

大剂量甲氨蝶呤治疗小儿急性淋巴细胞白血病的血药浓度与不良反应相关性探讨

魏筱华, 郑雪莲, 邹德琴, 蔡军(南昌大学第一附属医院药剂科, 南昌 330006)

摘要: 目的 探讨大剂量甲氨蝶呤(MTX)治疗儿童急性淋巴细胞白血病血药浓度与不良反应相关性, 为临床合理用药提供依据。方法 采用荧光偏振免疫法测定 72 位患儿血药浓度, 结合临床不良反应观察, 采用 χ^2 检验分析血药浓度与不良反应发生的关系。结果 血清 MTX $C_{24h} \geq 40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的常见不良反应发生率与血清 MTX $C_{24h} < 40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 相比有显著性差异($P < 0.05$)。血清 MTX $C_{48h} \geq 1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的不良反应发生率与血清 MTX $C_{48h} < 1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 相比有极显著性差异($P < 0.01$)。结论 MTX 不良反应的发生率直接取决于 MTX 血药浓度的高低和持续时间的长短。

关键词: 甲氨蝶呤; 急性淋巴细胞白血病; 血药浓度; 不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)01-0079-03

The Relationship between the Plasma Concentrations and Adverse Reactions of High Dose Methotrexate Used in the Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia

WEI Xiaohua, ZHEN Xuelian, ZOU Deqin, CAI Jun(Department of Pharmacy, The First Affiliated of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the relationship between the plasma concentration and adverse reactions of high dose methotrexate (MTX) used in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **METHODS** The concentration of MTX in plasma samples of 72 patients were measured by a fluorescence polarization immunoassay, which were analyzed combined with the clinical manifestations by Chi-square test. **RESULTS** When the MTX $C_{24h} \geq 40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, the incidence rates of adverse reaction were higher than those of MTX $C_{24h} < 40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$). When the MTX $C_{48h} \geq 1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, the incidence rates of adverse reaction were higher than those of MTX $C_{48h} < 1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$). **CONCLUSION** The incidence rates and the severity of adverse reactions of high dose MTX were related directly with the level and the persistence time of the plasma concentration.

KEY WORDS: methotrexate; acute lymphoblastic leukemia; plasma concentration; adverse reaction

大剂量甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)加四氢叶酸钙(CF)解救目前已成为小儿急性淋巴细胞白血病(ALL)维持治疗阶段的重要方案^[1-2]。由于 MTX 治疗指数低、毒性大, 且个体代谢差异明显^[3]。为防止不良反应的发生, 有必要监测 MTX 用药后的血药浓度, 保证临床用药安全。本研究对我院采用大剂量 MTX 治疗 ALL 的 72 例患儿的血药浓度监测结果和不良反应情况进行统计分析, 探讨血清 MTX 浓度与不良反应发生的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2008 年 1 月—2009 年 12 月的 ALL 住院患儿

72 例, 男 40 例, 女 32 例, 平均年龄(7.0 ± 3.0)岁, 体重(24.5 ± 12.2)kg。均经骨髓检查确诊处于缓解期的 ALL 患儿, 缓解后治疗应用大剂量 MTX, 预防髓外白血病。

1.2 给药方案

均采用大剂量 MTX 化疗方案^[2], 每次给药量为 $3 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ 。以 MTX 总量的 1/6 量作为冲击量, 30 min 内快速静脉滴入。其余 5/6 溶于 1 500 mL 10% 葡萄糖注射液 23.5 h 内均匀静滴。用药当天及其后 3 d 充分水化(补液量每天 $3 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}$)及碱化尿液(使尿 pH > 8)。快速静脉用药后 2 h 左右, 行三联鞘注 (MTX 12~15 mg、阿糖胞苷 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、地塞米松 2~5

基金项目: 江西省卫生厅科技计划项目(20073032)

作者简介: 魏筱华, 女, 主任药师

Tel: (0791)8692733

E-mail: wxh-hello@163.com

mg、注射用水5 mL);开始滴入MTX第36 h后用CF解救,首次加倍,以后每隔6 h肌肉注射1次。根据MTX血药浓度监测结果决定最终救援次数和剂量。当MTX血浆浓度过高($C_{24\text{ h}} > 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 $C_{48\text{ h}} > 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),则追加CF,当血药浓度小于 $0.10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时结束救援。

1.3 MTX血药浓度测定

采用偏振免疫分析法测定患儿开始用药后不同时间(24, 48 h)的血浆MTX浓度。

1.4 临床观测

不良反应主要表现为消化道反应、肝功能损害、黏膜发炎、骨髓抑制^[4]。肝功能损害主要表现为ALT升高, $\text{ALT} > 40\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。骨髓抑制主要表现为外周血白细胞下降 $\text{WBC} < 4.0 \times 10^9\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS10.0统计软件进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异, $P < 0.01$ 为有极显著性差异。

2 结果

2.1 MTX血浆浓度

监测血浆 24 hMTX 浓度 28 例次,接受大剂量 MTX 治疗 2 次的 65 例,每次每例测一次 48 h MTX 的血药浓度,即 130 例次;接受治疗 1 次的 76 例,同样测 48 hMTX 浓度 76 例次,有 3 例已免疫力低下未进行治疗,共检测 48 hMTX 浓度 206 例次。其中 MTX $C_{24\text{ h}} \geq 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为 9 例次, $16\sim 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为 13 例次, $< 16\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为 6 例次。MTX $C_{48\text{ h}} \geq 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为 24 例次, $0.5\sim 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 15 例次, $< 0.5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为 167 例次。

2.2 常见不良反应发生率

结果见表1。

表1 甲氨蝶呤常见不良反应发生率

Tab 1 The incidence rates of adverse reaction

不良反应类别	主要表现	发生例次(发生率)
消化道反应	呕吐、腹痛、腹泻、食欲下降	69(33.5%)
黏膜炎	口角及口腔溃疡、肠道黏膜炎、肛周糜烂	22(10.7%)
肝功能损害	ALT升高至 $> 40\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$	33(16.1%)
过敏反应	皮疹、皮肤瘙痒	16(7.8%)
骨髓抑制	WBC降低至 $< 4.0 \times 10^9\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$	15(7.3%)

2.3 MTX血浆浓度与主要不良反应关系

结果见表2、3。由表可见, MTX $C_{24\text{ h}} \geq 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组与 $C_{24\text{ h}} < 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组相比,消化道反应、肝功能损害、黏膜炎发生率均较高,有显著

性差异($P < 0.05$)。MTX $C_{48\text{ h}} \geq 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组与 $C_{48\text{ h}} < 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组相比,消化道反应、肝功能损害、黏膜炎的发生率高,有极显著性差异($P < 0.01$)。

表2 24 hMTX 血浆浓度与不良反应关系

Tab 2 The relationship of adverse drug reaction rate and 24 h plasma concentration of methotrexate

MTX浓度	例次/n	消化道反应/ n (%)	肝功能损害/ n (%)	黏膜炎/ n (%)
$\geq 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	9	7(77.7) ²⁾	6(66.7) ¹⁾	6(66.7) ²⁾
$< 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	19	3(15.8)	4(21.1)	2(10.5)

注:与 $C_{24\text{ h}} < 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组比较, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with $C_{24\text{ h}} < 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ group, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

表3 48 h MTX 血浆浓度与不良反应关系

Tab 3 The relationship of adverse drug reaction rate and 48 h plasma concentration of methotrexate

MTX浓度	例次/n	消化道反应/ n (%)	肝功能损害/ n (%)	黏膜炎/n (%)
$\geq 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	24	17(70.8) ¹⁾	13(54.2) ¹⁾	14(58.3) ¹⁾
$< 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	182	52(28.6)	20(11.0)	8(4.40)

注:与 $C_{48\text{ h}} < 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组比较, ¹⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with $C_{48\text{ h}} < 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ group, ¹⁾ $P < 0.01$

3 讨论

临床试验表明MTX在ALL的治疗中存在浓度与效应的关系,应用大剂量MTX治疗使MTX平均血药浓度持续维持在 $\geq 16\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平的ALL患儿缓解成功率提升至90%以上^[5]。

MTX是通过抗叶酸代谢使DNA合成障碍从而影响细胞增殖的抗肿瘤药。大剂量MTX治疗ALL不具有靶向性,对所有快速分裂的正常细胞也有作用,对黏膜、骨髓等器官产生损害。本研究结果可知采用大剂量MTX进行ALL的缓解治疗常见的不良反应有消化道反应(33.5%)、肝功能损害(16.1%)、黏膜损伤(10.7%)、骨髓抑制(7.3%)和过敏反应(7.8%)。肝功能损害主要表现为谷丙转氨酶增高,临床上进行保肝护肝处理;骨髓抑制表现为WBC降低,应用粒细胞集落刺激因子等升白药物;对消化道反应、黏膜损伤、过敏反应进行对症治疗。不良反应均在一周内消失。

MTX不良反应的发生率直接取决于MTX血药浓度的高低和持续时间的长短。本研究结果可知,血清MTX $C_{24\text{ h}} \geq 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 与血清MTX $C_{24\text{ h}} < 40\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 相比,不良反应发生率明显提高,血清MTX $C_{48\text{ h}} \geq 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 39例次相对于血清MTX $C_{48\text{ h}} < 1.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 167例次而言,不良反应发生率也显著提高。因此通过监测MTX的血药浓度可以避

免严重不良反应的发生, 提高治疗效果。

REFERENCES

- [1] EVANS W E, CROM W R, ABROMOWITCH M, et al. Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Identification of a relation between concentration and effect [J]. N Engl J Med, 1986, 314 (8): 471-477.
- [2] FREEMAN A L, WEINBERG V, BRECHER M L, et al. Comparison of intermediate dose methotrexate with cranial irradiation for the post-induction treatment of acute lymphocytic leukemia in children [J]. N Engl J Med, 1983, 308 (9): 477-484.
- [3] TANG W, ZHANG Y. 66 monitoring drug concentration and individual administering in acute lymphoblastic leukemia children received high dose of methotrexate chemotherapy [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2006, 23(6): 508-510.
- [4] YING H J. Chemotherapy of Acute Lymphocytic Leukemia in Children (小儿急性白血病化学治疗)[M]. Beijing: Science Press, 1996: 58-61.
- [5] YANG X, ZHU Y P. High-dosage of methotrexate in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. J Pediatr Pharm (儿科药理学杂志), 2009, 15 (2): 6-9.

收稿日期: 2010-05-04