

生物制剂治疗克罗恩病的研究进展

郑晗晗^{1,2}, 江学良³



1. 山东省警官总医院消化内科 (济南 250000)
2. 山东省南山医院消化内科 (济南 250000)
3. 山东中医药大学第二附属医院消化中心 (济南 250001)

【摘要】 克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种可累及全消化道的慢性非特异性肠道炎性疾病。大量临床试验证明生物制剂对 CD 的诱导缓解有效, 维持治疗可获得疾病的长期缓解。目前生物制剂已广泛应用于 CD 的治疗, 成为该病的主要治疗方式, 如抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体、抗整合素单克隆抗体、抗 IL-12/23 单克隆抗体、Janus 激酶抑制剂等。本文就生物制剂治疗 CD 的研究进展及其应用作一综述。

【关键词】 克罗恩病; 生物制剂; 治疗

Advances in the study of biological agents in the treatment of Crohn's disease

Han-Han ZHENG^{1,2}, Xue-Liang JIANG³

1. Department of Gastroenterology, Shandong Police General Hospital, Jinan 250000, China
 2. Department of Gastroenterology, Shandong Nanshan Hospital, Jinan 250000, China
 3. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China
- Corresponding author: Xue-Liang JIANG, E-mail: jiangxueliang678@126.com

【Abstract】 Crohn's disease (CD) is a chronic, non-specific intestinal inflammatory disease. A large number of clinical trials have shown that biological agents are effective in inducing remission in patients with CD, and maintenance treatment can achieve long-term remission. At present, biological agents are now being widely used in the treatment of CD and have become the main treatment. These include the anti-tumor necrosis factor (TNF)- α monoclonal antibodies, anti-integrin antibody, IL-12/23 monoclonal antibody and a Janus kinase (JAK) inhibitor. In this article we review the progress and selection of biologics in the treatment of CD.

【Keywords】 Crohn's disease; Biological agents; Treatment

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种病因未明的慢性非特异性肠道炎性疾病, 可累及从口腔至肛门的各段消化道, 在全球范围内发病率逐年升高, 其住院率、致残率均较高, 严重影响患者的生活质量。遗传易感性、环境因素、肠道菌群改变等相互作用造成先天性和获得性免疫反应

的失调, 从而导致 CD 的发生。其治疗需要长期的药物维持, 传统的治疗药物主要包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫调节剂等, 但它们治疗效果有限。随着对 CD 研究的不断深入, 一些关键性炎症细胞因子或介质在 CD 发病机制中的重要作用逐渐被发现, 并在此基础上研发了一系

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202011054

通信作者: 江学良, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: jiangxueliang678@126.com

<http://www.jnewmed.com>

列用于 CD 治疗的生物制剂。生物制剂不仅可以改善 CD 患者的临床症状、提高患者的生活质量,还能使患者获得内镜检查、影像学、生化检验结果的好转。此外,生物制剂对合并肛周病变的 CD 患者疗效确切。目前生物制剂已成为治疗 CD 的主要方式。除抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 单克隆抗体中的英夫利昔单抗 (infliximab, IFX)、阿达木单抗 (adalimumab, ADA)、赛妥珠单抗 (certolizumab pegol, CZP) 外,目前已获得美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗 CD 的生物制剂还包括抗黏附分子单克隆抗体中的那他珠单抗 (natalizumab)、维得利珠单抗 (vedolizumab, VDZ), IL-12/23 单克隆抗体中的乌司奴单抗 (ustekinumab) 和 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂中的托法替尼 (tofacitinib)。本研究就生物制剂治疗 CD 的研究进展及应用作一综述。

1 生物制剂的类型

1.1 抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体

TNF- α 是一种多效的促炎细胞因子,也是肠上皮细胞免疫反应的核心细胞因子,在 CD 的发展中起关键作用。抗 TNF- α 单克隆抗体能阻断 TNF- α , 发挥抗炎治疗 CD 的作用,增加诱导缓解和维持缓解的疗效,显著提高 CD 患者的临床缓解率,促进黏膜愈合及瘘管闭合,改善患者的肠外表现,改变疾病病程,降低住院率和手术率,提高患者的生活质量。目前,全球已批准上市的治疗 CD 的抗 TNF- α 制剂包括人鼠嵌合体 IgG1 单克隆抗体 IFX、全人源化单克隆抗体 ADA 和聚乙二醇人源化单克隆抗体的抗原结合片段 CZP。

IFX 是 TNF- α 抑制剂,于 1998 年获得 FDA 批准上市,是首个正式用于 CD 治疗的生物制剂,其对大部分 CD 患者有效。吴大鹏等研究分析了 IFX 治疗 11 例 CD 患者的疗效,在第 0、2、6 周分别给予诱导缓解剂量 5 mg/kg,第 14、22 周予相同剂量维持。在第 22 周时,8 例肠外瘘患者中 6 例有效;3 例激素及免疫抑制剂治疗无效患者中 2 例缓解,1 例有效,治疗后白细胞、C 反应蛋白明显降低^[1]。因此,IFX 可诱导部分 CD 患者瘘道完全闭合,同时诱导并维持部分传统治疗无

效的 CD 患者疾病缓解,促进病变黏膜愈合。CD 患者病程越短,纤维化狭窄、陈旧性瘘管等既往累积病变越少,IFX 的治疗疗效越好。IFX 治疗 CD 的诱导缓解剂量是 5 mg/kg,分别在第 0、2、6 周静脉输注,以后为每 8 周静脉输注一次,对于疗效不佳的患者,可考虑将剂量调整至 10 mg/kg。现普遍认为,治疗过程中 IFX 的谷浓度与临床应答、黏膜愈合和临床缓解有关。对于维持治疗期间 IFX 谷值低以及缺乏或低滴度抗药物抗体的患者,强化 IFX 剂量可改善临床结果,并能增加达到临床应答的患者数量。因此,应进行治疗药物的监测,包括通过抗药物抗体的测定以进行剂量的优化。也有研究认为 IFX 谷值为 3~7 $\mu\text{g/mL}$ 时效果更好^[2]。

若在 CD 治疗过程中产生了抗 IFX 抗体,可换用另一种抗 TNF- α 制剂 ADA 进行治疗。ADA 是纯人源化抗 TNF- α 的 IgG 单抗,2007 年获得 FDA 批准用于治疗 CD,其作用机制与 IFX 类似,但具有较低的免疫原性。多项研究显示 ADA 对 CD 患者的诱导缓解和维持缓解有效^[3-6]。推荐使用方法为首剂 160 mg 皮下注射,第 2 周 80 mg 皮下注射,以后每 2 周 40 mg 皮下注射维持治疗。此外,也可换用 CZP, CZP 是聚乙二醇人源化抗原结合片段,被认为是 IFX 的潜在替代品,因为它易于给药 (皮下注射) 并有较长的半衰期,可减少给药频率、降低免疫原性。由于缺乏激活补体通路导致细胞凋亡的 Fc 片段,其副作用相对较低^[7-8]。Schreiber 等开展的 II 期临床试验将 292 例中重度 CD 患者随机分为四组,分别在第 0、4、8 周皮下注射 CZP 100 mg、200 mg、400 mg 和安慰剂,主要终点指标是第 12 周临床应答率或缓解率,其中临床应答率评价标准为克罗恩病活动指数 (Crohn's disease activity index, CDAI) 减少 ≥ 100 分,缓解率为 CDAI ≤ 150 分^[8]。结果显示前 10 周使用 CZP 可获得显著的剂量-反应关系与临床益处,后疗效逐渐降低。Hébuterne 等进行的 IIIb 期多中心开放性临床试验纳入了 89 例活动性 CD 患者,在第 0、2、4 周及以后每 4 周皮下注射 CZP 直到第 52 周,在第 0、10、54 周分别进行内镜下评价,结果显示从第 10 周开始,患者的内镜下病变出现改善,并持续到第 54 周^[9]。

抗 TNF- α 制剂相关不良反应包括药物输注反应、迟发型变态反应 (血清病样反应)、自身抗体

及药物性红斑狼疮、感染（机会感染可涉及全身，最常见的是呼吸系统和泌尿系统感染）、恶性肿瘤（如淋巴瘤等）、皮肤反应（如湿疹、银屑病反应等）、神经系统受损（包括多发性硬化、脱髓鞘病变和视神经炎等）、肝功能异常、血液系统异常等^[10-11]。其中，应重点关注的是感染和恶性肿瘤。此外，抗 TNF- α 制剂有激活潜在的结核菌及乙型肝炎感染的风险，应高度警惕结核分枝杆菌感染的发生，用药前应进行结核筛查，用药期间应定期进行随访。

1.2 抗整合素单克隆抗体

整合素是一种由多个亚基（ α 或 β 亚基）组成的选择性黏附分子，具有辅助白细胞向全身炎症部位趋化的作用^[12]。抗整合素抗体如那他珠单抗和 VDZ 通过靶向控制淋巴细胞归巢到肠道的整合素，从而发挥防止肠道淋巴细胞浸润、减少肠道慢性炎症的作用^[13]。那他珠单抗和 VDZ 已被批准用于 CD 治疗，对抗 TNF- α 单抗治疗无应答的 CD 患者有效。

那他珠单抗是 IgG4 人鼠嵌合体的抗整合素 $\alpha 4$ 单克隆抗体，是首个针对整合素的靶向抗体，通过抑制、阻断整合素 $\alpha 4$ 亚基，阻止炎症细胞从血液中迁移至炎症部位^[14]。最初被 FDA 批准用于治疗多发性硬化，2008 年被批准用于 CD 治疗。ENCORE 试验评估了那他珠单抗治疗 CD 的疗效，509 例中重度活动性 CD 患者被随机分为那他珠单抗治疗组（在第 0、4、8 周分别注射 300 mg 那他珠单抗）和安慰剂组，治疗组第 8、12 周的临床应答率（48% vs. 32%）、持续缓解率（26% vs. 16%）均显著高于安慰剂组^[14]。一项 Meta 分析显示那他珠单抗对 CD 患者的诱导缓解和维持缓解有效^[15]。那他珠单抗治疗 CD 的推荐用法为 300 mg/15mL 静脉滴注，每 4 周一次，不可静脉推注或快速滴注。

VDZ 于 2014 年经 FDA 批准用于治疗成人 CD。VDZ 为特异性拮抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的重组人源化免疫球蛋白 IgG1 单克隆抗体，通过阻断活化的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素与其配体 MAdCAM-1 的结合，阻止 T 淋巴细胞向肠道迁移，发挥减轻肠道局部炎症反应的作用^[16]。VDZ 对 CD 的管腔病变和瘘管病变可能有效，但与抗 TNF- α 单抗治疗相比，它可能无法提供快速的诱导缓解疗效^[16-17]，因此在使用 VDZ 时需同时使用如糖皮质激素等快速诱导缓解

药物。临床症状和炎症指标较重的 CD 患者，或者之前接受过抗 TNF- α 单抗治疗的 CD 患者对 VDZ 的治疗效果较差^[18]。VDZ 的推荐剂量为 300 mg，第 0、2、6 周静脉滴注，此后每 8 周一次。

那他珠单抗治疗 CD 过程中常见的不良反应包括头痛、恶心、腹痛、鼻咽炎、头晕、疲劳等^[14]。应警惕用药过程中存在的与严重感染相关的问题，如乳头多瘤空泡病毒（John Cunningham virus, JCV，又称 JC 病毒）感染相关的进行性多灶性白质脑病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）^[19-21]。PML 发病风险随着输注次数增多而增加，尤其是用药 2 年以上的患者。那他珠单抗使用时间短、较少使用免疫调节剂、JC 病毒抗体阴性与 PML 的降低密切相关。JC 病毒抗体阴性的患者 PML 的风险较低，因此在使用那他珠单抗治疗 CD 时，应停用免疫调节剂（包括硫唑嘌呤、环孢素等）并定期监测 JC 病毒抗体^[20]。使用 VDZ 治疗期间，需警惕艰难梭菌、结核杆菌等严重感染^[16, 22]。与那他珠单抗不同，VDZ 具有肠道特异性，不作用于参与脑淋巴细胞转运的 $\alpha 4\beta 1$ 整合素，因此在 VDZ 治疗过程中发生 PML 的风险较低^[23]。

1.3 抗 IL-12/23 单克隆抗体

白细胞介素 12（IL-12）和白细胞介素 23（IL-23）是 IL-12 家族中的成员。在 CD 的发病过程中，肠道微生物刺激巨噬细胞和树突状细胞产生过多的 IL-12/23，IL-12/23 可刺激 Th1、Th17 和 Th22 等多种效应 T 细胞的增殖分化，产生 IFN- γ 、IL-17、IL-22 和 TNF 等促炎因子，在 CD 慢性炎症反应中发挥重要作用^[24-26]。

乌司奴单抗是一种针对 IL-12/23 共有的 P40 亚基的抑制剂，通过阻断 IL-12 和 IL-23 在炎症通路中的作用，从而抑制 CD 的慢性炎症反应。该药是一种全人源性单克隆抗体，具有较低的免疫原性。乌司奴单抗于 2008 年被 FDA 批准用于治疗银屑病，2016 年 FDA 和欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）批准其用于 CD 治疗。一项乌司奴单抗治疗 CD 的国际多中心 III 期临床试验包括两项为期 8 周的静脉给药诱导缓解试验，分别针对抗 TNF- α 治疗失败或不耐受的患者（UNITI-1）和传统治疗失败或不耐受的患者（UNITI-2），两项试验及其后续的维持试验（IM-UNITI, 44w）均显示了乌司奴单抗在治

疗 CD 方面有效、安全^[27]。乌司奴单抗治疗 CD 的推荐剂量为：①成人单次静脉输注剂量：体重 < 55 kg 推荐剂量为 260 mg，体重为 55~85 kg 推荐剂量为 390 mg，体重 > 85 kg 推荐剂量为 520 mg；②成人皮下维持剂量：在初始静脉给药后 8 周皮下注射 90 mg，此后每 8 周一次。IM-UNITI 试验中 567 例 CD 患者接受乌司奴单抗治疗，分为皮下注射乌司奴单抗每 8 周一次 (q8w) 和每 12 周一次 (q12w) 两组，长期随访数据显示，最初对乌司奴单抗应答的患者，持续接受乌司奴单抗治疗的 3 年临床缓解率分别为 38.0% (q12w) 和 43.0% (q8w)；进入长期随访的所有接受乌司奴单抗治疗的患者中，乌司奴单抗治疗的 3 年临床缓解率分别为 56.3% (q12w) 和 55.1% (q8w)。在临床缓解率方面，乌司奴单抗 90 mg q8w 与 q12w 之间差异无统计学意义^[28]。有研究显示乌司奴单抗对回肠或结肠病变、未接受过手术治疗、病程简单的 CD 患者疗效较好^[18]。姚嘉茵等纳入 18 例难治性 CD 患者，在第 0、8、16、20 周分别使用推荐剂量乌司奴单抗，结果显示乌司奴单抗短期内可有效改善难治性 CD 患者的临床症状和内镜下表现^[29]。

乌司奴单抗常见的不良反应有注射部位的局部反应、头痛、关节痛、感染等。Sandborn 等收集的 2 年随访数据显示乌司奴单抗组每 100 例患者年严重不良事件发生率 (19.24% vs. 18.82%)、严重感染发生率 (4.09% vs. 4.02%) 与安慰剂组间差异无统计学意义，且未发现与剂量相关的不良反应^[30]。另一项 3 年随访的数据也显示乌司奴单抗组在每 100 例患者年严重不良事件发生率 (18.97% vs. 19.54%)、严重感染发生率 (4.21% vs. 3.97%) 方面与安慰剂组相比差异无统计学意义^[28]。

1.4 Janus 激酶抑制剂

Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂是一种治疗自身免疫性疾病新型小分子物质。CD 的发生是由多种细胞因子诱导 JAK/STAT 信号通路、介导细胞内信号传导等多种因素导致的，JAK 抑制剂通过作用于这些细胞因子信号通路而发挥作用^[31]。

托法替尼是非选择性 JAK 抑制剂，是第一个用于临床试验的非免疫原性口服小分子 JAK 抑制剂，通过抑制 JAK1 和 JAK3 来抑制黏膜免疫细胞中的细胞因子信号通路而发挥作用。目前托法替

尼已被 FDA 批准用于甲氨蝶呤治疗无效或不耐受的中重度类风湿性关节炎。在炎症性肠病治疗方面，托法替尼已获 FDA 和 EMA 的批准，用于治疗中重度溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 患者^[32]。现普遍认为托法替尼对 CD 的诱导和维持缓解疗效均有限，但也有研究提示托法替尼治疗 CD 有一定的作用。Sandborn 等研究纳入了 12 个国家、48 个中心的 139 例中重度活动性 CD 患者，患者被随机分成托法替尼 1 mg、5 mg、15 mg 与安慰剂四组，每日口服药物两次，治疗 4 周，主要终点指标是第 4 周临床应答率 (CDAI 减少 ≥ 70 分)，次要终点指标是第 4 周临床缓解率 (CDAI < 150 分)。结果显示托法替尼 1 mg、5 mg、15 mg 与安慰剂组的临床应答率分别为 36%、58%、46%、47%，临床缓解率分别为 31%、24%、14%、21%，两组间差异均无统计学意义，但是在第 4 周托法替尼 15 mg 组患者的 C 反应蛋白、粪钙卫蛋白水平下降，提示托法替尼治疗 CD 可能有一定的作用^[33]。FDA 推荐的诱导缓解方案为托法替尼每次 10 mg 口服，每日 2 次，持续 8 周，对于反应相对较差的患者，诱导治疗时间可延长至 16 周；维持治疗方案为托法替尼每次 5 mg 或 10 mg 口服，每日 2 次，FDA 建议不要将托法替尼与抗 TNF 制剂、免疫抑制剂 (如环孢素或硫唑嘌呤) 联合使用^[34]。

托法替尼常见不良反应包括头痛、腹痛、关节痛^[35]。用药期间应严密观察患者病情变化，出现严重不良反应时应及时停药。

2 生物制剂的选择

在指南及共识意见推荐方面，美国胃肠病学会 (American Gastroenterological Association, AGA) 推荐成人中重度 CD 患者使用抗 TNF- α 单克隆抗体、VDZ、乌司奴单抗诱导和维持缓解，而那他珠单抗，因为那他珠单抗易导致 PML 的发生。对于未使用过生物制剂的中重度 CD 患者 AGA 推荐使用 IFX、ADA、乌司奴单抗、VDZ 来诱导缓解。对抗 TNF- α 单克隆抗体无应答的成人中重度 CD 患者，AGA 推荐使用乌司奴单抗和 VDZ 诱导缓解，而之前对 IFX 治疗有效，再次治疗无应答的中重度 CD 患者，AGA 则推荐使用 ADA、乌司奴单抗或 VDZ 诱导缓解^[36]。

在患者特点、生物制剂疗效与转换治疗方面，

Cholapranee 等研究认为 IFX 和 ADA 在 CD 患者的诱导粘膜愈合方面疗效相当^[37]。CD 合并肛周病变的患者可从 IFX 或 ADA 获益^[38-39]。Yanai 等研究显示对于抗 TNF 制剂谷浓度足够而疾病处于活动状态的 CD 患者, 转换其他作用机制的药物可使患者临床获益明显^[40]。考虑 TNF 在此类患者疾病发生、发展中并非主要介质, 因此换用其他抗 TNF- α 制剂的疗效也可能不佳。国际上多项多中心研究已证实, 对于抗 TNF 制剂失败的 CD 患者, 改用 VDZ、乌司奴单抗等其他作用机制的生物制剂可取得较好的疗效。Alric 等研究比较了 VDZ 和乌司奴单抗对抗 TNF- α 抗体治疗无效的或不能耐受的 CD 患者的疗效, 结果发现在第 48 周, 与 VDZ 相比, 接受乌司奴单抗治疗的患者获得了更高的临床缓解率 (54.4% vs. 38.3%), 治疗的持续性也更高 (71.5% vs. 49.7%), 两者的差异均达到统计学意义^[41]。

用药的安全性同样会影响医患的选择。与 VDZ、乌司奴单抗相比, 抗 TNF- α 制剂显著增加患者机会性感染和肿瘤发生的风险, 因此对有感染和肿瘤风险的患者, VDZ 和乌司奴单抗可能更安全^[42]。由于乌司奴单抗在妊娠期使用的循证医学证据有限, 因此对妊娠期患者, 抗 TNF- α 制剂和 VDZ 较为安全^[42-43]。

生物制剂的成本效益比也可能会影响医患对生物制剂的选择。Aliyev 等研究显示, 传统药物治疗失败且未接受过生物制剂治疗的中重度 CD 患者中, 在生物制剂的质量调整生命年相似 (约 3.5 年) 的情况下, 不同生物制剂的成本差异较大, IFX、ADA 和乌司奴单抗分别为 50 510 美元、54 985 美元和 72 921 美元, 其中 IFX 具有绝对的成本-效益优势^[44]。在抗 TNF- α 制剂治疗失败的中重度活动性 CD 患者中, VDZ 较乌司奴单抗具有较大的成本-效益优势, 质量调整生命年更高, 开支更低^[45]。

给药方式的难易程度可能会影响患者用药意愿, 如倾向于减少给药次数的患者可能更偏向注射给药的 IFX, 而不愿选择皮下给药的其他类型抗 TNF- α 制剂^[46]。与抗 TNF- α 制剂相比, JAK 抑制剂具有成本较低, 口服给药方便, 免疫原性低, 半衰期短, 出现不良反应时能迅速停药等优势, 在临床上可能更容易得到患者的接纳, 患者依从性也可能更高。

3 结语

越来越多的生物制剂应用于临床, 为 CD 患者的治疗提供了更多的选择。生物制剂的选用需要综合考虑指南及共识推荐意见、CD 患者的临床特点、生物制剂的疗效、用药的安全性、药物经济学、患者的意愿等多个方面, 在充分平衡风险和获益的情况下, 制定个体化的治疗方案。未来仍需开展大规模的临床试验对生物制剂的最低药物浓度与患者最大获益之间的平衡等问题加以研究。

参考文献

- 1 吴大鹏, 郑萍. 英夫利西治疗克罗恩病 11 例疗效观察 [J]. 国际消化病杂志, 2010, 30(5): 314-315,318. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2010.05.019. [Wu DP, Zheng P. Efficacy infliximab of treatment in 11 patients with Crohn's disease[J]. International Journal of Digestive Diseases, 2010, 30(5): 314-315,318.]
- 2 Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1320-9.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.
- 3 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial[J]. Gastroenterology, 2006, 130(2): 323-333. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.030.
- 4 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(12): 829-838. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159.
- 5 Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial[J]. Gut, 2007, 56(9): 1232-1239. DOI: 10.1136/gut.2006.106781.
- 6 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial[J]. Gastroenterology, 2007, 132(1): 52-65. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
- 7 Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action

- of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(11): 1323–1332. DOI: [10.1002/ibd.20225](https://doi.org/10.1002/ibd.20225).
- 8 Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(3): 807–818. DOI: [10.1053/j.gastro.2005.06.064](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.06.064).
- 9 Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol[J]. *Gut*, 2013, 62(2): 201–208. DOI: [10.1136/gutjnl-2012-302262](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302262).
- 10 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识(2017)[J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(4): 239–243. DOI: [10.3969/j.issn.1674-9081.2017.05.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-9081.2017.05.009). [Chinese Society of Gastroenterology, IBD Working Group. Expert consensus on anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody in the treatment of inflammatory bowel disease(2017)[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2017, 8(4): 239–243.]
- 11 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学(第15版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017. [Lin GW, Wang JY, Ge JB. *Practical Internal Medicine (15th edition)*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017.]
- 12 Lu ZY, Chen WC, Li YH, et al. TNF- α enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in human bone marrow mesenchymal stem cells via the NF- κ B, ERK and JNK signaling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 643–648. DOI: [10.3892/mmr.2016.5314](https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5314).
- 13 Zundler S, Becker E, Weidinger C, et al. Anti-adhesion therapies in inflammatory bowel disease—molecular and clinical aspects[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 891. DOI: [10.3389/fimmu.2017.00891](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00891).
- 14 Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(5): 1672–1683. DOI: [10.1053/j.gastro.2007.03.024](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.024).
- 15 Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(4): 644–659. DOI: [10.1038/ajg.2011.73](https://doi.org/10.1038/ajg.2011.73).
- 16 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 711–721. DOI: [10.1056/NEJMoa1215739](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739).
- 17 Singh S, Garg SK, Pardi DS, et al. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(12): 1621–1635. DOI: [10.1016/j.mayocp.2014.08.019](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.019).
- 18 Barré A, Colombel JF, Ungaro R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(7): 896–905. DOI: [10.1111/apt.14550](https://doi.org/10.1111/apt.14550).
- 19 Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(4): 362–368. DOI: [10.1056/NEJMoa051586](https://doi.org/10.1056/NEJMoa051586).
- 20 Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(4): 369–374. DOI: [10.1056/NEJMoa051782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa051782).
- 21 Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(4): 375–381. DOI: [10.1056/NEJMoa051847](https://doi.org/10.1056/NEJMoa051847).
- 22 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Gut*, 2017, 66(5): 839–851. DOI: [10.1136/gutjnl-2015-311079](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311079).
- 23 Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- α 4 β 7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330(3): 864–875. DOI: [10.1124/jpet.109.153973](https://doi.org/10.1124/jpet.109.153973).
- 24 Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 185–196. DOI: [10.1038/s41575-018-0084-8](https://doi.org/10.1038/s41575-018-0084-8).
- 25 Greving CA, Towne J. A role for IL-12 in ibd after all?[J]. *Immunity*, 2019, 51(2): 209–211. DOI: [10.1016/j.immuni.2019.07.008](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.07.008).

- 26 Sun H, Sun C, Xiao W, et al. Tissue-resident lymphocytes: from adaptive to innate immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(3): 205–215. DOI: [10.1038/s41423-018-0192-y](https://doi.org/10.1038/s41423-018-0192-y).
- 27 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1946–1960. DOI: [10.1056/NEJMoa1602773](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773).
- 28 Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1): 23–32. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjz110](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz110).
- 29 姚嘉茵, 宋孝美, 余乔, 等. 乌司奴单抗克隆抗体治疗难治性克罗恩病的短期疗效分析: 一项多中心回顾性观察性研究 [J]. *中华炎症肠病杂志*, 2021, 5(2): 151–155. DOI: [10.3760/cma.j.cn101480-20210326-00025](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101480-20210326-00025). [Yao JY, Song XM, Yu Q, et al. Analysis of the short-term efficacy of ustekinumab for intractable Crohn's disease: a multicenter retrospective observational study[J]. *Chinese Journal of Inflammatory Bowel Diseases*, 2021, 5(2): 151–155.]
- 30 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(1): 65–77. DOI: [10.1111/apt.14794](https://doi.org/10.1111/apt.14794).
- 31 Apostolos K, Kotlyar A, Laurence A, et al. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(4): 464–470. DOI: [10.1016/j.coph.2012.06.008](https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.06.008).
- 32 INC. P. FDA approves xeljanz XR (tofacitinib) extended-release tablets for the treatment of ulcerative colitis[EB/OL]. (2019-12-12) [Access on 2021-1-31]. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda_approves_xeljanz_xr_tofacitinib_extended_release_tablets_for_the_treatment_of_ulcerative_colitis.
- 33 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(9): 1485–1493.e2. DOI: [10.1016/j.cgh.2014.01.029](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.01.029).
- 34 Chudy-Onwugaje KO, Christian KE, Farraye FA, et al. A state-of-the-art review of new and emerging therapies for the treatment of IBD[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(5): 820–830. DOI: [10.1093/ibd/izy327](https://doi.org/10.1093/ibd/izy327).
- 35 Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1049–1059. DOI: [10.1136/gutjnl-2016-312735](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312735).
- 36 Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(7): 2496–2508. DOI: [10.1053/j.gastro.2021.04.022](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.022).
- 37 Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(10): 1291–1302. DOI: [10.1111/apt.14030](https://doi.org/10.1111/apt.14030).
- 38 Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(4): 862–869. DOI: [10.1053/j.gastro.2005.01.048](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.01.048).
- 39 Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease[J]. *Gut*, 2009, 58(7): 940–948. DOI: [10.1136/gut.2008.159251](https://doi.org/10.1136/gut.2008.159251).
- 40 Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(3): 522–30.e2. DOI: [10.1016/j.cgh.2014.07.029](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.029).
- 41 Alric H, Amiot A, Kirchesner J, et al. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(10): 948–957. DOI: [10.1111/apt.15706](https://doi.org/10.1111/apt.15706).
- 42 杨红, 金梦, 钱家鸣. 选择不同生物制剂治疗炎症性肠病: 如何平衡风险和获益 [J]. *中华炎症肠病杂志*, 2020, 4(1): 25–29. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2020.01.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2020.01.007). [Yang H, Jin M, Qian JM. Choice of different biological agents in inflammatory bowel disease: how to balance risks and benefits[J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2020, 4(1): 25–29.]
- 43 Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, et al.

- Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation : a consensus report issued by the austrian societies of gastroenterology and hepatology and rheumatology and rehabilitation[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2019, 131(1-2): 29-44. DOI: [10.1007/s00508-019-1448-y](https://doi.org/10.1007/s00508-019-1448-y).
- 44 Aliyev ER, Hay JW, Hwang C. Cost-effectiveness comparison of ustekinumab, infliximab, or adalimumab for the treatment of moderate-severe Crohn's disease in Biologic-Naïve patients[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(2): 118-128. DOI: [10.1002/phar.2208](https://doi.org/10.1002/phar.2208).
- 45 Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-effectiveness analysis of Crohn's disease treatment with vedolizumab and ustekinumab after failure of tumor necrosis factor-alpha antagonist[J]. *Pharmacoeconomics*, 2018, 36(7): 853-865. DOI: [10.1007/s40273-018-0653-2](https://doi.org/10.1007/s40273-018-0653-2).
- 46 Reinglas J, Gonczi L, Kurt Z, et al. Positioning of old and new biologics and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(32): 3567-3582. DOI: [10.3748/wjg.v24.i32.3567](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i32.3567).

收稿日期: 2021 年 02 月 27 日 修回日期: 2021 年 04 月 22 日

本文编辑: 李 阳 曹 越