

努力提高溃疡性结肠炎生物治疗的水平

江学良, 樊华

江学良, 樊华, 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, 教授, 主任医师, 主要从事溃疡性结肠炎和干细胞的临床研究.

北京医学奖励基金会基金资助项目, No. XHYSJNJQZ-002

作者贡献分布: 此课题由江学良设计; 资料整理与数据分析由樊华完成; 课题设计、文章修改及审阅由江学良完成.

通讯作者: 江学良, 教授, 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: 2013-03-14 修回日期: 2013-04-15

接受日期: 2013-04-19 在线出版日期: 2013-05-28

Efforts to improve biological treatment of refractory ulcerative colitis

Xue-Liang Jiang, Hua Fan

Xue-Liang Jiang, Hua Fan, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Supported by: the Beijing Medical Award Foundation, No. XHYSJNJQZ-002

Correspondence to: Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, 25 Shifan Road, Jinan 250031, Shandong Province, China. jiangxueliang678@126.com

Received: 2013-03-14 Revised: 2013-04-15

Accepted: 2013-04-19 Published online: 2013-05-28

Abstract

Biological preparations for the treatment of refractory or severe ulcerative colitis have achieved good results over the past ten years, but their use is not widespread in China. Based on foreign literature and our experience, in this paper we review the advances in biological treatment of refractory ulcerative colitis in terms of treatment indications, contraindications, dosage and duration of treatment, adverse reactions, and biological conversion treatment, with an aim to improve biological treatment of this refractory disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Infliximab; Adalimumab

Jiang XL, Fan H. Efforts to improve biological treatment of refractory ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1375-1380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1375.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1375>

[wjgnet.com/1009-3079/21/1375.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1375.asp) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1375>

摘要

近十年, 生物制剂用于顽固性或者重度溃疡性结肠炎的治疗取得了较好效果, 具有起效快、临床缓解率及黏膜愈合率高及不良反应少等优点, 目前应用最广泛、循证证据最丰富的是英夫利西单抗, 其次是阿达木单抗, 但国内溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)生物制剂临床应用很少. 本文结合国外文献及我们的经验对UC生物治疗的现状、适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、不良反应处理、生物制剂转换治疗等作一介绍, 以期提高国内UC生物治疗水平.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 溃疡性结肠炎; 英夫利西单抗; 阿达木单抗

核心提示: 生物制剂用于顽固性或者重度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)的治疗已经取得了较好效果, 具有起效快、临床缓解率及黏膜愈合率高及不良反应少等优点, 但应严格掌握适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、不良反应处理、生物制剂转换治疗时机.

江学良, 樊华. 努力提高溃疡性结肠炎生物治疗的水平. *世界华人消化杂志* 2013; 21(15): 1375-1380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1375.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1375>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病因和发病机制还未完全阐明, 治疗缺乏特异性, 导致病情反复发作, 并发症多. 氨基水杨酸制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂是治疗UC的常用药物, 但对于重度或者顽固型UC, 上述常用药物治疗效果还不理想. 近十年, 生物制剂用于顽固性或者重度UC的治疗取得了较好效果, 但国内临床应用较少, 本文结合国外文献及我们的经验对UC生物治疗的现状、适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、不良反应处理、生物制剂转换治疗等作一介绍.

■背景资料

近十年, 生物制剂用于欧美国家顽固性或者重度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的治疗取得了较好效果, 但国内临床应用较少, 对生物治疗的适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、不良反应处理、生物制剂转换治疗等的了解尚浅.

■同行评议者

缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

■研发前沿

UC生物治疗的适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、生物制剂转换治疗时机、如何同其他药物联合或者序贯使用、不良反应处理是目前研究的热点。

1 生物制剂临床应用现状

生物制剂是以炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)免疫和炎症反应过程的不同环节为作用靶点研制的新型药物。主要制剂有: T淋巴细胞激活抑制剂、前炎症因子抑制剂、抗炎症因子、生长因子等。其中, 目前应用最广泛、循证证据最丰富的是抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)抗体英夫利西单抗(infliximab, IFX)。IFX是一种抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)人鼠嵌合体IgG1单克隆抗体, 由人体恒定区和鼠类可变区组成, 其中75%为人源化, 25%为鼠源化, IFX可阻断IBD免疫反应级联链中的多个环节, 能与可溶性肿瘤坏死因子、膜肿瘤坏死因子结合, 通过激活补体和抗体介导的细胞毒反应诱导炎性细胞溶解, 是较早应用于临床的生物制剂, 至今在世界各地已应用10余年。据估计, 目前全球大约有近百万患者应用IFX治疗。2005年经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准IFX应用于UC的治疗。两项大型随机对照试验(active ulcerative colitis trial 1 and active ulcerative colitis trial 2, ACT-1和ACT-2)为IFX应用于UC患者提供了佐证^[1,2]。这两项研究共纳入728例患者, ACT1和ACT2分别对激素、硫唑嘌呤治疗无效和氨基水杨酸治疗无效的轻-中度门诊患者应用IFX诱导和维持缓解效果进行了分析, 研究设5 mg/kg、10 mg/kg IFX和安慰剂3组, 在0、2和6 wk给药, 然后每8 wk注射一次, ACT1持续46 wk, ACT2持续22 wk。结果显示两个剂量的IFX对诱导和维持缓解均较安慰剂有效。观察至54 wk, IFX组相比安慰剂组可以明显降低结肠切除术比率^[3]。

IFX自2007年核准进入我国, 主要用于克罗恩病(Crohn's disease, CD)的诱导缓解和维持治疗, 国内对该药应用于UC患者治疗报道较少。我们从2008年开始到2010年曾经对13例激素抵抗UC患者应用IFX治疗进行了为期30 wk的观察^[4], 发现IFX治疗后8 wk, 有8例患者实现完全缓解。第30周, 8例完全缓解患者中5例维持完全缓解, 2例部分缓解, 仅1例复发。全部患者无一例出现IFX治疗相关的严重并发症, 显示了良好的临床应用前景。截止到2013-01我们用IFX治疗激素抵抗型UC患者超过70例, 结果表明, 英夫利西治疗激素抵抗型UC患者起效快, 大部分患者1 wk内症状改善或者缓解, 2 wk内大便次数基本正常。临床有效率>85%, 缓解率>70%, 高于国外相关报道, 而我们应用的剂量则低于国外报道常规

剂量(5 mg/kg)。

2 哪些患者需要使用生物治疗

在全球范围内, 尽管生物治疗在许多国家广泛获益, 但目前全球仅有不到15%的IBD患者应用抗TNF治疗。在我国, UC重症患者比例较欧美少见, 有相当一部分患者仅用氨基水杨酸制剂, 活动期辅以糖皮质激素能够有效控制病情。因此, 并非所有患者都需要生物治疗^[5]。然而, 随着UC患者越来越多, 病程越来越长, 顽固性病例越来越多, 在我们医院, 来就诊的UC患者, 90%都是顽固性病例, 需要使用生物治疗的病例必然越来越多。特别是对那些预后不良的高危患者进行早期干预则非常必要。但有关基因型、血清学、免疫学指标应用于不良预后预测还处于研究阶段^[6,7]。因此对哪些患者需要使用生物治疗还需要更多循证医学证据支持。以下患者可以考虑使用生物治疗。

2.1 顽固性中-重度UC 中-重度的活动性UC, 对糖皮质激素治疗无效或激素依赖者, 和/或免疫抑制剂(如硫唑嘌呤等)治疗无效者, 或不能耐受上述药物治疗(存在禁忌证或严重不良反应)者。对确诊时具有上述预测疾病预后不良高危因素者, 如有条件, 可考虑早期给予IFX治疗。

2.2 急性重度UC 研究表明^[2], 需入院治疗且对静脉应用激素抵抗的严重UC患者, IFX能够减少50%的结直肠切除率。因此, IFX可作为急性重度UC患者进行长期免疫抑制治疗之前一种有效而安全的挽救性疗法。

总之, 适应证的推荐除了参照临床研究证据, 还应考虑IFX应用的效益风险比以及费用效益比, 并结合我国实际情况而定。但要注意应用生物制剂的时机, 使用时机太晚往往错过最佳治疗时间, 导致病情恶化或者并发症增多, 甚至死亡。

3 哪些患者不适合用生物治疗

活动性感染, 未经治疗的潜伏性结核病, 存在脱髓鞘疾病或视神经炎, 中-重度充血性心脏衰竭及恶性肿瘤病史患者不适合用。

4 生物治疗应用剂量和疗程

在ACT研究中, IFX 5 mg/kg与10 mg/kg剂量间并未显示差异, 故一般推荐5 mg/kg作为起始剂量。对于应答下降或失应答(下述)患者, 经调整剂量至10 mg/kg, 部分患者能重获应答。关于诱导和维持缓解的疗程, 国外多推荐在第0、2、6周给

予IFX 5 mg/kg作为诱导缓解, 随后每隔8 wk给予相同剂量作长程维持治疗. 结合我国国情, 长期使用IFX的费用颇大, 因此我们通常将IFX作为一种过渡, 待病情完全缓解且可停用激素后, 停用IFX继续以免疫抑制剂维持, 以期快速诱导缓解, 减轻并发症发生率和减少结肠手术率. 在本期中, 我们还首次报道应用低剂量IFX(3.5 mg/kg)治疗激素抵抗型UC患者, 在8 wk内是有效、安全的. 需要强调的是, 应尽可能长程连续规律给药^[8], 谨慎评估停药指征, 若根据症状变化不定期间断给药, 则可能导致应答下降、不良反应增加^[8,9]. IFX输液时程应>2 h, 并在经过处理输液反应训练的人员监护下进行.

5 何时可以停止生物治疗

目前关于终止生物治疗指征尚无定论, 关于UC停药可供参考的资料更少. 一般来说, 大多数患者开始生物治疗时即应当考虑到远期后续治疗. 患者类型、经济条件等都会影响治疗终止. CD治疗初步证据显示, 临床缓解>1年、CRP正常及黏膜愈合患者, 可以预见停药后维持1年缓解. 有研究表明^[10], 20%对IFX应答CD患者能够在一个可变时间范围内停药. 停药后潜在后果(复发、对重复诱导低应答、感染风险)应当就患者个体情况分别进行讨论. 一般认为, 对抗TNF治疗应答满一年的患者, 应当评估继续治疗获益与终止治疗的危险性. 对完成黏膜愈合及无活动性炎症生物学证据的患者可以考虑终止治疗. 但关于UC患者何时终止生物治疗还需要更多循证医学证据支持.

6 生物制剂不良反应及处理

IFX最常见的不良反应包括输液反应、感染、自身免疫、淋巴瘤和恶性肿瘤. 其他罕见但严重不良反应包括肝脏毒性, 诱发或加重多发性硬化症或视神经炎和充血性心力衰竭等^[11].

6.1 输液反应 在ACT研究中, 大约有10%的患者发生输液反应, 这一比例在存在抗IFX抗体患者中更高^[1]. 输液反应发生在药物输注期间和停止输注2 h内, 以轻-中度多见, 包括潮红、头痛、头晕、胸痛、咳嗽、呼吸困难、发热及皮肤瘙痒等. 减慢输液速度或暂时停止输液、预防性给予糖皮质激素和抗组胺药物^[11]可以缓解输液反应. 输液反应的产生与抗IFX抗体产生有关, 故规律给药、合并使用免疫抑制剂均可降低输

液反应的发生率.

6.2 迟发型过敏反应或血清病样反应 在UC患者中的发病率为1%-2%. 临床表现为肌痛、关节痛、发热、皮疹或类似的血清病样反应症状, 短期应用糖皮质激素能够有效改善症状^[12].

6.3 感染 (1)结核: IFX能够增加结核杆菌感染机会^[13], 多表现为肺外结核并常有播散过程. 在用药前加强结核潜在感染的筛选及预防性治疗能有效降低肺结核发病风险^[14], 用药期间应对结核分枝杆菌感染进行定期随访监测. T细胞斑点试验能够有效避免传统结核检测手段存在的观察者偏倚及假阴性问题. 对于活动性肺结核, 则应在IFX使用前彻底治愈^[14]; (2)其他依赖巨噬细胞的机会性感染: 在ACT研究中, 3%的患者发生了严重感染. Lichtenstein等^[15]采用多因素分析认为, 重症感染发生率与类固醇、麻醉剂及更严重的疾病活动性关系更大. 然而, 更多的研究^[16,17]则倾向于IFX能够增加机会性感染. 故应强调用药前严格排除感染, 用药期间严密监测; (3)此外, IFX还诱发乙型肝炎病毒复制, 因此开始IFX治疗前应进行乙型肝炎筛查和强化疫苗接种, HBsAg阳性者合用抗病毒治疗同时还要定期随访监测转氨酶及HBV DNA.

6.4 肿瘤 TNF能够促进细胞凋亡和抑制肿瘤, 而干扰这一途径会增加肿瘤的危险性. 但淋巴瘤本身的低发生率及联用免疫抑制剂, 都使鉴别IFX肿瘤危险性变得困难. Cottone等^[18]报道年龄是应用IFX发生严重感染和肿瘤的重要危险因素, 高龄患者(≥65岁)出现严重感染、肿瘤的发生率均高于低年龄(<65岁)及高龄但应用非生物制剂治疗者. 提示对于高龄患者, 使用IFX应格外注意安全问题.

6.5 心力衰竭及其他 鉴于应用IFX存在使心功能进一步下降的风险, 失代偿性心力衰竭患者应列为IFX禁忌症. 视神经炎和多发性硬化症的报道罕见, 可作为相对禁忌证^[19]. 我们应用IFX治疗的70多例UC患者中, 随访期间仅有1例患者发生皮肤瘙痒等轻微输注反应, 停止IFX治疗并予以醋酸地塞米松注射液治疗后症状很快消失. 未出现其他不良反应, 这除与我们严格掌握用药指征、控制滴速等有关外, 还可能与患者均为激素抵抗型, 治疗期间均正接受激素治疗、使用IFX剂量低及用药次数少等因素有关. 我们应用阿达木单抗治疗UC的病例目前还没有观察到与阿达木单抗治疗相关的不良反应.

■相关报道

中重度UC患者在第0、2、6周及间隔8 wk接受英夫利西单抗治疗在第8、30及54周较安慰剂组获得明显的临床缓解.

■创新盘点

本文介绍了应用英夫利西单抗(infliximab, IFX)生物治疗诱导顽固性溃疡性结肠炎缓解后采用硫唑嘌呤维持治疗、应用低剂量不同给药次数IFX生物治疗的经验及采用阿达木单抗进行转换治疗尝试。

7 生物治疗失应答及处理

7.1 原发性失应答 随机对照研究显示有10%-30%患者对抗TNF治疗起始即无应答,称之为“原发性失应答”,原发性无应答界定不应早于8-12 wk,即0、2、6 wk IFX诱导后即可确定是否应答,但是,很少有患者对前两次给药无应答而第3次给药时出现反应。

7.2 继发性失应答 起始对IFX应答而随时间推移失应答者称之为“继发性失应答”。继发性无应答可能由于病情相关因素或药物相关因素包括中和抗体产生,药物批号不同及生物逃逸机制导致。对IFX应答减低或失应答可通过增加剂量至10 mg/kg和减小注射间隔重获应答反应^[5],也可以换用其他生物制剂治疗。

8 生物治疗疗效预测因素

关于UC对IFX治疗应答预测因素研究资料较少^[20,21]。短期应答预测因素包括年轻患者及缺乏中性粒细胞胞浆抗体^[22]。结肠切除术独立预测因素包括缺乏短期临床应答,基线期CRP>5 mg/L及既往静脉应用激素或环孢霉素^[23]。但这些因素是否能预测疗效还需要更多循证医学证据支持。

9 几种特殊情况的处理

9.1 合并结核菌素试验阳性患者的处理 (1)胸部X线片提示活动性肺结核或结核菌素试验强阳性者必须予正规抗结核治疗并确定治愈后才能使用IFX; (2)有下列情况之一,胸部X线片提示陈旧性肺结核、结核菌素试验阳性、T细胞斑点试验阳性、近期有结核病接触史,但可排除活动性结核者,应先行抗隐性结核分枝杆菌感染预防性治疗后再使用IFX,并在使用IFX过程中继续进行预防性治疗(异烟肼治疗2 mo后开始使用IFX,并继续合用异烟肼4 mo),亦可在开始使用IFX时同用预防性治疗(开始使用IFX起合用异烟肼6 mo); (3)既往有结核病史已接受标准治疗并确定治愈者可直接开始IFX治疗^[24]。

9.2 合并HBsAg阳性患者的处理 (1)对HBsAg阳性伴转氨酶升高和/或HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/mL者,先予抗病毒治疗至转氨酶恢复正常且HBV DNA降至 $<10^3$ 拷贝/mL才开始IFX治疗,治疗期间继续进行抗病毒治疗; (2)HBsAg阳性但转氨酶正常且HBV DNA阴性者应在使用IFX前1 wk开始抗病毒治疗; (3)HBsAg阴性、抗HBc阳性者在IFX治疗期间应密切监测HBV DNA和HBsAg,若出现阳性则应加行抗病毒治疗。

9.3 妊娠期和哺乳期用药管理 妊娠期使用IFX的安全性属B级,即危险性较低。但为保险起见,建议妊娠期禁用,治疗过程中应避孕,若在治疗过程中怀孕宜停药。研究证明IFX的IgG1抗体在前3 mo妊娠期不透过胎盘,有限的统计资料亦提示妊娠期一直使用IFX妇女的婴儿畸形率并不高于普通人群。有研究证明,IFX的IgG1抗体在妊娠3 mo后可透过胎盘,因此理论上会增加新生儿机会感染的危险性、降低疫苗接种的有效性。IFX不进入乳汁,哺乳期使用IFX对婴儿无影响。

10 生物治疗方案

10.1 联合用药 在使用IFX前正在接受糖皮质激素治疗者,在开始IFX治疗时应继续原治疗。在取得临床完全缓解后可将糖皮质激素逐步减量至停用。尚不清楚在UC患者中联合使用硫唑嘌呤能否增强IFX的疗效。同时使用硫唑嘌呤能够减少抗IFX抗体的形成。在ACT研究中,抗核抗体和抗双链DNA阳性率分别为30%和10%。但两药长期合用可增加机会感染和淋巴瘤的发生风险,尤其应避免年轻患者长期两药合用。

10.2 药物过渡 对IFX应答的静脉激素抵抗住院患者,免疫调节剂治疗能够获得长期应答而无需重复规律治疗,尽管这一结论还需要更多证据证实。Järnerot等^[2]研究发现,在24例IFX治疗后2年的住院患者中,仅有4例需要追加IFX治疗,15例应答患者中有13例使用硫唑嘌呤随访两年。IFX治疗随后过渡到硫唑嘌呤疗法能够使急性严重UC患者获得长期应答,目前还很难解释在这一方面UC有别于CD的生物学原因。我们用IFX治疗激素抵抗型UC患者,取得临床应答后过度到硫唑嘌呤治疗,超过一半的患者能够获得长期应答,这种序贯治疗方案可能更适合中国国情。

随着研究的深入,目前对IFX应用于UC诱导和维持缓解治疗都有了新的评价和认识。然而如何寻求治疗和不良反应之间的平衡,掌握停药和转变治疗时机等问题仍需关注。我们期待更多的患者从中受益。

其他生物制剂还有阿达木单抗等,可以用于IFX不耐受患者的转换治疗。我们在国内率先报道应用阿达木单抗治疗重度顽固性UC,初步观察具有较好的安全性和有效性^[25]。

11 结论

生物制剂用于顽固性或者重度溃疡性结肠炎的治疗取得了较好效果,具有起效快、临床缓解率

及黏膜愈合率高及不良反应少等优点, 目前应用最广泛、循证证据最丰富的是IFX, 其次是阿达木单抗。但应严格掌握生物治疗适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、不良反应处理、生物制剂转换治疗时机, 并开展更多循证医学临床研究。

12 参考文献

- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans 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 [PMID: 16339095 DOI: 10.1056/NEJMoa050516]
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811 [PMID: 15940615]
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans 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 [PMID: 19596014 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.061]
- 江学良. 英夫利西单抗治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎临床观察. *中华消化杂志* 2010; 30: 564-565
- D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quarry A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212; quiz 213 [PMID: 21045814 DOI: 10.1038/ajg.2010.392]
- Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, Norman GL, Altstock RT, Van Steen K, Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007; 56: 1394-1403 [PMID: 17456509 DOI: 10.1136/gut.2006.108043]
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2609-2615 [PMID: 20518082]
- Su CG, Lichtenstein GR. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1544-1546 [PMID: 14598275]
- 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 [PMID: 14762776]
- 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 [PMID: 18832518 DOI: 10.1136/gut.2008.155812]
- Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-2073 [PMID: 19418577]
- Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-1324 [PMID: 12818276]
- Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segal S, Henckaerts L, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58: 501-508 [PMID: 18832524 DOI: 10.1136/gut.2008.163642]
- Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 309-313 [PMID: 15067625]
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-630 [PMID: 16678077]
- Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-936 [PMID: 18294633 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.012]
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285 [PMID: 16705109]
- Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, D'Inca R, Bossa F, Angelucci E, Biancone L, Gionchetti P, Ardizzone S, Papi C, Fries W, Danese S, Riegler G, Cappello M, Castiglione F, Annese V, Orlando A. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 30-35 [PMID: 20951835 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.026]
- Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-339 [PMID: 17631151]

■应用要点

探讨适合中国UC患者生物治疗方案, 包括使用剂量和疗程、生物制剂转换治疗时机、如何同其他药物联合或者序贯使用、不良反应处理。

■同行评价

本文思路清晰, 科学性佳, 可读性强, 具有一定临床指导意义。

- 20 Arijis I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, Leemans P, De Hertogh G, Lemaire K, Ferrante M, Schnitzler F, Thorrez L, Ma K, Song XY, Marano C, Van Assche G, Vermeire S, Geboes K, Schuit F, Baribaud F, Rutgeerts P. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2009; 58: 1612-1619 [PMID: 19700435 DOI: 10.1136/gut.2009.178665]
- 21 Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 49-54 [PMID: 19651627 DOI: 10.1136/gut.2009.183095]
- 22 Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, Arijis I, De Hertogh G, Hoffman I, Geboes JK, Rutgeerts P. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-128 [PMID: 17206703]
- 23 Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, Schnitzler F, Noman M, Van Assche G, De Hertogh G, Hoffman I, D'Hoore A, Van Steen K, Geboes K, Penninckx F, Rutgeerts P. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 219-225 [PMID: 21172214 DOI: 10.1016/j.crohns.2008.03.004]
- 24 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 英夫利西治疗克罗恩病的推荐方案(2011年). *中华消化杂志* 2011; 31: 822-823
- 25 江学良. 阿达木治疗重度顽固性溃疡性结肠炎个案报道. *医学新知杂志* 2012; 22: 143-145

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢!(《世界华人消化杂志》编辑部)。