大剂量甲氨蝶呤致骨肉瘤患者急性神经毒性的临床特征与转归：基于文献的病例分析

杨雅麟[1]，武丹威[1]，饶晶晶[1]，刘巍峰[2]，黄真[2]，张清[2]，张威[1]（首都医科大学附属北京积水潭医院，1. 药学部，2. 骨肿瘤科，北京 100035）

[摘要] **目的：**分析骨肉瘤患者接受大剂量甲氨蝶呤（high-dose methotrexate，HD-MTX）化疗后发生急性神经毒性的临床特征、影像学表现、治疗方案及再用药转归，为临床药学监护与治疗决策提供参考。**方法：**系统检索国内外数据库中关于骨肉瘤患者接受HD-MTX化疗后出现急性神经毒性的病例报道，提取患者一般资料、用药情况、血药浓度、临床表现、影像学特征、治疗措施及再激发等信息进行汇总分析。**结果：**共纳入21例患者，年龄6～23岁，以青少年为主。神经毒性多发生于化疗第1～4个疗程，给药后2～14 d出现。临床表现以短暂性脑功能障碍、卒中样症状（偏瘫、失语）及癫痫发作为主。头颅核磁共振（magnetic resonance imaging，MRI）特征性表现为半卵圆中心弥散加权成像（diffusion-weighted imaging，DWI）高信号伴表观扩散系数（apparent diffusion coefficient，ADC）降低。所有患者经停用HD-MTX及对症治疗（如氨茶碱、右美沙芬等）后症状完全缓解。在记录再激发情况的13例患者中，10例（76.92%）成功重启HD-MTX治疗，仅1例复发。**结论：**HD-MTX所致急性神经毒性具有可逆性，早期识别与及时干预预后良好。发生神经毒性并非永久停药指征，经综合评估并采取预防措施后，多数患者可再次安全用药。

[关键词] 骨肉瘤；大剂量甲氨蝶呤；急性神经毒性；药学监护
[中图分类号] R969.3　[文献标识码] A　[文章编号] 1001-5213（2026）17-2038-08　DOI：10.13286/j.1001-5213.2026.17.10

Clinical characteristics and outcomes of acute neurotoxicity induced by high-dose methotrexate in patients with osteosarcoma: a literature-based case analysis

YANG Yalin[1], WU Danwei[1], RAO Jingjing[1], LIU Weifeng[2], HUANG Zhen[2], ZHANG Qing[2], ZHANG Wei[1]（1. Department of Pharmacy, 2. Department of Orthopedic Oncology, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China）

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the clinical characteristics, imaging findings, treatment strategies, and rechallenge outcomes of acute neurotoxicity in patients with osteosarcoma after high-dose methotrexate (HD-MTX) chemotherapy, and to provide reference for clinical pharmaceutical care and treatment decision-making. **METHODS** Case reports of acute neurotoxicity after HD-MTX chemotherapy in patients with osteosarcoma were systematically searched in domestic and international databases. Information on patient demographics, medication use, blood drug concentrations, clinical manifestations, imaging features, treatment measures, and rechallenge outcomes was extracted and summarized for analysis. **RESULTS** A total of 21 patients were included, aged 6 - 23 years, predominantly adolescents. Neurotoxicity mostly occurred during the first to fourth chemotherapy cycles, with onset 2 - 14 days after administration. The main clinical manifestations were transient encephalopathy, stroke-like symptoms (hemiplegia and aphasia), and epileptic seizures. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) typically showed high signal intensity on diffusion-weighted imaging (DWI) in the centrum semiovale, accompanied by decreased apparent diffusion coefficient (ADC). All patients achieved complete symptom resolution after discontinuation of HD-MTX and symptomatic treatment, such as aminophylline and dextromethorphan. Among the 13 patients with documented rechallenge, 10 (76.92%) successfully resumed HD-MTX therapy, and only 1 experienced recurrence. **CONCLUSION** Acute neurotoxicity induced by HD-MTX is reversible, and early recognition and timely intervention are associated with favorable outcomes. The occurrence of neurotoxicity is not an indication for permanent discontinuation of the drug. After comprehensive evaluation and implementation of preventive measures, most patients can safely receive HD-MTX again.

KEY WORDS: osteosarcoma; high-dose methotrexate; acute neurotoxicity; pharmaceutical care

骨肉瘤是儿童及青少年最常见的原发性恶性骨肿瘤[1]。大剂量甲氨蝶呤（high-dose methotrexate，HD-MTX）（其临床应用剂量范围通常为8～12 g·m^{-2}）联合亚叶酸钙（calcium folinate，CF）解救是

[作者简介] 杨雅麟，女，博士，药师，研究方向：临床药学　[通信作者] 张威，女，硕士，主任药师，研究方向：医院药学

其新辅助及辅助化疗的核心方案，能显著改善患者生存预后[2]。然而，HD-MTX除常见不良反应如骨髓抑制、肝肾功能损伤外，还可能引起急性神经毒性。该不良反应虽发生率较低，但起病急骤，常表现为卒中样发作、癫痫或脑病等症状，不仅严重影响患者生活质量，也为临床治疗决策带来挑战。流行病学数据显示，HD-MTX 相关急性神经毒性的总体发生率为3%～11%[3]。目前，关于HD-MTX所致严重神经毒性后能否重启治疗，临床实践中仍存争议；此外，现有神经毒性相关数据多源于急性淋巴细胞白血病患者[4]，而在骨肉瘤这一特定人群中，其临床特征与再用药的安全性尚未得到系统阐述。为此，本研究系统分析国内、外已报道的骨肉瘤患者HD-MTX相关急性神经毒性病例，总结其临床特点、影像学表现、治疗转归以及再次用药的结局，以期为临床安全用药与个体化决策提供参考。

1 资料与方法

计算机检索PubMed、Web of Science、Embase、中国知网及万方数据库，检索时限为建库至2025年10月。采用主题词与自由词相结合的方式，中文检索词包括“甲氨蝶呤”“骨肉瘤”“神经毒性”等，英文检索词包括“Methotrexate”“Osteosarcoma”“Neurotoxicity”等，并结合参考文献进行补充检索。

纳入标准：明确诊断骨肉瘤并接受HD-MTX治疗后出现急性神经毒性，文献类型为病例报告或病例系列，且提供临床表现、影像学或转归等关键信息；排除标准：综述、临床研究及其他病因明确的神经系统损伤，以及资料不完整或重复报道的文献。

文献筛选及数据提取由2名研究者独立完成，分歧经讨论解决。提取内容包括患者基本信息、HD-MTX给药剂量及方案、神经毒性发生时间、临床表现、影像学特征及转归等。为降低偏倚，筛选与提取过程均进行交叉核对，并对纳入文献的报告完整性进行描述性评价。

文献筛选过程参照PRISMA规范进行（图1）。采用描述性统计方法分析数据，计量资料以范围表示，计数资料以例数及百分比表示。由于纳入研究均为病例报告，未进行推断性统计分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 共纳入符合标准的文献13篇，包括12篇英文文献与1篇中文文献，涉及骨肉瘤患者21例。各病例主要临床资料见表1。

2.2 患者一般情况 共纳入21例骨肉瘤患者，年龄6～23岁，中位年龄15岁，以青少年为主。男性略多于女性。肿瘤主要发生于长骨，以股骨和胫骨最为常见，其余部位较少见（表1）。

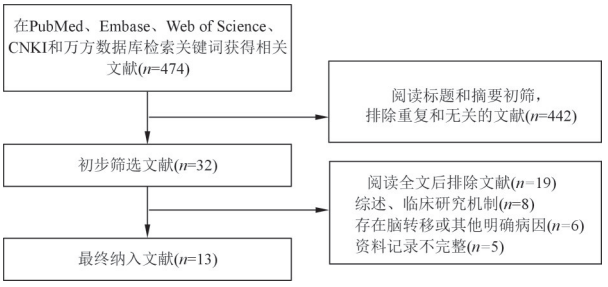


图1 描述系统搜索和研究选择过程的流程图

Fig 1 Flowchart describing the systematic search and study selection process

2.3 HD-MTX的用药剂量与血药浓度 16例（76.19%）明确报告了HD-MTX的给药剂量，范围为8～12 $g\cdot m^{-2}$，符合骨肉瘤治疗指南推荐剂量。多数文献采用静脉滴注给药，并联合CF进行标准解救治疗，但具体输注时间（如4、24 h持续输注）、水化碱化方案及CF解救剂量存在一定差异，提示纳入病例在给药方案上并非完全一致。部分文献提供了血药浓度监测结果，多数患者在毒性发生时血药浓度仍处于常规范围，少数病例存在血药浓度升高或清除延迟，常与遗传因素或药物相互作用相关（表1）。

2.4 神经毒性发生时间 神经毒性多发生于治疗早期，主要集中在前4个疗程。从给药至症状出现的时间间隔为9 h至13 d，中位时间为7 d；多数症状在给药后1周内显现。提示初始治疗阶段为高风险时期（表2）。不同疗程间发病时间存在一定交叉，提示神经毒性的发生时间具有个体差异性，与疗程顺序并不完全一致。

2.5 临床症状 急性神经毒性以卒中样发作为主要特征，常见表现包括偏瘫、言语障碍、意识或认知改变及癫痫发作，部分患者可伴随头痛、共济失调及视觉异常等症状（表1）。症状分布具体如下：偏瘫11例（52.38%），其中多数表现为交替性或单侧肢体无力，常伴随病理反射阳性；言语障碍12例（57.1%），包括失语、构音障碍、言语不畅等；意识与认知障碍10例（47.6%），轻者表现为嗜睡、定向力下降，重者可出现意识模糊、躁动、昏迷等；癫痫发作7例（33.3%），以全身强直-阵挛性发作多见，个别病例进展为癫痫持续状态；其他神经系统表现包括头痛、头晕、恶心、呕吐、复视、共济失调、脑神经麻痹等，共见于8例（38.1%）患者。

2.6 影像学及脑电图表现 影像学以核磁共振（magnetic resonance imaging，MRI）为主，典型表现

表 1　HD-MTX 致骨肉瘤患者急性神经毒性的病例汇总

Tab 1　Summary of cases of acute neurotoxicity induced by HD-MTX in patients with osteosarcoma

序号	文献作者	年龄/岁	性别	基础疾病	肿瘤部位	剂量/（g·m^{-2}）	MTX 血药浓度	联用药物	神经毒性首次发生时间（用药后）	神经毒性类型	主要临床表现	影像学表现	治疗措施	症状转归时间	是否 MTX 所致 ADR
1	Allen 等[5]	22	男	无	右股骨	9	正常（24 h、48 h 和 72 h 的血清 MTX 水平均在正常范围内）	长春新碱	13 d	局灶性脑功能障碍	交替性偏瘫、失语、癫痫	EEG 轻度异常，双侧 θ 波减慢、CT 正常、双侧颈动脉造影正常	未提及	72 h	是
2	Allen 等[5]	21	男	无	右骨盆	8	正常（24 h、48 h 和 72 h 的血清 MTX 水平均在正常范围内）	长春新碱	10 d	局灶性脑功能障碍	左侧凝视麻痹、左侧偏瘫、构音障碍、双侧巴宾斯基征阳性、昏睡、躁动、意识混乱	EEG 轻度异常，双侧 θ 波减慢、CT 示低密度影	肝素治疗	3 d	是
3	Allen 等[5]	13	女	无	左肱骨	8	正常（24 h、48 h 和 72 h 的血清 MTX 水平均在正常范围内）	长春新碱	8 d	局灶性脑功能障碍	头痛、头晕、畏光、发热、交替性偏瘫、构音障碍、极度情绪激动	EEG 中度异常，双侧 θ 波轻度减慢，偶见右侧尖波、CT 正常	未提及	3 个月	是
4	Allen 等[5]	18	男	无	右股骨远端	8	正常	长春新碱	9 d	局灶性脑功能障碍	构音障碍、失语症、脑神经麻痹、偏瘫	EEG 轻度异常，双侧 θ 波频率减慢、CT 正常、双侧颈动脉造影正常	未提及	3～4 d	是
5	Packer 等[6]	6	女	无	左股骨	12	正常	未提及	5 d	急性神经功能障碍	短暂恍惚状态、间歇性视力丧失、失去意识、左侧肢体强直-阵挛性癫痫发作、偏瘫	EEG 示慢波、CT 示低密度灶、脑血管造影正常	抗癫痫药物	72 h	是
6	Packer 等[6]	18	女	无	左股骨远端	12	正常	未提及	6 d	急性神经功能障碍	肢体无力、言语不清、偏瘫	EEG 示双侧脑电活动减慢，右侧额中央区活动增强	未提及	4 d	是
7	Fritsch 等[7]	12	女	无	右肱骨	16 g（总剂量）	MTX 浓度持续升高至中毒水平	未提及	9 h	急性神经系统综合征	言语不清、无法吞咽、双侧外直肌麻痹、共济失调、右侧偏瘫	CT 示脑室周低密度	加强亚叶酸钙解救	30 h	是

续表 1

序号	文献作者	年龄/岁	性别	基础疾病	肿瘤部位	剂量/（g·m^{-2}）	MTX血药浓度	联用药物	神经毒性首次发生时间（用药后）	神经毒性类型	主要临床表现	影像学表现	治疗措施	症状转归时间	是否MTX所致ADR
8	Glass等[8]	23	男	无	左腓骨	8	未提及	未提及	未提及	脑白质病	头痛、恶心、呕吐、复视、肢体无力、抽搐、焦虑、躁动、偏盲	CT示对称性低密度影，EEG出现慢波活动	未提及	7 d	是
9	Walker等[9]	20	女	无	左胫骨	未提及	正常	未提及	7 d	短暂性脑功能障碍	瘫痪、阵挛、侧夫曼反射和右侧巴宾斯基征阳性	EEG示中度异常、双侧不规则慢波和尖波、弥漫性慢背景波以及双侧阵发性尖锐θ波活动爆发、CT正常	未提及	3 d	是
10	Ebner等[10]	12	女	无	右肱骨	12	持续升高至中毒水平	未提及	9 h	急性脑病	言语不清、吞咽困难、双侧外直肌麻痹、共济失调、偏瘫	CT示脑室周围低密度影、MRI正常	未提及	3 h	是
11	Ebner等[10]	15	女	无	左侧胫骨远端	12	未提及	未提及	10 d	急性脑病	抽搐、间歇性意识丧失、全身性癫痫发作、癫痫持续状态、轻微痉挛性瘫痪	MRI示双侧大脑半球全脑白质及三分之二胼胝体呈高信号，深部白质、半卵圆中心和基底节区域低信号、脑萎缩	未提及	14个月	是
12	Sánchez-Carpintero等[11]	16	男	无	腓骨	未提及	持续过高	未提及	未提及	短暂性后部脑病	意识混乱、躁动不安、肌张力障碍性肢体痉挛、头痛、皮质盲、偏瘫、结构性失用症	EEG高同步慢波、SPECT示灌注不足	镁剂、氟桂利嗪、地塞米松	36 h	是
13	SáNCHEZ-CARPINTERO等[11]	12	男	无	右股骨	未提及	未提及	未提及	7 d	短暂性后部脑病	言语不清、定向障碍、肌张力障碍、偏盲全身强直-阵挛性癫痫、结构性失用症	EEG高同步慢波、MRI T2高信号、SPECT示弥漫性低灌注	地西泮、苯妥英钠、镁剂、氟桂利嗪、地塞米松	3 d	是

续表 1

序号	文献作者	年龄/岁	性别	基础疾病	肿瘤部位	剂量/（g·m^{-2}）	MTX血药浓度	联用药物	神经毒性首次发生时间（用药后）	神经毒性类型	主要临床表现	影像学表现	治疗措施	症状转归时间	是否MTX所致ADR
14	Sánchez-Carpintero等[11]	12	女	无	右胫骨	未提及	未提及	未提及	6 d	短暂性后部脑病	皮质盲、头痛、间歇性呕吐、全身强直-阵挛性癫痫发作、视觉失认症、失读症	EEG普遍性低电压慢节律、MRI白质灰质改变	镁剂、地塞米松	3个月	是
15	Mittal等[12]	10	男	无	左胫骨近端	12	正常	未提及	3 d	急性脑毒性	复视、癫痫、定向障碍	EEG中央导联背景活动较低，左侧后部导联少量无临床意义尖波、CT/MRI正常	支持治疗	48 h	是
16	Müller等[13]	10	男	无	左腓骨	12	延迟排泄	基因多态性（MTHFR C677T多态性纯合）	20 min	急性神经系统紊乱	嗜睡、尿失禁、反射减弱、轻度眼球震颤	未提及	地塞米松、呋塞米、亚叶酸钙解救	24 h	是
17	王思平等[14]	20	男	无	右股骨下段	8	未提及	盐酸昂丹司琼、西咪替丁、碳酸氢钠、亚叶酸钙、多烯磷脂酰胆碱、甘草酸二胺、参芪扶正注射液	7 d	可逆性亚急性神经中毒	言语不畅、恶心、乏力、失语、肢体强直、麻木	EEG、CT、MRI正常	吸氧、马来酸桂哌奇特、胞磷胆碱	2 d	是
18	Valle等[15]	15	男	无	右胫骨远端	12	正常（24 h浓度为6.26 μmol·L^{-1}，48 h浓度0.78 μmol·L^{-1}，72 h浓度为0.13 μmol·L^{-1}）	未提及	12 d	卒中样脑病	焦虑、意识混乱、情绪不稳定、左侧上下肢感觉异常、交替性偏瘫	MRI白质弥散受限，DWI和ADC降低	氯硝西泮、吸氧	8 d	是
19	Ayalon等[16]	14	男	无	右胫骨	12	正常（24 h、48 h和72 h的血药浓度分别为1.7、0.13和0.06 μmol·L^{-1}）	未提及	24 h	急性神经毒性	全身强直-阵挛性癫痫发作、意识模糊、高热、中枢性面瘫、肌无力、双侧瞳孔不等大	EEG阵发性弥漫性δ波活动、CT正常、MRI示后皮质下白质轻度扩散受限、DWI弥散受限	咪达唑仑、左乙拉西坦、地西泮、氨茶碱、大剂量地塞米松	数天	是

续表 1

序号	文献作者	年龄/岁	性别	基础疾病	肿瘤部位	剂量/（g·m^{-2}）	MTX血药浓度	联用药物	神经毒性首次发生时间（用药后）	神经毒性类型	主要临床表现	影像学表现	治疗措施	症状转归时间	是否MTX所致ADR
20	Krämer等[17]	18	男	尿路感染、发热	未提及	12	延迟排泄（24 h：76 μmol·L^{-1}）	哌拉西林他唑巴坦	4 d	卒中样综合征（亚急性）	双下肢严重感觉异常、轻度瘫痪、复视	未提及	停用哌拉西林他唑巴坦后，加强亚叶酸钙解救治疗，静脉补液	3 d	是
21	Makos等[18]	20	男	无	左股骨远端	未提及	正常（疗程末0.07 μmol·L^{-1}）	福沙吡坦	9 d	急性神经毒性、脑白质病	言语不清、左侧上下肢肌无力、肌强直、阵挛和巴宾斯基征阳性、右侧偏瘫、嗜睡	MRI半卵圆中心弥散受限，符合脑白质病变	氨茶碱、右美沙芬	13 d	是

为半卵圆中心及脑室周围白质区弥散加权成像（diffusion-weighted imaging，DWI）高信号伴表观扩散系数（apparent diffusion coefficient，ADC）降低，提示细胞毒性水肿。脑电图多表现为弥漫性慢波或局灶性异常。部分早期病例CT检查无明显异常（表1）。

2.7 治疗转归与再激发情况 所有患者经停用HD-MTX及对症治疗后症状均完全缓解，整体预后良好。症状缓解时间自数小时至数月不等，多数患者在数天至2周内恢复。在有记录的病例中，多数患者（76.92%）可成功重启HD-MTX治疗，复发率较低（表3）。

3 讨论

本研究基于已发表病例，对骨肉瘤患者HD-MTX相关急性神经毒性的临床特征进行了总结。该不良反应多表现为可逆性卒中样发作，具有一定特征性的影像学表现，整体预后良好。与既往主要来源于急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）的研究相比，两类人群在临床表现

表2 HD-MTX致急性神经毒性发生疗程分布

Tab 2 Distribution of chemotherapy cycles in patients with acute neurotoxicity induced by HD-MTX

发生疗程	例数（n=21）	构成比/%	典型病例序号
第1疗程	6	28.57	4，12，13，14，16，20
第2疗程	5	23.81	1，6，9，17，19
第3疗程	3	14.29	2，5，8
第4疗程	3	14.29	3，18，21
≥第5疗程	4	19.05	7，10，11，15
合计	21	100.00	—

注（note）：“发生疗程”指神经毒性发生时所处的HD-MTX治疗周期（“Course of treatment” is defined as the HD-MTX treatment cycle during which neurotoxicity occurs）；“—”表示该项不适用（indicates not applicable）。

表3 HD-MTX致急性神经毒性患者再次用药转归情况

Tab 3 Outcomes of rechallenge in patients with acute neurotoxicity induced by HD-MTX

再用药情况	例数	占比/%	详细转归描述
成功重启（无复发）	8	38.10	8例患者在症状缓解后（间隔3 d至3个月不等）按原剂量或减量重启治疗，未再出现神经毒性症状（病例1～6，8，17）
重启后复发（经处理缓解）	1	4.76	病例20在再次用药后复发神经毒性，但在加强亚叶酸钙解救后缓解，通过调整方案可继续治疗
重启后成功	1	4.76	病例7在首次出现毒性后，后续疗程在未明确调整HD-MTX剂量的情况下，通过优化支持治疗措施（包括加强亚叶酸钙解救）后，成功完成剩余化疗
未再使用	3	14.29	部分病例因症状严重或医生决策选择永久停用MTX（病例15，16，21）
未提及	8	38.10	文献中未明确记录后续是否继续使用MTX
合计	21	100.00	-

上具有一定共性，均可出现以卒中样发作为特征的急性神经毒性，典型影像学表现为DWI高信号伴ADC降低，且多呈自限性，经停药及对症处理后可恢复，再挑战总体安全性较高。同时，骨肉瘤患者亦具有一定特异性。(1)给药剂量更高：骨肉瘤患者HD-MTX剂量通常为8～12 g·m^{-2}，显著高于ALL常用剂量；(2)联合用药更复杂：常联合蒽环类（如多柔比星）及铂类（如顺铂），可能通过影响血脑屏障通透性增加神经毒性风险；(3)发生背景不同：骨肉瘤患者多为大剂量间歇给药，而ALL中还涉及鞘内给药等因素。因此，骨肉瘤人群中HD-MTX相关神经毒性的临床表现及管理策略具有一定独特性。

3.1　流行病学与临床特征　HD-MTX相关急性神经毒性多表现为短暂性、可逆性脑功能障碍，临床上以卒中样发作为典型特征。其发生多集中于治疗早期，提示初始疗程阶段应加强监测。

临床症状以突发性、卒中样表现为特征，其中偏瘫（57.1%）、言语障碍（57.1%）及癫痫发作（33.3%）最为常见，与MTX在脑脊液中的药代动力学时相吻合。值得注意的是，该不良反应在多数情况下发生于血药浓度处于常规范围时，提示其发生机制可能与血脑屏障通透性、脑内代谢异常或个体易感性相关，而非单纯剂量依赖性毒性。

3.2　发生机制与病理生理　HD-MTX致神经毒性的机制复杂，尚未完全阐明[19]。目前认为主要涉及以下通路。(1)叶酸代谢紊乱与同型半胱氨酸蓄积：MTX抑制二氢叶酸还原酶，干扰甲基化循环，导致同型半胱氨酸升高，从而产生神经兴奋毒性并损伤血管内皮[20]。(2)腺苷通路异常激活：MTX可导致细胞外腺苷水平升高，过度激活腺苷A1受体，引起神经元抑制及脑血流下降，诱发可逆性白质损伤[21]。此外，蒽环类及铂类药物可能通过影响血脑屏障通透性或协同神经毒性作用，进一步增加风险。

遗传多态性也是个体易感性的重要因素。最新研究指出，*MTHFR C677T*、*ABCB1*等基因多态性可影响MTX在脑内的蓄积与清除，从遗传层面部分解释神经毒性的发生机制[22]。本研究中个别病例因MTHFR基因多态性或联用哌拉西林他唑巴坦导致MTX清除延迟，进一步印证了个体化风险因素的重要性。

3.3　诊断与鉴别诊断　早期识别和准确诊断至关重要。头颅MRI尤其是DWI，是核心诊断工具[19, 23]。本组病例特征性影像表现为双侧半卵圆中心、脑室周围白质区的DWI高信号伴ADC降低，提示细胞毒性水肿。该表现与卡培他滨相关白质脑病（好发于胼胝体压部）以及卡铂等药物引起的可逆性后部脑病综合征（常伴高血压及顶枕叶血管源性水肿）的影像模式存在区别，有助于鉴别诊断[24-25]。需注意，临床症状与影像学改变可能不完全同步，部分患者早期MRI可为阴性，因此临床诊断需紧密结合用药史与特征性的时间窗。

3.4　治疗策略与药学监护　一旦发生神经毒性，应立即停用HD-MTX，并启动对症支持治疗。本研究中所有患者经干预后神经症状均完全逆转，预后良好。基于机制的治疗策略显示出潜力：氨茶碱作为腺苷拮抗剂，右美沙芬作为*N*-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂，在多个病例中应用并观察到症状缓解[18, 26]。加强水化、碱化尿液、保证足量亚叶酸钙解救是基础措施。对于癫痫发作，需使用抗癫痫药物控制。临床药师应在全程化药学监护中发挥关键作用：治疗前评估基因风险（如MTHFR多态性）及排查潜在药物相互作用（如避免与哌拉西林他唑巴坦、质子泵抑制剂等联用）；治疗中及治疗后密切监测神经症状，尤其在给药后2周内；建议科室常备氨茶碱等解救药物，并建立神经毒性应急预案。

3.5　再挑战治疗策略：神经毒性非永久停药指征一项大型回顾性研究（n=43）提示，MTX相关神经毒性多为一过性，再次给药的成功率高，复发率仅约12.9%，且不影响患者的5年无病生存率[27]。本研究进一步支持这一观点，在记录再激发情况的13例患者中，10例（76.92%）成功重启HD-MTX治疗，且仅1例复发，表明HD-MTX所致急性神经毒性具有高度可逆性，其发生并不构成后续治疗的绝对禁忌。这与某些化疗药物（如卡培他滨致白质脑病后通常建议永久停药）的处理策略形成对比[28]。因此，在患者神经症状完全缓解、影像学异常基本恢复，并经多学科团队全面评估风险后，可考虑在严密监测下谨慎重启治疗。策略包括调整MTX剂量、延长输注时间，或联用预防性药物（如氨茶碱），以在防控神经毒性风险的同时，保障患者获得持续的肿瘤治疗获益。

3.6　研究局限与未来展望　本研究仍存在一定局限性。首先，纳入文献均为病例报告或病例系列，样本量有限，缺乏对照研究，证据等级相对较低。其次，部分病例源于20世纪70—80年代，不同年代间影像学检查、血药浓度监测及支持治疗水平存在差异，可能影响临床特征及转归判断。最后，部分文献对给药方案、支持治疗及随访信息报道不完

整，增加了结果分析的异质性。因此，本研究结论主要为描述性和提示性，关于再挑战治疗的安全性及最佳管理策略仍需更大样本研究进一步验证。

4 结论

综上所述，HD-MTX所致急性神经毒性在骨肉瘤患者中多为可逆性，早期识别与干预预后良好。临床药师应参与全程监护，结合临床表现与特征性影像学改变进行诊断。神经毒性并非永久停药指征，部分患者在症状缓解后可继续完成后续治疗，以保障化疗顺利进行与患者长期生存。

参考文献：

[1] Rainusso N，Wang LL，Yustein JT. The adolescent and young adult with cancer：state of the art - bone tumors[J]. Curr Oncol Rep，2013，15(4)：296-307.

[2] Ogawa A，Kawamoto H，Hara J，*et al*. Phase 2 study of glucarpidase in patients with delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol，2024，94(1)：89-101.

[3] Jones K，Mohassel L，Cuevo R. Evaluation of a pharmacist-driven high-dose MTX monitoring protocol[J]. J Hematol Oncol Pharm，2026，14(1)：27.

[4] Brock S，Jennings HR. Fatal acute encephalomyelitis after a single dose of intrathecal methotrexate[J]. Pharmacotherapy，2004，24(5)：673-676.

[5] Allen JC，Rosen G. Transient cerebral dysfunction following chemotherapy for osteogenic sarcoma[J]. Ann Neurol，1978，3(5)：441-444.

[6] Packer RJ，Grossman RI，Belasco JB. High dose systemic methotrexate-associated acute neurologic dysfunction[J]. Med Pediatr Oncol，1983，11(3)：159-161.

[7] Fritsch G，Urban C. Transient encephalopathy during the late course of treatment with high-dose methotrexate[J]. Cancer，1984，53(9)：1849-1851.

[8] Glass JP，Lee YY，Bruner J，*et al*. Treatment-Related Leukoencephalopathy：a study of three cases and literature review[J]. Medicine，1986，65(3)：154-162.

[9] Walker RW，Allen JC，Rosen G，*et al*. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate[J]. J Clin Oncol，1986，4(12)：1845-1850.

[10] Ebner F，Ranner G，Slavc I，*et al*. MR findings in methotrexate-induced CNS abnormalities[J]. AJR Am J Roentgenol，1989，153(6)：1283-1288.

[11] Sánchez-Carpintero R，Narbona J，López de Mesa R，*et al*. Transient posterior encephalopathy induced by chemotherapy in children[J]. Pediatr Neurol，2001，24(2)：145-148.

[12] Mittal R，Mottl H，Nemec J. Acute transient cerebral toxicity associated with administration of high-dose methotrexate[J]. Med Princ Pract，2005，14(3)：202-204.

[13] Müller J，Kralovánszky J，Adleff V，*et al*. Toxic encephalopathy and delayed MTX clearance after high-dose methotrexate therapy in a child homozygous for the MTHFR C677T polymorphism[J]. Anticancer Res，2008，28(5B)：3051-3054.

[14] 王思平. 静脉滴注大剂量甲氨蝶呤致亚急性神经中毒[J]. 药物不良反应杂志，2012，14(2)：116-117.
Wang SP. Subacute neurotoxicity induced by high-dose intravenous methotrexate infusion[J]. Adverse Drug React J，2012，14(2)：116-117.

[15] Valle DA，Kakehasi FM，Melo RM，*et al*. Stroke-like encephalopathy following high-dose intravenous methotrexate in an adolescent with osteosarcoma：a case report[J]. Rev Bras Hematol Hemoter，2016，38(4)：364-367.

[16] Ayalon I，Friedman S，Binenbaum Y，*et al*. A case of methotrexate neurotoxicity presented as status epilepticus，encephalopathy，and high fever[J]. J Investig Med High Impact Case Rep，2019，7：2324709619862311.

[17] Krämer I，Rosentreter J，Fried M，*et al*. Significant interaction between high-dose methotrexate and high-dose piperacillin-tazobactam causing reversible neurotoxicity and renal failure in an osteosarcoma patient[J]. J Oncol Pharm Pract，2021，27(4)：1000-1004.

[18] Makos OL，Shonka NA，Marth KM，*et al*. Methotrexate-induced acute neurotoxicity in patients with osteosarcoma：a case report[J]. J Med Case Rep，2025，19(1)：473.

[19] Mshaymesh S. Neurotoxic effects of the chemotherapeutic drug "methotrexate"：a literature review[J]. Ann Med Surg，2025，87(3)：1394-1405.

[20] Besora S，Garcilazo-Reyes Y，Velasco R. Methotrexate-induced neurotoxicity in oncology：Current issues for a classic drug[J]. J Neurol Sci，2025，473：123514.

[21] Kim S，Jung UJ，Kim SR. Role of oxidative stress in blood - brain barrier disruption and neurodegenerative diseases[J]. Antioxidants，2024，13(12)：1462.

[22] Li WS，Zhang ST，Wu RY，*et al*. Risk factors associated with high-dose methotrexate induced toxicities in primary central nervous system lymphoma[J]. Front Pharmacol，2025，16：1561818.

[23] D' hoore P，Terryn J. Methotrexate-induced neurotoxicity：Diagnostic challenges and the role of neurophysiological testing[J]. Clin Neurophysiol Pract，2025，10：218-221.

[24] Isaac MFG，Alkhatib R，Ho CL. MRI characteristics of chemotherapy-related central neurotoxicity：a pictorial review[J]. Insights Imaging，2024，15(1)：12.

[25] Benkirane A，Mulquin N，London F. Methotrexate-induced stroke-like encephalopathy：beware the stroke mimic[J]. J Belg Soc Radiol，2022，106(1)：98.

[26] Donaghy R，Singer L，Dixit K. Intrathecal methotrexate，central nervous system toxicity，and response to N-methyl-D-aspartate antagonism：an adult case series[J]. Neuro Oncol Pract，2024，11(5)：665-669.

[27] Grello C，Demecillo M，Pierce K，*et al*. A retrospective study to identify demographic and clinical risk factors for the development of methotrexate-associated neurotoxicity in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma[J]. Pediatr Blood Cancer，2026，73(3)：e70000.

[28] 黄静，龚筱弦，楼国东. 卡培他滨致中毒性白质脑病的临床特点与分析[J]. 中国医院药学杂志，2024，44(16)：1920-1925.
Huang J，Gong XX，Lou GD. Clinical characteristics of capecitabine-induced toxic leukoencephalopathy[J]. Chin J Hosp Pharm，2024，44(16)：1920-1925.

收稿日期/Received：2026-01-12
修回日期/Revised：2026-05-08