

乌司奴单抗克隆抗体优化治疗克罗恩病的短期临床观察

吴松婷¹ 朱丹丹¹ 张平楠¹ 李娜¹ 王雷¹ 张晓琦¹ 于成功¹

[摘要] **目的:**评估乌司奴单抗克隆抗体(UST)优化治疗克罗恩病(CD)的短期临床疗效及安全性,并分析 UST 优化治疗的影响因素。**方法:**回顾性收集 2021 年 12 月—2022 年 7 月于南京大学医学院附属鼓楼医院消化科首次接受 UST 治疗的 CD 患者的临床资料,观察疾病活动度、炎症反应指标及 CD 相关再住院情况,记录治疗期间所有可能与药物相关的不良反应以评估药物安全性。将所有予 UST 重新静脉诱导、缩短给药间期或增加药物剂量的患者分为优化组,其余为未优化组,比较两组间临床资料的差异,探究影响 UST 优化治疗的相关因素。**结果:**共纳入 87 例 CD 患者,活动期患者 25 例(28.7%),基线 CD 活动指数评分(CDAI)为 105.38(76.63, 154.81)分,51.7%的患者至少经历过一种生物制剂治疗失败。29 例患者因监测血药浓度偏低、内镜下活动性溃疡、临床症状控制不佳、炎症反应指标高进行 UST 优化治疗,纳入优化组,其余 58 例纳入未优化组。中位随访 28 周,活动期患者的临床应答及缓解率分别为 76.0%、68.0%,优化组和未优化组的药物持续使用率分别为 96.6%、98.3%。治疗(23±2)周后,两组患者的血沉比较差异有统计学意义($Z = -2.571, P = 0.010$)。优化组的 CD 相关住院率为 13.8%,未优化组为 1.7%,两组差异有统计学意义($\chi^2 = 5.199, P = 0.040$)。多因素 logistic 回归分析显示,狭窄型病变(B2 比 B1; $OR = 5.919, 95\% CI: 1.036 \sim 33.832, P = 0.046$)、治疗第(23±2)周血沉($OR = 1.124, 95\% CI: 1.020 \sim 1.238, P = 0.018$)是 UST 优化治疗的独立影响因素。治疗期间有 16 例(18.4%)患者出现不良反应,所有患者均继续使用 UST。**结论:**UST 对于传统治疗或抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体治疗失败的 CD 患者仍有良好的诱导缓解作用,优化治疗可帮助部分患者再次获得临床应答,且狭窄型病变、治疗第(23±2)周血沉是影响 UST 优化治疗的独立因素。

[关键词] 克罗恩病;乌司奴单抗克隆抗体;优化治疗;短期疗效;安全性

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.03.04

[中图分类号] R574 **[文献标志码]** A

Short-term clinical observation of ustekinumab dose escalation in patients with Crohn's disease

WU Songting ZHU Dandan ZHANG Pingnan LI Na WANG Lei
ZHANG Xiaoqi YU Chenggong

(Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: YU Chenggong, E-mail: chenggong_yu@nju.edu.cn

Abstract Objective: To evaluate the short-term efficacy and safety of ustekinumab(UST) dose escalation in patients with Crohn's disease(CD), and analyze the influence factors of UST dose escalation. **Methods:** Patients who were diagnosed as CD and treated with UST in Nanjing Drum Tower Hospital, from December 2021 to July 2022 were enrolled. Disease activity, inflammatory response indicators and CD-related hospitalization were observed. All possible drug-related adverse events were recorded to evaluate drug safety. Patients who underwent UST reinduction and/or interval shortening to < 8 weeks and/or increase the dose were divided into optimized group and others were in unoptimized group according to whether required dose intensification or not. The differences in clinical data between two groups were compared to explore related factors that affect UST dose escalation. **Results:** A total of 87 patients with CD were included, of which 25 patients(29.1%) were active CD. Baseline CD active index(CDAI) was 105.38(76.63, 154.81) scores, 51.7% had experienced at least one failure of biologic therapy. Twenty-nine received UST dose escalation due to low blood drug concentration, endoscopic active ulcers, poor clinical symptom, high inflammatory response index. After a median follow-up of 28 weeks, 76.0% active CD patients achieved clinical response, 68.0% achieved clinical remission. The UST retention rate of optimized group and unoptimized group were 96.6% and 98.3%. At (23±2) weeks, CRP was 3.6(2.3, 5.9) mg/L, ESR

¹南京大学医学院附属鼓楼医院消化科(南京,210008)

通信作者:于成功,E-mail:chenggong_yu@nju.edu.cn

7.5(3.8, 21.3) mm/1 h. The difference of ESR after UST therapy between two groups was statistically significant($Z = -2.571, P = 0.010$). The rates of CD-related hospitalization in both groups were 13.8% and 1.7%, and the difference was statistically significant($\chi^2 = 5.199, P = 0.040$). The multivariate logistic regression analysis showed that montreal B2(B2 vs B1: $OR = 5.919, 95\%CI: 1.036-33.832, P = 0.046$) and ESR at (23±2) weeks($OR = 1.124, 95\%CI: 1.020-1.238, P = 0.018$) were independent influence factors of UST dose escalation. Adverse events were reported in 16(18.4%) of 87 patients, but all patients continued their medication. **Conclusion:** UST was effective and well tolerated for CD, especially who failed the therapy of conventional or anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody. UST dose escalation can help some patients reach clinical response. Moreover, montreal B2 and ESR at (23±2) weeks were independent influence factors of UST dose escalation.

Key words Crohn's disease; ustekinumab; dose escalation; short-term efficacy; safety

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因尚未明确的慢性非特异性肉芽肿性疾病,可累及消化系统的任何部位,其临床表现多样化和反复发作的特点是影响 CD 患者生活质量和心理健康的重要原因之一。从传统的氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂,到现阶段以英夫利西单抗(infliximab, IFX)、阿达木单抗(adalimumab, ADA)、维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)、乌司奴单抗(ustekinumab, UST)为代表的生物制剂,CD 的治疗模式迎来了历史性变革。UST 是一种全人源化 IgG1k 单克隆抗体,通过结合 IL-12 和 IL-23 共同的 p40 亚基阻断 Th1 和 Th17 介导的细胞因子通路,从而起到抑制炎症的作用^[1-2]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2016 年开始批准 UST 用于治疗 CD,国外已有大量数据证实 UST 是 CD 治疗安全有效的选择^[3-5],但仍有部分患者会出现失应答的情况,需要进行优化治疗,约半数患者可通过重新静脉诱导或缩短给药间期再次获得临床应答^[6-7]。我国于 2020 年首次批准 UST 用于成人 CD 的治疗,2022 年 1 月正式纳入医保药品目录,因临床应用时间较短,国内对 UST 治疗 CD 的疗效及安全性报道较少。因此,本中心开展回顾性研究,以期评估 UST 治疗 CD 的真实疗效及安全性,并分析与其优化治疗相关的影响因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集 2021 年 12 月—2022 年 7 月于南京大学医学院附属鼓楼医院消化科首次接受 UST 治疗的 90 例 CD 患者的临床资料。其中 1 例失访、2 例于外院首次用药,最终纳入 87 例患者。男 55 例(63.2%),女 32 例(36.8%);首次诱导年龄 31.0(25.0, 40.0)岁;BMI 20.03(17.63, 22.05);病程 36.0(12.0, 72.0)个月。从蒙特利尔分型来看,A1 型 10 例(11.5%),A2 型 63 例(72.4%),A3 型 14 例(16.1%);病变部位:L1 型 33 例(37.9%),L2 型 6 例(6.9%),L3 型 48 例(55.2%),累及上消化道病变 13 例(14.9%);疾病

行为:B1 型 33 例(37.9%),B2 型 46 例(52.9%),B3 型 8 例(9.2%)。50 例(57.5%)合并肛周病变,其中肛瘘 20 例(23.0%),肛周脓肿 16 例(18.4%),肛裂 3 例(3.4%),肛周脓肿合并肛瘘 11 例(12.6%)。18 例(20.7%)曾行肠道部分切除术,1 例(1.1%)曾行直肠阴道瘘修补术,1 例(1.1%)曾行内镜下结肠狭窄切开术。17 例(19.5%)合并肠外表现,5 例(29.4%)合并两种及以上肠外表现,5 例(29.4%)出现骨关节病,6 例(35.3%)出现口腔溃疡,1 例(5.9%)合并右下肢深静脉血栓形成。从既往用药情况来看,63 例(72.4%)曾使用氨基水杨酸制剂;34 例(39.1%)曾使用激素;38 例(43.7%)曾使用免疫抑制剂;45 例(51.7%)曾使用生物制剂,8 例(17.8%)经历 2 种及以上生物制剂治疗失败,31 例(68.9%)、5 例(5.7%)、1 例(1.1%)分别经历 IFX、ADA、VDZ 治疗失败。

将所有予 UST 重新静脉诱导、缩短给药间期或增加药物剂量的患者分为优化组($n = 29$),其余为未优化组($n = 58$)。两组患者的临床资料比较见表 1。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①根据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)》^[8],所有患者明确诊断为 CD;②UST 使用方法符合《生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见》^[9];③UST 治疗时间不少于 24 周或 24 周内因疗效不佳或不耐受停止用药。

排除标准:①因非疗效原因于 24 周内停止用药;②首次用药不在我院;③治疗不规律;④失访;⑤病历资料严重缺失。

1.3 研究方法

1.3.1 资料收集 通过电子病历系统,收集患者性别、BMI、初次诱导年龄、病程、既往用药情况(氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂、生物制剂)、肛周病变、既往肠道手术史、蒙特利尔分型、肠外表现。记录基线克罗恩病活动指数评分(Crohn's disease activity index, CDAI)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血沉、粪便钙卫蛋白水平。

表1 UST优化组与未优化组患者的临床资料比较

例(%), $M(Q_1, Q_3)$

临床资料	优化组($n=29$)	未优化组($n=58$)	χ^2/Z	P
性别				
男	16(55.2)	39(67.2)	1.211	0.271
女	13(45.8)	19(32.8)		
首次诱导年龄/岁	33.0(28.0,44.0)	30.5(22.0,37.8)	-1.487	0.137
BMI	20.5(17.9,22.8)	20.0(17.6,21.6)	-0.743	0.458
病程/月	36.0(14.0,90.5)	39.0(12.0,66.0)	-0.829	0.407
蒙特利尔分型				
A1型	3(10.3)	7(12.1)		
A2型	20(69.0)	43(74.1)	0.790	0.759
A3型	6(20.7)	8(13.8)		
发病部位				
回肠末端(L1)	11(37.9)	22(37.9)		
结肠(L2)	2(6.8)	4(6.9)	1.023	0.875
回结肠(L3)	16(55.1)	32(55.2)		
累及上消化道(L4)	3(10.2)	10(17.2)		
疾病行为				
非狭窄非穿透(B1)	6(20.7)	27(46.6)		
狭窄(B2)	20(69.0)	26(44.8)	5.744	0.054
穿透(B3)	3(10.3)	5(8.6)		
肠道切除史	10(34.5)	8(13.8)	5.043	0.025
合并肛周病变	15(51.7)	35(60.3)	0.588	0.443
合并肠外表现	4(13.8)	13(22.4)	0.914	0.339
CDAI/分 ^{a)}	98.8(80.1,148.8)	112.4(73.6,157.1)	-0.424	0.672
既往用药史				
氨基水杨酸制剂	20(69.0)	43(74.1)	0.259	0.611
糖皮质激素	10(34.5)	24(41.4)	0.386	0.534
免疫抑制剂	15(51.7)	23(39.7)	1.145	0.285
生物制剂	18(62.1)	27(46.6)	1.864	0.172

注:^{a)}CDAI评分缺失1例,因肠道造瘘无法计算大便次数。

1.3.2 观察内容 ①疾病活动度:CDAI \leq 150分定义为临床缓解,较基线下降 \geq 70分定义为临床应答;②炎症反应指标:CRP、血沉、粪便钙卫蛋白;③CD相关再入院情况:包括因CD病情活动如症状控制不佳、出现严重并发症等原因入院,不包括因监测UST血药浓度不达标再次住院行静脉诱导治疗;④安全性:记录治疗期间所有可能与药物相关的不良事件,包括任何感染、输液反应、过敏反应、关节疼痛、皮疹、皮肤脱屑、皮肤瘙痒、呼吸困难、头晕、脱发等。

1.3.3 治疗方法 根据患者的临床症状、内镜表现、炎症反应指标及血药浓度监测综合评估患者是否需要行UST优化治疗。①未优化组:按照标准治疗方案,初次诱导治疗均采用静脉滴注,根据体重确定给药剂量:体重 \leq 55 kg,剂量260 mg;体重55 $<$ ~85 kg,剂量为390 mg;体重 $>$ 85 kg,剂量520 mg;以后每8周皮下注射90 mg^[9]。②优化组:初始治疗同上述标准治疗方案,治疗期间因临

床症状控制不佳、内镜下溃疡无明显好转、炎症指标高或监测血药浓度不达标而进行优化治疗,主要通过重新静脉诱导治疗、缩短给药间期、增加药物剂量。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析,计量资料若符合正态分布用 $\bar{X} \pm S$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验。计量资料若符合非正态分布用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料用例(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。多因素分析采用二元logistic回归分析UST优化治疗的独立影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UST优化治疗情况

治疗期间有29例(33.3%)由于不同原因予以UST优化治疗,25例(86.2%)再次静脉诱导治疗,3例(10.3%)通过重新静脉诱导并且增加药物剂

量(由原先的 260 mg 增加至 390 mg)实现治疗优化,1 例(3.4%)采用缩短给药间期(由原先的每 8 周缩短至每 6 周)的方式进行优化。从主要优化原因来看,12 例(41.4%)主要因监测 UST 血药浓度偏低予以优化;11 例(37.9%)因复查肠镜发现活动性溃疡予以优化,3 例(10.3%)因临床症状控制不佳予以优化,均在优化治疗后重新获得临床应答;3 例(10.3%)因炎症反应指标控制不佳予以优化。见表 1。优化组和未优化组在性别、首次诱导年龄、BMI、病程、蒙特利尔分型、肛周病变、肠外表现、既往药物使用情况、CDAI 评分比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),但优化组曾有 10 例(34.5%)行肠道部分切除术,未优化组曾有 8 例(13.8%)行肠道部分切除术,单因素分析示两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 5.043, P = 0.025$)。

2.2 短期临床观察

3 例患者在行 UST 治疗的同时联合小剂量激素口服,其余患者均采用 UST 单药诱导维持治疗。随访期间,优化组和未优化组的药物持续使用率分别为 96.6%、98.3%,总体停药率为 2.3%,1 例于治疗第 17 周出现消化道出血,予以停药,改为美沙拉嗪联合肠内营养治疗,1 例于治疗第 32 周复查肠镜溃疡较前无明显改善,行生物制剂转化改用 IFX 继续治疗。从疾病活动度来看,治疗前 CDAI 为 105.38(76.63,154.81)分,两组基线 CDAI 比较差异无统计学意义($Z = -0.424, P = 0.672$)。中位随访 28.0(22.0,34.0)周,活动期患者的临床应答率为 76.0%(19/25),临床缓解率为 68.0%(17/25)。从炎症反应指标来看,治疗前 CRP 为 7.0(2.7,25.8) mg/L,血沉为 14.0(6.0,27.8) mm/1 h,优化组和未优化组的 CRP 差异无统计学意义($Z = -0.009, P = 0.993$),血沉比较差异无统计学意义($Z = -1.194, P = 0.233$);治疗后(23±2)周,CRP 为 3.6(2.3,5.9) mg/L、血沉为 7.5(3.8,21.3) mm/1 h,均较基线有所下降,两组间 CRP 比较差异无统计学意义($Z = -1.061, P = 0.289$),血沉比较差异有统计学意义($Z = -2.571, P = 0.010$);16 例患者于治疗前后行粪便钙卫蛋白检测,治疗后 93.8%(15/16)的患者均较基线降低。从 CD 相关住院情况来看,优化组的 CD 相关住院率为 13.8%,4 例分别因急性肠梗阻、消化道出血、活动性肛瘘、临床症状控制不佳再次入院;未优化组的 CD 相关住院率为 1.7%,1 例因反复发作不完全性肠梗阻多次住院治疗,两组患者的 CD 相关住院率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.199, P = 0.040$)。

2.3 影响 UST 优化治疗的多因素分析

为了进一步探究 UST 优化治疗相关的影响因素,将单因素分析中有意义且可能有临床意义的变

量纳入多因素 logistic 回归分析,最终纳入疾病行为、既往肠道切除手术史、生物制剂使用史、第(23±2)周的血沉。多因素 logistic 回归分析显示,狭窄型病变(B2)较非狭窄非穿透型病变(B1)($OR = 5.919, 95\%CI: 1.036 \sim 33.832, P = 0.046$)更有可能需要 UST 优化治疗,且治疗第(23±2)周血沉($OR = 1.124, 95\%CI: 1.020 \sim 1.238, P = 0.018$)是影响 UST 优化治疗的独立因素,而既往肠道切除手术史及既往生物制剂使用史比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 UST 优化治疗的多因素 logistic 回归分析

因素	OR	95%CI	P
病变行为			
B2 比 B1	5.919	1.036~33.832	0.046
B3 比 B1	2.385	0.086~66.392	0.608
B2 比 B3	2.482	0.127~48.548	0.549
既往肠道切除史	1.378	0.119~15.934	0.798
生物制剂使用史	1.012	0.199~5.142	0.988
第(23±2)周血沉	1.124	1.020~1.238	0.018

2.4 安全性分析

所有患者随访 28.0(22.0,34.0)周,9 例患者在用药前筛查中发现合并细菌、病毒感染,有 6 例合并艰难梭菌感染并予抗生素治疗,其中 1 例合并乙型病毒性肝炎病史;2 例发现结核菌素试验(T-SPOT)阳性并予以经验性抗结核治疗,其中 1 例既往有肺结核病史;1 例发现合并 EB 病毒、巨细胞病毒感染并予抗病毒药治疗。治疗期间这些患者均未发生严重感染、结核、乙肝活动等不良事件。记录用药期间所有可能与药物相关的不良反应,结果显示 4 例(4.6%)新发关节疼痛,4 例(4.6%)新发皮疹,3 例(3.4%)出现脱发,2 例(2.3%)在第 1 次用药时出现皮肤瘙痒(其中 1 例予地塞米松治疗后完成治疗,1 例未予特殊处理);2 例(2.3%)有头晕,1 例(1.1%)出现面部红斑伴脱屑。所有患者均继续使用 UST。此外,1 例于用药第 16 周发现怀孕 5 周,目前仍在规律用药中。

3 讨论

UST 作为抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)治疗失败后的常用药物之一,国外已有大量研究证实其对治疗 CD 疗效确切。研究表明 UST 治疗第 16 周,56%的 CD 患者可实现临床缓解,临床应答率可达 70%^[10],并且第 52 周的无激素缓解率也能达到 71.8%,内镜或影像应答率可达 64.4%^[2]。此外,Kucharzik 等^[11]的研究数据显示,UST 治疗第 48 周的肠道超声应答率及透壁缓解率分别为 46.3%和 24.1%。在 UST 和其他生物制剂的对比研究中,法国的一项多中心、回顾性队列研究比较了

UST 和 VDZ 对抗 TNF- α 单抗治疗无效的 CD 患者的有效性及安全性,结果发现治疗第 48 周 UST 的临床缓解率达 54.4%,治疗持续率达 71.5%,显著高于 VDZ 组^[12],这一结论也在其他研究中得到了进一步验证^[13-15]。在 UST 和 ADA 作为一线生物制剂治疗 CD 的研究中发现,UST 组和 ADA 组在第 52 周临床缓解率分别为 65%、61%,两组差异无统计学意义^[16]。本研究中一半以上患者经历过至少一种生物制剂的治疗失败,25 例活动期患者随访 28 周,临床应答及缓解率分别达 76.0%、68.0%,药物持续使用率达 97.7%。由此可见,对于传统治疗或抗 TNF- α 治疗失败的 CD 患者来说,UST 仍是相对安全有效的治疗药物。

UST 治疗 CD 无应答或失应答的现象屡见不鲜,但与抗 TNF- α 制剂不同的是,UST 免疫原性较低,在 IM-UNITI 试验中,第 44 周产生抗药物抗体的比例仅为 2.3%^[17],第 156 周为 4.6%^[18],5 年也仅为 5.8%^[19]。因此,针对 UST 失应答的情况,临床上最常采用剂量升级的策略。研究表明,33.7%的 CD 患者在随访 47.4 周时出现失应答,16.3%的患者需要剂量优化,其中可重新获得应答的患者比例可达 52.9%^[2]。同时治疗前较高的疾病活动度、合并肛周病变、狭窄型病变更容易出现失应答^[2,20]。我们的研究也发现狭窄型病变(B2 型)较 B1 型更有可能需要 UST 治疗优化,且治疗第(23 \pm 2)周血沉是 UST 优化治疗的独立影响因素,但其与临床疗效的相关性有待进一步验证。在对 UST 优化治疗的多中心回顾性研究中,通过重新静脉诱导或缩短皮下给药间期进行 UST 优化治疗,51.4%的患者可再次获得临床应答,其中临床缓解率可达 38.7%^[21]。Ollech 等^[22]的研究也表明,对于每 8 周皮下注射 UST 无效的患者,缩短给药间期至每 4 周,28%的患者可重新实现临床缓解,36%的患者可达到内镜缓解。不难看出,对于 UST 无应答或失应答的 CD 患者来说,缩短皮下给药间期或重新静脉诱导都是相对安全有效的优化方案,这也与我们的研究结果一致,通过重新静脉诱导、缩短给药间期或增加药物剂量可使部分患者重新获得临床应答。此外,Ma 等^[2]的研究发现联合免疫抑制剂可降低失应答的风险,Alric 等^[12]的研究也表明 UST 初始诱导阶段联合免疫抑制剂可提高第 48 周临床缓解率;但是荷兰的一项前瞻性研究表明 UST 联合免疫抑制剂在第 52 周时的无激素临床缓解率与单药治疗组差异无统计学意义,而联用免疫抑制剂发生严重感染的风险更高。因此 UST 无应答或失应答患者联用免疫抑制剂是否获益尚不明确。此外,Dalal 等^[20]的研究发现肛周病变、Harvey-Bradshaw 指数、阿片类药物及激素的联用与 UST 优化治疗失败相关;我们纳入的

队列中仅 3 例联合口服小剂量激素,因样本量较少,未能进一步验证联用激素对 UST 优化治疗的影响。

从药物安全性来看,本研究中 16 例(18.4%)患者出现程度不一的不良反应,这与先前的研究基本一致,无一例出现严重感染、恶性肿瘤等严重不良事件。国外研究数据显示 UST 每年发生严重不良反应和感染的累计发生率分别为 8.3%、17.2%^[23]。曾有报道 1 例 CD 患者在接受 UST 治疗期间异型增生痣发展为黑色素瘤^[24]。国内研究数据显示仅 11.1%的患者在使用 UST 治疗后出现乏力、心慌等轻度不适^[25]。总体来看,UST 治疗 CD 的安全性较好,但 CD 作为慢性终身疾病,持续存在的炎症反应及免疫抑制都可能增加癌症发生的风险,因此肿瘤防治对于 CD 患者同等重要。

当然,本研究作为单中心、回顾性研究仍存在以下局限性,一是观察时间短,对于 UST 的长期疗效无法进行评估,并且部分患者尚未复查肠镜,缺少对内镜下应答情况的分析;二是样本量较小,纳入的患者以缓解期为主,对活动期患者的疗效观察仍需更大样本。因此,UST 对我国 CD 患者的真实疗效未来仍需更大样本量、更长随访时间的研究进一步明确。

综上所述,本研究表明 UST 对于传统治疗或抗 TNF- α 治疗失败的 CD 患者仍有良好的诱导缓解作用且安全性较好,但在后续治疗中仍有部分患者需要进行优化治疗,尤其是狭窄型病变的患者,并且治疗第(23 \pm 2)周血沉是 UST 优化治疗的独立影响因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Engel T, Kopylov U. Ustekinumab in Crohn's disease: evidence to date and place in therapy[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2016, 7(4): 208-214.
- [2] Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Long-term maintenance of clinical, endoscopic, and radiographic response to ustekinumab in moderate-to-severe Crohn's disease: real-world experience from a multicenter cohort study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(5): 833-839.
- [3] Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: results of the ICC registry, a nationwide prospective observational cohort study[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1): 33-45.
- [4] Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, et al. Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: results from the ENEIDA registry[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(3): 278-288.

- [5] Straatmijer T, Biemans VBC, Hoentjen F, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: two-year results of the initiative on Crohn and Colitis (ICC) registry, a nationwide prospective observational cohort study[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(11): 1920-1930.
- [6] Meserve J, Ma C, Dulai PS, et al. Effectiveness of re-induction and/or dose escalation of ustekinumab in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(12): 2728-2740. e1.
- [7] Ollech JE, Normatov I, Peleg N, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in patients with Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(1): 104-110.
- [8] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. *中华炎性肠病杂志*, 2018, 2(3): 173-190.
- [9] 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心, 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(6): 366-378.
- [10] Chaparro M, Baston-Rey I, Fernández-Salgado E, et al. Long-term real-world effectiveness and safety of ustekinumab in Crohn's disease patients: the SUS-TAIN study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(11): 1725-1736.
- [11] Kucharzik T, Wilkens R, D'Agostino MA, et al. Early ultrasound response and progressive transmural remission after treatment with ustekinumab in Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(1): 153-163. e12.
- [12] Alric H, Amiot A, Kirchgessner 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.
- [13] Townsend T, Razanskaite V, Dodd S, et al. Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti-TNF-refractory Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(8): 1341-1352.
- [14] Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(1): 123-134.
- [15] Manlay L, Boschetti G, Pereira B, et al. Comparison of short-and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 53(12): 1289-1299.
- [16] Sands BE, Irving PM, Hoops T, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2200-2211.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Sandborn WJ, Rebuck R, Wang YH, et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(3): 578-590. e4.
- [20] Dalal RS, Njie C, Marcus J, et al. Predictors of ustekinumab failure in Crohn's disease after dose intensification[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(8): 1294-1301.
- [21] Kopylov U, Hanzel J, Liefferinckx C, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease patients with insufficient response to standard-dose subcutaneous maintenance therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(1): 135-142.
- [22] Ollech JE, Normatov I, Peleg N, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in patients with Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(1): 104-110.
- [23] Lenti MV, Dolby V, Clark T, et al. P352 A propensity score-matched, real-world comparison of ustekinumab vs vedolizumab as a second-line treatment for Crohn's disease. The Cross Pennine study II [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(Suppl 1): S372-S373.
- [24] Ehmann LM, Tillack-Schreiber C, Brand S, et al. Malignant melanoma during ustekinumab therapy of Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(1): E199-E200.
- [25] 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]. *中华炎性肠病杂志*, 2021, 5(2): 151-155.

(收稿日期: 2023-01-30)