

# 甲氨蝶呤治疗克罗恩病的研究进展<sup>Δ</sup>

徐 蕾\*, 杨婉花<sup>#</sup>(上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0857-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.38

**摘要** 目的:为进一步合理使用甲氨蝶呤(MTX)治疗克罗恩病(CD)提供参考。方法:通过查阅国内外文献,就MTX的作用机制、临床疗效及不良反应相关研究进行归纳和综述。结果:MTX可能通过抑制T细胞的增殖,下调炎症介质表达,抑制炎症反应而发挥作用;MTX用于CD活动期和缓解期的疗效均显著,但剂量和疗程的选择有所不同;并且,其长期使用安全性较高。结论:甲氨蝶呤对于激素依赖/无效、对嘌呤类似物抵抗或生物制剂治疗失败的CD患者(包括儿童)而言是一种不错的选择,但应进一步探索其合适的使用剂量、给药途径等,并加强其安全性评价。

**关键词** 甲氨蝶呤;克罗恩病;作用机制;临床疗效;不良反应

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种原因不明的以肠道炎症为特征的自身免疫性疾病,可累及胃肠道任何部位,好发于末端回肠和右半结肠。CD近年来在我国发病率呈增加趋势。该病病程多迁延,反复发作,治疗原则是控制活动期病情、防治并发症、提高生活质量,

但尚无根治方法<sup>[1]</sup>。其评估标准为:(1)达到临床缓解,即克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评估<150分<sup>[2]</sup>;(2)内镜下黏膜愈合,无可辨别的溃疡<sup>[3]</sup>,根据CD内镜严重程度指数评估≤6分<sup>[4]</sup>;(3)白细胞计数、红细胞沉降率、C反应蛋白水平等实验室检查

碍了和谐社会的建设进程。这也凸显了开展药学专业职业道德教育的必要性与紧迫性。

药学本科自考生大多已就职于不同的工作岗位,平时主动学习的机会不多,利用自考的机会培养他们的职业道德素养,有助于其自身的职业发展。

药学自考本科职业道德教育课程应当以“贴近学生、贴近社会、贴近岗位”为原则。首先,要符合高等教育“育人育德”的要求,其次要符合整个社会道德观对药学从业人员的职业道德要求,最后要体现药学不同岗位的职业道德要求。对于药学本科自考生的不同情况,可以将普遍的职业道德要求和专业岗位特殊的职业道德要求结合在一起。即,将职业道德通识课相关知识融合到人文基础中,以实现“贴近学生、贴近社会”的原则;将岗位职业道德课程安排到职业选修课中,以体现“贴近岗位”的原则。这样一来,可以将职业道德教育贯穿整个药学本科自考课程体系,有利于全面培养自考生职业道德素养。

综上所述,国内普通高校药学专业本科自考课程体系设计应该紧跟药学学科发展趋势,充分考虑学生的特点和诉求,以社会需要为目标,重视应用性,突出自身特色,发挥自考的灵活性。

## 参考文献

[1] 马尚玮.高等教育自学考试专业和课程改革实践与探索

<sup>Δ</sup> 基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(No.沪卫计药政[2016]7、8号)

\* 药师。研究方向:临床药学。电话:021-64370045-673201

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药理学、临床药学。电话:021-64370045

[J].中国考试,2014(8):56-61.

[2] 教育部.2014年全国教育事业发展统计公报[EB/OL].(2015-08-11)[2015-12-05].[http://www.moe.edu.cn/src-site/A03/s180/moe\\_633/201508/t20150811\\_199589.html](http://www.moe.edu.cn/src-site/A03/s180/moe_633/201508/t20150811_199589.html).

[3] 刘吉成,张晓杰,李莉,等.以社会需求为目标的三导向药学应用型人才培养模式探索[J].药学教育,2015,31(3):10-12,23.

[4] 高治平,黄红林,郭玉,等.依托医学教育资源创建药学专业课程新体系[J].基础医学教育,2013,15(2):133-135.

[5] 黄海涛,张晓杰,韩翠艳,等.以职业情感为导向的药学专业人文课程群的创新与实践[J].药学教育,2015,31(3):13-15.

[6] 王红.应用型自学考试人才培养模式的创新[J].教育与职业,2015(2):51-52.

[7] 徐晓媛,吴晓明.中国高等药学教育模式的改革与展望[J].中国大学教学,2008(1):24-26.

[8] 徐喜林,王巧琳,张倩.药学专业毕业生就业情况分析[J].药学教育,2011,27(5):57-59.

[9] 国家食品药品监督管理总局执业药师资格认证中心.2016年2月全国执业药师注册情况[EB/OL].(2016-02-29)[2016-04-30].<http://www.cqjp.org/info/link.aspx?id=2824&page=1>.

[10] 徐晓媛,花建华,章映欢.论全方位、多层次药学终身教育体系的构建[J].黑龙江高教研究,2012,30(10):158-160.

[11] 聂小燕,陈敬,史录文,等.发达国家药师人才队伍发展特点分析及对我国的启示[J].中国药房,2012,23(36):3451-3454.

(收稿日期:2016-03-20 修回日期:2016-12-20)

(编辑:刘 柳)

指标改善。

目前,糖皮质激素在欧美被作为治疗CD活动期的首选药物<sup>[5]</sup>,但部分患者存在激素无效或依赖的情况,在激素撤停过程中会出现病情反复<sup>[6]</sup>。在CD缓解期,通过与免疫抑制剂联用可减少激素用量,但约20%的患者对硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)、6-巯基嘌呤(6-Mercaptopurine, 6-MP)不耐受,且有约30%的患者治疗无效<sup>[7]</sup>。生物制剂用于CD治疗虽显示出良好的疗效,但价格昂贵限制了其广泛使用,且研究发现,长期接受单克隆抗体治疗可诱导患者体内出现抗体,致输液反应发生<sup>[8]</sup>。甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)为叶酸类似物,最初用于急性白血病及实体瘤治疗。从1951年第1次低剂量用于类风湿关节炎的治疗获得成功<sup>[9]</sup>,MTX开始被用于免疫疾病治疗。1989年,Kozarek RA等<sup>[10]</sup>最先报道了MTX用于14例CD患者的治疗,11例临床效果显著,激素用量减少,内镜下黏膜愈合。此后,MTX用于治疗CD的临床研究被越来越多地报道。本文主要对MTX治疗CD的作用机制、临床疗效及不良反应相关研究进行归纳和综述,旨在为进一步合理使用MTX治疗CD提供参考。

## 1 MTX的作用机制

MTX由还原性叶酸载体-1介导进入细胞,在多聚谷氨酰胺合成酶作用下转变为有活性的多聚谷氨酸,该过程能被 $\gamma$ -谷氨酰基水解酶逆转,MTX能保留在细胞内且发挥效应的时间长短取决于这两种酶之间的平衡。

MTX发挥抗炎作用主要通过以下机制:1)MTX可与二氢叶酸还原酶结合,抑制体内二氢叶酸转化为四氢叶酸,导致参与合成嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸的碳基团转移受阻,脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid, DNA)合成受干扰,从而抑制活化的外周T细胞,发挥抗炎活性。但有研究提示,MTX的作用靶点可能不仅限于叶酸途径,磷酸核糖氨基转移酶对DNA的合成也很重要,可能是MTX的另一作用靶点<sup>[11]</sup>。2)MTX可抑制5-氨基咪唑4-甲氨酰核苷酸转移酶,导致细胞内腺苷及腺苷酸的浓度升高而外流:①外流的腺苷酸与腺苷酸A2A受体结合,进而阻断炎症细胞因子白细胞介素2(IL-2)及干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的产生,当IL-2的产生被抑制时T细胞的增殖就会受限,从而可抑制炎症反应的发生<sup>[12-15]</sup>;②腺苷酸还可通过改变黏附分子如L-选择素、 $\beta_2$ 整合素的表达,增强内皮屏障功能,在炎症环境下抑制血管的通透性<sup>[15]</sup>,减轻炎症反应症状;③腺苷酸的高表达可抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的启动子活性,使核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)家族表达受阻,阻止转录,从而抑制TNF- $\alpha$ 的生成。3)MTX可刺激抗炎因子IL-10的分泌、转化生长因子- $\beta$ 的生成,促进黏膜愈合;通过下调辅助性T细胞Th1,上调Th2和Th3,从而抑制因Th1/Th2比例失衡造成的炎症反应<sup>[16]</sup>。同时,可通过下调炎症介质IL-32的表达,抑制单核细胞和巨噬细胞分泌炎症因子,特别是

TNF- $\alpha$ ;下调IL-6的表达,促进T细胞的凋亡<sup>[12]</sup>。

此外,还有观点认为,诱导T细胞凋亡是低剂量MTX发挥抗炎作用最主要的机制,而非抑制DNA合成,对此仍存在很大争议<sup>[17]</sup>。也有观点提出,多胺与肠道炎症发生有关,而MTX能干扰其合成,通过检测患者外周血淋巴细胞中多胺的含量发现,经MTX治疗后会显著下降<sup>[14]</sup>。但这些观点都有待进一步研究证实。

## 2 MTX的临床疗效

### 2.1 剂量、疗程对治疗CD的影响

1995年,Feagan BG等<sup>[18]</sup>对141例CD患者进行的一项双盲、安慰剂对照、多中心研究显示,在CD活动期,MTX肌内注射(25 mg/周、每周1次)16周后,CDAI评估下降显著( $P=0.002$ ),有效率达39.4%,显著高于安慰剂组(19.1%, $P=0.025$ ),且联用的强的松剂量显著低于安慰剂组,激素撤停率提高。Rampton DS<sup>[19]</sup>研究表明,针对难治性CD活动期,MTX用量在25 mg/周、每周1次,肌内注射效果最佳。英国的一项回顾性研究结果显示,39例嘌呤类似物抵抗或激素依赖的CD活动期患者,给予25 mg/周、每周1次的MTX肌内注射,16周后高达71%的患者临床症状缓解,26%的患者激素撤停成功,47%的患者激素使用量降低<sup>[20]</sup>。

2000年,Feagan BG等<sup>[21]</sup>又进行的一项双盲、安慰剂对照、多中心研究发现,在CD缓解期,继续给予MTX肌内注射40周后(15 mg/周、每周1次),复发率为35%(14/40),显著低于安慰剂组的61%(22/36),提示低剂量的MTX用于CD缓解期维持治疗有效,且复发风险及不良反应的发生率降低。Feagan BG的两项经典随机对照试验,明确显示了MTX分别用于CD活动期和缓解期时治疗剂量的选择是不同的。

当MTX用于缓解期治疗时,既要考虑有效性,也要注意患者长期使用的耐受性及毒性反应<sup>[22]</sup>。Lémann M等<sup>[23]</sup>研究显示,MTX可用于CD缓解期的长期治疗,其中位治疗时间达18(7~59)个月。2013年,Seinen ML等<sup>[24]</sup>则报道,对嘌呤类似物或TNF- $\alpha$ 抑制剂无效的174例CD患者,MTX单药皮下注射治疗(25 mg/周、每周1次;3~4个月后降至15 mg/周、每周1次),在第6个月、1年、2年和5年时的临床有效率分别为86%、63%、47%和20%,不良反应发生率且温和<sup>[25]</sup>。由于该研究5年后的有效率降至20%,有待后续研究进一步验证其长期使用的安全性。王玲<sup>[12]</sup>的一项涉及27例CD患者的研究结果显示,接受MTX肌内注射治疗6个月(20 mg/周、每周1次),CDAI评估 $<150$ 分者达到70%, $\Delta$ CDAI $\geq 100$ 分者(即治疗有效)达到15%,且CD患者血清中的炎症细胞因子水平较治疗前显著降低。2014年国内的一项回顾性研究也发现<sup>[26]</sup>,MTX中位治疗时间为6(0.5~53.0)个月,第12周时评估其疗效,临床应答率为80%(28/35),用药剂量中位值为15(5~20)mg/周、每周1次,激素中位停用时间为10(6~20)周;且不良反应发生率

较低(达34.3%),但高于欧美人群相关数据。上述研究都提示,低剂量的MTX能有效用于CD缓解期的维持治疗,且欧美人群较亚裔人群而言对MTX的耐受性更好。由于国内关于MTX治疗CD的使用剂量及疗程的研究存在样本量小、数据缺乏等问题,更合适、精准的剂量有待进一步的研究加以证实。

## 2.2 给药途径对治疗CD的影响

MTX给药途径主要分为肌肉注射、皮下注射、口服给药3种,根据指南建议<sup>[27-28]</sup>,大多选择肌肉注射或皮下注射,主要原因是口服给药生物利用度变化大,是皮下给药的73%<sup>[17]</sup>。有研究显示,CD的缓解期治疗,采用低剂量MTX口服给药,第50周复发率达78%,故口服不适合作为缓解期治疗的给药方法<sup>[20]</sup>;2012年,McDonald JW等<sup>[29]</sup>进行的一项荟萃分析纳入临床试验7项、研究对象495例,结果显示,低剂量口服MTX组(12.5~15 mg/周、每周1次)较安慰剂组而言,疗效无显著差异,但纳入试验规模都较小,结果存在局限性;而Parker R等<sup>[30]</sup>则报道,CD患者口服给药(35/37)3个月的有效率达78%,不良反应罕见,继而Seinen ML等<sup>[24]</sup>研究数据也证实,口服给药和非消化道给药之间没有显著的临床疗效差异( $P=0.61$ ),这样的争议有待于进一步的研究和统一。

## 2.3 联合用药对治疗CD的影响

根据2013年美国胃肠病协会CD治疗指南推荐意见,对于中等严重程度的CD患者,活动期推荐采用TNF- $\alpha$ 抑制剂与巯嘌呤类药物(MTX作为对嘌呤类似物抵抗时的替代药物)联合治疗缓解病情;在CD缓解期,激素宜与巯嘌呤类药物联用治疗<sup>[31]</sup>。尽管该指南不推荐MTX单药治疗处于活动期或缓解期的中、重度CD患者,但因该推荐证据质量较低,所以尚需进一步研究证实。2015年,林梦娟等<sup>[32]</sup>进行的一项荟萃分析纳入随机对照试验8项、研究对象1 286例,结果显示,在CD活动期和缓解期,英夫利昔与AZA/6-MP/MTX联合使用较单药治疗具有更好的临床疗效,更能促进黏膜愈合及改善相关实验室检查指标,且不良反应的发生率无显著增加。分析其原因为:①免疫抑制剂通过抑制英夫利昔的免疫原性,减少抗体的产生,可延长其有效作用时间;②两种药物可能在抑制细胞凋亡方面具有协同作用。

## 3 MTX的不良反应

国外多项临床研究显示,MTX长期用于CD缓解期治疗安全性较高,患者耐受性相对较好,仅约20%患者由于不良反应而停药<sup>[20-21,24,29]</sup>。其不良反应主要为胃肠道反应(补充叶酸1~5 mg/d可改善)、肝酶升高<sup>[20,33]</sup>、肝中毒<sup>[34]</sup>等,其中肝纤维化可导致停药,但发生概率极低<sup>[35]</sup>。有研究报道,亚甲基四氢叶酸还原酶含1298C等位基因者较野生型1298A等位基因者使用MTX更易发生不良反应,特别是恶心、呕吐反应的发生( $P<0.01$ )<sup>[33]</sup>。此外,由于接受免疫抑制剂治疗,降低了机体

或肠黏膜局部免疫细胞对恶性细胞的监测、杀灭等功能,患者更容易出现并发人类疱疹病毒4型(EB)感染的淋巴瘤风险<sup>[36]</sup>。因此,对于该类患者血象、肝酶、肾功能等要定期监测,第1个月每周1次,之后每月1次,连续6个月,再之后每3个月1次,不仅能判断药物疗效,适时调整治疗措施,还能降低患者体内发生恶性病变的风险。

## 4 结语与展望

虽然MTX仅为CD二线治疗药物,但对于激素依赖/无效、对嘌呤类似物抵抗或生物制剂治疗失败的CD患者(包括儿童)而言是一种不错的选择,特别是用于儿童效果更佳,使用频率正逐渐增高,甚至成为首选<sup>[37]</sup>,应用前景广阔。目前,对其临床疗效评估还仅限于对症状缓解的判断,可进一步结合内镜检查、生物活性指标检测等手段评估。此外,MTX作为免疫抑制剂的作用机制尚未完全阐明,仍有待进一步研究;且我国对MTX治疗CD的临床疗效研究数据较少,合适的使用剂量、给药途径及相关安全性评价等也有待进一步探索和完善。

## 参考文献

- [1] 郭翔廷,刘占举.克罗恩病的药物治疗进展[J].检验医学与临床,2015,12(2):247-251.
- [2] Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(2): 465-483.
- [3] Neurath MF. New targets for mucosal healing and therapy in inflammatory bowel diseases[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(1):6-19.
- [4] Tontini GE, Bisschops R, Neumann H. Endoscopic scoring systems for inflammatory bowel disease: pros and cons[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 8(5): 543-554.
- [5] 吴贞,章宏.克罗恩病药物治疗进展[J].国际消化病杂志, 2010, 30(3):149-152.
- [6] 孟增果,陈漪静.克罗恩病的药物治疗进展[J].中国伤残医学,2013,21(7):434-435.
- [7] Ansari A, Hassan C, Duley J, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(10):1743-1750.
- [8] Siegel CA, Hur C, Korzenik JR, et al. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(8):1017-1024.
- [9] Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, et al. Methotrexate: new uses for an old drug[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(2): 231-236.
- [10] Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease[J]. *Ann Intern Med*, 1989, 110(5):353-356.
- [11] Graffner-Nordberg M, Fyfe M, Brattsand R, et al. Design and synthesis of dihydrofolate reductase inhibitors en-

- compassing a bridging ester group: evaluation in a mouse colitis model[J]. *J Med Chem*, 2003, 46(16): 3455-3462.
- [12] 王玲. 甲氨蝶呤对克罗恩病的治疗作用及相关机制探讨[J]. 成都医学院学报, 2012, 7(3z): 12-14.
- [13] Roberts RL, Barclay ML. Current relevance of pharmacogenetics in immunomodulation treatment for Crohn's disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(10): 1546-1554.
- [14] van Dieren JM, Kuipers EJ, Samsom JN, et al. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12(4): 311-327.
- [15] Liu J, Zhao J, Hu L, et al. Low dosages: new chemotherapeutic weapons on the battlefield of immune-related disease[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(4): 289-295.
- [16] Xinqiang S, Fei L, Nan L, et al. Therapeutic efficacy of experimental rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate by increasing partially CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg cells and inducing Th1 to Th2 shift in both cells and cytokines[J]. *Biomed Pharmacother*, 2010, 64(7): 463-471.
- [17] Miheller P, Kiss LS, Mandel M, et al. Methotrexate: should we start using it in clinical practice?[J]. *Current Drug Targets*, 2013, 14(12): 1480-1489.
- [18] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease: the North American Crohn's Study Group Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(5): 292-297.
- [19] Rampton DS. Methotrexate in Crohn's disease[J]. *Gut*, 2001, 48(6): 790-791.
- [20] Din S, Dahele A, Fennel J, et al. Use of methotrexate in refractory Crohn's disease: the Edinburgh experience[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(6): 756-762.
- [21] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease: North American Crohn's Study Group Investigators[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(22): 1627-1632.
- [22] Hausmann J, Zabel K, Herrmann E, et al. Methotrexate for maintenance of remission in chronic active Crohn's disease: long-term single-center experience and meta-analysis of observational studies[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(7): 1195-1202.
- [23] Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(7): 1730-1734.
- [24] Seinen ML, Ponsioen CY, de Boer NK, et al. Sustained clinical benefit and tolerability of methotrexate monotherapy after thiopurine therapy in patients with Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(6): 667-672.
- [25] Arora S, Katkov W, Cooley J, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46(27): 1724-1729.
- [26] 徐萍萍, 何瑶, 陈瑜君, 等. 甲氨蝶呤治疗难治性克罗恩病的疗效及安全性分析[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 188-192.
- [27] van Bodegraven AA, van Everdingen JJ, Dijkstra G, et al. Guideline' Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease in adults'. I. Diagnosis and treatment[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2010, 154: A1899.
- [28] Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management[J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(1): 28-62.
- [29] McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD003459.
- [30] Parker R, Dixit A, Fraser A, et al. Clinical experience of methotrexate in Crohn's disease: response, safety and monitoring of treatment[J]. *Postgrad Med J*, 2010, 86(1014): 208-211.
- [31] Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(6): 1459-1463.
- [32] 林梦娟, 余保平. 英夫利昔和免疫抑制剂联合治疗克罗恩病的疗效及安全性的Meta分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(9): 1066-1072.
- [33] Chande N, Abdelgadir I, Gregor J. The safety and tolerability of methotrexate for treating patients with Crohn's disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(7): 599-601.
- [34] Domènech E, Mañosa M, Navarro M, et al. Long-term methotrexate for Crohn's disease: safety and efficacy in clinical practice[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(4): 395-399.
- [35] Barbero-Villares A, Mendoza Jimenez-Ridruejo J, Taxonera C, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan<sup>®</sup>) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(5): 575-579.
- [36] 万萍, 白爱平, 罗凤燕. 炎症性肠病免疫抑制剂治疗与淋巴瘤发生的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(5): 713-715, 719.
- [37] Sunseri W, Hyams JS, Lerer T, et al. Retrospective cohort study of methotrexate use in treatment of pediatric Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(8): 1341-1345.

(收稿日期: 2016-03-18 修回日期: 2017-01-14)

(编辑: 周 簪)