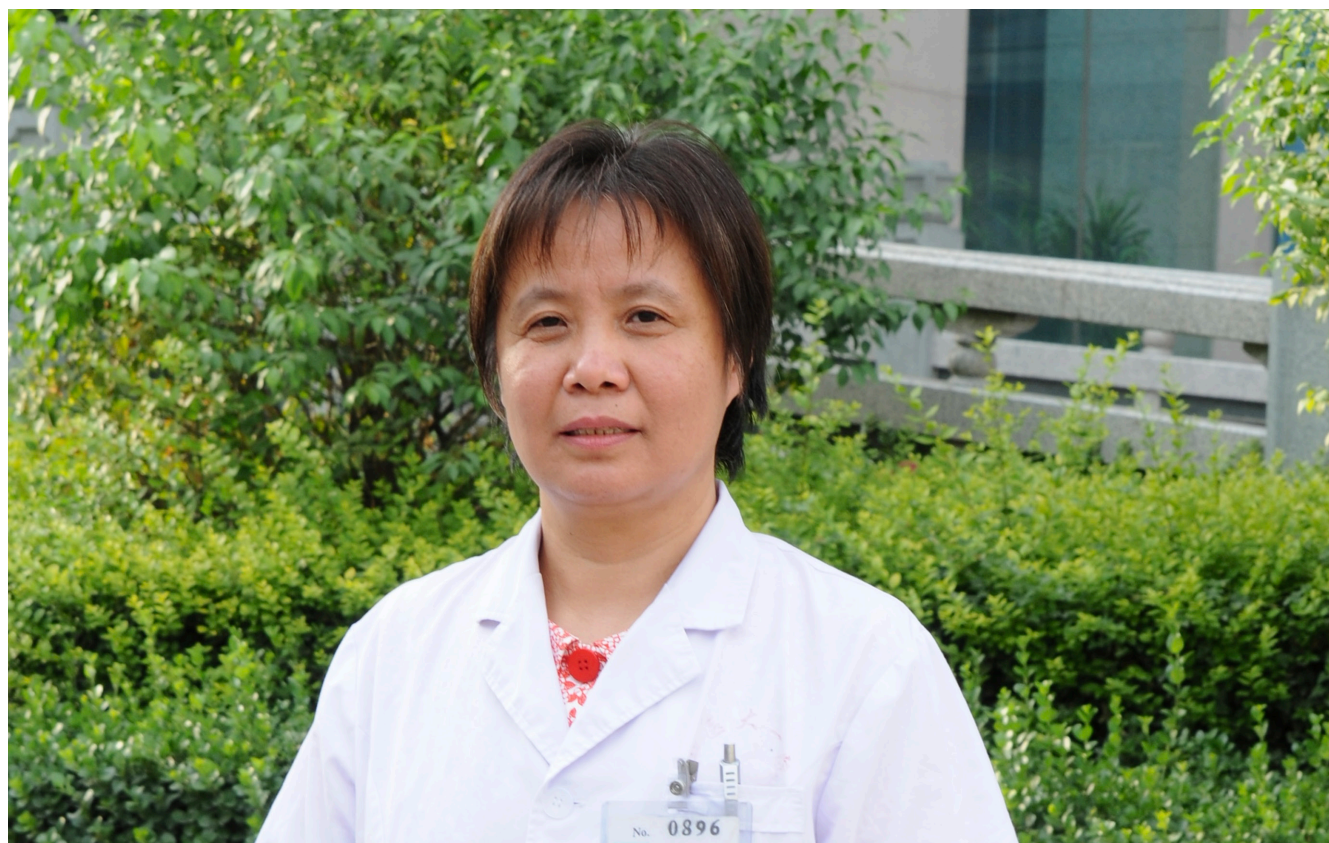


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 8 月 8 日 第 29 卷 第 15 期 (Volume 29 Number 15)



15 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 835 新型肝内胆管结石病临床病理分型和治疗体系之我见
陈晓鹏
- 841 靶向肠道菌群治疗胃肠疾病研究进展
邵好青, 谭周进

基础研究

- 849 COPB2表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响
卢军, 董麒麟, 沈壮虹

临床研究

- 858 幽门螺杆菌感染与结直肠癌EMT的相关性研究
楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张术
- 866 经内镜逆行胰胆管造影术在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值
王维钊, 向晓星, 刘军, 邓登豪, 王璐, 陈娟, 陈炜炜, 柴海娜, 孙超, 吴莹莹, 徐庆成, 陈功, 韩维维, 陈超伍, 倪修凡, 任天棋
- 873 循环视黄醇结合蛋白预测急性胰腺炎局部并发症的临床价值的初步探讨
董小武, 魏梅, 马楠, 陆莹莹, 谢晓纯, 施笑蕾, 董杰, 马孝杰, 李百强, 童智慧, 李维勤
- 880 艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性的Meta分析
凌方梅, 陆斐楠, 王胜难, 朱良如

文献综述

- 893 炎症性肠病治疗中生物制剂的个体化选择
容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷
- 901 谷胱甘肽在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用研究
杨凤娟, 谭宁, 张天禹, 程潭

临床实践

- 908 “医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用
夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹

消 息

- 840 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 865 《世界华人消化杂志》正文要求
- 892 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 900 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

朱新宇, 教授, 硕士生导师, 山西医科大学第一医院首席专家. 任山西省医学会感染病学专业委员会常委、山西省医师协会感染病医师分会常委、山西省医师协会细胞免疫医师分会常委、全国肝胆病咨询专家、北京亚太肝病诊疗技术联盟山西联盟副理事长、山西省医学会医疗事故技术鉴定专家、山西省医疗保险评审专家、山西省突发公共卫生事件专家委员会专家, 荣立抗击“非典”二等功, 从事感染病临床、教学及科研工作40年, 在科研工作中一直从事隐匿性肝病基础与临床研究, 主持承担各级科研项目4项, 两项科研成果经山西省科学技术委员会鉴定为国际先进, 近年发表科研论文三十余篇, 撰写科技专著4部.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 29 Number 15 August 8, 2021

EDITORIAL

- 835 New clinical pathological classification and treatment system for hepatolithiasis
Chen XP
- 841 Microbiota-targeted therapeutics in gastrointestinal diseases
Shao HQ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 849 Effect of COPB2 expression on proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells
Lu J, Dong QF, Shen ZH

CLINICAL RESEARCH

- 858 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer
Lou HF, Ma CM, Fu YZ, Zhang S
- 866 Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of patients with biliary and pancreatic diseases with digestive tract stricture
Wang WZ, Xiang XX, Liu J, Deng DH, Wang L, Chen J, Chen WW, Chai HN, Sun C, Wu YY, Xu QC, Chen G, Han WW, Chen CW, Ni XF, Ren TQ
- 873 Decreased circulating retinol binding protein is an independent risk factor for local complications of acute pancreatitis
Dong XW, Wei M, Ma N, Lu YY, Xie XC, Shi XL, Dong J, Ma XJ, Li BQ, Tong ZH, Li WQ
- 880 Efficacy and safety of Etiasa for treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: A Meta-analysis
Ling FM, Lu FN, Wang SN, Zhu LR

REVIEW

- 893 Individualized selection of biological agents in treatment of inflammatory bowel disease
Rong JM, Luo J, Huang Q, Miao YL
- 901 Role of glutathione in ferroptosis of tumor cells
Yang FJ, Tan N, Zhang TY, Cheng Tan

CLINICAL PRACTICE

- 908 Application of whole-closed-loop nursing model of "integration of medical and nursing care-quaternary linkage" in decompensated patients with hepatitis B liver cirrhosis
Xia CX, Li XX, Zheng Y, Wu CD

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 15 August 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xin-Yu Zhu, Supervisor of Postgraduate, Professor, Department of Infectious Diseases, The First Hospital of Shanxi Medical University, No. 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. zxy6608056@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date August 8, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

炎症性肠病治疗中生物制剂的个体化选择

容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷

容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

容加梅, 在读硕士研究生, 研究方向为炎症性肠病。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.81670501。

作者贡献分布: 本文综述由容加梅和罗娟完成; 黄奇、缪应雷审核。

通讯作者: 缪应雷, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科。myldu@sina.com

收稿日期: 2021-04-30

修回日期: 2021-05-19

接受日期: 2021-06-20

在线出版日期: 2021-08-08

Individualized selection of biological agents in treatment of inflammatory bowel disease

Jia-Mei Rong, Juan Luo, Qi Huang, Ying-Lei Miao

Jia-Mei Rong, Juan Luo, Qi Huang, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No.81670501.

Corresponding author: Ying-Lei Miao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, No. 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2021-04-30

Revised: 2021-05-19

Accepted: 2021-06-20

Published online: 2021-08-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific inflammatory disease that can affect the ileum,

colon, rectum, and even the entire digestive tract. In recent 10 years, with the in-depth understanding of its pathological mechanisms, the development of new drugs has been accelerated, and more and more biological agents have begun to be widely used in the treatment of IBD. The emergence of biological agents has significance for the treatment of IBD. This article will discuss how to individualize the selection of biologics from three aspects: The mechanism of action and clinical application of different biological agents, risk weighing, and rescue treatment for failure of anti-TNF therapy.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biological agents; Individualization

Citation: Rong JM, Luo J, Huang Q, Miao YL. Individualized selection of biological agents in treatment of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(15): 893-900

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/893.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.893>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种可累及全消化道的慢性非特异性疾病。越来越多针对不同靶点的生物制剂开始广泛用于IBD的治疗。IBD患者生物制剂的选择需结合不同生物制剂的特征,充分权衡风险和获益,医患共同参与决策,最终才能制定个体化的治疗方案。本文将从不同生物制剂的作用机制及临床应用、风险权衡、抗-TNF治疗失败的挽救治疗及血药浓度监测四个方面来探讨如何个体化选择生物制剂。

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 生物制剂; 个体化

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性肠道炎症性疾病, 病情反复, 需终身治疗. 目前针对不同的分子通路, 已经开发出多种治疗IBD的新型生物制剂. 我们需要把患者疾病特点与药物特征相结合, 充分权衡风险与获益, 为IBD患者制定个体化的治疗方案.

文献来源: 容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷. 炎症性肠病治疗中生物制剂的个体化选择. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 893-900

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/893.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.893>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、复发性、具有一定致残性的肠道炎性疾病^[1,2], 可累及回肠、结肠、直肠甚至全消化道, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 传统治疗药物包括氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂等, 但可能出现疗效不佳, 复发率高, 药物不良反应严重等情况^[3]. 2020年美国胃肠病协会(AGA)发表的中-重度UC临床实践指南建议, 对于门诊的中-重度成人UC患者, 应尽早使用生物制剂, 而不是在5-氨基水杨酸(5-ASA)治疗不佳后再使用^[4]. 因此临床实践中如何优化使用生物制剂, 获得更好的治疗结果, 是当前关注的热点. 面对当前众多的生物制剂, 我们应把患者疾病特点与药物特征相结合, 充分权衡风险利弊, 为患者制定个体化的治疗方案. 本文将对不同生物制剂的特点及其风险权衡做一综述, 旨在更好地为患者提供个体化治疗方案.

1 不同生物制剂的作用机制及临床应用

1.1 抗肿瘤坏死因子- α 抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是参与IBD发病中异常免疫反应的一个关键中介因素, IBD的病情与肠黏膜中TNF- α 的表达水平有关, 抗TNF- α 药物可促进IBD的临床缓解及黏膜愈合, 已被临床广泛应用. 目前上市的抗TNF- α 药物有以下四种.

1.1.1 英夫利西单抗: 英夫利西单抗(Infliximab, IFX)是一种人-鼠嵌合的(含25%鼠蛋白和75%人蛋白)单克隆抗体, 与TNF- α 高亲和力结合后可中和其生物活性, 从根源上抑制TNF- α 引起的免疫损伤和炎症反应, 促进肠道黏膜修复^[5]. 诱导和维持治疗阶段均以5 mg/kg剂量静脉注射. 作为第一种获得美国FDA批准上市的抗TNF- α 制剂, 英夫利西单抗被批准用于治疗中重度活动性CD、 瘻管型CD 和中重度活动性UC. 一项Meta

分析统计结果显示^[6], 单独使用英夫利西单抗治疗组的临床缓解率(60.91%)、黏膜愈合率(38.10%)均明显高于对照组(分别为45.68%和25.54%). 2020年AGA指南推荐英夫利西单抗作为急性重症UC挽救治疗的一线药物, 且英夫利西单抗是唯一适应症覆盖瘻管型CD的生物制剂^[4].

IBD目前被认为是一种全身性疾病, 其病变不仅累及消化道, 而且可影响全身各个器官和组织, 高达50%的IBD患者至少有一种肠外表现^[7]. 肠外表现会严重影响患者的生活质量甚至威胁生命. 临床已证实英夫利西单抗对持续性外周型关节炎、耐药的葡萄膜炎、复发和难治类型皮肤结节性红斑、坏疽性脓皮病有较好的疗效, 且目前该药对于IBD合并肠外表现中应用最多且疗效确切^[8]. 国外有多种生物制剂用于儿童CD, 如英夫利西单抗、阿达木单抗等, 但目前国内获批在临床应用的仅有英夫利西单抗^[9].

1.1.2 阿达木单抗: 阿达木单抗(Adalimumab, ADA)是一种皮下注射、重组、全人免疫球蛋白G1单克隆抗体, 与人TNF具有较高的亲和力和特异性, 与可溶性人TNF- α 结合并阻断其与细胞表面TNF受体p55和p75的相互作用, 从而有效地阻断TNF- α 的致炎作用^[10].

作为皮下注射使用的阿达木单抗, 具有高生物利用度和使用方便的优点, 且疗效持久稳定. 对于既往未接受过生物制剂的成人中重度UC门诊患者, 如果患者很重视自行注射的便利性, 阿达木单抗可能是一线生物疗法的合理替代方案^[4]. 阿达木单抗较英夫利西单抗相比药物起效慢, 因此, 目前阿达木单抗并不作为急性重症UC患者首选生物制剂, 多用于对英夫利西单抗不耐受者或常规治疗效果差的患者. 在非头对头研究中, 在第8周阿达木单抗治疗UC患者黏膜愈合率高于安慰剂组, 使用阿达木单抗的UC患者有41%达到黏膜愈合, 而安慰剂组仅为31%^[11].

CD患者接受阿达木单抗治疗1周后即可出现CRP改善, 4周时近一半患者(46.3%)达到临床缓解^[12,13]. 有一项随访4年的研究结果表明, 大多数(56.5%)CD患者可长期维持临床缓解^[14]. 其他分析结果也显示, 阿达木单抗长期使用可提高CD患者生活质量, 降低住院率和手术风险. 同样IBD合并肠外表现(例如关节炎、葡萄膜炎、坏疽性脓皮病)且传统治疗药物无效也可以作为首选^[8].

1.1.3 戈利木单抗: 戈利木单抗(Golimumab, GOL)作为TNF- α 抑制剂的新成员, 为一种高亲和力、可特异性结合TNF- α 的全人源单抗, 靶向并中和可溶性的和跨膜活性形式的TNF- α , 阻止其与细胞表面的TNF- α 受体结合, 从而拮抗TNF- α 的生物学活性^[15]. 虽然到目前为止戈利木单抗已开展过许多经典的诱导缓解研究试

验和维持缓解研究试验^[16-18], 均证明能够诱导和维持传统治疗无效的中重度难治性UC的临床缓解和黏膜愈合, 也已被FDA批准用于中重度UC的治疗, 但目前在国内的应用还比较少, 缺乏长期安全性数据。

1.1.4 赛妥珠单抗: 赛妥珠单抗(Certolizumab pegol, CZP)是一种聚乙二醇人源化 Fab片段的抗TNF- α 单克隆抗体。其给药途径为皮下注射, 故无静脉输液反应, 给药方便。赛妥珠单抗对于中重度活动性CD有显著的诱导缓解和维持缓解的作用, 诊断后尽早使用能够提高疗效。赛妥珠单抗对英夫利昔单抗失去应答或不耐受的CD患者同样有效^[19]。但目前应用赛妥珠单抗治疗IBD及肠外表现的临床研究还比较少, 尚需要更多的研究来证明其有效性及安全性。

1.2 抗整合素抗体 淋巴细胞表面会表达一种信号蛋白, 称为“整合素”, 不同的整合素, 指引着不同的淋巴细胞前往不同的部位、器官。由于 $\alpha 4\beta 7$ 整合素能特异性介导淋巴细胞向肠道聚集, 故开发了针对此整合素的药物。目前临床应用于治疗IBD的抗整合素主要为维得利珠单抗(Vedolizumab, VDZ), 它是一种人源化IgG1单克隆抗体, 特异性结合 $\alpha 4\beta 7$ 整合素, 通过与MAdCAM-1相互作用, 从而精准选择性抑制肠道炎症, 不影响全身的正常免疫功能^[20]。诱导和维持治疗阶段均以300 mg剂量静脉滴注。

目前的临床指南推荐, 维得利珠单抗可作为治疗IBD的一线生物制剂, 也可用于治疗抗-TNF药物难治的患者^[21,22]。有研究表明, 使用维得利珠单抗治疗中重度UC, 在第52周临床缓解率可高达46.9%, 无激素临床缓解率高达44.6%^[23]。英夫利昔单抗治疗不佳的UC患者应用维得利珠单抗可以获得更好的治疗效果和更高的生存率^[24], 因此, 维得利珠单抗可以作为英夫利昔单抗的替代方案。一项探索维得利珠单抗治疗UC有效性和安全性的大型真实临床实践研究发现^[25]: 维得利珠单抗可以有效达到UC的临床缓解和内镜缓解, 但之前使用过抗-TNF药物会显著影响维得利珠单抗的治疗效果。2019年ACG指南^[26]推荐维得利珠单抗可用于重症UC患者经诱导缓解后的维持治疗。

关于维得利珠单抗III期临床试验和7年长期随访的事后分析结果显示^[27], CD患者早期接受维得利珠单抗治疗获益更大, 长期手术风险更低。维得利珠单抗疗效最好的对象是疾病早期、没有复杂并发症、且没有使用过其它生物制剂治疗的初治CD患者。维得利珠单抗作为肠道选择性的生物制剂, 似乎对肠外表现的作用较少, 对于肠外表现的改善可能与其抑制了IBD疾病本身的活动性有关, 但缺少相关数据^[28]。目前还没有足够的证据推荐使用维得利珠单抗促进瘘管愈合。

1.3 抗白细胞介素 白细胞介素(interleukin, IL)作为一种细胞因子, 在调节组织炎症中发挥重要作用。研究表明IL-12和IL-23在肠道急性炎症和慢性炎症中均发挥重要作用^[29], 抑制二者的异常上调可改善肠道炎症状态。为此目前针对此靶点研究了乌司奴单抗, 是首个全人源“双靶向”的IL-12和IL-23抑制剂。

乌司奴单抗(Ustekinumab, UST)是全球唯一获批治疗CD的抗IL-12/23的生物制剂。2019年ECCO指南更新也推荐乌司奴单抗可作为CD患者传统治疗或抗TNF- α 治疗不佳的生物制剂选择^[30]。近期发表的一项多中心回顾性研究表明, 乌司奴单抗可作为合并肛周病变的难治性CD的一种治疗方案, 但缺乏更多证据^[31]。也有研究表明, 乌司奴单抗可用于中-重度UC患者的诱导和维持缓解治疗^[32]。

目前对于生物制剂头对头的研究较少, 无法对各种生物制剂的疗效进行全面评价, 已有的诸多临床随机对照试验以安慰剂的疗效作为标准, 去间接比较不同药物对中-重度UC的疗效并进行排序。RCT结果^[33]显示所有生物制剂在IBD治疗临床缓解和黏膜愈合率方面均优于安慰剂组或对照组。但是由于缺乏头对头有效研究, 且各项研究的入选标准、设计及随访时间方面均存在差异, 所以不能直接对比各项生物制剂在IBD治疗中的疗效差异。2019年发表在《新英格兰医学杂志》的临床IIIb期VARSITY研究, 是目前IBD生物制剂领域唯一的头对头有效研究, 比较了维得利珠单抗及阿达木单抗治疗中重度活动性UC患者的疗效, 结果显示维得利珠单抗的疗效显著优于阿达木单抗, 治疗1年的临床缓解率和黏膜愈合率均更高, 尤其是在之前未使用过任何生物制剂的患者中, 维得利珠单抗的疗效优势更加显著; 而在之前生物制剂治疗失败的患者中, 两种药物的应答率没有差异^[34]。

2 不同生物制剂的风险权衡

2.1 不良反应

2.1.1 病毒性肝炎和结核: 在活动性乙型肝炎患者中, 使用抗TNF- α 药物可增加病毒复制, 导致肝功能损害甚至肝功能衰竭^[35]。专家建议IBD患者在接受抗TNF- α 药物治疗前应进行乙肝病毒筛选, 如果检测到HBV复制, 应在生物制剂治疗前予以抗病毒治疗。在英夫利昔单抗治疗的患者中, 结核病发生率较普通人群明显升高, 这与隐性结核感染被激活密切相关^[36]。因此对潜伏性结核感染进行筛查对英夫利昔治疗IBD具有重要意义。国外多项报道不断强调英夫利昔使用前需要进行结核筛查^[37,38]。目前对临床试验和上市后安全性监测数据表明, 使用维得利珠单抗并没有增加IBD患者结核感染的风险^[39]。

2.1.2 机会性感染: 由于生物制剂的免疫抑制作用, 导致其在治疗IBD患者时, 机体抵御外界病原菌入侵的能力减弱, 患者在治疗期间感染发生率增加. 在一项全国范围的队列研究中, 报告了使用TNF- α 抑制剂的严重感染风险增加, 尽管仅对皮肤和软组织感染具有统计学意义^[40].

一项基于队列研究的系统评价和荟萃分析显示^[41], 在不同抗-TNF药物之间相比, 英夫利西单抗治疗UC患者的严重感染风险低于阿达木单抗(相对风险RR = 0.57, 95%CI: 0.33-0.97), 但两种TNF- α 抑制剂治疗CD的严重感染风险相似(相对风险RR = 0.57, 95%CI: 0.33-0.97). 这项研究还观察到, 与免疫抑制剂相比, TNF- α 抑制剂单药治疗的严重感染数据更高, 且TNF- α 抑制剂+免疫抑制剂联合治疗的感染风险比TNF- α 抑制剂单药治疗增加19%. 维得利珠单抗作为肠道选择性生物制剂, 作用于消化道, 基本不影响其它组织和器官, 不增加IBD患者感染或严重感染风险^[42].

2.1.3 肿瘤: 研究表明^[43], 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生物制剂者, 且联合治疗较单用抗TNF- α 治疗患淋巴瘤风险更高. 同时抗TNF- α 药物被发现会增加黑色素瘤的发生率^[44], 也有非黑色素皮肤癌增加的一些证据, 有待进一步研究确认. 维得利珠单抗恶性肿瘤的发生率与总IBD群体中的发生率相似^[45]. 对伴实体肿瘤、淋巴瘤、非黑色素瘤及黑色素瘤的IBD患者, 若既往使用的生物制剂为维得利珠单抗, 可继续使用, 无需停药^[46]. GEMINI研究统计了维得利珠单抗长期安全性的情况, 结果显示全部病例没有出现感染、恶性肿瘤、输液相关反应等不良事件^[47]. 但由于缺乏大型研究的证据, 未能充分评估维得利珠单抗的癌症风险, 但是2019年的美国克利夫兰诊所发表IBD的实用指南分析了现有主要治疗药物的安全性数据, 指出维得利珠单抗安全性居于首位^[48].

2020年9月, 《炎症性肠病杂志》发表了乌司奴单抗治疗炎症性肠病的安全性分析结果, 6项II/III期临床研究显示乌司奴单抗治疗IBD1年的安全性与安慰剂相当^[49]. 由于上市时间不长或缺乏大型研究的证据, 目前乌司奴单抗的癌症风险尚不清楚.

2.1.4 其他不良反应: 过敏是英夫利昔单抗相对常见的不良反应, 急性过敏反应可出现呼吸短促和荨麻疹, 严重可能会导致过敏性休克. 迟发型过敏反应可出现肌痛、关节痛、发热、皮疹或类似的血清病样反应症状. 其他还可能出现输液反应、肝损伤、充血性心力衰竭、心悸等^[50,51].

GEMINI研究中^[47], 894名UC患者和1349名CD患者使用维得利珠单抗8年后, 分别有93%和96%的患者发生不良事件, 常见不良反应有关节痛、鼻咽炎、头痛.

有31%的UC和41%的CD患者报告了严重的不良事件, 常见的严重不良事件如疾病恶化、腹痛.

乌司奴单抗常见的药物不良反应包括感染、注射部位反应、CD恶化、腹痛、恶心、关节痛和头痛. 阿达木单抗导致的不良反应大多较轻微, 最常见的不良反应包括感染、注射部位反应、头痛和皮疹. 最严重的不良反应包括严重感染、神经系统反应和恶性肿瘤^[52].

2.2 生殖

2.2.1 女性妊娠: IBD的发病高峰年龄在20-40岁, 与人类生育年龄有重合, 因此, 妊娠是IBD育龄期患者不可避免的一个重要问题. IBD女性妊娠不良结局往往与受孕时疾病活动度有关, 因此IBD女性患者应尽可能选择在缓解期受孕, 以尽量保证整个妊娠期疾病处于静止状态. 有Meta分析表明, 妊娠期间抗TNF- α 药物不会增加不良妊娠结局、先天性异常、早产和低出生体重的风险^[53]. 但ECCO共识建议在妊娠第22-24 wk停止TNF- α 抑制剂治疗, 以尽量减少经胎盘转移的风险和其他未知的风险^[54]. 妊娠晚期阿达木单抗胎盘通过率明显低于英夫利昔单抗, 因此妊娠期阿达木单抗治疗时间可适当延长, 以维持病情稳定^[55]. 赛妥珠单抗在妊娠期间和哺乳期使用被认为是安全的^[55]. 关于妊娠期间使用戈利木单抗的报道甚少.

一个关于IBD患者妊娠期间使用维得利珠单抗或乌司奴单抗的多中心队列研究结果显示^[56], 与怀孕期间使用抗-TNF药物的患者相比, 使用维得利珠单抗或乌司奴单抗发生不良妊娠结局或新生儿结局的风险相似, 但仍需更多的证据支持. 因此, 妊娠期使用维得利珠单抗或乌司奴单抗仅在充分权衡妊娠患者的获益高于风险的前提下使用, 由于目前证据有限, 建议在妊娠期、哺乳期慎用.

2.2.2 男性生殖: 在对男性性功能、生殖激素和生育能力影响方面, 抗-TNF药物和维得利珠单抗未提示副作用. 值得一提的是, TNF- α 在精子发生和睾丸稳态中起着重要作用, 至少对于被诊断为类风湿性关节炎的患者, 抗-TNF药物似乎对精子质量有积极的影响, 但仍需要进一步研究^[57].

2.3 疫苗接种 由于缺乏疫苗接种知识、担心疫苗安全性等原因, IBD患者的疫苗接种率低于一般人群. 接受抗-TNF药物治疗的患者对灭活疫苗的起始和维持免疫反应均可能会减弱. 而与健康对照人群相比, 维得利珠单抗无论是单药治疗或与免疫抑制剂联合应用, 均不影响IBD患者对流感疫苗的反应^[58]. 一项英国多中心队列研究证实^[59], 使用英夫利西单抗治疗与SARS-CoV-2感染相关血清学免疫反应减弱存在相关性. 尽管SARS-CoV-2疑似和确诊感染率与维得利珠单抗相似, 但接受英夫利西

单抗治疗的患者中观察抗体免疫反应较低。

3 抗TNF- α 治疗失败的挽救治疗

目前的一项研究表明^[60], 在第一种抗TNF- α 不耐受、原发无效或继发失效后, IBD患者可以选择第二种抗TNF- α 药物治疗。基于综合的考虑, 在临床实践中如果第二种抗TNF- α 治疗失败, 通常不建议采用第三种抗TNF- α 治疗的策略。

一项多中心回顾性队列研究显示^[61], 维得利珠单抗和抗TNF- α 药物在IBD二线生物制剂治疗时的持续治疗率和安全性方面没有明显差异。因此对于第一种抗TNF- α 药物失败的IBD患者, 治疗选择需要考虑其他因素, 例如价格、给药途径、个人特征等。法国的一篇多中心回顾性研究比较了乌司奴单抗和维得利珠单抗在抗TNF- α 治疗失败后的CD患者中的疗效, 结果显示, 第48周乌司奴单抗治疗的临床缓解率、无激素缓解率和药物留存率(54.4%、44.7%和71.5%)均显著高于维得利珠单抗(38.3%、34.0%和49.7%)^[62]。越来越多新证据提示, 抗TNF- α 治疗失败后, 二线使用乌司奴单抗的临床疗效优于另一种抗-TNF药物和维得利珠单抗。

4 生物制剂治疗药物监测

治疗药物监测已成为个性化给药的重要工具, 尤其是基于观察到的血清药物浓度与治疗效果之间的关联治疗^[63]。在目前新的生物制剂的使用中, 治疗药物检测还处于起步阶段, 与抗TNF- α 药物相比, 免疫抑制剂的使用不会影响维得利珠的清除率、促使机体产生抗体或提高维得利珠的疗效^[64]。基于目前所有维得利珠单抗免疫原性的证据可知, 除非出现了应答丧失的情况, 常规测定抗维得利珠抗体对于指导治疗无价值。与维得利珠单抗相似, 在UNITI和UNIFI试验中, 抗乌司奴单抗的抗体非常罕见, 总发生率分别为2.3%和5.7%。临床上乌司奴单抗剂量强化治疗在失去应答的患者中是否有用尚有争议^[65]。

5 总结与展望

随着生物制剂日新月异的发展, IBD患者有了更多的选择, 个体化治疗、达标治疗的呼声越来越高, 面对百花齐放的生物制剂, 需根据不同IBD个体权衡好风险和获益, 结合患者意愿选择最佳的生物制剂。生物制剂中起效速度较快的英夫利昔单抗, 被推荐作为急性重症UC挽救治疗的一线药物。对于CD并发肛瘘或合并肠外表现, 抗TNF- α 药物临床疗效确切, 同时妊娠早期使用的安全性已得到肯定。作为唯一的肠道选择性生物制剂, 疗效持久且安全等级居于IBD药物首位的维得利珠单抗是肿瘤患者和感染患者首先考虑的, 且被推荐作为中重度

UC的一线治疗药物。皮下给药的阿达木单抗和乌司奴单抗, 其便捷性会是许多患者的首选考虑。目前随着更多治疗靶点被发现, 越来越多的生物制剂被研究, 患者和临床医生的选择性在增加。但新型生物制剂的出现给患者和医师带来了希望的同时, 也对IBD治疗模式提出了挑战。未来的研究方向, 是预测不同患者使用不同药物的疗效, 以获得更好的治疗结果。加强对IBD发病机制和临床热点的研究, 将有助于未来IBD个体化精准治疗和新型治疗模式的开展。

6 参考文献

- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-1755 [PMID: 27914655 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1]
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2]
- Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, Diculessu MM, Kupcinkas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1728-1737 [PMID: 25684937 DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1728]
- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1450-1461 [PMID: 31945371 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006]
- Danese S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. *Dig Liver Dis* 2008; 40 Suppl 2: S225-S228 [PMID: 18598993 DOI: 10.1016/S1590-8658(08)60530-7]
- 张巧, 曾健, 周金秋, 蒙张敏, 黄晓丽, 甘华田. 中国炎症性肠病生物制剂使用现状的系统回顾和Meta分析. *临床内科杂志* 2020; 37: 281-286 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.012]
- Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, French LE, Safroneeva E, Fournier N, Straumann A, Froehlich F, Fried M, Michetti P, Seibold F, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1794-1800 [PMID: 26020601 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000429]
- Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-254 [PMID: 26614685 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213]
- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's

- disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-1207 [PMID: 24909831 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005]
- 10 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65 [PMID: 17241859 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041]
 - 11 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.e1-3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
 - 12 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33; quiz 591 [PMID: 16472588 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.030]
 - 13 Sandborn WJ, Colombel JF, Panés J, Castillo M, Robinson AM, Zhou Q, Yang M, Thakkar R. Exploring the use of adalimumab for patients with moderate Crohn's disease: subanalyses from induction and maintenance trials. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 958-967 [PMID: 23517933 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.016]
 - 14 Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1236-1247 [PMID: 24134498 DOI: 10.1111/apt.12499]
 - 15 Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-279 [PMID: 18155297 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001]
 - 16 Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, Padgett L, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Zhang H, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ; PURSUIT-IV study group. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 504-514 [PMID: 26119226 DOI: 10.1111/apt.13291]
 - 17 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95; quiz e14-5 [PMID: 23735746 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.048]
 - 18 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109.e1 [PMID: 23770005 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.010]
 - 19 Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2013; 30: 541-553 [PMID: 23681504 DOI: 10.1007/s12325-013-0026-3]
 - 20 Novak G, Hindryckx P, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 501-507 [PMID: 28276855 DOI: 10.1080/14740338.2017.1300251]
 - 21 Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-1058.e3 [PMID: 25747596 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001]
 - 22 Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology* 2015; 149: 238-245 [PMID: 26025078 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.036]
 - 23 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]
 - 24 Favale A, Onali S, Caprioli F, Pugliese D, Armuzzi A, Macaluso FS, Orlando A, Viola A, Fries W, Rispo A, Castiglione F, Mocci G, Chicco F, Usai P, Calabrese E, Biancone L, Monteleone G, Fantini MC; Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Comparative Efficacy of Vedolizumab and Adalimumab in Ulcerative Colitis Patients Previously Treated With Infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1805-1812 [PMID: 30931477 DOI: 10.1093/ibd/izz057]
 - 25 Narula N, Peerani F, Meserve J, Kochhar G, Chaudrey K, Hartke J, Chilukuri P, Koliani-Pace J, Winters A, Katta L, Shmidt E, Hirten R, Falek D, Parikh MP, Whitehead D, Boland BS, Singh S, Sagi SV, Fischer M, Chang S, Barocas M, Luo M, Lasch K, Bohm M, Lukin D, Sultan K, Swaminath A, Hudesman D, Gupta N, Shen B, Kane S, Loftus EV, Siegel CA, Sands BE, Colombel JF, Sandborn WJ, Dulai PS. Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1345 [PMID: 29946178 DOI: 10.1038/s41395-018-0162-0]
 - 26 Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 384-413 [PMID: 30840605 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000152]
 - 27 Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Demuth D, Lasch K, Hahn KA, Lindner D, Patel H, Jairath V. Early Intervention With Vedolizumab on Longer Term Surgery Rates in Crohn's Disease: Post Hoc Analysis of the GEMINI Phase 3 and Long-term Safety Programs. *J Crohns Colitis* 2020 [PMID: 32691844 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa153]
 - 28 Shahidi N, Bressler B, Panaccione R. The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 330-338 [PMID: 27134663 DOI: 10.1177/1756283X16635081]
 - 29 Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 185-196 [PMID: 30478416 DOI: 10.1038/s41575-018-0084-8]
 - 30 Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4-22 [PMID: 31711158 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180]
 - 31 Chapuis-Biron C, Kirchgessner J, Pariente B, Bouhnik Y, Amiot A, Viennot S, Serrero M, Fumery M, Allez M, Siproudhis L, Buisson A, Pineton de Chambrun G, Abitbol V, Nancey S, Caillou L, Plastaras L, Savoye G, Chanteloup E, Simon M, Dib N, Rajca S, Amil M, Parmentier AL, Peyrin-Biroulet L, Vuitton L; GETAID BioLAP Study Group. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1812-1820 [PMID: 33156100 DOI: 10.1093/ajg.0000000000000152]

- 10.14309/ajg.0000000000000810]
- 32 Rowan CR, Boland K, Harewood GC. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2020; 382: 91 [PMID: 31875504 DOI: 10.1056/NEJMc1915042]
 - 33 Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 162-175 [PMID: 29205406 DOI: 10.1111/apt.14422]
 - 34 Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1215-1226 [PMID: 31553834 DOI: 10.1056/NEJMoa1905725]
 - 35 戴张晗, 王天蓉, 郑青, 冉志华. 英夫利西单抗在HBV感染炎症性肠病患者中使用的安全性. *胃肠病学* 2017; 22: 582-587 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.10.002]
 - 36 Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16014-16019 [PMID: 25473153 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16014]
 - 37 Cruz AT, Starke JR, Lobato MN. Old and new approaches to diagnosing and treating latent tuberculosis in children in low-incidence countries. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 106-113 [PMID: 24299911 DOI: 10.1097/MOP.0000000000000049]
 - 38 Heilig CM, Feng PJ, Joloba ML, Johnson JL, Morgan K, Gitta P, Boom WH, Mayanja-Kizza H, Eisenach KD, Bozeman L, Goldberg SV. How we determined the most reliable solid medium for studying treatment of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2014; 94: 317-322 [PMID: 24661816 DOI: 10.1016/j.tube.2014.02.006]
 - 39 Ng SC, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR, Wu DC. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2431-2441 [PMID: 30312414 DOI: 10.1093/ibd/izy153]
 - 40 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Friis-Møller N, Andersson M, Jess T. Association between tumour necrosis factor- α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *BMJ* 2015; 350: h2809 [PMID: 26048617 DOI: 10.1136/bmj.h2809]
 - 41 Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 69-81.e3 [PMID: 30876964 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.02.044]
 - 42 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839-851 [PMID: 26893500 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079]
 - 43 Lemaitre M, Kirchesner J, Rudnicki A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318: 1679-1686 [PMID: 29114832 DOI: 10.1001/jama.2017.16071]
 - 44 Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferrri F, Szymanska E, Eliakim R; ECCO. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 945-965 [PMID: 26294789 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv141]
 - 45 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839-851 [PMID: 26893500 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079]
 - 46 Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 831-842 [PMID: 30312391 DOI: 10.1093/ibd/izy313]
 - 47 Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens G, Rubin DT, Shafran I, Parfionovas A, Rogers R, Lirio RA, Vermeire S. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1353-1365 [PMID: 32876349 DOI: 10.1111/apt.16060]
 - 48 Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 831-842 [PMID: 30312391 DOI: 10.1093/ibd/izy313]
 - 49 Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, Baker T, Zhou Y, Volger S, Tikhonov I, Gasink C, Sands BE, Ghosh S. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2020 [PMID: 32964215 DOI: 10.1093/ibd/izaa236]
 - 50 Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-811 [PMID: 12755552 DOI: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008]
 - 51 Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-1324 [PMID: 12818276 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07457.x]
 - 52 Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD012804 [PMID: 31828765 DOI: 10.1002/14651858.CD012804.pub2]
 - 53 Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 979-988 [PMID: 26755733 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv234]
 - 54 van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107-124 [PMID: 25602023 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju006]
 - 55 Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, Högenauer C, Koch R, Hermann J, Studnicka-Benke A, Weger W, Puchner R, Dejaco C. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation: A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131: 29-44 [PMID: 30643992 DOI: 10.1007/s00508-019-1448-y]
 - 56 Wils P, Seksik P, Stefanescu C, Nancey S, Allez M, Pineton de Chambrun G, Altwegg R, Gilletta C, Vuitton L, Viennot S, Serrero M, Fumery M, Savoye G, Collins M, Goutorbe F, Brixi H, Bouguen G, Tavernier N, Boualit M, Amiot A, Abitbol V, Laharie D, Pariente B; PREGNANCY-GETAID study group. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 460-470 [PMID: 33345331 DOI: 10.1111/apt.16192]
 - 57 Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, Te Winkel B. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring

- outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2020; 26: 961-1001 [PMID: 32743663 DOI: 10.1093/humupd/dmaa022]
- 58 Caldera F, Ley D, Hayney MS, Farraye FA. Optimizing Immunization Strategies in Patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 123-133 [PMID: 32232388 DOI: 10.1093/ibd/izaa055]
- 59 Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, Chanchlani N, Butterworth J, Cooney R, Croft NM, Hart AL, Irving PM, Kok KB, Lamb CA, Limdi JK, Macdonald J, McGovern DP, Mehta SJ, Murray CD, Patel KV, Pollok RC, Raine T, Russell RK, Selinger CP, Smith PJ, Bowden J, McDonald TJ, Lees CW, Sebastian S, Powell N, Ahmad T; Contributors to the CLARITY IBD study. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut* 2021; 70: 865-875 [PMID: 33753421 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324388]
- 60 Casanova MJ, Chaparro M, Mínguez M, Ricart E, Taxonera C, García-López S, Guardiola J, López-San Román A, Iglesias E, Beltrán B, Sicilia B, Vera MI, Hinojosa J, Riestra S, Domènech E, Calvet X, Pérez-Calle JL, Martín-Arranz MD, Aldegue X, Rivero M, Monfort D, Barrio J, Esteve M, Márquez L, Lorente R, García-Planella E, de Castro L, Bermejo F, Merino O, Rodríguez-Pérez A, Martínez-Montiel P, Van Domselaar M, Alcaín G, Domínguez-Cajal M, Muñoz C, Gomollón F, Fernández-Salazar L, García-Sepulcre MF, Rodríguez-Lago I, Gutiérrez A, Argüelles-Arias F, Rodríguez C, Rodríguez GE, Bujanda L, Llaó J, Varela P, Ramos L, Huguet JM, Almela P, Romero P, Navarro-Llavet M, Abad Á, Ramírez-de la Piscina P, Lucendo AJ, Sesé E, Madrigal RE, Charro M, García-Herola A, Pajares R, Khorrami S, Gisbert JP. Effectiveness and Safety of the Sequential Use of a Second and Third Anti-TNF Agent in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Eneida Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 606-616 [PMID: 31504569 DOI: 10.1093/ibd/izz192]
- 61 Rundquist S, Sachs MC, Eriksson C, Olén O, Montgomery S, Halfvarson J; SWIBREG Study Group. Drug survival of anti-TNF agents compared with vedolizumab as a second-line biological treatment in inflammatory bowel disease: results from nationwide Swedish registers. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 471-483 [PMID: 33340426 DOI: 10.1111/apt.16193]
- 62 Alric H, Amiot A, Kirchgessner J, Tréton X, Allez M, Bouhnik Y, Beaugerie L, Carbonnel F, Meyer A. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 948-957 [PMID: 32249966 DOI: 10.1111/apt.15706]
- 63 Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 837-848 [PMID: 31180729 DOI: 10.1080/1744666X.2019.1630273]
- 64 Hedin C, Halfvarson J. Should we use vedolizumab as mono or combo therapy in ulcerative colitis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 32-33: 27-34 [PMID: 30060935 DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.002]
- 65 Alsoud D, Vermeire S, Verstockt B. Monitoring vedolizumab and ustekinumab drug levels in patients with inflammatory bowel disease: hype or hope? *Curr Opin Pharmacol* 2020; 55: 17-30 [PMID: 33039940 DOI: 10.1016/j.coph.2020.09.002]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

