

氨基水杨酸制剂的药理学与临床应用

【作者】 次仁央宗* 徐晓蓉 刘占举

同济大学附属第十人民医院胃肠内科 (上海 200072)

【摘要】 5-氨基水杨酸(5-ASA)广泛应用于炎性肠病的治疗,尤其是治疗轻、中型溃疡性结肠炎的首选药物。新型口服水杨酸制剂包括偶氮键前药(奥沙拉嗪和巴柳氮)、各种采用高分子化合物包裹的 5-ASA 及多基质系统(multi matrix system, MMX)美沙拉嗪,可避免 5-ASA 在小肠上段被吸收、以发挥局部肠道抗炎作用,新型制剂不良反应小,在耐受性方面优于柳氮磺吡啶。

【关键词】 炎性肠病; 溃疡性结肠炎; 5-氨基水杨酸; 前药

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0033-05

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是慢性非特异性肠道炎症疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),其发病机制可能由感染、遗传等因素作用于易感人群,使肠道免疫系统反应紊乱导致肠道炎症病变与结构破坏。IBD 的传统治疗药物包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素以及免疫抑制药等,其中氨基水杨酸制剂为治疗轻、中型 IBD 的首选药物,应用广泛^[1]。

20 世纪 40 年代 Nana Svartz 将一抗生素(磺胺吡啶)与 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)结合成水杨酸柳氮磺胺吡啶(salicylazosulfapyridine, SASP),观察到其在治疗类风湿关节炎、发挥抗菌(当时认为系链球菌感染而致关节炎)与抗炎作用的同时,合并的结肠炎也得到改善,从而开始用于 IBD 的治疗。1977 年 Hanauer 等^[2]明确了 5-ASA 为 SASP 治疗 IBD 的主要有效成分,5-ASA 与 SASP 疗效相当,无磺胺所致的不良反应,从而开发出 5-ASA 新制剂。5-ASA 需直接作用于肠黏膜的局部病变部位,但单纯 5-ASA 口服,在小肠上段能被迅速吸收,无法抵达回肠末端或结肠炎症部位。因此历年来不断研究 5-ASA 的输送系统、开发不同制剂,以避免 5-ASA 在近段胃肠道被吸收:①采用高分子化合物(如树脂或半透性的乙纤维素微粒)包裹 5-ASA,即 5-ASA 被膜药,具有定位释

放功能。②采用 5-ASA 以偶氮键等结合,也即各种氨基水杨酸前药制剂,在结肠细菌偶氮降解酶作用下裂解偶氮键,释放 5-ASA, SASP 也属此类。

1 氨基水杨酸前药制剂

1.1 柳氮磺胺吡啶(SASP)

1.1.1 SASP 药理学 SASP 用于治疗 IBD 已有 60 余年的历史,是一分子 5-ASA 与一分子磺胺吡啶以偶氮键相结合的化合物,口服后在上消化道一般保持完整,抵达结肠后,连接水杨酸与磺胺吡啶的偶氮键在肠内细菌偶氮键还原酶(azoreductase)作用下分裂,释放出的磺胺吡啶大多数在结肠被吸收,进入肝内被乙酰化(吸收快慢受遗传因素决定,缓慢者更易发生不良反应)后,以游离磺胺、乙酰化、羟化或葡萄糖醛酸衍生物等形式从尿排出。释出的 5-ASA 为 SASP 的主要有效成分,大部分(约 80%)仍留在结肠,发挥黏膜抗炎作用。其主要作用机制是抑制炎症免疫反应、抗菌,以及抑制白三烯、白细胞介素-1 等炎症介质的释放。

1.1.2 SASP 临床应用 活动期 $4 \sim 6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 4 次口服,用药至临床症状和内镜下黏膜炎症缓解后改为 $2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,维持疗程 1~3 年。对停药后易复发者,可选用合适剂量作长期维持治疗。SASP 对 UC 的疗效较好,也可用于对结肠 CD 和回结肠复合型 CD 的治疗,但剂量须加大;对单纯回肠 CD 较差。

* 第一作者现在西藏自治区第二人民医院内二科

临床荟萃分析研究表明, SASP 用作 CD 的维持缓解治疗和预防 CD 术后复发时, 并不优于安慰剂, 故不应推荐为维持缓解治疗的药物^[3]。Nikfar 等^[4]采用荟萃分析研究 1966—2008 年间 20 个随机安慰剂对照试验, 与美沙拉嗪和奥沙拉嗪比较, SASP 在症状的改善率、疾病复发率、不良反应发生率、因不良反应撤药率方面均无显著性差异; 与巴柳氮相比, 总体症状改善率无显著差异, 但因不良反应撤药率显著降低。该研究者认为 SASP 在治疗 UC 时疗效和耐受性方面与美沙拉嗪、奥沙拉嗪无显著差别; 因不良反应而退出研究的比例还低于巴柳氮, 故 SASP 因价廉应作为 UC 的首选治疗, 如患者不能耐受再选择应用单纯 5-ASA 制剂。

1.1.3 不良反应 SASP 不良反应的发生率为 10%~45%。SASP 所致不良反应包括剂量相关性及非剂量相关性两类, 常发生在用药起始的 8~12w, 在口服剂量 $>4\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 时, 绝大多数不良反应与磺胺吡啶成分的乙酰体表型有关。表现为恶心、呕吐、厌食、消化不良、头痛、网织红细胞增多、精子减少等。还可发生皮疹、肝肾毒性、支气管痉挛、白细胞减少、再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血、周围神经病变等。肝毒性及神经毒的反应少见。骨髓抑制、溶血性贫血及巨幼细胞性贫血、可逆性男性不育症等, 均与磺胺吡啶成分有关。当剂量减少到 $2\sim3\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 时, 不良反应可得到改善^[3]。

1.2 奥沙拉嗪 (olsalazine, OLZ)

1.2.1 奥沙拉嗪药理学 为 2 分子 5-ASA 通过偶氮键连接而成, 制成双水杨酸盐 (disalicylate) 化合物, 国内称奥柳氮。这种前药的优点是采用了无磺胺吡啶毒性的载体, 其活性取决于肠内细菌偶氮键还原酶活性^[2]。研究证明该药仅有 2% 被小肠吸收, 98% 由结肠细菌偶氮键还原酶水解, 而提供 2 分子 5-ASA, 用药剂量为 SASP 的一半。作用于结肠黏膜, 抑制前列腺素合成, 抑制炎症介质白三烯的形成, 降低肠壁细胞膜的通透性, 减轻肠黏膜水肿, 而发挥抗炎作用^[1]。OLZ 和 SASP 均可显著改善葡聚糖硫酸钠诱导的实验性结肠炎小鼠的肠炎症状。临床研究则表明, OLZ 用药后在 40%~

80% 的患者有效, 并一般在 2~4w 内发挥疗效。不能耐受 SASP 者中的 80% 患者, 一般可耐受奥柳氮或美沙拉嗪。但 OLZ 治疗活动性 UC 的疗效尚未最后肯定, 因为可能发生与剂量相关的腹泻反应。

1.2.2 奥沙拉嗪临床应用 OLZ 与巴柳氮在小肠均无明显吸收, 但奥柳氮具有独特的刺激小肠分泌 (主要是重碳酸盐) 的作用, 使肠内液体负荷增加, 而可能有软化粪便甚至腹泻的作用。因此, 开始时宜从小剂量开始, 一般以 $2\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 为限。维持剂量为 $1\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 。Singer 等^[5] 研究报道 260 例 UC 患者, 20% 为全结肠炎, 48% 左半结肠炎, 32% 为直肠炎或直乙状结肠炎, 86% 的患者处于活动期, 奥沙拉嗪治疗 6w 和 6 个月缓解率分别为 42% 和 91%, 73% 的患者进食时服用奥沙拉嗪, 不良反应发生率, 无严重不良反应事件。作者认为奥沙拉嗪治疗可快速缓解 UC 急性期症状, 对于维持缓解也很有效, 患者耐受性好。

1.2.3 奥沙拉嗪不良反应 新的 5-ASA 制剂应用安全, 其中奥沙拉嗪或美沙拉嗪所致的不良反应发生率与安慰剂相似; 其不良反应如恶心、发热、头晕、头痛、腹痛、皮疹等与 SASP 类似, 但多较轻和能被逆转。极少数严重的不良反应可有肺炎、心包炎、贫血、胰腺炎、肾毒性等, 但偶氮键类制剂则似乎不发生肾毒性, 因为偶氮键类制剂 5-ASA 吸收率低。

奥沙拉嗪刺激小肠重碳酸盐分泌增加, 一般情况下, 正常结肠能适应回肠液体负荷的增加, 但在广泛或活动性结肠炎患者则可能发生腹泻。据报道, $>15\%$ 患者使用奥沙拉嗪后发生腹泻, 仅约 6% 患者在应用奥沙拉嗪维持疗法中因腹泻而停药。采用餐间服药或逐步提高剂量的方法可能减轻症状。但活动性 UC, 尤其是广泛性结肠炎患者一般不适宜应用该药, 因为奥沙拉嗪刺激小肠重碳酸盐分泌可能使广泛活动性结肠炎患者发生腹泻, 加重疾病本身的腹泻, 影响患者的依从性。

1.3 巴柳氮 (balsalazide)

1.3.1 作用机制 巴柳氮 (巴沙拉嗪, 国外商品名 colazide, 国内贝乐司为巴柳氮钠片) 也是 5-ASA 的一种偶氮键性新前体药物, 它是由 5-ASA 和一个非

活性载体 4-氨基苯甲酰基- β -氨基丙酸 (4-amino-benzoyl-beta-alanine, 4-ABA) 通过偶氮键连接而成, 巴柳氮口服给药后原形药物可一直到达结肠, 在结肠处经细菌酶的作用使偶氮键断裂, 释放 5-ASA 而产生抗炎作用。巴柳氮二钠盐二水合物 (BX661A) 对中性粒细胞趋化性具有抑制作用, 5-ASA 是 BX661A 治疗作用的活性部分。

1.3.2 临床应用 巴柳氮起效时间在个体之间有一定差异, 一般在数日内发挥临床作用。一个随机双盲试验比较巴柳氮和 5-ASA 对 101 例 UC 患者的有效性和安全性。分别用巴柳氮 $6.75\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 5-ASA $2.4\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗 4、8 和 12w 后, 症状改善率分别为 70% 和 51%、78% 和 45%、88% 和 57%, 症状完全缓解率分别为 38% 和 12%、54% 和 22%、62% 和 37%。而且起效更快 (10d 对 25d, $P=0.004$)。巴柳氮组的不良反应发生率比 5-ASA 组低。结果说明巴柳氮治疗急性 UC 比 5-ASA 更安全有效。尤其对左半结肠炎、夜间腹泻明显者更有一定优势^[6]。

对 UC 患者的长期治疗, 在控制症状、改善乙状结肠镜检查的表象和组织学外观方面, 巴柳氮与 SASP 疗效相似, 但巴柳氮的耐受性明显优于 SASP^[7], 70% 不耐受 SASP 的患者可耐受巴柳氮。Wiggins 等^[8]系统分析 PubMed 发表的有关巴柳氮的文献, 发现巴柳氮 $6.7\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 在诱导 UC 症状缓解方面显著优于安慰剂, 其安全性与其他口服 5-ASA 无差异, 在轻、中度 UC 中巴柳氮症状缓解率比美沙拉嗪更高而且起效更快。Tursi^[9] 的荟萃分析亦发现在诱导症状缓解方面快于美沙拉嗪, 但在预防复发与美沙拉嗪无显著性差异, 而且吃更多的药片可能影响患者依从性。这种制剂可用于不能耐受美沙拉嗪者, 治疗花费也比美沙拉嗪低。

1.4 试验阶段的制剂

近年来合成的 L-赖氨酸 5-ASA、牛磺酸 5-ASA, 能显著改善实验性结肠炎, 另外牛磺酸似乎还能在 5-ASA 基础上叠加抗炎作用, 可能通过增强 5-ASA 抑制 IL-1 β 介导的 NF- κ B 活化的机制。5-ASA 与鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸结合后, 能在结肠内释放 5-ASA; 血小板活化因子 (PAF) 拮抗药 UD-

12715 通过二氮键与 5-ASA 相连, 除了发挥载体稳定作用, 还能通过拮抗 PAF 作用 (减少白细胞浸润、髓过氧化物酶活性等) 增加药物的抗炎效果; 壳聚糖作为载体也能使药物在结肠特异性释放。其他合成的特定性前体药物还有: 葡聚糖 5-ASA 酯, 5-ASA 甘氨酸盐, 5-ASA 谷氨酸盐等。其中 5-ASA 谷氨酸盐 (5-ASA-Glu) 可以不依赖于微生物的偶氮键还原酶或肠道适宜 pH 的作用而释放 5-ASA, 5-ASA-Glu 组比 SASP 组更有效地降低 PGE2 (31%) 和 TXB2 (25%)。以上研究结果说明, 这些制剂可能是比较有前途的治疗 IBD 的药物^[10-11]。

2 5-ASA 被膜制剂

2.1 药理机制

通过包膜使 5-ASA 得到“保护”, 以延缓或控制其在肠内释放; 目前主要被膜制剂: ①pH 依赖性缓释/树脂包被制剂: 如安萨可 (Asacol) 为丙烯酸树脂包被 5-ASA 复合物美沙拉嗪的片剂, 在药物到达末端回肠和结肠时, pH 呈碱性, 被膜溶解, 释放出 5-ASA, 起到定位释放作用。其他如莎尔福 (Salofalk)、艾迪莎 (Etiasa) 和 Mesren 同属此类。②时间依赖性缓释被膜制剂: 由于被膜作用, 当药物在消化道内前行时, 随着时间推移不断释放出活性 ASA 成分, 如颇得斯安 (Pentasa)。颇得斯安由美沙拉嗪掺入到乙基纤维素微颗粒中制成, 乙基纤维素作为一种半透膜, 在药物前行过程中, 美沙拉嗪逐渐在小肠和结肠内不断释放 5-ASA。服药后 60min 可从小肠检测到溶解的 Pentasa, 280min 时可在结肠检测到, 4h 后血中乙酰化美沙拉嗪到达高峰。目前颇得斯安的配方设计为 50% 5-ASA 释放入小肠, 其余部分在结肠。以丙烯酸酯为主的树脂, 即所谓的 eudragit, 也可用来延缓 5-ASA 释放。安萨可是利用 eudragit-s (在 pH 为 7.0 时溶解) 来包裹活性药物, 使 5-ASA 能抵达结肠 (研究表明在末段回肠即已开始释放 5-ASA, 但大部分 5-ASA 可进入结肠)。由于肠道传递时间及肠内 pH 的差异, 其全身可利用性个体间并不一致, 为 15%~30%。而商品名为莎尔福者, 为利用 eudragit-L 包裹的制剂。在肠内 pH 为 5.0~6.0 时释放核心药物, 比安

萨可略早。更近段的释放,可导致更近段的吸收与尿中排出(口服剂量的 22%~50%)。同时利用 eudragit-s 与-L 包裹的美沙拉嗪,即“艾迪莎”的制剂系控制两种多聚体的配比,可准确控制 5-ASA 的释放部位。至于剂型方面,颗粒性相对于片剂可以更广泛地分布于肠管,扩大美沙拉嗪与病变的接触面,更好地发挥局部治疗作用^[12]。

2.2 临床应用

上述美沙拉嗪制剂在急性期和维持缓解期 UC 的作用都是明确的。由于“控制性”释放,保证了 5-ASA 在结肠内的均匀分配。因此,临床研究证明颇得斯安对广泛性或左半结肠 UC 的疗效相似。颇得斯安通过幽门后就开始释放,因而推荐在近端小肠 CD 中使用。2004 年美国荟萃分析研究表明颇得斯安($4\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)对降低 CD 活动指数(CDAI)明显优于安慰剂。其他 5-ASA 制剂总体上也可使 45%~55% 患者的 CDAI 降低(<150 分)。新近的一项荟萃分析研究则认为,在活动性 CD 诱导缓解方面,低剂量($1\sim2\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)和高剂量($3\sim4\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)美沙拉嗪效果与安慰剂相比均无显著差异^[13]。而在维持缓解方面,目前循证医学不支持美沙拉嗪在 CD 维持缓解中的作用^[14]。

2.3 不良反应

如胰腺炎、肝炎、心肌心包炎、肺炎、Kawasaki 样综合征及结肠炎等,可能均为水杨酸成分所致的罕见并发症。但其所致的不良反应发生率少于 SASP 的一半,美沙拉嗪的优势也主要在于其比 SASP 有更大的耐受性,而并非是有更大的疗效。某些过去认为系由磺胺所致的变态反应,包括严重的结肠炎,也可能由美沙拉嗪引起。患者如因服用 SASP 致结肠炎加重,或发生胰腺炎、肝炎与肺炎,也不宜再应用美沙拉嗪。此外美沙拉嗪可能发生应用 SASP 时不常见的并发症:肾毒性反应有剂量依赖性,实验动物接受 5-ASA 后,肾毒性可能发生在相当于人体应用 $>4.0\text{g}$ 剂量的情况下。人类应用 $4.0\sim4.8\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 控制或缓释性美沙拉嗪时,肾毒性反应罕见。

2.4 新剂型 MMX 美沙拉嗪

MMX 美沙拉嗪 (SPD476, 美国商品名为 Lial-

da; 欧洲商品名为 Mezaant), 是一种新型、1 日给药 1 次的高浓度(每片 1.2g) 美沙拉嗪制剂,其利用 MMX 技术使活性药物在整个结肠释放。MMX 包含亲脂和亲水性辅药,外覆抗胃酸、pH 依赖包膜。Kamm 等^[15] 在一项双盲多中心对照试验中,观察 MMX 美沙拉嗪活动期 UC 的治疗作用,以安萨可做对比,研究纳入 343 例有轻、中度活动期 UC 患者,分别给予 MMX 美沙拉嗪 $2.4\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 $4.8\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, qd; 安萨可 $2.4\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, 分 3 次给药; 给予安慰剂,治疗 8 周,结果显示接受 MMX 美沙拉嗪 $2.4\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ (40.5%; $P=0.01$) 和 $4.8\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ (41.2%; $P=0.007$) 治疗的患者临床缓解和内镜改善率显著高于安慰剂组 (22.1%), 而安萨可组 (32.6%; $P=0.124$) 与安慰剂无显著性差异,1 日 1 次的 MMX 美沙拉嗪治疗方便有效且耐受良好。另一项研究则显示,在 8w 内服用美沙拉嗪未获得临床缓解的 UC 患者,继续口服高剂量 MMX 美沙拉嗪 8w 后还是可以达到临床和内镜缓解,从而避免激素或免疫抑制剂等升级治疗^[16]。

3 5-ASA 局部用制剂

3.1 泡沫剂及灌肠剂

不同制剂形式决定了 5-ASA 在近段移行的范围。泡沫剂及灌肠剂可到达脾曲,取决于用药剂量及近段炎症程度。有报道,颇得斯安口服($4\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)与灌肠剂($1\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)联合治疗范围广泛的轻、中度 UC 的疗效优于单用口服的疗效。肛栓剂:用于直肠病变,直肠局部浓度高,可直接发挥抗炎作用。对于远端结肠的缓解率高达 76%, 优于口服 5-ASA (46%)^[17]。

综上所述,与 5-ASA 缓释制剂美沙拉嗪相比,偶氮键前药在小肠吸收少,增加进入结肠浓度的特点,全身系统作用少。对于氨基水杨酸制剂的选择主要还是基于病变部位、患者的耐受性以及疗效/费用比分析等。

【参考文献】

- [1] Kozuch PL, Hansuer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 354-377.
- [2] Hansuer SB. Drug therapy: in inflammatory bowel disease[J]. N Eng J Med, 1996, 334: 841-848.

布地奈德治疗炎性肠病的机制与疗效

【作者】 白文元^{1*} 刘娜²

1 河北医科大学第二医院消化内科 (河北石家庄 050000)

2 河北省人民医院消化内科 (河北石家庄 050000)

【摘要】 炎性肠病(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),近年来在我国的发病率均呈明显的上升趋势。目前 IBD 发病机制不明,虽然治疗方法众多,但尚无特效治疗方法。布地奈德是一种新型激素制剂,安全性好,全身不良反应小,作为炎性肠病的治疗用药应用前景广阔,应当引起临床医生的足够重视。

【关键词】 布地奈德; 炎性肠病; 激素; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0037-04

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症疾病,

治疗棘手,一直是消化科的难题^[1]。糖皮质激素在 IBD 的治疗中占有重要地位,而布地奈德作为一种

* 白文元(1955-),男,教授,从事消化疾病的临床研究,主要研究方向:胃食管反流病和消化道肿瘤。

- [3] Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment[J]. Gastroenterology, 1984, 86: 249-266.
- [4] Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54: 1157-1170.
- [5] Singer MV, Schmauser H, Schefeld G. Efficacy and tolerability of olsalazine (dipentum) in the treatment of patients with ulcerative colitis - results of a field study[J]. Hepatogastroenterology, 2006, 53: 317-321.
- [6] Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, et al. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group[J]. Gastroenterology, 1998, 114: 15-22.
- [7] 刘占举, 唐美爱, 杨玉秀, 等. 巴柳氮钠治疗活动性溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中华消化杂志, 2007, 27: 295-298.
- [8] Wiggins JB, Rajapakse R. Balsalazide: a novel 5-aminosalicylate prodrug for the treatment of active ulcerative colitis[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5: 1279-1284.
- [9] Tursi A. Balsalazide in treating colonic diseases[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5: 1555-1563.
- [10] Cassano R, Trombino S, Cilea A. L-lysine pro - prodrug containing trans - ferulic acid for 5- amino salicylic acid colon delivery: synthesis, characterization and in vitro antioxidant activity evaluation[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2010, 58: 103-105.
- [11] Joo K, Lee Y, Choi D. An anti-inflammatory mechanism of tau-

rine conjugated 5-aminosalicylic acid against experimental colitis; taurine chloramine potentiates inhibitory effect of 5-aminosalicylic acid on IL-1 β -mediated NF-RB activation[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 618: 91-97.

- [12] Lichtenstein GR, Kamm MA. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis - methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28: 663-673.
- [13] Lim WC, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 12: CD008870.
- [14] Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27: 11-18.
- [15] Kamm MA, Sandborn WJ, Cassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2007, 132: 66-75.
- [16] Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, et al. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27: 1094-1102.
- [17] Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study[J]. Gut, 2005, 54: 960-965.