

炎症性肠病治疗新策略

蒋巍, 张顺财

蒋巍, 张顺财, 复旦大学附属中山医院消化内科 上海市 200032

作者贡献分布: 本文由蒋巍综述, 张顺财审校。

通讯作者: 张顺财, 200032, 上海市, 复旦大学附属中山医院消化内科. doctorzhangsc@163.com

电话: 021-64041990-2424

收稿日期: 2008-05-17 修回日期: 2008-06-20

接受日期: 2008-06-30 在线出版日期: 2008-08-08

New strategies in therapy for inflammatory bowel disease

Wei Jiang, Shun-Cai Zhang

Wei Jiang, Shun-Cai Zhang, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Shun-Cai Zhang, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China. doctorzhangsc@163.com

Received: 2008-05-17 Revised: 2008-06-20

Accepted: 2008-06-30 Published online: 2008-08-08

Abstract

Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease (IBD) has some limitations. The impressive results of new biological agents in the treatment of patients who were refractory to standard therapy have led to a clinical debate about "step-up versus top-down strategy". Recent studies in newly diagnosed patients of refractory Crohn's disease have shown that early administration of infliximab with azathioprine (top-down therapy) is superior to conventional "step-up" therapy in induction and maintenance of remission, mucosal healing and so on, which may mean to modify the natural history of disease. However, several factors confine the use of biological agents as first-line therapy for IBD patients. Recent debates are focusing on where biologics should be positioned within the current treatment strategies so as to maximize efficacy while balance risk.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biological agents; Step-up therapy; Top-down therapy; Natural history

Jiang W, Zhang SC. New strategies in therapy for

inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(22): 2497-2502

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的传统药物治疗存在很大的局限性.生物制剂带来的令人振奋的效果,引发了一场上阶梯(step-up)和下阶梯(top-down)治疗策略之间的较量.针对新发的难治性克罗恩病(crohn's disease, CD)患者,最新研究显示,下阶梯(top-down)治疗较目前标准治疗在诱导和维持疾病缓解、促进黏膜愈合等方面均有明显优势,其可能改变疾病的自然病史.然而,仍有一些因素限制生物制剂作为一线治疗用于IBD患者.目前,如何摆放生物治疗的地位以获取最佳效益风险比成为IBD治疗的争论焦点.

关键词: 炎症性肠病; 生物制剂; 上阶梯治疗; 下阶梯治疗; 自然病史

蒋巍, 张顺财. 炎症性肠病治疗新策略. *世界华人消化杂志* 2008; 16(22): 2497-2502

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2497.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因尚不十分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).该病的发病率及患病率在全球均报道有继续增加.过去10年间,随着抗肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)mAb等生物制剂的问世,带给IBD患者更多崭新而有效的治疗选择.同时,改变疾病的自然病史、最大限度地提高生活质量逐渐成为IBD的最终治疗目标.经典的“上阶梯(step-up)”即金字塔型治疗模式在过去一直为IBD专家们所推荐.但最近,一种颠覆传统的“下阶梯(top-down)”即倒金字塔型治疗策略的提出引起了广泛关注.“如何摆放生物治疗的地位以获取最佳效益风险比”成为了目前IBD治疗的争论焦点.本文就此方面进展作一简要介绍.

■背景资料

炎症性肠病的传统治疗存在很大局限性,而抗肿瘤坏死因子 α 等生物制剂的相继问世,不仅提供了新的治疗选择,更是在治疗模式上带给人新的启发.

■同行评议者

任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科

■ 研发前沿

“下阶梯”治疗策略有可能改变炎症性肠病的自然病史, 而如何摆放生物治疗的地位以获取最佳效益风险比成了目前炎症性肠病治疗中的争论焦点。

1 传统治疗策略及其局限性

传统的IBD治疗策略, 是根据对病变范围、严重程度、病程分期和并发症的评估, 同时引入疾病活动指数(DAI), 采用建立在氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂基础上的金字塔型治疗方案。这种渐进式的治疗模式在过去一直为IBD专家们所推荐, 然而这其中存在很大的局限性。

5-氨基水杨酸(5-ASA)和柳氮磺胺吡啶(SASP)被认为是UC的治疗支柱, 但对CD患者却不能有效地维持缓解^[1]。

对大部分活动期的IBD, 皮质类固醇能快速地诱导缓解, 但对维持缓解却缺乏功效; 况且长期使用激素还会导致骨质疏松、糖尿病、高血压等毒副作用。虽然人群研究发现少于50%的患者需终身使用皮质类固醇治疗, 但在基于医院的研究中发现: 尽管接受正规的传统内科治疗, 疾病却仍在进展, 其中以并发症的出现最为常见^[1]。另外, 当患者逐渐出现对激素无反应或依赖时, 便需免疫抑制剂介入作为辅助治疗, 而这些患者中, 一年累积手术率在CD和重度UC分别达到36%和28%^[1]。

另有证据显示, 皮质类固醇能通过干扰免疫细胞凋亡从而打破机体的免疫耐受, 即所谓的“皮质类固醇诱导的耐受缺失”。回顾Crohn's病的发生机制, T淋巴细胞凋亡缺陷所致的自身免疫耐受缺失在其中扮演了相当重要的角色。然而, 治疗剂量的皮质类固醇在作用于活动期靶细胞的同时, 亦能对T淋巴细胞的凋亡起抑制作用。这将使Crohn's病的远期炎症进程复杂化^[2]。因此也给临床工作带来了质疑: 将皮质类固醇作为一线治疗是否恰当?

硫唑嘌呤(AZA)和6-巯基嘌呤(6-MP)对CD和UC的诱导和维持缓解均有效, 但由于显效慢及一些潜在的副作用限制了该类药物的使用^[1-2]。而对MTX肌注有应答的活动性CD, MTX亦能有效维持缓解; 他还适用于对AZA/6-MP治疗不耐受或失败者^[3]。而尽管将免疫抑制剂用于对激素无反应的患者看似合理, 但目前仍缺乏对其长期预后的跟踪调查^[1]。基于各研究的异质性(对人群的设定、疾病复发的定义以及免疫抑制剂适应症和手术指征存在差异), 确诊CD后的首个15年内需行手术的概率在38%-96%范围之间^[4]。

少数由infliximab(IFX)诱导缓解的CD住院患者(包括部分已打算行手术治疗者), 将IFX用于维持缓解同样有效^[5]。但在大多数的指南中,

IFX仍是被推荐作为术前最末的药物性治疗措施。

总之, 传统治疗虽在一定程度上改善部分IBD患者的生存质量, 但仍有相当部分患者存在治疗困难, 并且传统治疗策略似乎无法改变疾病的自然病史。

2 治疗目标

过去10年间, 随着生物制剂的问世, 带给IBD患者更多崭新而有效的治疗选择。医患双方也不再仅仅满足于疾病症状的改善。目前内科医师们正通过各种治疗渠道, 设法在避免激素使用下诱导IBD临床缓解, 并维持缓解, 促进黏膜修复, 减少复发, 防治并发症, 降低手术率, 最大限度地提高生活质量。对儿童患者而言, 还应促进其生长发育。

这便涉及如何评估病情的问题。UC的评估相对简单, 他的活动几乎总与腹泻或血便相关, 而且通过肠镜即能较容易地明确病变; 然而由于CD表现存在多异性, 他的评估就复杂的多。因而临床工作中, 多数医生仍按患者主诉来判断CD病情, 这与生化指标或内镜下改变的相关性较差。在临床试验中, CDAI(Crohn's病活动指数)常被用作衡量指标, 但CDAI亦主要以症状为参数, 他与内镜下和组织学改变相关性亦较弱^[6]。可惜, 目前对CD临床和内镜下缓解尚缺乏明确的定义。

近年来, 改变疾病的自然病史已逐渐成为IBD治疗的最终目标。临床研究中, 内镜结果对于功效判断显得日益重要, 综合黏膜修复、住院和手术需求等指标被认为可用来评判IBD自然病史的改变^[7]。Vermeire *et al*^[7]就“目前常用治疗措施能否改变CD自然病史”的问题对一些临床研究结果进行了总结(表1)。也有越来越多的研究证实IFX能够促进黏膜修复, 而这与住院率和手术率的减少密切相关^[8-9]。可惜, 至今尚无研究报道IFX治疗达到的肠黏膜病变愈合与CD自然病史的相关性。

3 生物制剂

3.1 IFX 生物制剂问世之前, 大多数对传统治疗无效的Crohn's病患者最终需行手术治疗, 然而即使切除所有临床上明显的病损, CD还可能复发。一种人-鼠嵌合抗TNF- α 单克隆IgG1抗体的出现, 打破了这个局面。1998年起, IFX(Remicade[®])就获FDA批准用于对常规治疗无效的成人活动性中重度CD及合并瘘管者。ACCENT^[10-11]等多项临床研究证实: 对活动性CD, IFX能迅速修复黏膜, 发挥激素助减剂作用, 并能促使瘘管(包括肛瘘、皮瘘或直肠阴道瘘)

闭合; 而对由IFX诱导缓解者继以每隔8 wk 1次的持续给药, 亦能有效维持缓解. 一项随机对照开放式III期试验REACH^[12]显示, IFX用于治疗儿童中重度CD的有效和安全性与成人相当. 基于该研究结果, 2006年FDA批准IFX用于儿童CD的治疗, 2007年此扩大适应证亦在欧盟(EU)获准. ACT两项大型临床试验^[13]证实IFX对常规治疗无效的活动性UC同样有效, 并有短期的维持缓解功效. 但在疗效长期维持方面, 目前尚缺乏相关资料. 甚至为避免结肠切除, 把IFX作为急性中重度UC的补救治疗, 也看似有效^[14]. 因而2005-09/2006-03, IFX又先后获FDA和EU批准用于治疗中重度UC. 然而对于UC, 手术是一种较为有效的治疗手段, 而且多数患者对5-ASAs类药物反应较好, 因此Datamonitor(著名的市场调研公司)预期生物制剂在UC治疗领域不会有大的成绩. 另有一些临床研究显示IFX对改善IBD引发的肠外表现同样有效, 如坏疽性脓皮病、葡萄膜炎、关节炎等^[15].

由于生物制剂在IBD治疗中的独特疗效, 其应用安全性问题因而备受关注. IFX使用已近10年, 从上市前的临床试验到上市后世界范围的临床研究、药物不良反应监测和登记^[16]、案例报告等资料的积累, 对其不良反应的认识逐步加深. 一方面, IFX具有免疫原性, 中和抗体的产生可引起输液反应、迟发的血清病样反应和疗效降低. 另一方面, IFX的严重不良反应主要包括机会性感染(尤其结核)、淋巴瘤和加重已存在的充血性心力衰竭等. 我国属结核病高发国家, 相关的筛查、监测和防治工作应更为严格. 但一项多因素Logistic回归分析显示, 是否使用IFX在死亡、严重感染及恶性肿瘤的发生率上不存在显著差异^[17]. 换言之, 目前尚无证据表明用IFX治疗会增加恶性事件的发生率.

15年来IFX进行了各项临床试验, 期间全球也已有将近92.5万人使用该药进行治疗, 他在治疗各适应证时的安全性和疗效已得到了很好的证实. 获国家食品药品监督管理局批准, 2007-09-01起, IFX(类克[®])也正式在中国上市.

3.2 其他生物制剂 近两年来, 一些新型的生物制剂也开始进入临床或正在进行早期试验. 对CD而言, 其中完全人源化的抗TNF- α 单克隆IgG1抗体-Adalimumab(Humira[®]), 人源化的抗TNF mAb Fab片段-Certolizumab-pegol(Cimzia[®])以及人源化的抗 α 4整合素IgG4抗体-Natalizumab(Tysabri[®]), 在对照试验结果中显得最具前途^[18].

表 1 不同治疗措施对Crohn's病自然病史的影响

	黏膜修复	降低手术需求	减少术后复发
糖皮质激素	否	否	否
硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤	是	否	是 ¹
甲氨蝶呤	是	否	未知
肠内营养	是	否	是
IFX	是 ¹	是 ¹	未知

¹随机对照研究.

Adalimumab是完全人源化的自身给药型生物制剂, 即使是对IFX抵抗或不耐受的患者, 亦显示出了良好的功效和安全性. 因此, 2007年初Humira已被FDA批准用于成人难治性和/或对IFX抵抗或不能耐受的中重度CD的治疗, 他可减轻患者的症状体征并能有效地诱导和维持缓解.

Certolizumab-pegol具有较弱的免疫原性, 他不会诱导补体激活、抗体依赖的细胞毒作用或者T细胞/单核细胞的凋亡. PRECISE试验^[19-20]证实了他在中重度CD治疗中的安全性和功效. 2008-04 Cimzia最新通过美国FDA批准用于CD的治疗, 但同时被告知应警惕他的一些严重副作用包括严重感染、可能引发淋巴瘤等. 远期安全性评价有待进一步的跟踪研究.

在起抑制淋巴细胞聚集、迁移作用的抗黏附分子抗体(包括Natalizumab, MLN-02, alicaforsen)中, Natalizumab显得最为有效^[21], 但由于出现严重的脑部并发症-进行性多灶性白质脑病(PML), Tysabri[®]曾一度撤市. 虽然目前FDA已认可Tysabri用于其他药物治疗失败或耐受性差的成人中重度CD患者, 但欧洲人用药委员会对此仍表示拒绝. 出于对PML是一种高致命的脑部感染的考虑, 使用担忧仍然存在.

另外, IL12/干扰素 γ 抑制剂亦表现出不错的治疗潜能^[18]. 对于重度UC, 除IFX外, 抗T细胞CD3 mAb-Visilizumab(Nuvion[®])的出现初始也带来不少惊喜, 但RESTORE试验结果却令人失望, 与单用静脉激素相比, Visilizumab在难治性UC治疗中未显示充分的功效及较好的安全性, 因而III期临床试验将不再进行. 其他的生物制剂如干扰素 α/β 抑制剂、IL2受体抑制剂、生长激素(GH)、表皮生长因子(EGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等也在进行试验评估, 但效果可能不及上述药物.

■创新盘点

本文从炎症性肠病传统治疗的局限性入手, 从而提出疾病的治疗目标, 并对目前较热门的生物制剂作了简介及特点比较, 最后在现有研究基础上对新型治疗策略的有效性和可行性进行了阐述、分析与展望.

■应用要点

本文不仅给炎症性肠病的治疗提供参考,并对该领域新兴的研究热点作了阐述,对临床和科研均有重要的指导意义。

4 Top-down治疗策略

早在1997年,就有研究证实,与SASP单一治疗相比,强化的联合治疗(包括SASP、MTX和大剂量泼尼松龙)用于早期类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA),能更有效地抑制关节损害加重,控制病情发展,而且在激素停用后作用持续长达1年^[22]。此后又有报道,早期联用TNF拮抗剂和MTX治疗RA,比任选二者之一单药治疗,能获得更佳的疗效^[23-24]。更有意义的是,TNF拮抗剂的早期介入可能改变RA的自然病程^[25]。

Crohn's病的主流治疗策略是经典的“上阶梯(Step-up)”方案-治疗从5-氨基水杨酸开始,经过抗生素和类固醇向免疫抑制剂逐步推进,最后采用抗TNF- α 治疗。由于IBD与RA在发生机制上有着多处相似,因而,RA治疗策略上的发展启发了IBD专家们将类似研究用于CD,挑战传统的治疗策略。

一些小型的回顾性研究显示,若初始就将免疫调节治疗用于儿童CD患者,会取得更好的效果。例如早期使用IFX或AZA均显示能延长缓解期的维持^[26-27];将6-MP与糖皮质激素合用治疗新发的儿童中重度CD,能更长地维持缓解,并且6-MP发挥出激素助减剂的作用^[28]。

最近,学术界更兴起了一股对被称之为“下阶梯(Top-down)”治疗策略的研究热潮。该策略建立在早期应用生物制剂(抗TNF- α)和免疫抑制剂的基础上。研究人员认为,这可能在Crohn's病病程早期就使患者获得更好的效果,并且有可能延迟或阻止疾病的进展。

一项多中心随机对照研究^[29-30]对133例较早期(病程在4年以内)的中至重度活动性Crohn's病患者进行了“上阶梯(Step-up)”与“下阶梯(Top-down)”治疗策略的作用比较。入选者必须从未接受过皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂治疗。方法: Step-up治疗组($n = 66$): 首先予皮质类固醇诱导缓解,若出现激素无效或依赖加予AZA治疗,若仍无效最终予IFX治疗。Top-down治疗组($n = 67$): 采用AZA 2-2.5 mg/(kg·d)和IFX(5 mg/kg)3次输注(分别于第0、2和6周)的治疗,复发者给予重复IFX输注和皮质类固醇(对IFX无应答者)治疗。研究结果显示, Top-down方案能更快更多地诱导缓解(缓解定义为CDAI<150分,不需肠段切除及皮质类固醇的完全撤除),更迟更少地出现复发(复发定义为CDAI>200分,需行肠段切除或添加额外治疗)。26 wk时, Top-down组患者缓解率达60.0%,而

Step-up组仅为35.9%($P = 0.0062 < 0.01$); 52 wk时相对的两组缓解率分别为61.5%和42.2%($P = 0.0278 < 0.05$)。然这种作用差异在52 wk之后开始变小,分析可能原因是Step-up组患者开始接受AZA和IFX治疗。且52 wk时Step-up组仍有18.8%的患者接受皮质类固醇治疗,而Top-down组却没有。另外,经14 wk成功诱导缓解的患者出现复发的中位时间在Top-down组为329.0 d, Step-up组为174.5 d($P = 0.031 < 0.05$)。研究还发现^[2]: 未接受任何治疗的患者几乎100%对IFX有应答,而在先接受过皮质类固醇或免疫抑制剂的患者中仅为60%-70%;并且Top-down组的瘘管控制情况优于Step-up组。而在接受治疗的两年后,49例患者(26例来自Top-down组/23例来自Step-up组)复查内镜发现,肠道黏膜愈合在Top-down组更为显著。溃疡完全消失者在Top-down组占73.1%,而Step-up组仅为30.4%($P = 0.0028 < 0.01$)。并且证实皮质类固醇对黏膜修复无效。安全性方面,虽然Top-down组不良事件的发生(30.8%)较Step-up组(25.3%)更为多见,但差异无统计学意义。

然而,我们并不能就此推论出这究竟是IFX、AZA或是两者共同作用的结果。因此,正在进行的SONIC研究将评价并比较IFX、AZA以及两者合用在从未接受生物制剂和免疫抑制剂治疗的中重度CD患者中的功效。Sandborn最近表示^[31],已有初步证据显示初始即联用IFX和AZA治疗可能对早期CD有益。而该研究有望在今年下半年完成。

目前,仍存在一些因素限制了IFX等生物制剂作为一线治疗用于IBD患者。首先,流行病学调查显示超过50%的CD患者始终仅为轻度病变而从不需要激素或免疫调节剂等治疗手段^[32],因而,冒着各种可能的风险,盲目地将Top-down治疗策略用于这些患者,将得不偿失。况且,生物制剂的远期安全性问题尚待进一步的研究证实。另外,如何识别高危患者、识别对生物制剂和免疫抑制剂具有高应答者是向我们提出的另一挑战。虽然已有一些疾病特异性标志物被识别可用来预测疾病复发^[33],但要行个体化分析仍有困难。而对于新发的IBD患者,他们的病程发展将更难预知。并且,IBD作为一类多显型、多基因、遗传异质性疾病,影响因素多种多样,这给Top-down治疗策略的研究及临床实践带来了很大的阻碍。除此之外,生物制剂的高成本也限制了他的推广使用。

5 结论

IBD的治疗正在进入免疫调节的生物学时代, 药物治疗尤其是生物制剂带来的疗效, 使研究者和临床医生们备受鼓舞, 因而, 对IBD的治疗提出了更高的目标. 相比传统治疗策略, 新近提出的“下阶梯”治疗策略在目前的研究中展现出一些优势, 并提示可能改变疾病的自然病史. 然而至今, 有关这种颠覆传统的倒金字塔治疗模式所带来的效益、风险和成本信息仍非常有限. 对“下阶梯”治疗策略的远期疗效和安全性评价以及对IBD自然病史改变的定义有待进一步的完善. 同时, 鉴于IBD的复杂性, 治疗策略间的长期比较或许更适合在同质人群中展开. 同时, 优化金字塔中其他治疗手段的摆放位置, 也可能在将来挖掘出一些治疗潜力. 最终, 这些研究成果将指导临床医生们做出个体化的治疗抉择, 以获取最佳效益风险比、最大限度地提高患者的生活质量.

6 参考文献

- Oldenburg B, Hommes D. Biological therapies in inflammatory bowel disease: top-down or bottom-up? *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 395-399
- 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
- Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-V16
- Wolters FL, Russel MG, Stockbrügger RW. Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 483-496
- 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
- Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, Rene E. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-818
- Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 3-12
- D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-1034
- Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433-442; quiz 464
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549
- Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912-920
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-873; quiz 1165-1166
- 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
- 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
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-463
- 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
- Hanauer SB. Clinical perspectives in Crohn's disease. Turning traditional treatment strategies on their heads: current evidence for "step-up" versus "top-down". *Rev Gastroenterol Disord* 2007; 7 Suppl 2: S17-S22
- van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Emerging biological treatments in inflammatory bowel diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007; 53: 249-255
- 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
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ; PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-250
- Danese S, Semeraro S, Armuzzi A, Papa A, Gasbarrini A. Biological therapies for inflammatory bowel disease: research drives clinics. *Mini Rev Med Chem* 2006; 6: 771-784
- Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, van de Laar

■同行评价
本文科学性、先进性均较好, 具有较好的可读性.

- MA, Westhovens R, van Denderen JC, van Zeben D, Dijkmans BA, Peeters AJ, Jacobs P, van den Brink HR, Schouten HJ, van der Heijde DM, Boonen A, van der Linden S. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-318
- 23 St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-3443
- 24 Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Runday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-3390
- 25 Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, St Clair EW, Weisman M, Smolen J, Lipsky PE, Maini RN. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 149-155
- 26 Jaspers GJ, Verkade HJ, Escher JC, de Ridder L, Taminiau JA, Rings EH. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 831-836
- 27 Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, Dé Angelis GL, Guariso G, Martellosi S, Papadatou B, Barabino A. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 425-431
- 28 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
- 29 Hommes DW, Baert F, van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Rutgeerts P, Feagan B, D'haens G. Management of recent onset Crohn's disease: a controlled randomized trial comparing step-up and top-down therapy. *Gastroenterology* 2005; 129: 371
- 30 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 Hooetegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667
- 31 Sandborn WJ. Initial combination therapy in early Crohn's disease. *Lancet* 2008; 371: 635-636
- 32 Baert F, Caprilli R, Angelucci E. Medical therapy for Crohn's disease: top-down or step-up? *Dig Dis* 2007; 25: 260-266
- 33 Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, Langholz E, Politi P, Qasim A, Koutroubakis I, Tsianos E, Vermeire S, Freitas J, van Zeijl G, Hoie O, Bernklev T, Beltrami M, Rodriguez D, Stockbrügger RW, Moum B. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1124-1130

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确. (常务副总编辑: 张海宁 2008-08-08)