# 临床药师基于治疗药物监测优化大剂量甲氨蝶呤解救的效果评价Δ

黄　婧[1*]，宋再伟[2,3]，杨云云[1]，张梅玲[1]，张　玮[1]，王　卓[1]，权丹妮[1#1]，张凌鹏[1#2]（1.海军军医大学第一附属医院/上海长海医院药剂科，上海　200433；2.北京大学第三医院药学部，北京　100191；3.北京大学治疗药物监测和临床毒理学中心，北京　100191）

**中图分类号**　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2026)10-1153-04
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2026.10.001

**摘　要**　目的：探讨临床药师干预对接受大剂量甲氨蝶呤（HD-MTX）治疗的急性淋巴细胞白血病（ALL）和非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者的效果。方法：采用回顾性与前瞻性结合的研究方法，纳入2017年12月—2023年12月在某院接受HD-MTX治疗的117例（共187例次治疗）ALL或NHL患者，设临床药师干预体系建立前（2017年12月—2021年7月）为对照组（常规监测，85例次），体系正式运行后（2022年1月—2023年12月）为研究组（治疗药物监测，102例次）。比较两组亚叶酸钙（CF）解救次数与剂量、MTX安全浓度达标率及不良反应发生率、严重程度的差异。结果：研究组给药后48 h（$c_{48\,h}$）1～3级患者CF解救总剂量显著高于对照组（$P<0.05$），两组CF解救次数及4～6级解救总剂量比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。研究组$c_{24\,h}$ MTX血药浓度达标率由7.06%提升至42.57%（$P<0.05$）；$c_{48\,h}$、$c_{72\,h}$血药浓度达标率虽有所提升，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。骨髓抑制发生率由87.06%降至64.70%（$P<0.05$）；两组肝功能损伤发生率、肾功能损伤总发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结论：临床药师通过治疗药物监测动态调整CF解救方案，可提高MTX清除效率，降低不良反应发生率，为HD-MTX个体化安全用药提供参考。

**关键词**　大剂量甲氨蝶呤；血药浓度；临床药师；血液恶性肿瘤；治疗药物监测

## Effect Evaluation of Clinical Pharmacists Optimizing High-Dose Methotrexate Rescue Based on Therapeutic Drug Monitoring[Δ]

HUANG Jing[1], SONG Zaiwei[2,3], YANG Yunyun[1], ZHANG Meiling[1], ZHANG Wei[1], WANG Zhuo[1], QUAN Danni[1], ZHANG Lingpeng[1]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University / Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China; 2. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Center, Peking University, Beijing 100191, China）

**ABSTRACT**　OBJECTIVE: To explore the effect of clinical pharmacist intervention on patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) treated with high-dose methotrexate (HD-MTX). METHODS: A combined retrospective and prospective research method was adopted. A total of 117 patients with ALL or NHL who received HD-MTX treatment (187 treatment sessions in total) in a hospital from December 2017 to December 2023 were enrolled. The period before the establishment of the clinical pharmacist intervention system (December 2017-July 2021) was set as the control group (routine monitoring, 85 treatment sessions), and the period after the official operation of the system (January 2022-December 2023) was set as the study group (thera-peutic drug monitoring, 102 treatment sessions). The differences in the frequency and dosage of calcium folinate (CF) rescue, the compliance rate of safe methotrexate (MTX) concentration, and the incidence and severity of adverse reactions were compared between the two groups. RESULTS: The total CF rescue dosage of patients with grade 1-3 toxicity at

Δ 基金项目：国家自然科学基金资助项目（No. 72304007）；上海市申康医院发展中心技术规范化管理和推广项目（No. SHDC22025227）
* 药师。研究方向：临床药学。E-mail：18101871021@163.com
# 通信作者1：主管药师。研究方向：临床药学和治疗药物监测。E-mail：qdn1983922618@163.com
# 通信作者2：主管药师。研究方向：治疗药物监测与个体化给药。E-mail：zhanglingpeng1976@163.com

48 hours after administration ($c_{48\ h}$) in the study group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the frequency of CF rescue and the total rescue dosage for grade 4-6 toxicity between the two groups ($P>0.05$). The compliance rate of MTX blood concentration at $c_{24\ h}$ in the study group increased from 7.06% to 42.57% ($P<0.05$). Although the compliance rates at $c_{48\ h}$ and $c_{72\ h}$ were improved, the differences were not statistically significant ($P>0.05$). The incidence of myelosuppression decreased from 87.06% to 64.70% ($P<0.05$). There were no significant differences in the incidence of liver function injury and the total incidence of renal function injury between the two groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Clinical pharmacists can dynamically adjust the CF rescue regimen based on therapeutic drug monitoring, which can improve the clearance efficiency of MTX and reduce the incidence of adverse reactions, providing a reference for individualized and safe medication of HD-MTX.

**KEYWORDS** High-dose methotrexate; Blood concentration; Clinical pharmacist; Hematologic malignancies; Therapeutic drug monitoring

甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)是一种通过干扰叶酸代谢发挥抗肿瘤作用的化疗药物。大剂量MTX(HD-MTX)定义为单次给药剂量>40 mg/kg或1 000 mg/m$^2$,约为常规剂量的20倍以上,目前广泛用于急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)等血液恶性肿瘤的一线治疗[1-2]。HD-MTX抗肿瘤作用缺乏靶向选择性,在发挥抗肿瘤疗效的同时,易诱发骨髓抑制、急性肝肾功能损伤等不良反应,严重影响化疗安全性与患者耐受性[2-3]。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM)可实时评估体内药物暴露水平,指导亚叶酸钙(calcium folinate,CF)个体化解救,是优化HD-MTX治疗的重要手段[3-4]。HD-MTX治疗中全程开展TDM、依据血药浓度动态调整CF解救方案是临床所需,但目前仍多采用固定经验性解救模式,尚未建立临床药师主导的全程TDM动态干预体系,相关研究较为匮乏。为此,本中心构建临床药师全程参与的HD-MTX精准管理模式,基于MTX血药浓度分级实施个体化CF解救,形成"监测-评估-干预"的闭环用药管理体系。本研究通过前后对照研究设计,系统评价该药学干预模式对MTX血药浓度达标率、药物清除效率及化疗不良反应的改善效果,旨在为HD-MTX个体化、规范化安全治疗提供临床依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用回顾性与前瞻性方式,以临床药师干预体系建立前后进行对照设计,纳入2017年12月—2023年12月在海军军医大学第一附属医院接受HD-MTX治疗的117例ALL或NHL患者为研究对象,共计187例次治疗。以干预体系建立前(2017年12月—2021年7月)收治的53例患者为对照组,计85例次治疗,体系正式运行后(2022年1月—2023年12月)收治的64例患者为研究组,计102例次治疗。对照组男31例,女22例;年龄15~72岁,中位年龄为45(32,55)岁;体重34~86 kg,平均(61.1±11.0)kg;白血病相关诊断31例次(36.47%),淋巴瘤相关诊断47例次(55.29%),其他诊断、分类待核实或诊断缺失7例次(8.24%)。研究组男41例,女23例;年龄10~85岁,中位年龄为46(34,58)岁;体重26~121 kg,平均(63.4±16.2)kg;白血病相关诊断60例次(58.82%),淋巴瘤相关诊断41例次(40.20%),类型待核实1例次(0.98%)。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可比。本研究经医院医学伦理委员会审批通过(B2026-008-01),前瞻性纳入患者及其家属均对本研究知情并同意参与,回顾性纳入患者资料免除患者知情同意。

纳入标准:经病理学确诊,符合《世界卫生组织淋巴组织肿瘤分类(2016年版)》[5]、《世界卫生组织血液及淋巴组织肿瘤分类(第5版)》[6]诊断标准的ALL或NHL患者;年龄≥10岁;接受HD-MTX化疗方案;有完整的MTX血药浓度监测记录。排除标准:基线肾功能严重受损(肌酐清除率<50 mL/min)者;Child-Pugh肝功能分级C级者;化疗前24 h内使用非甾体抗炎药、青霉素类等影响MTX代谢的药物;未完成MTX血药浓度监测者。

### 1.2 方法

两组MTX给药、水化碱化、器官支持方案一致:甲氨蝶呤注射液(澳大利亚Pfizer Australia Pty Ltd,国药准字HJ20140207,规格:1 000 mg/10 mL)总剂量的10%作为负荷剂量,经静脉滴注30 min给予,剩余90%剂量于随后23.5 h内持续静脉输注,确保药物在规定时间窗内稳定输注完毕。在HD-MTX输注期间及输注后,全程给予充分水化[补液量2 000~3 000 mL/(m$^2$·d)]与碱化尿液处理[静脉给予碳酸氢钠注射液(回音必集团江西东亚制药有限公司,国药准字H36020284,规格:100 mL∶5 g),维持尿液pH 7.0~8.0],疗程≥72 h;同时给予黏膜保护及器官功能支持治疗,并每6~8 h监测尿液pH及尿量1次,保证尿量≥100 mL/h。

对照组采用常规监测。由临床医师依据经验判断是否及如何调整CF方案,未建立基于实时TDM数据的临床药师主导干预流程。

研究组采用TDM监测。临床药师依据MTX血药浓度实施动态分级干预。注射用亚叶酸钙[山西普德药业有限公司,国药准字H14022465,规格:50 mg(以亚叶酸计)]解救于MTX输注开始后36 h启动,基础方案为15 mg/m$^2$,每6 h给药1次(首剂加倍至30 mg/m$^2$)。临床药师根据各时间点MTX血药浓度监测结果,参照MTX给药后48 h($c_{48\ h}$)分级标准(见1.3节)动态调整CF解救次数与剂量,直至患者MTX血药浓度降至安全范围(<0.05 μmol/L)。

### 1.3 观察指标

(1)MTX 血药浓度监测:采用化学免疫发光法,使用雅培 Architect i1000SR 型全自动免疫分析仪(Abbott Laboratories,美国)及配套 MTX 检测试剂盒,监测患者的 MTX 血药浓度,采血时间点分别为 $c_{24\,h}$、$c_{36\,h}$、$c_{48\,h}$、$c_{72\,h}$;若患者发生延迟排泄的情况($c_{48\,h}\geq 1$ μmol/L),则追加 $c_{96\,h}$ 及后续时间点采血,直至 MTX 血药浓度降至<0.05 μmol/L 及以下[7];记录各时间点 MTX 血药浓度,并计算 MTX 血药浓度达标率。

(2)CF 解救方案评估:参照 MTX $c_{48\,h}$ 血药浓度的分级标准,将患者分为 1~3 级(排泄良好)和 4~6 级(排泄延迟)。分级标准:1 级为 $c_{48\,h}\leq 0.1$ μmol/L;2 级为 0.1 μmol/L<$c_{48\,h}\leq$ 0.15 μmol/L;3 级为 0.15 μmol/L<$c_{48\,h}\leq$0.25 μmol/L;4 级为 0.25 μmol/L<$c_{48\,h}\leq$0.5 μmol/L;5 级为 0.5 μmol/L<$c_{48\,h}\leq$ 2.0 μmol/L;6 级为 $c_{48\,h}$>2.0 μmol/L[2,4]。比较两组 $c_{48\,h}$ 不同分级患者的 CF 解救次数和解救剂量。

(3)安全性评估:记录干预前和干预后 72 h 的血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、直接胆红素、尿素及肌酐水平。依据美国国家癌症研究所《常见不良事件评价标准》5.0 版(*Common Terminology Criteria for Adverse Events*,CTCAE v5.0)[8],统计两组骨髓抑制、肝功能损伤、肾功能损伤的发生情况并进行严重程度分级。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料若符合正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用广义估计方程校正同一患者多次化疗带来的重复测量效应;对呈偏态分布的血药浓度等资料,另以 $M(P_{25},P_{75})$ 描述并采用 Mann-Whitney $U$ 检验进行验证;计数资料以频数(例)及百分率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验(当 $n\geq 40$ 且所有理论频数≥5 时采用 Pearson $\chi^2$ 检验,当 1≤理论频数<5 时采用连续性校正 $\chi^2$ 检验或 Fisher 精确检验,当理论频数<1 或 $n$<40 时采用 Fisher 精确检验)。$P$<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 MTX 血药浓度监测情况比较

研究组 $c_{24\,h}$ MTX 血药浓度较对照组显著降低,$c_{24\,h}$ 血药浓度达标率显著升高($P$<0.05)。其余各时间点血药浓度和达标率比较,差异均无统计学意义($P$>0.05)。见表 1。

**表 1 两组不同时间点 MTX 血药浓度及达标率比较**

| 组别 | MTX 血药浓度/[$M(P_{25},P_{75})$,μmol/L] | | | | | MTX 血药浓度达标/例次(%) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $c_{24\,h}$ | $c_{36\,h}$ | $c_{48\,h}$ | $c_{72\,h}$ | $c_{96\,h}$ | $c_{24\,h}$ | $c_{48\,h}$ | $c_{72\,h}$ |
| 对照组 | 44.50(28.70,68.00) | 1.90(0.90,2.70) | 0.26(0.14,0.60) | 0.06(0.03,0.16) | 0.03(0.02,0.08) | 6(7.06) | 71(83.53) | 54(64.29) |
| 研究组 | 15.40(1.30,71.40) | 1.00(0.50,2.50) | 0.19(0.10,0.42) | 0.05(0.03,0.09) | 0.03(0.01,0.06) | 43(42.57) | 91(89.22) | 67(76.14) |
| $\chi^2/U$ | 3.069 | 1.941 | 1.480 | 1.387 | 1.184 | 32.702 | 1.294 | 3.053 |
| $P$ | 0.003 | 0.054 | 0.141 | 0.167 | 0.239 | <0.001 | 0.255 | 0.081 |

注:因部分疗程未在相应时间点采血,各时间点实际测定例数不同;对照组 $c_{24\,h}$、$c_{48\,h}$ 各 85 例次,$c_{36\,h}$、$c_{72\,h}$ 各 84 例次,$c_{96\,h}$ 为 77 例次;研究组 $c_{24\,h}$ 为 101 例次,$c_{36\,h}$ 为 99 例次,$c_{48\,h}$ 为 102 例次,$c_{72\,h}$ 为 88 例次,$c_{96\,h}$ 为 64 例次,其中研究组 $c_{24\,h}$、$c_{36\,h}$ 例数包含未能获得 $c_{48\,h}$ 浓度而无法进行 $c_{48\,h}$ 分级的例次。达标率按各时间点实际测定例数计算,达标标准为 $c_{24\,h}\leq$ 10 μmol/L、$c_{48\,h}\leq$1 μmol/L、$c_{72\,h}\leq$0.1 μmol/L[9]。

### 2.2 两组 CF 解救方案评估比较

研究组 $c_{48\,h}$ 1~3 级患者 CF 解救总剂量显著高于对照组($P$<0.05);两组 CF 解救次数及 $c_{48\,h}$ 4~6 级患者解救总剂量比较,差异无统计学意义($P$>0.05)。见表 2。

**表 2 两组 CF 解救次数及解救总剂量率比较**

| 组别 | CF 解救次数 | | CF 解救总剂量/[$M(P_{25},P_{75})$,mg] | |
|---|---|---|---|---|
| | $c_{48\,h}$ 1~3 级/($\bar{x}\pm s$,次) | $c_{48\,h}$ 4~6 级/[$M(P_{25},P_{75})$,次] | $c_{48\,h}$ 1~3 级 | $c_{48\,h}$ 4~6 级 |
| 对照组($n$=85) | 13.44±2.94 | 17.00(13.00,29.00) | 332.50(290.00,452.50) | 480.00(290.00,1 220.00) |
| 研究组($n$=102) | 14.31±4.10 | 17.00(13.00,24.25) | 465.00(340.00,700.00) | 735.00(483.75,1 530.00) |
| $t/U$ | 1.183 | 0.078 | 2.765 | 0.770 |
| $P$ | 0.240 | 0.938 | 0.007 | 0.444 |

### 2.3 两组安全性比较

研究组骨髓抑制发生率显著低于对照组($P$<0.05);研究组肝功能损伤发生率有下降趋势、肾功能损伤严重程度有减轻趋势,但组间比较均无统计学差异($P$>0.05)。见表 3。

**表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例次(%)]**

| 类型 | 对照组($n$=85) | 研究组($n$=102) | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| 骨髓抑制 | 74(87.06) | 66(64.70) | 11.152 | <0.001 |
| Ⅰ | 15(17.65) | 14(13.73) | 0.286 | 0.593 |
| Ⅱ | 29(34.12) | 27(26.47) | 0.954 | 0.329 |
| Ⅲ | 17(20.00) | 16(15.69) | 0.334 | 0.563 |
| Ⅳ | 13(15.29) | 9(8.82) | 1.299 | 0.255 |
| 肝功能损伤 | 39(45.88) | 36(35.29) | 1.746 | 0.186 |
| Ⅰ | 22(25.88) | 26(25.49) | <0.001 | 0.999 |
| Ⅱ | 11(12.94) | 7(6.86) | 1.332 | 0.248 |
| Ⅲ | 5(5.88) | 3(2.94) | - | 0.472 |
| Ⅳ | 1(1.18) | 0(0) | - | 0.455 |
| 肾功能损伤 | 10(11.76) | 12(11.76) | <0.001 | 0.999 |
| Ⅰ | 6(7.06) | 11(10.78) | 0.393 | 0.530 |
| Ⅱ | 4(4.71) | 1(0.98) | - | 0.179 |
| Ⅲ | 0(0) | 0(0) | - | - |
| Ⅳ | 0(0) | 0(0) | - | - |

注:Ⅰ为轻度,Ⅱ为中度,Ⅲ为重度,Ⅳ为极重度。

## 3 讨论

HD-MTX 绝大部分以药物原型通过肾脏排泄,但约 10%会在肝脏代谢为 7-羟基甲氨蝶呤,其 7-羟基甲氨蝶呤在尿液中的溶解度更低,结晶可直接损伤肾小管[1,10]。由于 HD-MTX 治疗窗窄,体内代谢与排泄个体差异显著,部分患者可出现 MTX 排泄延迟(消除延迟现象),显著增加不良反应发生率和严重程度[1,11]。药代动力学指导的 CF 解救是预防 HD-MTX 毒性反应的关键措施,CF 解救应于 MTX 给药后 24~42 h 启动,最迟不超过 48 h[2,12]。此外,血清 MTX 浓度与肌酐清除率

之间并非简单的线性关系[13]，提示仅凭肾功能指标难以准确预测 MTX 清除情况，进一步凸显了 TDM 在 HD-MTX 治疗中的不可替代性。

MTX 在 $c_{24\,h}$ 的血药浓度可预测 MTX 在体内早期清除情况，而 $c_{48\,h}$、$c_{72\,h}$ 的血药浓度则反映了 MTX 在体内的后期排泄情况[14]。本研究以 $c_{48\,h}$ 血药浓度为核心指标，建立 6 级分层管理体系，结果显示研究组患者的 CF 解救总剂量中位数高于对照组患者，研究组 MTX $c_{24\,h}$ 血药浓度较对照组显著降低、血药浓度达标率显著提高（$P<0.05$），MTX $c_{24\,h}$、$c_{48\,h}$、$c_{72\,h}$ 血药浓度达标率均有提高；部分高风险患者虽未完全达标，但整体 MTX 血药浓度水平呈下降趋势，说明“分级指导、剂量递增”的干预规律得到有效贯彻。相较于经验性解救，临床药师结合连续血药监测结果，对尚未降至解救终止阈值的患者持续进行评估，并据此动态调整 CF 解救剂量与次数，减少单凭某一时间点浓度较低而低估后续解救需求的可能。既往研究也强调，CF 解救应根据 MTX 血药浓度动态调整 CF 解救次数与剂量[1]。由此可见，临床药师可将血药浓度监测结果转化为用药干预，实现解救方案个体化，有助于降低 HD-MTX 相关毒性风险。

本研究结果显示，经临床药师干预后，患者骨髓抑制发生率显著降低（$P<0.05$），肝功能损伤发生率呈下降趋势，虽然差异无统计学意义（$P>0.05$），但其Ⅲ/Ⅳ级发生情况呈降低趋势，提示基于 TDM 实施个体化 CF 解救方案，可有效减轻 HD-MTX 对造血系统与肝细胞的损伤。HD-MTX 经静脉给药后，超过 90%的药物经由肾脏排泄，易诱发急性肾损伤，进一步延缓 MTX 清除，造成毒性反应进一步加剧[10]。临床药师后，肾功能损伤严重程度由中度向轻度转化，中度占比由 4.71%降至 0.98%，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。该结果提示临床药师在 MTX 延迟代谢早期及时采取保护措施（如补液、调整 MTX 起始剂量、及时启动 CF 解救），防止了更严重的肾损伤情况发生。

本研究尚存在以下局限性：（1）采用干预体系建立前后的历史对照设计，两组处于不同时间窗，期间诊疗规范、支持治疗及检测平台的演进等时间趋势混杂难以完全排除；（2）同一患者的多次治疗被作为独立例次纳入分析，结局之间存在相关性；（3）未对疾病类型、化疗方案、MTX 剂量及合并用药等关键基线因素进行匹配或校正；（4）2021 年 8—12 月为 TDM 体系搭建、培训与试运行期，设洗脱期防止组间交叉污染，期间未并行其他质量改进项目；本研究系跨年度历史对照 2022 年 1 月断点人为划分，难以完全排除时间混杂与历史对照偏倚。上述因素可能影响结论的稳健性，后续拟开展多中心、前瞻性研究并采用倾向性评分匹配等方法进一步验证。

综上所述，临床药师主导的 MTX 血药监测与动态干预体系，可提升 MTX 清除效率，显著降低骨髓抑制的发生率与严重程度。$c_{48\,h}$ 的血药浓度既可判断 MTX 排泄延迟，也可为 CF 解救方案提供个体化剂量参考。临床药师依托 TDM 动态调整 CF 解救方案，可在保障 HD-MTX 疗效的同时减轻化疗相关不良反应，具备临床推广价值。

## 参考文献


[1] Howard S C, McCormick J, Pui C H, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate [J]. Oncologist, 2016, 21(12): 1471-1482.

[2] 中国临床肿瘤学会(CSCO)，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.

[3] Ramsey L B, Balis F M, O'Brien M M, et al. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance [J]. Oncologist, 2018, 23(1): 52-61.

[4] 刘姗姗, 刘炜. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的临床效果及不良反应发生情况分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(10): 45-47.

[5] Swerdlow S H, Campo E, Pileri S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390.

[6] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms [J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1720-1748.

[7] Widemann B C, Adamson P C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity [J]. Oncologist, 2006, 11(6): 694-703.

[8] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2026-01-07]. https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-8x11.pdf.

[9] 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.

[10] Colpart P, Félix S. Methotrexate induced crystalline nephropathy: a rare histological finding on renal biopsy[J]. Ann Pathol, 2019, 39(1): 18-23.

[11] Amitai I, Rozovski U, El-Saleh R, et al. Risk factors for high-dose methotrexate associated acute kidney injury in patients with hematological malignancies [J]. Hematol Oncol, 2020, 38(4): 584-588.

[12] 陈兆鑫, 宋文琪. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病中甲酰四氢叶酸钙解救的研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2021, 26(1): 56-59.

[13] Joannon P, Oviedo I, Campbell M, et al. High-dose methotrexate therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of relation between serum methotrexate concentration and creatinine clearance [J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 43(1): 17-22.

[14] 吴薇, 姚迪霏, 许青. 临床药师参与处理 1 例大剂量甲氨蝶呤给药后期排泄延迟的案例分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(8): 741-743.


（收稿日期：2026-02-02　修回日期：2026-08-26）