

重视溃疡性结肠炎的维持治疗

江学良

江学良, 中国人民解放军济南军区总医院消化科 山东省济南市 250031
江学良, 男, 1967-08-26 生, 山东省安丘市人, 汉族, 医学博士, 科技部科技期刊评审专家, 中英国际炎症性肠病研究中心负责人, 世界华人消化大会共同秘书长, 《Inflammatory Bowel Disease》, 《世界华人消化杂志》, 《中华腹部疾病杂志》等 8 家杂志常务编委和编委, 编著《溃疡性结肠炎》等专著 2 部, 在《World Journal of Gastroenterology》等杂志发表论文 50 篇, 5 篇被美国 SCI 收录, 主要从事溃疡性结肠炎研究, 获军队及省部级科技成果奖 6 项。

山东省卫生厅青年基金项目, No. 2001CA2EFB2

项目负责人: 江学良, 250031, 山东省济南市师范路 25 号, 中国人民解放军济南军区总医院消化科, jiangxueliang678@126.com

收稿日期: 2004-08-30 接受日期: 2004-12-08

摘要

防止溃疡性结肠炎复发, 维持治疗至关重要. 如何提高溃疡性结肠炎维持治疗的疗效至今仍是临床上等待解决的难题. 奥沙拉秦钠胶囊、柳氮磺胺吡啶对减少复发均有效, 但是奥沙拉秦钠胶囊耐受性较好. 对大部分溃疡性结肠炎患者而言, 5-氨基水杨酸类药物是安全、有效的用药选择, 但高危患者和对 5-氨基水杨酸治疗无效的患者应换用其他药物. 糖皮质激素无维持治疗效果, 在症状缓解后应逐渐减量, 尽可能过渡到氨基水杨酸类药物维持. 免疫抑制剂硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤可试用于对上述药物不能维持或对糖皮质激素依赖患者, 但这些药物毒性较 5-氨基水杨酸大, 疗效并不肯定, 因此尚待研制耐受性更好、疗效更佳的药物以维持病变缓解. 维持治疗的时间一般不应少于 1 a. 奥沙拉秦钠胶囊的维持剂量一般为口服 1-2 g/d, 柳氮磺胺吡啶一般为 1-3 g/d. 益生菌和其他生物治疗有良好的应用前景.

江学良. 重视溃疡性结肠炎的维持治疗. 世界华人消化杂志 2005;13(1):1-5
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎是一种较常见的消化道疾病, 近年来国内报告的病例数显著增加, 根据我们对国内 10 218 例患者的分析, 最近 10 a 报道的病例数目是过去 10 a 的 3.8 倍, 主要为慢性反复发作型患者^[1]. 由于该病的病因和发病机制尚未完全阐明, 治疗缺乏特异性, 导致病情迁延反复, 甚至癌变, 严重影响患者的身心健康, 被世界卫生组织 (WHO) 列为疑难病, 因此, 对该病进行科学的维持治疗是非常重要的^[2-12].

1 维持治疗的重要性

慢性反复发作是溃疡性结肠炎的临床特点, 不仅造成患者生理痛苦, 加重心理负担, 而且长期反复发作并发症增多, 因此, 如何减少复发, 是目前治疗

的难点和重点. 大规模人群调查资料显示溃疡性结肠炎具有易复发的特性. 最近挪威的一项研究^[13]认为即使服用柳氮磺胺吡啶或美沙拉嗪, 溃疡性结肠炎 1 a 复发率仍高达 50%. 对丹麦 1 161 例患者随访 2-2.5 a 后发现, 仅一半的患者一直处于缓解状态^[14]. 该研究发现了几项可能预测复发的危险因素, 其中包括在溃疡性结肠炎明确诊断后最初 3 a 内复发的次数. 高龄患者和需要激素缓解治疗的患者复发风险大^[15]. 吸烟与溃疡性结肠炎的发生发展呈负相关, 但缺乏戒烟可降低复发危险性的证据^[16]. 不过, 这激起了某些学者用尼古丁作为治疗手段的兴趣.

溃疡性结肠炎病因和发病机制还未完全阐明, 治疗缺乏特异性, 为防止疾病再次发作, 当急性发作得到控制后, 维持治疗就显得至关重要. 临床试验的结果证实未经治疗的溃疡性结肠炎患者的短期预后不佳. 试验中服用安慰剂的患者 1 a 后的复发率达 50-70%^[17], 因此溃疡性结肠炎患者必须进行长期的维持治疗.

2 维持治疗的时间

维持治疗的时间尚无定论. 国外 Dissanayake 与 True-love 早年 (1973 年) 的研究曾建议, 溃疡性结肠炎患者的 5-氨基水杨酸维持疗法应无限期地持续下去. 但最近 Ardizzone *et al* (1996 年) 进行的随机研究发现, 凡是采用 5-氨基水杨酸维持疗法持续缓解达 2 a 以上的患者, 如果继续维持安慰剂治疗的话, 也并不比继续维持 5-氨基水杨酸治疗有更大的复发危险. 1997 年加拿大国际消化病学术会议专题讨论炎症性肠病的发病机制、诊断和治疗, 通过 19 篇活动期及 16 篇缓解期治疗研究的回归分析, 达成一些共识. 原则上对活动期治疗不应少于 4 wk, 缓解期治疗至少 6 mo. 国外有学者应用 5-氨基水杨酸 1 g 灌肠治疗左侧溃疡性结肠炎, 随访 1 a, 治疗组 12 例中 3 例复发, 安慰剂组 13 例中 11 例复发. 我们应用奥沙拉秦钠胶囊口服, 1-2 g/d, 维持治疗 1 a, 奥沙拉秦钠治疗组 21 例中有 2 例复发, 而柳氮磺胺吡啶治疗组 21 例中有 8 例复发^[10]. 根据我们的经验, 维持治疗的时间一般不应少于 1 a. 至于病情较重或反复发作的患者, 多主张长期用药维持. 但由于患者依从性差、经济条件无法承受、医师对此认识不足、药物不良反应等多种

原因,维持治疗在国内没有很好落实,特别是长期(>1 a)维持治疗没有引起重视,导致病情反复^[5].国内患者维持治疗的时间普遍过短,这是造成患者复发的主要原因.

3 维持治疗的病例选择

3.1 初发型患者^[2, 9] 经治疗达到临床完全缓解后,可停药观察,暂不维持治疗.如再次发作,则需要维持治疗.

3.2 慢性反复发作型患者^[2, 10] 对该型病变则强调维持治疗的重要性,当急性发作得到控制后,必须进行维持治疗.根据我们的统计^[1],我国溃疡性结肠炎主要以慢性反复发作型为主(占52.6%),92.7%病变在左半结肠(直肠乙状结肠炎或直肠炎占70.2%,左半结肠炎占22.5%),而且大部分患者(75.5%)病程小于5 a,若能坚持维持治疗,有望降低复发.

3.3 手术后患者 国外重度患者经糖皮质激素和环孢菌素治疗无效后多行全结肠切除术,术后继续给一短期疗程维持治疗.目前国内一些外科同道对重症溃疡性结肠炎的手术较为保守,只作左半或右半结肠切除^[6],对这些患者必须给予维持治疗,如果复发,根据病情轻重按活动期治疗方法治疗,无效者需再次手术.

4 维持治疗的药物选择

4.1 糖皮质激素 无维持治疗效果^[2, 5, 12],在症状缓解后应逐渐减量,尽可能过渡到氨基水杨酸类药物维持.但在减量过程中应注意以下事项:应用糖皮质激素出现疗效后,根据病变类型和程度维持一段时间再开始减量.原则是缓慢、逐渐减量.如病情稳定,约7-10 d减2.5-5 mg,或2-4 wk减5 mg.20 mg/d以后,减量要缓慢,减到一定量,要用一段时间维持剂量.维持剂量的大小和用药时间的长短,根据病情和治疗反应因人而异,最小维持量能达到10 mg/d以下为理想的剂量.一些反复发作的患者一旦减到小剂量,很容易复发.减量复发时,糖皮质激素的用量要迅速恢复到原来的治疗剂量.如强的松减到10 mg/d时出现复发,要提高到20-30 mg/d以上.激素减量过程中,为减少其不良反应并控制复发,可加奥沙拉秦钠或用柳氮磺胺吡啶,或加免疫抑制剂硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤(剂量为每天每千克体重1-2 mg).在糖皮质激素减到较低剂量时,即可加用奥沙拉秦钠1-2 g/d或柳氮磺胺吡啶2-3 g/d,再继续减糖皮质激素,最后用奥沙拉秦钠或柳氮磺胺吡啶替代糖皮质激素^[2],这种方法减糖皮质激素的速度可以略快些.5-氨基水杨酸制剂较柳氮磺胺吡啶耐受性好,不能耐受柳氮磺胺吡啶患者,可

用奥沙拉秦钠维持治疗.如加用硫唑嘌呤应注意先期应用情况,有人主张3 mo后再继续减糖皮质激素.

4.2 5-氨基水杨酸类药物 5-氨基水杨酸是柳氮磺胺吡啶的活性成分,因此现有多种无磺胺成分的新型制剂问世(亚沙可, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Phoenix, AZ; Salofalk, Axcan Pharma, Mineapolis, MN; 颇得斯安, Ferring-Shire Pharmaceuticals, Florence, KY; 奥沙拉秦, pentum, Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ; 巴柳氮, Colazide, AstraZeneca, Wayne, PA).众多的随机对照试验已将上述新药与柳氮磺胺吡啶或安慰剂进行了比较.以上研究的结果在经过Cochrane系统评价后得出结论:首先,在维持缓解方面,所有FDA批准的5-氨基水杨酸制剂均较安慰剂有效.其次,柳氮磺胺吡啶的新制剂并不优于柳氮磺胺吡啶.实际上,在不超过6 mo的试验中,柳氮磺胺吡啶反而比柳氮磺胺吡啶的新制剂更为有效.但此结果可能是由于对病例的选择造成的,因为在比较研究中,入选的患者均对柳氮磺胺吡啶治疗耐受.最后,新制剂的副反应发生率较柳氮磺胺吡啶明显为低,这使得大部分医生选择其作为维持治疗的用药.

随机对照试验结果显示,维持治疗采用5-氨基水杨酸比用安慰剂疗效要高30%,即NNT=3(需要治疗3例患者以预防1例在1 a内复发).与其他许多预防性治疗相比,采用5-氨基水杨酸是高度有效的.因此,长期应用5-氨基水杨酸是溃疡性结肠炎的治疗基础.患者良好的依从性和按医嘱服药极其重要, Kane *et al*^[18]发现服用5-氨基水杨酸不到预定剂量80%的患者复发的可能性增加5倍.他还发现男性、单身、用药种类多是依从性较差的危险因素^[19].目前尚无在维持治疗中如何提高依从性的研究,但医生向患者强调其重要性可能会有有效的改善患者的依从性.

如前所述,一项随机对照试验认为柳氮磺胺吡啶对患者的疗效呈线性剂量依赖反应.新制剂可能也存在相似关系,但尚无确凿证据.由于这些新制剂有良好的耐受性,将来应进行大剂量5-氨基水杨酸对维持疗效的研究.因为缺乏大剂量5-氨基水杨酸临床疗效的研究,目前大多数医生用于维持治疗的剂量与诱导缓解的剂量相同.

另一问题是5-氨基水杨酸的各种不同制剂之间疗效是否有差别.对各种制剂的药代动力学研究结果认为疗效有差别^[20],但缺乏明确的临床证据^[21-23].绝大多数药代动力学研究是在健康的志愿者体内进行的,这限制了将结果推广到溃疡性结肠炎患者.而且,过去认为药物在结肠特定部位发挥作用可提高疗效,但至今尚无确凿的证据. Sandborn 和 Hanauer^[24]回顾有

关的所有药代动力学研究资料后, 认为各种 5-氨基水杨酸制剂间的药代动力学特性有许多重叠. 最后, 也最重要的是, 局部特定部位给药与临床疗效之间没有明确的关系.

5-氨基水杨酸局部维持治疗(灌肠、泡沫疗法、凝胶)对左半结肠病变有效, 副反应发生率低. 对患者而言, 可能比口服 5-氨基水杨酸更有效^[25].

5-氨基水杨酸的副作用早已为消化科医生所熟知^[26], 现仅对某些特殊问题进行探讨. 若柳氮磺胺吡啶逐渐减量, 则头痛、消化不良、恶心和疲乏等并发症可减少. 医生应警惕柳氮磺胺吡啶引起精子发生的可逆性变化, 可能导致男性不育. 尽管 5-氨基水杨酸的新制剂耐受性更好, 但也可导致少见而严重的过敏反应, 如肺炎、心包炎、间质性肾炎等. 部分患者还可发生过敏性结肠炎, 表现为服用 5-氨基水杨酸后腹泻症状加重.

总之, 只要条件许可, 尽量采用 5-氨基水杨酸类药物(如奥沙拉秦钠胶囊), 局部或全身应用 5-氨基水杨酸对维持溃疡性结肠炎缓解有效. 我们应用国产奥沙拉秦钠治疗慢性反复发作性溃疡性结肠炎^[10], 初步结果显示, 与柳氮磺胺吡啶相比, 具有疗效高, 不良反应少, 复发低等优点. 国外也有学者报告长期服 5-氨基水杨酸类药物维持治疗可减低复发率. 大约只有小于 10% 的患者对 5-氨基水杨酸不能耐受.

4.3 柳氮磺胺吡啶 最早在 1965 年报道了关于柳氮磺胺吡啶用于维持治疗的试验结果. 尽管如前所述, 最适剂量是 4 g/d^[27], 但由于发现柳氮磺胺吡啶剂量依赖性的副作用, 因此现推荐维持治疗应用相对小剂量(2 g/d)的柳氮磺胺吡啶.

柳氮磺胺吡啶对减少复发也有较好效果, 有报道其疗效和 5-氨基水杨酸制剂类似, 但是 5-氨基水杨酸制剂耐受性较好. 单用柳氮磺胺吡啶口服对维持缓解有效, 其有效性决定于其剂量, 3-4 g/d 的效果优于 2 g/d, 但剂量越大, 其不良反应越多, 耐受性越差, 其复发率与维持用药的剂量、疗程和病情有关. 长期用药必须定期监测肝肾功能.

4.4 免疫抑制剂 大部分溃疡性结肠炎患者对 5-氨基水杨酸和短期激素治疗有效, 若患者对药物治疗无效则应行结肠切除术, 因为若长期应用免疫抑制疗法则将来手术治疗的机率下降, 且随着时间延长, 发生结肠癌的危险增大. 因此, 仅少数几项研究评估了免疫抑制剂对溃疡性结肠炎维持治疗的疗效.

4.4.1 嘌呤类抗代谢物 嘌呤类抗代谢物是临床最常用的免疫抑制剂. 6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤所用的剂量与治疗克罗恩病时剂量相同. 比较硫唑嘌呤和安慰剂的最大规模随机对照试验发现硫唑嘌呤对为期 1 a 的

维持治疗无明显效果. 但 Hawthorne *et al* 得出相反的结论, 他将 79 例接受长期硫唑嘌呤治疗的缓解期患者分为试验组(停用硫唑嘌呤)和对照组(继续使用硫唑嘌呤), 结果发现停药者 1 a 内复发的危险性较继续用药者要高(59% vs 35%; $P = 0.04$). 但我们应注意到该试验的设计存在偏倚, 因为许多患者在随机分组前几年就已对硫唑嘌呤治疗敏感. 最近报道了另几项小规模硫唑嘌呤的随机对照试验, 对于联用 5-氨基水杨酸和硫唑嘌呤的效果结论不一^[28].

目前尚无评价 6-巯基嘌呤的随机对照试验, 因此支持嘌呤类抗代谢物作为维持治疗用药的临床证据数量极少. 不过, 在患者对 5-氨基水杨酸和激素治疗无效后仍可选用嘌呤类抗代谢物.

4.4.2 甲氨蝶呤 目前仅有一项随机对照试验评估了甲氨蝶呤对慢性活动性结肠炎的疗效. Oren *et al*^[29] 将 67 例已接受激素或免疫抑制剂治疗 4-12 mo 的患者分为试验组(甲氨蝶呤口服 12.5 mg/wk)和对照组, 9 mo 后发现, 两组在缓解率、获得缓解所需时间、缓解后复发率等方面没有明显差异.

因此, 除了对照研究以外, 甲氨蝶呤不应作为诱导缓解或维持治疗的用药. 今后应进一步研究甲氨蝶呤剂量大于 12.5 mg/wk 的效果.

4.4.3 环孢菌素 几项小规模随机对照试验^[30-31]和一项大规模病例观察的结果认为, 环孢菌素对严重结肠炎有诱导缓解作用. 迄今尚未对静滴环孢菌素有效的患者进行口服环孢菌素以维持治疗的随机对照研究. 由于肾毒性损害, 口服环孢菌素不应 >5mg/(kg/d). 目前环孢菌素尚未作为维持治疗的用药.

4.4.4 因福利美 随机对照研究未能发现因福利美对溃疡性结肠炎的诱导缓解或维持治疗有效. 因福利美仅限于试验研究使用.

总之, 对于糖皮质激素治疗无效或依赖的病例, 免疫抑制剂硫唑嘌呤可用于缓解期维持治疗. 虽然溃疡性结肠炎使用硫唑嘌呤治疗的证据不如克罗恩病充分, 但最近的一项调查确认了该药已被英国的胃肠医生广泛使用. 硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤可用作糖皮质激素依赖型患者需减少激素剂量时的配合用药, 也可用于不能长期以氨基水杨酸类药物进行维持治疗的患者, 也可用于糖皮质激素治疗无效者的维持治疗. 免疫调节剂硫唑嘌呤与 6-巯基嘌呤也证明有预防作用. Hawthorne 报道, 用硫唑嘌呤使溃疡性结肠炎获得缓解后, 继续积极用药可降低 12 mo 复发率(为 36%), 而安慰剂对照组为 59%. 长期持续用 6-巯基嘌呤也被证明有维持缓解的作用, 但无限期服用硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤后, 对于维持缓解的危险性/受益性比值, 尤其与结肠切除术相比的结果, 尚待进一步明确.

4.5 尼古丁 Thomas *et al* [32]进行了目前为止惟一经皮尼古丁治疗的随机对照试验,他将80例患者随机分为试验组(尼古丁 15 mg,贴膜给药)和对照组,每日治疗 16 h,在 6 mo后行临床评估和内镜检查发现,两组患者的临床复发率和内镜下复发率没有明显差别.试验组的副作用更为明显,主要是轻度头痛和恶心.

4.6 益生菌疗法 关于炎症性肠病的病理过程,最流行的理论认为这是由于机体对内源性微生物异常反应造成的.因此,有学者认为调节宿主体内菌群可以下调病理性免疫反应[33].既往的啮齿动物试验也提示该疗法有一定应用前景[34-35],在人体的初步研究也已有报道.Kruis *et al*将 120 例缓解期患者随机分为 5-氨基水杨酸组(1.5 g/d)和益生菌组(外观相同,包含非致病性 Nissle 1 917 大肠杆菌株),1 a 以后,5-氨基水杨酸组 11.3% 患者复发,而益生菌组 16% 患者复发($P>0.05$).5-氨基水杨酸组未发生严重副反应.有学者对该研究持批评态度,因为 5-氨基水杨酸组剂量已达到中等,但益生菌组复发率仍很低.而且,该试验并未严格设计为非优试验,因此缺乏足够的统计功效说明两种治疗方案是否临床效果相同.Rembacken *et al* [36]将 116 例处于病变活动期的患者随机分为 5-氨基水杨酸组和大肠杆菌组,两组均进行标准的药物诱导治疗和口服庆大霉素 1 wk,疗程共 1 a.作者发现,5-氨基水杨酸组 73% 的患者复发,而大肠杆菌组为 67%($P>0.05$),作者认为两种疗法的临床效果相同.最后一项研究是以文摘形式报道的,该试验为严格设计的非优试验,作者将 327 例静止期患者随机分为 5-氨基水杨酸组(0.5 g, 3 次/d)和益生菌组(大肠杆菌 200 mg/d),疗程 1 a.试验结果为 5-氨基水杨酸组 36% 的患者复发,而益生菌组 45% 的患者复发(绝对差值 9%),作者认为两组的疗效相同.总之,这些规模相对较大的初步研究提示我们益生菌疗法值得进一步关注和研究.

5 维持治疗的给药途径

5.1 远端结肠炎 远端溃疡性结肠炎患者可采用局部疗法来维持与巩固疗效.国外经验报道指出,以 5-氨基水杨酸制剂(如奥沙拉秦钠 2-4 g/d)进行每隔 1 d 灌肠方式治疗是一种经济而有效的疗法.但长期使用灌肠方式治疗仍有较大困难.因此,只要患者能配合,应用肛门栓剂(如美沙拉秦 500 mg 塞肛,2 次/d或柳氮磺胺吡啶栓 1 g 塞肛,2 次/d)可能是一种可行的替代方法.口服奥沙拉秦钠(1-2 g/d)或柳氮磺胺吡啶(2-4 g/d)也有维持缓解的疗效.局部应用糖皮质激素制剂则未被证明对远端结肠炎维持缓解有效.

5.2 左半结肠炎或全结肠炎 如果患者系左半结肠炎

或全结肠溃疡性结肠炎患者,多数研究均肯定应用口服 5-氨基水杨酸药物(如奥沙拉秦钠胶囊,1-2 g/d)疗法可具较好的维持疗效[10].柳氮磺胺吡啶也具有使复发减少的疗效,但 5-氨基水杨酸制剂(如奥沙拉秦钠胶囊)不良反应明显减少,尤其是胃肠道不良反应减少更为明显.5-氨基水杨酸的最适维持剂量为 2 g/d.除奥柳氮外,其他各种 5-氨基水杨酸制剂或柳氮磺胺吡啶制剂均未证明有明显的剂量效应.

总之,溃疡性结肠炎需要维持治疗.急性发作期经过治疗后,临床症好转或基本消失,急性期所用药物可逐渐递减,直至找到一个最小维持量.在缓解期需要用小量药物进行较长时间(1 a 以上)的维持治疗,并且要注意药物的不良反应.皮质激素和柳氮磺胺吡啶的不良反应较多,应尽可能过渡到 5-氨基水杨酸制剂,如奥沙拉秦钠胶囊口服.对需长期应用激素治疗患者,在观察不良反应的同时,应尽量减少激素的用量,或用其他药品代替激素.柳氮磺胺吡啶的不良反应,可由于患者对药物过敏或中毒引起,后者较多见并常与剂量较大(>4 g/d)或与肝脏的慢乙酰化有关,停药换用奥沙拉秦钠后可渐好转.

6 参考文献

- 1 Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002;8:158-161
- 2 Jiang XL, Cui HF. Different therapy for different types of ulcerative colitis in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:1513-1520
- 3 江学良,王志奎,秦成勇.中国溃疡性结肠炎的研究现状与对策. *世界华人消化杂志* 2000;8:610-613
- 4 江学良,权启镇,刘涛,董兴成.溃疡性结肠炎研究的新进展. *世界华人消化杂志* 2000;8:216-218
- 5 江学良.重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗. *世界华人消化杂志* 2003;11:1081-1082
- 6 江学良.溃疡性结肠炎的诊断和治疗. *世界华人消化杂志* 2000;8:332
- 7 江学良,权启镇,王志奎.溃疡性结肠炎的诊断、分型及疗效标准. *世界华人消化杂志* 2000;8:332-334
- 8 江学良,秦成勇,李国庆.溃疡性结肠炎的其他治疗. *世界华人消化杂志* 2000;8:341-342
- 9 江学良,权启镇,孙自勤,王要军,尚瑞莲,齐凤.鱼腥草治疗初发型溃疡性结肠炎的临床研究. *世界华人消化杂志* 2003;11:1207-1210
- 10 江学良,权启镇,孙自勤,王要军,尚瑞莲,齐凤.奥沙拉秦钠治疗慢性反复发作用型溃疡性结肠炎随机对照研究. *世界华人消化杂志* 2003;11:1211-1213
- 11 江学良,权启镇,孙自勤,王要军,尚瑞莲,齐凤.抗栓灵含片治疗伴有血小板活化难治性溃疡性结肠炎. *世界华人消化杂志* 2003;11:1214-1218
- 12 Cui HF, Jiang XL. Treatment of corticosteroid resistant ulcerative colitis with oral low molecular weight heparin. *World J Gastroenterol* 1999;5:448-450
- 13 Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, Schulz T, Stray N, Fausa O. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-1993. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1005-1012
- 14 Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis. Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11
- 15 Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced

- nephropathy in patients with autoimmune diseases. International kidney biopsy registry of cyclosporine in autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1992;326:1654-1660
- 16 Lashner BA. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:467-474
 - 17 The mesalamine study group. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:204-211
 - 18 Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003;114:39-43
 - 19 Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2929-2933
 - 20 Pruitt R, Hanson J, Safdi M, Wruble L, Hardi R, Johanson J, Koval G, Riff D, Winston B, Cross A, Doty P, Johnson LK. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3078-3086
 - 21 McDonald JW. Balsalazide achieved symptomatic remission sooner than mesalamine for ulcerative colitis. *ACP J Club* 2003;138:71
 - 22 Hanauer SB. Caution in the interpretation of safety and efficacy differences in clinical trials comparing aminosalicylates for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:215-216
 - 23 Farrell RJ, Peppercorn MA. Equimolar doses of balsalazide and mesalamine: Are we comparing apples and oranges? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1283-1285
 - 24 Sandborn WJ, Hanauer SB. Systematic review: The pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:29-42
 - 25 Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place. The role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1628-1636
 - 26 Brimblecombe R. Mesalazine. A global safety evaluation. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990;172:66
 - 27 Azad Khan AK, Howes DT, Piris J, Truelove SC. An optimum dose of sulfasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 1980;21:232-240
 - 28 Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002;37:270-274
 - 29 Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, Ron Y, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Bardan E, Villa Y, Gilat T. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110:1416-1421
 - 30 D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, Peeters M, Vermeire S, Penninckx F, Nevens F, Hiele M, Rutgeerts P. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-1329
 - 31 Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-1031
 - 32 Thomas GA, Rhodes J, Mani V, Williams GT, Newcombe RG, Russell MA, Feyerabend C. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1995;332:988-992
 - 33 Shanahan F. Probiotics and inflammatory bowel disease: From fads and fantasy to facts and future. *Br J Nutr* 2002;88:s5-9
 - 34 McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, Sheil B, Vaughan EE, Fitzsimons N, Fitzgibbon J, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 2003;52:975-980
 - 35 Madsen KL. Inflammatory bowel disease: Lessons from the IL-10 gene-deficient mouse. *Clin Invest Med* 2001;24:250-257
 - 36 Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis. a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635

编辑 张海宁