

英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗炎症性肠病的临床研究进展

胡瑞芳¹, 肖金良¹, 樊丽娟^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院消化内科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年11月2日; 录用日期: 2022年11月28日; 发布日期: 2022年12月6日

摘要

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是一种胃肠道的慢性炎症性疾病, 其发病机制复杂, 与遗传易感宿主对环境触发因素的免疫反应失调有关, 具有终生复发倾向。常规用药包括5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂等, 这些药物虽然有一定的临床疗效, 但是依然很难阻挡疾病的进展。生物制剂的应用为炎症性肠病的治疗带来了转机。然而, 单一的生物制剂效果有限。越来越多的研究证实了生物制剂联合免疫抑制剂与单一生物制剂治疗相比在改善应答率、提高缓解率、降低炎症、促进黏膜愈合、降低输液反应等方面的优势。但两者的联合也会增加感染及恶性肿瘤的风险。本文旨在对英夫利西单抗联合硫唑嘌呤在炎症性肠病治疗中的疗效及安全性作一综述。

关键词

炎症性肠病, 英夫利西单抗, 硫唑嘌呤, 疗效, 安全性

Clinical Research Progress of Infliximab Combined with Azathioprine in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease

Ruifang Hu¹, Jinliang Xiao¹, Lijuan Fan^{2*}

¹Clinical Medicine College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gastroenterology, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Nov. 2nd, 2022; accepted: Nov. 28th, 2022; published: Dec. 6th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 胡瑞芳, 肖金良, 樊丽娟. 英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗炎症性肠病的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 10987-10993. DOI: 10.12677/acm.2022.12121582

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract that has a complex pathogenesis and is associated with dysregulated immune responses to environmental triggers in genetically susceptible hosts and has a lifelong tendency to relapse. Conventional drugs include 5-aminosalicylic acid, glucocorticoids, immunosuppressive agents, etc. Although these drugs have certain clinical efficacy, it is still difficult to block the progression of the disease. The use of biologics has brought a turn in the treatment of inflammatory bowel disease. However, single biologics have limited efficacy. An increasing number of studies have confirmed the advantages of biologics combined with immunosuppressive agents compared with single biologics in improving response rate, improving remission rate, reducing inflammation, promoting mucosal healing, and reducing infusion reactions. However, the combination of the two also increases the risk of infection and malignancy. The aim of this paper is to review the efficacy and safety of infliximab combined with azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease.

Keywords

Inflammatory Bowel Disease, Infliximab, Azathioprine, Efficacy, Safety

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

炎症性肠病(IBD)是一组病因不明的胃肠道慢性炎症性疾病,包括克罗恩病(CD)、溃疡性结肠炎(UC) [1]。目前,该病的发病机制尚未明确,但一系列科学研究证实,IBD 的发生是个体遗传、免疫反应、肠道微生物群、外部环境等多种因素作用的结果[2]。IBD 以慢性非特异性胃肠道炎症为特征,病程中病情缓解与复发交替,严重影响了患者的身心健康[3]。常规用药包括 5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂等,这些药物虽然有一定的临床效果,但难以阻止病情的进展[4]。生物制剂的出现迎来了 IBD 治疗的新转机[5]。然而,使用单一生物制剂疗效有限,临床上失应答的比例仍然很高,且大约仅有 40%对生物制剂有应答的患者在治疗 1 年时仍保持临床缓解[6]。

有证据表明,生物制剂联合免疫抑制剂治疗 IBD,具有改善应答率,提高缓解率等优势[7]。目前,抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)制剂作为一种生物制剂已被广泛认可用于 IBD 的治疗。国内、国际最新的 IBD 诊治指南及专家共识均对抗 TNF- α 制剂的应用做出明确推荐,首个用于 IBD 治疗的抗 TNF- α 制剂是英夫利西单抗(IFX) [8]。硫唑嘌呤(AZA)被认为是治疗 IBD 的一线免疫抑制剂[9]。本文旨在对英夫利西单抗联合硫唑嘌呤在炎症性肠病治疗中的疗效及安全性作一综述,希望对临床工作有所帮助。

2. IFX 联合 AZA 在 IBD 治疗中的疗效

2.1. 改善应答率,提高缓解率

IFX 是第一个被用于临床治疗中 - 重度难治性 IBD 的生物制剂,自上市之后就明显提高了该病的临床缓解率,治疗功效得到了医疗界的普遍认可。但临床中仍有部分患者存在 IFX 单药治疗疗效欠佳或无效的情况,考虑与药物的失应答(Loss of response, LOR)有关。IFX 失应答指的是部分 IBD 患者对 IFX 治

疗反应差。对 IFX 起始治疗无应答即为原发性无应答；在 IFX 维持治疗期间复发则为继发性失应答；若患者由于某些原因停用 IFX 一段时间后，因病情需要再次使用 IFX 而出现失应答则称之为停药后再次使用失应答[10]。有研究报道称，在使用 IFX 治疗的 IBD 患者当中，原发性无应答的患者约占 30%，而继发性失应答的患者高达 50% [11]。目前 LOR 的发病机制尚不明确，可能与血清药物谷值及 IFX 抗体 (Antibodies to infliximab, ATI)水平有关。Seow [12]等的研究结果显示，使用 IFX 治疗的患者血清中，能测得血清谷值的患者和不能测得血清谷值的患者的临床缓解率分别为 69%和 15%，内镜缓解率分别为 76%和 28%，结肠切除风险分别为 55%和 7%，存在统计学意义上的差异。IFX 是一种免疫原性较强的 IgG1 单克隆人鼠嵌合抗体，能诱发机体产生抗 IFX 抗体(Antibodies to infliximab, ATI)。一方面，ATI 能与 IFX 结合进而抑制 IFX 的生物活性，另一方面，二者结合形成的免疫复合物会加速 IFX 的自身清除[13]。

AZA 联合 IFX 治疗炎症性肠病，不论是在提高药物的谷值还是减少 IFX 抗体的形成方面均比 IFX 单药治疗炎症性肠病有优势。研究显示，使用 IFX 单药治疗，第 30 周的 IFX 谷值为 1.6 $\mu\text{g/ml}$ ，与之相比，联合治疗同期 IFX 谷值为 3.5 $\mu\text{g/ml}$ ($P < 0.001$)，而 ATI 的发生率分别为 14.6%与 0.9%。相比于 IFX 单药治疗，IFX 联合 AZA 可以提高 IFX 谷值，降低 ATI 的发生率。这可能与 AZA 降低了患者的免疫原性，从而减少 IFX 抗体的形成有关[14]。一项随机性的双盲试验结果显示，在第 16 周，使用 IFX 与 AZA 联合治疗的中重度 UC 患者达到无皮质类固醇的缓解率为 39.7%，而单独使用 IFX 治疗或 AZA 治疗的缓解率分别为 22.1%与 23.7% [15]。可见，与单药治疗相比，联合治疗在改善应答率，提高缓解率方面存在显著优势。

2.2. 降低炎症反应，促进黏膜愈合

作为一种病程较长而又迁延难愈的疾病，IBD 反复发作会导致慢性肠道毁损。长期以来，黏膜愈合被认为是 IBD 治疗的最终目标之一[16]。

IFX 与硫唑嘌呤联用可以通过降低 C 反应蛋白(CRP)、TNF- α 、白细胞介素 17 (IL17)等细胞因子减少炎症损伤，进而改善肠道黏膜屏障的结构及功能，促进黏膜愈合[13] [17]。

C-反应蛋白(CRP)是一种生物标记物，在评价 IBD 活动度方面有较高的价值。除此之外，CRP 可以通过反馈机制正、负调节 IL-6 的合成，IL-6 具有促进慢性炎症和破坏组织的作用，这与 IBD 的临床特征相符。因此，CRP 可能具有一定的促炎作用[18]。与单药治疗相比，IFX 联合 AZA 可以通过降低 CRP 减轻炎症负担，阻止 IFX 在体内被过快清除，进而更好地发挥药效[13]。TNF- α 是以单核细胞、巨噬细胞等为主分泌的炎性细胞因子。TNF- α 水平与肠道炎症的发展呈正相关。IFX 作为一种 TNF- α 抑制剂，可以通过中和 TNF- α ，抑制 T 细胞活化、增强肠道黏膜屏障功能等多种途径发挥抑制炎症的作用[4]。与 IFX 的单一治疗相比，IFX 联合 AZA 可以减少 ATI 的生成，提高 IFX 的浓度，使 IFX 的抑炎效果得到明显改善和提升[19]。IL-17 是一种介导慢性炎症反应的促炎细胞因子，有研究证实，IL-17 水平升高可使 IBD 活动性增强[20]。郝艳萍[17]等人研究发现，与单独使用 AZA 相比，IFX 联合 AZA 可以更有效地降低 IL-17 水平，进而减少肠道炎症损伤。

Panaccione, R 等人的试验表明，在第 16 周，接受 IFX 与 AZA 联合治疗的 IBD 患者中有 62.8%发生黏膜愈合，同期，使用 IFX 单独治疗的患者有 54.6%发生黏膜愈合，而接受 AZA 单独治疗的患者仅为 36.8% ($P = 0.01$) [15]。由此可见，与单药治疗相比，IFX 联合 AZA 在降低炎症反应，促进肠道黏膜愈合方面有显著疗效。

2.3. 降低输液反应的发生率

虽然 IFX 在 IBD 的治疗中发挥着关键作用，但是，在治疗过程中，IFX 也会因为其引起的多种不良

反应而被叫停。输液反应(IR)是最常见的一种不良反应[21]。IR 的发生与 IFX 的鼠源性蛋白结构有关,可刺激机体产生 IgE、IgM、IgG 型抗体,进而诱发 I、II、III 型免疫反应。患者常出现皮肤瘙痒、呼吸困难、恶心、寒战、发热、头晕、头痛等症状[22]。IFX 引起的急性输液反应与 ATI 有关,加用免疫抑制剂可以降低患者的免疫原性和 ATI 的形成,进而提高 IFX 水平,减少此类风险的发生[19] [23]。有研究表明,免疫抑制剂对急性输液反应具有保护作用,联合治疗减少 ATI 的形成在 UC 患者中获益最大[24]。

2.4. 改善患者的营养状况

IBD 患者病程迁延反复,肠道粘膜上皮长期受到炎症破坏,导致吸收功能下降及腹泻发生,进而导致患者出现不同程度的营养不良[25] [26]。赵锋等[27]人证实,在治疗八个月后,采用 IFX 与 AZA 联合治疗的 IBD 患者血清白蛋白(ALB)、转铁蛋白(TRF)、前白蛋白(PA)水平分别为 42.27 ± 5.16 、 2.85 ± 0.46 、 261.59 ± 45.97 ,而采用 IFX 单药治疗的 IBD 患者相应指标水平分别为 36.95 ± 5.36 、 2.53 ± 0.29 、 232.55 ± 44.65 ,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这表明 IFX 联合 AZA 治疗 IBD 较单独使用 IFX 在营养水平方面有明显的优势。郝艳萍等[17]人的研究结果也证实了两药联用可使患者收益更佳。

3. IFX 联合 AZA 在 IBD 治疗中的安全性

3.1. 增加恶性肿瘤风险

与使用单药相比,IFX 联合 AZA 治疗有可能增加肿瘤的患病风险[28]。从一项前瞻性队列研究的研究结果来看,IFX 与恶性肿瘤之间并不存在显著关联[29]。然而,有文献表明,IFX 和巯嘌呤类药物的联合治疗是非霍奇金淋巴瘤和肝脾淋巴瘤的危险因素[30]。AZA 是 6-巯嘌呤(6-MP)的前体药物,在体内转化为巯嘌呤而起作用[31]。因此,有理由认为,IFX 与 AZA 联用会增加淋巴瘤的患病风险。郭家英[19]等人指出,在 IBD 的治疗中,生物制剂联合免疫抑制剂能够使淋巴增生性疾病的发生风险增加 5.28 倍,风险性的增加主要归因于嘌呤类药物的应用。当前,有关 AZA 诱发淋巴瘤的机制研究甚少,结合已有的研究成果考虑,可能与 AZA 抑制免疫反应进而增加 Epstein-Barr 病毒(EBV)感染性有关[32]。EB 病毒是一种常见病毒,在人群中感染率可达 95%,目前被认为是最具致癌性的病毒[33]。有研究报道,EBV 在 IBD 患者的肠道粘膜炎症区域存在较高的感染率,EBV 可导致 B 淋巴细胞在炎症区域内扩增,从而加重了肠道黏膜的损伤,基于 AZA 的免疫抑制,EBV 的免疫调节作用延迟了肠道粘膜炎症的消退,慢性炎症的不断刺激推进了淋巴瘤的进展[34]。在基于暴露的分析中,单独使用免疫抑制剂(优势比 = 4.19)或与 IFX 联合使用(3.33)似乎与单独使用 IFX (1.96)相比显著增加了恶性肿瘤的风险[29]。对淋巴瘤发生率的敏感性分析表明,只要联合治疗的淋巴瘤发生率不超过 3.9%,联合治疗收益大于风险[35]。

3.2. 增加感染风险

目前,明确提出 IFX 联合 AZA 治疗 IBD 会增加感染风险报道较少。但有研究指出,与使用 TNF- α 拮抗剂或免疫调节剂的单一治疗相比,联合治疗与感染的风险增加有关[36]。IFX 引起的严重感染更多见于与嘌呤类免疫抑制剂联用[8]。联合治疗增加感染风险的机制可能为:一方面,IFX 主要通过中和 TNF 的免疫活性来抑制机体免疫,从而使感染的机率增加[37]。一项随访时间长达 5 年的前瞻性临床实践结果表明,在使用 IFX 的患者中,8.6%发生严重感染,6.0%改用 IFX 治疗的患者发生严重感染,使用常规治疗的患者为 4.2%。与未接触 IFX 的患者相比,暴露于 IFX 的患者经历了统计学意义上的更高的严重感染发生率[38]。另一方面,AZA 对免疫系统的抑制增加了机体对细菌、真菌及病毒的易感性[39]。此外,AZA 的毒性不良反应还包括骨髓抑制,可表现为白细胞及血小板的显著减少,进而引起继发性的感染[40] [41]。一项回顾性研究中发现,在经 AZA 治疗的 IBD 患者中,18.8%出现了不同程度血液系统损害(主要

表现为不同程度白细胞减少), 11.7%发生了感染[42]。此外, 还有关于 IBD 患者在使用 AZA 治疗过程中出现粒细胞缺乏进而出现继发性严重肠道感染的报道[41]。然而, 对严重感染概率的敏感性分析表明, 只要联合治疗的严重感染概率不超过 20%, 联合治疗会产生更高的效益[35]。

4. 小结与展望

IFX 是第一个被用于临床治疗中 - 重度难治性 IBD 的生物制剂, 自其上市以来, IBD 的临床缓解率得到了明显提高, IFX 也因此临床上广泛使用。虽然 TNF- α 拮抗剂可极大缓解中 - 重度 IBD 患者的症状, 但在该病的治疗过程中, 仍然有部分患者对其无应答或失应答。在用药过程当中出现的不良反应也会迫使临床医师不得不停药或换药治疗, 大大影响了治疗的效果。近年来, 多项研究发现 IFX 联合 AZA 无论是在改善临床应答率, 降低炎症反应, 促进黏膜愈合方面, 还是降低输液反应等方面均较单药治疗有明显优势, 因此, 在重症感染及恶性肿瘤发病率可控范围内, 联合治疗产生的利仍大于弊。但联合治疗引起的不良反应发生风险增加亦不可小觑, 治疗药物的选择及剂量需根据患者的个体情况及意愿谨慎定夺。因此, 为优化 IBD 治疗方案, 明确评估联合治疗的疗效及安全性, 仍然需要多中心、大样本的随机对照试验和头对头试验进行进一步的评估, 推进研究进程。加强治疗监测, 做到个体化、精准化治疗, 力争患者收益最大化。

参考文献

- [1] Seyedian, S.S., Nokhostin, F. and Malamir, M.D. (2019) A Review of the Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Medicine and Life*, **12**, 113-122. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>
- [2] Zhang, Y.Z. and Li, Y.Y. (2014) Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 91-99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
- [3] 郭云萍, 孙哲, 连海峰. 瘦素在炎症性肠病中作用的研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(23): 3643-3647.
- [4] 李娜, 叶梅. 炎症性肠病生物制剂治疗的前沿进展[J]. 医学新知, 2022, 32(4): 310-320.
- [5] 程小韵, 李景南. 生物制剂和小分子药物在炎症性肠病中的应用现状[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4): 376-379.
- [6] 童锦禄, 冉志华. 生物制剂双靶治疗炎症性肠病的研究现状[J]. 中华炎症肠病杂志, 2022, 6(2): 106-109.
- [7] Tighe, D. and McNamara, D. (2017) Clinical Impact of Immunomonitoring in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 414-425. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i3.414>
- [8] 中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会. 中国炎症性肠病生物制剂治疗专家建议(试行) [J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2021, 11(6): 244-256.
- [9] Atreya, I. and Neurath, M.F. (2008) Azathioprine in Inflammatory Bowel Disease: Improved Molecular Insights and Resulting Clinical Implications. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **2**, 23-34. <https://doi.org/10.1586/17474124.2.1.23>
- [10] 刘爱玲, 吕红, 钱家鸣. 英夫利西单抗治疗炎症性肠病失应答[J]. 协和医学杂志, 2015(2): 140-145.
- [11] Papamichael, K., Lin, S., Moore, M., et al. (2019) Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **10**, 1-15. <https://doi.org/10.1177/2040622319838443>
- [12] Seow, C.H., Newman, A., Irwin, S.P., et al. (2010) Trough Serum Infliximab: A Predictive Factor of Clinical Outcome for Infliximab Treatment in Acute Ulcerative Colitis. *Gut*, **59**, 49-54. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.183095>
- [13] 贺小露, 周青, 黄晓晖. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病失应答的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(5): 477-480.
- [14] Sultan, K.S., Berkowitz, J.C. and Khan, S. (2017) Combination Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, **8**, 103-113. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i2.103>
- [15] Panaccione, R., Ghosh, S., Middleton, S., et al. (2014) Combination Therapy with Infliximab and Azathioprine Is Superior To monotherapy with Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, **146**, 392-400. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>
- [16] 张明, 王新颖. 组织愈合在炎症性肠病诊治中的应用[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(1): 68-70.

- [17] 郝艳萍, 韩靓, 滕圣智, 王琳. 生物制剂联合免疫抑制剂对炎症性肠病患者营养状况及炎症反应的影响[J]. 中外医学研究, 2022, 20(18): 43-46.
- [18] Takač, B., Mihaljević, S., Glavaš-Obrovac, L., *et al.* (2020) Interactions among Interleukin-6, C-Reactive Protein and Interleukin-6 (-174) G/C Polymorphism in the Pathogenesis of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Acta Clinica Croatica*, **59**, 67-80. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.01.09>
- [19] 郭家英, 韩真. 免疫抑制剂联合生物制剂在炎症性肠病治疗中的新进展[J]. 沈阳医学院学报, 2018, 20(5): 455-459, 474.
- [20] Lucaciu, L.A., Ilieș, M., Vesa, C., *et al.* (2021) Serum Interleukin (IL)-23 and IL-17 Profile in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Patients Could Differentiate between Severe and Non-Severe Disease. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article No. 1130. <https://doi.org/10.3390/jpm11111130>
- [21] 陈佩玲, 谢伦芳. 克罗恩病患者应用英夫利西单抗的输液不良反应[J]. 医药导报, 2020, 39(12): 1756-1759.
- [22] 李峰, 晋红中. 119例英夫利西单抗不良反应的文献分析[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(4): 229-232.
- [23] Sorcha, O., Kavinderjit, S.N. and Alan, C.M. (2014) Antibodies to Infliximab and Risk of Infusion Reactions in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, **20**, 1-6. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000436951.80898.6d>
- [24] 郑彦丰. 免疫抑制剂在炎症性肠病中对英夫利昔免疫原性影响的 meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 汕头: 汕头大学, 2016.
- [25] 饶艳霞, 陈洁. 炎症性肠病与 claudin 蛋白[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 717-719.
- [26] 陈静, 吴军. 肠内营养对营养不良的溃疡性结肠炎免疫功能及生存质量的影响[J]. 安徽医学, 2020, 41(12): 1454-1457.
- [27] 赵锋. 硫唑嘌呤联合英夫利西单抗对炎症性肠病患者免疫功能与营养状态的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(5): 55-57.
- [28] 许馨文, 周群燕, 陈中霞, 等. 生物制剂治疗中重度溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 胃肠病学, 2021, 26(6): 363-367.
- [29] Lichtenstein, G.R., Feagan, B.G., Cohen, R.D., *et al.* (2014) Drug Therapies and the Risk of Malignancy in Crohn's Disease: Results from the TREAT™ Registry. *The American Journal of Gastroenterology*, **109**, 212-223. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.441>
- [30] Matsuoka, K., Kobayashi, T., Ueno, F., *et al.* (2018) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Gastroenterology*, **53**, 305-353. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1439-1>
- [31] 刘四方, 刘晓红. 硫唑嘌呤/6-巯嘌呤治疗炎症性肠病前检测硫嘌呤甲基转移酶的临床意义[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(7): 776-780.
- [32] Beaugerie, L., Brousse, N., Bouvier, A.M., *et al.* (2009) Lymphoproliferative Disorders in Patients Receiving Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Observational Cohort Study. *The Lancet*, **374**, 1617-1625. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61302-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61302-7)
- [33] Caballero, D. (2019) EBV & lymphoma. *HemaSphere*, **3**, 68. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000274>
- [34] 申艳丽, 张安兴, 罗娟, 缪应雷. 硫唑嘌呤治疗炎症性肠病发生淋巴瘤的风险研究进展[J]. 中国当代医药, 2020, 27(5): 19-22.
- [35] Siegel, C.A., Finlayson, S.R.G., Sands, B.E. and Tosteson, A.N.A. (2012) Adverse Events Do Not Outweigh Benefits of Combination Therapy for Crohn's Disease in a Decision Analytic Model. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **10**, 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.09.017>
- [36] Holmer, A. and Singh, S. (2019) Overall and Comparative Safety of Biologic and Immunosuppressive Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*, **15**, 969-979. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1646127>
- [37] Khanna, R. and Feagan, B.G. (2015) Safety of Infliximab for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Current Understanding of the Potential for Serious Adverse Events. *Expert Opinion on Drug Safety*, **14**, 987-997. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1029915>
- [38] D'Haens, G., Reinisch, W., Colombel, J.-F., *et al.* (2017) Five-Year Safety Data From ENCORE, a European Observational Safety Registry for Adults With Crohn's Disease Treated with Infliximab [Remicade®] or Conventional Therapy. *Journal of Crohn's & Colitis*, **11**, 680-689. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jiw221>
- [39] 杨霞, 肖敏, 吴斌, 吴逢波. 硫唑嘌呤不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2020, 29(7): 134-137.
- [40] Odahara, S., Uchiyama, K., Kubota, T., *et al.* (2015) A Prospective Study Evaluating Metabolic Capacity of Thiopu-

rine and Associated Adverse Reactions in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). *PLOS ONE*, **10**, e137798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137798>

- [41] 徐天铭, 李景南, 钱家鸣, 杨红. 硫唑嘌呤治疗疑诊炎症性肠病所致严重感染 1 例报告[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(3): 256-257.
- [42] 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, 47.