

· 综述 ·

炎症性肠病的药物治疗现状

卞莹莹¹, 王洁², 李安², 开国银¹, 陆一鸣² (1.上海师范大学生命与环境科学学院, 上海 200234; 2.第二军医大学药学院生化药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)目前是消化系统疾病的研究热点之一,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),其发病机制尚未完全阐明,也尚无针对IBD的有效治疗药物。随着对IBD发病机制的深入研究,出现了一些新型药物和制剂。笔者就IBD及其药物治疗的研究现状作一简要综述。

[关键词] 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 药物治疗

[中图分类号] R975 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)03-0197-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.002

The research status of the drug therapy for inflammatory bowel disease

BIAN Yingying¹, WANG Jie², LI An², KAI Guoyin¹, LU Yiming² (1.College of Life and Environment Science, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China; 2.Department of Biochemical Pharmacy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Research on the inflammatory bowel disease (IBD) is a hot topic in the field of digestive system disease. IBD mainly consists of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The pathogenesis of IBD has not been fully understood. So far, there is no specific medication for IBD. A number of novel medicines and preparations have emerged with the research progress on the pathogenesis of IBD. The research status on IBD drug therapy is briefly reviewed in this paper.

[Key words] inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; drug therapy

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种累及回肠、直肠、结肠的特发性肠道炎症疾病,临床表现为反复腹痛、腹泻、腹部包块、黏液血便、肠梗阻、肠穿孔、体重减轻等,还可出现各种不同程度的全身症状。该病主要包括两种疾病类型:溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),他们的病理特征和临床特点既有相似点又有不同之处^[1]。IBD过去多见于西方发达国家,近年来包括中国在内的亚洲地区的发病率呈直线上升趋势,其病因和发病机制尚未完全明确,目前普遍认为它是由多种因素导致的,包括遗传因素、免疫因素、感染因素等,目前尚缺乏有效的治疗方法^[2]。该病严重影响了患者的生活质量,已成为消化系统疾病的研究热点之一。本文对近年来

IBD的研究及药物治疗现状进行简要综述。

1 IBD的病因和发病机制

1.1 遗传因素 研究发现,IBD一级亲属的发病率比普通人群要高很多^[3],有一定的家族聚集性,且存在种族特异性^[4,5],此外,单卵双生子的同时发病率显著高于双卵双生子^[6],多项研究表明IBD的发病与遗传因素密切相关^[7],寻找IBD易感基因是当前研究的重点和热点问题。

1.2 免疫因素 肠道免疫反应异常被认为是IBD发病的最重要的原因之一。研究表明,在IBD的发病过程中,巨噬细胞和上皮细胞的激活引发了免疫反应,T细胞的活化则使炎症反应放大和慢性化^[8]。目前倾向于免疫网络学说,即多种细胞因子与炎症介质构成免疫系统网络,从而激活下游一系列的炎症信号传导途径^[9]。

1.3 感染因素 由于IBD的发病部位多位于细菌浓度最高的区域——远端回肠和结肠^[10],因此,在IBD发病机制研究过程中,微生物的作用一直受到人们的重视,但尚未证实有某一种微生物与IBD的发病有确切的因果关系。目前有一种观点认为:肠

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30500093, 81274162); 国家科技部“重大新药创制”专项(2009ZX09103-690); 上海市科委生物医药领域科技支撑项目(16431904400); 上海市教委科研创新项目(14ZZ077)

[作者简介] 卞莹莹, 硕士研究生. Email: bian_118@163.com

[通讯作者] 陆一鸣, 博士, 副教授, 硕士生导师. 研究方向: 肽类药物. Email: bluesluyi@sina.com

腔内环境的改变,尤其是肠道菌群的改变可能会刺激肠上皮细胞,改变黏膜的通透性,影响黏膜的免疫系统,使肠道产生炎症反应^[11]。通过转基因或基因敲除法建立的 IBD 动物模型,当置于肠道无菌的环境下时不发生炎症,但如果置于正常肠道菌群环境中则很快引发炎症^[12],这个事实提示肠道菌群在 IBD 发病机制中发挥着重要的作用,即 IBD 的发病可能与肠道菌群失衡有关。

2 IBD 的药物治疗现状

2.1 氨基水杨酸类 20 世纪 30 年代末,郭璟^[13]将 5-氨基水杨酸和磺胺吡啶(SP)通过重氮键相互结合,研制出柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SASP),发现它能有效治疗结肠炎,从此推动了氨基水杨酸类药物治疗 IBD 的研究进程。

2.1.1 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA) 5-ASA 的药物名称为美沙拉嗪(masalazine),是治疗 IBD 的常用药物之一。它的作用机制目前尚不明确,可能与以下几个方面有关:抑制脂氧化酶的活性,减少白三烯 B₄(LB₄)的合成;抑制环氧化酶,减少合成前列腺素中与炎症反应有关的物质;清除氧自由基;抑制中性粒细胞的功能,如吞噬功能等^[14]。5-ASA 相比 SASP 在结构上去掉了药物载体 SP,减少了 SP 引起的毒副作用。5-ASA 与 SASP 发挥作用的活性成分相同,常作为 SASP 的替代药物,可应用于对磺胺类药物和 SASP 过敏的患者。5-ASA 用于 UC 的诱导缓解,对于 CD 诱导缓解的疗效还存在争议,但可用于 CD 的维持缓解。一项针对 2 000 例患者的荟萃分析表明,5-ASA 可减少经手术治疗后 CD 的复发^[15]。

2.1.2 其他氨基水杨酸类药物 5-ASA 经口服后全部在上消化道吸收,为了使其不被上消化道完全吸收从而到达回肠、大肠发挥作用,人们改造结构、改进剂型,开发出多种 5-ASA 缓释、控释制剂,并取得了一定的进展。5-ASA 结构改造制剂有 SASP、偶氮水杨酸(药物名奥沙拉嗪,olsalazine,OLZ)、巴柳氮(balsalazide)、伊普柳氮(ipsalazide)、5-ASA 谷氨酸盐(5-ASA-Glu)、UDCA-5-ASA、5-ASA 甘氨酸酯、葡聚糖-5-ASA 酯、5-ASA 甲酯盐等,它们的结构均为 5-ASA 与其他载体通过化学键的方式相连,既保留了活性部位,又减少了毒性载体 SP 的副作用。5-ASA 新剂型药物包括艾迪莎(Etiasa)、莎尔福(Salofalk)、潘他沙(Pentasa)、亚沙可(Asacol)、SPD476[美国商品名 Lialda,欧洲商品名 Mezaant,其他国家为美沙拉嗪(MMX)]等,这些新

剂型大多为缓释或控释剂型,使有效成分 5-ASA 尽量在整个结肠部位释放出来,保证药物的局部有效浓度,更好地发挥局部治疗作用。

此外,还有聚氨基水杨酸(poly-5-ASA)、4-氨基水杨酸(4-ASA)等,据报道它们对 UC 治疗有效^[16]。4-ASA 与 5-ASA 结构相似,仅氨基位置不同,抗炎作用相似,但作用机制不同,4-ASA 主要通过抑制 JNK1/2 的磷酸化发挥作用,而 5-ASA 同时抑制 JNK1/2 和 p38 的磷酸化发挥作用^[17]。

2.2 肾上腺糖皮质激素 肾上腺糖皮质激素是单一使用时抑制急性活动性炎症最有效的药物,20 世纪 40 年代末糖皮质激素制剂已经开始在临床上用于 IBD 的治疗,治疗有效率高达 90%,它能够控制炎症、抑制自身免疫反应、减轻中毒症状^[18]。肾上腺糖皮质激素对控制 IBD 的急性发作有较好疗效,但不能用于维持治疗,主要用于中、重度或经氨基水杨酸类制剂治疗无效的 UC、活动性及儿童和青春期生长发育迟缓的 CD 等。糖皮质激素对各种原因引起的炎症和炎症的各个阶段都有很明显的非特异性抑制作用,其确切的作用机制十分复杂,尚未完全明确,最重要的作用部位仍然未知,主要以抗炎、抑制免疫为主。在 IBD 的治疗中,肾上腺糖皮质激素通过降低毛细血管通透性,稳定细胞及溶酶体膜,调节免疫功能,阻止细胞磷脂中的花生四烯酸转化为游离的花生四烯酸^[19],减少前列腺素、白三烯和血栓素等炎症因子的释放,抑制 IBD 的炎症反应,缓解临床症状。

常见的临床药物有可的松(cortisone)、氢化可的松(hydrocortisone)、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、布地奈德(budesonide)等。但长期使用该类药物容易产生各种不良反应,如高血压、糖尿病、骨质疏松等,这些副作用所带来的严重临床症状并不亚于其原发病,且产生的副作用与药物剂量及用药时间有关,因此用量不能太大。IBD 症状缓解后糖皮质激素不能维持治疗,应尽快减少糖皮质激素的剂量,用氨基水杨酸类药物保持缓解。

2.3 免疫抑制剂 多年的研究表明,免疫因素是 IBD 的发病因素之一,很多 IBD 患者往往存在免疫功能紊乱的现象,免疫抑制剂从 20 世纪 70 年代开始用于 IBD 的治疗,可用于难治性 IBD,也可减少激素依赖患者的激素使用量,且安全性较好,现已有大样本长期随访的安全性报告^[20]。免疫抑制剂起效较慢,其治疗 IBD 的作用机制可能是阻碍淋巴细胞增殖、激活细胞反应机制、抑制趋化中性粒细胞。免

疫抑制剂可导致骨髓抑制,因此病人用药后应至少每隔一周检查一次血细胞计数和细胞分类,直至药物调整至最终剂量后,每3个月检查1次血常规。

2.3.1 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA) 研究显示, AZA 可用于撤离激素后的缓解治疗,且其缓解率高于5-ASA。因此AZA主要用于维持缓解,能减少激素用量,普遍对CD的缓解有较好疗效,对UC的治疗效果报道较少,其作用机制可能是通过抑制过强的T淋巴细胞和B淋巴细胞的免疫反应从而发挥抗炎作用。AZA存在量效关系,剂量不足会导致疗效不佳,但剂量太大又加重了不良反应,因此治疗时应根据疗效和不良反应调整用药剂量。欧美的推荐剂量为1.5~2.5 mg/(kg·d),亚裔人种剂量一般偏低,如1 mg/(kg·d)^[21],但对此尚未达成共识。药物不良反应通常出现在用药3个月内,特别是用药1个月内最为常见。超过30%的患者由于不能耐受不良反应尤其是消化道反应(如恶心、呕吐)而被迫停止用药。此外,使用AZA可能诱发淋巴瘤,有文献报道,1300例CD患者用药后有2例出现淋巴瘤,其中1例是致死性的^[22],因此该药使用时应当注意严格监控。

2.3.2 6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP) 6-MP用于UC的治疗,因其起效慢,主要用于IBD的维持缓解,用于活动性CD时常与肾上腺糖皮质激素类药物合用来提高疗效^[23],约2/3的患者服用6-MP后可逐渐停止或显著减少肾上腺糖皮质激素的使用。硫代嘌呤甲基转移酶(TPMT)能减少6-MP的代谢产物6-硫鸟嘌呤,TPMT缺乏将会导致6-硫鸟嘌呤堆积,而6-硫鸟嘌呤可引起严重的骨髓抑制。因此,美国食品药品监督管理局(FDA)建议患者在接受6-MP治疗前需进行TPMT基因型或表型检测,对于TPMT活力低下或TPMT缺陷的病人可避免发生严重不良反应^[24]。然而即使TPMT活性正常,仍可能发生骨髓抑制,因此必须经常做血常规检测。

2.3.3 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX) MTX是DNA合成过程中一种非常重要的还原酶抑制剂,它的分子结构和白细胞介素-1(IL-1)类似,能影响在IBD发病中起重要作用的IL-1的活性。MTX起效较慢,初次给药后2~3个月才能起效,因此不能作为急性期的治疗药物,主要用于维持治疗,能够有效控制慢性活动期CD患者的病情,并能预防其复发,但MTX对UC的治疗效果目前仍需要进一步地证实。MTX可用于肾上腺糖皮质激素无效或者依赖者的治疗,可减少激素用量,也可用于抵抗嘌呤类似

物的CD患者。

2.3.4 环孢素A(cyclosporin A, CsA) CsA是一种具有强免疫抑制作用的脂溶性多肽,曾被誉为“皇冠上的新钻石”,其发挥抗炎作用的机制是通过抑制T细胞IL-2的产生,影响免疫反应的诱导过程^[25],首次使用于1978年,用于治疗UC取得了良好效果。CsA是治疗难治性重症UC的一线药物^[26],它的使用使50%本应做全结肠切除手术的患者避免了手术治疗,提高了患者的生存质量。而CsA用于治疗CD时需使用较高的剂量,但是高剂量CsA副作用较大,可导致2.3%的用药患者出现肾功能异常现象^[27],还有一个严重副反应是低胆固醇血症。CsA与肾上腺糖皮质激素联用效果更好。IBD患者接受CsA静脉治疗缓解后,通常需要继续口服用药数月(口服剂量是静脉剂量的2倍),并用AZA或6-MP维持缓解。CsA可用于使用激素无效或依赖的重症患者,对于使用CsA治疗5~7d后无效果的患者应及时转变治疗策略。CsA能够发挥疗效的有效浓度范围很小,为100~200 ng/ml,因此用药过程中应严格监测血药浓度。此外,最近推出一种用于口服的微乳胶制剂,研究表明其疗效并不低于注射剂,且价格低廉、副作用小。

2.3.5 他克莫司(tacrolimus, 又名FK506) 他克莫司是新型免疫抑制剂,口服吸收比CsA好,其作用机制与CsA相似,通过抑制T细胞激活和增殖以及炎症反应来发挥免疫抑制作用^[28]。研究结果表明,他克莫司的临床使用安全性较高,不良反应较小,且大多数为可逆性反应。

2.4 生物制剂 大量关于IBD发病机制的研究对IBD治疗产生了积极的推动作用。现如今IBD治疗已步入免疫调节的生物学时代,多种新型生物制剂的出现为IBD的治疗提供了新的策略和选择。

2.4.1 TNF- α 单抗 TNF- α 作为一种炎性细胞因子,在IBD免疫反应所导致的炎症损伤中起着十分关键的介导作用。TNF- α 单抗可以抑制体内TNF- α 的释放,通过中和循环中的TNF- α 、结合细胞表面的TNF- α 引起细胞凋亡来拮抗TNF- α 的生物学活性,从而达到治疗IBD的效果^[29]。常用的TNF- α 单抗有英夫利昔单抗(infliximab, IFX)、阿达木单抗(adalimumab, ADA)、赛妥珠单抗(certolizumab)等。

2.4.1.1 英夫利昔单抗(infliximab, IFX) IFX是首个用于IBD治疗的生物制剂,早期是鼠抗人单抗,但由于较容易发生免疫介导输液反应,随后又研制了遗传工程嵌合体抗体,75%为人源性结构,25%为鼠源性结构,1998年被FDA批准为IBD治疗药

物,商品名为类克(Remicade)^[30],于2007年9月在中国上市^[31]。目前也有研究表明,IFX的治疗效果除了与抑制TNF- α 释放相关以外,还在一定程度上与其促进粒细胞、单核细胞以及T淋巴细胞产生IL-10从而发挥抗炎作用有关。如今IFX作为一种标准性IBD治疗药物,很多生物制剂常与之比较疗效。但IFX也有副作用,常见的有头痛、恶心、上呼吸道感染、红斑狼疮等。

2.4.1.2 阿达木单抗(adalimumab, ADA) 由于IFX含有鼠源性成分,因此存在一定的种属免疫原性,可能会产生各种不良反应。为了克服IFX单抗的种属免疫原性,人们又研制出了人源化的TNF- α 单抗。ADA是完全重组的人源性IgG1型TNF- α 单克隆抗体,与TNF- α 特异性结合后可阻断TNF- α 与细胞表面受体的结合^[32],2012年被FDA批准用于治疗UC,具有良好的耐受性。Papadakis^[33]观察了15例长期接受IFX治疗后逐渐无响应的活动期CD患者,他们通过接受ADA治疗超过6个月,症状明显改善,而且肾上腺糖皮质激素的使用剂量也大幅减少。因此,ADA可用于对IFX无法耐受或者IFX治疗无效的CD患者^[34],其疗效呈剂量依赖关系。ADA的不良反应较小,但长期临床疗效和安全性仍有待进一步的验证。

2.4.1.3 赛妥珠单抗(certolizumab) 赛妥珠单抗是人源化TNF- α 单抗Fab段,该药连接了聚乙二醇(PEG),延长了药物半衰期,减少了给药次数。赛妥珠单抗目前的临床研究内容较少,推荐剂量是第0周、第2周和第4周皮下注射400 mg,如治疗有效则每4周400 mg维持治疗,可参考类风湿性关节炎的用药剂量。

2.4.2 其他生物制剂 除了TNF- α 单抗,如今还有很多新型生物制剂,如那他珠单抗(natalizumab)、巴利昔单抗(basiliximab)、达利珠单抗(daclizumab)、依那西普(etanercept)、奥塞普(onercept)等,它们的临床疗效已得到初步证明,但安全性、作用机制等的研究内容较少,主要适用于使用常规治疗方法失败的IBD患者以及使用该药获得成功后的维持治疗。随着生物医药的飞速发展,IBD治疗药物中也毫无例外地出现越来越多的生物制剂。

3 结论与展望

至今IBD的发病机制还未能明确阐述,对于IBD的针对性治疗药物还处于探索阶段,当前市面上的IBD药物品种繁多,但大多机制不明,疗效不佳,且副作用大。

随着对IBD发病机制的深入研究,如何找到作用于IBD发病过程中关键靶点的相关药物,减少药物副作用,提高药物疗效,是今后开发治疗IBD新药的发展方向。

【参考文献】

- [1] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. 2010年世界胃肠病学组织关于炎症性肠病诊断和治疗的实践指南[J]. 胃肠病学, 2010, 15(9):548-558.
- [2] 郭小芹. IL-17/IL-17R通路在炎症性肠病中的免疫调节机制研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院, 2013.
- [3] Rammear DC, Canling SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology[J]. Lancet, 2007, 369(9673):1627-1640.
- [4] Parkes M. The genetics universe of Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. Dig Dis, 2012, 30(Suppl 1):78-81.
- [5] Ye BD, Yang SK, Cho YK, et al. Clinical features and long-term prognosis of Crohn's disease in Korea[J]. Scand J Gastroenterol, 2010, 45(10):1178-1185.
- [6] 牛润章, 张兰兰, 司依馨. 炎症性肠病的病因及诊治研究进展[J]. 实用医药杂志, 2014, 31(5):461-463.
- [7] 欧阳钦. 炎症性肠病的病因和发病机制[J]. 实用医学杂志, 2003, 19(5):448-449.
- [8] Maesla S, Hsu LC, Lin H, et al. Nod-mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-beta processing[J]. Science, 2005, 307(5710):734-738.
- [9] 肖梅, 吴正祥. 炎症性肠病的病因研究进展[J]. 安徽医药, 2005, 9(12):886-889.
- [10] Campieri M, Gionchetti P. Probiotics in inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative[J]. Gastroenterology, 1999, 116(5):1246-1249.
- [11] 欧阳钦. 炎症性肠病发病机制与治疗研究进展[J]. 中国处方药, 2004, 23(4):15-19.
- [12] Rath HC, Schultz M, Freitag R, et al. Different subsets of enteric bacteria induced and perpetuate experimental colitis in rats and mice[J]. Infect Immune, 2001, 69(4):2277-2285.
- [13] 郭璟. 4-氨基水杨酸抗炎性肠病衍生物的合成研究[D]. 山西:山西医科大学, 2004.
- [14] 黄雪彪. 炎症性肠病的药物治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2003, 1(4):27-32.
- [15] Camma C, Giunta M, Rosselli M, et al. Mesalamine in the maintenance of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables[J]. Gastroenterology, 1997, 113(5):1465-1473.
- [16] Campieri M, Lanfranchi GA, Bertoni F, et al. A double-blind clinical trial to compare the effects of 4-aminosalicylic acid to 5-aminosalicylic acid in topical treatment of ulcerative colitis[J]. Digestion, 1984, 29(4):204-208.
- [17] 靳宝芬. 4-氨基水杨酸和5-氨基水杨酸抗炎作用及作用机制研究[D]. 山西:山西医科大学, 2014.
- [18] 蒋蔚茹. 炎症性肠病的认识与治疗进展[J]. 上海医药, 2010, 31(5):207-210.

【参考文献】

- [1] 杨雪梅,温洁新,李素华,等. 2010年我院124株白念珠菌药物敏感试验及耐药性分析[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(5): 445-446.
- [2] Kanoshiki RL, de Paula SB, Santos JP, et al. Effects of fluconazole treatment of mice infected with fluconazole-susceptible and -resistant *Candida tropicalis* on fungal cell surface hydrophobicity, adhesion and biofilm formation[J]. Indian J Med Microbiol, 2015, 33(Suppl):97-101.
- [3] 金仕强,杨丁,左之才. 硫酸铜联合聚维酮碘治疗育肥牛皮肤真菌感染一例[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2015, (11):130.
- [4] Dollwet, HHA., Sorenson, JRJ. Historic uses of copper compounds in medicine[J]. Trace Elem Med, 1985, 2(2):80-87.
- [5] 木合塔尔. 应用煅硫酸铜治疗牛羊腐蹄病[J]. 中国兽医杂志, 2002, (2):38
- [6] 张玉聚,宋凤仙. 高分子有机酸复合碱式硫酸铜的杀菌效果研究[J]. 华北农学报, 1998, 13(2):98-101.
- [7] Chudzick B, Tracz IB, Czernel G, et al. Amphotericin B-copper(II) complex as a potential agent with higher antifungal activity against *Candida albicans*[J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 49(5):850-857.
- [8] Goldstein S, Czapski G. Transition metal ions and oxygen radicals[J]. Int Rev Exp Pathol, 1990, 31, 133-164.
- [9] Kadiiska M B, Mason RP. *In vivo* copper-mediated free radical production: an ESR spin-trapping study[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2002, 58(6):1227-1239.
- [10] Flannagan RS, Cosío G, Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies [J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(5):355-366.
- [11] Babu U, Failla ML. Respiratory burst and candidacidal activity of peritoneal macrophages are impaired in copper-deficient rats[J]. Nutr, 1990, 120(12):1692-1699.
- [12] Buchman C, Skroch P, Welch J, et al. The *Cup2* gene product, regulator of yeast metallothionein expression, is a copper-activated DNA-binding protein[J]. Mol Cell Biol, 1989, 9(9):4091-4095.
- [13] Hoffman AE, Miles L, Greenfield TJ, et al. Clinical isolates of *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida krusei* have different susceptibilities to Co(II) and Cu(II) complexes of 1,10-phenanthroline[J]. Bio Metals, 2015, 28(2): 415-423.
- [14] Jensen LT, Howard WR, Strain JJ, et al. Enhanced effectiveness of copper ion buffering by *Cup1* metallothionein compared with CRS5 metallothionein in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. J Biol Chem, 1996, 271(31):18514-18519.
- [收稿日期] 2017-02-28 [修回日期] 2017-05-03
[本文编辑] 顾文华
-
- (上接第200页)
- [19] 刘凡. 炎症性肠病药物治疗现状与进展[J]. 沈阳医学院学报, 2006, 8(4):241-242.
- [20] Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, et al. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(2):331-342.
- [21] Gao X, Zhang FB, Ding L, et al. The potential influence of 5-aminosalicylic acid on the induction of myelotoxicity during thiopurine in inflammatory bowel disease patients [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24(8):958-964.
- [22] Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma [J]. Gastroenterol, 2000, 118(6):1018.
- [23] Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial[J]. Gastroenterology, 2004, 127(3):723-729.
- [24] Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2006, 130(3):935-939.
- [25] Feagan G, John M. Low-Dose Cyclosporine for the Treatment of Crohn's Disease [J]. Med, 1994, 330(26):1846-1851.
- [26] Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis [J]. Clin Gastroenterol, 2011, 45(2):107-112.
- [27] 崔静. 炎症性肠病发病机制和治疗方面某些进展[D]. 郑州: 郑州大学, 2004.
- [28] 王俊珊,刘占举. 炎症性肠病的诊断和药物治疗相关指南解读[J]. 世界临床药物, 2005, 36(12):809-813.
- [29] 黄瑛,王玉环. 儿童炎症性肠病的药物治疗[J]. 世界临床药物, 2009, 30(8):459-464.
- [30] 李世荣. 生物靶向药物在炎症性肠病中的应用现状[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(19):1750-1757.
- [31] 杨志红,邓彤斌,王梦明,等. 炎症性肠病的病因学和药物治疗研究进展[J]. 中国药师, 2013, 16(6):905-907.
- [32] 高树娟,施瑞华. 炎症性肠病治疗的新进展[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 36:3742-3747.
- [33] Papadakis KA. Safety and efficacy of adalimumab in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab [J]. Gastroenterology, 2011, 100(1):75-79.
- [34] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 132(1):1296-1309.
- [收稿日期] 2016-09-20 [修回日期] 2016-12-03
[本文编辑] 顾文华