

· 病例分析与个案报道 ·

低剂量甲氨蝶呤治疗维得利珠单抗和英夫利西单抗不耐受老年急性重度溃疡性结肠炎1例*

徐子涵^{1,2#} 倪景斌² 袁石庆^{1,2} 钱嘉润^{1,2} 王小云^{2&} 胡 臻² 顾丽红²江南大学无锡医学院¹(214122) 江南大学附属中心医院(无锡市第二人民医院)消化内科²(214002)

关键词 急性重度溃疡性结肠炎; 甲氨蝶呤; 生物制剂; 老年人

Low-dose Methotrexate in An Elderly Patient With Acute Severe Ulcerative Colitis Intolerant to Vedolizumab and Infliximab: A Case Report XU Zihan^{1,2}, NI Jingbin², YUAN Shiqing^{1,2}, QIAN Jiarun^{1,2}, WANG Xiaoyun², HU Zhen², GU Lihong².¹Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu Province (214122); ²Department of Gastroenterology, Jiangnan University Medical Center, Wuxi Second People's Hospital, Wuxi, Jiangsu Province (214002)

Correspondence to: WANG Xiaoyun, Email: xiaoyunwang68@aliyun.com

Key words Acute Severe Ulcerative Colitis; Methotrexate; Biological Agents; Aged

急性重度溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)起病急、进展快,与住院和结肠切除风险增加相关^[1]。美国胃肠病学院(ACG)、欧洲克罗恩病和结肠炎组织(ECCO)指南建议,静脉糖皮质激素诱导治疗后短期内应答不足或减量困难者,应及时启动挽救治疗并同步开展外科评估^[2-3]。高龄患者常合并多种基础疾病,感染和血栓风险较高,合并用药复杂;生物制剂不耐受或外科手术风险较高等因素可能限制标准治疗路径的实施。因此,此类患者的治疗方案选择、随访管理需基于个体化风险评估,并加强动态监测。

本文报告1例81岁溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者,于2024年9月发生ASUC。患者合并慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和肺动脉栓塞,并有肺部感染病史。静脉糖皮质激素诱导后仅获部分缓解,减量后病情易复燃;维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)和英夫利西单抗(infliximab, IFX)均因输注反应停用,且患者拒绝手术。在治疗选择受限的背景下,经多学科评估后予低剂量甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)10 mg/周皮下注射联合美沙拉嗪和叶酸维持治疗,随访9个月达临床缓解,并见内镜改善。本文旨在为高龄、合并症多且常规挽救治疗和手术选择受限的ASUC患者提供个体化治疗和监测管理的参考思路。

病例:患者男性,81岁,因“反复黏液脓血便2年,加重半个月”于2024-04-05入院。既往史:高血压2级,COPD。否认吸烟、饮酒史和药物、食物过敏史。否认一级亲属炎症性

肠病史。

首次住院评估确诊UC:2024年4月患者症状加重,于无锡市第二人民医院消化内科住院评估。结肠镜检查示直肠至降结肠弥漫性炎症改变(充血水肿、浅表溃疡、自发性出血),Mayo内镜分项评分3分(图1A1-A3),横结肠黏膜未见明显异常(图1A4)。黏膜活检病理示隐窝炎和浆细胞浸润(图1B)。腹部增强CT示乙状结肠和直肠肠壁增厚(图1C)。综合评估后诊断为UC(慢性复发型,蒙特利尔分型E2,左侧结肠炎),Truelove-Witts分层为中度活动。实验室指标见表1。予美沙拉嗪缓释颗粒3.6 g/d口服治疗后症状缓解,排便约2次/d。

病情进展且两种生物制剂输注不耐受:2024年5月,患者因COPD急性加重入住呼吸科,自行停用美沙拉嗪后黏液脓血便增至每日10余次。出院后恢复口服美沙拉嗪,排便仍为5~6次/d。2024年6月因黏液脓血便和乏力就诊,评估为UC活动加重(慢性复发型,E2,重度活动),建议糖皮质激素诱导缓解但患者拒绝,继续予美沙拉嗪口服联合栓剂治疗并随访。

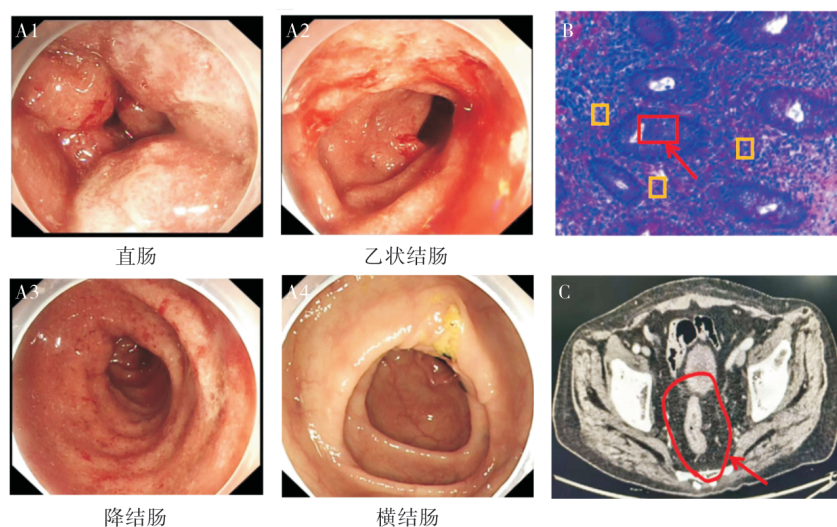
2024年9月,因黏液脓血便加重至6~7次/d,患者再次入院。入院时体温36.8℃,心率112次/min,伴有重度贫血和炎症指标升高(表1),符合Truelove-Witts重度标准,诊断为ASUC。完善感染相关检查:艰难梭菌抗原阳性、毒素阴性,结合临床表现不支持活动性艰难梭菌感染。肺动脉CT血管造影提示右上肺动脉近端分支栓塞(图2A)。入院后首先针对肺动脉栓塞、重度贫血等合并症进行评估和处理(抗凝、输血、纠正营养状态等),并同步完成感染筛查。待患者总体状况相对稳定后,于2024-09-12予甲泼尼龙40 mg/d静脉滴注,症状部分缓解;2024-09-17改为口服泼尼松后,仍有黏液脓血便约2~3次/d。同期评估手术指征后启动VDZ 300 mg静

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.11.009

*基金项目:无锡市卫生健康“三名”战略项目“太湖人才计划”医疗卫生高端人才项目(THRC0016);无锡医学创新团队“胃肠病学”(CXTD2021020)

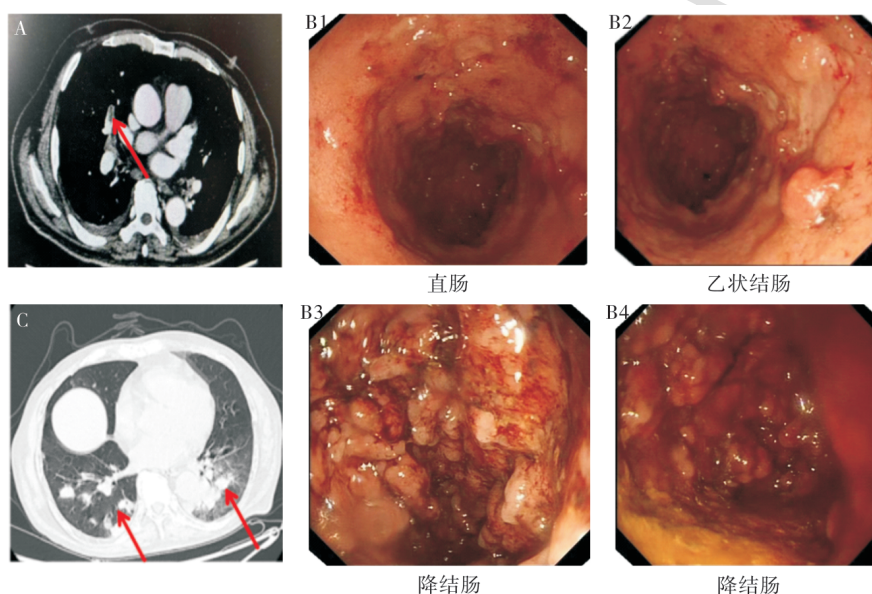
#Email: 17538860217@163.com

&本文通信作者,Email: xiaoyunwang68@aliyun.com



A:结肠镜检查(2024-04-07)示直肠至降结肠黏膜弥漫性充血水肿、脆性增高,伴糜烂和渗出(A1:直肠;A2:乙状结肠;A3:降结肠;A4:横结肠黏膜基本正常);B:黏膜活检病理示固有层慢性炎细胞浸润(黄框所示)和隐窝炎(红框和箭头所示;HE染色,×200);C:腹部增强CT检查(2024-04-10)示直肠和乙状结肠肠壁增厚(红框和箭头所示)

图1 本病例初诊结肠镜、黏膜活检病理和腹部增强CT表现



A:肺动脉CT血管造影(2024-09-04)示右上肺动脉近端分支对比剂充盈缺损(箭头所示);B:限制性结肠镜检查(2024-11-11)示直肠至降结肠黏膜弥漫充血水肿、脆性增高,自发性出血,伴深溃疡和附着性渗出(Mayo内镜分项评分3分;B1:直肠;B2:乙状结肠;B3-B4:降结肠);C:胸部CT检查(2024-12-19)示双下肺炎性浸润(箭头所示)

图2 本病例疾病进展和并发症表现

脉治疗(2024-09-20、2024-10-08、2024-11-11)。VDZ诱导期间,患者仍有黏液脓血便2~3次/d,需泼尼松维持,减量困难且便血持续,考虑VDZ应答不足。为评估黏膜炎症活动度并排除机会性感染,2024-11-11行限制性结肠镜检查(至降结肠)并取活检;鉴于病情较重、黏膜脆性高,为降低穿孔风险,未行全结肠镜检查。内镜下见直肠至降结肠广泛充血水肿、糜烂、自发性出血,伴深溃疡样溃疡,Mayo内镜分项评分3分(图2B)。乙状结肠活检病理示慢性活动性结肠炎,巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)免疫组化(-),EB病毒编码RNA(EBV-encoded RNA, EBER)原位杂交(-)。当日第3次

VDZ输注半小时后,患者出现颈部红疹伴瘙痒,考虑输注相关超敏反应,遂停用VDZ并重新予糖皮质激素诱导治疗,期间排便约2~3次/d,仍有少量血便。

2024-12-03患者改用IFX 300 mg静脉滴注(体质量60 kg,约5 mg/kg)并联合泼尼松30 mg/d治疗,治疗后排便约1~2次/d;后因肺部细菌-真菌混合感染(图2C),第2剂IFX延期。感染控制后2025-02-12拟输注第2剂IFX时,泼尼松已减至5 mg/d。输注中出现急性输注反应(面部潮红、胸闷气喘,脉搏血氧饱和度最低降至90%),遂中止输注并予吸氧、抗过敏等对症处理。2025-02-17停用泼尼松。综合判

断,患者对VDZ和IFX均存在输注反应而不耐受,且糖皮质激素减量过程中病情易复燃,提示激素依赖。鉴于糖皮质激素不宜长期维持,且外科评估示围术期风险高、患者亦拒绝手术,后续维持治疗选择受限,需进一步遴选其他可行方案。

MTX个体化治疗和随访:2025-03-12患者再次入院评估,黏液脓血便2~3次/d。因便血持续且前述治疗受限,次日复查限制性结肠镜检查(至降结肠);内镜下见直肠至降结肠广泛充血水肿、糜烂,自发性出血和深溃疡,Mayo内镜分项评分3分(图3A)。活检病理仍提示慢性活动性结肠炎。

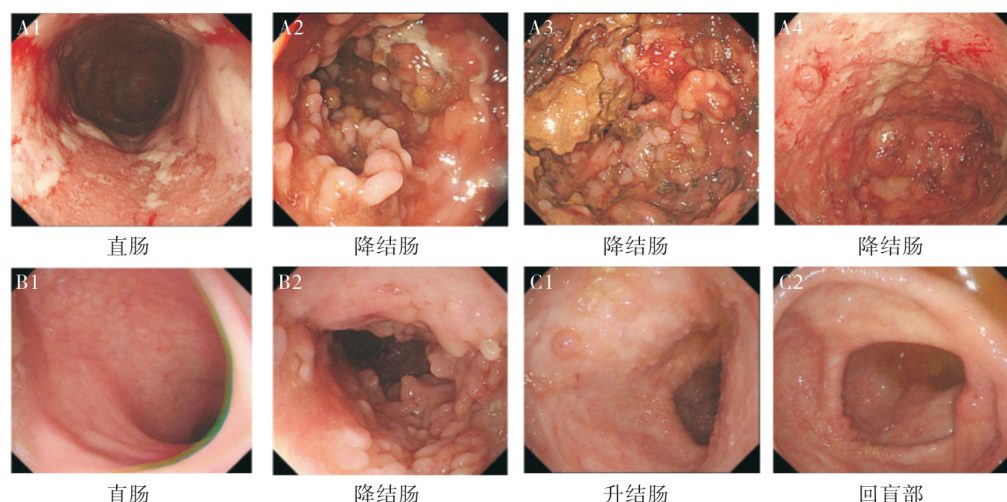
鉴于患者高龄,合并高血压、COPD和肺动脉栓塞,且有肺部感染史,VDZ和IFX均因输注反应停用,患者亦拒绝手术,经多学科讨论后于2025-03-14启动MTX 10 mg/周皮下注射,联合美沙拉嗪3.6 g/d维持治疗。叶酸自MTX给药次日起口服5 mg/次,隔日1次(每周约15 mg)。用药前完善乙型肝炎、丙型肝炎、结核病筛查和肝肾功能评估,未见MTX禁忌证;治疗期间定期监测血常规和肝肾功能。治疗约3个月(2025-06-18)达临床缓解(排便1~2次/d,成形便),炎症指标下降(表1)。2025-12-04复查结肠镜示Mayo内镜分项评分降至1分(图3B、3C)。

表1 本病例治疗过程中关键临床指标和治疗方案的变化

时间节点	临床活动度 ^a	Mayo内镜分项评分	合并症	治疗手段	关键临床指标和实验室检查结果[排便次数(性状);Hb/Alb/CRP/ESR]	停药/转方案原因
2024-04-07	中度	3	-	美沙拉嗪口服	4次/d(黏液脓血便);106 g/L/33.0 g/L/28.5 mg/L/39 mm/h	症状改善后继续原治疗方案
2024-05-20	重度	-	COPD急性加重	住院期间自行停用美沙拉嗪;出院后恢复口服美沙拉嗪	10余次/d(黏液脓血便);106 g/L/33.9 g/L/21.6 mg/L/未测	患者自行停用美沙拉嗪后出现病情急性复燃
2024-06-02	重度	-	-	美沙拉嗪口服+栓剂	6次/d(黏液脓血便);97 g/L/26.5 g/L/40.4 mg/L/43 mm/h	建议糖皮质激素诱导缓解,患者拒绝,继续美沙拉嗪治疗随访
2024-09-04	重度	-	肺动脉栓塞(右上肺动脉近端分支)	入院后美沙拉嗪口服+栓剂;甲泼尼龙40 mg/d静脉滴注(2024-09-12);改口服泼尼松(2024-09-17);启动VDZ治疗(2024-09-20);输血;低分子抗凝;营养支持	6~7次/d(黏液脓血便);47 g/L/21.9 g/L/40.5 mg/L/89 mm/h	静脉糖皮质激素诱导后启动生物制剂挽救治疗
2024-11-11	中度	3	VDZ输注相关超敏反应(颈部荨麻疹)	对症处理:琥珀酸氢化可的松100 mg;继续美沙拉嗪;泼尼松40 mg/d口服	3次/d(血便);68 g/L/22.1 g/L/30.9 mg/L/50 mm/h	VDZ因输注相关超敏反应而停用;拟序贯IFX(CMV免疫组化、EBER原位杂交阴性)
2024-12-03	中度	-	-	IFX 300 mg静脉滴注(第1剂)+泼尼松30 mg/d	1~2次/d(仍少量血便);89 g/L/34.4 g/L/22.6 mg/L/46 mm/h	首剂后改善,拟按方案继续
2024-12-09	中度	-	肺部混合感染(痰培养:铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、光滑念珠菌,镜检见真菌孢子样结构)	泼尼松15 mg/d;美沙拉嗪;抗感染;泊沙康唑口服	3次/d(血便);81 g/L/29.1 g/L/225.2 mg/L/130 mm/h	合并感染,暂缓生物制剂,第2剂延期
2025-02-12	中度	-	IFX急性输注反应(胸闷、气促,脉搏血氧饱和度下降,最低90%)	对症处理(激素、葡萄糖酸钙等);泼尼松已减至5 mg/d;2025-02-17停用	2次/d(血便);90 g/L/36 g/L/3.3 mg/L/41 mm/h	IFX因输注反应而停用;评估两种生物制剂不耐受
2025-03-12	中度	3	-	MTX 10 mg/周皮下注射;美沙拉嗪3.6 g/d;叶酸5 mg/次,隔日1次(约15 mg/周)	3次/d(血便);89 g/L/36.3 g/L/16.8 mg/L/44 mm/h	挽救治疗受限且拒绝手术,启动MTX
2025-06-18	临床缓解	-	-	维持同上	1~2次/d(黄色成形便);94 g/L/38.2 g/L/2.1 mg/L/31 mm/h	临床缓解,继续维持
2025-12-04	临床缓解	1	-	维持同上	1次/d(黄色成形便);115 g/L/43.7 g/L/2.2 mg/L/41 mm/h	临床缓解;内镜改善明显

注:Hb为血红蛋白;Alb为白蛋白;CRP为C反应蛋白;ESR为红细胞沉降率;COPD为慢性阻塞性肺疾病;VDZ为维得利珠单抗;IFX为英夫利西单抗;CMV为巨细胞病毒;EBER为EB病毒编码RNA;MTX为甲氨蝶呤;“-”表示该时间点未记录或不适用

^a临床活动度分层优先参考Truelove-Witts标准;部分门诊或随访时间点因缺乏完整生命体征要素,或合并感染、输血等因素可能干扰炎症指标判断,分层依据排便次数和便血情况、CRP/Alb/Hb等指标趋势、内镜所见和合并症情况综合判定;急性重度溃疡性结肠炎指符合急性重度发作特征的住院期状态(见正文诊断依据);表中实验室和症状指标为各时间节点就诊/住院期间的记录;治疗时间以括号内日期标注;Mayo内镜分项评分:0分=正常/无活动,1分=轻度(红斑、血管纹理减弱等),2分=中度(明显红斑、血管纹理消失、黏膜脆性增高、糜烂等),3分=重度[自发性出血和(或)溃疡]



A: 2025-03-13 限制性结肠镜检查仅达降结肠, 直肠和降结肠黏膜弥漫充血水肿、脆性增高, 自发性出血, 伴广泛深溃疡和附着性渗出 (Mayo 内镜分项评分 3 分; A1: 直肠; A2-A4: 降结肠); B: 2025-12-04 结肠镜复查示直肠和降结肠炎症明显减轻, 血管纹理部分恢复 (Mayo 内镜分项评分 1 分; B1: 直肠; B2: 降结肠); C: 2025-12-04 同次复查完成全结肠检查至回盲部, 升结肠和回盲部黏膜未见明显活动性溃疡或渗出 (C1: 升结肠; C2: 回盲部)

图 3 低剂量甲氨蝶呤治疗前和治疗后结肠镜随访表现

讨论: 本例为老年 ASUC 患者, 合并高血压、COPD 和肺动脉栓塞, 且有肺部感染史。静脉糖皮质激素诱导后仅获部分缓解, 减量病情易复燃, 呈激素依赖状态。依据现行指南, ASUC 静脉糖皮质激素治疗后应答不足或减量困难者应尽早启动挽救治疗并同步外科评估, 且不推荐糖皮质激素作为维持治疗^[2-3]。但本病例外科评估围术期风险高, 且患者拒绝手术。综合评估患者合并症和感染风险后, 在可及的生物制剂挽救治疗中优先选择肠道选择性更强、全身免疫抑制相对较少的 VDZ。VDZ 诱导期疗效欠佳, 且发生输注相关超敏反应而停用; 换用 IFX 亦因急性输注反应中止, 治疗选择进一步受限。经多学科讨论后, 采用低剂量 MTX 维持治疗, 以减少激素暴露并维持缓解。

鉴于 MTX 并非 UC 的常规推荐方案, 现结合其免疫调节机制和现有循证证据, 对其在 UC 中的定位和局限作简要回顾。MTX 为经典免疫调节剂, 其抗炎作用涉及叶酸通路拮抗、腺苷相关机制等^[4-5]。在类风湿关节炎中, MTX 长期作为基础用药, 临床强调从低剂量起始、联用叶酸, 并规范监测血常规、肝肾功能^[6-7]。Schett 等^[8]指出, 不同免疫介导的炎症性疾病可能共享关键炎症通路, 这为在严格风险控制下借鉴其他免疫疾病的用药经验提供了参考。

在炎症性肠病中, 随机对照研究提示肠外 MTX 25 mg/周可用于克罗恩病的诱导缓解并减少激素依赖, 15 mg/周有利于维持缓解, 而低剂量口服维持的获益尚不明确^[9-10]。然而, 在 UC 中, 随机对照研究结果总体为阴性, 未能证实肠外 MTX 在诱导缓解、促进激素减停或维持缓解方面具有优势^[11-12]。回顾性研究虽提示 MTX 在硫嘌呤类药物无效或不耐受的 UC 患者中可能获得一定临床改善^[13], 但 Sequier 等^[14]对截至 2023 年 8 月的系统评价 (纳入 UC 相关 5 项随机对照

试验和 10 项观察性研究) 未能提供支持 MTX 用于 UC 的证据。《中国溃疡性结肠炎诊治指南 (2023 年·西安)》亦未将其列为常规治疗选择^[15]。综合上述证据, 目前不支持将 MTX 作为激素依赖性 UC 患者硫嘌呤类药物的常规替代方案。因此, 本例在生物制剂不耐受、手术不可行 (或患者拒绝手术) 且治疗选择受限的背景下, 采用 MTX 10 mg/周皮下注射维持治疗, 仅可视为经充分告知并严格监测下的探索性个体化尝试。本例经验的适用范围有限, 推广应用需谨慎。

老年人群使用 MTX 需重点关注药代动力学特点和用药安全性。老年患者肾功能储备下降较为常见, 而 MTX 主要经肾排泄, 肾功能波动可增加药物暴露, 进而提高骨髓抑制、黏膜损伤和感染风险^[16]。在多重合并用药背景下, 应进行用药核对并评估潜在药物相互作用。治疗早期建议加强监测血常规、肝功能 (转氨酶) 和肾功能 (血清肌酐、估算肾小球滤过率), 待指标稳定后可适当延长监测间隔^[17]。本例随访末期红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 升高, 但在临床症状、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和内镜缓解背景下, 更可能与高龄、贫血和慢性基础病相关的非特异性炎症状态有关; ESR 亦存在非特异性和滞后性, 仍需结合临床表现、CRP 趋势与内镜结果, 并评估贫血分型、隐匿感染、合并症活动度等非肠道因素后动态判断^[18-19]。本研究为单中心单病例报告, 长期维持疗效和迟发不良反应尚不明确。综上所述, 本例在多学科评估后采用低剂量 MTX 维持治疗并获得维持缓解和内镜改善, 为标准治疗路径受限的老年 ASUC 特殊人群提供了个体化治疗的临床参考。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明: 徐子涵、袁石庆负责病例资料收集、随访信息整理和初稿撰写; 倪景斌负责病史汇总和论文指导; 钱

嘉润负责影像学、内镜资料整理和图注修订;胡臻、顾丽红负责文献检索和讨论部分修改;王小云(通信作者)负责研究设计和统筹、对稿件重要学术内容进行修改并最终定稿;全体作者均对稿件内容负责

参考文献

- [1] HONAP S, JAIRATH V, SANDS B E, et al. Acute severe ulcerative colitis trials: the past, the present and the future [J]. *Gut*, 2024, 73 (10): 1763-1773.
- [2] RUBIN D T, ANANTHAKRISHNAN A N, SIEGEL C A, et al. ACG clinical guideline update: ulcerative colitis in adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2025, 120 (6): 1187-1224.
- [3] RAINE T, BONOVAS S, BURISCH J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16 (1): 2-17.
- [4] ALQARNI A M, ZEIDLER M P. How does methotrexate work?[J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48 (2): 559-567.
- [5] SPURLOCK C F 3rd, GASS H M 4th, BRYANT C J, et al. Methotrexate - mediated inhibition of nuclear factor κ B activation by distinct pathways in T cells and fibroblast-like synoviocytes[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54 (1): 178-187.
- [6] SMOLEN J S, LANDEWÉ R B M, BERGSTRÄ S A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82 (1): 3-18.
- [7] FRIEDMAN B, CRONSTEIN B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2019, 86 (3): 301-307.
- [8] SCHETT G, MCINNES I B, NEURATH M F. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (7): 628-639.
- [9] PATEL V, WANG Y, MACDONALD J K, et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014 (8): CD006884.
- [10] GORDON H, MINOZZI S, KOPYLOV U, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment[J]. *J Crohns Colitis*, 2024, 18 (10): 1531-1555.
- [11] CARBONNEL F, COLOMBEL J F, FILIPPI J, et al; European Crohn's and Colitis Organisation; Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (2): 380-388. e4.
- [12] HERFARTH H, BARNES E L, VALENTINE J F, et al; Clinical Research Alliance of the Crohn's and Colitis Foundation. Methotrexate is not superior to placebo in maintaining steroid-free response or remission in ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (4): 1098-1108. e9.
- [13] WAHED M, LOUIS-AUGUSTE J R, BAXTER L M, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30 (6): 614-620.
- [14] SEQUIER L, CARON B, LOEUILLE D, et al. Systematic review: methotrexate - a poorly understood and underused medication in inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 60 (6): 686-700.
- [15] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安)[J]. *中华消化杂志*, 2024, 44 (2): 73-99.
- [16] MORGACHEVA O, FURST D E. Use of MTX in the elderly and in patients with compromised renal function [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28 (5 Suppl 61): S85-S94.
- [17] BECHMAN K, SONG K, ABHISHEK A, et al; British Society for Rheumatology Guidelines Steering Group. The 2025 British Society for Rheumatology guideline for the prescription and monitoring of conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2026, 65 (2): keaf522.
- [18] SBONG S, FELDMAN M. Frequency and causes of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate disagreements in adults[J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18 (1): 29-32.
- [19] BRIGDEN M L. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate[J]. *Am Fam Physician*, 1999, 60 (5): 1443-1450.

(2025-11-19收稿)

(本文编辑:袁春英)