

某院门诊甲氨蝶呤片超说明书使用的循证医学分析与管理

方灵芝, 曹格溪, 关丽叶, 张玥, 董占军* (河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

摘要: **目的** 通过循证医学的方法评价和规范甲氨蝶呤片的合理用药。**方法** 回顾性调取河北省人民医院 2018 年 1 月—2019 年 6 月甲氨蝶呤片门诊处方 1 011 张, 对超说明书用药的处方进行分类统计, 并通过 Micromedex 的 Thomson 分级系统进行评价, 根据评价结果给出超说明书用药的推荐意见及干预措施。**结果** 甲氨蝶呤片超说明书使用的主要类型为超适应证用药, 占比 90.7%, 其次为超单次剂量, 占比 37.4%, 发生率最高的科室为风湿免疫科; 发生率排名前 3 的临床诊断为类风湿性关节炎, 其次为原发性干燥综合征、皮炎。据超说明书用药的循证分析结果及笔者所在医院超说明书管理制度, 超适应证用药的临床诊断共 4 种, 同意使用的有 3 种, 限制使用的 1 种; 超适应证同时超单次剂量用药的临床诊断有 6 种, 同意使用的 6 种; 超单次剂量用药的临床诊断有 1 种, 评价结果为同意使用。**结论** 甲氨蝶呤片超说明书用药现象普遍存在, 须严格执行超说明书用药管理制度, 促进临床合理用药。

关键词: 甲氨蝶呤; 循证医学; 超说明书

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)16-1993-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.16.013

引用本文: 方灵芝, 曹格溪, 关丽叶, 等. 某院门诊甲氨蝶呤片超说明书使用的循证医学分析与管理[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(16): 1993-1997.

Evidence-based Medical Analysis and Management of Off-label Use of Methotrexate in A Hospital's Outpatients

FANG Lingzhi, CAO Gexi, GUAN Liye, ZHANG Yue, DONG Zhanjun* (Department of Pharmacy, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the clinical use and standardize rational drug use of methotrexate through evidenced-based medicine. **METHODS** A retrospective survey of 1 011 prescription for methotrexate tablets from outpatient of Hebei People's Hospital from January 2018 to June 2019 was conducted. The prescription in which methotrexate was used off-label were categorized and evaluated by Thomson grading system of Micromedex. According to the results of evaluation, the recommendations and intervention measures of off-label use were given out. **RESULTS** The main type of off-label use of methotrexate tablets was super indication, accounting for 90.7%, followed by super single dose, accounting for 37.4%, the highest incidence department was rheumatology. The top three clinical diagnoses were rheumatoid arthritis, Sjögren's, dermatomyositis. According to the hospital's off-label management system, analyzing evidence-based medical evidence, there were 4 types of extra-indication which 3 types were agreed to use, and one type was limited use. Six types of extra-indication and over single use at the same time were agreed to use. A type of over single was agreed to use. **CONCLUSION** It is a widespread phenomenon of the off-label use of methotrexate tablets. It must be strictly implement off label management system to promote safe medication.

KEYWORDS: methotrexate; evidence-based medicine; off-label

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)为抗代谢类抗肿瘤药, 属细胞周期特异性药物, 通过抑制二氢叶酸还原酶进而抑制 DNA 合成。说明书批准用于白血病、头颈部癌、肺癌、各种软组织肉瘤、乳腺癌等疾病的治疗。近年来 MTX 在非肿瘤疾病方面的应用也非常广泛, 如类风湿性关节炎、药物流产、异位妊娠等^[1]。

超说明书用药是指在临床治疗中药物的用法不在国家药品监管部门批准的药品说明书范围内的用法。超说明书用药在世界各个国家的临床治疗中普遍存在, 当医师根据患者病情需要超说明书使用某种药品时, 医务人员需要承担比按说明书用药更大的风险^[2]。在诸多超说明书用药的案例中, 有些超说明书用药的疗效及安全性已经得到

基金项目: 河北省 2019 年度医学科学研究课题计划(20190401)

作者简介: 方灵芝, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0311)85988640
主任药师, 硕士 Tel: (0311)85988604 E-mail: 13313213656@126.com

E-mail: fanglingzhi99@163.com *通信作者: 董占军, 男, 硕士,

大量的临床实践验证, 获得国内外主流诊疗指南推荐, 有着明确的循证医学证据, 甚至获得了美国 FDA 的审批, 成为美国说明书批准的适应证, 如美国 FDA 已经批准 MTX 片用于类风湿性关节炎的治疗, 但国内说明书目前未及时更新, 这种情况下的超说明书用药对患者来说, 所获得的效益是明显高于风险的, 也是“合理”处方; 而有些超说明书用药则缺乏相关循证医学证据, 这种情况下的超说明书用药患者需承担的风险可能比所获取的效益要高, 需要医药学工作者的进一步论证。河北省人民医院门诊处方审核过程中发现, MTX 片超说明书使用的情况普遍存在, 本研究通过循证医学的方法评价 MTX 片超说明书使用的合理性, 以期规范其临床合理应用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用临床用药决策支持系统(PASS 系统)调取笔者所在医院 2018 年 1 月—2019 年 6 月使用 MTX 片的门诊患者的处方, 共 1 011 张处方纳入本次研究。剔除标准: 简易门诊(患者要求开药)的处方。

1.2 研究方法

超说明书用药处方调查: 利用 Excel 2010 软件记录开具 MTX 片的处方中患者的就诊科室、姓名、性别、年龄、诊断、给药剂量、给药途径及给药次数, 对抽取的处方按使用科室和疾病诊断进行分类, 对数据进行分析。

超说明书点评标准: 以国家药品监管部门批准的药品说明书为依据, 处方用药的给药剂量、适应人群、适应证或给药途径等超出规定的范围, 即界定为超说明书用药。目前我国有 3 个厂家生产 MTX 片, 最新版本说明书及点评细则见表 1。

表 1 甲氨蝶呤片点评要点

Tab. 1 Review point of methotrexate tablets

内容	点评要点
适应证	各型急性白血病, 特别是急性淋巴细胞性白血病、恶性淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤和蕈样肉芽肿、多发性骨髓瘤; 头颈部癌、肺癌、各种软组织肉瘤、银屑病; 乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、恶性葡萄胎、绒毛膜上皮癌、睾丸癌
给药途径	口服
用法用量	1 次 5~10 mg, 1 日 1 次, 每周 1~2 次, 1 疗程安全量 50~100 mg。急性淋巴细胞白血病维持治疗, 1 次 15~20 mg·m ⁻² , 每周 1 次
特殊人群	孕妇及哺乳期妇女禁用; 全身极度衰竭、恶液质或并发感染及心、肺、肝、肾功能不全时禁用
注意事项	可导致闭经和精子减少或缺乏; 周围血象如白细胞 <3 500·mm ⁻³ 或血小板 <50 000·mm ⁻³ 时不宜使用

依据《超说明书用药专家共识》^[3], 循证医学评价标准依据国内外公认的 Micromedex 数据库 Thomson 分级标准, 通过检索 Micromedex 数据库对 MTX 超说明书用药内容进行 Thomson 分级评价, 数据库检索不到的由临床药师进一步查询证据后进行 Thomson 分级评价。参考依据: ①美国、欧洲、日本说明书; ②中华医学会著、人民卫生出版社出版的《临床诊疗指南》, 中国药典临床用药须知; ③国际主流指南、共识。

2 结果

2.1 门诊处方纳入情况及超说明书用药发生率及超说明书用药类型

共抽取 2018 年 1 月—2019 年 6 月使用 MTX 片的门诊处方 1 011 张, 对所有使用 MTX 片的处方进行点评分析, 分析结果: 用法均为口服, 频次为每周 1 次或每周 2 次给药, 符合说明书的用法; 符合说明书适应证处方 94 例, 占 9.3%, 其中急性淋巴细胞白血病 12 例、银屑病 3 例、银屑病性关节炎 79 例; 超说明书用药的类型有超适应证用药及超单次剂量用药, 其中超适应证用药处方 917 例, 占 90.7%, 其次为超单次剂量处方 378 例, 占 37.4%。门诊 MTX 片不同科室用药情况、超适应证用药按临床诊断分类的具体情况、超单次剂量按临床诊断分类的具体情况见表 2~4。

表 2 甲氨蝶呤片按科室分类处方数

Tab. 2 Classification of methotrexate prescriptions according to departments

科室	处方数	占比/%	主要涉及诊断
风湿免疫科	964	95.3	类风湿性关节炎、皮炎、系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、强直性脊柱炎、成人 Still 病、贝赫切特病、结节病、风湿性多肌痛、银屑病性关节炎、幼年特发性关节炎
中医科	14	1.4	类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、原发性干燥综合征
血液科	12	1.2	急性淋巴细胞白血病
心血管科	15	1.5	类风湿性关节炎、原发性干燥综合征
老年病科	3	0.3	系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、皮炎
皮肤性病科	3	0.3	银屑病
合计	1 011	100	

2.2 不同性别超说明书用药发生率

按处方张数统计, 超适应证用药患者中, 女性处方 716 例, 占比 70.8%; 超单次剂量用药患者中, 女性处方 312, 占比 30.9%。

表 3 门诊甲氨蝶呤片超适应症用药按临床诊断分类处方数
Tab. 3 Classification of super indication prescriptions of methotrexate according to clinical diagnosis

临床诊断	超说明书用药处方数/张	占总处方比例/%
类风湿性关节炎	696	68.8
皮炎	47	4.6
系统性红斑狼疮	17	1.7
原发性干燥综合征	53	5.2
强直性脊柱炎	28	2.8
成人 Still 病	22	2.2
贝赫切特病	25	2.5
风湿性多肌痛	11	1.1
幼年特发性关节炎	6	0.6
结节病	12	0.3
合计	917	90.7

表 5 甲氨蝶呤片超说明书用药的合理性分析
Tab. 5 Rational analysis for off label drug use of methotrexate

适应症	超说明书内容 具体用法	参考文献	Micromedex 分级			超适应症用 药管理	超单次剂量 用药管理
			有效性等级	推荐等级	证据强度		
类风湿性关节炎 ¹	口服、肌肉注射、关节腔内或静脉注射均有效，最大每周 25~30 mg	FDA 说明书[4-6]	Class I	Class IIb	Category B	同意使用	同意使用
系统性红斑狼疮 ¹	口服、肌肉注射、静脉注射，每周 7.5~15 mg	[7-8]	Class IIb	Class IIa	Category B	同意使用	同意使用
皮炎 ¹	口服、静脉注射同样有效，每周 7.5~15 mg，最大每周 25 mg	[6, 9-12]	Class I	Class IIb	Category B	同意使用	同意使用
幼年特发性关节炎 ¹	口服，每周 1 次，每次 10~15 mg·m ⁻²	FDA 说明书[13]	Class I	Class IIb	Category B	同意使用	
结节病 ¹	口服或肌注或静脉滴注，每周 5~15 mg，最大不超过每周 20 mg	[14-15]	Class IIb	Class IIb	Category B	同意使用	
风湿性多肌痛 ²	口服，每周 7.5~10 mg	[16]	Class IIa	Class IIb	Category B	同意使用	
强直性脊柱炎 ²	口服、皮下或静脉注射，每周 7.5~10 mg	[6, 17-19]	Class IIb	Class IIb	Category C	限制使用	
成人 Still 病 ²	口服、肌肉注射液或静脉注射均有效，常用剂量每周 7.5~20 mg	[6, 20]	Class IIa	Class IIb	Category B	同意使用	同意使用
贝赫切特病 ²	口服或静脉注射用，每周 7.5~15 mg	[6, 21-22]	Class IIa	Class IIb	Category B	同意使用	同意使用
原发性干燥综合征 ²	每周 0.2~0.3 mg·kg ⁻²	[23-24]	Class IIb	Class IIb	Category B	同意使用	同意使用
银屑病性关节炎 ²	常用推荐剂量每周 5~25 mg	[25-26]	Class I	Class I	Category A	同意使用	同意使用

注：¹该超说明书用药 Micromedex 分级通过查询 Micromedex 数据库而得；²该超说明书用药 Micromedex 分级由临床药师评价。

Note: ¹The classification of off label drugs was obtained by searching the database of Micromedex; ²The Micromedex classification of off label drugs was evaluated by clinical pharmacists.

3 讨论

3.1 证据说明

类风湿性关节炎(RA),美国 FDA 已批准 MTX 用于一线治疗效果欠佳或不难受的成人严重 RA; 2013 年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)类风湿管理指南更新中推荐^[4]MTX 单药或与其他传统合成改善病情抗风湿药(DMARDs)作为 RA 治疗的一线方案, 剂量最大可用到每周 25~30 mg; 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南^[5]及中华医学会《临床诊疗指南·风湿病分册》^[6]推荐患者一经确诊 RA, 应尽早

表 4 门诊甲氨蝶呤片超单次剂量按临床诊断分类的剂量范围及处方数

Tab. 4 Classification of super single dose ranges and prescriptions of methotrexate according to clinical diagnosis

临床诊断	超说明书用药的 单次剂量范围/mg	超单次用药 剂量处方数/张
类风湿性关节炎	12~30	264
皮炎	12.5~17.5	25
系统性红斑狼疮	12.5~15	7
原发性干燥综合征	12~20	15
成人 Still 病	12.5	2
贝赫切特病	12~15	13
银屑病性关节炎	12.5~25	52
合计		378

2.3 超说明书用药循证医学证据分析结果

MTX 片超说明书用药的合理性分析, 见表 5。

开始使用传统合成 DMARDs 治疗, 推荐首选单用 MTX, 对于存在 MTX 禁忌证时, 考虑单用来氟米特或柳氮磺吡啶, 我国常用剂量为≤每周 10 mg。

系统性红斑狼疮, 2019 EULAR 系统性红斑狼疮管理更新^[7]中建议患者对羟氯喹无反应或无法将激素减至长期可接受的低剂量时, 可加用免疫抑制剂, 如 MTX; 中国系统性红斑狼疮诊断及治疗指南^[8]指出, 轻型患者可在必要时用 MTX, 中度活动型患者可 MTX 与泼尼松联用, 重型患者也可选用 MTX; 中华医学会《临床诊疗指南·风湿病

分册》^[6]也推荐使用 MTX, 剂量为每周 7.5~15 mg。

皮炎炎, 中华医学会风湿病学分会发布的多发性肌炎和皮肌炎诊断及治疗指南^[9]指出, MTX 是治疗多发性肌炎/皮肌炎最常用的二线药, MTX 不仅对控制肌肉的炎症有帮助, 而且对改善皮肤症状也有益处; 2016 年炎性肌病(多发性肌炎/皮肌炎)临床路径^[10]、《风湿病的现代诊断与治疗》^[11]、临床诊疗指南·皮肤与性病分册^[12]及 2015 年中国多发性肌炎诊治共识均推荐使用 MTX, 常用每周 7.5~15 mg, 最大每周 25 mg。

幼年特发性关节炎, 美国 FDA 批准 MTX 用于本病的治疗, 美国 2010 年版《儿童风湿病学》^[13]推荐儿童风湿性疾病口服剂量为每周 1 次, 每次 10~15 mg·m⁻²。

结节病, 中华医学会《临床诊疗指南·呼吸病学分册》认为^[14]可酌情使用 MTX 治疗结节病; 《甲氨蝶呤治疗结节病国际专家共识》推荐^[15] MTX 常规作为二线治疗药物, 可用于激素抵抗性结节病、出现激素相关性不良反应或作为辅助激素减量药物, 推荐剂量为每周 5~15 mg, 最大不超过每周 20 mg。

风湿性多肌痛, 2015 年欧洲抗风湿联盟/美国风湿病学会风湿性多肌痛管理推荐^[16], 推荐意见: 选择性推荐在糖皮质激素基础上早期加用 MTX, 尤其对于那些复发风险高和(或)长疗程治疗, 以及存在一些易致激素不良反应发生的危险因素、并发症或合并用药的患者。对于复发、糖皮质激素反应不佳或出现激素不良反应的患者, 可考虑使用 MTX, 口服剂量为每周 7.5~10 mg。

强直性脊柱炎, 2015 年美国风湿病学会、美国脊柱炎协会及脊柱关节炎研究和治疗网共同发布的强直性脊柱炎和放射学阴性的中轴型脊柱关节炎的治疗指南^[17]指出鉴于仅有少部分强直性脊柱炎患者使用 MTX 的临床试验, 有效性等级为极低级证据至中级证据, 不推荐使用 MTX 用于强直性脊柱炎的治疗。但国内常用药物 TNF- α 抑制剂价格昂贵, 患者经济负担重, 长期应用 NSAIDS 有较多不良反应, 柳氮磺吡啶及沙利度胺的疗效也不确切, 因此 2010 年我国强直性脊柱炎诊治指南^[18-19]建议常规治疗缺乏疗效的外周关节受累的患者可使用 MTX, 剂量限于每周 10 mg 或更低剂量。

成人斯蒂尔病, 中华医学会《临床诊疗指南·风湿病分册》^[6]及我国成人斯蒂尔病诊治指南^[20]建议

激素不能控制发热或激素减量即复发者, 或关节炎表现明显的患者, 应尽早加用 DMARDs, 使用 DMARDs 时首选 MTX, 常用剂量为每周 7.5~20 mg, 个别重症患者可酌情加量。

贝赫切特病, 又称白塞病, 2018 年最新白塞病临床管理 EULAR 指南^[21]并未推荐 MTX 用于本病的治疗; 我国 2010 年白塞病诊断和治疗指南^[22]及《临床诊疗指南·风湿病分册》^[6]建议患者具有重要脏器损害时应选用免疫抑制剂, MTX 为可选用药物之一, 且常与糖皮质激素联用, MTX 剂量为每周 7.5~15 mg。

原发性干燥综合征, 中华医学会风湿病学分会《干燥综合征诊断及治疗指南》^[23]建议, 对合并重要脏器损害者, 宜在应用糖皮质激素的同时加用免疫抑制剂, MTX 为常用免疫抑制剂之一, 剂量为每周 0.2~0.3 mg·kg⁻²。2016 年干燥性合作基金会(SSF)发布的干燥综合征风湿性疾病表现的治疗-生物制剂的使用, 疲劳及炎性肌肉骨骼疼痛的管理^[24]关于 DMARD 治疗炎性肌肉骨骼痛的建议羟氯喹为一线用药, 若其疗效不佳, 可考虑单用 MTX, 证据强度为中等。

银屑病性关节炎是一种与银屑病相关的炎性关节病, 2018 年中国银屑病诊疗指南^[25]指出 MTX 对中重度关节病型银屑病疗效较好, 常用推荐剂量为每周 5~25 mg。2011 年美国皮肤病学会《关于银屑病及银屑病性关节炎治疗指南: 基于病例及研究的结论》^[26]MTX 最大剂量用到每周 25 mg。

3.2 笔者所在医院超说明书用药管理

笔者所在医院超说明书审批流程为临床科主任向药学部提交超说明书用药申请并附证据, 药学部审核并由临床药师重新检索证据进行 Micomedex 的 Thomson 分级, 结果提交药事管理与药物治疗学委员会, 通过后提交伦理委员会审查, 审核通过后纳入医院超说明书用药目录实行分级管理, 并在患者充分知情同意下应用。

对于循证评价有效性、推荐等级在 II b、证据等级 B 级或以上的项目, 同意使用; 对于有效性、推荐等级在 II b 或以上, 证据等级 C 级的项目, 医师在开具相应诊断用药时信息系统会弹出药品限制使用的对话框, 医师确认后医嘱方可执行; 对于证据等级 D 级的项目, 药学部意见为“禁止使用”, 药师需与医师沟通, 拒绝调配。

本研究以前, 笔者所在医院门诊 MTX 片的超

说明书用药未做管理,经循证医学评价后,对本药超说明书用药实行了分级管理。笔者所在医院门诊 MTX 片超说明书用药的项目中,超适应证用药的临床诊断共 4 种,同意使用的有 3 种,限制使用的 1 种;超适应证及超单次剂量用药的临床诊断有 6 种,同意使用的 6 种;超单次剂量用药的临床诊断有 1 种,评价结果为同意使用。MTX 常见不良反应有恶心、口腔炎、腹泻、脱发、皮疹,少数出现骨髓抑制、肝功能受损和肺间质病变,告知医师用药期间应定期监测上述不良反应。

REFERENCES

- [1] 叶绿萍. 甲氨蝶呤临床应用进展[J]. 医药导报, 2001, 20(8): 527.
- [2] YANG B, SUN Y F, XIN C W, et al. Legal interpretation and coping strategy analysis on off-label use [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(8): 993-996.
- [3] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.
- [4] SMOLEN J S, LANDEWÉ R B M, BIJLSMA J W J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 685-699.
- [5] CHINESE R. 2018 Chinese guideline for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2018, 57(4): 242-251.
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南-风湿病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1-10, 11-15, 21-27, 45-56, 63-69, 82-84.
- [7] FANOURLAKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNNO A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(6): 736-745.
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南中华医学会风湿病学分会[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5): 342-346.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 多发性肌炎和皮肌炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(12): 828-831.
- [10] 国家卫生计生委. 炎性肌病(多发性肌炎/皮肌炎)临床路径(2016版)[EB/OL]. 国卫办医函 1315 号.
- [11] 李军霞. 风湿病的现代诊断与治疗[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001.
- [12] 中华医学会. 临床诊疗指南·皮肤病与性病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [13] CASSIDY J T, PETTY R E, LAXER R M, et al. Preface [M]. Textbook of Pediatric Rheumatology. Amsterdam: Elsevier, 2011: vii.
- [14] 中华医学会. 临床诊疗指南-呼吸病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 112-119.
- [15] 张倩, 黄慧, 李珊, 等. 甲氨蝶呤治疗结节病国际专家共识解读[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(11): 840-846.
- [16] DEJACO C, SINGH Y P, PEREL P, et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: A European league against rheumatism/American college of rheumatology collaborative initiative [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(10): 2569-2580.
- [17] WARD M M, DEODHAR A, GENSLER L S, et al. 2019 update of the American college of rheumatology/spondylitis association of America/spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(10): 1599-1613.
- [18] 王庆文, 戴冽, 伍俊妍. 风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识(之三)——强直性脊柱炎[J]. 今日药学, 2017, 27(1): 5-12.
- [19] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 557-559.
- [20] 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.
- [21] HATEMI G, CHRISTENSEN R, BANG D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(6): 808-818.
- [22] 中华医学会风湿病学分会. 白塞病诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(5): 345-347.
- [23] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(11): 766-768.
- [24] CARSONS S E, VIVINO F B, PARKE A, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of sjögren's syndrome: Use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain [J]. Arthritis Care Res, 2017, 69(4): 517-527.
- [25] Committee on Psoriasis, Chinese Society of Dermatology. Guideline for the diagnosis and treatment of psoriasis in China(2018 simplified edition) [J]. Chin J Dermatol(中华皮肤科杂志), 2019, 52(10): 667-710.
- [26] MENTER A, KORMAN N J, ELMETS C A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions [J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 65(1): 137-174.

收稿日期: 2019-08-19
(本文责编: 李艳芳)