

儿童急淋大剂量甲氨蝶呤延迟解救的安全性研究

韩怡波

(大连市妇女儿童医疗中心儿童血液肿瘤科, 辽宁 大连 116034)

摘要:目的 探讨大剂量使用甲氨蝶呤(HD-MTX)治疗儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)后延迟 6 h 解救的安全性。方法 选择 2006 年 1 月~2018 年 12 月在我院接受治疗的中高危 ALL 患儿 108 例作为研究对象,所有患儿均接受 HD-MTX 治疗,根据开始使用亚叶酸钙(CF)解救时间分为 36H 组及 42H 组,各 54 例。比较两组患儿的临床表现、常见不良反应情况及第 2、3 次解救后血药浓度。结果 36H 组患儿骨髓抑制、口腔黏膜损害、胃肠道反应、肝功能异常、皮疹、继发感染发生率分别为 81.48%(44/54)、20.37%(11/54)、24.07%(13/54)、44.44%(24/54)、11.11%(6/54)、11.11%(6/54),42H 组分别为 88.89%(48/54)、12.96%(7/54)、16.67%(9/54)、51.85%(28/54)、7.41%(4/54)、9.26%(5/54),组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组第 2、3 次解救后血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 ALL 患儿接受 HD-MTX 治疗后 42 h 解救与 36 h 解救的安全性基本一致,但延迟 6 h 解救可以更好的发挥 MTX 的抗肿瘤作用。

关键词:甲氨蝶呤;亚叶酸钙;儿童;急性淋巴细胞白血病

中图分类号:R733.71

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.19.046

文章编号:1006-1959(2019)19-0143-04

Safety Study on Delayed Rescue of High-Dose Methotrexate in Children

HAN Yi-bo

(Department of Children Pediatric Hematological Oncology, Dalian Municipal Women and Children's Medical Center, Dalian 116034, Liaoning, China)

Abstract: Objective To investigate the safety of high-dose methotrexate (HD-MTX) in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after 6 h of rescue. Methods From January 2006 to December 2018, 108 children with middle and high risk ALL treated in our hospital were selected as the subjects. All the children were treated with HD-MTX. According to the rescue time of calcium folinate (CF), they were divided into 36H group ($n=54$) and 42H group ($n=54$). The clinical manifestations, common adverse reactions and blood concentration were compared between the two groups. Results The incidence of bone marrow suppression, oral mucosal damage, gastrointestinal reactions, liver dysfunction, rash and secondary infection in the 36H group were 81.48% (44/54), 20.37% (11/54), 24.07% (13/54), 44.44% (24/54), 11.11% (6/54), 11.11% (6/54), 42H group, respectively. The differences were 88.89% (48/54), 12.96% (7/54), 16.67% (9/54), 51.85% (28/54), 7.41% (4/54), 9.26% (5/54), respectively. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in blood concentration between the two groups at the 2nd and 3rd time ($P>0.05$). Conclusion The safety of 42 h after HD-MTX treatment was consistent with the safety of 36 h rescue in children with ALL, but delayed 6 h rescue could better exert the anti-tumor effect of MTX.

Key words: Methotrexate; Calcium leucovorin; Children; Acute lymphoblastic leukemia

大剂量使用甲氨蝶呤(HD-MTX)联合亚叶酸钙(CF)解救是儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)最重要的髓外预防治疗及巩固治疗措施^[1]。HD-MTX 在消除白血病肿瘤细胞的同时具有严重的毒副作用,可能会造成器官损害,严重者可以致死。目前临床上主要使用 CF 解救 HD-MTX 的不良反应,但是 CF 在解救 HD-MTX 毒副作用的同时也拮抗 HD-MTX 的抗肿瘤作用,因此需要掌握适度的 CF 解救时间,既要防止严重不良反应,又要保持 MTX 的抗肿瘤作用^[2,3]。我院血液肿瘤科于 2006~2018 年在治疗儿童 ALL 中采用了两种解救方案,分别于 HD-MTX 化疗后 36 h 及 42 h 开始 CF 解救,并且两种方案预期终止 CF 解救时间均为化疗后 72 h。本研究通过观察两种方案各自初次诱导缓解后的 HD-MTX 治疗时的副作用,探讨不同解救方案的安全性,旨在为临床治疗中选择更合适的 HD-MTX 解救方案提供参考,现报道如下。

作者信息:韩怡波(1975.9-),男,辽宁大连人,本科,主治医师,主要从事儿童血液肿瘤疾病的临床诊治工作

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2006 年 1 月~2018 年 12 月在大连市妇女儿童医疗中心治疗的中高危 ALL 患儿 108 例作为对象,全部病例诊断、分型及危险度分级参照《小儿急性淋巴细胞性白血病诊疗建议》确定,所有患儿经诱导缓解及巩固治疗后开始髓外预防 HD-MTX 治疗。按开始使用 CF 解救时间分为 36H 组及 42H 组,各 54 例。36H 组中男 30 例,女 24 例,年龄 3~16 岁,平均年龄(8.50±3.91)岁;病程 1~6 个月,平均病程(3.29±0.66)个月;疾病严重程度:轻度 23 例,中度 30 例,重度 1 例。42H 组中男 32 例,女 22 例,年龄 3~16 岁,平均年龄(8.43±3.87)岁;病程 1~7 个月,平均病程(3.34±0.69)个月;疾病严重程度:轻度 21 例,中度 31 例,重度 2 例。两组患儿性别、年龄、病程等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),研究可比。

1.2 HD-MTX 治疗方法 两组患儿的血常规于诱导巩固治疗恢复正常(中性粒细胞绝对值 $>1.5\times 10^9/L$,白细胞计数 $\geq 3\times 10^9/L$,肝肾功能无异常情况)后开

始 HD-MTX 治疗。化疗前 1 天开始水化碱化(配方为 10%氯化钠、5%葡萄糖液、5%碳酸氢钠液、适量氯化钾配制而成)。①预水化:化疗前 1 天,保持 1/4 张力,碳酸氢钠 5 ml/kg,总液体量 2000 ml/m²,并加入适量氯化钾,持续输注 8 h 以上;②MTX 化疗开始后,维持 1/5 张力,碳酸氢钠 5 ml/kg,总液体量 3000 ml/m²,持续静脉输注 24 h/d,同时予碳酸氢钠片口服,2 片/次,3 次/d,直至检查 MTX 血药浓度<0.1 μmol/L,一般多数患者化疗第 3 天(相当于化疗开始后 72 h)可达到此浓度,此时停止水化碱化。两组甲氨蝶呤(广东岭南制药有限公司,国药准字 H20074238)化疗方案总剂量均为 5 g/m²。

36H 组化疗开始后先使用 1/6 总剂量的 MTX(不超过 500 mg/次)的甲氨蝶呤作为冲击剂量,30 min 内输注完成,其余剂量 23.5 h 输液泵均匀泵入;42H 组开始后采用 1/10 总剂量 MTX 的作为冲击剂量(不超过 500 mg/次),1 h 内快速输注,其余剂量 23 h 均匀输入。两组在化疗开始前均给予相同的止吐药物。

化疗期间 CF 含漱保护口腔黏膜,高锰酸钾稀释溶液坐浴保护肛门黏膜,同时行保肝、保心治疗。HD-MTX 治疗开始后 2 h 内鞘注阿糖胞苷(国药一心制药有限公司,国药准字 H20055127)、MTX、地塞米松(江西希尔康泰制药有限公司,国药准字 H36021923)1 次。HD-MTX 治疗当天夜间开始口服 6-巯基嘌呤(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H33020779)50 mg/(m²·d),共 7 d。一般情况下,在化疗后第 4 天多数患者已经结束水化碱化输液及亚叶酸钙解救,剩余 6-巯基嘌呤由患者家属自行带回家口服。

1.3 CF 解救方法 36H 组于 HD-MTX 化疗第 36 h 开始 CF 解救,42H 组从 HD-MTX 化疗第 42 h 开始解救,均为肌肉注射 CF,首次剂量均为 15 mg/m²,之后每间隔 6 h 1 次。根据血浆药物浓度决定 CF 的使用剂量和次数:①若当次 MTX 血浆浓度≥1.0 μmol/L,则需进行第 2 次解救,具体剂量依 MTX 血药浓度决定;②若当次 MTX 浓度为≤1.0 μmol/L,并且≥0.1 μmol/L,则需继续解救,解救剂量为 15 mg/m²;③当 MTX 血浆浓度≤0.1 μmol/L,停止解救,预期第 3 次解救后血药浓度≤0.1 μmol/L。④本研究视第 3 次解救为最后 1 次 CF 解救。超过 3 次之后的解救为补充解救。

1.4 血药浓度监测 36H 组于 HD-MTX 化疗开始后 23 h(第 1 次),44 h(第 2 次),68 h(第 3 次)采集静脉血液 1 ml,离心,检测 MTX 的血浆药物浓度,若第 3 次血药浓度>0.1 μmol/L,则每间隔 24 h 再次检测,直至其血浆 MTX 浓度≤0.1 μmol/L 结束观察。42H 组于 HD-MTX 化疗开始后 23 h(第 1 次),42 h(第 2 次),66 h(第 3 次)采集静脉血液 1 ml,离心,检测 MTX 血浆药物浓度,同样,若第 3 次血药浓度>0.1 μmol/L,处理方法同 36H 组。第 2 次 MTX 安全血药浓度≤1.0 μmol/L,第 3 次 MTX 安全血药浓度≤0.1 μmol/L。

1.5 观察指标 比较两组第 2、3 次解救后血药浓度水平及不良反应发生情况。每次应用 HD-MTX 治疗前检查患儿血常规、尿常规、肝功、肾功、心肌酶、心电图,记录患儿化疗后 1~7 d 胃肠道症状、口腔黏膜损害、皮肤损害及合并感染等情况,化疗第 4 天复查血常规,第 5 天复查肝功肾功。毒副反应分级参考北京协和医院抗癌药物毒性反应分度标准,见表 1。

表 1 化疗药物毒性反应分度标准

不良反应及指标		0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
外周血常规	血红蛋白(g/L)	>11.0	9.5~10.9	8.0~9.4	6.5~7.9	<6.5
	白细胞(×10 ⁹)	>4.0	3~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
	粒细胞(×10 ⁹)	>2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
	血小板(×10 ⁹)	>100	75~99	50~74	25~49	<25
消化道副反应	口腔	无	红斑、疼痛	红斑、溃疡、可进食	溃疡、只进流食	不能进食
肝功	恶心、呕吐	无	恶心	暂时性呕吐	呕吐,需治疗	难控制的呕吐
	ALT(U/L)	正常	50.4~100	101~200	201~400	>400
	AST(U/L)	正常	63~125	126~250	251~500	>500
肾功	BUN(mmol/L)	正常	9~18	18.1~36	36.1~71.4	>71.4
	CR(μmol/L)	正常	138.6~275	276~550	521~1100	>1100
	蛋白尿	无	+	+++~++++	++++	肾病综合征
	血尿	无	镜下血尿	严重血尿	严重血尿+血块	泌尿道梗阻
皮疹		无	红斑	干性脱皮、水疱	湿性脱皮、溃疡	剥脱性皮炎、坏死
感染		无	轻度感染	中度感染	重度感染	重度感染伴休克

1.6 统计学方法 应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计数资料采用(n)表示,等级资料采用非参数秩和检验,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不良反应发生率比较 两组患儿骨髓抑制发生率最高,其他不良反应(肝功能异常、胃肠道反应、口腔肛门黏膜损害、皮肤损害、继发感染)多以 I、II 级表现为主。36H 组患儿骨髓抑制、口腔黏膜损害、胃肠道反应、肝功能异常、皮疹、继发感染发

生率分别为 81.48%(44/54)、20.37%(11/54)、24.07%(13/54)、44.44%(24/54)、11.11%(6/54)、11.11%(6/54),42H 组分别为 88.89%(48/54)、12.96%(7/54)、16.67%(9/54)、51.85%(28/54)、7.41%(4/54)、9.26%(5/54),组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 两组第 2、3 次解救后血药浓度比较 两组第 2、3 次解救后血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 两组不良反应发生情况比较

组别	n	骨髓抑制				肝功能异常				胃肠道反应			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
36H 组	54	7	23	13	1	10	8	6	0	11	1	1	0
42H 组	54	6	29	9	4	11	16	1	0	5	4	0	0
U			-1.867				-0.867				-0.769		
P			0.062				0.386				0.442		

组别	口腔黏膜损害				皮疹				继发感染			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
36H 组	5	4	2	0	6	0	0	0	6	0	0	0
42H 组	4	3	0	0	4	0	0	0	5	0	0	0
U		-0.892				-0.612				-1.186		
P		0.372				0.540				0.236		

表 3 两组第 2、3 次解救后血药浓度比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	n	第 2 次	第 3 次
36H 组	54	0.54 \pm 0.34	0.08 \pm 0.08
42H 组	54	0.97 \pm 1.70	0.16 \pm 0.36
t		-1.354	-1.105
P		0.186	0.278

3 讨论

由于存在血脑屏障、血睾屏障等器官结构,儿童 ALL 经诱导缓解、巩固强化治疗后仍不能完全消灭存在于中枢神经系统、睾丸、眼等器官内的白血病细胞^[4,5],因此临床上儿童 ALL 化疗方案中都特别强调髓外预防的重要性。现阶段各种儿童 ALL 化疗方案都采用 HD-MTX 方案作为主要的髓外预防治疗。但由于 CF 在解救 MTX 对正常细胞毒性的同时也有抵消其抗白血病细胞的作用,因此关于何时使用 CF 解救 HD-MTX 并无统一定论。目前对 HD-MTX 联合 CF 治疗儿童 ALL 的作用及最佳用药方案尚存争议,研究发现^[6],增加 CF 剂量会降低甲氨蝶呤对肿瘤的杀伤作用。当前新的儿童 ALL 化疗方案都在积极寻求使用更少的 CF 解救剂量且尽可能的延迟 CF 初始解救时间,以达到在保留 MTX 最大效应杀伤肿瘤细胞的条件下不使其产生严重的不良反应,

且不影响下一疗程的化疗方案的目的^[7,8]。目前公认最佳时机为在降低甲氨蝶呤的毒性作用的同时尽可能的减少其抗白血病作用,本研究主要探索 CF 解救时机的选择。

本研究显示,两组患儿第 2、3 次解救后血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示两组 HD-MTX 消除速率相同,延迟 6 h 解救不改变 HD-MTX 的消除速率。本次研究显示,两组不良反应发生率最高的是骨髓抑制,主要以中性粒细胞数减少为主,红细胞及血小板减少较少见,其他不良反应还有肝功能异常、胃肠道反应、口腔肛门黏膜损害、皮肤损害、继发感染,多表现较轻,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明延迟 6 h 解救并不会增加不良反应。同时,42H 组比 36H 组延迟解救 6 h,一定程度上减少了 CF 的解救次数,并且不会延迟 MTX 的消除,最大程度的保留了 MTX 的抗白血病作用又不会增加不良反应。另外,在临床治疗中,应重视 HD-MTX 治疗前后的水化碱化,以降低药物对患儿肾功能的损害。本研究中,全部患儿在治疗前均无肾功能不良表现,治疗后未发现肾小管梗阻或肾功能受损表现。

由此可见,HD-MTX 治疗 42 h 解救可以替代

(下转第 148 页)

(上接第 145 页)

36 h 解救,二者安全性相同并且不影响 HD-MTX 代谢。延迟 6 h 解救可以更好的发挥 MTX 的抗肿瘤作用,又保证 HD-MTX 的安全性,也为今后 HD-MTX 治疗联合 CF 救儿童急性淋巴细胞白血病提供了更合理的方案。

参考文献:

- [1]谭惠珍,柯志勇,张映川,等.脑脊液流式细胞学检测技术鉴别小儿急性淋巴细胞白血病并发中枢神经系统疾病应用价值探讨(附 7 例报告)[J].中国实用儿科杂志,2016,45(2):127-130.
- [2]Xiao J,Zhou H,Wu N,et al.The non-canonical Wnt pathway negatively regulates dendritic cell differentiation by inhibiting the expansion of Flt3(+)lymphocyte-primed multipotent precursors[J].Cell Mol Immunol,2016,13(5):593-604.
- [3]田佳懿,刘俊丽,王淑梅,等.大剂量甲氨蝶呤注射剂化疗导致急性淋巴细胞白血病患儿贫血的相关因素分析[J].中国临床药理学杂志,2016,32(20):1908-1910.

[4]李菲,尹郢丹,周小兰,等.急性淋巴细胞白血病患儿 GSTP1 及 MTHFR 基因多态性对大剂量甲氨蝶呤不良反应的影响[J].中国实验血液学杂志,2017,25(3):723-728.

[5]Xie S,Jiang H,Zhai XW,et al.Antitumor action of CDK inhibitor LS-007 as a single agent and in combination with ABT-199 against human acute leukemia cells[J].Acta Pharmacol Sin,2016,37(11):1481-1489.

[6]王淑梅,孙路路,杨平,等.大剂量甲氨蝶呤注射剂化疗导致急性淋巴细胞白血病患儿白细胞减少的危险因素分析[J].中国临床药理学杂志,2016,32(20):1905-1907.

[7]党旭红,张睿凤,刘红艳,等. $^{56}\text{Fe}^{17+}$ 、 $^{12}\text{C}^{6+}$ 重离子束照射后人淋巴细胞基因转录谱的改变[J].中华放射医学与防护杂志,2016,36(8):577-582.

[8]胡川,徐刚.甲氨蝶呤代谢相关酶基因多态性与大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病中不良反应的相关性研究[J].实用药物与临床,2017,20(7):840-844.

收稿日期:2019-4-23;修回日期:2019-5-20

编辑/王朵梅