

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.04.026

恶性肿瘤患者甲氨蝶呤血药浓度监测与安全性 Meta 分析*

方 琴¹, 马 丹¹, 龙如洋², 何满菊³, 代忠建²

(1. 贵州医科大学附属医院白云医院, 贵州 贵阳 550058; 2. 贵州医科大学药学院, 贵州 贵阳 550025;

3. 贵州医科大学神奇民族医药学院药学院, 贵州 贵阳 550005)

摘要:目的 评价甲氨蝶呤血药浓度监测对恶性肿瘤治疗安全性的影响。方法 检索 PubMed, Cochrane Library, EMBase, Ovid Technologies, 中国知网(CNKI), 维普(VIP), 万方 7 个电子数据库的随机对照试验(RCTs)和观察性试验, 按纳入和排除标准筛选出合格的文献, 并对其 Meta 分析, 检索时限从建库至 2016 年 10 月; 纳入罹患恶性肿瘤、使用甲氨蝶呤治疗并进行血药浓度质量评价的病例, 其中共包含 287 例患者、2 种肿瘤类型; 结果用 Revman 5.3 软件进行统计与分析。结果 共纳入 3 篇 RCTs 和 1 篇观察性研究; 与未做血药浓度监测的恶性肿瘤患者相比, 血药浓度监测组患者不良反应, 包括胃肠道不良反应、口腔溃疡、肝功能异常、四肢不适、皮肤黏膜损害发生情况显著减少($P < 0.05$), 而骨髓抑制发生率较高。结论 对使用甲氨蝶呤的恶性肿瘤患者进行血药浓度监测, 可有效减少不良反应的发生。

关键词: 甲氨蝶呤; 血药浓度; 恶性肿瘤; Meta 分析; 药品不良反应

中图分类号: R969; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)04-0077-04

Meta-Analysis on Blood Concentration Monitoring on Methotrexate and Its Safety for Malignant Tumor Patients

Fang Qin¹, Ma Dan¹, Long Ruyang², He Manju³, Dai Zhongjian²

(1. The Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, China 550058; 2. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, China 550025; 3. School of Pharmacy, Shenqi Ethnic Medicine College of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, China 550005)

Abstract: Objective To evaluate the safety of blood concentration monitoring on methotrexate for malignant tumor patients.

Methods Randomized controlled trials(RCTs) and observational studies were searched from PubMed, Cochrane Library, EMBase, Ovid Technologies, CNKI, VIP and Wanfang data. According to the inclusion and exclusion criteria, the qualified literatures were selected and the Meta-analysis was performed. The retrieval time was from the of establishment of databases to the October 2016. The patients with malignant tumor treated with methotrexate and performed quality evaluation of blood concentration were included, including 287 patients and 2 tumor types, the Revman 5.3 software was used to carry out statistics and analysis for the results. **Results** Three RCTs and one observational studies were included. Compared with the tumor patients who did not do blood concentration monitoring, the adverse reactions included adverse reactions in gastrointestinal tract, oral ulcer, abnormal liver function, limb discomfort, skin and mucosa damage in the blood concentration monitoring group were significantly reduced($P < 0.05$), but the incidence rate of myelosuppression was high. **Conclusion** Blood concentration monitoring for malignant tumor patients treated with methotrexate can effectively reduce the incidence of adverse reactions.

Key words: methotrexate; blood concentration; malignant tumor; Meta-analysis; adverse drug reaction

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)临床主要用于大剂量冲击治疗儿童急性白血病和绒毛膜上皮癌, 也可通过鞘内注射预防中枢神经系统白血病、减轻癌症的临床症状^[1-3]。其临床不良反应通常有骨髓生长抑制, 白细胞、血小板计数降低, 口腔溃疡、胃炎、腹泻、便血等胃肠反应; 肝、肾功能损害等。虽然联合甲酰四氢叶酸钙肌肉注射可减轻 MTX 的毒性, 但其不良反应的发生及严重后果仍然影响着患者的疗效和生活质量。治疗药物监测(TDM)是通过对人体血液内药物浓度的检测, 利用药物代谢动力学的原理指导个体化给药, 这一方法为药物过量中毒的诊断和处理提供了有价值的试验依据^[4]。目

前, 尽管已有多项关于 MTX 治疗恶性肿瘤血药浓度监测的多中心随机对照试验(RCTs), 但尚无循证证据表明对 MTX 进行血药浓度监测可有效降低其不良反应发生率^[5]。笔者通过全面检索英文及中文数据库, 收集 MTX 血液浓度监测与不良反应发生率相关的临床试验, 采用 Meta 分析评价进行血药浓度监测对 MTX 治疗恶性肿瘤不良反应发生率的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

入选标准: 罹患恶性肿瘤, 采用 MTX 治疗; 随机对照试验或观察性试验, 且对照组未做血药浓度监测, 观

*基金项目: 贵州省科技计划项目[黔科合 SY 字[2015]3036]。

第一作者: 方琴(1960-), 女, 教授, 主药师, 研究方向为医院药学与肿瘤药学, (电子信箱)fq.fangqin@sina.com。

察组采用血药浓度监测;观察的临床结局为本研究所需的主要结局,即胃肠道反应、口腔溃疡、肝肾功能异常和骨髓抑制等不良反应。

排除标准:未报告所需临床结局或数据难以提取;用药目的并非治疗恶性肿瘤;数据重复发表;无法获取全文,非中英文文献。

1.2 检索来源

英文数据库:PubMed, Cochrane Library, EMBase, Ovid Technologies 数据库;采用自由词和主题词结合检索;以“methotrexate”“drug - monitoring”为检索关键词。检索时限均从各数据库建库至2016年10月。

中文数据库:中国知网、万方数据库和维普数据库;以“甲氨蝶呤”“血药浓度”为关键词。检索时限均从各数据库建库至2016年10月。

1.3 文献筛选、提取与评价

采用 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入的 RCTs 偏倚风险进行评价,主要包括以下指标:随机序列产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、研究结果盲法评价、结果数据的完整性、选择性报告研究结果,以及其他偏倚来源等^[6]。对每条指标采用“低度偏倚风险(low risk of bias)”“偏倚风险不确定(unclear risk of bias)”“高度偏倚风险(high risk of bias)”进行判定。

采用 Newcastle - Ottawa Scale (NOS) 文献质量评价量表对观察性研究进行评价,主要指标包括作者性别、发表日期、组别、研究个体数目、用药方法、用法用量。主要结局为胃肠道反应、口腔溃疡、肝肾功能异常等不良反应发生情况。由2位资质深厚的评价者对相关数据进行获取,并对文献质量进行评估,在意见不同的情况下需借助探究环节或向第三方咨询,获得最终决策。

1.4 统计学处理

采用 Revman 5.3 统计软件进行 Meta 分析,二分类变量比值比(OR)被设定为效应量,不同效应量采用 95% 置信区间(CI)呈现。研究结果存在差异性时应用 C^2 进行定性分析,差异性定量分析应用 I^2 。组间同质性

优良($I^2 < 50\%$, $P > 0.05$)时应用固定效应模型(mantel - haenszel)法进行 Meta 分析;同质性较差($I^2 > 50\%$, $P < 0.05$)时应用随机效应模型分析(derSimonian - laird)法。采用敏感性分析模型评估统计结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索出文献 3 447 篇,其中 PubMed 659 篇, Cochrane Library 212 篇, EMBase 1 288 篇, Ovid Technologies 411 篇,中国知网 360 篇,万方数据库 343 篇和维普数据库 174 篇。在对文献标题与摘要进行深入审阅的基础上剔除特殊报告、文献综述、动物实验专研、数次报道专研及刻意性临床试验共 3 423 篇;对剩余的 24 篇进行整体阅读,发现有 20 篇文献数据信息量不充分不能进行有效性分析,最后确定 4 篇文献资料用于 Meta 分析^[5,7-9],共纳入患者 287 例,包括侵蚀性葡萄胎 2 篇,急性淋巴细胞白血病 2 篇。参与本研究的样本基本特点见表 1。样本的偏倚风险评估结果见图 1。纳入研究只有 1 篇精确地应用了随机序列形成的方式,1 篇对配置隐藏进行了阐述,在双盲方面 4 篇研究均无现实倾向性。

2.2 不良反应分析

胃肠道反应:共 4 篇文献^[5,7-9]报道有胃肠道反应,各项研究间异质性检验无显著性差异($P = 0.96$, $I^2 = 0$),故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,与对照组相比,MTX 血药浓度监测组患者胃肠道反应的发生率更低[OR = 0.27, 95% CI(0.16, 0.45), $P < 0.000 01$]。详见图 2。

口腔溃疡:共 3 篇文献^[5,7-8]报道,各研究间异质性检验无显著性差异($P = 0.72$, $I^2 = 0$),故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,与对照组相比,MTX 血药浓度监测组患者口腔溃疡发生率较低[OR = 0.39, 95% CI(0.19, 0.81), $P = 0.01$]。详见图 3。

肝、肾功能异常:共 4 篇文献^[5,7-9]报道,各研究间

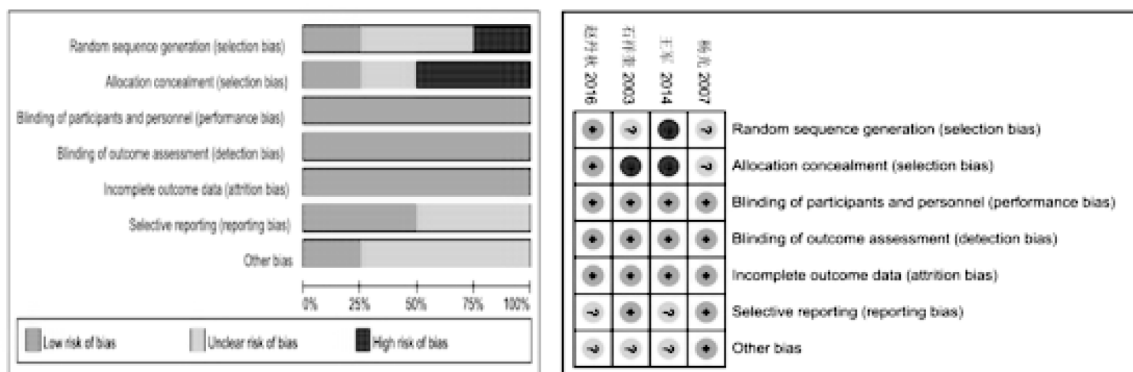


图 1 纳入文献偏倚风险评估图

表1 纳入研究文献的基本特征

第一作者	年份	组别	例数	肿瘤类型	治疗方案	用法用量	结局指标
赵丹秋	2016	TDM	28	侵蚀性葡萄胎	MTX 400 mg/s ²	静脉滴注 400 mg/m ² , 1次/日	ABCD
		non-TDM	28				
石祥奎	2003	TDM	46	侵蚀性葡萄胎	MTX 400 mg/s ²	静脉滴注 400 mg/m ² , 1次/日	ABCDE
		non-TDM	40				
王军	2014	TDM	23	急性淋巴细胞白血病	HD-MTX+阿糖胞苷 50 mg + 地塞米松 5~10 mg	大剂量突击疗法, 3 g/m ²	ADEF
		non-TDM	22				
杨光	2007	TDM	50	急性淋巴细胞白血病	HD-MTX+阿糖胞苷 50 mg + 地塞米松 5~10 mg	大剂量突击疗法, 3 g/m ²	ABDEF
		non-TDM	50				

注:TDM为血药浓度监测,non-TDM为未做血药浓度监测;结局指标指不良反应,A为胃肠道反应,B为口腔溃疡,C为四肢不适,D为肝、肾功能异常,E为骨髓抑制,F为皮肤黏膜损害。

异质性检验有显著性差异($P=0.79$, $I^2=0$),故采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,与对照组相比,MTX血药浓度监测组患者肝、肾功能异常发生率较低[$OR=0.20$, 95% $CI(0.09, 0.45)$, $P<0.0001$],详见图4。

骨髓抑制:共3篇文献^[5,7,9]报道,各研究间异质性检验有显著性差异($P=0.0002$, $I^2=88\%$),采用随机效应模型评价仍然有较高异质性。Meta分析结果显示,与对照组相比,甲氨蝶呤血药浓度监测患者骨髓抑制发

生率并无差异[$OR=0.43$, 95% $CI(0.04, 5.16)$, $P=0.51$],详见图5。

四肢不适、皮肤黏膜损害:对纳入文献报道的四肢不适、皮肤黏膜损害发生率进行Meta分析。结果提示,两组相比,患者四肢不适的发生率差异有统计学意义,皮肤黏膜损害发生率差异无统计学意义,详见表2。

2.3 敏感性分析

依次剔除每篇纳入研究后,恶心、呕吐,口腔溃疡,四肢不适,肝、肾功能异常,骨髓抑制,胃肠道反应,皮肤

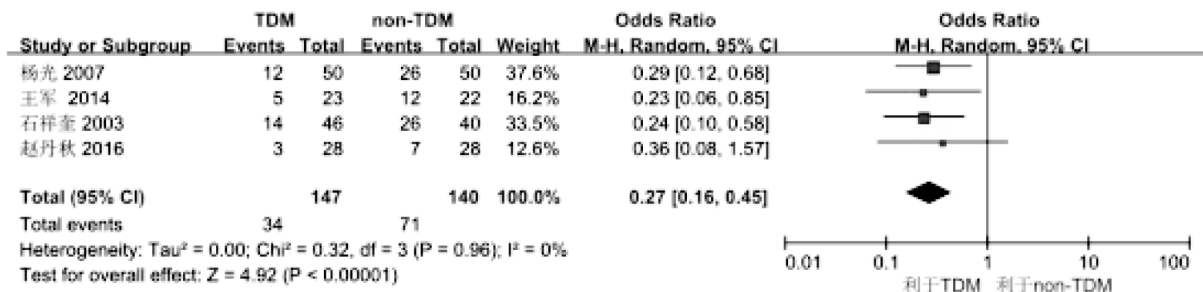


图2 两组患者胃肠道反应发生率比较森林图

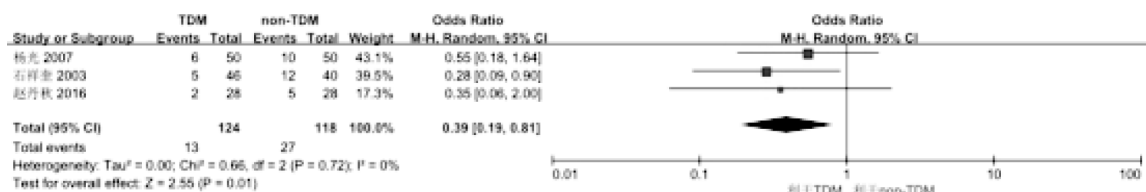


图3 两组患者口腔溃疡发生率比较森林图

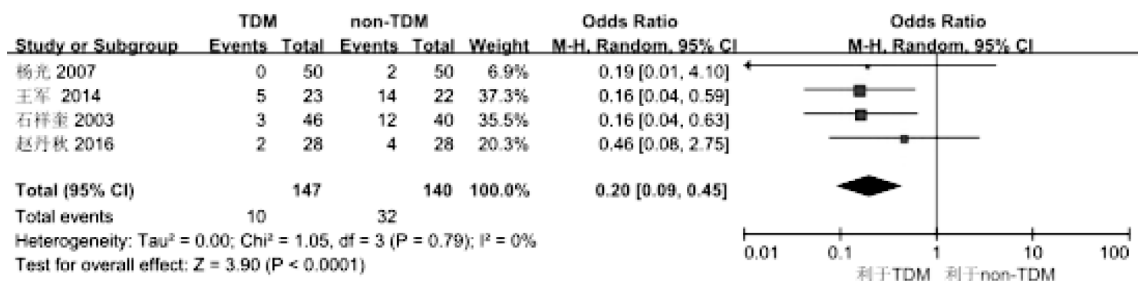


图4 两组患者肝、肾功能异常发生率比较森林图

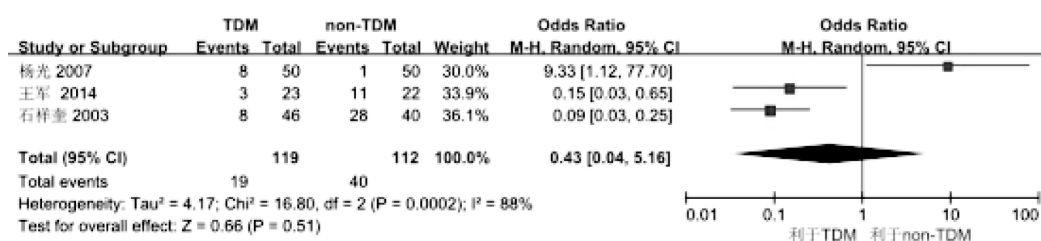


图5 两组患者骨髓抑制发生率比较森林图

表2 两组患者四肢不适、皮肤黏膜损害发生率的 Meta 分析

不良反应类型	异质性检验	模型	合并效应量	95% 置信区间	P 值
四肢不适	$I^2 = 0, P = 0.67$	固定	OR = 0.09	(0.03, 0.24)	< 0.000 01
皮肤黏膜损害	$I^2 = 0, P = 0.46$	固定	OR = 0.24	(0.10, 0.59)	0.002

黏膜损害的合并 OR 结果和排除前没有差异性,森林图趋向也未发生改动。故可推测出敏感性相对较低,稳定性与可信性强。

3 讨论

治疗指数相对较低、安全范围窄、治疗浓度范围与中毒浓度相近的药物,通过血药浓度监测满足治疗的个体化,可增加疗效,减少毒副作用,降低药代动力学差异,增加患者依从性。MTX 为一类抗叶酸类抗肿瘤药物,借助对二氢叶酸还原酶的生物活性进行抑制而限制肿瘤细胞的合成效率。MTX 在临床恶性肿瘤治疗期间被大规模应用,如白血病急性期、乳腺癌、骨癌、肺癌,以及皮肤炎自体免疫病等疾病。MTX 治疗侵蚀性葡萄胎和急性淋巴细胞白血病有一定应用价值。在应用过程中可能会使机体抗凝作用进一步增强,导致肝脏凝血因子减少及血小板减少,故应对其浓度与服用剂量进行严格管控。

本研究结果表明,与对照组相比,MTX 治疗恶性肿瘤进行血药浓度监测组减少了胃肠道反应,口腔溃疡,四肢不适,肝、肾功能异常和皮肤黏膜损害不良反应的发生率,但并未减少骨髓抑制不良反应的发生率。临床应用 MTX 治疗恶性肿瘤血药浓度监测所致的药品不良反应与剂量有关,不良反应类型又以胃肠道反应、骨髓抑制、口腔溃疡和肝肾功能异常多见。故在临床应用 MTX 药物过程中一定要参照患者病情科学编制治疗计划与护理规程,有效实施救援手段,通常有四氢叶酸救助、水化、碱化尿液等方法,并在对不良反应种类有所认知的情况下采用对症治疗计划。

本研究中对 4 篇 MTX 治疗恶性肿瘤的 RCTs 进行了 Meta 分析。和对照组数据结果比较,血药浓度监测增加了发现患者骨髓抑制的机会,而不增加口腔溃疡、胃肠道反应、肝

肾功能异常、四肢不适和皮肤黏膜损害等恶性事件的发生率。尽管本研究中采用的文献资料都是 RCTs 试验,但本研究在内容与形式上也存在一定片面性:敏感性解析过程中,呈现骨髓抑制的结果可能会受到外界因素的影响而出现变动,结论信度缺乏;有 1 篇文献资料在研讨过程中未应用配置隐藏方法,也许会在选择方面存在一定倾向性;在本次研究中,由于未对隐在的文献资料进行搜索,所以研究结果可能缺乏一定的可信性。应采集更多核心文献资料,不断强化研究样本容量,采用具有前沿性的 RCTs 进行分析与评价,不断强化研究成果的可信性。

参考文献:

- [1] 杨宝峰,苏定冯.药理学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2014:440.
- [2] 孙晓曼,肖天芳.大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的临床观察[J].中国肿瘤临床与康复,2015,22(7):773-775.
- [3] 邱家玲,武立菊,陈小祥.鞘内注射甲氨蝶呤治疗绒毛膜细胞癌脑转移9例疗效分析[J].实用癌症杂志,2014,29(3):339-342.
- [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] 石祥奎,颜根喜,龚培尧.甲氨蝶呤治疗侵蚀性葡萄胎时血药浓度监测的临床意义[J].中国医院药学杂志,2013,33(1):79-80.
- [6] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[M]. Version 5.1.0. John Wiley & Sons: The Cochrane Collaboration, 2011:2.
- [7] 杨光,唐锁勤,刘英,等.不同方法解救大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的临床研究[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2007,12(3):133-134.
- [8] 赵丹秋.采用甲氨蝶呤治疗侵蚀性葡萄胎时血药浓度监测的临床意义探析[J].医学理论与实践,2016,29(15):2080-2081.
- [9] 王军,郑云艳,陈佳,等.大剂量甲氨蝶呤在急性淋巴细胞白血病应用后两种解毒方法的比较[J].临床军医杂志,2014,42(6):581-583.

(收稿日期:2017-11-28)

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办