

的相互作用,减少血小板聚集,减低促炎性因子的产生。抗凝血酶被证实具有通过减少 TNF- α 和 IL-6 的释放具有抗炎性反应的作用。本研究也证实了这种结论。有学者^[6-7]认为,过低的抗凝血酶活性会增加患者死亡率,血浆抗凝血酶水平达到两倍于正常值可达到治疗炎性反应的作用,当达到正常值的 200% ~ 250% 时可达到治疗严重败血症的作用。

总之,Stanford B 主动脉夹层覆膜支架植入术中伴随机体炎性反应系统的持续激活,机体处于高炎症反应状态,表现为血浆 IL-1、IL-6、TNF- α 、ELAM-1、VCAM-1 和 ICAM-1 水平的升高。但抗凝血酶能显著减轻这种高炎症反应状态,预防内皮细胞进一步损伤和多器官功能衰竭,对围术期各脏器具有保护作用。所以,抗凝血酶能预防 Stanford B 主动脉夹层覆膜,植入手术后的不良反应的发生。

参考文献

[1] NAGAOKA K, SADAMATSU K, YAMAWAKI T, et al. Fibrinogen/fibrin degradation products in acute aortic dissection[J]. Intern Med, 2010, 49(21):1943-1947.

- [2] SAKAKURA K, KUBO N, AKO J, et al. Peak C-reactive protein level predicts long-term outcomes in type B acute aortic dissection[J]. Hypertension, 2010, 55(3):422-429.
- [3] LEMAIRE S A, RUSSELL L. Epidemiology of thoracic aortic dissection[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(1):103-113.
- [4] 汤敬东, 黄俊峰, 左克强, 等. Stanford B 型主动脉夹层发病 24 h 内腔内修复术 30 例[J]. 中华普通外科杂志, 2010, 25(2):221-223.
- [5] IBA T, KIDOKORO A, FUKUNAGA M, et al. Antithrombin modulates the leukocyte-endothelial interaction in the staphylococcal enterotoxin B-challenged mouse [J]. J Trauma, 2003, 55(6):546-550.
- [6] HOFFMANN J N, MUHLBAYER D, JOCHUM M, et al. Effect of longterm and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis [J]. Crit Care Med, 2004, 32(19):1851-1859.
- [7] DICKNEITE G. Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure [J]. Semin Thromb Hemostas, 1998, 24(1):61-69.

DOI 10.3870/yydb.2012.11.021

大剂量甲氨蝶呤治疗骨肉瘤 29 例

陆华¹, 程道海¹, 张赞²

(1. 广西医科大学第一附属医院药剂科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学药学院, 南宁 530027)

摘要 目的 了解高剂量甲氨蝶呤(MTX)治疗骨肉瘤的血药浓度,分析骨肉瘤患者应用 MTX 情况。方法 采用回顾性调查方法,分析采用高剂量 MTX 方案治疗骨肉瘤的 29 例患者 MTX 血药浓度及其临床资料,比较汉族和壮族患者临床表现和用药情况。结果 MTX 平均剂量(15.86±1.43)g,给药后 10 min MTX 平均血浆浓度(801.95±237.35) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,12 次亚叶酸钙解救后 MTX 平均血浆浓度(0.12±0.11) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。汉族和壮族患者 MTX 剂量、给药后 10 min 血浆 MTX 浓度和不良反应差异无统计学意义,12 次亚叶酸钙解救后,血浆 MTX 浓度差异有统计学意义,但均处于安全范围内。结论 大剂量 MTX 和亚叶酸钙解救治疗骨肉瘤安全有效,汉族与壮族患者给药剂量和血浆浓度差异无统计学意义。

关键词 甲氨蝶呤;骨肉瘤;血药浓度

中图分类号 R979.1;R73

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)11-1451-03

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)广泛用于临床肿瘤治疗,该药对二氢叶酸还原酶有强抑制作用,大剂量-加亚叶酸钙(high-dosaga methotrexate + calcium leucovorin, HD-MTX-CFR)是骨肉瘤主要治疗方法^[1]。HD-MTX-CFR 的机制为:MTX 作为叶酸还原酶抑制剂,主要抑制二氢叶酸还原酶,使二氢叶酸不能还原成

具有生理活性的四氢叶酸,从而使嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸的生物合成过程中一碳基团转移受阻,导致 DNA 生物合成受到明显抑制。MTX 进入细胞主要靠被动扩散途径,高浓度时进入细胞数量增高,可达到 $1 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (有效浓度)。由于药物浓度高,可进入肿瘤细胞抑制二氢叶酸还原酶,而肉瘤细胞对 MTX 及四氢叶酸所共用的运转系统不全,加上解救时四氢叶酸浓度远低于 MTX 浓度,故正常组织得到解救而瘤细胞却得不到^[2]。广西医科大学第一附属医院是广西壮族自治区首家开展 MTX 血清浓度监测指导临床

收稿日期 2012-04-07 修回日期 2012-06-06

作者简介 陆华(1970-),男,广西南宁人,副主任药师,学士,主要研究方向:临床合理用药。电话:0771-5356379, E-mail:hualude@sina.com。

用药的医院,笔者在本文中总结接受 HD-MTX+CF 治疗的骨肉瘤住院患者 MTX 血清浓度监测结果,并结合临床资料进行统计分析,比较壮族患者使用大剂量 MTX 和 CF 解救化疗方面与汉族患者是否存在区别,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 化疗科采用高剂量 MTX 治疗并进行 MTX 血药浓度测定的骨肉瘤患者 29 例,其中男 28 例次,女 1 例次,年龄 14~53 岁,平均 22 岁,其中汉族 18 例,壮族 11 例。

1.2 治疗方法 患者均给予 MTX 注射液(江苏连云港恒瑞制药有限公司生产,每瓶 1.0 g,批准文号:国药准字 H3202619)+5% 葡萄糖注射液 100 mL+5% 碳酸氢钠注射液 50 mL,每个疗程 8~10 g·(m²)⁻¹,分 2 或 3 次静脉滴注。静脉滴注 MTX 后 6 h 起解救,给予 CF50 mg+0.9% 氯化钠溶液 10 mL 静脉注射,每 6 h 一次,共解救 12 次。治疗期间,给予 MTX 后 10 min 采血(取血清 150 μL)测定血清 MTX 浓度,并在行 12 次解救后再次采血,测定血药浓度。为保证药物迅速排出,应在前 1 d 及给药后第 1,2 天补充电解质、水及碳酸氢钠,使尿量>3 000 mL·d⁻¹,并保持碱性,检测肝功能、肾功能、血常规、电解质、心电图^[3],并采取措施防止口腔炎、发热等不良反应。实施 HD-MTX-CF 治疗方案当天,均口服质子泵抑制剂、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片、L-谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒等胃肠道保护药,给予昂丹司琼或格拉司琼等预防恶心呕吐。化疗过程如出现严重不良反应,如严重感染或严重肝肾功能损害,均给予积极治疗。

1.3 血药浓度监测 采用酶放大免疫测定方法(enzymemultiplied immunoassay technique, EMIT, 西门子公司 viva-E 血药浓度专用测定仪),试剂为西门子公司专门提供:A 试剂(抗体/底物)和 B 试剂(酶反应专用)各 3 mL,EMIT 药物检测浓缩缓冲液 13.3 mL,EMIT 甲氨蝶呤定标液 0, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2 μmol·L⁻¹。产品标准:YZB/MSA1386-2009,产品编号:6L119ML,注册证号:国食药监械(进)字 2009 第

2402180 号。质控采用 BIO-RAD Lyphochek 公司出品的治疗药物测定专用质控试剂 Lyphochek,型号:450。

1.4 统计学方法 壮族和汉族患者不良反应发生率比较采用 2×2 列联表 χ² 检验,MTX 平均使用剂量、给药后 10 min、12 次亚叶酸钙解救后 MTX 平均血药浓度比较采用成组比较 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTX 血浆浓度监测结果 入选患者 MTX 给药剂量 12~18 g、平均(15.86±1.43) g;给药后 10 min MTX 207.36~1 179.4 μmol·L⁻¹;平均(801.95±237.35) μmol·L⁻¹,12 次 CF 解毒后 MTX 浓度 0.01~0.39 μmol·L⁻¹;平均(0.12±0.11) μmol·L⁻¹。

2.2 不良反应 使用 MTX 化疗期间不良反应情况见表 1。

表 1 不良反应统计

不良反应	表现	例次
消化道反应	食欲不佳,恶心、呕吐、口腔溃疡	6
肝功能损害	丙氨酸氨基转移酶升高	8
血常规变化	白细胞减少	3
	粒细胞减少	3
	血红蛋白降低	7

2.3 壮族和汉族患者血浆 MTX 监测结果 汉族和壮族患者 MTX 使用剂量、血浆浓度和不良反应情况见表 2。

3 讨论

大剂量 MTX 能够分布到人体全身,改善肿瘤细胞对小剂量 MTX 的耐药性,显著提高疗效,但 MTX 在体内的吸收、分布、代谢和排泄存在很大个体差异,化疗风险极大,尽管有 CF 的解救,但仍有不同程度不良反应,甚至有致死危险。因此,只有通过监测 MTX 血浆浓度,才能降低大剂量 MTX 治疗肿瘤的严重不良反应,满足个体化治疗需求,增加疗效,降低药动学差异,增加患者依从性^[4]。

表 2 壮族和汉族患者 MTX 使用剂量、血药浓度和不良反应比较

民族	例数	MTX 平均剂量/ g	给药后 10 min MTX 平均 血浆浓度/(μmol·L ⁻¹)	12 次 CF 后 MTX 平均 血浆浓度/(μmol·L ⁻¹)	不良反应 例数
壮族	11	15.54±1.04	720.4±282.29	0.09±0.11	3
汉族	18	16.06±1.63	851.7±197.45	0.13±0.11	6
<i>t</i> 值		-0.606 6	-5.966 2×10 ⁻³	-8.129 5	χ ² =0.001
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

本文涉及的患者均好转出院,说明该化疗方案对患者耐受性好,安全可靠。在治疗过程中,虽然表 2 显示有患者出现骨髓抑制、消化道反应和肝功能损害等不良反应,但多数患者经及时解救和对症治疗好转,说明大剂量 MTX 和 CF 解救治疗骨肉瘤在有血药浓度监测条件下安全有效。为安全有效地进行化疗,要求监测 CTX 浓度。药物在 4~6 h 内给完,给药后即时药物峰浓度应达到或超过 $700 \sim 1\,000 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[5],并且药物浓度与患者预后相关。为维持这一药物水平,药物剂量应达到 $8 \sim 12 \text{ g} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ ^[5-6]。本次调查患者平均给药剂量 $8.33 \sim 10.84 \text{ g} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$,给药后 10 min MTX 平均血浆浓度 $(801.95 \pm 237.35) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,与文献报道范围相符^[5-6]。

临床实践中,时间血药安全浓度标准为:用药 24 h 血药浓度 $\leq 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,48 h 血药浓度 $\leq 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,72 h 血药浓度 $\leq 0.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,即当 MTX 血药浓度 $< 0.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时结束解救。超过上述时间血药安全浓度标准称为清除延迟^[4]。本研究只测定给药后 10 min 和 12 次 CF 解救后(即 72 h 后) MTX 血药浓度,本次调查 12 次 CF 解救后 MTX 平均血药浓度为 $(0.12 \pm 0.11) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,只有 5 例次患者出现过清除延迟,通过追加 CF 解救剂量或次数,MTX 血药浓度降至安全浓度范围以内。

对壮族和汉族患者给药后 10 min、12 次 CF 后 MTX 平均血药浓度统计,不良反应出现比例、MTX 使用剂量、给药后 10 min MTX 血浆浓度差异无统计学意义,即壮族和汉族患者对 MTX 的吸收和不良反应差异

无统计学意义。而比较 12 次 CF 后 MTX 血浆浓度,两者差异有统计学意义,壮族患者 12 次 CF 后 MTX 血浆浓度显著低于汉族患者,但由于均低于 $0.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的安全浓度范围内,因此二者差异无实际临床意义。

综上所述,大剂量 MTX 联合 CF 解救治疗骨肉瘤,根据现有共识的化疗方案,配合 MTX 血浆浓度监测 CF 及时解毒、周密的临床护理措施及药师对患者用药教育^[7],可做到安全有效。

参考文献

- [1] DUPUIS C, MERCIER C, YANG C, et al. High-dose methotrexate in adults with osteosarcoma: a population pharmacokinetics study and validation of a new limited sampling strategy[J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19(3): 267-273.
- [2] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 17 版. 北京:人民卫生出版社,2011: 730-731.
- [3] 王翌庆,丁克峰. 大剂量甲氨蝶呤多药联合治疗骨肉瘤不良反应的处理和分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2009, 24(4): 407-410.
- [4] 施鑫,姚强,吴苏稼. 甲氨蝶呤化疗的血药浓度监测及意义[J]. *江苏医药*, 2010, 36(8): 869-871.
- [5] 牛晓辉,徐海荣. 骨肉瘤的化疗[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(2): 81-85.
- [6] 王建军,赵晖,姚阳. 大剂量甲氨蝶呤化疗甲酰四氢叶酸钙解救治疗骨肉瘤[J]. *肿瘤*, 2006, 26(9): 866-869.
- [7] 张程亮,桂玲,刘东. 骨肉瘤患者手术后 AP 化疗方案的药学监护[J]. *医药导报*, 2010, 29(10): 1363-1365.

DOI 10.3870/yddb.2012.11.022