

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.002

· 论 著 ·

急性淋巴细胞白血病患者大剂量甲氨蝶呤的清除及毒性预测

刘阳, 李璐娟, 李中 [大连市妇女儿童医疗中心(集团), 辽宁大连 116012]

[摘要]目的:根据急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿在不同时间点的甲氨蝶呤(MTX)血药浓度,预测大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)的清除和毒性。方法:采集接受HDMTX治疗的198例急性淋巴细胞白血病患者(累积303例次输液)不同时间点血样,通过改良酶放大免疫法测定不同时间点MTX水平。通过受试者工作特征(ROC)曲线对MTX水平与毒性的相关性进行评价。另选取22例患儿进行模型验证,预测其准确度和特异性。结果:42 h MTX水平用于预测延迟清除的最佳浓度上限为1.50 $\mu\text{mol/L}$,灵敏度为82.17%;用于预测安全阈值的最佳浓度上限为0.76 $\mu\text{mol/L}$,灵敏度为90.78%。66 h MTX水平用于预测毒性的最佳浓度上限为0.50 $\mu\text{mol/L}$,灵敏度为89.09%;用于预测无毒性的最佳浓度上限为0.10 $\mu\text{mol/L}$,灵敏度为92.73%。22例进行模型验证的患儿中,42 h MTX水平用于预测延迟清除的准确度为80.60%;用于预测安全阈值的准确度为85.78%,特异度为91.50%。66 h MTX水平用于预测毒性的准确度为89.18%;用于预测无毒性的准确度为87.24%,特异度为92.20%。结论:输液后66 h内各时间点MTX水平可被准确测量,42 h MTX水平可用于延迟清除的预测,66 h MTX水平可用于毒性预测。

[关键词]儿童;急性淋巴细胞白血病;大剂量甲氨蝶呤;毒性;亚叶酸钙解救

[中图分类号]R733.71

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)05-0007-04

Clearance and Toxicity Prediction of High-Dose Methotrexate in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Liu Yang, Li Lujuan, Li Zhong (*Dalian Women and Children's Medical Center (Group), Liaoning Dalian 116012, China*)

[Abstract]Objective: To predict the clearance and toxicity of high-dose methotrexate (HDMTX) based on serum concentration of methotrexate (MTX) at different time points in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods:** Blood samples were collected from 198 children with acute lymphoblastic leukemia treated with HDMTX (303 infusions) at different time points. MTX levels at different time points were determined by modified enzyme amplification immunoassay. Correlation between MTX levels and toxicity was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. The clinical data of another 22 children were extracted to verify the accuracy and specificity of the prediction model. **Results:** The upper limit of the optimal concentration of 42 h MTX level for predicting delayed clearance was 1.50 $\mu\text{mol/L}$, with a sensitivity of 82.17%; the upper limit of the optimal concentration for predicting the safety threshold was 0.76 $\mu\text{mol/L}$, with a sensitivity of 90.78%. The upper limit of the optimal concentration of 66 h MTX level for predicting delayed clearance was 0.50 $\mu\text{mol/L}$, with a sensitivity of 89.09%; the upper limit of the optimal concentration for predicting non-toxicity was 0.10 $\mu\text{mol/L}$, with a sensitivity of 92.73%. The accuracy of 42 h MTX level in predicting delayed clearance was 80.60% in 22 children with model validation. The accuracy of predicting the safety threshold was 85.78% and the specificity was 91.50%. The accuracy of 66 h MTX level in predicting toxicity was 89.18%. The accuracy and specificity for predicting non-toxicity were respectively 87.24% and 92.20%. **Conclusion:** MTX levels can be accurately measured at various time points up to 66 h post-infusion, with 42 h MTX level being used for prediction of delayed clearance and 66 h MTX level being used for prediction of toxicity.

[Keywords] children; acute lymphoblastic leukemia; high-dose methotrexate; toxicity; leucovorin rescue

急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种儿童最常见的恶性肿瘤,占儿童急性白血病的75%~80%^[1]。ALL的高治愈率部分归因于使用大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)冲击治疗^[2],也是ALL治疗方案中的重要组成部分。HDMTX可明显提高血液及脑脊液中的药物浓度,改善ALL患儿治愈率^[3],但也可导致严重的毒副作用。甲氨蝶呤(MTX)延迟清除可增加不良反应发生风险^[4]。MTX输液后不同时间点血药浓度是预测HDMTX清除和毒性的重要因素^[5-6]。目前,我国建立儿童ALL血药

浓度群体模型预测MTX毒性的研究较少^[7-8]。本研究旨在调查ALL患儿MTX血药浓度与HDMTX延迟清除和毒性的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2015年5月至2020年5月大连市妇女儿童医疗中心(集团)确诊ALL且接受HDMTX治疗的198例患儿(累积输注MTX 303例次)中采集的882例

基金项目:大连市医学科学研究计划项目,编号WSJ/KJC-01-JL-01。

作者简介:刘阳(1988.09-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:lyang0908@163.com。

通讯作者:李中(1976.11-),女,硕士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail:lyang163@163.com。

次样本。其中,男 103 例(52.02%),女 95 例(47.98%),年龄 1~18 岁。纳入标准:确诊 ALL,完成诱导治疗后处于完全缓解期,并进行 MTX 血药浓度监测。排除标准:未严格执行 TOT XVI(total therapy study XVI)化疗方案^[9];因并发症或其他原因中断治疗。根据 TOT XVI 诊断治疗方案^[9]将患儿分为低危(LR)组、标危(SR)组和

高危(HR)组。三组患儿年龄、性别、白细胞计数(WBC)、血小板(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Crea)及血清胱抑素 C(CysC)等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。血常规、尿常规及肝肾功、心电图检查均正常,未观察到化疗禁忌及感染症状。

表 1 三组患儿一般资料比较

组别	例数	性别		年龄/岁	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	Crea/($\mu\text{mol/L}$)	CysC/(mg/L)
		男	女							
LR 组	66	37	29	6.72 $\pm$ 3.21	2.78 $\pm$ 1.36	303.38 $\pm$ 72.72	19.18 $\pm$ 5.23	27.17 $\pm$ 7.34	32.63 $\pm$ 3.96	0.80 $\pm$ 0.13
SR 组	66	33	33	5.95 $\pm$ 3.26	3.02 $\pm$ 1.37	283.82 $\pm$ 70.17	18.32 $\pm$ 5.01	26.30 $\pm$ 7.43	33.69 $\pm$ 4.30	0.78 $\pm$ 0.12
HR 组	66	33	33	6.68 $\pm$ 3.27	2.58 $\pm$ 1.14	278.98 $\pm$ 62.64	20.15 $\pm$ 4.95	28.26 $\pm$ 7.87	34.27 $\pm$ 4.48	0.81 $\pm$ 0.12
χ^2 或 F		4.552	1.119	1.876	2.302	2.132	1.094	2.469	1.280	
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 治疗方法

参照 TOT XVI 化疗方案^[9],SR 组和 HR 组患儿 24 h 内静脉注射 5 g/m² MTX 治疗,LR 组 24 h 内静脉注射 3 g/m² MTX 治疗。总剂量的 10% 作为负荷剂量在初始 1 h 内给予,剩余的 90% 在 23 h 内完成输注。三组患儿均从 HDMTX 输液的前 1 天起每 6 h 静脉注射 5% 碳酸氢钠注射液 3 mL/kg,并口服碳酸氢钠片(1~10 岁,每次 0.5 g;>10~18 岁,每次 1 g,每天 3 次)碱化尿液(保持尿液 pH $\geq$ 7.0),并进行水化治疗(3~5 L/m²)。

记录患儿 HDMTX 给药过程中不良反应发生情况。根据 2017 年美国常见不良事件评价标准 5.0 版(CTCAE)进行不良反应分级,分别为 I~IV 级。患儿输注 MTX 后第 42 h 和 66 h 采集血清样本,应用西门子 VIVA-E 药物浓度分析仪以酶放大免疫测定法测定 MTX 血药浓度^[10]。若 66 h MTX 水平 $>0.10 \mu\text{mol/L}$,则应每间隔 24 h 采集 1 次样本进行测定,直至 MTX 水平 $<0.05 \mu\text{mol/L}$ 。若 66 h MTX 水平 $<0.10 \mu\text{mol/L}$,可定义为“安全阈值”。若 MTX 在 66 h 内未彻底清除,可定义为“延迟清除”。选择 42 h MTX 水平预测其延迟清除,选择 66 h MTX 水平预测其毒性^[9]。

1.3 统计学方法

应用受试者工作特征(ROC)曲线检测 MTX 的阳性预测值及延迟清除和毒性的相应灵敏度,采用 MedCalc 软件(15.6.1 版)进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 延迟/安全阈值的预测

在接受 5 g/m² 剂量治疗的患儿中,13.17% (22/167) 出现了延迟清除,而接受 3 g/m² 剂量治疗的患儿仅 2.94% (4/136) 出现延迟清除。男性和女性患儿在延迟清除方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。三组患儿不同时间点不良反应发生情况、风险分级及 MTX 水平

见表 2。采用 ROC 曲线对 MTX 水平与毒性的相关性进行评价,见图 1。42 h MTX 水平用于预测延迟清除的最佳浓度上限为 $1.50 \mu\text{mol/L}$,灵敏度为 82.17%;用于预测安全阈值的最佳浓度上限为 $0.76 \mu\text{mol/L}$,灵敏度为 90.78%。

表 2 三组患儿不同时间点风险及 MTX 水平 例次

组别	例数	输注 次数 ^Δ	42 h MTX $<$ 0.76 $\mu\text{mol/L}$	66 h MTX $<$ 0.10 $\mu\text{mol/L}$	90 h MTX $<$ 0.05 $\mu\text{mol/L}$	>90 h MTX $<$ 0.05 $\mu\text{mol/L}$
LR 组	98	136	46	86	4	0
SR 组	82+6*	112	3	107	2	0
HR 组	18+2*	55	0	35	17	3 [#]

注: * LR 组 8 例患儿根据诱导结束时存在微小残留白血病而暂时被分到 SR 组或 HR 组^[7]; # 三组患儿输注的 MTX 清除时间明显延迟,最长清除时间为 186 h; Δ LR 组 MTX 剂量为 3 g/m²,SR 组、HR 组 MTX 剂量为 5 g/m²

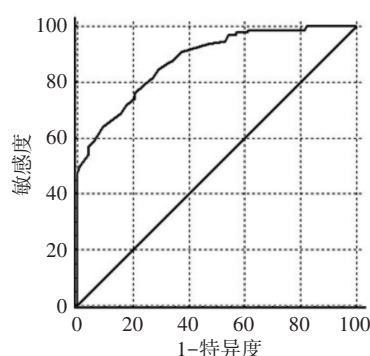


图 1 42 h MTX 水平与延迟清除的相关性

2.2 MTX 毒性预测

MTX 不良反应发生率在 5 g/m² 剂量组为 56.29% (94/167),在 3 g/m² 剂量组为 12.50% (17/136)。所有毒副作用均给予适当治疗。3 g/m² 剂量组和 5 g/m² 剂量组在毒性方面比较差异有统计学意义($P>0.05$),见表 3。

应用 ROC 曲线评估 66 h MTX 水平与毒性的相关性,见图 2。66 h MTX 水平用于预测毒性的最佳浓度上限为 $0.50 \mu\text{mol/L}$,灵敏度为 89.09%;用于预测无毒性的最佳浓度上限为 $0.10 \mu\text{mol/L}$,灵敏度为 92.73%。

表 3 MTX 剂量及毒性级别

不良反应	MTX 剂量/(g/m ²)	等级 I/例	等级 II/例	等级 III/例	等级 IV/例	症状
口腔黏膜炎	3/5	9/29	0/18	0/0	0/0	口腔、口周黏膜炎症
中性粒细胞减少	3/5	0/0	3/25	0/0	0/0	中性粒细胞计数降低
骨髓抑制	3/5	0/0	4/6	0/2	0/0	白细胞和血小板降低(较化疗前)
肝功能损伤	3/5	0/0	1/5	0/4	0/0	氨基转移酶水平升高、肝肿大
神经毒性	3/5	0/0	0/0	0/3	0/2	头晕、头痛、脑炎

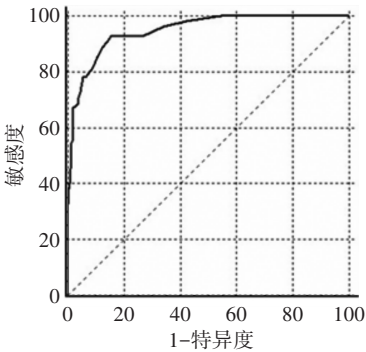


图 2 66 h MTX 水平与毒性的相关性

2.3 模型验证

另选取 2020 年 6-12 月在大连市妇女儿童医疗中心(集团)确诊为 ALL 且接受 HDMTX 治疗的 22 例患儿(累积输注 MTX 50 次)中采集的 145 例样本。42 h MTX 水平用于预测延迟清除的准确度为 80.60%;用于预测安全阈值的准确度 85.78%, 特异度为 91.50%。66 h MTX 水平用于预测毒性的准确度为 89.18%;用于预测无毒性的准确度为 87.24%, 特异度为 92.20%。

3 讨论

MTX 为抗叶酸类抗肿瘤药物,主要通过抑制二氢叶酸还原酶达到阻碍肿瘤细胞合成的效果,进而抑制肿瘤细胞生长与繁殖。但 MTX 细胞毒性作用是非选择性的,在杀伤白血病细胞的同时也会对正常细胞产生影响^[11],导致严重的不良反应如骨髓抑制、口腔黏膜炎和肝功能损伤等。为降低 MTX 对正常细胞的毒性作用,需在使用 MTX 后给予亚叶酸钙进行解救,而亚叶酸钙的解救时间和剂量是关键。有研究^[12]表明,过度的亚叶酸钙解救可导致化疗失败或疾病复发。为规避 MTX 毒性造成的损害及相关的法律和经济问题,临床医师常忽视了过度抢救导致复发的可能性。因此,根据不同时间点 MTX 的血药浓度,建立有效的模型以指导选择亚叶酸钙的解救剂量具有重要意义。在临床治疗中,当 42 h MTX 水平>1.00 μmol/L 或 66 h MTX 水平>0.20 μmol/L,才会调整亚叶酸钙的给药剂量。本研究建立的 ROC 曲线表明,42 h MTX 水平可用于预测 HDMTX 的延迟清除/安全阈值;66 h MTX 水平可用于预测 HDMTX 的毒性。当 42 h MTX 水平>1.50 μmol/L 或 66 h MTX 水平>0.50 μmol/L,才需更频繁地监测、水化和调整亚叶酸钙解救剂量。

本研究结果显示,当 42 h MTX 水平>1.50 μmol/L,

应增加亚叶酸钙的剂量;而 42 h MTX 水平为 0.76~1.50 μmol/L 时评估肝肾功能,仅在肾功能或肝功能不全时可增加亚叶酸钙的剂量。当 66 h MTX 水平<0.50 μmol/L,无需调整亚叶酸钙的治疗方案。当 66 h MTX 水平<0.10 μmol/L,可终止亚叶酸钙的治疗方案,有利于 MTX 合理、安全地使用。与其他基于成人或国外儿童药物代谢动力学数据中提取的 MTX 常规治疗方案比较,本研究建立的方法更适合我国 ALL 患儿。在不增加不良反应的情况下,可降低解救频次,减少复发。

本研究结果显示,在接受 5 g/m² MTX 剂量治疗的患儿中有 13.17% 出现了延迟清除,而接受 3 g/m² 剂量治疗的患儿仅 2.94% 出现延迟清除。本研究为回顾性分析,未涉及化疗方案调整问题。本研究尚存在一些不足之处,如本研究中的患儿化疗前后肾功能均未见明显异常,故暂未考察患儿肌酐清除率对预测模型的影响。目前可用数据较有限,难以采用 MTX 清除药物代谢动力学对长期治疗的预后及疾病复发进行评估。此外,叶酸代谢酶的基因多态性有助于提高 MTX 的治疗效果^[13-14],但本研究尚未纳入患儿的遗传学数据,遗传学方面的分析将在后续研究中进一步探讨。

参考文献:

[1] 蒋志平, 彭骞, 何莉梅, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病不良反应的临床分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(1): 19-23.

[2] WARD E, DESANTIS C, ROBBINS A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics [J]. Cancer J Clin, 2014, 64(2): 83-103.

[3] 孙青, 谢瑶, 赵卫红, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗毒副作用系统分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 781-785.

[4] 程昱, 丘宏强, 林碧娟, 等. 甲氨蝶呤延迟消除的急性淋巴细胞白血病患儿的群体药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 584-589.

[5] PUI C, EVANS W. Treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. New England J Med, 2006, 354(2): 166-178.

[6] RADHAKRISHNAN V, GUPTA S, GANESAN P, et al. Acute lymphoblastic leukemia: a single center experience with Berlin, Frankfurt, and Munster-95 protocol [J]. Indian J Med Paediatr Oncol off J, 2015, 36(4): 261-264.

[7] MAY J, CARSOM K R, BUTLER S, et al. High incidence of methotrexate associated renal toxicity in patients with lymphoma: a retrospective analysis [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(6): 1345-1349.

[8] GODEFROID M, MEYER A V, PARSCH H, et al. Multicenter

- method evaluation of the ARKTM methotrexate immunoassay [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(2): 13-16.
- [9] U.S. National Library of Medicine. Total therapy study XVI for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia [EB/OL]. (2015-05-28). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00549848>.
- [10] SHI X P, GAO H, LI Z, et al. Modified enzyme multiplied immunoassay technique of methotrexate assay to improve sensitivity and reduce cost [J]. BMC pharmacology and toxicology, 2019, 20(1): 3.
- [11] 魏盈盈, 焦激激, 程思, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的血药浓度与不良反应的相关性[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(22): 1915-1918.
- [12] ARICÒ M, SCHRAPPE M, HUNGER S P, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(31): 4755-4761.
- [13] HARRISON C J. Blood spotlight on iAMP21 acute lymphoblastic leukemia (ALL) a high-risk pediatric disease [J]. Blood, 2015, 125(9): 1383-1386.
- [14] MORIYAMA T, RELLING M V, YANG J J. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2015, 125(26): 3988-3995.
- (编辑:邓境)
(收稿日期:2021-05-30 修回日期:2021-07-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.003

• 论著 •

互联网药学服务模式在儿童癫痫管理中的应用

余春飞, 李听松, 樊鑫, 吴青 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要]目的:探讨互联网药学服务模式在儿童癫痫管理中的应用效果。方法:采用临床随机对照研究方法,选取2020年1月1日至2022年1月31日就诊于我院的190例癫痫患儿加入互联网药学服务平台为研究组,同期就诊未加入互联网药学服务平台的190例癫痫患儿为对照组。通过Morisky用药依从性问卷调查,自主设计癫痫患儿药学服务管理评估表,了解患儿一般资料、药物治疗信息和癫痫控制情况。结果:问卷调查结果显示,研究组患儿监护人对癫痫相关知识的了解、癫痫发作的判断、患儿用药管理水平等优于对照组($P<0.05$)。研究组患儿癫痫有效控制187例(98.42%),优于对照组的168例(88.42%),差异有统计学意义($\chi^2=15.457, P<0.01$)。研究组患儿治疗依从性好48例(25.26%),对照组为19例(10.00%),差异有统计学意义($\chi^2=145.207, P<0.01$)。结论:在儿童癫痫管理过程中,互联网药学服务模式可有效提高患儿用药依从性,改善患儿癫痫控制率,且管理规范、操作简单、易被接受,可作为慢病管理的一种手段。

[关键词] 癫痫; 药学服务; 互联网; 疾病管理; 儿童

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0010-05

Application of Internet-Based Pharmaceutical Service Model for the Management of Epilepsy in Children

Yu Chunfei, Li Tingsong, Fan Xin, Wu Qing (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the application status of internet-based pharmaceutical service model for the management of epilepsy in children. **Methods:** The clinical randomized controlled study method was used to extract 190 children with epilepsy admitted into our hospital from Jan. 1st, 2020 to Jan. 31st, 2022, and participated into the internet pharmacy service platform as the research group. And 190 children with epilepsy who attended the same period without joining the internet pharmacy service platform were extracted as the control group. Morisky medication compliance questionnaire was used to independently design pharmaceutical care management evaluation form for children with epilepsy to investigate the general information, drug treatment information and epilepsy control of children. **Results:** The questionnaire survey data showed that the guardians of the children in the research group were better than those in the control group in the understanding of epilepsy-related knowledge, judgment of epilepsy seizures, and medication management of children ($P<0.05$). The effective control of epilepsy in the research group was 187 cases (98.42%), better than 168

基金项目: 重庆市2021年科卫联合医学科研项目, 编号2021MSXM234; 儿童医疗保障创新研究项目, 编号NCRCHD-2019-HP-15。

作者简介: 余春飞(1982.09-), 男, 大学本科, 主管药师, 主要从事医院药学工作, E-mail: mirfsunny@cqmu.edu.cn。

通讯作者: 吴青(1983.08-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事小儿合理用药与慢病药学管理, E-mail: 461608531@qq.com。