

# 维族、汉族急性淋巴细胞白血病患者 甲氨蝶呤不良反应探讨

胡伟伟 海力其古丽·努日丁 严媚

(新疆医科大学第一附属医院儿科,新疆 乌鲁木齐 830054)

**[摘要]** **目的** 通过对维吾尔族及汉族急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿甲氨蝶呤(MTX)血药浓度监测结果的分析,为MTX不良反应的发生提供判断依据。**方法** 根据24 h MTX血药浓度监测结果,将28例(汉族15例,维吾尔族13例)接受大剂量MTX化疗的ALL患儿分为 $>10 \mu\text{mol/L}$ 与 $\leq 10 \mu\text{mol/L}$ 组;根据48 h MTX血药浓度监测结果分为 $>1.0 \mu\text{mol/L}$ 与 $\leq 1.0 \mu\text{mol/L}$ 组。采用酶放大免疫测定法对行MTX治疗的所有患儿给药后24 h及48 h血药浓度进行检测并观察不良反应发生情况。**结果** 不良反应发生率在不同24 h MTX血药浓度组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );48 h MTX血药浓度 $>1.0 \mu\text{mol/L}$ 组的消化道反应及黏膜损害发生率高于血药浓度 $\leq 1.0 \mu\text{mol/L}$ 组( $P < 0.05$ ),而在肝功能异常及骨髓抑制方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ );汉族患儿24 h及48 h MTX血药浓度均高于维吾尔族( $P < 0.05$ );除消化道反应外,汉族患儿肝功能异常、黏膜损害及骨髓抑制的发生率高于维吾尔族患儿( $P < 0.05$ )。**结论** 24 h MTX血药浓度不能预测不良反应的发生,48 h MTX血药浓度对不良反应的发生有一定预测价值;24 h、48 h MTX血药浓度及不良反应发生率在维吾尔族及汉族间存在差异;MTX血药浓度监测结果可能对及时调整MTX用量,从而达到MTX个体化治疗具有重要意义。

[中国当代儿科杂志,2012,14(11):852-855]

**[关键词]** 急性淋巴细胞白血病;甲氨蝶呤;不良反应;血药浓度监测;患儿

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)11-0852-04

## Adverse effects of methotrexate in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in Uyghur and Han children

HU Wei-Wei, NURIDING Hailiqiguli, YAN Mei. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Yan M, Email: yan10mei25@163.com)

**Abstract: Objective** To study blood concentrations of methotrexate (MTX) in Uyghur and Han children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), and to provide criteria for judging the incidence of adverse effects of MTX. **Methods** Twenty-eight children with ALL (15 Han children and 13 Uyghur children), who received high-dose MTX chemotherapy, were divided into  $>10 \mu\text{mol/L}$  and  $\leq 10 \mu\text{mol/L}$  groups according to 24-hour blood concentration of MTX, and divided into  $>1.0 \mu\text{mol/L}$  and  $\leq 1.0 \mu\text{mol/L}$  groups according to 48-hour blood concentration of MTX. Enzyme multiplied immunoassay was used to measure blood concentrations of MTX in the MTX-treated children at 24 and 48 hours after MTX administration, and the adverse effects were observed. **Results** There was no significant difference in the incidence of adverse effects between the  $>10 \mu\text{mol/L}$  and  $\leq 10 \mu\text{mol/L}$  groups ( $P > 0.05$ ). The  $>1.0 \mu\text{mol/L}$  group showed higher incidences of gastrointestinal reactions and mucosal injuries than the  $\leq 1.0 \mu\text{mol/L}$  group ( $P < 0.05$ ), but no significant difference was found between the two groups with respect to the incidence of abnormal liver function and bone marrow suppression ( $P > 0.05$ ). Compared with Uyghur children, Han children showed higher 24- and 48-hour blood concentrations of MTX ( $P < 0.05$ ) and higher incidence of abnormal liver function, mucosal injuries, and bone marrow suppression ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The 24-hour blood concentration of MTX cannot be used to predict the incidence of adverse effects in MTX chemotherapy, but 48-hour blood concentration of MTX is helpful in this regard. There are significant differences in 24- and 48-hour blood concentrations of MTX and the incidence of adverse effects between Uyghur and the Han children with ALL who receive MTX chemotherapy. Monitoring of blood MTX concentration maybe significant for timely adjustment of MTX dosage and individualized MTX chemotherapy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(11):852-855]

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia; Methotrexate; Adverse effect; Monitoring of blood MTX concentration; Child

[收稿日期]2012-03-30; [修回日期]2012-06-01  
[基金项目]新疆乌鲁木齐市科学技术计划项目(Y111310036)。  
[作者简介]胡伟伟,女,硕士研究生。  
[通信作者]严媚,副教授。

淋巴细胞性白血病(ALL)是儿童时期最常见的恶性肿瘤。目前据预后分型治疗后,其5年无病生存率已经超过80%,但仍有不少患者在治疗后复发。研究表明,髓外白血病是导致儿童ALL复发的主要危险因素。中枢神经系统和睾丸是白血病细胞的庇护所,若不进行预防,40% ALL患儿在完全缓解后3年内会发生中枢神经系统白血病,占儿童ALL复发的75%;7.7%的男孩将发生睾丸白血病,因此针对中枢神经系统和睾丸的预防性治疗应受到重视。大剂量甲氨蝶呤(MTX)+甲酰四氢叶酸钙是预防儿童ALL复发及全身巩固治疗的有效方法,对提高患儿的长期生存率可起到非常重要的作用。但MTX在个体间及个体内存在较大的药动学差异,具有治疗指数低、毒性高的特性,常见的不良反应主要表现为胃肠道反应、皮肤黏膜损害、肝功能损害及骨髓抑制等<sup>[1-3]</sup>。故临床需检测MTX血药浓度,来指导用药及亚叶酸钙解救次数。目前国内对维吾尔族患儿MTX的血药浓度及不良反应研究较少,本研究对维吾尔族、汉族共28例ALL患儿进行了70例次剂量为3 g/m<sup>2</sup>的大剂量MTX化疗,并于用药后24 h、48 h进行血药浓度测定,以比较维吾尔族、汉族ALL患儿不良反应的发生有无差异,为临床治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料及分组

2009年3月至2011年6月于新疆医科大学第一附属医院住院并接受大剂量MTX化疗的28例患儿,均为标危型,年龄2~14岁,平均年龄5.6±3.7岁;其中男19例,女9例,汉族15例,维吾尔族13例;按细胞分型,其中L1型17例,L2型9例,L3型2例;按免疫学分型,其中B细胞型23例,T细胞型5例。依据儿童ALL诊疗建议2006年第三次修订草案<sup>[4]</sup>,所有患儿均经MICM(形态学、免疫学、遗传学、基因诊断)确诊。治疗过程中28例患儿经诱导缓解与巩固治疗达完全缓解后2周<sup>[5]</sup>,开始采用大剂量MTX(3 g/m<sup>2</sup>)+甲酰四氢叶酸钙方案进行髓外白血病的预防性治疗,期间共行70例次化疗,其中汉族患儿共行MTX化疗40例次、维吾尔族患儿共行MTX化疗30例次。28例患儿70例次化疗过程中,根据24 h MTX血药浓度监测结果分为>10 μmol/L与≤10 μmol/L组;根据48 h MTX血药浓度监测结果分为>1.0 μmol/L与≤1.0 μmol/L组。

### 1.2 药品、试剂及仪器

MTX为Pfizer(Perth) Pty Ltd公司生产,产品规

格为20 mL:500 mg,药品批号为jx20050036;甲酰四氢叶酸钙为江苏恒瑞医药有限公司生产,产品规格为0.1 g,药品批号为H32022390;MTX试剂盒由西门子医学诊断产品有限公司提供;酶放大免疫分析仪购自西门子公司。

### 1.3 治疗方案

患儿于巩固治疗休息1~3周后,待中性粒细胞计数>1.5×10<sup>9</sup>/L,白细胞计数>3×10<sup>9</sup>/L,肝肾功能无异常,无感染证据且心电图无异常,开始行MTX化疗。化疗共3个疗程,每10 d为1个疗程,每疗程给予大剂量MTX(3.0 g/m<sup>2</sup>),其中1/5或1/6剂量作为突击量在30 min内快速静脉滴入,余量于23.5 h内均匀滴入;在突击量MTX滴入1.5 h内,行三联鞘注1次(MTX+阿糖胞苷+地塞米松);MTX滴注完毕12 h后用甲酰四氢叶酸钙解救,剂量为15 mg/m<sup>2</sup>,每6 h 1次,共6~8次,首次静脉推注,余次行肌肉注射,据血浆MTX血药浓度调整甲酰四氢叶酸钙解救次数及剂量,直至血浆MTX血药浓度<0.25 μmol/L时结束解救。大剂量MTX治疗当天及治疗后3 d给予碱化、水化;并每晚顿服6-巯基嘌呤50 mg/m<sup>2</sup>,共7 d。大剂量MTX治疗3个疗程后每隔12周重复1个疗程。化疗前静脉应用止吐药、保肝、保肾药物,并含漱甲酰四氢叶酸钙、庆大霉素及制霉菌素片,保护口腔黏膜。

### 1.4 血药浓度测定及不良反应监测

所有患儿均定时采集静脉血2.0 mL,离心后取血清用酶放大免疫分析仪测定MTX血药浓度。用药前、用药期间及用药后查血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心肌酶谱、心电图,并观察消化道症状、口腔黏膜损害及合并感染等情况至化疗结束后7~14 d左右。不良反应参考美国国立癌症协会毒性分级标准。一般将24 h MTX血药浓度>10 μmol/L定义为中毒浓度,24 h MTX血液浓度≤10 μmol/L定义为安全浓度;将48 h MTX血药浓度>1.0 μmol/L定义为中毒浓度,48 h MTX血药浓度≤1.0 μmol/L定义为安全浓度<sup>[5]</sup>。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料采用百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 24 h MTX血药浓度与不良反应的关系

28例患儿70例次化疗过程中,24 h MTX血药

浓度  $>10 \mu\text{mol/L}$  共 47 例次,其中伴有消化道反应 13 例次(28%),肝功能异常 10 例次(21%),黏膜损害 18 例次(38%),骨髓抑制 45 例次(96%);24 h MTX 血药浓度  $\leq 10 \mu\text{mol/L}$  共 23 例次,其中伴有消化道反应 4 例次(17%),肝功能异常 9 例次(39%),黏膜损害 5 例次(22%),骨髓抑制 19 例次(83%);提示消化道反应、肝功能异常、黏膜损害及骨髓抑制等不良反应发生率在 24 h 不同血药浓度组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 24 h MTX 血药浓度与不良反应的关系 [例(%)]

24 h MTX 血药浓度( $\mu\text{mol/L}$ )	例次	消化道反应	肝功能异常	黏膜损害	骨髓抑制
$>10$	47	13(28)	10(21)	18(38)	45(96)
$\leq 10$	23	4(17)	9(39)	5(22)	19(83)
$\chi^2$ 值		0.886	2.489	1.919	3.400
$P$ 值		0.347	0.115	0.166	0.065

### 2.2 48 h MTX 血药浓度与不良反应的关系

28 例患儿 70 例次化疗过程中,48 h MTX 血药浓度  $>1.0 \mu\text{mol/L}$  共 7 例次,其中伴有消化道反应 4 例次(57%),肝功能异常 3 例次(43%),黏膜损害 5 例次(71%),骨髓抑制 7 例次(100%);48 h MTX 血药浓度  $\leq 1.0 \mu\text{mol/L}$  共 63 例次,其中伴有消化道反应 11 例次(17%),肝功能异常 16 例次(25%),黏膜损害 18 例次(29%),骨髓抑制 58 例次(92%);结果提示  $>1.0 \mu\text{mol/L}$  组的消化道反应及黏膜损害等不良反应发生率高于  $\leq 1.0 \mu\text{mol/L}$  组( $P < 0.05$ ),而肝功能异常及骨髓抑制等不良反应发生率在 48 h 不同血药浓度组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 48 h MTX 血药浓度与不良反应的关系 [例(%)]

48 h MTX 血药浓度( $\mu\text{mol/L}$ )	例次	消化道反应	肝功能异常	黏膜损害	骨髓抑制
$>1.0$	7	4(57)	3(43)	5(71)	7(100)
$\leq 1.0$	63	11(17)	16(25)	18(29)	58(92)
$\chi^2$ 值		5.892	0.971	5.245	0.589
$P$ 值		0.015	0.324	0.022	0.439

### 2.3 维吾尔族、汉族 MTX 血药浓度分布及不良反应发生情况

汉族患儿在 24 h 和 48 h MTX 血药浓度均高于维吾尔族患儿,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且汉族患儿 24 h 和 48 h MTX 血药浓度大于安全浓度的发生率均高于维吾尔族患儿( $P < 0.05$ )(表 3)。在不良反应发生情况方面,汉族患儿肝功能异常、黏

膜损害和骨髓抑制等不良反应的发生率高于维吾尔族患儿( $P < 0.05$ );而消化道反应发生率在两组患儿间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 3 维吾尔族、汉族给药后不同时间 MTX 的血药浓度比较 [ $\bar{x} \pm s$  或例(%)]

组别	例次	24 h 血药浓度		48 h 血药浓度	
		血药浓度( $\mu\text{mol/L}$ )	$>$ 安全浓度	血药浓度( $\mu\text{mol/L}$ )	$>$ 安全浓度
汉族	40	$20 \pm 13$	31(77)	$0.98 \pm 0.28$	6(15)
维吾尔族	30	$14 \pm 11$	16(53)	$0.15 \pm 0.03$	1(3)
$t/(\chi^2)$ 值		1.941	(4.657)	1.736	(6.084)
$P$ 值		0.047	0.027	0.017	0.012

表 4 维吾尔族、汉族不良反应发生情况 [例(%)]

组别	例次	消化道反应	肝功能异常	黏膜损害	骨髓抑制
汉族	40	12(30)	15(37)	18(45)	40(100)
维吾尔族	30	5(17)	4(13)	6(20)	27(90)
$\chi^2$ 值		1.657	5.063	4.755	4.179
$P$ 值		0.198	0.024	0.029	0.041

## 3 讨论

MTX 通过抑制细胞中的二氢叶酸还原酶来抑制二氢叶酸转化为四氢叶酸,进而特异性抑制 DNA 的合成以发挥抗白血病作用。常规全身应用的 MTX 不易透过血脑及血脑屏障,而大剂量的 MTX 可以明显提高药物到达血液和脑脊液的药物浓度,国外报道人体对 MTX 的最大耐受剂量已达  $33.6 \text{ g/m}^2$ [6]。当每次 MTX  $>1 \text{ g/m}^2$  持续滴注时,药物到达脑脊液中浓度可以达  $10^7 \text{ mol/L}$  以上,此浓度可抑制白血病细胞的 DNA 合成,故 MTX 在 ALL 维持治疗及髓外白血病的防治中发挥着重要的作用。但与此同时,也会产生较多的不良反应,这些不良反应的发生取决于血药浓度的高低和持续时间的长短[7-8]。

本研究中 28 例患儿共接受 70 例次 MTX 化疗后,不良反应主要表现为消化道反应、肝功能损害、黏膜损害及骨髓抑制等。消化道反应主要表现为腹部不适、呕吐、食欲减退等;肝功能损害则主要表现为转氨酶升高;黏膜损害主要表现为口角及口腔溃疡、肠道黏膜炎(腹泻、腹痛、便血)及肛周糜烂等;骨髓抑制以外周血白细胞和中性粒细胞下降为主,一部分患儿伴有血小板或血红蛋白降低。以上不良反应通过对症支持治疗可在 1 周左右消失。

本研究结果显示不良反应发生率在不同 24 h MTX 血药浓度组间差异无统计学意义,表明 24 h 血

药浓度不能预测不良反应的发生。48 h MTX 血药浓度  $> 1.0 \mu\text{mol/L}$  组不良反应发生率比血药浓度  $\leq 1.0 \mu\text{mol/L}$  组显著提高,尤其在消化道反应及黏膜损害方面,提示 48 h 血药浓度能预测不良反应的发生;因此通过监测 48 h 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。

另外,本研究结果显示,MTX 血药浓度存在很大的个体差异,尤其在 48 h 时间点,个体差异尤为显著。48 h 点维吾尔族患儿 MTX 血药浓度均值大部分低于中毒浓度水平 ( $1.0 \mu\text{mol/L}$ ),而汉族患儿 48 h 点 MTX 血药浓度均值大部分仍明显高于排泄延迟水平,这与徐卫群等<sup>[9]</sup>报道的中毒浓度发生率与所用 MTX 剂量无关,而与个体差异较大相一致。汉族患儿应用 MTX 化疗后肝功能异常、黏膜损害和骨髓抑制等不良反应发生率显著高于维吾尔族患儿,说明 MTX 的不良反应在维吾尔族和汉族患儿间存在差异,这可能与 MTX 血药浓度的个体差异有关,也可能与亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因在不同种族中存在基因多态性有关<sup>[10]</sup>。另有研究表明 MTHFR 1298CC 基因型能降低骨髓抑制的风险性,A1298C 与 MTX 毒副反应相关<sup>[11]</sup>,并且 MTHFR 677CT 基因型也与 MTX 毒副反应有关<sup>[12-13]</sup>。同时有报道显示,MTX 在不同种族 ALL 患儿体内药代动力学存在种系变异差异<sup>[14]</sup>;另据文献报道显示,ALL 在发病率方面存在民族差异、性别差异、年龄差异等<sup>[15]</sup>;至于维吾尔族、汉族患儿是否存在 MTHFR 基因差异,有待进一步研究。

总之,MTX 血药浓度及不良反应发生率在不同种族患儿中具有明显的差异;48 h MTX 血药浓度对不良反应的发生有预测价值。因此,在应用大剂量 MTX 治疗 ALL 患儿时,应及时监测 MTX 血药浓度,并根据血药浓度及时调整用量,实施合理的个体化治疗方案,以减少不良反应的发生,对保证 MTX 用药安全具有十分重要的意义。

### [参 考 文 献]

[1] 叶辉,顾龙君,陈静. 儿童急性淋巴细胞白血病大剂量甲氨蝶

呤治疗研究[J]. 中华血液学杂志,2001,22(7):385-386.  
[2] 韦润红,赵国兴,陈疏敏,程志. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病耐受性临床研究[J]. 儿科药学杂志,2006,12(3):12-14.  
[3] 唐薇,张琰,杨龙,张峻. 66 例小儿急淋白血病大剂量甲氨蝶呤化疗血药浓度监测及个体化给药[J]. 中国现代应用药学,2006,23(6):508-510.  
[4] 顾龙君. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第三次修订草案)[J]. 中华儿科杂志,2006,44(5):392-395.  
[5] 陆爱东,张乐平,刘桂兰. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病的血药浓度研究[J]. 实用儿科临床杂志,2004,19(1):36-38.  
[6] Nathan PC, Whitcomb T, Wolters PL, Steinberg SM, Balis FM, Brouwers P, et al. Very high-dose methotrexate ( $33.6 \text{ g/m}^2$ ) as central nervous system preventive therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of National Cancer Institute/Children's Cancer Group trials CCG-191P, CCG-134P and CCG-144 P [J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47(12): 2488-2504.  
[7] 詹其林,丁美琪,潘民,虞国慧,吴福红,邱晓星. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤副作用观察[J]. 内科急危重症杂志,2008,14(4):207-209.  
[8] 刘筱梅,徐西华,戴碧涛,宪莹,苏庸春. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童白血病毒副作用临床研究[J]. 儿科药学杂志,2003,9(5):45.  
[9] 徐卫群,汤永民,方澄清,宋华,石淑文,杨世隆,等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病排泄延迟分析[J]. 中华血液学杂志,2005,26(1):15-18.  
[10] 王玉成,顾龙君. 甲氨蝶呤多聚谷氨酸盐在甲氨蝶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):361-363.  
[11] Kantar M, Kosova B, Cetingul N, Gumus S, Toroslu E, Zafer N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(6): 912-917.  
[12] 刘晶霞,陈洁平,谭文. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与急性淋巴细胞白血病患者甲氨蝶呤化疗毒副反应的研究[J]. 中国实验血液学杂志,2008,16(3):488-492.  
[13] 余慧,金润铭,白燕. 急性淋巴细胞白血病患者亚甲基四氢叶酸还原酶多态性与甲氨蝶呤毒副反应的研究[J]. 中华儿科杂志,2005,43(4):302.  
[14] Trerriño LR, Shimasaki N, Yang W, Panetta JC, Cheng C, Pei D, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(35): 5972-5978.  
[15] 张耀东,谭利娜,胡群,卫海燕,张小玲,熊昊. 儿童急性淋巴细胞白血病免疫分型特征及其临床意义[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(3):188-191.

(本文编辑:万静)