

分析。本研究还发现,不合理用药信息多集中于日用量大的四种中成药,通过医务部门将相关信息反馈给处方医师,便于进行有针对性地改进;同时建议该院建立中成药分类方法,让西医医师通过简单分类了解中成药的药性归经,避免重复用药或不合理的联合用药。同时加强合理使用中成药的知识培训,对没有中医教育背景的医师,建议单一使用中成药,非必要不提倡两种含毒饮片中成药联用。健全处方前置审核系统,对跨科就诊再次使用中成药,医师工作站需有弹窗提示。完善中成药审方信息库,可有效避免中成药使用过程中给药途径、用法用量不适宜等问题。

参考文献:

- [1] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则[EB/OL]. <http://www.yzs.satcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2008-03-24/3071/.html>.
- [2] 张冰. 含毒性药材中药制剂合理用药实践[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017: 7-8.
- [3] 杜冠华, 张永祥, 张莉, 等. 中药材“毒”古今研究概评[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2018.
- [4] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(十): 儿童用药[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(11): 1003-1008.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知成方制剂卷[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 3-385.
- [7] 刘承煌. 婴幼儿皮肤的结构和功能[J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32(3): 172-173.
- [8] 高莹, 鲁楠, 职蕾蕾, 等. 婴幼儿皮肤结构和生理特征的研究进展[J]. 中国美容医学, 2015, 24(3): 77-80.
- [9] 中华中医药学会皮肤性病专业专业委员会. 复方黄柏液涂剂治疗儿童湿疹、脓疱疮、特应性皮炎专家共识(2016 年)[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2016, 15(5): 290-291.
- [10] 谭静文, 李虹, 杨连娟. 复方黄柏液在皮肤科临床应用[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2020, 19(6): 617-619.
- [11] 祝巍, 王静竹. 复方黄柏液对新生儿脐部肉芽肿的疗效观察[J]. 中外女性健康研究, 2021, 7(5): 53-54.
- [12] 李艳梅, 唐志坤, 刘慧. 复方黄柏液临床应用进展[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(5): 626-628.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-12-09 修回日期:2023-08-20)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2024. 04. 006

• 论著 •

大剂量甲氨蝶呤在儿童急性淋巴细胞白血病化疗中不良反应及清除延迟的影响因素分析

张银娟, 赵芳 (宁夏医科大学总医院, 银川 750000)

[摘要]目的:探讨大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)化疗的相关不良反应及清除延迟的影响因素,保证患儿用药的合理性及安全性,提高远期预后。**方法:**回顾性分析 2020 年 8 月至 2022 年 1 月在我院儿科住院,诊断为急性淋巴细胞白血病,且接受 HD-MTX 化疗患儿的相关资料,分析患儿在 HD-MTX 化疗过程中不良反应发生情况及清除延迟的影响因素。**结果:**35 例急性淋巴细胞白血病患儿共接受 128 例次 HD-MTX 化疗,化疗不良反应以骨髓抑制最常见,占 46.9%,其次为肝功能损害,占 25.8%。年龄越小,HD-MTX 化疗胃肠道紊乱发生率越高。危险度越高(中高危组),骨髓抑制的发生率越高。MTX 的清除延迟会增加黏膜损害、肝损害、胃肠道不良反应的发生。**结论:**清除延迟时不良反应的发生风险明显增加,应及时监测及解救。

[关键词]急性淋巴细胞白血病;大剂量甲氨蝶呤;不良反应

[中图分类号]R725.5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)04-0017-04

Adverse Drug Reactions of High-Dose Methotrexate in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Influencing Factors of Delayed Elimination

Zhang Yinjuan, Zhao Fang (General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the adverse drug reactions related to high-dose methotrexate (HD-MTX) chemotherapy and influencing factors of delayed elimination, so as to ensure the rationality and safety of children's medication and improve the long-term prognosis. **Methods:** Relevant data of children admitted into pediatrics of our hospital from Aug. 2020 to Jan. 2022, diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, and received HD-MTX chemotherapy were retrospectively analyzed. Occurrence of adverse drug reactions in children during HD-MTX chemotherapy and influencing factors of delayed elimination were analyzed. **Results:** Thirty-five children with acute lymphoblastic leukemia received a total of 128 cases of HD-MTX chemotherapy, and myelosuppression (46.9%) was the most common adverse drug reactions of chemotherapy, followed by liver injury (25.8%). The younger the age, the higher the incidence

作者简介:张银娟(1988.02-),女,硕士、主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: 524531632@qq.com。

通信作者:赵芳(1968.02-),女,教授,主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: ysj119zf@163.com。

of gastrointestinal disorders in HD-MTX chemotherapy. The higher the risk (medium and high risk group), the higher the incidence of myelosuppression. Delayed elimination of MTX could increase the occurrence of mucosal damage, liver injury, gastrointestinal adverse drug reactions. **Conclusion:** The risk of adverse drug reactions increases significantly when elimination is delayed and should be monitored and relieved promptly.

[**Keywords**] acute lymphocytic leukemia; high-dose methotrexate; adverse drug reactions

白血病是儿童时期最常见的恶性肿瘤,特别是急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL),且近年来全球发病率呈上升趋势,严重威胁儿童健康^[1]。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)自 1948 年发现至今,现广泛用于血液系统、实体肿瘤等的化疗,特别是 ALL、淋巴瘤等,取得了较好的化疗效果,也在肿瘤患者的长期无病生存中起到了举足轻重的作用^[2]。大剂量 MTX(HD-MTX)可以透过血脑屏障、血睾屏障,主要用于庇护所的化疗。本研究回顾性分析我院近 2 年在 ALL 患儿中 HD-MTX 化疗期间不良反应的发生情况及影响因素,同时探讨清除延迟的影响因素,以期更好地指导临床工作,保障治疗的有效性、安全性,改善患儿的远期预后。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 8 月至 2022 年 1 月在我院儿科血液病房收治的 35 例 ALL 患儿,共接受 128 例次 HD-MTX 化疗的临床资料。其中男 66 例次,女 62 例次,中位年龄 55 个月,体质量 21.6(11~49)kg。体表面积 0.8(0.5~1.4)m²。MTX 3 g/m² 68 例次,5 g/m² 60 例次。共检测 MTX 血药浓度 392 例次,其中 24 h 血药浓度>10 μmol/L 105 例次,44~48 h 血药浓度>1.0 μmol/L 12 例次,66~72 h 血药浓度>0.1 μmol/L 20 例次。亚叶酸钙(calcium folinate, CF)解救次数为 3~20 次,累积剂量为 10~180 mg,CF 解救剂量占 HD-MTX 总剂量的 1.69%(0.50%~5.60%)。

1.2 纳入标准及治疗方案

诊断、治疗和危险度分层均参照中华医学会儿科学分会血液学组 2014 年《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)》^[2]。根据初诊危险度及治疗反应分为标危组、中危组和高危组。标危组:1 岁≤年龄<10 岁,诊断时外周血白细胞计数<50×10⁹/L,非 T-ALL,无 t(4;11)或 MLL/AF4 基因,泼尼松反应良好且诱导化疗第 33 天骨髓形态学完全缓解,诱导化疗第 46 天微小残留阴性。中危组(符合以下条件之一):诊断时外周血白细胞计数>50×10⁹/L,年龄≥10 岁,T-ALL,有 t(1;19)或 E2A-PBX1 基因;年龄<1 岁且无 MLL 基因重排或任

何其他不符合标危及高危的 ALL。高危组:t(4;11)或 MLL/AF4 基因阳性 ALL;诱导化疗第 33 天骨髓形态学未缓解或诱导化疗第 46 天微小残留白血病阳性。

1.3 血药浓度监测和 CF 解救

根据方案要求,在开始滴注 MTX 的 24 h 监测 MTX 血药浓度,每 24 h 一次;滴注 MTX 42 h 时开始 CF 解救,每 6 h 一次,每次 15 mg/m²,48 h 后根据 MTX 血药浓度调整 CF 解救剂量^[2]。

1.4 清除延迟

MTX 血药浓度 24 h(C_{24h})>10 μmol/L、48 h(C_{48h})>1.0 μmol/L、72 h(C_{72h})>0.1 μmol/L,提示清除延迟。其中 C_{24h} 反映 MTX 早期清除情况, C_{48h} 、 C_{72h} 反映 MTX 晚期清除情况,因此清除延迟可分为早期和晚期清除延迟。

1.5 不良反应观察

化疗前及停药 48 h 内进行症状观察、严格体格检查,监测实验室指标(血常规、氨基转移酶、胆红素、尿素、肌酐等),根据常见不良反应事件评价标准(CTCAE 5.0)^[3]评价给药过程中和停药后 48 h 内出现的所有严重程度 2 级及以上的不良反

1.6 统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计软件,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用非参数秩和检验。化疗期间不良反应和清除延迟影响因素的分析采用 Logistic 多因素回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应发生情况

2.1.1 单因素分析 128 例次化疗中,不良反应发生情况:感染 17 例次(13.3%),其中以呼吸道感染最常见,其次为消化道感染;口腔黏膜糜烂 6 例次(4.7%);胃肠功能紊乱 15 例次(11.7%);肝损害 33 例次(25.8%);骨髓抑制 60 例次(46.9%)。在胃肠功能紊乱及骨髓抑制这一不良反应中,将性别、危险度分层及 MTX 剂量进行比较,差异有统计学意义。年龄在胃肠功能紊乱发生率比较差异有统计学意义,年龄越小,危险度越高,风险越高。见表 1。

表 1 HD-MTX 化疗期间不良反应发生情况 例次

不良反应	性别		年龄				危险度分级			MTX 剂量	
	男	女	<3 岁	>3~7 岁	>7~11 岁	>11~14 岁	低危	中危	高危	3 g/m ²	5 g/m ²
皮肤黏膜损害	2	4		5	1		2		4	2	4
胃肠功能紊乱	3	12		6	3	6	2		13	1	14
感染	7	10	2	9	5	1	7	2	8	9	8
肝损害	18	15	3	20	8	2	17	3	13	18	15
肾损害	1				1		1			1	
骨髓抑制	37	23	9	34	15	2	35	9	16	40	20

2.1.2 多因素分析 将以上多个协变量引入 Logistic 回归方程,多因素回归分析结果提示,年龄与 HD-MTX 化疗期间胃肠功能紊乱发生有关,不同危险度分层与化疗期间骨髓抑制发生有关。

表 2 影响 HD-MTX 化疗期间不良反应的相关因素分析

因变量	自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
胃肠功能紊乱	年龄	-0.858	0.286	9.013	<0.05	0.424	0.242~0.742
	危险度分层	0.780	0.362	4.634	<0.05	2.180	1.073~4.431

2.2 清除延迟的影响因素分析

128 例次化疗中,48 h 清除延迟共 12 例次,本研究主要以 48 h 清除延迟来分析相关的影响因素、副作用等。年龄、危险度分层、MTX 剂量和体表面积会影响 MTX 体内清除,组间比较差异有统计学意义,见表 3。二元 Logistic 多因素回归分析提示年龄与 MTX 清除延迟有关,见表 4。

表 3 MTX 清除延迟的影响因素 例次

项目	例数	清除延迟	χ^2 或 Z	P	
性别	男	66	4	1.762	>0.05
	女	62	8		
年龄	<3 岁	16	-	-3.141	<0.05
	>3~7 岁	73	4		
	>7~11 岁	28	4		
	>11~14 岁	11	4		
危险度	低危	54	3	-1.973	<0.05
	中危	20	0		
	高危	54	9		
MTX 剂量	3 g/m ²	68	3	4.260	<0.05
	5 g/m ²	60	9		
体表面积	<0.8 m ²	71	3	5.094	<0.05
	≥0.8 m ²	57	9		

表 4 影响 MTX 清除延迟的相关因素分析

因变量	自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
清除延迟	年龄	-0.955	0.422	5.121	<0.05	0.385	0.168~0.880

2.3 清除延迟与不良反应发生的关系

清除延迟与否在黏膜损害、肝损害、胃肠功能紊乱发生方面比较差异有统计学意义,清除延迟增加了黏膜损害、肝损害及胃肠道不良反应的发生率,见表 5。

表 5 MTX 清除延迟与不良反应发生情况的比较 例次

组别	例次	黏膜损害	骨髓抑制	肝损害	感染	胃肠功能紊乱
延迟组	12	2	4	0	2	7
不延迟组	116	4	56	33	15	8
χ^2		4.370	0.975	4.600	0.132	27.812
P		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

MTX 为抗叶酸合成抗肿瘤药物,作用于细胞增殖 S 期,抗肿瘤细胞的同时对增殖较快的骨髓细胞、皮肤黏膜细胞等有不同程度的副作用,可能引起骨髓抑制、口

腔黏膜及肛周皮肤破溃、胃肠功能紊乱等不良反应,严重者甚至可威胁患儿生命^[4-5]。MTX 为弱酸性药物,大部分以原形经尿液排出,所以碱化尿液利于排泄,但肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低时会影响药物排泄,增加不良反应,因此在开始化疗前需要通过 24 小时肌酐清除率评估患儿肾脏功能,指导是否需要调整 MTX 化疗剂量。

3.1 不良反应

本研究 128 例次化疗中出现不同程度的黏膜损害、胃肠功能紊乱、骨髓抑制等不良反应,其中骨髓抑制的发生率最高,占 46.9%,其次为肝功能损害。因此化疗期间应及时监测血常规动态变化,出现骨髓抑制时及时采用保护性环境隔离、升白、输注成分血等对症处理,避免出现继发严重感染、重要脏器出血等危及生命的情况。并发感染时,根据临床及药敏结果积极抗感染治疗。本研究中,肝损害患儿均予以积极保肝等对症治疗,肝功能可在 1~2 周恢复正常,未引起肝功能衰竭。因此,在充分水化碱化的基础上要注意保护重要脏器功能。本研究发现,胃肠功能紊乱的发生与年龄有关,尤其是学龄前儿童,与其他研究不一致,考虑可能与学龄前儿童胃肠功能弱有关,同时学龄前儿童饮食控制能力较差。不同危险度组的骨髓抑制发生率比较差异有统计学意义,中高危险组更易发生骨髓抑制,考虑与中高危险组 MTX 剂量更大有关。因此,中高危险组应密切监测血常规,及时使用无菌层流床,以避免严重感染的发生。

3.2 清除延迟

既往研究表明,MTX 体内清除可能和患儿年龄、体质量、种族、遗传、联合用药等有关^[6-8]。本研究显示开始给药 48 h,MTX 清除延迟发生率为 9.4%,年龄、危险度分级、MTX 剂量、体表面积与 MTX 清除延迟可能有关,其中高危组、5 g/m² 组更容易发生清除延迟,与研究^[9-10]结果一致,这组患儿需及时根据 MTX 血药浓度调整 CF 解救剂量和次数。多因素回顾分析提示不同年龄和清除延迟有关,学龄前儿童更易出现清除延迟。清除延迟组更易出现黏膜损害、肝损害和胃肠道反应。清除延迟组 MTX 在患儿体内作用时间更长,抗肿瘤的同时副作用也相应增加,对于严重病例还可以考虑行血液净化治疗^[11-12]。因此,需要及时有效监测化疗后不同时间点 MTX 血药浓度及及时足量足疗程的 CF 解救,在保证疗效的同时尽可能减轻化疗发生的不良反应。

3.3 药物代谢酶

亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是细胞内叶酸代谢的关键酶,其编码的基因有明显的多态性,可能影响 MTX 的疗效和不良反应。多个研究表明,MTHFR 基因多态性、还原性叶酸载体(RFC1)等代谢酶会影响 MTX 体内代谢过程,但对不良反应的影响还存在争议^[13]。本中心目前开展 MTHFR 基因多态性的检测例数较少,尚无相关数据支持。

HD-MTX 化疗过程中,需密切监测患儿的生理、病理状态,注意联合用药及饮食结构等,及时根据血清药物浓度调整解救的剂量和方案,保证药物疗效的同时,尽可能地减少严重副作用的发生,提高患儿的长期生存率。同时,今后尽可能多地完善相关代谢酶的基因检测,根据相关检查结果调整化疗药物剂量,做到个体化化疗。

参考文献:

- [1] STELIAROVA-FOUCHER E, COLOMBET M, RIES L, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 719-731.
- [2] 吴敏媛,李志刚,崔蕾. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(9): 641-644.
- [3] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112(1): 90-92.
- [4] RADTKE S, ZOLK O, RENNER B, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(26): 5145-5153.
- [5] HOWARD S C, MCCORMICK J, PUI C H, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate [J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1471-1482.
- [6] KAWAGUCHI S, FUJIWARA S I, MURAHASHI R, et al. Risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity [J]. *Int J Hematol*, 2021, 114(1): 79-84.
- [7] 孙会静,代艳,韦彤彤. 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]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(4): 423-426.
- [8] 王艳,李璠,曹江. 甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞性白血病期间不良反应的特征及影响因素分析[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(10): 1611-1614.
- [9] NAKANO T, KOBAYASHI R, MATSUSHIMA S, et al. Risk factors for delayed elimination of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma [J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(5): 744-750.
- [10] 李冰,李晓卿,王晓敏. 血液净化治疗大剂量甲氨蝶呤延迟排泄 3 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019(11): 870-872.
- [11] 孙建明,何希军,李昌凤,等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病消除延迟的影响因素及不良反应[J]. *昆明医科大学学报*, 2018, 39(12): 95-99.
- [12] 刘爽,宋再伟,易湛苗,等. 血液恶性肿瘤患者中 *MTHFR* 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤血液毒性相关性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2020, 31(7): 850-858.
- [13] 郑明霞,赵文理. *MTHFR* 基因多态性与急性淋巴细胞白血病患者甲氨蝶呤化疗后不良反应及临床预后的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60(4): 26-29.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-12-30 修回日期:2023-04-27)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2024. 04. 007

· 论 著 ·

基于蒙特卡洛模拟评价新生儿万古霉素给药方案

赵凯,刘阳,常璵,赵芳,陈慧,郭波,宋宵,翟欣,张桂玲,赵小林,郭金珍,刘振国(西北妇女儿童医院,西安 710061)

[摘要]目的:基于药代动力学(PK)原理制定新生儿万古霉素的给药方案,并通过回顾性病例研究对方案进行评价。方法:收集我院 2019 年 1 月-2022 年 4 月万古霉素的药敏数据及 2018 年 11 月-2021 年 12 月新生儿的万古霉素治疗数据。通过已有群体药代动力学(PPK)模型及蒙特卡洛模拟制定万古霉素日剂量推荐表,并参照推荐表比较是否符合推荐剂量组间谷浓度和临床疗效的差异。结果:共收集 177 例患儿数据,制定万古霉素的推荐日剂量为 25~225 mg,与不符合推荐剂量组相比符合推荐剂量组显示出更高的谷浓度($P<0.05$)和更高的临床有效率($P<0.05$),但两组患儿谷浓度达标率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:不同亚组新生儿万古霉素推荐日剂量差异较大。基于 PPK 原理制定的给药方案与谷浓度达标率无显著相关,但显示出更高的谷浓度和临床有效率,该方案可为临床治疗决策提供一定的参考。

[关键词]新生儿;蒙特卡洛模拟;万古霉素;革兰阳性球菌

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)04-0020-07

Evaluation on Administration Regimen of Vancomycin in Neonates Based on Monte Carlo Simulation

Zhao Kai, Liu Yang, Chang Ying, Zhao Fang, Chen Hui, Guo Bo, Song Xiao, Zhai Xin, Zhang Guiling, Zhao Xiaolin, Guo Jinzhen, Liu Zhenguo (Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, China)

基金项目:陕西省科技厅项目,编号 2018SF-070;陕西省保健学会药学服务科研基金项目,编号 KY-2023-01-YX-023。

作者简介:赵凯(1988.08-),男,硕士,主管药师,主要从事抗感染药学研究,E-mail:zhka47@163.com。

通信作者:刘振国(1976.06-),男,博士,副主任药师,主要从事医院药学及儿科药学工作,E-mail:liu.zhenguo@outlook.com。