

布地奈德和传统糖皮质激素直肠用药治疗远端溃疡性结直肠炎

黄美兰, 冉志华, 童锦禄, 陆丽华, 萧树东

■背景资料

布地奈德是近年新发展的难吸收性、肝脏首过清除率高的直肠局部用药制剂, 其局部药物浓度高于全身, 首次通过肝脏时即有90%被代谢, 对远端溃疡性结直肠炎患者的治疗比传统GCS制剂有更多优点。

黄美兰, 冉志华, 童锦禄, 陆丽华, 萧树东, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科 上海市消化疾病研究所 上海市200001

作者贡献分布: 黄美兰与冉志华对此文所作贡献均等; 此课题由黄美兰, 冉志华设计; 研究过程由黄美兰, 冉志华, 童锦禄及陆丽华操作完成; 数据分析由黄美兰, 冉志华及童锦禄完成; 本论文写作由黄美兰完成。

通讯作者: 冉志华, 200001, 上海市, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科, 上海市消化疾病研究所. z-ran@online.sh.cn
电话: 021-68383112

收稿日期: 2007-09-27 修回日期: 2008-01-01

Effects of topical administration of budesonide and traditional glucocorticosteroids on active distal ulcerative colitis or proctitis

Mei-Lan Huang, Zhi-Hua Ran, Jin-Lu Tong, Li-Hua Lu, Shu-Dong Xiao

Mei-Lan Huang, Zhi-Hua Ran, Jin-Lu Tong, Li-Hua Lu, Shu-Dong Xiao, Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Diseases, Shanghai 200001, China

Correspondence to: Zhi-Hua Ran, Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Diseases, Shanghai 200001, China. z-ran@online.sh.cn

Received: 2007-09-27 Revised: 2008-01-01

Abstract

AIM: To evaluate the effects of topical administration of budesonide and traditional glucocorticosteroids on distal ulcerative colitis or proctitis and to analyze their efficacy and side effects.

METHODS: Medline, Embase and China Biological Medicine Disc were searched for randomized controlled trials and related articles comparing the effects of topical administration of budesonide and traditional glucocorticosteroids on distal ulcerative colitis or proctitis. Meta-analysis was performed with Review Manager 4.2.8.

RESULTS: Six studies met the inclusion criteria.

No significant difference was found in the endoscopic, histological and clinical remission rates for the effects of topical administration of budesonide and traditional glucocorticosteroids on active distal ulcerative colitis or proctitis ($OR = 1.21$, 95% CI: 0.84-1.74, $P > 0.05$; $OR = 1.08$, 95% CI: 0.75-1.57, $P > 0.05$, $OR = 1.09$, 95% CI: 0.75-1.58, $P > 0.05$). However, the effect of topical administration of budesonide on plasma cortisol level was lower than that of conventional glucocorticosteroids. There was a significant difference between them ($OR = 0.17$, 95% CI: 0.06-0.53, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The effects of budesonide and traditional glucocorticosteroids on active distal ulcerative colitis or proctitis are similar. However, budesonide may be preferable to traditional glucocorticosteroids since its inhibitory effect on plasma cortisol level is lower than glucocorticosteroids.

Key Words: Budesonide; Glucocorticosteroids; Enema; Ulcerative colitis; Ulcerative proctitis; Meta-analysis

Huang ML, Ran ZH, Tong JL, Lu LH, Xiao SD. Effects of topical administration of budesonide and traditional glucocorticosteroids on active distal ulcerative colitis or proctitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(3): 326-331

摘要

目的: 系统分析布地奈德和传统糖皮质激素直肠局部用药治疗远端溃疡性结直肠炎的疗效, 客观评价两者疗效及副作用。

方法: 通过Medline、Embase及中国生物医学文献数据库检索有关布地奈德和传统糖皮质激素直肠局部用药治疗远端溃疡性结直肠炎疗效的随机对照试验及相关文献, 采用RevMan4.2.8进行荟萃分析。

结果: 按照入选标准, 共有6项研究被纳入本荟萃分析。结果显示, 布地奈德直肠局部用药

■同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所; 王晓艳, 副教授, 中南大学湘雅三医院消化内科

治疗远端溃疡性结直肠炎与传统糖皮质激素相比在内镜下、病理组织学及临床疗效方面都无显著差异($OR = 1.21$, 95% CI: 0.84-1.74, $P > 0.05$; $OR = 1.08$, 95% CI: 0.75-1.57, $P > 0.05$; $OR = 1.09$, 95% CI: 0.75-1.58, $P > 0.05$); 但对机体内源性皮质醇产生的抑制影响比传统糖皮质激素要小, 差异有显著性($OR = 0.17$, 95% CI: 0.06-0.53, $P < 0.05$).

结论: 布地奈德与传统糖皮质激素直肠局部用药治疗远端溃疡性结直肠炎的疗效相似, 但由于其对机体内源性皮质醇的抑制程度比传统糖皮质激素较轻, 故可能在应用上更优于后者.

关键词: 布地奈德; 糖皮质激素; 灌肠; 溃疡性结肠炎; 溃疡性直肠炎; Meta分析

黄美兰, 冉志华, 童锦禄, 陆丽华, 萧树东. 布地奈德和传统糖皮质激素直肠用药治疗远端溃疡性结直肠炎. 世界华人消化杂志 2008; 16(3): 326-331

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/326.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)至今仍是一种病因不明的结肠慢性炎症性疾病, 发病率有逐年上升趋势. 患者结肠黏膜病变累及结肠的范围不同, 但大多数都会累及到直肠. 对结肠病变范围广泛的患者(超过结肠脾曲)一般推荐 po 5-ASA制剂, 而对于病变仅累及远端结直肠的患者, 更推荐直肠用药.

肾上腺糖皮质类固醇(GCS)是治疗UC的药物之一, 是急性期诱导缓解可迅速奏效的制剂. 近年来新发展了几种难吸收性或肝脏首过清除率增加的直肠局部用药制剂, 布地奈德(budesonide)是其中之一, 这类药物对远端溃疡性结直肠炎患者的治疗比传统GCS制剂有更多优点. 布地奈德直肠局部用药制剂, 其局部药物浓度高于全身, 首次通过肝脏时即有90%被代谢. 本文就布地奈德直肠用药与传统GCS直肠用药对远端溃疡性结直肠炎患者的疗效及副作用进行荟萃分析, 旨在了解两者间在疗效及副作用方面是否存在差异, 以利于临床更恰当及有依据地运用这些药物.

1 材料和方法

1.1 材料 采集比较布地奈德与传统糖皮质激素直肠局部治疗剂治疗远端溃疡性结直肠炎疗效的随机对照试验及相关文献. 以“溃疡性

结肠炎”, “治疗”, “直肠用药”, “布地奈德”, “糖皮质激素”, “随机对照试验”和“人”为关键词检索Medline(1966-01/2006-11), Embase(1980-01/2006-11)和中国生物医学数据库(1980-01/2006-11), 由2名作者单独检索并交叉核对, 查阅所获得资料的参考文献索引, 手工检索相应文献.

1.2 方法

1.2.1 入选标准: (1)有关两种疗法的前瞻性、随机、对照临床实验; (2)研究对象年龄不小于18周岁; (3)所有的病例都确诊为溃疡性结直肠炎2 wk以上; (4)入选研究前1 mo内未使用糖皮质激素或前3 mo内未使用过免疫抑制剂; (5)药物疗效判断包括有临床症状、内镜下分析及病理组织学判断; (6)药物副作用判断标准都有血清皮质醇浓度测定.

1.2.2 排除标准: (1)非随机研究, 观察性研究, 综述; (2)研究对象不符合纳入标准; (3)实验研究中有加用其他直肠局部用药; (4)对失访对象无具体描述; (5)对同一组研究的重复报道.

1.2.3 资料质量评价: 对收集到的文献, 分别由2位研究者独立阅读文献标题、摘要和全文等以确定符合纳入标准的文献, 并对每一篇符合纳入标准的文献进行评价, 不同意通过讨论解决. 质量评分标准用Jadad方法^[1], 包括: 随机分配方法, 是否采用盲法, 随访等情况(表1).

统计学处理 系统分析软件为Cochrane协作网提供的RevMan4.2.8. 采用 χ^2 检验进行各研究间的异质性检验, 假设齐性检验的 α 值为0.05, 齐性检验的 $P > 0.05$ 则 RR 是齐性的, 否则为非齐性, 如果 RR 齐性, 采用固定效应模型进行统计, 非齐性采用随机效应模型进行统计.

2 结果

2.1 纳入文献状况 通过计算机、手工和参考索引检索, 结果共检出12篇相关文献. 阅读全文或摘要后发现2篇随机对照实验使用相同数据和资料^[2], 2篇实验数据无法纳入统计^[3-4], 1篇实验对象为出血性直肠炎患者^[5], 2篇为布地奈德灌肠剂与5-ASA制剂进行疗效比较^[6-7], 予删除. 最后共有6项前瞻性、随机、对照实验符合入选要求而被采用(表2).

2.2 布地奈德和传统糖皮质激素直肠局部用药法的评价 (1)采用固定效应模型, 布地奈德与传统糖皮质激素直肠局部用剂治疗远端溃疡性结直肠炎相比, 内镜下病变改善程度相似, 两者

■相关报道

国内由于药物供应问题, 没有相关临床大规模前瞻性、随机、对照实验结果的报道.

■创新盘点

本文通过荟萃分析对两药疗效和不良反应所做的多个独立研究结果进行系统的定性或定量的综合, 能将以往的研究结果更为客观地综合反映出来, 提供真实的科学结论.

■应用要点

本文就布地奈德直肠用药与传统GCS直肠用药对远端溃疡性结直肠炎患者的疗效及副作用进行荟萃分析,以利于临床更恰当且有依据地运用这些药物。

表 1 Jadad评分标准

| 指标 | 符合要求 | 不符合要求 |
|------|------------------------|-----------------------------------|
| 分组方案 | 根据随机数字表或计算机随机产生的数字(2分) | 未有描述(1分)半随机或假随机(0分) |
| 分组隐藏 | 随机数字置于封好的信封中或类似方法(2分) | 未有描述(1分)随机数字打开或轻易可见(0分) |
| 双盲 | 对照组严格采用安慰剂或类似的盲法方案(2分) | 未采用安慰剂方案(1分)两组用药途径完全不同(0分)无盲法(0分) |
| 随访 | 描述任何失访或退出的人数及理由(1分) | 未描述失访或退出的人数及理由(0分) |

总分 ≤ 2 分者为低质量文章, ≥ 3 分者为高质量文章。

表 2 入选各随机对照实验特点

| 第一作者 | 发表年 | 药物(剂量) | 剂型 | 用法 | 治疗时间(wk) | Jadad评分(分) |
|---------------------------------|------|-------------------------------------|-------------|-------------------------------|----------|------------|
| Hammond A ^[9] | 2004 | 布地奈德(40 mg/L)/ 倍他米松(50 mg/L) | 泡沫剂/ 灌肠剂 | 前2 wk 2次/d, 后2 wk 晚间睡前1次/d | 4 | 3 |
| Danielsson A ^[10] | 1987 | 布地奈德(20 mg/L)/ 泼尼松龙(250 mg/L) | 灌肠剂/ 灌肠剂 | 晚间睡前1次 | 4 | 4 |
| Lofberg R ^[11] | 1994 | 布地奈德(20 mg/L)/ 泼尼松龙(250 mg/L) | 灌肠剂/ 灌肠剂 | 晚间睡前1次 | 8 | 5 |
| Matzen P ^[12] | 1991 | 布地奈德(20 mg/L)/ 泼尼松龙(250 mg/L) | 灌肠剂/ 灌肠剂 | 晚间睡前1次 | 2 | 4 |
| Bar-Meir S ^[13] | 2003 | 布地奈德(100 mg/L)/ 氢化考地松(6666 mg/L) | 泡沫剂/ 泡沫剂 | 晚间睡前1次 | 8 | 4 |
| Bianchi Porro G ^[14] | 1994 | 布地奈德(20 mg/L)/ 甲基强地松龙(250 mg/L) | 灌肠剂/ 灌肠剂 | 晚间睡前1次 | 4 | 4 |

的改善率分别是59.4%(95% CI: 35.7%-83.1%)
和52.2%(95% CI: 38.9%-65.5%), 无统计学差异
($OR = 1.21$, 95% CI: 0.84-1.74, $P > 0.05$)(表3)。 (2) 采用固定效应模型, 布地奈德与传统糖皮质激素
直肠局部用剂治疗远端溃疡性结直肠炎相比, 病理组织学改善程度相似, 改善率分别是
46.6%(95% CI: 17%-76.2%)和43.8%(95% CI:
30.1%-57.5%), 无统计学差异($OR = 1.08$, 95%
CI: 0.75-1.57, $P > 0.05$)(表4)。 (3) 采用固定效应
模型, 布地奈德与传统糖皮质激素直肠局部用
剂治疗远端溃疡性结直肠炎相比, 两种治疗法
的临床症状缓解率亦相似, 两者的缓解率分别
是57.6%(95% CI: 36%-79.2%)和54.3%(95% CI:
39.3%-69.3%), 也无统计学差异($OR = 1.09$, 95%
CI: 0.75-1.58, $P > 0.05$)(表5)。 (4) 采用随机效应模
型, 布地奈德对血清皮质醇浓度的抑制程度明
显的低于传统糖皮质激素, 其副作用更小, 两者
对血清皮质醇的抑制率分别是9%和27.1%, (OR
 $= 0.17$, 95% CI: 0.06-0.53, $P < 0.05$)(表6)。 Danielsson
et al^[10]对血清皮质醇浓度抑制程度的计算方
式与其他5组实验不同, 无法纳入荟萃。 但该作

者的结论与其余5组一致, 故不会影响荟萃结果。

3 讨论

本系统评价纳入的研究质量较齐, 所有研究按
明确的纳入和排除标准, 均为随机、对照研究
方法, 对失访者均有描述, 但未提及具体的随机
方法, 分组隐藏未有描述, 也未提及评价者是否
应用盲法。 根据Jadad评分标准, 均为高质量文
章, 因此由此产生的偏倚较少。

布地奈德是一种结构上与16 α 羟基泼尼松
龙相关的非卤化糖皮质激素, 与糖皮质激素受
体的高度亲和力使其具备很强的局部抗炎效
果^[6]。 布地奈德首次通过肝脏约90%被代谢, 代
谢产物没有明显的糖皮质激素活性, 故全身副
作用很小^[15]。 目前布地奈德已经被用于哮喘、过
敏性关节炎、炎症性肠病(包括溃疡性结直肠炎
和克罗恩病)及回肠囊袋炎^[16]的治疗中, 局部用
于远端溃疡性结直肠炎治疗的制剂分别有灌肠
剂和泡沫剂两种。 有一项大型临床研究已经证
实, 布地奈德泡沫制剂与其灌肠剂在治疗活动
性溃疡性直肠炎或直肠乙状结肠炎的疗效方面

表 3 内镜下改善率Peto比值(固定效应模式)

| Study or sub-category | Treatment n/N | Control n/N | OR(fixed) 95% CI | Weight % | OR(fixed) 95% CI |
|---|---------------|-------------|-----------------------------------|----------|--------------------|
| Danielsson A 1987 | 26/28 | 21/28 | | 2.84 | 4.33 [0.81, 23.10] |
| Bianchi Porro G 1994 | 20/24 | 20/44 | | 20.65 | 1.00 [0.43, 2.31] |
| Lofberg R 1994 | 18/45 | 28/55 | | 28.63 | 0.64 [0.29, 1.43] |
| Bar-Meir S 2003 | 71/120 | 64/128 | | 47.88 | 1.45 [0.88, 2.40] |
| Total (95% CI) | 237 | 255 | | 100.00 | 1.21 [0.84, 1.74] |
| Total events: 135 (Treatment), 133 (Control) | | | | | |
| Test for heterogeneity: $\chi^2 = 5.34$, $df = 3$ ($P = 0.15$), $I^2 = 43.8\%$ | | | | | |
| Test for overall effect: $Z = 1.01$ ($P = 0.31$) | | | | | |
| | | | 0.1 0.2 0.5 1 2 5 10 | | |
| | | | Favours treatment Favours control | | |

■同行评价

本文写作规范, 分析严谨, 结论可靠, 具有较强的临床应用价值。

表 4 病理组织学改善率Peto比值(固定效应模式)

| Study or sub-category | Treatment n/N | Control n/N | OR(fixed) 95% CI | Weight % | OR(fixed) 95% CI |
|---|---------------|-------------|-----------------------------------|----------|--------------------|
| Danielsson A 1987 | 21/23 | 12/22 | | 2.00 | 8.75 [1.64, 46.75] |
| Bianchi Porro G 1994 | 20/44 | 20/44 | | 20.45 | 1.00 [0.43, 2.31] |
| Lofberg R 1994 | 9/45 | 13/55 | | 17.55 | 0.81 [0.31, 2.11] |
| Bar-Meir S 2003 | 58/120 | 64/128 | | 60.00 | 0.94 [0.57, 1.54] |
| Total (95% CI) | 232 | 249 | | 100.00 | 1.08 [0.75, 1.57] |
| Total events: 108 (Treatment), 109 (Control) | | | | | |
| Test for heterogeneity: $\chi^2 = 6.70$, $df = 3$ ($P = 0.08$), $I^2 = 55.2\%$ | | | | | |
| Test for overall effect: $Z = 0.42$ ($P = 0.68$) | | | | | |
| | | | 0.1 0.2 0.5 1 2 5 10 | | |
| | | | Favours treatment Favours control | | |

无显著差异, 两种制剂对患者都是安全的^[17], 本次分析将以布地奈德泡沫剂作为治疗制剂的实验也归于其中一并分析。

目前的临床实验中布地奈德灌肠剂剂量有10 mg/L、20 mg/L、40 mg/L和80 mg/L四种不等, 泡沫剂为80 mg/L。根据几位学者的临床实验结果显示20 mg/L是其最低起效剂量, 也是对下丘脑-垂体-肾上腺轴影响最小剂量^[18]。而20 mg/L和40 mg/L的布地奈德灌肠剂剂量, 其对远端溃疡性结肠炎的治疗效果无显著性差异^[12]。根据该结果, 大部分的临床试验都是以20 mg/L的布地奈德灌肠剂剂量与传统糖皮质激素比较治疗远端溃疡性结直肠炎患者, 而各传统糖皮质激素在不同实验中的剂量较统一, 相同的激素剂量多一致, 为各自在临床应用中的最佳剂量。

本荟萃分析共收集6项前瞻性、随机、对照临床试验, 各项试验患者的基础资料间无显著差异, 因此具有远端溃疡性结直肠炎患者的代表性。结果发现布地奈德直肠用药与传统的

糖皮质激素(包括氢化可的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和倍他米松)在治疗的疗效方面无显著性差异, 改善和缓解率都相似, 该疗效的评判包括临床症状、内镜下评分和病理组织学标准。但在副作用方面, 布地奈德直肠局部用药对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响远小于传统的糖皮质激素, 故其对内源性皮质醇产生的抑制作用明显低于传统糖皮质激素。虽然在一般情况下这种影响不一定表现出来, 但是一旦患者处于某种应激状态时, 肾上腺皮质醇的分泌及其作用将至关重要。在用药时间方面各实验显示布地奈德直肠用药对远端溃疡性结直肠炎2 wk治疗可能不足以使该治疗手段达到最佳疗效, 其效果不及4 wk和8 wk的治疗; 且即使用药至8 wk, 布地奈德对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响也不是很明显, 这点对临床用药时间的掌控有指导意义。另一方面, 相同剂量的布地奈德灌肠剂与泡沫剂在各组疗效方面没有显著差异^[17]。药物制剂的用药方便性及耐受性也是影响药物最

表 5 临床缓解率Peto比值(固定效应模式)

| Study or sub-category | Treatment n/N | Control n/N | OR(fixed) 95% CI | Weight % | OR(fixed) 95% CI |
|---|------------------|----------------|-----------------------------------|-------------|---------------------|
| Bianchi Porro G 1994 | 36/44 | 26/44 | | 8.84 | 3.12 [1.18, 8.25] |
| Lofberg R 1994 | 16/45 | 26/55 | | 28.19 | 0.62 [0.27, 1.38] |
| Bar-Meir S 2003 | 64/120 | 67/128 | | 56.57 | 1.04 [0.63, 1.71] |
| Hammond A 2004 | 17/22 | 13/16 | | 6.40 | 0.78 [0.16, 3.90] |
| Total (95% CI) | 231 | 243 | | 100.00 | 1.09 [0.75, 1.58] |
| Total events: 133 (Treatment), 132 (Control) | | | | | |
| Test for heterogeneity: $\chi^2 = 6.59$, $df = 3$ ($P = 0.09$), $I^2 = 54.4\%$ | | | | | |
| Test for overall effect: $Z = 0.44$ ($P = 0.66$) | | | | | |
| | | | 0.1 0.2 0.5 1 2 5 10 | | |
| | | | Favours treatment Favours control | | |

表 6 血清皮质醇抑制率Peto比值(随机效应模式)

| Study or sub-category | Treatment n/N | Control n/N | OR(random) 95% CI | Weight % | OR(random) 95% CI |
|--|------------------|----------------|-----------------------------------|-------------|----------------------|
| Matzen P 1991 | 4/28 | 9/20 | | 22.14 | 0.20 [0.05, 0.81] |
| Bianchi Porro G 1994 | 11/44 | 25/44 | | 27.33 | 0.25 [0.10, 0.63] |
| Lofberg R 1994 | 0/45 | 24/55 | | 10.61 | 0.01 [0.00, 0.24] |
| Bar-Meir S 2003 | 4/120 | 5/128 | | 22.55 | 0.85 [0.22, 3.24] |
| Hammond A 2004 | 4/18 | 13/15 | | 17.37 | 0.40 [0.01, 0.53] |
| Total (95% CI) | 255 | 262 | | 100.00 | 0.17 [0.06, 0.53] |
| Total events: 23 (Treatment), 76 (Control) | | | | | |
| Test for heterogeneity: $\chi^2 = 11.21$, $df = 4$ ($P = 0.02$), $I^2 = 64.3\%$ | | | | | |
| Test for overall effect: $Z = 3.08$ ($P = 0.002$) | | | | | |
| | | | 0.1 0.2 0.5 1 2 5 10 | | |
| | | | Favours treatment Favours control | | |

终治疗疗效的一个重要方面,而对布地奈德直肠局部用药制剂的优越性及患者的依从性进行比较后发现,泡沫剂由于其用药方式的方便性,患者更易接受并执行,从而提高其用药依从性,这对溃疡性疾病的治疗也起着重要作用^[17]。由这些结果提示,在临床上布地奈德直肠局部治疗剂可能比传统糖皮质激素直肠局部治疗剂在治疗远端溃疡性结肠炎方面更有应用前景。本分析结果对今后临床上这类药物的使用有一定的指导意义。

另外,有学者亦将20 mg/L布地奈德灌肠剂与1 g和4 g的5-ASA灌肠剂作实验比较,两两间的疗效及副作用相似^[7-8]。另有实验结果得出,对po或直肠用5-ASA制剂治疗失败的远端溃疡性结肠炎的患者,再用布地奈德直肠局部用药(泡沫剂和液体灌肠剂)其有效率分别是49%, 41%及50%, 62%。所以在用5-ASA制剂治疗失败的患者中,布地奈德的局部用药是一种较好的治

疗手段^[17]。Bar-Meir *et al*^[13]的研究亦表明,对美沙拉嗪灌肠治疗效果不佳的患者改用布地奈德直肠局部用药,仍可以达到可观的临床治疗疗效。

此荟萃分析仍存在一些不足,大部分入选的临床实验对布地奈德直肠局部用药副作用的检测仅局限于其对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制影响患者自身血清皮质醇水平这一点,而对激素常易引起的其他副作用如Cushing's面容、骨质缺乏等未作描述。另外,国内由于药物供应的问题还没有相关临床大规模前瞻性、随机、对照实验的结果。如果加入亚洲人群实验数据,可能最终的结果涵盖面更广泛,适用性更强。

4 参考文献

- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:

- 1-12
- 2 Thomsen O, Andersen T, Langholz E, Lofberg R, Malchow-Moller A, Matzen P, Nordstorm H, Persson T. Lack of adrenal gland suppression with budesonide enema in active distal ulcerative colitis: a prednisolone-controlled 8-week study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 507-511
- 3 Bayless T, Sninsky C for the US Budesonide Enema Study Group. Budesonide enema is an effective alternative to hydrocortisone enema in active distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995; 108: A778
- 4 Schlottmann K, Bregenzer N, Caesar I. Open randomized, multicenter trial comparing safety and efficacy of budesonide foam with betamethasone enema in patients with active distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: A1078
- 5 Tarpila S, Turunen U, Seppälä K, Aukee S, Pikkarainen P, Elomaa I, Karvonen AL, Kääriäinen I, Sipponen P, Toivanen E. Budesonide enema in active haemorrhagic proctitis—a controlled trial against hydrocortisone foam enema. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 591-595
- 6 Brunner M, Vogelsang H, Greinwald R, Kletter K, Kvaternik H, Schrolnberger C, Eichler HG, Brunner H, Dudczak R, Maller M. Colonic spread and serum pharmacokinetics of budesonide foam in patients with mildly to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 463-470
- 7 Lambers C, Meijer JL, Engels L, Bos R, van Hogezaand W, Driessen S, van der Werf P, van Hees J, Nadorp N, van Bentem C, Seidegard T, Persson L. Comparative study of the topically acting glucocorticosteroid budesonide and 5-aminosalicylic acid enema therapy of proctitis and proctosigmoiditis. *Gastroenterology* 1991; 100: A223
- 8 Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverzwijn R, Cortot A, Viteau JM, Elewaut A, Belaiche J, Froguel E, Modigliani R. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 557-562
- 9 Hammond A, Andus T, Gierend M, Ecker KW, Scholmerich J, Herfarth H. Controlled, open, randomized multicenter trial comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide foam and betamethasone enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1345-1349
- 10 Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E, Lofberg R, Nilsson A, Olsson O, Olsson SA, Persson T, Salde L, Naesdal J. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 987-992
- 11 Lofberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, Schioler R, Danielsson A, Suhr O, Graffner H, Pahlman L, Matzen P, Moller-Petersen JF. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 623-629
- 12 Budesonide enema in distal ulcerative colitis. A randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. The Danish Budesonide Study Group. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1225-1230
- 13 Bar-Meir S, Fidler HH, Faszczuk M, Bianchi Porro G, Sturniolo GC, Mickisch O, Muller R, Greinwald R, Chowers Y, Grobeta V. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 929-936
- 14 Bianchi Porro G, Prantera C, Campieri M, Petrillo M, Cristina Campanini M, Gionchetti P, Grandinetti G, Mangiarotti R, Brunetti G, Ranzi T. Comparative trial of methylprednisolone and budesonide enemas in active distal ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 125-113
- 15 Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, Nilsson LG, Persson T. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1996; 110: 45-51
- 16 Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, Gil A, Camartino G, Huernos S, Kogan Z, Cabanne A, Graziano A, Peredo H, Doldan I, Gonzalez O, Sugai E, Lumi M, Bai JC. Budesonide enema in pouchitis—a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 27-34
- 17 Gross V, Bar-Meir S, Lavy A, Mickisch O, Tulassay Z, Pronai L, Kupcinkas L, Kiudelis G, Pokrotnieks J, Kovacs A, Faszczuk M, Razbadauskas A, Margus B, Stolte M, Muller R, Greinwald R. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 303-312
- 18 Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, Walton-Bowen K, Haskell LP, Levine JG. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide enema study group. *Gastroenterology* 1998; 115: 525-532

编辑 李军亮 电编 何基才