

急性重度溃疡性结肠炎的病情判断和内科救治

东部战区总医院(南京军区南京总医院) 魏娟 汪芳裕*, 南京 210002

关键词 重度溃疡性结肠炎; 激素治疗; 评估; 救治

中图分类号 R574.62 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190103

急性重症溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)是内科急症,约 1/4 的溃疡性结肠炎患者会发展成重症,严重时危及生命。尽管大多数患者可通过内科药物转换治疗得以缓解,但仍有 14%~20% 的患者需手术转换治疗^[1]。一般认为,大型综合医院炎症性肠病专业多学科诊治团队应将 ASUC 的病死率控制在 1% 以下。内科医生如何制定正确的诊疗策略对病情的预后至关重要,本文着重阐述 ASUC 的病情判断及内科救治方法。

ASUC 的定义及评价标准

评估 ASUC 活动程度,目前 Truelove and Witt's 标准最为简单实用,故广泛应用于临床。标准内容包括血便次数每天 ≥ 6 次和至少包括以下任何一项:脉搏 >90 次/min, $T > 37.8^{\circ}\text{C}$, $\text{Hb} < 10.5 \text{ g/dL}$, 血沉 $>$

30 mm/h^[2]。此外尚有其他标准定义 ASUC,蒙特利尔分类标准基于 Truelove and Witt's 评分标准。青少年 ASUC 符合 Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) ≥ 65 分^[3]。改良的 Mayo 评分系统,结合了临床及内镜表现,更为准确和量化,适合于临床科研以及评价 ASUC 药物疗效^[3,4]。我国《炎症性肠病诊断和治疗共识意见(2018 年,北京)》评估溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)疾病活动度,新增了内镜下病变严重程度纳入标准,描述了 UC 患者各个病变时期包括重度活动期的内镜下特征,更有助于临床医师对患者的病情判断,制定准确的治疗策略。

ASUC 最初的评估和处理

见表 1。

表 1 ASUC 入院后初步评估及处理

疾病活动性的评估(Truelove and Witt's 评分、改良的 Mayo 评分)

1. 实验室检查项目

①白细胞;②粪便常规;③粪便细菌培养;④结核感染(T-SPOT);⑤粪便艰难梭杆菌;⑥CRP;⑦血沉;⑧血生化;⑨CMV

2. 拯救或维持治疗前必要检查项目

①结核筛查(如考虑使用英夫利西);②乙肝筛查(如考虑使用英夫利西);③疱疹病毒(如考虑使用英夫利西);④脂代谢全套(如考虑使用环孢素);⑤TMPT 基因型/NUDT15 基因多态性检测(如考虑使用硫唑嘌呤)

3. 影像学评估

腹部平片、腹部 CT、MRI

内镜下评估

4. 不做常规肠道准备的直肠、乙状结肠的"限制性结肠镜"检查,活检病理排除感染性结肠炎和其他非感染性结肠炎(如细菌、真菌、CMV、结肠癌等)

5. 血栓的评估筛查及防治

D-二聚体检测、血管超声、CT 血管造影

6. 预防性抗凝

药物预防:低分子肝素、低剂量普通肝素或磺达肝癸钠

机械预防:预防性间歇性充气加压进行机械预防,人工被动活动、过膝加压弹力袜等

7. 营养

评估营养状况,建立个体化营养计划,有指征输血

* 通信作者:汪芳裕, E-mail: wangfy65@nju.edu.cn

生命体征、实验室指标、放射性检查及内镜下评估。拟诊 ASUC 的患者需住院诊治,入院后需进行生命体征、实验室检查、放射及内镜检查评估疾病严重程度、出现并发症的风险及可能合并的感染。实验室检查见表 1。低胆固醇血症和低镁血症患者使用环孢素,可能会出现神经副反应,故入院需评估脂类和镁的水平^[5]。在急性腹痛加重、出血、发热或生命体征不稳定时,行腹部平片评估是否伴有中毒性巨结肠。腹部 CT 或 MRI 可评估腹腔内肠道水肿及扩张情况。成人横结肠扩张 55 mm, >10 岁的儿童,结肠扩张 ≥ 40 mm 作为诊断标准^[2]。环孢素和英夫利西治疗不适合治疗中毒性巨结肠,需外科急会诊,如生命体征不稳定,需考虑急诊结肠切除术^[2]。患者入院后 24 h 内,为明确诊断和排除合并感染如 C. diff 或 CMV 感染,可行不做常规肠道准备的直肠、乙状结肠有限检查和活检^[5]。但内镜检查不能改变临床处置,且有穿孔风险,故 ASUC 急性期是否行内镜检查值得进一步商榷。

鉴别诊断和排除机会感染 ASUC 与多种细菌、真菌、病毒及其他原因结肠炎临床症状和体征相似,鉴别诊断尤为重要。排除细菌感染、阿米巴肠病、肠道血吸虫病、肠结核、真菌性肠炎、抗菌药物相关性肠炎(包括假膜性肠炎)、缺血性结肠炎、放射性肠炎、嗜酸粒细胞性肠炎、过敏性紫癜、胶原性结肠炎、肠白塞病、结肠息肉病、结肠憩室炎和人类免疫缺陷病毒感染合并的结肠病变等。

ASUC 患者出现难以解释的症状加重,应考虑合并 C. diff 或 CMV 感染的可能。患者合并 C. diff 感染可加重病情,患病率和死亡率明显提高,住院时间延长^[6]。研究显示 C. diff 感染的 UC 患者经抗生素、激素和生物治疗后可降低死亡率、败血症、全结肠切除风险率。C. diff 感染检测方法包括 ELISA 法、细菌培养、毒素检测和核苷酸扩增技术等检测脱氢酶抗原、毒素 A/B^[7]。粪便的 C. diff 毒素 A/B 检测或毒素中和实验(cytotoxicity neutralisation assay, CCNA)对毒素 B 的检测是 C. diff 感染的金标准。治疗 C. diff 感染常选用甲硝唑和万古霉素。严重 C. diff 感染者,建议首选万古霉素注射^[8]。某些复杂感染,也可选择替加环素^[9]。甲硝唑口服 200 ~ 250 mg/次,4 次/d 或 400 ~ 500 mg/次,3 次/d,疗程为 10 ~ 14 d。万古霉素治疗急性重症或甲硝唑治疗无效的 C. diff 感染,每 3 天口服 125 ~ 500 mg,持续 2 ~ 3 周^[10]。

难治性 UC 患者结肠组织中分别使用免疫组化

和 PCR 方法检测 CMV 感染,阳性率分别为 25% 和 57%^[11],尚不十分清楚 CMV 结肠炎是 UC 的诱发因素还是继发感染。但 CMV 感染可加重难治性 UC 的病情,研究表明抗病毒治疗后,UC 临床缓解率可达 67% ~ 100%,病死率也可由 71% 下降至 14.5% ~ 17.6%^[10,12]。国内外指南均提出若 ASUC 合并 CMV 结肠炎,建议及时给予抗病毒治疗。CMV 结肠炎诊断金标准是结肠黏膜组织 HE 染色阳性伴免疫组织化学染色阳性,和/或结肠黏膜组织 CMV DNA qPCR 阳性。给予静脉注射更昔洛韦 5 mg/(kg·次),2 次/d,维持 3 周以上^[13],如有疗效,3 ~ 4 d 后可转换成口服缬更昔洛韦(更昔洛韦口服药),常规剂量为 900 mg/次,2 次/d,维持治疗。膦甲酸钠也可用于抗病毒,疗效疗程与更昔洛韦相当,用法 180 mg/(kg·d)静脉滴注,分 2 ~ 3 次给药。

血栓的评估及预防 ASUC 患者合并血栓风险明显增加。住院 ASUC 患者 VTE 筛查常规检测 D-二聚体^[14]。当 D-二聚体高于 500 $\mu\text{g/L}$ (纤维蛋白原当量单位)和 250 $\mu\text{g/L}$ (D-二聚体单位),提示患者处于血栓前状态。结合风险评估,进一步筛查 VTE 事件,包括血管超声、CT 血管造影等。如无特殊的出血风险,推荐患者使用低分子肝素和弹力袜预防血栓,尤其对有高危因素的老年患者,除了肝素预防外,可使用间歇性下肢压力气泵,需避免长期制动、脱水,减少中心静脉导管置入,口服避孕药和吸烟。

营养的评估及处理 ASUC 患者需维持水电解质平衡。禁食可能会耗竭肠道细胞的组织修复、代谢所必需的短链脂肪酸。研究结果显示全肠外营养较肠内营养不仅未减少患者对激素的应答率、不能降低手术率及死亡率,反而增加副作用及术后并发症^[15]。推荐 ASUC 患者使用肠内营养,中毒性巨结肠或麻痹性肠梗阻等必需禁食情况除外。慢性炎症及急性失血是导致患者贫血原因,贫血严重时宜输血治疗^[16]。

入院后一般处理

ASUC 急性期患者避免口服药物治疗。停用止泻药物、非甾体类消炎药物^[17]和抗胆碱能药物,可最大程度减少疾病加重的风险及结肠扩张^[18]。避免口服铁剂治疗,口服铁可能通过释放氧自由基,加重黏膜炎症^[16];无证据表明 5-ASA 药物能控制 ASUC 疾病活动,口服美沙拉嗪尚可能加重病情。

抗生素治疗 临床上,绝大多数 UC 患者均不规律使用肠道抗生素,尽管不推荐经验性使用抗生

素,但有研究证实抗生素的确有潜在作用。激素治疗患者口服万古霉素,患者手术率降低。有研究证明利福昔明也有疗效。青少年 ASUC 使用抗生素治疗,半数的患者获益。但成人患者抗生素治疗并无明显优势^[19]。抗生素在 ASUC 治疗作用尚需进一步研究证实。

疼痛的控制 ASUC 患者如出现胸痛或疼痛突然加重,需考虑严重并发症如中毒性巨结肠或穿孔、血栓等,要及时与外科专家会诊。内科医生应避免使用非甾体消炎药物,慎重使用阿片类药物止痛^[20]。

孕期的管理 ASUC 患者炎症活动与孕产妇反应如早产、剖腹产率、死胎和新生儿死亡率等相关^[21]。激素、环孢素和英夫利西诱导缓解皆相对安全,孕期应避免使用甲氨蝶呤、沙利度胺等致畸药物^[22]。

激素的使用

激素为 ASUC 的首选治疗。以往 ASUC 死亡率可高达 30% ~ 50%。二十世纪五十年代糖皮质激素开始应用于治疗 UC, Truelove 和 Jewell 指出激素治疗 UC 可将患者死亡率降至 1%。ASUC 患者推荐使用静脉激素,能提高血药浓度,依从性更佳^[23]。单次注射甲泼尼龙和连续注射,有效性相似^[19]。目前尚无直接比较静脉氢化可的松和甲强龙疗效的研

究。指南^[23]推荐甲泼尼龙 40 ~ 60 mg/d 或氢化可的松 300 ~ 400 mg/d, 加大剂量不会增加疗效,反而增加出现副反应风险,但剂量不足会降低疗效。近年,国内共识将评估激素疗效的时间缩短至 3 ~ 5 d,如出现部分缓解,则持续使用 5 ~ 7 d 后再评估^[24]。如疗效不显著,不推荐静脉激素长期治疗,需考虑其他药物或手术的转换治疗。具体治疗流程,见图 1。

转换治疗的指征、方法及药物选择

判断 ASUC 患者需转换治疗的时机和指征尤为重要。目前国内外预测指数有多种,其中 Travis^[25]和 Ho^[26]指数最常用。Travis 预测模型即 Oxford 指数:静脉激素使用 3 d 后,大便次数 > 8 次或 CRP > 45 mg/L,大便次数为 3 ~ 8 次。符合 Oxford 指数的 85% 患者需手术治疗。Ho 指数包括的预测因素为大便次数和前三天结肠扩张、低蛋白血症。更为复杂如 Seo、Lindgren 和 Lichtiger 指数^[27],多应用于临床研究及实验。ASUC 儿童患者如使用激素 5 d 后 PUCAI > 65 分,需启动拯救治疗^[3]。本中心近年来也发现降钙素原是激素无效的 ASUC 患者的有效预测因子,也比较了几种常用指数的预测效率^[28]。

转换治疗的药物包括钙调神经磷酸酶抑制剂如环孢素、他克莫司,抗 TNF 抗体如英夫利西阿达木单抗和戈利木单抗。

钙调神经磷酸酶抑制剂 钙调神经磷酸酶抑制

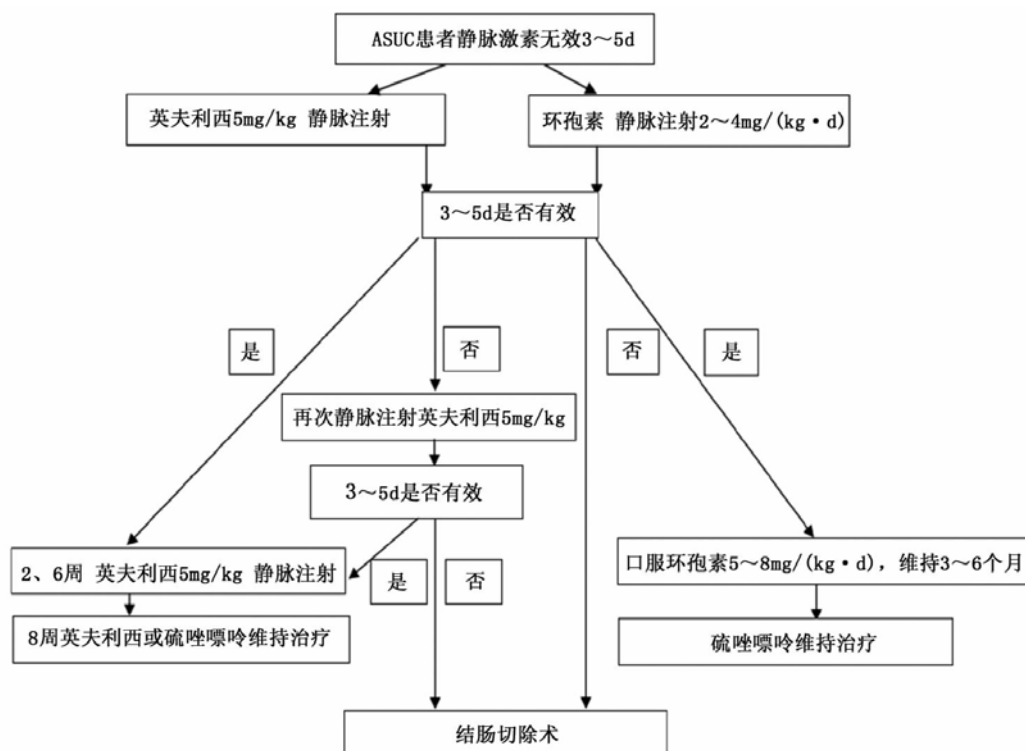


图1 重度溃疡性结肠炎的救治流程

剂是最先应用于激素无效的 ASUC 患者转换治疗的药物。静脉环孢素治疗 4 d, 早期反应率为 82% ~ 85%, 维持治疗长期反应率为 40% ~ 66%^[27]。ASUC 使用环孢素连续静脉输注 2 ~ 4 mg/(kg · d), 需监测血药浓度, 维持在 150 ~ 300 ng/mL。4 ~ 7 d 治疗有效, 可口服环孢素 5 ~ 8 mg/(kg · d), 至少维持 3 个月, 但不超过 6 个月, 继续硫唑嘌呤维持治疗。需定期监测环孢素血药浓度, 维持药浓水平为 100 ~ 200 ng/mL^[29]。同时需监测潜在的严重副作用, 包括神经病变、高钾血症、感染和高血压。近期研究显示静脉输注环孢素可作为维多珠单抗的过渡治疗。他克莫司是钙调神经磷酸酶抑制剂之一, 属大环内酯类, 较环孢素生物利用度及相容性更佳, 副反应更少, 有研究证明他克莫司的短期有效率为 69%^[30]。使用他克莫司也需检测药物浓度及毒性, 最初的目标浓度为 10 ~ 15 ng/mL, 达到缓解后, 维持浓度为 5 ~ 10 ng/mL。

英夫利西单抗 英夫利西是 ASUC 重要拯救治疗药物。荟萃研究提示英夫利西治疗患者短期有效率为 73%, 长期有效率是 62%。推荐英夫利西剂量为 5 mg/(kg · d), 分别于 0、2、6 周, 每 8 周各注射 1 次。仍有 30% 患者对英夫利西治疗无反应, 20% ~ 40% 患者仅部分有效^[31]。UC 活动可加速英夫利西清除率, 降低疗效。有研究表明 24 d 内 3 次注射英夫利西较标准治疗(2、6 周), 能明显降低近期手术率^[32]。故需进一步研究英夫利西的最佳剂量及疗程。CRP、低蛋白血症^[33]、疾病活动性、ANCA、IL23R 均是预测英夫利西治疗无效的预测因子^[33]。

2 种药物的选择及序贯治疗 ASUC 转换治疗药物该如何选择? 多项研究比较了环孢素和英夫利西治疗激素无效 ASUC 的疗效, CYSIF 和 CONSTRUCT 试验, 证明两者之间的诱导缓解率、短期手术率、住院时间无明显差别^[32, 25]。但目前更多的临床医生倾向选择英夫利西, 因其更为安全, 无需经常检测药物水平, 且可应用于维持治疗, 患者耐受性好。但英夫利西总费用较环孢素高。故临床需依据患者及医生意愿和实际情况选择转换治疗药物。不推荐在首次转换治疗失败后使用序贯转换治疗。序贯治疗出现的严重副反应, 如疱疹性食管炎和肺炎、胰腺炎伴菌血症和败血症, 均有致死的报道^[35]。

外科手术治疗

ASUC 患者内科治疗无效或药物不良反应影响生命体征, 应考虑外科手术。为减少术后并发症, 术

前需改善营养情况和停用激素, 绝大多数患者需结肠切除和乙状结肠切除, 准备后期的回肠贮袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)。

新的拯救性治疗方法及未来研究方向

欧洲、加拿大、美国均推荐英夫利西的生物类似物 CT-P13 治疗 ASUC, 研究者发现 CT-P13 和英夫利西临床效率相似^[36]。高压氧治疗可提高肠道组织供氧, 可作为 UC 的潜在治疗^[37]。FMT(粪菌移植)对 ASUC 有一定的疗效。粒细胞/单核细胞浸润 UC 肠黏膜, 是细胞因子、活性氧和诱导组织损伤蛋白酶的主要来源, 有研究表明粒细胞和单核细胞的吸附分离(granulocyte and monocyte adsorptive apheresis, GMAA)与静脉激素比较, 治疗 ASUC 患者, 临床反应率高, 且副作用更小^[38]。其他新药如维妥珠单抗、口服小分子药物如 Janus kinases (JAKs) 抑制剂如托法替尼^[39]、Peficitinib、Upadacitinib; 磷酸盐鞘氨醇受体 1 [sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor] 调节剂^[40] 如 Ozanimod (RPC1063, Celgene)、Etrasimod (APD334); 小分子 $\alpha 4$ 整合素拮抗剂如 AJM300^[41]; 磷酸二酯酶 4 抑制剂如 Apremilast (CC-10004, Celgene); Mitogen-activated protein kinase (MAPK) 抑制剂如 RDP58; 磷脂酰胆碱替代物 LT-02 等^[42] 将来可能纳入 ASUC 的治疗规范中。

综上所述, 拟诊 ASUC 患者需及时住院, 由专业 MDT 团队来进行诊疗, 入院后内科医师应全面评估病情, 并检测有无合并机会感染(C. diff, CMV 等), 同时, 还要评估患者的营养状况和合并血栓风险的情况。入院后 24 h 内行直肠、乙状结肠镜检查可进一步明确诊断和评估病情, 并帮助排除 CMV 等感染。静脉激素是 ASUC 一线治疗方法, 激素无应答患者需药物或手术转换治疗, 如无效或出现药物并发症, 需考虑三线药物拯救治疗或手术治疗。目前, 各类新型药物及治疗方法正在不断研究和开发之中, 为 ASUC 的治疗带来新的希望。

参考文献

- 1 Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(7): 2282-2291.
- 2 Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(4): 574-888.
- 3 Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 423-432.
- 4 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.
- 5 Garcia-Lopez S, Gomollon-Garcia F, Perez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2005, 28(10):607-614.
 - 6 Fornaro R, Caratto M, Barbruni G, et al. Surgical and medical treatment in patients with acute severe ulcerative colitis [J]. *J Dig Dis*, 2015, 16(10):5585-5567.
 - 7 Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(1):194-1204.
 - 8 Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(6):443-468.
 - 9 Weiss K, Louie T, Miller MA, et al. Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with Clostridium difficile-associated diarrhoea [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2015, 2:e000028.
 - 10 Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(3):302-307.
 - 11 Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander [J]? *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(9):1620-1627.
 - 12 Nakase H, Yoshino T, Ueno S, et al. Importance of early detection of cytomegalovirus infection in refractory inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(2):364.
 - 13 Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. Cytomegalovirus infection in patients with new onset ulcerative colitis: a prospective study [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(116):1098-1101.
 - 14 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(4):501-23, quiz 524.
 - 15 Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis [J]. *Am J Gastroenterol* 1993, 88(2):227-232.
 - 16 Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(8):1545-1553.
 - 17 Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(19):1949-1954.
 - 18 Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(13):1409-1422.
 - 19 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(9):769-784.
 - 20 Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(22):2363-2371.
 - 21 Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, et al. Review article: acute severe ulcerative colitis - evidence-based consensus statements [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(1):127-144.
 - 22 Schulze H, Esters P, Dignass A. Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(9):991-1008.
 - 23 Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(1):103-110.
 - 24 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(2018 年·北京) [J]. *中华炎症肠病杂志(中英文)* 2018, 2(2):173-190.
 - 25 Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis [J]. *Gut* 1996, 38(9):905-910.
 - 26 Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(10):1079-1087.
 - 27 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy [J]. *N Engl J Med* 1994, 330(17):1841-1845.
 - 28 魏娟, 金鑫鑫, 袁柏思等. 预测重度溃疡性结肠炎患者需手术治疗的临床指标 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(9):1083-1087.
 - 29 Ordas I, Domenech E, Manosa M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989-2013): A Nationwide Multicenter Study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(16):1709-1718.
 - 30 Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr*, 2000, 137(6):794-799.
 - 31 Papamichael K, Vande Castele N, Ferrante M, et al. Therapeutic Drug Monitoring During Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(15):1510-1515.
 - 32 Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(30):330-335.
 - 33 Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(12):1296-1307.
 - 34 Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(18):1909-1915.
 - 35 Herrlinger KR, Barthel DN, Schmidt KJ, et al. Infliximab as rescue medication for patients with severe ulcerative/indeterminate colitis refractory to tacrolimus [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(9):1036-1041.
 - 36 Farkas K, Rutka M, Golovics PA, et al. Efficacy of Infliximab Biosimilar CT-P13 Induction Therapy on Mucosal Healing in Ulcerative Colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(11):1273-1278.
 - 37 Bekheit M, Baddour N, Katri K, et al. Hyperbaric oxygen therapy stimulates colonic stem cells and induces mucosal healing in patients with refractory ulcerative colitis: a prospective case series [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2016, 3:e000082.
 - 38 Thanaraj S, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review: granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(12):1297-1306.
 - 39 Archer TP, Moran GW, Ghosh S. Tofacitinib in ulcerative colitis [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(4):495-502.
 - 40 Huppe CA, Blais Lecours P, Lechasseur A, et al. A sphingosine-1-phosphate receptor 1 agonist inhibits tertiary lymphoid tissue reactivation and hypersensitivity in the lung [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(1):112-119.
 - 41 Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(18):1868-1880.
 - 42 Ehehalt R, Wagenblast J, Erben G, et al. Phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine in intestinal mucus of ulcerative colitis patients. A quantitative approach by nanoElectrospray-tandem mass spectrometry [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2004, 39(7):737-742.

(2019-01-15 收稿)