



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.07

文章编号: 2095-1264(2024)01-0040-05

伊布替尼治疗慢性淋巴细胞白血病引起急性肾损伤不良反应 1 例

任志宏¹, 唐 洋², 侯 洁¹, 刘洋朴¹, 武泽慧², 尹冬虹^{3*}

(¹山西省肿瘤医院/中国医学科学院肿瘤医院山西医院/山西医科大学附属肿瘤医院 药学部, 山西 太原, 030013;

²山西医科大学药学院, 山西 太原, 030001; ³山西医科大学第二医院 药学部, 山西 太原, 030001)

摘要: **目的** 探讨伊布替尼致急性肾损伤的临床特征和处置措施。**方法** 以 1 例伊布替尼治疗慢性淋巴细胞白血病引起急性肾损伤不良反应为切入点,检索 FAERS 数据库和查阅文献,分析其临床特征和处置措施。**结果** 数据显示,伊布替尼引起急性肾损伤的发生率很低,表现为血清肌酐水平升高,可合并蛋白尿、血尿,肾活检显示为急性间质性肾炎或急性肾小管坏死。及时停药、经糖皮质激素等免疫抑制治疗后,部分患者血清肌酐水平可有所恢复。**结论** 临床医生应权衡利弊,密切监测患者血肌酐,保障患者用药安全。

关键词: 伊布替尼;慢性淋巴细胞白血病;急性肾损伤;不良反应

中图分类号: R733.7; R969.3 **文献标识码:** A

A case of acute kidney injury adverse reaction caused by ibrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

REN Zhihong¹, TANG Yang², HOU Jie¹, LIU Yangpu¹, WU Zehui², YIN Donghong^{3*}

(¹Department of Pharmacy, Shanxi Cancer Hospital/Shanxi Hospital, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences/Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan, 030013, Shanxi, China; ²School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, Shanxi, China; ³Department of Pharmacy, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, Shanxi, China)

Abstract: Objective To explore the clinical features and management of ibrutinib-induced acute kidney injury. **Methods** Taking a case of ibrutinib-induced acute kidney injury in chronic lymphocytic leukemia as an entry point, the clinical characteristics and treatment measures were analyzed by searching the FAERS database and reviewing the literature. **Results** The data showed a low incidence of acute renal injury caused by ibrutinib, which was characterized by increased serum creatinine, proteinuria, hematuria, acute interstitial nephritis or acute tubular necrosis. The serum creatinine of some patients can be recovered after timely withdrawal of the drug and immunosuppressive therapy such as glucocorticoid. **Conclusion** Clinicians should weigh the pros and cons and closely monitor the serum creatinine of patients to ensure the safety of medication.

Keywords: Ibrutinib; Chronic lymphocytic leukemia; Acute kidney injury; Adverse reaction

0 前言

伊布替尼是一种口服小分子布鲁顿酪氨酸激

酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂,耐受性良好,反应快速、持久,于 2013 年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用

作者简介:任志宏,男,主管药师,研究方向:抗肿瘤药物合理使用。

*通信作者:尹冬虹,女,硕士,副主任药师,研究方向:临床药学。

于治疗异基因干细胞移植中的套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病等疾病^[1]。伊布替尼于 2017 年在中国上市,用于治疗多种 B 细胞恶性肿瘤。随着伊布替尼应用增多,越来越多的不良反应被报道^[2-3]。基于美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)的数据统计分析,伊布替尼常见不良反应为感染、心律失常、出血等;此外,还发现了说明书中未提及的不良反应信号,其中肾脏及泌尿系统疾病报告数为 646 例,占总报告数的 1.38%^[4]。本文通过分析 1 例慢性淋巴细胞白血病患者使用伊布替尼治疗后出现急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)不良反应的发生、发展及处置过程,并查阅相关文献,探讨临床诊疗思路,为临床安全用药提供参考。

1 病例资料

患者老年男性,因“确诊慢性淋巴细胞白血病 1 月余,发现肾功能异常 20 余天”于 2023 年 4 月就诊于本院。患者 2023 年 2 月底因白细胞计数升高于某医院治疗,血常规示:白细胞计数 $51 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白 $65.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,血小板计数 $85 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞绝对值 $7.4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,尿素 $7.44 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,肌酐 $95 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (参考范围 $57 \sim 111 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$);尿常规示:蛋白及潜血均为阴性。完善骨髓穿刺+活检术及基因检测,诊断为慢性淋巴细胞白血病,予伊布替尼胶囊(Catalent CTS LLC)口服治疗。3 月 14 日起口服伊布替尼 420 mg/次,1 次/d,连续 7 d;后改为 140 mg/次,1 次/d,连续 3 d。服用后鼻出血较多,于 3 月 24 日自行停药。3 月 30 日常规复查发现肾功能异常,尿素 $14.18 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,肌酐 $151 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,尿酸 $480 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,血钾 $4.66 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,无肉眼血尿、茶色尿,无明显尿量减少,无发热、腰痛症状。4 月 3 日复查:白细胞计数 $121.37 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白 $73.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,血小板计数 $79 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞绝对值 $3.61 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,尿素 $12.17 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,肌酐 $145 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。4 月 11 日化验结果示肌酐升高至 $161 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,且肿瘤未得到控制。4 月 18 日于我院门诊化验血常规示:白细胞计数 $59.62 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白 $72.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,血小板计数 $75 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,肌酐 $292 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,血钾 $5.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;尿常规:潜血+,尿白细胞±,尿蛋白-,白细胞 33 个/ μL ,红细胞 8 个/ μL 。双肾超声检查示:左肾大小约 $10.9 \text{ cm} \times 5.2 \text{ cm}$,皮质厚度 0.8 cm,右肾大小约 $9.8 \text{ cm} \times 4.8 \text{ cm}$,皮质厚度 0.7 cm,为明确血

清肌酐水平进行性升高的原因,入住我院。

既往病史:患者平素身体健康状况一般,但否认传染病、高血压、糖尿病、心脏病等病史,否认药物、食物过敏史。入院诊断为“急性肾损伤、高钾血症、高尿酸血症、慢性淋巴细胞白血病、胃术后、胆囊术后”。入院后完善血管炎、抗肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)抗体、抗核抗体、结缔组织病筛查等实验室检查,排除上述原因所致肾损伤。临床药师查阅文献,告知医生伊布替尼在使用过程中有肾损伤的报道,最常见的损伤机制为急性间质性肾炎、血栓性微血管病、急性肾小管坏死等。医生于 4 月 22 日起给予甲泼尼龙琥珀酸钠 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,同时给予碳酸镧咀嚼片(500 mg po tid)、复方甘草酸苷片(50 mg po tid)和碳酸氢钠注射液(3 g ivgtt qd)进行降磷、保肝、纠正水电解质及酸碱失衡等对症支持治疗。患者发病至出院时血清肌酐水平的变化趋势如图 1 所示,血磷、血钾、血钙水平变化趋势如图 2 所示。治疗后,患者血清肌酐水平有缓慢下降趋势,于 5 月 5 日出院。2 周后未再入院,电话随访血清肌酐水平已逐渐恢复正常(未见化验单),未再服用伊布替尼。

2 分析与讨论

AKI 既往也称急性肾衰竭(acute renal failure, ARF),是临床常见的危重病之一,发病率逐年增高^[5]。2012 年国际改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)发布了《KDIGO 急性肾损伤临床实践指南》,将 AKI 定义为:48 h 内血清肌酐上升 $\geq 26.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($0.3 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$),或血清肌酐在 7 d 内升高至 ≥ 1.5 倍基线值,或连续 6 h 尿量 $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[6]。AKI 的病因有肾前性、肾性和肾后性三大类^[7]。该患者发病过程中无恶心、呕吐、腹泻等肾前性因素;无突发少尿、无尿表现,可排除肾后性因素;药物导致的肾性因素是引起该患者发生 AKI 的主要原因。

FAERS 数据库的季度数据文件(2014 年第 3 季度至 2018 年第 4 季度)显示,伊布替尼致肾毒性不良反应共计 600 余例,其中 $> 25\%$ 表现为 AKI^[8]。Manohar 等^[8]的研究结果显示,伊布替尼引起肾毒性的首要表现为肌酐升高,肾活检病理结果提示肾小管损伤,停药后肌酐降至稳定。Markóth 等^[9]报告了 1 例 76 岁幼淋巴细胞白血病患者口服伊布替尼 420 mg 治疗 4 周后出现非少尿性 AKI、蛋白尿和镜下血

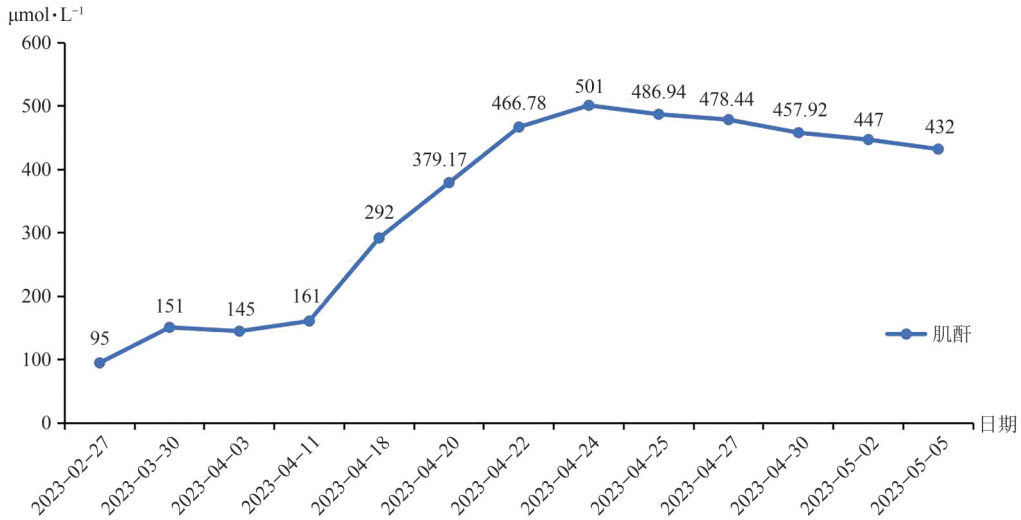


图 1 患者血清肌酐水平变化趋势
Fig. 1 Trends in serum creatinine level of the patient

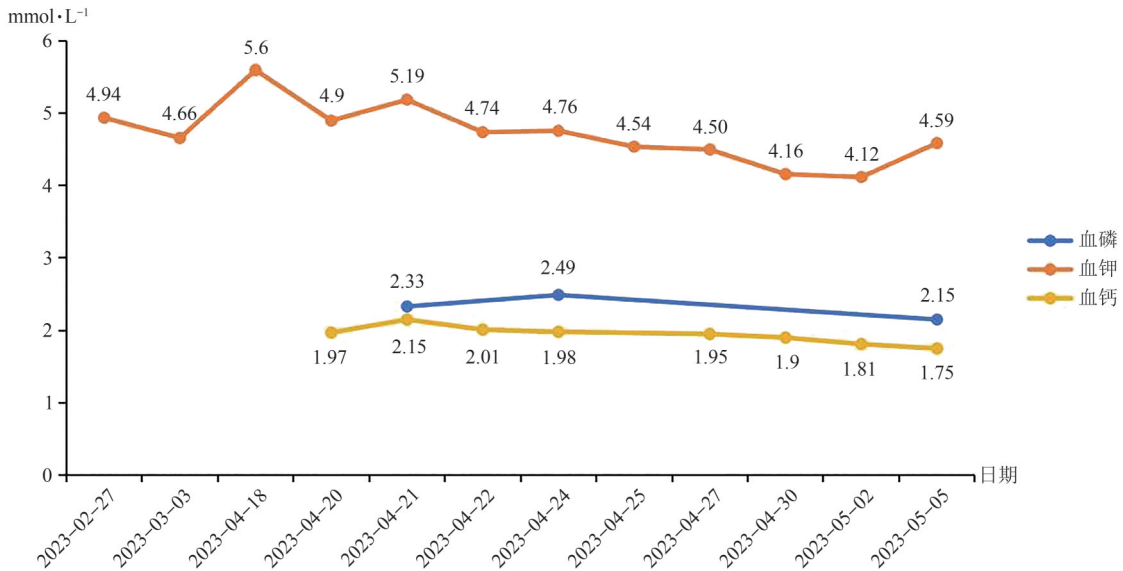


图 2 患者血磷、血钾、血钙水平变化趋势
Fig. 2 Changes in serum phosphorus, potassium and calcium in patients

尿,并伴有下肢紫癜和感觉异常。入院后患者肌酐水平由 296 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 上升至 537 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,肾活检显示为急性间质性肾炎。由于肾功能迅速恶化,给予静脉用甲泼尼龙($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)治疗,患者下肢麻木完全消失,治疗第 11 天肌酐降至 125 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。回顾以上文献和 FAERS 数据库,提示伊布替尼对肾脏的损伤是多样化的。

部分患者服用伊布替尼后可能出现肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS),临床表现为高尿酸血症、高钾血症、高磷血症和低钙血症。常用的治疗和预防措施有碱化、水化、血液透析、降低尿酸和纠正电解质等^[10]。该患者伊布替尼治疗后

效评估为肿瘤进展,可排除肿瘤治疗致瘤体缩小而引起 TLS。根据 2004 年 TLS 诊断标准^[11],可排除 TLS 引起的肾脏损害。

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)国际药物合作中心,又称乌普萨拉监测中心(Uppsala Monitoring Center, UMC),其推荐的 WHO-UMC 评定法是目前全球应用最为普遍的相关性判定方法。参照 WHO-UMC 法制定的因果判断准则,对该患者的病情评价分析如下:①基于 FAERS 数据库和文献报道,伊布替尼有肾脏和泌尿系统不良反应^[8];②患者服药后存在代谢性酸中毒、高钾血症、体液平衡改变,短期内肌酐进行性升高,诊断为

AKI^[12-13],时间关联性合理;③停药并给予甲泼尼龙琥珀酸钠后,患者肌酐水平有缓慢下降趋势;④患者未再次服用伊布替尼胶囊;⑤慢性淋巴细胞白血病也可引起肾损伤^[14]。综上,该患者的药品不良反

应(adverse drug reaction, ADR)关联性评价结果为“可能”。采用Naranjo's 药物不良反应因果关系评价法^[15]对伊布替尼与急性肾损伤进行关联性分析,结果为“可能”(表1)。

表1 患者ADR Naranjo's 评估量表评分

Tab. 1 Scores of ADR probability of the patient from Naranjo's scale

相关问题	问题分值			得分理由
	是	否	未知	
1. 该 ADR 之前是否有结论性报告?	1			FAERS 数据库中有伊布替尼引起 AKI 的报告
2. 该 ADR 是否在使用可疑药物后出现?	2			给予伊布替尼后出现 AKI
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后有所缓解?	1			停用伊布替尼,使用糖皮质激素后肌酐有所下降
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?			0	未再次使用伊布替尼
5. 是否存在其他因素能单独引起该 ADR?	-1			慢性淋巴细胞白血病也可引起肾损伤
6. 该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现?			0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?			0	未检测药物在血液或其他体液中的浓度
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?			0	仅单次给药,给药剂量未改变,按未知评价
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现类似反应?			0	未曾暴露于同种或同类药物并出现类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	1			患者的血肌酐水平可作为客观证据证实该反应
总分	4			

注:Naranjo's 评分判定结果分为4级:可疑(≤0分);可能(1~4分);很可能(5~8分);肯定(≥9分)。

Note:Naranjo's score can be divided into 4 grades: Suspicious (≤0); Possible (1~4); Probably (5~8); Yes (≥9).

伊布替尼引起急性肾损伤的发病机制目前并不十分清楚,多数学者普遍认为与伊布替尼次要代谢途径谷胱甘肽(glutathione, GSH)偶联有关^[16]。该途径的主要代谢物半胱氨酰甘氨酸和伊布替尼-硫醇具有明显的肾毒性。此外,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)特异性抑制剂,如贝伐珠单抗和阿帕替尼,可影响 VEGF 受体(VEGF receptor, VEGFR)与 VEGF 的结合,阻断其诱导内皮细胞增生和维持血管内皮细胞完整性的作用,可导致蛋白尿、高血压、肾功能衰竭,以及较少的血栓性微血管病和急性肾小管坏死^[17-19]。而伊布替尼是小分子 BTK 抑制剂,可通过抑制 BTK 间接抑制巨噬细胞产生 VEGF^[20],这是其可能引起肾损伤的机制。

此外,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在成人肾脏特别是在肾小球系膜细胞中高表达,并在肾内血流动力学和电解质稳态中发挥关键作用^[20]。临床上,当 VEGFR 抑制剂与 EGFR 抑制剂联合使用时,相比于单独使用 VEGFR 抑制剂,蛋白尿的发生率大大增加^[21],而伊布替尼可抑制 EGFR,这支持了伊布替尼对 VEGFR 和 EGFR 的非选择性抑制导致内皮损伤的假设机制。

以伊布替尼为代表的 BTK 抑制剂不良反应的处置:伊布替尼、泽布替尼、阿卡替尼等 BTK 抑制剂出现任何≥3级非血液学毒性时,应立即停药^[22]。待症状消退至1级或基线水平(恢复)时,可以起始剂量重新给药。如果该毒性再次发生,应将伊布替尼剂量减少 140 mg,如有需要,可考虑再减少 140 mg。如果在两次减量后该毒性仍然存在或再次发生,应停用本药。研究表明,患者在应用伊布替尼后出现肌酐升高,肾活检提示肾小管损伤,但考虑到该药治疗效果良好且对肾脏作用机制不明,可继续服用此类药物;另有患者服用伊布替尼治疗,6 个月后肌酐升高,肾活检后诊断为急性肾小管损伤,停药 1 个月后肌酐下降^[10]。当患者出现肾损伤时,可尝试使用糖皮质激素治疗,虽然其疗效存在争议^[23],但在恶性疾病的情况下,我们认为更好地保护肾功能也很重要,以预防可能的后续肾损害^[11]。故发生 BTK 抑制剂类药物引起的 AKI 时,因患者个体差异,其处置及转归也因人而异。

3 结论

肾脏及泌尿系统疾病是伊布替尼的少见不良反应,医务人员要加强对罕见药物不良反应的认

识,并了解相应的处置措施。对于服用伊布替尼的患者,需定期监测血常规及肝肾功能,以便及早发现药物不良反应并进行干预。肾脏活检对伊布替尼致肾损伤的诊断至关重要,但往往由于患者自身意愿而无法实现,这也是本案例的局限性。医务工作者应重视此类不良反应的鉴别,以便及时调整治疗方案,避免严重不良反应的发生。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗白血病联盟,中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟.伊布替尼治疗B细胞恶性肿瘤中国专家共识(2019年版)[J].白血病·淋巴瘤,2019,28(8):449-456. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.08.001.
- [2] PAYDAS S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 136: 56-63. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.001.
- [3] WANG ML, BLUM KA, MARTIN P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results [J]. *Blood*, 2015, 126(6): 739-745.
- [4] 宋敏,张子雨,张宏伟,等.基于FAERS数据库的伊布替尼不良事件信号挖掘研究[J].肿瘤药学,2021,11(04):406-412.
- [5] 汤晓静,梅长林. KDIGO 指南解读:急性肾损伤的诊治[J].中国实用内科杂志,2012,32(12):914-917.
- [6] 赵明辉.肾脏病临床概览(第2版)[M].北京大学医学出版社,2021:4.
- [7] KELLUM J A, ROMAGNANI P, ASHUNTANTANG G, et al. Acute kidney injury [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 52.
- [8] MANOHAR S, BANSAL A, WANCHOO R, et al. Ibrutinib induced acute tubular injury: a case series and review of the literature [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(9): E223-E225.
- [9] MARKÓTH C, FILE I, SZÁSZ R, et al. Ibrutinib-induced acute kidney injury via interstitial nephritis [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 335-339.
- [10] 庞露,刘立民,朱旭,等.伊布替尼致肿瘤溶解综合征的文献分析[J].医药导报,2021,40(1):4.
- [11] CAIRO M S, BISHOP M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification [J]. *Br J Haematol*, 2004, 127(1): 3-11.
- [12] 急性肾损伤专家共识小组.急性肾损伤诊断与分类专家共识[J].中华肾脏病杂志,2006,22(11):661-663. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2006.11.005.
- [13] LAMEIRE N, VAN BIESEN W, VANHOLDER R. Acute renal failure [J]. *Lancet*, 2005, 365(9457): 417-430. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17831-3.
- [14] KUMRU Ş G, KOCABAY H E, KIREMITÇI S, et al. Acute

kidney injury due to leukemic infiltration in a patient with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Turk J Haematol*, 2021, 38(2): 167-168. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0595.

- [15] LÓPEZ G T, PÉREZ DE HEREDIA J H, BAQUEDANO M M, et al. Adverse drug reactions: Naranjo's and Venulet's algorithms [J]. *Rev Clin Esp*, 1992, 191(5): 270-273.
- [16] ROOD J J M, JAMALPOOR A, VAN HOPPE S, et al. Extrahepatic metabolism of ibrutinib [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(1): 1-14.
- [17] EREMINA V, JEFFERSON JA, KOWALEWSKA J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(11): 1129-1136.
- [18] PING L Y, DING N, SHI Y F, et al. The Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib exerts immunomodulatory effects through regulation of tumor-infiltrating macrophages [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39218-39229.
- [19] ADASME M F, PARISI D, VAN BELLE K, et al. Structure-based drug repositioning explains ibrutinib as VEGFR2 inhibitor [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0233089. DOI: 10.1371/journal.pone.0233089.
- [20] LI A, AMBRUSO S L, OTO O A, et al. A case report of pre-eclampsia-like endothelial injury in the kidney of an 85-year-old man treated with ibrutinib [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 264. DOI: 10.1186/s12882-022-02873-w.
- [21] NAKAGAWA K, GARON E B, SETO T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1655-1669. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5.
- [22] SCHISSELBAUER J C, SILBER R, PAPADOPOULOS E, et al. Characterization of glutathione S-transferase expression in lymphocytes from chronic lymphocytic leukemia patients [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(12): 3562-3568.
- [23] YUN D, JANG M J, AN J N, et al. Effect of steroids and relevant cytokine analysis in acute tubulointerstitial nephritis [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 88. DOI: 10.1186/s12882-019-1277-2.

校稿:王娟 李征

本文引用格式:任志宏,唐洋,侯洁,等.伊布替尼治疗慢性淋巴细胞白血病引起急性肾损伤不良反应1例[J].肿瘤药学,2024,14(1):40-44. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.07.

Cite this article as: REN Zhihong, TANG Yang, HOU Jie, et al. A case of acute kidney injury adverse reaction caused by ibrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 40-44. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.07.