

[文章编号] 1000-2200(2004)04-0339-02

大剂量甲氨喋呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病毒副作用观察

毛国顺, 郭玉淮, 赵永, 李岩

[摘要] 目的: 观察大剂量甲氨喋呤(HD-MTX)对急性淋巴细胞白血病(ALL)的毒副作用。方法: 观察 10 例处于完全缓解期的 ALL 患儿应用 40 例次 HD-MTX 前后各器官功能的变化及毒副作用。结果: 胃肠道反应、口腔黏膜损害、肝功能损害、骨髓抑制发生率低。结论: HD-MTX 对 ALL 患儿毒副作用轻, 可以安全接受。

[关键词] 白血病, 淋巴细胞性; 甲氨喋呤; 毒副作用; 儿童, 住院

[中国图书资料分类法分类号] R 733.71 [文献标识码] A

Observe the side effects of high dose of methotrexate on acute lymphoblastic leukemia in children

MAO Guo-shun, GUO Yu-huai, ZHAO Yong, LI Yan

(Department of Pediatrics, Fuyang People's Hospital, Anhui 236000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the adverse effects of high dose of methotrexate(HD-MTX) on acute lymphoblastic leukemia(ALL).

Methods: Ten children with ALL in complete remission were studied on the adverse effect in forty therapy of HD-MTX. **Results:** Gastrointestinal reaction, oral mucosa and hepatic damage, and depression of bone marrow were noticed. **Conclusions:** The adverse effects of HD-MTX is slight and the therapy can accepted.

[Key words] leukemia lymphocytic; methotrexate; side effect; child hospitalized

大剂量甲氨喋呤(HD-MTX)是预防儿童急性淋巴细胞性白血病(ALL)髓外浸润的重要方法, 但是可以引起严重的副作用。我们通过合理设计方案, 观察其副作用, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2002 年 9 月~2004 年 1 月住院的 ALL 患儿, 共 10 例, 男 9 例, 女 1 例; 年龄 2~12 岁。诊断参照小儿急性淋巴细胞白血病诊疗建议^[1]。标危 3 例, 高危 7 例, 其中初诊时合并脑膜白血病一例。接受 HD-MTX 化疗, 累计 40 例次。

1.2 治疗方法 (1)全部病例均采用 VDLD(长春新碱、柔红霉素、门冬酰胺酶、地塞米松)或 CVDLP(加用环磷酰胺, 地塞米松改为泼尼松)方案诱导缓解, CAM(环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤)或 VM 26+Ara-c(替尼泊司、阿糖胞苷)巩固, VDLD 接 VM 26+Ara-c 早期强化(剂量、用法见小儿 ALL 诊疗建议^[1])。 (2)HD-MTX 治疗在早期强化结束后开始, 每 10 天 1 次, 连用 3 次, 然后在维持治疗期每 6 个月 2 次。 (3)HD-MTX 剂量按每疗程 3 g/m² 计算, 总量的 1/6(不超过 500 mg)作为突击量在

30 min 内快速静脉滴入, 余量于 6 h 内均匀滴入, 突击量 MTX 滴入后 2 h 内予三联鞘内注射 1 次。开始滴入 MTX 36 h 后用亚叶酸钙(CF)解救(MTX、CF 均为江苏恒瑞医药集团生产)。首剂 30 mg/m², 静脉注射, 以后每次 15 mg/m² 肌肉注射 8 次。CF 总量为 MTX 的 5%。 (4)用 HD-MTX 3 天期间水化、碱化。第一天水化, 总液量 3 000 ml/m², 碱化予 5%碳酸氢钠(SB)100~130 ml/m², 输液 24 h。其中用化疗药前提前 3 h 予水化 750 ml/m², 碱化 40 ml/m。第 2 天总液量 2 500 ml/m², 5%SB 80~100 ml/m², 输液 12 h。第 3 天总液量 2 000 ml/m², 5%SB 80 ml/m² 输液 12 h。 (5)应用 HD-MTX 同时加用 VP(长春新碱、泼尼松)方案一周, 高危组再加用 6-巯基嘌呤每天 50 mg/m², 连续 7 天, 晚间顿服。 (6)用 HD-MTX 前予恩丹西酮预防呕吐。常规检查肝、肾功能、血常规, 正常后开始应用。

2 结果

2.1 消化道反应 呕吐 2 例次(5%), 食欲减退 10 例次(25%), 均很快改善。

2.2 黏膜损害 口腔溃疡 4 例(10%)。其中 1 例 7 例次中出现 3 次, 2 次为严重溃疡。未见肛周黏膜糜烂。

2.3 肝功能受损 表现为丙氨酸氨基转移酶

[收稿日期] 2004-03-04

[作者单位] 安徽省阜阳市人民医院 儿科, 236000

[作者简介] 毛国顺(1970-), 男, 安徽阜阳人, 主治医师。

(ALT)升高 8 例次(20%, 以大于正常值 2 倍为标准), 多为轻度升高, 最高 1 例为 496 u/L。另有 1 例胆红素轻度升高而 ALT 正常。

2.4 骨髓抑制 共 2 例 5 例次(12.5%), 主要表现为白细胞下降。有 2 例全血细胞减少, 血小板 $(39 \sim 85) \times 10^9/L$, 血红蛋白 65 ~ 84 g/L, 白细胞 $(3.8 \sim 4.2) \times 10^9/L$ 。

2.5 其他 发生感染 6 例次(15%)。其中上呼吸道感染 2 次, 口腔感染 2 次, 下呼吸道感染 2 次。未见神经系统症状, 血肌酐、尿素氮无升高, 无一例因严重副作用而死亡。

3 讨论

随着 ALL 联合化疗的开展, 长期无病存活率明显提高, 有效的预防髓外白血病是取得长期缓解的重要因素。目前用于预防中枢神经系统白血病的方法有三种: 三联鞘注、HD-MTX 和颅脑放疗。近十余年来, HD-MTX 已被公认是预防小儿 ALL 髓外白血病的主要手段之一^[2], 并先后两次被中华医学会儿科学会血液学组向全国推广^[1,3]。其作用机理已被大家所共识, 即 HD-MTX 可以突破血-脑、血-眼及血-睾屏障, 杀伤庇护所白血病细胞, 从而可以有有效的预防中枢神经及睾丸白血病^[4]。

具体每疗程剂量和用法, 尚有不同的认识。全国诊疗建议^[1]推荐 MTX 3 g/m², 1/6 量作为突击量, 余量于 12~24 h 内均匀滴入, 亚叶酸钙(CF)在开始 MTX 后 36 h 解救, 每次 15 mg/m², 每 6 h 一次, 共 6~8 次。薛惠良等^[5]认为, 标危 3 g/m²、高危 5 g/m², 突击量后于 24 h 内均匀给药是安全有效的, 原理是 HD-MTX 能在白血病细胞内形成高水平的长链聚谷氨酸盐-甲氨喋呤(MTX-PG), 从而起到强烈的抗白血病作用, 而不同特征的白血病细胞形成的 MTX-PG 量不同, 3 g/m² 及 5 g/m² 的剂量最终能分别达到标危和高危白血病细胞 MTX-PG 饱和所需稳态血浓度。

关于 CF 解救时机, 于亚平等^[6]认为在给 MTX 后 48 h 是安全的。因为推迟解救可以很大程度的杀伤白血病细胞, 在保证安全的情况下, 当然以推迟解救为佳。顾龙君^[7]认为解救时间应在应用 HD-MTX 起 37 h, 延迟解救能提高疗效, 但明显增加毒性。

HD-MTX 应用过程中可以导致严重的消化道反应、黏膜损害、皮疹、骨髓抑制、肝功能、肾功能损

害、肺部损害、中枢神经系统损害等^[8], 严重者可以危及生命。合理的水化、碱化及根据监测血 MTX 浓度, 而应用恰当剂量的 CF 解救, 可以最大限度的降低毒副作用。然而大多数基层医院无条件检查 MTX 血药浓度, 而基层又有大量的患儿, 因经济能力受限, 而无条件转上级医院。因此我们根据自身条件, 参照全国诊疗建议^[1]及北京儿童医院方案^[9], 制定出一套方案, 经过临床验证是安全可行的。

本组患儿消化道反应轻, 与应用恩丹西酮有关, 肝功能受损大多轻, 经过保肝治疗均很快恢复, 骨髓抑制轻, 可能与同步应用 VP 方案、泼尼松与升高白细胞作用有关。本组有 1 例患儿 7 例次应用中, 有两次发生严重的口腔溃疡及骨髓抑制, 可能与特定体质 MTX 代谢慢有关, 后来应用中, 经过追加 CF 解救, 而得以避免。本组感染发生率高, 与住在普通病房、消毒、隔离条件差有关。未见皮肤损害及神经系统症状。本组 CF 总量一般为 MTX 总量的 5%, 文献^[4]提示, CF 量约为 MTX 的 10%, 顾龙君^[7]认为 2%~3%较为合适, 在保证安全的情况下, 减少 CF 量可以更大的提高疗效。本组病例, 基于我们目前的条件, 是安全可行的。今后我院还需要积极创造条件, 开展 MTX 血药浓度监测, 实现个体化用药, 进一步减少 CF 用量, 根据危险度及不同的细胞学特征, 增加 MTX 用量, 以最大限度的增加疗效, 减少毒副反应。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组. 小儿急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第二次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(5): 305~307.
- [2] 李文益, 郭海霞. 儿童髓外白血病的防治[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(6): 328~330.
- [3] 中华医学会儿科学分会血液学组. 小儿急性白血病诊疗建议(修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 1993, 31(5): 285~287.
- [4] 殷慧君. 小儿急性白血病化学治疗[M]. 北京: 科学出版社, 1996: 125.
- [5] 薛惠良, 陈静, 叶辉, 等. 大剂量甲氨喋呤治疗儿童白血病临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(6): 358~360.
- [6] 于亚平, 过国英, 周燕, 等. 大剂量甲氨喋呤治疗时不同四氢叶酸解救方法的研究[J]. 白血病, 2000, 9(4): 228~230.
- [7] 顾龙君. 要进一步改善儿童急性淋巴细胞白血病远期疗效[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(6): 321~322.
- [8] 郝良纯, 张力忠, 郭静坤. 大剂量甲氨喋呤对急性淋巴细胞白血病患者各脏器功能的影响[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(1): 8~11.
- [9] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 2 207~2 208.