

大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病后的不良反应及血药浓度监测*

李 静**, 黄 璟***, 何志旭, 吴莎莎

(贵州医科大学附院 儿科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 观察大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)治疗儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的不良反应及血药浓度。方法: 82例ALL患儿作为研究对象, 给予HD-MTX治疗, 于给药后第42、66h时采用酶免疫增强法监测MTX血药浓度, 并根据血药浓度调整甲酰四氢叶酸钙(CF)解救剂量; 观察用药后两个时间点不同MTX血药浓度时患儿的不良反应, 不同MTX血药浓度患儿CF解救次数和解救剂量。结果: HD-MTX化疗后, 42h MTX浓度 $\leq 1.0 \mu\text{mol/L}$ 的ALL患儿CF解救次数、解救剂量及不良反应发生率低于42h MTX浓度 $> 1.0 \mu\text{mol/L}$ 的患儿, 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 用药后66h MTX浓度 $\leq 3.0 \mu\text{mol/L}$ 的ALL患儿CF解救次数、解救剂量及不良反应发生率低于66h MTX浓度 $> 3.0 \mu\text{mol/L}$ 的患儿, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。结论: 儿童ALL患者应用HD-MTX治疗, 同一时间MTX血药浓度越大不良反应发生率越高, CF解救次数、解救剂量也越高。

[关键词] 甲氨蝶呤; 白血病, 淋巴细胞, 急性; 儿童; 甲酰四氢叶酸钙; 血药浓度; 不良反应

[中图分类号] R725.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)04-0431-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.04.012

Analysis of Adverse Reaction and Plasma Concentration Monitoring after High-dose Methotrexate Treatment in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

LI Jing, HUANG Jing, HE Zhixu, WU Shasha

(Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To investigate the correlation between adverse reaction and plasma concentration in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) by high-dose metoclopramide (HD-MTX). **Methods:** A total of 82 children with ALL in pediatric hematology wards of the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University were selected as subjects, When HD-MIX was used, the plasma concentration was monitored regularly by an enzyme-linked method. The rescue dose of calcium formyltetrahydrofolate (CF) was adjusted according to the plasma concentration, and the adverse reaction of children was observed. **Results:** When HD-MIX was used, the incidence of adverse reaction accounted for 95.9% in children with MTX concentration $> 1.0 \mu\text{mol/L}$ at 42 h; The incidence of adverse reaction was 90.9% in children with MTX concentration $\leq 1.0 \mu\text{mol/L}$ at 42 h; The incidence of adverse reaction accounted for 95.5% in children with MTX concentration $> 0.3 \mu\text{mol/L}$ at 66 h; The incidence of adverse reaction accounted for 92.1% in children with MTX concentration $\leq 0.3 \mu\text{mol/L}$ at 66 h. The main adverse reaction to HD-MIX was bone marrow suppression, liver and kidney function damage, mucosal damage and so on. Plasma MTX concentration monitoring, timely

* [基金项目] 贵州省科技计划项目 [黔科合 LH 字(2017)7194 号]

** 贵州医科大学 2015 级儿科学硕士研究生

*** 通信作者 E-mail: huangjing5555@sina.com

网络出版时间: 2018-04-24 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180424.2120.008.html>

adjusted the rescue dose, most of the children treated smoothly, no serious and fatal adverse reaction. The adverse effects of HD-MTX on children with ALL mainly included myelosuppression, cardiac function damage, liver and kidney function damage, gastrointestinal reaction and mucosal damage.

Conclusion: The higher the concentration of MTX, the higher the incidence of adverse reaction in the same period of time as HD-MIX was used for children with ALL; Monitoring MTX plasma concentration is helpful to adjust calcium plasma rescue dose in time, reducing MTX plasma concentration in time can reduce and prevent the occurrence of severe adverse reaction of methotrexate.

[**Key words**] metoclopramide; leukemia, lymphoblastic, acute; children; formyltetrahydrofolate; plasma concentration; adverse reaction

儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童恶性肿瘤中发病率较高的疾病^[1]。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)为抗叶酸类抗癌药物,目前是临床治疗 ALL 的常用药物之一^[2-3]。常规剂量 MTX 不易透过血脑、血睾和血眼屏障,而大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)才能透过人体的三大屏障,明显提高血液和脑脊液的药物浓度,起到预防髓外白血病的作用。HD-MTX 是儿童 ALL 联合化疗方案的重要组成部分,是全身强化治疗的重要手段,对于提高儿童 ALL 的长期无病生存率具有非常重要的意义。目前,HD-MTX 在临床上已被广泛应用,其有效性也已得到了充分的肯定。但甲氨蝶呤个体间及个体内存在较大的药动学差异,具有治疗指数低、毒性较高的特性,常产生骨髓抑制、胃肠道反应及黏膜损伤等不良反应^[4-5],严重时致死。本研究收集儿科血液病房应用 HD-MTX(3 g/m^2 或 5 g/m^2)治疗 ALL 患儿的临床资料,统计这些患儿化疗过程中发生的不良反应,定期监测血药浓度,并分析这些不良反应与血药浓度监测的意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料

儿科血液病房 2014 年 5 月~2016 年 12 月住院经骨髓检查确诊 ALL 患儿并行 HD-MTX 化疗 82 例,其中男 29 例(35.4%),女 53 例(64.6%),年龄 2~12 岁,平均(5.78 ± 1.3)岁。根据儿童 ALL 诊断标准和分型^[6],标危型 24(29.3%),中危型 37(45.1%),高危型 21(25.6%)。甲氨蝶呤化疗剂量为 3 g/m^2 (标危组)有 24 例(29.3%),化疗剂量为 5 g/m^2 (中高危组)有 58 例(70.7%)。

1.2 用药方案

HD-MTX 前 1 d 先行碱化、半量水化($1\ 500 \sim 2\ 000 \text{ mL/m}^2$),要求碱化保持尿液 $\text{pH} \geq 7$,可以予

利尿 0.5 mg/kg (最大剂量 20 mg)静推。HD-MTX 输注要求在 24 h 内完成,首剂 1/10 量作为突击量,在 0.5 h 内快速静脉滴入;9/10 余量 23.5 h 内持续静脉滴入,开始滴注 MTX 后 42 h 监测第 1 次 MTX 血药浓度,同时统一予甲酰四氢叶酸钙(calcium folinate, CF)按 15 mg/m^2 (Q6 h)解救,之后每 24 h 监测 1 次 MTX 的血药浓度。据血药浓度范围调整 CF 的解救量, $0.3 \mu\text{mol/L} < \text{MTX 血药浓度} \leq 1.0 \mu\text{mol/L}$,CF 解救剂量为 15 mg/m^2 ; $1.0 \mu\text{mol/L} < \text{MTX 血药浓度} \leq 2.0 \mu\text{mol/L}$,CF 解救剂量为 30 mg/m^2 ; $2.0 \mu\text{mol/L} < \text{MTX 血药浓度} \leq 3.0 \mu\text{mol/L}$,CF 解救剂量为 45 mg/m^2 ;同理,MTX 血药浓度每增加 $1.0 \mu\text{mol/L}$,CF 解救剂量增加 15 mg/m^2 ,最大 CF 解救剂量不超过 20 mg/kg ,直到解救至 MTX 血药浓度 $< 0.3 \mu\text{mol/L}$ (机器可检测最低范围)停止解救。

1.3 观察指标

分别于 HD-MTX 静脉滴注开始后 42、66 h 时采患儿静脉血 3 mL,采用酶增强免疫法(EMIT)测定 MTX 的血药浓度,若 42 h 时 MTX 血药浓度小于本院机器最低监测范围,可不予测定 66 h MTX 血药浓度;用 HD-MTX 之前及之后 42、66 h 分别检查血常规、尿常规、肝肾功能、心肌酶谱及进行其它常见不良反应的指标,比较不同 MTX 血药浓度患儿 CF 解救次数、解救剂量及不良反应发生率

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量资料用 t 检验,计数资料采用卡方检验或确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应

MTX 的不良反应主要为骨髓抑制、心功能损

害、肝肾功能损害、黏膜损害等,在本次研究过程中,经血浆 MTX 浓度监测并及时调整 CF 解救剂量,多数患儿治疗顺利,无严重及致死性不良反应发生,见表 1。

2.1.1 骨髓抑制 表现为外周血白细胞(WBC)和中性粒细胞下降($WBC < 4.0 \times 10^9/L$),部分患儿伴有血小板(PLT)和血红蛋白(Hb)降低($Hb < 100 g/L$, $PLT < 100 \times 10^9/L$)。用药后 42 h MTX 血药浓度 $> 1.0 \mu mol/L$ 的 18 例患儿发生骨髓抑制,其中 I 级 2 例, II 级 9 例, III 级 4 例, IV 级 3 例; $MTX \leq 1.0 \mu mol/L$ 的 12 例患儿发生骨髓抑制,其中 I 级 2 例, II 级 6 例, III 级 2 例, IV 级 1 例,不同 MTX 血药浓度患儿骨髓抑制发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。用药后 66 h MTX 血药浓度 $> 0.3 \mu mol/L$ 的 12 例患儿发生骨髓抑制,其中 I 级 1 例, II 级 6 例, III 级 4 例, IV 级 1 例; $MTX \leq 0.3 \mu mol/L$ 的 18 例患儿发生骨髓抑制,其中 I 级 3 例, II 级 8 例, III 级 5 例, IV 级 2 例,不同 MTX 血药浓度患儿骨髓抑制发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.1.2 心脏损害 表现为肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高 2 倍或脑钠肽(BNP)、肌钙蛋白(CTnT)升高 2 倍,或(和)有心电图异常、持续明显心率增快等表现;用药后 42 h MTX 血药浓度 $> 1.0 \mu mol/L$ 的 20 例患儿发生心脏损害,心电图异常者 3 例,心率明显增快者 5 例; $MTX \leq 1.0 \mu mol/L$ 的 5 例患儿发生心脏损害,不同 MTX 血药浓度患儿心脏损害发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。用药后 66 h MTX $> 0.3 \mu mol/L$ 有 18 例患儿发生心脏损害,心电图异常 2 例,心率明显增快 5 例; $MTX \leq 0.3 \mu mol/L$ 的 7 例患儿发生心脏损害,心电图异常 1 例,不同 MTX 血药浓度患儿心脏损害发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.1.3 肝功能损害 表现为转氨酶(ALT)升高(ALT 升高 2 倍以上),用药后 42 h MTX 血药浓度 $> 1.0 \mu mol/L$ 的患儿有 27 例次发生肝功能损害,其中 3 例有胆红素升高,1 例有黄疸表现; $MTX \leq 1.0 \mu mol/L$ 的患儿有 21 例次发生肝功能损害,有 2 例次有胆红素升高,不同 MTX 血药浓度患儿肝功能损害发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。用药后 66 h MTX $> 0.3 \mu mol/L$ 的患儿有 23 例次发生肝功能损害,其中 4 例有胆红素升高,1 例有黄疸表现; $MTX \leq 0.3 \mu mol/L$ 的患儿有 25 例次发生肝功能损害,1 例有胆红素升高,不同 MTX 血药

浓度患儿肝功能损害发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.1.4 肾功能损害 表现为肌酐、尿素、尿酸 3 项指标中有两项同时高于正常范围,用药后 42、66 h,不同 MTX 血药浓度患者肾功能损害发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.1.5 黏膜损害 表现为口腔溃疡、鹅口疮、肛周黏膜损害,用药后 42、66 h,不同 MTX 血药浓度患者黏膜损害发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.1.6 胃肠道反应 表现为恶心、呕吐、纳差、呕吐、腹泻等,用药后 42、66 h,不同 MTX 血药浓度患者胃肠道反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.1.7 感染 用药后 42 h 血药浓度 $MTX > 1.0 \mu mol/L$ 患儿有 4 例次发生感染,有 2 例呼吸道感染,2 例尿路感染; $MTX \leq 1.0 \mu mol/L$ 患儿有 5 例次发生感染,均为呼吸道感染;用药后 66 h $MTX > 0.3 \mu mol/L$ 患儿有 5 例次发生感染,其中有 3 例呼吸道感染,2 例尿路感染; $MTX \leq 0.3 \mu mol/L$ 患儿有 4 例次发生感染,均为呼吸道感染。

表 1 HD-MTX 输注后发生的不良反应情况($n, \%$)

Tab. 1 The incidence of adverse reaction after infusion of HD-MIX

不良反应	用 MTX 后 42 h		用 MTX 后 66 h	
	$> 1.0 \mu mol/L$ ($n=49$)	$\leq 1.0 \mu mol/L$ ($n=33$)	$> 0.3 \mu mol/L$ ($n=44$)	$\leq 0.3 \mu mol/L$ ($n=38$)
骨髓抑制	18(36.7)	12(36.4)	12(27.3)	18(47.37)
心脏损害	20(40.8)	5(15.2)	18(40.9)	7(18.42)
肝损害	27(55.1)	21(63.6)	23(52.3)	25(65.8)
肾损害	35(71.4)	22(66.7)	31(70.5)	26(68.4)
皮肤黏膜损害	10(20.4)	6(18.2)	10(22.7)	6(15.8)
胃肠道反应	9(18.4)	11(33.3)	9(20.5)	11(29.0)
感染	4(8.16)	5(15.1)	5(11.4)	4(10.5)

2.2 血药浓度与不良反应的关系

在本次研究中,反映 MTX 在患儿体内排泄情况的指标分别是用药后 42 h 和 66 h 所对应的 MTX 血药浓度。42 h 血浆 MTX 浓度 $\leq 1.0 \mu mol/L$ 的患儿,解救次数、解救剂量及不良反应发生率均较 42 h 血浆 MTX 浓度 $> 0.3 \mu mol/L$ 的患儿低,差异具有统计学意义($P < 0.01$);用药后 66 h 血浆 MTX 浓度 $\leq 0.3 \mu mol/L$ 的患儿,解救次数、解救剂量及不良反应发生率均较 66 h 血浆 MTX 浓度 $> 3.0 \mu mol/L$ 的患儿低,差异具有统计学意义($P <$

0.01)。同一时间监测的血药浓度较高的患儿,临床上发生不良反应的情况也多,反之不良反应则较少。但是经血浆 MTX 的浓度监测,及时调整 CF 解救剂量及结合其他对症治疗,多数患儿不良反应可减轻,无严重及致死性不良反应发生(表 2、表 3)。

表 2 用药后第 42 h 不同 MTX 血药浓度
患儿 CF 解救次数及不良反应

Tab.2 The rescue time and incidence of adverse reaction of children with different blood drug concentration after accepting MIX for 42 h

MTX 血药浓度	n	解救次数 (次)	解救剂量 (mg/m ²)	不良反应发 生率(n,%)
MTX >1.0 μmol/L(42 h)	49	10.31 ± 4.44	42.87	47(95.9)
MTX ≤1.0 μmol/L(42 h)	33	4.94 ± 2.01	37.87	30(90.9)
t		6.497	3.865	
P		<0.001	0	0.387 ⁽¹⁾

⁽¹⁾表示用 fisher 确切概率法

表 3 用药后第 66 h 不同 MTX 血药浓度
患儿 CF 解救次数及不良反应

Tab.3 The rescue time and incidence of adverse reaction of children with different blood drug concentration after accepting MIX for 66 h

MTX 血药浓度	n	解救次数 (次)	解救剂量 (mg/m ²)	不良反应发 生率(n,%)
MTX >0.3 μmol/L(66 h)	44	10.57 ± 4.49	43.62	42(95.5)
MTX ≤0.3 μmol/L(66 h)	38	5.34 ± 2.43	37.76	35(92.1)
t		6.401	3.13	
P		<0.001	0.03	0.659 ⁽¹⁾

⁽¹⁾表示用 fisher 确切概率法

3 讨论

MTX 是预防髓外白血病的特异性较强的药物,能抑制叶酸代谢途径,使二氢叶酸胸腺核苷合成酶(TYMS)和亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)活性降低,从而使二氢叶酸还原受阻,造成胸腺嘧啶和嘌呤合成障碍,DNA 合成缺陷,对肿瘤细胞产生明显的抑制作用^[7-10]。

HD-MTX 除了能够抑制白血病细胞的生长和增殖以外,对所有快速分裂的正常细胞也会产生毒性作用而引起各种不良反应^[11],MTX 不良反应的发生取决于血药浓度的高低和持续的时间^[12],剂量越大、持续时间越长,发生的不良反应越重。

由于 HD-MTX 在杀伤肿瘤细胞的同时,对多种器官系统也造成严重损害,引起骨髓抑制、肝肾功能损害、心功能损害、黏膜损害、胃肠道反应等毒副作用,因而适时用适量 CF 解救、控制 MTX 血药浓度和持续时间,对减少 MTX 在体内蓄积引起的毒副作用很重要。本研究通过对化疗过程中 MTX 血药浓度进行监测并及时调整 CF 解救剂量降低 MTX 血药浓度,明显减轻了 HD-MTX 对各脏器的损害,使患儿更顺利的耐受了化疗,减少死亡的发生,只有少数患儿因骨髓抑制而推迟了下次化疗的时间,大部分患儿能够安全度过 HD-MTX 治疗,按期化疗。CF 可以在体内转化为四氢叶酸,从而减轻 MTX 对机体的影响,起到解救作用^[13]。理论上 CF 在解救正常组织的同时,也解救了肿瘤细胞,削弱了 MTX 的作用,若未进行 MTX 血药浓度监测,容易发生过度解救,CF 的解救次数越多,其白血病复发的风险越高。在临床上,CF 过早应用或者剂量过大,同样会严重影响 HD-MTX 的治疗效果。因此,根据患者 MTX 的浓度调整 CF 的剂量以及应用次数能够帮助 MTX 发挥更大的临床疗效^[14]。

本研究 82 例使用 HD-MTX 治疗的 ALL 患儿,发生不良反应的居多,但大多数可耐受,无治疗相关性死亡事件发生,常见的不良反应有骨髓抑制、心肌损害、肝功能损害、肾功能损害、皮肤黏膜损害、胃肠道反应等,心、肝、尤其是肾的损害往往呈一过性,经对症处理后能较快较好的恢复,而骨髓抑制及黏膜损害持续时间比较长;部分患儿用药后血药浓度超过中毒水平,并且出现严重的毒性反应,经过加大 CF 解救剂量和解救次数安全度过危险期,不良反应的发生可能与个体代谢差异有关,同时,治疗过程常规应用保肝、护心、黏膜保护等治疗及适量碱化、水化,这在一定程度上阻止了不良反应的发生。因此,MTX 血药浓度监测是重要的也是必要的临床指标,根据动态监测 MTX 浓度,酌情调整 CF 解救剂量,保障治疗安全有效十分重要^[15]。目前,儿科血液病房应用 HD-MTX 均在开始滴注 MTX 后 42 h 行 Q 6 h 的 CF 解救,同时进行 Q24 h 的 MTX 血药浓度监测,直至 MTX 血药浓度 <0.3 μmol/L,若能对个别 MTX 血药浓度下降缓慢及不良反应较重的患儿进行更频繁的血药浓度监测从而能够更及时的调整 CF 解救剂量,也许可以进一步降低不良反应的发生率,甚至避免严重不良反应的发生。

总之,化疗时监测 MTX 血药浓度对于指导临

床合理用药具有重要意义,因此临床上应实行个体化给药,保证患者用药安全、有效,从而发挥药物的最佳效应,但是不同患儿对 MTX 的消除情况表现出很大的个体差异,近年来通过血肌酐清除率^[16]和药物基因组学^[17]寻找 MTX 排泄延迟差异性的原因成为国内外学者研究的热点,希望能在化疗前预测个体的药动学特征,真正做到个体化给药。

4 参考文献

- [1] 杨莹,郑惠良,徐春慧,等. 急性淋巴细胞白血病患儿的血浆 rH 甲氨蝶呤血药浓度的监测[J]. 肿瘤基础与临床, 2007,2(5):393-395.
- [2] FAKHRY C,BAIAI G,AYGUN N, et al. Long-term survival of a patient with leptomeningeal involvement by nasopharyngeal carcinoma after treatment with high-dose intravenous methotrexate [J]. *Head Neck*, 2012,34(2):296-300.
- [3] 王平,李艳玲,曹志新. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病的不良反应及护理对策[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013,12(5):527-529.
- [4] 牛晓强,马军. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病血药浓度监测及毒性反应观察[J]. 中国药物与临床, 2013,13(4):17-22.
- [5] CSORDAS K,HEQVI M,EIPEL OT, et al. Comparison of pharmacokinetics and toxicity after high-dose methotrexate treatments in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2013,24(2):189-197.
- [6] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014,52(9):641-644.
- [7] SCOU J R,WARD D A,CREWS K R. et al. Hypersensitivity reaction to high-dose methotrexate and successful rechallenge in a pediatric patient with osteosarcoma[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2014,61(2):373-375.
- [8] CHAN A J,RAJAKUMAR I. High-dose methotrexate in adult oncology patients: A case-control study assessing the risk association between drug interactions and methotrexate toxicity [J]. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2014,20(2):93-99.
- [9] CELTIKCI B,LECLERC D,LAWRANCE A K, et al. Altered expression of methylenetetrahydrofolate reductase modifies response to methotrexate in mice [J]. *Pharmacogenetics Genomics*, 2008,18(7):577-589.
- [10] 徐明,许宋锋,于秀淳. 骨肉瘤不含大剂量甲氨蝶呤新辅助化疗的疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015,22(2):21-23.
- [11] 许静,李天媛,徐康康. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病排泄延迟分析[J]. 安徽医药, 2009,13(12):1554-1555.
- [12] 魏筱华,郑雪莲,邹德琴,等. 大剂量甲氨蝶呤治疗小儿急性淋巴细胞白血病的血药浓度与不良反应相关性探讨[J]. 中国现代应用药理学, 2011,28(1):79-81.
- [13] Purizaca J,Meza I,Pelayo R. Early lymphoid development and microenvironmental cues in B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Arch Med Res*, 2012,43(2):89-101.
- [14] 王军,宋森花,郑云艳,等. 大剂量甲氨蝶呤在治疗急性淋巴细胞白血病中血药浓度检测的意义[J]. 华南国防医学杂志, 2014,28(3):215-217.
- [15] 顾敏,李爽,郝良纯,等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的血药浓度及影响因素分析[J]. 中国医科大学学报, 2013,42(6):22-24.
- [16] MAO J,ZHANG L,SHEN H, et al. Creatinine clearance rate and serum creatinine concentration are related to delayed methotrexate elimination in children with lymphoblastic malignancies [J]. *Neoplasma*, 2013,61(1):77-82.
- [17] YANG L,HU X,XU L. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms on methotrexate-induced toxicities in acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis [J]. *Tumor Biol*, 2012,33(5):1445-1454.

(2018-01-23 收稿,2018-03-25 修回)
中文编辑:周 凌;英文编辑:丁廷森