

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 04. 014

硫唑嘌呤对炎性肠病患者的治疗效果及药物不良反应研究

耿 颖

(湖南省脑科医院消化内科,长沙 410007)

摘 要:目的 探讨硫唑嘌呤(AZA)治疗炎性肠病(IBD)的临床疗效及不良反应发生因素。方法 收集该院 40 例使用 AZA 治疗的 IBD 患者,研究用药剂量、疗程及不良反应,采用多因素 Logistic 回归分析方法分析不良反应发生的影响因素。结果 AZA 治疗 IBD 患者的不良反应 18 例,占 45.0%,其中肝脏毒性 5 例(12.5%),骨髓抑制 11 例(27.5%),诱发感染 1 例(2.5%),胃肠道症状 1 例(2.5%)。不良反应平均发生时间为(3.09±2.65)个月,其中发生在 1 周内 3 例。肝功能损害的发生与用药量及中途增加药量呈正相关,但用药时间的延长对不良反应的发生无影响。结论 AZA 治疗 IBD 患者的不良反应发生率为 45.0%,不良反应发生时间为(3.09±2.65)个月,肝功能损害的发生与用药量及中途增加药量呈正相关。

关键词:炎性肠病; 硫唑嘌呤; 硫嘌呤甲基转移酶; 不良反应

中图法分类号:R574

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)04-0475-04

Study on the treatment of azathioprine in patients with inflammatory bowel disease

GENG Ying

(Department of Gastroenterology, Hu'nan Brain Hospital, Changsha, Hu'nan 410007, China)

Abstract: Objective The aim of this research is to analyse the effectiveness and adverse reaction of azathioprine(AZA). **Methods** A total of 40 inflammatory bowel disease(IBD) patients treated with AZA were collected. The dose, course of treatment and the condition of adverse reaction were studied. The impact factor of the adverse reaction were analyzed by multivariate logistic regression analysis. **Results** There were 18 IBD patients who had adverse reaction, accounting for 45.0%, including 5 cases of hepatotoxicity (12.5%), 11 cases of bone marrow suppression (27.5%), 1 case of infection (2.5%) and 1 case gastrointestinal symptom (2.5%). The average incidence of adverse reactions was (3.09±2.65) months, which occurred in 1 week in 3 cases. The appearance of hepatotoxicity was related to the dose and the increasing of the dose of AZA. But there was no relation of adverse reaction to the time of drug taken. **Conclusion** The rate of adverse reaction of azathioprine is 45.0%. The time of adverse reactions is (3.09±2.65) months. The appearance of hepatotoxicity is related to the dose and the increasing of the dose of azathioprine.

Key words: inflammatory bowel disease; azathioprine; thiopurine-S-methyltransferase; adverse drug reaction

炎性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),是一种反复发作的慢性胃肠道非特异性炎症性疾病。硫唑嘌呤(AZA)是一种非特异性的免疫抑制剂,为核糖核酸合成抑制药,干扰嘌呤的生物合成,通过抑制 T 细胞免疫反应而发挥抗炎作用^[1]。AZA 常在用药 3 个月后见效,维持治疗可持续 3 年及以上。同时 AZA 也有药物不良反应,中国患者临床应用 AZA 的剂量大多无法达到标准剂量,且因 AZA 不良反应的发生而拒绝使用该药,所以限制了其临床应用,原因与未能掌握其适应证、担心药物不良反应、无法判断药物最适剂量等因素有关。现探讨 AZA 的临床使用情况,治疗 IBD 的效果及不良反应发生情况,分析各种因素对 AZA 不良反应的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 9 月至 2016 年 12 月在该院门诊或住院治疗的 40 例使用 AZA 治疗的 IBD 患者(35 例 CD, 5 例 UC)。纳入标准:IBD 诊断参照 2007 年我国《炎性肠病诊治规范共识意见》制定的诊断标准^[2],根据临床内镜及病理结果综合确诊。CD 和 UC 活动期诊断标准分别参照克罗恩病疾病活动度评分(CDAI)和 Sutherland 评分标准,所有患者接受 AZA 临床治疗,年龄 13~65 岁,男女不限。

1.2 研究方法 (1)患者指标:性别、年龄、诊断、AZA 使用量、使用时间,联用药物、不良反应发生时间、不良反应发生种类等。用药量一般采用 50、75、100 mg/d。总不良反应,骨髓抑制,肝脏毒性,胃肠道

症状,诱发感染等。(2)疗效判断:以治疗 3、6、12 个月为时间点评价,评价临床缓解和黏膜愈合。CD、UC 疗效标准参考相关文献[3]。CD 结肠镜评分标准参照 CD 患者镜下黏膜炎性分级(CDEIS 评分),病理评分标准参照 CD 患者病理黏膜炎性分级。UC 结肠镜评分标准参照 UC 患者镜下黏膜炎性分级(Mayo 评分)标准,病理评分标准参照 UC 患者病理黏膜炎性分级评分标准。(3)不良反应:①胃肠不适,包括恶心、呕吐、腹痛。②流感样症状,包括头痛、乏力、低热、肌肉关节疼痛。③胰腺炎,符合胰腺炎诊断标准。④肝功能异常,丙氨酸氨基转移酶(ALT)增高大于正常值上限 2 倍。⑤过敏,应用 AZA 后出现,停药后缓解。⑥骨髓毒性反应,中性粒细胞计数小于 $1.5 \times 10^9/L$,或总白细胞计数小于 $3.5 \times 10^9/L$ 。⑦其他,包括感染或其他非特异性药物不良反应。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较应用 χ^2 检验,多因素分析使用 Logistic 回归分析筛选 AZA 用于治疗 IBD 患者的不良反应影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般情况 40 例患者有 35 例 CD (87.5%),5 例 UC (12.5%)。男 23 例 (57.5%),女 17 例 (42.5%)。年龄 13~65 岁,中位年龄 35.18 岁。中途曾经增加用药量者 7 例 (17.5%),中度患者 11 例 (27.5%),重度患者 29 例 (72.5%),中位用药时间 15.11 个月。合用 SASP/5-ASA 者 16 例 (40.0%),合用激素者 28 例 (70.0%),合用英夫利昔者 12 例 (30.0%)。其中 25 例 (62.5%) 患者达到临床缓解或有效。

2.2 不良反应情况 40 例患者不良反应发生率为 45.0%,其中 1 例 (2.5%) 患者服药 1 周内出现呕吐等胃肠道症状。1 例 (2.5%) 患者服药后诱发感染,表现为发热、头晕、头痛、胸闷、心慌等,经血液培养显示新生隐球菌感染,胸片示双肺感染性病变,双侧少量胸腔积液。肝功能异常 5 例 (12.5%),骨髓抑制 11 例 (27.5%)。不良反应平均发生时间为 (3.09 ± 2.65) 个月,其中 3 例 1 周内发生不良反应,分别是胃肠道症状(用药后 5 d)、肝脏毒性(用药后 5 d)、肝脏毒性(用药后 7 d),停药后症状缓解或消失。CD 患者有 14 例 (40.0%) 发生药物不良反应,其中肝功能损害 4 例 (11.4%),骨髓抑制 9 例 (25.7%),胃肠道反应 1 例 (2.9%)。中位年龄 35.0 岁,中位用药量 56.42 mg/d,中位用药时间 16.10 个月,中位不良反应发生时间 3.67 个月。23 例 (65.7%) 患者达到临床缓解或有效。UC 患者有 4 例发生不良反应 (80.0%),其中肝功能损害 1 例 (20.0%),骨髓抑制 2 例 (40.0%),诱发感染 1 例 (20.0%),中位年龄 35.4

岁,中位用药时间 8.20 个月,中位不良反应发生时间 1.06 个月。2 例 (40.0%) 患者达到临床缓解或有效。UC 组与 CD 组疗效结果比较,差异无统计学意义 ($P = 0.345, > 0.05$)。5 例肝功能损害患者有 4 例 ALT 升高大于正常上限的 5 倍,1 例升高大于正常上限的 2 倍,但同时胆红素升高,排除严重肝肾功能不全和病毒性肝炎 (P III $P > 175 \mu g/L$, γ -球蛋白大于 30% 或病毒复制 DNA 大于 10^5 copy/mL)。

2.3 不良反应影响因素 诊断、性别、疾病分度、增加用药量、联用激素、联用英夫利昔、联用 SASP/5-ASA 等影响因素,结果显示年龄、用药量、持续用药时间、发生不良反应时间等为其影响因素。多因素 Logistic 回归分析显示,总不良反应、骨髓抑制、肝脏毒性、胃肠道症状、诱发感染与诊断、性别、疾病分度、增加用药量、联用激素、联用英夫利昔、联用 SASP/5-ASA 具有相关性,年龄、用药量、持续用药时间、发生不良反应时间的关系有统计学意义 ($P < 0.05$)。增加 AZA 用药量 ($P = 0.03, OR = 11.625, \beta = 2.453$) 及 AZA 用药量 ($P = 0.049, OR = 1.047, \beta = 0.460$) 与肝功能损害的发生相关,但用药时间的延长对不良反应的发生无影响。治疗过程中若 AZA 用药量较大或增加用药量,会增加肝功能损害发生的概率。

3 讨 论

AZA 是一种非特异的免疫抑制剂,可有效抑制核糖核酸合成,干扰嘌呤的生物合成,通过抑制 T 细胞的免疫反应而发挥抗炎作用^[4]。上世纪 50 年代,免疫抑制剂类药物就被应用于临床,最先治疗白血病,然后才陆续被引入器官移植、肿瘤、类风湿性疾病、强制性脊柱炎、IBD 等自身免疫疾病的治疗。AZA 临床起效较慢,常在用药 3 个月见效,个别患者需用药 6 个月见效,维持治疗需持续 3 年以上。目前,IBD 的发病因素中,免疫因素已经普遍被认为是一种重要的发病因素,肠道免疫系统在肠道炎性的发生、发展、转归过程中始终发挥着重要的作用,因此免疫抑制剂被用来治疗 IBD 也合理。免疫抑制剂适用于激素治疗无效或激素依赖的患者,AZA 可有效降低激素的用量及激素依赖的产生^[5]。有研究证实 AZA 可有效诱导 CD 的临床缓解,并可用于长期维持治疗;而在 UC 患者的治疗中,AZA 被推荐用于常规激素治疗无效的中重度广泛性结肠炎患者^[6]。

骨髓抑制发生的机制是 AZA 进入人体后在 TPMT 的催化下转化为 6-TGNs,6-TGNs 整合至核酸分子,抑制核苷酸和蛋白质的合成,从根本上抑制淋巴细胞增殖,也有可能引起骨髓抑制^[7]。因此 TPMT 的基因突变及 TPMT 活性与骨髓抑制的发生密切相关,检测 TPMT 活性并根据结果调整用药量可有效控制临床骨髓抑制的发生。骨髓抑制是 AZA 不良反应中最常见的一种,众多研究报道,IBD 患者用 AZA 治疗时,骨髓抑制的发生率各不相同,约为

4.8%~41.3%^[8]。骨髓抑制可发生粒细胞减少或缺乏、纯红细胞再生障碍性贫血、血小板减少等。在骨髓抑制中白细胞数量减少最为多见,而白细胞的下降速度与骨髓抑制的严重程度呈正比,此时,患者需要中断治疗,避免发生致死性骨髓抑制^[9]。本研究骨髓抑制发生率为 27.5%,共有 11 例,在所有不良反应中的比例最高,发生后患者应停用 AZA,预防感染,并使用利血生等升高白细胞药物治疗,大部分患者 2 周内血常规基本可恢复正常。

AZA 治疗发生的肝功能损害中,包括轻度肝功能损害、中度肝功能损害、肝脏毒性^[10]。本研究发生肝脏毒性患者 5 例,占 12.5%,发生率居第 2,其中 4 例患者 ALT 升高大于正常上限的 5 倍,1 例升高大于正常上限的 2 倍,但同时胆红素升高,排除严重肝肾功能不全和病毒性肝炎(病毒复制 DNA 大于 10^5 copy/mL)。

患者发生轻度肝功能损害时,并不需停药,只要定期复查肝功能,但患者发生肝脏毒性时需停药,必要时进行护肝治疗。有研究发现,发生肝脏毒性时药量减少 50%,部分患者肝功能可逐渐恢复正常,但大部分患者未恢复正常,此时必须停用免疫抑制剂^[11]。肝功能损害的发生机制是 AZA 在 TPMT 的作用下转化成 6-甲基硫嘌呤核糖核酸(6-MMPR)和无活性的甲基硫嘌呤(6-MMP),6-MMPR 增加了肝功能损害的概率^[9]。但也有研究标明 IBD 常可伴有肝脏和胆道炎性,在一项对 786 例 IBD 患者的长时间观察中,发现有 15%的患者发生过各种类型的肝功能异常,但只有 5%肝功能指标升高大于正常上限的 2 倍。同时,美沙拉嗪类药物也可引起肝功能不全,本研究所有患者停用 AZA 后经护肝治疗,肝功能逐渐恢复,一般在 2 周内恢复正常,因此基本可以排除疾病本身及 SASP/5-ASA 类药物引起的肝功能损害。使用 AZA 的患者白细胞、中性粒细胞减少或缺乏,增加了感染发生的概率,其中以肺部感染最多,本研究患者为新生隐球菌引起的肺部感染及毒血症^[10]。在发生感染时,白细胞、中性粒细胞进一步消耗,可使感染更加严重,因此应及时治疗,并进行血液加药敏培养。

AZA 可诱发或加重消化道溃疡,诱发或加重胃、十二指肠溃疡出血,甚至造成消化道穿孔。临床表现多为恶心、呕吐、吞咽困难、腹泻、胆汁淤积等。全身不适、药疹、脉管炎、肌痛、关节炎、胰腺炎的发生率较低。有研究表明 IBD 患者的 TPMT 基因多态性与 AZA 的总不良反应和血液学不良反应相关,但与肝脏不良反应和胰腺炎无关。

本研究不良反应发生的时间,肝脏毒性的中位时间为 2.88 个月,骨髓抑制的中位时间为 3.54 个月,差异无统计学意义($P>0.05$)。诱发感染和胃肠道症状分别发生在用药后 2 个月和 5 d 内,但不良反应的发生率不随 AZA 的使用时间延长而增加^[12]。有一项

对使用 6-MMP 的 396 例患者进行回顾性分析发现,骨髓抑制发生于较早的时期。本研究总不良反应、骨髓抑制、肝脏毒性、胃肠道症状、诱发感染的发生与患者的诊断、性别、年龄、合用英夫利昔、合用 SASP/5-ASA、合用激素与否无相关性,但肝脏毒性的发生与用药剂量及中途增加药量有关,而总不良反应、骨髓抑制、胃肠道症状、诱发或加重感染的发生与用药量及是否曾经增加用药量无相关性。说明增加 AZA 用药量,则发生肝脏毒性的可能性增加。AZA 用药量会增加肝功能损害发生的概率。不良反应的发生与用药时间无关,增加用药时间,不会增加不良反应发生的概率。肝脏毒性与增加药量及用药量的相关性,可能由于 AZA 对肝功能损害有一定的剂量依赖性。有研究显示肝脏毒性发生时,AZA 剂量减半可能使患者肝功能逐渐恢复正常。但也有研究报道联用激素会增加感染的发生率。本研究结果显示联用激素与感染的发生无关,12 例患者不良反应发生后停药,其中 3 例骨髓抑制患者于治疗后继续用药,未发生不良反应。

综上所述,AZA 在 CD 中的使用率较高,UC 一般用于常规激素治疗无效的中重度患者。AZA 治疗 IBD 不良反应发生率为 45.0%,用药早期应加强临床检测。肝脏毒性发生率与 AZA 用药量呈正相关,且治疗过程中增加用药量,可增加肝脏毒性的发生率。

参考文献

- [1] 欧阳钦,胡品津,钱家鸣,等. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 胃肠病学,2007,12(6):488-495.
- [2] LÓPEZ-MARTÍN C, CHAPARRO M, ESPINOSA L, et al. Adverse events of thiopurine immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Hepatol, 2011, 34(6):385-392.
- [3] KIM J H, CHEON J H, HONG S S, et al. Influences of thiopurine methyltransferase genotype and activity on thiopurine-induced leukopenia in Korean patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study [J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(10):e242-e248.
- [4] 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(7):400-404.
- [5] XIONG H, XIN H W, WU X C, et al. Association between inosine triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency and azathioprine-related adverse drug reactions in the Chinese kidney transplant recipients[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2010, 24(3):393-400.
- [6] TORUNER M, LOFTUSEV J. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2008, 134(4):929-936.
- [7] JHARAP B, SEINEN M L, DE BOER N K, et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts[J]. (下转第 481 页)

(MACs)^[5]。同时发现 NLR 除可用于冠状动脉疾病结局的预测外,还可用于预测冠状动脉狭窄的严重程度^[6]。本研究发现 NLR 对 AMI 的诊断有很好的辅助价值。

以往也有少量研究报道 N 或 NLR 对 STEMI 有一定诊断价值,但都未与 TNI 进行分析比较^[7-8]。本研究结果表明,TNI 对整个 AMI 的诊断效能最高,对 STEMI 及 NSTEMI 均有较高的诊断效力。N 对 STEMI 诊断的 ROC AUC 大于 TNI。对 STEMI 诊断 ROC 曲线分析显示,N 和 TNI 的临界值分别为 7.135(灵敏度 70.0%,特异度 86.5%)和 2.135(灵敏度 70.0%,特异度 82.0%)。对 NSTEMI 诊断 ROC 曲线分析显示,WBC、N、L、NLR 均无诊断价值。目前 TNI 用于 AMI 诊断区分 STEMI 和 NSTEMI 时,仅表现为 TNI 的升高程度不同,还不能完全满足临床需求。本研究结果表明,N 仅表现对 STEMI 的高诊断价值,N 和 TNI 两指标联合诊断 STEMI 的 ROC 曲线分析,联合后诊断效能大于使用单一指标;而两指标联合诊断 NSTEMI 的 ROC 曲线分析,联合后诊断效能并未改善。因此,TNI 与 N 联合应用可进一步提高对 STEMI 的诊断效能,同时 N 对区分 AMI 的类型有较好的辅助价值。

有些研究在分析中采用 N 和 L 的变化来说明 2 种细胞在 AMI 的意义,但本研究使用 2 类细胞的绝对计数来进行分析。从目前的血细胞分类检测原理——流式细胞术提示,分类细胞计数的绝对值为仪器检测结果而百分比是根据 WBC 总数换算所得,因此认为采用计数的绝对值进行分析会更准确。AMI 尤其是 STEMI 患者其 WBC 升高,主要表现为 N 升高。AMI 时 N 可能通过释放多种趋化因子及酶发挥作用^[9]。有研究发现白三烯 B4 可促使 N 迁移至炎性部位并脱颗粒,髓过氧化物酶参与脂蛋白氧化,均可诱导血管内皮细胞损伤^[10-11]。

综上所述,N 在 STEMI 中有非常高的诊断价值,同时在 AMI 的分型时 N 有较好的辅助意义。

参考文献

[1] 肖贝贝,吕辉洋,宋三兵,等.急诊患者 479 例死亡原因分

(上接第 477 页)

- Inflamm Bowel Dis,2010,16(9):1541-1549.
- [8] SEINEN M L,VAN ASSELDONK D P,MULDER C J, et al. Dosing 6-thioguanine in inflammatory bowel disease:expert-based guidelines for daily practice[J]. J Gastrointest Liver Dis,2010,19(3):291-294.
- [9] 李玥,钱家鸣.免疫抑制剂在炎症性肠病中的治疗新进展

析[J].创伤与急危重病医学,2015,3(4):240-241.

- [2] LIN H L,XU X S,LU H X,et al. Pathological mechanisms of erythrocyte-induced vulnerability of atherosclerotic plaques[J]. Med Hypotheses,2008,70(1):105-108.
- [3] MUHMED-SULIMAN M A,BAHNACY-JUMA A A, ALI-ALMADHANI A A,et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome[J]. Arch Med Res,2010,41(8):618-622.
- [4] GAZI E,BAYRAM B,GAZI S,et al. Prognostic value of the Neutrophil-Lymphocyte ratio in patients with ST-Elevated acute myocardial infarction[J]. Clin Appl Thromb Hemost,2015,21(2):155-159.
- [5] ZHOU D,WAN Z,FAN Y,et al. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome[J]. Anatol J Cardiol,2015,15(12):995-1001.
- [6] ZHANG G Y,CHEN M,YU Z M,et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis[J]. Genet Mol Res,2014,13(4):9382-9389.
- [7] 刘晓晨.中性粒细胞计数及血钾水平辅助诊断急性 ST 段抬高型心肌梗死的价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(11):1115-1116.
- [8] 马雅英,孙红,熊文翠,等.中性粒-淋巴细胞比值与血小板参数在急性心肌梗死诊断中的应用价值[J].心脑血管病防治,2014,18(1):43-45.
- [9] CARBONE F,MACH F,MONTECUCCO F. Update on the role of neutrophils in atherosclerotic plaque vulnerability[J]. Curr Drug Targets,2015,16(4):321-333.
- [10] JALA V R,HARIBABU B. Leukotrienes and atherosclerosis:new roles for old mediators[J]. Trends Immunol,2004,25(6):315-322.
- [11] DELLA-BONA R,CARDILLO M T,LEO M,et al. Polymorphonuclear neutrophils and instability of the atherosclerotic plaque: a causative role? [J]. Inflamm Res,2013,62(6):537-550.

(收稿日期:2017-07-26 修回日期:2017-10-18)

[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,14(1):3-4.

- [10] 沈如飞,曾繁典,师少军. 硫唑嘌呤的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国药师,2013,16(9):1409-1412.
- [11] 丁辉,钱家鸣,单科曙. 硫唑嘌呤治疗炎症性肠病的不良反应分析[J]. 临床消化病杂志,2011,23(1):40-42.

(收稿日期:2017-07-18 修回日期:2017-08-22)