

大剂量甲氨蝶呤治疗对急性淋巴细胞白血病 儿童智力与行为影响的研究

王清文, 李建英, 邹小兵, 陈奋华, 黄师菊, 何政贤

(中山大学附属第三医院儿科, 广东 广州 510630)

摘要: 【目的】探讨采用大剂量甲氨蝶呤(MTX)预防性治疗中枢神经系统白血病(CNSL)对急性淋巴细胞白血病(ALL)儿童智力与行为的影响。【方法】①按“中国-比内智力测验手册”方法对42例ALL患儿在治疗前后与40例正常儿童进行测试比较;②根据自制行为量表对ALL患儿治疗前后进行行为比较。【结果】①ALL患儿治疗前IQ、行为与对照组无差异($P > 0.05$),而治疗后IQ明显低于对照组($P < 0.01$);加用 ^{60}Co 颅脑放疗组IQ降低更为明显。②ALL患儿治疗后行为问题出现率明显高于对照组($P < 0.01$)。【结论】大剂量MTX治疗对ALL儿童的智力与行为有不同程度的损害作用,加用 ^{60}Co 颅脑放疗影响更为明显。

关键词: 白血病; 儿童; 行为; 甲氨蝶呤

中图分类号: R725.5; R749.053 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)03-0208-03

Intelligence and Behavior Functions in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia After Treatment with High-dose Methotrexate WANG Qing-wen, LI Jian-ying, ZOU Xiao-bing, CHEN Fen-hua, HUANG Shi-ju, HE Zheng-xian. (Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract 【Objective】To evaluate the effects of high-dose methotrexate for central nervous system leukemia prophylaxis on intelligence and behavior functions of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). 【Methods】Group A included 33 ALL Patients treated only with methotrexate. Group B included 9 ALL Patients treated with combination of methotrexate and ^{60}Co cranial irradiation. The control group (group C) included 40 healthy children which shared the same education and environmental background with the patients above. Each patient before and after 2 years treatment, and subject of the control group were evaluated respectively with Chinese revisions of Binet measures of intelligence quotient. 【Results】①The IQ of both group A and group B after treatment were significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$). The IQ of group B after treatment decreased more significantly. ②The incidence of behavioral problems of ALL patients after treatment was higher than that of the control group. 【Conclusion】Intelligence and behavior functions of patients with ALL after treatment with high-dose methotrexate are impaired. ^{60}Co cranial irradiation may aggravate the impairment.

Key words: leukemia; child; behavior; methotrexate

20世纪80年代以来,由于治疗方法的改进,特别是中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)预防性治疗的开展,使儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的长期存活率明显升高。而有关治疗对ALL儿童心理行为影响的报道少见。为此,我们对大剂量甲氨蝶呤(MTX)治疗以预防中枢神经系统白血病(CNSL)对ALL儿童智力与行为的影响进行了探讨,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1995年1月至1999年1月在本院住院的

ALL患儿42例,男30例,女12例。其中高危型(HR)29例,标危型(SR)13例,均符合1987年杭州或1998年山东小儿急性淋巴细胞性白血病诊疗建议诊断标准^[1,2]。全部病例均于半年内获得缓解后继续维持治疗,未出现中枢神经系统白血病。

根据预防CNSL方案的不同,将治疗组分为两组,A组为大剂量MTX组,33例;B组在大剂量MTX治疗基础上加用 ^{60}Co 15~18 Gy头颅放疗,9例,其余治疗两组相同。具体方案如下。

诱导缓解:长春新碱(VCR)、柔红霉素(DNR)、地塞米松(DXM)、左旋-门冬酰胺酶(L-ASP),即VDLD方案,15 d未缓解加用1次环磷酰

收稿日期: 2002-01-08

基金项目: 中山医科大学行为医学中心CMB基金资助项目(97)

作者简介: 王清文(1953-),男,山西运城人,副主任医师,硕士生导师。

胺(CTX)。巩固强化治疗:CTX、巯嘌呤(6-MP)、阿糖胞苷(Ara-c)、替尼泊苷(VM26)。CNLSL预防:MTX 2~3g/m²共3次。鞘内注射4次,以后3~6个月1次。维持治疗:VCR+DXM;6MP+MTX。定期强化:用VDLD或(VM26+Ara-c)+大剂量MTX。

对照组(C组):正常儿童40例,其父母社会文化、家庭经济背景及性别、年龄构成、智商、行为与A、B两组患儿均无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 智力状态的研究 应用范存仁^[3]主修的中国科学院心理研究所编制的“中国比内智力测验手册”第四次修订本方法,对A、B两组患儿于治疗前和治疗2年后及C组儿童分别进行智商测定。由专业人员操作。计算每组儿童的智商(IQ)。

1.2.2 行为状态的研究 用改良的“儿童行为量表”,分别测查A、B两组患儿于治疗前和治疗2年后、C组儿童的行为。

1.2.3 数据分析 所有数据均输入计算机,根据资料类型,采用“SAS”软件分别进行方差分析(如 $P<0.05$ 则进一步进行SNK检验)和 χ^2 检验;先进行A、B、C3组间行为问题发生率的比较,若表格内有1/5以上的格子中的理论数小于5,或有一个格子的理论频数小于1,则将A和B两组合并,直接将A+B组(即治疗组)与C组相比较;若3组间行为问题发生率比较的概率 $P_1<0.05$,则进一步分割表格,先将A和B两组(差异值最小的两组)进行比较,若有差异(即 $P_3<0.05$),则表示A、B、C3组间行为问题发生率均各不相同;若A、B2组比较,无差异(即 $P_3>0.05$),则将A和B2组合并,再与C组相比较;若四格表中有理论数小于5时,则采用Fisher精确概率检验,这时直接用概率值表示。

2 结果

2.1 ALL儿童治疗前后与正常儿童的智商比较

治疗前A、B、C3组儿童的智商分别为 100 ± 14 、 101 ± 12 和 103 ± 13 ,3组间比较无显著性差异($P>0.05$),而治疗两年后A、B、C3组儿童的智商分别为 98 ± 16 、 91 ± 13 和 104 ± 12 ,治疗后A、B2组儿童的IQ得分均明显低于C组,而且B组儿童的IQ得分亦较A组儿童明显低($P<0.01$)。

2.2 行为方面的测查

A组和B组的ALL患儿治疗前问题行为与对

照组无明显差异($P>0.05$)。治疗2年后与C组儿童问题行为发生率有明显差异($P<0.01$)见表1。

表1 A、B两组患儿治疗后与C组儿童问题行为发生率的比较
Table 1 Comparison of the incidence of behavioral problems among

	Group A	Group B	Group C
Anxiety	11 ^{1),3)}	5 ^{1),3)}	1
Self-will	16 ^{1),3)}	6 ^{1),3)}	2
Hyperactivity	3	1	2
Temper tantrum	9 ^{1),2)}	6 ^{1),2)}	1
Character	20 ^{1),3)}	8 ^{1),3)}	2

changing evidently

1) compared among three groups, $P<0.01$; 2) group A compared with group B, $P<0.01$; 3) (A+B) group compared with control group, $P<0.01$

结果显示:3组儿童除多动发生率无显著性差异外,ALL儿童经CNLSL治疗后焦虑、固执、爱发脾气、性格明显改变(包括内向、外向互变,明显不合群)等的发生率均明显高于对照组,二者之间具有显著性差异,其中A、B两组儿童爱发脾气的发生率也具有显著性差异。A组儿童问题行为发生率为79%(26/33),B组为89%(8/9),C组为15%(6/40);A、B两组间无显著性差异,而A+B组(即治疗组)与C组间有显著性差异($\chi^2=37.42$, $P<0.01$)。

33例A组ALL儿童中1例于治疗2年半时出现脑萎缩,继而出现脑软化,最后衰竭死亡,而骨髓并未见白血病复发。

3 讨论

由于化疗方法的改进,尤其是预防CNLSL的开展,80%以上的ALL儿童可获得5年以上的生存率^[4]。因此,如何提高ALL儿童的生存质量成为国内外学者共同关注的课题,化疗尤其是CNLSL的预防性治疗对患儿心理行为的影响亦成为学者们研究的热点。已有报道化疗药物对多数ALL患儿的生长发育、智商、内分泌及第二性征发育影响不大^[5,6]。本研究结果显示:ALL A组儿童经大剂量MTX治疗两年后,IQ明显低于对照组。因此,我们认为大剂量MTX治疗,尤其是大剂量MTX加放疗,对ALL儿童的智力有不同程度的损害。这

种损害是否可逆,尚待进一步随访。

目前大量的研究表明,颅脑放疗对小儿 IQ 的影响是肯定的。其损伤的机制是颅脑放疗可使 CNS 发生微血管病变,导致血流改变,并破坏血脑屏障,使循环中的化疗药物扩散至脑内,妨碍髓鞘代谢,引起继发性中枢神经细胞坏死。颅脑放疗对小儿 IQ 影响的大小与年龄、放疗剂量有关,年龄越小,放疗剂量越大, IQ 降低越明显。3 岁时接受放疗比 10 岁时 IQ 多丧失 11.9 分^[7],放疗量 24 Gy 较 18 Gy, IQ 多丧失 12 分^[8]。颅脑放疗量从 24 Gy 降至 18 Gy,脑膜白血病、骨髓复发率及病死率并无升高趋势,而对患儿智力的损伤又能明显减轻,因此目前主张用较小剂量进行头颅照射,故此我们对 B 组 9 例 HR ALL 患儿采用了 15~18 Gy 的⁶⁰Co 进行颅脑放疗。MTX 是叶酸拮抗物,可抑制体内四氢叶酸的合成,影响 DNA; RNA 和蛋白合成,导致细胞死亡,对快速增殖的骨髓细胞、消化道黏膜上皮细胞等均有杀伤效应,但对脑神经细胞的毒性作用研究不多。鞘内注射 MTX (2~4 h) 可发生脑膜刺激征,嗜睡综合征等。本组病例中有 1 例单用大剂量 MTX 并未加用头颅放疗,治疗至 2 年半出现脑萎缩,继而脑软化,最后昏迷至衰竭死亡,骨髓未见 ALL 复发征象。提示在个别病例大剂量 MTX 对神经系统的损伤是相当严重的,显示个体差异较大。有关大剂量 MTX 反复应用对儿童智商行为研究报道极少,我们的研究结果显示 B 组儿童经大剂量 MTX + ⁶⁰Co 颅脑放疗治疗后, IQ 不仅明显低于对照组,亦明显低于 A 组患儿。提示 MTX 可影响小儿 IQ,而 15~18 Gy 的⁶⁰Co 颅脑放疗可加重大剂量 MTX 治疗对 ALL 儿童智力的损害。由于 ALL 的化疗包含多种细胞毒性药物的联合应用,因此本组 A 组的 IQ 改变未排除其他化疗药物的作用。应用大剂量 MTX 时应作血药浓度检测,有可能减少对中枢神经的毒性或功能性损害。

A、B 两组患儿治疗两年后的行为问题发生率无显著性差异,但治疗组与对照组之间具有显著性

差异。儿童行为问题的发生受多方面因素的影响,郭传琴^[9]的研究认为有 64 种因素可影响儿童的行为问题,本研究在排除父母职业、文化程度和健康状况等因素外,其自身疾患成为患儿行为问题发生率高的主要原因。研究还发现出现问题行为的患儿以年龄大于 8 岁者居多,可能是较大儿童由于对自身疾病的一知半解以及对疾病的恐惧,更易出现焦虑、抑郁及其他问题行为。研究结果提示在 ALL 儿童的治疗中,我们应该在疾病的早期及整个治疗过程中加强对父母和家人的心理支持,并不断加强对患儿,尤其是对较大年龄儿童的心理辅导和教育培养,将有助于改进 ALL 儿童的行为状态,提高其生存质量。

由于本研究病例数不多,追踪时间仅 2 年 6 个月,大剂量 MTX 以及放疗对 ALL 儿童智力和行为的远期作用仍有待于进一步随访研究。

参考文献:

- [1] 杨士元,李齐,朱杏民,等. 小儿急性白血病学诊疗建议(修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 1987, 25(3): 177.
- [2] 中华医学会儿科分会血液组. 小儿急性淋巴细胞性白血病诊疗建议(第二次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(5): 305.
- [3] 范存仁. 中国-比内智力测验手册(第四次修订本). 北京: 中国科学院心理研究所[M]. 1992. 13~49.
- [4] 陈纯,黄绍良,方建培,等. 儿童急性淋巴细胞白血病 45 例疗效及预后分析[J]. 中山医科大学学报, 2001, 22(2): 150.
- [5] 蒋慧,陆正华,景虹,等. 31 例急性白血病停药后生存质量的调查[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(12): 772.
- [6] 封锡春,严义培,祝红岩,等. 无病生存 5 年以上小儿急性白血病 12 例智商和内分泌[J]. 中华血液杂志, 1996, 17(2): 101.
- [7] Vijayakumar S, Muller R R. Hyperfractionated, twice-a-day, radiotherapy may decrease IQ deterioration due to prophylactic cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia: a radiobiological analysis[J]. Med Hypotheses. 1992, 38(3): 217.
- [8] Halberg F E, Kramer J H, Moore I M, et al. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992, 22(1): 13.
- [9] 郭传琴. 山东城市学龄儿童行为问题及危险因素研究[J]. 中国心理卫生杂志, 1995, 1(9): 33.

(编辑 张恩健)