

1 例重度溃疡性结肠炎糖皮质激素抵抗患者的环孢素转换治疗

陆伟, 陈红斗, 王梦雷, 丁跃辉(徐州医科大学附属宿迁医院药学部, 江苏 宿迁 223800)

摘要: **目的** 探讨临床药师在环孢素转换治疗糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎过程中的作用。**方法** 临床药师全程参与 1 例重度溃疡性结肠炎糖皮质激素抵抗患者的治疗经过, 协助医师进行转换药物的选择, 根据患者病情变化和环孢素的血药浓度监测结果调整给药剂量, 监测临床疗效、药物相互作用和不良反应, 并为患者提供用药教育。**结果** 选择环孢素作为转换药物, 调整环孢素剂量以确保其血药浓度维持在有效治疗窗内, 避免不良反应的发生, 患者病情好转出院; 对患者进行环孢素应用教育, 提高了患者用药的依从性。**结论** 临床药师对重度溃疡性结肠炎糖皮质激素抵抗患者的药物治疗方案进行优化, 促进合理用药, 为临床同类患者的用药方案提供参考, 同时体现了临床药师的重要价值。

关键词: 临床药师; 环孢素; 糖皮质激素抵抗; 重度溃疡性结肠炎

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)02-0232-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.02.018

引用本文: 陆伟, 陈红斗, 王梦雷, 等. 1 例重度溃疡性结肠炎糖皮质激素抵抗患者的环孢素转换治疗[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(2): 232-236.

Treatment of a Case of Severe Ulcerative Colitis with Glucocorticoid Resistance Patient by Cyclosporine Conversion

LU Wei, CHEN Hongdou, WANG Menglei, DING Yuehui(Department of Pharmacy, The Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University, Suqian 223800, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the role of clinical pharmacists in the treatment of severe ulcerative colitis with glucocorticoid resistance by cyclosporine conversion. **METHODS** Clinical pharmacists fully participated in the treatment of a case of severe ulcerative colitis with glucocorticoid resistance, and assisted the physician in the selection of switching drugs, the dosage was adjusted according to the patient's condition change and results of blood concentration monitoring of cyclosporine, to monitor clinical efficacy, drug interactions and adverse reactions, and to provide medication education for patients. **RESULTS** Cyclosporine was selected as the conversion drug, and the dose of cyclosporine was adjusted to ensure that its blood concentration remained within the effective therapeutic window, so as to avoid adverse reactions, and the patient's condition improved and discharged; the patient was given a detailed and comprehensive application education of cyclosporine, and the patient compliance with medication was improved. **CONCLUSION** Clinical pharmacists optimize the drug therapy for patients with severe ulcerative colitis with glucocorticoid resistance, to promote rational drug use, and provide a reference for the drug treatment plan of similar clinical patients, and embody the important value of clinical pharmacists.

KEYWORDS: clinical pharmacist; cyclosporin; glucocorticoid resistance; severe ulcerative colitis

糖皮质激素是治疗重度溃疡性结肠炎(severe ulcerative colitis, SUC)的首选药物^[1], 可明显改善该疾病的预后情况, 病死率自 1933 年报道的 75% 下降至 1955 年的 7%^[2]。然而, 仍有约 30% 的 SUC 患者存在激素抵抗^[3], 需要接受药物转换治疗或手术治疗^[1,4-5]。本研究报道临床药师参与环孢素治疗 1 例 SUC 糖皮质激素抵抗患者, 为今后的治疗提供参考。

1 病例资料

患者, 女, 54 岁, 因“反复解黏液血便 5 年, 再发伴言语不清 7 d”入院。患者于 5 年前无明显诱因出现解黏液血便, 每天 7~8 次, 伴轻度阵发性腹部绞痛, 于外院诊断为溃疡性结肠炎, 予对症处理后稍有好转(具体用药不详)。2019 年 1 月复

发, 在外院经口服美沙拉嗪肠溶片 1 g qid 对症治疗后症状好转出院; 2 月 16 日因病情加重至徐州医科大学附属宿迁医院消化内科住院治疗, 诊断为溃疡性结肠炎(活动期), 予口服美沙拉嗪缓释颗粒 1 g qid, 同时用地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 联合锡类散 1.5 g 灌肠 qn, 治疗 5 d 症状没有明显改善; 2 月 21 日起加用静脉滴注氢化可的松注射液 300 mg qd, 症状有所好转, 4 d 后改为口服醋酸泼尼松片 50 mg qd, 治疗后日解黄色成形大便 1 次, 于 2 月 27 日好转带药出院。经口服泼尼松治疗 1 个月后, 在门诊调整为醋酸泼尼松片 45 mg qd 继续口服治疗。患者于 4 月 19 日解黏液血便再发, 每天 7~8 次, 伴言语不清、反应迟钝、行走不稳、右手持物不稳、头晕乏力, 无头痛、畏寒发热、

作者简介: 陆伟, 女, 主管药师 Tel: (0527)84223670 E-mail: min1899@163.com

恶心呕吐、口角歪斜、四肢麻木、吞咽呛咳、咳嗽咳痰、胸痛胸闷、尿频尿急尿痛等不适，遂至笔者所在医院急诊科就诊，给予相关检查及注射用头孢唑肟钠、甘露醇、神经节苷脂静滴等对症处理后，症状无改善，为进一步治疗，4月26日再次于笔者所在医院消化内科住院治疗。

入院体检：体温 36.9℃，脉搏每分钟 109 次，呼吸每分钟 18 次，血压 110/69 mmHg，体质量 62 kg。神清，言语稍含糊，对答不切题，精神欠佳，中度贫血貌，皮肤巩膜无黄染，浅表淋巴结未触及，心肺未见明显阳性体征，无胃肠型蠕动波，中下腹可见陈旧性手术疤痕，腹软，无压痛、反跳痛，肠鸣音稍活跃，双下肢无水肿。辅助检查示，血常规：白细胞计数 $9.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性粒细胞百分率 90.8%，中性粒细胞计数 $7.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，红细胞计数 $3.18 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，血红蛋白 65 g·L⁻¹，红细胞压积 22.3%；生化检查：白蛋白 30.7 g·L⁻¹，葡萄糖 3.38 mmol·L⁻¹，甘油三酯 3.14 mmol·L⁻¹，总钙 1.95 mmol·L⁻¹，C 反应蛋白 40.8 mg·L⁻¹；粪常规：隐血试验阳性；红细胞沉降率测定 53 mm·h⁻¹；粪便钙卫蛋白 914.16 μg·g⁻¹。

诊断：溃疡型结肠炎(慢性复发型、全结肠型、活动期、重度)；脑梗死伴出血；左侧大脑中动脉狭窄；双侧输卵管卵巢切除术后状态。

既往 10 余年前因卵巢囊肿在当地医院行卵巢切除术，无高血压、静脉血栓栓塞症病史，无食物、药物过敏史。

2 治疗经过

患者于 2019 年 4 月 26 日入院后，临床药师参与医师会诊讨论示：根据患者在口服激素的状态下再发 SUC，考虑激素抵抗，且伴有急性脑梗死伴出血，大脑中动脉狭窄，病情急重，若立即手术治疗风险很大，且术后生命质量会下降，权衡利弊考虑选择转换药物治疗，临床药师参与商讨转换药物种类的选择，通过查阅相关文献资料，推荐使用环孢素。根据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[1]推荐环孢素 2~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 静脉滴注，医师选择环孢素的中间剂量(3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。会诊讨论后治疗方案如下：予微泵静脉输注环孢素注射液 200 mg qd(维持 12 h)，同时输血纠正贫血、静脉滴注转化糖电解质注射液 500 mL qd 补液、丙氨酰谷氨酰胺注射液 100 mL 20 g+复方氨基酸注射液(18AA-II)500 mL 25 g qd 肠外营养以及

注射用奥美拉唑钠 40 mg bid 护胃治疗。

4 月 28 日未解鲜血便，解黑便伴墨绿色大便，红细胞沉降率 44 mm·h⁻¹，考虑溃疡性结肠炎症状较前稍有好转。但 4 月 29 日又解血便 8 次，伴夜间腹痛，全腹阵发性绞痛，提示治疗效果不佳，医师考虑患者既往静脉用激素有效。4 月 30 日加用静脉滴注注射用氢化可的松琥珀酸钠 100 mg q8h，地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 联合锡类散 3 g 灌肠 1 次，微泵静脉输注醋酸奥曲肽注射液 0.3 mg q12h 修复黏膜，肌注盐酸曲马多注射液 100 mg 1 次止痛；因同时存在脑梗塞伴出血，神经内科会诊后静脉滴注依达拉奉注射液 30 mg bid 清除氧自由基。因同时使用环孢素和激素，免疫功能处在抑制状态，增加感染的几率，且血象偏高，予静脉滴注盐酸莫西沙星氯化钠注射液 400 mg qd 抗感染。

对于患者病情出现反复，临床药师与医师商讨分析，考虑是否因环孢素血药浓度未达目标水平造成疗效不佳，予环孢素用药前 30 min 抽血检测其血药谷浓度，测定结果为 105.6 ng·mL⁻¹。参考环孢素的目标谷浓度为 150~250 ng·mL⁻¹^[6]，说明该谷浓度值偏低，需增加环孢素剂量(4 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。

5 月 1 日环孢素加量至 250 mg qd，1 d 后血便较前减少，腹痛较前好转，2 d 后查白蛋白值仍然低，静脉滴注补充人血白蛋白 10 g qd，血钾低，静脉滴注氯化钾注射液 1.5 g+5%葡萄糖注射液 500 mL qd。5 月 5 日复测环孢素谷血药浓度为 196.8 ng·mL⁻¹，达目标值。

临床药师对于再次静脉用激素治疗 SUC 的合理性提出疑问，因该患者为激素抵抗型，再次使用激素会导致无效或疗效不佳，同时已使用环孢素，同是免疫抑制剂，会增加感染几率，降低患者的生命质量，也与共识^[1]不符。并且观察发现应用激素后，患者临床症状的改善也不能说明激素使用有效。经与医师商讨后决定逐步停用激素。

5 月 5 日调整注射用氢化可的松琥珀酸钠 100 mg q12h，5 月 6 日查 C 反应蛋白 26.4 mg·L⁻¹，白蛋白 33.2 g·L⁻¹，临床症状持续改善明显，可考虑环孢素改静脉给药为口服治疗。

关于选择口服何种环孢素，临床药师发表意见：现有的研究资料表明，环孢素厂家、批号、剂型不同，其生物利用度可能有较大的差异，进而造成环孢素血药浓度的异常波动。所以，应优

先考虑选择与环孢素注射液同一厂家的乳化型环孢素软胶囊继续治疗。环孢素是脂溶性药物,食物的脂溶性或水溶性可影响其吸收程度,高脂性食物如牛奶送服环孢素时,其血药浓度一般比用水送服要高^[7];与葡萄柚汁同服,可使环孢素血药浓度升高3倍^[8]。而微乳化环孢素对胆汁吸收依赖程度低,高脂食物对其浓度的影响降低,葡萄柚汁不影响环孢素微乳的浓度^[9]。由此,临床药师建议选用口服乳化型环孢素软胶囊,医师予以采纳。

5月7日改为口服乳化型环孢素软胶囊125 mg bid(即为环孢素4 mg·kg⁻¹·d⁻¹),并于出院后继续口服该药一段时间。患者病情稳定,神清,精神可,时有对答不切题,但较前好转;大便次数2~3次,时有血便,无腹痛发热,脉搏每分钟77次,红细胞沉降率18 mm·h⁻¹,血红蛋白116 g·L⁻¹,依据改良 Truelov 和 Witts 疾病严重程度分型标准,目前该患者考虑为轻度溃疡性结肠炎,予办理出院。

3 讨论

3.1 糖皮质激素抵抗的 SUC 转换药物治疗的选择

激素抵抗不但使外源性激素治疗不能达到预期的效果,而且会使患者的内源性激素不能完全发挥其相应的作用,这成为疾病发生、发展的一个重要诱因^[10]。又因激素抵抗可能与激素受体表达的数量、各种亚型间的占比、基因突变、基因多态性等诸多因素有关^[10-11],所以无法究其具体原因,亦无法采取相应解决措施。同时该患者是 SUC 伴脑梗死及出血,说明病情严重、发展迅速,若处理不当会危及生命。会诊结果是采取转换药物治疗,依据共识^[1],转换的药物有环孢素、他克莫司或英夫利西单抗(infliximab, IFX)。

临床药师推荐使用环孢素,从以下3个方面分析:①因当前国内研究环孢素治疗激素抵抗 SUC 的有效性和安全性资料较少,研究的样本数量也较小,所以此次参考国外研究资料较多。环孢素是由真菌的代谢产物中提取得到的由11个氨基酸组成的环状多肽,是钙调磷酸酶抑制剂,能有效地特异性抑制淋巴细胞反应和增生,减少各种促炎细胞因子如白细胞介素-2、肿瘤坏死因子-α等,起效快,半衰期短^[12-13]。国内外指南、共识及相关文献均明确提出 SUC 常规治疗无效时,可考虑使用环孢素进行拯救治疗或称为二线药物治疗^[1,12,14-16],短期有效率可达60%~80%^[17-18],1年

有效率可达42%~50%^[14]。在随机对照和非随机对照研究中累积的3个月内手术治疗率分别为26.4%和42.5%^[19-21]。②环孢素与他克莫司和 IFX 相比较:他克莫司作用机制、不良反应及治疗 SUC 的短期疗效与环孢素类似^[22],国外研究报道较多,国内无相关研究,也无相关系统综述^[23],徐州医科大学附属宿迁医院应用其治疗 SUC 的频率极低,一般不选择该药;国外的2项大型研究^[19,24]和一项随机对照试验研究^[25]显示环孢素和 IFX 治疗激素抵抗 SUC 的有效性与安全性都没有明确的优劣势;另有一项对环孢素、他克莫司和 IFX 进行大型文献汇总分析研究^[26],结果显示从临床疗效、严重不良反应、无结肠切除率3个方面评定,优先选择的药物治疗顺序为 IFX、环孢素、他克莫司,但3种药物之间的差异很小;《ECCO 第3版欧洲循证共识:溃疡性结肠炎》^[27]推荐对于激素无应答者,应首先考虑选用环孢素或 IFX,其次才考虑用他克莫司。综上,说明选药时可排除他克莫司,优选环孢素或 IFX。国外的一个小系列研究报道^[28],环孢素不会增加结肠切除术后并发症的风险,而 IFX 是否会增加手术并发症的风险,目前仍有争论^[29]。且 IFX 的价格昂贵,国外一项研究显示^[30],IFX 相较于环孢素,虽然降低了住院时间和住院费用,但增加了总的治疗费用。再者环孢素是短效的,停药之后可以立即进行手术治疗,而 IFX 使用后一般会维持2个月的有效血药浓度,如患者在后续治疗中需短期内手术,则 IFX 会增加围手术期感染的风险。③基于该患者病情考虑:有研究显示^[27],低胆固醇血症、低镁血症和高血压患者不建议用环孢素,环孢素倾向于推荐过去未用过硫唑嘌呤者选用;当有 C 反应蛋白水平升高、血清白蛋白低等指标时不建议选用 IFX。该患者住院期间没有出现低胆固醇、低镁现象,但 C 反应蛋白水平一直高、血清白蛋白低,既往无高血压病史及硫唑嘌呤服用史,家庭条件不富裕,有考虑结肠切除手术的倾向。最后综合考虑分析,临床药师推荐环孢素进行转换药物治疗,医师经过商讨予以采纳。

3.2 环孢素初始剂量选择及不良反应监护

医师选择环孢素的初始剂量是中间剂量,是考虑患者病情急重,选择中间剂量比较有保障。关于如何选择环孢素(2~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹)的剂量使其产生更加安全、有效、经济的治疗效果,临床药

师查阅相关文献可知,中国的前瞻性随机对照临床研究表明 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 和 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量下有相似临床疗效^[1];国外的一项随机对照双盲试验比较环孢素用量为 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 和 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注治疗激素抵抗 SUC, 2 组疗效相当,大剂量组药物不良反应比例有升高趋势,推荐环孢素初始剂量从 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 开始应用,再根据其血药浓度适当调整剂量^[17],且国内的研究同样发现药物不良反应与药物剂量有相关联的趋势^[18,31]。由此可见,环孢素应从低剂量开始使用。

环孢素的主要不良反应包括高血压(15.2%)、肌肉震颤(13.8%)、多毛症(9.7%)、肾脏或肝脏毒性(8.3%)、肌肉酸痛和肌肉痉挛(11.1%和 4.2%)、四肢麻木(5.5%)以及恶心、呕吐、牙龈增生、电解质紊乱和继发各种机会性感染等^[12],临床药师需要对环孢素的应用进行全程监护。该例患者用药过程中没有出现明显的不良反应。

3.3 环孢素血药浓度影响因素分析

因环孢素治疗窗窄,其疗效及不良反应存在个体差异,且血药浓度易受患者疾病状态、合并用药、食物以及制剂因素等影响而产生波动,进而不利于患者的治疗,所以,必须进行治疗药物浓度监测^[32-34]。该患者初次测环孢素谷血药浓度未达目标值,其可能的影响因素如下:①合并用药,环孢素主要通过肝脏细胞色素 P450 酶系中 CYP3A3/4 酶代谢,有许多药物可通过抑制或诱导此酶而增加或降低环孢素的血药浓度,进而导致环孢素血药浓度的波动。如糖皮质激素类抑制细胞色素 P450 酶升高环孢素血药浓度,由上述该患者病程中用药情况可知,在初次检测环孢素谷浓度时,还没有应用氢化可的松,可排除该药对环孢素血药浓度影响;奥美拉唑能通过加速环孢素的代谢使环孢素的血药浓度降低^[35],该患者病程中一直使用该药,可能导致环孢素血药浓度偏低。②肝脏是环孢素代谢的主要部位,肝功能中、重度异常时,CYP3A 的活性会受影响,进而影响环孢素血药浓度。该患者病程中肝功能没有明显异常。综上分析,影响该患者环孢素血药浓度的因素有自身疾病状态,奥美拉唑以及个体差异。

3.4 患者出院的用药教育

因该患者出院后仍要继续口服环孢素一段时间,一般 ≤ 6 个月,并逐渐过渡到硫嘌呤类药物进行维持治疗。为了促进患者临床症状缓解、提高

服药的依从性以及能及时发现药物不良反应等问题,临床药师叮嘱患者注意以下几点:定期检查血常规、肝肾功能、红细胞沉降率、粪便常规、血压;注意休息、避免劳累,要少渣低脂、高维生素、高热量、高蛋白饮食以减轻肠道负担,严格避免辛辣刺激食物。定期监测环孢素血药浓度,严密观察其不良反应。对于可以影响环孢素血药浓度的因素加以警示,如因不同批号、不同厂家生产的药品可能存在生物利用度的不同,不同医院可能选择不同的环孢素浓度监测方法,不固定的服药和采血时间都会导致环孢素血药浓度产生波动。合并用药及饮食方面也应加以关注,若有需要加服其他药品的情况,需到相应药学门诊咨询。并且嘱咐患者定期到门诊随访。最后,将上述的注意事项打印成相关文字材料给患者带回,以备查阅。

4 小结

在本例 SUC 激素抵抗患者的转换药物治疗过程中,临床药师结合患者的病情及需求、既往用药史,查阅大量文献资料,首先评价激素应用的合理性,当患者产生激素抵抗时,后续治疗不应再使用激素;其次选择适宜的转换药物,择优选择顺序为 IFX、环孢素、他克莫司,若患者病情急重,近期考虑结肠切除手术,无低胆固醇、低镁血症,无高血压病,既往未有硫嘌呤用药史,家庭经济条件困难,可优选环孢素,其剂量应从低剂量开始使用,对后续口服环孢素的种类分析择选;最后为了保证用药的安全性和有效性,对环孢素剂量、血药浓度、不良反应以及药物相互作用实施监护,并做好患者的出院用药教育。临床药师通过参与整个药物治疗方案的制定,充分发挥自身专业的优势,协助临床医师药物治疗方案的规整,使患者获得最有利的个体化治疗,为临床同类患者的用药方案提供参考,同时也体现了临床药师的重要价值。

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] TRUELOVE S C, WITTS L J. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial[J]. Br Med J, 1955, 2(4947): 1041-1048.
- [3] CHAKRAVARTY B J. Predictors and the rate of medical treatment failure in ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 1993, 88(6): 852-855.

- [4] TURNER D, WALSH C M, STEINHART A H, 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.
- [5] DINESEN L C, WALSH A J, PROTIC M N, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis[J]. J Crohn's Colitis, 2010, 4(4): 431-437.
- [6] 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(9857): 1909-1915.
- [7] YANG L, HU M Y, CHEN Z L. Analysis of trough concentration of CsA in whole blood by FPIA[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 1997, 17(6): 245-246.
- [8] EDWARDS D J, FITZSIMMONS M E, SCHUETZ E G, et al. 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: Effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein[J]. Clin Pharmacol Ther, 1999, 65(3): 237-244.
- [9] BRUNNER L J, PAI K S, MUNAR M Y, et al. Effect of grapefruit juice on cyclosporin A pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients[J]. Pediatr Transplant, 2000, 4(4): 313-321.
- [10] LIANG Y. Research status of glucocorticoid resistance mechanism[J]. China Mod Med(中国当代医药), 2016, 23(8): 21-23, 30.
- [11] ZHANG S Y, DING X S, FANG Y. Research advance on resistance mechanism of glucocorticoid in inflammatory diseases[J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2017, 40(12): 1811-1815.
- [12] 王玉芳, 欧阳钦. 糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎的诊治进展[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(7): 447-452.
- [13] 杨宝峰. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [14] SEAH D, DE CRUZ P. Review article: The practical management of acute severe ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(4): 482-513.
- [15] NARULA N, MARSHALL J K, COLOMBEL J F, 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.
- [16] 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(9857): 1909-1915.
- [17] 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.
- [18] LI J, WEI M M, FEI G J, et al. The efficacy of cyclosporine A as salvage therapy for severe active ulcerative colitis refractory to glucocorticoid[J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2017, 56(4): 279-283.
- [19] TURNER D, TRAVIS S P L, GRIFFITHS A M, 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): 574-588.
- [20] SHIBOLET O, REGUSHEVSKAYA E, BREZIS M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 25(1): 1-16.
- [21] SJÖBERG M, WALCH A, MESHKAT M, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: A retrospective observational study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(2): 212-218.
- [22] 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.
- [23] ZHANG C L, XU S, WANG Y. Research advances on the treatment of ulcerative colitis with tacrolimus[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2019, 54(7): 521-525.
- [24] LAHARIE D, BOURREILLE A, BRANCHE J, et al. Cyclosporin versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A randomized trial[J]. Gastroenterology, 2011, 140(5): S-112. Doi: 10.1016/S0016-5085(11)60453-8.
- [25] WILLIAMS J G, ALAM M F, 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] KOMAKI Y, KOMAKI F, MICIC D, et al. Pharmacologic therapies for severe steroid refractory hospitalized ulcerative colitis: A network meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(6): 1143-1151.
- [27] 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 Crohn's Colitis, 2017, 11(7): 769-784.
- [28] HYDE G M, JEWELL D P, KETTLEWELL M G W, et al. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications[J]. Dis Colon Rectum, 2001, 44(10): 1436-1440.
- [29] FERRANTE M, D'HOORE A, VERMEIRE S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15(7): 1062-1070.
- [30] LÖWENBERG M, DUIJVIS N W, PONSIOEN C, et al. Length of hospital stay and associated hospital costs with infliximab versus cyclosporine in severe ulcerative colitis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(11): 1240-1246.
- [31] 梁丽君. 不同剂量环孢素 A 对糖皮质激素抵抗患者重度溃疡性结肠炎的临床疗效与安全性评价[J]. 抗感染药学, 2018, 15(4): 592-594.
- [32] LIU Y, JING X, SUN F, et al. Retrospective analysis of cyclosporine A blood concentration monitoring in children with refractory nephrotic syndrome[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2017, 26(9): 1093-1096.
- [33] 吴俊珠, 金拓. 环孢菌素 A 安全应用及药动力学研究新进展[J]. 中国药房, 2007, 18(8): 634-637.
- [34] 王艳, 姬怀雪. 环孢素 A 血药浓度监测注意事项及用药指导[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(32): 171-172.
- [35] 李芹, 赵秀杰, 唐绍芬, 等. 环孢素 A 人体药动力学影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(7): 431-433.

收稿日期: 2020-02-16
(本文责编: 沈倩)