

血液学杂志, 2021, 29(6): 1727-1732.

- [18] ZHANG Q, WANG H Y, NAYAK A, et al. Induction of transcriptional inhibitor HES1 and the related repression of tumor-suppressor TXNIP are important components of cell-transformation program imposed by oncogenic kinase NPM-ALK[J]. Am J Pathol, 2022, 192(8): 1186-1198.
- [19] 李智勇, 陈政刚, 彭俊. 雌激素受体 GPR30 通过 TXNIP/NLRP3 信号通路减弱氧糖剥夺/复氧诱导的 BV-2 细胞氧化应激损伤和炎症反应[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(6): 636-640.
- [20] RINDLER K, JONAK C, ALKON N, et al. Single-cell RNA sequencing reveals markers of disease progression

in primary cutaneous T-cell lymphoma[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 124-147.

- [21] STOLEARENCO V, LEVRING T B, NIELSEN H M, et al. The thioredoxin-interacting protein TXNIP is a putative tumour suppressor in cutaneous T-cell lymphoma[J]. Dermatology, 2021, 237(2): 283-290.
- [22] WANG S, LU Y, WOODS K, et al. Investigating the thioredoxin and glutathione systems' response in lymphoma cells after treatment with [Au(d2pype)2]CL[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(1): 104.

(收稿日期: 2024-06-12 修回日期: 2024-09-22)

• 短篇论著 •

142 例骨肉瘤患者甲氨蝶呤血药浓度与肝损伤的关系分析*

熊仲波, 蒋明明, 卢培, 周芳芳, 王蕾[△]
上海市第八人民医院检验科, 上海 200235

摘要:目的 探讨 142 例骨肉瘤患者甲氨蝶呤(MTX)血药浓度与肝损伤的关系分析。方法 采用磁微粒化学发光法分别检测大剂量 MTX(HD-MTX)化疗的 142 例骨肉瘤患者不同时间点 MTX 血药浓度及其肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素]水平, 并分析 MTX 血药浓度与肝损伤的相关性。结果 12、48 h 肝功能正常 ALT、AST、ALP 水平与肝损伤 1 级、肝损伤 2 级、肝损伤 3 级比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 24 h 肝功能正常 ALT、AST 水平与肝损伤 1 级、肝损伤 2 级、肝损伤 3 级比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。12 h MTX 血药浓度随着肝功能损伤程度呈现升高的趋势, 且 MTX 血药浓度在肝功能正常与肝损伤 3 级比较差异有统计学意义($P = 0.003$)。结论 142 例骨肉瘤患者 HD-MTX 治疗后不同时间点 MTX 血药浓度存在较大个体差异; HD-MTX 治疗导致的肝功能损伤主要以 ALT、AST 升高为主, 应加强 HD-MTX 骨肉瘤患者的肝功能指标的连续监测。

关键词:骨肉瘤; 甲氨蝶呤; 血药浓度; 肝损伤

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.024

中图法分类号: R733.1

文章编号: 1673-4130(2025)04-0502-04

文献标志码: A

骨肉瘤是一种常见的原发性恶性骨肿瘤, 占儿童青少年恶性骨肿瘤的 60% 以上, 具有高度恶性肿瘤的特点, 比如生长迅速和早期转移^[1-2]。单纯手术治疗作为传统的手术方式, 5 年生存率较低, 并且截肢率高^[3]。随着手术治疗结合辅助化疗的开放, 骨肉瘤 5 年治疗生存率提高至 50%~60%, 远处转移得到有效控制, 显著提高了保肢率^[4-5]。有研究报道, 应用大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX, MTX 给药剂量 50~500 mg/m², 静脉滴注 4 h)来治疗骨肉瘤晚期的患者, 取得显著疗效^[6]。目前, 较为普遍的化疗方案就是采用 HD-MTX, 并且广泛应用于骨肉瘤的临床治疗中^[7]。然而, 由于 MTX 治疗的个体化差异较大, 多数患者在 HD-MTX 治疗后可能会出现胃肠道不适、骨髓抑制和急性药物诱导的肝肾损伤等不良反^[1,8]。本研究选取了 142 例 HD-MTX 化疗骨肉瘤患者, 在用药后

对 MTX 血药浓度进行监测, 同时监测肝功能指标, 分析 MTX 血药浓度和肝损伤之间的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 7 月上海市第八人民医院肿瘤科住院治疗的疑似骨肉瘤患者 375 例, 根据文献^[9-10]骨肉瘤病理学确诊标准, 其中 142 例经病理学确诊患者纳入本研究。男 81 例, 女 61 例, 年龄 5~58 岁。化疗前, 要求患者进行肾小球滤过率检查, 肝肾功能均正常, 血常规均正常, 心电图均正常。本研究经上海市第八人民医院伦理委员会批准, 所有纳入研究的患者均签署了知情同意书。

1.2 仪器与试剂 MTX 检测方法为磁微粒化学发光法, 检测系统为雅培 i2000SR, 试剂为雅培配套试剂, 批号 45176FP01。肝功能采用贝克曼库尔特

* 基金项目: 上海市徐汇区医学重点学科项目(SHXHZDXK202322); 江苏大学医教协同创新基金(JDYJ2023121)。

[△] 通信作者, E-mail: wolei6610@126.com。

Au5800 进行检测,采用贝克曼原装试剂,检测指标为丙氨酸氨基转移酶(ALT,批号:AUZ8891)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST,批号:AUZ9023)、碱性磷酸酶(ALP,批号:AUZ9018)、总胆红素(TBIL,批号:AUZ0858)。

1.3 方法 MTX 10 g/m², 避光静脉滴注 6 h, 甲酰四氢叶酸钙(CF)抢救从用药结束后 12 h 开始, 剂量为 15 mg 肌内注射, 每 6 小时 1 次, 共 12 次; 根据 MTX 血药浓度调整 CF 用量和次数, 解救方案参照美国食品药品监督管理局推荐^[7]。MTX 治疗期间, 每天 3 000 mL 补液, 同时碱化尿液, 监测血常规和肝肾功能。在开始静脉输注 MTX 后 0、12、24、48 h 采集 2 mL 静脉血, 采用磁微粒化学发光法进行血药浓度测定。根据 NIRENBERG 等^[11]提出的标准, MTX 血药浓度相对安全范围在不同时间点存在差异, 12、24、48 h 分别为 <100 μmol/L、<10 μmol/L、<1 μmol/L。肝肾功能在用药前后都需要检查, 血常规在用药前检查, 用药后每周复查 1 次, 采用根据美国国立癌症研究所通用毒性分级标准(NCL-CTC 3.0 版)进行肝功能评价, 分为肝功能正常、肝损伤 1 级、肝损伤 2 级、肝损伤 3 级。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理, 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。如不符合正态分布则采用 Wilcoxon 秩和检验, 3 组及以上则采用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 骨肉瘤患者一般资料 142 例患者中男 81 例, 女 61 例, 男女比例为 1.33 : 1.00, 男性 5~58 岁, 女性 7~47 岁, 发病部位多位于四肢肢体, 以股骨骨肉瘤最为常见, 股骨骨肉瘤占 41.54%, 其中股骨近端 39 例(27.46%), 股骨远端 20 例(14.08%), 胫骨近端 19 例(13.38%), 胫骨远端 16 例(11.27%), 上颌骨 11 例(7.75%), 下颌骨 18 例(12.68%), 肱骨近端 6 例(4.23%), 肱骨远端 4 例(2.82%), 腓骨近端 3 例(2.11%), 其他部位 6 例(4.23%)。

2.2 0 h 的 MTX 血药浓度分布情况 对 142 例患者经过 HD-MTX 治疗后, 分不同时间点(0、12、24、48 h)采集静脉血样品, 进行 MTX 血药浓度测定。结果显示患者 MTX 血药浓度在滴注结束时(即 0 h)最高, 0 h MTX 血药浓度峰值 <1 000 μmol/L 有 18 例(12.7%), 1 000~<2 000 μmol/L 有 99 例(69.7%), 2 000~<3 000 μmol/L 有 17 例(12.0%), 3 000~4 000 μmol/L 有 4 例(2.8%), >4 000 μmol/L 有 4 例(2.8%)。

2.3 不同时间点 MTX 血药浓度分布情况 对入选的 142 例患者的研究显示, 随时间推移 MTX 血药浓度明显下降, 不同个体在药物代谢方面呈现较大差异, 0 h MTX 血药浓度的变异系数为 0.52, 12 h MTX 血药浓度的变异系数为 1.46, 24 h MTX 血药浓度的变异系数为 4.35, 48 h MTX 血药浓度的变异系数为 5.51, 其中 48 h MTX 血药浓度变异性最大。当 MTX 用量为 10 g/m² 时, 97.9% 患者 48 h MTX 血药浓度 <1 μmol/L, 95.1% 患者 24 h MTX 血药浓度 <10 μmol/L, 95.1% 患者 12 h MTX 血药浓度 ≤ 100 μmol/L, 表明在这个剂量下, 大多数患者 MTX 血药浓度都在耐受范围内, 结合 CF 救援措施, 基本安全, 见表 1。

表 1 12、24、48 h MTX 血药浓度分布情况[n(%)]

MTX 血药浓度(μmol/L)	12 h	24 h	48 h
>100	7(4.9)	2(1.4)	0(0.0)
10~100	122(85.9)	5(3.5)	2(1.4)
1~<10	13(9.2)	78(54.9)	1(0.7)
<1	0(0.0)	57(40.2)	139(97.9)

2.4 12、24、48 h 肝功能指标、MTX 血药浓度变化 Kruskal-Wallis 秩和检验分析结果显示, 12、48 h 肝功能正常 ALT、AST、ALP 水平与肝损伤 1 级、肝损伤 2 级、肝损伤 3 级比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 24 h 肝功能正常 ALT、AST 水平与肝损伤 1 级、肝损伤 2 级、肝损伤 3 级比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2~4。

表 2 12 h 肝功能指标、MTX 血药浓度变化 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TBIL(μmol/L)	MTX(μmol/L)
肝功能正常	13	35.50(28.25, 43.50)	34.50(24.50, 49.00)	101.50(64.00, 185.25)	12.95(8.35, 22.20)	25.20(15.20, 43.14)
肝损伤 1 级	36	80.00(69.00, 93.00)	51.00(39.00, 68.50)	84.00(68.50, 116.00)	13.10(11.05, 18.50)	27.76(17.26, 60.97)
肝损伤 2 级	46	171.00(143.25, 191.75)	78.00(68.25, 113.00)	79.50(68.00, 109.00)	12.10(9.58, 18.10)	30.80(18.96, 46.10)
肝损伤 3 级	44	437.00(300.00, 667.00)	159.50(121.75, 294.50)	114.00(88.50, 152.75)	11.35(8.50, 18.23)	38.25(22.47, 59.69)
H		129.444	90.091	16.081	4.803	7.772
P		<0.001	<0.001	0.003	0.308	0.051

表 3 24 h 肝功能指标、MTX 血药浓度变化[M(P₂₅, P₇₅)]

项目	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TBL(μ mol/L)	MTX(μ mol/L)
肝功能正常	19	38.00(25.00,48.00)	34.00(28.00,43.00)	94.00(67.00,115.00)	11.70(8.30,15.80)	1.27(0.82,1.96)
肝损伤 1 级	44	73.50(65.00,102.00)	47.50(40.25,57.75)	72.00(62.25,112.75)	13.50(11.20,17.93)	1.34(0.76,2.41)
肝损伤 2 级	41	158.00(140.00,199.50)	68.00(52.50,80.50)	88.00(70.50,126.50)	11.50(8.50,15.45)	1.09(0.74,1.92)
肝损伤 3 级	37	397.00(293.00,543.50)	113.00(82.50,151.50)	102.00(75.00,135.00)	11.70(8.80,18.35)	1.22(0.92,1.92)
H		130.594	78.973	8.272	5.234	2.823
P		<0.001	<0.001	0.082	0.264	0.588

表 4 48 h 肝功能指标、MTX 血药浓度变化[M(P₂₅, P₇₅)]

项目	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TBL(μ mol/L)	MTX(μ mol/L)
肝功能正常	74	31.50(21.00,39.00)	29.50(25.00,40.00)	89.50(62.00,117.25)	9.85(6.88,15.02)	0.10(0.07,0.15)
肝损伤 1 级	39	75.00(55.00,98.00)	46.00(37.00,68.00)	76.00(63.00,89.00)	11.50(7.10,14.60)	0.13(0.09,0.19)
肝损伤 2 级	12	160.00(138.75,174.50)	55.00(41.50,75.00)	105.00(66.75,140.50)	10.10(6.10,13.05)	0.10(0.08,0.13)
肝损伤 3 级	17	328.00(295.00,405.50)	105.00(67.50,130.00)	106.00(80.00,176.00)	12.20(8.80,18.15)	0.09(0.08,0.14)
H		117.835	61.058	8.650	3.759	4.869
P		<0.001	<0.001	0.034	0.289	0.182

2.5 12 h MTX 血药浓度与肝功能分级之间的关系 在用药后的 12 h MTX 血药浓度随着肝功能损伤程度呈现升高的趋势,且 MTX 血药浓度在肝功能正常与肝损伤 3 级比较差异有统计学意义(P = 0.003)。见表 5。

表 5 12 h MTX 血药浓度与肝功能分级之间的关系

项目	MTX [M(P ₂₅ , P ₇₅), μ mol/L]	W	P
肝功能正常	25.20(15.20,43.14)	—	—
肝损伤 1 级	27.76(17.26,60.97)	-1.069	0.285
肝损伤 2 级	30.80(18.96,46.10)	-1.717	0.086
肝损伤 3 级	38.25(22.47,59.69)	-2.940	0.003

注:—表示无数据。

3 讨 论

骨肉瘤是儿童和青少年中最常见的骨原发性恶性肿瘤,可由基因突变、化学物质及慢性炎症刺激等因素引起^[12-13]。患者的症状主要是肿瘤部位疼痛和肿瘤组织浸润,发病部位多位于四肢肢体,以股骨骨肉瘤最为常见,本研究中股骨骨肉瘤占比高达 41.54%。骨肉瘤具有早期转移倾向,远处转移灶主要发生于肺部,并且是导致绝大多数骨肉瘤患者死亡的主要原因。研究表明大部分骨肉瘤患者在就诊时可能已存在微小肺转移灶,因此,骨肉瘤已逐渐被视为全身系统性疾病,只有通过以手术治疗为主,辅以全身化疗的治疗方案才可能达到治愈。目前公认有效用于骨肉瘤化疗的一线药物中 HD-MTX 被认为是单药效果最好的化疗药物^[14-15]。

MTX 用于治疗骨肉瘤的作用机制在于,细胞依赖于充足的还原叶酸来作为一系列 1-碳单位反应的必要原料,这些反应对于嘌呤核苷酸从头合成途径至

关重要。具体而言,MTX 通过抑制二氢叶酸还原酶,阻止二氢叶酸转化为四氢叶酸,减少还原叶酸的生成,进而干扰嘌呤核苷酸的合成,影响肿瘤细胞的增殖。因此 MTX 特异作用于肿瘤细胞 S 期,最终影响了 DNA 复制过程^[16]。有研究表明,要达到有效的治疗效果,给药完成后 MTX 血药浓度峰值需超过 700~1 000 μ mol/L^[17]。本研究 MTX 血药浓度 1 000~<2 000 μ mol/L 有 99 例(69.7%)。JAFFE 等^[18]报道,理想的结果 MTX 血药浓度应该达到 1 500 μ mol/L。但也有学者提出 MTX 血药浓度 1 500 μ mol/L 会增加化疗相关不良反应,反而影响患者预后^[19]。目前,比较公认的 MTX 血药浓度需要达到 1 000 μ mol/L。

在 HD-MTX 临床应用中,可能会观察到一些不良反应,包括对肝脏和肾脏的毒性影响,以及骨髓抑制。准确监测治疗药物,可有效帮助临床医生根据不同时间点的血药浓度,调整 CF 剂量,以挽救患者免受 MTX 毒性的影响^[20-21]。同时,MTX 治疗患者后的血药浓度存在显著的个体差异。本研究结果显示,48 h MTX 血药浓度变异性最大,不同患者使用相同剂量 HD-MTX,但其经历的临床疗效和不良反应都有所不同。因此,通过不同时间点监测 MTX 血液浓度,来调整 CF 剂量,降低不良反应的发生率,具有重要临床意义。本研究结果显示,12、48 h 肝功能正常 ALT、AST、ALP 水平与肝损伤 1 级、肝损伤 2 级、肝损伤 3 级比较差异均有统计学意义(P<0.05);24 h 肝功能正常 ALT、AST 水平与肝损伤 1 级、肝损伤 2 级、肝损伤 3 级比较,差异有统计学意义(P<0.05);12 h 的 MTX 血药浓度随着肝功能损伤程度呈现升高的趋

势,且 MTX 血药浓度在肝功能正常与肝损伤 3 级比较差异有统计学意义($P=0.003$)。不同学者对于骨肉瘤患者 MTX 血药浓度的研究结果各不相同,有研究报道,骨肉瘤患者行 HD-MTX 化疗后 24 h MTX 血药浓度与 MTX 排泄延迟显著相关,24 h MTX 血药浓度可能是一项调整药物剂量的重要指标^[22];也有研究报道,0、24 h MTX 血药浓度与 MTX 不良反应有关,而 48、72 h MTX 血药浓度与 MTX 不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[23]。还有研究者认为,HD-MTX 治疗后,24 h 和(或)48 h MTX 血药浓度与 MTX 不良反应有关^[24]。

综上所述,HD-MTX 治疗骨肉瘤患者已经得到临床医生的认可,但要及时监测 MTX 血药浓度,一方面要达到有效治疗的 MTX 血药浓度,另一方面要避免中毒症状的发生,所以连续监测肝功能等指标显得非常有必要,临床需根据患者不同的肝损伤情况,及时调整用药剂量或种类。

参考文献

- [1] HUSSAINI S H, O'BRIEN C S, DESPOTT E J, et al. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 19(1): 15-20.
- [2] SHENGFAN W, KUANWEI H, YUEHCHING C, et al. Effect of co-medications and potential risk factors of high-dose methotrexate-mediated acute hepatotoxicity in patients with osteosarcoma[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(11): 12354-12364.
- [3] WANG Z, LIANG X, YU J, et al. Non-genetic risk factors and predicting efficacy for docetaxel-drug-induced liver injury among metastatic breast cancer patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(8): 1348-1352.
- [4] 于晓勇,曹红霞,罗真. 骨肉瘤治疗的研究进展[J]. *中国医药指南*, 2014, 26(12): 77-78.
- [5] 冯和林,赵亚恒,郑丽华,等. 骨肉瘤辅助治疗的研究进展[J]. *中国临床医师杂志*, 2013, 3(7): 1203-1204.
- [6] CAO Z, DHUPAR R, CAI C, et al. A critical role for IFN regulatory factor 1 in NKT cell-mediated liver injury induced by alpha-galactosylceramide[J]. *J Immunol*, 2010, 185(4): 2536-2543.
- [7] 郑惠良,杨莹,郑斐洋,等. 大剂量甲氨蝶呤治疗骨肉瘤的临床疗效分析[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(11): 168-170.
- [8] ARGENZIANO M, TORTORA C, POTA E, et al. Osteosarcoma in children: not only chemotherapy[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(9): 923.
- [9] 杨婷婷,张惠箴. 去分化软骨肉瘤的临床病理特征及研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(5): 538-541.
- [10] 郭卫,牛晓辉,肖建如,蔡郑东. 骨肉瘤临床循证诊疗指南[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2018, 4(14): 288-301.
- [11] NIRENBERG A, MOSENDE C, MEHTA B M, et al. High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue: predictive value of serum methotrexate concentrations and corrective measure to avert toxicity[J]. *Cancer Treat Rep*, 1977, 61(5): 779-783.
- [12] 黄承夸,韦文,陆吉利,等. 骨肉瘤研究新进展[J]. *海南医学*, 2014, 25(21): 3198-3200.
- [13] PANEZ-TORO I, MUÑOZ-GARCÍA J, VARGAS-FRANCO J W, et al. Advances in osteosarcoma[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2023, 21(4): 330-343.
- [14] JAFFE N, GORLICK R. High-dose methotrexate in osteosarcoma: let the questions surcease—time for final acceptance[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(27): 4365-4366.
- [15] RATHORE R, VAN TINE B A. Pathogenesis and current treatment of osteosarcoma: perspectives for future therapies[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1182.
- [16] WANG Y N, SUTOW W W, ROMSDAHL M M, et al. Age related pharmacokinetics of high-dose methotrexate in patients with osteosarcoma[J]. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63(3): 405-410.
- [17] 牛晓辉,徐海荣. 骨肉瘤的化疗[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(2): 81-85.
- [18] JAFFE N, LINK M, TRAGGIS D, et al. The role of high-dose methotrexate in osteogenic sarcoma in sarcomas in soft tissue and bone in childhood[J]. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1981, 56(1): 201-206.
- [19] BRAMWELL V H, BURGERS M, SNEATH R, et al. A comparison of two short intensive adjuvant intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European osteosarcoma intergroup[J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(10): 1579-1591.
- [20] 陆华,程道海,张赞. 大剂量甲氨蝶呤治疗骨肉瘤 29 例[J]. *医药导报*, 2012, 31(11): 1451-1453.
- [21] 何鑫,刘丽华,马红玲,等. 药物性肝损伤的临床药理学监护[J]. *中国药师*, 2015, 18(12): 2107-2109.
- [22] 董迪,张威,宋菲,等. 骨肉瘤患者行大剂量甲氨蝶呤化疗后 24 小时血药浓度分析及其临床意义[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 36(13): 1092-1095.
- [23] 乔小云,乔媛,王嵘. 大剂量甲氨蝶呤治疗骨肉瘤血药浓度监测结果分析[J]. *中国医药*, 2015, 11(10): 1633-1637.
- [24] SHAYNA Z, MICHAEL K, LEONARD H. Methotrexate levels and outcome in osteosarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 44(7): 638-642.

(收稿日期:2024-08-25 修回日期:2024-11-22)