

低剂量英夫利昔单抗不同给药次数治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎

高 净, 江学良

高净, 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

高净, 在读研究生, 主要从事炎症性肠病的研究。

北京医学奖励基金资助项目, No. XHYSJNJQZ-002

作者贡献分布: 此课题由江学良与高净设计; 病例选择、临床资料整理、数据分析及文章起草由高净完成; 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, 主任医师, 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: 2013-03-15 修回日期: 2013-04-04

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-28

Low-dose infliximab for corticosteroid-refractory ulcerative colitis: Impact of number of infusions on efficacy and safety

Jing Gao, Xue-Liang Jiang

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

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

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

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To assess the impact of number of infusions on efficacy and safety of low-dose infliximab in management of corticosteroid-refractory ulcerative colitis.

METHODS: Forty-one patients with corticosteroid-refractory ulcerative colitis were randomized into two groups: A ($n = 20$) and B ($n = 21$). The baseline characteristics of patients were similar between the two groups. Group A was treated with infliximab (3.5 mg/kg) at weeks 0 and 2, while group B was treated at weeks 0, 2 and 6. The mean duration was 4 wk. Corticosteroids and 5-aminosalicylates were maintained and gradually stopped after infliximab treatment. Clinical effect [clinical response, clinical remission, colonoscopic remission, Mayo score,

erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-Reactive protein (CRP), stool frequency] and safety were observed at 8 wk.

RESULTS: The clinical response rate, clinical remission rate and colonoscopic remission rate showed no significant differences between the two groups (70% vs 76%, 50% vs 52%, 55% vs 57%, all $P < 0.05$). The Mayo score, ESR, CRP and stool frequency decreased in both groups at 8 wk (all $P < 0.05$). Clinical response, clinical remission and colonoscopic remission were achieved in 30 (73%), 21 (51%), and 23 (56%) cases. Sixteen patients discontinued corticosteroid, and 14 patients were decreasing the dose of corticosteroid. Only 1 patient developed infusion reaction in the third therapy.

CONCLUSION: Low-dose infliximab (3.5 mg/kg) is effective and safe in management of Chinese patients with corticosteroid-refractory ulcerative colitis. The clinical response and remission rate are similar at 8 wk after the second therapy or the third therapy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Infliximab; Corticosteroid-refractory

Gao J, Jiang XL. Low-dose infliximab for corticosteroid-refractory ulcerative colitis: Impact of number of infusions on efficacy and safety. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1453-1457 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1453.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1453>

摘要

目的: 观察低剂量(3.5 mg/kg)英夫利昔单抗(infliximab, IFX)不同给药次数治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的有效性及安全性。

方法: 将41例激素抵抗型UC患者依据IFX不同给药次数随机分为A、B两组, A组20例, B组21例, 两组患者基线期临床特征基本相似。A组患者在第0、2周接受IFX(商品名: 类克,

■背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性炎症性肠道疾病, 其发病机制尚未完全阐明, 治疗缺乏特异性。近十年, 英夫利昔单抗(infliximab, IFX)应用于该病的治疗, 并取得了显著疗效。国内对IFX的有效性、安全性、剂量、应用方法等研究较少。

■同行评议者

高英堂, 研究员, 天津第三中心医院; 彭宗根, 研究员, 中国医学科学院医药生物技术研究所病毒室

■研发前沿

IFX在许多欧美国家已广泛应用于UC患者的治疗,但具体作用机制尚未完全阐明,其应答预测因素也需进一步探究,IFX的应用剂量及应用次数等问题仍在探讨。

100 mg/瓶)3.5 mg/kg静滴治疗2次, B组患者在第0、2、6周接受3次相同剂量的IFX治疗。在开始IFX治疗时患者继续原来糖皮质激素及氨基水杨酸制剂治疗,等取得临床缓解后将糖皮质激素逐步减量。观察第8周所有患者临床应答、临床缓解情况、内镜下黏膜愈合情况、糖皮质激素减量情况、Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数及不良事件。

结果: 治疗后第8周, 两组患者有效性观察: A组患者临床应答率为70%, 临床缓解率为50%, 内镜下黏膜愈合率为55%, Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数与治疗前相比均明显降低($P<0.05$)。B组患者临床应答率为76%, 临床缓解率为52%, 内镜下黏膜愈合率为57%, Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数与治疗前相比均明显降低($P<0.05$)。A、B两组患者临床应答率、临床缓解率及内镜下黏膜愈合率均无明显差异($P>0.05$), 两组患者治疗后的Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数均无明显差别($P>0.05$)。A、B两组所有患者临床应答率为73%, 临床缓解率为51%, 内镜下黏膜愈合率为56%。16例患者停用糖皮质激素, 14例患者减量。不良事件: 随访至第8周, 仅有1例患者在第3次静滴IFX过程中出现皮肤瘙痒等轻微输注反应, 给予停止治疗及醋酸地塞米松注射液等抗过敏处理后症状很快消失。未出现其他不良事件。

结论: 低剂量IFX(3.5 mg/kg)对激素抵抗型UC患者在8 wk内是有效、安全的。2次和3次IFX治疗后的患者获得临床应答率、临床缓解率及内镜下黏膜愈合率在第8周无明显差异。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 英夫利昔单抗; 激素抵抗型

核心提示: 低剂量英夫利昔单抗(infliximab, IFX)(3.5 mg/kg)对激素抵抗型溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)患者在8 wk内是有效、安全的。2次和3次IFX治疗后的患者获得临床应答率、临床缓解率及内镜下黏膜愈合率在第8周无明显差异。

高净, 江学良. 低剂量英夫利昔单抗不同给药次数治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1453-1457 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1453.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1453>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢

性非特异性炎症性肠道疾病, 治疗缺乏特异性, 导致病情反复、迁延, 并发症增多, 特别是激素依赖或者抵抗的患者治疗效果不理想^[1]。近年来, 国内外应用英夫利昔单抗(infliximab, IFX)治疗该病取得了一定疗效^[2,3], 但仍有一定的不良反应。我国目前对IFX有效性、安全性、剂量及应用方法等相关报道较少。本文首次尝试给予低剂量(3.5 mg/kg)IFX治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎患者, 通过合理的设计, 仔细的观察, 深入而恰当的分析, 证实IFX低剂量、不同给药次数治疗激素抵抗型UC的临床疗效, 为探索诱导UC患者临床应答及缓解的IFX的有效剂量及治疗次数提供了临床参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-12/2012-12来济南军区总医院消化科就诊的明确诊断为激素抵抗型UC患者41例(均符合2012年中华消化学会炎症性肠病协作组制定的诊断标准^[4]。其中男25例, 女16例, 年龄18-65岁, 病程6 mo-20年, 平均体质量56.5 kg, 累及左半结肠的12例, 累及全结肠的29例, 重度16例, 中度25例。纳入标准: (1)自愿作为受试对象, 签署知情同意书; (2)18-65岁, 女性或男性; (3)用药前1 wk肠镜及病理学检查证实的中重度活动性UC患者, Mayo评分^[5]≥6分, 内窥镜评分≥2分; (4)皮质激素抵抗^[1]患者: 指经相当泼尼松0.75 mg/(kg·d)治疗4 wk不缓解。排除病例: (1)活动性感染、慢性感染或近期有反复感染病史, 特别注意结核菌感染(包括活动性结核和潜伏结核感染)和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染; (2)充血性心力衰竭; (3)妊娠期或儿童; (4)对鼠源蛋白成分过敏; (5)神经系统脱髓鞘病变; (6)恶性肿瘤(包括现症和既往史)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 将41例激素抵抗型UC患者随机分为A、B两组, A组20例, B组21例, 两组患者基线期临床特征基本相似(表1)。A组患者在第0、2周接受IFX(商品名: 类克, 100 mg/瓶)3.5 mg/kg静滴治疗, B组患者在第0、2、6周接受相同剂量的IFX治疗。两组患者平均治疗疗程为4 wk, 平均治疗次数为2.5次。在开始IFX治疗时患者继续原来糖皮质激素及氨基水杨酸制剂治疗, 等取得临床缓解后将糖皮质激素逐步减量。随访至第8周, 观察所有患者临床应答、临床缓解情

■相关报道

经典的活动性溃疡性结肠炎试验1和2(active ulcerative colitis trials 1 and 2, ACT-1和ACT-2)发现, 在第8、26周, 5 mg/kg的IFX治疗组与10 mg/kg的IFX治疗组患者临床疗效无明显差异。

表 1 患者基线期基本特征

基本情况	A组	B组	P值
<i>n</i>	20	21	
性别: 男/女	12/8	13/8	0.90
年龄(岁)	33.9 ± 12.7	33.8 ± 15.2	0.98
病程(年)	4.2 ± 2.4	4.4 ± 2.7	0.83
Mayo评分(分)	10.1 ± 1.3	9.9 ± 1.4	0.73
C-反应蛋白(mg/L)	34.6 ± 17.2	35.6 ± 28.8	0.90
大便次数(次/d)	8.7 ± 2.3	8.5 ± 1.4	0.84
血沉(mm/h)	48.1 ± 27.3	42.7 ± 21.2	0.49

A组患者在第0、2周接受IFX(商品名: 类克, 100 mg/瓶)3.5 mg/kg 静滴治疗; B组患者在第0、2、6周接受相同剂量的IFX治疗。

况、内镜下黏膜愈合情况、Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数、糖皮质激素减量情况及不良反应。

1.2.2 临床观察: 大便情况: 治疗前及治疗后第2、4、8周患者大便次数、大便带血情况。

1.2.3 实验室检查: (1)治疗前及治疗后第2、4、8周检查1次C-反应蛋白及血沉; (2)治疗前及治疗后第8周各查1次血清钾、钠、氯、肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、总胆红素。

1.2.4 内镜检查: 观察治疗前及治疗后第8周结肠镜下肠黏膜病变情况, 包括红斑、血管纹理、组织脆性、糜烂出血等情况。

1.2.5 不良事件: 观察有无药物输注反应、迟发型过敏反应(血清病样反应)、药物性红斑狼疮及感染等不良事件的发生。记录不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归。

1.2.6 有效性评价: 采用改良的Mayo评分系统^[5]评价临床疗效。临床应答定义为Mayo评分相对于基线值的降幅 $\geq 30\%$ 及 ≥ 3 分, 而且便血的分项评分降幅 ≥ 1 分或该项评分为0分或1分; 临床缓解定义为评分 ≤ 2 分且无单个分项评分 >1 分; 黏膜愈合则被定义为内镜下评分为0或1分^[6]。

统计学处理 采用SPSS16.0进行统计学分析, 计量资料采用mean \pm SD表示, A、B两组患者治疗前后自身对照采用配对样本 t 检验, 治疗后不同组间临床应答率、临床缓解率及内镜下黏膜愈合率比较采用 χ^2 检验, 治疗后不同组间Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数比较采用独立样本 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 有效性观察

2.1.1 两组患者有效性观察: 治疗后第8周: A组患

者中, 14例获得临床应答, 10例获得临床缓解, 11例获得内镜下黏膜愈合, 6例无效, 临床应答率为70%, 临床缓解率为50%, 内镜下黏膜愈合率为55%。Mayo评分由治疗前平均10.1分 \pm 1.3分降为3.6分 \pm 3.1分($t = 9.43, P = 0.00, P<0.05$); 血沉由治疗前平均48.1 mm/h \pm 27.3 mm/h降为21.5 mm/h \pm 15.7 mm/h($t = 4.54, P = 0.00, P<0.05$); C-反应蛋白由治疗前平均34.6 mg/L \pm 17.2 mg/L降为11.2 mg/L \pm 8.6 mg/L($t = 6.19, P = 0.00, P<0.05$); 大便次数由治疗前每日平均8.7次 \pm 2.3次降为每日2.0次 \pm 1.3次($t = 11.03, P = 0.00, P<0.05$)。B组患者中, 16例获得临床应答, 11例获得临床缓解, 12例获得内镜下黏膜愈合, 5例无效, 临床应答率为76%, 临床缓解率为52%, 内镜下黏膜愈合率为57%, Mayo评分由治疗前平均9.9分 \pm 1.4分降为3.2分 \pm 2.9分($t = 12.03, P = 0.00, P<0.05$); 血沉由治疗前平均42.7 mm/h \pm 21.2 mm/h降为20.4 mm/h \pm 15.9 mm/h($t = 5.84, P = 0.00, P<0.05$); C-反应蛋白由治疗前平均35.6 mg/L \pm 28.9 mg/L降为10.0 mg/L \pm 6.9 mg/L($t = 4.99, P = 0.00, P<0.05$); 大便次数由治疗前平均8.5次/d \pm 1.4次/d降为2.0次/d \pm 1.3次/d($t = 16.07, P = 0.00, P<0.05$)。

2.1.2 A、B两组患者临床疗效相比: 第8周, 临床应答率($\chi^2 = 0.20, P = 0.66, P>0.05$)、临床缓解率($\chi^2 = 0.02, P = 0.88, P>0.05$)及内镜下黏膜愈合率($\chi^2 = 0.02, P = 0.89, P>0.05$)均无明显差异, 两组患者治疗后的Mayo评分($t = -0.38, P = 0.71, P>0.05$)、血沉($t = 0.21, P = 0.84, P>0.05$)、C-反应蛋白($t = 0.50, P = 0.62, P>0.05$)、大便次数($t = -0.12, P = 0.92, P>0.05$)均无明显差别。

2.1.3 A、B两组患者临床总疗效观察: 第8周, 41例患者中, 30例患者获得临床应答, 21例患者获得临床缓解, 23例患者获得内镜下黏膜愈合, 11例患者无效, 临床应答率为73%, 临床缓解率为51%, 内镜下黏膜愈合率为56%。16例患者停用糖皮质激素, 14例患者减量。

2.2 不良事件: 随访至第8周, 仅有1例患者在第3次静滴IFX过程中出现皮肤瘙痒等轻微输注反应, 给予停止治疗及醋酸地塞米松注射液等抗过敏处理后症状很快消失。所有患者肝脏功能、肾脏功能等均正常, 且未发生严重感染、肿瘤、神经系统病变等其他不良事件。

3 讨论

UC的病因和发病机制尚未完全阐明, 治疗缺乏

■创新盘点

首次尝试给予低剂量(3.5 mg/kg)的IFX治疗激素抵抗型UC患者, 在第8周, 大部分患者可获得临床应答及缓解, 结肠黏膜愈合, Mayo评分降低, 并逐步减停糖皮质激素, 并且发现2次和3次IFX治疗后, 患者临床应答率和缓解率在第8周无明显差别。

■应用要点

通过观察低剂量、不同给药次数IFX治疗激素抵抗型UC患者的临床疗效及安全性,为IFX的临床应用提供了一定的参考依据。

特异性,导致病程迁延,病情反复,并发症增多(结肠大出血、穿孔、癌变等),尤其是中重度UC^[7],3年死亡率高达13%^[8]。该病已严重威胁到患者的身心健康和生活质量,被世界卫生组织列为疑难病之一^[9]。20世纪40年代开始,糖皮质激素联合氨基水杨酸制剂用于中重度活动期UC的治疗,取得了显著的疗效。但是,据报道,仍然有30%-40%的患者对糖皮质激素治疗无效^[10,11]。目前该类患者(包括激素抵抗型UC)治疗效果及治疗后患者生活质量的改善并不理想,因此需要寻找新方法。

IFX是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)单克隆人鼠嵌合体IgG1抗体,由人体恒定区和鼠类可变区组成,25%为鼠源性,75%为人源性。1997年IFX被美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗克罗恩病(Crohn's disease, CD),2005年被美国FDA批准用于UC的疗效。IFX是应用于炎症性肠病时间最长、循证医学资料最多的生物制剂,也是目前唯一批准用于UC的生物制剂。IFX可与跨膜性和可溶性TNF- α 以高亲和力结合,抑制TNF- α 与受体结合,从而使TNF失去活性^[12]。虽然IFX对UC的作用机制仍不是十分明确,但IFX已被美国胃肠病学会(American College of Gastroenterology, ACG)作为A级药物治疗中重度激素抵抗或激素依赖型UC推荐列入指南^[13]。国外已有研究肯定了IFX的疗效及安全性,国内报道较少,仅江学良^[14]通过对40余例激素抵抗型UC经5 mg/kg的IFX治疗后观察发现,IFX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,如大便次数明显减少,2 wk内大便次数基本正常,而且临床有效率>85%,临床缓解率>70%。

关于英夫利昔单抗的应用剂量,ACG推荐适合溃疡性结肠炎的IFX的剂量为5 mg/kg。经典的活性性溃疡性结肠炎试验1和2(active ulcerative colitis trials 1 and 2, ACT-1和ACT-2)发现,第8周,ACT-1试验中,5 mg/kg的IFX治疗组与10 mg/kg的IFX治疗组患者获得临床应答率分别为69.4%、61.5%,临床缓解率38.8%、32%,ACT-2试验中^[6],5 mg/kg的IFX治疗组与10 mg/kg的IFX治疗组患者获得临床应答率分别为64.5%、69.2%,临床缓解率33.9%、33.0%,两项试验中5 mg/kg与10 mg/kg治疗组患者第8周在临床应答及缓解率上均无明显差别($P>0.05$)。结果提示,增加IFX剂量并未增加临床疗效。Järnerot等^[15]通

过一项随机、对照试验,观察了24例给予IFX治疗(剂量接近5 mg/kg)及21例对照患者的结肠手术切除率、死亡率、内镜下黏膜愈合及临床缓解情况,证实4-5 mg/kg的IFX治疗中重度UC是有效且安全的。是否更低的剂量IFX对UC患者仍然有效目前还没有相关研究。我们在本实验中首次采用3.5 mg/kg的IFX静滴治疗,在第8周,41例患者应答率为73%,临床缓解率为51%,内镜下结肠黏膜愈合率为56%。本实验中UC患者较ACT-1及ACT-2试验中患者病情较重,但在第8周获得临床应答率及缓解率与ACT-1及ACT-2的5 mg/kg剂量组相比有效性无明显差异($P>0.05$)。提示有可能本组UC患者对IFX敏感性更高,这种差异是否与病程及其他用药情况不同引起还需要进一步研究。

关于IFX给药次数,ACG推荐IFX以5 mg/kg的剂量分别于第0、2、6周给予静滴治疗以诱导缓解。有报道指出,对IFX前2次治疗无应答的患者很难在第3次治疗后获得临床应答,2次与3次IFX治疗后在第8周的临床疗效是否相同尚未见报道。本研究中,我们观察了3.5 mg/kg剂量的IFX 2次和3次治疗后患者的临床疗效,在第8周,UC患者获得临床应答率、临床缓解率及内镜下黏膜愈合率无明显差别($P>0.05$)。结果提示,在第8周,2次和3次IFX给药可以取得相同诱导缓解效果,这与ACT-1及ACT-2试验的5 mg/kg、10 mg/kg剂量组中3次IFX给药结果无明显差异($P>0.05$)。提示可能本组UC患者接受更少的给药次数能取得相同临床疗效。不同给药次数在8 wk后是否还有相同临床疗效还需要进一步进行研究观察。

不良反应观察方面,本试验随访期间仅有1例患者发生皮肤瘙痒等轻微输注反应,停止IFX治疗并给予醋酸地塞米松注射液等抗过敏治疗后症状很快消失。与ACT-1及ACT-2试验的第8周不良反应相比,本实验不良反应发生率降低,这除与我们严格掌握用药指证、控制滴速等有关外,还可能与本组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。关于IFX其他报道的不良反应包括迟发型过敏反应、严重感染、加重或诱发中度充血性心力衰竭、恶性肿瘤、自身抗体和药物性红斑狼疮、中枢神经系统脱髓鞘病、淋巴瘤等^[16],最常见的是结核分枝杆菌感染和肿瘤。从2001-2006年美国大约有130例患者使用IFX期间感染肺结核^[17]。Sandborn等^[18]报道了IFX的使用

可能会增加结肠切除术后的一些并发症. 本研究尚未发现严重感染、迟发型过敏反应、神经系统损害、肿瘤及狼疮样改变等严重不良事件.

总之, 接受低剂量IFX(3.5 mg/kg)治疗后的激素抵抗型UC患者, 在第8周可获得与ACT-1及ACT-2试验中5 mg/kg剂量组相似的临床应答率、临床缓解及内镜下结肠黏膜愈合率. 与治疗前相比, Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数降低, 并逐步减停糖皮质激素. 3.5 mg/kg的IFX对激素抵抗型UC的患者是有效、经济、安全的. 2次和3次IFX治疗后的患者获得临床应答率及缓解率在第8周无明显差异.

4 参考文献

- 1 Maltese P, Palma L, Sfara C, de Rocco P, Latiano A, Palmieri O, Corritore G, Annese V, Magnani M. Glucocorticoid resistance in Crohn's disease and ulcerative colitis: an association study investigating GR and FKBP5 gene polymorphisms. *Pharmacogenomics J* 2012; 12: 432-438 [PMID: 21788965 DOI: 10.1038/tpj.2011.26]
- 2 Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-987 [PMID: 16530532 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.048]
- 3 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 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.006]
- 4 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. 中华内科杂志 2012; 10: 818-831
- 5 D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786 [PMID: 17258735 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038]
- 6 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johannis 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]
- 7 Jopling WH. Long incubation period in kala-azar. *Br Med J* 1955; 2: 1013 [PMID: 13260652 DOI: 10.1136/bmj.2.4946.1013-a]
- 8 Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 680-687 [PMID: 18242604 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.004]
- 9 Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9 [PMID: 16378007 DOI: 10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68]
- 10 Sonu I, Blonski W, Lin MV, Lichtenstein GR. An approach to the management of refractory ulcerative colitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56: 213-231 [PMID: 20485258]
- 11 Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL, Svenningsen L, Thorsgaard N, Christensen LA, Bendtsen F. Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 28-33 [PMID: 21272801 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.09.004]
- 12 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 [PMID: 11788561 DOI: 10.1136/gut.50.2.206]
- 13 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523; quiz 524 [PMID: 20068560 DOI: 10.1038/ajg.2009.727]
- 14 江学良. 英夫利昔单抗治疗激素抵抗性溃疡性结肠炎的临床观察. 中华消化杂志 2010; 30: 564-565
- 15 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 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.003]
- 16 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 DOI: 10.3748/wjg.15.2067]
- 17 Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 147: 699-702 [PMID: 18025446 DOI: 10.7326/0003-4819-147-10-200711200-00006]
- 18 Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, Shen B, Hammel J, Remzi FH. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1202-1207; discussion 1202-1207 [PMID: 18536964 DOI: 10.1007/s10350-008-9364-7]

■同行评价

本文内容新颖, 科学性好, 具有临床实际参考价值.

编辑 田滢 电编 鲁亚静

