

# 1 例对英夫利西单抗失应答肛瘻型克罗恩病患者的病例分析



王梦柯<sup>1</sup>, 陈禾凤<sup>2</sup>

1. 河南大学淮河医院药学部 (河南开封 475000)
2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科 (上海 200001)

**【摘要】** 1 例反复发作的难治性肛瘻型克罗恩病患者使用英夫利西单抗出现继发性失应答, 经治疗药物监测, 联合硫唑嘌呤及剂量强化后仍无法达到预期治疗目标。临床药师参与其个体化药物治疗及监护过程, 参考相关指南与文献后, 对英夫利西单抗失应答的危险因素及原因进行分析, 建议转换方案首选乌司奴单抗。治疗过程中, 除了临床药师协助医师制定药物治疗方案, 同时进行疗效和不良反应监护与随访, 用药 12 周后患者粪便钙卫蛋白和 C 反应蛋白明显下降且实现瘻管愈合。本文可为类似复杂肛瘻型克罗恩病患者经优化治疗后英夫利西单抗仍失应答的方案调整提供用药参考。

**【关键词】** 肛瘻型克罗恩病; 英夫利西单抗; 失应答; 乌司奴单抗

## Loss of response to infliximab in patients with perianal fistulizing Crohn's disease: a case report

WANG Mengke<sup>1</sup>, CHEN Hefeng<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

2. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital affiliated to Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200001, China

Corresponding author: CHEN Hefeng, Email: charlottechf@139.com

**【Abstract】** A refractory Crohn's disease patient with recurrent perianal fistulas failed to overcome the secondary loss of response to infliximab (IFX) after therapeutic drug monitoring, intensified anti-TNF dosing and in combination with azathioprine. Throughout the treatment process, clinical pharmacists assisted physicians in analyzing the risk factors and causes for loss of response, providing evidence for an individualized treatment strategy, and monitoring the efficacy and safety of the treatment. According to the relevant guidelines and literature, ustekinumab was the preferred biological agent after anti-TNF failure in perianal fistulizing Crohn's disease (pfCD). At the 12-week follow-up, fecal calprotectin and C-reactive protein decreased markedly, and the patient achieved fistula healing. This case provides references for current management strategy and perspective in IFX secondary non-responders with refractory pfCD, especially those who have undergone optimization therapy.

**【Keywords】** Perianal fistulizing Crohn's disease; Infliximab; Loss of response; Ustekinumab

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202405039

通信作者: 陈禾凤, 硕士, 主管药师, Email: charlottechf@139.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种主要累及胃肠道的慢性、非特异性、复发性、炎症性疾病,其并发症主要包括瘘管、肠腔狭窄、肠梗阻、肛周病变 (肛周脓肿、肛周瘘管等) 和肠穿孔等,病程长者可发生癌变<sup>[1]</sup>。肛周病变是 CD 最常见的并发症,发生率在 20%~40%,亚洲国家可能高达 30.3%~58.8%,且约 26% 的 CD 患者在确诊后 20 年内出现肛周瘘管<sup>[2]</sup>。CD 合并肛周病变 (尤其是肛周瘘管) 可引起肛周区域的疼痛、肿胀等,是侵袭性病变的标志。有研究<sup>[3]</sup>报道,合并肛周病变的 CD 患者疲劳程度更高,且合并肛瘘的 CD 患者患结直肠癌的风险较正常人群增加 3 倍。因此,CD 合并肛瘘 (perianal fistulising CD, pfCD) 严重影响患者的生活质量,对患者及其家庭和社会均有较大负担。pfCD 的治疗提倡手术与药物治疗相结合,近年来,生物制剂尤其是肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 抑制剂的出现,显著地改善了患者的预后<sup>[4]</sup>。英夫利西单抗 (infliximab, IFX) 是 pfCD 的一线治疗药物,但其长期疗效有限<sup>[1]</sup>。一项 Meta 分析研究<sup>[4]</sup>发现,约 38% 的 CD 患者使用 IFX 时出现失应答,可能导致疾病无法控制甚至再次恶化。pfCD 患者复发率高,临床常需要升级治疗以应对不良后果,且是 IFX 失应答的高危人群<sup>[5-6]</sup>。因此,探讨 pfCD 的治疗对减轻患者负担、改善预后十分必要,本文报道 1 例 IFX 失应答后增加 IFX 剂量并联合硫唑嘌呤后仍失应答的 pfCD 患者的病例,临床药师通过文献分析探讨 IFX 优化治疗后仍失应答 pfCD 患者的危险因素,协助医生将方案转换为乌司奴单抗 (ustekinumab, UST),并对患者进行药学监护,为临床药师在 CD 治疗中的切入点提供思路。本研究已获得患者的知情同意。

## 1 病例资料

患者,女,29 岁,身高 162 cm,体重 53 kg,因“肛周疼痛 10 年余,确诊 CD 9 年,便血 3 月余”为主诉于 2023 年 10 月入住上海交通大学医学院附属瑞金医院。患者 2013 年诊断为肛瘘,外院行手术治疗。2014 年诊断为 CD 合并肛周脓肿 (A2L1B1p) 和高位复杂型肛瘘,予美沙拉嗪肠溶片和环丙沙星栓治疗。2016 年患者自觉症状好转,停用美沙拉嗪肠溶片。2017 年 4 月患者因发热、腹痛伴腹泻至上海交通大学医学院附属瑞

金医院就诊,诊断为 CD 活动期合并肛周脓肿和肛瘘 (A2L3B2p),排除禁忌后予英夫利西单抗 (Cilag AG,批号不详) 300 mg, ivd, 分别于第 0、2、6 周及之后每 8 周给药诱导及维持缓解,予环丙沙星栓控制肛周感染,症状好转。2019 年行治疗药物监测发现患者 IFX 血药浓度下降,抗药抗体血清浓度较低 (报告未见),联合硫唑嘌呤片 50 mg, qd。后硫唑嘌呤片加量至 100 mg qd,但效果不佳。2019 年 3 月起 IFX 加量至 400 mg, ivd, 每 8 周 1 次 (q8w), 2021 年自行停用硫唑嘌呤片。2021 年至本次入院前规律使用环丙沙星栓及 IFX 400 mg, ivd, q8w (末次给药时间为 2023 年 9 月 14 日)。2023 年 9 月患者出现便血和肛周脓肿,大便 2~3 次/天,遂至上海交通大学医学院附属瑞金医院就诊。患者无吸烟饮酒等不良嗜好,无食物药物过敏史。患者母亲 15 年前确诊溃疡性结肠炎和强直性脊柱炎,无其他家族病史。

入院体检: T 37.0 °C, P 106 次/分, R 18 次/分, BP 103/63 mmHg, 大便 2 次/天, 无便血。查体: 心律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音; 双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音; 腹平软, 无压痛, 无反跳痛。患者近 3 个月体重下降 > 5%, 且存在影响消化吸收的胃肠道疾病, 营养风险筛查 (nutritional risk screening, NRS-2002) 评分 3 分, 为轻度营养不良。辅助检查: 粪便钙卫蛋白 839.90  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 39  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 肝素结合蛋白 136.93  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 血清淀粉样蛋白 98.07  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 白蛋白 34  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 血红蛋白 92  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 红细胞比容为 0.284%, 血清铁 3.00  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 铁饱和度 5.50%; 巨细胞病毒和 EB 病毒筛查均为阴性; 艰难梭菌检测阴性; 结核菌素试验阴性, 结核阴性。胸部 CT 未见明显异常; 心脏超声未见明显异常。小肠 CT 提示: 小肠、结肠 CD (部分活动性炎症), 内瘘, 肛瘘。小肠镜提示: 肛管溃疡形成, 结肠可见多发阿弗他溃疡, 回盲瓣宽大溃疡形成, 轻度狭窄, 末端回肠可见多发纵行溃疡, 同时可见双腔征, 疑似窦道或假憩室开口, 诊断为 CD 活动期 (A2L3B3p), CD 活动指数 (Crohn's disease activity index, CDAI) 评分为 420。

住院期间给予补液, 注射用头孢曲松钠联合

甲硝唑氯化钠注射液抗感染，由肠内营养粉剂联合流质饮食逐渐过渡到肠内营养混悬液（SP）全肠内营养治疗。考虑患者疾病进展，IFX 失效，经多学科联合会诊讨论后调整治疗方案为：乌司奴单抗（Janssen-Cilag International NV，批号不详）260 mg，ivd，此后每 8 周 UST 90 mg，皮下注射。

患者用药 4 周、8 周、12 周后来院复查，一般情况均较前好转，大便次数较前减少（每天约

1~2 次，未再便血），且未再腹痛，第 12 周患者体重增加至 55 kg，部分检验结果变化见表 1，粪便钙卫蛋白、CRP 等炎症指标和 CDAI 评分进行性下降，红细胞比容和血红蛋白进行性升高。12 周时复查 CT 提示：盆腔部分小肠、结肠肠壁增厚，未提示肠痿；胸部 CT 未见明显异常。随访至 12 周的体征变化及检验检查结果提示患者对 UST 有应答。

表1 使用UST前后检验结果

Table 1. Changes after injection of UST

检验时间	粪便钙卫蛋白 ( $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ )	CRP ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	血清淀粉样蛋白 ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	血红蛋白 ( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	红细胞比容 (%)	CDAI评分
0周	839.90	39	98.07	92	0.284	420
4周	-	8.46	-	105	0.333	330
8周	-	-	-	111	0.359	320
12周	35.7	5	4.80	120	0.371	300

## 2 讨论

### 2.1 患者IFX失应答的原因分析及优化治疗方案评价

失应答是指使用某种生物制剂后未能控制疾病活动的现象。通常分为原发性失应答（primary non-response, PNR）和继发性失应答（secondary non-response, SNR）。PNR 是指在生物制剂最初 6 周诱导缓解无效。SNR 是指在生物制剂治疗初期有原发性应答的患者在维持缓解治疗阶段出现病情恶化或复发<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>表明，约 2/3 的患者由于 PNR、SNR 或不良反应等停止 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗。IFX 失应答的原因复杂且不明确，可能受性别、年龄、体重指数（body mass index, BMI）、药物谷浓度、疾病活动性标志物（如 CRP、粪便钙卫蛋白、白蛋白和疾病活动度评分等）、是否合并肛痿和狭窄或穿透性病变、是否累及结肠、合并药物及遗传多态性等多种因素的影响<sup>[8-9]</sup>。患者青年女性，疾病表现包括结肠受累、合并肛痿及合并狭窄和穿透性病变（肠痿），治疗前粪便钙卫蛋白水平较高、CRP 升高、白蛋白水平较低，血药谷浓度不足，具有多项 IFX 失应答的危险因素，属于失应答的高危人群。且 IFX 用药期间临床症状反复，目前疾病处于活动期，结合其临床症状及检验检查结果，符合 SNR 的表现。

生物制剂失应答从机制上可分为药动力学相关失应答及药效学相关失应答，前者主要是由药物清除速率加快使血药浓度低于有效浓度所致，如炎症负荷较高、BMI 较大或白蛋白偏低等因素可能加速 IFX 的清除<sup>[9]</sup>。药效学相关失应答主要是由于 TNF- $\alpha$  抑制剂与 TNF- $\alpha$  的结合被阻断或疾病为非 TNF- $\alpha$  途径所致。目前国内外指南共识均推荐 IFX 失应答的患者采用治疗药物监测评估药物浓度和抗药抗体浓度<sup>[1, 6, 10]</sup>，综合分析失应答产生原因，指导临床决策。本例患者 IFX 谷浓度不足且抗药物抗体阴性，可考虑强化药物治疗，即增加 IFX 剂量、缩短给药间隔或联合免疫抑制剂。多项研究<sup>[11-12]</sup>发现，提高 IFX 剂量至  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  或缩短给药间隔至 4 周或 6 周是缓解失应答的有效方法，但  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , q6w 与双倍剂量方案（ $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , q8w 或  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , q4w）在提高应答率和维持应答方面无显著差异。此外，联合免疫抑制剂可提高 IFX 的血药浓度，出现失应答后加用免疫抑制剂，IFX 血清水平升高，超过 60% 患者再次出现临床应答<sup>[13]</sup>。《中国克罗恩病诊治指南（2023）》<sup>[1]</sup>建议 IFX 用于 CD 诱导缓解治疗时，若无制衡因素，联合使用硫唑嘌呤或甲氨蝶呤（弱推荐）。尽管免疫抑制剂可提高 IFX 的血药浓度，但研究发现，IFX 联合硫唑嘌呤可提高临床缓解率<sup>[1]</sup>，联合甲氨蝶呤对于提升临床缓解率、CDAI 及 CRP 等指标无显著获

益<sup>[14]</sup>。近期一项在儿童 CD 患者中进行的研究也同样发现, IFX 联合甲氨蝶呤未提高应答率, 且未显著改善疼痛及疲劳症状<sup>[15]</sup>。因此, 患者首选 IFX 联合硫唑嘌呤更为适宜。此外, 抗菌药物在 pfCD 的治疗中也十分重要, 有研究表明 TNF- $\alpha$  抑制剂联合抗菌药物治疗 24 周后应答率更高, 且多个指南均推荐生物制剂联合使用环丙沙星或甲硝唑<sup>[1, 6, 10]</sup>。患者 2017 年起使用 IFX 联合环丙沙星进行治疗, SNR 后行治疗药物监测考虑患者暂未对 IFX 产生耐药, 增加了硫唑嘌呤及 IFX 剂量 (400 mg, q8w) 优化治疗方案, 治疗方案合理。然而近年患者症状仍反复, 此次入院小肠镜提示肛管溃疡形成, 结肠可见多发阿弗他溃疡, 回盲瓣宽大溃疡形成, 轻度狭窄, 末端回肠可见多发纵行溃疡, 因此考虑疾病处于活动期且再次进展。

## 2.2 对 IFX 优化治疗失应答的 pfCD 患者如何转换治疗

IFX 经过剂量优化仍然无法达到 pfCD 预期的治疗目标时应当转换治疗方案<sup>[16]</sup>。传统药物治疗 pfCD 的疗效并不理想, 研究<sup>[6]</sup>表明, 美沙拉嗪对瘘管愈合无显著影响, 糖皮质激素可能使瘘管复发、恶化甚至增加手术干预的风险。2019 年欧洲克罗恩病和结肠炎组织 (ECCO) 指南<sup>[10]</sup> 强烈推荐 IFX 用于 pfCD; 建议阿达木单抗 (adalimumab, ADA) 可用于 pfCD, 因其可能在 IFX PNR 或 SNR 患者中发挥作用; 无充足证据证实 UST 和维得利珠单抗 (vedolizumab, VDZ) 在 pfCD 中的作用。美国胃肠病协会 (AGA) 临床实践指南 (2021)<sup>[6]</sup> 强烈推荐 IFX 用于 pfCD; 建议使用 ADA、UST 和 VDZ, 但因证据尚不充足, 对这 3 种生物制剂无优先推荐顺序; 同时指南指出对 IFX SNR 的 CD 患者推荐 ADA 或 UST, 可尝试 VDZ。《中国克罗恩病诊治指南 (2023)》<sup>[1]</sup> 推荐 IFX 用于 pfCD 的治疗; 建议 ADA、UST 用于 pfCD; VDZ 可考虑用于 pfCD 的治疗。综上所述, 除 AGA 临床实践指南 (2021) 外, 欧洲与中国指南的推荐意见中未明确推荐 IFX SNR 后应使用何种生物制剂, 仅在推荐意见的补充说明中提出 ADA 或 UST 可能有效, 且均未对 IFX 优化治疗失应答的 pfCD 患者应如何治疗做出统一推荐。临床药师查阅文献, 结合该患者 CD 治疗用药史与医生共同探讨其后续诱导缓解

的治疗方案。

一项涉及 13 222 例炎症性肠病患者的真实世界研究<sup>[17]</sup> 发现, 若 CD 患者对一种 TNF- $\alpha$  抑制剂失应答时, 后续治疗方案更换为非 TNF- $\alpha$  抑制剂的有效性高于更换为另一种 TNF- $\alpha$  抑制剂, SNR 患者中得到了相同的结论; 但非 TNF- $\alpha$  抑制剂 VDZ 和 UST 的有效性无显著差异。一项 SEAVUE III b 临床试验<sup>[18]</sup> 对 UST 和 ADA 在中重度活动期 CD 患者中的作用进行对比发现, 第 52 周时接受 UST 与 ADA 治疗的患者临床缓解率 (65% vs. 61%,  $P=0.42$ ) 和内镜应答率 (42% vs. 37%,  $P=0.35$ ) 无显著差异, 但接受 UST 的患者临床应答率、腹痛程度及排便频率显著优于 ADA。该研究作者后续对 pfCD 进行亚组分析, 结果发现 UST 组患者瘘管缓解率为 53.8% (7/13), 而 ADA 组患者瘘管缓解率为 37.5% (6/16)<sup>[19]</sup>。近期一项研究<sup>[20]</sup> 对比了 TNF- $\alpha$  抑制剂、VDZ 和 UST 治疗 CD 后腔管狭窄和肛周病变的发生率, 结果提示 TNF- $\alpha$  抑制剂组与 UST 组的肛周病变发生率无显著差异, 但显著低于 VDZ 组。一项回顾性研究<sup>[21]</sup> 同样发现, 在合并瘘管的 CD 患者中, 与 VDZ 相比, UST 具有更长的手术干预间隔和更低的停药率。因此, 综合目前的文献研究结果, UST 可能更适用于 TNF- $\alpha$  抑制剂失应答的 pfCD 患者。此外, 值得注意的是, III 期诱导试验和 II 期随机对照临床试验分别提示 Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1) 抑制剂乌帕替尼和非戈替尼有助于 pfCD 患者的瘘管缓解, 并可缓解肛周疼痛<sup>[22-23]</sup>。因此, JAK1 抑制剂在 pfCD 患者中可能具有较好的应用前景, 但仍需要在更大的人群中进行验证。部分病例报道发现不同作用机制的生物制剂或 JAK1 抑制剂联用可用于治疗难治性 CD 及合并瘘管等并发症的患者<sup>[24]</sup>, 但其收益与不良反应的风险尚需得到更多验证。

本例患者使用 IFX 后出现 SNR, 且在优化治疗后疾病仍进展。对于 IFX SNR 的 pfCD 患者, 现有指南未对 UST 和 ADA 做出具体推荐, 但结合文献分析, UST 有效性可能高于 ADA<sup>[17-19]</sup>, 但仍需要大样本的头对头临床试验进行验证; II、III 期试验提示口服选择性 JAK1 抑制剂对瘘管型 CD 可能有较好的疗效, 但目前研究数量有限, 且非戈替尼暂未在中国上市。因此综合考虑, 临床药师协助医生将患者的治疗方案更换为 UST,

若后续治疗效果不佳可考虑缩短给药间隔<sup>[25]</sup>或转换为乌帕替尼。结合患者用药史发现患者依从性较差,症状缓解后未规律复查且多次自行停药,且联合硫唑嘌呤及增加 IFX 剂量后也未规律行治疗药物监测,因此患者在院期间临床药师多次向患者强调用药依从性及定期复查的重要性,若出现发热或其他疑似感染症状时应及时就诊,同时临床药师对患者进行用药教育和不良反应监护,反复强调肠内营养对诱导缓解的重要性,确保临床用药安全有效。患者使用 UST 后复查,整体情况较前好转。因此,虽然暂未行内镜复查,但患者的临床症状及生化指标均提示其对 UST 产生应答。

综上所述,本例患者使用 IFX 后出现 SNR,联合硫唑嘌呤及剂量强化后依然失应答。临床药师根据相关指南、文献,利用药动学、药效学、临床药物治疗学等知识分析失应答的危险因素及原因,为临床医师制定后续治疗方案提供用药建议,同时对患者进行疗效和不良反应监护,并根据 UST 的规范化使用流程对后续的疗效和不良反应进行随访。此外,临床药师在患者出院时对其生活和饮食相关的注意事项进行宣教,强调肠内营养的重要性,使药学服务贯穿患者治疗始终。本次病例分析为早期识别 IFX 失应答的危险因素、失应答后的优化治疗、优化治疗后仍失应答的方案调整提供了参考与建议,同时有助于临床药师更好地为 CD 患者提供药学服务,进一步提升药物治疗的有效性及安全性。

## 参考文献

- 1 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].中华炎症肠病杂志(中英文),2024,8(1):2-32. DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20240108-00006.
- 2 Yamamoto T, Nakase H, Watanabe K, et al. Diagnosis and clinical features of perianal lesions in newly diagnosed Crohn's disease: subgroup analysis from inception cohort registry study of patients with Crohn's disease (iCREST-CD)[J]. J Crohns Colitis, 2023, 17(8): 1193-1206. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad038.
- 3 El-Hussuna A, Lemser CE, Iversen AT, et al. Risk of anorectal cancer in patients with Crohn's disease and perianal fistula: a nationwide Danish cohort study[J]. Colorectal Dis, 2023, 25(7): 1453-1459. DOI: 10.1111/codi.16581.
- 4 Qiu Y, Chen BL, Mao R, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF $\alpha$  dose intensification in Crohn's disease[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(5): 535-554. DOI: 10.1007/s00535-017-1324-3.
- 5 Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(3): 760-767. DOI: 10.1038/ajg.2008.88.
- 6 Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2496-2508. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.022.
- 7 Schultheiss JPD, Mahmoud R, Louwers JM, et al. Loss of response to anti-TNF $\alpha$  agents depends on treatment duration in patients with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(10): 1298-1308. DOI: 10.1111/apt.16605.
- 8 Zhang QW, Shen J, Zheng Q, et al. Loss of response to scheduled infliximab therapy for Crohn's disease in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. J Dig Dis, 2019, 20(2): 65-72. DOI: 10.1111/1751-2980.12698.
- 9 Juillerat P, Sokol H, Froehlich F, et al. Factors associated with durable response to infliximab in Crohn's disease 5 years and beyond: a multicenter international cohort[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(1): 60-70. DOI: 10.1097/mib.0000000000000225.
- 10 Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(1): 4-22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
- 11 Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort[J]. Gut, 2009, 58(4): 492-500. DOI: 10.1136/gut.2008.155812.
- 12 Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(3): 349-

357. DOI: [10.1111/j.1365-2036.2010.04523.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04523.x).
- 13 Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, et al. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(8): 1128-1134. DOI: [10.1111/apt.13994](https://doi.org/10.1111/apt.13994).
- 14 Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 681-688. e1. DOI: [10.1053/j.gastro.2013.11.024](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.024).
- 15 Kappelman MD, Wohl DA, Herfarth HH, et al. Comparative effectiveness of anti-TNF in combination with low-dose methotrexate vs anti-TNF monotherapy in pediatric Crohn's disease: a pragmatic randomized trial[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(1): 149-161. e7. DOI: [10.1053/j.gastro.2023.03.224](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.224).
- 16 Srinivasan A, Gilmore R, van Langenberg D, et al. Systematic review and meta-analysis: evaluating response to empiric anti-TNF dose intensification for secondary loss of response in Crohn's disease[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022, 15: 17562848211070940. DOI: [10.1177/17562848211070940](https://doi.org/10.1177/17562848211070940).
- 17 Kapizioni C, Desoki R, Lam D, et al. Biologic therapy for inflammatory bowel disease: real-world comparative effectiveness and impact of drug sequencing in 13 222 patients within the UK IBD BioResource[J]. *J Crohns Colitis*, 2024, 18(6): 790-800. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjad203](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad203).
- 18 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. DOI: [10.1016/s0140-6736\(22\)00688-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00688-2).
- 19 Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Gasink C, et al. Perianal fistula closure in patients receiving ustekinumab: results from the SEAVUE and STARDUST trials[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(Supplement\_1): i460. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjab232.622](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.622).
- 20 McCurdy JD, Stwalley D, Olsen MA, et al. Comparative effectiveness of biologic therapies in preventing penetrating complications in patients with Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(2): 377-385. e5. DOI: [10.1016/j.cgh.2023.08.017](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.08.017).
- 21 Newman KL, Johnson LA, Stidham RW, et al. Vedolizumab more likely to be discontinued than ustekinumab in anti-TNF-experienced patients with fistulizing Crohn's disease[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2023, 16: 17562848221148254. DOI: [10.1177/17562848221148254](https://doi.org/10.1177/17562848221148254).
- 22 Colombel JF, Irving P, Rieder F, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for the treatment of fistulas and fissures in patients with Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(Supplement\_1): i620-i623. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjac190.0621](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac190.0621).
- 23 Reinisch W, Colombel JF, D'haens GR, et al. Efficacy and safety of filgotinib for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease [DIVERGENCE 2]: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Crohns Colitis*, 2024, 18(6): 864-874. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjae003](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae003).
- 24 Yang E, Panaccione N, Whitmire N, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(11): 1031-1038. DOI: [10.1111/apt.15719](https://doi.org/10.1111/apt.15719).
- 25 Meserve J, Ma C, Dulai PS, et al. Effectiveness of reinduction 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. DOI: [10.1016/j.cgh.2021.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.10.002).

收稿日期: 2024年05月17日 修回日期: 2024年07月31日

本文编辑: 冼静怡 周璐敏