

甲氨蝶呤治疗银屑病的临床应用

姜文成¹, 沈芳¹, 郑淇¹, 高春洁¹, 王明霞¹, 赵淮波¹, 李斌^{2*}

(1. 上海市皮肤病医院中西医结合科, 上海 200443; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院皮肤科, 上海 200437)

摘要: 银屑病的治疗进入生物制剂时代, 甲氨蝶呤(methotrexate)仍然是系统治疗银屑病的基础用药之一。本文就甲氨蝶呤的作用机制、药代动力学、剂量选择、联合用药、有效性及安全性等方面进行了概述, 并对其未来的应用进行了展望。

关键词: 甲氨蝶呤; 银屑病; 治疗

中图分类号: R758.63; R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-9188(2019)11-0765-06

DOI: 10.13683/j.wph.2019.11.004

The clinical application of methotrexate in the treatment of psoriasis

JIANG Wen-cheng¹, SHEN Fang¹, ZHENG Qi¹, GAO Chun-jie¹, WANG Ming-xia¹, ZHAO Huai-bo¹, Li Bin^{2*}

(1. Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Shanghai Skin Disease Hospital, Shanghai 200443, China;

2. Department of Dermatology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

Abstract: The treatment of psoriasis has enter the era of biotherapy, however methotrexate (MTX) is still one of the basic drugs for systemic treatment of psoriasis. In this paper, the mechanism of action, pharmacokinetics, dose selection, combination of drugs, efficacy and safety of MTX were reviewed, and its future application is also prospected.

Key words: methotrexate; psoriasis; treatment

银屑病是一种与遗传环境因素相关的慢性、炎症性、复发性皮肤病, 严重危害患者的身心健康和生活质量。其发病率每年呈上升趋势, 全球成人银屑病患者率为 0.51% ~ 11.43%, 儿童银屑病患者率为 1.37%^[1], 我国银屑病患者率为 0.47%^[2]。银屑病的发病机制复杂且尚未完全明确。临床上将银屑病的严重程度其划分为轻、中及重三度。其中, 中、重度银屑病单用外用制剂治疗无法控制, 需系统用药, 或联合光疗等物理治疗和/(或)生物制剂等。

甲氨蝶呤(methotrexate)作为经典的免疫抑制

剂, 是氨蝶呤的衍生物, 氨蝶呤是一种叶酸拮抗剂, 最初用于治疗血液系统恶性肿瘤。甲氨蝶呤用于治疗银屑病有五十多年的历史。根据全球范围内的指南, 甲氨蝶呤目前是银屑病的一线系统治疗药物, 用于中、重度银屑病以及关节炎型、泛发性脓疱型及红皮病型银屑病的治疗。肝脏毒性等不良反应一定程度上限制了甲氨蝶呤的长期使用。目前研究认为甲氨蝶呤通过影响表皮细胞和各种免疫细胞起作用, 主要抑制细胞生长周期的 S 相, 进而抑制表皮细胞增殖, 减少血液中 T 淋巴细胞及单核细胞数量, 抑制中性粒细胞的趋化性。甲氨蝶呤可通过抑制二氢叶酸还原酶, 抑制角质形成细胞 DNA 的合成, 具有抗增生作用。体外试验表明甲氨蝶呤还可以通过诱导免疫细胞凋亡及抑制免疫细胞激活发挥抗炎效应^[3]。甲氨蝶呤在用药过程中不同个体对药物治疗

收稿日期: 2019-10-14

作者简介: 姜文成, 讲师, 副主任医师, 博士, 研究方向: 中西医结合防治皮肤病。

通讯作者: 李斌, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 中西医结合皮肤病临床和科研工作。

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2018YFC1705301)

反应有差异, 并可能产生一些药物不良反应, 这些一定程度上限制了其临床应用。本文通过分析近年来与甲氨蝶呤治疗银屑病的相关研究, 对本药治疗银屑病提供参考和借鉴。

1 甲氨蝶呤的作用机制

甲氨蝶呤的作用机制具有多重效应, 但在银屑病治疗中主要发挥抗炎及免疫抑制的作用^[4]。甲氨蝶呤及其肝代谢产物在细胞中受多聚谷氨酸偶联。甲氨蝶呤多聚谷氨酸可导致血清腺苷水平升高。腺苷通过与 A2b 和 A3 受体结合发挥抗炎作用。高剂量甲氨蝶呤抑制双氢叶酸还原酶, 使嘌呤和嘧啶合成减少, 从而发挥抗增殖作用, 例如对皮肤细胞、肿瘤细胞及红细胞的抑制。叶酸通常用于改善胃肠道症状, 但也有研究表明叶酸会降低甲氨蝶呤的疗效^[5]。甲氨蝶呤作用机制复杂, 研究其机制有助于优化甲氨蝶呤治疗银屑病的临床应用。

2 甲氨蝶呤药代动力学和安全性

甲氨蝶呤常见的给药方式包括口服、皮下注射及肌肉注射, 其中用于治疗银屑病的最常用途径为口服。甲氨蝶呤经肠道吸收后在肝脏中部分代谢为 7-羟基甲氨蝶呤, 甲氨蝶呤对分解代谢能力高的患者治疗反应较差。由于药物吸收和肾脏清除差异等影响^[6], 甲氨蝶呤药代动力学在患者个体间存在差异^[5]。若同时使用四环素、磺胺类药物, 因其与甲氨蝶呤直接竞争白蛋白, 甲氨蝶呤的血清水平可能升高。甲氨蝶呤主要通过肾小球滤过排出。因此如果患者肾功能不全或同时服用非甾体类抗炎药物、抗菌药物等可导致甲氨蝶呤的肾脏排泄减少, 应避免使用甲氨蝶呤治疗。

甲氨蝶呤不良反应发生率较高, 但致死率极低, 每年因甲氨蝶呤导致的死亡率为 1.2/10 万例^[7]。最常见的不良反应是恶心、腹泻及食欲不振等胃肠道反应, 神经系统常见的不良反应有头痛、嗜睡和眩晕。甲氨蝶呤急性、重度中毒可表现为皮肤糜烂、溃疡。此外, 甲氨蝶呤还可影响骨髓, 导致全血细胞减少。甲氨蝶呤的慢性不良反应主要表现为肝纤维化, 并

可能发展为肝硬化。因此, 临床上必须严格掌握甲氨蝶呤的适应证和禁忌证。根据美国 FDA 意见, 甲氨蝶呤具有致畸和诱发突变的作用, 孕妇或哺乳期妇女应禁用, 并且男女双方计划受孕前需要至少 3 个月的洗脱期。目前没有甲氨蝶呤的心脏毒性报道, 反而有研究显示甲氨蝶呤具有一定的心脏保护作用, 这可能与甲氨蝶呤可降低某些促炎细胞因子有关^[8]。

3 甲氨蝶呤治疗银屑病的临床应用

3.1 剂量选择

甲氨蝶呤的使用剂量可从一周 5 ~ 25 mg 不等。不同指南推荐以及医生经验、患者依从性有所不同。小剂量使用可能有助于提高患者服药依从性。一般患者初始剂量为一周 5 ~ 15 mg, 最常用的初始剂量为一周 7.5 mg。对于体弱患者, 如老年人或肾功能不全者, 初始剂量为一周 5 ~ 7.5 mg。普遍认为甲氨蝶呤的起效时间为 4 ~ 8 周, 部分对治疗敏感的患者可在 2 ~ 4 周显效, 因此建议在第 8 周调整剂量(增加 5 mg/周)。如果在增加剂量后 4 ~ 8 周仍未见足够的反应, 可进一步逐渐增加剂量(每 2 ~ 4 周增加 2.5 mg/周), 最大剂量为一周 25 mg。对反应良好者应考虑减少剂量, 病情平稳时, 一般每月减少 2.5 mg, 直至维持剂量。维持剂量根据患者的病情而定, 一般为一周 2.5 ~ 7.5 mg^[9]。一项关于甲氨蝶呤单药治疗银屑病的系统评价建议口服治疗初始剂量为一周 10 ~ 15 mg, 根据病情需要, 如患者能够耐受, 可增加至一周 20 mg^[10]。

3.2 与经典用药联合应用

一项研究共纳入 115 例泛发性脓疱型银屑病及红皮病型银屑病患者以评价阿维 A (acitretin)、甲氨蝶呤及两者联合治疗的效果, 结果显示, 联合组治疗脓疱型银屑病有效率高于甲氨蝶呤组, 联合组治疗红皮病型银屑病有效率高于阿维 A 组和甲氨蝶呤组, 且各组不良反应无显著差异^[11]。张超等^[12]研究比较了阿维 A 与甲氨蝶呤用于泛发性脓疱型银屑病和红皮病型银屑病的疗效, 结果显示, 阿维 A 与甲氨蝶呤治疗此两型银屑病的疗效相当, 但阿维 A

治疗泛发性脓疱型银屑病效果更显著,而甲氨蝶呤治疗红皮病型银屑病效果更好,此外,甲氨蝶呤安全性更高。另有研究显示阿维 A 联合甲氨蝶呤治疗难治性中、重度银屑病的疗效确切,且未发现明显不良反应^[13]。张钰^[14] 研究观察了阿维 A 和甲氨蝶呤治疗寻常型银屑病的疗效,结果发现,阿维 A 起效较甲氨蝶呤更快,两者单一应用均有较好的疗效,治疗 4 周及 8 周时两者疗效无显著差异,但阿维 A 的不良反应发生率为 90%,高于甲氨蝶呤的 23.3%。一项以脓疱型银屑病患者为对象的研究对比了环孢素 (ciclosporin) 与甲氨蝶呤的治疗效果,结果显示,两者临床疗效无显著差异,而环孢素 A 在早期症状控制上优于甲氨蝶呤,且肝功能和血常规异常的发生风险更低,但高血压的发生风险更高^[15]。有学者采用甲氨蝶呤 (每周 10 mg 口服) 联合环磷酰胺 (cyclophosphamide, 0.2 ~ 0.4 g, 每 3 周 1 次静脉滴注) 治疗关节炎型银屑病,发现其疗效显著且未出现明显不良反应^[16]。另有研究显示,柳氮磺吡啶 (sulfasalazine) 联合甲氨蝶呤治疗关节炎型银屑病疗效优于甲氨蝶呤单药治疗,且安全性无显著差异^[17]。一项 Meta 分析评价环孢素 A、甲氨蝶呤及阿维 A 治疗泛发性脓疱型银屑病的有效性,结果显示,3 种药物的疗效无差异;在安全性反面,环孢素 A 与甲氨蝶呤的不良反应率相近,阿维 A 治疗不良反应发生率虽高于前两者,但不良反应症状较轻,故而推荐一般的泛发性脓疱型银屑病治疗首选阿维 A,若无效则可选择免疫抑制剂^[18]。另一项 Meta 分析评价甲氨蝶呤和阿维 A 治疗银屑病的疗效,结果显示,治疗 6 周时两者疗效无显著差异,12 周时甲氨蝶呤疗效优于阿维 A,且甲氨蝶呤不良反应发生率低于阿维 A,甲氨蝶呤与阿维 A 复发率比较无显著差异^[19]。

3.3 与中医药联合应用

银屑病属于中医学的“白疔”范畴。临床上可采用中药饮片、中成药联合甲氨蝶呤治疗银屑病。张玉兰^[20] 采用自拟方加味当归饮子联合甲氨蝶呤治

疗关节炎型银屑病,结果发现,联合组有效率高高于单用甲氨蝶呤,且治疗后联合组 C 反应蛋白、血沉水平低于甲氨蝶呤组。中药外治法联合甲氨蝶呤也可用于治疗银屑病。有学者发现采用甲氨蝶呤联合中药熏洗治疗关节炎型银屑病可改善临床症状、提高疗效及患者满意度^[21]。另有研究显示,中药熏蒸联合甲氨蝶呤治疗关节炎型银屑病能有效减轻患者关节肿痛并可促进关节功能恢复^[22]。此外,还有诸多研究评价了中药单体制剂联合甲氨蝶呤治疗银屑病的效果。张丽等^[23] 发现白芍总苷联合甲氨蝶呤可用于治疗重度寻常型银屑病,其不但有较好的疗效,可降低肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 及白介素 (interleukin, IL)-18 水平,且减少了口腔溃疡及血细胞减少等不良反应。此外,有研究显示,应用复方甘草酸苷联合甲氨蝶呤可有效治疗红皮病型银屑病,减少药物不良反应,并可降低 IL-17 及 IL-23 水平^[24]。亦有其他研究显示复方甘草酸苷联合甲氨蝶呤治疗寻常型银屑病的有效率高高于甲氨蝶呤单药组^[25]。

3.4 与生物制剂联合应用

不同生物制剂治疗不同类型银屑病各有优势。一项系统评价显示,甲氨蝶呤治疗中、重度斑块型银屑病的疗效低于来氟米特 (leflunomide),但与吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil)、硫唑嘌呤 (azathioprine) 疗效相似,与环孢素比较存在差异,此外,与 TNF 拮抗剂比较,其疗效低于阿达木单抗 (adalimumab)、英夫利昔单抗 (infliximab);甲氨蝶呤治疗中、重度寻常型银屑病的疗效低于重组人 II 型 TNF 受体 - 抗体融合蛋白^[26]。但也有其他研究的结论与此结论不同。一项研究采用益赛普 (重组人 II 型 TNF 受体 - 抗体融合蛋白) 联合甲氨蝶呤治疗中、重度斑块型银屑病,联合组银屑病面积与严重性指数评分优于单用益赛普组,但联合组不良反应发生率高于单药益赛普组^[27]。另一项研究显示,益赛普联合甲氨蝶呤治疗组的有效率 (90%) 高于单用甲氨蝶呤组 (70%)^[28]。陶洪等^[29] 观察了英夫利

昔单抗联合甲氨蝶呤治疗关节炎型银屑病的有效性 & 安全性, 在该研究中甲氨蝶呤单药组初始剂量为一周 7.5 mg, 逐渐加量至一周 15 ~ 25 mg, 结果发现, 联合用药组疗效优于甲氨蝶呤单药组, 且两组均未出现严重不良反应。此外, 有 Meta 分析表明, 窄带紫外线 B (narrowband ultraviolet B, NB-UVB) 联合甲氨蝶呤治疗寻常型银屑病的痊愈率高于单用 NB-UVB 或甲氨蝶呤, 且联合组 UVB 剂量低于单用 UVB^[30]。

3.5 甲氨蝶呤在儿童银屑病的应用

儿童银屑病患者以局部治疗或光疗为主, 病情严重者需全身治疗。甲氨蝶呤用于儿童银屑病治疗效果良好。美国银屑病基金会共识^[31]指出甲氨蝶呤治疗儿童银屑病的不良反应小, 可在医师监测下使用。使用剂量为 0.2 ~ 0.4 mg/kg, 每周一次口服, 4 ~ 5 周后疗效好。目前国内甲氨蝶呤治疗儿童重度斑块型银屑病的临床研究不足。有研究显示, 儿童银屑病 (平均年龄 10.8 岁) 经甲氨蝶呤治疗 24 周后血清中 IL-17A、IL-23 和 TNF- α 水平均降低^[32], 有恶心、食欲减退、谷丙转氨酶及谷草转氨酶轻度升高等不良反应发生, 暂时停用甲氨蝶呤、减量或者对症处理后, 以上不良反应均改善, 无肝纤维化、心血管病变、肾毒性、血液毒性和生长发育受限等不良反应发生。值得注意的是, 国外甲氨蝶呤治疗儿童风湿性和皮肤疾病发生的主要不良反应也是胃肠道反应^[33]。

4 甲氨蝶呤非口服途径研究

甲氨蝶呤除了口服、皮下注射、肌内注射及静脉滴注等给药方式可用于银屑病治疗外, 还可外用。一项研究制备负载甲氨蝶呤的纳米乳外用制剂, 经皮肤局部使用观察到纳米乳制剂具有皮肤通透性良好, 皮肤滞留性有效的作用; 与口服甲氨蝶呤相比, 纳米乳在减少血清和组织积聚的情况下具有更好的疗效, 可提高患者的依从性, 减少全身不良反应^[34]。目前美国 FDA 已批准两种特殊的单次皮下甲氨蝶呤自动注射器上市^[35]。少数的临床观察提示皮下注射

甲氨蝶呤的疗效可能优于口服, 尤其对口服无效患者疗效更好。与口服甲氨蝶呤相比, 皮下注射甲氨蝶呤胃肠道不良反应的发生率也较低^[36]。目前缺乏针对皮下注射甲氨蝶呤治疗银屑病的循证研究, 需要更多的研究探索皮下注射甲氨蝶呤治疗严重顽固性银屑病的疗效。

5 甲氨蝶呤对银屑病其他靶器官或分子指标的影响

研究表明, 银屑病患者经系统性抗炎治疗可降低心血管疾病发生风险^[37]。有学者调查短期甲氨蝶呤治疗对银屑病患者的冠状动脉内皮细胞功能的影响, 发现短期应用甲氨蝶呤可改善银屑病患者皮损严重程度及皮肤病生活质量, 但未能改善其冠状动脉内皮细胞功能, 考虑甲氨蝶呤可能从其他途径降低心血管疾病发生风险^[38]。银屑病近来被认为与代谢性疾病密切相关。阳芳等^[39]观察银屑病患者脂联素和瘦素水平治疗前后差异, 发现银屑病患者脂联素水平较正常组降低, 瘦素水平高于正常对照组; 经 12 周甲氨蝶呤联合卡泊三醇 (calcipotriene) 软膏治疗, 脂联素水平较治疗前明显升高, 瘦素水平较治疗前显著降低。表明使用甲氨蝶呤和卡泊三醇软膏治疗银屑病, 可能降低银屑病患者的代谢综合征发生率。

6 总结及展望

临床应用上, 患者对相同剂量的甲氨蝶呤可有不同反应, 因此应重视个体化给药。当采用一定剂量口服甲氨蝶呤治疗效果不明显时, 除增加剂量外还可考虑联合其他药物治疗; 临床应用时应全面考虑年龄、肝肾功能等影响因素, 以预防与甲氨蝶呤有关的不良事件。

虽然以生物制剂为代表的新的治疗方法被广泛用于银屑病治疗, 但随着对甲氨蝶呤和银屑病机制研究的不断深入, 未来甲氨蝶呤在银屑病的治疗中仍会发挥重要的作用。甲氨蝶呤有望更广泛地用于各型银屑病的联合治疗, 并在使用剂量上找到更多的循证医学依据, 更安全地应用于临床。

参考文献:

- [1] Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(2): 205-212.
- [2] 张建中. 银屑病的流行病学与危险因素[J]. *实用医院临床杂志*, 2013, 10(1): 4-6.
- [3] Gyulai R, Bagot M, Griffiths CE, *et al.* Current practice of methotrexate use for psoriasis: results of a worldwide survey among dermatologist[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(2): 224-231.
- [4] Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, *et al.* British association of dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175: 23-44.
- [5] Chladek J, Simkova M, Vaneckova J, *et al.* The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(4): 347-355.
- [6] Chládek J, Grim J, Martínková J, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 54(2): 147-156.
- [7] Lucas J, Ntuen E, Pearce DJ, *et al.* Methotrexate: understanding the risk in psoriasis patients[J]. *J Dermatolog Treat*, 2009, 20(5): 311-313.
- [8] Moreira DM, da Silva RL, Vieira JL, *et al.* Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis: inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2015, 15(1): 1-11.
- [9] Menting SP, Dekker PM, Limpens J, *et al.* Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis a systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(1): 23-28.
- [10] Ros S, Puig L, Carrascosa JM. Cumulative life course impairment: the imprint of psoriasis on the patient's life[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2014, 105(2): 128-134.
- [11] 储小燕, 芦桂青, 康莉, 等. 阿维A联合甲氨蝶呤治疗脓疱性及红皮病性银屑病的回顾分析[J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48(6): 352-354.
- [12] 张超, 王娇, 陈蕊, 等. 阿维A与甲氨蝶呤治疗泛发性脓疱型和红皮病型银屑病的疗效及安全分析[J]. *中外医疗*, 2015, 34(24): 115-116.
- [13] 陈慧娟, 梁晓冬, 邓婕, 等. 阿维A与甲氨蝶呤联合治疗难治性中重度银屑病疗效观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2018, 32(5): 610-614.
- [14] 张钰. 阿维A与甲氨蝶呤治疗寻常型银屑病的临床疗效分析[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [15] 孟维维. 脓疱型银屑病采用环孢素A与甲氨蝶呤治疗的比较研究[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(18): 183-185.
- [16] 王丽华, 王燕, 王若新. 甲氨蝶呤联合环磷酰胺治疗银屑病关节炎疗效观察[J]. *临床医药实践*, 2015, 24(9): 670-672.
- [17] 洗伟福, 成世立, 邹进益. 柳氮磺吡啶与甲氨蝶呤治疗银屑病性关节炎疗效[J]. *数理医药学杂志*, 2019, 32(3): 418-419.
- [18] 纪书蒙. 环孢素A、甲氨蝶呤、阿维A治疗泛发性脓疱型银屑病的Meta分析[J]. *泰山医学院学报*, 2018, 39(9): 973-978.
- [19] 罗丽敏, 李军, 刘劲松, 等. 甲氨蝶呤和阿维A治疗银屑病效果比较的Meta分析[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(29): 136-139.
- [20] 张玉兰. 加味当归饮子联合甲氨蝶呤对银屑病关节炎患者的疗效观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(8): 70-71.
- [21] 朱青静. 甲氨蝶呤联合中药熏洗治疗银屑病关节炎效果观察[J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(15): 112-113.
- [22] 周云, 陈鹏. 中药熏蒸联合甲氨蝶呤治疗银屑病关节炎32例疗效观察[J]. *湖南中医杂志*, 2016, 32(12): 68-69.
- [23] 张丽, 陈启红, 曾同祥. 白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗重度寻常型银屑病的临床观察[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(9): 1459-1462.
- [24] 张丽, 陈启红, 李霞, 等. 复方甘草酸苷联合甲氨蝶呤治疗红皮病型银屑病疗效及其对患者血清IL-17、IL-23水平的影响[J]. *海南医学*, 2016, 27(17): 2775-2777.
- [25] 邓坚真. 甲氨蝶呤合复方甘草酸苷片治疗寻常型银屑病50例临床观察[J]. *中国民族民间医药*, 2015, 24(17): 70-71.
- [26] 胡蝶, 兰瑛, 宋海宁, 等. 甲氨蝶呤治疗银屑病的系统评价[J]. *华西药理学杂志*, 2015, 30(5): 623-626.
- [27] 张玲玲, 龚瑜, 于倩, 等. 益赛普联合甲氨蝶呤治疗中重度斑块型银屑病的有效性和安全性[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2018, 39(2): 7-11.
- [28] 范蓉, 陈思华. 益赛普联合甲氨蝶呤治疗中重度斑块型银屑病疗效观察[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(24): 4568-4569.
- [29] 陶洪, 郑建国, 叶青, 等. 英夫利昔单抗联合甲氨蝶呤对银屑病关节炎患者血清碱性磷酸酶水平的影响及疗效分析[J].

中国免疫学杂志, 2019, 35 (4): 476-479.

- [30] 曾菁莘, 张锡宝, 朱慧兰, 等. NB-UVB联合甲氨蝶呤治疗银屑病疗效与安全性的Meta分析[J]. 中国激光医学杂志, 2018, 27 (1): 18-25.
- [31] Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future[J]. Clin Exp Dermatol, 2013, 38 (6): 573-588.
- [32] 顾洋, 王召阳, 向欣, 等. 甲氨蝶呤治疗儿童重度斑块型银屑病的疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33 (8): 890-894.
- [33] de Jager ME, de Jong Em, van de Kerkhof PC, *et al.* Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review[J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 62 (6): 1013-1030.
- [34] Rajitha P, Shammika P, Aiswarya S, *et al.* Chaulmoogra oil based methotrexate loaded topical nanoemulsion for the treatment of psoriasis[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2019, 49: 463-476.
- [35] Manalo IF, Gilbert KE, Wu JJ. Subcutaneous methotrexate for symptomatic control of severe recalcitrant psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptability[J]. Psoriasis (Auckl), 2015, 5: 65-70.
- [36] Vena GA, Cassano N, Iannone F. Update on subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis and psoriasis[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14: 105-116.
- [37] Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, *et al.* Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study[J]. J Intern Med, 2013, 273 (2): 197-204.
- [38] 钱江, 邓俊, 田雅兰, 等. 甲氨蝶呤对银屑病患者冠状动脉内皮功能影响的研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2015, 44 (5): 286-287.
- [39] 阳芳, 粟娟, 高辉, 等. 甲氨蝶呤和卡泊三醇软膏对银屑病患者脂联素和瘦素水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15 (6): 705-707.

(编辑: 王 佳)

广告索引

- | | | | |
|-----|----------------|-----|--------------|
| 封二 | 石家庄四药有限公司 | 前插2 | 江苏豪森药业股份有限公司 |
| 封三 | 辰欣药业股份有限公司 | 前插3 | 北京泰德制药股份有限公司 |
| 前插1 | 山东罗欣药业集团股份有限公司 | | |