

ECCO 溃疡性结肠炎最新治疗指南解读^{*}

解莹¹ 田丰¹

[摘要] 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。随着对疾病认识的不断加深、新药研发及新的循证医学证据的出现,对于 IBD 的治疗理念也发生着日新月异的变化。2022 年初欧洲克罗恩和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)正式发布了 UC 治疗指南,分为药物治疗篇和手术治疗篇。本文对照 2017 版 ECCO 共识,针对 ECCO 最新 UC 治疗指南,结合最新循证医学证据进行解读,以帮助临床医生更好地了解国内外 UC 治疗的新策略,提高 UC 的诊疗水平。

[关键词] 欧洲克罗恩和结肠炎组织;溃疡性结肠炎;治疗指南

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.08.11

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A

Introduction of the latest ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis

XIE Ying TIAN Feng

(Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, 110004, China)

Corresponding author: TIAN Feng, E-mail: tianfeng@sj-hospital.org

Abstract Inflammatory bowel disease (IBD) mainly includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). With the continuous deepening of understanding of IBD, the development of new drugs, and the emergence of new evidence-based medicine, the treatment concepts for IBD are also undergoing rapid changes. In early 2022, the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) officially published guidelines for the treatment of UC, which including medical treatment and surgical treatment sections. This article compares the 2017 version of the ECCO consensus and interprets the latest UC treatment guidelines, based on the latest evidence-based medicine evidence, in order to help clinicians better understanding the new strategies for UC treatment and improve the level of UC diagnosis and treatment.

Key words European Crohn's and Colitis Organisation; ulcerative colitis; guidelines on therapeutics

2021 年 10 月 *Journal of Crohn's and Colitis* 杂志在线发表,并于 2022 年初正式发表了欧洲克罗恩和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)治疗指南(目前最新版的 ECCO 指南)。新版指南分为药物治疗篇^[1]及手术治疗篇^[2],并且将急性重度 UC (acute severe ulcerative colitis, ASUC)并入手术治疗篇。随着 UC 治疗药物的不断进展,新版指南依据最新的循证医学证据,提出有关新型生物制剂和小分子药物的治疗建议。本文针对 ECCO 2022 年 UC 治疗指南,结合《中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安)》^[3](我国指南)以及近年来有关 UC 治疗的最新观点进行解

读,以帮助临床医生更好地了解国内外 UC 治疗的新策略。

1 UC 治疗方案的制定依据

2017 年 ECCO 第 3 版 UC 循证共识(旧版共识)主要根据不同病变范围进行分层给出治疗建议,而疾病严重程度以及疾病行为(如激素依赖型、口服激素难治型、免疫调节剂难治型)作为次要考量依据。新版指南治疗方案的制定主要依据疾病严重程度进行考量,药物治疗篇针对轻-中度 UC、中-重度 UC 分别给出治疗建议。特殊强调 ASUC 的概念,讨论了 ASUC 的药物治疗方案,并首次针对 UC 的外科治疗方案单独提出推荐意见。两版指南治疗方案的制定依据明显不同,不难看出,伴随 UC 治疗理念和策略的不断更新,对于 UC 的治疗特别是 ASUC 的治疗更需要内科、外科等多学科协作诊疗。

^{*}基金项目:辽宁省科技厅博士科研启动基金计划项目(No:2022-BS-127)

¹中国医科大学附属盛京医院消化内科(沈阳,110004)

通信作者:田丰, E-mail: tianfeng@sj-hospital.org

引用本文:解莹,田丰. ECCO 溃疡性结肠炎最新治疗指南解读[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(8): 695-699.
DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.08.11.

2 轻-中度 UC 的治疗

轻-中度 UC 的治疗与 2017 版共识比较无明显变化。5-氨基水杨酸制剂(5-ASA)仍为轻-中度 UC 诱导缓解的一线强烈推荐药物,口服剂量 ≥ 2.0 g/d(强烈推荐,低质量证据)。对于远端结肠炎者,5-ASA ≥ 1.0 g/d 局部用药(强烈推荐,低质量证据);对于至少为直乙状结肠炎者,5-ASA 口服 ≥ 2.0 g/d 与局部用药 ≥ 1.0 g/d 联合治疗的疗效优于单独口服(弱推荐,极低质量证据)。糖皮质激素局部用药可用于轻-中度远端结肠炎的诱导治疗(强烈推荐,极低质量证据),但指南推荐 5-ASA 局部用药治疗远端结肠炎优先于糖皮质激素局部用药(弱推荐,极低质量证据)。针对结肠释放型糖皮质激素,旧版共识仅推荐其用于 5-ASA 不耐受或无效的患者,而新版指南推荐其用于轻-中度活动期 UC 诱导缓解(弱推荐,低质量证据),进一步肯定了结肠释放型糖皮质激素的作用。鉴于硫嘌呤类药物起效慢及安全性问题,不推荐其单药用于诱导治疗,不鼓励 >65 岁的患者应用。维持治疗方面,推荐口服 5-ASA ≥ 2 g/d 维持治疗(强烈推荐,极低质量证据);对于远端结肠炎者,局部使用 5-ASA 维持治疗(弱推荐,极低质量证据),然而维持剂量(从 1 g/次,3 次/周到 1 g/d)指南并未做明确推荐。对于激素依赖型或不耐受 5-ASA 者,建议使用硫嘌呤类维持治疗(强烈推荐,中质量证据)。

3 中-重度 UC 的治疗

新版指南推荐用于中-重度 UC 诱导治疗的药物有:全身性糖皮质激素、肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)抑制剂、维得利珠单抗(Vedolizumab, VDZ)、托法替布(Tofacitinib, TOF)、乌司奴单抗(Ustekinumab, UST)。

新版指南建议中-重度活动期非住院 UC 患者口服泼尼松来诱导缓解(强烈推荐,极低质量证据)。多项研究显示口服泼尼松比布地奈德诱导缓解率更高,但不良事件发生率亦增加^[4]。此外,在 1 年内经历过超过一轮激素或在激素减量期间出现病情反复者应考虑跳过激素,改为其他药物诱导治疗。

随着 TNF 抑制剂广泛应用于临床,提供了更多该类药物治疗 UC 的循证医学证据。新版指南推荐的 TNF 抑制剂包括:英夫利西单抗(Infliximab, IFX)、阿达木单抗(Adalimumab, ADA)、戈利木单抗(Golimumab, GOL),但 ADA 和 GOL 并未在我国获批 UC 适应证。对常规治疗应答不足或不能耐受的中-重度 UC 患者推荐使用 TNF 抑制剂来诱导缓解(强烈推荐,中质量证据)。这里提到的常规治疗包括糖皮质激素和(或)联合免疫调节剂或联合 5-ASA。TNF 抑制剂是否与免疫抑制

剂联用的问题,新版指南并没有做出明确推荐。但研究显示 IFX 联合硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)的疗效优于 IFX 单药^[5]。新的研究显示,对首次 TNF 抑制剂单药治疗无效并产生抗药物抗体的患者,建议联合 AZA 以预防第 2 种 TNF 抑制剂抗药物抗体的产生^[6]。并且,我国指南明确提出中-重度活动性 UC 应用 IFX 诱导缓解治疗,如无制衡因素,建议与 AZA 联合应用。针对 UC 患者应用 TNF 抑制剂的时间点问题,尽管没有足够证据,但对于有高危因素(诊断时年纪小、病变范围广泛、高炎症负荷)的患者可能从早期积极应用 TNF 抑制剂治疗中获益^[7-8]。我国指南强烈推荐:对具有 2 个以上如下高危因素的中-重度活动性 UC 患者推荐早期积极治疗,包括确诊时年龄 <40 岁、广泛结肠炎、内镜疾病活动严重(Mayo 内镜评分=3 分, UCEIS ≥ 7 分)、CRP 高、低白蛋白血症。研究结果显示,UC 诊断时 CRP ≥ 30 mg/L 和急性重度患者入院治疗后第 3 天 CRP >45 mg/L 分别是结肠切除术和急诊手术的预测因素^[9]。

VDZ 作为肠道选择性生物制剂,在新版指南中建议对常规治疗反应不足或不耐受的中-重度 UC 患者使用 VDZ 诱导疾病缓解(强烈推荐,低质量证据)。在旧版共识中,激素依赖者可选用 VDZ,而激素依赖且一种 TNF 抑制剂治疗失败者,VDZ 作为二线治疗药物推荐。目前的经验主要来自于 2 项 RCT 实验(共有 620 例中-重度活动性 UC 患者),VDZ 治疗组诱导临床缓解率优于安慰剂组,而诱导临床应答率两者差异无统计学意义^[10-11]。VICTORY 研究纳入 321 例接受 VDZ 治疗的 UC 患者,在未接受过 TNF 抑制剂的患者中,12 个月时累积临床缓解率和内镜缓解率分别为 61% 和 51%,累积无激素缓解率和深度缓解率分别为 44% 和 40%,累积结肠切除术率为 2%^[12]。在一项事后分析中,纳入了 3 项中重度 UC 临床研究(共 795 例患者),旨在对比 IFX 和 VDZ 的短期及长期疗效,结果显示采用生物制剂初治的 UC 患者,IFX 与 VDZ 有相似的临床改善作用,但 IFX 较 VDZ 有更高的 1 年无激素缓解率和内镜改善率^[13]。我国指南在中-重度 UC 的治疗药物推荐中 IFX 和 VDZ 作为同等推荐等级。

TOF 是一种口服的小分子药物,可有效抑制 JAK1 和 JAK3 的活性。新版指南首次提出:对常规治疗反应不足或不耐受的中-重度 UC 患者推荐使用 TOF 诱导疾病缓解(强烈推荐,中质量证据)。2 项 RCT 试验显示,TOF 治疗组的临床应答率、临床缓解率、内镜应答率均优于安慰剂组^[14-15]。遗憾的是 TOF 未能在我国获批 UC 的适应证,但临床实际工作中对于难治性 UC 患者我国很多炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中心在尝

试使用并取得了不错的临床疗效,该药起效较快,且对 UC 合并肠外表现特别是关节及皮肤改变者有效。2022 年在全球同步上市的乌帕替尼(Upa-dacitinib, UPA)是一种口服选择性 JAK1 抑制剂,2023 年在我国获批适应证用于治疗对 1 种或多种 TNF 抑制剂应答不佳或不耐受或禁忌的中-重度活动性成人 UC 患者,并被我国指南推荐。RCT 研究显示,UPA 在中-重度 UC 诱导和维持治疗中有安全性和有效性^[16]。相信随着 JAK 抑制剂的广泛应用,未来将有更多的循证医学证据给临床医生提供使用经验及指导。

UST 作为 IL12/23 抑制剂,新版指南首次提出对常规治疗反应不足或不耐受的中-重度 UC 患者推荐使用 UST 诱导疾病缓解(强烈推荐,中质量证据)。RCT 研究显示,UST 组 8 周的临床缓解率为 15.5%,临床应答率为 61.8%,内镜改善率为 27.7%,明显优于安慰剂组^[17]。遗憾的是,在我国 UST 并没有 UC 的适应证,并且我国指南也未能对其进行推荐。

在中-重度 UC 的维持治疗方面,新版指南推荐应用同种 TNF 抑制剂(强烈推荐,高质量证据)、VDZ(强烈推荐,中质量证据)、TOF(强烈推荐,中质量证据)、UST(强烈推荐,中质量证据)来维持缓解治疗。尽管多项回顾性研究显示,充足的药物谷浓度似乎与患者临床应答有良好的相关性,但这需要通过前瞻性研究进一步验证^[18-19]。因此新版指南提出对 TNF 抑制剂无效者,目前没有足够的证据支持(或反对)监测治疗药物浓度可改善临床结局。鉴于 VDZ 与 ADA 头对头研究结果^[20],新版指南提出相较 ADA,更推荐 VDZ 诱导和维持中-重度活动期 UC(弱推荐,低质量证据)。

4 ASUC 的药物治疗

4.1 ASUC 的识别及一线治疗方案

新版指南强调了 ASUC 的概念,符合 Turelove 和 Witts 标准即出血性腹泻 ≥ 6 次/d,并至少具有 1 种全身毒性改变(心率 >90 次/min,体温 >37.8 ℃,血红蛋白 <105 g/L,红细胞沉降率 >30 mm/h,或 CRP >30 mg/L)。ASUC 是在 UC 的病程中疾病处于急性重症发作的状态,可能危及生命,ECCO 将 ASUC 的药物治疗列入了外科治疗篇。静注糖皮质激素仍然是 ASUC 的一线治疗药物,对静注激素疗效评估的最佳时机是在用药后第 3 天。Oxford 标准用于对 ASUC 预后的评估,即排便 >8 次/d;或排便 3~8 次/d 且 CRP 水平 >45 mg/L 的 ASUC 患者结肠切除率达 85%^[21]。近期一项研究开发了新的 ASUC 预后指数,预测因素包括:入院时 CRP 水平 ≥ 100 mg/L、白蛋白 ≤ 25 g/L 和 UCEIS ≥ 4 分;总体评分 ≥ 3 分者,激素治疗失败的可能性为 84%^[22]。

4.2 ASUC 的二线拯救治疗

对于静注激素用药后第 3 天仍满足 Oxford 标准的 ASUC 患者,应考虑转换环孢素(Cyclosporine, CsA)、IFX、他克莫司(Tacrolimus, TAC)及手术等转化治疗方案。有关 IFX 与 CsA 如何选择问题,RCT 研究和 meta 分析结果显示,IFX 与 CsA 在成人激素难治性 ASUC 的临床应答率、5 年无结肠切除率方面比较差异无统计学意义^[23-26]。因此,新版指南推荐 IFX 或 CsA 均可用于激素难治性 ASUC 成年患者,在选择这些策略时,应考虑中心经验和 CsA 后续维持治疗计划。

4.3 IFX 拯救治疗的方案问题

与 IFX(5 mg/kg)标准给药间隔相比,加速诱导组有更高的 3 个月无结肠切除生存率^[27-28]。但也有研究显示加速或者标准剂量的 IFX 诱导治疗在 ASUC 患者中结肠切除率差异无统计学意义^[29]。然而英国胃肠病学会指南提出,对于标准剂量 IFX(5 mg/kg)给药 3~5 d 后无反应的 ASUC 患者推荐加速给药方案^[30]。鉴于目前多项回顾性研究并未发现 IFX 加速或强化诱导方案对 ASUC 患者有益,因此,新版指南指出目前尚无足够证据确定 IFX 拯救治疗皮质类固醇治疗无效的 ASUC 患者的最佳方案。也有研究提出,ASUC 患者起始剂量 IFX(10 mg/kg)若无应答则在 3~5 d 后给予第 2 次 IFX(10 mg/kg),若无反应则行外科手术,若有反应则在之后 2 周及 4 周再次给予 IFX(10 mg/kg)治疗^[31]。我们中心也遵循上述给药方案治疗难治性 ASUC,并取得了较好的疗效。

4.4 三线拯救及序贯治疗问题

旧版共识指出,对于重症 UC 患者在结肠切除前可以考虑应用钙调磷酸酶抑制剂或 IFX 进行三线拯救治疗,但对于药物的使用顺序并未推荐。研究显示,三线序贯治疗 3 个月的应答率和缓解率分别为 62.4%和 38.9%;3 个月时结肠切除率为 28.3%,12 个月时为 42.3%^[32]。也有研究指出,三线序贯治疗可能与严重不良事件及死亡相关^[33]。因此新版指南指出:糖皮质激素治疗无效的 ASUC 患者接受钙调磷酸酶抑制剂三线序贯挽救治疗可能会推迟结肠切除术,但不良事件发生率较高,应仅在 IBD 专科中心尝试。TOF 作为起效较快的小分子药物,给 ASUC 的拯救治疗带来了新的希望。在一项针对 ASUC 生物暴露患者并接受 TOF 治疗的大型病例对照研究中,TOF 组 3 个月时结肠切除术的风险比为 0.28^[34]。另一项研究显示,既往 IFX 或 CsA 治疗失败的 55 例 ASUC 患者,应用 TOF 治疗后 3 个月时无结肠切除术生存率为 78.9%,6 个月时为 73.6%^[35]。然而,TOF 对于 ASUC 的疗效仍需更多的循证医学证据来支持。此外,高选择性 JAK1 抑制剂 UPA 能否用于

ASUC 的拯救治疗有待进一步验证。

5 手术治疗

与旧版共识不同,新版指南首次针对 UC 手术治疗的术前优化、手术方式、手术技术等方面进行推荐。对于难治性或激素依赖性 UC 患者来说,一期重建结肠切除术可以提高生活质量,但患者存在早期或晚期并发症的风险;而结肠切除术及回肠末端造口术虽然有较低的复发率,但也伴随着较低的生活质量。

5.1 术前优化

术前建议纠正电解质紊乱状态和营养失衡;没有证据支持常规肠内或肠外营养可以改善 UC 患者的手术结局;存在缺铁性贫血的患者建议补充铁剂。 $>20\text{ mg}$ 泼尼松龙治疗 >6 周的患者发生早期并发症以及储袋相关并发症的风险增加,术前应停用激素,如果不可行则应推迟手术。术前应用巯嘌呤类或 CsA 不会增加术后并发症的风险。应用生物制剂的患者发生早期和晚期储袋相关并发症的风险可能增加,可考虑采用延迟储袋构建的手术策略。接受生物制剂治疗的患者应避免一期吻合。推荐在住院期间进行预防性抗凝治疗。

5.2 手术方式

全结肠切除术后,回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)和回肠永久性造口均是可选择的手术方案,但需与患者共决策。与 2 期或 3 期 IPAA 相比,改良的 2 期 IPAA 术式能减少并发症的发生并缩短住院时间。

5.3 手术技术

IPAA 可采用吻合器或手工缝合技术,二者功能性相当,吻合方式可由外科医生决定。腹腔镜手术是首选方法。直肠病变较轻者可选择回-直肠吻合术,但可能增加直肠发育不良或癌变、复发等风险。

6 总结与展望

ECCO 2022 年 UC 治疗指南根据疾病严重程度分层,讨论了轻-中度、中-重度 UC 诱导治疗及维持治疗问题。对生物制剂及小分子药物给出不同推荐强度的指导性意见,特别是将 ASUC 的药物治疗作为独立章节提出。随着新型生物制剂的研发以及小分子药物的广泛应用、不同机制生物制剂的联合应用,相信未来将有更多有效的 ASUC 诊疗策略应用于临床。新版指南首次针对 UC 的外科手术问题进行了推荐,如何把握好 UC 最佳的外科手术时机、术前优化、手术方式的选择等问题,都需要由 IBD 专科医师共同组建的 IBD 多学科联合诊疗团队进行个体化的决策。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines

on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment [J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(1): 2-17.

[2] Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment [J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(2): 179-189.

[3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安) [J]. 中华炎症性肠病杂志(中英文), 2024, 8(1): 33-58.

[4] Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(4): 590-600.

[5] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2014, 146(2): 392-400. e3.

[6] Roblin X, Williet N, Boschetti G, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial [J]. Gut, 2020, 69(7): 1206-1212.

[7] Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(3): 348-354. e17.

[8] Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(3): 343-356. e3.

[9] Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A, et al. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(11): 1132-1141.

[10] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2013, 369(8): 699-710.

[11] Motoya S, Watanabe K, Ogata H, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212989.

[12] Narula N, Peerani F, Meserve J, et al. Vedolizumab for ulcerative colitis: treatment outcomes from the VICTORY consortium [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(9): 1345.

[13] Narula N, Wong ECL, Marshall JK, et al. Comparative efficacy for infliximab vs vedolizumab in biologic naive ulcerative colitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(7): 1588-1597. e3.

[14] Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2012, 367(7): 616-624.

- [15] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1723-1736.
- [16] Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials [J]. *Lancet*, 2022, 399(10341):2113-2128.
- [17] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13):1201-1214.
- [18] Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(3):522-530. e2.
- [19] Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, et al. Therapeutic Drug Monitoring to Guide Infliximab Dose Adjustment is Associated with Better Endoscopic Outcomes than Clinical Decision Making Alone in Active Inflammatory Bowel Disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(7):1202-1209.
- [20] Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al. VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13):1215-1226.
- [21] Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis [J]. *Gut*, 1996, 38(6):905-910.
- [22] Adams A, Gupta V, Mohsen W, et al. Early management of acute severe UC in the biologics era: development and international validation of a prognostic clinical index to predict steroid response [J]. *Gut*, 2023, 72(3):433-442.
- [23] Narula N, Marshall JK, Colombel JF, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(4):477-491.
- [24] Szemes K, Soós A, Hegyi P, et al. Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis [J]. *Front Med (Lau-sanne)*, 2020, 6:338.
- [25] Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(1):15-24.
- [26] Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab [J]. *Gut*, 2018, 67(2):237-243.
- [27] Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(5):747-756.
- [28] Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, et al. Swedish Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (SOIBD). Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(4):377-387.
- [29] Sebastian S, Myers S, Argyriou K, et al. Infliximab induction regimens in steroid-refractory acute severe colitis: a multicentre retrospective cohort study with propensity score analysis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(6):675-683.
- [30] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. IBD guidelines eDelphi consensus group. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [J]. *Gut*, 2019, 68(Suppl 3):s1-s106.
- [31] Whaley KG, Rosen MJ. Contemporary Medical Management of Acute Severe Ulcerative Colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(1):56-66.
- [32] Narula N, Fine M, Colombel JF, et al. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(7):1683-1694.
- [33] Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, et al. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(10):1112-1116.
- [34] Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, et al. Tofacitinib for Biologic-Experienced Hospitalized Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Case-Control Study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(10):2112-2120. e1.
- [35] Uzzan M, Bresteau C, Laharie D, et al. GETAID-TALC Study Group. Tofacitinib as salvage therapy for 55 patients hospitalised with refractory severe ulcerative colitis: A GETAID cohort [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(3):312-319.

(收稿日期:2024-05-23)