



“药片虽小，注意事项可不少”之甲氨蝶呤

文 / 北京市密云区鼓楼社区卫生服务中心 齐红艳



齐红艳，北京市密云区鼓楼社区卫生服务中心主任药师，执业中、西药师，MTM药师；在中心负责药事质控、药师课堂、用药宣教等。中国中西医结合学会脑心同治专业委员会乡镇专家组成员，北京市社区药事管理委员会委员，密云区药事质控专家组成员。

类风湿关节炎是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫病，可发生于任何年龄。其病程漫长、病情反复、致残率高，给患者带来巨大的痛苦，严重影响患者的身心健康和生活质量。

病因病理研究显示，类风湿关节炎是在易感基因的基础上，由于环境致病因素（如感染）启动了T细胞活化和自身免疫反应，使得炎性细胞因子、自身抗体和氧自由基大量增多，引起关节组织的炎症损伤、滑膜增生、骨和软骨的结构破坏等，最终导致关节畸形和功能丧失，可能同时并发肺部疾病、心血管疾病、恶性肿瘤、骨折及抑郁症等。

目前，类风湿关节炎以药物治疗为主，典型的如抗风湿药。抗风湿药可有效控制或延缓疾病的发展，是治疗类风湿关节炎最关键的药物。近20年来，类风湿关节炎治疗药物的研发突飞猛进，不仅给患者带来了更多的选择，而且显著提

高了临床疗效，使得类风湿关节炎的治疗“柳暗花明”，越来越多的患者能够达到治疗目标，极大地改善了患者的预后。

抗风湿药包括四大类药物：传统合成抗风湿药、靶向合成抗风湿药、生物原研抗风湿药及生物类似药抗风湿药。其中，传统合成抗风湿药是类风湿关节炎治疗的一线用药；甲氨蝶呤作为基石药物，首选推荐单药治疗。甲氨蝶呤不仅是一种有效的传统合成抗风湿药，而且也是联合治疗的基础，可以与糖皮质激素或其他抗风湿药一起使用。甲氨蝶呤的优势明显：①作为类风湿关节炎的锚定药物，疗效确切，在减轻关节炎症、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抗风湿药；②长期应用耐受性好，约2/3的类风湿关节炎患者单用甲氨蝶呤或与其他传统合成抗风湿药联用，可以达到类风湿关节炎达标治疗的要求。



那么，在服用甲氨蝶呤这种经典药物期间，都有哪些注意事项呢？本期，我们简单地了解一下。

注意一：每周固定时间服

甲氨蝶呤用于治疗类风湿关节炎时，通常每周1次口服，每次7.5~25 mg。起始口服剂量通常为7.5~15 mg，医生会根据患者病情及治疗反应逐渐增加剂量，最大剂量为20~30 mg。需要强调的是，甲氨蝶呤的服用频率为每周1次，患者不

要误用为每日1次，导致药物过量而中毒。

甲氨蝶呤为二氢叶酸还原酶抑制剂，可使细胞内叶酸缺乏，干扰核蛋白合成，从而抑制淋巴细胞增殖及炎症反应，达到控制滑膜炎及预防关节破坏的目的。甲氨蝶呤具有长效的药理作用，单次摄入就能够维持较长的时间。因此，“每周1次”的给药频率可以保证持续的药效。但是，“长效”是一把双刃剑，甲氨蝶呤的不良反应也较大：

患者服用后，可能会出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状；对肝功能也会造成一定的损害，还会引起肺部受损的症状，出现发热、咳嗽、呼吸困难等。

注意二：定期监测不可少

甲氨蝶呤的不良反应主要来自其药理作用和低选择性。比如，对于口腔和肠黏膜、骨髓细胞、胚胎细胞等增殖较活跃的组织，甲氨蝶呤会影响其细胞合成，从而造成胃肠道的不良反应，以及产生骨髓抑制和影响胚胎发育。恶心和厌食是甲氨蝶呤常见的胃肠道不良反应；其具有剂量依赖性，睡前服药或与食物同服以及补充叶酸，可以减少此类症状的发生。除此之外，还有4种不良反应需要重点关注。

1.骨髓抑制

骨髓抑制是甲氨蝶呤最危险的不良反应，主要表现为白细胞减少、血小板减少、大细胞性贫血及全血细胞减少。为及时发现骨髓抑制，患者需要了解：黏膜炎和皮肤溃疡一般出现在血细胞减少之前，若使用甲氨蝶呤后（尤其是最初使用）出现口腔溃疡及发热，须警惕骨髓抑制的可能，应尽早就诊，进行血常规检查。甲氨蝶呤导致骨髓抑制具有可确定的危险因素，常见为高龄、联合用药及肾功能不全等。

2.肝毒性

甲氨蝶呤可能引起肝纤维化和肝硬化。患者可能出现血清谷草转氨酶（AST）和（或）谷丙转氨酶（ALT）值升高，但通常较轻微，而且具有自限性。研究显示，约5%的患者会出现高于正常值上限2倍的

升高,但是这些异常可以随着剂量的改变或停用而消失,甚至有些患者在不改变剂量的情况下,转氨酶异常的情况也会改善。甲氨蝶呤对肝脏的影响与累积剂量有关:当用药总剂量超过1.5~2.0 g时,注意定期监测肝功能。

3.肾毒性

甲氨蝶呤主要由肾脏排出,其间在肾小球中滤过,并在肾小管中活跃分泌和重吸收。因此,患者的肾功能影响甲氨蝶呤不良反应的发生风险,肾功能恶化与药物毒性的增加有关;用药前,必须首先明确有无潜在的肾脏疾病。这点对于老年人而言尤为重要,因为老年人随着年龄增长肾功能会下降,导致甲氨蝶呤在体内蓄积,即使正常剂量也会

增加肾脏毒性。所以,临床治疗中,医生会根据用药前患者肾功能的分级对甲氨蝶呤的剂量进行评估。

4.肺毒性

甲氨蝶呤诱导的间质性肺炎是低剂量甲氨蝶呤治疗的一种严重的并发症,发病率大约为3%~7%。症状为非特异性的,通常表现为急性咳嗽、发热、呼吸短促以及其他呼吸道的症状和体征,可以出现在甲氨蝶呤治疗的不同时期。

针对上述4种不良反应,患者在服用甲氨蝶呤期间注意定期监测。监测项目和方法见表1。

注意三: 补充叶酸降毒性

甲氨蝶呤与二氢叶酸还原酶结合的亲和力远大于叶酸,与叶酸

呈竞争性结合二氢叶酸还原酶的作用,使四氢叶酸产生减少。这时加用叶酸,可直接向细胞提供四氢叶酸辅酶,避开甲氨蝶呤的抑制途径,从而减轻其细胞毒作用。

因此,推荐在甲氨蝶呤治疗期间补充叶酸,不仅可以减少胃肠道不良反应、黏膜炎症、血象异常和肝功能损害等,而且不会降低甲氨蝶呤的疗效。一般在服用甲氨蝶呤后的第2天口服叶酸5~10 mg,每周1次。

注意四: 围手术期继续用

研究显示,在关节手术的围手术期,患者继续服用甲氨蝶呤并不会增加感染及术后并发症的发生率,且对伤口愈合无不良影响;相反,停用甲氨蝶呤患者疾病的复发率更高。因此,对于需要进行髌关节置换和全膝关节置换的患者,在围手术期可以继续使用当前剂量的甲氨蝶呤。

注意五: 相互作用查这里

(1)甲氨蝶呤可以引起血液中尿酸的水平升高,对于尿酸控制不佳的痛风或高尿酸血症患者,应增加别嘌醇等药物的剂量。

(2)甲氨蝶呤会增加抗凝血的作用,甚至可能引起肝脏凝血因子缺少和(或)血小板减少症,因此与其他抗凝药物同用时须谨慎。

(3)口服卡那霉素会增加甲氨蝶呤的吸收,而口服新生霉素钠可减少其吸收。

(4)氨苯蝶啶、乙胺嘧啶等药物均有拮抗叶酸的作用,与甲氨蝶呤同用,可能导致毒副作用进一步增加。

表1 甲氨蝶呤用药期间监测表

项目	方法
血液系统监测	开始使用甲氨蝶呤的第一个月,每1~2周监测1次血常规;之后,每2~4周监测1次,直至达到稳定的给药方案;最后,可视情况每1~3个月监测1次。若出现白细胞计数 $<3.5 \times 10^9/L$ 和(或)血小板计数 $<100 \times 10^9/L$,应减量用药或暂时停药
肝功能监测	每2~3个月监测1次肝功能。若转氨酶升高小于正常值2~3倍,2~4周后复查肝功能;若转氨酶升高大于正常值2~3倍,在明确有无其他危险因素的同时减少甲氨蝶呤的剂量
肾功能监测	每2~3个月监测1次肾功能。根据肾功能调整甲氨蝶呤的剂量
肺毒性监测	患者密切注意有无呼吸系统症状出现,如有下列情况,需进行肺部影像学检查,必要时进一步专科就诊:①出现呼吸科疾病的相关症状;②患者年龄 >40 岁,有吸烟史或既往有呼吸道疾病史

表2 与甲氨蝶呤相互作用而增加毒性的药物及机制

作用机制	药物
减少肾脏排泄	非甾体类抗炎药、丙磺舒、水杨酸盐类、磺胺类、青霉素类、环孢素、质子泵抑制剂
增加肝毒性	他汀类、乙醇、硫唑嘌呤、四环素类、维A酸类
降低甲氨蝶呤蛋白结合率	非甾体类抗炎药、巴比妥类、苯妥英钠、青霉素类、氯霉素类、四环素类、磺胺类、水杨酸类
同时抑制叶酸代谢途径	甲氧苄氨嘧啶、磺胺类、巴比妥类、呋喃妥英、氨苯砜
干扰细胞内甲氨蝶呤转运	丙磺舒、双嘧达莫

(5) 与氟尿嘧啶同用, 或先用氟尿嘧啶后用甲氨蝶呤, 均会产生拮抗作用; 但是, 如果先用甲氨蝶呤, 间隔4~6小时后再用氟尿嘧啶, 则可产生协同作用。

其他与甲氨蝶呤之间存在相互作用, 可能导致毒性增加的药物见表2。

注意六: 这些情况是禁忌

(1) 严重的血液学和淋巴学疾病, 如骨髓增生症、再生障碍性贫血、纯红细胞增生症、最近5年内的淋巴增生性疾病, 以及严重的白细胞或血小板减少症[白细胞计数 $<3.0 \times 10^9/L$ 和(或)血小板计数 $<50 \times 10^9/L$]。

(2) 肝脏疾病, 如急性或慢性活动性乙型或丙型病毒性肝炎, 以及肝硬化。

(3) 严重的肾脏疾病, 如需要进行透析的终末期肾脏疾病。

(4) 严重的呼吸系统疾病, 如使用肺功能测试估计的生命容量百分比小于80%, 或胸部X光片上看到严重肺纤维化。

(5) 甲氨蝶呤有一定的胚胎毒性和明确的致畸性。甲氨蝶呤可能导致胎儿心脏、骨骼、神经系统畸形, 接受甲氨蝶呤治疗的女性应停药至少3个月后再妊娠或哺乳; 同期, 男性患者也要予以配合。受孕前3个月内接受低剂量甲氨蝶呤治疗的女性, 在整个妊娠期都要口服叶酸5 mg/d治疗; 怀孕期间接触甲氨蝶呤可能导致甲氨蝶呤相关的胚胎病, 包括中枢神经系统畸形、颅骨畸形、四肢发育不良、腭裂等。哺乳期禁用甲氨蝶呤, 因为在



人的乳汁中可以检测到甲氨蝶呤。

最后, 不知道细心的朋友可曾发现: 把每一段的标题连在一起就是一首帮您记忆的顺口溜哦!

每周固定时间服,
定期监测不可少。

补充叶酸降毒性,
围手术期继续用。
相互作用查这里,
这些情况是禁忌。

(本系列待续) 