

3种新型生物制剂治疗克罗恩病的疗效及安全性研究^Δ

吴 菲^{1,2*}, 陈泳伍^{1,2}, 吴伟家^{1,2}, 吴芙蓉^{1,2}, 吴颖其^{1,2}, 沈爱宗^{1,2#}[1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药学部, 合肥 230001; 2. 安徽省药品临床综合评价技术中心, 合肥 230001]

中图分类号 R969.4; R574 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)12-1601-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.12.14



摘要 **目的** 比较英夫利西单抗(IFX)、乌司奴单抗(UST)及维得利珠单抗(VDZ)治疗活动期克罗恩病(CD)的疗效及安全性。**方法** 以2020年1月—2023年12月于中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)确诊并起始接受上述任一生物制剂治疗的活动期CD患者为对象,根据其治疗方案的不同分为IFX组(34例)、UST组(37例)、VDZ组(15例)。3组患者均接受IFX、UST或VDZ诱导及维持缓解治疗,且至少治疗12个月。比较3组患者诱导期结束后(治疗第9周)及维持期(治疗第12个月)的CD活动指数(CDAI)评分及其较基线的变化值(Δ CDAI)、临床缓解率、临床应答率、营养指标[体重指数(BMI)、血清白蛋白(ALB)、血红蛋白(HGB)]、炎症指标[C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)],并比较其用药1年的累积临床缓解率和不良事件(AE)发生情况。**结果** 3组患者上述各基线指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者诱导期结束后和维持期的CDAI评分均较基线显著降低,IFX组患者在上述时间点的CDAI评分均显著低于同期UST组、VDZ组($P<0.05$),且其维持期 Δ CDAI的绝对值显著高于同期VDZ组($P<0.05$)。IFX组患者在维持期的临床缓解率均显著高于同期UST组、VDZ组,其临床应答率显著高于同期VDZ组($P<0.05$)。IFX组患者在诱导期结束后及维持期的ALB、HGB、CRP、ESR水平以及UST组患者在诱导期结束后的CRP、ESR水平均较基线显著改善,且IFX组ALB、HGB水平显著高于同期UST组、VDZ组($P<0.05$)。3组患者的累积临床缓解率差异明显($P<0.05$),其中IFX组患者获得缓解的速度更快、比例更高。IFX组、UST组、VDZ组患者的AE发生率(14.71%、8.11%、20.00%)的差异无统计学意义($P>0.05$),IFX组AE以输注反应为主(8.82%)。**结论** 与UST和VDZ相比,IFX具有更高的维持期临床缓解率,可更有效地改善活动期CD患者的营养状态并持续减轻机体炎症反应,但临床需注意该药所致输注反应等AE的发生风险。

关键词 英夫利西单抗;乌司奴单抗;维得利珠单抗;克罗恩病;疗效;安全性

Study on the efficacy and safety of 3 kinds of novel biologics in the treatment of Crohn's disease

WU Fei^{1,2}, CHEN Yongwu^{1,2}, WU Weijia^{1,2}, WU Furong^{1,2}, WU Yingqi^{1,2}, SHEN Aizong^{1,2}[1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China; 2. Anhui Provincial Technology Center for Clinical Comprehensive Evaluation of Drugs, Hefei 230001, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To compare the efficacy and safety of infliximab (IFX), ustekinumab (UST) and vedolizumab (VDZ) in the treatment of active Crohn's disease (CD). **METHODS** The patients with active CD who were diagnosed and initially received any of the aforementioned biologics at the First Affiliated Hospital of the USTC (Anhui Provincial Hospital) from January 2020 to December 2023 were selected as the study subjects. They were divided into the IFX group (34 cases), the UST group (37 cases), and the VDZ group (15 cases) based on their treatment regimens. Patients in all three groups received induction and maintenance therapy with IFX, UST or VDZ for at least 12 months. The CD Activity Index (CDAI) scores and their changes from baseline (Δ CDAI), clinical remission rates, clinical response rates, nutritional indicators [body mass index (BMI), albumin (ALB), hemoglobin (HGB)], and inflammatory markers [C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR)] of three groups after the induction phase (9th week of treatment) and during the maintenance phase (12th month of treatment) were compared. Additionally, the cumulative clinical remission rates at 1 year of treatment and the incidence of adverse events (AEs)

were compared. **RESULTS** There were no statistically significant differences in the aforementioned baseline indicators among the three groups ($P>0.05$). In all three groups, the CDAI scores were significantly lower after the induction phase and during the maintenance phase, compared to the baseline

^Δ **基金项目** 安徽省高等学校科学研究项目(自然科学类)重大项目(No.2022AH040187)

* **第一作者** 副主任药师, 硕士。研究方向: 药事管理、药品临床综合评价。E-mail: 275680376@qq.com

通信作者 主任药师, 硕士。研究方向: 药事管理、药物经济学、药品临床综合评价。E-mail: 1649441800@qq.com

($P<0.05$). In the IFX group, CDAI scores at the above time points were significantly lower than those in the UST and VDZ groups during the same periods ($P<0.05$), and the absolute value of Δ CDAI during the maintenance phase was significantly higher than that in the VDZ group ($P<0.05$). The clinical remission rate in the IFX group during the maintenance phase was significantly higher than that in the UST and VDZ groups during the same period, and the clinical response rate was significantly higher than that in the VDZ group during the same period ($P<0.05$). The levels of ALB, HGB, CRP and ESR in the IFX group after the induction phase and during the maintenance phase, as well as the levels of CRP and ESR in the UST group after the induction phase, all improved significantly compared to the baseline. Furthermore, the levels of ALB and HGB in the IFX group were significantly higher than those in the UST and VDZ groups during the same period ($P<0.05$). The cumulative clinical remission rates among the three groups were significantly different ($P<0.05$), with patients in the IFX group achieving remission more rapidly and at a higher proportion. There was no statistically significant difference in the incidence of AEs among IFX, UST and VDZ groups (14.71%, 8.11% and 20.00%, respectively; $P>0.05$); infusion reactions were the most common AEs in the IFX group (8.82%). **CONCLUSIONS** Compared with UST and VDZ, IFX demonstrates a higher clinical remission rate during the maintenance phase, more effectively improves active CD patients' nutritional status, and continuously reduces systemic inflammatory responses. However, clinicians should be mindful of the risk of adverse events, such as infusion reactions, associated with this drug.

KEYWORDS infliximab; ustekinumab; vedolizumab; Crohn's disease; efficacy; safety

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种慢性炎症性肠病,其复杂的致病机制和多样的临床表现给患者的生活质量造成了显著影响。近年来,尽管遗传学、免疫学和环境因素等相关领域的研究持续推进,但该病的确切病因仍未得以完全阐释^[1-2]。此外,传统治疗方法(如皮质类固醇、免疫抑制剂及营养治疗)虽能在一定程度上缓解患者症状,但其疗效的局限性和长期使用的安全性常使医生在制订治疗策略时面临困境^[3]。

新型生物制剂的出现为这类疾病的临床治疗带来了新的希望。目前,临床常用的生物制剂包括以英夫利西单抗(infliximab, IFX)为代表的抗肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)抑制剂、以乌司奴单抗(ustekinumab, UST)为代表的抗白细胞介素12/23(interleukin-12/23, IL-12/23)抑制剂,以及以维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)为代表的新型整合素拮抗剂。IFX、UST和VDZ作用靶点各异,且目前尚缺乏来自真实世界、能反映其疗效差异并与患者临床特征相链接的系统性比较数据,限制了临床精准治疗决策的制订。基于此,本研究拟通过回顾性队列研究,比较IFX、UST、VDZ用于活动期CD的疗效及安全性,以期为临床治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心回顾性队列研究,纳入2020年1月—2023年12月于中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)确诊并起始接受IFX、UST或VDZ治疗的CD患者作为对象。本研究方案经过该院医学研究伦理委员会审查并通过(编号2024-RE-130)。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:(1)根据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》^[4],确诊为CD;(2)起始生物制剂治疗时处于活动期,CD活动指数(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)评分 ≥ 150 分;(3)年龄18~80岁;(4)在我院起始用药且接受规律随访至少12个月。

本研究的排除标准包括:(1)合并其他明确的消化系统疾病者;(2)起始生物制剂治疗前4周内使用过任何未获批准用于CD常规治疗的试验性药物或方案者;(3)基线临床数据严重缺失,无法进行评估者。

1.3 分组与用药方案

根据治疗方案的不同,将纳入患者分为IFX、UST、VDZ组。各组患者用药方案如下:(1)IFX组——患者于治疗第0、2、6周接受注射用英夫利西单抗(瑞士Cilag AG,国药准字SJ20171001,规格:100 mg/支)5 mg/kg静脉输注(根据患者体重,单次用药剂量分别为200、300、400 mg);诱导结束后,每8周以相同剂量维持缓解。(2)UST组——患者首次接受乌司奴单抗注射液(静脉输注)(瑞士Cilag AG,国药准字SJ20200005,规格130 mg:26 mL)静脉输注(体重 <55 kg者,给药剂量为260 mg;体重55~85 kg者,给药剂量为390 mg;体重 >85 kg者,给药剂量为520 mg);给药后第8周,接受乌司奴单抗注射液(瑞士Cilag AG,国药准字SJ20170046,规格90 mg:1.0 mL)90 mg皮下注射,此后每12周以相同剂量皮下注射维持缓解。(3)VDZ组——患者于治疗第0、2、6周接

受注射用维得利珠单抗(日本 Takeda Pharmaceutical Company Ltd., 国药准字 SJ20200006, 规格 300 mg/瓶)300 mg 静脉输注;诱导结束后,每8周以相同剂量维持缓解。3组患者均持续治疗至少12个月。治疗期间,所有患者可联合使用稳定剂量的免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤)或肠内营养支持;若疗效欠佳,则由主管医生决定是否进行剂量强化(增加生物制剂剂量或缩短给药间隔)。

1.4 观察指标

1.4.1 主要疗效指标

记录并比较3组患者维持期(治疗第12个月)的临床缓解率[临床缓解率(%)=达到临床缓解的患者例数/患者总例数×100%],其中临床缓解的定义为 CDAI 评分<150分^[5]。

1.4.2 次要疗效指标

记录并比较3组患者的各项次要疗效指标,包括疾病活动度和营养、炎症指标。

(1)疾病活动度:①记录患者诱导期结束后(治疗第9周)及维持期(治疗第12个月)的 CDAI 评分及其较基线的变化值(ΔCDAI)。②记录患者诱导期结束后(治疗第9周)的临床缓解率和临床应答率[临床缓解率计算方法同“1.4.1”项,临床应答率(%)=达到临床应答的患者例数/患者总例数)×100%],其中临床应答的定义为 CDAI 评分较基线下降≥100分^[6];③记录患者维持期(治疗第12周)的临床应答率(计算方法同前);④记录患者治疗1年内的累积临床缓解率(采用 Kaplan-Meier 法估算)。

(2)营养指标:记录患者治疗前(基线)、诱导期结束后(治疗第9周)及维持期(治疗第12个月)的体重指数(body mass index, BMI)、血清白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)水平。

(3)炎症指标:记录患者治疗前(基线)、诱导期结束后(治疗第9周)及维持期(治疗第12个月)的血清 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平。

1.4.3 安全性指标

记录3组患者治疗期间发生的所有不良事件(adverse event, AE),并根据《常见不良事件评价标准 5.0 版》(Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0, CTCAE 5.0)进行分级^[7]。其中,严重不良事件(serious adverse event, SAE)定义为导致死亡、危及生命、需要住院或延长住院时间、导致持续或显著残疾/能力丧失、导致先天性异常/出生缺陷的事件^[7]。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),若不满足方差齐性则需进行 Welch 校正;组内比较采用重复测量方差分析或配对 *t* 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用 Kaplan-Meier 法绘制累积缓解率曲线,并进行 Log-rank 检验。所有统计检验均为双侧,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料

共纳入 86 例患者,其中 IFX 组 34 例、UST 组 37 例、VDZ 组 15 例。3 组患者的性别、年龄、BMI、蒙特利尔分型(发病年龄、病变部位、疾病行为)情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果见表 1。

表 1 3 组患者基线资料比较

项目	IFX 组(n=34)	UST 组(n=37)	VDZ 组(n=15)	χ^2/F	<i>P</i>
性别/例(%)				5.564	0.064
男	27(79.41)	23(62.16)	7(46.67)		
女	7(20.59)	14(37.84)	8(53.33)		
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	32.52±9.73	35.57±11.99	39.40±13.43	1.953	0.148
BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	19.42±2.99	20.01±3.64	20.81±3.24	0.942	0.396
蒙特利尔分型/例(%)					
发病年龄				2.058	0.358
A2:16~40 岁	27(79.41)	26(70.27)	9(60.00)		
A3:>40 岁	7(20.59)	11(29.73)	6(40.00)		
病变部位				1.417	0.493
L1:回肠末段	6(17.65)	4(10.81)	4(26.67)		
L2:结肠	0(0)	2(5.41)	1(6.67)		
L3:回结肠	28(82.35)	30(81.08)	10(66.67)		
L4:上消化道	0(0)	1(2.70)	0(0)		
疾病行为				1.862	0.584
B1:非狭窄非穿透	20(58.82)	25(67.57)	7(46.67)		
B2:狭窄	8(23.53)	8(21.62)	6(40.00)		
B3:穿透	3(8.82)	3(8.11)	0(0)		
B2+B3:狭窄+穿透	3(8.82)	1(2.70)	2(13.33)		
p:肛周病变	21(61.76)	20(54.05)	6(40.00)		

注:L4可与L1、L2、L3同时存在;B2、B3可同时存在;p可与B1、B2、B3同时存在。因此,合计值可能不等于该组样本量。

2.2 疗效评价

2.2.1 CDAI 评分及其变化

3 组患者的基线 CDAI 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。诱导期结束后和维持期时,3 组患者的 CDAI 评分均较基线显著降低($P<0.05$);其中,IFX 组患者在诱导期结束后的 CDAI 评分均显著低于同期 UST 组、VDZ 组($P<0.05$),但 3 组患者此时间点 ΔCDAI 比较的差异无统计学意义($P>0.05$);IFX 组患者在维持期的

CDAI 评分亦显著低于同期 UST 组、VDZ 组,且其 Δ CDAI 的绝对值显著高于同期 VDZ 组 ($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 3 组患者治疗前后 CDAI 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	基线 CDAI 评分	诱导期结束后(治疗第 9 周)		维持期(治疗第 12 个月)	
			CDAI 评分	Δ CDAI	CDAI 评分	Δ CDAI
IFX 组	34	216.62 $\pm$ 55.05	151.04 $\pm$ 40.41 ^a	-65.58 $\pm$ 45.21	113.12 $\pm$ 41.19 ^a	-103.50 $\pm$ 56.34
UST 组	37	223.53 $\pm$ 61.44	174.71 $\pm$ 48.11 ^{ab}	-48.82 $\pm$ 52.11	149.60 $\pm$ 48.60 ^{ab}	-73.93 $\pm$ 60.01
VDZ 组	15	207.29 $\pm$ 49.31	177.51 $\pm$ 44.51 ^{ab}	-29.78 $\pm$ 40.65	162.40 $\pm$ 36.71 ^{ab}	-44.89 $\pm$ 48.92 ^b

a: 与同组基线比较, $P<0.05$; b: 与同期 IFX 组比较, $P<0.05$ 。

2.2.2 临床缓解率及应答率

诱导期结束后,3 组患者的临床缓解率和应答率比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。在维持期,IFX 组患者的临床缓解率均显著高于同期 UST 组、VDZ 组,且其临床应答率显著高于同期 VDZ 组 ($P<0.05$)。结果见表 3。

表 3 3 组患者的临床缓解率及应答率比较[例(%)]

组别	n	诱导期结束后(治疗第 9 周)		维持期(治疗第 12 个月)	
		缓解	应答	缓解	应答
IFX 组	34	17(50.00)	8(23.53)	29(85.29)	17(50.00)
UST 组	37	11(29.73)	6(16.22)	20(54.05) ^a	16(43.24)
VDZ 组	15	6(40.00)	2(13.33)	7(46.67) ^a	2(13.33) ^a

a: 与同期 IFX 组比较, $P<0.05$ 。

2.2.3 累积临床缓解率

Kaplan-Meier 生存分析结果(图 1)显示,3 组患者的累积临床缓解率存在显著差异 ($P<0.05$),其中 IFX 组患者获得缓解的速度更快、比例更高。

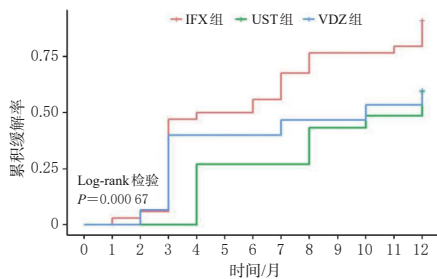


图 1 3 组患者累积临床缓解的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.2.4 营养与炎症指标

3 组患者各基线营养指标水平比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。诱导期结束后,IFX 组患者的 ALB、HGB 水平均较基线显著升高,且显著高于同期 UST 组、VDZ 组 ($P<0.05$);在维持期,IFX 组患者的 ALB、HGB 水平亦较基线显著升高,且显著高于同期 UST 组、VDZ 组 ($P<0.05$)。

3 组患者各基线炎症指标水平比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);IFX 组患者在诱导期结束后和维持期的 CRP、ESR 水平以及 UST 组患者在诱导期结束后的 CRP、ESR 水平均较基线显著降低 ($P<0.05$),但 3 组患

者上述时间点 CRP、ESR 水平比较的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。结果见表 4。

表 4 3 组患者的营养与炎症指标水平比较

组别	时间点	营养指标($\bar{x} \pm s$)			炎症指标[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	
		BMI/(kg/m ²)	ALB/(g/L)	HGB/(g/L)	CRP/(mg/L)	ESR/(mm/h)
IFX 组	基线	19.42 $\pm$ 2.99	39.80 $\pm$ 3.68	122.21 $\pm$ 18.33	8.87(3.14, 27.90)	26.00(5.00, 40.00)
	(n=34) 诱导期结束后	20.42 $\pm$ 3.07	41.91 $\pm$ 2.81 ^a	133.09 $\pm$ 15.19 ^a	3.14(3.13, 3.30) ^a	8.00(2.00, 12.00) ^a
	维持期	21.56 $\pm$ 3.52	41.23 $\pm$ 3.46 ^a	135.18 $\pm$ 17.29 ^a	3.30(3.13, 5.00) ^a	7.00(2.00, 10.00) ^a
UST 组	基线	20.01 $\pm$ 3.64	38.26 $\pm$ 6.03	116.08 $\pm$ 21.44	5.67(3.19, 20.87)	18.00(6.00, 34.00)
	(n=37) 诱导期结束后	20.18 $\pm$ 3.21	38.77 $\pm$ 4.65 ^b	122.68 $\pm$ 19.32 ^b	4.69(3.30, 10.20) ^a	14.00(3.00, 21.00) ^a
	维持期	21.34 $\pm$ 3.33	38.11 $\pm$ 5.06 ^b	122.86 $\pm$ 19.02 ^b	5.00(3.13, 11.17)	16.00(5.00, 19.00)
VDZ 组	基线	20.81 $\pm$ 3.24	39.14 $\pm$ 4.68	118.07 $\pm$ 19.69	6.23(3.13, 16.70)	20.00(4.00, 38.00)
	(n=15) 诱导期结束后	20.99 $\pm$ 2.75	38.93 $\pm$ 3.50 ^b	119.73 $\pm$ 16.87 ^b	4.47(3.13, 13.80)	15.00(2.00, 26.00)
	维持期	21.41 $\pm$ 3.13	39.17 $\pm$ 4.44 ^b	121.13 $\pm$ 18.46 ^b	5.00(3.30, 18.30)	13.00(4.00, 24.00)

a: 与同组基线比较, $P<0.05$; b: 与同期 IFX 组比较, $P<0.05$ 。

2.3 安全性评价

治疗期间,3 组患者的 AE 总发生率分别为 14.71% (IFX 组)、8.11% (UST 组)、20.00% (VDZ 组),组间比较的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。其中,IFX 组 AE 以急性输注反应(3 例,CTCAE 1 级)为主;UST 组有 1 例患者出现肝酶升高(CTCAE 1 级);VDZ 组有 1 例患者发生急性输注反应(SAE, CTCAE 2 级,表现为口唇青紫、意识不清),1 例患者出现癫痫发作(CTCAE 1 级)。3 组患者均未发生与治疗相关的严重感染、结核复发或死亡事件。结果见表 5。

表 5 3 组患者 AE 发生情况比较

组别	n	白细胞减少/ 例(%)	肝肾功能损害/ 例(%)	皮肤不良反应/ 例(%)	急性输注反应/ 例(%)	神经系统不良反应/ 例(%)	总发生率/ %
IFX 组	34	1(2.94)	0(0)	1(2.94)	3(8.82)	0(0)	14.71
UST 组	37	1(2.70)	1(2.70)	1(2.70)	0(0)	0(0)	8.11
VDZ 组	15	1(6.67)	0(0)	0(0)	1(6.67)	1(6.67)	20.00

3 讨论

近年来,生物制剂在 CD 临床治疗中的应用日益广泛,其凭借靶向性强、疗效持久的作用优势有效弥补了传统治疗(如皮质类固醇和免疫抑制剂)的不足,显著改善了患者的治疗结局^[8]。本研究回顾性比较了 3 种生物制剂治疗活动期 CD 的疗效与安全性,主要疗效评估结果显示,与 UST、VDZ 相比,IFX 在提高维持期临床缓解率方面表现出明显优势。这一结果与 IFX 强效、快速的全身性抗 TNF- α 作用机制相契合^[9-10]。TNF- α 是驱动 CD 全身炎症和肠道局部损伤的核心细胞因子,IFX 可通过中和患者体内 TNF- α 来迅速阻断炎症“瀑布”反应、减轻肠道黏膜水肿和渗出,进而更快地促进黏膜修复、减少蛋白丢失、改善铁代谢^[11-12]。此外,本研究结果显示,IFX 组患者的维持期临床缓解率高达 85.29%,高于文献报道的 60%~70%^[13],可能与本研究纳入患者基线特征、合并用药及样本量较小有关。

CD患者,特别是伴有回结肠病变的CD患者,其体内的IL-12/23信号通路通常呈持续活化状态,而该通路主要负责调控Th1和Th17细胞介导的免疫应答^[14]。UST通过特异性靶向该通路中IL-12、IL-23共有的p40亚基,阻断下游信号转导,从而抑制Th1和Th17细胞的异常活化,最终减少促炎因子的释放^[15]。VDZ则通过靶向肠道特异性整合素 $\alpha 4\beta 7$,阻断其与肠道血管内皮细胞表达的黏膜血管地址素细胞黏附分子1结合,从而发挥肠道选择性免疫抑制作用^[16]。本研究的次要疗效结果显示,UST组和VDZ组患者在诱导期结束后及维持期的CRP、ESR水平与同期IFX组比较的差异均无统计学意义,与一项网状Meta分析的结果相似^[17];然而,UST组和VDZ组患者在诱导结束后和维持期的ALB、HGB水平均显著低于同期IFX组,可能与UST、VDZ更侧重于调控患者慢性组织特异性免疫紊乱,而非快速压制急性全身性炎症有关,此两药的抗炎作用不足以逆转重度营养不良患者的代谢失衡^[18]。本研究结果还显示,UST组患者的CRP、ESR水平在诱导期结束后显著降低,但均在维持期明显回升,这一结果与SEAVUE试验的结果部分吻合^[19],提示UST对持续性炎症的控制能力可能较弱。但值得注意的是,对于使用IFX后出现继发性失应答或疗效不佳的患者,UST仍可使其获得40%~50%的临床缓解率,从一定程度上反映了UST在CD二线治疗中的潜力^[20]。VDZ对已分泌的促炎性细胞因子(如TNF- α 、IL-6)无直接中和作用,因此VDZ的起效速度通常慢于具有直接抗炎作用的IFX,这可用于解释本研究中VDZ组患者在诱导期结束后CRP和ESR改善情况均不及IFX组的原因。然而,也正是因为这一机制,VDZ一旦实现缓解,其抗炎效应更为持久;同时,凭借其肠道选择性靶向作用,该药致全身免疫抑制的程度较轻,患者的感染风险明显低于抗TNF- α 药物^[21]。

安全性方面,3组患者的AE总发生率相当,但IFX组患者更易发生输注反应,与既往研究结果一致^[22]。笔者分析原因认为,可能与IFX为人鼠嵌合单克隆抗体,引发过敏、输注反应的概率较纯人源化单克隆抗体更高有关。因此,笔者建议,在IFX输注过程中,临床应密切监测患者生命体征,特别是首次输注及剂量递增阶段。此外,本研究结果还显示,UST组有1例患者发生肝酶升高,VDZ组有1例患者发生神经系统不良反应(癫痫),提示临床需重点关注UST的潜在肝毒性以及VDZ对神经系统的不良影响^[23]。对于使用UST治疗的患者,临床需定期检测其肝功能;对于使用VDZ治疗的患者,尤其是具有癫痫病史或神经系统疾病风险者,临床应在治疗

前充分评估并在治疗中密切观察其相关症状。VDZ因其肠道选择性作用机制,在临床试验和真实世界中均表现出极低的输注反应发生率^[24],但本研究中的VDZ组有1例患者发生急性输注反应(SAE,后续该患者选择作用机制不同的UST后未再次发生输注反应)。这提示,尽管VDZ是人源化单克隆抗体,免疫原性较低,但仍有可能在少数个体中引发免疫球蛋白E介导的I型超敏反应,导致组胺等介质大量释放^[25]。3组各有1例患者出现白细胞减少,经对症处理后好转。此外,需要注意的是,IFX不仅可抑制消化系统的免疫反应,还会对呼吸道、皮肤黏膜等造成不良影响,其使用者机会性感染(如结核复发)的发生风险更高,故临床在治疗前需全面筛查患者的潜在感染风险并在治疗中定期复查炎症指标;而UST和VDZ因靶向性更强,感染风险相对降低^[26]。因此,对于感染高危人群的治疗药物,临床需在充分权衡疗效与安全性后合理选择具体品种。

本研究存在一定的局限性:首先,作为回顾性研究,本研究存在选择偏倚和信息偏倚的可能;其次,总样本量较小,且3组样本量不均衡(特别是VDZ组样本量偏小),可能影响组间比较的统计效能和结果的稳定性;最后,尽管3组患者的基线特征总体可比,但本研究并未对潜在的混杂因素(如联合用药等)进行多变量校正分析,可能影响结论的可靠性。

综上,本文通过回顾性分析研究了3种新型生物制剂治疗活动期CD的临床疗效和安全性,结果显示,与UST和VDZ相比,IFX具有更高的维持期临床缓解率,可更有效地改善患者的营养状态并持续减轻机体炎症反应,但临床需注意该药所致输注反应等AE的发生风险。未来需要开展大规模、前瞻性、随机对照研究,并纳入内镜愈合、组织学愈合等更深层次的疗效终点,结合治疗药物监测和生物标志物检测,以更精准地界定不同机制药物的优势人群,实现CD的个体化精准治疗。

参考文献

- [1] 王木岭,万苹,李娅琳,等. 克罗恩病发病机制及其药物治疗的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(17): 1891-1895.
- [2] 李冬琳,管忠安. 克罗恩病中外研究进展综述[J]. 中国医药科学,2021,11(16):36-39.
- [3] 丁妮,陈惠萍. 两种不同药物治疗方式对克罗恩病患者生存质量的影响[J]. 当代医学,2021,27(29):39-41.
- [4] 吴开春,梁洁,冉志华,等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见:2018年·北京[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.
- [5] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会,沈洪,

朱磊,等. 克罗恩病中西医结合诊疗专家共识:2025年[J]. 中国中西医结合消化杂志,2025,33(11):991-1003.

- [6] 张顶力. 补充维生素D3对英夫利昔单抗治疗中国克罗恩病患者疗效的影响[J]. 中华医学杂志,2023,103(41):3286.
- [7] U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2024-03-20]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [8] TURNER D, RICCIUTO A, LEWIS A, et al. STRIDE- II : an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD) : determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5):1570-1583.
- [9] 桂道军, 沈志刚, 王龙. 英夫利昔单抗与乌司奴单抗治疗中重度活动期克罗恩病的疗效及安全性对比研究[J]. 临床合理用药, 2024, 17(36):33-36.
- [10] 万俊辰. 维得利珠单抗和英夫利西单抗治疗 Bio-naive 克罗恩病的疗效初步探讨[D]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
- [11] SINGH S, FUMERY M, SANDBORN W J, et al. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(4):394-409.
- [12] SANDBORN W J, FEAGAN B G, STOINOV S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3):228-238.
- [13] SANDS B E, PEYRIN-BIROULET L, SCHREIBER S, et al. Efficacy and safety of infliximab and vedolizumab maintenance therapy in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(13):4419.
- [14] VERSTOCKT B, SALAS A, SANDS B E, et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(7):433-446.
- [15] FEAGAN B G, SANDBORN W J, GASINK C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20):1946-1960.
- [16] FEAGAN B G, RUTGEERTS P, SANDS B E, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8):699-710.
- [17] UNGARO R C, AGGARWAL S, TOPALOGLU O, et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(9):831-842.
- [18] IHARA Y, TORISU T, MIYAWAKI K, et al. Ustekinumab improves active Crohn's disease by suppressing the T helper 17 pathway[J]. *Digestion*, 2021, 102(6):946-955.
- [19] SANDS B E, IRVING P M, HOOPS T, et al. 775d ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe Crohn's disease: the SEAVUE study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(2):e30-e31.
- [20] PARROT L, DONG C, CARBONNEL F, et al. Systematic review with meta-analysis: the effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor[J]. *Aliment Pharm Therap*, 2021, 55(4):380-388.
- [21] 李慧博, 刘芳, 翟所迪. 炎症性肠病治疗的新选择: 肠道选择性整合素抑制剂维得利珠单抗[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(20):1841-1845.
- [22] 刘德凤, 刘蕊, 钱妍, 等. 4种治疗炎症性肠病生物制剂的不良事件信号挖掘与评价[J]. 中国药房, 2024, 35(12):1511-1516.
- [23] 李云, 张科, 袁恒杰, 等. 基于FAERS分析比较英夫利昔单抗、乌司奴单抗和维得利珠单抗用于炎症性肠病治疗的安全性[J]. 中国现代应用药理学, 2024, 41(19):2694-2703.
- [24] HANSEN L K, ANDERSEN K W, JENSEN S E, et al. No post-infusion reactions after infliximab or vedolizumab[J]. *Dan Med J*, 2025(10):1-7.
- [25] KARP J, SHEN H, GOODWIN T, et al. Anaphylaxis to a vedolizumab infusion following drug holiday in a patient with ulcerative colitis: a case report[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2025, 19(1):62-66.
- [26] FUJIMOTO K, HOSOMI S, KOBAYASHI Y, et al. Tuberculosis risk in patients with Crohn's disease on biologics: a retrospective analysis of the Japanese Medical Claims Database[J]. *Intest Res*, 2024, 23(3):309-317.

(收稿日期:2026-01-07 修回日期:2026-04-10)

(本文责编:张元媛)