

## 免疫抑制药在炎性肠病治疗中的作用

【作者】 吴小平 张文婷

中南大学湘雅二医院消化内科 (长沙 410011)

【摘要】 炎性肠病虽然病因不明,但已知其发病机制中免疫功能紊乱是其最重要的因素,故可认为是一免疫相关性疾病。以硫唑嘌呤(AZA)为代表的免疫抑制药正受到越来越多的关注。AZA在炎性肠病诱导缓解、维持缓解的治疗中有着重要作用。虽然各家报道AZA的疗效不一,且存在一定的毒副作用,但总体上长程治疗的疗效较为满意,其在炎性肠病治疗中的重要地位已获广泛认可。

【关键词】 炎性肠病;免疫抑制药;硫唑嘌呤

【中图分类号】 R574.62

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0016-06

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎性

疾病,包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。虽然病因不明,但已知其发病机制中免疫功能紊乱

(上接第15页)

- [15] Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor B J. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD[J]. Thorax, 2008, 63:592-598.
- [16] Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180:741-750.
- [17] Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression[J]. PNAS, 2002, 99:8921-8926.
- [18] Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, et al. Theophylline Restores Histone Deacetylase Activity and Steroid Responses in COPD Macrophages[J]. J Exp Med, 2004, 200:689-695.
- [19] Marwick JA, Wallis G, Meja K, et al. Oxidative stress modulates theophylline effects on steroid responsiveness[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377:797-802.
- [20] To Y, Ito K, Kizawa Y, et al. Targeting Phosphoinositide-3-Kinase-d with Theophylline Reverses Corticosteroid Insensitivity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182:897-904.
- [21] Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled

study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year[J]. Respirology, 2006, 11:603-610.

- [22] Ford PA, Durham AL, Russell RE, et al. Treatment Effects of Low-Dose Theophylline Combined With an Inhaled Corticosteroid in COPD[J]. Chest, 2010, 137:1338-1344.
- [23] Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2005, 365:167-175.
- [24] Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, et al. Anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase 4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168:976-982.
- [25] Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD[J]. Thorax, 2007, 62:1081-1087.
- [26] Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials[J]. Lancet, 2009, 74:685-694.
- [27] Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD[J]. Respir Res, 2011, 12:18.
- [28] Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials[J]. Lancet, 2009, 374:695-703.

是其最重要的因素,可以认为 IBD 是一免疫相关性疾病。因此,IBD 的药物治疗目前是通过直接阻断炎症发生发展的某些环节或通过抑制免疫反应以降低免疫介导的炎症反应。目的是诱导炎症缓解并使其维持缓解状态。

## 1 IBD 治疗药物

IBD 治疗药物主要包括水杨酸类、肾上腺皮质激素、免疫抑制药 3 大类。柳氮磺胺吡啶(SASP)是最早用于 IBD 治疗的水杨酸制剂。SASP 口服后经结肠细菌分解游离出有效成分 5-ASA,因此,SASP 是 5-ASA 的前体药物。因 SASP 的不良反应较大其应用受到一定限制。之后陆续开发了多种新的 5-ASA 前体药物及 5-ASA 的缓释制剂。水杨酸制剂是轻中度 UC 和轻度结肠 CD 的首选治疗药物。肾上腺皮质激素缓解 IBD 急性症状的作用明显,主要用于中重度 UC、中重度结肠 CD 和所有小肠 CD 的诱导缓解治疗,但维持治疗无效。

## 2 IBD 治疗的免疫抑制药

在过去的 20 年,IBD 的治疗有着很大的发展。随着人们对 IBD 病理生理学更多的了解使得免疫抑制药的使用逐渐广泛。硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)是其中的代表药物。AZA 于 1957 年首次合成,它是巯嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)的衍生物,其在体内缓慢分解为巯嘌呤而起作用,因此其免疫抑制作用机制与巯嘌呤相同,即具有嘌呤拮抗作用,其通过抑制腺嘌呤和鸟嘌呤的合成,进而抑制 DNA 合成,从而抑制淋巴细胞的增殖,即阻止抗原敏感淋巴细胞转化为免疫母细胞,产生免疫抑制。AZA 应用于 IBD 的治疗已 40 余年,目前已广泛用于激素依赖性 IBD 的维持治疗及部分激素抵抗性 IBD 的诱导缓解治疗。虽然各家报道 AZA 的疗效不一,但总体上长程治疗的疗效较为满意,其在 IBD 治疗中的重要地位已获广泛认可。

Fraser 等<sup>[1]</sup>通过一项大样本(622 例)、长时间(>2 年)的研究证实 AZA 治疗 IBD 有效,并且发现长程(平均 634d)使用 AZA 治疗的患者其 1 年、3 年、5 年维持缓解人数比例分别为 0.95、0.69、

0.65。而停用 AZA 后,其疗效仍能持续 5 年以上,第 1、3、5 年仍能维持缓解期的人数比例分别为 0.63、0.44、0.35。因此,他们认为延长 AZA 治疗时间能减少后疾病复发的风险。AZA 对 UD 与 CD 均有治疗效果,但该研究发现相对于 CD 患者,AZA 更易使 UC 患者实现缓解,但在维持缓解上两者的效用相当。

以黏膜愈合作为 IBD 诱导缓解的目标近年受到越来越多的认可。黏膜愈合预示着更好的预后,包括减少复发的风险、降低癌变发生率及降低手术率等。Gerassimos 等<sup>[2]</sup>的研究比较了 AZA 和布地奈德(BUD)对于激素依赖性 CD 患者控制内镜下和组织学活动性方面的作用。他们将患者随机分组,分别服用 AZA( $2.0 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$ )和 BUD( $6 \sim 9 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )长达 1 年,研究结论指出:仅 AZA 组的克罗恩病严重程度指数明显下降( $P < 0.0001$ ),且 AZA 组达到完全以及几乎完全黏膜愈合的患者占 83%,而 BUD 组仅 24%( $P < 0.0001$ )。因此,对于激素依赖性 CD 患者,AZA 在维持临床缓解和诱导黏膜愈合方面均优于 BUD。

虽然在过去的几十年免疫抑制药已经广泛应用,但令人意外的是并没有减少手术的需要,究其原因可能是免疫抑制药使用时已是疾病的晚期,为时已晚。Etchevers 等<sup>[3]</sup>提出为了改善 IBD 的预后、减少手术率,应早期予以免疫抑制药治疗。对于大多数术后复发的患者,许多专家认为 AZA 在避免术后复发或延长缓解期方面有效。Rutgeerts 等<sup>[4]</sup>建议术前即服用 AZA 的患者术后应继续服用,而且 D'Haens 研究<sup>[5]</sup>则认为 AZA 对于严重的术后复发患者的黏膜愈合方面可能有促进作用。Domènech 等<sup>[6]</sup>通过一项前瞻性的、长期追踪性的研究发现,AZA 可以减少 CD 患者术后内镜下病变的早期发展。但是他们也指出 AZA 仅仅只能推迟疾病复发的自然进程,而不能完全阻止。

## 3 儿童 IBD 治疗的免疫抑制药物

近年来,IBD 的发病率呈明显的上升趋势,儿童 IBD 发病率亦越来越高,将近 20% 确诊为 IBD

的患者为儿童。儿童作为一类特殊的患者群,所选治疗方案对其生长发育的长期效应与疾病自然进程的影响就显得尤为重要。Markowitz 等<sup>[7]</sup>通过一项随机对照试验发现巯嘌呤对新诊断的 CD 患儿维持缓解、减少激素剂量以及预防激素依耐均有效。而对初诊为 CD 的儿童患者何种程度的病情需要使用 AZA、何时加用 AZA,以及使用 AZA 与是否会影响缓解期的维持,Jaspers 等<sup>[8]</sup>做了相关研究,发现在疾病活动早期应用 AZA 可以延长首次缓解时间。

对于儿童患者,生长速度本身可被视为疾病活动的一个指标,因此可为长期治疗的疗效提供有效信息。既往有证据表明 >25% 的对 AZA 无应答的患儿增加剂量有望得到缓解<sup>[9]</sup>。Fuentes 等<sup>[10]</sup>的研究发现大剂量如  $3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (常规剂量  $1.0 \sim 2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 的 AZA 对于中重度的 IBD 患儿是安全的、可耐受的、有效的维持治疗方案。同时,也是第一次指出对于大多数重度 CD 患儿,若在确诊后最初几年即按上述剂量治疗,他们的生长速度不会减慢,甚至有可能上升。与历史对照相比,早期手术发生率亦有下降。Grossman 等<sup>[11]</sup>也持同样的观点,他们发现常规剂量的 AZA ( $2.0 \sim 3.0\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 对  $\leq 6$  岁的患儿是不够的。相较于常规剂量治疗的患儿,接受高剂量 ( $> 3.0\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) AZA 的患者达到临床缓解的概率较高 (62%,  $P = 0.02$ )。他们也是第一个观察  $\leq 6$  岁的患儿是否需要增加剂量以达到临床缓解的研究。但 Fuentes 还指出小剂量激素联合大剂量 AZA、肠内营养是急性期 CD 患儿的理想治疗方案。

Rahhal 等<sup>[12]</sup>首次在 IBD 患儿中联合应用别嘌呤醇和 AZA。应用别嘌呤醇影响巯嘌呤的代谢水平 1993 年首次在肾移植患者中得以描述<sup>[13]</sup>。虽然这其中的具体机制还不完全清楚,但间接证据表明可能是因为除了众所周知的黄嘌呤氧化酶受到抑制外,巯唑嘌呤 S-甲基转移酶 (TPMT) 也受到了抑制。别嘌呤醇和 AZA 联合治疗可用于临床无应答者及在使用其他免疫调节药或生物治疗前出现

不良反应的患儿。相对于单用,联合使用 AZA 的剂量从每天 148.1mg 减至每天 59.6mg (原剂量的 60%)。但是需要指出的是,该研究仅 13 个研究对象,且其中两个患儿还因中性粒细胞的急剧下降 ( $< 1000\text{mm}^{-3}$ ) 而不得不中止联合治疗,因此别嘌呤醇和 AZA 联用的利与弊还需要长期前瞻性研究来证实。

#### 4 AZA 不良反应

虽然, AZA 在 IBD 患者维持缓解中起重要作用,但是药物所致毒性反应一直受到人们的广泛关注,如骨髓抑制、胰腺炎、发热、皮疹、肝中毒和消化道反应等。国内医生在临床实践中,相对于临床疗效的评估,更看重药物的毒副作用,因此免疫抑制药的应用受到很大限制。虽然不良反应发生率文献报道不一,但总体上是安全的。即使出现毒副作用,绝大多数是可逆的,停药或减量后毒副作用逐渐消失。文献报告 AZA 不良反应的发生率为 15% ~ 39%, 其中骨髓抑制的发生率为 2% ~ 14%, 0.3% ~ 17% 的患者发生转氨酶升高。因白细胞减低而发生的继发感染则发生在 2.5% ~ 7.5% 的患者中。而异质反应如胰腺炎,发热、皮疹、身体不适感,胃肠道反应的发生率分别为 3%、2%、10%。在所有毒副反应中,骨髓抑制是最严重的毒性反应,偶可导致死亡。但笔者观察 30 余例 AZA 治疗患者,仅 5 例出现白细胞水平下降,且停药后很快恢复正常,其中 2 例恢复后可继续应用 AZA (适当减量)。TPMT 是肝中与巯唑嘌呤代谢有关的酶,能将巯嘌呤及其前体药物 AZA 甲基化为无活性的代谢产物 6-甲基巯基嘌呤 (6-methylmercaptopurine, 6-MMP), 同时能影响活性代谢产物 6-硫鸟嘌呤核苷酸 (6-thioguaninenucleotides, 6-TGNs) 等的生成。TPMT 活性与 6-TGNs 水平呈负相关,因其缺乏导致 6-TGNs 蓄积,使得骨髓抑制的风险增加。AZA 治疗中是否导致骨髓抑制存在个体差异。Weinshilboum 等<sup>[14]</sup>指出这种敏感性在基因方面可能取决于个体之间 TPMT 活性的差异,而该活性则与此酶基因型的多态性有关。若 TPMT 活性越低,则导

致骨髓抑制的风险越高。董显文等<sup>[15]</sup>对 9 个研究共 1309 名受试对象进行荟萃分析以评估 TPMT 基因的多态性与其诱导的药物不良反应之间的关联, 汇集的 OR 表明 TPMT 多态性与骨髓毒性之间的关联有显著意义 (OR 为 5.93, 95% CI: 2.96 ~ 11.88,  $P < 0.00001$ ), 而与 AZA 诱导的肝毒性、胰腺炎之间无明显关联 (OR 为 1.51, 95% CI: 0.54 ~ 4.19,  $P = 0.43$  及 OR 为 1.02, 95% CI: 0.26 ~ 3.99,  $P = 0.98$ )。此荟萃分析表明当存在 TPMT 多态性的 IBD 患者使用巯嘌呤治疗时, 要冒着巯嘌呤的毒性增加的风险。但是, Ban 等<sup>[16]</sup>通过对日本 IBD 患者的研究发现在日本 IBD 患者中, 骨髓抑制与 TPMT 基因的突变并无明显关联。即使是野生型 TPMT, 也不能保证使用 AZA 是绝对安全的, 临床医生也要关注骨髓抑制发生的可能。De Ridder 等<sup>[17]</sup>则从遗传药理学角度对荷兰 IBD 患儿进行研究, 发现对 AZA 不耐受的患儿与 TPMT 基因多态性之间无关联性。Winter 等<sup>[18]</sup>为了确定对 TPMT 活性状态进行筛选们是否能用来预测巯嘌呤治疗的 IBD 患者不良反应发生, 也为了确定 TPMT 活性或基因型何者最能有效预测毒性发生, 对 130 名受试对象进行了回顾性研究, 发现在预测严重的骨髓抑制方面 TPMT 活性测定可能优于 TPMT 基因型的测定。TPMT 表型和基因型的分布与种族差异有关, 国外的研究发现不一定适用我国 IBD 患者。张芳宾等<sup>[19]</sup>通过对我国 112 例 IBD 患者 TPMT 基因型与其酶活性的研究发现 TPMT 基因突变和酶活性低下对预测发生骨髓抑制的特异性较高 (100%), 但敏感性较差 (23.1%)。由上可见, 对于不能耐受该药的患者我们仍无法阐明其与 TPMT 基因多态性之间的关系。总之, AZA 治疗中骨髓抑制的预测, 特别是骨髓抑制与 TPMT 基因多态性的关系还有待进一步研究。

## 5 IBD 患者中淋巴瘤发生的风险

过去大部分的研究表明, IBD 患者中淋巴瘤发生的风险与普通人群类似, 都无法有力地证实使用 AZA 治疗会使得淋巴瘤风险有所增加。尽管有报

道 IBD 患者使用 AZA 后患淋巴瘤的风险增加, 但 CD 患者本身可并发淋巴瘤及肠道淋巴瘤初诊时误诊为 CD 的现象使得 AZA 与淋巴瘤的因果关系受到质疑。结果显示使用 AZA/巯嘌呤治疗的 IBD 患者组中淋巴瘤的风险增加了近 4 倍的一个荟萃分析<sup>[20]</sup>还是令人担心 AZA 的风险。该研究结果是否会阻碍 AZA/巯嘌呤在 IBD 患者中应用呢? Lewis 等<sup>[21]</sup>使用马可夫模型 (Markov model) 评估了 CD 患者不同的替代治疗方案在维持缓解方面的疗效, 发现假设 CD 本身不会导致淋巴瘤风险基线增加, 那么只有当 AZA 所导致淋巴瘤的风险增加 9.8 倍时, 其他的替代治疗才可考虑作为首选治疗方案。所以, 可以认为即使 AZA 使淋巴瘤的风险增加了 4 倍亦不会影响其在 IBD 患者中的应用, 尤其是对于年轻患者。另外, 淋巴瘤风险是否与 AZA 剂量有关及停用 AZA 后该风险是否会下降仍有待于进一步研究。

## 6 孕妇 IBD 患者使用免疫抑制药的风险

孕妇 IBD 患者使用免疫抑制药的风险一直是人们担心的问题。有学者发现: 使用 AZA/巯嘌呤治疗的孕妇, 早产儿的相对危险增加了 18.5%, 先天畸形增加了 9.7%<sup>[22]</sup>。Cornish 等<sup>[23]</sup>的荟萃分析也发现相比较其他常用于治疗 IBD 的方案, 孕妇使用 AZA 所致的严重先天缺陷患儿、早产儿分别增加了 6%、15%。而这与 Francella 等<sup>[24]</sup>的研究发现相反, 他们认为早产、先天畸形与孕妇服用巯嘌呤无直接关系。尽管有理由担心 AZA 对妊娠的影响, 但孕妇疾病活动期本身对胎儿的影响要大于 AZA 对胎儿的影响, 权衡利弊, 对 IBD 活动期的孕妇在没有更好替代治疗方案时还是主张应用 AZA 治疗。

综上所述, AZA 对 IBD 患者的疗效及毒副作用均受瞩目, 且均存在争论。不管疗效或毒副作用肯定均与药物剂量相关。AZA 常规剂量应不  $> 3\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 国内外大多共识意见推荐的 AZA 剂量为  $1.0 \sim 2.5\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。临床所用 AZA 剂量范围较广, 安全和确定的治疗剂量尚未确定。测定

红细胞中 6-硫代鸟嘌呤(6-TG)水平已被推荐为评估 AZA 对 IBD 患者疗效的有用的临床工具。从理论上讲,治疗开始前测定 TPMT 活性的水平可用于优化临床治疗以及改善临床应答时间。在结肠型及瘘管型 CD 患者中,临床疗效与 6-TG 水平( $>250\text{pmol}/8 \times 10^8$  红细胞)正相关( $P < 0.01$ ),但该相关性不出现在回结肠型患者中。测定 6-TG 水平在评价 AZA 剂量是否足够及优化的抗代谢物治疗剂量以达到提高临床疗效,而不致发生白细胞减少症有临床意义。若患者红细胞中 6-TG 水平已经很高( $>250\text{pmol}/8 \times 10^8$ )但仍对 AZA 抵抗,则此时应考虑加用或替换其他的免疫抑制药,或手术治疗<sup>[25]</sup>。

## 7 AZA 在 IBD 诱导缓解、维持缓解治疗中的重要作用

有研究表明 IBD 临床缓解与增高的 6-TGNs 水平相关<sup>[26]</sup>。虽然亦有研究持反对意见<sup>[27]</sup>。但 Ooi 等<sup>[28]</sup>、Grossman、Wright 等<sup>[29]</sup> Morales 等<sup>[30]</sup> 的研究均支持该观点。Ooi 等发现 6-TGNs 水平在达到临床缓解的患儿中明显高于未达到缓解期的患儿( $P < 0.0004$ )。6-TGNs  $> 235\text{pmol}/8 \times 10^8$  红细胞时则更容易达到治疗效果。该研究令人印象深刻的是,监测 AZA 的代谢物水平在帮助临床医生调整药物剂量方面十分有用;也指出治疗效应与增高的 6-TGNs 水平相关。Grossman 等<sup>[11]</sup> 研究也发现增加剂量所致的疗效与 6-TGNs 水平的升高有关,同时大多数无应答患者的 6-TGNs 水平不高。因此他们认为对 $\leq 6$  岁的患儿若常规剂量疗效不佳,且 6-TGNs 代谢产物少,而患儿依从性又好时,可以考虑在严密监测下增加 AZA 剂量。Wright 等<sup>[29]</sup> 则发现低浓度的 6-TGNs 与疾病活动的发展相关,同时可作为一评估依从性的良好指标。但是,重复测量 6-TGNs 需要的一个明确的活性代谢物暴露指数。而由于各患者之间 6-TGNs 差异较大,目前可能还无法常规临床使用。Morales 等<sup>[30]</sup> 认为 6-TGNs 水平与  $\text{mg}/\text{kg}$  剂量之间存在微弱却有统计学意义的联系( $\rho = 0.17, P = 0.03$ )。而这联系比联合使用

5-ASA 的患者 6-TGNs 水平与  $\text{mg}/\text{kg}$  剂量之间的联系要稍弱一点( $\rho = 0.24, P = 0.01$ )。曾有研究报告 6-TGNs 水平越高,预后可能越好<sup>[31]</sup>。而标准剂量对于大多数患者而言 6-TGNs 水平低下,虽然硫嘌呤剂量与 6-TGNs 水平之间仅存在微弱的联系,但仍可提示增加硫嘌呤的剂量能使 6-TGNs 水平升高。在实际应用中这种联系却不是必然的,因此 Ahmed Morales 提出一个假说:影响硫嘌呤代谢为 6-TGNs 的酶有个饱和容量,一旦达到这个饱和容量,即使再增加硫嘌呤的剂量也不能提高 6-TGNs 水平。这假说仍有待进一步研究来证实。

总之,AZA 在 IBD 诱导缓解、维持缓解的治疗中有着重要作用。虽然 AZA 有一定的毒副作用,特别是骨髓抑制值得警惕,但总体上是安全的,毒副作用发生率较低且大多是可逆的,临床上不应太过于顾忌。AZA 的疗效还不够理想及一定比例的毒副反应,均存在个体差异。怎样确定兼具疗效和安全的最佳剂量的个体化用药是目前面临的最大挑战。

(吴小平简介:主任医师,教授,湖南省消化学会委员兼秘书)

## 【参考文献】

- [1] Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review[J]. Gut, 2002, 50: 485-489.
- [2] Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, et al. Azathioprine is Superior to Budesonide in Achieving and Maintaining Mucosal Healing and Histologic Remission in Steroid-dependent Crohn's Disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15: 375-382.
- [3] Etchevers MJ, Aceituno M, Sans M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 5512-5518.
- [4] Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Gastroenterology, 2005, 128: 856-861.
- [5] D'Haens G, Geboes K, Ponette E, et al. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease.

- Gastroenterology[J]. 1997, 112:1475-1481.
- [6] Domènech E, Mañosa M, Bernal I, et al. Impact of Azathioprine on the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence: Results of a Prospective, Observational, Long-term Follow-up Study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14:508-513.
- [7] Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2000, 119:895-902.
- [8] Jaspers GJ, Verkade HJ, Escher JC, et al. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2006, 12:831-836.
- [9] Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2002, 122:904-915.
- [10] Fuentes D, Torrente F, Keady S, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17:913-921.
- [11] Grossman AB, Noble AJ, Mamula P, et al. Increased dosing requirements for 6-mercaptopurine and azathioprine in inflammatory bowel disease patients six years and younger[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14:750-755.
- [12] Rahhal RM, Bishop WP. Initial clinical experience with allopurinol-thiopurine combination therapy in pediatric inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14:1678-1682.
- [13] Chocair P, Duley J, Simmonds HA, et al. Low-dose allopurinol plus azathioprine/cyclosporin/prednisolone, a novel immunosuppressive regimen[J]. Lancet, 1993, 342:83-84.
- [14] Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity[J]. Am J Hum Genet, 1980, 32:651-662.
- [15] 董显文, 郑青, 沈骏, 等. TPMT 基因多态性与炎症性肠病治疗中硫唑嘌呤毒副反应相关性的荟萃分析[J]. 胃肠病学, 2010, 15:400-404.
- [16] Ban H, Andoh A, Tanaka A, et al. Analysis of thiopurine S-methyltransferase genotypes in Japanese patients with inflammatory bowel disease[J]. Inter Med, 2008, 47:1645-1648.
- [17] De Ridder L, Van Dieren JM, Van Deventer HJ, et al. Pharmacogenetics of thiopurine therapy in paediatric IBD patients, Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23:1137-1141.
- [18] Winter JW, Gaffney D, Shapiro D, et al. Assessment of thiopurine methyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelosuppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25:1069-1077.
- [19] 张芳宾, 丁亮, 李高翔, 等. 硫嘌呤甲基转移酶基因型和酶活性检测在炎症性肠病治疗中的临床价值[J]. 中华消化杂志, 2010, 30:436-440.
- [20] Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine[J]. Gut, 2005, 54:1121-1125.
- [21] Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma[J]. Gastroenterology, 2000, 118:1018-1024.
- [22] Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, et al. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102:1406-1413.
- [23] Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy[J]. Gut, 2007, 5:830-837.
- [24] Francella A, Dyan A, Bodian C, et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study[J]. Gastroenterology, 2003, 124:9-17.
- [25] Cuffari S, Hunt T, Bayless. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2001, 48:642-646.
- [26] Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, et al. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2006, 130:1047-1053.
- [27] Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, et al. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2001, 49:665-670.
- [28] Ooi CY, Bohane TD, Lee D. Thiopurine metabolite monitoring in paediatric inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25:941-947.
- [29] Wright S, Sanders DS, Lobo AJ. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2004, 53:1123-1128.
- [30] Morales A, Salguti S, Miao CL, et al. Relationship between 6-mercaptopurine dose and 6-thioguanine nucleotide levels in patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13:380-385.
- [31] Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, et al. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2006, 130:1047-1053.