

# 使用生物制剂治疗溃疡性结肠炎的思考

王化虹<sup>1</sup>



王化虹, 北京大学第一医院消化内科主任医师, 博导, 国家消化重点专科学科带头人, 第三届国之名医。现任中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组委员和胃肠动力协作组副组长, 中华医学会消化病学分会炎症性肠病诊疗质控评估指导中心委员会委员, 中国医师协会循证医学委员会常委和临床营养专业委员会组长, 北京医学会肠内外营养专业委员会常委, 中华医学会北京微生态和 Hp 学会副主任委员, 北京医师协会消化委员会副主委, 北京医学奖励基金会微生态委员会副主委和炎症性肠病委员会常委, 中国研究型医院学会中西医整合脾胃消化专委会副主委, 中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会副主委等。

**[摘要]** 近些年来, 随着炎症性肠病在我国的发病率不断上升, 特别是溃疡性结肠炎的发病患者越来越多, 如何在溃疡性结肠炎患者的治疗中正确有效地使用生物制剂, 给我们提出了很多问题, 值得我们思考。

**[关键词]** 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 生物制剂

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-038X.2023.04.04

**[中图分类号]** R574.62 **[文献标志码]** C

## Thoughts on the use of biological agents for treating ulcerative colitis

WANG Huahong

(Department of Gastroenterology, the First Hospital of Peking University, Beijing, 100034, China)

Corresponding author: WANG Huahong, E-mail: wwwanghuahong@163.com

**Abstract** In recent years, with the increasing incidence of inflammatory bowel disease in China, especially ulcerative colitis, how to use biological agents correctly and effectively in patients with ulcerative colitis has raised many questions for us, which is worth thinking about.

**Key words** inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; biological agents

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 为病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 目前认为与基因、环境、饮食及肠道菌群和肠脑轴有关; 病变主要涉及直肠、结肠黏膜。临床表现为腹泻、黏液血便、腹痛等, 也可有肠外的某些症状。随着生物制剂在 UC 患者中的广泛使用<sup>[1-2]</sup>, 如何较好的选用生物制剂治疗 UC 引起了我们的思考。

### 1 我国关于生物制剂治疗 UC 的历史

我国在上个世纪 50 年代开始发表有关炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的文章<sup>[3]</sup>。随着我们对 IBD 的认识, 为了更好地诊断和处理 IBD, 于 1978 年、1993 年、2001 年、2007 年、2012 年和 2018 年制定了中国 IBD 诊断和治疗的共识意

见, 这些共识意见的颁布和推广极大地规范和提高了我国的 IBD 临床诊治水平。虽然在近些年的共识意见中提到生物制剂的有关临床用药建议, 但一般对于 UC 的治疗, 生物制剂是二线用药, 近几年才提出生物制剂可以作为 UC 的一线用药<sup>[4]</sup>。5-氨基水杨酸 (美沙拉嗪、奥沙拉嗪、巴拉沙朋)、糖皮质激素 (泼尼松龙、氢化可的松、布地奈德)、免疫调节剂 (硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤) 等药物是治疗 UC 的首选药物。2019—2020 年间国家药品监督管理局批准英夫利西 (infliximab, IFX) 和维多珠 (vedolizumab, VDZ) 单抗用于治疗 UC, 在我国生物制剂第 1 次被提出与激素放在一线用药进行选择。

### 2 常用治疗 IBD 的生物制剂

#### 2.1 IFX

IFX 单抗是抗 TNF- $\alpha$  人鼠嵌合体 IgG1 单克

<sup>1</sup> 北京大学第一医院消化内科 (北京, 100034)  
通信作者: 王化虹, E-mail: wwwanghuahong@163.com

隆抗体,可结合可溶性和跨膜性的 TNF- $\alpha$ ,从而发挥阻断炎症、改善 IBD 病情的作用。1998 年美国 FDA 批准 IFX 用于克罗恩病(Crohn's disease, CD)的治疗,目前全球已累计治疗约 300 万例患者,之后才用于 UC 的治疗,特别是重症急性溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)<sup>[5]</sup>。我国于 2007 年批准 IFX 用于 CD 的治疗,2019 年批准其用于 UC 的治疗。对于 UC 患者接受传统治疗效果不佳、不耐受或有禁忌的中至重度活动性 UC 及活动性 UC 伴突出肠外表现(如关节炎、坏疽性脓皮病、结节性红斑等)者可以选择使用 IFX 单抗<sup>[2]</sup>。

2019 年美国胃肠病学院(American College of Gastroenterology, ACG)指南建议对于中至重度活动性 UC 可将生物制剂 IFX 作为一线推荐的生物制剂。ASUC 患者在静脉使用足量激素治疗 3~5 d 无效时,可考虑转换为 IFX 治疗,IFX 是较为有效的挽救治疗措施<sup>[4]</sup>。活动性 UC 试验 I/II 研究证实,IFX 能快速诱导中至重度 UC 患者实现临床应答,8 周的临床应答率分别为 69.4% 和 64.5%。

我国是结核病高发地区,使用 IFX 前筛查和预防结核病尤其重要。应在用药前详细询问结核病史、结核病接触史,检查应包括胸部影像学 and 结核菌素试验。有条件者建议行结核分枝杆菌特异性 T 细胞酶联免疫斑点试验或  $\gamma$  干扰素释放试验。诊断为活动性结核感染的患者避免使用 IFX,潜伏结核感染的患者在 IFX 治疗前建议给予 1 种或 2 种结核杀菌药预防性抗结核治疗 3 周,使用 IFX 治疗时继续用该抗结核方案 6~9 个月。陈旧性结核患者在 IFX 治疗期间是否予预防性抗结核治疗,建议根据既往治疗等情况采取个体化方案,并与专科医师讨论后决定。在 IFX 治疗期间,应至少每年评估结核病风险,治疗期间一旦出现活动性结核应立即停用 IFX 并进行规范抗结核治疗<sup>[6-7]</sup>。

IFX 治疗前应筛查血清 HBV 标志物和肝功能,并对乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性、乙型肝炎核心抗体阳性者定量检测 HBV-DNA。高病毒载量是发生 HBV 再激活最重要的危险因素。HBsAg 阳性且肝功能无异常的患者,不论 HBV-DNA 水平,均需预防性使用核苷酸类药物进行抗病毒治疗,推荐在 IFX 治疗前 2 周开始并持续至 IFX 停用后至少 6 个月,建议选用强效低耐药的抗病毒药物如恩替卡韦或替诺福韦。对 HBsAg 阴性、乙型肝炎核心抗体阳性的患者,若 HBV-DNA 阳性,也需进行预防性抗病毒治疗。若 HBV-DNA 阴性,在 IFX 治疗过程中定期(每 3 个月)监测 HBV 血清学指标和 HBV-DNA,一旦 HBV-DNA 或 HBsAg 转为阳性,应立

即启动抗病毒治疗。如 HBV 血清学标志物均阴性,推荐于 IFX 治疗前接种 HBV 疫苗。第 0、2、6 周以 IFX 5 mg/kg 静脉输注作为诱导缓解,以后每隔 8 周 1 次以相同剂量作为维持缓解,根据疗效和药物浓度监测调整使用间期和剂量。推荐 IFX 治疗早期联合使用免疫抑制剂。

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)有助于优化药物使用。当出现 IFX 失应答时,可测定药物谷浓度和抗药抗体效价,并根据检测结果优化 IFX 剂量或调整治疗间隔。TDM 应尽可能在临近下次 IFX 输注之前进行。IFX 有效谷浓度推荐为 3~7 mg/L,不同的治疗目标所需的谷浓度可能不同<sup>[6]</sup>。应基于 TDM 结果调整 IFX 治疗策略。

妊娠期使用 IFX 的风险级别为 B 级(低风险)。IFX 在妊娠中、晚期可通过胎盘,建议对于临床缓解的 IBD 患者,在妊娠中期(22~24 周)暂时停用 IFX;对于病情不稳定或易复发的妊娠患者,在整个妊娠期使用 IFX。

IFX 的不良反应该包括药物输注反应、迟发型变态反应、感染等,当出现上述不良反应时,建议结合临床对症处理或考虑是否停药。对肿瘤发生的影响方面,目前尚无证据显示单用 IFX 药物会增加淋巴增殖性疾病和淋巴瘤的发生风险,但长期使用仍需注意监测。

我们使用 IFX 的经验是:治疗前需完善机会性感染和活性感染的筛查,包括有关结核的现症感染和既往感染,各种肝炎病毒性感染以及 CMV、EBV 及艰难梭菌感染等,要严格排除禁忌证。EBV 等病毒感染与肿瘤的发生有一定关系。

## 2.2 阿达木单抗

阿达木单抗(adamumab, ADA)是全人源化抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,与 IFX 作用机制相似,通过阻断 TNF- $\alpha$  炎症通路治疗 IBD<sup>[8-9]</sup>。2019 年美国 ACG 指南提出 ADA 可用于足量皮质类固醇和(或)硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤应答不足的中至重度活动性 UC 成人患者诱导和维持临床缓解。目前在我国 ADA 仅批准应用于成人 CD 的治疗,但现在已经进入有关 UC 治疗的临床工作。

ADA 治疗前需进行活动性感染筛查,需特别注意结核分枝杆菌和 HBV 的感染。通过用药前筛查、预防和随访,结核感染和 HBV 再激活风险较低且可控。相关筛查方案同 IFX。首次治疗剂量为 160 mg 皮下注射,2 周后改为 80 mg 皮下注射,之后每 2 周 1 次 40 mg 皮下注射,诱导缓解后每 2 周 1 次 40 mg 皮下注射作为维持缓解<sup>[10]</sup>。

ADA 在妊娠期使用风险级别属于 B 级(低风险),2015 年 ECCO 指南建议妊娠 24~26 周最后 1 次使用抗 TNF 单克隆抗体类药物。多伦多共识提

出从临床实践应用可考虑将 ADA 的最后应用时间延至妊娠 34~36 周。哺乳期使用 ADA, 药物可少量分泌入母乳, 但大分子蛋白质在母乳中扩散不良, 且药物在胃肠道内被破坏, 婴儿吸收量很小, 哺乳期可以考虑使用 ADA。

欧盟最近批准 ADA 用于治疗 UC 患儿, 用于对传统治疗包括皮质类固醇和(或)6-巯基嘌呤或硫唑嘌呤应答不足、不耐受或禁忌的 $\geq 6$ 岁的中至重度活动性 UC 患儿的治疗。

ADA 治疗常见的不良反应是感染、注射部位反应、头痛和骨骼肌肉疼痛; 也有血液系统反应、神经系统反应和自身免疫性反应的报告, 包括全血细胞减少症、狼疮相关症状和史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome)。我国使用 ADA 治疗 UC 的报告较少。

### 2.3 乌司奴单抗

乌司奴单抗(ustekinumab, UST)是抗 IL-12/23 全人源化 IgG1 单克隆抗体, 可结合 IL-12 和 IL-23 的共同亚基 p40, 阻断下游的 Th1 和 Th17 等效通路, 从而达到抑制炎症反应、治疗 IBD 的作用<sup>[11]</sup>。美国 FDA 分别于 2016 年和 2019 年批准 UST 用于 CD 和 UC 的治疗, 我国于 2020 年批准用于成人 CD 的治疗。2020 年美国胃肠病学会 UC 指南推荐 UST 可用于中至重度 UC 患者的诱导和维持治疗。UST 维持治疗 2 年 UC 的症状缓解率为 67.6%(每 8 周注射 1 次)和 64.5%(每 12 周注射 1 次), 其中 $>95\%$ 的 UC 患者实现无激素缓解<sup>[12]</sup>。应用 UST 前建议常规筛查并排除活动性细菌、真菌和病毒感染。

UST 用药前结核病的筛查和预防尤其重要。诊断为活动性结核感染者应避免使用 UST; 潜伏结核分枝杆菌感染的患者, 在 UST 治疗前应进行预防性抗结核治疗。

UST 治疗前应筛查 HBV 血清标志物。对于 HBV 携带者或肝功能无异常的慢性乙型肝炎患者, 建议根据患者 HBV 复制水平、风险和获益综合考虑, 必要时联合应用抗病毒治疗。如 HBV 血清标志物均阴性, 推荐于 UST 治疗前接种 HBV 疫苗。

首次 UST 治疗需根据体重计算 UST 静脉输注剂量。体重 $\leq 55$  kg 者, UST 剂量为 260 mg; 体重 $>55\sim 85$  kg 者, 剂量为 390 mg; 体重 $>85$  kg 者, 剂量为 520 mg。首次给药后第 8 周 UST 90 mg 皮下注射作为诱导缓解方案, 之后每 12 周 90 mg 皮下注射 1 次作为维持治疗方案。如果患者每 12 周给药 1 次期间失去应答, 可缩短至每 8 周注射 1 次。判断 UST 原发无应答的时间尚无一致意见, 建议临床评估时间不早于第 16 周。目前尚无 TDM 指导优化 UST 治疗的报道, 但有部分

研究显示 UST 药物浓度与临床疗效呈正相关。

妊娠期使用 UST 的风险级别属于 B 级(低风险)。UST 可在妊娠末期通过胎盘, 大部分 IgG 主要在妊娠最后 4 周内通过胎盘。建议对 UST 维持治疗的 IBD 患者, 妊娠全程可继续采用相同剂量维持治疗, 但最后 1 次使用 UST 应在预产期前 6~10 周。

出生前母体暴露于 UST 的新生儿, 在出生后 6 个月内不可接种活疫苗, 接种灭活疫苗则不受影响。UST 分泌入乳汁量极少, 哺乳期使用 UST 是安全的, 但仍需更多研究证据支持。UST 目前还未获批儿童 IBD 适应证, 但有队列研究和病例报道显示 IBD 患儿能从 UST 使用中获益。

老年患者使用 UST 无需调整剂量。老年患者使用 UST 的疗效和安全性与年轻患者无总体性差异。鉴于老年人感染发生率较高, 建议老年患者使用时应慎重考虑, UST 较 TNF 抑制剂更适合老年患者的治疗选择。

有文献报道围手术期使用 UST 并不会增加术后并发症的发生风险, 但仍需更多研究证据支持。恶性肿瘤患者且疾病程度严重或既往有恶性肿瘤病史者, 需在全面评估肿瘤性质和复发风险后, 方可考虑使用 UST 治疗, 在治疗期间和治疗后均需严密随访。

### 2.4 VDZ

VDZ 是重组人源化 IgG1 单克隆抗体, 特异性拮抗  $\alpha 4\beta 7$  整合素, 阻断  $\alpha 4\beta 7$  整合素与肠道血管内皮细胞表达的黏膜地址素细胞黏附分子 1(mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)的结合, 从而阻止 T 淋巴细胞从血管中迁移至肠黏膜, 减轻肠道局部炎症反应<sup>[13]</sup>。2014 年美国 FDA 批准 VDZ 用于 UC、CD 的治疗, 2020 年我国批准 VDZ 用于 UC、CD 的治疗。

开始 VDZ 治疗前应常规筛查并排除细菌、真菌、病毒感染, 以及特殊病原如结核分枝杆菌、寄生虫感染, 尤其需要排除肠道艰难梭菌感染。存在重度活动性感染以及肠道艰难梭菌感染时应先控制感染, 然后在合适的时机使用 VDZ。

目前尚缺少 VDZ 在潜伏性结核或既往有结核病史的患者中应用的临床数据。对 HBV 携带者或合并潜伏结核者, 需定期监测。建议视患者具体情况酌情考虑预防用药, 以防止结核或 HBV 再激活。如果患者在接受 VDZ 治疗过程中确诊为活动性结核或发生乙型肝炎活动, 应停止 VDZ 治疗, 启动规范抗结核治疗或抗 HBV 治疗。

VDZ 的建议剂量为 300 mg, 静脉输注给药, 在第 0、2 和 6 周, 以及随后每 8 周给药 1 次。如果第 14 周仍未观察到治疗获益, 则应停止治疗。UC 患者在维持治疗过程中如果出现疗效下降, 可尝试缩

短注射间隔至每 4 周给药 1 次以增强疗效。

妊娠期使用 VDZ 安全性风险级别为 B 级(低风险),VDZ 可在妊娠中、晚期通过胎盘,大部分 IgG 主要在妊娠晚期通过胎盘。建议对 VDZ 维持治疗的 IBD 患者,妊娠全程可继续采用相同剂量维持治疗,但最后 1 次使用 VDZ 应在预产期前 6~10 周(如果每 4 周给药 1 次,则为预产期前 4~5 周),并在产后 48 h 恢复用药。人体乳汁中可检测到 VDZ,但量极少,且大部分在胃肠道被破坏,目前未发现对婴儿有不良影响,但仍需更多研究证据支持。

出生前母体暴露于 VDZ 的新生儿,在出生后 6 个月内不可接种活疫苗,接种灭活疫苗则不受影响。VDZ 因为肠道选择性的特点有可能降低口服灭活疫苗的疗效,但不影响静脉和肌内注射灭活疫苗的疗效。

常见的不良反应(发生率 $\geq 1/10$ )为鼻咽炎、关节痛和头痛。VDZ 的药物输注相关不良反应发生率约为 4%,大多数为轻度或中度,仅 $< 1\%$ 需终止治疗。VDZ 与安慰剂相比未增加严重感染和机会性感染的风险。大多数感染为轻至中度,接受标准抗感染治疗后好转,无需停用 VDZ。如出现严重感染和机会性感染应停用 VDZ 治疗。有反复严重感染病史者,应慎重应用 VDZ。VDZ 长期使用者恶性肿瘤的发生率与一般 IBD 患者的发生率相当。VDZ 长期安全性随访和上市后安全性数据均显示 VDZ 不增加 IBD 患者的肿瘤发生风险<sup>[14]</sup>。

## 2.5 其他生物制剂

治疗 UC 的其他生物制剂及小分子制剂已经上市或者进入有关临床试验的药物有托法替布等。托法替布是我国目前唯一获批用于诱导和维持治疗中度至重度 UC 的小分子药物<sup>[15]</sup>。

## 3 UC 治疗使用生物制剂的一些思考

随着生物制剂在 IBD 治疗中的应用越来越广泛,如何合理、有效、安全地使用各种生物制剂是临床医师面临的新挑战。为了更好地指导我国 IBD 生物制剂的规范化使用,2021 年中国炎症性肠病诊疗质控评估中心联合中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组共同组织我国相关领域多名专家对生物制剂治疗 IBD 的适应证、禁忌证、疗效证据、用药前机会性感染疾病筛查和预防、使用方法、疗效监测、特殊人群使用和安全性等多方面进行讨论,最终达成共识意见发表在《中华消化杂志》,以期对 IBD 生物制剂的规范化使用提供指导。

2020 年美国胃肠病协会中重度 UC 临床实践指南推荐:对于门诊成人中重度 UC 患者,无论是否联用免疫调节剂,均应尽早使用生物制剂,而不是在 5-氨基水杨酸治疗失败后再使用<sup>[4]</sup>。

### 3.1 UC 疾病的高危因素

相关研究表明,以下是 UC 疾病的高危因素:UC 诊断年龄 $< 40$  岁;广泛结肠病变;内镜下黏膜病变严重;低血清白蛋白、高 C 反应蛋白水平;合并肠外表现。

存在以上高危因素越多的患者或者疾病较重的患者,可以考虑早期使用生物制剂,但具体仍需由 IBD 专科医生评估并与患者沟通协商后决定。

### 3.2 UC 生物制剂治疗的选择

目前有些研究已证实,生物制剂治疗 UC 可以较好的缓解临床症状,显著减少住院、疾病进展和结肠切除手术等风险。对于 UC 生物制剂治疗的选择,当前的有关临床指南建议较多的是使用 VDZ 或抗肿瘤坏死因子(TNF)药物。最近的一项 III 期临床试验显示,在治疗 UC 的主要疗效表现方面(临床症状缓解、内镜缓解)VDZ 显著优于 ADA;进一步分析显示,尤其是对于之前未使用过生物制剂治疗的 UC 患者,VDZ 的疗效优势更加明显。为 UC 的生物制剂治疗选择提供了重要参考信息。

在真实世界中,约 75% 的 UC 患者可能没有完全符合临床试验的标准,其临床试验结果可能无法充分满足所有 UC 患者的疗效和安全性结果。所以需要来自真实世界的大样本数据,来比较不同生物制剂治疗 UC 的疗效和安全性,为 UC 的治疗决策提供更多的参考信息。困难在于真实世界数据的患者年龄、疾病严重程度和合并用药情况存在差异,基线数据的偏倚会影响药物疗效和安全性比较。可能要通过统计学方法,将真实世界的 UC 患者数据进行倾向评分加权,再进行不同生物制剂的比较<sup>[16]</sup>。另外,选择哪种生物制剂治疗还需要医患共同决策。

### 3.3 生物制剂的联合使用

在治疗 UC 的过程中,特别是对难治性和重症 UC,可能单一种生物制剂治疗效果欠佳,可以联合两种或两种以上生物制剂同时使用。在合理、广泛的使用之前,仍需要总结能显著改善 UC 治疗效果的有关数据以达到我们的期望。

### 3.4 生物制剂的 TDM

在使用生物制剂治疗 UC 时,对生物制剂血浓度与临床症状缓解和维持治疗大家都非常关心。特别是在使用 IFX 出现有关抗体问题,直接与临床维持治疗息息相关。生物制剂的原发/继发无应答是很大的问题,高达 30% 的 IBD 患者对抗 TNF- $\alpha$  制剂初始治疗就无反应,而在经过 1 年的抗 TNF- $\alpha$  治疗后,会有 23%~46% 原本具有响应的患者失去响应。超过一半的中国 IBD 患者在接受一线抗 TNF- $\alpha$  治疗后 1 年左右出现治疗反应不佳

的问题。继发性失应答可能与 TNF- $\alpha$  抗体的免疫原性和抗药抗体的出现有关,如 IFX 嵌合的鼠源片段免疫原性较高,这可能是 IFX 快速缓解效果出色、但维持治疗却不具优势的原因,因此可能要通过使用免疫调节剂来改善治疗 IBD<sup>[17]</sup>。

#### 4 总结

生物制剂治疗 UC 在临床上的使用越来越多,使得我们在治疗 UC 时不仅仅要考虑生物制剂的靶点及相关的不良反应,还要在未来的 UC 治疗中研究成本效益的情况,特别要考虑生物仿制药出现后的价格差异等诸多问题<sup>[18]</sup>,以为医疗政策提供参考信息,不断优化生物制剂治疗 UC 的疗效。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 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]. 中华消化杂志, 2018, 38(5): 292-311.
- [2] 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.
- [3] 文士域. 溃疡性结肠炎 23 例之分析与探讨[J]. 人民军医, 1956, 7(8): 52.
- [4] Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, et al. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis [J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1465-1496. e17.
- [5] Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis[J]. Gut, 2010, 59(1): 49-54.
- [6] Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2014, 147(6): 1296-1307. e5.
- [7] Puri AS, Desai D, Sood A, et al. Infliximab-induced tuberculosis in patients with UC: Experience from India—a country with high prevalence of tuberculosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(6): 1191-1194.
- [8] Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch R, et al. Adalimumab induces and maintains remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2012, 142(2): 257-265.
- [9] Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial[J]. Gut, 2011, 60(6): 780-787.
- [10] Ozcaglar C, Shabber A, Vandenberg SL, et al. Epidemiological models of Mycobacterium tuberculosis complex infections[J]. Mathematic Biosciences, 2012, 236(2): 77-96.
- [11] Chaparro M, Garre A, Iborra M, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry[J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(11): 1846-1851.
- [12] Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. First-and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(10): 2179-2191. e6.
- [13] Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis [J]. Gastroenterology, 2020, 158(3): 562-572. e12.
- [14] Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(8): 1353-1365.
- [15] Lopez-Sanroman A, Esplugues JV, Domenech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis[J]. Gastroenterol Hepatol, 2021, 44(1): 39-48.
- [16] Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, et al. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data[J]. Inflamm Bowel Dis, 2022, 28(11): 1647-1657.
- [17] Shmais M, Regueiro M, Hashash JG. Proactive versus Reactive Therapeutic Drug Monitoring: Why, When, and How? [J]. Inflamm Intest Dis, 2022, 7(1): 50-58.
- [18] Kim H, Alten R, Avedano L, et al. The future of biosimilars: maximizing benefits across immune-mediated inflammatory diseases [J]. Drugs, 2020, 80(2): 99-113.

(收稿日期: 2023-02-08)