

亚洲炎症性肠病患者 TPMT 基因突变增加嘌呤类药物不良反应的 Meta 分析

董显文 黄莎 黄诗良 张学松

【摘要】 目的 探讨亚洲黄种人炎症性肠病(IBD)患者硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)基因多态性与嘌呤类药物不良反应(ADR)之间的关系。方法 分别以“thiopurine S-methyltransferase”、“inflammatory bowel disease/ulcerative colitis/crohn’s disease”和“thiopurine/azathioprine/6-mercaptopurine”及“TPMT”、“IBD / 溃疡性结肠炎 / 克罗恩病”和“硫唑嘌呤 / 6- 甲巯基嘌呤”为检索词,在 PubMed、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials、Science Citation Index、Wiley InterScience 和 Ovid 及万方数据库、维普数据库和中国知网中检索有关研究,Meta 分析嘌呤类药物耐受与不耐受的亚洲黄种人 IBD 患者 TPMT 基因突变率的优势比(*OR*);采用 RevMan5.0 软件进行分析,并绘制漏斗图检测有无发表偏倚。结果 9 项研究共计 2 127 例 IBD 患者纳入。总 ADR 组和血液学不良反应组患者 TPMT 基因突变率明显高于对照组,*OR* 值分别为 10.12 (95%*CI*:2.01~50.94, *P*<0.01) 和 6.21 (95%*CI*: 1.93~20.01, *P*<0.01)。共有 7 例 IBD 患者发生嘌呤类药物相关肝脏不良反应,这些患者均为 TPMT 野生型纯合子个体。结论 亚洲黄种人 IBD 患者 TPMT 基因突变将导致嘌呤类药物 ADR,尤其是血液学不良反应显著增加,其临床实际运用价值尚有待研究进一步评价。

【关键词】 硫嘌呤甲基转移酶 基因多态性 炎症性肠病 不良反应 嘌呤类药物

Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms increase thiopurine toxicity in Asian patients with inflammatory bowel disease: A meta-analysis DONG Xianwen, HUANG Sha, HUANG Shiliang, et al. Department of Gastroenterology, Lihuli Hospital of Ningbo Medical Center, Ningbo 315040, China

【Abstract】 Objective To investigate the association of thiopurine S-methyltransferase(TPMT) polymorphisms and thiopurine toxicity in Asian patients with inflammatory bowel diseases(IBD). Methods Electronic databases for articles that compared the frequencies of TPMT polymorphisms among thiopurines-tolerant and -intolerant adult Asian IBD patients were searched. The key words of thiopurine S-methyltransferase, inflammatory bowel disease/ulcerative colitis/Crohn’s disease and thiopurine/azathioprine/6-mercaptopurine were used for search. The publication bias was assessed through visual inspection of funnel plot. The odds ratio (*OR*) of TPMT mutation in intolerant patients was compared with tolerant patients. A meta-analysis was performed by Revman 5.0. Results Nine studies with a total of 2 127 patients with IBD were identified. The thiopurines-induced total adverse disease rate (ADR) (*OR*=10.12, 95%*CI*:2.01~50.94, *P*<0.01) and bone marrow toxicity(*OR*=6.21, 95%*CI*:1.93~20.01, *P*<0.01) in TPMT mutation patients were significantly higher than those in non-TPMT mutation patients. The thiopurines-induced hepatotoxicity developed in 7 IBD patients, who were all of TPMT wild-type. Conclusion TPMT polymorphisms are associated with thiopurines-induced total ADR and bone marrow toxicity in Asian IBD patients, the clinical application of TPMT genotype screening before thiopurines drug therapy need to be further studied.

【Key words】 Thiopurine S-methyltransferase Genetic polymorphisms Inflammatory bowel diseases Adverse drug reactions Thiopurine

硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)是一种能够将嘌呤类药物 S-甲基化为无活性的代谢产物 6-甲巯基嘌呤(6-MMP)的细胞质酶^[1]。新加坡的一项研究显示 TPMT 基因多态性与种族有关^[2]。其中,TPMT*3A 型在白种人中最常见,而 TPMT*3C 型在亚洲黄种人中出现最频繁^[3]。嘌

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.10.2018-306

基金项目:宁波市科技项目(2015A610175)

作者单位:315040 宁波市医疗中心李惠利医院消化科

通信作者:张学松,E-mail: zhangxuesonghl@126.com

呤类药物是炎症性肠病(IBD)患者的常用治疗用药。关于 TPMT 基因检测能否预测硫唑嘌呤(AZA)相关药物不良反应(ADR)目前仍存在争议,有研究认为在黄种汉族人中进行 TPMT 基因检测对预防 AZA 相关 ADR 价值有限^[4]。为避免由于样本量过小和种族差异引起的 TPMT 基因多态性对研究结果产生偏倚,笔者综合相关研究的数据进行 Meta 分析,以探讨亚洲黄种人中 IBD 患者 TPMT 基因多态性与嘌呤类药物 ADR 之间的关系,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 文献检索 以“thiopurine S-methyltransferase”、“inflammatory bowel disease/ulcerative colitis/crohn's disease”和“thiopurine/azathioprine/6-mercaptopurine”为检索词,检索 1966 至 2017 年 PubMed、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials、Science Citation Index、Wiley InterScience 和 Ovid 数据库中发表的相关文献;以“TPMT”、“IBD /溃疡性结肠炎(UC)/克罗恩病(CD)”和“AZA /6-MMP”为检索词,检索万方数据库、维普数据库和中国知网中发表的相关文献。同时,笔者查阅美国消化疾病周、世界消化病会议及欧洲克罗恩病和结肠炎组织等会议的文献,对检索到文献的参考文献进行再检索,并联系该领域的专家,以查全相关文献。

1.2 文献纳入标准 (1)文献提供了病例的入选标准,研究方法不限,研究对象为亚洲成年黄种人 IBD 患者;(2)探讨嘌呤类药物耐受组、不耐受组患者与 TPMT 基因多态性之间关系的研究;(3)文献语种为中文或英文。

1.3 文献排除标准 (1)重复发表的文献,只提取最新发表的文献中的数据;(2)数据不完整或未提供数据而无法计算优势比(OR)的文献;(3)TPMT 基因检测未包括 2 个主要的基因突变类型(TPMT*3A 型和 TPMT*3C 型);(4)研究对象为西方白种人的文献;(5)研究对象为儿童的文献。

1.4 资料收集 2 位研究者独立使用预先绘制的表格提取文献中的相关数据,并进行质量评价,存在意见分歧时,由第 3 位研究者决定是否纳入该文献。提取数据包括纳入文献的作者、发表年代、研究国家、研究对象、研究类型、嘌呤类药物的服用剂量、随访时间和 TPMT 基因突变率。重复发表的文献视为同一试验,仅提取最新发表且数据最完整的文献。

1.5 统计学处理 采用 RevMan 5.0 统计软件。采用 χ^2 检验对纳入研究间的异质性进行检验,采用 I^2 检验评价其不一致的程度,若 $P \leq 0.1$,表示各纳入研究直接存

在异质性,采用随机效用模式进行分析;若 $P > 0.1$,表示结果不存在异质性,采用固定效用模式进行分析。计算总 ADR 组、血液学不良反应组、肝脏不良反应组与对照组患者的 TPMT 基因突变率的 OR 及 95%CI,行敏感性分析探讨产生异质性的可能原因。采用漏斗图检验主要效用指标,评估是否存在发表偏倚,并采用 Egger 线性回归进行验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 各数据库中共检出相关文献 377 篇,根据出版类型剔除 199 篇。通过阅读 178 篇初筛文献的文题和摘要,排除其中的 138 篇。对剩余纳入的 40 篇潜在合格文献进行全文阅读,详细评估后排除其中 31 篇文献,结果共有 9 篇文献^[4-12]入选,见图 1,文献的基本特征见表 1。

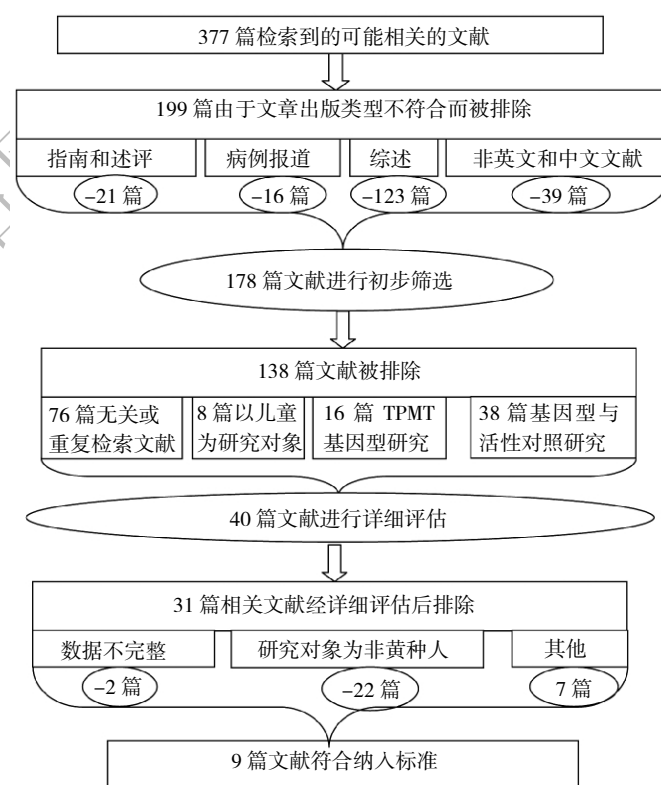


图 1 文献纳入和排除的流程图

2.2 嘌呤类药物 ADR 与 TPMT 基因突变的关系

2.2.1 总 ADR 组与对照组患者 TPMT 基因突变率比较 4 篇文献^[4,7-8,10]共纳入 475 例 IBD 患者,其中 106 例发生了嘌呤类药物 ADR。4 项研究间无明显异质性($\chi^2=0.30$, $P=0.86$),采用固定效用模式分析数据。总 ADR 组患者 TPMT 基因突变率明显高于对照组(4.71% vs 0.27%,

表 1 纳入文献的基本特征

作者	年代	国家	研究设计	研究对象	随访时间	药物治疗剂量	不良反应类型
Zhu 等 ^[5]	2016	中国	横断层面研究	253 例 CD 患者	1~192 周	AZA:2mg/(kg·d);6-MMP:1mg/(kg·d)	血液学
Yang 等 ^[6]	2014	韩国	横断层面研究	978 例 CD 患者	≥8 周	AZA:≥1mg/(kg·d)	血液学
Zhang 等 ^[4]	2012	中国	横断层面研究	199 例 IBD 患者	≥12 个月	AZA:2mg/(kg·d);6-MMP:1mg/(kg·d)	总的;血液学;肝脏
Zhu 等 ^[7]	2012	中国	横断层面研究	52 例 IBD 患者	>6 个月	AZA:0.88~2.22mg/(kg·d)	总的;血液学;肝脏
董显文等 ^[8]	2011	中国	横断层面研究	78 例 IBD 患者	>3 个月	AZA:1~1.5mg/(kg·d)	总的;血液学;肝脏
Kim 等 ^[9]	2010	韩国	横断层面研究	286 例 IBD 患者	>12 个月	AZA:2~2.5mg/(kg·d);6-MMP:2~2.5mg/(kg·d)	血液学
Takatsu 等 ^[10]	2009	日本	横断层面研究	147 例 IBD 患者	2d~96 个月	AZA:25~100 mg/d	总的;血液学;肝脏
Ban 等 ^[11]	2008	日本	病例对照研究	70 例 IBD 患者	未提供	AZA:50mg/d	血液学
Hibi 等 ^[12]	2003	日本	横断层面研究	82 例 IBD 患者	9 个月~13 年	AZA:25~100mg/d;6-MMP:30~50mg/d	血液学

OR=10.12, 95%CI: 2.01~50.94, P<0.01), 这说明嘌呤类药物 ADR 的发生与 TPMT 基因突变有关。该 4 项研究的 Meta 分析森林图见图 2。

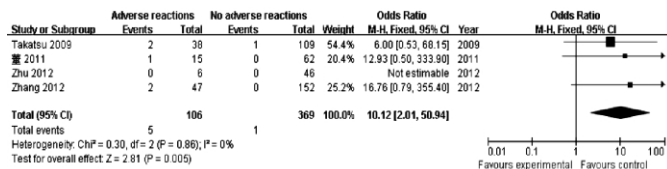


图 2 纳入的 4 项研究中总 ADR 组与对照组患者 TPMT 基因突变率比较的 Meta 分析森林图

2.2.2 血液学不良反应组与对照组患者 TPMT 基因突变率比较 9 篇文献^[4-12]共纳入 2 127 例 IBD 患者, 其中 596 例患者发生了血液学不良反应。9 项研究间存在异质性($\chi^2=16.97, P<0.01$), 采用随机效用模式分析数据。血液学不良反应组患者 TPMT 基因突变率明显高于对照组(5.40% vs 1.63%, OR=6.21, 95%CI: 1.93~20.01, P<0.01), 这说明嘌呤类药物血液学不良反应的发生与 TPMT 基因突变有关。该 9 项研究的 Meta 分析森林图见图 3。

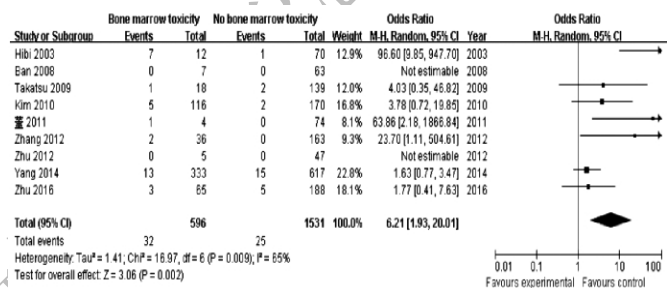


图 3 纳入的 9 项研究中的血液学不良反应组与对照组患者 TPMT 基因突变率比较的 Meta 分析森林图

2.2.3 肝脏不良反应组与对照组患者 TPMT 基因突变率比较 4 篇文献^[4,7-8,10]共纳入 475 例 IBD 患者, 其中 7 例患者发生肝脏不良反应, 均为野生型纯合子个体。考

虑到随机效用模式不适当应用于发生率较低事件的数据分析, 采用了固定效用模式分析数据。肝脏不良反应组与对照组患者 TPMT 基因突变率比较无统计学差异 (OR=7.59, 95%CI: 0.73~78.44, P=0.09)。该 4 项研究的 Meta 分析森林图见图 4。

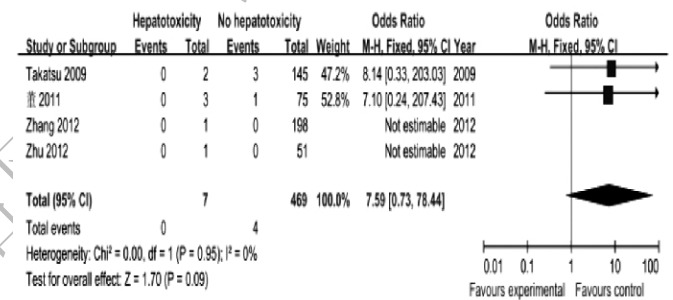


图 4 纳入的 4 项研究中的肝脏不良反应组与对照组患者 TPMT 基因突变率比较的 Meta 分析森林图

2.3 敏感性分析结果 样本量过小容易导致统计学检验效率降低, 为尽可能避免样本量小对研究结果产生偏倚, 将研究对象少于 100 例的研究^[7-8,11,14]剔除后发现, 总 ADR 组与对照组患者相比 TPMT 基因突变率较高 (OR=9.40, 95%CI: 1.46~60.36, P=0.02)。血液学不良反应组与对照组患者相比 TPMT 基因突变率较高 (OR=2.14, 95%CI: 1.19~3.87, P=0.01)。

2.4 发表偏倚分析结果 血液学不良反应组与对照组患者 TPMT 基因突变率比较的漏斗图(图 5)呈轻度不对称, 提示纳入文献可能存在发表偏倚, 但进一步行 Egger 线性回归分析提示不存在发表偏倚 (P=0.17)。

3 讨论

本 Meta 分析共纳入 9 篇文献, 研究显示服用嘌呤类药物发生 ADR 的亚洲黄种人 IBD 患者的 TPMT 基因突变率与对照组的 OR 值为 10.12, 说明黄种人 TPMT 基因突变会增加嘌呤类药物 ADR 的发生。TPMT 因基

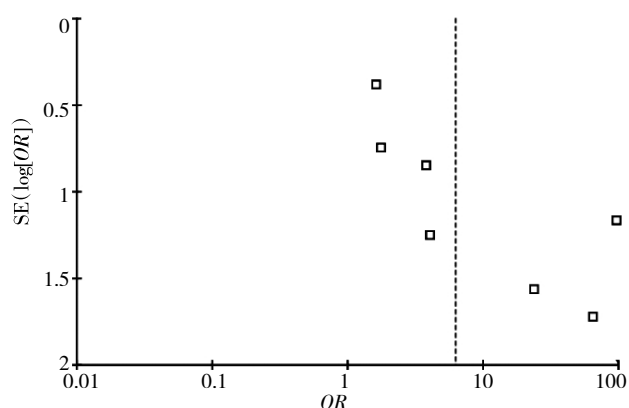


图 5 纳入的 9 项研究中的血液学不良反应组与对照组患者 TPMT 基因突变率比较的 Meta 分析漏斗图

因突变出现酶活性减低,无法有效地将嘌呤类药物 S-甲基化为无活性的代谢产物 6-MMP,从而导致 ADR 发生^[1]。Gisbert 等^[13]进行的一项对 394 例 IBD 患者服用 AZA 治疗后的长期随访研究同样发现,TPMT 活性减低或基因突变将导致胃肠道、血液学等不良反应增加。

虽然 Higgs 等^[14]的一篇包括 67 项研究的 Meta 分析认为 TPMT 基因突变或酶活性减低与嘌呤类药物的血液学不良反应有关,进行 TPMT 基因检测或酶活性检测能够有效避免嘌呤类药物血液学不良反应的发生,但该 Meta 分析纳入的文献研究对象基本为白种人,而 TPMT 基因突变率与突变位点与种族有关,TPMT 基因型检测能否有效预测亚洲黄种人 IBD 患者 AZA 的 ADR 目前仍有较大争议。本 Meta 分析显示,发生血液学不良反应的亚洲黄种人 IBD 患者 TPMT 基因突变率显著高于对照组,与上述研究结果一致。TPMT 基因突变导致嘌呤类药物相关血液学不良反应增加的药理机制目前尚不明确,有研究认为 TPMT 基因突变能使正常代谢产物 6-MMP 减少,从而导致活性代谢产物 6-硫代鸟嘌呤核苷酸(6-TGNs)的非正常增加,而 6-TGNs 将导致血液学不良反应增加^[15]。

Alves 等^[16]研究认为 TPMT*3A 杂合子将导致肝脏不良反应发生的增加。然而本 Meta 分析纳入的 4 项研究中共有 7 例 IBD 患者发生了肝脏不良反应,均为野生型纯合子个体,未发现 TPMT 基因突变与肝脏不良反应有关。在发生嘌呤类药物相关肝脏不良反应的患者中很少出现 TPMT 基因突变,将嘌呤类药物相关肝脏不良反应完全归咎于 TPMT 基因突变可能并不恰当^[17]。与此相反,部分 TPMT 野生型与杂合子相比,TPMT 酶活性较高,这将使得 6-TGNs 生成减少,而 6-甲基硫嘌呤核苷酸(6-MMP)生成增多,这可能导致肝脏不良反应发生的增加^[1]。

虽然本 Meta 分析显示亚洲黄种人 IBD 患者 TPMT 基因突变将导致嘌呤类药物 ADR 增加,尤其是血液学不良反应增加,但其预测敏感性较低,部分不良反应无法通过 TPMT 基因突变来解释,嘌呤类药物代谢途径中的其它酶基因突变(如三磷酸肌苷焦磷酸酶)可能也与嘌呤类药物 ADR 的发生有关。Winter 等^[18]的一项大型研究认为,对应用嘌呤类药物治疗的 IBD 患者进行基因型检测能够减少患者门诊就诊及因 ADR 住院的费用,其检测效益/费用比为 6.43,并且能够减少与此相关的社会成本付出,因此他们认为 IBD 患者在运用嘌呤类药物治疗前进行 TPMT 基因型检测能够取得良好的社会经济利益,但尚缺乏 TPMT 基因检测在亚洲黄种人 IBD 患者治疗中运用的成本/效益相关研究。因亚洲国家的医疗花费及检测成本与西方发达国家有巨大差距,目前笔者难以通过类比得出相同结论,其临床实际运用价值有待大规模的成本/效益分析进一步评估。

为降低发表偏倚,本 Meta 分析通过多种途径(如手工检索和联系本领域专家)尽可能查全相关文献,同时进行敏感性分析。但仍存在以下局限性:(1)存在方法学上的缺陷,如纳入文献均属于回顾性和横断面研究,无法对纳入文献的研究质量进行评价,需要更多的高质量前瞻性研究增加结果的可信度。(2)纳入研究的样本量较小,同时试验设计、随访情况等方面存在差异。

综上所述,本研究结果提示亚洲黄种人 IBD 患者 TPMT 基因突变将导致嘌呤类药物 ADR,尤其是血液学不良反应显著增加,但其预测的敏感性较低,实际临床运用价值有待相关成本/效益研究进一步评价。在临床实践中对嘌呤类药物治疗的 IBD 患者进行定期血常规、肝功能等检测仍有必要。

4 参考文献

- [1] 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.
- [2] Kham SKY, Soh CK, Liu TC, et al. Thiopurine S-methyltransferase activity in three major Asian populations: a population-based study in Singapore[J]. *Pharmacogenetics*, 2008, 64(4):373-379.
- [3] Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D, et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants[J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(7):407-417.
- [4] Zhang FB, Gao X, Chen MH, et al. Should Thiopurine Methyltransferase Genotypes and Phenotypes be Measured Before Thiopurine

(下转第 1061 页)

利于手术操作,但当一侧完成后患者需要翻身,重新消毒铺无菌巾,延长了麻醉与手术时间,且翻身时气管插管容易移位。单孔胸腔镜交感神经切断术患者采用仰卧双上肢外展位,术中患者无需翻身,缩短麻醉及手术时间,减少喉罩移位的风险。术后疼痛发生的原因包括术中肋间神经损伤、胸管的放置等。单孔胸腔镜由同一个小切口置入镜头和电凝钩,两种器械会产生一定干扰,需要调整至合适的位置,操作没有两切口方便。但单孔胸腔镜手术较传统胸腔镜手术降低了肋间神经损伤的风险,5mm 胸腔镜头较普通 10mm 镜头管径细,也减轻了对肋间切口的压迫;且不放置胸腔引流管,经实践证明是安全的。本组 7 例患者并发少量气胸,未行任何处理,出院后也无迟发型胸腔积液情况发生。术后并发气胸均集中在日间手术开展早期,系术中肺排气不充分所致。笔者团队在日间手术开展后期,单侧交感神经切断完毕后,检查创面无渗血,先在胸腔镜直视下膨肺,待术侧肺基本膨胀开后退出镜头,经 Trocar 置入 8F 导尿管,一端放置在水面下方,嘱麻醉师反复膨肺,挤压呼

吸囊时观察有无气泡排出,放松呼吸囊时捏闭导尿管,防止水倒流,直至无气泡排出后拔除导尿管。严格按照该程序操作后,后期患者未见气胸发生。

综上所述,喉罩全麻联合单孔胸腔镜交感神经切断术在手汗症日间手术的应用是安全、可行的,值得临床推广应用。

3 参考文献

- [1] Nicoll GH. The day surgery of infancy[J]. *BMJ*, 1909, 2(2542): 753-754.
- [2] 于丽华. 中国日间手术发展的历程与展望[J]. *中国医院管理*, 2016, 36(6): 16-18.
- [3] 俞德梁, 宁鹏涛, 王娟, 等. 关于日间手术定义与首批推荐适宜手术的思考[J]. *医学与哲学*, 2015, 36(24): 5-7.
- [4] 郭涛, 韩哲, 苏莉, 等. 喉罩通气在胸腔镜胸交感神经链切断术中的临床研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(3): 315-317.
- [5] 朱旭, 路辉. 喉罩与气管内插管在胸腔镜胸交感神经切断术中的应用比较[J]. *医学与哲学(临床决策论坛版)*, 2011, 32(12): 61-63.

(收稿日期: 2018-07-29)

(本文编辑: 李媚)

(上接第 1052 页)

- urine Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease? [J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(6): 695-701.
- [5] Zhu X, Wang XD, Chao K, et al. NUDT15 polymorphisms are better than thiopurine S-methyltransferase as predictor of risk for thiopurine-induced leukopenia in Chinese patients with Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(9): 967-975.
 - [6] Yang SK, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leucopenia [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(9): 1017-1020.
 - [7] Zhu Q, Cao Q. Thiopurine methyltransferase gene polymorphisms and activity in Chinese patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(20): 3665-3670.
 - [8] 董显文, 王天蓉, 郑青, 等. 炎症性肠病患者硫嘌呤甲基转移酶与嘌呤类药物毒副反应的关系[J]. *胃肠病学*, 2011, 16(8): 464-468.
 - [9] Kim JH, Cheon JH, Hong SS, 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): 242-248.
 - [10] Takatsu N, Matsui T, Murakami Y, et al. Adverse reactions to azathioprine cannot be predicted by thiopurine S-methyltransferase genotype in Japanese patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(7): 1258-1264.
 - [11] Ban H, Andoh A, Tanaka A, et al. Analysis of thiopurine S-methyltransferase genotypes in Japanese patients with inflammatory bowel disease [J]. *Inter Med*, 2008, 47(19): 1645-1648.
 - [12] Hibi T, Naganuma M, Kitahora T, et al. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(8): 740-746.
 - [13] Gisbert JP, Nino P, Rodrigo L. Thiopurine Methyltransferase (TPMT) Activity and Adverse Effects of Azathioprine in Inflammatory Bowel Disease: Long-Term Follow-Up Study of 394 Patients [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101(12): 2769-2776.
 - [14] Higgs JE, Payne K, Roberts C, et al. Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? [J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(2): 177-188.
 - [15] Lennard L. Clinical implications of thiopurine methyltransferase-optimization of drug dosage and potential drug interactions [J]. *Ther Drug Monit*, 1998, 20(5): 527-531.
 - [16] Alves S, Prata MJ, Ferreira F, et al. Thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: alternative molecular diagnosis and preliminary data from Northern Portugal [J]. *Pharmacogenetics*, 1999, 9(2): 257-261.
 - [17] Schwab M, Schäffeler E, Marx C, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism [J]. *Pharmacogenetics*, 2002, 12(6): 429-436.
 - [18] Winter J, Walker A, Shapiro D, et al. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(6): 593-599.

(收稿日期: 2018-01-27)

(本文编辑: 李媚)