

甲氨蝶呤在风湿性疾病中的应用中国专家共识



中国医师协会风湿免疫科医师分会

Chinese expert-based consensus for methotrexate in rheumatic diseases Chinese Association of Rheumatology and Immunology Physicians

Corresponding author: Zeng Xiaofeng, Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China. Email: zengxfpumc@163.com

【Summary】 To establish the experts consensus on the use of methotrexate in the treatment of rheumatic diseases. A consensus development panel was established. The panel of consensus was composed of 45 experts in rheumatology from the group of Chinese Association of Rheumatology and Immunology Physicians. The consensus development panel developed 7 recommendations, including the clinical status and application principles of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, optimal dosage and route, dosage adjustment, monitoring, long-term safety and management in the perioperative period and before/during pregnancy. This consensus was intended to standardize the use of methotrexate in rheumatic diseases and improve the management of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases.

【Key words】 Methotrexate; Rheumatic diseases; Consensus statement

Fund program: National Key Technology R&D Program, Ministry of Science and Technology (2017YFC0907604)

甲氨蝶呤是治疗风湿性疾病最常用的药物,已广泛用于类风湿关节炎(RA)的治疗。一项欧美调查显示,甲氨蝶呤治疗 RA 的平均使用率达 83%^[1],而我国目前的平均使用率仅为 55.9%^[2]。鉴于我国目前的医疗卫生经济现状,甲氨蝶呤治疗 RA 的核心地位应得到进一步巩固和加强。临床研究还表明,甲氨蝶呤在治疗系统性红斑狼疮、皮炎/肌炎、血管炎等风湿性疾病中也有一定疗效,但目前的药物说明书中尚未将这些疾病列为甲氨蝶呤的治疗适应证。我国地域辽阔,风湿病患者人数众多,各地风湿科医师在用药习惯上存在较大差异,为规范甲氨蝶呤在风湿性疾病,尤其是 RA 治疗中的应用,中国医师协会风湿免疫科医师分会以多项国际甲氨蝶呤应用指南和推荐为基础,汇总国内外甲氨蝶呤研究成果,结合甲氨蝶呤在我国使用中的实际问题,组织国内风湿病学专家共同商议制定了本共识。

1. 甲氨蝶呤为治疗 RA 的“金标准”药物。

甲氨蝶呤应作为治疗 RA 首选的改变病情抗风湿药(DMARDs)和联合治疗的基本药物^[3],这已成为国际共识。2015 年美国风湿病学会和 2016 年欧洲抗风湿病联盟制定的 RA 治疗指南中均将甲氨蝶呤定位为 RA 初始治疗的首选用药^[4-5]。2018 年中国 RA 诊疗指南亦推荐,RA 患者一经确

诊即应尽早开始传统合成 DMARDs 治疗,推荐首选甲氨蝶呤单用以及作为联合治疗的“锚定药物”^[6]。甲氨蝶呤治疗 RA 疗效确切,耐受性好,约 2/3 的 RA 患者单用甲氨蝶呤或与其他传统合成 DMARDs 联用可达到 RA 达标治疗的要求;Meta 分析显示,甲氨蝶呤治疗 RA 在减轻关节症状、减少致残及延缓影像学结构破坏等方面优于其他传统合成 DMARDs^[7];多项平行对照试验显示,对既往未应用 DMARDs 治疗的早期 RA 患者,甲氨蝶呤的疗效与生物制剂相似。

2. 甲氨蝶呤可单药治疗 RA,也可联合其他传统合成 DMARDs、生物制剂或小分子靶向治疗药物。

对比甲氨蝶呤单药和联合 DMARDs(不包括糖皮质激素和生物制剂)治疗 RA 疗效的 Meta 分析显示,对初始治疗的 RA,甲氨蝶呤联合 DMARDs 疗效并不优于甲氨蝶呤单药;对既往甲氨蝶呤治疗 RA 反应不佳者,甲氨蝶呤联合 DMARDs 疗效优于甲氨蝶呤单药^[8]。另一项 Meta 分析显示,对甲氨蝶呤治疗反应不佳的 RA 患者,联合 3 种传统合成 DMARDs(甲氨蝶呤+柳氮磺吡啶+羟氯喹)能更好地控制疾病活动度,其疗效不劣于甲氨蝶呤联合一种生物制剂或联合小分子靶向治疗药物^[9]。观察性研究还显示,对甲氨蝶呤治疗反应不佳的 RA 患者,生物制剂与甲氨蝶呤联用能更好地降低疾病活动度,并有助于改善关节功能,其疗效优于单药。

3. 甲氨蝶呤治疗 RA 的口服剂量通常为 7.5~20 mg/周,应根据患者的病情及治疗反应调整剂量。在甲氨蝶呤治疗时建议每周补充叶酸 5 mg 以减少胃肠道不良反应。

甲氨蝶呤口服给药的起始剂量为 7.5~15 mg/周,可根据

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.10.005

基金项目:国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2017YFC0907604)

通信作者:曾小峰,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科,100730

Email: zengxfpumc@163.com

患者病情及治疗反应逐渐增加剂量,最大剂量可为 25~30 mg/周,疗效不佳或口服不耐受者,可改为胃肠外途径给药。甲氨蝶呤的疗效和不良反应均与剂量相关。甲氨蝶呤起始 12.5~20 mg/周与 5~10 mg/周比,更有效,且毒性无明显增加。甲氨蝶呤起始 25 mg/周与 15 mg/周比,疗效更好,但胃肠道不良反应也更多。甲氨蝶呤皮下注射的生物利用度明显高于口服,但因不良反应而导致的撤药率亦更高。

Meta 分析显示,甲氨蝶呤治疗期间补充叶酸可减少胃肠道不良反应和肝功能损害等,但不降低甲氨蝶呤的疗效。比较叶酸 10 mg/周和 30 mg/周减轻甲氨蝶呤毒性反应的随机对照试验显示,高剂量叶酸并不能改善胃肠道不适、血细胞减少及转氨酶升高等反应。因此,推荐在甲氨蝶呤应用 24 h 后补充叶酸 5 mg,在甲氨蝶呤剂量更大时,可考虑适当增加叶酸的剂量。

4. 甲氨蝶呤可用于治疗系统性红斑狼疮、血管炎、皮炎/多肌炎、风湿性多肌痛、银屑病关节炎等其他风湿免疫性疾病。

甲氨蝶呤在系统性红斑狼疮、皮炎/多肌炎、银屑病关节炎、血管炎、风湿性多肌痛等风湿性疾病的治疗中取得了一定疗效。研究显示,甲氨蝶呤治疗可以减少糖皮质激素用量、控制病情进展和减少疾病复发。评价甲氨蝶呤治疗系统性红斑狼疮疗效的 Meta 分析显示,甲氨蝶呤能显著降低系统性红斑狼疮疾病活动度评分(SLEDAI),并减少糖皮质激素用量^[10]。2012 年意大利关于甲氨蝶呤治疗风湿性疾病的指南中提出,甲氨蝶呤可用于巨细胞动脉炎、新发病的风湿性多肌痛、轻至中度皮肤和关节受累的系统性红斑狼疮患者的长期治疗,同时可作为抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎系统受累的诱导治疗,并可在环磷酰胺诱导治疗后替代硫唑嘌呤用于维持治疗^[11]。2015 年欧洲抗风湿病联盟推荐,甲氨蝶呤作为治疗皮肤和外周关节受累的银屑病关节炎的首选 DMARDs^[12]。

5. 应用甲氨蝶呤治疗前应进行血常规、肝功能、肾功能、肝炎病毒及肺部影像学(X线或CT)等检查。开始使用甲氨蝶呤后应定期复查,避免发生不良反应。

使用甲氨蝶呤前应评估可能引发严重不良反应的危险因素。治疗开始时可每 1~1.5 个月监测血常规、肝功能、肾功能,用药剂量稳定后可逐渐延长监测时间至每 3 个月 1 次。肥胖、糖尿病、病毒性肝炎或酒精性肝炎患者使用甲氨蝶呤有加重肝脏疾病的危险。肌酐清除率低于 79 ml/min 时,甲氨蝶呤骨髓抑制及肝毒性的发生率增加。因此对严重肾功能受损、酗酒或药物滥用、已有骨髓抑制、乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染活动期的患者,应避免使用甲氨蝶呤。

甲氨蝶呤的相关副作用以胃肠道不适、转氨酶轻度升高和胃炎较常见,与剂量和使用频率相关,在减量或中止治疗后往往可逆。肝酶升高常呈一过性,甲氨蝶呤相关的纤维化/肝硬化罕见。若丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶水平持续高于正常上限 3 倍以上,则需停用甲氨蝶呤。Salliot 和 van der Heijde^[13]对 3808 例平均使用甲氨蝶呤 55.8 个月的

RA 患者分析显示,20.2% 的患者出现过至少 1 次肝酶升高,12.9% 的患者肝酶升高至正常上限 2 倍以上,3.7% 的患者因肝毒性永久停用甲氨蝶呤。另外,在甲氨蝶呤用药的早、晚期均可出现骨髓抑制,约 12% 的患者在应用甲氨蝶呤后可出现轻度白细胞或血小板下降,暂停药物后可缓解。

6. 甲氨蝶呤长期应用安全性好。

研究显示,RA 患者病死率高于普通人群。甲氨蝶呤有助于降低 RA 患者心血管疾病的病死率,延长 RA 患者的存活时间。评价 RA 安全性研究的 Meta 分析显示,在 5~12 年的随访中,甲氨蝶呤因副作用导致的撤药率显著低于柳氮磺吡啶、金制剂、青霉胺,但略高于羟氯喹^[13]。基于我国人群的研究显示,小剂量甲氨蝶呤的不良反较少,长期耐受性较好^[14]。目前无足够证据表明甲氨蝶呤有增加感染、淋巴瘤和恶性肿瘤的风险。

7. 围手术期可继续使用当前剂量的甲氨蝶呤。

2001 年英国一项大规模前瞻性队列研究显示,行关节手术的 RA 患者围手术期继续使用甲氨蝶呤并不增加感染及术后并发症的发生率,而停用甲氨蝶呤者疾病复发率更高^[15]。随后的多项研究证实,围手术期应用甲氨蝶呤对伤口愈合及感染并无不利影响。2017 年美国风湿病学会和美国髋膝关节外科医师协会基于现有证据制定了因风湿病需要接受髋关节置换(THA)和全膝关节置换(TKA)的围手术期抗风湿药物使用指南,推荐类风湿关节炎、脊柱关节炎及系统性红斑狼疮患者在围手术期可继续使用当前剂量的甲氨蝶呤^[16]。

8. 受孕前男女双方均须停用甲氨蝶呤至少 3 个月,妊娠期和哺乳期禁用甲氨蝶呤。

有研究发现,孕前或孕中持续应用甲氨蝶呤的风湿病患者,自然流产率为 24%,先天畸形率为 6%,而健康女性流产率和先天畸形率分别为 12%~16% 和 3%~5%^[17]。2016 年英国风湿病学会和英国风湿病卫生专业人员协会制定的妊娠期和哺乳期用药指南推荐,妊娠期应避免任何剂量的甲氨蝶呤,并在受孕前 3 个月停用;受孕前 3 个月内接受低剂量甲氨蝶呤治疗的女性应在妊娠期及整个孕期补充叶酸(5 mg/d),不推荐哺乳期应用甲氨蝶呤^[18]。2016 年欧洲抗风湿病联盟关于系统性红斑狼疮和/或抗磷脂综合征患者女性健康管理推荐意见,及 2016 年欧洲抗风湿病联盟孕期和哺乳期抗风湿药物用药原则,均强调甲氨蝶呤具有明确致畸性,妊娠前应停用,哺乳期也应避免使用^[19-20]。目前关于甲氨蝶呤对男性生殖方面的影响尚缺乏证据,基于精子更新的周期,建议妊娠前 3 个月男方停用甲氨蝶呤。

本共识明确了甲氨蝶呤临床用药原则,及使用过程中不良反应监测和剂量调整方法,并强调了特殊人群用药注意事项,旨在规范甲氨蝶呤在风湿性疾病中的应用,提高 RA 及其他风湿免疫病的治疗水平。

利益冲突:本共识得到上海信谊联合医药药材有限公司的支持

共识撰写组成员名单:刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);冷晓梅(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿

免疫科);田新平(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科)

共识专家组成员名单(以姓氏汉语拼音为序):陈进伟(中南大学附属湘雅二医院风湿免疫科);戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);丁峰(山东大学齐鲁医院风湿免疫科);何岚(西安交通大学第一医院风湿免疫科);黄慈波(北京医院风湿免疫科);黄文辉(广州医科大学附属第二医院风湿免疫科);姜林娣(复旦大学附属中山医院风湿免疫科);姜振宇(吉林大学第一医院风湿免疫科);李彩凤(首都医科大学附属北京儿童医院风湿免疫科);李鸿斌(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);李娟(南方医科大学南方医院风湿免疫科);李梦涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);李小峰(山西医科大学第二医院风湿免疫科);李小霞(首都医科大学宣武医院风湿免疫科);厉小梅(安徽省立医院风湿免疫科);林进(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科);刘冬舟(深圳市人民医院风湿免疫科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);刘毅(四川大学华西医院风湿免疫科);沈海丽(兰州大学第二医院风湿免疫科);帅宗文(安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科);苏茵(北京大学人民医院风湿免疫科);孙凌云(南京鼓楼医院风湿免疫科);陶怡(广州医科大学附属第二医院风湿免疫科);田新平(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王吉波(青岛大学医学院附属医院风湿免疫科);王晓非(中国医科大学附属盛京医院风湿免疫科);吴振彪(第四军医大学西京医院临床免疫科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);肖卫国(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);徐沪济(第二军医大学附属长征医院风湿免疫科);徐健(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科);杨程德(上海交通大学医学院附属瑞金医院风湿免疫科);杨念生(中山大学附属第一医院风湿免疫科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);詹锋(海南省人民医院风湿免疫科);张莉芸(山西医学科学院山西大医院风湿免疫科);张缪佳(江苏省人民医院风湿免疫科);张文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张学武(北京大学人民医院风湿免疫科);张志毅(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);张卓莉(北京大学第一医院风湿免疫科);赵东宝(第二军医大学附属长海医院风湿免疫科);赵岩(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);左晓霞(中南大学湘雅医院风湿免疫科)

参 考 文 献

- [1] Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(11): 1491-1496. DOI: 10.1136/ard.2006.069252.
- [2] Jin S, Li M, Fang Y, et al. Chinese Registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 251. DOI: 10.1186/s13075-017-1457-z.
- [3] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社, 2014.
- [4] Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 1-26. DOI:10.1002/art.39480.
- [5] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 960-977. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4): 242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- [7] Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 1004-1009. DOI: 10.1136/ard.2009.127225.
- [8] Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7): 1105-1112. DOI: 10.1136/ard.2008.099861.
- [9] Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 353: i1777.
- [10] Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy[J]. *Lupus*, 2014, 23(3): 225-235. DOI: 10.1177/0961203313519159.
- [11] Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systematic review of 2008-2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases, with a focus on rheumatoid arthritis[J]. *Reumatismo*, 2013, 65(5): 207-218. DOI: 10.4081/reumatismo.2013.207.
- [12] Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(3): 499-510. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
- [13] Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7): 1100-1104. DOI: 10.1136/ard.2008.093690.
- [14] 于萍,任立敏,王秀茹,等. 甲氨蝶呤在人类风湿关节炎治疗中不良反应的调查及分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(8): 550-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.08.010.
- [15] Grennan DM, Gray J, Loudon J, et al. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery[J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(3): 214-217.
- [16] Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology / American Association of hip and knee surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(8): 1538-1551. DOI: 10.1002/art.40149.
- [17] Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7): 1086-1093. DOI:

10.1136/ard.2008.094474.

[18] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(9): 1693-1697. DOI: 10.1093/rheumatology/kev404.

[19] Götestam SC, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(5):795-810. DOI: 10.1136/annrheumdis-

2015-208840.

[20] Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(3): 476-485. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.

(收稿日期:2018-07-03)

(本文编辑:胡朝晖)

·读者·作者·编者·

欢迎关注《中华内科杂志》网站

《中华内科杂志》网站(<http://www.emedicine.org.cn>)是《中华内科杂志》期刊建设的重要组成部分,作为我刊面向读者、作者和审稿专家的重要窗口,它是我们与大家进行交流和沟通的重要渠道与平台。

《中华内科杂志》网站将发布我刊已发表和即将发表的期刊资源、会议资讯、编辑部公告、学术动态等内容。网站集成了远程稿件处理系统,作者可直接登录点击进入,网站提供稿件处理系统相关的操作说明。随着网站的不断更新和升级,我们将完善互动平台供读者参与期刊的建设。

我们热忱欢迎您登录《中华内科杂志》网站,并对本网站建设献计献策,也期待着您通过网站对我们的工作提出意见和建议。

欢迎关注《中华内科杂志》微信

我刊微信公众平台(订阅号)于2015年8月正式开通上线。您可以扫描右侧二维码进行订阅,或通过搜索微信订阅号名称“中华内科杂志”或微信号“zhnkzz”进行关注。微信平台提供的内容包括:期刊预告、当期内容、往期内容、杂志检索、微病例、微学院、微会议、会员社区等。其中期刊内容有些为全文,有些为概要,所有文章均可以登录本刊官网(www.emedicine.org.cn)获取全文。我们将继续秉承“广纳贤言、容百家之长,授业解惑、育千万精英”的办刊宗旨,通过微信平台,更好地为大家服务。

此外,《中华内科杂志》现在也可以在微信平台上订阅了。您可以进入“会员社区”,然后点击“订阅杂志”,即可通过微信支付,轻松完成杂志的订阅。购买过程中若您遇到问题,点击“客服”与我们联系。

微信订阅号“中华内科杂志”欢迎您的关注,也欢迎您把此信息分享给您的朋友。



《中华内科杂志》微信订阅方式

为方便广大读者,我刊微信平台目前已经开通了订阅杂志服务,您可以通过微信扫描右侧二维码直接订阅,或先关注我刊微信(微信号“zhnkzz”),进入“会员社区”,然后点击“订阅杂志”完成订阅。若您购买过程中遇到问题,点击“客服”即可与我们联系,或者点击“商品详情”联系我们。



微信扫描二维码即可购买