

大剂量甲氨蝶呤治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的血药浓度监测及疗效分析

林辉国 叶敏婷 张焕生 苏方华

(广东三九脑科医院 广东广州 510510)

摘要:目的:探讨大剂量甲氨蝶呤治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的血药浓度监测和应用后的不良反应发生率。方法:选择本院2019年1月~2022年12月30例采取大剂量 $3\text{g}/\text{m}^2$ 甲氨蝶呤治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤患者参与试验并纳入观察组,另选择30例采取小剂量 $1\text{g}/\text{m}^2$ 甲氨蝶呤治疗的患者纳入试验作为对照组,对比两组患者治疗后治疗有效率、不同时间的血药浓度、不良反应发生率。结果:两组疗效对比,对照组完全缓解率53.33%;观察组完全缓解率76.67%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的18h、90h血药浓度监测结果与对照组相比,无显著差异($P > 0.05$);而42h、66h的血药浓度与对照组相比差异显著,具有统计学意义($P < 0.05$);对照组不良反应发生率为13.33%;观察组为10.00%,两组对比差异不明显($P > 0.05$)。结论:原发性中枢神经系统淋巴瘤患者采取大剂量甲氨蝶呤治疗的疗效显著,值得在临床推广应用。

关键词:中枢神经系统;淋巴瘤;甲氨蝶呤;血药浓度

在临床中,原发性中枢神经系统淋巴瘤是比较罕见的中枢神经系统的恶性肿瘤类型,病灶多见患者的颅内。原发性中枢神经系统淋巴瘤的主要病理来源为B细胞,该疾病属于侵袭性非霍杰金淋巴瘤^[1]。在发病的位置上,主要以患者的脑组织、脊髓等为主,临床主要的发病对象集中在中老年群体,而且对患者的致残和致死率都较高^[2],严重影响患者的生活质量和生命安全。由于该疾病的病灶在颅内,所以一般常规的药物很难达到病灶,没有办法获得较为理想的治疗效果。为了保证患者的生存质量,探寻有效的治疗方法是关键。有研究指出^[3],大剂量甲氨蝶呤对原发性中枢神经系统淋巴瘤具有较好的治疗效果。基于此,本次试验选择本院2019年1月~2022年12月的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者参与试验,分析患者采取不同剂量甲氨蝶呤治疗后的治疗有效率、血药浓度监测情况和不良反应发生率,试验结果报道如下。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院2019年1月~2022年12月的60例原发性中枢神经系统淋巴瘤患者参与试验,男性32人、女性28人,根据治疗方式的不同分为对照组和观察组,各30例。对照组患者年龄55~77岁之间,平均年龄为 (64.27 ± 6.59) 岁,观察组患者年龄54~79岁之间,平均年龄为 (65.94 ± 6.48) 岁,两组一般资料无明显差异($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:①患者对本试验使用药物无禁忌症;②患者在治疗前均进行常规项目检查,心电图、肝肾功能等均正常;③患者自愿参与试验且签署知情同意书;排除标准:①患者治疗依从性差;②患者在治疗途中发生急性病症,无法完成治疗。

1.2 试验方法

对照组患者采用小剂量甲氨蝶呤治疗且仅给予常规的生命体征监测。观察组患者采取大剂量甲氨蝶呤治疗并给予一定的护理预防不良反应的发生。

甲氨蝶呤选择江苏恒瑞医药股份有限公司生产,药物规格为1.0g/每支的注射用甲氨蝶呤,MTX试剂盒和TDX荧光偏振免疫分析仪均采用美国雅培公司生产。大剂量甲氨蝶呤的使用方法:在注射大剂量的甲氨蝶呤之前,先给予患者5%的葡萄糖氯化钠注射液1500毫升静滴水化,然后采取碳酸氢钠注射液250毫升实施静滴碱化,最后采用甘露醇250毫升对患者实施快速静滴,将头脑屏障开

放。然后,给予患者大剂量的甲氨蝶呤静滴3.5小时。所有患者在治疗期间,口服碳酸氢钠片。

患者在治疗期间,医护人员对患者开展基础的项目护理,确保大剂量甲氨蝶呤的治疗效果,减少患者发生不良事件的概率。主要包括对患者各项生命体征的监测、感染护理、饮食护理、用药指导等。具体包括:①监测患者的心率、呼吸、脉搏等,并详细进行记录。发现患者出现异常情况时,第一时间报告主治医生;②对患者的肾脏功能进行保护。观察患者的皮肤颜色和尿液的颜色、尿量等,检测患者的尿液酸碱性,以此来了解患者的肾功能变化情况。在治疗期间,监督患者饮水,达到每日的标准饮水量;③在治疗期间,患者用药时要给予指导,滴注的药物要保持匀速,避免速度过快或者过慢对患者机体造成影响。在配置甲氨蝶呤的时候要充分了解甲氨蝶呤的性质,配药护理人员必须是临床经验丰富的护士。在配置的过程中,穿戴专业配药防护服,并对手部进行清洁消毒;④对患者可能发生的感染等情况进行预防。在和患者接触的时候要做好手卫生工作;⑤对患者的每日饮食进行干预。根据患者个人的实际情况,制定个性化的饮食方案,确保患者的饮食不对甲氨蝶呤的治疗效果造成影响;⑥心理护理。患者由于疾病的发生等原因,容易出现一些不良情绪,这些情绪容易对治疗造成影响。因此在治疗的过程中,医护人员要及时安抚患者、疏导鼓励,让患者可以积极配合治疗。

对患者血药浓度的监测:静脉滴注甲氨蝶呤后,于18h/42h/66h/90h抽血检测其血药浓度。每次取患者的静脉血2毫升,将其放置在PVP试管中,对其进行离心。离心完成以后,将血浆进行分离,取出上清液,采用荧光偏振免疫分析法对患者甲氨蝶呤的血药浓度进行测定。在治疗期间,密切关注患者的不良反应,对口腔溃疡、胃肠道反应、肝功能损伤、骨髓抑制的发生进行记录,试验完成之后,统计患者血药浓度和不良反应发生情况。

1.3 统计方法

本次试验数据均采用统计学分析软件SPSS22.0进行分析。对于计数资料采取百分比表示,采用 χ^2 检验,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示计量资料,t表示检验结果,当 $P < 0.05$ 时,具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组临床疗效对比

统计学结果分析得出,对照组30例患者中,完全缓解10例,

部分缓解 6 例, 稳定 1 例, 进展 1 例, 完全缓解率 53.33%; 观察组 30 例患者完全缓解 15 例, 部分缓解 8 例, 稳定 6 例, 进展 1 例, 完全缓解率 76.67%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 对照组与观察组血药浓度监测结果对比

经过试验结果对比得出, 观察组患者的 18h、90h 血药浓度监测结果与对照组相比, 无显著差异 ($P > 0.05$); 而 42h、66h 的血药浓度与对照组相比差异显著, 具有统计学意义 ($P < 0.05$), 具体数据如表 1。

表 1 对照组与观察组血药浓度监测结果对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | MTX($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | | | |
|-----|----|--|-------------|-------------|-------------|
| | | 18h | 42h | 66h | 90h |
| 观察组 | 30 | 44.58 ± 19.25 | 0.34 ± 0.01 | 0.05 ± 0.01 | 0.04 ± 0.01 |
| 对照组 | 30 | 43.20 ± 20.14 | 6.59 ± 2.03 | 4.28 ± 1.30 | 0.04 ± 0.08 |
| t | | 0.101 | 2.584 | 2.682 | 0.053 |
| P | | > 0.05 | < 0.05 | < 0.05 | > 0.05 |

2.3 对照组与观察组患者不良反应发生率对比

本次试验经过统计学计算得出, 观察组患者不良反应发生率与对照组相比无明显差异 ($P > 0.05$), 具体数据如表 2。

表 2 两组不良反应发生率对比 (n%)

| 组别 | 例数 | 肝功能损伤 | 胃肠道反应 | 口腔溃疡 | 骨髓抑制 | 发生率 |
|----------|----|----------|----------|----------|----------|------------|
| 观察组 | 30 | 0 (0.00) | 2 (6.67) | 1 (3.33) | 0 (0.00) | 3 (10.00%) |
| 对照组 | 30 | 1 (3.33) | 2 (6.67) | 1 (3.33) | 0 (0.00) | 4 (13.33%) |
| χ^2 | | | | | | 2.054 |
| P | | | | | | > 0.05 |

3 讨论

临床中, 原发性中枢神经系统淋巴瘤是罕见的恶性肿瘤类型。传统的临床治疗一般采取阿奇霉素以及长春新碱等药物进行治疗^[4-5], 但是由于中枢神经系统淋巴瘤病灶一般处于颅内, 所以常规的药物很难直接达到病灶, 所以治疗效果不是非常理想。有研究表明, 如果对中枢神经系统淋巴瘤患者仅采取放疗的方式, 那么患者的复发率会非常高, 而且存活率较低。在原发性中枢神经系统淋巴瘤中, 最常见的为弥漫大 B 细胞淋巴瘤^[6-7], 所以采取大剂量甲氨蝶呤治疗的方式是有效的。甲氨蝶呤的主要作用就是让 B 细胞凋亡, 提高癌细胞对化疗的敏感程度, 在临床中取得了较好的治疗效果。根据多项试验已经证明大剂量甲氨蝶呤治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的效果, 已经成为临床主要使用的治疗方法。

甲氨蝶呤作为一种二氢叶酸还原酶抑制剂, 主要通过抑制四氢叶酸合成的抑制来控制肿瘤细胞的增殖情况^[8-10]。甲氨蝶呤作为周期特异性的药物, 对休止期的细胞不产生任何影响, 但是选择性较差, 所以可能会对正常的细胞代谢造成一些影响。其中对于患者的口腔和胃粘膜等造成的影响较大。一般情况下, 患者在应用甲氨蝶呤治疗以后会出现一些口腔溃疡、胃肠道反应等情况, 但通过一定的护理干预和预防均可控制不良反应的发生。此外, 甲氨蝶呤主要是通过肾脏进行排泄, 通过肾小球过滤和肾小管分泌, 然后随着尿液排出体外^[11-12]。由于甲氨蝶呤为弱酸性的药物, 所以在酸性尿的影响下很容易沉积在肾小管内, 对肾脏造成影响。所以要对患者进行充分的水化和碱化, 让甲氨蝶呤和代谢产物可以溶于水中保护患者的肾脏功能, 减少甲氨蝶呤的蓄积, 这样可以有效防止不良反应的发

生。本次试验中对患者展开了感染护理、不良反应预防、用药指导和饮食指导等, 发现患者的不良反应情况有明显的改善, 这一结果说明虽然甲氨蝶呤对患者会产生一些不良反应, 但这些不良反应都是可控的, 极少会出现不可控的情况。

从试验结果上看, 两组疗效对比, 对照组完全缓解率 53.33%; 观察组完全缓解率 76.67%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者的 18h、90h 血药浓度监测结果与对照组相比, 无显著差异 ($P > 0.05$); 而 42h、66h 的血药浓度与对照组相比差异显著, 具有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组不良反应发生率为 13.33%; 观察组为 10.00%, 两组对比差异不明显 ($P > 0.05$)。这一疗效结果与代荣钦、时杰^[13]在不同剂量甲氨蝶呤联合放疗治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤疗效分析研究中的试验结果一致。此外, 甲氨蝶呤会产生骨髓抑制、谷丙转氨酶升高的情况, 但是经过控制和治疗这种情况都会得到控制, 不会影响患者的生命安全。

综上所述, 大剂量甲氨蝶呤对原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗效果较好, 而不良反应并未增加, 值得推广。

参考文献:

- [1] 郑晓红, 陈峰, 李文斌. 靶向治疗和免疫治疗时代下的原发性中枢神经系统淋巴瘤治疗进展[J]. 北京医学, 2021, 43(08): 717-720.
- [2] 魏冉. 针对性护理对甲氨蝶呤治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤不良反应的改善[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2020, 7(02): 76+84.
- [3] 李俊. 利妥昔单抗联合化疗方案治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(23): 3823-3824.
- [4] 王小利. 以福莫司汀为基础方案对比以大剂量甲氨蝶呤为基础方案治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的疗效分析[D]. 郑州大学, 2019.
- [5] 刘运培, 潘先文. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断、治疗及预后分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(06): 595-597.
- [6] 曹国彬, 方泽鲁, 曾思铭等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断与治疗[C]//中国医师协会, 中国医师协会神经外科医师分会. 第十三届中国医师协会神经外科医师年会摘要集. 第十三届中国医师协会神经外科医师年会摘要集, 2018: 747.
- [7] 韩淑梅. 培美曲塞治疗老年原发性中枢神经系统淋巴瘤临床及基因组学研究[D]. 山东大学, 2018.
- [8] 王晓娜. 大剂量甲氨蝶呤联合利妥昔单抗治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的效果[J]. 中国医药指南, 2018, 16(03): 103-104.
- [9] 白晶, 王晓华. 靶向联合化疗治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(24): 69-70.
- [10] 齐春燕, 郭伟, 李媛等. 大剂量甲氨蝶呤治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤疗效及护理[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(05): 628-630.
- [11] 曲双, 廖丽昇, 魏天南等. 噬替派为基础的自体造血干细胞移植治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤[J]. 肿瘤, 2017, 37(03): 275-280.
- [12] 涂佳强. 靶向联合化疗治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(16): 40.
- [13] 代荣钦, 时杰. 不同剂量甲氨蝶呤联合放疗治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(23): 59-61.