

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research大剂量甲氨蝶呤治疗恶性血液系统肿瘤中
排泄重度延迟并发急性肾损伤的临床研究Clinical study on severe delayed excretion complicated with acute kidney injury
in hematological malignancies treated with high-dose methotrexate李巧艳^a, 马爱玲^a, 王漪檬^a,
杨丹^a, 陈香丽^b(河南省人民医院 a. 药学部; b. 血液内科, 河南
郑州 450003)LI Qiao-yan^a, MA Ai-ling^a,
WANG Yi-meng^a, YANG Dan^a,
CHEN Xiang-li^b(a. Department of Pharmacy;
b. Department of Hematology, Henan
Provincial People's Hospital, Zhengzhou
450003, Henan Province, China)作者简介: 李巧艳(1985-), 女, 副主任药师,
主要从事临床个体化用药相关的工
作和研究通信作者: 陈香丽, 主任医师, 硕士生导师
Tel: (0371) 65897521
E-mail: snowdrop999@163.com

摘要:目的 观察血液系统恶性肿瘤患者使用大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)化疗方案发生重度排泄延迟时,急性肾损伤(AKI)的发生情况与风险因素,并探讨此类患者发生药物不良反应后再次使用HD-MTX方案时的剂量调整策略。

方法 以本院血液内科和肿瘤内科就诊的、使用HD-MTX化疗方案的血液系统恶性肿瘤患者为研究对象,筛选发生重度排泄延迟(MTX滴注结束24 h时,血药浓度大于 $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,或48 h时,血药浓度大于 $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,或72 h时,血药浓度大于 $0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,或谷浓度 $>0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 持续时间大于6天)的患者,根据患者用药后相关临床指标以及治疗方案将患者分为3组,A组为轻度AKI组;B组为中度AKI组;C组为重度AKI组,应用统计学方法分析患者发生排泄重度延迟以及AKI的风险因素。**结果** 本研究入组的26例患者在28个HD-MTX治疗周期中均发生了甲氨蝶呤重度排泄延迟,此28个周期均出现了不同程度的AKI(100.00%),A组占21.43%(6个/28个);B组占46.43%(13个/28个);C组占32.14%(9个/28个)。给药前,A组、B组和C组的白蛋白水平分别为 (42.22 ± 4.63) 、 (39.08 ± 4.26) 和 $(35.25 \pm 4.19) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,A组与C组比较,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。经统计学分析发现,患者使用HD-MTX方案前的白蛋白水平与肾损伤程度在统计学上有显著相关性,白蛋白水平越低的患者发生中重度肾损伤的风险越高。发生中重度AKI的患者在后续治疗中有11位患者接受了19个周期的HD-MTX方案,甲氨蝶呤剂量在原剂量的1/3~1倍内波动,均未再发生排泄延迟以及AKI。**结论** 恶性血液系统肿瘤患者使用大剂量甲氨蝶呤化疗方案时,用药前白蛋白水平与患者发生肾损伤的风险密切相关,白蛋白水平越低肾损伤程度越高。有MTX相关的中重度肾损伤病史的患者,在肾功能恢复后,可以根据患者临床指标降低剂量或维持原剂量继续使用HD-MTX方案,并不会发生AKI。

关键词: 大剂量甲氨蝶呤;白蛋白水平;肾损伤;剂量调整

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.03.006

中图分类号: R733.7 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)03-0333-05

Abstract: Objective To analyze the occurrence and risk factors of acute kidney injury (AKI) in patients with hematologic malignancies who experienced severe delayed excretion after high-dose methotrexate (HD-MTX) chemotherapy, and to explore dose adjustment strategies for reusing HD-MTX in these patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data of hematologic malignancy patients treated with HD-MTX in the hematology and oncology departments. Patients with severe delayed MTX excretion (defined as serum MTX $>30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ at 24 h, $>3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ at 48 h, $>0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

at 72 h, or prolonged low-level MTX $>0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ for >6 days) were included. Patients were divided into three groups based on AKI severity, group A was mild AKI, group B was moderate AKI, group C was severe AKI. Statistical methods were used to analyze risk factors for severe excretion delay and AKI. **Results** Among 26 patients (28 HD-MTX cycles) with severe delayed excretion, AKI occurred in all cycles (100.00%). Group A accounted for 21.43% (6 cases/28 cases), Group B accounted for 46.43% (13 cases/28 cases), accounted for 32.14% (9 cases/28 cases). Pre-treatment albumin levels in group A, group B and group C were (42.22 ± 4.63) , (39.08 ± 4.3) and $(35.25 \pm 4.19) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. Among patients with moderate/severe AKI, 11 received 19 subsequent HD-MTX cycles at reduced doses ($1/3-1 \times$ original), with no recurrence of excretion delay or AKI. **Conclusion** Low pre-treatment albumin levels, particularly $<35 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ are strongly associated with severe MTX-related AKI. Patients with a history of MTX-induced AKI can safely reuse HD-MTX at adjusted doses (based on renal recovery and clinical indicators) without AKI recurrence.

Key words: high-dose methotrexate; albumin level; kidney injury; dose adjustment

大剂量甲氨蝶呤 (high-dose methotrexate, HD-MTX) 广泛用于恶性血液肿瘤。该方案 MTX 剂量较高^[1], 对肿瘤细胞产生抑制作用的同时也会有口腔和消化道黏膜损伤、骨髓抑制及肝肾损伤等药物不良反应^[2-3]。因此, 使用时要配合解救方案, 包括水化、碱化和亚叶酸钙解救。但 MTX 排泄延迟仍旧时常不可预测的发生^[3-4], 当排泄延迟时, MTX 药物不良反应更加突出, 其中急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是最常见的严重药物不良反应 (2% ~ 12%)^[1]。监测血清肌酐、尿量以及 MTX 浓度和肾清除率都可以评估 MTX 相关肾损伤^[3,5], 但在 AKI 情况下, 血肌酐、尿素和尿蛋白的上升常滞后于进行性内在肾损伤, 仍缺乏某些临床指标用于预测患者接受 HD-MTX 方案后出现 AKI 的风险。目前, 国内外研究关于 MTX 相关 AKI 的风险因素仍需进一步研究^[6-9]。本研究旨在观察我院近 5 年使用 HD-MTX 方案的恶性血液肿瘤患者, 分析治疗中造成肾损伤的风险因素, 寻找可以预测患者 AKI 风险的指标, 为临床早期风险预测提供依据。

材料、对象与方法

1 研究对象

2018 年 3 月 1 日至 2025 年 1 月 27 日以我院血液内科和肿瘤内科收治的接受 HD-MTX 的患者纳入为研究对象, 本研究经河南省人民医院医学伦理委员会批准, 伦理批号为 (2024) 伦审第 (191) 号。本研究所有患者免签知情同意书。

诊断与入选标准 符合《中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南》^[10]《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[11]和《中国成人急性淋

巴细胞白血病诊断与治疗指南》^[12]中关于恶性血液系统肿瘤的诊断标准; 化疗前肝肾功能指标基本正常; 在院期间遵医嘱接受 HD-MTX 方案, 且化疗方案基本一致; 在接受 HD-MTX 方案后出现了重度排泄延迟。

排除标准 门诊患者; HD-MTX 治疗期间以及化疗前后 MTX 血药浓度数据或其它临床数据不完整的住院患者; 合并使用其他有严重肝肾功能影响的药物者。

2 药品、试剂与仪器

甲氨蝶呤注射液, 规格: 每支 10 mL/1.0 g, 批号: FX2652、GN5671、FH6262、FK0144、FK9640、GP9987、FC4571、FT0288、FT0297、FC4561、FM5291、HL2579、EL6628、240618、HF8649、HE1517、HL2583、240169、DP9108、DP6547、DL7588, 注册证号: 国药准字 H20140207, 澳大利亚 HR (ADLY) - 辉瑞公司产品; 甲氨蝶呤血液浓度监测试剂盒, 美国西门子公司产品。

Viva-E 全自动生化分析仪, 荷兰 Vital Scientific B. V. 公司产品。

3 分组与治疗方法

每个患者接受的 HD-MTX 方案由疾病诊断和相关治疗方案确定。在化疗期间所有患者均进行了充分的水化、以及尿液碱化方案, 具体为在治疗当日及之后 3 日给予碳酸氢钠 $3 \sim 5 \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静滴进行碱化, 水化方案为 $2\,000 \sim 3\,000 \text{mL} \cdot \text{m}^{-2}$, 若为儿童则水化方案为 $80 \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。根据患者疾病类型不同 MTX 滴注方式不同, 白血病患者甲氨蝶呤静脉泵入时间为 24 h, 其中 MTX 总量的 $1/10 \sim 1/3$ 在 30 min 或 1 h 内静脉滴注, 其余剂量在 23.5 h 或 23 h 内滴注。淋巴瘤患者 MTX 滴注时间 3.5 ~ 24 h 不等。静泵结

束后 6~18 h 给予亚叶酸钙解救,剂量为 $15 \text{ mL} \cdot \text{m}^{-2}$ q6 h,直至 MTX 血液浓度低于 $0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。甲氨蝶呤静泵结束后 0、24、48 和 72 h 常规监测静脉血药浓度。如存在排泄延迟则每日监测血药浓度至低于 $0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

根据临床指南甲氨蝶呤血液浓度如果在给药后 24 h $\geq 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,或 48 h $\geq 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,或 72 h $\geq 0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 即判定为排泄延迟^[10]。本研究将重度排泄延迟定义为满足上述排泄延迟标准浓度的 3 倍,即 24 h $\geq 30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,或 48 h $\geq 3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,或 72 h $\geq 0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,或当患者血液甲氨蝶呤最低浓度 $\geq 0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 持续时间大于 6 天。

患者 AKI 的判定标准主要以肌酸酐的升高程度判定^[11]。A 组为轻度 AKI 组,肌酸酐升高达基线值的 1.5~1.9 倍,但给药后肌酸酐在正常范围 ($<104 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$);B 组为中度 AKI 组,肌酸酐升高达基础值的 1.5~2.9 倍,但给药后肌酸酐高于正常范围 ($>104 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$);C 组为重度 AKI 组,肌酸酐升高达基础值的 3 倍以上,且具有肾替代治疗指征,并经透析治疗。

4 观察指标与疗效判定

MTX 浓度检测 于 HD-MTX 滴注结束 0、24、48 和 72 h 时及之后每 24 h,收集静脉血样,用酶放大免疫法检测 MTX 浓度。

肝功能核心指标检测 于 HD-MTX 给药前和出现排泄延迟时的清晨,收集静脉血样,用连续监测法检测患者的转氨酶指标,总蛋白用双缩脲法检测、白蛋白用溴甲酚绿法检测。

肾功能核心指标检测 于 HD-MTX 给药前和出现排泄延迟时的清晨,收集静脉血样,用肌氨酸氧化

酶法检测肌酸酐含量,尿酸检测用脲酶-谷氨酸脱氢酶法。

临床疗效评价 单一 HD-MTX 用药疗程不予预估原发疾病疗效^[12-14]。

安全性评价 主要通过观察患者的肝肾功能核心指标和电子病历记录的其他药物不良反应。

5 统计学处理

用 SPSS 26 软件进行统计分析。计数资料用率(%)表示,比较行卡方检验或 Fisher 精确检验,连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较行 ANOVA 方差分析。

结 果

1 一般资料

行 MTX 血液浓度监测的恶性血液肿瘤患者有 406 例,其 MTX 血液浓度监测共计 2 445 次。根据入组和排除标准,最终入组 26 例患者,在 28 个 HD-MTX 化疗周期中出现重度排泄延迟。在纳入的 26 例患者(白血病患者 19 例,淋巴瘤患者 6 例,淋巴瘤合并白血病患者 1 例)中男性患者 15 例,女性患者 11 例。各组患者的体质量指数 (body mass index, BMI),矫正剂量,年龄,丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT),天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和肌酸酐 (creatinine, Cr) 比较,在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),A 组的 ALB 与 C 组比较,在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2 重度排泄延迟与肾损伤的相关性

入组的 26 例患者的 28 个重度排泄延迟周期中,所有患者均出现了不同程度的肾损伤。其中 A 组占

表 1 3 组患者一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in three groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	A (n=6)	B (n=13)	C (n=9)	Total (n=28)
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	19.49 $\pm$ 4.31	22.78 $\pm$ 2.75	22.53 $\pm$ 3.75	22.00 $\pm$ 3.58
Adjusted dose ($\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$)	2.49 $\pm$ 1.16	2.49 $\pm$ 0.88	2.00 $\pm$ 0.65	2.33 $\pm$ 0.87
Age (year)	25.00 $\pm$ 27.27	38.23 $\pm$ 22.36	27.33 $\pm$ 22.51	31.89 $\pm$ 23.38
ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	26.85 $\pm$ 11.59	21.39 $\pm$ 15.01	47.14 $\pm$ 20.49	30.84 $\pm$ 19.61
AST ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	26.53 $\pm$ 8.17	20.13 $\pm$ 9.56	49.47 $\pm$ 30.78	30.93 $\pm$ 22.55
Cr ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	38.90 $\pm$ 22.30	54.80 $\pm$ 15.50	56.5 $\pm$ 38.80	51.9 $\pm$ 26.30
ALB ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	42.22 $\pm$ 4.63	39.08 $\pm$ 4.26	35.25 $\pm$ 4.19*	38.50 $\pm$ 4.90
HBP (n, %)	1 (16.67%)	0 (0.00%)	1 (11.11%)	2 (7.14%)
CVD (n, %)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
SBP (mmHg)	114.11 $\pm$ 6.75	117.56 $\pm$ 11.84	121.56 $\pm$ 7.16	117.72 $\pm$ 9.31
DBP (mmHg)	68.56 $\pm$ 3.24	74.33 $\pm$ 9.26	75.67 $\pm$ 4.09	72.95 $\pm$ 6.91

BMI: Body mass index; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; Cr: Creatinine; ALB: Albumin; HBP: High blood pressure; CVD: Cardiovascular disease; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Compared to group A, * $P < 0.05$.

21.43% (6 个/28 个), B 组占 46.43% (13 个/28 个), C 组占 32.14% (9 个/28 个)。中重度肾损伤占比较高(78.57%)。

3 肾损伤程度与给药前白蛋白的相关性

3 组患者用药前白蛋白水平在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。在入组的患者中,肾损伤程度越高,给药前白蛋白水平越低,在统计学上差异具有统计学意义(A 组 *vs.* B 组 + C 组, $P < 0.05$; A 组 *vs.* C 组, $P = 0.05$)。

4 合并用药与肾损伤的相关性

3 组患者合用抗生素类、利尿类、非甾体抗炎药、质子泵抑制剂和三联鞘注(阿糖胞苷 + MTX + 地塞米松)的情况比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

5 给药前白蛋白水平与给药后药物浓度的相关性

经相关性分析发现,3 组患者药前白蛋白水平与 MTX 滴注结束 48 h 和 72 h 时的血液浓度平均值有显著相关性(3 组 48 h 血液浓度对比 $P < 0.01$; 72 h $P < 0.05$)。白蛋白水平越低,48 h 和 72 h 血液药物浓度越高。

表 2 患者合并用药信息($n, \%$)

Table 2 Combined medication use of the three groups($n, \%$)

Group	Antibiotics	Diuretics	Non – steroidals anti – inflammatory drugs	Proton pump inhibitors	Combined triple intrathecal injection
A($n = 6$)	2(33.33%)	2(33.33%)	0(0.00%)	4(66.67%)	5(83.33%)
B($n = 13$)	4(30.78%)	11(84.62%)	2(15.38%)	13(100.00%)	7(53.85%)
C($n = 9$)	5(55.56%)	7(77.78%)	0(0.00%)	8(88.89%)	6(66.67%)

讨 论

恶性血液肿瘤患者,使用大剂量 MTX 治疗方案时,据先前研究报道发生急性肾损伤的概率为 2% ~ 12%^[1]。本课题组先前的基于骨肉瘤患者的大剂量 MTX 治疗方案药物不良反应分析显示,MTX 峰浓度和排泄延迟与肝损伤和骨髓抑制等药物不良反应的发生没有显著相关性,且入组的 97 个化疗周期中均未出现 AKI 现象^[15]。以上研究结论可见,按临床常见的 MTX 排泄延迟标准,患者发生 MTX 延迟后 AKI 的概率较底。而在本研究中,MTX 重度排泄延迟的患者,AKI 的发生率为 100.00%。该结果提示,当患者早期血药浓度指标高于排泄延迟标准 3 倍及以上时,应密切关注患者肾功能情况,并及时加强 MTX 排泄延迟的解救,以避免肾功能进一步损害造成严重

6 发生中重度肾损伤后患者后续 HD – MTX 剂量调整

B 组的 13 例患者中有 6 例患者后续共接受了 10 个周期的 HD – MTX 方案,C 组的 6 例患者中有 5 例患者后续共接受了 9 个周期的 HD – MTX 方案,后续周期的 MTX 单次给药剂量为发生 AKI 周期剂量的 1/3 ~ 1 倍不等,均未再发生 MTX 重度排泄延迟及 AKI。

7 安全性评价

入组的 26 位患者在 28 个治疗周期出现肾损伤不良反应(100.00%),16 个周期(57.15%)出现消化道黏膜药物不良反应,6 个周期(21.43%)出现骨髓抑制药物不良反应,4 个周期(14.29%)出现肝损伤药物不良反应,语言障碍、狂躁、皮疹药物不良反应各有 1 个周期(3.57%)。其中 24 例患者经过有效的对症治疗,症状好转,病情稳定,肝肾功能核心指标恢复正常范围,出院时此 24 例患者的肌酐平均值为: $(97.09 \pm 27.8) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,在疗程结束后予以办理出院。C 组有 2 例患者在经过治疗后病情依旧危重,MTX 相关性 AKI 症状在对症治疗并未好转(其中 1 例为昏迷状态,另外 1 例出院肌酸酐值为 $277.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),自行要求出院,预后不可追踪。

临床后果。患者给药前的白蛋白水平也与患者的排泄延迟以及肾功能损伤程度有密切相关性,提示当患者白蛋白水平偏低时应谨慎使用 HD – MTX 方案,且在使用时关注患者肾功能情况。因为 MTX 在体内约有 50% 左右的药物与蛋白结合,当患者白蛋白水平偏低时,会引起 MTX 在第三空间(胸腔积液、腹水等)的分布增加,导致长时间低浓度 MTX 体内滞留^[16-18]。有研究报道,HD – MTX 方案中低蛋白血症与肾损伤有相关性^[6-8],本研究则证实低白蛋白水平与患者肾损伤程度也有相关性,这一发现有助于临床医生根据给药前指标判断患者肾损伤程度与风险,及时调整治疗策略与解救方案。白蛋白水平偏低可能与患者的营养状况以及炎症状态相关,临床在制定 HD – MTX 方案时也应充分考虑此类因素。

在本研究中,使用 HD – MTX 方案时发生中重度 AKI 的患者,在肾功能恢复后,经过适当调整 MTX 剂

量或保持原剂量接受 HD - MTX 方案并未再次发生 MTX 排泄延迟以及 AKI。该结论与其他临床报道一致^[19],即患者接受 HD - MTX 方案发生 AKI 后,经过治疗和恢复可以继续接受其他化疗方案或继续 HD - MTX 方案。该结论有助于消除临床医生因为患者以往 HD - MTX 方案中出现过严重 AKI 而摒弃该治疗方案的顾虑。

HD - MTX 治疗期间本研究入组的肾损伤 26 例患者,大多数患者(24 例,92.30%)经过对症治疗和临床管理可控制症状,病情好转,并可以继续接受 HD - MTX 治疗方案。有 2 名重度肾损伤患者(占总入组人数的 7.69%,占重度肾损伤组的 22.22%)经过透析等治疗后依然病情危重(自行出院,预后不可知),提示 MTX 相关性重度 AKI 的预防和治疗是值得关注的临床问题。本研究虽然筛选了 406 例恶性血液肿瘤患者的 2 445 例次 MTX 血药浓度结果,但是入组的重度排泄延迟患者仅 26 例,28 个治疗周期;这说明,在常规 HD - MTX 方案实施时,配合系列解救方案,可以降低重度排泄延迟的发生率。本研究样本量较小,本研究组将在以后的工作中继续跟踪筛选此类数据,或收集多中心数据,使研究结论更加科学有力。

参考文献:

- [1] SCHMIDT D, KRISTENSEN K, SCHROEDER H, *et al.* Plasma creatinine as predictor of delayed elimination of high - dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia : A Danish population - based study[J/OL]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019,66(6): e27637. 2019 - 03 - 05 [2025 - 05 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835935/>.
- [2] PANNU A K. Methotrexate overdose in clinical practice[J]. *Curr Drug Metab*, 2019,20(9):714—719.
- [3] 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.
- [4] VALER J B, CURRA M, GABRIEL A F, *et al.* Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high - dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination[J]. *Int J Paediatr Dent*, 2021,31(2):238—246.
- [5] TAYLOR Z L, VANG J, LOPEZ E, *et al.* Systematic review of pharmacogenetic factors that influence high - dose methotrexate pharmacokinetics in pediatric malignancies[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(11):2837.
- [6] AMITAI I, ROZOVSKI U, EL - SALEH R, *et al.* Risk factors for high - dose methotrexate associated acute kidney injury in patients with hematological malignancies[J]. *Hematol Oncol*, 2020,38(4):584—588.
- [7] CHENG D H, LU H, LIU T T, *et al.* Identification of risk factors in high - dose methotrexate - induced acute kidney injury in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Chemotherapy*, 2018,63(2):101—107.
- [8] WICZER T, DOTSON E, TUTEN A, *et al.* Evaluation of incidence and risk factors for high - dose methotrexate - induced nephrotoxicity[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016,22(3):430—436.
- [9] 史可睿,尹琼,张晏洁,等. 基于机器学习方法构建骨肉瘤患者大剂量甲氨蝶呤排泄延迟预测模型[J]. *中国医院药学杂志*, 2025,45(8):908—913.
- [10] SONG Z W, HU Y, LIU S, *et al.* Medication therapy of high - dose methotrexate : An evidence - based practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2022,88(5):2456—2472.
- [11] 国家慢性肾病临床医学研究中心,中国医师协会肾脏内科医师分会,中国急性肾损伤临床实践指南专家组. 中国急性肾损伤临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2023,103(42):3332—3366.
- [12] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021,42(9):705—716.
- [13] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会,中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南[J]. *中华血液学杂志*, 2025,46(2):105—112.
- [14] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南[J]. *中华内科杂志*, 2024,63(12):1186—1195.
- [15] 李巧艳,马爱玲,王漪檬,等. 骨肉瘤患者大剂量甲氨蝶呤化疗方案中影响甲氨蝶呤排泄延迟的相关因素分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023,24(39):3589—3592.
- [16] KHERA S, SHARMA G, NEGI V, *et al.* Hypoalbuminemia and not undernutrition predicts high - dose methotrexate - induced nephrotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia in resource - constrained centers [J/OL]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022,69(9):e29738. 2022 - 04 - 21 [2025 - 05 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35451162/>.
- [17] WICZER T, DOTSON E, TUTEN A, *et al.* Valuation of incidence and risk factors for high - dose methotrexate - induced nephrotoxicity[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016,22(3):430—436.
- [18] KATAOKA T, SAKURASHITA H, KAJIKAWA K, *et al.* Low serum albumin level is a risk factor for delayed methotrexate elimination in high - dose methotrexate treatment [J]. *Ann Pharmacother*, 2021,55(10):1195—1202.
- [19] CHRISTENSEN A M, PAULEY J L, MOLINELLI A R, *et al.* Resumption of high - dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients[J]. *Cancer*, 2012,118(17):4321—4330.

(本文编辑:马凌云 收稿日期 2025 - 05 - 13)