

来氟米特诱导的间质性肺炎文献分析[△]

曾江^{1*},王春江²,吴洪文¹,杨志杰¹,兰天¹,叶超^{3#}(1.广西医科大学第四附属医院药学部,广西柳州 545005;2.中南大学湘雅三医院药学部,长沙 410013;3.长沙市第三医院药学部,长沙 410015)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)01-0079-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.01.14



摘要 目的 研究来氟米特诱导的间质性肺炎(Lef-IP)的临床特征,为其临床诊治、预防提供参考。方法 收集2004年1月—2021年6月国内公开发表的Lef-IP病例报告,提取患者相关信息(基本特征、临床表现、影像学表现、实验室检查结果、组织病理学检查结果、治疗与转归等),进行回顾性分析。结果 共纳入24篇文献,包含54例Lef-IP患者,中位年龄61岁(9~83岁),肺部症状出现在用药后3.3~132.9周(中位时间14.5周),给予来氟米特负荷剂量的患者出现肺部症状中位时间更短(7.5周)。患者主要的临床表现为呼吸困难(占85.2%)、咳嗽(占57.4%)、发热(占53.7%);影像学检查中CT表现为双肺磨玻璃影的有19例,胸片表现为双肺间质性浸润的有29例;血气分析可表现为低氧血症和低碳酸血症;C反应蛋白和涎液化糖链抗原水平增高;组织病理学检查主要表现为间质性肺炎(8例),其中弥漫性肺泡损伤3例、支气管肺泡灌洗液出现淋巴细胞4例、非干酪性肉芽肿1例。停用来氟米特并予以相应处理(抗菌药物、激素、考来烯胺、血浆置换)后,35例(占64.8%)患者肺部症状恢复正常或好转。12例(占22.2%)患者死亡,而与未发热患者(8.0%)相比,发热患者可能有更高的病死率(34.5%, $P=0.02$)。结论 Lef-IP的主要临床表现为呼吸困难、咳嗽、发热。应该避免一开始就给予负荷剂量来氟米特治疗;当出现Lef-IP时,停用来氟米特并予以相应治疗,大部分患者肺部症状可恢复正常或好转。

关键词 来氟米特;间质性肺炎;不良反应;文献分析

Literature analysis of leflunomide-induced interstitial pneumonia

ZENG Jiang¹, WANG Chunjiang², WU Hongwen¹, YANG Zhijie¹, LAN Tian¹, YE Chao³(1. Dept. of Pharmacy, the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Liuzhou 545005, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the clinical characteristics of leflunomide-induced interstitial pneumonia (Lef-IP), and to provide reference for its clinical diagnosis, treatment and prevention. **METHODS** Lef-IP cases published in domestic and foreign journals from January 2004 to June 2021 were collected. Relevant information of patients were extracted and analyzed retrospectively, including basic characteristics, clinical manifestations, imaging manifestations, laboratory examinations, histopathological examinations, treatment and outcome. **RESULTS** A total of 54 Lef-IP patients from case reports of 24 publications were included, with a median age of 61 years (9-83 years). Pulmonary symptoms appeared from 3.3 weeks to 132.9 weeks (median time of 14.5 weeks). Patients with a loading dose of leflunomide have a shorter median time to pulmonary symptoms appearing (7.5 weeks). The main clinical manifestations were dyspnea (85.2%), cough (57.4%), fever (53.7%). CT imaging examination showed 19 cases with ground-glass shadow in both lungs, and 29 cases showed interstitial infiltration in both lungs on chest radiograph; blood gas analysis showed hypoxemia and hypocapnia; the levels of C-reactive protein and Krebs von Den lungen-6 (KL-6) increased; histopathological examination mainly showed interstitial pneumonia (8 cases), including 3 cases of diffuse alveolar injury, 4 cases of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid, and 1 case of noncaseating granuloma. After discontinued leflunomide and symptomatic treatment (antibiotics, hormones, colecenamine, plasma exchange), 35 patients (64.8%) recovered or improved their lung symptoms. Twelve patients (22.2%) died, and patients with fever may had a higher mortality rate (34.5%, $P=0.02$). **CONCLUSIONS** The main clinical manifestations of Lef-IP are dyspnea, cough and fever. Loading doses of leflunomide should be avoided at the beginning of treatment. When lef-IP occurs, leflunomide is discontinued and corresponding treatment is

△ 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研项目(No.Z20200492)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0772-3815091。E-mail:zengjiang1985@126.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0731-85171341。E-mail:yechao1234256@163.com

given, and most of the patients' pulmonary symptoms can return to normal or be improved.

KEYWORDS leflunomide; interstitial pneumonia; ADR; literature analysis

来氟米特(leflunomide)是一种合成的小分子异噁唑类化合物,可通过抑制体内二氢乳清酸脱氢酶的活性、阻断嘧啶核苷酸的合成,从而抑制细胞内DNA和RNA的合成,抑制细胞免疫和体液免疫^[1]。临床上,来氟米特、甲氨蝶呤等作为免疫抑制剂被广泛应用^[2]。目前,来氟米特被批准用于类风湿关节炎、狼疮性肾炎、成人斯蒂尔病、强直性脊柱炎、克罗恩病与其他免疫性肾脏疾病[免疫球蛋白A(immunoglobulin A,IgA)肾病、难治性肾病综合征、肾移植等]的治疗^[3-6]。临床试验中,该药最常见的不良反应是胃肠道反应(如腹泻、消化不良、恶心、呕吐、腹痛、口腔溃疡)、肝功能异常、药疹、脱发、感染、体质量减轻和高血压等^[7-8];而药物性间质性肺损伤是来氟米特罕见的严重不良反应之一^[9]。2004年,日本首先报告了来氟米特相关的间质性肺部疾病个案^[10]。此后,国内外有越来越多来氟米特诱导的间质性肺炎(leflunomide-induced interstitial pneumonia, Lef-IP)的研究被报道。本文就Lef-IP病例的相关文献进行回顾性分析,总结患者临床特征,为Lef-IP的临床诊治、预防提供科学的参考依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献数据库、Web of Science、PubMed等中英文数据库,收集2004年1月—2021年6月国内外公开发表的Lef-IP相关文献。英文检索词为“leflunomide”“interstitial pneumonia”“lung”“pulmonary”“toxicity”“complications”“pneumonia”“adverse reactions”;中文检索词为“来氟米特”“间质性肺炎”“肺炎”“毒性”“并发症”“不良反应”。采用主题词和自由词的形式进行组合检索。

1.2 纳入标准

本研究的纳入标准包括:(1)纳入病例要有完整的病史、治疗及预后等资料;(2)文献所涉及的数据信息有明确可靠的研究来源,包括文献发表的时间、作者等。

1.3 排除标准

本研究排除重复报道的病例、综述、只有摘要而未见全文的文献以及数据不完整而无法利用的文献。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以中位数(范围)表示;计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

1.5 观察指标

本研究的观察指标包括患者基本特征、临床表现、影像学表现、实验室检查结果、组织病理学结果、治疗与

转归等。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入患者的基本特征

共检索出1 574篇文献,剔除后获得718篇文献,然后剔除综述类、数据不完整等不符合纳入标准的文献694篇,最终纳入文献24篇^[11-34],其中中文文献10篇^[11-20]、英文文献14篇^[21-34],合计54例Lef-IP患者。患者年龄为9~83岁(中位年龄61岁),主要集中在亚洲国家(29例,占53.7%)。44例(占81.5%)患者使用来氟米特治疗类风湿关节炎,31例(占57.4%)患者以来氟米特20 mg/d作为维持剂量,所有患者的用药疗程中位时间为12.8周。8例(占14.8%)患者给予来氟米特负荷剂量,他们的肺部症状出现时间为4.4~12.9周(中位时间7.2周)。结果见表1(并非所有基本特征都被报道,故总例数可能少于54例)。

表1 纳入病例报告中患者的基本特征

基本特征	结果	基本特征	结果
年龄[中位数(范围)]/岁	61(9~83)	来氟米特维持剂量/例	
性别/例		10 mg, po, qd	8
男	22	20 mg, po, qd	31
女	32	30 mg, po, qd	2
国家/例		来氟米特疗程[中位数(范围)]/周	12.8(1.7, 132.9)
中国	14	来氟米特负荷剂量/例	
韩国	10	有	8
澳大利亚	7	无	46
日本	5	甲氨蝶呤用药史/例	
芬兰	5	有	26
英国	2	无	28
新西兰	7	联合应用甲氨蝶呤/例	
美国	2	有	20
德国	1	无	34
波兰	1	既往肺病史/例	
来氟米特适应证/例		有	11
类风湿关节炎	44	无	43
自身免疫性肾病	8	肺部症状出现时间[中位数(范围)]/周	
银屑病关节炎	1	使用来氟米特负荷剂量	7.2(4.4, 12.9)
强直性脊柱炎	1	未使用来氟米特负荷剂量	14.5(3.3, 132.9)
并发症/例			
高血压	5		
高脂血症	1		
糖尿病	1		
脂肪肝	1		

2.2 纳入病例报告中患者的临床表现

患者出现临床症状的时间为接受来氟米特治疗后的3.3~132.9周。其中,呼吸困难(占85.2%)、咳嗽(占57.4%)、发热(占53.7%)、呼吸衰竭(占14.8%)是肺部受累患者最常见的症状;大部分患者出现多种症状,并于出现症状后1 d至1个月内就诊。其中1例患者停药2周后出现了肺部症状^[22],另有7.4%的患者同时合并了肝损伤。结果见表2。

表2 纳入病例报告中患者的临床表现

临床表现	例次(占比/%)
呼吸困难	46(85.2)
咳嗽	31(57.4)
发热	29(53.7)
胸痛	2(3.7)
呼吸衰竭	8(14.8)
I型呼吸衰竭	8(100)
II型呼吸衰竭	0(0)
肝损伤	4(7.4)
其他不适(腹泻、盗汗、食欲减退、头痛等)	9(16.7)

2.3 纳入病例报告中患者的影像学表现

19例患者的CT检查主要表现为双肺磨玻璃影,29例患者胸片检查主要表现为双肺间质性浸润,8例患者CT或胸片检查表现为蜂窝状(表3)。经过治疗后,10例患者复查CT显示病灶吸收、恢复正常。

表3 纳入病例报告中患者的影像学表现

影像学表现	检验手段(例数)
双肺磨玻璃影	CT(19),胸片(7)
双肺间质性浸润	CT(10),胸片(29)
蜂窝病变	CT(3),胸片(5)
实变	胸片(2)
其他	CT(2),胸片(6)

2.4 纳入病例报告中患者的实验室检查结果

19例Lef-IP患者白细胞水平基本正常,18例患者C反应蛋白水平升高,10例患者血培养呈阴性,14例患者痰培养呈阴性,4例患者涎液化糖链抗原(Krebs von Den Lungen-6, KL-6)水平升高,21例患者呈现低氧血症;此外,12例患者呈现低碳酸血症,提示患者肺通气过度,引起了呼吸性碱中毒。结果见表4(表中,1 mmHg=0.133 kPa)。

表4 纳入病例报告中患者的实验室检查结果分析

项目	结果(例数)	正常值
白细胞水平	正常(19),升高(6)	$(4.0\sim 10.0)\times 10^9 L^{-1}$
C反应蛋白水平	5~264 mg/mL(18), <5 mg/mL(2)	<5 mg/mL
痰培养结果	阴性(14),肺孢子菌(1)	阴性
血培养结果	阴性(10)	阴性
KL-6水平	600~3000 U/mL(4)	<500 U/mL
氧分压(PaO ₂)	80~110 mmHg(5), 60~80 mmHg(8), 45~60 mmHg(7), <45 mmHg(6)	80~110 mmHg
二氧化碳分压(PaCO ₂)	<35 mmHg(12), 35~45 mmHg(3)	35~45 mmHg

2.5 纳入病例报告中患者的组织病理学结果

9例患者进行了组织病理学检查,结果8例为间质性肺炎。8例患者中,3例出现了弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)、形成了肺泡间隔纤维化伴透明膜,4例患者的支气管肺泡灌洗液以淋巴细胞为主,1例患者出现了非干酪性肉芽肿。

2.6 纳入病例报告中患者的治疗与转归

纳入的所有患者立即停用了来氟米特,其中28例次(占51.9%)患者给予了抗菌药物治疗,42例次(占77.8%)

患者给予了激素治疗,16例次(占29.6%)患者给予了考来烯胺,1例次(占1.9%)患者给予了血浆置换^[25]。35例(占64.8%)患者肺部症状好转或恢复正常,7例(占13.0%)未好转,12例(占22.2%)患者死亡。8例入院时诊断为呼吸衰竭的患者中有2例死亡,46例入院时未诊断为呼吸衰竭的患者中有10例死亡($P=0.838, \chi^2=3.52$);29例发热患者中有10例死亡(34.5%),25例未发热患者中有2例死亡(8.0%, $P=0.02, \chi^2=4.96$)。结果见表5。

表5 纳入病例报告中患者的转归情况

入院诊断	恢复正常或好转(n=35)	未好转(n=7)	死亡(n=12)
呼吸衰竭情况			
诊断为呼吸衰竭	4	2	2
未诊断为呼吸衰竭	31	5	10
发热情况			
发热	17	2	10
未发热	18	5	2

2.7 关联性评价

采用诺氏(Naranjo's)评估量表,对54例患者使用来氟米特与发生间质性肺炎的关联性进行评价,结果判定为“很可能有关”者13例、“可能有关”者41例。

3 讨论

Lef-IP的发病率尚不明确。Sawada等^[10]报道Lef-IP在日本的发病率(1.2%)明显高于西方国家(0.2%),这种差异可能与遗传多态性以及黄种人和白种人的平均体重质量差异有关^[10,35]。

Lef-IP的具体发病机制尚不清楚,可能与来氟米特抑制了诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)和基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinase, MMP1)的活性有关。来氟米特是前体药物,口服吸收后在肠壁和肝脏内转化为活性代谢物特立氟胺(A77-1726);由于肝肠循环,A77-1726的半衰期为(16.3±3.41) d,且血药浓度与剂量呈正相关^[10]。但Takeishi等^[28]认为Lef-IP与来氟米特的剂量无关,而与其活性代谢产物A77-1726的稳态水平有关。

到目前为止,尚未见任何前瞻性研究评估Lef-IP的风险因素。既往非前瞻性研究发现Lef-IP的高危因素主要包括:老年、吸烟、肺部疾病严重程度高、使用负荷剂量的来氟米特、低体质量(<40 kg)、既往合并肺部疾病和合并使用可能引起肺损伤的药物(如甲氨蝶呤)等^[9,28]。Lef-IP没有明确的诊断标准,目前采用的是Kremer等^[36]或Searles等^[37]提出的诊断标准,两种诊断都依赖于临床症状、影像学、组织病理学、血培养和痰培养结果等。本研究纳入的54例患者均在服用来氟米特后出现呼吸系

统临床表现,影像学以双肺磨玻璃影及间质性浸润为主。

本研究发现,使用和未使用来氟米特负荷剂量治疗的患者,肺部症状出现的中位时间分别是7.2周和14.5周,主要的临床表现均为呼吸困难、咳嗽、发热;血气分析可表现为低氧血症和低碳酸血症;而临床给予来氟米特负荷剂量,可使该药快速达到稳态血药浓度,但患者出现肺部症状的中位时间更短,因此应该避免一开始就给予负荷剂量治疗。大部分患者CT检查以双肺磨玻璃影为主要表现,胸片以双肺间质性浸润为主要表现,与Sakai等^[38]的报道相符。大部分患者血培养、痰培养及白细胞水平正常,C反应蛋白和KL-6水平增高,组织病理学活检主要提示为间质性肺炎。

Lef-IP发生后应立即停用来氟米特并避免再次使用,及时使用考来烯胺或活性炭清除体内来氟米特活性成分,同时应用激素,必要时进行机械通气、血浆置换^[30]。本文54例患者发生Lef-IP后均立即停用来氟米特,给予抗菌药物、激素、考来烯胺、血浆置换治疗的患者分别有28、42、16、1例次。经过治疗后,大部分患者的肺部症状恢复正常或好转,但仍有12例患者死亡;死亡患者中有10例出现过发热,提示发热患者可能有更高的病死率。

综上所述,Lef-IP可在用药的第3.3~132.9周出现肺部症状;主要临床表现为呼吸困难、咳嗽、发热;应该避免一开始就给予负荷剂量来氟米特治疗;当出现Lef-IP时,停用来氟米特后并给予适当治疗,肺部症状多可恢复正常或好转。在给患者使用来氟米特前,医务人员要熟悉该药的药理作用、用法用量、不良反应、药学监护要点等。在患者使用来氟米特治疗期间,医务人员应密切关注患者的临床表现,警惕Lef-IP的发生。本文纳入的文献均为病例报道,可能对结果带来一定的偏倚,上述结论需要更多的前瞻性研究来验证。

参考文献

[1] 郭明慧,吕爽,黄晶,等.来氟米特治疗类风湿关节炎药物基因组学研究进展[J].中华风湿病学杂志,2018,22(5):334-336.

[2] 严瑾,荣晓凤.云克联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗类风湿关节炎的远期疗效观察[J].中国药房,2012,23(16):1485-1487.

[3] BARTLETT R R, DIMITRIJEVIC M, MATTAR T, et al. Leflunomide (HWA 486), a novel immunomodulating compound for the treatment of autoimmune disorders and reactions leading to transplantation rejection[J]. Agents Actions, 1991, 32(1/2):10-21.

[4] 中华医学会风湿病学分会.成人斯蒂尔病诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2010,14(7):487-489.

[5] MEHTA V, KISALAY S, BALACHANDRAN C. Leflunomide[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2009, 75(4):422-424.

[6] LECA N. Leflunomide use in renal transplantation[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2009, 14(4):370-374.

[7] ALCORN N, SAUNDERS S, MADHOK R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing[J]. Drug Saf, 2009, 32(12):1123-1134.

[8] BEHRENS F, KOEHM M, BURKHARDT H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis-strengths and weaknesses[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(3):282-287.

[9] CHIKURA B, LANE S, DAWSON J K. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis[J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(9):1065-1068.

[10] 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.

[11] 熊艳林,郭光云,桂萍,等.来氟米特致严重急性肺损伤1例[J].中国医院药学杂志,2014,34(8):681-682.

[12] 陈琳,张恩娟,张喆,等.来氟米特致间质性肺炎继发死亡1例[J].中国药物应用与监测,2009,6(4):250,256.

[13] 蔡叔宁,牟丽.来氟米特致间质性肺炎及药物性肝炎一例[J].中国药物与临床,2007,7(7):504.

[14] 罗莉,张明周,李琦,等.来氟米特致间质性肺炎3例并文献复习[J].国际呼吸杂志,2010,30(8):477-480.

[15] 黄志文,李琦,吴学玲,等.来氟米特致急性间质性肺炎一例[J].中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(1):83-84.

[16] 段争,杨红申,张聪敏.来氟米特致急性间质性肺炎1例[J].解放军医学杂志,2009,34(8):1029.

[17] 刘荣格.来氟米特致急性肺损伤1例分析[J].中国误诊学杂志,2010,10(12):2999-3000.

[18] 王华,张书锋.来氟米特致呼吸系统不良反应2例[J].实用儿科临床杂志,2007,22(17):1298.

[19] 朴雪梅,张赞玲.来氟米特致肺间质病变一例病历分析[J].医学信息(中旬刊),2010,5(11):3188.

[20] 李慧博,卢晟晔,赵荣生.来氟米特与甲氨蝶呤合用所致的间质性肺炎[J].临床药物治疗杂志,2013,11(6):52-55.

[21] HIRABAYASHI Y, SHIMIZU H, KOBAYASHI N, et al. Leflunomide-induced pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Intern Med, 2006, 45(10):689-691.

[22] KAMATA Y, NARA H, KAMIMURA T, et al. Rheuma-

- toid arthritis complicated with acute interstitial pneumonia induced by leflunomide as an adverse reaction[J]. Intern Med, 2004, 43(12):1201-1204.
- [23] MARTIN N, INNES J A, LAMBERT C M, et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with leflunomide therapy [J]. J Rheumatol, 2007, 34(9):1934-1937.
- [24] NESHEIWAT J P, DILLON K, MCGLOTHAN K, et al. An elderly man with rheumatoid arthritis and dyspnea[J]. Chest, 2009, 135(4):1090-1093.
- [25] OCHI S, HARIGAI M, MIZOGUCHI F, et al. Leflunomide-related acute interstitial pneumonia in two patients with rheumatoid arthritis: autopsy findings with a mosaic pattern of acute and organizing diffuse alveolar damage[J]. Mod Rheumatol, 2006, 16(5):316-320.
- [26] OTSUKA T, KOYAMA T, OHTANI R, et al. Leflunomide-induced lung injury that developed after its withdrawal, coinciding with peripheral blood lymphocyte count decrease[J]. Mod Rheumatol, 2008, 18(1):96-99.
- [27] SAVAGE R L, HIGHTON J, BOYD I W, et al. Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports[J]. Intern Med J, 2006, 36(3):162-169.
- [28] TAKEISHI M, AKIYAMA Y, AKIBA H, et al. Leflunomide induced acute interstitial pneumonia[J]. J Rheumatol, 2005, 32(6):1160-1163.
- [29] VALLBRACHT I I, POPPER H H, RIEBER J, et al. Lethal pneumonitis under leflunomide therapy[J]. Rheumatology(Oxford), 2005, 44(12):1580-1581.
- [30] WONG S P, CHU C M, KAN C H, et al. Successful treatment of leflunomide-induced acute pneumonitis with cholestyramine wash-out therapy[J]. J Clin Rheumatol, 2009, 15(8):389-392.
- [31] MASKEY-WARZĘCHOWSKA M, KARWAT K, SZCZEPANKIEWICZ B, et al. Leflunomide-induced acute interstitial pneumonia in a patient treated for rheumatoid arthritis[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2015, 83(1):50-54.
- [32] COLLIER G, FLOOD-PAGE P. A case of acute pneumonitis associated with leflunomide treatment[J]. Respir Med Extra, 2005, 1(3):35-37.
- [33] RUTANEN J, KONONOFF A, ARSTILA L, et al. Five cases of interstitial lung disease after leflunomide was combined with methotrexate therapy[J]. Scand J Rheumatol, 2014, 43(3):254-256.
- [34] HYEON JU J, KIM S I, LEE J H, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(6):2094-2096.
- [35] INOKUMA S, SATO T, SAGAWA A, et al. Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2008, 18(5):442-446.
- [36] KREMER J M, ALARCÓN G S, WEINBLATT M E, 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.
- [37] SEARLES G, MCKENDRY R J. 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.
- [38] SAKAI F, NOMA S, KURIHARA Y, et al. Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: imaging features[J]. Mod Rheumatol, 2005, 15(3):173-179.

(收稿日期:2021-07-11 修回日期:2021-11-13)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅