

· 综 述 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.036

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191021.1000.005.html>(2019-10-21)

炎症性肠病生物治疗的不良反应及安全性研究进展

高 阳,胡美莲,邵 佩 综述,王丽波[△]审校
(吉林大学第一医院胃肠内科,长春 130021)

[摘要] 炎症性肠病(IBD)是一类多种病因引起的肠道慢性炎症,近年来我国 IBD 患病人数呈上升趋势,生物制剂应用也逐渐增多。生物制剂对大部分 IBD 患者(包括儿童)能起到长期维持缓解、促进组织愈合、降低住院率与手术率的作用,但自从其应用于临床以来,陆续发现了许多不良反应及安全隐患。本文结合国内外文献及报道,主要对生物制剂的不良反应及安全问题研究进展进行综述。

[关键词] 炎症性肠病;生物因子;抗肿瘤坏死因子;药物相关性副作用和不良反应;安全问题

[中图分类号] R574.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0504-06

Study advances in adverse reactions and safety of biotherapy for inflammatory bowel disease

GAO Yang, HU Meilian, SHAO Pei, WANG Libo[△]

(Department of Gastroenterology, First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China)

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic intestinal inflammation caused by multiple etiologies. In recent years, the number of the patients with IBD in our country shows a increasing trend, and the application of biological agents has gradually increased. Biologics can play the roles for long-term maintaining relief, promoting the tissue healing, reducing the hospitalization rate and surgical rate in most IBD patients (including children), but since its application in clinic, many adverse reactions and hidden safety hazards have been discovered. This paper mainly reviews the research progress on adverse reactions and safety of biological agents by combining with domestic and foreign literatures and reports.

[Key words] inflammatory bowel disease; biological factors; anti-tumor necrosis factor; drug-related side effects and adverse reactions; security issues

炎症性肠病(IBD)是一类多种病因引起的肠道慢性炎症,免疫反应产生的各种炎症因子如白细胞介素(IL)-6、IL-2、IL-4、 α -干扰素(IFN- α)等参与了肠黏膜屏障的免疫损伤。据我国多个大型三甲医院近十年IBD住院患者统计分析,IBD患病人数呈上升趋势,生物制剂应用也逐渐增多^[1-2]。不同的生物制剂可通过不同机制抑制不同炎症因子,从而抑制肠道炎症,自从其应用于临床,其有效性已得到国内外证实,但其不良反应及安全问题亦不容忽视,本文就其不良反应及安全问题的研究进展综述如下。

1 生物制剂的不良反应

1.1 输液反应

输液反应并不多见,近期抗肿瘤坏死因子(TNF)药物研究表明,1 258 例患者中 66 例(5%)发生了输

液反应,49 例(4%)发生了过敏/血清病反应,其中,溃疡性结肠炎(UC)的抗荧光假单胞菌相关序列 I2 水平与输注反应明显相关($P=0.008$)^[3]。输液反应分为两种类型:(1)急性输液反应:通常在用药期间或用药后 2 h 内发生,症状通常为发热、寒战、恶心、呼吸困难和头痛,甚至过敏性休克;(2)迟发型变态反应:一般在用药后 3~12 d 出现,其特征为肌肉疼痛、关节痛、发热、皮疹、瘙痒,面、手或唇部水肿,吞咽困难,荨麻疹,咽喉疼痛和头痛。急性输液反应可以降低输注速度直至停止用药,并对症处理;迟发型变态反应通常可自行消退。

1.2 感染

生物制剂会增加机会性感染的风险。BONOVAS 等^[4]对 590 例 IBD 患者使用生物制剂(阿达木单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗、英夫利昔单抗、那他珠单抗、维多珠单抗)的 49 项研究的 Meta 分析表明,

作者简介:高阳(1988—),在读硕士研究生,主要从事炎症性肠病方面的诊治研究。 [△] 通信作者,E-mail:wanglibo75@163.com。

发生任何感染的风险中度增加($OR=1.19, 95\% CI: 1.10 \sim 1.29$), 机会性感染的风险明显增加($OR=1.90, 95\% CI: 1.21 \sim 3.01$), 严重感染的风险未增加($OR=0.89, 95\% CI: 0.71 \sim 1.12$)^[4]。一项国外研究发现, 190 694 例 IBD 患者中 674 例(0.4%)发生了机会性感染, 病毒感染占 38.9%(262 例), 前 3 位病毒为巨细胞病毒(CMV)104 例(15.4%)、疱疹病毒 104 例(15.4%)、EB 病毒(EBV)26 例(3.9%)^[5]。IBD 合并活动性 CMV 感染是否抗病毒治疗存在争议, 但对于难治性 IBD, CMV 感染可加重病情, 欧洲克罗恩病和结肠炎组织(ECCO)共识^[6]推荐糖皮质激素抵抗的重度 UC 合并 CMV 结肠炎时, 应抗病毒治疗。IBD 患者出现活动性 EBV 感染时抗病毒治疗效果不佳, 生物制剂是否增加 EBV 相关性淋巴瘤的风险目前尚无定论。

机会性感染最常见的系统为呼吸及泌尿系统。常见机会性感染病原微生物包括细菌(结核杆菌、诺卡氏菌、艰难梭菌、肺炎球菌、军团菌和李斯特菌等)、病毒(疱疹病毒、人乳头瘤病毒、流感病毒、CMV、EBV 等)、真菌(组织胞浆菌、隐球菌、曲霉菌、念珠菌等)和寄生虫^[7]。个别机会性感染治疗起来比较困难且会遗留后遗症, MA 等^[8]研究报道, 使用激素联合生物制剂治疗的 1 例克罗恩病患者发生了水痘带状疱疹脑膜炎, 出院后遗留包括间歇性头痛和认知减慢的脑膜炎后综合征的残余症状。有研究认为, 生物制剂不会增加严重感染的风险^[4]。潜在性感染是指人体内保留病原体, 潜伏在一定部位, 不出现临床表现, 只有当人体抵抗力降低时, 病原体增殖引起发病。常见的潜在性感染主要为结核和病毒性肝炎。

一项荟萃分析共纳入 9 项报告, 3 978 例患者, 治疗组结核病发生率为 0.36%(9 例), 对照组为 0.07%(仅 1 例)^[4]。最新的欧洲及亚洲共识指出: 生物制剂可增加结核感染的风险, 并且可引起潜伏性结核感染(LTBI)的再激活, 在 TNF- α 拮抗剂应用前应常规进行结核病的筛查, LTBI 患者用至少 3 周的抗结核治疗^[6,9]。在结核病筛查阴性的患者应用生物制剂后仍有发生结核的风险, 即使在使用生物制剂之前进行 LTBI 筛查后仍然有发展为肺结核的可能^[10]。联合治疗(应用生物制剂与免疫抑制剂)会增加病毒性肝炎再激活的风险, 而单用生物制剂目前认为不会增加再激活的风险。有研究表明, 应用抗 TNF- α 治疗未发现乙型肝炎和丙型肝炎的再激活^[11-12]。对于联合治疗的研究结果基本一致, 大部分既往病毒性肝炎患者的再激活均发生在联合治疗的情况下^[13]。

1.3 恶性肿瘤

LEMAITRE 等^[14]研究表明, 无论用抗 TNF- α 单药, 还是联合治疗, 患者发生淋巴瘤的风险均高于未使用上述生物制剂者, 且联合治疗较单用抗 TNF 治疗患淋巴瘤风险更高。其中, 189 289 例 IBD 患者中发现 336 例淋巴瘤, 中位随访时间为 6.7 年, 淋

瘤的发生率未暴露组为 0.26/1 000 PY, 硫嘌呤治疗组、抗 TNF 治疗组、联合治疗组分别为 0.54/1 000 PY, 0.41/1 000 PY, 0.95/1 000 PY。对于 T 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL), 一项对美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统的研究表明, TNF- α 抑制剂联合硫嘌呤($95\% CI: 4.98 \sim 354.09, P < 0.01$)和单用硫嘌呤($95\% CI: 8.32 \sim 945.38, P < 0.01$)T 细胞 NHL 风险均增高, 但单独使用 TNF- α 抑制剂的风险并未增高($95\% CI: 0.13 \sim 10.61, P = 1.00$)^[15]。对于黑色素瘤及非黑色素瘤皮肤癌, 研究结果尚不一致, 具体结论还需进一步研究。MCKENNA 等^[16]对 FDA 不良事件的分析研究表明, 单用 TNF- α 抑制剂或联合硫嘌呤均会增加黑色素瘤和非黑色素瘤皮肤癌的风险。而另一项包括 19 582 例 IBD 患者的对照研究表明, 生物制剂不会增加黑色素瘤及非黑色素瘤皮肤癌的风险^[17]。对于儿童患者, 一项收集并分析了 5 766 例 IBD 的儿童长期预后前瞻性研究表明, 与未接触生物制剂的患者[标准化发病率(SIR), 2.17, $95\% CI: 0.59 \sim 5.56, P > 0.05$]相比, 接受英夫利昔单抗(SIR, 1.69, $95\% CI: 0.46 \sim 4.32, P > 0.05$)的患者 SIR 未显示恶性肿瘤风险增加^[18]。造成上述研究结果不一致的原因可能为多方面的, 很多研究为回顾性研究, 异质性研究人群, 同时暴露于抗 TNF- α 制剂、免疫抑制剂或抗癌疗法, 随访时间有限, 缺少包含多种恶性肿瘤的对照组。这些特征均可能对研究结果产生影响, 具体的结论尚需进一步研究。

1.4 皮肤病变

最常见的皮肤并发症为银屑病和皮肤感染, 其中银屑病是导致停药的最主要原因, 英夫利昔和阿达木单抗均有导致银屑病发病或复发的报道。有研究纳入了 2005—2015 年用抗 TNF 药物治疗的成年 IBD 患者 732 例, 抗 TNF 治疗的中位随访时间为 53(27~77)个月, 211 例(28.8%)患者至少有一种皮肤病并发症, 包括感染[13.5%(99/732)]、银屑病[5.3%(39/732)]、注射/输液反应[3.8%(28/732)]、皮肤癌[0.5%(4/732)]和杂项(5.6%)等; 女性占 58.8%(124/211), 平均年龄为(42 $\pm$ 13)岁, 84.8%(179/211)患有克罗恩病, 63.0%(133/211)患者使用的是英夫利昔单抗。总体而言, 女性($OR=1.658, P=0.029$)、吸烟($OR=2.021, P=0.003$)和英夫利昔单抗剂量 10 mg/kg($OR=2.012, P=0.007$)的治疗是独立危险因素。女性($OR=3.63, P=0.017$)、吸烟($OR=2.846, P=0.041$)和阿达木单抗治疗($OR=8.894, P < 0.01$)与银屑病的发展独立相关。3.0%(3/99)患有感染性并发症和 30.8%(12/39)患有银屑病病变的患者明确停用了抗 TNF 治疗^[19]。另一项长达 14 年的回顾性研究表明, 银屑病[10.1%(59/583)]和皮肤感染[11.6%(68/583)]是最常见的皮肤病并发症, UC 患者发生皮肤感染的风险低于克罗恩病患者, 较高剂量的抗 TNF 药物与发生皮肤感染的

风险相关,发生银屑病病患者如果换用另一种抗 TNF 药物,57% 的患者会出现复发^[20]。生物制剂既可用于治疗银屑病,又可导致新发银屑病或银屑病复发,目前认为 TNF- α 、IFN- α 及 IL 家族等细胞因子失衡是银屑病发病的主要原因,遗传因素也参与其中,IL-23 受体及 IL-12B 是 UC、克罗恩病和银屑病的共同遗传易感位点,具体发病机制尚需进一步研究。

1.5 神经系统并发症

国外文献表明,3% 的 IBD 患者发生神经系统并发症^[21]。神经系统并发症通常在 IBD 诊断后出现,很少与肠道疾病的恶化同时发生。FDA 不良事件报告系统报告了 TNF- α 抑制剂导致的新发神经系统不良事件包括周围神经病变[38.3% (296/772)]、中枢神经系统或脊髓脱髓鞘[19.8% (153/772)]、横贯性脊髓炎[3.4% (26/772)],其中周围神经病变是最常见的不良事件。神经系统不良事件以依那西普最多(327,42.4%),其次是英夫利昔单抗(276,35.8%),二者比较差异有统计学意义($P=0.008$)^[22]。最致命的神经系统并发症为进行性多灶性白质脑病(PML),为一种罕见亚急性脱髓鞘疾病,其病原体多为乳头多瘤空泡病毒(JCV),主要见于自身免疫功能低下的患者,因机会性感染而致病。SINGH 等^[23]研究报道,那他珠单抗与 PML 相关,并且在有 JCV 感染的患者中发生率更高,尽管采用了停用那他珠单抗,血浆置换,大剂量糖皮质激素治疗,PML 患者的临床预后仍很差,随访 6 个月患者病死率为 60%。

那他珠单抗是一种选择性黏附分子抑制剂,与白细胞表面整联蛋白 $\alpha 4$ 亚基结合,抑制白细胞穿过内皮迁移至发炎的组织,最初被 FDA 批准用于治疗多发性硬化症,2008 年被批准用于治疗中、重度活动性克罗恩病。截至 2017 年 12 月,在接受那他珠单抗治疗的患者中已经确诊了 750 多例 PML^[24]。目前认为 PML 发生与 JCV 的作用直接相关,并可能与 $\alpha 4\beta 1$ 整合素和药物结合所导致的骨髓感染淋巴细胞释放增加有关^[21]。

1.6 其他不良反应

比较少见。包括心力衰竭及其恶化,肝功能恶化,肺损伤等。目前上市的所有 TNF 拮抗剂都与药物诱导的肝损伤有关。FDA 已报道了 130 多例由英夫利昔单抗或依那西普治疗引起的肝损伤报告,其中 7 例与抗 TNF 药物有很强的相关性,TNF 抑制剂治疗可能导致肝功能异常,包括短暂的和自限性的转氨酶升高,胆汁淤积和肝炎^[25]。ALT 或 AST 升高通常在 2~3 倍参考值上限,在抗 TNF 治疗期间并不罕见,但很少导致肝衰竭^[25]。与抗 TNF 相关的肝毒性机制仍有待阐明。

2 生物制剂的安全问题

2.1 妊娠安全问题

目前尚无证据支持应用生物制剂会对婴儿造成不良影响。有研究证实,抗 TNF- α 制剂在妊娠前 3 个月通常不会经胎盘转移,最后 3 个月会经胎盘转移。塞妥珠单抗是 IgG1 的 Fab 片段,经胎盘转移明显少于其他抗 TNF- α 制剂^[26]。近期的 Meta 分析表明,妊娠期间抗 TNF 治疗不会增加不良妊娠结局、先天性异常、早产和低出生体质量的风险^[27]。目前无证据表明持续抗 TNF 治疗导致感染或发育迟缓的风险增加,无强有力的证据支持早期停用抗 TNF 治疗的必要性,但子宫药物暴露对发育中的免疫系统的长期影响仍然未知,ECCO 共识建议在妊娠第 22~24 周停止抗 TNF 治疗,以尽量减少经胎盘转移的风险和其他未知的风险^[28]。

2.2 哺乳安全问题

关于母乳喂养对婴儿的影响,目前还没有任何不良反应的报道。有研究表明,母乳样本中可检测到低浓度的英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、那他珠单抗和尤特克单抗,但使用以上生物制剂的母乳与非母乳喂养婴儿相比,感染风险和发育无明显差异^[29]。虽然尚未发现母乳喂养明确的不良反应,但鉴于目前相关数据较少,药物是否导致长期的不良反应尚未得知,是否母乳喂养需权衡利弊,谨慎对待。

2.3 疫苗接种问题

对于非活疫苗目前无相关不良事件的报告。有研究表明,应用抗 TNF- α 治疗的 IBD 患者疫苗反应降低,但大多数患者仍然能够达到特异性抗体的保护水平^[30]。一项前瞻性对照试验表明,生物制剂联合免疫抑制剂会降低 IBD 患者对破伤风和百日咳疫苗接种的免疫原性,但单用生物制剂是否对免疫原性造成影响未得出结论^[31]。对于活疫苗,以往有过妊娠期接受过抗 TNF 治疗的 3 个月大婴儿接种卡介苗后死亡的报道^[32]。最新 ECCO 共识建议在子宫内暴露过生物治疗的婴儿至少 6 个月禁止接种活疫苗(如轮状病毒、脊髓灰质炎和卡介苗),为了限制抗 TNF 转运至胎儿,应在妊娠 24~26 周停用抗 TNF 药物^[28]。对于非活疫苗的接种与未暴露过生物制剂的婴儿无差异。

3 其他新型非抗 TNF 生物制剂不良反应及安全问题

维多珠单抗是更具特异性的抗整联蛋白药物,有更好的安全性,阻断肠道特异性 MAdCAM-1 的 $\alpha 4$ 和 $\beta 7$ 两个亚基,实现肠道选择性效应,基本替代了那他珠单抗。最近一项 2 830 例患者的研究表明,维多珠单抗未增加任何感染、严重感染或机会性感染的风险,但是梭菌和 CMV 的肠道感染仅发生在维多珠单抗暴露组(73 例和 15 例),15 例接受维多珠单抗治疗的患者发生银屑病,其发生率为 0.3/100 PY,未观察到充血性心力衰竭恶化或脱髓鞘^[33]。维多珠单抗患者中胃肠道感染率较高,主要原因是胃肠炎。维多珠

单抗和安慰剂的胃肠炎发生率分别为 UC 3.7/100 PY 和 0/100 PY, 克罗恩病 4.2/100 PY 和 2.3/100 PY, 18 例患者发现恶性肿瘤, 其中胃肠道恶性肿瘤最常见, 其他为皮肤恶性肿瘤、肾癌、B 细胞淋巴瘤、鳞状细胞癌和肝细胞癌, 但该研究对于恶性肿瘤的相关性研究具有局限性。其他研究发现维多珠单抗的不良反应主要包括过敏反应、感染、肌肉疼痛、关节痛、皮疹、肝功能异常、头痛和感觉异常^[34]。目前未发现与维多珠单抗有关的 PML 报道。

尤特克单抗是 IL-12 和 IL-23 单抗, 2009 年获 FDA 批准, 最初用于银屑病的治疗, 2016 年被批准用于中、重度克罗恩病治疗, 最常见的不良反应是感染, 无明显证据表明与恶性肿瘤的风险相关。托法替尼为非受体型蛋白酪氨酸激酶(JAK)3 及 JAK1 的抑制剂, 2012 年获 FDA 批准, 最初用于类风湿关节炎, 是口服生物制剂。新型非抗 TNF 生物制剂应用时间短, 安全问题尚需进一步观察与研究。

4 展 望

抗 TNF 制剂会增加机会性感染及淋巴瘤的风险目前已经明确, 法国 IBD 患者抗 TNF 单药治疗的机会性感染发生率为 2.1/1 000 PY, 淋巴瘤的发生率为 0.41/1 000 PY^[5]。国外不同大型研究的皮肤感染发生率分别为 13.5% 和 11.6%, 银屑病发生率分别为 5.3% 和 10.1%, 31% 的银屑病患者停用了抗 TNF 治疗^[19-20]。CASELLA 等^[21]研究发现, 神经系统并发症发生率为 3%。其他不良反应少见, 有些仅见于个案报道。生物制剂致命的不良反应主要为严重感染、恶性肿瘤、PML, 需要引起重视。

不同的抗 TNF 制剂比较而言, 住院治疗风险和严重感染风险差异无统计学意义($P > 0.05$)^[35]。与抗 TNF 制剂相比, 其他类型生物制剂在安全性方面具有优势。黏附分子抑制剂那他珠单抗、维多珠单抗的优势在于未增加任何感染、严重感染或机会性感染的风险^[33,36], 也无明确的与恶性肿瘤相关的证据。缺点在于那他珠单抗会引起 PML, 维多珠单抗无 PML 的不良反应, 但可能增加胃肠炎及胃肠道肿瘤的风险。尤特克单抗的严重感染发生率低于抗 TNF 制剂^[37], 目前未发现与恶性肿瘤的风险相关, 更适合感染风险高的患者。托法替尼优点为口服制剂, 患者用药方便。

虽然生物制剂的安全问题目前仍存在很多争议, 但相信随着临床的观察及研究的不断深入, 许多问题将逐渐被阐明。目前许多新型生物制剂在安全问题上已经有所改善, 一些新型生物制剂如 etrolizumab 和 AJM300 还处于研究阶段, 相信未来一些新药的研发将会对 IBD 的治疗带来更大的进步。

参考文献

- [1] 程慧, 冯晓莹, 徐华. 炎症性肠病 242 例临床分析[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(11): 1039-1041.
- [2] 谭玲婵, 孙晓宁. 海南炎症性肠病单中心临床资料分析[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(4): 479-482.
- [3] LEW D, YOON S M, YAN X F, et al. Genetic associations with adverse events from anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(40): 7265-7273.
- [4] BONOVAS S, FIORINO G, ALLOCCA M A, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(10): 1385-1397.
- [5] KIRCHGESNER J, LEMAITRE M, CARRAT F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2018, 155(2): 337-346.
- [6] RAHIER J F, 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.
- [7] DAVE M, PUROHIT T, RAZONABLE R, et al. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(1): 196-212.
- [8] MA C, WALTERS B, FEDORAK R N. Varicella zoster meningitis complicating combined anti-tumor necrosis factor and corticosteroid therapy in Crohn's disease[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(21): 3347-3351.
- [9] PARK D I, HISAMATSU T, CHEN M H, et al. Asian organization for crohn's and colitis and Asia pacific association of gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. part 1: risk assessment[J]. Intest Res, 2018, 16(1): 4-16.
- [10] DEBEUCKELAERE C, DE MUNTER P, VAN BLEYENBERGH P, et al. Tuberculosis infection following anti-TNF therapy in inflamma-

- tory bowel disease, despite negative screening [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(6):550-557.
- [11] SHAH R, HO E Y, KRAMER J R, et al. Hepatitis B virus screening and reactivation in a National VA cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor antagonists[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(6):1551-1557.
- [12] LORAS C, GISBERT J P, SARO M C, et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: Multicenter prospective observational study (REPENTINA 3)[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(11):1529-1538.
- [13] GONZALEZ S A, PERRILLO R P. Hepatitis B virus reactivation in the setting of cancer chemotherapy and other immunosuppressive drug therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4):306-313.
- [14] LEMAITRE M, KIRCHGESNER J, RUDNICH A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease[J]. *JAMA*, 2017, 318(17):1679-1686.
- [15] DEEPAK P, SIFUENTES H, SHERID M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor- α inhibitors: results of the REFURBISH study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(1):99-105.
- [16] MCKENNA M R, STOBAUGH D J, DEEPAK P. Melanoma and non-Melanoma skin cancer in inflammatory bowel disease patients following tumor necrosis factor- α inhibitor monotherapy and in combination with thiopurines: analysis of the food and drug administration adverse event reporting system [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2014, 23(3):267-271.
- [17] KOPYLOV U, VUTCOVICI M, KEZOUH A, et al. Risk of lymphoma, colorectal and skin cancer in patients with IBD treated with immunomodulators and biologics: a Quebec claims database study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(8):1847-1853.
- [18] HYAMS J S, DUBINSKY M C, BALDASSANO R N, et al. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(8):1901-1914.
- [19] ANDRADE P, LOPES S, GASPAR R, et al. Anti-Tumor necrosis Factor- α -Induced dermatological complications in a large cohort of inflammatory bowel disease patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(3):746-754.
- [20] FRELING E, BAUMANN C, CUNY J F, et al. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of Anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-Year experience[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(8):1186-1196.
- [21] CASELLA G, TONTINI G E, BASSOTTI G, et al. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27):8764-8782.
- [22] DEEPAK P, STOBAUGH D J, SHERID M, et al. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(4):388-396.
- [23] SINGH S, KUMAR N, LOFTUS J, et al. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(4):864-872.
- [24] MAJOR E O, YOUSRY T A, CLIFFORD D B. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(5):467-480.
- [25] ROSSI R E, PARISI I, DESPOTT E J, et al. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: literature review, recommendations for management[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(46):17352-17359.
- [26] GISBERT J P, CHAPARRO M A. Safety of Anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9):1426-1438.
- [27] SHIHAB Z, YEOMANS N D, DE CRUZ P. Anti-Tumour necrosis factor alpha therapies and inflammatory bowel disease pregnancy outcomes: a meta-analysis[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(8):979-988.
- [28] VAN DER WOUDE C J, ARDIZZONE S, BENG TSON M B, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in

- inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2015,9(2):107-124.
- [29] MATRO R,MARTIN C F,WOLF D,et al. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development [J]. Gastroenterology,2018,155(3):696-704.
- [30] HUYEN-TRAN N,MINAR P,JACKSON K A. Vaccinations in immunosuppressive-dependent pediatric inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (42): 7644-7652.
- [31] DEZFOLI S,HORTON H A,THEPYASUWAN N A,et al. Combined immunosuppression impairs immunogenicity to tetanus and pertussis vaccination among patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21 (8): 1754-1760.
- [32] CHEENT K,NOLAN J,SHARIQ S,et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease[J]. J Crohns Colitis, 2010,4(5):603-605.
- [33] COLOMBEL J F,SANDS B E,RUTGEERTS P,et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. Gut,2017, 66(5):839-851.
- [34] KOPYLOV U,RON Y,AVNI-BIRON I,et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience[J]. Inflamm Bowel Dis,2017,23(3):404-408.
- [35] SINGH S,HEIEN H C,SANGARALINGHAM L R,et al. Comparative effectiveness and safety of anti-tumor necrosis factor agents in biologic-naïve patients with Crohn's disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2016,14(8):1120-1129.
- [36] CHANDAR A K,SINGH S,MURAD M H,et al. Efficacy and safety of natalizumab and vedolizumab for the management of crohn's disease:a systematic review and meta-analysis[J]. Inflamm Bowel Dis,2015,21(7):1695-1708.
- [37] PAPP K,GOTTLIEB A B,NALDI L,et al. Safety Surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) [J]. J Drugs Dermatol,2015,14(7):706-714.

(收稿日期:2019-05-14 修回日期:2019-09-28)

(上接第 503 页)

- [29] 张峰,孙庆亮,马祯一,等. 91 例尘肺患者肺泡灌洗液分析与尘肺分期相关性研究[J]. 健康前沿, 2017,26(12):109-110.
- [30] 张玮,王瑞,张海东,等. 尘肺患者诱导痰与肺灌洗液中炎性因子的差异和相关性研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2015,33(3):201-203.
- [31] 袁宝军,王冬梅,邹吉敏,等. 尘肺患者全肺灌洗液某些白细胞介素指标检测的意义[J]. 中国职业医学,2007,34(6):472-474.
- [32] 刘锐敏. 早期矽肺患者血清 IL-8 及支气管灌洗液 IL-6 含量的测定及与肺功能相关性研究[J]. 临床肺科杂志,2015,20(9):1673-1675.
- [33] 黄召,葛晓娜. 热电厂粉尘对大鼠支气管肺泡灌洗液成分及肺组织细胞因子释放的研究[J]. 中国职业医学,2003,30(3):20-23.
- [34] 肖新宇,张小平,陈刚,等. 大容量肺灌洗中肺泡表面活性物质自体回输临床观察[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2017,35(1):11-14.
- [35] 宋鸿鹏,傅娟玲,邢景才,等. 煤尘职业接触者和早期煤工尘肺 BAL 液中表面活性物质研究[J]. 中国职业医学,2001,28(2):19-21.
- [36] 张海英,金泰虞,伍传仁,等. 煤工尘肺患者血清 MMP9 与 TIMP1 的表达[J]. 环境与职业医学, 2007,24(5):484-486.
- [37] 颜春鲁,陈丽,胡继宏,等. 黄芪及其提取物对矽肺模型大鼠支气管肺泡灌洗液 MMP-2、MMP-9 表达的影响[J]. 西部中医药,2015,28(10):22-24.
- [38] 吴静,徐建,张映铭,等. 矽肺患者血清和肺灌洗液中新喋呤水平的分析[J]. 放射免疫学杂志, 2008,21(4):352-353.
- [39] 陈志远,张志浩,车审言,等. 规范的大容量肺灌洗术治疗尘肺病[J]. 中华医学杂志,2005, 85 (40):2856-2858.
- [40] 岳子勇,崔晓光,李文志. 肺灌洗对矽肺鼠呼吸功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2000,20(5): 41-43.
- [41] 张志浩,刘贺,马国宣,等. 大容量全肺灌洗治疗尘肺病及其他肺疾患 5000 例次临床分析[J]. 中国疗养医学,2009,18(10):956-960.

(收稿日期:2019-05-12 修回日期:2019-09-26)