

· 实践与交流 ·

1例急性淋巴细胞白血病儿童大剂量甲氨蝶呤化疗后中毒解救的病例分析



杨倩^{1,2}, 高莉³, 何海龙³, 胡绍燕³, 周密¹

1. 苏州大学附属儿童医院药剂科 (江苏苏州 215000)

2. 太仓市第一人民医院药剂科 (江苏太仓 215400)

3. 苏州大学附属儿童医院血液科 (江苏苏州 215000)

【摘要】 1例8岁的急性淋巴细胞白血病男性患儿进行第一次大剂量甲氨蝶呤治疗,第2天出现呕吐、胸闷、血肌酐、尿酸迅速升高等症状,考虑为甲氨蝶呤排泄延迟所致中毒。临床药师参考血药浓度监测、药物代谢相关基因检测结果协助医师制定充分水化碱化、亚叶酸钙解救治疗方案以及后续的甲氨蝶呤剂量调整方案。11 d后,患儿甲氨蝶呤血药浓度、血肌酐和尿酸水平降至安全范围。本病例中,临床药师运用药学知识分析患儿化疗后甲氨蝶呤排泄延迟的潜在影响因素,协助治疗团队提高了药物治疗的安全性与有效性。该病例可为类似患儿的规范化救治提供可借鉴的实践经验。

【关键词】 大剂量甲氨蝶呤; 排泄延迟; 急性淋巴细胞白血病; 临床药师; 安全用药

【中图分类号】 R 97 **【文献标识码】** A

A case analysis of high-dose methotrexate toxicity management in a child with acute lymphoblastic leukemia

YANG Qian^{1,2}, GAO Li³, HE Hailong³, HU Shaoyan³, ZHOU Mi¹

1. Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

2. Pharmacy Department of Taicang First People's Hospital, Taicang 215400, Jiangsu Province, China

3. Department of Hematology, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: ZHOU Mi, Email: zhoumi007@126.com

【Abstract】 An 8-year-old male child with acute lymphoblastic leukemia (ALL) developed signs of methotrexate (MTX) toxicity—such as vomiting, chest tightness, and rapidly elevated serum creatinine and uric acid levels—on the second day after his first high-dose methotrexate (HD-MTX) treatment. The toxicity is considered due to delayed excretion of methotrexate. The clinical pharmacist assisted the medical team in formulating a treatment plan that included adequate hydration and alkalinization, leucovorin rescue, and subsequent dose adjustment of MTX, based on therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing results. By day 11, the patient's MTX plasma concentration, serum creatinine, and uric acid levels had returned to safe ranges. In this

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502034

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (82200177); 苏州市药学会-常州四药临床药学科研基金项目 (SKYD2023191)

通信作者: 周密, 硕士, 副主任药师, Email: zhoumi007@126.com

case, the clinical pharmacists used pharmaceutical knowledge to analyze potential factors contributing to delayed MTX elimination, and assisted the treatment team to improve the safety and efficacy of drug therapy. This case provides valuable experience for the standardized management of similar pediatric patients.

【Keywords】 High-dose methotrexate; Delayed excretion; Acute lymphoblastic leukemia; Clinical pharmacist; Safe drug use

甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 是一种抗叶酸类抗肿瘤药物, 进入细胞后转化为多聚谷氨酸盐形式 (polyglutamyl, MTX-PG), 通过抑制二氢叶酸还原酶, 阻碍二氢叶酸向四氢叶酸转化, 能选择性作用于细胞的 S 期, 从而抑制肿瘤细胞的生长与繁殖^[1]。大剂量甲氨蝶呤 (high dose methotrexate, HD-MTX) 定义为剂量超过 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 目前已被广泛应用于抗肿瘤治疗中, 如急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)、急性髓性白血病、淋巴瘤、骨肉瘤、乳腺癌的单药治疗或与其他药物联合治疗^[2]。不过, HD-MTX 的毒性反应较大, 常会引发肝肾功能损伤、消化道反应、皮肤黏膜损害、骨髓抑制等不良反应^[3], 因此监测 MTX 血药浓度并及时调整治疗方案, 对保障临床安全用药具有重要意义。既往报道多聚焦单一风险因素, 本文报道 1 例 ALL 患儿 HD-MTX 中毒的救治过程, 临床药师结合患儿生理因素、药物代谢基因检测结果、血药浓度监测结果和药物相互作用排查原因后, 协助医师调整治疗方案以避免后续出现严重的不良反应, 促进临床用药安全。本研究已获得苏州大学附属儿童医院伦理委员会批准 [批件编号: 2025CS058], 并豁免患儿监护人的知情同意。

1 病例资料

1.1 基本情况

患儿, 男, 8 岁 10 月, 身高 151.0 cm, 体重 51.3 kg, 身体质量指数 (body mass index, BMI) $22.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 体表面积 1.46 m^2 , 于 2024 年 3 月确诊急性 B 淋巴细胞白血病, 入中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病 2020 方案 (CCCG-ALL 2020 方案) 低危组。3 月 18 日予 VDLP (甲泼尼龙 + 长春新碱 + 柔红霉素 + 培门冬酶) 方案诱导化疗, 4 月 1 日行骨髓穿刺和腰椎穿刺术, 未见明显异常白血病残留细胞 (minimal residual disease, MRD)。4 月 16 日予 CAM (环磷酰胺 + 阿糖胞苷 + 6-巯基嘌呤) 联合方案早期强化治疗。

2024 年 5 月 4 日入院, 计划行第一疗程 HD-MTX 化疗。

入院体检: T $36.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$, P 90 次/分, R 22 次/分, BP 110/70 mmHg, 指脉氧饱和度 99%; 辅助检查: 白细胞计数 $6.55 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞计数 $4.63 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血红蛋白 $80 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板计数 $279 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) $187.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) $99.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; 血肌酐 $26 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。入院诊断: 急性 B 淋巴细胞白血病 (低危), 肝功能异常。

1.2 诊疗过程

患儿入院后评估肝功能指标偏高, 存在潜在化疗禁忌, 故暂缓化疗, 予注射用复方甘草酸苷 40 mg, ivd, qd 联合注射用谷胱甘肽 1.2 g, ivd, qd 治疗。5 月 10 日复查: ALT $183.2 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $82.1 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 较前稍有好转。经综合考量, 取得患儿家长知情同意后按计划行第一疗程 HD-MTX 化疗, 给予充分水化碱化。

5 月 11 日 08:00 给予甲氨蝶呤注射液 [Pfizer (Perth) Pty Limited, 批号不详] 负荷剂量 0.44 g, ivd, qd, 溶媒为 5% 葡萄糖注射液 100 mL, 输注时间 30 min。08:30 予甲氨蝶呤注射液 4 g, ivd, qd, 溶媒为 5% 葡萄糖注射液 500 mL, 计划输注时间 23.5 h, 总剂量 $4.44 \text{ g} (3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2})$, 辅以水化碱化、注射用法莫替丁 20 mg, ivd, qd 护胃, 昂丹司琼注射液 8 mg, iv 止吐等治疗。

5 月 12 日 08:00 左右患儿出现胸闷, 呕吐 2 次, 予双侧鼻导管吸氧, 心电监护, 查心电图三项、心脏彩超无异常。期间监测 $\text{MTX}_{c_{16h}}$ 为 $69.84 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 超过目标稳态浓度 ($33 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的 150%。09:55 暂停 MTX 输注, 加强水化碱化, 监测患儿 24 h 液体总入量超过总出量 1 830 mL, 予呋塞米注射液 20 mg, iv, st 利尿后液体量基本维持平衡。查 $\text{MTX}_{c_{20h}}$ 浓度下降至 $32.4 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 低于目标稳态浓度 $33 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 14:40 继续输注, 17:00 弃去剩余已

配置的甲氨蝶呤注射液 80 mL (共输注 3.8 g)。监测 $MTX_{C_{44h}}$ 为 $21.24 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 远超 $MTX_{C_{44-48h}}$ 安全范围浓度 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 复查肝肾功能: 尿酸 $637.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 肌酐 $164.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 较前显著升高; ALT $170 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $125.6 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。临床药师结合治疗方案, 根据 MTX 血药浓度监测结果, 建议将亚叶酸钙解救剂量从 14.8 mg, q6h 调整至 296 mg, q6h ($200 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$), 同时加强水化碱化, 医师采纳。复测 $MTX_{C_{48h}}$ 为 $20.16 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 浓度降低缓慢。患儿家属拒绝接受连续性肾脏替代治疗。

5月14日, 患儿肝肾功能指标持续升高, ALT $248.9 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $167.6 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, 血肌酐 $167.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,

继续药物解救。5月16日患儿口腔出现溃疡, 伴红肿疼痛, 查肝肾功能较前稍有好转。临床药师建议予亚叶酸钙 100 mg 加入 0.9 氯化钠溶液 500 mL 漱口, 每日 4~6 次, 每次 3~5 min, 医师采纳。5月23日患儿 MTX 血药浓度降至安全范围 $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (表 1), 临床症状明显缓解, 血肌酐 $51.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿酸 $361.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT $91.6 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $55.8 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。期间动态监测凝血常规、血气分析和电解质等指标无明显异常。MTX 代谢相关基因检测示: *MTHFR* C677T 发生杂合突变。为避免再次出现严重不良反应, 药师建议患儿下次 MTX 治疗至少减量 20%。医师采纳。

表1 患儿HD-MTX中毒解救过程

Table 1. Rescue process of HD-MTX poisoning in children

HD-MTX输注 后时间 (h)	MTX实际血药浓 度 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	MTX目标血药浓度 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	亚叶酸钙 解救方案	血肌酐 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	水化速率 ($\text{mL} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$)
16	69.84	33	-	46.3	140.6	54.9	100
20	32.40	33	-	71.1	140.6	52.9	100
44	21.24	<1.0	296 mg, ivd, q6h	164.2	170.0	125.6	200
48	20.16	<1.0	296 mg, ivd, q6h	-	-	-	200
66	17.64	<0.1	296 mg, ivd, q6h	167.2	248.9	167.6	200
70	16.20	<0.1	200 mg, ivd, q6h	171.8	247.2	160.9	200
91	9.36	<0.1	200 mg, ivd, q6h	157.9	238.1	171.1	200
107	3.96	<0.1	200 mg, ivd, q6h	142.8	230.4	116.1	200
133	1.96	<0.1	200 mg, ivd, q6h	130.3	258.8	195.6	200
158	1.75	<0.1	200 mg, ivd, q6h	125.6	444.3	362.9	200
182	1.47	<0.1	200 mg, ivd, q6h	114.8	350.0	221.4	200
203	0.70	<0.1	200 mg, ivd, q6h	78.9	236.9	115.7	200
227	0.46	<0.1	150 mg, ivd, q6h	58.9	186.2	70.9	150
260	0.22	<0.1	150 mg, ivd, q6h	56.8	136.8	68.0	150
277	0.10	<0.1	75 mg, ivd, q6h	51.3	91.6	55.8	150

2 讨论

根据 CCG-ALL-2020 方案, HD-MTX 输注 12 h 和 24 h 的目标稳态浓度为 $33 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 可反映药物的有效性和安全性, 输注 48 h 和 72 h 的血药浓度可反映 MTX 的体内排泄情况, 一般认为 $MTX_{C_{44-48h}} < 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $MTX_{C_{68-72h}} < 0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为安全范围, 超过这个范围定义为 MTX 排泄延迟^[4]。研究^[5]表明 2%~12% 接受 HD-MTX 治疗的患者可发生急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)。临床药师发现患儿输注 HD-MTX 后 $MTX_{C_{44h}}$ 为 $21.21 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 明显高于安全范围, 同时出现 24 h 液体总入量超过总出

量, 血肌酐较基线升高超过 5 倍, 计算肾小球滤过率为 $33.71 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$, 较前下降超过 50%。根据《中国急性肾损伤临床实践指南》^[6] 诊断标准符合 AKI 3 期。既往文献多分析基因多态性、肥胖或药物相互作用对 MTX 代谢的影响, 本病例提示肥胖叠加 *MTHFR* 677C > T 杂合突变可能进一步加剧 MTX 排泄延迟, 此外 MTX 与呋塞米的相互作用少有报道。本文对导致该患儿出现 MTX 排泄延迟致 AKI 发生的原因进行分析。

2.1 尿液酸碱度、水化碱化量及亚叶酸钙剂量

MTX 输注期间要求每日水化液体入量为 $2.5 \sim 3.5 \text{L} \cdot \text{m}^{-2}$, 尿量至少 $2 \sim 3 \text{L} \cdot \text{m}^{-2}$, 此外 MTX

为弱酸性药物，酸性条件下（酸碱度 < 5.5 ）易在肾小管形成结晶，碱化尿液可增加 MTX 及其代谢物的溶解度促进排泄^[7]。该例患儿输注 HD-MTX 期间，药师监测水化碱化量和尿液酸碱度均符合方案要求。

《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》^[8]推荐开始滴注后 36~44 h 给予首剂亚叶酸钙 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，q6h 解救；出现严重不良事件时，应结合临床，个体化地调整首剂解救时机。该患儿出现排泄延迟后，临床药师结合方案，根据甲氨蝶呤血药浓度，建议加大亚叶酸钙解救剂量，从 14.8 mg ，q6h 调整至 296 mg ，q6h（ $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ），效果依旧不佳，生化指标显示肾功能损伤且 MTX 排泄仍缓慢。按照 CCCGALL-2020 方案，根据血浆 MTX 浓度动态调整亚叶酸钙解救剂量，直至 MTX 降至安全范围。因此排除亚叶酸钙的解救剂量不足可能对 MTX 排泄延迟的影响。

2.2 生理因素

患儿年龄 8 岁，BMI $22.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，体表面积 1.46 m^2 ，为肥胖型。研究^[9]表明，随着年龄的增长，MTX 的排泄延迟变得更加明显，无论是在婴幼儿还是成年人中。此外，肥胖的儿童容易发生 MTX 排泄延迟^[10-11]，崔东艳等^[12]回顾性分析 242 例 ALL 患儿的临床资料发现，HD-MTX 化疗后，MTX 排泄延迟的总发生率为 17.7%，Logistic 回归分析结果显示，年龄 ≥ 7 岁、单次 MTX 剂量 $> 3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ 、首次 HD-MTX 化疗为 MTX 排泄延迟的独立危险因素。综上，该患儿年龄 ≥ 7 岁、首次 HD-MTX 化疗、肥胖可能是导致 MTX 排泄延迟的因素。

2.3 基因多态性

该患儿携带 *MTHFR*（677C $>$ T）位点杂合突变。*MTHFR* 基因位于 1 号染色体短臂末端（1p36.3），是叶酸代谢的关键酶，该基因的突变可导致酶活性下降和叶酸代谢障碍，进而影响 MTX 等叶酸拮抗剂的药理活性^[13]。研究^[14]显示 *MTHFR* 677CT 型和 TT 型基因携带者活性分别为野生型的 60% 和 30%。针对成人和 / 或儿童血液恶性肿瘤患者的多项荟萃分析^[15]表明，HD-MTX 治疗后，*MTHFR* 677C $>$ T 多态性与肝毒性、血液毒性、黏膜炎和胃肠道毒性的风险增加显著相关，但 *MTHFR* 基因突变与白血病患者 MTX 诱导毒性有关临床研究的结果相互矛盾。杨凤英等^[16]

研究发现，*MTHFR* C677T 基因突变与 ALL 患儿 HD-MTX 治疗后骨髓抑制和肝功能损伤存在相关性，突变组与野生组在 24 h、48 h 及 72 h 的 MTX 血药浓度无明显差异。而另一项研究^[17]发现 *MTHFR* 677C $>$ T 基因多态性可能通过影响 L-苯丙氨酸代谢，导致 MTX 清除延迟，从而引发相关不良反应。该患儿 *MTHFR* 677C $>$ T 位点发生杂合突变，酶活性减弱，使细胞内的活性叶酸减少、同型半胱氨酸增加，干扰 DNA 合成及甲基化，增加 MTX 敏感性从而可能导致毒性的发生。

2.4 病理因素

该患儿入院时提示肝功能异常。一项纳入 388 例次 HD-MTX 治疗 ALL 患儿的回顾性研究^[18]结果显示，化疗前轻度肝功能异常（ALT 值较高）可作为 HD-MTX 诱导肝毒性发生的预测因子。MTX 70%~90% 以原形从肾脏排出，少部分经胆汁排泄，HD-MTX 诱导的肾功能损伤与 MTX 及其代谢物 7-羟基甲氨蝶呤在肾小管中沉淀及 MTX 对肾小管的直接毒性作用有关^[8]。当肾功能正常时，肾清除率 24~30 h 内可达 80%~95%。患儿输注 HD-MTX 44 h 后，出现肾损伤使药物清除进一步减少，导致 MTX 在体内蓄积。

2.5 合并用药

该患儿输注 HD-MTX 期间合并用药包括呋塞米、谷胱甘肽、昂丹司琼、法莫替丁。MTX 的排泄易受非甾体抗炎药、青霉素类药物、质子泵抑制剂、磺胺类及维生素 C 等影响，此外联用具有肾毒性或血液毒性的药物可能加重其不良反应^[4]。输注 MTX 期间监测患儿液体总入量超过总出量，5 月 11 日 22:47 和 5 月 12 日 8:00 予呋塞米利尿后液体量基本维持平衡，5 月 13 日出现 AKI。呋塞米具有肾毒性，利尿剂会导致脱水和电解质失衡，减少肾血流量和肾小球滤过率，有研究指出呋塞米通过影响肾脏近段小管上皮细胞的有机阴离子转运体，可能改变药物的肾脏排泄^[19]。一项回顾性研究^[20]发现，在诊断为白血病或淋巴瘤的成年患者中，使用呋塞米是肾毒性的常见独立危险因素。HD-MTX（ $\geq 1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ ）治疗引起 AKI 的相关危险因素研究结果^[21]也表明，呋塞米与 MTX 诱导的 AKI 显著相关。此外呋塞米为弱酸类强效利尿药物，主要以原形经肾脏代谢，可能增加 MTX 在肾小管中的积累，造成 MTX 血浆及组织分布的改变，导致血药浓度

升高, 从而影响其在体内的代谢。由于呋塞米可能会增加肾毒性, 影响 MTX 的碱化效果, 因此 CCCGALL-2020 方案中推荐使用乙酰唑胺进行利尿, 但其在儿童中应用与 MTX 是否存在相互作用, 进而造成药物在体内的蓄积, 仍需要进一步的研究验证。

2.6 药学监护

MTX 不仅作用于肿瘤细胞, 同时也作用于增殖旺盛的细胞和组织。在解救过程中临床药师监护患儿的临床症状和肝肾功能指标的变化情况, 评估 MTX 浓度及解救方案, 建议医生及时调整亚叶酸钙解救剂量, 评估患儿治疗效果。在 HD-MTX 给药后第 4 天, 患儿口腔出现溃疡, 伴红肿疼痛, 考虑 MTX 毒性引起, 临床药师建议予亚叶酸钙 100 mg 加入 0.9% 氯化钠溶液 500 mL 中漱口, 同时加强肛周护理, 医师采纳。治疗期间药师对患儿及家长进行用药教育和指导, 提高用药依从性。

综上所述, 临床药师参与 1 例 ALL 患儿 HD-MTX 中毒的救治过程, 分析患儿的生理, 病理及合并用药, 综合病历及文献查阅结果, 认为该患儿为 MTX 延迟排泄引发的中毒, 可能原因与 BMI 偏高、携带 *MTHFR* C677T 杂合突变、肝功能不全、化疗期间联用呋塞米等因素有关。提示临床 HD-MTX 化疗前需进行肝肾功能评估, 以及检测 MTX 相关代谢基因, 预先对患者的用药风险进行分层, 降低毒性发生风险。用药后进行血药浓度监测, 以评估是否达到目标浓度范围, 确保 MTX 的血药浓度维持在安全有效的治疗范围并指导亚叶酸钙解救的剂量优化。关注合并用药, 避免使用具有肾毒性及延长 MTX 代谢的药物。临床药师运用药学知识, 协助医师制定亚叶酸钙解救个体化治疗策略, 分析中毒原因, 保障患儿用药安全。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, et al. Overview of methotrexate toxicity: a comprehensive literature review[J]. *Cureus*, 2022, 14(9): e29518. DOI: 10.7759/cureus.29518.
- Jolivet J, Cowan KH, Curt GA, et al. The pharmacology and clinical use of methotrexate[J]. *N Engl J Med*, 1983, 309(18):

- 1094-1104. DOI: 10.1056/NEJM198311033091805.
- 3 Ghannoum M, Roberts DM, Goldfarb DS, et al. Extracorporeal treatment for methotrexate poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(4): 602-622. DOI: 10.2215/CJN.08030621.
- 4 Song Z, Hu Y, Liu S, et al. Medication therapy of high-dose methotrexate: an evidence-based practice guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(5): 2456-2472. DOI: 10.1111/bcp.15134.
- 5 Howard SC, McCormick J, Pui CH, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate[J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1471-1482. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0164.
- 6 国家慢性肾病临床医学研究中心, 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国急性肾损伤临床实践指南专家组. 中国急性肾损伤临床实践指南 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(42): 3332-3366. [National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Chinese Nephrologist Association, Expert Group on AKI Guidelines. Chinese clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *National Medical Journal of China*, 2023, 103(42): 3332-3366.] DOI: 10.3760/ema.j.cn112137-20230802-00133.
- 7 中国临床肿瘤学会, 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(15): 761-767. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.15.748.
- 8 宋再伟, 刘爽, 赵荣生, 等. 《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》解读 [J]. *中国药房*, 2022, 33(16): 2032-2039. [Song ZW, Liu S, Zhao RS, et al. Interpretation for Evidence-based Practice Guideline of Medication Therapy of High-dose Methotrexate in China[J]. *China Pharmacy*, 2022, 33(16): 2032-2039.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.16.21.
- 9 Zang YN, Wang SZ, Qin Y, et al. Population pharmacokinetic study of delayed methotrexate excretion in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 57(8): 402-407. DOI: 10.5414/CP203423.
- 10 Orgel E, Nabais T, Douglas C, et al. Effect of body fat on population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(6): 755-762. DOI: 10.1002/jcph.1799.
- 11 赵安琪, 王向文. 儿童 ALL 治疗中甲氨蝶呤不良反应与肥胖相关性研究 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2022, 54(6): 652-655. [Zhao AQ, Wang XW. Study on the correlation between adverse reactions of methotrexate and obesity in children with ALL[J]. *Inner Mongolia Medical Journal*, 2022, 54(6): 652-655.] DOI: 10.16096/j.cnki.nmgxyzz.2022.54.06.003.
- 12 崔东艳, 徐雨婷, 刘璐, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病甲氨蝶呤排泄延迟的影响因素及患儿预后分析 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2022, 31(10): 587-592. [Cui DY, Xu YT, Liu L, et al. Influencing factors of delayed elimination of methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia treated by high-dose methotrexate and their prognostic analysis[J]. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, 2022, 31(10): 87-592.] DOI:

- 10.3760/cma.j.cn115356-20211220-00302.
- 13 Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases[J]. *Eur J Med Genet*, 2015, 58(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
- 14 Tantawy AA, El-Bostany EA, Adly AA, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010, 21(1): 28–34. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32833135e9.
- 15 Taylor ZL, Vang J, Lopez-Lopez E, et al. Systematic review of pharmacogenetic factors that influence high-dose methotrexate pharmacokinetics in pediatric malignancies[J]. *Cancers*, 2021, 13(11): 2837. DOI: 10.3390/cancers13112837.
- 16 杨凤英, 许吕宏, 王健, 等. *MTHFR* C677T 基因多态性与儿童急性淋巴细胞白血病大剂量甲氨蝶呤治疗不良反应的相关性研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(4): 967–972. [Yang FY, Xu LH, Wang J, et al. Correlation between *MTHFR* C677T gene polymorphism and adverse reactions of high-dose methotrexate therapy in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Chinese Journal of Experimental Hematology*, 2023, 31(4): 967–972.] DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.04.006.
- 17 Zhou Y, He H, Ding L, et al. Effects of gene polymorphisms on delayed MTX clearance, toxicity, and metabolomic changes after HD-MTX treatment in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 183(2): 581–590. DOI: 10.1007/s00431-023-05267-8.
- 18 Li X, Sui Z, Jing F, et al. Identifying risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6265–6274. DOI: 10.2147/CMAR.S207959.
- 19 孙雪影, 刘李. 疾病状态下有机阴离子转运体表达和功能的变化及其机制研究进展 [J]. *药学进展*, 2023, 47(7): 532–541. [Sun XY, Liu L. Research progress of changes in expression and function of organic anion transporters and their mechanisms in disease states[J]. *Progress in Pharmaceutical Science*, 2017, 47(7): 532–541.] DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.07.008.
- 20 Wiczer T, Dotson E, Tuten A, et al. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(3): 430–436. DOI: 10.1177/1078155215594417.
- 21 Liang CA, Su YC, Lin SJ, et al. Risk factors for acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy: a single-center study and narrative review[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(6): 789–800. DOI: 10.1007/s00228-023-03491-7.

收稿日期: 2025 年 02 月 13 日 修回日期: 2025 年 06 月 10 日
本文编辑: 洗静怡 杨 燕