本文引用格式:吴婷婷,王君萍,姚媛,等.弥漫大B细胞淋巴瘤患者大剂量甲氨蝶呤血药浓度监测及影响因素分析[J].安徽医学,2026,47(7):805-809.**DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2026.07.001**

·临床医学·

弥漫大B细胞淋巴瘤患者大剂量甲氨蝶呤血药浓度监测及影响因素分析

吴婷婷 王君萍 姚 媛 檀廷飞

[**摘 要**] **目的** 探讨大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)应用于弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者时,甲氨蝶呤血药浓度的影响因素及不良反应发生情况。 **方法** 回顾性分析中国科学院合肥肿瘤医院2023年8月至2025年1月使用HD-MTX治疗的11例DLBCL患者的临床资料,记录患者基本信息,采用酶放大免疫测定法测定甲氨蝶呤(MTX)静脉滴注开始后第24、48、72小时的血药浓度(C_{24}h、C_{48}h、C_{72}h),同时记录治疗过程中发生的不良反应。采用非参数检验及多元线性回归分析MTX血药浓度的影响因素。 **结果** 11例确诊DLBCL的患者,共接受HD-MTX化疗39次。单因素分析结果显示,合并使用质子泵抑制剂(PPIs)、同时合并使用PPIs+非甾体抗炎药(NSAIDs)对C_{24}h有影响($P<0.05$);合并使用PPIs对C_{48}h有影响($P<0.05$)。多元线性回归分析结果显示,合并使用PPIs是C_{24}h的主要影响因素($P<0.05$),方差膨胀系数为3.27。HD-MTX不良反应发生率为79.48%,其中胃肠道反应和骨髓抑制最常见。 **结论** 在HD-MTX治疗DLBCL的过程中,需考虑患者合并使用PPIs的情况,重点关注患者胃肠道反应和血液毒性。

[**关键词**]大剂量甲氨蝶呤;弥漫大B细胞淋巴瘤;血药浓度;影响因素;不良反应
doi:10. 3969/j. issn. 1000-0399. 2026. 07. 001

Monitoring of plasma methotrexate concentrations and analysis of associated factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving high-dose methotrexate therapy

WU Tingting, WANG Junping, YAO Yuan, TAN Tingfei
Pharmacy Center, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230000, *China*
*Funding project: Health Commission of Anhui Province (No.AHWJ*2024*BAg*30001*)*
*Corresponding author:TAN Tingfei,*18255175441@163.*com*

[**Abstract**] **Objective** To explore the factors influencing methotrexate plasma concentrations and adverse reactions incidence in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) receiving high-dose methotrexate (HD-MTX). **Methods** A retrospective analysis of 11 patients with DLBCL treated with HD-MTX at the Hefei Cancer Hospital of the Chinese Academy of Sciences from August 2023 to January 2025. Enzyme-multiplied immunoassay technique was used to measure the plasma concentrations of methotrexate 24, 48, and 72 hours (C_{24}h, C_{48}h, C_{72}h) after the start of intravenous infusion, while adverse reactions occurring during treatment were recorded. Multivariate analysis and multiple linear regression analysis were used to identify the factors influencing MTX plasma concentrations. **Results** A total of 11 patients diagnosed with DLBCL were included in this study, who received a total of 39 cycles of HD-MTX chemotherapy. Results of univariate analysis showed that the concomitant use of proton pump inhibitors (PPIs) and the combined use of PPIs + nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) had a significant effect on C_{24}h ($P < 0.05$). The concomitant use of PPIs had a significant effect on C_{48}h)($P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that concomitant PPIs use was the primary factor affecting C_{24}h ($P < 0.05$), with a variance inflation factor of 3.27. The incidence of HD-MTX adverse reactions was 79.48%, with gastrointestinal reactions and bone marrow suppression being the most common. **Conclusion** During HD-MTX treatment for DLBCL, consideration should be given to the patient′s concurrent use of PPIs. Special attention should be paid to gastrointestinal reactions and hematological toxicity.

[**Key words**] High-dose methotrexate; Diffuse large B-cell lymphoma; Drug concentration; Influencing factors; Adverse reactions

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)是一种起源于淋巴系统的恶性肿瘤总称,发病原因目前尚不清楚,其中弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)在NHL中最为常见,占所有

基金项目:安徽省卫生健康科研项目(编号:AHWJ2024BAg30001)
作者单位:230000 安徽合肥 中国科学院合肥肿瘤医院药学中心
通信作者:檀廷飞,18255175441@163.com

NHL的30%~60%[1-2]。甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)结构类似叶酸,具有干扰叶酸代谢,阻碍DNA生物合成的作用[3]。大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate,HD-MTX)是指MTX给药剂量大于500 mg/m²,并已广泛用于DLBCL的临床治疗[4-5]。然而,HD-MTX在化疗时毒性较大,常见不良反应(adverse reaction,ADR)包括骨髓抑制、肝肾毒性、胃肠道反应、黏膜损害等[6]。由于MTX代谢存在个体差异,并且其疗效、毒性均与体内药物暴露量相关[7]。因此,监测DLBCL患者体内MTX的血药浓度变化及浓度影响因素对优化药物疗效并降低ADR发生风险至关重要。本研究收集了DLBCL患者应用HD-MTX后MTX的体内浓度及患者不良反应发生率,并分析了MTX药物浓度的影响因素,以期为临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2023年8月至2025年1月就诊于中国科学院合肥肿瘤医院的DLBCL患者资料,共纳入患者11例,其中男性8例,女性3例;中位年龄为55(50,59)岁,共采用HD-MTX化疗39次。纳入标准:所有患者均符合DLBCL诊断标准[8];实验室检查资料完整。排除标准:合并其他严重疾病者;患者基本信息缺失。本研究符合《赫尔辛基宣言》,并获得医院伦理委员会批准(伦理批号:SL-KY2025-046)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过医院信息系统收集患者基本信息、给药剂量、给药前后肝功能与肾功能等实验室检查、合并用药信息。其中,身体质量指数(body mass index,BMI)<18.5 kg/m²定义为较轻组、18.5~24 kg/m²为正常组、≥24 kg/m²为超重组;MTX给药剂量<5 g定义为小剂量、≥5 g为大剂量;清蛋白(albumin,ALB)<35 g/L为异常、≥35 g/L为正常[4]。同时,收集MTX各时间点的血药浓度检测结果及不良反应发生情况。

1.2.2 给药剂量及方法 DLBCL患者于治疗日上午给予2~5 g/m²注射用甲氨蝶呤(广东岭南制药有限公司,批号2571007)持续静脉滴注3 h,MTX化疗前12 h开始水化,应用碳酸氢钠对尿液进行碱化处理,并持续至MTX给药结束后3 d,保持尿液pH值在7.0以上。MTX给药6 h后检查肾功能,如果出现肾损害则即刻用注射用亚叶酸钙(海口天行健药物研究有限公司,批号2311016)解救。若肾功能正常,则在MTX治疗24 h后开始解救,每6 h给予注射用亚叶酸钙(calcium folinate,CF)15 mg/m²,并监测MTX的血药浓度,若测得MTX浓度高于正常水平,则增加CF解救剂量直至MTX浓度低于0.1 μmol/L。

1.2.3 MTX血药浓度检测 给予患者HD-MTX静脉滴注开始后的第24、48、72小时分别抽取外周静脉血3 mL于黄色促凝管中,置于离心机(苏州市国飞实验室仪器有限公司,型号TDL-5A)中4 ℃、3 500 r/min离心5 min,取血清200 μL与MTX检测试剂[西门子医学诊断产品(上海)有限公司,批号6L119UL]置于Viva-ProE全自动生化分析仪[西门子医学诊断产品(上海)有限公司,型号18-1370],采用均相酶扩大免疫分析法(homogeneous enzyme immunoassay,EMIT)测定MTX血药浓度,每次测定血样时分别取2.0、1.5、1.0、0.5、0.2、0 μmol/L系列浓度标准样品上机检测,建立标准曲线。同时将低值质控或中值质控一起随行检测,并记录结果。

1.3 不良反应评价 采用美国国立卫生研究院国家癌症研究所发布的不良事件通用术语评价标准5.0[9](common terminology criteria for adverse events,CTCAE 5.0)对患者使用MTX过程中发生的常见不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能异常等)进行评价。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。分别对MTX血药浓度分布及不良反应发生情况进行描述性记录,对影响MTX血药浓度的因素均采用Shapiro-Wilk进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较应用t检验及单因素方差分析。不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示,组间比较采用非参数检验;计数资料用构成比表示。采用多元线性回归对血药浓度影响因素进行多因素分析,方差膨胀系数(variance inflation factor,VIF)<10,表明变量间无共线性。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者MTX血药浓度检测

2.1.1 标准曲线及质控 MTX标准样品的回归方程为$y=0.057\,6x+0.188$($r^2=0.995$)。见图1。质控结果显示,低值、中值质控分别为(0.37±0.03)μmol/L、(1.18±0.07)μmol/L,在正常低值质控(0.300~0.547)μmol/L、中值质控(0.910~1.580)μmol/L范围内。见图2。

2.1.2 患者血样检测 MTX的24小时血药浓度(C_{24}h)为1.52(0.82,1.92)μmol/L,48小时血药浓度(C_{48}h)为0.14(0.08,0.21)μmol/L,72小时血药浓度(C_{72}h)为0.07(0.03,0.10)μmol/L,72小时检测点中患者检测了22例次,另有17例次患者血药浓度达到最低检测浓度无需检测。

2.2 HD-MTX不良反应发生情况 本研究患者发生不良反应31例次(79.48%),其中胃肠道反应

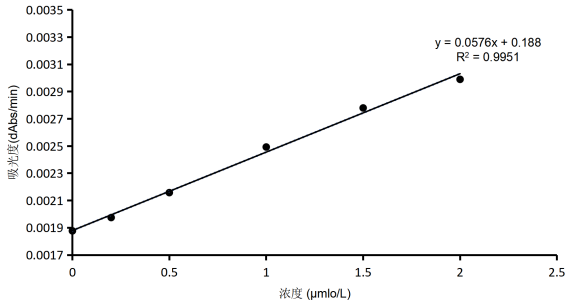

图 1 MTX 标准曲线图

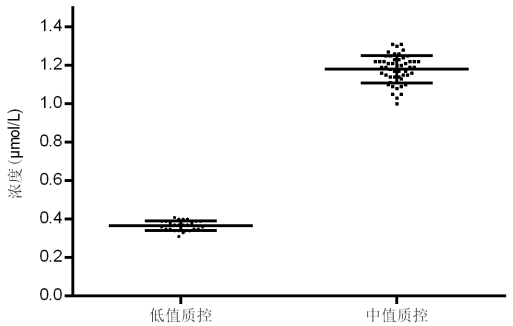

图 2 MTX 质控图

(25.64%)主要表现为腹泻、呕吐和腹部不适;骨髓抑制(25.64%)主要表现为白细胞计数减少、血小板下降;肝功能异常(10.26%)主要表现为转氨酶和总胆红素升高;肾功能异常(15.38%)主要表现为肌酐升高;皮肤黏膜损伤(2.56%)表现为口腔黏膜溃疡。见表 1。

表 1 HD-MTX 不良反应发生情况

不良反应	例次	构成比(%)
胃肠道反应	10	25.64
骨髓抑制	10	25.64
肝功能异常	4	10.26
肾功能异常	6	15.38
口腔黏膜损伤	1	2.56
合计	31	79.48

2.3 MTX 血药浓度影响因素单因素分析 合并使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPIs)及同时合并使用 PPIs+非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs,NSAIDs)对 $C_{24}h$ 有影响,差异有统计学意义($P<0.05$);合并使用 PPIs 对 $C_{48}h$ 有影响,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 MTX 血药浓度影响因素多因素分析 纳入单因素分析差异有统计学意义($P<0.05$)的指标进一步进行多元线性回归分析。结果显示,合并使用 PPIs 是 $C_{24}h$ 的主要影响因素,差异具有统计学意义($P<0.05$),VIF 为 3.27。见表 3。

3 讨论

DLBCL 患者应用 HD-MTX 是临床上重要的治疗手段,其机制为高浓度 MTX 在细胞内形成 MTX 多聚谷氨酸盐,增加了抑制二氢叶酸还原酶的时间,进一步阻碍肿瘤细胞 DNA 的合成[10]。然而,由于 MTX 作用的非靶向性,其作用于肿瘤细胞的同时,也影响正常细胞的功能,产生毒副作用。所以在治疗过程中,需行 CF 解救,CF 能直接向细胞提供四氢叶酸辅酶,降低 MTX 对正常细胞的毒性作用[11]。MTX 及其代谢产物(7-羟基甲氨蝶呤)为弱酸性,在酸性条件下易在肾小管形成结晶,影响其排泄并导致肾毒性[12]。因此,碱化尿液,使其 pH 维持在 7.0 以上,可提高其代谢物的水溶性,从而减少药物在体内的蓄积。此外,充分水化不仅可以增加利尿加速 MTX 排泄,同时也可减少 MTX 在肾小管沉积,降低药物对肾脏的损伤[13]。本研究纳入的患者治疗前均进行了充分的水化碱化预处理,且及时采用 CF 对患者进行解救,处理过程符合《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》[14]的要求。MTX 延迟排泄定义为 $C_{24}h \geqslant 10.0$ μmol/L、$C_{48}h > 1.0$ μmol/L。本研究中,患者体内检测结果显示,MTX $C_{24}h$、$C_{48}h$ 分别为 1.52(0.82,1.92) μmol/L、0.14(0.08,0.21) μmol/L,均未发生 MTX 排泄延迟。

HD-MTX 对正常细胞如骨髓细胞和胃肠道上皮细胞等都有毒性,可引发严重 ADR。因此,其 ADR 发生率和严重程度取决于 MTX 的血药浓度和作用时间[15]。本研究中,患者发生 ADR 31 例次,ADR 发生率为 79.48%,主要集中在胃肠道反应和骨髓抑制,发生率均为 25.64%,其次为肝肾功能异常和皮肤黏膜损伤等不良反应,与张小丹等[16]报道结果一致。提示临床应用 HD-MTX 治疗 DLBCL 患者时,需要密切关注。

MTX 在体内药动学表现出较大的个体差异,并且 DLBCL 患者在治疗过程中用药复杂,以上这些因素均可导致 MTX 血药浓度的高低变化,影响疗效和不良反应的发生。研究表明,药物剂量、体表面积和患者年龄是影响成人 MTX 延迟排泄的主要因素[17]。此外,患者在接受 HD-MTX 治疗期间,可能同时使用 PPIs[18]、NSAIDs[19]和青霉素类药物[20],均会影响甲氨蝶呤的代谢清除效率。本研究结果显示,合并使用 PPIs 是 $C_{24}h$ 的主要影响因素。目前,对合并使用 PPIs 影响 HD-MTX 血药浓度的机制尚不清楚,有学者报道,PPIs 抑制了肾小管中的 H^+-K^+-ATP 酶,导致肾小管减少分泌 MTX,抑制其在体内消除[21]。Wang 等[22]的 Meta 分析结果也显示,PPIs 联合 HD-MTX 一起使用会导致 MTX 在体内蓄积,导致 C_{48} h 升高。此外,还有研究报道,严重全血细胞减少症可能是 PPIs 与低剂量甲氨蝶

表2 影响HD-MTX血药浓度的单因素分析结果

因素	例数	$C_{24}h$(μmol/L)	Z值	P值	$C_{48}h$(μmol/L)	Z值	P值
年龄			-1.461	0.144		-1.376	0.169
<55岁	5	2.56(1.33,3.53)			0.22(0.15,0.35)		
≥55岁	6	1.41(0.74,2.25)			0.15(0.11,0.20)		
性别			-1.429	0.153		-1.538	0.124
男	8	1.99(1.31,2.92)			0.20(0.15,0.30)		
女	3	0.80(0.73,1.89)			0.10(0.09,0.15)		
BMI			-0.387	0.699		-0.195	0.845
较轻组	3	1.99(1.70,2.27)			0.18(0.14,0.22)		
正常组	4	1.51(1.03,2.74)			0.20(0.15,0.25)		
超重组	4	1.49(0.72,3.28)			0.14(0.09,0.27)		
给药剂量			<0.001	1.000		-0.367	0.714
小剂量	6	1.88(1.11,2.56)			0.18(0.16,0.22)		
大剂量	5	1.70(0.78,2.78)			0.14(0.10,0.26)		
ALB(g/L)			-1.512	0.131		-1.044	0.296
正常	7	1.11(0.75,2.30)			0.16(0.10,0.21)		
异常	4	2.26(1.97,3.30)			0.19(0.15,0.30)		
CrCl			-0.447	0.655		-0.447	0.655
30 mL/min ~	3	2.25(1.09,2.26)			0.17(0.11,0.21)		
60 mL/min ~	5	1.70(1.33,3.53)			0.16(0.13,0.35)		
90 ~ 120 mL/min	3	1.11(0.83,2.20)			0.20(0.12,0.21)		
合并使用PPIs			-2.745	0.006		-2.201	0.028
是	7	2.42(2.11,3.53)			0.22(0.16,0.35)		
否	4	0.80(0.72,1.31)			0.10(0.09,0.18)		
合并使用NSAIDs			-0.913	0.361		-0.642	0.521
是	8	2.27(1.21,3.44)			0.22(0.12,0.30)		
否	3	1.31(0.78,2.50)			0.16(0.10,0.23)		
同时合并使用PPIs+NSAIDs			-2.008	0.045		-1.467	0.142
是	6	2.42(2.11,3.53)			0.22(0.15,0.30)		
否	5	0.95(0.73,1.95)			0.13(0.09,0.23)		

注:BMI为身体质量指数;ALB为清蛋白;CrCl为肌酐清除率;PPIs为质子泵抑制剂;NSAIDs为非甾体抗炎药。

表3 影响HD-MTX血药浓度的多因素分析结果

因素	回归系数	标准误	标准化回归系数	t值	P值	VIF值
合并使用PPIs	-2.296	0.818	-1.043	-2.807	0.023	3.273
同时合并使用PPIs、NSAIDs	0.650	0.818	0.295	0.795	0.450	

注:PPIs为质子泵抑制剂;NSAIDs为非甾体抗炎药。

呤相互作用的结果[18],提示对于合并使用PPIs的患者,应加强血药浓度监测。

综上所述,临床应用HD-MTX治疗DLBCL患者时应监测MTX药物浓度,用药前规范预处理和适时的CF解救对减少MTX蓄积及不良反应的发生至关重要。同时,临床医师应足够重视用药时发生的胃肠道反应和血液毒性。此外,需重点关注合并使用PPIs情况。本研究仍有局限性,如样本量较少,C_{72} h部分患者达到安全浓度未予检测,因此未对C_{72} h影响因素进行分析;未对不良反应的严重程度分析,后续将扩大样本量进一步深入研究。

参考文献

[1] 孙书凝,龚予希,杨野梵,等. CYB5R2在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达及其临床意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2025, 45(5):644-651.

[2] Mikhaeel N G, Cunningham D, Counsell N, et al. FDG-PET/CT after two cycles of R-CHOP in DLBCL predicts complete remission but has limited value in identifying patients with

poor outcome – final result of a UK national cancer research institute prospective study[J]. Br J Haematol, 2021, 192(3): 504–513.

[3] 葛童, 刘辉, 王镇灏, 等. 接受CAR-T细胞治疗的复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者新型冠状病毒感染特点及其影响因素[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(10):825–831.

[4] 叶嘉俊, 黎泽钰, 吴汉彪, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗淋巴瘤的血药浓度和不良反应影响因素分析[J]. 中国药房, 2023, 34(5):587–590.

[5] 闻淑娟, 朱琳, 吴梅, 等. 奥布替尼联合利妥昔单抗及大剂量甲氨蝶呤治疗初治原发中枢神经系统淋巴瘤的疗效分析[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(1):30–35.

[6] 薛胜楠, 吴迪, 孙培卓. MTHFR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关系[J]. 实用癌症杂志, 2025, 40(11):1809–1812.

[7] 钱卿, 胡楠, 陈荣, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗血液系统恶性肿瘤后排泄延迟的影响因素及其与不良反应的相关性研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(1):56–59.

[8] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内 科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(7): 707–735.

[9] 赵晨, 兰云意, 潘欣, 等. 骨肉瘤患者使用大剂量甲氨蝶呤后血药浓度和严重不良反应分析[J]. 实用药物与临床, 2025, 28(5):372–377.

[10] 程千松, 丁美琪. 大剂量甲氨蝶呤治疗成人急性淋巴细胞白血病患者排泄延迟的风险预测模型构建与评估[J]. 中国实验血液学杂志, 2025, 33(4):961–965.

[11] 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.

[12] 邓穗, 曾玲, 杨洋, 等. 1例左亚叶酸钙联合血液透析解救大剂量甲氨蝶呤化疗致急性肾损伤和延迟排泄的药学监护[J]. 中南药学, 2026, 24(2):304–308.

[13] 全香花, 李晓, 梁瑜, 等. 1例大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病排泄延迟的个体化治疗[J]. 医药导报, 2022, 41(4):559–562.

[14] 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.

[15] 李晓, 郭切, 王玲珍, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病甲氨蝶呤排泄延迟的发生及影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(20):2144–2147.

[16] 张小丹, 孙言才. 大剂量甲氨蝶呤的用药规范性及不良反应调查分析[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(4): 497–502.

[17] Yu L, Shen J, Li H, et al. Factors influencing delayed high-dose methotrexate excretion and its correlation with adverse reactions after treatment in children with malignant hematological tumors[J]. Transl Pediatr, 2024, 13(2):300–309.

[18] Tao D, Wang H, Xia F, et al. Pancytopenia due to possible drug-drug interactions between low-dose methotrexate and proton pump inhibitors[J]. Drug Healthc Patient Saf, 2022, 14:75–78.

[19] Den Uil M G, Van Nuland M, Butterhoff M H, et al. Evaluation of the drug-drug interaction between low-dose methotrexate and short-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2025, 21(9):1027–1040.

[20] Zhang Y, Sun L, Chen X, et al. A systematic review of population pharmacokinetic models of methotrexate[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2022, 47(2):143–164.

[21] 孙晨, 刘立民, 朱旭, 等. 质子泵抑制剂对大剂量甲氨蝶呤排泄延迟影响的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6):764–767.

[22] Wang X, Song Y Q, Wang J J, et al. Effect of proton pump inhibitors on high-dose methotrexate elimination: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Pharm, 2020, 42(1): 23–30.

（2025-10-07收稿）
（本文编校：刘菲）