

抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的Meta分析/系统评价的方法学/报告质量再评价^Δ

黄宗瑶^{1,2,3,4*}, 黄亮^{1,2,3,4}, 曾金¹, 林茂^{1,2,3,4}, 张伶俐^{1,2,3,4#} (1.四川大学华西药学院, 成都 610041; 2.四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 3.四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 4.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

中图分类号 R574.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0975-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.23

摘要 目的:对已发表的抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的Meta分析/系统评价进行方法学/报告质量再评价。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、万方数据和知网,检索时限均为自建库起至2018年11月,收集基于抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的Meta分析/系统评价,对符合纳入标准的文献进行资料提取后,采用AMSTAR量表和PRISMA声明评价纳入研究的方法学质量和报告质量。结果:共纳入14篇Meta分析/系统评价。AMSTAR方法学质量(满分11分)平均得分为6.89分,方法学质量为中等。PRISMA清单得分(满分为27分)范围为15~26.5分。结论:抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的Meta分析/系统评价的方法学质量和报告质量均不高。
关键词 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体;溃疡性结肠炎;系统评价再评价;方法学;报告;AMSTAR量表;PRISMA声明

Anti-TNF- α Monoclonal Antibody for Ulcerative Colitis: Methodology/Reporting Quality Reevaluation of Meta-analysis/Systematic Evaluation

HUANG Zongyao^{1, 2, 3, 4}, HUANG Liang^{1, 2, 3, 4}, ZENG Jin¹, LIN Mao^{1, 2, 3, 4}, ZHANG Linli^{1, 2, 3, 4} (1. West China Pharmaceutical College, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Evidence-based Pharmaceutical Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To conduct methodology/reporting quality reevaluation for Meta-analysis/systematic evaluation of anti-TNF- α monoclonal antibody in the treatment of ulcerative colitis. METHODS: Retrieved from the Cochrane library, PubMed, Embase, CBM, Wanfang database and CNKI during data base establishment to Nov. 2018, Meta-analysis/systematic evaluations of anti-TNF- α monoclonal antibody in the treatment of ulcerative colitis were collected. After data extraction of literatures that meet the inclusion criteria, methodological quality and reporting quality of included studies were evaluated by using AMSTAR scale and the PRISMA statement. RESULTS: Fourteen literatures of Meta-analysis/systematic evaluation were included. The average score of AMSTAR methodology quality (full score of 11 points) was 6.89, with medium methodological quality. PRISMA score (full score

Hypertens, 2013. DOI: 10.1155/2013/653789.

[21] SISTI LG, DAIKO M, CAMPANELLA P, et al. The effect of multifactorial lifestyle interventions on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis

Δ 基金项目:国家卫生和计划生育委员会项目(No.药政[2017]3号)

* 硕士研究生。研究方向:循证药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail: hzongyao@foxmail.com

通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail: zhanglingli@scu.edu.cn

of trials conducted in the general population and high risk groups[J]. *Prev Med*, 2017. DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.12.027.

[22] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JMD, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.

[23] MARSO SP, DANIELS GH, BROWN FK, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2018-11-27)

(编辑:刘明伟)

of 27 points) ranged from 15 to 26.5. CONCLUSIONS: Meta-analysis/systematic evaluations of anti-TNF- α monoclonal antibody for ulcerative colitis have poor methodological and reporting quality.

KEYWORDS Anti-TNF- α monoclonal antibody; Ulcerative colitis; Systematic reevaluation; Methodological; Reporting; AMSTAR scale; PRISMA statement

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis)是一种病因尚不十分明确的慢性非特异性肠道炎性疾病^[1]。有研究表明,国外溃疡性结肠炎患病率为接近1/1 000,我国溃疡性结肠炎患病率为11.6/10万,并且在国内外其患病率均呈上升的趋势^[2-4]。抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α)单克隆抗体主要用于治疗激素和免疫抑制剂治疗无效或激素依赖或上述药物治疗不耐受的中、重度活动性溃疡性结肠炎^[5]。目前,国内外上市的抗TNF- α 单克隆抗体主要包括英夫利西单克隆抗体(Infliximab, IFX)、阿达木单克隆抗体(Adalimumab, ADA)、戈利木单克隆抗体(Golimumab)、赛妥珠单克隆抗体(Certolizumab pegol, CZP)、乌司奴单克隆抗体(Ustekinumab)等。随着循证医学的发展,已发表的涉及抗TNF- α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的系统评价/Meta分析的文献数量较多,但其方法学质量和证据的可靠性尚不清楚,本研究旨在对抗TNF- α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的系统评价/Meta分析进行再评价,评估其方法学质量和报告质量,以期为促进抗TNF- α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎规范化临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 基于临床随机对照试验(RCT)的系统评价或Meta分析。

1.1.2 研究对象 溃疡性结肠炎患者,其性别、年龄、种族、国籍、病程等均不限,其诊断符合2018年中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性肠病诊断与治疗共识意见》的诊断标准^[1]。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予抗TNF- α 单克隆抗体;对照组患者给予安慰剂或其他治疗溃疡性结肠炎药物,具体包括氨基水杨酸制剂、激素、硫嘌呤类药物、沙利度胺、环孢素、他克莫司等。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:①黏膜愈合率;②改良溃疡性结肠炎Mayo评分;次要结局指标:③结肠切除率;④炎症性肠病生存质量问卷评分(Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ);⑤并发症发生率;⑥不良事件发生率。

1.1.5 排除标准 ①非中、英文文献;②重复发表的文献;③冠以系统评价或Meta分析的质量评价研究或一般综述;④会议摘要;⑤尚处于计划书和题目阶段的Cochrane系统评价;⑥其他无法获取全文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、万方数据和知网,收集抗TNF- α 单克隆抗体单药治疗溃疡性结肠炎的系统评价,检索时限均为自建库至2018年11月。采用主题词和自由词相结合的检索方式,并根据具体数据库调整。中文检索词包括:“溃疡性结肠炎”“抗TNF- α 单克隆抗体”“英夫利西单克隆抗体”“阿达木单克隆抗体”“戈利木单克隆抗体”“赛妥珠单克隆抗体”“乌司奴单克隆抗体”“系统评价”“Meta分析”。英文检索词包括:“Ulcerative colitis”“Anti tumor necrosis factor- α ”“Anti-TNF- α antibody”“Infliximab”“Adalimumab”“Golimumab”“Certolizumab”“Ustekinumab”“Systematic review”和“Meta-analysis”。以PubMed为例,其具体检索策略见图1。

```
(((((meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Publication Type]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR systematic review[Title/Abstract]) OR systematic[Title/Abstract]) OR review[Title/Abstract]) AND (((((((Anti-TNF- $\alpha$  [Title/Abstract]) OR Anti tumor necrosis factor- $\alpha$ [Title/Abstract]) OR Anti-tumor necrosis factor therapy[Title/Abstract]) OR tumor necrosis factor-alpha inhibitors[Title/Abstract]) OR anti-TNF agents[Title/Abstract]) OR Anti-TNF- $\alpha$  antibody[Title/Abstract]) OR Infliximab[Title/Abstract]) OR Adalimumab [Title/Abstract]) OR Golimumab[Title/Abstract]) OR certolizumab[Title/Abstract]) OR Ustekinumab[Title/Abstract]) AND (((((((Colitis, Ulcerative[Title/Abstract]) OR Ulcerative Colitis[Title/Abstract]) OR Idiopathic Proctocolitis[Title/Abstract]) OR Colitis Gravis[Title/Abstract]) OR Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type[Title/Abstract]) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh])
```

图1 PubMed检索策略

Fig 1 PubMed retrieval strategy

1.3 文献筛选和资料提取

由两位研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对;如遇分歧,则咨询第三方协助判断,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读题目和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括:(1)基本信息,包括作者、发表(或更新)年份、研究对象和疾病、试验组和对照组干预措施、质量评价工具、结局指标等;(2)系统评价的方法学及报告规范情况;(3)统计分析结果,主要是对各个结局指标的定性或定量分析结果。

1.4 纳入研究的方法学和报告质量评价

纳入研究采用AMSTAR量表^[6-7]和PRISMA声明^[8]分别进行方法学质量评价和报告质量评价。每一条目根据作者是否报告做判断,完整报告计1分,部分报告计0.5分,未报告计0分。AMSTAR量表得分0~4分者为低质量,5~8分者为中等质量,9~11分者为高质

量。PRISMA 声明规范得分 ≤ 15 分者为有相对严重的信息缺陷,15~21分者为报告有一定缺陷,21~27分者为报告相对完全。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检出相关文献 724 篇研究,经逐层筛选后,最终纳入 14 篇研究^[9-22]。文献筛选流程及结果见图 2。

2.2 纳入文献基本信息

纳入研究均为公开发表文献,其中中文 2 篇^[9-10],英文 12 篇^[11-22],发表时间为 2006—2018 年,其中 13 篇^[9,11-22]比较了抗 TNF- α 单克隆抗体与安慰剂或其他治疗溃疡性结肠炎阳性药物的效果,10 篇^[11,13-20,22]比较了抗 TNF- α 单克隆抗体与安慰剂的效果。在对纳入 RCT 偏倚风险评价中,其中有 11 篇^[9,11-16,19-22]采用 Cochrane 手册推荐偏

倚风险评价工具,3 篇^[17-18]未报道,1 篇^[12]采用 Jadad 量表。纳入研究的基本信息见表 1。

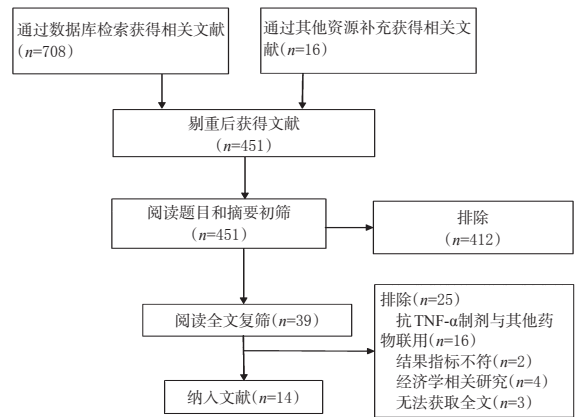


图 2 文献筛选流程及结果

Fig 2 Literature screening flow chart and result

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	纳入 RCT 篇数	例数	干预措施		偏倚风险评价工具	结局指标
			试验组	对照组		
王 榕(2015) ^[9]	11	3 334	戈利木单抗/阿达木单抗/英夫利西单抗	安慰剂/甲泼尼龙/环孢素	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具	③④⑥
秦 岩(2016) ^[10]	7	405	英夫利西单抗	环孢素	未报道	⑤
Huang X(2011) ^[21]	9	1 226	阿达木单抗/英夫利西单抗	安慰剂/甲泼尼龙	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具	③④⑥
Chen X(2016) ^[15]	3	940	阿达木单抗	安慰剂	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具	②④⑥
Danese S(2014) ^[20]	8	3 354	戈利木单抗/阿达木单抗/英夫利西单抗	安慰剂	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具	②⑥
Zhang ZM(2016) ^[16]	3	685	阿达木单抗	安慰剂	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具	④
Lopez A(2015) ^[19]	7	3 425	戈利木单抗/阿达木单抗/英夫利西单抗	安慰剂	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具	⑥
Mei WQ(2015) ^[17]	10	4 237	戈利木单抗/阿达木单抗/英夫利西单抗	安慰剂	未报道	②⑥
Komaki Y(2017) ^[12]	8	421	英夫利西单抗	安慰剂/环孢素	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具/Jadad 量表	⑥
Mocko P(2016) ^[14]	7	4 952	戈利木单抗/阿达木单抗/英夫利西单抗	安慰剂	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具	⑥
Yang Z(2015) ^[18]	2	754	阿达木单抗	安慰剂	未报道	⑥
Singh S(2018) ^[11]	12	2 720	戈利木单抗/阿达木单抗/英夫利西单抗	安慰剂	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具	②⑥
Lawson MM(2006) ^[22]	7	1 720	英夫利西单抗	安慰剂	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具	④⑥
Vickers AD(2016) ^[13]	7	2 241	戈利木单抗/阿达木单抗/英夫利西单抗	安慰剂	Cochrane 手册推荐偏倚风险评价工具	②⑥

2.3 AMSTAR 评价结果

AMSTAR 评价结果显示,有 3 个条目被评定为报告较为完整($\geq 70\%$),分别为条目 2(100%)、条目 6(92.86%)和条目 9(85.71%)。方法学质量平均得分为 6.89 分,其中 2 篇^[20,22](14.29%)得分 9~11 分,10 篇^[9-11,13-16,18-19,21](71.43%)得分 5~8 分,2 篇^[12,17](14.29%)得分低于 5 分。总体来说方法学质量中等,得分相对较差的条目有条目 1“没有预先制定前期研究方案”与条目 11“是否说明相关利益冲突”,结果见图 3。

2.4 PRISMA 评价结果

PRISMA 清单得分范围为 15~26.5 分,其中 1 篇^[17](7.14%)得分 ≤ 15 分,提示报告可能存在相对严重的信息缺陷,10 篇^[9-13,15-16,18-19,21](71.42%)得分 15~21 分,提示报告有一定缺陷;3 篇^[14,20,22](21.42%)得分 21~27 分,提示报告相对完整,纳入研究中无相对严重的信息缺陷。评价结果显示存在报告缺失的条目主要有:条目 5(21.43%)、条目 11(14.29%)、条目 16(7.14%)、条目

22(21.43%)、条目 24(7.14%)和条目 27(14.29%),结果见表 2。

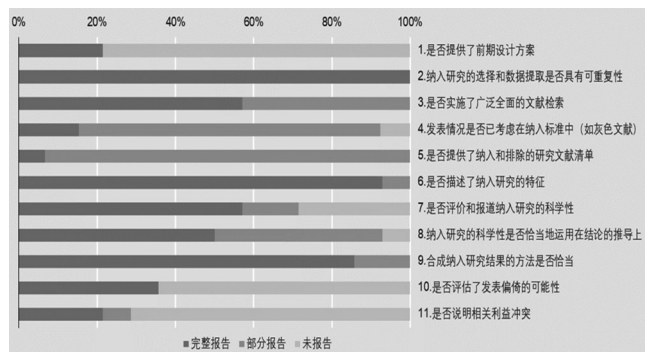


图 3 纳入 Meta 分析/系统评价的 AMSTAR 评分结果

Fig 3 AMSTAR score of included Meta-analysis/systematic evaluation

3 讨论

本次评价共纳入 14 项系统评价,涉及溃疡性结肠炎治疗的 3 种抗 TNF- α 单克隆抗体(戈利木单抗、阿达木单

抗、英夫利西单抗)以及环孢素、甲泼尼龙、安慰剂等。

表2 纳入Meta分析/系统评价的PRISMA评价结果

Tab 2 PRISMA evaluation of included Meta-analysis/systematic evaluation

文章结构	PRISMA条目	完整报告		部分报告		未报告	
		n	占比,%	n	占比,%	n	占比,%
标题	标题	14	100	0	0	0	0
摘要	结构性摘要	13	92.86	1	7.14	0	0
前言	理论基础	14	100	0	0	0	0
	目的	13	92.86	1	7.14	0	0
方法	方案和注册	3	21.43	0	0	11	78.57
	纳入标准	14	100	0	0	0	0
	信息来源	14	100	0	0	0	0
	检索	4	28.57	10	71.43	0	0
	研究选择	14	100	0	0	0	0
	资料提取方法	13	92.86	1	7.14	0	0
	资料提取条目	2	14.29	12	85.71	0	0
	单个研究存在的偏倚	3	21.43	7	50	4	28.57
	概括效应指标	13	92.86	1	7.14	0	0
	综合的分析方法	13	92.86	1	7.14	0	0
	研究偏倚	6	42.86	5	35.71	3	21.43
	其他分析	1	7.14	7	50	6	42.86
	结果	研究选择	13	92.86	1	7.14	0
研究特征		10	71.43	4	28.57	0	0
研究内部偏倚风险		5	35.71	5	35.71	4	28.57
单个研究结果		14	100	0	0	0	0
合并结果		13	92.86	0	0	1	7.14
研究间偏倚		3	21.43	6	42.86	5	35.71
其他分析		1	7.14	5	35.71	8	57.14
讨论	证据强度总结	1	7.14	6	42.86	7	50
	局限性	2	14.29	12	85.71	0	0
	结论	14	100	0	0	0	0
资金	资金支持	2	14.29	1	7.14	11	78.57

3.1 方法学质量方面

AMSTAR量表是系统评价/Meta的方法学质量评价工具,因其方法学评价全面和丰富,且经过许多研究者应用,证实其具有较高的信度、效度和实用性,可用来评价在研究设计和实施过程中对偏倚来源的控制情况。

本研究发现,纳入的系统评价/Meta分析存在以下的方法学问题:(1)没有预先制订前期的研究方案。AMSTAR量表中提出研究者应尽可能在Cochrane协作网上注册并填写研究相关计划书,同时在研究结果发表时说明研究方案的注册信息^[6]。但本研究纳入的14篇文献中仅有3篇提供了注册信息^[14-15,22],其中在比较抗TNF- α 单克隆抗体与非安慰剂的效果的4篇研究^[9-10,12,21]中,均未提供相关注册信息。(2)排除文献清单不明。本研究纳入的系统评价/Meta分析仅有一篇提供了排除文献清单^[22],其原因可能是由于版面的限制,并不要求将排除的文献的清单附于研究后面。(3)发表偏倚评估不充分。AMSTAR量表要求研究者在研究中提供是否评估了发表偏倚的可能性,本研究纳入的文献中64.29%未评估发表偏倚,其中在比较抗TNF- α 单克隆抗体与安

慰剂的效果的10篇研究^[11,13-20,22]中仅2篇研究^[20,22]评估了发表偏倚,发表偏倚评估不充分可能对结果的真实性产生影响。(4)对相关利益冲突的报告存在缺失。AMSTAR声明要求研究者报告相关利益冲突,说明该研究及纳入研究中的潜在资助来源。本研究纳入的文献中78.57%的系统评价在利益关系和冲突的报告中存在缺陷,其中在比较抗TNF- α 单克隆抗体与非安慰剂的效果的4篇研究^[9-10,12,21]中,均未提供相关利益冲突的报告,有可能潜在影响结果的客观性。总之,在方法学质量方面,仍存在待改善的地方,如对灰色文献的追溯不完全等也可降低研究的方法学质量。建议研究者在进行系统评价/Meta分析相关研究时,应参照AMSTAR量表严格把控其方法学质量。

3.2 撰写质量方面

PRISMA声明包括了27个条目清单以及4步骤的流程图,并对文章的撰写过程进行了定义和相关介绍,以及对其相关条目进行了解释和说明,为作者提高和改进系统评价/Meta分析相关研究的撰写质量提供了依据。

本研究发现,纳入的系统评价/Meta分析中:(1)证据强度的完整报告率最低(7.14%),其中在比较抗TNF- α 单克隆抗体与非安慰剂的效果的4篇研究^[9-10,12,21]中仅有1篇研究^[12]对证据强度做了总结,但其完整性仍欠缺,缺乏对于研究相关利益群体(如医疗保健提供者、使用者以及政策决策者)的关联性。建议开展系统评价相关研究可以使用GRADE(Grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法对每个结局指标的的证据强度进行评价与描述。(2)方法和结果部分的其他分析的完整报告率也较低,以及对是否存在资金支持的报告同样存在不足。建议研究者应该在撰写系统评价/Meta分析文章时严格按照PRISMA声明的写作要求进行撰写。

3.3 本研究局限性

本研究的局限性包括:由于只纳入了中、英文的研究,可能存在数据缺失导致对结果的影响;对于干预措施有效性和安全性的评价指标选择方面,可能欠缺其他未纳入的次要指标。

综上所述,本研究为抗TNF- α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎提供了一定参考,纵观抗TNF- α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的的系统评价相关研究,其方法学质量和报告质量尚待提高。建议研究者在撰写系统评价/Meta分析的文章时应当注意遵照AMSTAR量表和PRISMA声明要求,以期提供更高质量证据等级的文献,同时也建议开展高质量、大规模的原始研究,为临床提供更具有科学依据的指导。

参考文献

- [1] 吴开春,梁洁,冉志华,等.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.
- [2] MOLODECKY NA, SOON S, RABI DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1):46-54.
- [3] COHEN RD, YU AP, WU EQ, et al. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(7):693-707.
- [4] ZHAI H, LIU A, HUANG W, et al. Increasing rate of inflammatory bowel disease: a 12-year retrospective study in Ningxia, China[J]. *BMC Gastroenterology*, 2016, 16(1):2-9.
- [5] 李玥,钱家鸣.抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识[J].协和医学杂志,2017,8(Z2):239-243.
- [6] SHEA BJ, BOUTER LM, PETERSON J, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews(AMSTAR)[J]. *PLoS One*, 2007, 2(12):e1350.
- [7] 熊俊,陈日新.系统评价/Meta分析方法学质量的评价工具AMSTAR[J].中国循证医学杂志,2011,11(9):1084-1089.
- [8] LIBERATI A, ALTMAN DG, TETZLAFF J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2009.DOI: 10.1130/bmj.b2700.
- [9] 王榕,贾永,王毓婧,等.抗肿瘤坏死因子 α 制剂治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性的Meta分析[J].西安交通大学学报(医学版),2015,36(2):249-256.
- [10] 秦岩.抗肿瘤坏死因子和免疫抑制剂对中重度难治性炎症性肠病疗效及安全性的meta分析[D].镇江:江苏大学,2016.
- [11] SINGH S, FUMERY M, SANDBORN WJ, et al. Systematic review with network meta analysis: first and second line pharmacotherapy for moderate severe ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(2):162-175.
- [12] 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.
- [13] VICKERS AD, AINSWORTH C, MODY R, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165435.
- [14] MOCKO P, KAWALEC P, PILC A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(8):870-879.
- [15] CHEN X, HOU J, YUAN Y, et al. Adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Bio Drugs*, 2016, 30(3):207-217.
- [16] ZHANG ZM, LI W, JIANG XL. Efficacy and safety of adalimumab in moderately to severely active cases of ulcerative colitis: a meta-analysis of published placebo-controlled trials[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(2):262-274.
- [17] MEI WQ, HU HZ, LIU Y, et al. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19):6044-6051.
- [18] YANG Z, YE XQ, ZHU YZ, et al. Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1):86-93.
- [19] LOPEZ A, FORD AC, COLOMBEL JF, et al. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: meta-analysis of placebo-controlled trials[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(5):356-364.
- [20] DANESE S, FIORINO G, PEYRIN-BIROULET L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(10):704-711.
- [21] HUANG X, LV B, JIN HF, et al. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor-alpha blockers on ulcerative colitis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(8):759-766.
- [22] LAWSON MM, THOMAS AG, AKOBENG AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 3(3):CD005112.

(收稿日期:2018-12-03 修回日期:2019-01-28)

(编辑:刘明伟)