

柳氮磺吡啶的药动学及其临床应用[△]

蔡杰^{1*}, 王广飞¹, 陈阳¹, 卢金森¹, 张晓波^{2#}, 李智平^{1#} (1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院临床药学部, 上海 201102; 2. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院呼吸科, 上海 201102)



中图分类号 R978.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0506-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.026

摘要 柳氮磺吡啶(SSZ)是一种由磺胺吡啶(SP)和5-氨基水杨酸(5-ASA)通过偶氮键链接而成的前体药物,口服后在结肠部位被肠道菌群再次分解为SP和5-ASA。在体内,SSZ母体及其代谢产物SP和5-ASA均具有药理活性,并通过不同的作用机制主要表现出抗菌、抗炎及免疫抑制作用。目前,SSZ在临床上主要被用于类风湿关节炎、炎性肠病和皮肤病的治疗。并且已有多项研究结果指出,其在多种肿瘤的治疗中表现出良好的潜力。虽然SSZ已在临床上得到了广泛的应用,但其不良反应仍然不容忽视。SSZ最常见的不良反应为消化系统不良反应,此外还可能发生严重的血液系统不良反应。本文总结已有研究中SSZ的药动学、临床应用及不良反应的相关报道,以期为其得到更好的临床应用提供一定的参考意见。

关键词 柳氮磺吡啶; 药动学; 类风湿关节炎; 炎性肠病

Pharmacokinetics of Sulfasalazine and Its Clinical Application[△]

CAI Jie¹, WANG Guangfei¹, CHEN Yang¹, LU Jinmiao¹, ZHANG Xiaobo², LI Zhiping¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, National Children's Medical Center/Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Dept. of Respiratory, National Children's Medical Center/Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

ABSTRACT Sulfasalazine (SSZ) is a kind of precursor drug consisting of sulfapyridine (SP) and 5-aminosalicylic acid (5-ASA) linked by an azoic bond, which can be broken down again by intestinal flora into SP and 5-ASA after oral administration. In vivo, the SSZ parent and its metabolites SP and 5-ASA are pharmacologically active, and mainly presenting antibacterial, anti-inflammatory and immunosuppressive effects through different mechanisms. Currently, SSZ is mainly used in the clinical treatment of rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and skin diseases. Results of several studies have shown that SSZ has good potential in the treatment of various tumors. Although SSZ has been widely used in clinical practice, yet its adverse drug reactions should not be underestimated. The most common adverse drug reactions of SSZ are digestive system adverse reaction, and serious hematological system adverse reaction may also occur. This paper summarizes the pharmacokinetics, clinical application and adverse drug reactions of SSZ in the existed studies, in order to provide some reference for its better clinical application.

KEYWORDS Sulfasalazine; Pharmacokinetics; Rheumatoid arthritis; Inflammatory bowel disease

柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SSZ)最初是被作为一种抗风湿药物来设计的,当时人们认为类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种细菌感染性疾病,但是联合应用磺胺类药物与阿司匹林并没有达到预期的效果,于是将抗感染药磺胺吡啶(sulfapyridine, SP)和非甾体抗炎药5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)偶联,形成了一种对结缔组织有强亲和力的抗感染药,SSZ由此诞生^[1-2]。后来人们发现其对

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和皮肤病也有积极的疗效^[3-4]。目前,SSZ作为抗肿瘤辅助药物治疗各种类型恶性肿瘤的新用途的研究也正在进行中^[5]。通过文献调研发现,SSZ目前在临床上的应用相对广泛,并且其母体药物和每个代谢产物都有重要的药理作用。因此,本综述总结了SSZ已有的药动学特征和临床应用,同时结合药动学特征对其应用做出了一些思考,以期为临床更好地使用SSZ提供一定的参考意见。

1 药动学特点

口服SSZ后,仅10%~15%的母体药物在小肠被吸收,其中大部分通过胆汁排泄,仅有很少一部分经尿液排泄;未被吸收的药物随消化道进入大肠,在肠道菌群作用下偶氮键断裂,生成SP和5-ASA,表现出各自的药动学特点,见图1^[6-8]。

吸收:临床研究表明,口服SSZ后,仅不到15%的母体药物能够被直接吸收;服药后约90 min可检测到SSZ的血

△ 基金项目:上海市科学技术委员会科研项目(No. 19DZ1910703)

* 药师,硕士研究生。研究方向:儿科临床药学。E-mail: jiecai666@126.com

通信作者 1: 主任医师。研究方向:儿童呼吸系统疾病。E-mail: zhangxiaobo0307@163.com

通信作者 2: 主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: zpli@fudan.edu.cn

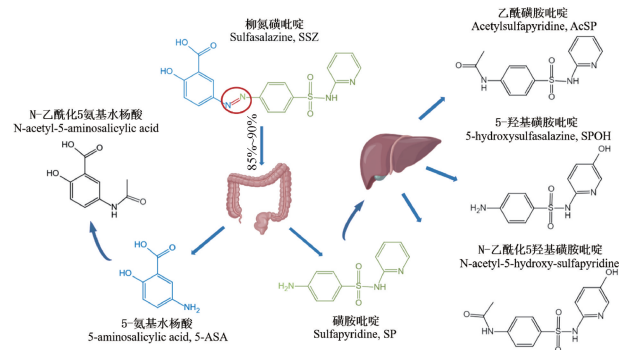


图 1 SSZ 人体内代谢示意图

Fig 1 Sketch map of in-vivo metabolism of SSZ

药浓度,其峰浓度在服药后 3~12 h 出现,平均峰浓度约为 6 mg/mL,服药 6 h 后出现;相比之下,SP 和 5-ASA 的血浆峰浓度在给药 10 h 后才出现,与 SSZ 的代谢特征相符^[1,9]。

分布:SSZ 的计算分布体积为 (7.5±1.6) L。SSZ 的血浆蛋白结合率>99.3%,而 SP 的血浆蛋白结合率仅约 70%。乙酰磺胺吡啶(acetylsulfapyridine, AcSP)是 SP 的主要代谢产物,其血浆蛋白结合率约为 90%^[1]。

代谢:SSZ 被肠道细菌代谢为 SP 和 5-ASA。静脉注射 SSZ 的血浆半衰期为 (7.6±3.4) h。SP 的主要代谢途径是乙酰化成 AcSP,其速率取决于患者乙酰基表型。乙酰化快慢一般不会影响其有效性,但可能影响其毒性^[7-8]。在快乙酰化表型中,SP 的平均血浆半衰期为 10.4 h,而在慢乙酰化表型中为 14.8 h。同时,SP 也可以代谢为 5-羟基磺胺吡啶和 N-乙酰化 5-羟基磺胺吡啶。5-ASA 主要通过非乙酰化依赖途径在肝脏和肠道代谢生成 N-乙酰化 5-氨基水杨酸。

排泄:吸收的 SP 和 5-ASA 及其代谢物主要以游离葡萄糖醛酸缀合物形式在尿液中消除。大部分 5-ASA 停留在结肠内,以 5-ASA 和乙酰化 5-ASA 的形式随粪便排出。静脉给药后,SSZ 的计算清除率为 1 L/h。肾脏清除率约占总清除率的 37%。

目前,SSZ 所有的药动学研究基本上都集中在健康人群,在肝肾功能损害的患者以及儿童方面的研究还较少。仅有小型研究结果表明,在 4 岁以下的 IBD 患儿中,SSZ 的药动学与年龄或剂量的相关性较差。

2 临床应用

SSZ 具有抗菌、抗炎及免疫抑制活性,目前在临床上常单独或联合其他药物用于 IBD、RA 和皮肤病等多种疾病的治疗。

2.1 IBD

IBD 指一种病因不明的非特异性慢性胃肠道炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn disease, CD)^[10]。流行病学资料显示,IBD 的发病率有着明显的地区差异,北美地区发病率最高约 422/10 万。近年来,我国 IBD 就诊人数呈现快速增长趋势。UC 是一种慢性免疫介导的大肠炎症状态,通常发生在直肠并且可能向结肠等其他区域延伸,出现连续性病变。与 UC 不同,CD 的炎症症状则可能出现在从口腔到肛门的消化道任何部位,呈节段性病变^[11]。《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年·北京)》^[11]中指出,目前针对 IBD 不同病程的药物治疗方法较多,包括氨基水杨酸制剂、免疫抑制剂及单克隆抗体等治疗;

推荐 SSZ 在内的氨基水杨酸制剂为轻中度活动期及缓解期的优先治疗药物;同时指出,SSZ 的疗效虽然与其他 5-ASA 相似,但不良反应却多见。

目前,人们认为 SSZ 治疗 IBD 的主要活性物质为 5-ASA,具体机制与其不被吸收,在结肠部位产生局部作用密切相关。可能涉及以下机制:(1)抗炎作用。SSZ 可能通过抑制细胞因子、前列腺素及白三烯的生成^[12-15],降低白细胞的黏附及功能等^[16-17],产生抗炎作用。(2)免疫抑制作用。SSZ 母体和 5-ASA 通过抑制淋巴细胞的生成、活化及分化多方面抑制免疫活性^[18-19]。(3)抗氧化作用。SSZ 代谢产物 5-ASA 具有较强的抗氧化损伤保护作用,也可以作为抗氧化剂和自由基清除剂直接发挥作用^[20-21]。(4)调节肠道菌群紊乱^[22-23]。多项基础研究结果表明,SSZ 能够部分恢复 IBD 患者的肠道菌群结构,主要表现为变形杆菌、类杆菌和厚壁菌丰度降低,乳酸菌、放线菌和拟杆菌丰度升高^[24-26]。SSZ 调节肠道菌群的作用可能与其抑制核因子 κ B 通路有关^[22]。SSZ 对 IBD 的治疗作用基本上由 SSZ 母体和 5-ASA 共同实现,其共同或者各自通过不同的作用机制主要表现出抗炎和免疫抑制的特性,改善 IBD 症状。

2.2 RA

RA 是一种常见的自身免疫性风湿病,在工业化国家其患病率可达 0.5%~1%^[27]。对于 RA 的治疗,多个国际组织均推荐尽早用药^[28-29]。目前 RA 的药物治疗主要包括单一用药、以甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 为主的联合用药及生物制剂疗法。MTX 是单一治疗 RA 的首选药物^[29]。联合用药时,通常是 将 MTX 与 SSZ、来氟米特 (leflunomide, LEF) 或者羟氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) 中的 1 个或者 2 个联合应用。比较 MTX+SSZ+HCQ 与 MTX+LEF+HCQ 两种常用的三联疗法的安全性和有效性,结果显示,两种疗法的疗效相当,但采用 SSZ 相关的三联疗法治疗的患者胃肠道不良反应更轻^[30]。一项前瞻性队列研究结果显示,SSZ 与 MTX 联合治疗可明显减轻累及脊柱关节和骶髂关节的 RA——强直性脊柱炎的炎症症状^[31]。另一项研究结果还表明,SSZ 在治疗强直性脊柱炎时,不仅可改善脊柱炎症状,还可以减轻由此引发的主动脉炎^[32]。不仅如此,SSZ 对幼年特发性关节炎也有一定作用^[33]。

对于 SSZ 治疗 RA,人们提出了几种可能的作用机制。SSZ 母体的抗炎和免疫抑制作用,与其治疗 IBD 的作用机制相似。此外,有文献报道,SSZ 母体还能够抑制破骨细胞的形成,表现出其特有的 RA 治疗机制^[34]。由于 SP 属于磺胺类抗感染药,一开始人们认为 SSZ 改善 RA 的药理作用可能与 SP 的抗菌作用有关,但是后来发现其他磺胺类药物对 RA 并没有改善作用,因此这一猜想并没有得到证实^[35]。在采用 SP 治疗的 RA 患者中观察到血清 C 反应蛋白浓度和红细胞沉降率降低,可能与其改善疾病症状相关^[36]。

可见,SSZ 能够通过抗炎、免疫抑制等多方面改善 RA 患者病情。虽然目前 SSZ 不是 RA 的一线用药,但在 MTX 单用治疗无效的情况下联合 SSZ 治疗 RA 还是非常有效的选择。SSZ 在多种不同亚型及年龄段的 RA 患者中都能显示出较好的治疗作用,有着非常广泛的应用前景。

2.3 其他疾病

SSZ 在临床上主要被用于治疗 IBD 和 RA,此外还在皮肤病的治疗中发挥着重要作用。SSZ 在皮肤病中的应用最早可

以追溯到1971年,当时是用于1例硬皮病患者的治疗,现在其应用已经涉及银屑病、斑秃、扁平苔藓、寻常型天疱疮和荨麻疹等多种疾病^[4,37-38]。其中,SSZ治疗斑秃已经在儿科临床得到了应用^[39-40]。

近年来,关于SSZ作为辅助药物治疗恶性肿瘤的研究日趋增加,不过大多停留在临床前研究水平。例如,SSZ与光动力疗法相结合,显著抑制胆管肿瘤的生长^[41];SSZ与顺铂联合治疗子宫内膜癌^[42];以及SSZ用于三阴性乳腺癌等的治疗^[5]。还有研究结果显示,SSZ可以通过抑制谷胱甘肽的合成来提高紫杉醇和维生素C的抗肿瘤疗效^[43-44]。上述临床前研究结果均显示,SSZ对于抑制肿瘤的生长表现出很好的作用,并且作用机制似乎是一致的,都与其通过抑制氨基酸转运系统Xc、抑制谷胱甘肽的合成,减弱机体的抗氧化应激能力有关。

3 不良反应

SSZ已知的不良反应主要包括消化系统不良反应和血液系统不良反应2类。多数不良反应发生在治疗后数月内,随后发生率降低。胃肠道反应(包括恶心、呕吐、消化不良、厌食、腹痛和腹泻)是SSZ最常见的不良反应,因此,临床一般使用SSZ肠溶片,以减少对胃肠道的影响。SSZ也会引起肝功能障碍,但大多为一过性的,停药后会自行恢复。在血液系统方面,约3%的患者可能出现血液系统紊乱或局部炎症现象。有3项研究独立报告了SSZ在治疗RA过程中诱发的严重嗜酸性粒细胞增高及全身性超敏反应综合征^[45-47]。有文献报告,1例IBD患者采用SSZ治疗后出现眼部的肉芽肿伴多血管炎^[48];1例5岁患儿使用SSZ后出现了严重的骨髓抑制,表明SSZ用于儿童幼年特发性关节炎治疗的安全性还需进一步考察^[49]。SSZ致不良反应的发生机制可能与患者个体乙酰化基因表型差异有关^[9]。另外,SSZ还是一种叶酸还原酶抑制剂,叶酸缺乏可引起巨噬细胞增多和溶血,因此,在使用SSZ的过程中需要适当补充叶酸。

4 总结与展望

SSZ是一种前体药物,目前在临床上已被用于IBD、RA和皮肤病的治疗,初步研究结果显示其具有抗肿瘤作用。SSZ在胃和小肠很少被吸收,到结肠部分才被分解为SP和5-ASA,并且大部分仍不被吸收经粪便排泄。SP是SSZ治疗RA的主要活性物质,但在用于治疗IBD时并不受欢迎,普遍认为其是不良反应的主要来源。SSZ治疗IBD时,发挥主要作用的是代谢产物5-ASA,其在结肠部位不被吸收,发挥局部抗炎和免疫抑制作用。SSZ独特的药动学特征为其治疗IBD提供了天然的优势。尽管目前SSZ的应用已经非常广泛,但其不良反应依然不容小视,并且表现出SP相关性,而SP的代谢速率取决于患者乙酰化表型的快慢。因此,研究清楚SSZ的药动学特征,对于充分利用其治疗作用、规避不良反应有着一定意义。

总之,SSZ作为一种古老的前体药物,其药动学特性已得到研究,目前人们也正在尝试进一步拓宽其临床应用。但已有的药动学研究主要局限于健康人群,在肝肾功能不全及儿童等特殊人群方面的研究还几乎处于空白阶段。因此,合理规范地开展SSZ在特殊疾病状态或特殊人群中的药动学研究,有助于医务人员进一步了解SSZ的药动学特性,促进SSZ在临床上的合理应用。综上所述,虽然目前SSZ的临床应用较为广泛,但作为一线用药的情况并不多,对于一些新应用的

研究也相对缺乏较为强有力的循证依据。

参考文献

- [1] RAINS C P, NOBLE S, FAULDS D. Sulfasalazine. a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Drugs*, 1995, 50(1): 137-156.
- [2] SVARTZ N. The treatment of rheumatic polyarthritis with acid azo compounds[J]. *Rheumatism*, 1948, 4(1): 180-185.
- [3] CLAYTOR J, KUMAR P, ANANTHAKRISHNAN A N, et al. Mild Crohn's disease: definition and management [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2023, 25(3): 45-51.
- [4] MUSHTAQ S, SARKAR R. Sulfasalazine in dermatology: a lesser explored drug with broad therapeutic potential[J]. *Int J Womens Dermatol*, 2020, 6(3): 191-198.
- [5] YU H C, HU K, ZHANG T, et al. Identification of target genes related to sulfasalazine in triple-negative breast cancer through network pharmacology[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e926550.
- [6] BEECK R, GLÖCKL G, KRAUSE J, et al. Mimicking the dynamic Colonic microbiota in vitro to gain a better understanding on the in vivo metabolism of xenobiotics: Degradation of sulfasalazine[J]. *Int J Pharm*, 2021, 603: 120704.
- [7] CROUWEL F, BUITER H J C, DE BOER N K. Gut microbiota-driven drug metabolism in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 15(2): 307-315.
- [8] DERIJKS L J J, WONG D R, HOMMES D W, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(9): 1075-1106.
- [9] PLOSKER G L, CROOM K F. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis [J]. *Drugs*, 2005, 65(13): 1825-1849.
- [10] SAIRENJI T, COLLINS K L, EVANS D V. An update on inflammatory bowel disease[J]. *Prim Care*, 2017, 44(4): 673-692.
- [11] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(5): 292-311.
- [12] BANTEL H, BERG C, VIETH M, et al. Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(12): 3452-3457.
- [13] SONU I, LIN M V, BLONSKI W, et al. Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(3): 559-599.
- [14] MILLER D K, GILLARD J W, VICKERS P J, et al. Identification and isolation of a membrane protein necessary for leukotriene production[J]. *Nature*, 1990, 343(6255): 278-281.
- [15] STENSON W F, LOBOS E. Sulfasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils[J]. *J Clin Invest*, 1982, 69(2): 494-497.
- [16] GADANGI P, LONGAKER M, NAIME D, et al. The anti-inflammatory mechanism of sulfasalazine is related to adenosine release at inflamed sites[J]. *J Immunol*, 1996, 156(5): 1937-1941.
- [17] RHODES J M, BARTHOLOMEW T C, JEWELL D P. Inhibition of leucocyte motility by drugs used in ulcerative colitis[J]. *Gut*, 1981, 22(8): 642-647.
- [18] STEVENS C, LIPMAN M, FABRY S, et al. 5-Aminosalicylic acid abrogates T-cell proliferation by blocking interleukin-2 production in peripheral blood mononuclear cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*,

- 1995, 272(1): 399-406.
- [19] MACDERMOTT R P, SCHLOEMANN S R, BERTOVICH M J, et al. Inhibition of antibody secretion by 5-aminosalicylic acid [J]. *Gastroenterology*, 1989, 96(2 Pt 1): 442-448.
- [20] BURRESS G C, MUSCH M W, JURIVICH D A, et al. Effects of mesalamine on the hsp72 stress response in rat IEC-18 intestinal epithelial cells[J]. *Gastroenterology*, 1997, 113(5): 1474-1479.
- [21] COUTO D, RIBEIRO D, FREITAS M, et al. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species by the prodrug sulfasalazine and its metabolites 5-aminosalicylic acid and sulfapyridine [J]. *Redox Rep*, 2010, 15(6): 259-267.
- [22] CHEN J F, LUO D D, LIN Y S, et al. Aqueous extract of *Bruguiera gymnorrhiza* leaves protects against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in mice via suppressing NF-κB activation and modulating intestinal microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 251: 112554.
- [23] LIN G S, LI M Y, XU N, et al. Anti-Inflammatory effects of *Heritiera littoralis* fruits on dextran sulfate sodium- (DSS-) induced ulcerative colitis in mice by regulating gut microbiota and suppressing NF-κB pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8893621.
- [24] ZHENG H H, CHEN M Y, LI Y, et al. Modulation of gut microbiome composition and function in experimental colitis treated with sulfasalazine[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1703.
- [25] CHEN X Q, LV X Y, LIU S J. Baitouweng decoction alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating intestinal microbiota and the IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113357.
- [26] ZHANG J, CAO L, SUN Y, et al. The regulatory effects of licochalcone A on the intestinal epithelium and gut microbiota in murine colitis[J]. *Molecules*, 2021, 26(14): 4149.
- [27] SCOTT D L, WOLFE F, HUIZINGA T W J. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1094-1108.
- [28] SINGH J A, SAAG K G, BRIDGES S L Jr, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 1-26.
- [29] SMOLEN J S, LANDEWÉ R B M, BIJLSMA J W J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 685-699.
- [30] BELANI P J, KAVADICHANDA C G, NEGI V S. Comparison between leflunomide and sulfasalazine based triple therapy in methotrexate refractory rheumatoid arthritis: an open-label, non-inferiority randomized controlled trial [J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(5): 771-782.
- [31] GANAPATI A, GOWRI M, ANTONISAMY B, et al. Combination of methotrexate and sulfasalazine is an efficacious option for axial spondyloarthritis in a resource-limited, real-world clinical setting: a prospective cohort study[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(5): 1871-1879.
- [32] KAIJASILTA J P, KEROLA A M, TUOMPO R, et al. Adalimumab and sulfasalazine in alleviating sacroiliac and aortic inflammation detected in PET/CT in patients with axial spondyloarthritis: PETSPA[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10(2): 155-162.
- [33] VAN ROSSUM M A J, VAN SOESBERGEN R M, BOERS M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(11): 1518-1524.
- [34] LEE C K, LEE E Y, CHUNG S M, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(12): 3831-3843.
- [35] ASTBURY C, HILL J, BIRD H A. Co-trimoxazole in rheumatoid arthritis: a comparison with sulphapyridine [J]. *Ann Rheum Dis*, 1988, 47(4): 323-327.
- [36] TAGGART A J, NEUMANN V C, HILL J, et al. 5-Aminosalicylic acid or sulphapyridine. Which is the active moiety of sulphasalazine in rheumatoid arthritis? [J]. *Drugs*, 1986, 32(Suppl 1): 27-34.
- [37] ASHBAUGH A G, MURASE J E. Recalcitrant urticaria controlled with a combination of mycophenolate mofetil and sulfasalazine[J]. *Int J Womens Dermatol*, 2021, 7(5Part B): 841-842.
- [38] YANG Z, LIU Z H, SUN C Q, et al. Successful treatment of a case of idiopathic linear IgA bullous dermatosis with oral sulfasalazine[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(2): e13210.
- [39] KISZEWSKI A E, BEVILAQUA M, DE ABREU L B. Mesalazine in the treatment of extensive alopecia areata: a new therapeutic option? [J]. *Int J Trichology*, 2018, 10(3): 99-102.
- [40] BAKAR O, GURBUZ O. Is there a role for sulfasalazine in the treatment of alopecia areata? [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(4): 703-706.
- [41] ZHENG Y W, MIAO X Y, XIONG L, et al. Sulfasalazine sensitizes polyhematoporphyrin-mediated photodynamic therapy in cholangiocarcinoma by targeting xCT[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 723488.
- [42] SENDO K, SEINO M, OHTA T, et al. Impact of the glutathione synthase pathway on sulfasalazine-treated endometrial cancer[J]. *Oncotarget*, 2022, 13: 224-236.
- [43] SUGIYAMA A, OHTA T, OBATA M, et al. xCT inhibitor sulfasalazine depletes paclitaxel-resistant tumor cells through ferroptosis in uterine serous carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 2689-2700.
- [44] ZHENG Z J, LUO G H, SHI X C, et al. The X_c⁻ inhibitor sulfasalazine improves the anti-cancer effect of pharmacological vitamin C in prostate cancer cells via a glutathione-dependent mechanism [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(1): 95-106.
- [45] SAH N, RAMAIAH B, KONERI R. Sulfasalazine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a seronegative spondyloarthritis patient: a case report [J]. *Indian J Pharmacol*, 2021, 53(5): 391-393.
- [46] SIL A, BHATTACHARJEE M S, CHANDRA A, et al. Sulfasalazine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) with concomitant acute chikungunya virus infection: possible role of new viral trigger [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(10): e244063.
- [47] WINWARD J, LYCKHOLM L, BROWN S M, et al. Republished: case of relapsing sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome upon re-exposure [J]. *Drug Ther Bull*, 2021, 59(11): 174-175.
- [48] ALOKAILY F, ALKATHIRI R, ALKATHIRI S, et al. A limited form of granulomatosis with polyangiitis in an ulcerative colitis patient receiving sulfasalazine[J]. *Saudi Med J*, 2022, 43(1): 105-107.
- [49] MARSIA S, MAHMOOD S, RAZA M, et al. Sulfasalazine-induced pancytopenia indicating bone marrow suppression: a rare pediatric case report from Pakistan [J]. *Cureus*, 2019, 11(4): e4462.

(收稿日期:2022-08-12 修回日期:2022-10-24)