

炎症性肠病治疗的新进展

高树娟, 施瑞华

■背景资料

近来炎症性肠病(IBD)在我国的发生率逐年上升, 严重影响了患者的生活质量, 但目前尚无有效方法治愈该病。随着对IBD研究的深入及生物制药的进步, IBD的治疗有了新的进展。

高树娟, 施瑞华, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

施瑞华, 教授, 主任医师, 主要从事上消化道肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文综述由高树娟完成; 施瑞华审核。

通讯作者: 施瑞华, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。rui-huashi@126.com

电话: 025-68136035

收稿日期: 2012-11-16 修回日期: 2012-12-18

接受日期: 2012-12-20 在线出版日期: 2012-12-28

Recent progress in treatment of inflammatory bowel disease

Shu-Juan Gao, Rui-Hua Shi

Shu-Juan Gao, Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Rui-Hua Shi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com

Received: 2012-11-16 Revised: 2012-12-18

Accepted: 2012-12-20 Published online: 2012-12-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) comprises two main types, namely, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The etiology of IBD is not clear, and there is no effective cure so far. Currently available agents for IBD mainly consist of traditional drugs (including aminosalicylates, corticosteroids, and immunosuppressants) and new biological preparations (mainly TNF- α monoclonal antibody). The treatment of IBD evolves with the progress of clinical research and pharmaceutical techniques, such as new dosage forms, different routes of administration, and the application of new biological preparations. This article reviews recent progress in the treatment of IBD.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Therapy

Gao SJ, Shi RH. Recent progress in treatment of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(36): 3742-3747

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其病因尚不明确, 迄今也无有效的治愈方法。目前临床上的药物治疗包括传统药物治疗及新型生物制剂。传统药物主要有氨基水杨酸类、肾上腺糖皮质激素和免疫抑制剂; 用于临床的新型生物制剂主要为肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)的单克隆抗体。随着研究的深入及制药的进步, IBD的治疗有了新的进展, 如传统药物新剂型的出现及新的给药方式, 新型治疗药物的问世。本文就IBD治疗新进展作一综述。

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 治疗

高树娟, 施瑞华. 炎症性肠病治疗的新进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(36): 3742-3747

http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3742.asp

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。近来该病在我国的发生率逐年上升, 严重影响了患者生活质量, 但迄今为止尚无有效方法治愈该病。随着对IBD研究的深入及生物制药的进步, IBD的治疗有了新的进展, 包括如下方面: 传统药物新剂型的出现及新的使用方法, 新型的治疗药物问世及治疗的新理念。

1 氨基水杨酸类

口服氨基水杨酸制剂是IBD治疗的一线药物, 其有效成分5-aminosalicylic acid(5-ASA)在胃或小肠迅速吸收, 到达大肠的药物浓度不足以发挥抗炎作用。为增加药物在末端回肠或结肠的分布浓度, 相继开发了多种5-ASA制剂^[1]: 5-ASA前体药物及其包衣制剂。柳氮磺吡啶是5-ASA

■同行评议者

夏冰, 教授, 武汉大学中南医院消化内科/消化系统病研究中心

前体药物的代表, 这类药物除载体的不良反应外, 其在结肠定位释放特异性低, 临床应用受限. 5-ASA的包衣制剂通过包裹外衣使药物在小肠不吸收或很少吸收, 到达大肠时, 因pH环境变化或细菌分解作用, 使5-ASA释放出来, 无需载体协助, 避免了载体不良反应. 以下主要介绍代表药物美沙拉嗪(Mesalamine).

Mesalamine, 即5-ASA, 有口服和直肠栓剂两种剂型. 许多研究^[2-4]发现Mesalamine口服或灌肠治疗轻中度UC均有较显著疗效; 在Marteau等^[5]进行的随机双盲安慰剂对照试验中, 亦发现口服与灌肠联合治疗对左半结肠, 对更广泛结肠炎的疗效均优于各自的疗效. 欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European crohn's disease and colitis organization, ECCO)对活动性轻中度UC(尤其左半结肠)患者的治疗提出“优先联合治疗”的建议也支持了这一结论^[6]. Hussain等^[7]发现每日顿服或分次服用同等剂量的Mesalamine, 其有效成分在患者的血清、尿液、粪便及直肠组织中的浓度是一样的. 据此, Kruis等^[8]发现活动性UC患者3 g/d Mesalamine顿服的疗效与安全性等同于分3次服用、1 g/次 Mesalamine的效果; Dignass等^[9]发现每日顿服Mesalamine治疗静止期UC的疗效优于同等剂量分次服用的效果; 同样地, 在对维持UC患者临床缓解治疗的研究中, Sandborn等^[10]发现Mesalamine缓释片顿服1.6-2.4 g的疗效与相同剂量分两次服用的疗效相当. 另外, Sandborn等^[11]在一项治疗中度活动性UC患者的研究中还发现, 顿服Mesalamine 4.8 g组中70%的患者诱导治疗有效, 顿服2.4 g组中66%诱导有效, 这两组的疗效相当, 这为Mesalamine治疗UC的剂量选择提供了指导, 也为5-ASA无效时选择激素或免疫抑制剂的时机提供了依据. 但目前对诱导缓解后, Mesalamine维持用药时间长短尚无定论. 一些学者^[12,13]也评估了5-ASA对CD患者活动期及缓解期的治疗效果, 但目前除Reinisch等^[14]在一项研究中发现Mesalamine对预防CD患者术后复发的治疗中有一定疗效外, 暂无资料表明Mesalamine对活动性CD诱导及维持缓解有效. ECCO也指出Mesalamine对CD的治疗效果有限^[15].

2 糖皮质激素

自强的松龙用于治疗UC以来, 临床上使用糖皮质激素治疗IBD已有40年, 至今仍是治疗IBD的重要药物. 糖皮质激素对控制IBD急性发作特别

有效, 尤其对中重度活动期病例. 目前用于治疗激素种类主要有甲基强的松龙、强的松龙及氢化可的松; 对中重度IBD患者, 激素使用量为40-60 mg/d或者1 mg/(kg·d)强的松, 或等同剂量的其他种类激素, 但一般维持7-10 d, 不能作为维持缓解用药, 因而临床上应用受限^[16]. 通过对激素的药代动力学及药效学研究, 发现药物血浆浓度的高低与治疗效果无明显相关, 局部浓度的高低才是发挥抗炎作用的关键, 为此国外研发了一些局部浓度高而全身反应小的新型制剂, 其中对布地奈德(Budesonide)的研究居多, 但所得的数据并不乐观. Seow等^[17]发现Budesonide对CD患者的诱导缓解的疗效优于安慰剂及5-ASA, 稍劣于传统的糖皮质激素, 这种劣势可能在重度或肠道广泛性受累CD患者的治疗中较明显; Benchimol等^[18]发现Budesonide对维持CD患者临床缓解的疗效较安慰剂差, 这虽然可能会延长患者复发的间隔时间, 但Budesonide的不良作用掩盖了上述优点. 2010年ECCO炎症性肠病指南^[15]建议Budesonide可作为轻中度活动性回盲部CD病的首选治疗. 目前暂无将Budesonide推荐用于CD维持缓解及UC的诱导、维持缓解治疗.

3 免疫抑制剂

免疫抑制剂用于IBD的治疗已有20多年, 其不仅能有效诱导活动性CD和UC的缓解, 并能有效维持撤离激素后的缓解或减少激素用量, 也已有通过大样本长期随访的安全性报道^[19]. 其中应用最多及研究较多较深的是硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)和6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP).

Cochrane数据发现AZA及6-MP可有效诱导并维持CD的缓解, 还可诱导并维持激素依赖的CD缓解, 有效协助激素撤离; 但AZA及6-MP对UC的疗效一直存有争议. Gisbert等^[20]的荟萃分析发现AZA/6-MP对维持UC缓解较5-ASA组及安慰剂组有效; Bastida等^[21]发现AZA/6-MP的抑制免疫及抗炎疗效与IBD的种类无关; Gisbert等^[22]的另一项前瞻性研究发现AZA/6-MP可以降低IBD患者的住院率、缩短住院时间及降低手术风险. 故有学者^[23]认为, AZA/6-MP对UC的疗效至少等同于其对CD的疗效. 另外, 虽然美国FDA将AZA/6-MP作为D级药物, 但目前有数据表明^[24]AZA/6-MP对妊娠期或哺乳期的IBD患者也是安全有效的, 并有较好的耐受性. 但IBD患者对AZA的不耐受使超过30%的患者停止用

■创新盘点

本文重点从传统药物新剂型的出现及新的使用方法, 新型治疗药物的问世及治疗的新理念4方面入手综述了IBD的治疗进展, 临床应用性较强.

■应用要点

本文就临床面临的问题予以综述, 临床应用性相对较强, 可对临床工作起到一定的指导作用。

药, 特别是因不耐受消化道反应(如恶心呕吐、肝损害)而停药的患者占到10%-15%^[25]。研究发现若患者不耐受AZA, 可考虑用6-MP代替。Lees等^[26]发现不耐受AZA的患者中, 超过50%可良好耐受6-MP; 这一点Hindorf的研究组^[27]也证实。Bermejo等^[28]也发现应用AZA治疗引起肝损的患者, 改为6-MP治疗后并未发现进一步肝损伤, 并对其有较好的耐受性。

临床上建议诱导缓解时AZA用量为2-3 mg/kg, 6-MP为1.0-1.5 mg/kg^[16]; 维持缓解时AZA为2.00-2.50 mg/kg, 6-MP为0.75-1.50 mg/kg^[29]。由于免疫抑制剂潜在的不良反应, 2006年欧盟共识^[30]中建议, 若患者用AZA维持缓解超过4年, 可考虑停药。但Treton等^[31]发现长期维持缓解的患者, 在停药后的第1、3、5年, 累积复发率分别为14%、53%、63%。Sewell等^[32]的研究也认为中断AZA治疗是不明智的选择, 因为即使维持缓解多年后仍有较高的复发风险。故2010年的欧盟共识中建议是否停药要根据个体的效益风险评估决定, 并未提何时停药^[15]。

4 新型的生物制剂

英夫利昔单抗(infliximab, IFX): 是基因重组的人鼠嵌合抗TNF- α 的IgG单克隆抗体。通过与TNF结合而激活细胞不良反应诱导炎症细胞溶解, 并促进活化T细胞的凋亡, 抑制炎症反应的发生^[33]。一项关于IFX治疗CD的研究^[34]发现最初的诱导缓解率接近90%, 跟踪4.5年后维持临床缓解者超过60%。因此, 有人提出IFX可作为治疗CD的一线药物。许多研究也证实了IFX对中重度活动性UC(包括难治性和激素依赖)的治疗作用。两项随机双盲安慰剂对照研究^[35](ACT1、ACT2)均发现IFX对成人中重度UC的诱导和维持治疗效果显著高于安慰剂组。

瘘管形成是CD严重并发症之一, 目前缺乏有效的治疗。早年对94例^[36]伴有瘘管的CD患者静脉输注5 mg/kg或10 mg/kg英利昔3次后的有效率分别为68%与56%, 瘘管完全闭合率为55%与38%, 均显著高于对照组。目前对英利昔的标准治疗方案尚无共识意见, Sands等^[37]认为有瘘管形成的CD患者定期、多次静脉输注IFX的疗效要优于单剂量静脉输注, 而其耐受性和安全性并无差异。研究者也探讨了IFX的应用剂量及使用方法。一般治疗方案为在第0、2、6周给予5 mg/kg作为诱导缓解, 后每隔8 wk给予相同剂量维持缓解; 原来对治疗有反应随后又失去反

应者可将给药间隔时间缩短或将剂量增加至10 mg/kg。较之断次治疗, 常规维持治疗比较受青睐。研究发现常规维持治疗不仅可以降低IBD患者的住院率及手术风险, 还可增加黏膜愈合率^[37-39]。另外, 断次治疗易产生抗IFX的自身抗体, 有数据^[40]表明输注反应出现率越高, 治疗失败率越大。一项来自比利时的大样本单中心队列研究观察到^[34], 超过半数起初用断次治疗的患者, 由于产生自身抗体不得不中途改为常规维持治疗, 最终1/3的患者停止IFX治疗。

阿达木是重组人IgG1抗TNF- α 单克隆抗体, 与TNF- α 特异性结合后可阻断其与细胞表面受体的结合。研究发现阿达木可诱导对传统治疗无应答的中重度CD患者的长期临床缓解, 对并发肛周直肠瘘的CD患者也有较好的治愈效果; 而且可用于无法耐受IFX或IFX治疗无效的CD患者^[41]。阿达木也可提高CD患者的生活质量、降低住院率及手术风险^[42,43]。其为皮下注射制剂, 不良反应相对较少, 但临床长期疗效安及全性仍有待进一步证实。

赛妥珠单抗(CDP870)是人源化抗人TNF- α 单克隆抗体Fab片段的重组体, 该药本身连接聚乙二醇, 延长了药物的半衰期, 减少了给药次数。初步实验^[44]发现其可显著缓解CD患者的症状, 对CD的诱导及维持缓解有较好成效。但目前对该药的临床研究相对较少。

5 联合治疗

传统治疗与生物制剂在IBD治疗中发挥了重要作用, 但各自也有不足。一些研究者观察了将传统治疗与生物制剂联合治疗的效果, 初步得到了令人可喜的结果。一项研究^[44]评估了联合IFX与AZA治疗及单用AZA治疗激素依赖的活动性CD的疗效, 发现联合治疗效果优于单用AZA。最近的一项SONIC试验^[45]也证实这一结果。研究还发现联合用药可以减轻单用生物制剂的副反应。如间歇性单用IFX的免疫原性是38%; 接受间歇性IFX联合AZA者为16%; 单独规律静脉用IFX者为11%, 规律静脉用IFX者联合AZA者为7%^[46]。若将IFX换赛妥珠单抗, 上述4种发生免疫原性的百分比分别为24%、8%、12%、2%^[47]。暂时缺乏有关间歇性使用阿达木治疗产生自身抗体的数据。

联合治疗可能增加机会感染率, 但发生严重感染的机会并无明显增加。一项研究^[46]发现5.6%单用AZA的患者发生了严重感染, 4.9%单

用IFX者发生严重感染, 而联合治疗组为3.9%, 以上数据无统计学意义。一项关于联合治疗的疗效及安全性评估的荟萃分析^[48]亦发现联合治疗未增加感染尤其是重症感染发生的风险。

6 升阶与降阶治疗

传统“升阶”治疗方案的合理性近来受到质疑, 认为当病变已进展至严重的结构破坏, 甚至发生并发症时便难以逆转。早期积极药物治疗可取得更好的临床疗效和更高的黏膜愈合率, 并且他可能有助于改变CD的自然病程。一项对使用糖皮质激素治疗的初治儿童的随机对照研究^[49]显示, 一开始即合用6-MP组, 2年随访撤离激素缓解率显著高于安慰剂组, 结果提示免疫抑制剂早期应用有可能提高疗效。一项著名的“升阶”与“降阶”治疗的对比研究^[50]将新诊断的活动性CD患者随机分为“降阶”组和“升阶”组, 前者开始即予IFX与AZA合用, 后者按传统方法从糖皮质激素治疗开始、无效加AZA、无效再加IFX。随访2年, 发现停用激素的缓解率在第26周和第52周时两组为60.0%对35.9%($P = 0.006$)和61.5%对42.2%($P = 0.0278$); 随访2年后溃疡黏膜愈合率两组分别为73.1%和3.4%($P = 0.0028$), 后一组有7例因肠道并发症需手术治疗而前一组则无。

早期药物治疗可取得更好的临床疗效, 并且可能有助于改变CD的自然病程, 这一事实似乎已逐渐得到认同。但相当部分IBD患者, 尤其CD患者病情可维持长期的相对稳定, 而免疫抑制剂或生物制剂的使用存在效益风险比问题, 如何选择早期积极治疗的对象及时机成为关键问题。有专家认为, 这一问题未解决之前, 对高危患者或传统治疗疗效不佳者及早予药物治疗是合理的^[51]。

7 结论

IBD严重影响患者的生活质量, 追求IBD患者临床长期缓解甚至达到黏膜愈合是我们的最终目标。传统药物治疗是IBD治疗的基石, 新制剂的出现及新方法、新理念提出也为IBD患者的治疗带来更多的选择, 但仍需不断地进行多中心、大样本、随机对照的临床试验研究, 为IBD的治疗选择提供更多依据。

8 参考文献

- 1 Campieri M. New steroids and new salicylates in inflammatory bowel disease: a critical appraisal.

- Gut* 2002; 50 Suppl 3: III43-III46
- 2 Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD000543
- 3 Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD000544
- 4 Iacucci M, de Silva S, Ghosh S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: a trendy topic once again? *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 127-133
- 5 Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, Befrits R, Midhagen G, Rademaker J, Foldager M. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960-965
- 6 Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24-62
- 7 Hussain FN, Ajjan RA, Kapur K, Moustafa M, Riley SA. Once versus divided daily dosing with delayed-release mesalazine: a study of tissue drug concentrations and standard pharmacokinetic parameters. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 53-62
- 8 Kruis W, Kiudelis G, Rác I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, Batovsky M, Kykal J, Boehm S, Greinwald R, Mueller R. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233-240
- 9 Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Börner N, Silvennoinen J, Tan G, Pool MO, Stijnen T, Dietel P, Klugmann T, Vermeire S, Bhatt A, Veerman H. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 762-769
- 10 Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, Leighton JA, Mahadevan U, Marion JF, Safdi M, Sninsky CA, Patel RM, Friedenberg KA, Dunnmon P, Ramsey D, Kane S. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1286-1296, 1286-1296
- 11 Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, Belousova E, Jojic N, Lukas M, Yacyshyn B, Krzeski P, Yeh CH, Messer CA, Hanauer SB. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 1934-1943. e1-e3
- 12 Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-388
- 13 Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD003715
- 14 Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, Shonova O, Lukas M, Bar-Meir S, Teml A, Schaeffeler E, Schwab M, Dilger K, Greinwald R, Mueller R, Stange EF, Herrlinger KR. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical

■同行评价

本文综述了炎症性肠病治疗药物的进展, 包括传统药物治疗及新型生物制剂。主要亮点是传统药物新剂型的出现及新的给药方式, 生物制剂的联合应用等, 具有重要的临床价值。

- recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut* 2010; 59: 752-759
- 15 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62
 - 16 Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2010; 45: 571-583
 - 17 Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD000296
 - 18 Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD002913
 - 19 Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 331-342
 - 20 Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 126-137
 - 21 Bastida Paz G, Nos Mateu P, Aguas Peris M, Beltrán Niclós B, Rodríguez Soler M, Ponce García J. [Optimization of immunomodulatory treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 511-516
 - 22 Gisbert JP, Niño P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-238
 - 23 Gisbert JP, Chaparro M, Gomollón F. Common misconceptions about 5-aminosalicylates and thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3467-3478
 - 24 Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 881-895
 - 25 Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. [Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 401-415
 - 26 Lees CW, Maan AK, Hansoti B, Satsangi J, Arnott ID. Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 220-227
 - 27 Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, Kvifors E, Almer SH. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 654-661
 - 28 Bermejo F, López-Sanromán A, Algaba A, Van Domselaar M, Gisbert JP, García-Garzón S, Garrido E, Piqueras B, De La Poza G, Guerra I. Mercaptopurine rescue after azathioprine-induced liver injury in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 120-124
 - 29 Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607
 - 30 Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Pranter C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Tiet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i16-i35
 - 31 Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 80-85
 - 32 Sewell JL, Mahadevan U. A new answer to an old question: azathioprine withdrawal in quiescent Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 379-381
 - 33 ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 206-211
 - 34 Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500
 - 35 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476
 - 36 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405
 - 37 Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885
 - 38 Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-413
 - 39 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with

- placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-1260; quiz 1520
- 40 Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-608
- 41 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65
- 42 Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, Chao J, Mulani PM, Pollack PF. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1296-1309
- 43 Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-238
- 44 Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, Laharie D, Moreau J, Cadiot G, Picon L, Bourreille A, Sobahni I, Colombel JF. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-1061
- 45 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395
- 46 Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 542-553
- 47 Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-250
- 48 Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1100-1110
- 49 Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902
- 50 D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hootegeem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667
- 51 Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 674-688

编辑 翟欢欢 电编 鲁亚静