

来氟米特与甲氨蝶呤合用所致的间质性肺炎

李慧博^{1,2} 卢晟晔³ 赵荣生¹

1 北京大学第三医院药剂科 (北京 100191)

2 北京大学药学院药事管理与临床药学系 (北京 100191)

3 北京大学人民医院血液科 (北京 100044)

【摘要】 1 例 77 岁女性患者, 因类风湿关节炎开始服用来氟米特 (LEF) 20mg, 每天 1 次, 甲氨蝶呤 (MTX) 12.5mg, 每周 1 次。5 个月后出现发热、喘憋、咳嗽、咳痰等症状, 发热后第 5 天停用 LEF 和 MTX。胸部 CT: 双肺野弥漫性磨玻璃阴影。肺泡灌洗液: 细胞总数 $0.49 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$, 巨噬细胞 58.50%, 淋巴细胞 41.50%, 中性粒细胞 0.00%, 嗜酸性粒细胞 0.00%, 肺孢子菌肺炎阴性。诊断: 细菌性肺炎、间质性肺炎 (药源性)。治疗: 给予吸氧、抗感染、抗炎、利尿、化痰平喘及对症支持治疗, 低盐低脂糖尿病饮食。糖皮质激素治疗 3d 后患者体温恢复正常, 10d 后复查胸片和胸部 CT 提示肺间质病变有好转, 胸部超声提示胸水较前明显减少。

【关键词】 间质性肺炎; 来氟米特; 甲氨蝶呤; 不良反应

【中图分类号】 R563.13

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.06.0013

Leflunomide combined with methotrexate resulting in interstitial pneumonia Li

Hui-bo^{1,2}, Lu Sheng-ye³, Zhao Rong-sheng¹. 1 Pharmacy Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191; 2 Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191; 3 Peking University Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

【Abstract】 A 77-year-old female patient with rheumatoid arthritis (RA) was seen because of fever, dyspnea, cough, purulent sputum and interstitial lung changes. LEF (20 mg/day) combined with MTX (12.5mg/week) began before 5 months. The withdrawal of LEF and MTX was on the fifth day after the fever, the chest CT revealed ground glass shadowing and consolidations forming a mosaic pattern in lung fields; bronchi alveolar lavage (BAL) cell: total was $0.49 \times 10^6/\text{ml}$, macrophages 58.50%, lymphocytes 41.50%, neutrophils 0.00%, eosinophils 0.00%, PCP negative. Pneumonia, Interstitial Pneumonia (drug-induced) were diagnosed. The patient underwent oxygen therapy, anti-infection, anti-inflammatory, diuretics, spasmolysis, with low salt and fat diet. The patient's temperature returned to normal after a three days of steroid hormones, the lung lesion was significantly improved on chest X-ray and CT 10 days later, and also pleural effusion was reduced on ultrasonic testing.

【Key words】 Interstitial pneumonia; Leflunomide; Methotrexate; Adverse drug reaction

类风湿关节炎 (RA) 是一种以慢性侵蚀性关节炎为特征的全身性自身免疫病, 间质性肺炎是 RA 常见的关节外的表现之一。药源性间质性肺炎 (ILD) 主要由与剂量无关的过敏反应

和剂量依赖的细胞损害引起。来氟米特 (LEF) 作为治疗 RA 的常见常用药物, 引起间质性肺炎甚至死亡报道逐渐增加。既往有甲氨蝶呤 (MTX) 用药或曾有 ILD 病史, 死亡率更高。

本例患者患有 RA，既往使用来氟米特和甲氨蝶呤 5 个月，出现间质性肺炎，考虑与药物使用相关。

1 病例简介和药物治疗

患者女性，77 岁，因发热 12d，喘憋 3d，加重伴咳嗽、咳痰 1d，于 2013 年 3 月 30 日入院。患者 12d 前停用某种中药（具体成分不详）后出现发热，体温 38.5℃ 左右，发热前伴有寒战，无关节疼痛及皮疹，于 3 月 20 日到某医院就诊。诊断为上呼吸道感染。先后给予阿奇霉素（250mg，每天 1 次），厄他倍南（1g，每天 1 次），甲硝唑（0.5g，每天 1 次）+ 头孢他啶（2.0 g，每天 2 次）+ 莫西沙星（200mg，每天 1 次）静脉滴注，体温仍波动于 37.5~39.7℃ 之间。3 月 27 日患者开始出现喘憋，无咳嗽、咳痰，喘憋与体位关系不大，可平卧，3 月 29 日开始出现干咳。

既往类风湿关节炎病史 40 余年，口服泼尼松（5~15mg，每天 1 次）治疗 5 年，后更换为雷公藤（20mg，每天 2 次）治疗 30 余年，5 个月前因关节肿痛、晨僵，更换为来氟米特（20mg，每天 1 次）+ 甲氨蝶呤（12.5mg，每周 1 次）治疗，因发热于 3 月 23 日停药。8 年前因类风湿致关节畸形后行右膝关节置换术。高血压 8 年，自行间断服用苯磺酸氨氯地平片（2.5~5mg，每天 1 次）或氯沙坦钾（50mg，每天 1 次）降压治疗，血压一直控制在 130/80mmHg 以下。高脂血症 15 年，服用血脂康（10mg，每天 1 次）治疗。糖尿病病史 1 年，应用门冬胰岛素（三餐前 10U）及甘精胰岛素（睡前 15U）皮下注射，空腹血糖控制在 4~5mmol·L⁻¹，三餐后血糖 7~9mmol·L⁻¹。有青霉素过敏史，具体严重程度不详。

入院体格检查：体温 38.4℃，脉搏每分钟 102 次，呼吸每分钟 28 次，血压 120/80mmHg。神清，表情痛苦，呼吸急促。全身浅表淋巴结无肿大。双肺呼吸音粗，可闻及呼气相哮鸣音，以右肺为著。心律齐，无额外心音及杂音。腹平软，肝脾肋下未触及，肝-颈静脉回流征阴性，双侧肾区无叩痛，肠鸣音正常，每分钟 4 次。双侧腹股沟区片状皮疹，突出皮面，表面粗糙，

伴有轻度色素沉着。双下肢不肿大。双手第 3、4 指可见畸形。

入院即刻血气分析（双鼻导管吸氧 4L）：pH 7.5，PCO₂ 32mmHg，PO₂ 121mmHg，HCO₃⁻ 25mmol·L⁻¹。白细胞 10.83×10⁹L⁻¹，中性粒细胞 76.6%，IgG 5.4g·L⁻¹，补体 C3 0.724g·L⁻¹，补体 C4 0.051g·L⁻¹，C 反应蛋白 63.00mg·L⁻¹。自身免疫抗体、结核抗体、人类巨细胞病毒、EB 病毒、细小病毒 B19、降钙素原、G 试验均阴性。胸部 CT：双肺野弥漫磨玻璃阴影，双肺多发陈旧病变；双侧胸腔积液，右侧少量叶间裂积液，右下叶盘状肺不张可能性大。肺泡灌洗液细胞计数及分类：细胞总数 0.49×10⁶mL⁻¹，巨噬细胞 58.50%，淋巴细胞 41.50%，中性粒细胞 0.00%，嗜酸性粒细胞 0.00%，肺孢子菌肺炎阴性。诊断：肺炎、急性间质性肺炎（药源性）。当日予吸氧、抗感染、抗炎、利尿、化痰平喘及对症支持治疗，低盐低脂糖尿病饮食。

4 月 3 日将甲泼尼龙剂量提高到 80mg，每 12 小时 1 次。4 月 9 日复查 CT，提示肺间质病好转，超声提示胸水较前明显减少，将甲泼尼龙减至 80mg，每天 1 次。4 月 12 日复查胸片示双肺渗出性病变较前有所吸收，肺间质病变明显改善，抗感染药物亚胺培南西司他丁、莫西沙星联合使用 14d 后更换为左氧氟沙星 400mg，每天 1 次。4 月 15 日患者咳嗽、咳痰较前加重，加用头孢哌酮舒巴坦 3g，每 8 小时 1 次，将甲泼尼龙减至 60mg，每天 1 次。4 月 22 日甲泼尼龙剂量调整为 40mg，每天 1 次。4 月 19 日患者出现大细胞性贫血，给予叶酸片 5mg、甲钴胺片 500μg 口服，胸片示右下肺实变影像亦较前好转。4 月 25 日，患者少有咳嗽、咳痰，双肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音，甲泼尼龙改为口服泼尼松片 40mg，停用抗生素，于 4 月 27 日出院。出院后继续口服泼尼松 40mg，降糖、降脂、降压治疗，避免劳累和感染。

2 讨论

1 LEF、MTX 与 ILD

药物导致的间质性肺炎主要由与剂量无关

的过敏反应和剂量依赖的细胞损害引起^[1]，具体机制尚不清楚，主要代表药物有抗微生物药物如两性霉素 B、异烟肼、利福平、呋喃妥因；抗炎药物如非甾体消炎药、青霉胺、柳氮磺吡啶；免疫抑制剂如 LEF、依那西普、MTX；生物制剂如阿达木单抗、贝伐珠单抗、英夫利昔单抗、TNF- α ；心血管药物如血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、胺碘酮、 β 受体拮抗剂、氢氯噻嗪、普鲁卡因、他汀类；抗肿瘤药如吉非替尼、厄洛替尼、博莱霉素、平阳霉素、吉西他滨、卡莫司汀等^[2-3]。ILD 最突出的症状是进行性呼吸困难，肺功能检查有限制性通气功能障碍、弥散功能降低。发病初期胸部 CT 可见磨玻璃影、斑片状影索状及网格状影，终末期多为蜂窝状影^[3-4]。

本例患者应用 LEF（20mg，每天 1 次）联合 MTX（12.5mg，每周 1 次）治疗 RA，5 个月后发现发热、咳嗽、喘憋，胸部 CT 显示双肺野弥漫性磨玻璃阴影，立即停用 LEF 和 MTX。入院治疗后患者发热、喘憋症状好转，双肺渗出性病变较前吸收，肺间质病变明显改善。

最新的循证医学证据表明，LEF 和 MTX 均是治疗 RA 的有效药物^[5]，联合使用效果更佳，然而单独或联合使用均可导致 ILD，诊断上较难鉴别，但治疗方案相同。近几年 LEF 和 MTX 导致 ILD 的研究和案例报道使用的是 Carson 等^[6]、Kremer 等^[7]或 Searles 等^[8]的诊断标准。LEF 导致的 ILD 通常在治疗的前 20 周急性起病^[9]，胸部 CT 显示多是磨玻璃阴影，终末期可出现蜂窝样阴影；而 MTX 导致的 ILD 通常在第一年内亚急性起病^[9]，起病隐匿，胸部 CT 多是间质性或非泡性浸润阴影^[6-8]。虽然 ILD 是 RA 常见的关节外表现之一，发生率为 7.7%^[10]，但根据本例患者的胸部 CT 影像、肺泡灌洗液计数分类、既往病史以及排除其他原因的鉴别诊断，对不良反应进行关联性评价，本例患者 ILD 很可能与 LEF 相关，不排除 MTX。

1969 年 Clarysse 等^[11]报道了首例 MTX 导致的 ILD，通常认为，MTX 的 ILD 多发生于大剂量治疗肿瘤，既往报道也不乏小剂量 MTX 治疗 RA 合并 ILD 的案例。

LEF 是一种有抗炎、免疫抑制和抗增殖作用的缓解疾病的抗风湿类药物（DMARDs）1999 年国家食品药品监督管理局（CFDA）批准 LEF 用于治疗 RA，多年来治疗肾脏疾病都是药品超说明书使用（off-label use），在 2009 年 CFDA 批准用于治疗狼疮性肾炎^[12]。来氟米特上市后安全性观察^[13]（2003 年 3 月 15 日至 2009 年 10 月 31 日）数据提示，LEF 的总体不良事件的发生率为 2.81%，主要包括胃肠道反应（腹泻、恶心、呕吐等），肝酶（ALT、AST）升高和皮肤反应（瘙痒、皮疹），均为一过性和可逆性。ILD 是该药的罕见（小于 0.1%）严重不良反应之一，多发生于用药后 20 周内^[9]。英国、日本、北美、新西兰、澳大利亚、韩国和德国均有 LEF 导致间质性肺炎的报道^[14]，危险因素有老年、吸烟、既往有肺部疾病、应用负荷剂量、低体重以及合并使用可能引起肺损伤的药物（如 MTX）等^[15]。

LEF 在日本上市后，自 2003 年 9 月 12 日至 2004 年 1 月 26 日，在服用过该药的 3412 例患者中，有 16 例出现 ILD 的不良反应。其中 9 例既往有 ILD 病史或其他并发症，进展为严重的 ILD 或肺纤维化；死亡的 5 例患者中，有 3 例归因于肺功能障碍导致的并发症，另 2 例原因不明^[16]。根据澳大利亚不良反应咨询委员会 ADRAAC 的资料，截至 2009 年 6 月，LEF 的不良反应有 845 例，196 例为呼吸系统症状，其中 39 例为 ILD^[17]。张红等^[18]报道中国 2007-2011 年 LEF 致呼吸系统不良反应病例 11 例，其中 9 例 ILD（4 例死亡），2 例肺纤维化（1 例死亡）。Chikura 等^[9]对 32 例 RA 患者使用 LEF 导致的 ILD 进行 Meta 分析发现，有 MTX 用药史、既往有 ILD 病史或两者兼有是所有患者共同特点，其死亡率高达 19%。其中合并有 MTX 用药史的患者占有较大比例，一旦出现弥漫性肺泡损伤，死亡率很高。在一项对 DMARDs 治疗的 RA 患者的队列研究中发现，所有患者出现严重 ILD 的发生率是 0.081%，应用 LEF 的 RA 患者中 ILD 发病风险增高（校正 RR1.9），其中有 MTX 用药史和 ILD 史的患者经 LEF 治疗后出现

ILD 的风险显著增高（校正 RR2.6）^[19]。

2 药师用药建议

LEF 用于治疗成人 PA、狼疮性肾炎时，由于半衰期较长，建议至少间隔 24h 给药。白细胞减少症、中性粒细胞减少症、肝功能严重损害者禁用；免疫缺陷、未控制的感染、活动性胃肠道疾病、肾功能不全、骨髓发育不良等患者慎用；孕妇及哺乳期妇女禁用；建议年龄小于 18 岁的患者不要使用。

LEF 导致 ILD 多发生于用药后 20 周内，对于初始使用 LEF 的患者，应根据个体差异，用药期间尤其是与 MTX 合用时，密切关注呼吸功能的改变、炎症指标（红细胞沉降率、C 反应蛋白、白细胞）的升高^[20]，并且避免使用负荷剂量，及时行高分辨肺 CT 对早期诊断 ILD 十分必要。对于已存在肺部疾病、低体重的患者，应避免使用 LEF 或 MTX。若发生 ILD，应立即停药，如果血浆中仍残留有 LEF，可口服考来烯胺（8g，每天 3 次）或活性炭（混悬液，50g，q6h）加快清除，完全清除过程约需 11d；积极对症治疗，合并应用糖皮质激素，必要时机械通气，甚至血浆置换^[14, 20-21]。本例患者在治疗后肺间质病变有明显好转，之后治疗 RA 只能换用 DMARDs 中其他对肺损伤影响小的药物。

【参考文献】

- [1] 竹内勤, 史春虹. 抗风湿药的药性肺损害[J]. 日本医学介绍, 2007, 28(3): 115-118.
- [2] Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug Induced Interstitial Lung Disease[J]. Open Respir Med J, 2012, 6: 63-74.
- [3] 龙锐, 邱峰, 朱深银. 回顾性分析药源性的间质性肺疾病 53 例[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(1): 65-67.
- [4] Kunkel G, Cannon G. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2006, 2(1): 17-31.
- [5] Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, et al. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update[J]. Comparative Effectiveness Reviews, 2012, 55: 111-120.
- [6] Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, et al. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate[J]. Semin Arthritis Rheum, 1987, 16(3): 186-195.
- [7] Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(10): 1829-1837.
- [8] Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature[J]. J Rheumatol, 1987, 14(6): 1164-1171.
- [9] Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis[J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(9): 1065-1068.
- [10] Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(6): 1583-1591.
- [11] Clarysse AM, Cathey WJ, Cartwright GE, et al. Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate[J]. JAMA, 1969, 209(12): 1861-1868.
- [12] Zhang WX, Zhou W, Zhang ZQ, et al. Interstitial lung diseases after leflunomide use in nephropathy: an analysis of reported cases in Chinese literature[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(4): 1416-1420.
- [13] 《来氟米特（爱若华）治疗免疫性肾脏疾病的专家共识》专家组, 中华医学会肾脏病学分会. 来氟米特（爱若华）治疗免疫性肾脏疾病的专家共识（第三轮修订稿）[R]. 2010 年 10 月.
- [14] Sawada T, Inokuma S, Sato T, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(9): 1069-1072.
- [15] Sato T, Inokuma S, Sagawa A, et al. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(10): 1265-1268.
- [16] WHO Pharmaceuticals Newsletter editors. Leflunomide—Worsening of respiratory symptoms[EB/OL]. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2004, 2: 4. [2013-7-20] <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>.
- [17] Australian Adverse Drug Reactions Bulletin editors. Is it leflunomide lung[EB/OL]. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 2009, 28(4): 19.[2013-7-20] <http://www.tga.gov.au/hp/aadrb.htm>.
- [18] 张红, 刘祖雄, 金琛, 等. 国内近 5 年来氟米特致呼吸系统不良反应概况[J]. 中国药业, 2012, 21(22): 109-110.
- [19] Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(5): 1435-1439.
- [20] 刘蕊, 刘湘源. 来氟米特与类风湿肺间质病变[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(4): 374-376.
- [21] Ishaq M, Muhammad JS, Hameed K, et al. Leflunomide or methotrexate: Comparison of clinical efficacy and safety in low socio-economic rheumatoid arthritis patients[J]. Mod Rheumatol, 2011, 21(4): 375-380.