

大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病不良反应分析

郭修枢, 陈国华, 钟剑, 陈秋如

惠州市第一人民医院儿科, 广东 惠州 516003

【摘要】 目的 观察儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿实施大剂量甲氨蝶呤治疗的不良反应。方法 回顾性分析2016年1月至2020年8月惠州市第一人民医院收治的50例儿童ALL患儿的临床资料,按病情严重程度分为高危组9例,中危组5例,低危组36例。所有患儿均给予大剂量甲氨蝶呤治疗,以65 h为一个治疗周期,连续治疗4个周期。治疗后,观察不同危险程度患儿不良反应发生率(包括胃肠道不适、黏膜损伤、肝肾功能损伤、骨髓抑制等)、血药浓度及不同排泄时间患儿不良反应的发生情况。结果 不同危险程度患儿黏膜损伤发生率随着病情严重程度的增加而升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同危险程度患儿治疗后40 h的药物血药浓度与65 h的药物血药浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$);50例患儿中正常排泄41例,延迟排泄9例,正常排泄患儿胃肠道不适、黏膜损伤、肝肾功能损伤、骨髓抑制的发生率分别为65.85%、51.22%、48.78%、34.15%,明显低于延迟排泄患儿的100.00%、88.89%、88.89%、77.78%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的不良反应较多,患儿治疗前应制定相应的预防不良反应的对症处理方案,并在治疗过程中结合患儿药物血药浓度监测结果及时给予亚叶酸钙预防和降低不良反应的出现,改善患儿预后。

【关键词】 儿童;急性淋巴细胞白血病;大剂量;甲氨蝶呤;不良反应

【中图分类号】 R729 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)14-1853-03

Adverse reaction analysis of high-dose methotrexate in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. GUO Xiu-shu, CHEN Guo-hua, ZHONG Jian, CHEN Qiu-ru. Department of Pediatrics, Huizhou First People's Hospital, Huizhou 516003, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the adverse reactions of high-dose methotrexate therapy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** The clinical data of 50 children with ALL who admitted to Huizhou First People's Hospital from January 2016 to August 2020 were retrospectively analyzed. According to the severity of the disease, they were divided into high-risk group ($n=9$), medium risk group ($n=5$) and low-risk group ($n=36$). All the children were treated with high-dose methotrexate, with 65 hours as a treatment cycle, for 4 consecutive cycles. After treatment, the incidence of adverse reactions (including gastrointestinal discomfort, mucosal injury, liver and kidney function injury, bone marrow suppression), blood drug concentration and the incidence of adverse reactions in children with different excretion time were observed. **Results** The incidence of mucosal injury increased with the severity of the dis-

通讯作者:郭修枢, E-mail: 18823608397@139.com

参考文献

- [1] 赵彦程, 张新宇, 刘亚岚, 等. EBUS-GS对较大肺外周病灶(PPL)的诊断价值[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 47(2): 257-262.
- [2] 高亭, 贺舜, 朱继庆, 等. 薄层CT导航联合径向超声在肺外周病变诊断中的价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(12): 888-894.
- [3] 江玲, 高娜, 赵婧, 等. 超声小探头引导下经支气管镜肺活检在诊断肺周围型病变中的应用分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(2): 48-50.
- [4] 薛孟华, 汪建, 韩勇, 等. 电磁导航支气管镜在肺外周结节诊断中的应用[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(6): 46-50.
- [5] 肖中, 周晨, 姚小鹏. 超声支气管镜引导下支气管肺癌穿刺活检假阴性的影响因素[J]. 海南医学, 2019, 30(22): 2969-2971.
- [6] HIRSCH FR, SCAGLIOTTI GV, MULSHINE JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.
- [7] 阮健秋, 张红环, 陈欣, 等. 超声引导下经皮肺外周型肿物穿刺活检的应用价值[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(21): 3676-3677.
- [8] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [9] 柯章敏, 朱颖, 潘航程, 等. 支气管超声下经引导鞘肺活检术在周围性肺部病变诊断中的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(4): 755-758.
- [10] 许文景, 黄冬云, 朱湘平, 等. 超声小探头引导下经支气管镜活检对于肺外周病变诊断价值[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(21): 1616-1620.
- [11] 徐涛, 顾霄, 彭卫东, 等. 支气管内超声结合引导鞘联合针吸术对肺外周结节的诊断价值[J]. 浙江医学, 2020, 42(1): 32-35.
- [12] 周永, 郭朝蕾, 李雨辰, 等. EBUS-GS联合超细支气管镜对肺外周病变的诊断效能及影响因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(7): 868-870.
- [13] 马海峰, 侯刚. 支气管镜下径向超声引导联合测量技术在肺周围性病变诊断中的应用[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(3): 191.
- [14] 唐敏, 宋建琼, 郑小雪, 等. 超声造影与常规超声引导下肺周围型病变穿刺对比分析[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 35(5): 26-30.
- [15] 邱秋萍, 蒲瑶, 左璇璇, 等. 临床辅助措施在应用超声小探头行气管镜检查过程中的效果分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(8): 1418-1421.

(收稿日期:2020-11-30)

ease, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the blood drug concentration of 40 hours and 65 hours after treatment in children with different risk degrees ($P > 0.05$). Among 50 cases, there were 41 cases of normal excretion, with 9 cases had delayed excretion. The incidences of gastrointestinal discomfort, mucosal damage, liver and kidney function damage, and myelosuppression in children with normal excretion were 65.85%, 51.22%, 48.78%, and 34.15%, respectively, which were significantly lower than 100.00%, 88.89%, 88.89%, 77.78% in children with delayed excretion ($P < 0.05$). **Conclusion** High-dose methotrexate has more adverse reactions in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. For children, we should formulate corresponding symptomatic treatment plan to prevent adverse reactions before treatment, and give calcium folinate timely in combination with the monitoring results of blood drug concentration in children during the treatment, so as to prevent and reduce the occurrence of adverse reactions and improve the prognosis of children.

【Key words】 Children; Acute lymphoblastic leukemia (ALL); High-dose; Methotrexate; Adverse reactions

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)属于急性白血病中的一种,疾病出现后骨髓内的非正常幼稚淋巴细胞、原始淋巴细胞即白血病细胞大范围的增殖并对正常的造血功能产生抑制,可大范围的对患者淋巴结、肝脾等脏器产生浸润,多发于儿童群体中^[1-2]。急性淋巴细胞白血病主要是由于生物因素、化学因素及物理因素等导致的,临床症状主要表现为贫血、出血、感染、发热等,严重影响患儿的正常生长发育。有效的临床治疗显得尤为重要,一般针对 ALL 患儿实施大剂量甲氨蝶呤的干预,干预中可能会出现一系列的毒副作用现象出现,不利于患儿预后^[3]。本研究回顾性分析了大剂量甲氨蝶呤用于儿童 ALL 的安全性,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月至 2020 年 8 月在惠州市第一人民医院治疗的 50 例 ALL 患儿的一般资料,其中男性 29 例,女性 21 例;年龄 2~10 岁,平均(5.69±2.36)岁,体质量 12.36~32.15 kg,平均(19.33±2.59) kg。按第三次修订草案《小儿急性淋巴细胞白血病诊疗建议》^[4]中病情严重程度把患儿分为高危组 9 例,中危组 5 例,低危组 36 例。

1.2 治疗方法 50 例 ALL 患儿均给予大剂量的甲氨蝶呤干预治疗,在第 8 天、第 22 天、第 36 天、第 50 天内分别给药 1 次,其中 36 例低危患儿实施甲氨蝶呤 3 g·m⁻²·d⁻¹ 的治疗方案,5 例中危患儿实施甲氨蝶呤 5 g·m⁻²·d⁻¹ 的治疗方案,9 例高危患儿实施甲氨蝶呤 5 g·m⁻²·d⁻¹ 的治疗方案。治疗期间实施飞利浦公司提供的 VIVA-E 药物浓度分析系统对甲氨蝶呤的药物浓度进行酶放大免疫测定原理的测量,当甲氨蝶呤的药物浓度在 0.3 mmol/L 以上时通过荧光偏振免疫分析法、酶放大免疫测定法相互换算,结合所得结果给予亚叶酸钙的解救治疗。大剂量甲氨蝶呤治疗后的 40 h 及 65 h 采集患儿 2 mL 的静脉血作为标本对药物的血药浓度进行检测,化疗后 40 h 药物浓度在 1.0 μmol/L 以上且 65 h 后药物浓度在 0.3 μmol/L 以上则为延迟排泄(本组正常排泄为 41 例,延迟排泄为 9 例)。以 65 h 为一个治疗周期,连续治疗 4 个周期。

1.3 观察指标 (1)比较不同危险程度患儿治疗

后的不良反应发生情况,包括胃肠道不适、黏膜损伤、肝肾功能损伤及骨髓抑制等。(2)比较不同危险程度患儿治疗后的药物血药浓度。(3)比较正常排泄患儿与延迟排泄患儿之间其他不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数比较采用 *t* 检验,多组均数比较采用方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同危险程度患儿的不良反应比较 不同危险程度患儿在黏膜损伤方面的不良反应随着危险程度的增高而增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);三组患儿胃肠道不适、肝肾功能损伤及骨髓抑制等不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同危险程度患儿治疗后的不良反应发生率对比[例(%)]

| 组别 | 例数 | 胃肠道不适 | 黏膜损伤 | 肝肾功能损伤 | 骨髓抑制 |
|------------|----|------------|--------------------------|------------|------------|
| 高危组 | 9 | 8 (88.89) | 9 (100.00) | 7 (77.78) | 5 (55.56) |
| 中危组 | 5 | 4 (80.00) | 4 (80.00) ^a | 3 (60.00) | 2 (40.00) |
| 低危组 | 36 | 24 (66.67) | 16 (44.44) ^{ab} | 18 (50.00) | 14 (38.89) |
| χ^2 值 | | 2.12 | 6.263 | 2.152 | 1.352 |
| <i>P</i> 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | >0.05 |

注:与高危组比较,^a $P < 0.05$;与中危组比较,^b $P < 0.05$

2.2 不同危险程度患儿的血药浓度比较 不同危险程度患儿治疗后 40 h 与 65 h 的药物血药浓度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 不同危险程度患儿治疗后的药物血药浓度比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 血药浓度[剂量/(g·m ⁻²)] | |
|------------|----|-------------------------------|-----------|
| | | 40 h | 65 h |
| 高危组 | 9 | 0.80±0.23 | 0.26±0.05 |
| 中危组 | 5 | 0.75±0.12 | 0.29±0.03 |
| 低危组 | 36 | 0.60±0.15 | 0.21±0.05 |
| <i>F</i> 值 | | 1.278 | 0.726 |
| <i>P</i> 值 | | >0.05 | >0.05 |

2.3 正常排泄与延迟排泄患儿的不良反应比较 50 例患儿中正常排泄为 41 例,延迟排泄为 9 例,正常排泄患儿胃肠道不适、黏膜损伤、肝肾功能损伤、骨髓抑制发生率明显低于延迟排泄患儿,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表3 正常排泄患儿与延迟排泄患儿的不良反应比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 胃肠道不适 | 黏膜损伤 | 肝肾功能损伤 | 骨髓抑制 |
|------------|----|------------|------------|------------|------------|
| 正常排泄 | 41 | 27 (65.85) | 21 (51.22) | 20 (48.78) | 14 (34.15) |
| 延迟排泄 | 9 | 9 (100.00) | 8 (88.89) | 8 (88.89) | 7 (77.78) |
| χ^2 值 | | 4.268 | 4.990 | 4.818 | 5.767 |
| P值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

3 讨论

随着人们生活环境的改变,现阶段儿童ALL的发生率呈现逐年增长的趋势,这一疾病的发生年龄主要集中在10岁以内的儿童群体^[5-6]。对于ALL患儿来说,早期有效的临床治疗方案显得尤为重要,是改善患儿临床症状、促进患儿预后及保障患儿生命安全较为重要的方案。

以往的临床治疗过程中一般通过睾丸、中枢神经系统等部位的给药治疗,中枢神经系统、睾丸等部位给予常规药量的化疗药物无法很好的达到相应的治疗效果^[7],还易出现较大的治疗盲区,这也是导致儿童ALL髓外复发现象的主要因素之一。临床报道显示,大剂量的甲氨蝶呤干预用于儿童ALL的治疗中能很好的预防中枢神经、睾丸白血病现象的出现^[8-10]。大剂量的甲氨蝶呤能提升透过血脑屏障、血睾屏障的甲氨蝶呤浓度,对庇护所内的白血病细胞产生相应的抑制作用。与二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase)的结合力是二氢叶酸(dihydrofolic acid)的10倍左右,使得二氢叶酸无法很好地转化为四氢叶酸通过阻断DNA合成达到强化抑制肿瘤细胞的作用^[11-12]。但大剂量甲氨蝶具有较差的选择性,不仅对于肿瘤细胞会发挥相应的杀伤作用,还对患儿机体内其他增殖较为旺盛的细胞产生一定的毒副作用,导致临床中较为常见的黏膜损伤、胃肠道不适症状、肝肾功能损害及骨髓抑制等毒副作用出现。甲氨蝶呤属于临床中一种抗叶酸代谢类药物,具有广谱的抗肿瘤活性,主要通过还原叶酸载体进到细胞内,与上谷氨酸发生链接后形成MTXPG^[13],并有较高竞争性的抑制二氢叶酸还原酶的活性,抑制二氢叶酸转变为具有较高生理活性的甲酰四氢叶酸的过程,很大程度上影响了蛋白质和核酸的生物合成,达到消灭肿瘤细胞的效果。甲氨蝶呤作用与细胞周期的DNA合成期,加速消化道黏膜细胞的增生,对于甲氨蝶呤的敏感性较高,导致一系列胃肠道、肝肾损害及骨髓抑制等全身毒副作用出现^[14]。本观察结果表明,50例患儿开展了260次大剂量甲氨蝶呤的干预后,不同危险程度患儿在黏膜损伤方面的不良反应发生率差异有统计学意义($P<0.05$),说明临床治疗时用药剂量越大越容易导致黏膜损伤,且高危组患儿中黏膜损伤发生风险也更高。此外,不同危险程度患儿在治疗后40h的药物血药浓度与65h的药物血药浓度之间差异不显著,但是正常排泄患儿与延迟排泄患儿之间其他不良反应发生率存在显著差异($P<0.05$)。说明在实施大剂量甲氨蝶呤干预的儿童ALL

的过程中应制定好相应的不良反应预防处理方案,还应对患儿药物血药浓度进行监测,关注药物排泄情况,给予对应的亚叶酸钙进行解救,减少不良反应现象的出现^[15]。

综上所述,在实施大剂量甲氨蝶呤干预的儿童急性淋巴细胞白血病的临床中应观察患儿的血药浓度、不良反应,及时给予亚叶酸钙进行解救,预防不良反应的出现。

参考文献

- [1] 汪洋,李思婵,宋小英,等.应用暴露-效应模型评估大剂量甲氨蝶呤化疗相关不良反应的发生风险[J].中国医院药学杂志,2019,39(17):1779-1786.
- [2] 王向文,边艳伟,赵淑玲,等.儿童急性淋巴细胞白血病治疗中甲氨蝶呤血药浓度和脑脊液浓度的相关性[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2019,24(2):39-44,49.
- [3] CHEN L, YAN HX, LIU XW, et al. Clinical efficacy and safety of 6-thioguanine in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2020, 99(18): e20082.
- [4] 张元元,漆佩静,吴颖,等.血液净化治疗在急性淋巴细胞白血病患者高甲氨蝶呤血症伴急性肾损害中的应用[J].白血病·淋巴瘤,2019,28(8):463-467.
- [5] 罗国菊,王磊,胡高峰,等.甲氨蝶呤及7-羟基甲氨蝶呤浓度监测在儿童急性淋巴细胞白血病药物延迟排泄中的应用[J].中华医学杂志,2020,100(25):1973-1978.
- [6] JARAMILLO AC, CLOOS J, LEMOS C, et al. Ex vivo resistance in childhood acute lymphoblastic leukemia: Correlations between BCRP, MRP1, MRP4 and MRP5 ABC transporter expression and intracellular methotrexate polyglutamate accumulation [J]. Leuk Res, 2019, 79: 45-51.
- [7] 王艳,李璠,曹江.甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞性白血病期间不良反应的特征及影响因素分析[J].实用癌症杂志,2019,34(10):1611-1614.
- [8] QUIST-PAULSEN P, TOFT N, HEYMAN M, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in patients 1-45 years treated with the pediatric NOPHO ALL2008 protocol [J]. Leukemia, 2019, 34(2): 347-357.
- [9] JASTANIAH W. Improving survival outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia: A 25 year experience from a single center in Saudi Arabia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(14): e27782.
- [10] WINICK N, MARTIN PL, DEVIDAS M, et al. Randomized assessment of delayed intensification and two methods for parenteral methotrexate delivery in childhood B-ALL: Children's Oncology Group Studies P9904 and P9905 [J]. Leukemia, 2019, 34(4): 1006-1016.
- [11] KARIN M, CORINNA HA, KATJANA S, et al. Long-term follow-up of Cladribine, high-dose Cytarabine, and Idarubicin as salvage treatment for relapsed acute myeloid leukemia and literature review [J]. Eur J Haematol, 2020, 4(6): 538-545.
- [12] 蒋志平,彭骞,何莉梅,等.大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病不良反应的临床分析[J].中国药物警戒,2019,16(1):19-23.
- [13] 李静,黄璟,何志旭,等.大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病后的不良反应及血药浓度监测[J].贵阳医学院学报,2018,43(4):431-435.
- [14] 孟岑,卢雨昕,徐刚,等.在儿童急性淋巴细胞白血病中大剂量甲氨蝶呤药物毒性与基因多态性的相关性研究进展[J].实用药物与临床,2020,23(6):87-92.
- [15] 林良沫,钟莉莉,陈君,等.我院儿科甲氨蝶呤血药浓度监测及不良反应分析[J].中国临床药学杂志,2018,27(5):329-333.

(收稿日期:2020-11-06)