

硫唑嘌呤治疗炎症性肠病诱发淋巴瘤

罗凤燕, 白爱平

罗凤燕, 白爱平, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

罗凤燕, 主要从事炎症性肠病的相关研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81270472, 81070310

作者贡献分布: 本文综述由罗凤燕与白爱平完成; 白爱平负责审校。

通讯作者: 白爱平, 副教授, 330006, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科, baiap@163.com

收稿日期: 2013-05-15 修回日期: 2013-07-08

接受日期: 2013-07-15 在线出版日期: 2013-08-08

Risk of lymphoma after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine

Feng-Yan Luo, Ai-Ping Bai

Feng-Yan Luo, Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81270472, 81070310

Correspondence to: Ai-Ping Bai, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. baiap@163.com
Received: 2013-05-15 Revised: 2013-07-08

Accepted: 2013-07-15 Published online: 2013-08-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, non-specific inflammatory disease of the intestine, characterized by excessive activation of the immune system. Immunosuppressive therapy has been widely and effectively used in IBD patients. However, the occurrence of lymphoma after immunosuppressive therapy for IBD, especially azathioprine, has been recently reported. This article reviews the clinical application of azathioprine in IBD, the possible mechanisms responsible for lymphoma induction by azathioprine, and the assessment of benefit and risk of immunosuppressive therapy for IBD.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Azathioprine; Lymphoma

Luo FY, Bai AP. Risk of lymphoma after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Shijie*

Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(22): 2121-2127 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i22.2121>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类肠道免疫系统过度激活引起的慢性非特异性炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)。免疫抑制剂在IBD患者中广泛应用, 且对于IBD治疗有效, 但是这些药物诱发淋巴瘤的发生报道越来越多, 尤其以硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)为甚。AZA治疗IBD是否使淋巴瘤风险增加引起越来越多的关注。本文主要对于AZA在IBD临床应用、诱发淋巴瘤发生的可能机制、风险评估等进行讲述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 炎症性肠病; 硫唑嘌呤; 淋巴瘤

核心提示: 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)诱导可使淋巴瘤发生风险增加, 但应用AZA治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)利大于弊, 其诱导淋巴瘤发生的绝对风险低, 且可有效地维持缓解IBD患者, 降低IBD复发率及外科手术率。

罗凤燕, 白爱平. 硫唑嘌呤治疗炎症性肠病诱发淋巴瘤. 世界华人消化杂志 2013; 21(22): 2121-2127 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i22.2121>

0 引言

淋巴瘤是最早发现的血液系统恶性肿瘤之一, 其起源于淋巴结及淋巴组织, 可分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤两大类。硫唑嘌呤(azathioprine, AZA), 作为免疫抑制剂, 主要通过抑制T淋巴细胞来抑制免疫反应^[1,2], 因此可用于预防器官移植排斥反应^[3], 也可用于类风湿性关节炎^[4]、自身免疫性肝炎^[5]、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[6]等自身免疫性疾病的治疗。2000年国际IBD研究组织(International Organization for the Study of Inflammation)

■背景资料

近年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病率逐渐升高, 其药物治疗的不良后果已成为国内外学者及患者关注的热点之一。硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)治疗IBD后诱导淋巴瘤发生的临床报道越来越多, 评估AZA治疗后淋巴瘤发生风险及在IBD临床应用的利与弊, 对于该药在临床上应用有着重要的指导作用。

■同行评议者

万军, 教授, 中国人民解放军总医院南楼老年消化科

■研究前沿

AZA诱导淋巴瘤报道逐年增多,而AZA诱导淋巴瘤发生风险及具体机制,如何预防及监测淋巴瘤发生,合并淋巴瘤发生后治疗等问题仍未完全阐明,需进一步研究。

表 1 硫唑嘌呤在炎症性肠病治疗适应证^[22]

分组	适应证
克罗恩病	维持缓解中重度克罗恩病(任何部位的疾病,特别是广泛的疾病) 维持缓解克罗恩病早期复发(经治疗后进入缓解期<3 mo)或频繁复发(每年2次以上) 瘘管克罗恩病(与抗生素合用,如果没有尽早抗TNF治疗或手术必要) 术后预防克罗恩病复发(除非高风险的情况下,如反复手术或当前吸烟者) 结合抗TNF制剂治疗严重克罗恩病(快速升阶梯或降阶梯治疗)
溃疡性结肠炎 (可联合5-氨基水杨酸治疗)	激素依赖性溃疡性结肠炎维持缓解治疗 需类固醇治疗的溃疡性结肠炎早期复发维持缓解治疗 需类固醇治疗的溃疡性结肠炎频繁复发维持缓解治疗 环孢素,他克莫司,或静脉注射类固醇激素诱导缓解溃疡性结肠炎的维持缓解治疗 急性或慢性难治性憩室炎

tory Bowel Disease, IOIBD)发起一项大规模对于免疫抑制剂在IBD的临床应用的研究^[7],报道了AZA治疗IBD患者所产生的不良反应,如诱发胰腺炎、淋巴瘤、白血病、结肠癌、肾癌等。近年来AZA治疗IBD诱导淋巴瘤发生的临床报道越来越多,IBD患者服用AZA是否可使淋巴瘤发生风险增加受到广泛关注。本文主要讨论AZA在IBD临床应用、代谢过程、药理学作用、是否增加淋巴瘤发生风险以及评估其在IBD应用的利与弊。

1 硫唑嘌呤的IBD临床应用及指征

AZA是否可诱导缓解溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD),不同的研究组有不一样的意见。一项基于AZA诱导缓解急性CD的5个随机对照试验^[8-12]和急性UC的2个随机对照试验^[13,14]的荟萃分析指出单独应用AZA能够成功诱导急性CD和UC的缓解仍缺乏足够的证据。而一项荟萃分析^[15]认为AZA可诱导缓解急性CD,其中指出AZA或6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)诱导缓解急性CD与安慰剂治疗比较,其OR值为2.43(95%CI: 1.62-3.64),需要治疗的人数(number needed to treat, NNT)大约为5,如果剔除6-MP治疗CD数,其OR值为2.06(95%CI: 1.25-3.39),但是过敏、白细胞减少症、胰腺炎和恶心等不良反应发生增加,OR值为3.44(95%CI: 1.52-7.77),NTT为14。然而其最近更新荟萃分析认为与安慰剂相比,AZA或6-MP对于活动性CD的诱导缓解或临床症状改善没有任何优势^[16]。Gisbert等^[17]进行一项荟萃分析,其中纳入30项非对照试验,AZA/MP诱导缓解UC平均疗效率为65%;而4项AZA/MP诱导缓解UC对照试验研究表明,平均疗效达

73%,对照组为64%,其OR值为1.59(95%CI: 0.59-4.29),故与对照组相比,仍不能认为AZA/MP可以有效地诱导缓解UC。因此大多数学者认为单独应用AZA不能有效地诱导缓解急性CD和UC患者。

一般认为AZA可有效地维持缓解CD和UC患者。最近一项更新荟萃分析^[18]指出AZA有效地维持缓解CD治疗,其Peto OR值为2.32(95%CI: 1.55-3.49),NNT为6,且高剂量AZA能够更好地维持缓解;同时报告对于类固醇依赖的CD患者,应用AZA并撤退类固醇激素可有效地维持缓解CD患者,Peto OR值为5.22(95%CI: 1.06-25.68),NNT为3。根据一项随机双盲对照试验^[19],建议AZA维持治疗CD持续时间应>3.5年。一项关于AZA治疗UC疗效的荟萃分析^[17]指出与安慰剂或5-ASA组相比,AZA可以有效地维持缓解UC,OR值为2.56(95%CI: 1.51-4.34)。Peyrin-Biroulet等^[20]意大利学者发起一项多中心观察性回顾研究,其中建议AZA维持缓解UC持续时间应>6 mo,而也有研究指出其持续时间应>18 mo^[21],故AZA治疗持续多久才能有效地维持缓解UC仍需进一步研究。AZA在IBD临床应用如表1所示^[22]。

2 硫唑嘌呤的代谢途径及药理作用

AZA发挥各种生物学效应,主要通过转变为有活性的6-巯鸟嘌呤核苷酸(6-Thioguanine nucleotide, 6-TGN)实现的。AZA代谢途径^[23]如图1所示,大约90%AZA在肝脏非酶作用下快速裂解转变为6-MP,6-MP经过以下复杂的生物转化转变为有活性或无活性的代谢产物:(1)6-MP经黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)催化形成6-巯尿酸(6-thiouric acid, 6-TU),最后由肾脏排出体外;(2)6-MP在巯基嘌呤甲基转移酶(thiopurine

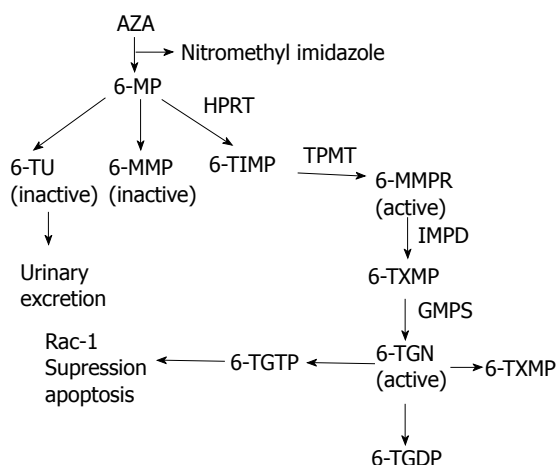


图1 硫唑嘌呤的代谢途径。AZA: 硫唑嘌呤; 6-MP: 6-巯基嘌呤; 6-TU: 6-硫尿酸; 6-MMP: 6-甲基巯基嘌呤; TIMP: 硫唑嘌呤甲基转移酶; 6-MMPR: 6-甲基-巯基嘌呤核苷; 6-TXMP: 6-巯基-黄嘌呤核苷-单磷酸盐; 6-TGN: 6-硫鸟嘌呤核苷酸; 6-TGDP: 6-硫代鸟嘌呤二磷酸; 6-TGTP: 6-硫代鸟嘌呤三磷酸; XO: 黄嘌呤氧化酶; TPMT: 巯基嘌呤甲基转移酶; HPRT: 次黄嘌呤磷酸核糖转移酶。

methytransferase, TPMT)甲基化作用变为非活性代谢物6-MMP; (3)此外, 6-MP可经次黄嘌呤磷酸酶(hypoxanthine phosphoribosyl transferase, HPRT)催化, 形成的第一个有活性的中间代谢产物单磷酸硫肌苷, 进一步催化形成6-TGN, 还可转变为6-硫代鸟嘌呤二磷酸(6-thioguanine diphosphate, 6-TGDP)和6-硫代鸟嘌呤三磷酸(6-thioguanine triphosphate, 6-TGTP)等。

一项前瞻性横断面研究^[24]指出6-TGN推荐治疗阈值 ≥ 235 pmol/ 8×10^8 红细胞, 且6-TGN水平低于或高于治疗阈值更可能分别与IBD活动期和缓解期有关。然而6-TGN溶度过高可使骨髓抑制风险增高^[25]。活性代谢6-TGN在细胞中缓慢累积, 发挥抗炎作用至少可能需10-12 wk, 故AZA一般不单独应用于急性UC和CD患者诱导缓解治疗^[26]。然而, 其具体药理作用机制仍未完全阐明。细胞内6-TGN可通过抑制DNA的合成和下游的T细胞增殖来抑制免疫反应^[27-29]。运用全基因组表达谱的方法^[30], 6-TGN被发现能抑制多种免疫和炎症相关的基因, 包括抑制活化T淋巴细胞肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、肿瘤坏死因子受体超家族成员7、 $\alpha 4$ -整合素。另一份报告发现, AZA发挥免疫抑制作用部分是由于其代谢物6-TGTP抑制Rac1的蛋白质, Rac1参与T细胞的成熟和增殖, 从而诱导T淋巴细胞凋亡^[2]。

AZA诱导淋巴瘤、白血病、皮肤癌等恶性肿瘤发生, 其机制可能是: 6-TGN结构相似鸟嘌呤, 可掺入核糖核苷酸, 可能造成碱基的不稳

定、错配, 暴露于致突变因素如紫外线、氧自由基等后可能诱发基因突变, 他们也可能直接抑制细胞毒性T细胞和天然杀伤细胞的功能, 抑制细胞介导的免疫监视, 使得EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、人乳头瘤病毒等潜在感染的淋巴细胞大量增殖, 这将有助于发展淋巴组织增生性疾病及淋巴瘤^[31-33]。

3 硫唑嘌呤诱发IBD患者淋巴瘤的证据

3.1 IBD本身与淋巴瘤风险关系 一般认为IBD患者淋巴瘤的发病率与其他对照人群的发病率大致相同或略为增高^[34,35]。Lewis等^[34]进行回顾性队列研究, 其成功纳入了6605例CD患者和10391例UC患者, 对照组60506例, 与普通人群相比, 其相对危险度(relative risk, RR)为1.2, 95%CI: 0.67-2.06。Askling等^[35]开展大型群体前瞻性研究研究发现UC中淋巴瘤的标准化发病率为1.0(95%CI: 0.8-1.3), 而CD为1.3(95%CI: 1.0-1.6), 只在随访第一年呈边缘升高。最近一个荷兰研究小组报告进一步证实IBD患者淋巴瘤发病率与同地域的其他人群没有差别^[36]。目前只有一个研究指出IBD与淋巴瘤发生有关, 且限于男性CD患者, 其可能与参照偏移、非霍奇金淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤在人群中发病率不同有关^[37]。

3.2 硫唑嘌呤诱导IBD病情缓解治疗 最近一项对于AZA诱导缓解急性CD患者疗效的荟萃分析^[16], 其中指出其主要不良反应为过敏反应, 白细胞减少症、胰腺炎和恶心, 但没有淋巴瘤报道, 这可能与AZA服用时间较短有关。由于AZA治疗4-6 mo可能也不能获得最大抗炎作用^[38], AZA一般较少单独用于急性UC和CD诱导缓解治疗, 因此对于AZA诱导缓解IBD患者是否可使淋巴瘤风险增加研究较少。

3.3 硫唑嘌呤维持IBD病情缓解治疗 一般认为AZA长时间维持缓解治疗IBD患者可使淋巴瘤发生风险增加。一项大型前瞻性研究^[39], 成功纳入IBD患者19486例, 其中CD 11759例、UC或未分型的IBD 7727例, 随访中位期为35 mo(29-40 mo), 其中连续接受AZA治疗的IBD患者5867例(30.1%), 间断接受AZA治疗2809例(14.4%), 未接受AZA治疗18810例(55.5%), 共确诊淋巴瘤23例, 其中22例为非霍奇金淋巴瘤, 对于连续接受AZA治疗的IBD患者, 每1000人年的淋巴瘤发生率为0.9(95%CI: 0.50-1.49), 间断接受AZA治疗每1000人年的淋巴瘤发生率为0.2(0.02-0.72), 而未接受AZA治疗每1000人年的淋巴瘤发生

■相关报道

国际IBD研究组织报道AZA可能诱发淋巴瘤, 但有研究报道其绝对风险低, AZA应用于临床利大于弊。

■创新盘点

本文以硫唑嘌呤治疗IBD患者中最危险的不良反应淋巴瘤着手,从硫唑嘌呤在IBD临床应用、诱发淋巴瘤发生的可能机制、风险评估及其在IBD临床应用的利与弊等方面进行了综述。

率为0.26(0.10-0.57),上述3组间存在显著差异($P<0.05$),且AZA治疗诱发淋巴瘤发生整体多元变量危险比为5.28(95%CI: 2.01-13.9);对于服用AZA, <50岁年龄组每1000人年淋巴瘤发生率为0.37%,而>65岁年龄组为5.41。前期研究结果表明AZA治疗IBD患者可使淋巴瘤发生风险增加,且如果患者不再服用AZA,淋巴瘤的发病率与从来没有AZA治疗的患者相比没有明显增高,淋巴瘤发生风险增加可能还与年龄有关。

包括6个队列研究的荟萃分析^[40]认为长期服用AZA治疗使得淋巴瘤风险增加,且年龄对于淋巴瘤发生率有影响,研究中发现淋巴瘤11例,而预期数为2.63例,因此集中标准化率(standardized incidence ratios, SIR)为4.18(95%CI: 2.07-7.51);其中敏感性分析指出排除对于集中相对危险度影响较小的研究,重新计算得出SIR(3.49-5.21);且发现年龄对于淋巴瘤发生率有影响,年龄越大,淋巴瘤发生率越高,从20-29岁大约为1/4357至70-79岁为1/355。

研究指出长期服用AZA维持缓解治疗IBD诱导淋巴瘤发生,大部分病例病理组织学上与移植术后淋巴瘤表现一致,主要来源于B细胞,且60%-70%的病例是EB病毒阳性^[39],约5%移植术后淋巴瘤来源于T细胞和T/NK细胞^[41],这可能与AZA抑制免疫监视功能,使得潜在EBV感染细胞克隆性增殖有关。EBV阳性淋巴瘤和AZA明显相关性在荷兰最近的一项全国性研究中也观察到^[36]。这都为AZA使淋巴瘤风险增加提供了证据。

3.4 硫唑嘌呤治疗后停药 有报道指出长期服用AZA治疗IBD并发淋巴瘤后停药4 wk后淋巴瘤明显好转,1年后淋巴瘤完全消退^[42]。在系统性红斑狼疮合并淋巴瘤患者也发现停用AZA后淋巴瘤消退^[43]。一项法国多中心的荟萃分析指出患者不再服用AZA,淋巴瘤的发病率与从来没有AZA治疗的患者相比没有明显增高^[39]。停止AZA后淋巴瘤消退这一现象可能与停药后免疫功能得以恢复有关。然而,IBD合并淋巴瘤患者停用AZA后淋巴瘤消退临床报道较少,故仍需进一步研究。

4 硫唑嘌呤临床应用利与弊

AZA虽有众多不良反应,如急性胰腺炎、白细胞减少、白血病、皮肤癌,然而,与未服用者相比,整体恶性肿瘤发生率并没有增高^[44]。AZA可能使淋巴瘤发生风险增加约4倍^[40],但早期长期

AZA治疗IBD有着较大有益作用,能够有效地维持缓解及预防IBD复发,并可降低外科手术率。

有报告指出对于儿童IBD患者,早期更系统的AZA治疗可以使得缓解时间延长2倍^[45]。来自匈牙利的成人IBD患者队列研究报告AZA治疗长期疗效与疾病行为的变化和切除手术风险降低是独立相关的。他还防止吸烟的有害影响^[46,47]。这也在美国一项回顾性队列研究中得到证实^[48],非穿通性非炎症性CD患者使用AZA时间超过6 mo,其外科手术风险危险比(hazard ratio, HR)为0.41(95%CI: 0.21-0.81)。为了研究停用AZA后IBD复发,有一项研究纳入缓解期CD患者66例,发现停用AZA后在36 mo内32例患者疾病复发,且复发患者中23例重新给予AZA治疗仅1例获得临床缓解^[49]。一项多中心回顾研究^[50]进一步证实维持缓解及预防UC复发,并可降低外科手术率,127例缓解期UC患者,随访中位数为55 mo,发现停用AZA后1年复发率为1/3,2年为1/2,而5年疾病均复发,疾病复发预测因素与缺乏AZA维持缓解治疗(HR: 2.350, 95%CI: 1.434-3.852)及治疗持续时间(3-6 mo短期治疗比>48 mo治疗更不利, HR: 2.783, 95%CI: 1.267-6.114)有关;停用AZA后结肠切除率为10%,且其预测因素与停用AZA引起的药物相关不良反应有关,而与服用AZA后不良反应和持续时间无关。使用马尔可夫模型的一项决策分析表明AZA用于维持缓解CD患者治疗利大于弊,整体调整质量寿命期望值增加,这种增长在年轻患者中尤为明显^[51]。

5 结论

AZA一般需10-12 wk才能发挥其治疗效应,故一般不用于急性UC和CD治疗,但能够有效地维持缓解、预防IBD复发及降低外科手术率。AZA可诱发皮肤癌、直肠癌、白血病等致死性恶性肿瘤发生,但与未服用者相比,其整体风险并未增加。AZA虽可使淋巴瘤发生率增加4倍,但停药后淋巴瘤可能消退,且AZA诱导淋巴瘤增加的绝对风险较低,使用马尔可夫模型的一项决策分析表明AZA治疗利大于弊的,因此AZA使淋巴瘤风险增加4倍不能阻止AZA用于IBD患者治疗。然而, AZA诱导淋巴瘤发生具体机制,如何预防及监测淋巴瘤发生, AZA停药后淋巴瘤的消退及转归,合并淋巴瘤发生后治疗等问题仍需进一步研究。

6 参考文献

- 1 Poppe D, Tiede I, Fritz G, Becker C, Bartsch B, Wirtz

- S, Strand D, Tanaka S, Galle PR, Bustelo XR, Neurath MF. Azathioprine suppresses ezrin-radixin-moesin-dependent T cell-APC conjugation through inhibition of Vav guanosine exchange activity on Rac proteins. *J Immunol* 2006; 176: 640-651 [PMID: 16365460]
- 2 Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, Lehr HA, Wirtz S, Becker C, Atreya R, Mudter J, Hildner K, Bartsch B, Holtmann M, Blumberg R, Walczak H, Iven H, Galle PR, Ahmadian MR, Neurath MF. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-1145 [PMID: 12697733 DOI: 10.1172/JCI16432]
- 3 Kurzawski M, Dziewanowski K, Safranow K, Drozdziak M. Polymorphism of genes involved in purine metabolism (XDH, AOX1, MOCOS) in kidney transplant recipients receiving azathioprine. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 266-274 [PMID: 22495427 DOI: 10.1097/FTD.0b013e31824aa681]
- 4 da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, de Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Júnior P, Giorgi RD, Lima RA, da Rocha Castelar Pinheiro G. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 152-174 [PMID: 22460407]
- 5 Czaja AJ. Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1996-2010 [PMID: 22476586 DOI: 10.1007/s10620-012-2151-2]
- 6 Bourrier A, Seksik P, Cosnes J. Is There Still A Room For Azathioprine Monotherapy In Inflammatory Bowel Disease? *Curr Drug Targets* 2013 Apr 8. [Epub ahead of print] [PMID: 23574282]
- 7 Meuwissen SG, Ewe K, Gassull MA, Geboes K, Jewell D, Pallone F, Rachmilewitz D, Rask-Madsen J, Riddell BH, Sandborn BJ, Schmuck ML. IOIBD questionnaire on the clinical use of azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporin A and methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 13-18 [PMID: 10656204 DOI: 10.1097/00042737-200012010-00004]
- 8 Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 674-678 [PMID: 8549944 DOI: 10.1136/gut.37.5.674]
- 9 Ewe K, Press AG, Singe CC, Stufler M, Ueberschaer B, Hommel G, Meyer zum Büschenfelde KH. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 367-372 [PMID: 8335191]
- 10 Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, Shirin C, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Villa Y, Arber N, Gilat T. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203-2209 [PMID: 9399753]
- 11 Reinisch W, Panés J, Lémann M, Schreiber S, Feagan B, Schmidt S, Sturniolo GC, Mikhailova T, Alexeeva O, Sanna L, Haas T, Korom S, Mayer H. A multicenter, randomized, double-blind trial of everolimus versus azathioprine and placebo to maintain steroid-induced remission in patients with moderate-to-severe active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2284-2292 [PMID: 18671816 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02024.x]
- 12 Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, Zinsmeister AR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 278-282 [PMID: 7876505 DOI: 10.1097/0004836-199412000-00003]
- 13 Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974; 4: 627-630 [PMID: 4441827 DOI: 10.1136/bmj.4.5945.627]
- 14 Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19: 14-16 [PMID: 10659481]
- 15 Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD000545 [PMID: 20556747 DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub3]
- 16 Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD000545 [PMID: 23633304 DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub4]
- 17 Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gómollón F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 126-137 [PMID: 19392869 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04023.x]
- 18 Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD000067 [PMID: 19160175 DOI: 10.1002/14651858.CD000067.pub2]
- 19 Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Modigliani R, Bouhnik Y. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-1818 [PMID: 15940616 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.031]
- 20 Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 870-879 [PMID: 21323689 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04599.x]
- 21 Clarke K, Regueiro M. Stopping immunomodulators and biologics in inflammatory bowel disease patients in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 174-179 [PMID: 21674731 DOI: 10.1002/ibd.21792]
- 22 Frei P, Biedermann L, Nielsen OH, Rogler G. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1040-1048 [PMID: 23467510 DOI: 10.3748/wjg.v19.i7.1040]
- 23 Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4166-4173 [PMID: 22072847 DOI: 10.3748/wjg.v17.i37.4166]
- 24 Gilissen LP, Wong DR, Engels LG, Bierau J, Bakker JA, Paulussen AD, Romberg-Camps MJ, Stronkhorst A, Bus P, Bos LP, Hooymans PM, Stockbrügger RW, Neef C, Masclee AA. Therapeutic drug monitoring of thiopurine metabolites in adult thiopurine tolerant IBD patients on maintenance therapy. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 698-707 [PMID: 22398098 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.12.003]

■应用要点

AZA可广泛应用于治疗IBD患者,其价格合理,可有效地维持缓解IBD患者,降低IBD复发及外科手术率。

同行评价

本文选题新颖,在国内综述中类似文章少见,引用文献充分,有大量的证据支持AZA用于IBD患者治疗利大于弊,相信对临床上该种药物的应用有较好的指导作用。

- 25 Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 731-743 [PMID: 15354273 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00344-1]
- 26 Su C, Lichtenstein GR. Treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 209-234, viii [PMID: 15177535 DOI: 10.1016/j.gtc.2004.02.004]
- 27 Lennard L, Singleton HJ. High-performance liquid chromatographic assay of human red blood cell thiopurine methyltransferase activity. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994; 661: 25-33 [PMID: 7866549 DOI: 10.1016/0378-4347(94)00327-0]
- 28 Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, Hommes DW. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 715-729 [PMID: 16918876 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02980.x]
- 29 Deshpande AR, Abreu MT. Optimizing therapy with 6-mercaptopurine and azathioprine: to measure or not to measure? *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 275-279 [PMID: 21180608 DOI: 10.1177/1756283X10376121]
- 30 Thomas CW, Myhre GM, Tschumper R, Sreekumar R, Jelinek D, McKean DJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ, Egan LJ. Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: a mechanism of immune suppression by thiopurines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 537-545 [PMID: 15388785 DOI: 10.1124/jpet.104.074815]
- 31 Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 119-130 [PMID: 20412066 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04330.x]
- 32 Beaugerie L. Immunosuppression-related lymphomas and cancers in IBD: how can they be prevented? *Dig Dis* 2012; 30: 415-419 [PMID: 22796808 DOI: 10.1159/000338144]
- 33 Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, Sampat S, Mendizabal M, Lin MV, Lichtenstein GR. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 36-41.e1 [PMID: 20888436 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.016]
- 34 Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1080-1087 [PMID: 11677199 DOI: 10.1053/gast.2001.28703]
- 35 Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Björkholm M, Löfberg R, Ekblom A. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 617-622 [PMID: 15831904 DOI: 10.1136/gut.2004.051771]
- 36 Vos AC, Bakkal N, Minnee RC, Casparie MK, de Jong DJ, Dijkstra G, Stokkers P, van Bodegraven AA, Pierik M, van der Woude CJ, Oldenburg B, Hommes DW. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1837-1845 [PMID: 21830262 DOI: 10.1002/ibd.21582]
- 37 Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854-862 [PMID: 11241255]
- 38 Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-489 [PMID: 11889067 DOI: 10.1136/gut.50.4.485]
- 39 Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, Hébuterne X, Cortot A, Bouhnik Y, Gendre JP, Simon T, Maynadié M, Hermine O, Faivre J, Carrat F. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-1625 [PMID: 19837455 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61302-7]
- 40 Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125 [PMID: 16009685 DOI: 10.1136/gut.2004.049460]
- 41 Swerdlow SH. T-cell and NK-cell posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 887-895 [PMID: 17509986 DOI: 10.1309/LYNX3RGF7D7KPYG0]
- 42 Larvol L, Soule JC, Le Tourneau A. Reversible lymphoma in the setting of azathioprine therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 883-884 [PMID: 8078549 DOI: 10.1056/NEJM199409293311321]
- 43 Evans SJ, Watson DK, O'Sullivan M. Reversible Hodgkin's lymphoma associated with Epstein-Barr virus occurring during azathioprine therapy for SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1103-1104 [PMID: 18469023 DOI: 10.1093/rheumatology/ken188]
- 44 Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1604-1609 [PMID: 20104215 DOI: 10.1038/ajg.2009.745]
- 45 Jaspers GJ, Verkade HJ, Escher JC, de Ridder L, Taminiau JA, Rings EH. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 831-836 [PMID: 16954801]
- 46 Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3504-3510 [PMID: 19630105 DOI: 10.3748/wjg.15.3504]
- 47 Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, Lakatos PL. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 872-879 [PMID: 19648821 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833036d9]
- 48 Picco MF, Zubiaurre I, Adluni M, Cangemi JR, Shelton D. Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2754-2759 [PMID: 19584832 DOI: 10.1038/ajg.2009.387]

- 49 Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 80-85 [PMID: 18849016 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.08.028]
- 50 Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, Annese V, D'Albasio G, Manes G, Travis S, Porro GB, Ardizzone S. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2760-2767 [PMID: 19623172 DOI: 10.1038/ajg.2009.410]
- 51 Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000; 118: 1018-1024 [PMID: 10833475 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70353-2]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。