

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.010

论著·临床研究

大剂量甲氨蝶呤治疗毒副作用系统分析

孙青 谢瑶 赵卫红 华瑛 吴鹏辉 李硕 卢新天

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[摘要] **目的** 总结大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)治疗的毒副作用,为优化HDMTX治疗提供理论基础。**方法** 回顾性分析601例次接受HDMTX治疗的120例急性淋巴细胞白血病或非霍奇金淋巴瘤患儿临床资料,按照WHO抗癌药物毒副作用分级标准对各系统毒副作用进行分析。**结果** HDMTX治疗后骨髓抑制几乎出现在所有患儿,以粒细胞减少最为多见(93.3%)。最常见的消化系统毒副作用是谷丙转氨酶升高(60.4%);泌尿系统最常见的毒副作用是蛋白尿(9.2%);皮肤症状发生率最高的为皮肤红斑(7.2%);神经系统毒副作用如痛觉过敏、肢体麻木或头痛仅观察到7例次。HDMTX的严重毒副作用仅见于血液系统和消化系统。与MTX 3 g/m²组比较,5 g/m² HDMTX组的24 h MTX血药浓度较高($P<0.05$),血红蛋白及血小板降低、口腔黏膜炎、蛋白尿和皮肤症状等毒副作用的发生率也较高($P<0.05$)。**结论** HDMTX治疗后严重毒副作用主要发生在血液系统和消化系统,骨髓抑制、口腔黏膜炎、蛋白尿、皮肤症状等毒副作用的发生均有一定的剂量依赖性。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 781-785]

[关键词] 甲氨蝶呤; 副作用; 化疗; 儿童

Adverse effects of high-dose methotrexate therapy

SUN Qing, XIE Yao, ZHAO Wei-Hong, HUA Ying, WU Peng-Hui, LI Shuo, LU Xin-Tian. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Zhao W-H, Email: zhaowh3212@126.com)

Abstract: Objective To investigate the adverse effects of high-dose methotrexate (HDMTX) therapy, and to provide a theoretical basis for optimizing clinical treatment. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 120 children with acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma who underwent 601 times of HDMTX therapy. The adverse effects of various systems were analyzed according to the WHO criteria for the classification of adverse effects of anticancer drugs. **Results** Almost all the children experienced bone marrow suppression, and 93.3% had granulocytopenia. The most common adverse effects in the digestive system and urinary system were elevated glutamic-pyruvic transaminase (60.4%) and proteinuria (9.2%) respectively. For skin symptoms, skin erythema had the highest incidence rate (7.2%). The adverse effects in the nervous system (hyperpathia, numbness of extremities, or headache) were only observed in 7 cases. Serious adverse effects were only seen in the blood system and digestive system. Compared with the 3 g/m² methotrexate (MTX) group, the 5 g/m² HDMTX group had a significantly higher 24-hour plasma MTX concentration, significant reductions in hemoglobin and platelet count, and significantly higher incidence rates of oral mucositis, proteinuria, and skin symptoms ($P<0.05$). **Conclusions** Serious adverse effects of HDMTX therapy mainly involve the blood system and digestive system, and the adverse effects such as bone marrow suppression, oral mucositis, proteinuria, and skin symptoms occur in a dose-dependent manner.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(7): 781-785]

Key words: Methotrexate; Adverse effect; Chemotherapy; Child

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)可单独或者与其它药物联合应用于多种肿瘤性疾病、免疫性疾病的治疗^[1],其抗瘤谱较广,免疫抑制作用强,但

与之相伴随的细胞毒性也可出现在多个系统。由于MTX在不同疾病治疗中的给药方式不同,其毒副作用有很大差异。其中,24小时持续静脉输注

[收稿日期] 2016-12-21; [接受日期] 2017-04-11

[作者简介] 孙青,女,硕士,住院医师。

[通信作者] 赵卫红,女,主任医师。

大剂量甲氨蝶呤 (high-dose methotrexate, HDMTX) 的毒副作用与其它给药方式相比更加明显。既往有关 HDMTX 毒副作用的报道多没有对毒副作用进行详细分类及分级。本研究收集接受 HDMTX 治疗的急性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤患儿的临床资料, 将所出现的毒副作用进行分级整理、分析, 并比较不同剂量 HDMTX 治疗下各种毒副作用发生率的差异, 以进一步指导 HDMTX 的临床用药。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2005 年 1 月至 2015 年 4 月期间北京大学第一医院儿科血液肿瘤病房接受 HDMTX 化疗的 120 例急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 或非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 患儿的临床资料。其中男性 75 名、女性 45 名, 平均 7 ± 4 岁。ALL 诊断参照儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第三次修订草

案)^[2], NHL 诊断参照儿童非霍奇金淋巴瘤诊疗建议^[3]。120 例患儿行 HDMTX 化疗 601 例次, 其中 HDMTX 剂量为 3 g/m^2 的 336 例次, 剂量为 5 g/m^2 的 265 例次。参照文献^[2-3], HDMTX 剂量为 3 g/m^2 者合用 6- 巯基嘌呤, 而剂量为 5 g/m^2 的合用长春新碱、环磷酰胺、阿糖胞苷、门冬酰胺酶、柔红霉素等化疗。

1.2 临床资料收集

参照 WHO 抗癌药物毒副作用分级标准 (表 1)^[4], 对 HDMTX 毒副作用进行分级: 定量资料包括血常规、谷丙转氨酶、胆红素、肌酐; 半定量资料包括蛋白尿、血尿; 定性资料包括口腔黏膜炎、恶心呕吐、皮肤症状 (红斑、干性皮炎、瘙痒、湿性皮炎、剥脱性皮炎)、神经系统症状 (头痛、感觉异常、运动障碍) 等。定量及半定量资料记录与正常值差异最大的, 定性资料记录程度最严重的表现。毒副作用根据严重程度分为 5 个等级, 0 级为无或者轻微, 4 级最严重, 3 级、4 级毒副作用定义为严重毒副作用。

表 1 WHO 抗癌药物常见毒副反应分级标准

毒副反应	分级 (度)				
	0	1	2	3	4
血液系统					
血红蛋白 (g/L)	≥ 110	95~109	80~94	65~79	<65
粒细胞 ($\times 10^9/L$)	≥ 2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
血小板 ($\times 10^9/L$)	≥ 100	75~99	50~74	25~49	<25
消化系统					
谷丙转氨酶	$\leq 1.25 \times N$	1.26~2.50 $\times N$	2.6~5.0 $\times N$	5.1~10.0 $\times N$	>10 $\times N$
口腔黏膜炎	无异常	红斑、疼痛	红斑、溃疡, 可进食	溃疡, 可进流食	不能进食
恶心呕吐	无	恶心	暂时性呕吐	呕吐, 需治疗	难控制的呕吐
胆红素	$\leq 1.25 \times N$	1.26~2.50 $\times N$	2.6~5.0 $\times N$	5.1~10.0 $\times N$	>10 $\times N$
泌尿系统					
蛋白尿	无	+ 或 <0.3 g/100 mL	+++~++++ 或 0.3~1.0 g/100 mL	++++ 或 >1.0 g/100 mL	肾病综合征
血尿	无	镜下血尿	严重血尿	严重血尿, 有血凝块	泌尿道梗阻
肌酐	$\leq 1.25 \times N$	1.26~2.50 $\times N$	2.6~5.0 $\times N$	5.1~10.0 $\times N$	>10 $\times N$
皮肤					
皮肤症状	无	红斑	干性脱皮, 瘙痒	湿性皮炎	剥脱性皮炎
神经系统					
头痛	无	轻度	中度 (可忍受)	重度 (可控制)	难控制
周围神经	正常	感觉异常或腱反射减弱	严重感觉异常或轻度无力	不能忍受的感觉异常或显著运动障碍	瘫痪

注: [N] 正常值。

1.3 MTX 稳态药物浓度检测

所有入组病例均检测开始滴注 MTX 后的 24 h 稳态药物浓度 (concentration at steady state, C_{ss})，应用荧光偏振免疫法检测，试剂盒为美国雅培公司生产。

1.4 HDMTX 毒副作用的预防

采用水化、碱化尿液以及四氢叶酸解救预防 HDMTX 毒副作用。(1) HDMTX 输注前 0.5 h 予 5% 碳酸氢钠 20 mL/m² 静脉输注；(2) 水化量为每天 3000 mL/m²，自 HDMTX 用药当日至 MTX 血药浓度降至 0.1 μmol/L 以下；(3) 化疗第 42 h 开始予四氢叶酸解救，直至 MTX 血药浓度降至 0.25 μmol/L 以下。所有患儿均给予硼酸坐浴及口腔护理等。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行处理。计数资料用百分比 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HDMTX 治疗后毒副作用分析

120 例患儿 601 例次 HDMTX 治疗后，血液系统最常见的毒副作用是粒细胞减少 (93.3%，561/601)，血红蛋白降低与血小板降低的发生率

分别为 72.6% (436/601) 和 39.9% (240/601)；消化系统最常见的毒副作用是 ALT 升高 (60.4%，363/601)，胆红素升高的仅 5 例次，且均为 1 级；口腔黏膜炎和恶心呕吐的发生率分别为 44.9% (270/601) 和 35.9% (216/601)；泌尿系统最常见的毒副作用是蛋白尿 (9.2%，55/601)，血尿和血肌酐升高的发生率分别为 3.2% (19/601) 和 1.2% (7/601)；皮肤症状主要表现为皮肤红斑、干性脱皮、瘙痒等，发生率最高的为皮肤红斑 (7.2%，43/601)；神经系统毒副作用仅观察到 7 例次，其中 1 例次表现为痛觉过敏，1 例次表现为肢体麻木，5 例次表现为轻度头痛。见表 2。严重毒副作用见于血液系统和消化系统，以粒细胞减少 (70.4%，423/601) 和 ALT 升高 (22.1%，133/601) 较常见；泌尿系统、皮肤、神经系统均未观察到严重毒副作用事件。

2.2 不同剂量 HDMTX 毒副作用发生率比较

5 g/m² HDMTX 组的 24 h C_{ss} 明显高于 3 g/m² 组 (73 ± 15 μmol/L vs 39 ± 9 μmol/L)；Hb 降低、PLT 降低、口腔黏膜炎、蛋白尿和皮肤症状等毒副作用的发生率高于 3 g/m² 组 (P<0.05)；两组粒细胞减少、胆红素升高、ALT 升高、恶心呕吐、肌酐升高、血尿、周围神经炎、头痛等各项毒副作用的发生率差异均无统计学意义 (P>0.05)。见表 3。

表 2 601 例次患儿接受 HDMTX 治疗后的毒副作用 [例 (%)]

副作用	1 级	2 级	3 级	4 级	合计
血液系统					
粒细胞减少	39(6.5)	99(16.5)	193(32.1)	230(38.3)	561(93.3)
Hb 降低	158(26.3)	115(19.1)	89(14.8)	65(10.8)	436(72.5)
PLT 降低	49(8.2)	45(7.5)	64(10.7)	82(13.6)	240(39.9)
消化系统					
ALT 升高	134(22.3)	96(16.0)	64(10.7)	69(11.5)	363(60.4)
口腔黏膜炎	35(5.8)	233(38.8)	2(0.3)	0(0.0)	270(44.9)
恶心呕吐	49(8.2)	110(18.3)	57(9.5)	0(0.0)	216(35.9)
胆红素升高	5(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(0.8)
泌尿系统					
蛋白尿	49(8.2)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	55(9.2)
血尿	17(2.8)	2(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	19(3.2)
肌酐升高	7(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(1.2)
皮肤					
皮肤症状	43(7.2)	2(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	45(7.5)
神经系统					
头痛	4(0.7)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(0.8)
周围神经炎	2(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)

表 3 不同剂量 HDMTX 治疗后毒副作用发生率比较
[例(%)]

毒副作用	3 g/m ² 组 (n=336)	5 g/m ² 组 (n=265)	χ^2 值	P 值
血液系统				
粒细胞减少	309(92.0)	252(95.1)	0.740	0.390
Hb 降低	201(59.8)	226(85.3)	11.754	0.001
PLT 降低	79(23.5)	161(60.8)	28.010	<0.001
消化系统				
ALT 升高	208(61.9)	155(58.5)	0.333	0.564
口腔黏膜炎	120(35.7)	150(56.6)	5.195	0.023
恶心呕吐	131(39.0)	85(32.1)	3.408	0.065
胆红素升高	5(1.5)	0(0.0)	1.005	0.316
泌尿系统				
蛋白尿	13(3.9)	42(15.9)	8.000	0.005
血尿	9(2.7)	10(3.8)	0.148	0.700
肌酐升高	4(1.2)	3(1.1)	0.000	1.000
皮肤				
皮肤症状	32(9.5)	13(4.9)	4.562	0.033
神经系统				
头痛	3(0.9)	2(0.8)	0.056	0.477
周围神经炎	1(0.3)	1(0.4)	0.028	0.866

3 讨论

HDMTX 可以明显提高血液及脑脊液中的药物浓度,为儿童白血病及其他肿瘤治愈率的改善做出了巨大贡献,然而随之而来的是其更加明显的毒副作用。文献报道,儿童 HDMTX 相关的毒副作用以感染/粒细胞缺乏伴发热及粘膜损害最为常见^[5-6]。也有研究报道,HDMTX 引起的肝功能损害、恶心呕吐、感染的发生分别可达 60%、45%~50% 及 40%~55%^[7]。本研究 120 例患儿共接受 601 例次 HDMTX 治疗,毒副作用包括粒细胞减少(93.3%)、ALT 升高(60.4%)、口腔黏膜炎(44.9%)和胃肠道反应(35.9%),与文献报道相符。另外,本研究还观察到,HDMTX 治疗后 ALT 升高的发生率虽高达 60.4%,但仅 5 例次发生胆红素升高,且均为 1 级,未观察到肝衰竭的病例,说明 HDMTX 治疗后肝功能损害程度并不严重。

本研究结果显示,HDMTX 治疗后毒副作用还可见于泌尿系统,表现为蛋白尿、血尿、肌酐升高,其中发生肌酐升高的仅 7 例次,均为 1 级,尚未

达到急性肾功能损伤的程度。然而有文献报道,HDMTX 治疗后大约 10.1% 的患者可以发生急性肾功能损伤,主要与 MTX 排泄延迟、合并用药有肾毒性或影响 MTX 排泄等因素有关^[8]。本研究肌酐升高的 7 例次均有 MTX 排泄延迟,其中 4 例次在 HDMTX 治疗前或治疗过程中因合并感染加用抗生素治疗。另有研究表明,MTX 的肾脏毒性与亚甲基四氢叶酸还原酶的基因多态性有关。但本研究患儿是否存在亚甲基四氢叶酸还原酶基因缺陷及其与 HDMTX 毒副作用的关系有待进一步研究。

除此之外,HDMTX 还可导致神经系统毒性,从轻度的可逆性症状到慢性进展性脑病^[10],表现为嗜睡、抽搐、感觉异常甚至偏瘫等^[11-12]。本研究 HDMTX 神经系统毒副作用观察到 1 例次痛觉过敏,1 例次肢体麻木,5 例次头痛,均为可逆性症状,未观察到嗜睡、抽搐、偏瘫及不可逆性神经系统症状等。文献报道,少数患儿在 HDMTX 应用过程中还可观察到过敏反应,轻症仅表现为皮肤红斑,重症甚至出现致命性过敏反应,机制与免疫介导有关^[13-14]。本研究 45 例次发生过敏反应,主要表现为皮肤红斑,少数表现为皮肤瘙痒,干性脱皮,未观察到重症过敏反应。

本研究每一例次均进行了 24 h MTX 稳态药物浓度检测,与 3 g/m² HDMTX 组相比较,5 g/m² 组的 24 h 稳态药物浓度较高,其血象受抑、口腔黏膜炎、蛋白尿和皮肤症状等毒副作用的发生率也较高,但两组肝功能损害、消化道反应、血尿、周围神经症状及头痛等副作用的发生率差异均无统计学意义。提示 HDMTX 的骨髓抑制、口腔黏膜炎、蛋白尿以及皮疹等毒副作用具有剂量依赖性,应该做好充分的水化、碱化尿液及解救等防治工作。

儿童肿瘤的治疗为多药联合的综合治疗,毒副作用不能完全除外其它化疗药物的协同作用所致,而且 5 g/m² HDMTX 组与 3 g/m² 组的联合用药不尽相同,这是本研究的局限所在。

综上,HDMTX 治疗后严重毒副作用主要发生在血液系统和消化系统,血液系统骨髓抑制、口腔黏膜炎、蛋白尿、皮肤症状等毒副作用的发生均有一定的剂量依赖性。

[参 考 文 献]

- [1] Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy[J]. Clin Chem, 1996, 42(8 Pt 2): 1322-1329.
- [2] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 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.
- [3] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中国抗癌协会儿科专业委员会, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童非霍奇金淋巴瘤诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(3): 186-192.
- [4] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)[J]. 癌症, 1992, 11(3): 253.
- [5] Tsurusawa M, Gosho M, Mori T, et al. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(2): 279-284.
- [6] Pauley JL, Panetta JC, Crews KR, et al. Between-course targeting of methotrexate exposure using pharmacokinetically guided dosage adjustments[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 72(2): 369-378.
- [7] Cwiklinska M, Balwierz W, Stanuch H. Clinical tolerance of high-dose methotrexate used in consolidation therapy in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Przegl Lek, 2010, 67(6): 355-360.
- [8] 程道海, 陆华, 刘滔滔, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病致急性肾损伤分析[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(3): 357-360.
- [9] 孟琳懿, 田怀平, 王小洁, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性对儿童甲氨蝶呤化疗后毒副反应[J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(2): 1-4.
- [10] Garcia-Puig M, Fons-Estupina MC, Rives-Sola S, et al. Neurotoxicity due to methotrexate in paediatric patients. Description of the clinical symptoms and neuroimaging findings[J]. Rev Neurol, 2012, 54(12): 712-718.
- [11] Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(9): 949-959.
- [12] Shah N, Zambidis ET. False-photosensitivity and transient hemiparesis following high-dose intravenous and intrathecal methotrexate for treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 53(1): 103-105.
- [13] Millot F, Auriol F, Brecheteau P, et al. Acral erythema in children receiving high-dose methotrexate[J]. Pediatr Dermatol, 1999, 16(5): 398-400.
- [14] Pugi A, Benemei S, Vietri M, et al. Anaphylaxis during the first course of high-dose methotrexate: a case report and literature review[J]. J Clin Pharm Ther, 2012, 37(2): 245-248.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

举办“新生儿生命支持技术高峰论坛”通知

为促进我国新生儿危重病医学的发展以及新生儿生命支持技术的应用与推广, 不断提高危重新生儿的抢救水平, 《中国当代儿科杂志》编辑部、广州市医学会新生儿科分会、广州市妇女儿童医疗中心(广州市儿童医院)拟于2017年7月27~30日(27日报到, 30日上午撤离)在广州市联合举办“新生儿生命支持技术高峰论坛”。

本次会议系国家级继续医学教育项目(项目编号: 2017-06-03-042; I类学分8分), 内容突出生命支持技术的“规范化应用与研究进展”特点, 涵盖新生儿临床应用的各种生命支持技术, 如常频机械通气、高频振荡通气、无创正压通气、ECMO、CRRT、NO吸入治疗、亚低温治疗、换血疗法、肺表面活性物质的应用、益生菌疗法、早产儿氧疗、加温湿化高流量氧疗、危重新生儿胃肠外营养、胃肠内营养、脑损伤的干细胞移植治疗、脑血氧监测、振幅整合脑电图的应用、无创心输出量监测、NICU床旁检测技术等。届时将邀请国内知名新生儿医学领域专家、教授演讲与研讨。

报名办法及注意事项: 会务费(含资料费)900元, 食宿统一安排, 费用自理。有意参会者请来信、电话或电子邮件联系。主办方联系地址: 广州市人民中路318号广州市儿童医院新生儿科, 邮编510120; 联系人: 唐娟, 15302491815, Email: moyudaoyuan@163.com; 周伟, 13928737378, Email: zhouwei_pu002@126.com)。

《中国当代儿科杂志》编辑部 / 广州市医学会新生儿科分会 / 广州市妇女儿童医疗中心