinical manifestations [J]. Anticancer Res, 2010, 30(12): 5185-5188.
- [13] BADAOUI A, MAHÉ E. Pemetrexed-induced eyelid edema [J]. Ann Dermatol Venerol, 2018, 145(12): 769-772. DOI: 10.1016/j.annder.2018.07.023.
- [14] BASTOS D A, CALABRICH A, KATZ A. Pemetrexed-induced fluid retention [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(5): 752. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181d6b9e8.
- [15] GALETTA D, SILVESTRIS N, CATINO A, et al. Peripheral skin edema as unusual toxicity in three patients with advanced non-small cell lung cancer treated with pemetrexed alone or in combination with cisplatin [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(11): 1964. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182333f34.
- [16] D'ANGELO S P, KRIS M G, PIETANZA M C, et al. A case series of dose-limiting peripheral edema observed in patients treated with pemetrexed [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(3): 624-626. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318207f788.
- [17] SINNATHAMBY E S, URBAN B T, CLARK R A, et al. Etiology of drug-induced edema: a review of dihydropyridine, thiazolidinedione, and other medications causing edema [J]. Cureus, 2024, 16(2): e53400. DOI: 10.7759/cureus.53400.
- [18] LARGEAU B, CRACOWSKI J L, LENGELLÉ C, et al. Drug-induced peripheral oedema: an aetiology-based review [J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(8): 3043-3055. DOI: 10.1111/bcp.14752.
- [19] SEMB K A, AAMDAL S, OIAN P. Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patients who receive docetaxel treatment [J]. J Clin Oncol, 1998, 16(10): 3426-3432. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.10.3426.
- [20] IZZEDINE H, MATHIAN A, AMOURA Z, et al. Anticancer drug-induced capillary leak syndrome [J]. Kidney Int Rep, 2022, 7(5): 945-953. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.02.014.
- [21] 薛海燕. 甲磺酸伊马替尼药物相关性水肿的护理[J]. 护理学杂志, 2010, 25(13): 96-97.
- [22] 林秀秀. 肾性水肿的观察和护理研究[C]//全国康复护理学术交流会议论文集, 2023: 241-246.

校稿: 于静 李征

**本文引用格式:** 刘治恩,郭浩. 基于CHPS系统的培美曲塞致水肿不良反应的分析及病例荟萃[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(5): 671-677. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.13.

**Cite this article as:** LIU Zhi'en, GUO Hao. Adverse reactions of edema induced by pemetrexed: Four cases and related literature review [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2025, 15(5): 671-677. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.13.