

硫唑嘌呤治疗系统性红斑狼疮的不良反应与硫嘌呤 甲基转移酶活性的关系

陈冬莹¹, 王晓东², 詹钟平^{1*}, 连帆¹, 梁柳琴¹, 杨岫岩¹

(1.中山大学附属第一医院风湿科, 广东 广州 510080; 2.广州中医药大学附属第一医院, 广东 广州 510405)

摘要:【目的】探讨硫唑嘌呤(AZA)在系统性红斑狼疮(SLE)维持治疗中的不良反应(ARD)以及与硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)活性的关系。【方法】分析 AZA 在 250 例 SLE 患者维持治疗中的 ARD 发生特点,并应用高效液相色谱法(HPLC)测定这部分患者红细胞 TPMT 活性,分析 TPMT 活性与 AZA 所致不良反应的关系。【结果】最常见的 ARD 是血液系统损害(21例,8.4%),其次为胃肠道反应(19例,7.6%),肝功能异常(8例,3.2%),脱发(5例,2.0%),急性胰腺炎 1例。血液系统损害主要表现为白细胞减少(20例,8.0%),血小板减少(9例,3.6%)。所有患者的 TPMT 活性(按 RBC, U/mL)均值为 12.4 ± 7.1 (1.7 ~ 30.0),呈正偏态连续分布。出现血液系统损害、脱发的患者 TPMT 活性明显低于未发生的患者($P < 0.001$)。而有无肝功能异常和胃肠道反应的 2 组患者之间的 TPMT 活性无差异($P > 0.05$)。在使用小剂量 AZA (50 mg/d)时出现血液系统损害的患者 TPMT 活性均值低于使用常规剂量(100 ~ 150 mg/d)者(分别为 3.4 ± 1.5 和 7.3 ± 2.6 , $P < 0.001$)。【结论】AZA 在 SLE 的维持治疗中最主要的 ARD 是血液系统损害。血液系统损害主要与 TPMT 活性低有关,且酶活性低的患者在使用小剂量 AZA 时即可能出现血液系统损害。通过用药前检测 TPMT 活性,可以指导临床医生用药,提高治疗的安全性。

关键词: 硫唑嘌呤; 系统性红斑狼疮; 硫嘌呤甲基转移酶; 不良反应

中图分类号: R69

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2011)06-0777-04

Relationship between Thiopurine Methyltransferase Activity and Azathioprine-related Adverse Drug Reactions in Maintenance Therapy of Systemic Lupus Erythematosus Patients

CHEN Dong-ying¹, WANG Xiao-dong², ZHAN Zhong-ping^{1*}, LIAN Fan¹, LIANG Liu-qin¹, YANG Xiu-yan¹

(1.Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2.First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the azathioprine-related adverse drug reactions (ARD) in the maintenance therapy of systemic lupus erythematosus (SLE) patients and the relationship between thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and these ARD. 【Methods】 TPMT activity of 250 patients with SLE and AZA maintain therapy was determined by high performance liquid chromatography(HPLC). The ARD of AZA were followed up. 【Results】 The most common ARD was hematotoxicity (8.4%), followed by gastrointestinal reactions (7.6%), hepatotoxicity (3.2%), alopecia (2%). One case suffered from acute pancreatitis. Leukopenia (8.0%) and thrombocytopenia (3.6%) were the most frequent ARD of hematotoxicity. The mean TPMT activity (U/mL RBC) was 12.4 ± 7.1 (range 1.72~30.03). The activity of TPMT showed a normal skewness distribution. The mean TPMT activity of cases who experienced hematotoxicity and alopecia was much lower than the cases who never experienced these ARD ($P < 0.001$). No significant difference between the mean TPMT value of cases with hepatotoxicity or gastrointestinal reactions and the control mean ($P > 0.05$) was seen. The cases with low TPMT activity tended to suffer hematotoxicity at the low dose of AZA (50 mg/d). 【Conclusion】 The most common AZA related -ARD was hemototoxicity in the maintain therapy of SLE. This study demonstrated that AZA-induced hematotoxicity was related to the reduced TPMT activity. The cases with low TPMT activity tended to experience hematotoxicity at the low dose of AZA. Azathioprine dose selection based on TPMT activity testing may minimize the risk of hemototoxicity.

Key words: azathioprine; systemic lupus erythematosus; thiopurine methyltransferase; adverse drug reactions

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(6): 777-780; 785]

收稿日期: 2011-08-02

基金项目: 广东省科技计划项目(2008B030301064; 2008B080703015)

作者简介: 陈冬莹, 医学硕士, 医师, 主要研究方向为自身免疫性疾病; * 通信作者: 詹钟平, 副教授, E-mail: zhanzhp@mail.sysu.edu.cn

在系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 治疗中, 硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 是作用较强、疗效肯定, 而价格又低廉的细胞毒免疫抑制剂, 在临床上被广泛使用。近年的研究主张, 将硫唑嘌呤作为 SLE 缓解期维持治疗的主要选择^[1-2]。但有少数病人在使用硫唑嘌呤期间, 会出现严重不良反应 (adverse drug reactions, ARD), 尤其是造血系统危象, 严重者可致命^[3], 虽然其严重 ARD 发生率较低, 但是对临床用药带来了极大的困扰。研究显示硫嘌呤甲基转移酶 (thiopurine methyltransferase, TPMT) 在硫唑嘌呤的代谢中起关键作用, 国内外有研究证实低 TPMT 活性与 ARD 的出现密切相关^[4-6], 但主要针对炎症性肠病和肾移植, 有关 SLE 的研究很少, 且多为回顾性分析。本研究目的在于探讨 AZA 在 SLE 维持治疗中 ARD 发生的特点以及 TPMT 活性与 ARD 发生的关系, 以期为临床安全用药提供有意义的决策依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

287 例在本院风湿科门诊就诊的缓解期 SLE 患者, 男性 30 例, 女性 257 例, 年龄 16 ~ 64 岁。所有病例均符合 1997 年美国风湿病学会 SLE 分类标准。入组时所有患者 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI) ≤ 9 分。所有患者既往未用过 AZA, 且在病例入组时有使用 AZA 进行维持治疗的指征。为避免影响 TPMT 测定结果以及 AZA 治疗随访观察, 原使用环磷酰胺、甲氨蝶呤及吗替麦考酚进行维持治疗的患者采血前 2 周停用。患者在 3 个月内无输血史, 采血前 2 周内未用过硫嘌呤类药物、对氨基水杨酸衍生物及利尿剂等影响 TPMT 活性检测的药物, 研究病例入组时血常规、肝功能均在正常范围。

1.2 研究方法

全部研究病例均在入组后即采集静脉血 3 mL, 用于红细胞 TPMT 活性测定, 并与临床资料的采集保持盲法。采血完毕后给予口服 AZA, 根据我科既往的治疗经验^[7], 从小剂量 (50 mg/d) 开始使用, 若无 ARD, 则在第 2 月加至 100 mg/d, 第 3 月加至 150 mg/d。剂量根据病情及患者的耐受性而定, 范围 50 ~ 150 mg/d。合并使用糖皮质激素者,

其剂量由主诊医生根据患者的病情决定, 范围相当于强的松 5 ~ 30 mg/d, 49 例合并使用羟氯喹, 随访期间如因病情变化需要改用其它免疫抑制剂 (包括环磷酰胺、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯及环孢素 A) 则剔除随访研究。测定 TPMT 活性后开始使用 AZA, 随后即对所有入组患者进行 ARD 的随访。开始的第 1 个月每周随访 1 次, 之后每个月随访 1 次。随访时检测血常规及肝功能。

1.3 红细胞 TPMT 活性测定

TPMT 活性测定采用高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC)^[7]。

1.4 ARD 的定义

记录随访期间所有 ARD 发生的时间、AZA 使用剂量、临床表现以及处理情况。血液系统损害定义为外周血白细胞计数低于 $4.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 。粒细胞缺乏定义为外周血中性粒细胞绝对数低于 $0.5 \times 10^9/L$ 。肝功能损害定义为用药后出现谷丙转氨酶升高超过正常高值的 2 倍和/或出现黄疸。并记录其他 ARD。

1.5 统计学方法

用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析, 用均数 $\pm$ 标准差表示计量资料, 参数资料之间的比较采用方差分析。非参数资料之间的比较采用 Fisher's 精确概率法。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者的基本人口学资料

在治疗过程中, 有 37 例患者出现病情活动而加用或更改了其他免疫抑制剂, 这部分患者剔除随访。共有 250 例患者完成了随访, 男性 26 例, 女性 224 例, 年龄范围 16 ~ 64 岁。随访期限为 12 个月。

2.2 ARD 发生的情况

最常见的 ARD 是血液系统损害, 其次为胃肠道反应、肝功能异常、脱发, 急性胰腺炎 1 例, 无皮疹、精神异常等 ARD。除 1 例白细胞减少出现在用药后的 12 月, 其它患者均出现在用药后的 3 个月内, 粒细胞缺乏的患者出现在用药后的 1 个月内, 为 22 ~ 31 d, 中位时间为 26 d。血小板减少出现在用药后的 2 ~ 12 月, 除 1 例外其他患者全部出现在用药后的 3 个月内。脱发发生在用药后的 1 个月内, 由患者自觉脱发增多至严重秃顶的时间为

3~5 d。发生脱发的患者全部合并血液系统损害。肝功能异常多发生在用药后的 2~3 月内,有 1 例患者出现在用药的第 11 个月。肝功能损害患者多表现为谷丙转氨酶的升高,只有 1 例患者伴有胆红素的升高。而胃肠道反应在用药后 1~12 月均有出现,尚未发现与用药时间相关,胃肠道反应表现较轻,多为恶心、呕吐、腹泻。本研究中有 1 例患者发生急性胰腺炎,出现在用药后的第 2 周,以急腹症为首表现伴有影像学胰腺水肿的表现(表 1)。

表 1 系统性红斑狼疮患者硫唑嘌呤相关不良反应
Table 1 AZA related ARD in SLE patients

ARD	n	%	Time to appear ARD/months
Hematotoxicity	21	8.4	1-12
Leukopenia	20	8.0	1-12
Granulocytopenia	4	1.6	1
Thrombocytopenia	9	3.6	2-12
Hepatotoxicity	8	3.2	8-12
Gastrointestinal reactions	19	7.6	1-12
Alopecia	5	2	1
Acute pancreatitis	1	0.4	1

发生血液系统损害的 21 例患者均给予停药处理。停药时白细胞谷值为 $(0.3\sim3.7)\times10^9/L$,血小板为 $(7\sim59)\times10^9/L$ 。对于 4 例出现粒细胞减少的患者除停药外还给予皮下注射重组人体粒细胞集落刺激因子,3 例血小板严重减少的患者(血小板 $<20\times10^9/L$)给予输注同型血小板及静脉注射人体丙种球蛋白等支持治疗。经处理后,全部患者的血象均能恢复正常。自停药至血象完全恢复的时间是 11~21 d。

肝功能损害的患者 1 例停药,其他 7 例 AZA 减量至 50 mg/d,同时加用护肝药后 1~2 月肝酶均恢复正常。

胃肠道反应出现后给予胃黏膜保护剂、抑制胃酸分泌及对症处理后可缓解。

1 例急性胰腺炎的患者给予停药,并按照急性胰腺炎处理,给予禁食、补液、生长抑素治疗 1 周后患者症状缓解,4 周后胰酶恢复正常。

在 35 例被剔除随访的患者中,有 8 例出现血液系统损害,因同时伴有其他系统损害,考虑为病情活动致血液系统损害可能性大,改用其他药物治疗。无患者出现肝功能损害及其他 ARD。

2.3 ARD 与 PMT 活性及用药剂量之间的关系

完成随访的 250 例患者的 TPMT 活性(U/mL RBC)范围为 1.7~30.0,均值 12.4 ± 7.1 。TPMT 活性离散度较大,呈正偏态连续分布,没有发现酶活性缺乏者(图 1)。

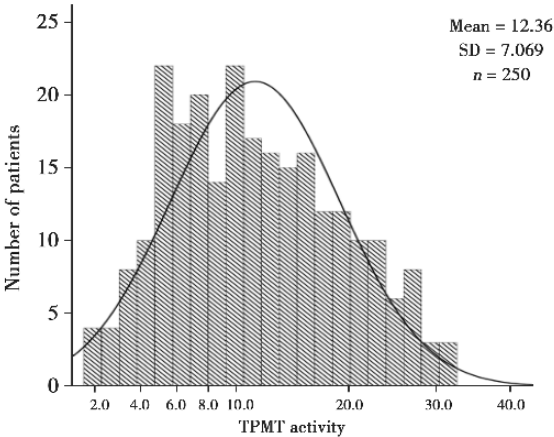


图 1 TPMT 活性在 250 例 SLE 患者中的分布频数图
Fig.1 Frequency distribution histogram of erythrocyte TPMT activity in 250 SLE patients

出现血液系统损害、脱发的患者 TPMT 活性低于未出现该损害的患者($P<0.001$)。而有无肝功能异常和胃肠道反应的 2 组患者之间的 TPMT 差值无统计学意义(表 2)。

表 2 TPMT 活性与不良反应之间的关系
Table 2 The association between ARD and TPMT activity

ARD	TPMT activity		P
	Yes	No	
Hematotoxicity	5.6 ± 2.9	13.0 ± 7.0	<0.001
Leukopenia	5.5 ± 2.9	13.0 ± 7.0	<0.001
Granulocytopenia	2.5 ± 0.3	12.5 ± 7.0	0.005
Thrombocytopenia	3.4 ± 1.5	12.7 ± 7.0	<0.001
Hepatotoxicity	13.9 ± 6.6	12.3 ± 7.1	0.534
Gastrointestinal reactions	14.6 ± 9.0	12.2 ± 6.9	0.149
Alopecia	3.6 ± 1.5	12.7 ± 7.0	<0.001

在有血液系统损害的患者中,使用 AZA 50 mg/d 期间有 9 例,100~150 mg/d 期间发生 12 例,2 组 TPMT 活性(U/mL RBC)有差异(TPMT 活性均值分别为 3.4 ± 1.5 和 7.3 ± 2.6 , $P<0.001$)。TPMT 活性低的患者更易在使用小剂量 AZA 时出现血液系统损害。肝功能损害、胃肠道损害的患者在不同剂量发生 ARD 的 TPMT 活性均值无统

计学差异。

3 讨 论

目前 AZA 被广泛用于 SLE 的维持治疗,美国的一项随机试验研究显示狼疮肾炎病人在环磷酰胺的诱导治疗后,用硫唑嘌呤作为维持治疗优于用环磷酰胺^[1]。最新的 meta 分析显示在狼疮肾炎诱导缓解后,硫唑嘌呤与霉酚酸酯作为维持治疗的有效率及发生终末肾病的风险无差别^[2]。虽然其 ARD 发生率不高,但无规律性,长期以来困扰着临床医生的用药决策。近年来,有大量的临床报道证实了低 TPMT 活性与硫嘌呤类药物的毒性密切相关,研究多集中在炎症性肠病和移植后抗排斥治疗,有关风湿病患者中 TPMT 活性水平的报道相对较少,样本量也较小。本课题组以往的研究显示 TPMT 低活性与 AZA 治疗结缔组织病出现的骨髓抑制有关^[7]。本研究进一步探讨 AZA 在 SLE 维持治疗中的 ARD 发生规律以及与 TPMT 活性的关系。

本研究显示最常见的 ARD 是血液系统损害,其次为胃肠道反应、肝功能损害、脱发,有 1 例罕见的急性胰腺炎。入组患者在密切监测下使用 AZA,其 ARD 是可逆的,经停药或对症处理后可恢复正常。本研究中的 ARD 发生率低于文献报道^[8],出现 ARD 差异的原因一是人种差异,二是本研究的起始剂量低于该报道的起始剂量(100 mg/d)。该研究中通过用药前测定 TPMT 活性而调整药物剂量的 6 例患者未发生 ARD。因此使用 AZA 前测定 TPMT 来指导用药可以避免不良反应的发生^[8]。

本研究显示中国 SLE 患者的 TPMT 活性呈单偏态分布,未发现酶缺乏者,这与国外文献报道的白种人呈二态分布或三态分布不同^[3,9],而与文献报道健康中国人群^[10]、中国肾移植患者的分布一致^[6]。对于 TPMT 活性呈多态分布的人群,一般把 TPMT 活性频数分布曲线上的截断点作为高活性个体和中等活性个体的分界点,但中国人 TPMT 活性呈单态分布,频数分布曲线不存在断点,因此如何确定分界点较为困难,需要较大样本量的临床研究来推测。

本研究显示 TPMT 低活性会引起血液系统损害,这与国外的研究结果一致^[11]。发生血液系统损害的患者 TPMT 活性(U/mL RBC)值的范围是 2.2~10.6,因此可以推测 TPMT 活性低于 11 的

患者发生血液系统损害的可能性较大,但这是否发生血液系统损害的截断点还有待于今后加大样本量进行进一步研究证实。值得注意的是本研究中有 2 例患者 TPMT 活性较低,分别为 1.7 和 1.8,至随访结束未发生血液系统损害,这说明药物代谢过程和遗传因素的复杂性,TPMT 低活性是引起血液系统损害的主要原因,除此以外可能存在影响 AZA 代谢的其他因素。进一步研究发现 TPMT 活性低的患者更容易在使用小剂量(50 mg/d)的 AZA 时出现血液系统损害。因此,为了避免在 AZA 的使用过程中出现严重的血液系统损害,TPMT 活性偏低者使用常规剂量 AZA 时应从小剂量开始,可减至一般起始剂量(每日 1 mg/kg)的 1/4 至 1/2 量,并在密切监测血象的情况下根据病情需要逐渐加大 AZA 的用量。

AZA 肝毒性的机制仍未完全明确,本研究提示 AZA 的肝毒性可能与 TPMT 活性无直接关系。而肝功能损害多发生在 AZA 150 mg/d 时,说明肝毒性可能与剂量有关,药物的蓄积导致肝功能损害,这与国外研究结果一致^[12]。因此用药特别是在使用较大剂量的 AZA 时必须密切监测,以期能早期发现肝毒性。

总之,AZA 在 SLE 的维持治疗中最主要的 ARD 是血液系统损害。通过用药前检测 TPMT 活性,可以指导临床医生用药,尽量避免严重 ARD 的发生,在达到最优治疗效果的同时减少 ARD 带来的损失。

参考文献:

- [1] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(10): 971-980.
- [2] Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lupus*, 2010, 19(6): 703-710.
- [3] Xin H, Fischer C, Schwab M, et al. Effects of aminosaliclates on thiopurine S-methyltransferase activity: an ex vivo study in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(9): 1105-1109.
- [4] Holme SA, Duley JA, Sanderson J, et al. Erythrocyte thiopurine methyl transferase assessment prior to

(下转第 785 页 to page 785)