

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)02-0133-06
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2026.02.028



甲氨蝶呤致进行性多灶性白质脑病案例分析*

何佐隆, 黄承龙, 黄光明[△]

(广西医科大学第一附属医院, 广西 南宁 530021)

摘要:目的 为临床安全应用甲氨蝶呤(MTX)提供参考。方法 检索中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)和PubMed、Embase等数据库中MTX致进行性多灶性白质脑病(PML)的个案报道,统计患者的一般情况、MTX使用情况及PML发生时间、临床表现、干预措施及转归等信息,分析发生规律及特点。结果 共纳入17篇文献,涉及17例患者,其中男5例(29.41%),女12例(70.59%);年龄27~84岁(中位年龄68岁);原发疾病以类风湿关节炎为主(14例,82.35%);联合用药以联合泼尼松龙最常见(6例,35.29%);出现PML临床症状的时间为用药后4个月至11年(中位时间4年),以用药后2年发生最多见(14例,82.35%)。17例PML患者的临床表现主要包括肢体活动障碍(四肢无力、共济失调、麻痹偏瘫、跌倒)、视觉障碍、头疼头晕、意识混乱、认知障碍、语言障碍等;最终死亡6例(35.29%);关联性评价结果均为“可能”。结论 MTX致PML是一种少见、致死率高的严重不良反应,临床医师和药师对长期服用MTX的患者应密切监测,以保证临床用药安全。

关键词:甲氨蝶呤;进行性多灶性白质脑病;药品不良反应;文献分析

A Case Analysis of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Induced by Methotrexate

HE Zuolong, HUANG Chenglong, HUANG Guangming[△]

(The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To provide reference for the safe clinical use of methotrexate (MTX). **Methods** The case reports of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) induced by MTX were retrieved from databases including SinoMed, CNKI, WanFang, VIP, PubMed, and Embase. Information such as patients' general characteristics, MTX usage, time to PML onset, clinical manifestations, interventions, and outcomes were collected. The patterns and characteristics of PML occurrence were analyzed. **Results** A total of 17 articles involving 17 patients were included. Among them, 5 were male (29.41%) and 12 were female (70.59%); the age range was 27 - 84 years old, with a median age of 68 years old. The primary disease was predominantly rheumatoid arthritis (14 cases, 82.35%). The most common combined use of medication was prednisolone (6 cases, 35.29%). The time from MTX initiation to the onset of PML symptoms ranged from 4 months to 11 years (median time 4 years), with the majority occurring after 2 years (14 cases, 82.35%). Clinical manifestations in the 17 PML patients mainly included limb movement disorders (limb weakness, ataxia, paralysis / hemiplegia, falls), visual disturbances, headache / dizziness, confusion, cognitive impairment, and language disorders. Ultimately, 6 cases died (35.29%); the causality assessment results were all "probable". **Conclusion** PML induced by MTX is a rare but serious adverse drug reaction with high fatality. Clinicians and pharmacists should closely monitor patients on long-term MTX therapy to ensure medication safety.

Key words: methotrexate; progressive multifocal leukoencephalopathy; adverse drug reaction; literature analysis

进行性多灶性白质脑病(PML)是由约翰坎宁安病毒(JCV)激活引起的脑脱髓鞘疾病,通常发生在接受免疫抑制剂治疗、接受恶性血液病化学治疗(简称化疗),以及感染人类免疫缺陷病毒等免疫功能低下的患者中,常可致命^[1]。PML临床表现主要包括肌无力、视觉障碍、认知功能障碍、语言障碍、共济失调等多种神经系统症状^[2]。甲氨蝶呤(MTX)于1988年被美国食品和药物管理局批准用于治疗类风湿关节炎(RA),是目前临床治疗自身免疫相关疾病的一线药物,具有较好的提高免疫及抗炎作用,主要药品不良反应(ADR)包括

口腔溃疡、消化道出血、发热、皮肤损害、骨髓抑制、肝脏损害等^[3-4]。2021年10月及2022年12月国家药品不良反应监测中心发布药物警戒资讯,提及欧洲药品管理局和日本药品和医疗器械管理局要求MTX药品说明书增加PML不良反应的提示,给药期间及给药后均应密切监测患者发生PML的情况。目前,国外已有MTX致PML的报道,截至2025年6月,我国尚缺乏MTX相关PML的病例报道。为了解甲氨蝶呤致PML的规律及特点,本研究中拟通过对国外已报道的病例信息进行汇总、分析,旨在为临床预防和监测该ADR提供参考。

*基金项目:广西壮族自治区中医药管理局科研课题项目[GXZYA20230250]。

第一作者:何佐隆,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)99386866@qq.com。

[△]通信作者:黄光明,男,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学与循证药学,(电子信箱)513080380@qq.com。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以“甲氨蝶呤”“Methotrexate”“MTX”“进行性多灶性白质脑病”“progressive multifocal leukoencephalopathy”“PML”为中英文检索词,分别检索中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国知网(CNKI),万方(WanFang)、维普(VIP)和PubMed、Embase等数据库,检索时限为各数据库建库至2025年6月20日。

1.2 文献纳排标准

纳入标准:文献类型为病例报道或个案报道;明确PML发生与MTX相关;使用的MTX甲氨蝶呤为片剂,给药方式为口服;患者基本信息、用药信息、PML临床表现等资料完整。

排除标准:重复发表;非中英文文献;使用MTX注射剂型。

1.3 资料提取与统计分析

由2名研究者按纳入与排除标准独立进行文献阅读和筛选。使用Excel 2013软件提取患者性别、年龄、原发疾病、MTX用药情况、PML临床表现、干预措施和转归等相关信息,对资料进行交叉核对,遇到分歧时互相讨论确定。

2 结果

2.1 文献特点及患者资料

共检索到文献62篇,其中中文6篇,英文56篇。剔除重复文献,仔细阅读文献题目、摘要及全文后,最终纳入17篇,涉及患者17例,其中男5例(29.41%),女12例(70.59%),患者年龄27~84岁,中位年龄68岁。详见表1(LE为红斑狼疮;-为未提及)。

2.2 原发疾病和用药情况

17例患者中,原发疾病包括RA 14例(82.35%),系统性红斑狼疮(SLE)、系统性硬化症(SSC)及RA合并SLE各1例(17.65%)。联合用药方面,单用MTX 4例,联合泼尼松龙6例,联合英夫利昔单抗2例,联合英夫利昔单抗和泼尼松、利妥昔单抗和泼尼松龙、羟氯喹和泼尼松龙、托珠单抗或氯喹各1例,16例患者MTX用药剂量为2~25 mg/周。

2.3 PML 发生时间及临床表现

17例患者从应用MTX至出现PML临床症状的时间为4个月至11年(中位时间4年),其中3例(17.65%)发生2年内,14例(82.35%)发生2年后。PML临床表现主要包括肢体活动障碍(四肢无力、共济失调、麻痹偏瘫、跌倒)、视觉障碍、头疼头晕、意识混乱、认知障碍、语言障碍等症状;合并2种症状者7例,合并3种及以上症状者10例。

2.4 PML 相关检查

影像学检查,额叶、颞叶、枕叶、顶叶等部位病灶核

磁共振(MRI)可发现液体衰减反转回复序列成像(FLAIR)和T2弥散加权成像(DWI)呈高强度信号,提示存在脱髓鞘病变,符合PML的影像学改变。9例患者行脑组织活检,提示存在多发性脱髓鞘,并可观察到巨噬细胞(5例)、胶质细胞(4例)、浆细胞(1例)及T细胞浸润(3例)。13例患者行脑组织JCV的聚合酶链反应(PCR)检测,10例为阳性,3例阴性。

2.5 干预措施和转归

17例患者中,死亡6例(35.29%),神经系统症状稳定后存活10例(58.82%),疾病进展1例(5.88%,且未提及临床结局)。6例从入院治疗至死亡的中位时间为2.25个月(1~6个月)。10例详细记录了干预措施的患者均先停用MTX等可疑药物,其他治疗药物包括米氮平、甲泼尼龙、泼尼松龙、甲氟喹、西多福韦、阿昔洛韦、羟氯喹、阿糖胞苷、帕罗西汀、叶酸等,1例单用米氮平(恢复),1例西多福韦联合米氮平(恢复),1例阿昔洛韦联合米氮平(死亡),1例单用甲氟喹(恢复),1例甲氟喹联合米氮平(恢复),1例羟氯喹、泼尼松龙联合叶酸(恢复),1例阿糖胞苷联合米氮平(死亡),1例帕罗西汀、甲氟喹联合泼尼松龙(恢复),1例单用地塞米松(死亡),1例甲泼尼龙联合叶酸(恢复)。

2.6 用药关联性评价

根据我国ADR评价细则,对17例患者的PML与MTX的关联性进行评价,评价结果均为“可能”。

3 讨论

3.1 甲氨蝶呤相关 PML 的影响因素和临床特点

PML是一种由JCV的重新激活引起的罕见中枢神经系统脱髓鞘疾病,发病率<0.3例/(10万人·年)^[22],每年有1%~2%的人群受到感染,在一般人群中检测到30%~70%的抗病毒抗体^[23]。PML高危人群包括人类免疫缺陷病毒(HIV)患者、恶性血液病患者,及因多发性硬化症(MS)和其他自身免疫性疾病接受免疫调节剂或免疫抑制剂治疗的患者^[24]。本研究中纳入的17例患者原患病主要为RA、SLE、SSC等自身免疫性疾病,大多数病例均有使用免疫抑制剂,除了MTX外,还有泼尼松龙、英夫利昔单抗、他克莫司、利妥昔单抗等药物,不同药物的用药时间、用药剂量等数据不一致,很难排除原发疾病和免疫抑制对PML的影响。HENEGAR等^[25]认为,免疫抑制剂用药史可能会增加PML发生风险,但同时也认为自身免疫性疾病患者自身的内在免疫缺陷也可能在PML的发生发展中起重要作用,也是PML的危险因素之一。本研究中纳入患者的用药方案,有联合用药,也有单用MTX方案,均提示有发生PML的风险,但不确定PML的发生是否与联合用药相关^[26]。RUMMEL等^[27]认为,淋巴瘤患者联合使用苯达莫司汀是单克隆

表1 17例MTX致PML患者临床信息汇总

Tab.1 Summary of clinical information in 17 patients with PML induced by MTX

序号	性别	年龄(岁)	用药原因	用药剂量	联合用药	发生时间	临床表现	病灶部位	MRI结果	脑组织活检	PCR	干预措施	转归	
1 ^[5]	女	65	RA	4 mg/周	英夫利昔单抗	8年	四肢无力、视力障碍、意识障碍	双侧额叶和颞叶白质病灶	T2加权 and FLAIR 呈高信号		阳性	停药,未提及其他治疗方式	恢复	
2 ^[6]	女	27	LE+RA	15 mg/周	泼尼松龙、羟氯喹	3年	步态不稳、运动障碍	左侧小脑和小脑中蒂	T2加权 and FLAIR 呈高信号		阳性	停药,帕罗西汀(每天)、甲氨喹、泼尼松龙	恢复	
3 ^[7]	女	49	SSC	15 mg/周	未提及	1.5年	头痛头晕、步态共济失调、语言障碍	右侧额叶	T2加权 and FLAIR 呈高信号		阳性	停药,米氮平	恢复	
4 ^[8]	女	61	RA	7.5 mg/周	泼尼松龙	5年	共济失调、语言障碍	小脑幕下	T2加权 and FLAIR 呈高信号	巨噬细胞,胶质细胞	光阴性,后测阳性	停药,西多福韦、米氮平	恢复	
5 ^[9]	女	75	RA	7.5 mg/周	泼尼松龙	2.5年	麻痹偏瘫、头疼头晕	双额叶白质和皮质旁白质	T2加权 and FLAIR 呈高信号		阳性	停药,阿昔洛韦、米氮平	1个月死亡	
6 ^[10]	女	61	RA	2 mg/周	托珠单抗	11年	头痛、步态共济失调、语言障碍	双侧额叶白质	T2加权 and FLAIR 呈高信号	巨噬细胞,胶质细胞, T细胞浸润		阳性	停药,甲氨喹	恢复
7 ^[11]	女	59	SLE		泼尼松龙	6年	四肢无力、视觉障碍	双侧额叶	T2加权 and FLAIR 呈高信号	提示多发性脱髓鞘	阳性		6个月死亡	
8 ^[12]	男	84	RA	20 mg/周		1.1年	意识混乱、共济失调、频繁跌倒	脑MRI显示左小脑半球的白质高增强	T2加权 and FLAIR 呈高信号	T细胞和胶质细胞浸润	阳性		2个月死亡	
9 ^[13]	男	72	RA	25 mg/周		4年	语言障碍、共济失调、认知障碍	两侧小脑半球	T2加权 and FLAIR 呈高信号			停药,甲泼尼龙	恢复	
10 ^[14]	男	72	RA	17.5 mg	泼尼松,英夫利昔单抗	3年	记忆丧失,神志不清,偶尔跌倒	脑皮层下白质和深部白质,双侧额叶皮层	T2加权 and FLAIR 呈高信号	提示多发性脱髓鞘	JCV阴性		恢复	
11 ^[15]	女	74	RA	12 mg/周	泼尼松龙	9年	共济失调、语言障碍	双小脑幕、小脑白质和脑桥	T2加权 and FLAIR 呈高信号	巨噬细胞、T细胞和浆细胞浸润	阳性	停药,甲氨喹、米氮平	恢复	
12 ^[16]	女	69	RA	20 mg/周	英夫利昔单抗	8年	语言障碍、意识障碍、认知障碍	两侧额叶白质	T2加权 and FLAIR 呈高信号	提示多发性脱髓鞘	阳性		进展	
13 ^[17]	男	57	RA	20 mg/周	泼尼松,利妥昔单抗	11年	记忆障碍、意识障碍、共济失调	脑室周、皮质下白质、半卵泡中心、放射状冠	T2加权 and FLAIR 呈高信号		JCV阴性	停药,羟氯喹、泼尼松龙、叶酸	恢复	
14 ^[18]	男	70	RA	20 mg/周	氯喹	3年	共济失调、意识混乱	双额叶皮层、室性白质周围	T2加权 and FLAIR 呈高信号		阳性	停药,阿糖胞苷、米氮平	3个月死亡	
15 ^[19]	女	68	RA	4 mg/周	泼尼松龙	2.1年	运动障碍、视力障碍、精神混乱	枕叶、额叶、颞叶	T2加权 and FLAIR 呈高信号	髓鞘溶解,巨噬细胞和胶质细胞浸润	JCV阴性		2.5个月死亡	
16 ^[20]	女	68	RA	5 mg/周	泼尼松龙	4月	头晕头疼、记忆丧失、语言障碍	右侧枕叶、颞叶白质	T2加权 and FLAIR 呈高信号			停药,地塞米松	恢复	
17 ^[21]	女	59	RA	7.5 mg/周		5年	视觉模糊、意识混乱、共济失调	双侧顶叶、枕叶	T2加权 and FLAIR 呈高信号	髓纤维丢失,巨噬细胞浸润		停药,甲泼尼龙、叶酸	2个月死亡	

抗体利妥昔单抗发生PML的危险因素。

本研究结果提示,PML的发生可能与MTX累积剂量相关。与该研究不同的是,陈静等^[28]的研究显示,86.21%单克隆抗体利妥昔单抗导致的PML发生于2年内。CARSON等^[29]的研究显示,约65%的PML病例是在开始使用利妥昔单抗的前2年内发生。可见,不同用药方案导致PML发生的时间各不相同。MTX致PML的症状多样,主要是亚急性神经功能障碍,包括头痛头晕、意识混乱、四肢无力及步态共济失调等运动障碍、偏瘫、失语或语言障碍、视力障碍,多数患者症状进行性加重,与既往文献^[28]报道相似。

3.2 PML 诊断与影像学检查

目前,对于PML的诊断多基于患者临床表现、脑脊液JCV监测、影像学特征和脑活检的结果,其中脑活检是诊断PML的“金标准”,无神经病理活检结果时,PML确诊需要综合上述指标^[30]。其中脑脊液JCV PCR是诊断PML非常重要的方法,研究显示,在HIV感染患者中,脑脊液JCV PCR敏感性为72%~92%,在非HIV患者中约占80%^[31]。另一项药物诱导的PML案例分析中,自身免疫性疾病患者第1次脑脊液JCV PCR阳性率仅约为60%^[32],约30%病例反复行脑脊液检查后JCV PCR仍为阴性^[5],通过病原宏基因组第2代测序检测

JCV DNA可有效提升JCV监测阳性率^[30]。因此,脑脊液JCV PCR阴性结果不能排除PML的可能性。本研究结果显示,除4例未提及脑脊液JCV PCR监测情况外,58.82%(10/17)的患者脑脊液JCV PCR监测阳性,其中1例经过多次检测后由阴性转阳性,17.65%(3/17)的患者经多次监测JCV PCR仍为阴性,经脑活检确诊为PML。

影像上典型的PMI发病部位是大脑皮层下脑白质,可能延伸至深部脑白质,表现为幕上双侧皮层下多灶不对称性融合脱髓鞘病灶,以额叶、顶叶、枕叶多见,也可见于基底节、外囊、小脑及脑干。病灶在MRI典型表现为T1WI低信号,T2WI和FLAIR上显示异常高信号^[32-33]。皮质下白质是最常见的受累区域,典型表现呈“扇贝样”,深灰质是PML受累的第2个常见区域,皮质灰质病变较少见^[30]。一项药物诱导的PML研究显示,自身免疫性疾病患者比多发性硬化症、血液性肿瘤和器官移植后患者出现更多的幕上病变^[32]。本研究结果显示,幕上病灶11例(64.71%),幕下病灶6例(35.29%)。幕上病灶多位于额叶、顶叶、枕叶皮层下白质及深部白质或脑室皮质旁白质11例(64.71%),幕下病灶多位于小脑半球、脑中蒂6例(35.29%)等。本研究病例病灶以额叶、颞叶、枕叶、顶叶多见,少部分可见于脑室周围、皮质、半卵圆中心及小脑等部位,T2加权 and FLAIR呈高信号,与文献^[30-33]的报道相符。PML患者脑活检典型的病理表现为,多发病灶性脱髓鞘、核增大的少突胶质细胞以及奇异星形胶质细胞^[2]。本研究中有9例患者完成脑活检,结果显示均存在多发性脱髓鞘或髓鞘溶解、丢失,另外脑活检染色还可观察到多种T细胞浸润,与文献的报道也基本相符^[30-33]。

3.3 MTX致PML的可能机制

PML好发于免疫功能低下患者,当机体免疫存在缺陷,如感染HIV病毒或正在接受免疫抑制治疗时,潜伏于正常人群中JCV可通过穿透血脑屏障到达中枢神经系统,特异性的感染少突胶质细胞,并不断复制^[16]。既往研究显示,PML的发生与体内细胞毒性T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、抗体等免疫系统紊乱相关^[28]。有研究表明,患者体内T淋巴细胞CD₄⁺降低,免疫力下降,导致体内JCV再激活,从而使患者发展为PML,但JCV通过血脑屏障的机制尚未明晰^[34]。

3.4 PML的治疗和预后

本研究中,35.29%的PML患者最终死亡,利妥昔单抗导致PML死亡率为86.21%^[28],提示PML患者预后差,死亡率高。目前,对于PML的预防和治疗均缺乏有效的方案。有共识建议尽早停用免疫抑制剂和使用药物干预,认为及时逆转患者的免疫抑制状态是治疗

PML的关键^[35]。PML治疗药物包括米氮平、甲氟喹、阿糖胞苷、西多福韦、帕罗西汀等,米氮平属去甲肾上腺素和特异性5-羟色胺受体抑制剂,可阻断JCV附着于神经胶质细胞的血清素受体^[5]。有报道证实,甲氟喹可通过减少JCV在受感染神经胶质细胞内的复制,降低JCV活性而发挥抗病毒作用,对治疗PML有显著疗效^[36]。一项非HIV患者的研究显示,使用阿糖胞苷治疗PML患者一年存活率为36%^[37],但有研究显示阿糖胞苷对获得性免疫缺陷综合征伴PML无效^[38-39]。有文献报道,西多福韦为抗病毒药物,对PML有一定疗效^[18]。HIRSCH等^[22]不建议常规使用皮质类固醇治疗PML,因为它可能会抑制免疫恢复,从而导致疾病进展,但紧急情况下,静脉滴注地塞米松或甲泼尼龙可作为一种救援治疗,及时补充叶酸可有效改善患者临床症状^[17]。有文献报道,应用纳武利尤单抗和帕博利珠单抗等免疫检查点抑制剂对治疗PML有较好的疗效^[40-41]。本研究结果显示,60%应用米氮平的患者和全部应用甲氟喹的患者治疗后获得了恢复,应用西多福韦和帕罗西汀治疗的患者预后也较好,3例使用泼尼松龙或甲泼松龙联合叶酸治疗后患者病情好转。提示米氮平、甲氟喹、西多福韦、帕罗西汀等药物可作为治疗PML的优先选择药物,必要时尝试使用纳武利尤单抗和帕博利珠单抗等免疫检查点抑制剂。

综上,MTX所致PML为较罕见但致死率较高的ADR,临床医师和药师应足够重视,尤其是需要长期使用MTX治疗自身免疫性疾病的患者,用药期间密切监测ADR相关症状,并做好用药指导和药学监护,合并用药时警惕高危因素,一旦出现相关临床症状,及时停用免疫抑制剂并尽早对症处理,以保障临床用药安全。

参考文献

- [1] LADIZINSKI B, HELLER MM, BHUTANI T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and reversible progressive leukoencephalopathy syndrome in dermatologic therapy [J]. J Drugs Dermatol, 2013, 12(2): e20 - e24.
- [2] TAN CS, KORALNIK IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis [J]. Lancet Neurol, 2010, 9(4): 425 - 437.
- [3] 黄静, 孔菲菲, 张永, 等. 甲氨蝶呤与雷公藤多苷分别联合来氟米特治疗类风湿关节炎的效果比较 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(1): 103 - 106.
- [4] 宗政涛, 李汉兵, 陈再新. 从真实世界数据看甲氨蝶呤用于治疗类风湿性关节炎 [J]. 今日药学, 2023, 33(2): 132 - 137.
- [5] NOSAKI Y, OHYAMA K, WATANABE M, et al. Simultaneous Development of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Cryptococcal Meningitis during Methotrexate and Infliximab Treatment [J]. Intern Med, 2019, 58(18): 2703 - 2709.
- [6] CHENG CF, SU JJ, CHEN YF, et al. Progressive multifocal

- leukoencephalopathy in a 27 - year - old lady with systemic lupus erythematosus - rheumatoid arthritis overlap syndrome[J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(11):1560 - 1565.
- [7] SIMOPOULOU T, TSIMOURTOU V, KATSIARI C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic sclerosis treated with methotrexate: A case report and literature review[J]. J Scleroderma Relat Disord, 2020, 5(3):1 - 6.
- [8] RATH T, HACKENBROCH M, SAECH J, et al. Longterm remission of more than 5 years in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy and sarcoidosis [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(7):1057 - 1058.
- [9] DE REGT MJ, MURK JL, SCHNEIDER - HOHENDORF T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and black fungus in a patient with rheumatoid arthritis without severe lymphocytopenia[J]. JMM Case Rep, 2016, 3(4):e5053.
- [10] ANADA M, TOHYAMA M, ODA Y, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy during Tocilizumab Treatment for Rheumatoid Arthritis [J]. Intern Med, 2020, 59(16):2053 - 2059.
- [11] SHPRECHER D, FRECH T, CHIN S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with lupus and methotrexate overdose[J]. Lupus, 2008, 17(11):1029 - 1032.
- [12] LACH B, CONNOLLY B, WUTHRICH C, et al. Inflammatory infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis [J]. Neuropathology, 2014, 34(1):39 - 44.
- [13] GONZALEZ - SUAREZ I, AGUILAR - AMAT MJ, TRIGUEROS M, et al. Leukoencephalopathy due to oral methotrexate[J]. Cerebellum, 2014, 13(1):178 - 183.
- [14] KUMAR D, BOULDIN TW, BERGER RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(11):3191 - 3195.
- [15] COHEN IJ, STARK B, KAPLINSKY C, et al. Methotrexate - induced leukoencephalopathy is treatable with high - dose folinic acid: a case report and analysis of the literature [J]. Pediatr Hematol Oncol, 1990, 7(1):79 - 87.
- [16] SAMMUT L, WALLIS D, HOLROYD C. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with infliximab[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2016, 46(3):163 - 165.
- [17] KOUKAS N, DARA A, PAGKOPOULOU E, et al. Methotrexate induced neurotoxicity in a patient with rheumatoid arthritis on rituximab therapy: a case - based review[J]. Rheumatol Int, 2022, 42(10):1849 - 1854.
- [18] MARZOCCHETTI A, WUTHRICH C, TAN CS, et al. Rearrangement of the JC virus regulatory region sequence in the bone marrow of a patient with rheumatoid arthritis and progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. J Neurovirol, 2008, 14(5):455 - 458.
- [19] YOKOO H, NAKAZATO Y, HARIGAYA Y, et al. Massive myelinolytic leukoencephalopathy in a patient medicated with low - dose oral methotrexate for rheumatoid arthritis: an autopsy report[J]. Acta Neuropathol, 2007, 114(4):425 - 430.
- [20] MATSUDA M, KISHIDA D, KINOSHITA T, et al. Leukoencephalopathy induced by low - dose methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Intern Med, 2011, 50(19):2219 - 2222.
- [21] RAGHAVENDRA S, NAIR MD, CHEMMANAM T, et al. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low - dose oral methotrexate[J]. Eur J Neurol, 2007, 14(3):309 - 314.
- [22] HIRSCH HH, KARDAS P, KRANZ D, et al. The human JC polyomavirus (JCPyV): virological background and clinical implications[J]. APMIS, 2013, 121(8):685 - 727.
- [23] EGLI A, INFANTI L, DUMOULIN A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors[J]. J Infect Dis, 2009, 199(6):837 - 846.
- [24] ALSTADHAUG KB, MYHR KM, RINALDO CH. Progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2017, 137(23 - 24):1092.
- [25] HENEGAR CE, EUDY AM, KHARAT V, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review [J]. Lupus, 2016, 25(6):617 - 626.
- [26] PICCINI C, SACRIPANTI C, POLUZZI E, et al. Stronger association of drug - induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66(2):199 - 206.
- [27] RUMMEL MJ, NIEDERLE N, MASCHMEYER G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first - line treatment for patients with indolent and mantle - cell lymphomas: an open - label, multicentre, randomised, phase 3 non - inferiority trial [J]. Lancet, 2013, 381(9873):1203 - 1210.
- [28] 陈静, 成华, 李亚利, 等. 利妥昔单抗相关进行性多灶性白质脑病文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(1):39 - 42.
- [29] CARSON KR, EVENS AM, RICHEY EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV - negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project [J]. Blood, 2009, 113(20):4834 - 4840.
- [30] BERGER JR, AKSAMIT AJ, CLIFFORD DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section[J]. Neurology, 2013, 80(15):1430 - 1438.
- [31] SAHRAIAN MA, RADUE EW, ESHAGHI A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis [J]. Eur J Neurol, 2012, 19(8):1060 - 1069.
- [32] MAAS RP, MULLER - HANSMA AH, ESSELINK RA, et al. Drug - associated progressive multifocal leukoencephalopathy: