

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.039

硫唑嘌呤不良反应文献分析*

杨霞,肖敏,吴斌,吴逢波[△]

(四川大学华西医院,四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨硫唑嘌呤不良反应(ADR)发生情况及相关因素。方法 检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和中文科技期刊全文数据库(VIP)的临床研究及ADR报告。提取纳入文献中ADR患者的原患疾病、性别、年龄及ADR类型。结果 627篇文献中最终纳入98篇,其中不良反应报告(A类)文献42篇报告中有55例ADR,临床研究(B类)文献56篇(449例ADR),回顾性研究共13篇(317例ADR患者)。ADR患者女性略多于男性,主要为30~59岁。A类文献中,ADR主要表现为骨髓抑制、粒细胞缺乏、白细胞减少及脱发,原患疾病主要为系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、重症肌无力;ADR患者中有13例死亡。B类文献中,ADR主要表现为肝功能异常、胃肠道反应、白细胞减少、骨髓抑制、感染;原患疾病为炎症性肠病、克罗恩病、视神经性脊髓炎、溃疡性结肠炎、重症肌无力。**结论** 硫唑嘌呤主要的ADR为血液系统损害、肝功能损害,其中骨髓抑制严重者可致命。临床可通过用药前硫代嘌呤甲基转移酶基因检测、实验室指标监测及患者用药后的密切监护,避免或减少严重ADR的发生。

关键词:硫唑嘌呤;药品不良反应;临床研究;用药监护;合理用药

中图分类号:R95;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)07-0134-04

Literature Analysis of Azathioprine Adverse Reactions

YANG Xia, XIAO Min, WU Bin, WU Fengbo

(West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To analyze the adverse drug reaction(ADR) of azathioprine and relevant influence factors. **Methods** All clinical studies and ADR reports of azathioprine were searched from the China National Knowledge Infrastructure(CNKI) database, Chinese Wan-fang database and Chinese Periodical Full Text Database of Science and Technology. Relevant information such as types of disease, gender, the age and the category of ADR were extracted. **Results** In all of the 627 papers, 98 were included, in which 42 controlled studies(type A) reported 55 ADR cases, 56 clinical studies(type B) reported 449 ADR cases, and 13 retrospective studies(type C) reported 317 ADR cases. Of all the ADR cases, females contributed slightly more than males and could be mainly observed in the age group of 30-59 years. In type A articles, the ADR cases mainly included myelosuppression, granulocytopenia, leukopenia, and alopecia; 13 of the ADR cases resulted in death and the main primary diseases of these patients were systemic lupus erythematosus, ulcerative

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[18PJ533];四川大学华西医院学科卓越发展1.3.5工程临床研究孵化项目[2018HXFH050]。

第一作者:杨霞,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)1142513284@qq.com。

[△]通信作者:吴逢波,男,博士研究生,副教授,研究方向为临床药学,(电子信箱)fbwu2013@163.com。

- 菌低聚糖粉治疗妊娠期便秘的临床观察[J]. 中国微生态学杂志,2013,25(9):1102-1104.
- [10] 陈娟,徐静. 青春双歧杆菌酸奶治疗妊娠期便秘的临床观察[J]. 河南大学学报(医学版),2015,4(34):275-276.
- [11] 张庆. 常乐康治疗孕妇功能性便秘的效果[J]. 中国卫生标准管理,2015(20):141-143.
- [12] PAQUETTE IM, VARMA M, TERNENT C, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Constipation[J]. Diseases of the Colon & Rectum, 2016, 59(6):479-492.
- [13] 妇产科通便药合理应用专家委员会. 通便药在妇产科合理应用专家共识[J]. 中华医学杂志,2014,94(46):3919-3622.
- [14] FORD AC, EAMONN MM, BRIAN E, et al. Efficacy of Probiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-analysis[J]. American Journal of Gastroenterology, 2014, 109(10):1547-1561.
- [15] HUANG R, HU JIANAN. Positive Effect of Probiotics on Constipation in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials[J]. Frontiers in Cellular & Infection Microbiology, 2017, 7:153.
- [16] MARTÍNEZ - MARTÍNEZ, MARIA ISABEL, CALABUIG - TOLSA, et al. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: A systematic review[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2017, 71:142-149.
- [17] MIRGHAFORVAND M, HOMAYOUNI RAD A, SAKINEH MAC, et al. The Effect of Probiotic Yogurt on Constipation in Pregnant Women: A Randomized Controlled Clinical Trial[J]. Iranian Red Crescent Medical Journal, 2016, 18(11):e39870.
- [18] MILLIANO ID, TABBERS MM, POST JAVD, et al. Is a multi-species probiotic mixture effective in constipation during pregnancy? "A pilot study"[J]. Nutrition Journal, 2012, 11(1):80.

(收稿日期:2019-09-10)

tive colitis, and myasthenia gravis. In type B articles, the ADR cases mainly focused on liver dysfunction, gastrointestinal reactions, leukopenia, bone marrow suppression and infection; the primary diseases of these patients were inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuromyelitis, ulcerative colitis, and myasthenia gravis. **Conclusion** The main ADRs of azathioprine are damage to the blood system and liver function, and severe bone marrow suppression can be fatal. Clinically, the incidence of severe ADR can be reduced through thiopurine methyltransferase gene testing before drug administration, monitoring of laboratory indicators, and close monitoring of patients after medication.

Key words: azathioprine; adverse drug reaction; clinical study; medication monitoring; rational drug use

硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)为甲基咪唑替代6-巯基嘌呤(6-MP)结构中的氢原子和硫原子所形成的非特异免疫抑制剂,在体内通过抑制淋巴细胞的增殖,发挥免疫抑制作用^[1],广泛应用于移植术后的免疫抑制治疗及各类免疫性疾病如系统性红斑狼疮、炎症性肠病、类风湿关节炎等。硫唑嘌呤常与糖皮质激素和(或)其他免疫抑制药物联用,但随其广泛应用,相关药品不良反应(ADR)报道也逐渐增多。本研究中基于文献报道分析了硫唑嘌呤的ADR,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以“硫唑嘌呤”和“不良反应”或“不良事件”或“安全性”为主题词,对中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和中文科技期刊全文数据库(VIP)进行检索,各数据库检索时限均为建库至2019年7月。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:主要干预措施为硫唑嘌呤,包括ADR报告(A类)和临床研究(B类),其中B类包括随机对照试验、非随机对照研究及病例观察报告。

排除标准:干预措施虽以硫唑嘌呤为受试药物,但合并使用其他药物,无法判断ADR归属;单一分析硫唑嘌呤引起某一特定ADR;因ADR分析不能提供足够信息以供评价。

1.3 文献筛选与数据提取

文献筛选和数据提取均由2位研究人员独立进行,交叉复核,必要时联系原文作者核实相关信息。若存在争议则协商结局或由第3位研究员仲裁。按事先设计好的资料提取表格提取纳入文献资料,主要包括患者原患疾病,硫唑嘌呤用药情况,ADR患者的性别、年龄及有无过敏史等情况,ADR出现时间、类型、处理及转归等。

2 结果

2.1 检索结果

共检索到相关文献627篇,剔除重复文献158篇,通过阅读题目、摘要及全文,根据纳入和排除标准,最终纳入98篇文献。其中A类42篇,B类56篇(病例观察报告13篇,对照研究43篇)。

2.2 ADR情况

ADR例数:98篇文献共有2464例患者,ADR821例。

其中A类(42篇)文献共有患者55例,发生ADR55例;B类(56篇)文献共有2409例,发生ADR766例(31.78%)^[1];其中43篇对照研究共报道449例ADR,13篇回顾性研究共报道317例ADR。

ADR患者性别、年龄分布:结果见表1。因B类文献仅提供受试对象的性别和年龄分布,未提供发生ADR患者的性别和年龄分布,故仅分析纳入A类文献患者年龄和性别分布。A类文献(42篇)中,有1篇文献未提及患者的性别和年龄,其余文献中ADR患者男24例,女30例,男女比例为1:1.25;年龄10~78岁,最多发生于31~49岁。硫唑嘌呤主要用于治疗各种免疫相关疾病,B类(56篇)文献中提及平均年龄分布的文献43篇,平均年龄为31~59岁的文献35篇(81.40%),提示应更重视硫唑嘌呤在此年龄段患者应用中的监测。

表1 硫唑嘌呤不同年龄段ADR患者分布

年龄(岁)	A类文献(n=55)		B类文献
	性别(男/女,例)	合计[例(%)]	[篇(%), n=43]
≤20	1/4	5(9.09)	1(2.33)
21~30	2/7	9(16.36)	6(13.95)
31~49	11/16	27(49.09)	31(72.09)
50~69	9/2	11(20.00)	5(11.63)
≥70	1/1	2(3.64)	0(0)
不详		1(1.82)	0(0)

ADR涉及系统:硫唑嘌呤ADR涉及全身多个系统/器官,详见表2。A类文献报道的ADR主要集中于血液系统(骨髓抑制、粒细胞缺乏、白细胞减少、再生障碍性贫血)、皮肤(脱发)。B类文献报道的ADR主要集中在消化系统(胃肠道反应如恶心、呕吐、肝功能异常、胰腺炎)、血液系统(白细胞减少、粒细胞减少、骨髓抑制)、全身反应(头晕头痛、发热、感染),以及皮肤(脱发、皮疹、过敏反应)。A类文献报道的ADR涉及系统相对较窄,主要与硫唑嘌呤最易引发的血液系统相关,该类ADR相对较严重,临床医师较重视且易判定。提示将来硫唑嘌呤临床使用过程中,不应局限于监测血液系统相关的ADR。

因ADR死亡患者情况:A类文献55例ADR中,有13例死亡(23.64%),包括因白细胞减少引起感染、粒细胞缺乏致感染各2例,急性白血病导致死亡1例,骨髓

抑制引起严重感染3例,再生障碍性贫血引起死亡5例。
详见表3。

表2 硫唑嘌呤片 ADR 涉及系统[例(%)]

ADR 涉及系统	A 类文献 (n=55)	B 类文献 (n=766)
皮肤 脱发	9(16.36)	18(2.35)
皮疹		15(1.96)
带状疱疹		1(0.13)
皮肤色泽变深		1(0.13)
血液系统 白细胞减少	8(14.55)	117(15.27)
粒细胞减少	8(14.55)	4(0.52)
血小板减少	1(1.82)	19(2.48)
淋巴细胞减少		1(0.13)
骨髓抑制	22(40.00)	104(13.58)
白血病	1(1.82)	
再生障碍性贫血	3(5.45)	
骨髓异常增生	1(1.82)	
消化系统 吞咽异样感		1(0.13)
胃肠道反应	1(1.82)	121(15.80)
消化道溃疡		3(0.39)
消化道出血		2(0.26)
肝功能异常	3(5.45)	152(19.84)
肝功能衰竭	1(1.82)	
胰腺炎	2(3.64)	6(0.78)
胆绞痛		1(0.26)
全身反应 发热	2(3.64)	20(2.61)
感染	2(3.64)	92(12.01)
过敏反应		32(4.18)
头晕、头痛		24(3.13)
乏力		6(0.78)
肌无力危象		14(1.83)
四肢麻木		2(0.26)
其他 肌痛、关节痛		4(0.52)
股骨头坏死		2(0.26)
闭经、月经不调		5(0.65)
库欣综合征		1(0.13)
支气管炎		7(0.91)
血尿		1(0.13)

2.3 发生 ADR 患者基础疾病分布

结果见表4。A类文献报道的 ADR 患者中,原患疾病最多的为肾病综合征,其次为系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、重症肌无力、天疱疮。B类文献所报道的 ADR 患者中,排前5位的原患疾病依次为炎症性肠病、克罗恩病、视神经性脊髓炎、溃疡性结肠炎、重症肌无力。

表4 ADR 患者基础疾病分类[例(%)]

原患疾病	A 类文献 (n=55)	B 类文献 (n=766)
消化系统 炎症性肠病	2(3.64)	274(35.77)
溃疡性结肠炎	3(5.45)	63(8.22)
克罗恩病	2(3.64)	142(18.54)
肾脏疾病 肾病综合征	11(20.00)	26(3.39)
肾移植	1(1.82)	
狼疮性肾炎	2(3.64)	56(7.31)
风湿免疫疾病 风湿性疾病		25(3.26)
过敏性紫癜	1(1.82)	
血小板减少性紫癜	1(1.82)	
免疫性血小板减少		3(0.39)
系统性红斑狼疮	7(12.73)	
结缔组织病	1(1.82)	24(3.13)
类风湿关节炎	1(1.82)	
神经系统 视神经性脊髓炎	1(1.82)	81(10.57)
重症肌无力	3(5.45)	62(8.09)
皮肤疾病 天疱疮	4(7.27)	
皮炎	1(1.82)	
肝脏疾病 自身免疫性肝病	3(5.45)	4(0.52)
原发性胆汁性肝硬化		6(0.78)
肝移植术后	2(3.64)	
其他 特发性肺间质纤维化	1(1.82)	
Graves	3(5.45)	
颈髓脱髓鞘病变	1(1.82)	
大动脉炎	1(1.82)	
中枢性尿崩	1(1.82)	
小柳原田综合征	2(3.64)	

表3 硫唑嘌呤 ADR 死亡患者情况

纳入研究	原患疾病	年龄(岁)	性别	药物剂量	联合用药	临床表现
史东平 2005 ^[2]	皮炎	47	女	1~3 mg/kg·d	未提	白细胞减少
	类风湿关节炎	58	女	1~3 mg/kg·d	未提	白细胞减少
曹淑芳 2009 ^[3]	特发性肺间质纤维化	78	男	150 mg,qd	泼尼松+雷公藤总苷	急性白血病
顾菊林 ^[4] 2006/2013	大泡性天疱疮	65	男	100 mg,qd,12 d后减量至50 mg	地塞米松+复方倍他米松	骨髓抑制
	重症肌无力	72	女	50 mg,bid,5 d后50 mg,tid	他克莫司+甲强龙	骨髓抑制
顾沈阳 2002 ^[5]	肾脏疾病(5例)	31~47	男(4例)/女(1例)			急性再生障碍性贫血
张晓刚 2016 ^[6]	系统性红斑狼疮	40	女	50 mg,qd		严重骨髓抑制
王文涛 2005 ^[7]	肝移植术后	66	男	50 mg,qd	环孢素 A(FK506)+泼尼松	急性粒细胞缺乏
		64	男	50 mg,qd	环孢素 A(FK506)+泼尼松	急性粒细胞缺乏

注:qd 为每日1次,bid 为每日2次,tid 为每日3次。

3 讨论

硫唑嘌呤为临床常用免疫抑制剂,通过干扰嘌呤代谢的所有环节,抑制嘌呤核苷酸的合成,进而抑制细胞DNA和RNA及蛋白质的合成。硫唑嘌呤主要应用于急性淋巴细胞白血病、器官移植、炎症性肠病及自身免疫性疾病,尤其在炎症性肠病的药物治疗中,硫唑嘌呤不可替代,其合理使用备受关注^[8]。

硫唑嘌呤所致ADR种类繁多,轻重程度不一,导致患者停药的概率高达9%~40%^[9-10],其中常见类型包括血液系统损伤、肝损伤、胃肠道功能紊乱、感染等。硫唑嘌呤ADR主要与硫代嘌呤甲基转移酶(TPMT)的活性和遗传多样性有关^[11-12]。TPMT是硫唑嘌呤/6-MP代谢的关键酶,可将6-MP及硫唑嘌呤甲基化为无活性的代谢产物6-甲基硫基嘌呤(6-MMP),同时也能影响6-硫鸟嘌呤核苷酸(6-TGNs)等活性代谢产物的生成^[13]。当TPMT活性降低,6-TGNs主要通过次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶途径代谢生成,将明显增加ADR发生^[14]。当TPMT活性过高时,6-TGNs生成减少,不能达到药物治疗目的^[15],且增加6-甲基硫基嘌呤核苷酸(6-MMP)的生成,引发肝脏毒性反应^[16]。硫唑嘌呤治疗前行TPMT活性检测能减少血液学毒性反应的发生风险^[17],英国皮肤学会推荐所有患者接受硫唑嘌呤治疗前进行TPMT活性测定^[18]。故临床患者使用硫唑嘌呤前可考虑检测TPMT活性,根据基因检测结果选择最佳用药方案。

硫唑嘌呤ADR死亡病例多因骨髓抑制且免疫力低下引起全身感染治疗无效而死亡。临床患者在接受硫唑嘌呤单独治疗或联用其他免疫抑制药物(如糖皮质激素类),由于机体处于免疫抑制状态,因此对于细菌、真菌和病毒感染的易感性增加^[18]。这类患者多合并骨髓抑制状态,白细胞、粒细胞等显著降低。一旦引起感染,患者治疗难度增加,住院时间显著延长且预后较差,严重情况可引起死亡。硫唑嘌呤引起的骨髓抑制通常可逆,故临床应密切监测血常规,患者一旦出现白细胞降低、粒细胞减少应及时停药并给予对症治疗。

本研究也存在局限性。由于本研究是二次研究,原始研究文献未对ADR的严重情况进行分析,同时硫唑嘌呤应按体质量给药但原始文献中未描述患者体质量;本研究仅检索了中文数据库,未对国外数据库进行检索分析;硫唑嘌呤临床多与其他药物联用,其他药物可能影响ADR的判断。因此建议,临床研究过程中应加强ADR监测,应充分报道ADR情况;硫唑嘌呤在临床使用前可考虑进行TPMT基因检测,医护人员在用药全过程应密切观察,一旦发生ADR,应立即采取措施;构建硫唑嘌呤ADR信号检测和预警模型。

参考文献:

- [1] 裴丽,罗艳,李翔. 硫唑嘌呤不良反应的临床表现与安全用药[J]. 实用药物与临床,2013,16(9):845-848.
- [2] 史东平. 短期小剂量硫唑嘌呤致粒细胞缺乏临床分析[J]. 中国药物与临床,2005,5(8):619-620.
- [3] 曹淑芳,黄冬薇,谭瑞星,等. 硫唑嘌呤相关急性白血病1例报告与文献回顾[J]. 药物不良反应杂志,2009,11(6):439-441.
- [4] 顾菊林,陈裕充,温海. 硫唑嘌呤治疗大疱性类天疱疮致严重骨髓抑制2例[J]. 临床皮肤科杂志,2006,35(3):165.
- [5] 顾沈阳. 肾移植术后应用硫唑嘌呤致急性再生障碍性贫血5例[J]. 江苏临床医学杂志,2002,6(3):194-195.
- [6] 张晓刚,庄燕,李振彬,等. 硫唑嘌呤致严重骨髓抑制死亡一例[J]. 药学服务与研究,2016,16(6):432.
- [7] 王文涛. 肝移植术后应用硫唑嘌呤致严重急性粒细胞缺乏二例[J]. 中华器官移植杂志,2005,26(12):712.
- [8] 刘硕,秦颖,王乃翔. 硫唑嘌呤的药物不良反应及合理用药概述[J]. 药物流行病学杂志,2013,22(7):390-393.
- [9] 肖冬媛. 硫唑嘌呤不良反应的临床表现与安全用药[J]. 中国处方药,2016,14(2):38-39.
- [10] CHAPARRO M, ORDAS I, CABRE E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3 931 patients[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2013, 19(7):1404-1410.
- [11] LEVESQUE BG, LOFTUS EVJR. Initiating azathioprine for Crohn's disease[J]. Clin Gastroenterology Hepatol, 2012, 10(5):460-465.
- [12] 熊磊,熊晖,苏丹,等. 肾移植受者红细胞硫唑嘌呤甲基转移酶活性与硫唑嘌呤所致不良反应的关系[J]. 中华器官移植杂志,2008,29(6):355-358.
- [13] 董显文. 炎症性肠病患者硫唑嘌呤甲基转移酶与嘌呤类药物毒副作用的关系[J]. 胃肠病学,2011,16(8):464-468.
- [14] LENNARD L. Clinical implications of thiopurine methyltransferase - optimization of drug dosage and potential drug interactions[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 1998, 20(5):527-531.
- [15] CUFFARI C, DASSOPOULOS T, TURNBOUGH L, et al. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease[J]. Clin Gastroenterology Hepatol, 2004, 2(5):410-417.
- [16] 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(4):904-915.
- [17] GIBBERT JP, NINO P, RODRIGO L, et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 394 patients[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2006, 101(12):2769-2776.
- [18] ANSTEY AV, WAKELIN S, REYNOLDS NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology[J]. Br J Dermatol, 2004, 151(6):1123-1132.

(收稿日期:2019-09-18)