

· 特约文稿 ·

## 急性重症溃疡性结肠炎的诊治\*

刘爱玲<sup>#</sup> 吕红 钱家鸣<sup>&</sup>

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化科(100730)

**摘要** 急性重症溃疡性结肠炎(ASUC)为内科急症,需要迅速判断和及时处理。静脉使用激素为其一线治疗方案,但超过 30% 的患者对激素抵抗。激素治疗 3 d,需及时判断疗效,对激素抵抗者需选择转换治疗方案。环孢素和英夫利西单抗作为拯救治疗显示出较好的疗效和安全性。如药物拯救治疗 4~7 d 仍无效,则需考虑手术治疗。全结肠切除术加回肠储袋肛管吻合术是标准术式,推荐三期手术方案,并注意术后并发症。ASUC 的诊治需要内、外科等多学科协作,以改善疾病预后,降低死亡率。

**关键词** 急性重症溃疡性结肠炎; 诊断; 拯救治疗; 环孢素; 英夫利西单抗

**Management of Acute Severe Ulcerative Colitis** LIU Ailing, LÜ Hong, QIAN Jiaming. Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing (100730)

**Correspondence to:** QIAN Jiaming, Email: qianjiaming1957@126.com

**Abstract** Acute severe ulcerative colitis (ASUC) is a medical emergency that requires prompt diagnosis and treatment. Intravenous corticosteroids are the first-line medical therapy, yet over 30% of the patients are steroid-refractory. The response to steroids should be assessed on day 3 after treatment initiation; in non-responders, treatment options including ciclosporin and infliximab, or surgery should be considered. Both ciclosporin and infliximab are effective and safe salvage therapy. Colectomy is recommended if there is no improvement following 4 to 7 days of salvage therapy. Total proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis is the standard surgical procedure. A three-step approach is advocated and the postoperative complications should be cared. The diagnosis and treatment of ASUC requires multidisciplinary cooperation in order to improve prognosis and reduce mortality.

**Key words** Acute Severe Ulcerative Colitis; Diagnosis; Salvage Therapy; Ciclosporin; Infliximab

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,主要临床表现为便血、腹泻、里急后重、体质量下降、发热等。20%~30%的 UC 患者在疾病进程中至少出现一次严重发作,即急性重症溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)。在目前的文献报道中,重症溃疡性结肠炎(severe ulcerative colitis)等同于 ASUC 的概念<sup>[1]</sup>。随着 UC 发病率的上升,临床上 ASUC 并不少见。静脉使用糖皮质激素(以下简称激素)是 ASUC 的一线治疗方案,但超过 30% 的患者对激素抵抗,面临药物拯救治疗或外科手术治疗,拯救

治疗药物主要包括环孢素(ciclosporin)和英夫利西单抗(infliximab, IFX)<sup>[2]</sup>。本文对 ASUC 的诊断和治疗进展作一概述,以期提高临床医师的诊治水平。

### 一、ASUC 定义

参照改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型标准,ASUC 定义为黏液脓血便 $\geq 6$ 次/d,且至少具有一项下述全身中毒征象:脉搏 $> 90$ 次/min;体温 $> 37.8$ ℃;血红蛋白(Hb) $< 105$ g/L;红细胞沉降率(ESR) $> 30$ mm/h。诊断时符合的附加标准越多,结肠切除风险越大,可从 8.5% (符合 1 项附加标准)直至高达 48% (符合 $\geq 3$ 项附加标准)<sup>[3]</sup>。

### 二、入院评估

ASUC 患者入院时应行血常规、肝肾功能、电解质、C 反应蛋白(CRP)、ESR、粪常规和细菌/真菌培养、难辨梭菌培养/毒素、腹部影像学等检查,同时行针对结核分枝杆菌(T-SPOT.TB)、乙型肝炎病毒(HBsAg、HBcAb)、巨细胞病毒(CMV-IgG/IgM)、艾

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.06.001

\* 基金项目:国家卫生计生委公益性行业科研专项(201002020);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-3-001);国家自然科学基金(81570505);国家临床重点专科建设项目和国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2015CB943203)

<sup>#</sup> Email: liuailing@foxmail.com

<sup>&</sup> 本文通信作者,Email: qianjiaming1957@126.com

滋病毒、疱疹病毒等的血清学检查,以除外感染。

ASUC 常见的机会性感染包括 CMV、难辨梭菌感染等。据报道,在重症和(或)激素抵抗的 UC 患者中,活动性炎症结肠组织的 CMV 阳性率约为 30%<sup>[4]</sup>。在 ASUC 患者中,CMV 阳性者更易出现激素抵抗,结肠切除率更高<sup>[5]</sup>。因住院、抗菌药物/免疫抑制剂的使用、并发症等,UC 患者合并难辨梭菌感染的风险较高。研究显示从 1998 年至 2005 年,住院 UC 患者难辨梭菌感染率由 24/1 000 人次上升至 39/1 000 人次<sup>[6]</sup>。ASUC 合并难辨梭菌感染者病情较重,致残率和死亡率较高,住院时间较长<sup>[7]</sup>。因此,ASUC 患者入院时应行感染筛查并积极治疗。

内镜是比较准确的风险评估工具,其不仅能进行疾病活动度和预后分层,还可帮助临床医师判断是否合并 CMV 感染。建议 ASUC 患者入院 24 h 内行乙状结肠镜检查;如有穿孔风险,应避免全结肠镜检查<sup>[8]</sup>。一般而言,Mayo 内镜评分 2~3 分为中重度患者(表 1)<sup>[9]</sup>。内镜下见深大溃疡者需重点排除合并感染的可能性,其手术风险亦较高。如内镜下未见深大溃疡,可采用溃疡性结肠炎内镜严重指数(Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, UCEIS)判断预后(表 2)<sup>[10]</sup>。在一项纳入 89 例患者的回顾性研究<sup>[11]</sup>中,UCEIS $\geq$ 5 分者需拯救治疗的比例显著高于 UCEIS $\leq$ 4 分者(50%对 27%, $P=0.037$ );几乎所有 UCEIS $\geq$ 7 分者均需拯救治疗。

### 三、内科治疗

1. 一般治疗:ASUC 患者通常需补液、补充电解质以防脱水、电解质、酸碱平衡紊乱,严重贫血者可予输血治疗。欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)相关共识提出,对于不耐受口服铁剂、Hb $<$ 100 g/L 的活动期炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者,静脉输注铁剂应作为首选方案<sup>[12]</sup>。应避免使用止泻、抗胆碱能和麻醉药物,因其可能降低结肠动力,增加结肠扩张和中毒性巨结肠风险。

包括 ASUC 在内的 IBD 患者静脉血栓栓塞风险是一般人群的 2 倍<sup>[13]</sup>。对于 ASUC 患者,建议穿弹力袜以及使用低分子肝素预防血栓形成。预防血栓形成并不会加重消化道出血<sup>[14]</sup>。除考虑合并感染、穿孔和中毒性巨结肠患者外,不推荐无并发症的 ASUC 患者常规使用抗菌药物<sup>[15]</sup>。

#### 2. 一线治疗:激素

60 多年前 Truelove 和 Witts 的试验奠定了激素

表 1 Mayo 内镜评分<sup>[9]</sup>

评分	内镜表现
0	正常或无活动性病变
1	轻度病变(红斑、血管纹理减少、轻度易脆)
2	中度病变(明显红斑、血管纹理缺乏、易脆、糜烂)
3	重度病变(自发性出血、溃疡形成)

表 2 UCEIS 评分<sup>[10]</sup>

项目	内镜表现	评分
血管纹理	正常	0
	模糊	1
	消失	2
出血	无	0
	可见陈旧性血迹,但用水冲洗后无血迹	1
	可见血迹,且用水冲洗后可再次渗血	2
	活动性出血	3
糜烂和溃疡	无	0
	糜烂	1
	表面溃疡	2
	深凹溃疡	3

在 ASUC 治疗中的重要地位<sup>[16]</sup>。该研究中,213 例 UC 患者随机接受 100 mg 可的松或安慰剂治疗 6 周,结果显示激素治疗组临床缓解率较高(41%对 16%),死亡率较低(7%对 24%)。一项 meta 分析显示,对于 ASUC 患者,激素有效率达 67%<sup>[17]</sup>。

我国 IBD 诊治共识建议,甲泼尼龙 40~60 mg/d 或氢化可的松 300~400 mg/d,足量激素治疗 3 d 仍无效时,需转换治疗方案;疗效判断的时间节点“3 d”是 ECCO 和亚太共识的推荐,也可视病情严重程度和恶化倾向适当延迟(7 d)<sup>[9]</sup>。2017 年 ECCO 共识提出,甲强龙剂量超过 60 mg/d 或延长使用(7~10 d)非但不增加疗效,反而会增加并发症风险<sup>[15]</sup>。临床医师需准确判断激素是否有效,判断依据为排便次数、便血情况、全身状况、炎症指标等。比较简单的预后指标为 Oxford 指数<sup>[18]</sup>,如入院第 3 d 排便次数 $>$ 8 次/d 或排便次数 3~8 次/d 且 CRP $>$ 45 mg/L,预测手术风险达 85%。Swedish 指数来源于对 97 例患者的回顾性研究<sup>[19]</sup>,如第 3 d 指数[排便次数/d+0.14 $\times$ CRP(mg/L)] $\geq$ 8 分,预测 90 d 内手术率达 69%。Ho 指数系根据以下因素评分<sup>[20]</sup>:第 3 d 排便次数(4~6 次为 1 分,7~9 次为 2 分, $>$ 9 次为 4 分),有无结肠扩张(有为 4 分),有无低白蛋白血症( $<$ 30 g/L 为 1 分)。如 Ho 指数

≥4 分,预测结肠切除率达 85%。

如静脉使用激素有效,可改为口服用药。但超过 30% 的 ASUC 患者对激素抵抗,可选择二线(拯救)治疗或手术治疗。

### 3. 二线治疗(拯救治疗)

①钙调磷酸酶抑制剂:环孢素是一种钙调磷酸酶抑制剂,起效快(半衰期 7 h,平均起效时间 5.8 d),短期(3 个月)有效率为 40%~54%,长期(≥1 年)有效率为 42%~50%,长期结肠切除率为 36%~58%<sup>[2]</sup>。在随机双盲对照试验中,环孢素  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  与  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  疗效相当(第 8 d 有效率:85.7% 对 84.2%),但低剂量组毒性作用较小<sup>[21]</sup>。我国共识推荐环孢素剂量为  $2 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[9]</sup>,建议从  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  起,根据血药浓度调整剂量,推荐的血药浓度为  $150 \sim 250 \mu\text{g/L}$ 。环孢素主要不良反应包括肾毒性、癫痫、电解质紊乱、高血压、多毛症和严重感染。监测血药浓度并预防感染,可在一定程度上避免不良反应发生。

研究显示既往服用过硫嘌呤类药物的患者应用环孢素的短期和长期疗效差于未服用过此类药物者<sup>[9]</sup>,因此环孢素通常用于对激素有明确禁忌证、激素无效/抵抗或从未使用过硫嘌呤者<sup>[3]</sup>。对于静脉使用环孢素 7 d 临床有效的患者,可改为口服给药( $5 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )至少 3 个月(血药浓度  $100 \sim 200 \mu\text{g/L}$ )。环孢素治疗 3 个月后,建议加用硫嘌呤维持缓解,两药联用一段时间后逐渐过渡为单用硫嘌呤,环孢素总疗程不超过 6 个月。

他克莫司(FK506)为另一钙调磷酸酶抑制剂。与环孢素相比,其为口服给药,生物利用度、耐受性较好,不良反应较少<sup>[22]</sup>。近年一项 meta 分析显示,他克莫司用于 ASUC 的拯救治疗,2 周有效率较安慰剂显著增高(RR = 4.61, 95% CI: 2.09 ~ 10.17,  $P = 0.15 \times 10^{-3}$ ),1、3、6、12 个月未行结肠切除术率分别为 86%、84%、78% 和 69%<sup>[23]</sup>。他克莫司亦可作为硫嘌呤前的过渡用药。

②IFX:IFX 是人鼠嵌合 IgG1 单克隆抗体,可特异性地结合可溶性和膜结合性肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),从而抑制免疫和炎症反应。作为 ASUC 的有效拯救治疗方案之一,IFX 可诱导和维持临床缓解,降低结肠切除率。其短期(3 个月)有效率为 46%~83%,长期(≥1 年)有效率为 50%~65%,长期结肠切除率为 35%~50%<sup>[2]</sup>。

IFX 标准治疗方案为在第 0、2、6 周分别给予剂

量为  $5 \text{ mg/kg}$  的 IFX 静脉滴注作为诱导缓解治疗,之后每隔 8 周给予相同剂量的 IFX 以维持缓解。但 ASUC 患者肠道蛋白质丢失增加,可导致低蛋白血症;基线低白蛋白水平和高 CRP 水平与 IFX 清除率增加有关,且肠黏膜损害严重使 IFX 从肠道丢失增加,导致 IFX 血药浓度降低,从而影响疗效<sup>[24-25]</sup>。因此,有学者提出在 ASUC 患者中推荐 IFX 强化治疗方案,即缩短用药时间间隔或增加药物剂量(从  $5 \text{ mg/kg}$  增至  $10 \text{ mg/kg}$ ),并通过监测血药浓度调整剂量。一项回顾性研究<sup>[24]</sup>发现,接受 IFX 强化治疗的 ASUC 患者(在中位时间 24 d 内完成 3 程 IFX 输注)诱导期内结肠切除率显著低于接受标准疗程治疗者(6.7% 对 40%,  $P = 0.039$ )。另一项研究显示,17 例接受 IFX 强化治疗的 ASUC 患者(如 CRP 不能降至  $70 \text{ mg/L}$  以下,则在第 3 d 增加 1 次 IFX 输注),3 个月结肠切除率显著低于接受标准治疗者(12.5% 对 47%,  $P = 0.01$ ),两组术后并发症发生率(脓肿、尿路感染或呼吸道感染)无明显差异<sup>[17]</sup>。

③环孢素与 IFX 疗效比较:两个经典的随机对照试验比较了环孢素和 IFX 治疗 ASUC 的疗效。CySIF 试验纳入 115 例激素无效 ASUC 患者,结果显示环孢素与 IFX 疗效无明显差异(无效率:60% 对 54%,  $P = 0.52$ ),严重不良事件发生率亦无明显差异(16% 对 25%,  $P > 0.05$ )<sup>[26]</sup>。纳入 270 例 ASUC 患者的 CONSTRUCT 试验亦显示环孢素与 IFX 的疗效和严重不良事件无明显差异<sup>[27]</sup>。近期相关系统综述对 3 项随机对照试验的 meta 分析同样显示两者疗效和药物相关不良事件无明显差异<sup>[28]</sup>。对于激素抵抗的 ASUC 患者,选择何种拯救治疗方案需结合医师经验与患者个体因素综合考虑。

4. 三线治疗(序贯治疗):Maser 等<sup>[29]</sup>的研究显示,ASUC 患者接受序贯治疗(环孢素→IFX 或 IFX→环孢素),严重不良事件和死亡风险明显增高,但各项关于环孢素与 IFX 序贯治疗的研究结果不一<sup>[30-31]</sup>。近期一项相关 meta 分析共纳入 10 项研究,结果显示序贯治疗短期有效率为 62.4%,3 个月结肠切除率为 28.3%,严重感染率为 6.7%,死亡率为 1%,提示对于 ASUC 患者可采用序贯治疗,但证据质量较低<sup>[32]</sup>。2017 年 ECCO 共识指出,在有条件的医院,经患者、消化内科医师、外科医师等充分讨论后,可考虑采取序贯治疗<sup>[15]</sup>。

5. 手术治疗:对 ASUC 患者而言,全结直肠切除术是一种根治手段,可去除炎症肠段,彻底消除

复发和癌变风险。但急诊手术围手术期并发症和死亡风险较高,应权衡利弊。急诊手术指征包括穿孔、中毒性巨结肠、难治性消化道出血等。在症状加重者中,推迟手术会增加术后并发症甚至死亡风险。因此,手术时机的选择至关重要。我国共识提出,如拯救治疗4~7 d无效,应及时转手术治疗;或在足量激素治疗3 d无效后立即手术治疗<sup>[9]</sup>。

对于ASUC患者推荐三期手术方案:结肠次全切除术+回肠造口术;3~6个月后行残余结直肠切除术+回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)+预防性回肠造口;造口还纳术。通过第一期手术解除患者的主要矛盾和危重状态,再通过后续两期手术达到根治性切除病变和保持消化道连续性、避免肠造口的治疗目标<sup>[33]</sup>。

手术并发症包括伤口感染(18.4%)、脓肿(9.2%)、出血(4.5%)、败血症(18%)<sup>[34]</sup>。与开放手术相比,腹腔镜手术的腹腔脓肿、伤口感染率较低,住院时间缩短<sup>[35]</sup>。IPAA相关并发症包括女性不孕、储袋炎、储袋功能不良等。

6. 新型药物治疗:IFX的生物仿制药(bio-similars)可能同样对ASUC有效<sup>[36]</sup>。维多珠单抗起效较慢,可与钙调磷酸酶抑制剂联合使用。JAK抑制剂如托法替尼起效较快,可单药治疗ASUC<sup>[37]</sup>。上述药物的疗效还需更多研究证实。

#### 四、结语

综上所述,ASUC为内科急症,需要临床医师迅速判断并给予恰当的治疗。静脉使用激素是ASUC的一线治疗方案,激素治疗3 d,需及时判断疗效,对激素抵抗的患者需选择转换治疗方案。环孢素和IFX作为拯救治疗显示出较好的疗效和安全性,多项研究显示两者在ASUC中的效果无明显差异。如拯救治疗4~7 d仍无效,则需考虑手术治疗,但应评估手术带来的生理和心理问题。ASUC的诊治需要消化内科、感染科、影像科、营养科、外科等多学科协作,以改善疾病预后,降低死亡率。

#### 参考文献

- 1 欧阳钦,温忠慧. 重症溃疡性结肠炎的处理策略[J]. 中华消化杂志, 2011, 31 (3): 197-200.
- 2 Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43 (4): 482-513.
- 3 Hindryckx P, Jairath V, D' Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13 (11): 654-664.
- 4 Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? [J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16 (9): 1620-1627.
- 5 Cohen S, Martinez-Vinson C, Aloï M, et al; Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. CMV Infection in Pediatric Severe Ulcerative Colitis - A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN[J]. Pediatr Infect Dis J, 2017 Jul 31. [Epub ahead of print]
- 6 Narula N, Jharap B, Colombel JF. Management of severe ulcerative colitis [J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2015, 13 (1): 59-76.
- 7 Bhandari S, Mohammed Abdul MK, Dhakal B, et al. Increased Rate of Venous Thromboembolism in Hospitalized Inflammatory Bowel Disease Patients with *Clostridium Difficile* Infection [J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23 (10): 1847-1852.
- 8 Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, et al; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis - evidence-based consensus statements [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44 (2): 127-144.
- 9 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]. 中华消化杂志, 2018, 38 (5): 292-311.
- 10 Xie T, Zhang T, Ding C, et al. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2018, 6 (1): 38-44.
- 11 Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2015, 9 (5): 376-381.
- 12 Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases[J]. J Crohns Colitis, 2015, 9 (3): 211-222.
- 13 Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thrombotic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study[J]. Gut, 2011, 60 (7): 937-943.
- 14 Shen J, Ran ZH, Tong JL, et al. Meta-analysis: The

- utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26 (5): 653-663.
- 15 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11 (7): 769-784.
  - 16 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial [J]. *Br Med J*, 1955, 2 (4947): 1041-1048.
  - 17 Jain S, Ahuja V, Limdi JK. Optimal management of acute severe ulcerative colitis [J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95 (1119): 32-40.
  - 18 Travis SP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis [J]. *Dig Liver Dis*, 2004, 36 (7): 448-449.
  - 19 Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 10 (10): 831-835.
  - 20 Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A, et al; UK IBD Audit Steering Group. 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.
  - 21 Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125 (4): 1025-1031.
  - 22 Whaley KG, Rosen MJ. Contemporary Medical Management of Acute Severe Ulcerative Colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25 (1): 56-66.
  - 23 Komaki Y, Komaki F, Ido A, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10 (4): 484-494.
  - 24 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 (2): 330-335. e1.
  - 25 Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D, et al. Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14 (2): 251-258. e1-e2.
  - 26 Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids; a parallel, open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9857): 1909-1915.
  - 27 Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Comparison Of infliximab and ciclosporin in STeroid Resistant Ulcerative Colitis: pragmatic randomised Trial and economic evaluation (CONSTRUCT) [J]. *Health Technol Assess*, 2016, 20 (44): 1-320.
  - 28 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.
  - 29 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.
  - 30 Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al; GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106 (4): 771-777.
  - 31 Mañosa M, López San Román A, Garcia-Planella E, et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis [J]. *Digestion*, 2009, 80 (1): 30-35.
  - 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 刘刚, 刘彤. 重症溃疡性结肠炎的外科治疗策略[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17 (9): 896-900.
  - 34 Teeuwen PH, Stommel MW, Bremers AJ, et al. Colectomy in patients with acute colitis: a systematic review [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13 (4): 676-686.
  - 35 Bartels SA, Gardenbroek TJ, Ubbink DT, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open colectomy with end ileostomy for non-toxic colitis [J]. *Br J Surg*, 2013, 100 (6): 726-733.
  - 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 Vanhove W, Nys K, Vermeire S. Therapeutic innovations in inflammatory bowel diseases [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99 (1): 49-58.

(2019-05-28 收稿; 2019-06-08 修回)