

乌司奴单抗克隆抗体治疗克罗恩病的临床疗效和安全性分析

刘浏¹, 蒋科芳², 陈怡菲¹, 金怡丹¹, 范一宏^{1*}¹浙江中医药大学附属第一医院消化内科, 浙江杭州 310060; ²杭州市中医院消化内科, 浙江杭州 310007

[中图分类号] R574.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0841.2025.0306

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘浏, 蒋科芳, 陈怡菲, 等. 乌司奴单抗克隆抗体治疗克罗恩病的临床疗效和安全性分析[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(10): 1277-1283.

[收稿日期] 2024-06-13 [录用日期] 2024-07-14 [上线日期] 2025-03-06

[摘要] **目的** 分析乌司奴单抗克隆抗体(UST)治疗中重度克罗恩病(CD)的疗效和安全性以及影响临床结局的相关因素。**方法** 回顾性收集2020年11月—2023年5月于浙江中医药大学附属第一医院和杭州市中医院使用UST治疗的中重度CD患者, 根据既往是否使用生物制剂治疗分为一线治疗组(未使用生物制剂治疗, $n=68$)与二线治疗组(使用生物制剂治疗, $n=66$)。比较两组患者的基线特征(包括年龄、性别、吸烟状况、病程、确诊年龄、病变部位、疾病行为、肛周疾病、肠道手术史和CD相关药物使用情况等); 于基线、第14周、第52周记录患者克罗恩病活动指数(CDAI), 评估第14、52周的临床疗效; 于基线和第52周内镜检查, 评估第52周的内镜疗效、药物持续治疗率、治疗期间药物安全性; 采用单因素和多因素logistic回归分析探讨第52周临床缓解和治疗失应答的影响因素。**结果** 共纳入134例CD患者, UST治疗第14周的临床应答率和临床缓解率分别为75.4%(101/134)和33.6%(45/134); 一线治疗与二线治疗的临床疗效比较差异无统计学意义(临床应答率: 77.9% vs. 72.7%, $P=0.484$; 临床缓解率: 38.2% vs. 28.8%, $P=0.247$)。UST治疗第52周的临床应答率和临床缓解率分别为79.9%(107/134)和56.0%(75/134), 内镜应答率和内镜缓解率分别为70.9%(95/134)和38.8%(52/134); 一线治疗与二线治疗的临床疗效(临床应答率: 80.9% vs. 78.8%, $P=0.763$; 临床缓解率: 60.3% vs. 51.5%, $P=0.306$)和内镜疗效(内镜应答率: 76.5% vs. 65.2%, $P=0.149$; 内镜缓解率: 42.6% vs. 34.8%, $P=0.354$)比较差异无统计学意义。UST治疗第52周的药物持续治疗率为85.8%(115/134), 药物不良反应发生率为4.5%(6/134)。二线治疗组采取剂量优化治疗者的比例明显高于一线治疗组(45.5% vs. 22.1%, $P=0.004$)。多因素logistic回归分析显示, 第14周临床应答是第52周临床缓解的独立影响因素, 肛周疾病和肠道手术史是治疗失应答的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** UST可有效改善CD患者的临床疗效及内镜表现, 具有较好的药物安全性。第14周临床应答与第52周临床缓解存在相关性, 且有肛周疾病和肠道手术史的患者易出现治疗失应答。

[关键词] 克罗恩病; 疗效; 影响因素; 安全性; 乌司奴单抗克隆抗体

Safety and effectiveness of ustekinumab for Crohn's disease

Liu Liu¹, Jiang Ke-Fang², Chen Yi-Fei¹, Jin Yi-Dan¹, Fan Yi-Hong^{1*}¹Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310060, China²Department of Gastroenterology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310007, China

*Corresponding author, E-mail: yhfansjr@163.com

This work was supported by the Zhejiang Provincial Medical and Health Science and Technology Plan (2023KY864)

[Abstract] **Objective** To analyze the efficacy and safety of ustekinumab (UST) in patients with moderate-to-severe Crohn's disease (CD), and to identify factors influencing clinical outcomes. **Methods** Data were retrospectively collected from patients with moderate-to-severe CD treated with UST in the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University and Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine between November 2020 and May 2023. Patients were categorized into first-line (not treated with biologic agents, $n=68$) and second-line (treated with biologic agents, $n=66$) treatment groups based on prior use of

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY864)

[作者简介] 刘浏, 主治医师, 主要从事炎症性肠病方面的研究

[通信作者] 范一宏, E-mail: yhfansjr@163.com

biologic agents. Baseline characteristics, including age, sex, smoking status, disease duration, age at diagnosis, lesion site, disease behavior, perianal disease, history of intestinal surgery, and CD-related drug use, were compared between the two groups. Crohn's disease activity indices (CDAI) were recorded at baseline, week 14, and week 52 to assess the clinical efficacy at weeks 14 and 52. Endoscopic evaluations were performed at baseline and week 52 to evaluate endoscopic efficacy at week 52. The 52-week drug persistence rate and safety profile were also analyzed. Influencing factors related to clinical outcomes were evaluated using univariate and multivariate logistic regression. **Results** A total of 134 patients with moderate-to-severe CD treated with UST were included. At week 14, clinical response and remission rates were 75.4% (101/134) and 33.6% (45/134), respectively, with no significant difference in clinical efficacy between first-line and second-line groups (clinical response rate: 77.9% vs. 72.7%, $P=0.484$; clinical remission rate: 38.2% vs. 28.8%, $P=0.247$). At week 52, clinical response and remission rates were 79.9% (107/134) and 56.0% (75/134), respectively. The rates of endoscopic response and remission were 70.9% (95/134) and 38.8% (52/134), respectively. There were no significant differences in clinical efficacy (clinical response rate: 80.9% vs. 78.8%, $P=0.763$; clinical remission rate: 60.3% vs. 51.5%, $P=0.306$) and endoscopic efficacy (endoscopic response rate: 76.5% vs. 65.2%, $P=0.149$; endoscopic remission rate: 42.6% vs. 34.8%, $P=0.354$) between the two groups. The 52-week drug persistence rate was 85.8% (115/134), and the adverse reaction rate was 4.5% (6/134). Compared with first-line treatment group, biologic-experienced patients had a significantly higher proportion of dose-optimized therapy in second-line treatment group (45.5% vs. 22.1%, $P=0.004$). Multivariate logistic regression showed that the 14-week clinical response was a significant predictor of 52-week clinical remission, while perianal disease and intestinal surgery history were significant factors associated with treatment failure ($P<0.05$). **Conclusions** UST demonstrates significant efficacy in improving clinical and endoscopic outcomes for moderate-to-severe CD patients, with a favorable safety profile. Clinical response at 14 weeks is strongly predictive of clinical remission at 52 weeks. Patients with perianal disease or a history of intestinal surgery were at higher risk of treatment failure.

[Key words] Crohn's disease; efficacy; influencing factors; safety; ustekinumab

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类慢性肠道炎症性疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)^[1]。CD常引起腹痛、腹泻、便血、体重减轻等,部分患者发生肠梗阻、肠穿孔等并发症时需进行手术治疗,严重影响患者的身体健康和生活质量。但目前CD尚无法完全治愈,临床治疗目标多以诱导和缓解疾病,纠正营养缺乏,预防并发症,以及减少住院和手术次数为主^[2]。生物制剂治疗已被证实可促进IBD病情缓解,降低住院率和肠道手术率^[3]。乌司奴单抗克隆抗体(ustekinumab, UST)是全人源单克隆抗体,可靶向抑制白细胞介素(interleukin, IL)-12和IL-23的共同亚基p40而发挥肠道抗炎作用。由于国内研究数据有限,本研究旨在分享UST治疗中重度CD的真实世界数据,评估UST的临床和内镜疗效,分析影响药物疗效的因素,为临床医师提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2020年11月—2023年5月于浙江中医药大学附属第一医院和杭州市中医院采用UST治疗的中重度CD患者。纳入标准:(1)符合《中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)》^[4]中CD的诊断标准;(2)使用UST治疗;(3)年龄14~80岁;(4)基线克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评分^[5]>220分。排除标准:(1)具有UST使用禁忌证:对活性成分或辅料存在超敏反应,或存在活动性感染(如活动性结核病等);(2)合并恶

性肿瘤;(3)合并使用其他生物制剂;(4)临床资料不全。本研究通过浙江中医药大学附属第一医院和杭州市中医院伦理委员会审批(2024-KL-025-01, 2024KLL182)。

1.2 治疗方法 根据患者既往是否使用生物制剂治疗分为一线治疗组(未使用生物制剂治疗)与二线治疗组(使用生物制剂治疗)。根据患者体重计算首次UST剂量:体重≤55 kg,剂量为260 mg;体重55~85 kg,剂量为390 mg;体重>85 kg,剂量为520 mg;均采用静脉输注给药。之后每8周或12周皮下注射90 mg UST进行维持治疗。剂量优化治疗是指在治疗过程中根据药物临床疗效的主客观因素(超敏C反应蛋白、粪便钙卫蛋白、超声或影像或内镜检查结果、患者症状改善情况等)缩短UST注射周期至4~6周或重新静脉诱导治疗。治疗流程如图1所示。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 记录患者的基线特征,包括年龄、性别、吸烟状况、病程、蒙特利尔分型^[6](确诊年龄、病变部位、疾病行为)、肛周疾病、肠道手术史和CD相关药物使用情况等。

1.3.2 临床疗效与安全性评估

1.3.2.1 临床疗效评估 记录基线及第14周(±2周)、52周(±4周)的CDAI评分,计算疾病活动度。CDAI评分由既往1周的稀便次数(权重2)、腹痛程度(0~3分,权重5)、一般情况(0~4分,权重7)、腹外表现与并发症(每项1分,包括关节炎/关节痛、虹膜炎/葡萄膜炎、结节性红斑/坏疽性脓皮病/口腔溃疡、肛裂/

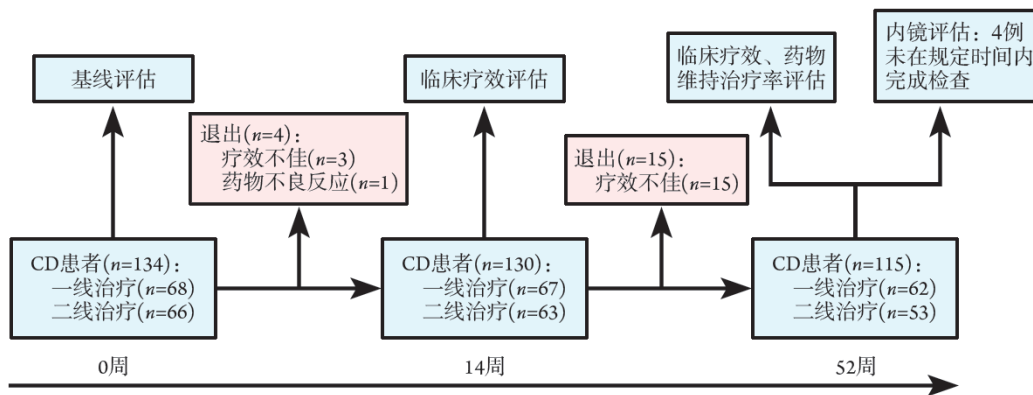


图1 乌司奴单抗克隆抗体(UST)治疗克罗恩病(CD)患者的流程

Fig.1 Flow chart of patients with Crohn's disease (CD) treated with ustekinumab (UST)

肛瘘/肛周脓肿、瘘管、发热, 权重 20)、使用阿片类止泻药(0~1 分, 权重 30)、腹部包块(无包块 0 分, 可疑 2 分, 肯定 5 分, 权重 10)、血细胞比容降低值(男 0.40, 女 0.37, 权重 6)、(标准体重-体重)/标准体重(权重 1)组成。乘以对应的权重后, 各项总分之和即 CDAI 评分。CDAI 评分 <150 分为缓解期, ≥ 150 分为活动期。其中 150~220 分为轻度, 221~450 分为中度, >450 分为重度。临床疗效评估包括临床缓解(CDAI 评分 <150 分)和临床应答(CDAI 评分较基线下降 ≥ 70 分)^[7]。基线、UST 治疗第 52 周(± 8 周)对患者进行内镜检查。内镜检查结果采用简化的克罗恩病内镜评分(simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD)^[8]进行评估。SES-CD 根据患者肠道溃疡大小、溃疡表面范围、肠道受累情况和有无狭窄等(分别计 0~3 分)进行评分, 累计分值越高提示病变越严重。内镜疗效包括内镜应答(SES-CD 评分较基线降低 $\geq 50\%$)和内镜缓解(SES-CD 评分 ≤ 2 分)。治疗失应答包括原发性失应答(对生物制剂初始治疗无反应)和继发性失应答(对生物制剂初始应答的患者随着时间推移失去反应)。治疗 52 周后缺少内镜评估、因疗效不佳更改治疗方案及因严重不良反应暂停 UST 治疗者均被纳入总人群以分析临床结果。因药物不良反应导致的停药者不纳入治疗失应答人群进行影响因素分析。

1.3.2.2 安全性评估 密切观察患者 UST 治疗期间的药物不良反应。药物不良反应指患者用药期间出现的与用药目的无关的有害反应, 如皮疹、发热、关节疼痛、疲劳乏力等。严重不良反应指药物导致的、迫使治疗终止的不良反应, 如严重过敏或感染等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。所有计量资料均不符合正态分布, 以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析药物持续治疗率; 采用多

因素 logistic 回归模型分析与第 52 周临床缓解或治疗失应答相关的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 共纳入 134 例 CD 患者, 其中一线治疗 68 例(50.7%), 二线治疗 66 例(49.3%)。二线治疗组患者病程长于一线治疗组, 肠道狭窄、肠道手术史、剂量优化治疗和既往生物制剂治疗的比例高于一线治疗组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组年龄、性别、吸烟、确诊年龄、病变部位、上消化道受累、肛周疾病、既往用药方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 临床疗效和内镜疗效评价 UST 治疗第 14 周时, 101 例(75.4%)达到临床应答, 45 例(33.6%)达到临床缓解。一线治疗与二线治疗的临床疗效比较差异无统计学意义(临床应答率: 77.9% vs. 72.7%, $\chi^2 = 0.491$, $P = 0.484$; 临床缓解率: 38.2% vs. 28.8%, $\chi^2 = 1.340$, $P = 0.247$)。UST 治疗第 52 周时, 107 例(79.9%)达到临床应答, 75 例(56.0%)达到临床缓解; 111 例完成内镜评估, 其中 95 例(70.9%)达到内镜应答, 52 例(38.8%)达到内镜缓解。一线治疗与二线治疗的临床疗效(临床应答率: 80.9% vs. 78.8%, $\chi^2 = 0.091$, $P = 0.763$; 临床缓解率: 60.3% vs. 51.5%, $\chi^2 = 1.047$, $P = 0.306$)和内镜疗效(内镜应答率: 76.5% vs. 65.2%, $\chi^2 = 2.080$, $P = 0.149$; 内镜缓解率: 42.6% vs. 34.8%, $\chi^2 = 0.858$, $P = 0.354$)比较差异无统计学意义。二线治疗组采取剂量优化治疗的比例明显高于一线治疗组(45.5% vs. 22.1%, $\chi^2 = 8.219$, $P = 0.004$)。

2.3 药物持续治疗率 治疗不足 14 周时, 有 3 例因疗效不佳更改为其他治疗方案, 1 例因药物不良反应中止用药。治疗第 14~52 周, 15 例因疗效不佳中止治疗。故第 52 周时药物持续治疗率为 85.8%(115/134)。一、二线治疗组中分别有 62 例和 53 例持续治

表1 两组克罗恩病(CD)患者基线特征比较

Tab.1 Comparison of the baseline characteristics between two groups of Crohn's disease (CD) patients

项目	总计(n=134)	一线治疗组(n=68)	二线治疗组(n=66)	Z/ χ^2	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	35.0(25.0, 51.3)	34.0(24.0, 51.5)	36.0(26.8, 51.8)	-0.376	0.707
性别[女, 例(%)]	46(34.3)	21(30.9)	25(37.9)	0.727	0.394
病程[年, M(Q ₁ , Q ₃)]	5.0(2.0, 10.0)	3(1.0, 10.0)	6(3.0, 10.3)	-2.968	0.003
吸烟[例(%)]	24(17.9)	13(19.1)	11(16.7)	0.137	0.711
确诊年龄[例(%)]				0.340	0.954
<17岁	5(3.7)	3(4.4)	2(3.0)		
17~40岁	79(59.0)	39(57.4)	40(60.6)		
>40岁	50(37.3)	26(38.2)	24(36.4)		
病变部位[例(%)]				1.305	0.521
回肠末端	53(39.6)	30(44.1)	23(34.8)		
结肠	20(14.9)	10(14.7)	10(15.2)		
回结肠	61(45.5)	28(41.2)	33(50.0)		
上消化道受累[例(%)]	36(26.9)	19(27.9)	17(25.8)	0.081	0.776
疾病行为[例(%)]				9.851	0.007
非狭窄非穿透	54(40.3)	36(52.9)	18(27.3)		
狭窄	66(49.3)	25(36.8)	41(62.1)		
穿透	14(10.4)	7(10.3)	7(10.6)		
肠道手术史[例(%)]	36(26.9)	12(17.6)	24(36.4)	5.971	0.015
肛周疾病[例(%)]	78(58.2)	35(51.5)	43(65.2)	2.577	0.108
剂量优化治疗[例(%)]	45(33.6)	15(22.1)	30(45.5)	8.219	0.004
既往用药[例(%)]					
美沙拉嗪	89(66.4)	44(64.7)	45(68.2)	0.181	0.670
免疫抑制剂	39(29.1)	24(35.3)	15(22.7)	2.563	0.109
糖皮质激素	42(31.3)	17(25.0)	25(37.9)	2.581	0.108
既往生物制剂治疗	66(49.3)	0	66(100.0)	134.000	<0.001

疗达52周, 一线治疗与二线治疗的药物持续治疗率比较差异无统计学意义(91.2% vs. 80.3%, log-rank $\chi^2=3.262$, $P=0.071$, 附图1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0841.2025.0306FJ>)。

2.4 UST治疗CD第52周临床缓解和治疗失应答的影响因素分析 单因素分析结果显示, 病程、病变部位、疾病行为、第14周临床应答为第52周临床缓解的影响因素($P<0.2$, 表2); 年龄、肛周疾病、肠道手术史、既往生物制剂治疗为第52周治疗失应答的影响因素($P<0.2$, 表3)。以UST治疗第52周达到临床缓解(未缓解=0, 缓解=1)和治疗失应答(否=0, 是=1)为因变量, 将上述单因素分析中 $P<0.2$ 的指标[病程(连续变量)、病变部位(回肠末端=1, 结肠=2, 回结肠=3)、疾病行为(非穿透非狭窄=1, 狭窄=2, 穿透=3)、第14周临床应答(否=0, 是=1)、年龄(连续变量)、肛周疾病(无=0, 有=1)、肠道手术史(无=0, 有=1)、既往生物制剂治疗(无=0, 有=1)]为自变量纳入多因素logistic回归模型, 结果显示, 第14周临床应答是第52周临床缓解的独立影响因素, 肛周疾

病和肠道手术史是第52周治疗失应答的独立影响因素($P<0.05$, 表4)。

2.5 安全性评估 UST治疗期间, 共6例发生药物不良反应, 发生率为4.5%(6/134)。其中5例为轻微不良反应(2例皮疹, 1例膝关节疼痛, 1例心悸, 1例恶心不适), 经处理后症状缓解并继续使用UST治疗; 1例因出现严重疲乏而暂停UST治疗, 发生率为0.7%(1/134)。

3 讨论

近年来, IBD的发病率呈逐年上升趋势, 临床治疗手段日新月异, 但尚未找到完全根治的方案。研究表明, 早期使用生物制剂治疗可有效控制炎症, 减少并发症, 降低肠道手术率, 改善患者预后, 提高生存质量^[9]。目前关于UST在CD中的疗效多见于国外报道。一项纳入1113例患者的多中心回顾性研究显示, 使用USD治疗1年后临床和内镜缓解率分别为40%和39%^[10], 与本研究结果接近。Sands等^[11]的研究显示, UST治疗第8、52周临床缓解率分

表2 乌司奴单抗克隆抗体(UST)治疗第52周临床缓解影响因素的单因素分析

Tab.2 Univariate analysis of influencing factors at week 52 clinical remission in patients treated with ustekinumab (UST)

因素	临床未缓解 (n=59)	临床缓解 (n=75)	Z/ χ^2	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	36.0(28.0, 46.0)	32.0(23.0, 54.0)	-0.847	0.397
病程[年, M(Q ₁ , Q ₃)]	6.0(3.0, 10.0)	5.00(1.0, 9.5)	-1.453	0.146
性别[例(%)]			0.211	0.646
女	19(32.2)	27(36.0)		
男	40(67.8)	48(64.0)		
吸烟[例(%)]			0.039	0.844
否	48(81.4)	62(82.7)		
是	11(18.6)	13(17.3)		
病变部位[例(%)]			4.470	0.107
回肠末端	20(33.9)	33(44.0)		
结肠	13(22.0)	7(9.3)		
回结肠	26(44.1)	35(46.7)		
上消化道受累 [例(%)]			0.712	0.399
否	41(69.5)	57(76.0)		
是	18(30.5)	18(24.0)		
疾病行为[例(%)]			3.437	0.179
非狭窄非穿透	21(35.6)	33(44.0)		
狭窄	34(57.6)	32(42.7)		
穿透	4(6.8)	10(13.3)		
肛周疾病[例(%)]			0.015	0.904
无	25(42.4)	31(41.3)		
有	34(57.6)	44(58.7)		
肠道手术史[例(%)]			0.712	0.399
无	41(69.5)	57(76.0)		
有	18(30.5)	18(24.0)		
第14周临床应答 [例(%)]			14.631	<0.001
否	24(40.7)	9(12.0)		
是	35(59.3)	66(88.0)		

别为50%和65%，该结果优于本研究，分析原因为该研究人群均为未使用过生物制剂治疗的CD患者。德国的一项研究显示，UST治疗CD短期(第8周)和长期(第48周)的综合缓解率[哈佛-布拉德肖指数(harvey-bradshaw index, HBI)≤4和(或)粪便钙卫蛋白<250 μg/g]分别为24.7%和26.9%^[12]，低于本研究结果，分析原因可能为该研究是通过生化参数粪便钙卫蛋白分析综合缓解率，低估了缓解患者的数量，且关于短期和长期疗效的评估时间节点存在差异。本研究发现，UST的整体持续治疗率为85.8%。加拿大一项回顾性研究显示UST治疗CD患者1年持续治疗率为82.9%^[13]，与本研究结果一致。二线治疗患者的病程较长、肠道狭窄比例较高，符合CD的自然

表3 乌司奴单抗克隆抗体(UST)治疗第52周治疗失应答影响因素的单因素分析

Tab.3 Univariate analysis of influencing factors of ustekinumab (UST) treatment loss of response at week 52

因素	非治疗失应答 (n=116)	治疗失应答 (n=18)	Z/ χ^2	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	34.0(24.8, 50.0)	38.0(31.0, 61.8)	-1.319	0.187
病程[年, M(Q ₁ , Q ₃)]	5.0(1.8, 10.0)	6.0(4.0, 8.8)	-0.641	0.522
性别[例(%)]			1.352	0.245
女	42(36.2)	4(22.2)		
男	74(63.8)	14(77.8)		
吸烟[例(%)]			0.000	1.000
否	95(81.9)	15(83.3)		
是	21(18.1)	3(16.7)		
病变部位[例(%)]			2.780	0.249
回肠末端	49(42.2)	4(22.2)		
结肠	16(13.8)	4(22.2)		
回结肠	51(44.0)	10(55.6)		
上消化道受累 [例(%)]			0.000	1.000
否	85(73.3)	13(72.2)		
是	31(26.7)	5(27.8)		
疾病行为[例(%)]			1.320	0.517
非狭窄非穿透	48(41.4)	6(33.3)		
狭窄	55(47.4)	11(61.1)		
穿透	13(11.2)	1(5.6)		
肛周疾病[例(%)]			5.396	0.020
无	53(45.7)	3(16.7)		
有	63(54.3)	15(83.3)		
肠道手术史[例(%)]			7.106	0.008
无	90(77.6)	8(44.4)		
有	26(22.4)	10(55.6)		
既往生物制剂治疗 [例(%)]			2.522	0.112
无	62(53.5)	6(33.3)		
有	54(46.6)	12(66.7)		

病程。研究发现，随着时间的推移，大多数患者会经历疾病进展，出现肠道狭窄和瘘管等并发症^[14]。本研究结果显示，一线治疗的疗效和药物持续治疗率均优于二线治疗，但差异并无统计学意义($P>0.05$)，推测可能与二线治疗患者采取剂量优化治疗策略有关(45.5% vs. 22.1%, $P=0.004$)。东南亚炎症性肠病中心的一项研究发现，2/3的IBD患者在UST治疗期间接受了剂量优化，且超过1/3的接受剂量优化治疗的患者在第52周达到疾病缓解^[15]。一项多中心观察性研究发现，使用UST剂量优化治疗可使超过1/2的患者恢复临床应答^[16]。上述两项研究结果与本研究不同，考虑与临床反应评估指标(生化参数、影像、内镜和症状)和样本量的差异有关。虽目前尚无

表4 乌司奴单抗克隆抗体(UST)治疗第52周临床缓解和治疗失应答影响因素的多因素logistic回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression analysis of influencing factors at week 52 clinical remission and treatment loss of ustekinumab (UST)

因素	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
临床缓解					
病程	-0.020	0.031	0.407	0.524	0.980(0.922~1.042)
病变部位					
回肠末端(参照)					1
结肠	-0.661	0.602	1.205	0.272	0.516(0.159~1.680)
回结肠	-0.151	0.406	0.139	0.709	0.860(0.388~1.905)
疾病行为					
非狭窄非穿透(参照)					1
狭窄	-0.384	0.406	0.892	0.345	0.681(0.307~1.511)
穿透	0.312	0.698	0.200	0.654	1.367(0.348~5.365)
第14周临床应答					
否(参照)					1
是	1.451	0.461	9.919	0.002	4.268(1.730~10.529)
治疗失应答					
年龄	0.028	0.018	2.467	0.116	1.029(0.993~1.066)
肛周疾病					
无(参照)					1
有	1.798	0.728	6.107	0.013	6.039(1.451~25.135)
肠道手术史					
无(参照)					1
有	1.236	0.578	4.567	0.033	3.443(1.108~10.699)
既往生物制剂治疗					
无(参照)					1
有	0.440	0.582	0.571	0.450	1.553(0.496~4.861)

明确的共识或指南指导何时采取剂量优化策略,但有研究发现,在UST治疗CD的过程中,临床医师采取经验性剂量优化手段可维持UST的长期临床有效性^[17]。因此,对于既往生物制剂治疗失败的患者,临床医师采取剂量优化治疗,包括缩短给药间隔或重新静脉诱导治疗,对提高UST的疗效是必要的。综上,对于中重度CD患者,无论其既往是否使用生物制剂治疗,UST治疗均具有较好的临床和内镜疗效及较高的药物持续治疗率。

本研究发现,早期临床应答与长期临床缓解存在相关性。德国的一项多中心真实世界研究表明,UST治疗CD患者第16周的临床应答可预测第48周的临床缓解^[12],此结论在其他研究中也有报道^[18]。本研究多因素logistic回归分析显示,肛周疾病是治疗失应答的独立影响因素。肛周疾病是CD患者的常见并发症,可能影响治疗反应和疾病管理。Parra等^[19]对245例使用UST治疗的CD患者进行回顾性研

究,发现肛周疾病与较低的临床缓解率相关。本研究发现,肠道手术史也是治疗失应答的独立影响因素。Wu等^[20]研究发现,对于既往接受过肠道手术的CD患者,使用UST治疗后内镜评分未明显降低,表明具有肠道手术史的CD患者UST治疗应答率可能较低;但该研究样本量较小,尚需要更大规模的临床研究来明确肠道手术史是否为UST治疗失应答的驱动因素。此外,有研究显示其他预测因素如吸烟、肠道狭窄及穿透性改变等也与UST治疗失败具有相关性^[21-22]。然而,病变部位对UST疗效的影响在不同研究中呈现不同的结果。Alric等^[23]的研究显示,病变在回肠的CD患者UST治疗第48周更容易获得临床缓解;Kucharzik等^[24]的研究却显示,相较于病变在回肠者,结肠病变的CD患者UST治疗第48周的疗效更佳。总之,明确与临床疗效相关的预测因素,针对患者特征进行个体化用药选择,可最大限度地提高疗效并降低治疗成本。

CD作为一种慢性终身性疾病,需要长期治疗,因此关注药物安全性十分必要。诸多研究证实了UST在IBD患者及特殊人群中具有较好的安全性^[25-28]。研究发现,UST与安慰剂的安全事件(包括轻微或严重不良反应、感染和导致停药的不良反应等)发生率相似^[29]。本研究中药物不良反应发生率为4.5%。在其他真实世界研究中,UST的不良反应发生率为5.8%~19.6%^[10,19,30-31]。本研究略低于其他研究,分析原因可能是本研究为回顾性研究,存在部分轻微不良反应未采取医疗干预、未在医疗记录中报告的情况。

本研究考虑了常见人口统计学指标和临床变量,包括性别、年龄、病程、病变部位、疾病行为、肠道手术史和既往用药等情况,且部分临床结局以内镜下表现为主要观察终点,客观性较高。本研究分析临床结局的预测因素可为治疗CD的药物选择提供科学依据。

综上所述,本研究结果表明,UST可有效改善中重度CD患者的临床疗效和内镜下表现,具有较高的维持治疗率和良好的药物安全性。第14周临床应答与第52周临床缓解具有相关性;存在肛周疾病和肠道手术史的患者更可能出现治疗失应答。但本研究仍存在一定局限性:(1)回顾性研究设计的证据等级低于随机对照研究,可能存在一些因素未被统计分析,如未统计合并用药情况,导致研究结果存在一定误差。(2)本研究采用双中心来源的数据,且样本量相对较小,研究时间有限,可能存在一定的统计偏倚。因此后续有必要在CD的临床治疗中进行更大规模、更长期的疗效和安全性评估。

【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] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. *Gut*, 2019, 68(Suppl 3): s1-s106.
- [3] Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, *et al.* Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(1): 3-13.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)[J]. 中华消化杂志, 2024, 44(2): 100-132.
- [5] Best WR, Beckett JM, Singleton JW, *et al.* Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study [J]. *Gastroenterology*, 1976, 70(3): 439-444.
- [6] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, *et al.* The montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications[J]. *Gut*, 2006, 55(6): 749-753.
- [7] Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, *et al.* A comprehensive review and update on Crohn's disease[J]. *Dis Mon*, 2018, 64(2): 20-57.
- [8] Narula N, Pray C, Wong ECL, *et al.* Categorising endoscopic severity of Crohn's disease using the modified Multiplier SES-CD [MM-SES-CD][J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(7): 1011-1019.
- [9] Khoudari G, Mansoor E, Click B, *et al.* Rates of intestinal resection and colectomy in inflammatory bowel disease patients after initiation of biologics: a cohort study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(5): e974-e983.
- [10] Johnson AM, Barsky M, Ahmed W, *et al.* The real-world effectiveness and safety of ustekinumab in the treatment of Crohn's disease: results from the success consortium[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(2): 317-328.
- [11] 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.
- [12] Kubesch A, Rueter L, Farrag K, *et al.* Short and long-term effectiveness of ustekinumab in patients with Crohn's disease: real-world data from a german IBD cohort[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2140.
- [13] Bressler B, Jones J, In TSH, *et al.* Real-world persistence of ustekinumab in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(10): 4421-4439.
- [14] Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, *et al.* Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review[J]. *Gut*, 2013, 62(7): 1072-1084.
- [15] Lim CT, Tay SW, Elangovan S, *et al.* Long-term effectiveness and persistence rate of ustekinumab dose intensification in a South East Asian inflammatory bowel disease center[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39(8): 1544-1553.
- [16] Olmedo Martín RV, Vázquez Morón JM, Martín Rodríguez MDM, *et al.* Effectiveness and safety of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease: a multicenter observational study[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2023, 115(12): 686-692.
- [17] Dalal RS, Pruce JC, Allegretti JR. Long-term outcomes after ustekinumab dose intensification for inflammatory bowel diseases [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, 29(5): 830-833.
- [18] Meserve J, Dulai P. Predicting response to vedolizumab in inflammatory bowel disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 76.
- [19] Parra RS, Chebli JMF, Queiroz NSF, *et al.* Long-term effectiveness and safety of ustekinumab in bio-naïve and bio-experienced anti-tumor necrosis factor patients with Crohn's disease: a real-world multicenter Brazilian study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 199.
- [20] Wu Y, Xu Y, Zhang G, *et al.* Clinical remission and transmural healing of ustekinumab in patients with Crohn's disease[J]. *J Peking Univ Health Sci*, 2024, 56(2): 253-259.
- [21] Lenti MV, Dolby V, Clark T, *et al.* 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]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(7): 856-866.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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. e112.
- [25] Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, *et al.* Efficacy and safety of maintenance ustekinumab for ulcerative colitis through 3 years: unifi long-term extension[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(8): 1222-1234.
- [26] Onali S, Pugliese D, Caprioli FA, *et al.* An objective comparison of vedolizumab and ustekinumab effectiveness in Crohn's disease patients' failure to TNF-alpha inhibitors[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(8): 1279-1287.
- [27] Chugh R, Long MD, Jiang Y, *et al.* Maternal and neonatal outcomes in vedolizumab- and ustekinumab-exposed pregnancies: results from the PIANO registry[J]. *Am J Gastroenterol*, 2024, 119(3): 468-476.
- [28] Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, *et al.* Real world experience with ustekinumab in children and young adults at a tertiary care pediatric inflammatory bowel disease center[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 69(1): 61-67.
- [29] Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y, *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.e574.
- [30] Nagano K, Hata E, Asano T, *et al.* Safety and effectiveness of ustekinumab for Crohn's disease in Japanese post-marketing surveillance in biologic-naïve and -experienced conriemed[J]. *Crohns Colitis 360*, 2023, 5(1): otad001.
- [31] Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, *et al.* Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(6): 1017-1030.