

· 经验交流 ·

大剂量甲氨喋呤治疗小儿急性淋巴细胞白血病的毒副作用观察

刘安生, 庞菊萍, 王赛娟, 孙熠, 王旭青, 王娟莉, 文金全, 王华

(西安市儿童医院血液科, 陕西 西安 710003)

[中图分类号] R733.71 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2002)06-0537-02

近年来,在小儿急性淋巴细胞白血病(简称ALL)的化学治疗中,应用大剂量的甲氨喋呤(简称HD-MTX),剂量为每次 $3.0 \sim 5.0 \text{ g/m}^2$,是预防髓外白血病以及全身巩固治疗的重要措施。我科于1999年1月至2001年10月,应用HD-MTX治疗小儿ALL 19例共进行了43例次,其毒副作用观察如下。

1 对象和方法

1.1 对象

小儿ALL共19例,男7例,女12例,年龄2~14岁,平均年龄7.4岁,其中ALL₁ 5例,ALL₂ 11例,ALL₃ 3例,均符合文献诊断标准^[1]。

1.2 方法

按照小儿ALL诊疗建议^[2]的要求,ALL患儿诱导化疗达完全缓解,在巩固治疗后或维持治疗阶段,应用HD-MTX进行髓外白血病的预防和全身巩固治疗,剂量每次 $3.0 \sim 5.0 \text{ g/m}^2$,将其总剂量的1/6量(每次不超过500 mg)作为突击量在30 min内滴入,余下5/6量在12 h或24 h内均匀滴入。在突击量滴入后1~2 h内,行“三联鞘注”(甲氨喋呤,阿糖胞苷,地塞米松)1次,剂量依照小儿ALL铤平议^[2]。应用HD-MTX后36 h给四氢叶酸钙(简称CF)解救,20例次首次剂量为 30 mg/m^2 ,另23例次首次剂量为 15 mg/m^2 ,以后每次CF 15 mg/m^2 ,每6 h肌注1次,共6~8次不等,同步进行VP方案(长春新碱,强的松)或6-巯基嘌呤治疗,HD-MTX的毒副反应分度按照世界卫生组织(WHO)关于抗癌药物急性或亚急性毒性反应分度

标准进行分度^[3]。

2 结果

本组43例次的HD-MTX患儿中,有38例次先后出现程度不等的毒副作用。其中,血液学改变35例次,出现时间2~8 d,平均5.1 d,分别为血红蛋白下降15例,度以下13例次,度以上2例次。白细胞和中性粒细胞减少25例次,度以下14例次,度以上11例次。血小板减少12例次,度9例次,度以上3例次。胆红素及AST/ALT升高10例次,出现时间4~10 d,平均时间5.3 d,度8例次,度2例次;口腔粘膜改变24例次,出现时间2~8 d,平均时间3.8 d,度17例次,度以上7例次,呕吐:8例次,出现时间1~24 h,平均3.6 h,均为度;皮肤7例次,度2例次,度以上5例次,其中度3例次均为同一个患儿在不同轮次HD-MTX治疗中反复出现在左背肩部皮肤固定部位的损害,为固定性药疹。在总共116例次的各种毒副反应中,度以下者为86例次,占总例次74.1%,不影响下一步的治疗。度以上者为30例次,占总例次的25.9%。经对症、支持等处理,绝大多数患儿于1周内恢复正常,个别患儿于两周内恢复。无1例因使用HD-MTX治疗而出现药物相关性毒副作用致患儿死亡的情况发生。

3 讨论

近年来的研究表明,MTX的最主要的代谢成分

是长链聚谷氨酸盐甲氨喋呤(简称MTXPG),约

90 %的 MTX 以原形的方式由肾脏排泄,MTX 在酸性尿液中易形成 MTX 结晶堵塞肾小管,由此可见 MTX 的毒副作用与血液中 MTX 的浓度,MTXPG 的聚合量以及肾脏的排泄功能有很大的关系^[4],在本组观察的 HD-MTX 治疗中出现了多种毒副作用,如骨髓抑制、肝损害、口腔粘膜损害、皮肤损害、消化道反应等与文献报道相似,其中骨髓抑制和口腔粘膜反应为主要的表现,占毒副反应的 51.7 %,针对 MTX 由肾脏排泄的机理,给予碱化、水化治疗,以减少肾脏损害的发生。本组病例中约 3/4 的患儿未出现 度以上的毒副作用而影响到下一步的治疗。

理论上讲,CF 的解救次数越多,用 HD-MTX 的毒副作用也越少。但是 CF 在解救 HD-MTX 引起的毒副作用的同时也对抗了对白血病细胞所产生的细胞毒作用,所以 CF 的解救,应该恰当、适量,过多地应用 CF 必将影响 HD-MTX 的疗效。有人观察到在静脉滴注 HD-MTX 后的 44 h 点和 68 h 点,MTX 的血药物浓度分别 $\leq 1.0 \mu\text{mol/L}$ 和 $\leq 0.1 \mu\text{mol/L}$ 时,患儿一般不会出现明显的毒副作用,CF 的解救仅需应用 6~7 次^[5]。也有人提出 CF 的剂量应为 MTX 的 2 %~5 %。我们因条件所限未

能测定患儿的血药物浓度,本组病例中应用 CF 的剂量是 MTX 的 2.4 %~4.0 %,仅有约 1/4 的患儿发生了 度以上的药物毒副反应,无 1 例患儿发生药物相关性毒副作用致死的情况。由此可见在无条件下进行血药物浓度监测时,应用 CF 进行解救的剂量为 MTX 剂量的 3 %左右是安全、可靠的,一般不发生严重的后果。

[参 考 文 献]

- [1] 张子南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 2 版. 北京:科学出版社,1998, 184 - 193.
- [2] 顾龙君,孙桂香,卢新天,等. 小儿急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第二次修订草案) [J]. 中华儿科杂志,1999, 37(5): 305 - 307.
- [3] 黄绍良. 小儿血液病手册 [M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2000, 941 - 943.
- [4] 王玉成. 甲氨喋呤多聚谷氨酸盐在甲氨喋呤治疗急性白血病中的作用及耐药机制研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志,2000, 2(5): 361 - 362.
- [5] 叶辉,顾龙君,陈静,等. 儿童急性淋巴细胞白血病大剂量甲氨喋呤治疗研究 [J]. 中华血液学杂志,2001, 22(7): 385 - 386.

(本文编辑:吉耕中)