

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.10.012

维得利珠单抗治疗炎症性肠病的临床疗效分析

刘思雪 钟娃 林瑛 夏忠胜 钟英强

【摘要】 目的 分析维得利珠单抗 (VDZ) 对炎症性肠病 (IBD) 的临床疗效, 了解 VDZ 联合免疫抑制剂和 (或) 糖皮质激素是否具有更好的治疗效果。**方法** 统计使用 VDZ 治疗的活动期 IBD 患者共 29 例 [溃疡性结肠炎 (UC) 21 例、克罗恩病 (CD) 8 例], 诱导缓解期为第 0、2、6 周各用药一次 (300 mg 静脉滴注), 维持缓解期每 8 周或每 4 周给药一次。分别在 VDZ 治疗第 14/22 周、第 54 (每 8 周一次维持治疗)/30 周 (每 4 周一次维持治疗) 评估治疗效果。根据患者联合用药的类别, 将患者分为 VDZ 单药治疗组及 VDZ 联合免疫抑制剂和 (或) 糖皮质激素治疗组, 对比 2 组治疗效果。**结果** VDZ 治疗 UC 患者第 14/22 周临床应答率 81% (13/16), 内镜改善率 63% (10/16); 第 54 周临床缓解率 80% (4/5), 黏膜愈合率 40% (2/5)。VDZ 治疗 CD 患者第 14/22 周治疗有效率 75% (6/8), 随访至第 30 周的 CD 患者仅 1 例, 仍保持疾病缓解。VDZ 单药治疗与联合免疫抑制剂和 (或) 糖皮质激素治疗相比, 第 14/22 周临床应答率比较差异无统计学意义。**结论** VDZ 治疗 UC 和 CD, 诱导缓解和维持缓解均有明显疗效。未发现 VDZ 联合免疫抑制剂和 (或) 糖皮质激素能明显增加诱导缓解率, 故临床实践中 VDZ 单药治疗方案可能更好。

【关键词】 维得利珠单抗; 炎症性肠病; 临床缓解; 联合用药; 黏膜愈合

Clinical efficacy of vedolizumab for inflammatory bowel disease Liu Sixue, Zhong Wa, Lin Ying, Xia Zhongsheng, Zhong Yingqiang. Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China
Corresponding authors: Xia Zhongsheng, E-mail: xiazhs@mail.sysu.edu.cn; Zhong Yingqiang, E-mail: zhongyingqiang@126.com

【Abstract】 Objective To assess clinical efficacy of vedolizumab (VDZ) in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) and analyze whether VDZ combined with immunomodulator and/or corticosteroids can achieve better outcomes. **Methods** Twenty-nine patients with active IBD including 21 cases of ulcerative colitis (UC) and 8 cases of Crohn's disease (CD) were recruited. They were assigned to receive VDZ (at a dose of 300 mg) intravenously at 0, 2, 6 weeks as induction therapy and every 8 or 4 weeks as maintenance therapy. The primary endpoint was clinical response at week 14/22, while the secondary endpoints were clinical remission and mucosal healing at week 54 (VDZ administration every 8 weeks) or week 30 (VDZ administration every 4 weeks). Based on the concomitant medications, all patients were divided into the VDZ monotherapy and combination groups (VDZ combined with immunomodulator and/or corticosteroids). The therapeutic effect was compared between two groups. **Results** Among UC patients, clinical response and endoscopic remission rates at week 14/22 were 81% (13/16) and 63% (10/16), respectively. At week 54, clinical remission rate was 80% (4/5) and mucosal healing rate was 40% (2/5). Among CD patients, clinical response rates at week 14/22 and week 30 were 75% (6/8) and 100% (1/1), respectively. There was no significant difference in clinical response rate at week 14/22 between the VDZ monotherapy and combination groups. **Conclusions** VDZ is an effective biologic agent as induction and maintenance therapy for UC and CD. VDZ combined with immunomodulator and/or corticosteroids brings no additional benefit in the induction therapy. Therefore, VDZ monotherapy may be a better choice in clinical practice.

【Key words】 Vedolizumab; Inflammatory bowel disease; Clinical remission; Concomitant medication; Mucosal healing

炎症性肠病 (IBD) 是一种病因不明的, 可能涉及遗传易感、免疫异常、肠道微生态、环境因素等复杂病因的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (UC)、克罗恩病 (CD) 和中间型结肠炎。IBD 为国际公认的难治性疾病之一, 近年来, 随着生物制剂研发的不断进展, 其临床

疗效明显提高, 生物制剂在 IBD 治疗中的地位越来越高, 合并高危因素的患者, 包括 UC 和 CD 患者, 均已被国内外指南推荐优先选择生物制剂治疗^[1-5]。目前在中国被批准用于治疗 IBD 的生物制剂共 4 种, 包括英夫利昔单抗、阿达木单抗、乌司奴单抗和维得利珠单抗 (VDZ)。VDZ 是其中唯

作者单位: 510120 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

通信作者: 夏忠胜, E-mail: xiazhs@mail.sysu.edu.cn; 钟英强, E-mail: zhongyingqiang@126.com

一种肠道选择性的单克隆抗体，可特异性结合整合素 $\alpha 4\beta 7$ ，抑制 T 淋巴细胞迁移到肠道，从而抑制肠道炎症反应。

VDZ 于 2014 年在美国获批上市，2020 年 3 月在中国获批上市，用于对传统治疗或 TNF- α 抑制剂应答不充分、失应答或不耐受的中至重度活动性 UC 和 CD 成年患者。VDZ 于 2020 年 11 月进入中山大学孙逸仙纪念医院开始使用，2020 年 12 月被纳入国家基本医疗保险药品目录。本文统计分析了 2020 年 11 月至 2022 年 2 月中山大学孙逸仙纪念医院使用 VDZ 治疗的病例，以此来探讨 VDZ 的临床治疗效果。

对象与方法

一、研究对象

统计 2020 年 11 月至 2022 年 2 月中山大学孙逸仙纪念医院收治的使用 VDZ 治疗的 IBD 患者共 29 例，包括 UC 21 例、CD 8 例。纳入标准：年龄 > 18 岁，符合文献[1]《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见（2018 年·北京）》中 UC 及 CD 诊断标准，因疾病活动而初次使用 VDZ 治疗，按要求定期治疗及复查随访。排除标准：IBD 诊断存疑，VDZ 治疗前基线资料不全，未按要求治疗及复查随访。

二、研究方法

治疗方案：VDZ 治疗分为诱导缓解期和维持缓解期，诱导缓解期为第 0、2、6 周给予维得利单抗 300 mg 静脉滴注，维持缓解期为此后每 8 周或每 4 周用药一次（300 mg 静脉滴注）。评估指标：从临床症状、内镜表现两方面进行疗效评估，详见下文。评估节点：患者接受 VDZ 治疗前首次评价作为基线；3~4 次 VDZ 治疗后第二次评价（28 例患者为每 8 周一次维持治疗，其中有的患者 3 次治疗后第 14 周评价，有的患者 4 次治疗后第 22 周评价；1 例患者为每 4 周一次维持治疗，4 次治疗后第 14 周评价）以评估诱导缓解的效果；8 次治疗后第三次评价（每 8 周一次维持治疗者为第 54 周，每 4 周一次维持治疗者为第 30 周）以评估临床缓解率及内镜下黏膜愈合率。随访结束日期：2022 年 4 月 30 日。该研究设计已通过中山大学孙逸仙纪念医院医学伦理委员会审查（批件号：SYSKY-2022-150-01）。所有患者均知情同意。

三、治疗效果评估标准

对于 UC 患者，临床应答的定义为改良 Mayo 评分较基线值下降 $\geq 30\%$ 或 ≥ 3 分，且便血的评分降幅 ≥ 1 分或该项为 0 或 1 分。内镜改善定义为 Mayo 内镜评分下降 ≥ 1 分。临床缓解的定义为改良 Mayo 评分 ≤ 2 分且无单项评分 > 1 分。黏膜愈合定义为 Mayo 内镜评分 = 0 分。

对于 CD 患者，治疗效果将综合临床症状评分[CD 疾病活动指数（CDAI）评分、简化 CDAI 评分]、结肠镜简化内镜评分（SES-CD）以及胶囊内镜 CD 活动指数（CECDAI）来共同评估。对于治疗前 CDAI 评分 > 150 分者，临床缓解定义为 CDAI 评分 ≤ 150 分，临床应答定义为 CDAI 评分下降 ≥ 100 分。结肠镜改善定义为 SES-CD 评分下降 $\geq 50\%$ ，结肠镜下缓解定义为 SES-CD ≤ 4 分。CECDAI 下降多少可评估为治疗有效尚无统一标准，临床医师判断病变范围缩小、溃疡数目减少即可视为胶囊内镜下改善。

四、统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理。正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较采用 t 检验。计数资料采用例（百分比）表示，比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、UC 患者临床基线资料的分布特征

研究纳入 UC 患者共 21 例，年龄（ 45.4 ± 12.1 ）岁。UC 患者临床基线资料分布特征见表 1。

二、VDZ 对 UC 患者的治疗效果

完成诱导缓解的 UC 患者共 16 例，在维持缓解期，所有 UC 患者均为每 8 周用药 1 次，完成 8 次 VDZ 治疗的患者共 5 例，第 14/22 周、第 54 周临床应答率、内镜改善率、临床缓解率、黏膜愈合率见图 1，其中 1 例为临床和内镜均未改善，但该患者第 22 周评估已达到黏膜愈合、无临床症状，第 54 周评估时疾病复发。

三、联合用药对 UC 患者的治疗影响

根据 VDZ 是否联用免疫抑制剂和（或）糖皮质激素，将 21 例 UC 分为单药治疗组（11 例）和

表 1 UC 患者临床基线资料分布特征

例 (%)

项 目	UC 患者 (n = 21)
性别	
男	10 (48)
女	11 (52)
病变范围	
直肠型 (E1)	5 (24), 其中 3 例合并阑尾开口炎, 1 例合并倒灌性回肠炎
左半结肠型 (E2)	7 (33), 其中 1 例合并倒灌性回肠炎
全结肠型 (E3)	9 (43)
疾病严重程度 (改良 Mayo 评分)	
轻度 (3~5 分)	5 (24)
中度 (6~10 分)	12 (57)
重度 (11~12 分)	4 (19)
合并肠道 EB 病毒和巨细胞病毒感染	4 (19)
既往使用生物制剂	
未曾使用	18 (86)
曾对抗 TNF 制剂失应答	3 (14)
联合用药	
无	2 (10)
美沙拉嗪	9 (43)
美沙拉嗪 + 免疫抑制剂 (硫唑嘌呤或沙利度胺)	6 (29)
美沙拉嗪 + 糖皮质激素 (激素减停后改免疫抑制剂)	4 (19)

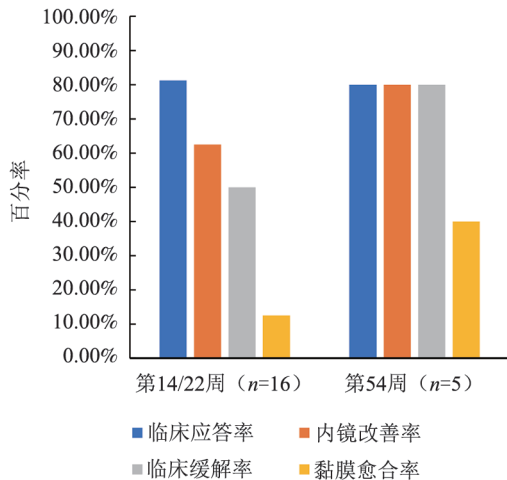


图 1 VDZ 对 UC 患者的治疗效果

联合用药组 (10 例), 到达第 14/22 周观察点的单药治疗组 11 例、联合用药组 5 例, 第 54 周的单药治疗组 2 例、联合用药组 3 例, 临床基线资料对比见表 2。结果显示, 第 14/22 周时联合用药组临床应答率 100% (5/5), 单药治疗组临床应答率 73% (8/11), 使用 Fisher 确切概率法检验, $P = 0.509$, 提示差异无统计学意义。第 54 周时 3 例联合用药中的 2 例达到临床缓解, 而 2 例单药治疗者全部达到临床缓解, 因病例太少, 未做统计分析。

四、CD 患者临床基线资料的分布特征

研究纳入 CD 患者共 8 例, 年龄 (45.0 ± 10.9)

岁。其中 5 例患者 CDAI 评分 < 150 分, 即未达到传统意义上疾病活动的标准, 但经内镜、影像学及粪便钙防卫蛋白等评估, 肠道均有活动性溃疡, 故也判定为疾病活动期。CD 患者临床基线资料分布特征见表 3。

五、VDZ 对 CD 的治疗效果

8 例 CD 均已完成诱导缓解, 第 14~22 周时评估治疗有效率。CDAI 评分下降 ≥ 100 分、SES-CD 评分下降 $\geq 50\%$ 、胶囊内镜改善三者中达到任一标准均认为治疗有效。第 14~22 周时 CDAI 评分下降 ≥ 100 分 3 例 (其 SES-CD 下降均未超过 50%); SES-CD 评分下降 $\geq 50\%$ 2 例 (其治疗前 CDAI 评分均 < 150 分, 不宜根据症状评估临床应答); 胶囊内镜改善 1 例; 另外 2 例以小肠病变为主但症状评分不高 (CDAI < 150 分), 且因狭窄未做胶囊内镜检查, 这 2 例患者的治疗有效性不确定, 后再继续使用 VDZ 7 次后, 仍反复出现临床症状, 再结合影像学、粪便钙防卫蛋白等检查, 最终认为 VDZ 无效、更换为乌司奴单抗治疗。综上所述, 笔者团队认为 VDZ 诱导缓解的治疗有效率为 75% (6/8)。

完成 8 次 VDZ 治疗的 CD 患者仅 1 例, 该患者为英夫利昔单抗继发性失应答且妊娠后病情加重的女性患者, 在 VDZ 使用 2 次后仍有症状加重

表2 UC患者单药治疗组、联合用药组的临床基线资料对比

例(构成比)

项 目	第 14/22 周		第 54 周	
	单药治疗组 (n = 11)	联合用药组 (n = 5)	单药治疗组 (n = 2)	联合用药组 (n = 3)
年龄 / 岁	45.8 ± 12.3	52.6 ± 12.3	41.0 ± 7.1	53.3 ± 18.0
性别				
男	3 (3/11)	3 (3/5)	0	2 (2/3)
女	8 (8/11)	2 (2/5)	2 (2/2)	1 (1/3)
病变范围				
直肠型 (E1)	3 (3/11)	0	1 (1/2)	0
左半结肠型 (E2)	4 (4/11)	2 (2/5)	1 (1/2)	1 (1/3)
全结肠型 (E3)	4 (4/11)	3 (3/5)	0	2 (2/3)
疾病严重程度 (改良 Mayo 评分)				
轻度 (3~5 分)	4 (4/11)	0	2 (2/2)	0
中度 (6~10 分)	6 (6/11)	2 (2/5)	0	2 (2/3)
重度 (11~12 分)	1 (1/11)	3 (3/5)	0	1 (1/3)
合并肠道 EB 病毒和巨细胞病毒感染	1 (1/11)	3 (3/5)	0	1 (1/3)
既往使用生物制剂				
未曾使用	10 (10/11)	3 (3/5)	2 (2/2)	2 (2/3)
曾对抗 TNF 制剂失应答	1 (1/11)	2 (2/5)	0	1 (1/3)

表3 CD患者临床基线资料分布特征 例(%)

项 目	CD 患者 (n = 8)
性别	
男	4 (50)
女	4 (50)
病变范围	
回结肠型 (L3)	8 (100)
疾病行为	
非狭窄非穿透 (B1)	1 (13)
狭窄 (B2)	6 (75)
穿透 (B3)	1 (13)
疾病严重程度	
CDAI 评分 >220 分	3 (38)
有症状, CDAI 评分 <150 分	3 (38)
无症状, CDAI 评分 <150 分	2 (25)
既往使用生物制剂	
未曾使用	2 (25)
曾对抗 TNF 制剂失应答或因继发感染、发现恶性肿瘤而停用抗 TNF 制剂	6 (75)
联合用药	
无	4 (50)
糖皮质激素 ± 免疫抑制剂	2 (25)
美沙拉嗪 ± 免疫抑制剂	2 (25)

现象,故维持缓解期采用每4周一次的给药方案。VDZ治疗前CDAI为302分,8次治疗后第30周时评估,患者已达到临床缓解(CDAI<150分)及结肠镜下缓解(SES-CD=3分,升结肠纤维狭窄)。该患者未行胶囊内镜检查,但CT小肠水成像提示小肠病变减轻,粪便钙防卫蛋白基本正常。

六、联合用药对 CD 患者的治疗影响

根据 VDZ 是否联用免疫抑制剂和(或)糖皮质激素,将 CD 患者分为 VDZ 单药治疗组(4例)和联合用药组(4例),临床基线资料对比见表4。结果显示,第14/22周时联用者临床应答率100%(4/4),单药治疗者临床应答率50%(2/4),因2组例数均太少,差异无统计学意义($P=0.429$)。

表4 CD患者单药治疗组、联合用药组的临床基线资料对比 例(构成比)

临床基线资料	单药治疗组 (n=4)	联合用药组 (n=4)
性别		
男	3 (3/4)	1 (1/4)
女	1 (1/4)	3 (3/4)
病变范围		
回结肠型 (L3)	4 (4/4)	4 (4/4)
疾病行为		
非狭窄非穿透 (B1)	1 (1/4)	0
狭窄 (B2)	2 (2/4)	4 (4/4)
穿透 (B3)	1 (1/4)	0
疾病严重程度		
CDAI 评分 >220 分	0	3 (3/4)
有症状, CDAI 评分 <150 分	3 (3/4)	0
无症状, CDAI 评分 <150 分	1 (1/4)	1 (1/4)
既往使用生物制剂		
未曾使用	1 (1/4)	1 (1/4)
曾使用抗 TNF 制剂	3 (3/4)	3 (3/4)

七、药物安全性

29例IBD患者中,2例在治疗过程中分别出

现单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒感染,其中1例在使用VDZ联用硫唑嘌呤;另有1例CD患者在VDZ联用糖皮质激素、硫唑嘌呤治疗时出现腹腔感染。这些继发感染除可能与VDZ相关外,还与原发病控制不佳、联合使用免疫抑制剂有关。总体上VDZ安全性较高,未发现严重不良反应。

讨 论

VDZ在2014年欧美上市前,有三项全球性随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验,证实VDZ在中重度UC(GEMINI 1研究)、中重度CD(GEMINI 2和3研究)诱导和维持治疗中的疗效^[68]。GEMINI 1研究显示VDZ治疗UC在第6周临床应答率为47.1%、黏膜愈合率为40.9%;第52周时无激素临床缓解率为41.8%(每8周一次)、黏膜愈合率为51.6%(每8周一次);每4周一次维持治疗的效果与每8周一次的效果接近。GEMINI 2和3研究显示,VDZ治疗CD在第6周时临床应答率、临床缓解率与安慰剂组相近;第10周时临床缓解率比安慰剂组高;第52周VDZ的临床缓解率39.0%(每8周一次)(vs.安慰剂组21.6%)。因此这些临床试验得出了VDZ使用频率的推荐,即第0、2、6周各给药一次作为诱导缓解,其后每8周一次作为维持缓解。后续又开展了一项Ⅲb期临床试验,进一步评估VDZ对中重度CD的黏膜愈合效果,结果显示第26和52周时,分别有11.9%和17.9%的患者获得结肠镜下缓解($\text{SES-CD} \leq 4$ 分),分别有21.9%和38.1%获得了影像学缓解(MRE检查)^[9]。

在VDZ上市后,有更多临床试验以及前瞻性、回顾性的真实世界数据被报道,VDZ治疗UC和CD的诱导缓解和维持缓解效果得到验证。例如日本纳入292例中重度UC和157例中重度CD患者的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验显示,第10周时UC临床缓解率、CD临床应答率均与安慰剂组无统计学差异;第60周时UC临床缓解率56.1%、CD临床应答率58.3%,均远高于安慰剂组^[101]。在真实世界中的临床数据,纳入IBD患者较多的有以下几项。德国的全国性队列研究(115例UC、97例CD,绝大多数曾对TNF- α 抑制剂治疗失败)显示,第14周时57.4%UC、60.8%CD出现临床应答,23.5%UC、23.7%CD达到临床缓解^[12]。美国VICTORY研究(321例UC、212例中

重度CD)显示,VDZ治疗UC患者12个月后累计临床缓解率和内镜缓解率分别为51%和41%,治疗CD患者12个月后累计临床缓解率、黏膜愈合率、深度缓解率(临床缓解+黏膜愈合率)分别为35%、63%和26%^[134]。法国GETAID全国性队列研究(121例UC、173例CD,几乎所有患者曾对至少1种TNF- α 抑制剂治疗失败)显示,第54周时UC临床缓解率为40.5%、CD临床缓解率为27.2%,第162周时UC和CD的临床缓解率分别为36.1%和19.9%,每年约10%的患者因出现失应答而停用VDZ^[1546]。瑞典的SWIBREG全国性数据分析(92例UC、147例CD和7例未分类IBD,86%曾对TNF- α 抑制剂治疗失败)显示,第52周时UC和CD的临床缓解率分别为64%(25/39)和60%(41/68)^[17]。2018年Engel等^[18]对VDZ在真实世界的数据进行系统综述和合并分析,纳入了9项研究共571例UC和994例CD患者,结果显示,UC第14/22周临床应答率51%、临床缓解率30%,第52周临床应答率48%、临床缓解率39%;CD第14周临床应答率49%、临床缓解率32%,第52周临床应答率45%、临床缓解率32%。

鉴于众多的研究数据提示第6~10周早期评估时达到临床缓解者少,即VDZ起效较慢,故笔者将首次复查评估的时间推迟至第14/22周。本研究的临床数据显示:VDZ治疗UC第14/22周时临床应答率81%、临床缓解率50%、黏膜愈合率12%,第54周时临床缓解率80%、黏膜愈合率40%;VDZ治疗CD第14/22周治疗有效率75%(6/8),第30周仅1例可纳入分析,该例已达到临床缓解及结肠镜下黏膜愈合。需要指出的是,本次研究观察时间不够长,一些患者尚未达到观察终点,故临床应答率、缓解率均以当时节点的总人数为基准进行计算。本数据与已报道的其他临床研究相比,诱导治疗后UC和CD的临床应答率、第54周UC的临床缓解率(因CD例数太少未做分析)均更高,推测与初次评估时间推迟至第14/22周、初次使用生物制剂的患者比例高、病情严重者优先比例低等原因有关。同时笔者发现,UC合并肠道EB病毒/巨细胞病毒机会性感染并未影响VDZ的临床应答。

黏膜愈合方面,由于目前对于黏膜愈合的定义尚不统一,故无法将本中心的数据与其他临床试验直接进行对比。欧洲克罗恩病和结肠炎组织认为没有溃疡就是黏膜愈合,因而对于UC,大多

数临床研究把 Mayo 评分 ≤ 1 分设定为黏膜愈合,但近期很多研究认为 Mayo 评分为 1 分的患者是 0 分患者复发风险的 3 倍,将 0 分定为黏膜愈合是更理想的目标,2016 年 FDA 更是提出了“组织学愈合”的更高治疗目标^[19]。本中心经过 20 多年的临床观察也认为病损黏膜完全恢复正常或白色疤痕化(即 Mayo 评分为 0 分)才为黏膜愈合,在此基础上,我们的数据显示,VDZ 治疗 UC 第 14/22 周黏膜愈合率 12%,第 54 周黏膜愈合率 40%^[20]。对于 CD,结肠黏膜评估最常用的是 SES-CD 评分,该评分本身对黏膜愈合的定义就不明确,临床试验中常把 SES-CD 评分 ≤ 4 分定义为黏膜愈合,其与黏膜无活动性病变的概念尚有差异。CD 累及小肠的时候,仅评估结肠黏膜愈合不全面,但因很多患者合并小肠狭窄,胶囊内镜使用受限,而无法准确评估黏膜情况。因此 CD 的病情评估还是需要临床医生综合症状、内镜、影像学、粪便钙防卫蛋白等各种指标,由于难有统一标准,很多 CD 的药物临床试验仅纳入中重度患者并以临床缓解作为观察终点。本研究中很多 CD 患者尚未达到中重度的疾病活动,因此治疗有效率比其他临床试验高。

联合用药方面,在各种临床试验中均允许 VDZ 治疗的同时联合使用其他口服药物,包括 5-氨基水杨酸、糖皮质激素、硫唑嘌呤、益生菌等。2018 年 Engel 等^[18]对 VDZ 在真实世界的数据进行系统综述和合并分析,纳入了 9 项研究、571 例 UC 和 994 例 CD 患者,分析显示 59.2% UC、41.9% CD 患者联用全身作用的糖皮质激素,56.1% UC、49.7% CD 患者联用免疫调节剂。故联合用药在真实世界中广泛存在。芬兰的一个多中心临床数据分析显示,联用糖皮质激素可减少 VDZ 的原发性失效,但同时也带来更多的不良反应^[21]。一项分析真实世界生物制剂使用情况的研究显示,早期联用免疫调节剂可增加生物制剂的疗效和患者的坚持使用率^[22]。2020 年美国胃肠病学会(AGA)中重度 UC 治疗指南指出,尽管缺乏 VDZ 联合免疫抑制剂(硫唑嘌呤或甲氨蝶呤)的临床试验数据,但基于免疫抑制剂能提高生物制剂的血药浓度和降低免疫原性的考虑,即使 VDZ 免疫原性较低,指南仍推荐 VDZ 联合免疫抑制剂治疗 UC,比单用 VDZ 效果更好,当然此推荐证据等级低^[5]。2021 年 AGA 中重度 CD 治疗指南指出,目前并无 VDZ 联用免疫抑制剂(硫唑嘌呤或甲氨蝶呤)的

RCT 研究,由于证据的缺乏,目前并不推荐使用 VDZ 治疗 CD 的同时联用免疫抑制剂^[4]。由此可见,VDZ 是否联用其他药物目前尚无统一结论。本研究发现 UC 和 CD 患者中,是否联用糖皮质激素和(或)免疫抑制剂,第 14/22 周时的临床应答率均无统计学差异。维持缓解期由于病例总数较少,差异无法分析。该结果提示,在使用 VDZ 治疗 IBD 时,结合患者的方便性、治疗总费用、不良反应的考虑,应优先选择 VDZ 单药方案。本研究的缺点在于病例数较少,上述结论还需要更长时间、更多人组病例进行验证。

总之,VDZ 治疗 IBD,无论是 UC 还是 CD 患者,诱导缓解和维持缓解均有明显疗效,是 IBD 患者的有效选择之一。本研究未发现联合免疫抑制剂和(或)糖皮质激素能增加 VDZ 诱导缓解的临床应答率,故临床实践中可能优先选择 VDZ 单药治疗方案会更好。

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). 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.
- [2] Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis, 2022, 16(1): 2-17.
- [3] Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis, 2020, 14(1): 4-22.
- [4] Feuerstein J D, Ho E Y, Shmidt E, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2496-2508.
- [5] Feuerstein J D, Isaacs K L, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1450-1461.
- [6] Feagan B G, Rutgeerts P, Sands B E, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med, 2013, 369(8): 699-710.
- [7] Sandborn W J, Feagan B G, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med, 2013, 369(8): 711-721.
- [8] Sands B E, Feagan B G, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology, 2014, 147(3): 618-627.
- [9] Danese S, Sandborn W J, Colombel J F, et al. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients

- with active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2019, 157 (4): 1007-1018.
- [10] Motoya S, Watanabe K, Ogata H, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One*, 2019, 14(2): e212989.
- [11] Watanabe K, Motoya S, Ogata H, et al. Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled phase 3 trial with exploratory analyses. *J Gastroenterol*, 2020, 55 (3): 291-306.
- [12] Baumgart D C, Bokemeyer B, Drabik A, et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice--a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43 (10): 1090-1102.
- [13] Narula N, Peerani F, Meserve J, et al. Vedolizumab for ulcerative colitis: treatment outcomes from the VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 (9): 1345.
- [14] Dulai P S, Singh S, Jiang X, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111 (8): 1147-1155.
- [15] Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46 (3): 310-321.
- [16] Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al. Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50 (1): 40-53.
- [17] Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory Bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52 (6-7): 722-729.
- [18] Engel T, Ungar B, Yung D E, et al. Vedolizumab in IBD--lessons from real-world experience; a systematic review and pooled analysis. *J Crohns Colitis*, 2018, 12 (2): 245-257.
- [19] 贾哲, 尹玲, 鲁素彩. Nancy 指数评价溃疡性结肠炎黏膜愈合的价值及其应用. *新医学*, 2021, 52 (9): 641-645.
- [20] 简嘉甫, 刘思雪, 武晖博, 等. 英夫利西单抗组合方案对广泛病变型克罗恩病患者的炎症指标和肠黏膜愈合的影响. *新医学*, 2022, 53 (3): 208-213.
- [21] Ylisaukko-Oja T, Torvinen S, Aaltonen J, et al. Characterization of inflammatory bowel disease management by vedolizumab and concomitant treatments in real-life clinical practice. *Biologicals*, 2019, 58: 50-56.
- [22] Chen C, Hartzema A G, Xiao H, et al. Real-world pattern of biologic use in patients with inflammatory Bowel disease: treatment persistence, switching, and importance of concurrent immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25 (8): 1417-1427.

(收稿日期: 2022-06-25)

(本文编辑: 杨江瑜)