

溃疡性结肠炎治疗的现代观点

田玲玲, 刘丽娜

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 以往在欧洲及北美较为高发, 近年来我国发病率有逐年上升的趋势。UC 发病机制不明, 缺乏有效的根治手段, 随着临床及基础研究的不断深入, UC 的治疗手段日新月异, 本文通过对其进行汇总, 以期对 UC 的临床治疗提供一定的参考意见。

田玲玲, 刘丽娜, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116011

田玲玲, 主要从事溃疡性结肠炎的研究。

作者贡献分布: 本文综述由田玲玲完成; 刘丽娜审校。

通讯作者: 刘丽娜, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院消化内科。
liulina_dl@sohu.com
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2015-12-13
修回日期: 2016-01-10
接受日期: 2016-01-19
在线出版日期: 2016-03-08

Current approaches to management of ulcerative colitis

Ling-Ling Tian, Li-Na Liu

Ling-Ling Tian, Li-Na Liu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Li-Na Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. liulina_dl@sohu.com

Received: 2015-12-13
Revised: 2016-01-10
Accepted: 2016-01-19
Published online: 2016-03-08

Abstract

Ulcerative colitis (UC) still lacks the cure, but most patients can be well managed with drug therapy. Aminosalicylates remain the mainstay

treatment for UC patients. Glucocorticoids have remarkable anti-inflammatory effects and can induce remission rapidly. However, many cases may develop dependency or resistance, and adverse events during long-term use may also occur. As a result, glucocorticoids should be prescribed strictly according to the indication and application methods. Biologicals have great potentials for UC patients, especially for refractory UC patients. Nowadays, more and more new drugs and new formulations of traditional drugs, as well as novel regimens are introduced. The top-down therapy, which is utterly contradictory to the conventional step-up strategy, revolutionizes UC treatment. This paper aims to provide a comprehensive, evidence-based summary of current therapies for UC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Treatment; Advances

Tian LL, Liu LN. Current approaches to management of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1054-1063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1054.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1054>

摘要

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 目前尚无有效的根治手段, 但多数患者可通过药物治疗使病情得到有效控制。目前, 氨基水杨酸类制剂仍是 UC 治疗的中流砥柱; 糖皮质激素抗炎作用强, 诱导缓解速度快, 但考虑到其不良反应及激素依赖或抵抗等问题, 临床应用要严格掌握其适应症及使用方法;

■同行评议者

张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科; 蒋小华, 副教授, 副主任医师, 同济大学附属东方医院胃肠外科

生物制剂对UC患者, 尤其是难治性UC患者显示出较大的潜力. 近年来, UC治疗的新型药物及传统药物的新剂型相继面世, 治疗方案亦是不断推陈出新, 尤其是与以往传统“升阶梯”治疗方案截然相反的“降阶梯”方案的提出, 更是为UC的治疗提供了新思路. 本文旨在对UC治疗的新进展进行系统总结.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 溃疡性结肠炎; 治疗方法; 进展

核心提示: 本文参照国内外指南及相关临床试验数据, 对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)传统药物的新剂型、新型生物制剂、新的治疗方法及UC治疗方案的革新进行了总结, 为UC生物临床治疗提供参考.

田玲玲, 刘丽娜. 溃疡性结肠炎治疗的现代观点. 世界华人消化杂志 2016; 24(7): 1054-1063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1054.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1054>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)慢性反复发作的临床特点, 不仅给患者带来身体上的痛苦, 严重影响其生活质量和工作能力, 更产生了巨大的医疗资源及社会经济负担. 近年来, 随着药物制剂技术的发展, 特别是纳米技术的应用, 传统药物不断推陈出新, 而分子机制与临床研究的不断深入, 令以英夫利昔单抗(infliximab, IFX)为代表的生物制剂领域迸发出勃勃生机, 尤其治疗方案的不断改良与创新, 更是为UC的治疗提供了新见解. 现对UC治疗的现代观点综述如下.

1 药物治疗

1.1 氨基水杨酸类制剂 柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)是临床上最早用于治疗UC的氨基水杨酸类制剂. SASP对轻、中度UC诱导缓解率可达80%以上, 但同时约有10.0%-37.5%的患者在治疗过程中因不能耐受其不良反应(消化道症状、骨髓抑制等)而中断用药^[1]. 因此, 寻找其他安全性更高的可替代药物势在必行.

20世纪80年代, 随着乙基纤维素包膜和多聚基质核心技术的研发, 新型5-氨基水杨酸类制剂(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)面世,

主要包括美沙拉嗪、奥沙拉嗪等, 可在UC病变部位(远端回肠和结肠)缓慢释放出2分子5-ASA, 取代了SASP中作为载体的磺胺吡啶(sulfapyridine, SP), 不但有助于提高疗效, 更减少了由SP引发的不良反应^[1,2]. 目前, 该类药物已取代SASP成为轻、中度UC患者的治疗首选.

近些年来, 不断有关于ASA这一传统制剂的新剂型或新的治疗方案被提出. 有研究指出, 相同剂型的5-ASA, 保持总用量一致, 每日1次给药与每日多次(2次或3次)给药在疗效、不良反应发生率方面无明显差异^[3]. 2008-11, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准APRISO上市, 该药采用Intel-licor技术, 是迄今为止唯一可1日1次给药的5-ASA制剂, 主要用于18岁以上UC患者的维持治疗, 具有提高患者依从性, 并长期维持缓解的巨大潜力, 为传统制剂注入了新的生机^[4].

1.2 糖皮质激素 糖皮质激素(glucocorticoids, GCS)抗炎作用强, 诱导缓解速度快, 以往研究^[5]显示, GCS控制中、重度UC急性活动有效率高达90%, 但同时约25%的UC患者在使用GCS治疗过程中会产生激素依赖, 约16.7%的患者则可能产生激素抵抗^[6]. 对GCS依赖或抵抗者, 早期应用免疫抑制剂、生物制剂对病情的控制可能更为有效^[7]. 因此, 在GCS治疗过程中, 对转换治疗时机的判断至关重要. 国内一项研究^[8]表明, 脓血便的次数、结肠扩张程度、低白蛋白血症、高C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平为激素治疗无效的独立预测因子. 通常情况下, 静脉足量应用GCS 5 d(可提早至3 d, 或延迟至7 d)仍然无效, 则应考虑转换治疗方案^[9]. 首选药物补救治疗, 仍然无效则应立即手术治疗. 通常不推荐GCS用于UC缓解期的维持治疗, 有研究指出, 使用GCS治疗UC, 在第2周时即可对肾上腺功能产生明显的抑制作用^[10]. 此外, 应用GCS亦可导致机会感染、糖耐量异常等不良反应, 故临床使用激素应严格掌握其适应症及使用方法, 并积极预防不良反应的发生.

近些年来, GCS新型制剂如布地奈德、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate, BDP)等逐渐面世, 这类药物抗炎作用强, 同时可降低全身不良反应发生率. 研究^[11-13]显示,

■ 研发前沿

江学良在国内率先报道应用阿达木单抗(adalimumab, ADA)治疗重度顽固性UC, 初步观察具有良好的有效性及安全性. 冉志华等对78例应用硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)治疗的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的回顾性分析结果显示, TPMT基因突变预测血液学毒副反应的特异性为100%, 敏感性仅为25%, 提示IBD患者的TPMT活性降低和基因突变与嘌呤类药物的总不良反应和血液学不良反应可能相关, 但其临床应用价值有待进一步研究.

■ 创新盘点

本文对UC传统药物的新剂型(APRISO、Neoral)、新型生物制剂(ADA、Golimumab、Daclizumab等)、新的治疗方法(如粪便菌群移植)及UC治疗方案的革新(Top-down方案)进行了总结,并分析了特殊人群的药物治疗,同时详细阐述了传统治疗方案的最新观点。

布地奈德及BDP局部应用与泼尼松疗效相当,而其对肾上腺轴的抑制作用却微乎其微。此外,有学者指出布地奈德与5-ASA局部应用在疗效及不良反应发生率方面无明显差异^[14,15]。Bar-Meir等^[11]的研究显示,对美沙拉嗪灌肠治疗疗效欠佳的患者换用布地奈德,可有效诱导缓解。目前,国内由于药物供应问题尚缺乏大规模前瞻性随机对照试验,如果加入亚洲人群的实验数据,可使涵盖面更广泛,适用性更强。

1.3 免疫抑制剂

1.3.1 硫唑嘌呤和6-巯基嘌呤: 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)和6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)是UC治疗中最为常用的免疫抑制剂,主要用于激素无效或依赖者,此外,对于已服用最佳剂量5-ASA,但过早或频繁复发的患者,也是有效的^[16]。近年来,多项应用AZA治疗激素依赖、激素抵抗患者的临床试验表明其可长期维持缓解,降低复发率,并有效撤停激素^[17-19]。

AZA的最佳剂量是1.5-2.5 mg/(kg·d), 6-MP的最佳剂量是0.75-1.50 mg/(kg·d),一般认为亚裔人种剂量宜偏低,如AZA 1 mg/(kg·d)^[20],对此尚未达到共识。AZA/6-MP起效慢,约需2-4 mo。目前对于AZA/6-MP的疗程仍存在较大争议。相关研究显示,UC患者停用AZA后其复发风险有所增加:约1/3患者停药后12 mo内症状复发,约1/2患者停药2年内复发,约2/3患者5年内复发^[21]。另有研究^[22]指出, AZA持续用药超过4年时,仍具有临床优势。这些结果表明,患者似乎应当长期应用AZA,但仍需视个体情况决定。

1.3.2 环孢素A: 环孢素A(cyclosporin A, CsA)多用于难治性重症UC的治疗,目前已作为重症UC的抢救措施纳入指南,推荐使用剂量为2-4 mg/(kg·d),目标血药浓度为150-200 ng/L。Cheifetz等^[23]研究发现,静脉应用CsA短期应答率约为85%;随访1、2、5年,患者手术率依次为39%、42%和46%;此外,该研究亦指出,在治疗过程中逐步过渡至AZA或6-MP,可有效降低手术率,并使患者长期维持缓解。

目前已有研究^[24,25]证实CsA 2 mg/(kg·d)静脉应用与4 mg/(kg·d)疗效相当,且不良反应发生率更低,或为治疗的最佳剂量。近些年来,随着制药技术的革新, CsA新型微乳剂口服制剂-Neoral面

世。Neoral生物有效性高,在早期非对照试验中显示出较好的疗效,目前已在移植领域推广应用,或可取代CsA静脉应用,为CsA在UC治疗领域中开辟出新的天地。

1.3.3 他克莫司: 他克莫司通过抑制T淋巴细胞的激活及促炎细胞因子的产生发挥作用,常用于难治性UC(refractory ulcerative colitis, RUC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)合并肠痿的治疗^[26]。长期应用他克莫司治疗RUC效果好^[27],治疗反应率约为90%,缓解率约为65%。推荐使用剂量:静脉: 0.01-0.02 mg/(kg·d),口服: 0.1-0.2 mg/(kg·d),目标血药浓度为10-15 ng/mL。他克莫司作用机制与CsA类似,但作用强度可达CsA的100倍,且安全性较高,显效时间一般为2-4 wk。目前仅在一些回顾性非对照试验中肯定了其疗效^[28-30],仍需更多数据来证实其疗效和安全性。

1.3.4 甲氨蝶呤: 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)目前主要用于AZA治疗失败或对6-MP耐药的患者,对激素依赖性UC合并关节症状者疗效较好,现有的循证医学数据尚不足以推荐MTX用于UC的维持治疗^[31]。

1.4 抗生素 目前,抗生素仅用于合并细菌感染的UC患者及重症患者,多采用抗厌氧菌药物及广谱抗生素(甲硝唑、环丙沙星等)。最近, Khan等^[32]的一项Meta分析显示,抗生素在合并感染的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的诱导缓解及维持治疗中均起到了积极的作用。该研究中共收录了9个有关UC的随机对照试验,结果显示,抗生素组缓解率高于安慰剂组(未缓解者RR = 0.64, 95%CI: 0.43-0.96),但是各试验之间存在异质性($I^2 = 69\%$),且所使用的抗生素种类不尽相同。关于抗生素在活动期UC中的应用仍需进一步研究。

1.5 益生菌 肠道菌群失调和腔内抗原刺激是引发肠道炎症的主要刺激因素。益生菌制剂可直接补充肠道内正常存在的细菌,抑制致病菌的生长,减少肠道内毒素的产生,维持肠道菌群平衡。大量研究表明,益生菌治疗UC能有效延长缓解时间,降低UC相关结肠癌的发生,且其安全性相对较高。

目前,用于UC治疗的益生菌主要包括各类乳酸杆菌、双歧杆菌、各种混合共生菌群以及基因工程益生菌等。通常不同益生菌菌株

之间具有良好的共生关系, 并可协同增效, 比单株益生菌更能降低潜在致病菌在肠道中的定植^[33].

1.6 生物制剂

1.6.1 抗肿瘤坏死因子- α 制剂: 2005-09, FDA正式批准IFX用于6岁以上的UC患者, 开启了UC生物治疗的时代. IFX是一种人-鼠嵌合型肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)单克隆抗体, 可阻断TNF- α 的促炎效应, 并促进炎细胞的凋亡, 从而发挥抗炎作用.

IFX可有效诱导缓解, 并能促进肠道黏膜的修复, 有研究^[34]显示IFX亦能降低UC患者手术率, 提高患者生活质量. IFX目前主要用于对传统治疗反应欠佳的中、重度活动期UC患者. Croft等^[35]研究发现, 作为RUC的补救治疗方案, IFX的有效率高于CsA, 同时其不良反应发生率更低.

然而, 作为一种外源性抗体, IFX自身亦可诱导机体产生抗体, 引起急性输液反应、迟发型变态反应等不良反应, 同时降低疗效. 有研究显示, 约45%-54%的患者在严格遵从医嘱接受IFX治疗的过程中, 需要增加IFX的用量, 或缩短治疗间隔时间^[36,37], 这将导致UC患者缓解率降低, 手术率增加^[37], 而联合使用免疫抑制剂或抗组胺药物, 则能减少该情况的发生率^[38].

目前, IFX的远期安全性备受关注. 在2项随机双盲对照试验(ACT 1和ACT 2)中, 分别将364例中、重度UC患者随机分配至IFX 5 mg/kg治疗组、IFX 10 mg/kg治疗组及安慰剂组^[39]. 在ACT 1试验中, 随访至54 wk时, 3组中严重不良反应发生率分别为21.5%、23.8%和25.6%. 其中, IFX 5 mg/kg治疗组中出现视神经炎1例、严重感染3例、肿瘤1例(前列腺癌); IFX 10 mg/kg治疗组出现严重感染8例、结核1例、肿瘤1例(基底细胞癌). 在ACT 2实验中, 随访至30 wk时, 3组中严重不良反应发生率分别为10.7%、9.2%及19.5%. 其中, IFX 5 mg/kg治疗组中出现视神经炎1例、严重感染2例(1例死亡)、肿瘤1例(直肠癌); IFX 10 mg/kg治疗组中出现严重感染3例、多发运动神经元病合并传导阻滞1例. 多数患者不良反应表现为输液反应及消化道症状, 提示IFX远期安全性较好.

2012年, 阿达木单抗(adalimumab, ADA)

先后在美国及欧洲批准上市. ADA是一种纯人源化抗TNF- α 的IgG单抗, 可用于GSC或免疫抑制剂治疗失败的中、重度活动期UC. 推荐用药方案: ADA的初始剂量为160 mg, 2 wk后减量至80 mg, 然后每隔1 wk继续应用维持剂量40 mg^[40]. ULTRA 2试验评估了ADA用于UC治疗的远期疗效及安全性: 随访至第54周时, ADA组及安慰剂组应答率分别为30.2%、18.3%($P = 0.002$), 缓解率分别为17.3%、8.5%($P = 0.004$); ADA治疗组中不良反应发生率更低, 包括4例严重感染, 2例肿瘤(1例胃癌、1例鳞状细胞癌)^[41], 提示ADA的长期有效性及安全性较好.

Golimumab是一种纯人源化抗TNF- α 制剂, 目前已由FDA批准在美国上市. 研究^[42,43]证实, Golimumab可有效诱导缓解, 促进黏膜愈合, 并能长期维持缓解, 而其不良反应发生率与安慰剂无明显差异, 具有良好的应用前景.

1.6.2 其他生物制剂: Vedolizumab是一种针对整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的纯人源化IgG单克隆抗体, 可选择性抑制肠道中淋巴细胞的转运, 从而发挥抗炎作用. Vedolizumab的III期临床试验结果证实了其有效性^[44].

Daclizumab和Basiliximab均为IL-2受体(CD25)抗体制剂, 其中, Daclizumab为重组型人单克隆抗体, 而Basiliximab是嵌合型单抗, 两者均与IL-2R有高度亲和力, 通过阻断IL-2作用抑制炎症反应. 有文献指出^[45], Basiliximab与GSC联合应用可增加其疗效, Basiliximab对GSC耐药患者进行补救治疗, 可有效降低患者手术率. 目前关于Daclizumab的临床数据较少, Van Assche等^[46]研究发现, Daclizumab对中度活动性UC的疗效不甚理想.

Visilizumab是一种无FcR片段的纯人源化抗CD3单抗, 可选择性诱导活化的T细胞凋亡. 以往有研究提出Visilizumab或可用于GSC抵抗患者, 但这一结论并未在其III期临床试验中得到进一步证实^[47].

IFN- α 可诱导产生抗炎细胞因子(IL-1RA等), 并下调IL-13水平, 或可在UC治疗中占据一席之地. Tilg等^[48]研究发现, 经过为期12 wk的治疗后, IFN- α 治疗组与安慰剂组间疗效无明显差异. 未来仍需大规模随机对照试验以验证IFN- α 治疗UC的有效性.

Tofacitinib可选择性抑制酪氨酸激酶家

应用要点

本文参照国内外指南及相关临床试验数据, 详述了相关治疗的具体方案、药物的最佳剂量及部分药物的适宜血药浓度, 对临床治疗具有较好的指导意义.

■名词解释

难治性溃疡性结肠炎: 指经严格的内科治疗, 仍存在以下情况者: (1)慢性持续型; (2)再发后症状持续6 mo以上; (3)症状反复发作。包括激素依赖和激素抵抗。其中, 激素依赖指虽能保持疾病缓解, 但经激素治疗3 mo后, 其用量不能减少至10 mg/d以下, 或激素停药3 mo内复发; 激素抵抗指适当剂量的GCS[相当于泼尼松0.75 mg/(kg·d)]持续治疗4 wk以上疾病仍处于活动期, 其中重症UC静脉激素治疗1 wk无效即为激素抵抗。

族, 通过干扰信号转导途径, 直接影响T淋巴细胞的功能。Sandborn等^[49]发现, Tofacitinib可有效降低UC患者CRP及钙卫蛋白水平。目前, Tofacitinib的Ⅱ期临床试验结果证实其可有效诱导缓解, 但Tofacitinib用于维持治疗的疗效及安全性尚待明确^[49]。

1.7 特殊人群的药物治疗 SASP及其代谢产物SP可通过胎盘, 其中SP能从血浆蛋白中置换出胆红素, 但这并不会导致黄疸或胆红素脑病。多项研究^[50-52]显示SASP用于妊娠期和哺乳期是安全的, 但考虑到SASP会影响叶酸的吸收, 建议孕妇和计划怀孕的妇女补充足够的叶酸, 通常为推荐剂量的2倍, 即2 mg/d。

5-ASA的代谢产物N-乙酰-5-ASA能够通过胎盘。多数孕期应用5-ASA的研究结果提示其相对安全, 不增加出生缺陷的发生风险^[52,53]。近期, 一项Meta分析^[54]指出, 孕期应用5-ASA可使流产、早产及死产的发生率有所增加, 但不增加低出生体质量的发生率。5-ASA栓剂或灌肠液孕期可安全使用^[55]。

GCS可以通过胎盘, 其在胎盘的转运速率取决于其剂型, 胎盘对泼尼松和泼尼松龙的代谢效率高于地塞米松和倍他米松。胎儿体内这些药物的水平约为母体的10%。多数资料认为孕期使用GCS是安全的, 不会引起死产、早产、自发流产和出生缺陷等的发生率增加^[53,55,56]。需要注意的是, 孕期应用GCS者, 产时或剖宫产围手术期应给与冲击量。此外, GCS可于哺乳期应用。

多数研究结果认为IFX孕期应用相对安全^[57,58], 但在晚孕期, IFX或可影响胎儿免疫系统, 因此用药时应考虑本药对母亲是否为必须, 并以此为根据来决定下一步的个体化用药方案^[58]。迄今为止, 尚未进行对老年患者使用本药的特定研究, 未观察到本药的体内分布容积和清除率与年龄的相关性, 但由于通常老年人群感染的发病率较高, 因此应用于老年患者时应更加谨慎。

2 外科治疗

大多数UC患者通过药物治疗可使病情得到有效控制, 但仍有23%-45%的患者需手术干预, 在美国, 约1/3 UC患者最终需行手术治疗, 我国UC患者结肠切除率远低于西方国家, 考虑与文化背景及国内UC患者病情较轻有关^[59]。

无论如何, 手术治疗对于难治性UC, 尤其是急性重症UC患者而言, 仍是一种有效甚至可以挽救生命的治疗方法。

美国结直肠外科医师协会(American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS)指出, 内科治疗48-96 h病情无改善应作为手术指征, 继续观察或采取药物补救治疗将致手术指征及手术时机更难把握^[60]。Travis等^[61]研究发现, 无论患者是否应用GCS或CsA, 治疗第3天时若大便频率>8次/d或大便频率3-6次/d且CRP>45 ng/mL, 则其当次住院期间手术的概率为85%。此外, 提示手术风险增加的因素还包括: (1)确诊时年龄<50岁^[62]; (2)首次发作时表现为广泛结肠炎或急性重度结肠炎(acute sever colitis, ASC)^[62]; (3)中、重度UC患者病程≤3年^[63]; (4)曾经静脉应用GCS和/或CsA^[64]; (5)经规范治疗1年, 内镜下黏膜仍未完全愈合等^[62,64]。

UC的手术治疗包括急诊手术和择期手术。急诊手术通常选择的术式为全结肠切除-回肠造口, 手术目的在于去除病变肠段, 术后并发症的发生率约为23%-33%, 无穿孔的情况下死亡率约0%-4%^[59]。择期手术可供选择的术式较多, 其中全结肠切除-回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)最为常用。IPAA可避免会阴部伤口和永久性肠造口, 术后并发症发生率(19%-27%)及死亡率(0.2%-0.4%)较低, 患者生活质量接近正常人群^[65]。但是, IPAA可引起女性生育功能降低, 对于希望保留生育能力的女性患者, 可选择回肠-直肠吻合术(ileo-retal anastomosis, IRA)。

3 细胞治疗

3.1 白细胞分离法 目前, 白细胞分离法(lymphocytapheresis, LCAP)仅在日本应用相对广泛, 多用于中、重度RUC患者。该疗法通过使用醋酸纤维素滤过膜/聚酯纤维膜可有效清除循环系统中异常增多的中性粒细胞、单核细胞及炎性细胞因子等, 不良反应(包括头痛、眩晕等)多较轻微且易于控制。迄今为止, 最大规模的随机、双盲、对照试验结果显示, LCAP治疗组与对照组在应答率及缓解率方面均无明显差异^[66], 加之其价格昂贵, 是否值得临床推广有待商榷。

3.2 干细胞治疗 既往有研究指出, UC患者体内

结肠黏膜干细胞减少, 导致其弥漫性损伤的结肠黏膜无法有效再生和修复. 然而, 由于肠道上皮干细胞数量及来源有限, 加之在体外不能进行培养扩增, 使其应用受到限制. 与之相反, 脐带血干细胞数量多(总数 $>1 \times 10^8$ 个), 其增殖与转分化在结肠组织微环境中可自行完成, 不必进行结肠黏膜干细胞的分离和扩增. 此外, 脐带血干细胞表面抗原性很弱, 非清髓治疗时不需要做配型, 避免了传统清髓治疗的风险. 江学良^[67]率先在国内应用非清髓脐带血干细胞移植治疗激素抵抗型UC患者, 可有效诱导症状缓解并促进黏膜愈合. 干细胞移植为RUC的治疗提供了新的思路, 但其作用机制仍需进一步研究.

4 粪便菌群移植

粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将从健康个体中提取的粪便悬浮液导入另一个体胃肠道, 以达到治疗某种疾病的目的. 该操作过程可以使用的移植物包括新鲜粪便、冻存粪便或者从正常粪便菌群中提取、加工的微生物组合体. 这种新型疗法简便易行, 患者甚至可在家里自行实施.

2013-04, FMT首次列入临床指南, 用于治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI). 2013-05, FDA将FMT作为一种未经批准的研究性新药进行监管. 尽管目前FMT的临床适应症尚未得到明确界定, 但不可否认的是其在严重肠道菌群失调、慢性难治性肠病, 尤其是复发性CDI的治疗中起到了重要的作用.

与健康人群相比, UC患者结直肠菌群的多样性降低. 有研究指出复发性CDI患者经FMT治疗后可恢复正常的结肠菌群, 于是有学者开始探索将FMT用于活动性UC治疗的可行性. Khan等^[32]研究发现, 经过为期6 wk的治疗后, FMT组与安慰剂组(水)的缓解率依次为24%、5%, 差异有意义. 而另有研究, FMT组与安慰剂组(自体粪便移植)在临床及镜下缓解方面却无明显差异. 通过对比分析两项临床研究的试验设计及研究结果, 我们发现, FMT的治疗频率与持续时间是影响其疗效的重要因素, 此外, FMT的疗效还可能与递送方式(灌肠、ND管)及粪便捐赠者有关. 未来仍需要大规模随机对照试验以进一步明确FMT在UC治

疗中的地位.

5 治疗思路的变革

近些年来, UC治疗方案的选择成为关注的焦点. 经典的治疗策略建议疾病初期给予5-ASA和/或GCS诱导治疗, 如病情未得到有效控制可联合应用免疫抑制剂, 若上述治疗均无效则应用生物制剂治疗. 相对于这种传统的“升阶梯(Step-up)”治疗方案, 新近有学者提出截然相反的“降阶梯(Top-down)”的治疗模式: 对于中、重度IBD患者, 建议早期给予生物制剂以尽快诱导缓解, 可辅以5-ASA和/或免疫抑制剂治疗, 如病情不缓解必要时可联合应用激素. 传统“Step-up”治疗方案将生物制剂的应用置于治疗金字塔的顶端, 一方面是基于以往的流行病学研究结果: 超过50%的IBD患者始终为轻度病变而不需要激素或免疫抑制剂等治疗手段^[68]; 另一方面, 生物制剂的远期安全性尚需进一步研究证实, 而该类药物高昂的价格也是制约其应用的主要因素. 目前已有多项研究证明, Top-down方案的疗效较Step-up方案高出20%以上, 可有效撤停激素, 迅速诱导缓解, 促进黏膜愈合并维持良好的病程. Lichtenstein等^[69]研究显示, “降阶梯”治疗组缓解率高, 诱导缓解所需时间短, 复发率低. 此外, 有研究显示, 确诊后尚未接受任何治疗的患者对IFX的应答率接近100%, 而在接受过GCS或免疫抑制剂的患者应答率仅为60%-70%, 且肠黏膜愈合在“降阶梯”治疗组更为明显, 该研究亦指出, 虽然“降阶梯”治疗组不良反应的发生率较高, 但差异无统计学意义^[70]. 迄今为止, 关于Step-up方案及Top-down方案的疗效评估多集中在CD患者群中, 今后, 仍需大样本随机对照试验对两种方案进行更为客观准确的评价.

6 结论

UC为慢性非特异性炎症性病变, 其病因及发病机制尚不清楚, 目前仍缺乏有效的根治手段. 在UC治疗前, 不仅需要对患者的病情进行详细的评估, 包括病变部位、累及范围、病程长短、严重程度及全身状况等, 还要结合患者的经济情况, 在尊重患者意愿的基础上, 予以相应的个体化治疗. 在治疗过程中, 应向患者强调长期、定时、足量用药的重要性,

同行评价

本文系统地回顾了UC的治疗方法及其进展, 论述清晰, 表达清楚, 条理性强, 对UC的临床治疗具有一定的指导意义.

并详细说明所用药物可能产生的不良反应, 督促患者定期复查, 以达到维持缓解、预防癌变的目的。

7 参考文献

- Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 2000; 23: 429-448 [PMID: 11085348]
- Kawai S. [Treatment of rheumatic diseases: current status and future prospective. Topics: II. Immunosuppressant/antirheumatic drugs; 2. Salazosulfapyridine]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2011; 100: 2910-2917 [PMID: 22175130]
- 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 [PMID: 20064514 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.054]
- 崔艳丽, 史亦丽, 张岩. 溃疡性结肠炎治疗药物美沙拉秦剂型的发展与应用. *中国现代医学杂志* 2009; 24: 3763-3766
- 蒋蔚茹. 炎症性肠病的认识和治疗进展. *上海医药* 2010; 31: 208-210
- Ueda K, Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, Saeki T, Kioka N, Komano T, Hori R. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J Biol Chem* 1992; 267: 24248-24252 [PMID: 1360010]
- Cohen RD. How should we treat severe acute steroid-refractory ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 150-151 [PMID: 18844216 DOI: 10.1002/ibd.20776]
- 魏娟, 陆恒, 王少东, 汪芳裕. 激素抵抗型重症溃疡性结肠炎的外科手术指征的探讨. 2012中国消化病学大会(CCDD2012), 2012: 93-94
- 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(2012年, 广州). *胃肠病学* 2012; 17: 763-781
- Löfberg R, Danielsson A, Suhr O, Nilsson A, Schiöler R, Nyberg A, Hultcrantz R, Kollberg B, Gillberg R, Willén R, Persson T, Salde L. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1713-1718 [PMID: 8964395]
- Bar-Meir S, Fidler HH, Faszczuk M, Bianchi Porro G, Sturniolo GC, Mickisch O, Müller R, Greinwald R, Chowder Y, Grobota V. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 929-936 [PMID: 12847368]
- Di Blasi M, Giannelli C, Gioemi A, Luminari M, Russello D, Biraghi M. Beclomethasone dipropionate vs prednisolone phosphate: Double-blind study with enemas in ulcerative colitis. Preliminary results. *Gazz Med Ital-Arch Sci Med* 1999; 158: 5-15
- Campieri M, Cottone M, Miglio F, Manenti F, Astegiano M, D'Arienzo A, Manguso F, D'Albasio G, Bonanomi A, Galeazzi R, Orlando A, Castiglione GN, Gionchetti P. Beclomethasone dipropionate enemas versus prednisolone sodium phosphate enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 361-366 [PMID: 9690726]
- 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
- Lémann 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 [PMID: 8580278]
- Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1399-1406 [PMID: 22777340 DOI: 10.1038/ajg.2012.196]
- Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53 [PMID: 15972298]
- Actis GC, Pellicano R, David E, Sapino A. Azathioprine, mucosal healing in ulcerative colitis, and the chemoprevention of colitic cancer: a clinical-practice-based forecast. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010; 9: 6-9 [PMID: 19906011]
- Thia KT, Li M, Ling KL, Kong SC, Ooi CJ. Azathioprine is effective in corticosteroid-dependent Asian inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 809-815 [PMID: 20645318 DOI: 10.1002/ibd.21382]
- Hibi T, Naganuma M, Kitahara T, Kinjyo F, Shimoyama T. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 740-746 [PMID: 14505127]
- Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, Annesse V, D'Albasio G, Manes G, Travis S, Porro GB, Ardizzone S. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2760-2767 [PMID: 19623172 DOI: 10.1038/ajg.2009.410]
- Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, Kremeyer K, Lorenz D, Rainer O, Vogel I, Böcker U, Böhm S, Büning C, Duchmann R, Gerken G, Herfarth H, Lügering N, Kruis W, Reinshagen M, Schmidt J, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Galle PR, Hommes DW, D'Haens G, Rutgeerts P, Neurath MF. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. *Dig Dis Sci*

- 2006; 51: 1516-1524 [PMID: 16927148]
- 23 Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, Present DH. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 107-112 [PMID: 20679905 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e883dd]
 - 24 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 [PMID: 14517785]
 - 25 Actis GC, Ottobrelli A, Pera A, Barletti C, Ponti V, Pinna-Pintor M, Verme G. Continuously infused cyclosporine at low dose is sufficient to avoid emergency colectomy in acute attacks of ulcerative colitis without the need for high-dose steroids. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 10-13 [PMID: 8409289]
 - 26 Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K, Chiba T. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 589-597 [PMID: 18549460 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03764.x]
 - 27 Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1214-1220 [PMID: 18761706 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03841.x]
 - 28 de Saussure P, Soravia C, Morel P, Hadengue A. Low-dose oral microemulsion ciclosporin for severe, refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 203-208 [PMID: 16091057]
 - 29 Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoeft T, Homann N, Bruening A, Ludwig D, Stange EF. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 317-324 [PMID: 12479646]
 - 30 Baumgart DC, Pintoff JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1048-1056 [PMID: 16573777]
 - 31 El-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD007560 [PMID: 19588435 DOI: 10.1002/14651858.CD007560.pub2]
 - 32 Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 661-673 [PMID: 21407187 DOI: 10.1038/ajg.2011.72]
 - 33 Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 454-459 [PMID: 20018654 DOI: 10.1073/pnas.0910307107]
 - 34 夏璐, 王正廷, 李晓露, 冯燕君, 程吉华, 戴欣, 刘慧黎, 钟捷. 英夫利昔治疗溃疡性结肠炎临床疗效的荟萃分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2012; 21: 632-636
 - 35 Croft A, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 294-302 [PMID: 23786158 DOI: 10.1111/apt.12375]
 - 36 Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, Filippi J, Flourié B, Hebuterne X, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2617-2625 [PMID: 20736936 DOI: 10.1038/ajg.2010.345]
 - 37 Rostholder E, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. Outcomes after escalation of infliximab therapy in ambulatory patients with moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 562-567 [PMID: 22239070 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04986.x]
 - 38 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 [PMID: 20393175 DOI: 10.1056/NEJMoa0904492]
 - 39 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 [PMID: 16339095]
 - 40 Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-787 [PMID: 21209123 DOI: 10.1136/gut.2010.221127]
 - 41 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-265.e1-e3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
 - 42 Sandborn WJ, Feagan B, Marano C, Strauss R, Johanns J, Zhang H. A phase 2/3 randomized, placebo-controlled double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Pursuit SC. *Gastroenterology* 2012; 142 Suppl 1: S-161
 - 43 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P. Subcutaneous

- golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109.e1 [PMID: 23770005 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.010]
- 44 Feagan BG, Rutgeerts PJ, Sands BE, Sandborn WJ, Colombel JF, Hanauer S. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: Results of GEMINI 1, a randomized placebo-controlled double-blind multicenter phase 3 trial. *Gastroenterology* 2012; 142 Suppl 1: S160-S161
 - 45 Creed TJ, Probert CS, Norman MN, Moorghen M, Shepherd NA, Hearing SD, Dayan CM. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1435-1442 [PMID: 16669958]
 - 46 Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, Salzberg BA, Silvers D, Monroe PS, Pandak WM, Anderson FH, Valentine JF, Wild GE, Geenen DJ, Sprague R, Targan SR, Rutgeerts P, Vexler V, Young D, Shames RS. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. *Gut* 2006; 55: 1568-1574 [PMID: 16603634]
 - 47 Sandborn WJ, Colombel JF, Frankel M, Hommes D, Lowder JN, Mayer L, Plevy S, Stokkers P, Travis S, Van Assche G, Baumgart DC, Targan SR. Anti-CD3 antibody visilizumab is not effective in patients with intravenous corticosteroid-refractory ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 1485-1492 [PMID: 20947884 DOI: 10.1136/gut.2009.205443]
 - 48 Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, Lochs H, Kaser A, Colombel JF, Ulmer H, Rutgeerts P, Krüger S, Cortot A, D'Haens G, Harrer M, Gasche C, Wrba F, Kuhn I, Reinisch W. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 1728-1733 [PMID: 14633951]
 - 49 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616-624 [PMID: 22894574 DOI: 10.1056/NEJMoa1112168]
 - 50 Nørgård B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sørensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 483-486 [PMID: 11284776]
 - 51 Nørgård B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sørensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52: 243-247 [PMID: 12524407]
 - 52 Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 79-85 [PMID: 12721680]
 - 53 Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, Present DH. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656-661 [PMID: 15089898]
 - 54 Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271-275 [PMID: 18242053 DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.11.010]
 - 55 Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 116-127 [PMID: 23897285 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.135]
 - 56 Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 93-101 [PMID: 15013068]
 - 57 Khan N, Asim H, Lichtenstein GR. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1699-1708 [PMID: 25406728 DOI: 10.1517/14740338.2014.973399]
 - 58 Androulakis I, Zavos C, Christopoulos P, Mastorakos G, Gazouli M. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13205-13211 [PMID: 26715803 DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13205]
 - 59 兰平, 练磊. 溃疡性结肠炎的手术治疗. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 159-161
 - 60 Ross H, Steele SR, Varma M, Dykes S, Cima R, Buie WD, Rafferty J. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 5-22 [PMID: 24316941 DOI: 10.1097/DCR.000000000000030]
 - 61 Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-910 [PMID: 8984031]
 - 62 Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431-440 [PMID: 19101844 DOI: 10.1080/00365520802600961]
 - 63 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 [PMID: 19596014 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.061]
 - 64 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]
 - 65 Scarpa M, Angriman I, Ruffolo C, Ferronato A, Polese L, Barollo M, Martin A, Sturniolo GC, D'Amico DF. Health-related quality of life after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: long-term results. *World J Surg* 2004; 28: 124-129 [PMID: 14708057]
 - 66 Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Löfberg R, Hibi

- T, Wang T, Gustofson LM, Wong CJ, Vandervoort MK, Hanauer S. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 400-409 [PMID: 18602921 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.023]
- 67 江学良. 非清髓脐带血干细胞治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎临床研究. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 423-426
- 68 Baert F, Caprilli R, Angelucci E. Medical therapy for Crohn's disease: top-down or step-up? *Dig Dis* 2007; 25: 260-266 [PMID: 17827952]
- 69 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]
- 70 Löwenberg M, Peppelenbosch M, Hommes D. Biological therapy in the management of recent-onset Crohn's disease: why, when and how? *Drugs* 2006; 66: 1431-1439 [PMID: 16906776]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。