

# 我国甲氨蝶呤血药浓度监测文献分析

吴东媛\*, 刘 铎, 董 梅<sup>#</sup>(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R969.1;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4665-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.20

**摘要** 目的:为制订甲氨蝶呤(MTX)个体化给药方案提供参考。方法:计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,纳入我国患者应用MTX并进行血药浓度监测的文献,统计分析患者病种、MTX监测例次、监测方法、监测时间点、甲酰四氢叶酸(CF)开始解救时间和停止解救标准、MTX参考浓度标准、文献发表时间和研究类型等信息。结果:共纳入146篇文献,合计6 109例患者,共计20 000余例次MTX血药浓度监测结果。其中,53篇文献为前瞻性研究,93篇为回顾性研究。结果表明,2005年1月—2009年12月发表了75篇MTX监测相关文献(占比51.4%);MTX血药浓度监测方法以荧光偏振免疫法(FPIA)和高效液相色谱法(HPLC)为主;43.5%的文献监测时间点为MTX用药后24、48、72和96 h,与美国食品药品监督管理局(FDA)推荐的相同;56.1%的文献采用FDA推荐的MTX参考浓度标准(24 h $\leq$ 10  $\mu$ mol/L,48 h $\leq$ 1  $\mu$ mol/L,72 h $\leq$ 0.2  $\mu$ mol/L)。在急性淋巴细胞白血病(ALL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)中CF的开始解救时间普遍为MTX用药后36 h,而骨肉瘤的CF开始解救时间以用药后6 h和12 h为主;以MTX血药浓度 $<$ 0.1  $\mu$ mol/L为CF停止解救标准的占73.6%,而以FDA推荐的MTX血药浓度 $<$ 0.05  $\mu$ mol/L为停止解救标准的仅占8.3%。结论:目前我国对MTX的监测时间点、参考浓度标准、CF开始解救时间和停止解救标准等方面尚未完全统一,但趋于一致。建议相关机构根据中国人MTX的代谢特点,尽快建立国内MTX的血药浓度监测指南,以便更好地指导临床合理监测MTX血药浓度,进行个体化给药。

**关键词** 甲氨蝶呤;治疗药物监测;血药浓度;文献分析

## Literature Analysis for the Current Status of Methotrexate Plasma Concentration Monitoring in China

WU Dongyuan, LIU Duo, DONG Mei (The Affiliated Cancer Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150040, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analysis the literature analysis of methotrexate (MTX) plasma concentration monitoring in China, and provide reference for developing MTX individual regimen. METHODS: Retrieved from PubMed, CJFD、VIP database and Wanfang database, literatures about patients using MTX for plasma concentration monitoring in China were enrolled, the diseases, monitoring numbers, monitoring methods and time points, rescue time and stop standard of leucovorin (CF), reference concentration standard, literature types and quality of patients were summarized. RESULTS: Totally 146 literature were included, involving 6 109 patients and 20 000 cases of MTX concentration monitoring results. In this investigation, 53 were prospective study, 93 were retrospective study. Results showed, totally 75 MTX monitoring literatures were published from Jan. 2005 to Del. 2009 accounting for 51.4%; the monitoring method of MTX were mainly FPIA and HPLC; the monitoring time of 43.5% literatures was 24,48,72,96 h after administration, which was recommended by the Food and Drug Administration(FDA); 56.1% took use of standard concentration of MTX(24 h $\leq$ 10  $\mu$ mol/L,48 h $\leq$ 1  $\mu$ mol/L,72 h $\leq$ 0.2  $\mu$ mol/L), which was recommended by FDA. In acute lymphoblastic leukemia (ALL) and non-Hodgkin lymphoma(NHL), the beginning time of using CF was generally 36 h after administration, while beginning time of using CF was generally 6 h and 12 h in osteosarcoma; 73.6% stopped to use CF when the MTX concentration under 0.1  $\mu$ mol/L, while only 8.3% stopped when the MTX concentration under 0.05  $\mu$ mol/L that was FDA recommended concentration. CONCLUSIONS: The monitoring time points, concentration standard, beginning time of CF and stopping concentration for MTX has not been completely reunificated but researches unanimity. Based on MTX metabolic characteristics of Chinese, it is suggested that relevant departments should establish domestic plasma concentration guidance for MTX to better guide MTX plasma concentration in clinic for individual regimen.

**KEYWORDS** Methotrexate; Therapeutic drug monitoring; Plasma concentration; Literature analysis

自1964年甲酰四氢叶酸钙(Leucovorin, CF)的解救原理被发现后,甲氨蝶呤(MTX)便广泛应用于恶性肿瘤的治疗中。由于MTX体内清除率个体差异极大,因此治疗过程中应进行血药浓度监测来指导临床个体化给药。为此,在本研究中笔者分析了国内MTX血药浓度监测的相关文献,旨在总结国内普遍参照的MTX血药浓度标准、最佳监测时间及CF的最

佳解救时间和最佳解救剂量等信息,为临床制定MTX个体化给药方案提供参考,保证患者用药安全。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

以“甲氨蝶呤”“氨甲喋呤”“美素生”“密都锭”“密都”“能达”分别与“浓度监测”“治疗药物监测”“药物浓度监测”等搭配为检索词,检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库;以“Methotrexate(MTX)”分别与“Therapeutic drug monitoring(TDM)”“Therapeutic monitoring”“Drug monitoring”等搭配为检索词,检索PubMed(同时限定机构为

\* 主管药师,博士研究生。研究方向:医院药学。电话:0451-86298563。E-mail:hydsywdy@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:0451-86298880。E-mail:13804567370@163.com

“China”)。检索时限均为各数据库建库起至2015年2月10日。

## 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 研究对象为使用MTX并进行血药浓度监测的中国患者;研究类型为除综述外的各类研究。患者年龄、性别、病种等均不限。

1.2.2 排除标准 重复发表的文章;研究内容为MTX体内代谢的文章;研究内容为监测方法学建立的文章。

## 1.3 数据采集与统计学方法

1.3.1 调查项目 MTX监测例次,患者病种,MTX血药浓度监测方法、参考浓度标准及监测时间点,CF开始解救时间和停止解救标准,文献发表时间和研究类型。

1.3.2 统计学方法 采用Excel软件建立数据库,统计方法为简单的加和求平均值,并以率表示。

## 2 结果

### 2.1 调查基本信息

初步检索文献376篇,按照纳入与排除标准剔除文献230篇,最终纳入146篇文献,其中53篇为前瞻性研究,93篇为回顾性研究,合计6109例患者,共计监测MTX血药浓度20000余例次。从监测病种看,急性淋巴细胞白血病(ALL)占64.4%,骨肉瘤占15.7%;对小剂量MTX(每周1次,5~20 mg)<sup>[1-2]</sup>血药浓度监测的研究较少,仅占5.4%。从文献发表年份看,以2005年1月—2009年12月发表文章最多,占总文献的51.4%。我国MTX监测基本信息见表1。

表1 我国MTX监测基本信息

Tab 1 Basic information of methotrexate monitoring in China

项目	统计内容	文献,篇	百分率,%
年份	1999.12	6	4.1
	2000.1-2004.12	27	18.5
	2005.1-2009.12	75	51.4
	2010.1-2015.11	38	26.0
合计		146	100
文章类型	前瞻性研究	53	63.7
	回顾性研究	93	36.3
合计		146	100
病种	大剂量治疗(每次1 g/m <sup>2</sup> )		
	骨肉瘤	23	15.7
	ALL	94	64.4
	非霍奇金淋巴瘤(NHL)	7	4.8
	其他及未分类	14	9.6
	小剂量治疗(每周1次,5~20 mg)		
	风湿免疫性疾病	4	2.7
	妇科相关疾病	3	2.1
	其他	1	0.7
合计		146	100

### 2.2 MTX监测现状分析

我国MTX监测现状详见表2。

2.2.1 监测方法 本研究纳入的文献中有124篇提及MTX血药浓度监测的具体方法,其中FPIA法为主要方法,其次为HPLC法和EMIT法。

2.2.2 监测时间 美国食品药品监督管理局(FDA)推荐的MTX

表2 我国MTX监测现状

Tab 2 Current status of methotrexate monitoring in China

项目	统计内容	文献,篇	百分率,%
监测方法	荧光偏振免疫法(FPIA)	73	58.9
	荧光偏振免疫法(HPLC)	42	33.9
	酶放大免疫法(EMIT)	9	7.2
合计		124	100
监测时间点	给药结束后每6 h监测1次	8	5.8
	给药结束后每12 h监测1次	18	13.1
	监测24、48、72、96 h	60	43.5
	主要监测44、68 h	42	30.4
	动态监测(每隔0.5 h或1 h或3 h)	10	7.2
合计		138	100
血药浓度测定标准	24 h≤10 μmol/L;48 h≤1 μmol/L;72 h<0.1 μmol/L	55	56.1
	44 h≤1.0 μmol/L,68 h≤0.1 μmol/L	28	28.6
	其他浓度标准	15	15.3
合计		98	100
CF停止解救标准	<0.05	6	8.3
(MTX血药浓度, μmol/L)	<0.1	53	73.6
	0.25	6	8.3
	其他浓度(0.01、0.02、0.2、0.3)	7	9.8
合计		72	100

监测时间为用药后24、48、72和96 h<sup>[3]</sup>。本次调查结果显示,有60篇文献监测时间与FDA推荐相同,占总调查文献的43.5%,26篇(18.9%)文献监测时间为用药后每6 h或12 h监测1次。另外,有30.4%的文献根据MTX在体内的消除规律于用药后44、68 h进行监测。

2.2.3 血药浓度监测标准 FDA指出,MTX体内正常清除浓度为24 h≤10 μmol/L,48 h≤1 μmol/L和72 h≤0.2 μmol/L。当24 h>50 μmol/L或48 h>5 μmol/L为早期排泄延迟;72 h>0.2 μmol/L或96 h>0.05 μmol/L为排泄延迟<sup>[3]</sup>。本次调查结果显示,有56.1%的文献采用此浓度标准,但在72 h时通常要求MTX血药浓度<0.1 μmol/L,与FDA的推荐有所不同。另外,有28.6%的文献根据MTX在体内的排泄情况选择44 h≤1.0 μmol/L,68 h≤0.1 μmol/L为监测浓度标准。采用其他监测标准为参考的文献占15.3%。

2.2.4 CF停止解救标准 FDA推荐在应用大剂量MTX<sup>[4]</sup>后需进行CF解救,直至MTX血药浓度<0.05 μmol/L<sup>[1]</sup>。但此次调查结果显示,多数文献以MTX血药浓度<0.1 μmol/L为停止解救标准,占总文献的73.6%,以<0.05 μmol/L作为停止解救的仅占8.3%。

2.2.5 CF开始解救时间 及时适量地给予CF解救,可减少毒副作用的发生,降低MTX用药风险。由于ALL和NHL的给药剂量相似,给药方案通常为24 h内静脉滴注,所以本次调查统计时忽略病种因素,将ALL和NHL的CF开始解救时间合并统计。结果显示,ALL和NHL的治疗中有71.3%的患者于MTX用药后36 h开始进行CF解救,骨肉瘤的治疗中有52.2%的患者于MTX用药后6 h开始进行CF解救。CF开始解救时间见表3(表中CF开始解救时间以MTX用药后小时数表示)。

## 3 讨论

本次调查发现,目前国内仍以应用大剂量MTX进行血药浓度监测为主。FDA指出MTX的毒副反应与其剂量和给药

表3 ALL、NHL和骨肉瘤的CF解救时间

Tab 3 The beginning time of used CF in acute lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin lymphoma and osteosarcoma

病种	CF开始解救时间, h	文献, 篇	百分率, %
ALL+NHL	25	4	3.9
	30	3	3.0
	36	72	71.3
	42	5	5.0
	48	4	3.9
	未提及	13	12.9
合计		101	100
骨肉瘤	6	12	52.2
	11	1	4.3
	12	7	30.4
	24	1	4.3
	未提及	2	8.8
合计		23	100

频率密切相关<sup>[3]</sup>, 由此认为监测MTX的血药浓度是非常必要的。本次调查合计6 109例患者, 共计监测MTX血药浓度20 000余例次。开展血药浓度监测的病种主要为ALL、NHL和骨肉瘤, 监测方法主要为FPIA法和HPLC法。

目前, 国内主要采用的MTX监测时间点和浓度标准为24 h $\leq$ 10.0  $\mu$ mol/L、48 h $\leq$ 1.0  $\mu$ mol/L和72 h $\leq$ 0.1  $\mu$ mol/L, 并以此调整CF的解救剂量。与FDA推荐标准相比, 只在用药后72 h的安全浓度存在差异(72 h $\leq$ 0.2  $\mu$ mol/L)。本次调查发现, 有28.6%的文献根据MTX在体内的排泄情况, 采用MTX 44 h $\leq$ 1.0  $\mu$ mol/L和68 h $\leq$ 0.1  $\mu$ mol/L为监测浓度标准。以上两种设置监测时间点和浓度标准的方法, 哪种更利于我国人群MTX监测目前尚未进行比较, 且国内亦未制定统一的MTX监测标准。建议相关部门在FDA推荐的基础上, 尽快建立我国人群MTX的群体药动学模型, 以便制定符合我国人群特点的MTX血药浓度监测标准。

大剂量MTX治疗后CF的解救是一个非常复杂的平衡过程, CF解救在一定程度上可降低MTX的毒性, 但解救正常细胞的同时也可拮抗MTX的治疗效果。CF开始解救时间目前国内尚无统一标准, 在不同病种中CF开始解救时间存在差异, 而这与治疗方案中MTX给药剂量有关。MTX的细胞毒性是不可逆的, 有研究认为MTX毒性浓度持续42~48 h后再采用CF解救可能会无效<sup>[5]</sup>。在ALL治疗中, 通常在MTX用药后36 h开始进行CF解救。但也有研究比较了不同CF解救方案, 结果发现推迟CF开始解救时间至MTX用药后42 h, MTX的毒副作用并没有明显增加, 由此认为在ALL的治疗中可以适当延缓CF开始解救时间<sup>[2]</sup>。而在骨肉瘤的治疗中, MTX通常在4~6 h滴注完毕, 一般文献均认为在MTX滴注完毕6~12 h

开始进行CF解救较为适宜<sup>[6-7]</sup>。这与本文调查结果一致。

本次调查结果还显示, 国内CF停止解救标准以MTX血药浓度 $<$ 0.1  $\mu$ mol/L为准, 而FDA推荐的CF停止解救标准则为MTX血药浓度 $<$ 0.05  $\mu$ mol/L<sup>[1]</sup>。另外, 也有研究发现, CF解救至MTX血药浓度 $<$ 0.25  $\mu$ mol/L时, 药物毒副作用发生程度较轻, 此时停止解救是安全的, 由此可以把CF停止解救标准提高至MTX血药浓度为0.25  $\mu$ mol/L<sup>[8-9]</sup>。但由于纳入研究的数量有限, 此结论还需扩大样本量进一步研究。

综上所述, 目前国内对MTX的监测时间点、参考浓度标准、CF开始解救时间和停止解救标准等方面尚未完全统一, 但趋于一致。对是否可采纳与FDA推荐的不同浓度标准及CF解救时间是否可以推迟等内容还存在争议, 尚需要更多的研究证实。建议相关机构根据中国人MTX的代谢特点, 尽快建立国内MTX的血药浓度监测指南, 以便更好地指导临床合理监测MTX血药浓度, 进行个体化给药。

### 参考文献

- [1] 戴华, 王强, 刘实. 小剂量甲氨蝶呤对类风湿关节炎的治疗[J]. 中国药物与临床, 2004, 4(7): 530.
- [2] 李明艳, 吴洪文. 内标法测定甲氨蝶呤血药浓度及其在小剂量甲氨蝶呤应用的监测[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(4): 196.
- [3] FDA. Methotrexate Injection, USP drugs[EB/OL]. (2011-11-04) [2015-06-10]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/011719s1171bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/011719s1171bl.pdf).
- [4] 郑婷婷, 张威, 张清, 等. 大剂量甲氨蝶呤在骨肉瘤化疗中的群体药动学研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(23): 2156.
- [5] 赵刚, 陈瑶, 祁静惠, 等. 静滴大剂量甲氨蝶呤/醛氢叶酸治疗血液肿瘤的血药浓度及药效学[J]. 中国药房, 1999, 10(3): 33.
- [6] 任华益. 甲氨蝶呤血药浓度监测在骨肉瘤辅助化疗中的应用[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(7): 990.
- [7] 施鑫, 姚强, 吴苏稼, 等. 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.
- [8] 窦云. 大剂量甲氨蝶呤联合四氢叶酸钙用于急性淋巴细胞白血病儿童的血药浓度临床应用研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2009.
- [9] 孟岩, 梁筱灵, 宪莹, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的安全性及疗效分析[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(5): 7.

(收稿日期: 2015-11-11 修回日期: 2016-09-22)

(编辑: 申琳琳)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅