·重大新药创制专项巡礼·

髓母细胞瘤患儿甲氨蝶呤的血药浓度与肾功能的相关性研究

时正媛[1,2,3],续茜桥[1,2,3],杨春静[1,2,3],杨　璐[1,2,3]

(首都医科大学附属北京世纪坛医院 1 药剂科,2 临床合理用药生物特征谱学评价北京市重点实验室,3 临床合理用药生物特征谱学评价国际合作联合实验室,北京 100038)

[摘要] **目的**:分析髓母细胞瘤患儿使用大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)化疗的血药浓度与肾损伤的相关性。**方法**:选择大剂量甲氨蝶呤化疗的髓母细胞瘤患儿 139 例(共计监测 782 例次)为研究对象,回顾性收集患者的 24 h 与 42 h 血药浓度、血肌酐、血尿素氮与尿酸治疗前后实验室检查结果,分析肾功能指标变化与血药浓度之间的相关性。**结果**:MTX 给药后 24 h 血清中 MTX 浓度与患者化疗后尿酸值呈正相关,与肌酐清除率呈负相关,而与血肌酐值、尿素氮值无关。MTX 给药后 42 h 血清中 MTX 浓度与患者化疗后血肌酐、尿素氮值呈正相关,而与肌酐清除率、尿酸值呈负相关($P<0.001$)。**结论**:MTX 血药浓度监测对于 MTX 化疗造成的肾损害有一定的预测作用。

[关键词] 甲氨蝶呤;髓母细胞瘤;血药浓度;肾损伤

[中图分类号] R979.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)08-0701-04

Correlation analysis between methotrexate serum concentration and renal function in children with medulloblastoma

SHI Zheng-yuan[1,2,3], XU Xi-qiao[1,2,3], YANG Chun-jing[1,2,3], YANG Lu[1,2,3]

(1 *Department of Pharmacy*,2 *Beijing Key Laboratory of Bio-characteristic Profiling for Evaluation of Rational Drug Use*,3 *Joint Laboratory for International Cooperation of Bio-characteristic Profiling for Evaluation of Clinical Rational Drug Use*, *Beijing Shijitan Hospital*, *Capital Medical University*, *Beijing* 100038, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the correlation between blood drug concentration and kidney injury in children with medulloblastoma treated with high-dose methotrexate (HD-MTX) chemotherapy. **Methods**: A total of 139 children with medulloblastoma treated with high-dose methotrexate chemotherapy were selected and their 782 blood drug concentrations, basic data, and laboratory examination results before and after treatment were retrospectively collected to analyze the correlation between changes in kidney function indicators and blood drug concentration. **Results**: Serum MTX concentrations at 24 h post medication were positively correlated with uric acid level, negatively correlated with creatinine clearance, but not with serum creatinine and blood urea nitrogen levels. Serum concentrations of MTX at 42 h post medication were positively correlated with serum creatinine and blood urea nitrogen levels, negatively correlated with creatinine clearance and blood urea nitrogen level. **Conclusion**: Monitoring of MTX serum concentration can predict the kidney damage caused by MTX chemotherapy.

[**Key words**] methotrexate; medulloblastoma; serum concentration; kidney damage

临床上大剂量甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)用于治疗儿童髓母细胞瘤,其疗效确切,但治疗会给患儿带来不良反应。因治疗过程中其毒副反应个体差异大,治疗药物浓度检测成为个体化给药和四氢叶酸钙解救的依据。本文对我院 139 例儿童髓母细胞瘤的 782 例次检测结果和肾功能指标进行统计学分

[基金项目] 国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2017ZX09301040);国家自然科学基金面上基金资助项目(81773891)

[作者简介] 时正媛,女,主管药师,博士,主要从事代谢组学研究工作。E-mail:zhengyuan9999@126.com。

析,探讨两者的相关性,为临床制订个体化治疗方案提供理论依据。

资料与方法

1 临床资料

2016 年 8 月至 2019 年 5 月,进行 MTX 治疗药物检测的髓母细胞瘤患者,共纳入 139 例,其中男 92 例,女 47 例,年龄 0 ~ 15 岁。统计化疗前后血常规和肝肾功能指标。

入选标准:已确诊为髓母细胞瘤的患者,并至少完成 1 个疗程的大剂量 MTX 化疗,化疗前肝肾功能正常。

排除标准:未完成 1 个疗程的大剂量 MTX 化疗自行出院或死亡,化疗前出现肝肾功能异常的患者。

化疗方案:MTX 给药剂量为 5 g·m^{-2},按照给药剂量的 1/6(不超过 0.5 g)在 30 min 内快速滴入,余量在 24 h 内均匀滴入。按照标准方案进行水化和碱化。

2 药品、试剂与仪器

注射用 MTX(规格:每支 0.1 g)、亚叶酸钙注射液(规格 100 mg/10 mL)均为江苏恒瑞医药股份有限公司生产。ARCHITECT i1000SR 全自动免疫分析系统、MTX 校准品、MTX 试剂盒、MTX 质控品均为雅培公司产品。

3 MTX 血清浓度测定

儿科经大剂量 MTX 化疗后的患者,于静脉滴注 MTX 后 24,42 h,采集全血样本 3 mL,3 000 r·min^{-1} 离心 10 min,分离血清,化学发光微粒子免疫检测法测定 MTX 血药浓度。

4 肾功能损伤的判断

MTX 血药浓度测定当日检测患者肾功能,根据改善全球肾脏预后组织(KDIGO)的急性肾损伤(acute kidney damage,AKI)标准[1-2],患者治疗后出现以下情况之一可判断急性药物性肾损伤:① 治疗前患者肾功能正常。② 48 h 内生肌酐(SCr)水平升高≥0.3 mg·dL^{-1}(≥26.5 μmol·dL^{-1})或超过基础值的 1.5 倍以上,或持续 6 h 尿量 < 0.5 mL·kg^{-1}·h^{-1}。③ 大剂量 MTX 治疗结束后患者肾功能恢复正常,收集数据并记录。

根据内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance rate,CCr)评估肾功能损伤程度,CCr 按照 Cockcroft Gault 公式计算:CCr(mL·min^{-1}) = (140 − 年龄) × 体重(kg)/(*Scr* × 0.81)[3]。CCr > 90 mL·min^{-1} 为肾功能正常,CCr > 50 mL·min^{-1} 且 ≤90 mL·min^{-1} 为轻度损伤,CCr > 10 mL·min^{-1} 且 ≤50 mL·min^{-1} 为中度损伤,CCr ≤10 mL·min^{-1} 为重度损伤[4]。

5 统计方法

采用 SPSS 17.0 版软件处理数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,各变量数据符合正态分布采用 Pearson 分析法进行相关性分析,以 *R* 值表示。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结　果

1 一般资料

139 例髓母细胞瘤患者 391 个化疗周期检测中,若 42 h MTX 浓度(C_{42h}) ≥1.0 μmol·L^{-1} 为排泄延迟组,C_{42h} < 1.0 μmol·L^{-1} 为正常组,其中排泄延迟组有 51 例次。患者一般资料见表 1。

表 1 患者一般资料

项目	$\bar{x} \pm s$
年龄/岁	3 ± 3.63
性别/男/女	92/47
体重/kg	16 ± 11.52
身高/cm	110.44 ± 24.72
体表面积/m^2	0.66 ± 0.29
剂量/g	3.60 ± 1.30
MTX 血药浓度/μmol·L^{-1}	31.80 ± 37.83
血肌酐/μmol·L^{-1}	29.41 ± 14.16
肌酐清除率/mL·min^{-1}	105.78 ± 37.89
ALT/U·L^{-1}	23.04 ± 28.61
AST/U·L^{-1}	29.30 ± 18.2
血尿素氮/mmol·L^{-1}	3.55 ± 1.25

2 MTX 治疗药物浓度检测结果

共 391 例次大剂量 MTX 联合亚叶酸钙化疗中,静脉滴注 MTX 后 24 及 42 h 的血药浓度分别为(73.25 ± 33.02)和(0.58 ± 0.48) μmol·L^{-1}。19 例次出现药物相关性肾损伤。AKI 组和非 AKI 组基础 SCr 浓度、ALT 和 AST 值无显著性差异,两组间治疗 SCr 浓度,CrCL,C_{24h} 和 C_{42h} 有显著性差异($P < 0.001$),见表 2。

表 2 AKI 组与非 AKI 组对比分析 $\bar{x} \pm s$

组别	基础 SCr 浓度 /μmol·L^{-1}	治疗 SCr 浓度 /μmol·L^{-1}	CrCL /μmol·L^{-1}	C_{24h} /μmol·L^{-1}	C_{42h} /μmol·L^{-1}	ALT /U·L^{-1}	AST /U·L^{-1}
AKI(n=19)	28.75±5.89	35.57±22.70	94.17±32.00	95.81±31.54	6.44±7.13	20.92±7.50	27.46±5.87
非 AKI(n=372)	27.66±8.29	26.46±8.20	113.95±36.80	73.25±33.02	0.58±0.48	22.40±16.18	29.23±11.52
P 值	0.606	0.000	0.001	0.004	0.000	0.581	0.353

3 MTX 血药浓度与肾损害的关系

正常组肾毒性发生率为 0.29%，排泄延迟组为 35.3%，Pearson 相关分析显示，MTX 给药后 24 h 血清中 MTX 浓度与患者化疗后尿酸值呈正相关，与肌酐清除率呈负相关，而与血肌酐值、尿素氮值无关，见图 1。MTX 给药后 42 h 血清中 MTX 浓度与患者化疗后血肌酐、尿素氮值呈正相关，而与肌酐清除率、尿酸值呈负相关，见图 2。

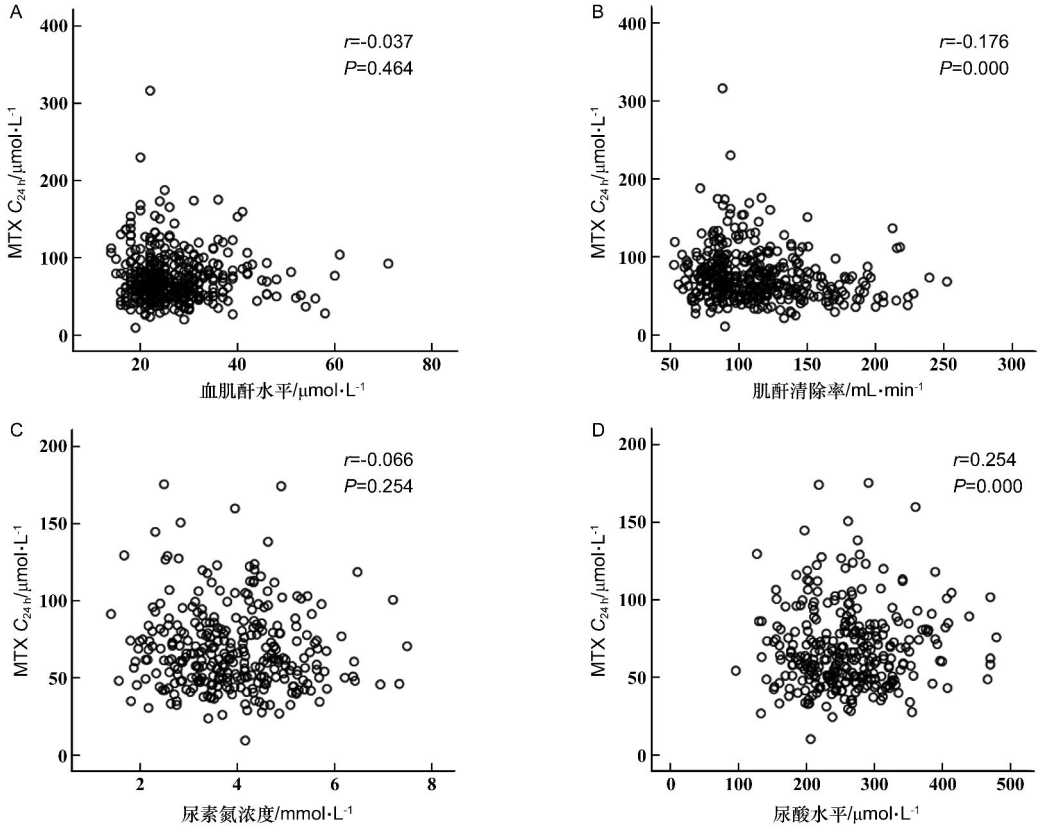
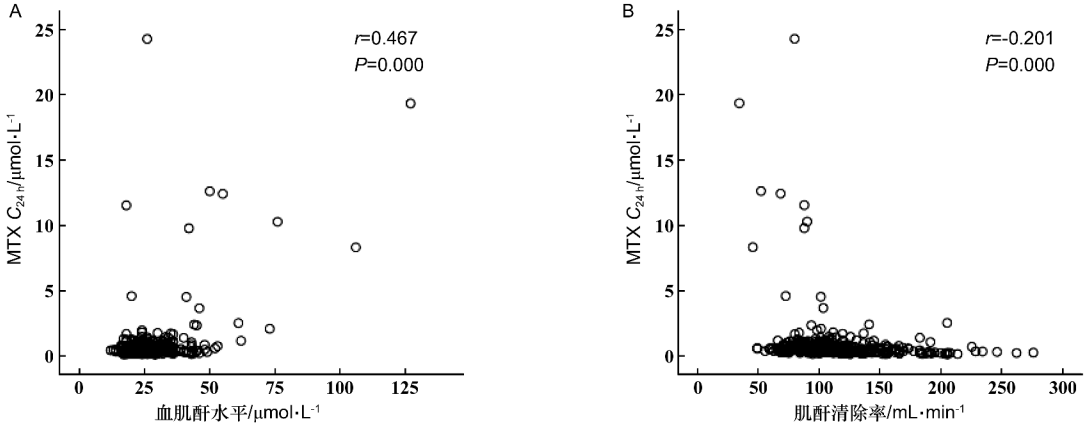


图 1 MTX 24 h 浓度相关性分析



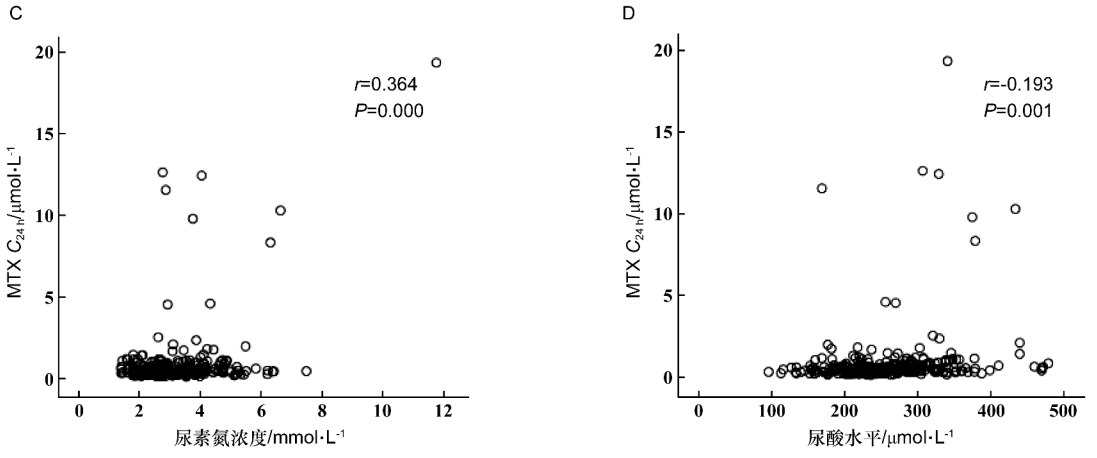


图 2 MTX 42 h 浓度相关性分析

讨　论

恶性肿瘤的大剂量 MTX 治疗方案主要依据医生经验,以往的研究大多集中在评估 MTX 基因多态性与 MTX 相关毒性之间的关系,但仍难以利用患者的基因型预测 MTX 毒性并正确调整剂量[5-6]。

因为肾脏是 MTX 消除的主要途径,约 70% ~ 90% 的 MTX 是从尿液中无变化地排出的,有研究表明肾功能是 MTX 毒性的良好预测因子[7]。血清 MTX 浓度与肌酐清除率的关系仍存在争议,Hempel 等[8]发现 MTX 浓度与 CCr 水平呈负相关,与本研究结果一致。然而,Evans 等[9]以及 Joannon 等[10]的研究显示,MTX 浓度与 CCr 无关。

本研究中髓母细胞瘤患儿的肾功能与 MTX 浓度呈负相关,MTX 输注后 42 h 的肌酐清除率、尿酸水平与 MTX 浓度呈负相关。结果表明,MTX 浓度和肾毒性显著相关,高浓度血清 MTX 可引起肾毒性。利用血清肌酐和 CCr 水平,临床医生可以在 MTX 浓度报告出来之前评估 MTX 的消除情况,并有助于尽早增强碱化和水合作用。文献报道约 2% ~ 12% 的患者出现 AKI[11]。结果表明,肾毒性的发生率为 4.86%(19/391 个疗程)。

本研究具有一定的局限性:① 还需进一步加大患者数量。② 没有考虑疾病严重程度的均一性对结果的影响。③ 没有考虑水化、碱化或化疗的频率。因此,尚需在更多的患者中进行进一步的研究,并考虑到上述可能的因素。本研究中的预测因子与常规检测 MTX 浓度同样具有重要的临床价值,研究结果为个体化用药提供有力支持。

[参 考 文 献]

[1] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):179 - 184.

[2] 尹广,陈欣. 急性肾损伤的定义及其临床诊断新标准[J]. 西部医学,2013,25(12): 1916 - 1918.

[3] PLANEET G. Comparison of creatinine clearance estimates with routine measured clearance[J]. *Clin Biochem*, 2007,40(1 - 2): 124 - 127.

[4] 改善全球肾脏病预后组织. 2012 KDIGO 急性肾损伤(AKI)临床指南(中文翻译版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 8 - 12.

[5] KISHI S, CHENG C, FRENCH D, *et al*. Ancestry and pharmacogenetics of anti-leukemic dug toxicity[J]. *Blood*, 2007,109(10): 4151 - 4157.

[6] SCHMIEGELOW K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review[J]. *Br J Haematol*, 2009,146(5): 489 - 503.

[7] ADAMSON PC, BALIS FM, BERG W, *et al*. General principles of chemotherapy[M]//PIZZO PA, POPLACK DG(eds.). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:290 - 365.

[8] HEMPEL L, MISSELWITZ J, FLECK C, *et al*. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function[J]. *Med Pediatr Oncol*, 2003,40(6): 348 - 354.

[9] EVANS WE, CROM WR, STEWART CF, *et al*. Methotrexate systemic clearance influences probability of relapse in children with standard-risk acute lymphocytic leukaemia[J]. *Lancet*, 1984,8373: 359 - 362.

[10] JOANNON P, OVIEDO I, CAMPBELL M, *et al*. High-dose methotrexate therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: Lack of relation between serum methotrexate concentration and creatinine clearance[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 43(1): 17 - 22.

[11] HOWARD SC, MCCORMICK J, PUI CH, *et al*. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate[J]. *Oncologist*, 2016,21(12): 1471 - 1482.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 - 12 - 29