

叶酸代谢基因检测在甲氨蝶呤治疗白血病中的临床意义[△]

宋微微^{1*}, 黄月华², 王 兰¹, 唐 婧¹, 毛乾泰¹, 王建欣³, 艾 超^{1#}(1.清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学院药学部, 北京 102218; 2.清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学院血液肿瘤科, 北京 102218; 3.河北医科大学第一医院临床药学部, 石家庄 050031)

中图分类号 R969.3; R825.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)10-1269-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.10.19



摘要 目的 探讨叶酸代谢基因检测在甲氨蝶呤(MTX)治疗急性髓系白血病(AML)中的临床意义。方法 治疗药物监测(TDM)药师参与1例鞘内注射MTX治疗后出现头晕、头痛、呕吐等神经系统毒副作用的AML患者的治疗过程,根据叶酸代谢基因 *MTHFR* C677T(rs1801133)检测结果(突变纯合型)和MTX血药浓度监测结果($<0.05 \mu\text{mol/L}$),结合患者临床表现,建议停用MTX,予亚叶酸钙静脉滴注进行解救,并考虑使用阿扎胞苷进行后续治疗。结果 医生采纳TDM药师建议,患者经2次解救治疗后上述症状明显缓解,顺利出院。结论 对于符合用药指征、接受鞘内注射MTX治疗的AML患者,可于用药前进行药物代谢遗传学检测和MTX药物浓度监测,以有助于医生及药师评估用药治疗方案的可行性,降低医疗风险。

关键词 甲氨蝶呤;叶酸代谢基因检测;血药浓度监测;治疗药物监测药师;个体化药学监护

Clinical significance of folic acid metabolic gene detection in methotrexate treatment of leukemia

SONG Weiwei¹, HUANG Yuehua², WANG Lan¹, TANG Jing¹, MAO Qiantai¹, WANG Jianxin³, AI Chao¹(1. Dept. of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital/School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 2. Dept. of Hematology and Oncology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital/School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 3. Dept. of Clinical Pharmacy, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the clinical significance of folic acid metabolic gene detection in methotrexate (MTX) treatment of acute myeloid leukemia (AML). **METHODS** Therapeutic drug monitoring (TDM) pharmacists participated in the treatment process of an AML patient who had neurotoxic side effects such as dizziness, headache, and vomiting after intrathecal injection of MTX. According to the results of the test of the folic acid metabolic gene *MTHFR* C677T (rs1801133) (mutant homozygous) and the results of MTX blood concentration monitoring ($<0.05 \mu\text{mol/L}$), combined with clinical manifestations, it was recommended to stop MTX, give intravenous drip of calcium folinate for rescue, and consider using azacytidine for follow-up treatment. **RESULTS** The doctor took the advice of TDM pharmacist, and the above symptoms were significantly relieved after the patient rescued for 2 times and successfully discharged from the hospital. **CONCLUSIONS** For AML patients who meet the indications and receive intrathecal injection of MTX, drug metabolism genetics testing and MTX drug concentration monitoring can be performed before medication, which helps doctors and pharmacists evaluate the feasibility of drug treatment options and reduce medical risks.

KEYWORDS methotrexate; folic acid metabolic gene detection; blood concentration monitoring; therapeutic drug monitoring pharmacists; individualized pharmaceutical care

白血病是起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病,是受累细胞(白血病细胞)出现增殖失控、分化障碍、凋亡受阻而大量蓄积于骨髓和其他造血组织,从而抑制骨髓正常造血功能并浸润淋巴结、肝、脾等组织器官所引发

的一种疾病^[1]。根据白血病细胞的分化程度和自然病程,可将白血病分为急性和慢性两大类。其中,急性白血病(acute leukemia, AL)细胞的分化停滞于早期阶段,多为原始细胞和早期幼稚细胞,病情发展迅速,自然病程仅数月;慢性白血病(chronic leukemia, CL)细胞的分化则停滞于晚期阶段,多为较成熟细胞或成熟细胞,病情发展相对缓慢,自然病程可达数年。根据主要受累细胞的不同,可将AL分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和急性髓系白血病(acute

[△] 基金项目:河北省重点研发计划项目民生科技专项(No.3070118)

* 主管药师,硕士。研究方向:治疗药物监测。电话:010-56119564。E-mail:swwa02163@btch.edu.cn

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药事管理、精准化药学、智能药房建设。电话:010-56118630。E-mail:aichao@btch.edu.cn

myeloid leukemia, AML)。按照 FAB 分型标准,临床将原始细胞 $\geq 30\%$ 作为 AL 的诊断标准,按照细胞形态和细胞化学染色结果将 AML 分为 M0~M7 型,ALL 分为 L1、L2 和 L3 型^[2]。本文介绍的患者为 M5 型 AML(即急性单核细胞白血病),具有如下特点:原单、幼单细胞占非红系有核细胞的比例不低于 30%,且原单、幼单及单核细胞的比例不低于 80%^[3]。

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是一种叶酸还原酶抑制剂,主要通过抑制二氢叶酸还原酶而使二氢叶酸不能还原成活性四氢叶酸,阻断肿瘤细胞 DNA 的生物合成,从而抑制肿瘤细胞的生长和繁殖,被广泛用于白血病、淋巴瘤等恶性疾病的临床治疗^[4-5]。在 AML 缓解后治疗中,可以在放射检查后作脑脊液检查并于鞘内预防性使用 MTX、阿糖胞苷及地塞米松^[2]。由于 MTX 治疗个体差异大,尤其是毒副反应[大剂量 MTX(大于 500 mg/m²)静脉给药时,常见的毒副反应包括口腔溃疡、消化不良和骨髓抑制等^[6];小剂量 MTX(通常总剂量为 12 mg)可用于鞘内给药,该给药方式下的毒副反应包括神经系统毒性和胃肠道异常等^[7]],因此对使用 MTX 的患者进行血药浓度监测,对减少不良反应及指导临床个体化安全用药具有重要的意义,可避免严重不良反应的发生^[8]。叶酸参与人体复杂的生化调控路径,亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)编码基因发生突变可能会导致叶酸代谢能力下降,MTHFR 基因多态性可能与化疗毒性相关^[9-10]。本文通过介绍治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)药师参与 1 例使用 MTX 治疗后出现头晕、头痛、呕吐症状的 AML 患者的治疗过程,探讨叶酸代谢基因检测的临床应用意义。

1 病例资料

患者为女性,年龄为 39 岁 11 个月,身高为 159 cm, 体重为 60 kg,因“双下肢乏力 4 月余(2021 年 7 月 29 日),伴活动后心慌、胸闷、气短,后双侧小腿内侧出现瘀斑(巴掌大小,左侧为重)”于 2021 年 7 月 29 日入院。患者自发病以来精神饮食一般,大小便正常,体重无明显改变,无发热、盗汗、腹痛、腹泻等不适,否认既往高血压、糖尿病、肾病病史,否认肝炎、结核等传染病史,有输血史,否认外伤、手术史,否认药物、食物过敏史。

患者在外院检查血常规示白细胞计数 $8.88 \times 10^9 L^{-1}$ 、血红蛋白 59 g/L、血小板计数 $31 \times 10^9 L^{-1}$,后完善骨髓穿刺及基因检测,考虑可能为 M5 型 AML,于 2021 年 4 月 5 日于外院开始接受柔红霉素+阿糖胞苷方案化疗,具体用法用量为注射用盐酸柔红霉素 60 mg(第 1~3 天)+注射用阿糖胞苷 0.2 g(第 1~7 天),同时予保肝、止吐、保护胃黏膜对症支持治疗。由于效果不佳该患者后改用

阿扎胞苷+阿糖胞苷+盐酸阿克拉霉素+聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子方案(具体用法用量不详)。

2021 年 6 月 24 日,该患者曾入院完善骨髓穿刺、活检,穿刺过程顺利,主诉无不适。骨髓病理示(骨髓)穿刺少许骨髓组织,造血组织活跃,三系均可见,粒细胞/红细胞比例增高,原始细胞稍增多,可见单核及多核的巨核细胞,间质内见少许散在小淋巴细胞及浆细胞浸润;免疫组化染色示 CD71(红细胞系+)、髓过氧化物酶(粒细胞系+)、CD42b(巨核细胞系+)、CD34(5%+)、CD117(<1%+)、CD3(少量 T 淋巴细胞+)、CD20(少量 B 淋巴细胞+)、CD138(少量+);特殊染色示网织红细胞(+)、铁(-)。最终诊断为:M5 型 AML,既往行 2 期化疗,于 2021 年 6 月 25 日开始行第 3 次化疗,具体方案为注射用阿扎胞苷 0.12 g(第 1~7 天),化疗过程顺利,患者无恶心、呕吐等不适。2021 年 7 月 19 日,患者复查骨髓穿刺示 M5 型 AML 化疗后完全缓解并出院。2021 年 7 月 29 日,患者进一步入院治疗。

2 治疗过程

2021 年 8 月 2 日,患者在不菌条件下行腰椎穿刺术,取 MTX 10 mg、阿糖胞苷 0.033 g、地塞米松 10 mg,用 0.9%氯化钠注射液 2 mL 配成溶液,鞘内单次缓慢注射 5~10 min。患者手术过程顺利,术中、术后无明显不适。次日,患者诉头晕、头痛。考虑为腰椎穿刺术后改变,主管医生嘱患者多喝水,必要时补液治疗。鞘内注射后第 3 天,患者诉头痛较前加重,额顶部胀痛明显,伴肩部疼痛,并伴恶心、呕吐(共呕吐 3 次,呕吐物为胃内容物)。主管医生考虑可能为患者颅内压升高所致,予盐酸昂丹司琼 8 mg 止吐+艾司奥美拉唑钠 40 mg 保护胃黏膜+甘露醇 25 g 降颅压治疗。患者诉用药后仍有头痛并伴颈部不适、间断呕吐。患者进一步完善头颅计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,示脑实质无明确异常,排除颅内病变。主管医生遂与 TDM 药师联系寻求建议。TDM 药师持续关注该患者的身体变化情况,结合起病前 MTX 鞘内注射史,考虑到鞘内化疗致头痛、呕吐等症状偶见报道,遂认为可能是由 MTX 引发的毒副反应,同时还可能与患者叶酸代谢遗传水平及体内 MTX 血药浓度相关^[11-13]。经过与主管医生讨论后,患者完善相关检查,TDM 药师根据检查结果调整药物治疗方案。患者住院期间生命体征及常规检查结果见表 1。

辅助检查结果显示,患者为 MTHFR C677T(rs1801133)纯合突变(TT)型,MTX 血药浓度 $< 0.05 \mu\text{mol/L}$ 。TDM 药师结合药物基因检测和血药浓度监测结果,考虑患者此前头晕、呕吐症状均与鞘内注射 MTX 相关,故建议主管医生调整药物治疗方案,停用 MTX,

表1 患者生命体征及常规检查结果

检查日期	体温/ ℃	脉搏/ (次/min)	呼吸/ (次/min)	收缩压/ mmHg	舒张压/ mmHg	CRP(B)/ (mg/L)	白细胞/ ($\times 10^9 L^{-1}$)	eGFR(血)/ [mL/(min \cdot 1.73 m 2)]	ALT/ (U/L)	AST/ (U/L)	TBIL/ (μ mol/L)	DBIL/ (μ mol/L)
2021年7月29日	36.0	103	18	127	95	22.76	2.22	99.639	32.4	21.7	11.8	3.1
2021年7月30日	35.9	73	19	129	87							
2021年7月31日	36.4	83	16	120	82							
2021年8月1日	36.2	83	15	107	75							
2021年8月2日	36.2	77	15	104	73							
2021年8月3日	36.0	90	20	121	87							
2021年8月4日	36.1	71	20	120	79	<1.00	3.19	116.534	27.0	12.7	11.2	3.1
2021年8月5日	36.0	76	17	107	70	2.47	2.89	115.577	22.5	11.2	15.3	4.0
2021年8月6日	36.5	75	17	122	81	3.27	4.53	130.025	17.4	9.4	10.9	3.1
2021年8月7日	36.6	76	16	126	87							
2021年8月8日	36.0	80	19	109	76							
2021年8月9日	36.2	85	16	140	93							

1 mmHg=0.133 kPa;CRP(B):C反应蛋白(全血);eGFR(血):评估肾小球滤过率(血清);ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶;TBIL:总胆红素;DBIL:直接胆红素

静脉滴注亚叶酸钙0.02 g,输注时间为0.5 h,考虑使用阿扎胞苷进行后续治疗^[14-16]。主管医生采纳TDM药师建议。亚叶酸钙静脉滴注结束0.5 h后,患者呕吐症状遂缓解;再同法给予亚叶酸钙0.01 g后,患者头晕、头痛、呕吐症状明显缓解,至出院(2021年8月11日)前,未诉不适。TDM药师参与治疗前后患者所用药物明细见表2、表3。

表2 TDM药师参与治疗前患者所用药物明细

药品	规格	给药剂量	给药频次	给药方法
维奈克拉片	100 mg	100 mg	每天1次	口服
注射用阿扎胞苷	0.1 g	0.12 g	给药1次	皮下注射
灭菌注射用水	10 mL	6 mL	给药1次	皮下注射
甲苯磺酸索拉非尼片	0.2 g	0.4 g	每天2次	口服
甘露醇注射液	250 mL:50 g	25 g	给药1次	静脉注射
注射用艾司奥美拉唑钠	40 mg	40 mg	给药1次	静脉注射
盐酸昂丹司琼注射液	2 mL:4 mg	8 mg	给药1次	静脉注射
甲氨蝶呤注射液	2 mL:50 mg	10 mg	给药1次	鞘内注射
注射用阿糖胞苷	0.1 g	0.033 g	给药1次	鞘内注射
地塞米松磷酸钠注射液	1 mL:5.0 mg	10 mg	给药1次	鞘内注射
0.9%氯化钠注射液	10 mL:90 mg	2 mL	给药1次	鞘内注射

表3 TDM药师参与治疗后患者所用药物明细

药品	规格	给药剂量	给药频次	给药方法
盐酸甲氧氯普胺注射液	1 mL:10 mg	10 mg	给药1次	肌内注射
甲磺酸多拉司琼注射液	1 mL:12.5 mg	100 mg	给药1次	静脉滴注
注射用亚叶酸钙	10 mL:0.1 g	0.02 g	给药1次	静脉滴注
注射用亚叶酸钙	10 mL:0.1 g	0.01 g	给药1次	静脉滴注
碳酸氢钠注射液	10 mL:0.5 g	0.5 g	给药1次	静脉滴注
甲苯磺酸索拉非尼片	0.2 g	0.4 g	每天2次	口服
注射用阿扎胞苷	0.1 g	0.12 g	给药1次	皮下注射
灭菌注射用水	10 mL	6 mL	给药1次	皮下注射
维奈克拉片	100 mg	100 mg	每天1次	口服
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1 mL:3 mg	6 mg	给药1次	皮下注射

3 神经毒性反应与MTX的相关性

该患者为M5型AML,主要症状为双下肢乏力,伴活动后心慌、胸闷、气短,首次入我院后行第3次化疗,化疗过程顺利,患者无恶心、呕吐等不适。此次入院行第4次化疗,由于之前的化疗效果不佳,更换化疗方案为

MTX+阿糖胞苷+地塞米松三联鞘内注射治疗,该患者次日出现头晕、头痛,因化疗前未诉相关不适,因此不能以原发疾病解释,主管医生考虑为腰椎穿刺术后改变;鞘内注射后第3天,患者诉头痛较前加重,主管医生排除腰椎穿刺术后改变,考虑为颅内压升高所致,予以甘露醇降颅压治疗后,患者仍有头痛伴颈部不适、间断呕吐,遂排除颅内压升高致相关反应的可能。主管医生完善患者头颅CT、MRI检查,未发现脑实质异常,遂排除颅内病变。此外,患者化疗前后所处环境和饮食并无较大改变,故考虑化疗药物致毒副作用可能性较大。给予叶酸拮抗药物亚叶酸钙解救2次后,患者头晕、头痛、呕吐症状明显缓解。TDM药师按诺氏药物不良反应评估量表评估该患者不良反应与化疗药物的相关性(总分为-4~13分),评估标准如下:总分值 ≥ 9 分表示该药物与不良反应的因果关系为“肯定”,总分值5~8分表示“很可能有关”,总分值1~4分表示“可能有关”,总分值 ≤ 0 分表示“可疑”^[17]。结果显示,该患者的总分值为5分(表4),即该患者的神经毒性反应与MTX的因果关系为“很可能有关”。

表4 患者神经毒性反应与MTX的诺氏药物不良反应评估量表

相关问题	问题分值		
	是	否	未知
1.此种反应在过去有没有结论性的报告	1		
2.此种反应是否在使用该可疑药物后发生	2		
3.当停药或给予特定的拮抗药物后此种反应是否减轻	1		
4.当再给予该药后该反应是否又出现			0
5.是否除该药外有其他的原因可以单独引起该反应			0
6.当给予安慰剂后该反应是否出现			0
7.该药是否在血液或其他体液内有达到引起毒性的浓度		0	
8.该药物剂量增加或减少是否引起该反应也加重或减轻			0
9.该患者在过去暴露于相同或类似的药后是否有类似的反应			0
10.该不良反应是否由任何客观的证据所确定	1		
总分值			5

4 讨论

4.1 毒性反应分析

延长白血病患者无病生存期的有效治疗方法是MTX+阿糖胞苷+地塞米松三联鞘内注射,其中前两者都属于抗代谢类化疗药物,联合地塞米松可增强对神经系统的免疫抑制作用,减少患者全身不良反应的发生^[7,18-19]。药师排除患者头晕是由迷路卒中、感染、外伤、脑血管病、脱髓鞘病、变性病等常见原因所致,故考虑其发生头晕可能为药物蓄积中毒所致^[20]。MTX致神经系统毒副反应可能与叶酸缺乏状态下MTX毒性有所增加有关,可通过补充足量的叶酸予以改善^[7]。阿糖胞苷致神经系统不良反应则是与其活性代谢产物有关^[7]。该患者通过静脉滴注亚叶酸钙使其毒性反应得到较快缓解,所以考虑此毒副作用与MTX相关。由此,建议AML患者在使用MTX治疗期间应进行叶酸代谢基因检测及MTX血药浓度监测,分析是否会由遗传因素造成MTX蓄积,增加毒副反应的发生。

4.2 TDM的必要性

MTX是一种干扰叶酸代谢的抗肿瘤药。MTX与叶酸的化学结构相似,其与二氢叶酸还原酶的亲和力是二氢叶酸的1 000倍,可阻止体内二氢叶酸转变为四氢叶酸,使一碳单位形成减少,进而抑制肿瘤细胞的核酸和蛋白质合成^[21-22]。在AML缓解后治疗中,应在放射检查后作脑脊液检查并于鞘内预防性使用MTX、阿糖胞苷和地塞米松^[3]。当体内MTX血药浓度长时间处于较高水平时即出现消除延迟现象,其毒副作用的发生率将明显增加^[6,23]。因患者间存在个体差异,故在使用MTX后其毒副反应的发生情况也有所不同。大剂量MTX常见的毒副反应包括肝肾毒性、骨髓抑制、神经毒性等,需及时解救;而小剂量MTX所致毒副反应较为少见,但一旦存在毒副反应的高危因素(如药物剂量错误、肝肾功能不全、MTX药物代谢遗传学异常、叶酸缺乏等),患者则很有可能出现严重的不良反应,甚至危及生命^[24-25]。

MTHFR C677T(rs1801133)基因突变者(杂合/纯合突变)体内*MTHFR*酶的活性下降,其中纯合突变者酶活性可下降78%~85%,杂合突变者酶活性可下降34%~60%,无法提供足够的甲基供体而导致叶酸利用能力减弱,从而阻碍MTX的代谢,使MTX清除减少,药物毒副反应的发生风险增加^[21-22]。另有研究显示,*MTHFR* C677T TT型患者肝功能和骨髓功能相关毒副反应较常见^[24,26-27]。本例患者采用一次性鞘内注射MTX 10 mg,用药第2天就出现头晕、头痛症状,第3天头痛加重并伴肩部疼痛。上述症状在小剂量MTX用药中很少见,加之该患者无用药禁忌,故考虑可能存在MTX代谢遗传学异常。检测该患者的叶酸代谢基因多态性发现,该患

者为*MTHFR* C677T(rs1801133) TT型,使用小剂量MTX即可能发生头晕、呕吐等不良反应,符合上述研究的结论。

4.3 个体化药学服务

TDM是药学技术服务的重要手段,是一门临床实践药学学科。TDM以血药浓度监测的药物治疗窗为基准,为患者个体化给药方案的制订提供参考。随着全国医疗机构对TDM服务需求的日益增加,从事TDM的药师(TDM药师)队伍正逐年发展壮大^[28]。在新型药学服务模式下,TDM药师早已不再局限于简单的药学实验操作和报告结果的书写,更多的是运用本职岗位专业技术手段结合药学专业知识,为患者提供个体化药学服务。本文探讨的患者药学服务案例不同于以往临床药师深入病房、熟悉病情、掌握用药情况、提供临床用药建议及方案等传统药学监护模式,而是借助药物基因检测与血药浓度监测相结合的技术手段,运用自身药学专业知识,与医生紧密沟通与合作,进而提出药物调整方案,有效地参与了患者药物治疗的全过程,从而实现个体化药学服务的连续性。

4.4 思考与建议

本例患者为鞘内注射MTX,送检样本为静脉血且MTX血药浓度低于0.05 μmol/L,并未检测其脑脊液中MTX的浓度,所以尚不能确定患者头晕、头痛是否与脑脊液中MTX浓度异常有关。考虑到脑脊液的抽取需通过腰椎穿刺,为有创性手术,故为尽可能减少患者痛苦,后续研究可考虑于用药后24 h抽取脑脊液进行药物浓度检测,同时结合叶酸代谢基因分型检测,进一步探究鞘内注射MTX后血药浓度及脑脊液中药物浓度的关系,并进一步完善药物基因检测与血药浓度监测相结合的个体化药学服务模式^[29-30]。

5 结语

患者应用小剂量(10 mg)MTX后出现头晕、头痛、呕吐等一系列毒副反应,由于使用剂量不大,医生并未考虑是由MTX所致;而TDM药师考虑该毒副反应可能与遗传性药物代谢有关,经筛查发现该患者为*MTHFR* C677T(rs1801133) TT型,体内叶酸代谢异常。本案例提示,对于符合用药指征、接受鞘内注射MTX治疗的AML患者,可于用药前进行药物代谢遗传学检测,评估*MTHFR*酶活性及叶酸利用能力,并进行MTX药物浓度监测,以有助于医生及药师评估用药治疗方案的可行性,降低医疗风险。

参考文献

- [1] JULIUSSON G, HOUGH R. Leukemia[J]. Prog Tumor Res, 2016, 43: 87-100.
- [2] 国家卫生健康委员会. 成人急性髓系白血病诊疗规范:

- 2018年版[S].2018-12-13.
- [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南:2021年版[J].中华血液学杂志,2021,42(8):617-623.
- [4] 丘宏强,程昱,刘茂柏.1例急性淋巴细胞白血病患儿甲氨蝶呤排泄延迟分析[C]//第五届全国治疗药物监测学术年会.第五届全国治疗药物监测学术年会论文汇编.北京:中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会:87-91.
- [5] CHOI Y W, JEONG S H, AHN M S, et al. Oral maintenance chemotherapy with 6-mercaptopurine and methotrexate in patients with acute myeloid leukemia ineligible for transplantation[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(10): 1416-1422.
- [6] 高宇,孙步彤,胡南均,等.小剂量甲氨蝶呤引起严重不良反应1例的临床分析[J].中国实验诊断学,2019,23(6): 1088-1089.
- [7] 申红霞,张泰,于宝东.甲氨蝶呤和阿糖胞苷鞘内注射致精神症状1例[J].中国新药与临床杂志,2014,33(9): 700-702.
- [8] TERAOKURA S, KUWATSUKA Y, SUGITA J, et al. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia[J]. Int J Hematol, 2021, 113(6): 840-850.
- [9] 郑明霞,赵文理. MTHFR 基因多态性与急性淋巴细胞白血病患儿甲氨蝶呤化疗后不良反应及临床预后的关系[J].山东医药,2020,60(4):26-29.
- [10] 宋丽丽.亚甲基四氢叶酸还原酶基因 1298 及 677 位点多态性与急性淋巴细胞白血病患儿甲氨蝶呤化疗毒副作用的相关性[J].儿科药学杂志,2019,25(1):1-5.
- [11] 王兰,杨继章,张小宁,等.甲氨蝶呤治疗银屑病的药物基因组学文献分析[J].医药导报,2021,40(9):1261-1268.
- [12] 卢晓燕,任钰.不同剂量叶酸对不同 MTHFR 基因型缺血性卒中伴高同型半胱氨酸血症患者同型半胱氨酸水平的影响[J].中国医药导报,2021,18(17):90-93.
- [13] 裔照国,刘洪月,丁哲,等.甲氨蝶呤临床常见不良反应及其应对方法[J].中国药物与临床,2014,14(11): 1529-1530.
- [14] 俞秀恒,许榜田,龙友琦,等.临床药师参与1例疑似甲氨蝶呤中毒多学科诊疗效果评价[J].中国药业,2020,29(22):39-42.
- [15] 陈兆鑫,宋文琪.大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病中甲酰四氢叶酸钙解救的研究进展[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2021,26(1):56-59.
- [16] 李丽果,姚娣,夏梦,等.小剂量甲氨蝶呤治疗异位妊娠致外阴重度水肿一例[J].中华妇产科杂志,2018,53(2): 129-130.
- [17] 王彤春,杜文民,高惠君,等.白血病病人鞘内注射甲氨蝶呤不良反应文献分析[J].中国新药与临床杂志,2008,27(2):156-158.
- [18] 谢静,劳海燕,吴慧仪,等.1例甲氨蝶呤联合地塞米松鞘内注射治疗神经精神性狼疮的用药分析[J].中南药学,2019,17(1):148-150,159.
- [19] 计雅纯,祁骏升.甲氨蝶呤与阿糖胞苷鞘内注射致严重不良反应1例[J].医药导报,2020,39(10):1436-1437.
- [20] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.头晕/眩晕基层诊疗指南:2019年[J].中华全科医师杂志,2020,19(3):201-216.
- [21] 张小丹,孙言才.临床药师参与1例大剂量甲氨蝶呤排泄延迟的案例分析[J].安徽医药,2021,25(3):629-632.
- [22] YAO P L, HE X, ZHANG R, et al. The influence of MTHFR genetic polymorphisms on adverse reactions after methotrexate in patients with hematological malignancies: a meta-analysis[J]. Hematology, 2019, 24(1):10-19.
- [23] 樊春艳,王学梅,严媚. MTHFR 基因多态性与急性淋巴细胞白血病患儿甲氨蝶呤化疗毒副反应的关系[J].新疆医学,2018,48(2):127-130.
- [24] 赵嘉澍,赵志刚,王睿韬,等.大剂量甲氨蝶呤化疗后延迟排泄的影响因素和发生机制的研究进展[J].现代肿瘤医学,2021,29(17):3104-3108.
- [25] 孙振晓,刘化学.小剂量甲氨蝶呤致全血细胞减少1例[J].中国执业药师,2014,11(12):54-56.
- [26] 毛郁蕾,李喜梅,林丽,等.叶酸基因检测对于不明原因复发性自然流产的应用价值[J].中国妇幼保健,2021,36(2):361-364.
- [27] 盛芳芳,何跃,雷健,等.重庆某三甲医院冠心病患者叶酸基因多态性与利用率分析[J].中国药业,2021,30(15): 89-91.
- [28] 孟祥国,周淑琴,熊亮斌,等.治疗药物监测药师的培养与教育浅谈[J].继续医学教育,2021,35(11):75-78.
- [29] 武元星,康建磊,王强,等.神经外科术后患者静脉输注去甲万古霉素后血清及脑脊液药物浓度[J].中国感染控制杂志,2017,16(5):393-398.
- [30] 王向文,边艳伟,赵淑玲,等.儿童急性淋巴细胞白血病治疗中甲氨蝶呤血药浓度和脑脊液浓度的相关性[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2019,24(2):89-94,99.

(收稿日期:2022-01-29 修回日期:2022-04-27)

(编辑:邹丽娟)