



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.012

• 论著 •

# 中国炎症性肠病生物制剂使用现状的系统回顾和 Meta 分析

张巧 曾健 周金秋 蒙张敏 黄晓丽 甘华田

**[摘要]** **目的** 探讨目前中国炎症性肠病 (IBD) 生物制剂的使用情况、疗效、不良反应等。**方法** 检索 2007 年 9 月 ~ 2019 年 5 月中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普中文科技期刊数据库及 PubMed、Medline、EMBASE、Cochrane 图书馆, 筛选收集符合纳入标准的文献, 提取数据后应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 我国使用生物制剂治疗 IBD 的患者逐年增多, 总使用率约为 5.06%; 单独使用英夫利昔单抗 (IFX) 治疗组的缓解率、黏膜愈合率均明显高于非 IFX 治疗组 (分别为 60.91% 比 45.68%, 38.10% 比 25.54%,  $P < 0.05$ ), 不良反应发生率明显低于非 IFX 治疗组 (10.11% 比 25.83%,  $P < 0.05$ ); IFX 联合硫唑嘌呤治疗组的缓解率、黏膜愈合率也均高于单药治疗组 (分别为 59.58% 比 44.25%, 37.72% 比 19.30%,  $P < 0.05$ ), 其不良反应发生率与单药治疗组比较差异无统计学意义 (25.00% 比 25.68%,  $P > 0.05$ )。**结论** 中国 IBD 患者使用生物制剂治疗疗效明显, 不良反应较小, 但整体使用率不高。

**[关键词]** 中国; 炎症性肠病; 生物制剂; 疗效; 不良反应; Meta 分析

**Current situation of the application of biological agents for inflammatory bowel disease in China: a systematic review and meta-analysis** Zhang Qiao, Zeng Jian, Zhou Jinqiu, Meng Zhangmin, Huang Xiaoli, Gan Huatian. Center of Gerontology and Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041 China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the current situation, efficacy and adverse reactions of biological agents for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in China. **Methods** A thorough search of CBM, CNKI, Wangfang and VIP citation databases and PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane library was conducted for relevant publications from September 2007 to May 2019. Meta-analysis was analyzed by RevMan 5.3 software. **Results** The number of IBD patients treated with biological agents was increasing annually with about 5.06% of the total usage rate. The remission rate and mucosal healing rate in infliximab (IFX) group were significantly higher than those of non-IFX group (60.91% versus 45.68%, 38.10% versus 25.54%,  $P < 0.05$ ), and the incidence of side effects was significantly lower than that of non-IFX group (10.11% versus 25.83%,  $P < 0.05$ ). The remission rate and mucosal healing rate in IFX combined with azathioprine group were also significantly higher than those of monotherapy group (59.58% versus 44.25%, 37.72% versus 19.30%,  $P < 0.05$ ), and the incidence of adverse reactions was not significantly different with that of monotherapy group (25.00% versus 25.68%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** The use of biological agents in Chinese patients with IBD has obvious curative effects, with less adverse reactions, but the overall usage rate is relatively low.

**[Key words]** China; Inflammatory bowel disease; Biological agents; Efficacy; Adverse reactions; Meta-analysis

炎症性肠病 (IBD) 是一组病因及发病机制至今尚未完全清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃

疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD)。2007 年 9 月中国食品药品监督管理局 (SFDA) 批准英夫利昔单抗 (IFX) 用于治疗 CD, 开启了中国 IBD 生物治疗的新时代, 为中国 IBD 患者带来福音。遗憾的是, 目前中国生物制剂治疗 IBD 的整体情况尚不清楚。本研究旨在全面收集国内外相关文献, 采用 Meta 分析方法分析中国 IBD 生物制剂使用的整体情况、疗效、不良反应等, 为 IBD 生物制剂在中国的进一步应用提供依据。

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (2019YFS0262); 四川省干部保健科研课题 (2018-102); 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院老年医学中心 (张巧、周金秋、蒙张敏、黄晓丽、甘华田), 炎症性肠病中心 (曾健、甘华田)

通讯作者: 甘华田, E-mail: ganhuatianhx@163.com

## 材料与方法

1. 文献检索与资料收集:检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang Data)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、PubMed、Medline、EMBASE、Cochrane 图书馆,文献检索时间为 2007 年 9 月~2019 年 5 月。中文数据库检索关键词:炎症性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、生物制剂、单克隆抗体、TNF- $\alpha$ 、类克、英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗、那他珠单抗、维多珠单抗、优特克单抗,英文数据库检索关键词:Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Natalizumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Biological agents, TNF- $\alpha$ , China, Chinese。手工检索中华医学会全国消化系统疾病学术会议等文献。搜索纳入文献的参考文献,联系作者获取原始文献未报告的数据。

### 2. 纳入与排除标准

(1)中国 IBD 生物制剂使用概况分析纳入标准:

①中国大陆确诊 IBD 患者;②治疗方案含生物制剂;③临床研究。排除标准:①二次研究如综述、系统评价、Meta 分析;②重复、基础研究;③治疗对象非中国大陆 IBD 患者或治疗方案无生物制剂。

(2)生物制剂治疗中国 IBD 疗效和不良反应分析纳入标准:①研究类型为随机对照试验(RCT);②研究对象为中国大陆 IBD 患者;③治疗方案含生物制剂;④结局指标至少包含以下 1 项:临床缓解、黏膜愈合、不良反应。排除标准:①二次研究如综述、系统评价、Meta 分析;②重复、基础研究;③治疗对象非中国大陆 IBD 患者或治疗方案无生物制剂;④纳入文献无病例入选标准或未提及诊断及终点指标判断依据。

3. 数据提取、质量评价:由 2 名研究者独立筛选文献、提取数据、建立数据库并交叉核对采集的数据,如有异议通过双方讨论或由第三人判断。按照 Cochrane 协作网偏倚风险评价标准<sup>[1]</sup>,由 2 名研究者独立评价文献质量。

4. 统计学处理:应用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。临床缓解率(或黏膜愈合率、不良反应率)=临床缓解人数(或黏膜愈合人数、产生不良反应人数)/生物制剂治疗总人数 $\times 100\%$ 。终点观察指标为计数资料,采用比值比(OR)和 95%可信区间(CI)表示。采用 $\chi^2$ 检验评估各研究间异质性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。若 $P > 0.05$ 且 $I^2 < 50\%$ ,提示各研究间在统计学上显示同质性,采用固定效应模型分析,否则采用随机效应模型。以 OR 为横坐标,SE(log[OR])为纵坐标绘制漏斗图,若漏斗图形状较对称,表明该研

究无明显发表偏倚,否则存在发表偏倚。

## 结 果

1. 文献检索结果:共检索出相关文献 3 638 篇,根据纳入排除标准进行文献筛选,最终纳入 213 篇文献进行中国 IBD 生物制剂使用概况分析,23 篇文献进行生物制剂疗效和不良反应 Meta 分析。

2. 临床研究文献及生物制剂使用人数:自 2008 年郑家驹等<sup>[2]</sup>发表了第一篇使用生物制剂治疗 CD 的个案报道后,有关文献报道及使用人数逐年增多,10 年间共累计报道 9 174 例患者使用生物制剂。见图 1。

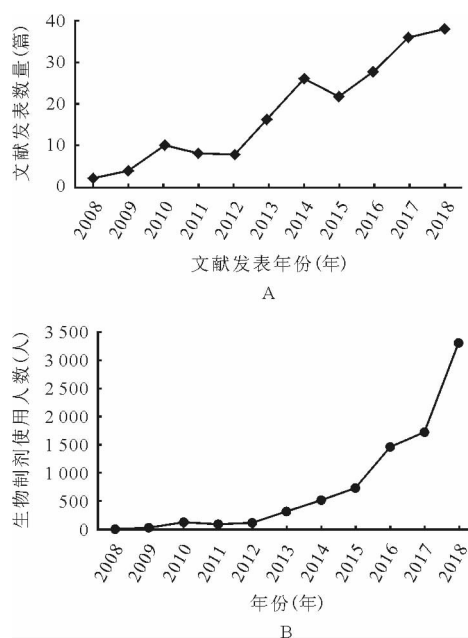


图 1 中国 2008~2018 年 IBD 生物制剂使用概况(A:文献发表情况;B:IBD 生物制剂使用人数)

3. 中国 IBD 生物制剂使用率:我国 UC 患病率约为 11.6/10 万,CD 约 1.4/10 万<sup>[3-5]</sup>。中国国家统计局统计数据显示,2018 年中国总人口为 139 538 万人,据此初步估算,中国 IBD 患病人数约 181 399 例,由此初步得出中国 IBD 患者生物制剂使用率约为 5.06% (使用人数/患病人数,9 174/181 399)。

4. 中国 IBD 使用生物制剂类型、用法及使用患者的年龄、性别分布:中国市场 2008~2018 年应用于 IBD 治疗的生物制剂只有 IFX 和阿达木单抗(ADA),其中 99.30% 的 IBD 患者使用 IFX,仅 0.70% 患者使用 ADA。IFX 用于 CD 治疗多于 UC(2.36:1),男性多于女性(1.70:1)。使用 IFX 患者年龄最小为 2 岁<sup>[6]</sup>,最大为 77 岁<sup>[7]</sup>。IFX 最小使用剂量为 3.5 mg/kg<sup>[8]</sup>,最大剂量为 5.0 mg/kg,使用方法采用先诱导缓解,后维持缓解的国际推荐方案。

5. IBD 生物制剂疗效及不良反应:为更加准确地

表 1 IFX 单独治疗中国 IBD 的 Meta 分析纳入文献基本特征

纳入研究 及年份	疾病 类型	例数		年龄(岁)		性别(男/女)		干预措施		疗程 (个月)	基线资料 可比性
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组		
丁云岗等 2010 <sup>[9]</sup>	UC	28	22	23 ~ 65	18 ~ 71	—	—	IFX	糖皮质激素	6	可比
丁纪明等 2013 <sup>[10]</sup>	CD	32	32	36.25 ± 3.36		35/29		IFX	AZA	1.5	可比
柳堤等 2014 <sup>[11]</sup>	CD	11	11	36.5 ± 14.0	34.5 ± 13.2	5/6	6/5	IFX	AZA、美沙拉嗪、 糖皮质激素	1	可比
绳百龙等 2014 <sup>[12]</sup>	UC	35	35	20 ~ 50	20 ~ 50	18/17	19/16	IFX	AZA	12	可比
徐正磊等 2014 <sup>[13]</sup>	CD	80	80	62.00 ± 2.56	63.00 ± 2.34	45/35	47/33	IFX	AZA	12.5	可比
聂胜利等 2015 <sup>[14]</sup>	IBD	31	31	42.5 ± 8.8	40.3 ± 7.5	21/10	20/11	IFX	美沙拉嗪	1.5	可比
白笠等 2016 <sup>[15]</sup>	IBD	40	40	31.05 ± 1.56	32.05 ± 2.56	25/15	24/16	IFX	美沙拉嗪、 糖皮质激素	12	可比
高卓等 2016 <sup>[16]</sup>	UC	50	50	45.29 ± 15.86	45.16 ± 15.73	28/22	27/23	IFX	美沙拉嗪	12	可比
谢兰等 2016 <sup>[17]</sup>	CD	52	52	43.5 ± 9.4	43.3 ± 9.2	30/22	32/20	IFX	美沙拉嗪	1	可比
Wu 等 2016 <sup>[18]</sup>	CD	20	22	31.6 ± 11.7	32.1 ± 11.8	12/8	13/9	IFX	AZA、糖皮质激素	3.5	可比
樊丽珍等 2017 <sup>[19]</sup>	UC	58	58	43.19 ± 2.57	43.83 ± 2.61	32/26	33/25	IFX	AZA	12	可比
林洁等 2017 <sup>[20]</sup>	CD	30	30	40.7 ± 4.4	42.3 ± 3.6	17/13	18/12	IFX	美沙拉嗪	2	可比
卢永霜等 2017 <sup>[21]</sup>	UC	30	30	38.36 ± 11.74	37.82 ± 12.35	18/12	14/16	IFX	环孢素	3	可比
王菲等 2018 <sup>[22]</sup>	UC	50	50	41.23 ± 2.19	41.89 ± 2.53	28/22	29/21	IFX	AZA	1	可比

注:AZA:硫唑嘌呤

表 2 IFX 联合免疫抑制剂治疗中国 IBD 的 Meta 分析纳入文献基本特征

纳入研究 及年份	疾病 类型	例数		年龄(岁)		性别(男/女)		干预措施		疗程 (个月)	基线资料 可比性
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组		
黄频等 2012 <sup>[23]</sup>	CD	24	24	28.12 ± 2.57	28.06 ± 2.69	14/10	13/11	IFX + AZA	AZA	12.5	可比
段泽星等 2013 <sup>[24]</sup>	CD	8	8	35.4 ± 18.8	34.4 ± 12.6	8/0	7/1	IFX + AZA	IFX	6.5	可比
王智云等 2014 <sup>[25]</sup>	CD	35	35	—	—	—	—	IFX + AZA	AZA	6.5	可比
陈兰等 2016 <sup>[26]</sup>	CD	60	60	—	—	33/27	29/31	IFX + AZA	IFX	6.5	可比
刘芳等 2017 <sup>[27]</sup>	CD	85	85	48.2 ± 6.2	43.3 ± 5.3	47/38	40/45	IFX + AZA	AZA	10	可比
尧小青等 2018 <sup>[28]</sup>	CD	47	47	34.29 ± 4.16	34.82 ± 4.25	23/24	22/25	IFX + AZA	AZA	9.5	可比
胡义亭等 2018 <sup>[29]</sup>	CD	15	15	—	—	10/5	9/6	IFX + AZA	IFX	7.5	可比
王伟民等 2018 <sup>[30]</sup>	CD	80	80	34.37 ± 9.65	33.94 ± 8.75	43/37	41/39	IFX + AZA	IFX	7.5	可比
杨雪松等 2018 <sup>[31]</sup>	CD	48	48	44.6 ± 2.1	43.5 ± 2.2	28/20	29/19	IFX + AZA	IFX	8 ~ 12	可比

注:AZA:硫唑嘌呤

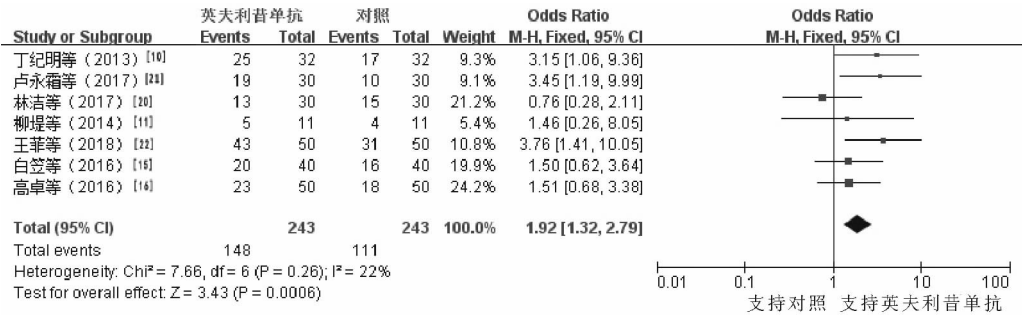


图 2 IFX 单独治疗中国 IBD 临床缓解率的 Meta 分析森林图

分析我国 IBD 生物制剂疗效及不良反应,我们对纳入的 23 篇 RCT 文献进行 Meta 分析。由于使用 ADA 的文献较少且不满足纳入标准,因此生物制剂仅指 IFX。共 7 篇文献阐明了具体随机分配方案,23 篇均正确采用盲法,数据描述完整、无选择性报告结果,文献质量较高。纳入文献的基本特征见表 1、2。

(1)IBD 生物制剂单独使用的疗效:14 篇文献共 1 090 例患者被纳入分析。IFX 治疗组临床缓解率为 60.91% (148/243)、黏膜愈合率为 38.10% (88/231),

均明显高于非 IFX 治疗组 [45.68% (111/243)、25.54% (59/231)],差异有统计学意义 (OR = 1.92, 95% CI 1.32 ~ 2.79, P = 0.000 6; OR = 1.92, 95% CI 1.26 ~ 2.93, P = 0.002)。其中 IFX 治疗 UC 临床缓解率、黏膜愈合率分别为 65.38% (85/130)、32.76% (19/58)。治疗 CD 临床缓解率、黏膜愈合率分别为 58.90% (43/73)、39.88% (69/173)。见图 2、3。

(2)IBD 生物制剂单独使用的不良反应率:IFX 治疗组不良反应发生率为 10.11% (37/366),明显低于

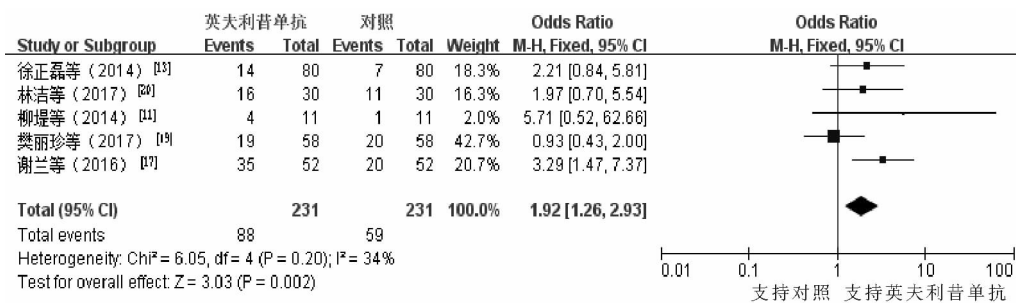


图 3 IFX 单独治疗中国 IBD 黏膜愈合率的 Meta 分析森林图

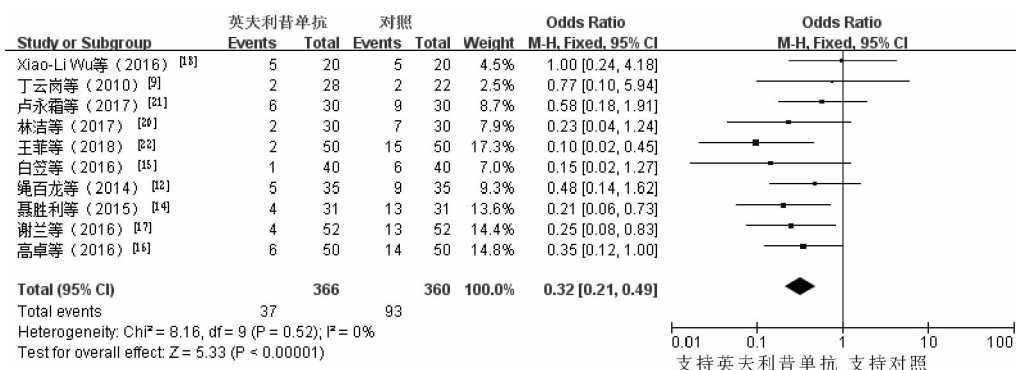


图 4 IFX 单独治疗中国 IBD 不良反应率的 Meta 分析森林图

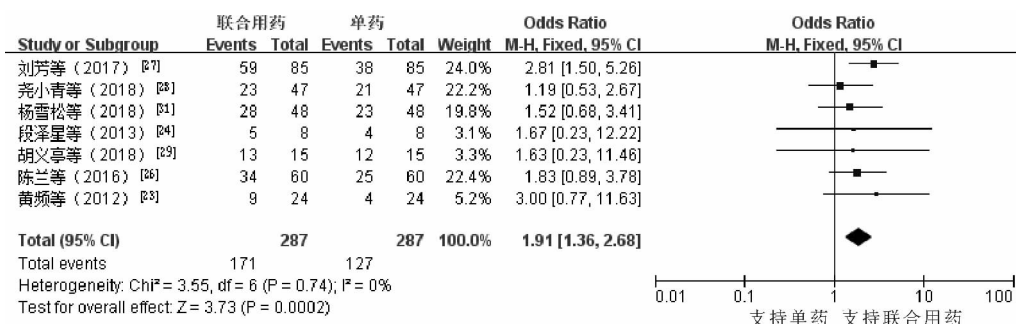


图 5 IFX 联合 AZA 治疗中国 IBD 临床缓解率 Meta 分析森林图

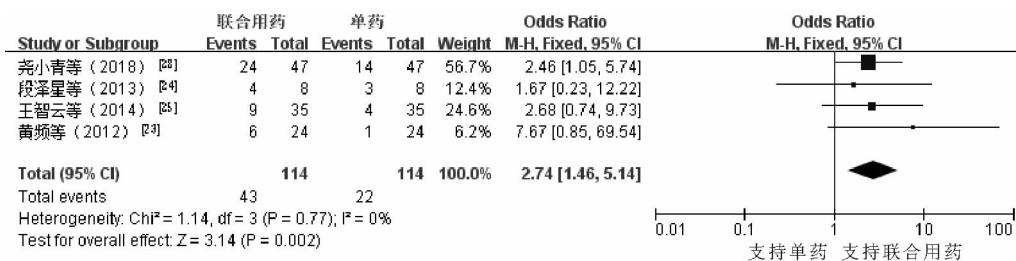


图 6 IFX 联合 AZA 治疗中国 IBD 黏膜愈合率的 Meta 分析森林图

非 IFX 治疗组的 25.83% (93/360), 差异有统计学意义 ( $OR = 0.32, 95\% CI 0.21 \sim 0.49, P < 0.00001$ )。其中 IFX 治疗 UC、CD 的不良反应率分别为 10.88% (21/193)、10.78% (11/102)。不良反应主要包括胃肠道反应、过敏反应、肝肾功能异常、咽喉炎、头痛、肺炎、霉菌感染、白细胞及血小板计数降低等。见图 4。

(3) IBD 生物制剂联合使用的疗效: 9 篇 RCT 文

献共 804 例患者被纳入 IFX 联合 AZA 治疗的 Meta 分析, 均为 CD 患者, 结果显示, IFX 联合 AZA 治疗组临床缓解率为 59.58% (171/287), 黏膜愈合率为 37.72% (43/114), 明显高于单药使用组 [44.25% (127/287)、19.30% (22/114)], 差异有统计学意义 ( $OR = 1.91, 95\% CI 1.36 \sim 2.68, P = 0.0002$ ;  $OR = 2.74, 95\% CI 1.46 \sim 5.14, P = 0.002$ )。见图 5、6。

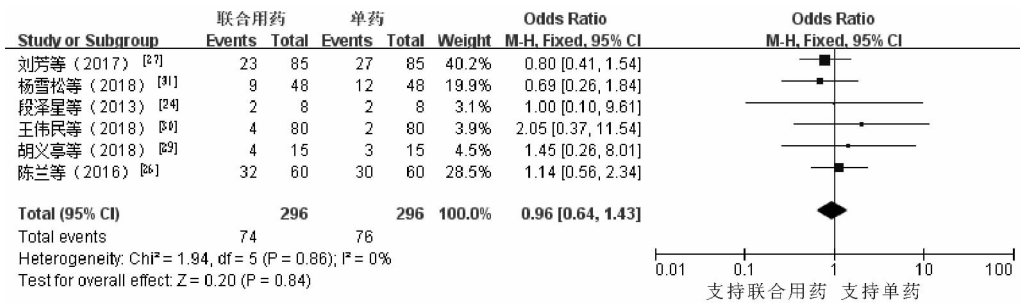


图 7 IFX 联合 AZA 治疗中国 IBD 不良反应率 Meta 分析森林图

(4) IBD 生物制剂联合使用的不良反应率: IFX 联合 AZA 治疗组不良反应发生率为 25.00% (74/296), 与对照组的 25.68% (76/296) 比较差异无统计学意义 ( $OR = 0.96$ , 95%  $CI$  0.64 ~ 1.43,  $P = 0.84$ )。见图 7。

6. 发表偏倚评价: IFX 单独治疗及联合治疗中国 IBD 的临床缓解率、黏膜愈合率、不良反应率漏斗图均对称, 提示该研究无偏倚。

## 讨 论

传统治疗 IBD 的药物包括氨基水杨酸类、糖皮质激素和免疫抑制剂, 但这些药物往往疗效欠佳。随着对 IBD 发病机制的深入研究, IBD 治疗步入了免疫调节的生物学时代, 针对其发病机制中各个环节的生物制剂 (即对机体的免疫功能有调节作用的各类制剂) 不断出现并应用到临床治疗中, 包括抑制肿瘤坏死因子 (TNF) 制剂, 抑制淋巴细胞聚集、迁移和黏附制剂, 抑制 1 型辅助性 T 细胞 (Th1) 极化制剂, 抑制 T 细胞活化和增殖制剂等相继问世, 为 IBD 的治疗带来了新的曙光。本研究发现, 自 2008 年, 我国使用生物制剂治疗 IBD 的相关报道逐年增多, 侧面反映出生物制剂在中国得到了认可和广泛应用。此外, 本研究粗略计算出中国 IBD 患者生物制剂使用率约为 5.06%, 远远低于美国 IBD 患者的使用率 14% [32] 和欧洲 CD 患者的使用率 33.8% 及 UC 患者的使用率 12.9% [33]。其可能的原因包括: (1) 中国医师由于对生物制剂认识不够, 使用经验不足, 担心药物不良反应等原因, 大多采用“上阶梯”治疗, 而欧美采用“下阶梯”治疗较多; (2) 生物制剂价格昂贵; (3) 中国的 IBD 患者总体数量较欧美国家少; (4) 可选择的生物制剂品种单一。因此, 提高医生对生物制剂的认识水平, 降低生物制剂价格, 批准更多生物制剂种类在中国上市, 将有利于生物制剂在中国的推广应用, 进一步提高 IBD 患者的治疗效果及生活质量。

国外大量研究已证实了生物制剂治疗 IBD 的疗效。来自欧美国家的研究结果显示, 单独使用 IFX 治疗 IBD 临床缓解率为 38.8% ~ 64.0% [34-35, 37], 黏膜愈

合率为 30.0% ~ 60.0% [36-37]。本研究也得到类似结果, 发现我国 IBD 患者单独使用 IFX 的缓解率 (60.91%) 和黏膜愈合率 (38.10%) 均明显高于对照组。我们还发现, IFX 联合 AZA 治疗 CD 的临床缓解率 (59.58%)、黏膜愈合率 (37.72%) 均高于单药疗效, 这一研究结果也与国外学者的报道结果一致 [37-38], 提示使用生物制剂治疗中国 IBD 患者疗效显著。Jiang [8] 等研究结果提示, 我国 IBD 患者使用小剂量 IFX (3.5 mg/kg) 与标准推荐剂量 (5.0 mg/kg) 可取得同样较好疗效, 可能与国人的基因特征与欧美人种有差异、对 IFX 更加敏感、产生的抗 IFX 抗体更少等有关; 中国人种体重较欧美人种更轻等可能也是原因之一。由此我们联想到, 若对于中国 IBD 患者可以采用小剂量生物制剂治疗, 在不影响疗效的同时, 不仅可以减少费用, 还可以减轻药物不良反应。因此, 进一步研究应用小剂量生物制剂的疗效和安全性很有必要。

在不良反应方面的 Meta 分析结果显示, 单独使用 IFX 治疗 IBD 的不良反应发生率为 10.11%, 明显低于非 IFX 治疗组 (25.83%); 即使 IFX 联合 AZA 治疗的不良反应发生率有所增高 (25.00%), 但与对照组 (25.68%) 比较差异仍无统计学意义。这些结果与欧美地区使用 IFX 治疗 IBD 的不良反应发生率 (9.96% ~ 25.00%) [34, 39] 相似, 提示中国人群使用 IFX 不良反应较少, 可以安全使用。大量文献已经证实, IFX 可以增加感染 (尤其是严重感染) 和肿瘤的发生率, 因此, 从理论上讲, IFX 的不良反应高于其他药物, 而本研究得出的结论反而是低于或相似于其他药物, 可能与本研究未能单一逐个分析不良反应有关。此外, 我们纳入研究的随访时间均较短, 不能反映出是否发生肿瘤的真实情况。实际上, IFX 导致的一些常见不良反应, 如胃肠道反应、肝肾功能异常等可能的确较少见, 但生物制剂在临床上引起感染的机率仍较高。因此, 临床上在使用生物制剂过程中, 应密切注意感染问题, 包括一般细菌、真菌、结核及乙型肝炎病毒等感染, 做好相应的预防工作 [40-41]。

本 Meta 分析搜集文献全面, 各研究间年龄、性别等

基线资料具有可比性,统计学上无异质性( $I^2 < 50\%$ ),故采用固定效应模型分析。所有分析漏斗图均显示对称,无发表偏倚,结果可靠。但仍存在以下局限性:(1)所纳入的 RCT 研究样本量较小,仅部分文献报道具体随机分配方法,因此可能存在选择、测量、实施偏倚等;(2)各研究对象疾病严重程度、生物制剂使用疗程及随访时间等差异也可能导致偏倚;(3)生物制剂联合治疗 IBD 的 Meta 分析中,所纳入疾病均为 CD,故本研究未能分析 IFX 联合治疗 UC 的疗效及不良反应。这可能与 UC 对氨基水杨酸类、糖皮质激素和免疫抑制剂及单用生物制剂治疗反应较好,因而很少需要联合治疗 UC 有关。

综上所述,本研究发现,中国 IBD 患者使用生物制剂治疗不仅疗效明显,而且不良反应较小,安全有效。尽管使用生物制剂治疗 IBD 的患者在逐年增多,但总体使用率不高。因此,提高中国医生对生物制剂的认识水平,降低生物制剂价格,将有利于生物制剂在中国的推广应用。将来有必要进行更多大样本、多中心、长期随访的 RCT 研究进一步验证我国使用生物制剂治疗 IBD 的疗效及不良反应。

## 参 考 文 献

- [1] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [2] 郑家驹,王毓明,邢晔陈. 因夫利西诱导复发性克罗恩病缓解(附 2 例报道)[J]. 苏州医学, 2008, 31(1): 40-41.
- [3] Wang Y, Ouyang Q, APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: Retrospective analysis of 3100 hospitalized patients [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(9): 1450-1455.
- [4] APDW 2004 Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: nationwide study from 1990 to 2003[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 21(6): 1009-1015.
- [5] 王玉芳,欧阳钦,胡仁伟,等. 炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 胃肠病学, 2013, 18(1): 48-51.
- [6] 罗优优,余金丹,赵泓,等. 英夫利昔单抗治疗儿童克罗恩病的疗效分析[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 688-692.
- [7] Zhou Y, He H, Wang P, et al. Infliximab for the treatment of Crohn's disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(11): 1270-1275.
- [8] Jiang XL, Cui HF, Gao J, et al. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(7): 582-588.
- [9] 丁云岗,孙光裕. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  拮抗剂联合糖皮质激素治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中国基层医药, 2010, 17(11): 1468-1469.
- [10] 丁纪明,左和宁,杨伟峰. 英夫利西单抗与硫唑嘌呤对难治性克罗恩病患者的疗效分析[J]. 临床医学工程, 2013, 20(8): 977-978.
- [11] 柳堤,金士毛,孙辉,等. 英夫利昔单抗辅助治疗克罗恩病伴不全性肠梗阻的临床分析[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(27): 5331-5333.
- [12] 绳百龙,张晓华. 英夫利昔单抗治疗难治性溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 华西医学, 2014, 29(12): 2283-2285.
- [13] 徐正磊,张茹,梅毅. 英夫利昔单抗治疗克罗恩病的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(14): 3857-3859.
- [14] 聂胜利,吴军辉,张庆芳. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的疗效及影响因素分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(5): 13-14.
- [15] 白笠. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的疗效及常见不良反应观察[J]. 结直肠肛门外科, 2016, 22(4): 420-423.

- [16] 高卓,岳婷婷,张斌. 英夫利昔单抗与美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及安全性[J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(30): 6092-6093.
- [17] 谢兰,刘杰,姚勇. 英夫利昔治疗炎症性肠病的疗效观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(B03): 1192-1193.
- [18] Wu XL, Chen RP, Tao LP, et al. Infliximab Combined with Enteral Nutrition for Managing Crohn's Disease Complicated with Intestinal Fistulas[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016(12): 1-6.
- [19] 樊丽珍. 英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎的用药效果初步分析[J]. 中国处方药, 2017, 15(4): 58-59.
- [20] 林洁. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的疗效及影响因素分析[J]. 当代医学, 2017, 23(12): 129-130.
- [21] 卢永霜. 英夫利昔与环孢素 A 在激素抵抗型重度溃疡性结肠炎中的疗效比较[J]. 结直肠肛门外科, 2017, 23(3): 360-364.
- [22] 王菲,张炳勇. 英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎的效果及对炎症因子水平的影响效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(35): 21-22.
- [23] 黄频,余飞龙,李丽. 早期应用英夫利昔单抗治疗克罗恩病的临床优势探讨[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 642-644.
- [24] 段泽星,罗俊卿,李伟强. 英夫利昔单抗治疗中-重度溃疡性结肠炎的短期研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(26): 79-82.
- [25] 王智云,郑柳,张明红. 英夫利昔单抗与硫唑嘌呤联合治疗克罗恩病临床疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(1): 75-78.
- [26] 陈兰,文峰,余卫中,等. 英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤治疗克罗恩病的临床疗效[J]. 西南国防医药, 2016, 26(4): 403-406.
- [27] 刘芳,李靖涛,宋振梅,等. 英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤对克罗恩病患者免疫功能 and 细胞因子的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(4): 586-588.
- [28] 尧小青,金瑞放,苏林燕. 英夫利昔单抗治疗小肠克罗恩病患者临床疗效观察及对患者黏膜愈合和血清实验指标影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(5): 392-395.
- [29] 胡义亭,苏少慧,张建,等. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病 30 例临床分析[J]. 中国临床研究, 2018, 31(9): 1253-1256.
- [30] 王伟民,张志勇. 免疫抑制剂辅助英夫利昔单抗治疗克罗恩病 80 例临床研究[J]. 社区医学杂志, 2018, 16(8): 12-14.
- [31] 杨雪松. 硫唑嘌呤联合英夫利昔单抗疗法对于克罗恩病的临床疗效分析[J]. 当代医学, 2018, 24(30): 133-134.
- [32] Lin KK, Sewell JL. The Effects of Race and Socioeconomic Status on Immunomodulator and Anti-Tumor Necrosis Factor Use among Ambulatory Patients With Inflammatory Bowel Disease in the United States[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(12): 1824-1830.
- [33] Kirchgessner J, Lemaître M, Rudnichi A, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 45(1): 37-49.
- [34] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2462-2476.
- [35] Lemann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial[J]. Gastroenterology, 2006, 130(4): 1054-1061.
- [36] Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review[J]. Gut, 2012, 61(11): 1619-1635.
- [37] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease[J]. N Engl J Med, 2010, 362(15): 1383-1395.
- [38] Christophorou D, Funakoshi N, Duny Y, et al. Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. infliximab alone for active ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(7): 603-612.
- [39] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(9): 876-885.
- [40] 郭玉婷,江学良. 炎症性肠病应用生物制剂的经验与展望[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(2): 91-93.
- [41] 韦红. 炎症性肠病与机会性感染[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(2): 76-80.

(收稿日期:2019-11-25)

(本文编辑:张一冰)