DOI:10.16016/j.2097-0927.202401072

维得利珠单抗与英夫利昔单抗在中重度溃疡性结肠炎患者中的真实世界研究

孟锐萍,黄宝宝,刘 恩,林 辉,刘 诚,魏皓祺,苏加庆,周建云,谢 霞 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院消化内科

[**摘要**] **目的** 通过多中心回顾性队列研究比较维得利珠(vedolizumab,VDZ)和英夫利昔单抗(infliximab,IFX)在中重度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)患者中的疗效和安全性。**方法** 收集2021年1月至2023年1月于西南地区三家医院就诊的中重度UC患者,所有患者均为生物制剂初始治疗且接受IFX或VDZ治疗至少14周。比较两组患者的14周及52周无激素缓解率、临床缓解率、内镜缓解率,并记录治疗期间的不良事件。分别以治疗14周和52周能否达到黏膜愈合为因变量,首先通过单因素分析探索影响14周和52周黏膜愈合的危险因素,再进行多因素logistic回归分析进一步明确影响14周和52周实现黏膜愈合的危险因素。**结果** 共纳入151例中重度UC患者,在进行1∶1倾向性评分匹配(propensity score matching,PSM)后,每组各纳入57例患者进行分析比较。两组患者在14周及52周无激素缓解率、临床缓解率无明显差异($P>0.05$);14周内镜缓解率,VDZ组40.4%(23/57)明显高于IFX组22.8%(13/57)($P=0.044$),而52周内镜缓解率则无明显差异[64.5%(20/31) *vs* 59.5%(22/37),$P=0.669$]。多因素Logistic回归分析结果显示,病变范围为左半结肠炎(E2)[vs 全结肠炎(E3)](OR:0.46,95% *CI*:0.21~0.98,$P=0.045$)是影响14周实现黏膜愈合的独立危险因素;病程≥36个月(OR:0.25,95% *CI*:0.09~0.66,$P=0.005$)是影响52周实现黏膜愈合的独立危险因素。两组不良事件发生率无统计学差异(1.8% *vs* 7.0%,$P=0.360$)。**结论** VDZ和IFX具有相似的疗效和安全性,均可作为中重度UC患者的一线选择。

[**关键词**] 溃疡性结肠炎;维得利珠单抗;英夫利昔单抗
[**中图法分类号**] R181.23; R392.11; R574.62 [**文献标志码**] A

A real-world study of vedolizumab versus infliximab in patients with moderate to severe ulcerative colitis

MENG Ruiping, HUANG Baobao, LIU En, LIN Hui, LIU Cheng, WEI Haoqi, SU Jiaqing, ZHOU Jianyun, XIE Xia
Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To compare the efficacy and safety of vedolizumab (VDZ) and infliximab (IFX) for moderate to severe ulcerative colitis (UC) patients through a multicenter retrospective cohort study. **Methods** All patients with moderate to severe UC who were naive to biologic agents and treated with IFX or VDZ for at least 14 weeks at 3 hospitals in Southwest China between January 2021 and January 2023 were retrospectively enrolled. The efficacy evaluation indicators, including steroid-free clinical remission rates, clinical remission rates and endoscopic remission rates at weeks 14 and 52 were compared between the 2 groups. The occurrence of adverse events during treatment were recorded. Taking whether mucosal healing could be achieved after 14 and 52 weeks of treatment as the dependent variable, firstly, univariate analysis was performed to analyze the risk factors affecting mucosal healing at weeks 14 and 52, and then multivariate logistic regression analysis was applied to identify the independent risk factors of mucosal healing at the 2 time

[**基金项目**] 医院青年博士人才孵化计划项目(2022YQB068);重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX0184)
[**通信作者**] 谢 霞, E-mail: xiexia0128@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

points. **Results** A total of 151 patients with moderate to severe UC were included, after propensity score matching (PSM), each group included 57 patients. There were no significant differences in the steroid-free clinical remission rate and clinical remission rate between the 2 groups at weeks 14 and 52 ($P>0.05$). The endoscopic remission rate at week 14 was significantly higher in the VDZ group than the IFX group [40.4% (23/57) *vs* 22.8% (13/57), $P=0.044$], but no such difference was observed at week 52 [64.5% (20/31) *vs* 59.5% (22/37), $P=0.669$]. Multivariate logistic regression analysis showed that left-sided disease (E2) [*vs* pancolitis (E3)] ($OR=0.46$, 95%*CI*: 0.21~0.98, $P=0.045$) was independent risk factor for mucosal healing at week 14 and a disease duration ≥36 months ($OR=0.25$, 95%*CI*: 0.09~0.66, $P=0.005$) was independent risk factor for mucosal healing at week 52. No statistical difference was observed in the incidence of adverse events between the 2 groups (1.8% *vs* 7.0%, $P=0.360$). **Conclusion** VDZ and IFX have similar efficacy and safety, and both can be used as first-line options for patients with moderate to severe UC.

[**Key words**] ulcerative colitis; vedolizumab; infliximab

Supported by the Incubation Project of Youth Doctoral Talents of Second Affiliated Hospital (2022YQB068) and the General Program of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTB2022NSCQ-MSX0184). Corresponding author: XIE Xia, E-mail: xiexia0128@163.com

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),其特征是持续的黏膜炎症,从直肠向近端延伸,并存在癌变的风险,临床症状主要表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重等,也可合并肠外表现[1-3]。UC 传统治疗药物包括:5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、激素、免疫抑制剂等,随着生物制剂和小分子药物的出现,UC 患者的预后得到显著提高[4]。

目前国内外指南均推荐生物制剂可与激素平行选择,用于中重度 UC 患者的诱导治疗,甚至在一些合并高危因素的 UC 患者中可直接作为一线用药[5-7]。既往研究已证实,英夫利昔单抗(infliximab,IFX)和较维得利珠(vedolizumab,VDZ)是临床上最常用的两种生物制剂[8-9]。其中,IFX 的作用机制是通过与抗肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)结合来减轻炎症反应[10];而 VDZ 的作用机制是通过特异性识别淋巴细胞表面的 α4β7 整合素受体,并与之结合,从而阻断淋巴细胞向肠道炎症部位运输[11]。在 ACT1 和 GEMINI1 试验中也均证实 IFX 和 VDZ 对 UC 有明显的疗效[10-11],但目前关于两者疗效和安全性直接比较的研究尚未得出一致的结论。同时,国内缺乏直接比较 IFX 与 VDZ 的相关研究,为此,我们开展了一项多中心回顾性队列研究,比较 VDZ 与 IFX 的疗效和安全性,为指导中重度 UC 患者的用药选择提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究是一项多中心、真实世界的回顾性研究,收集了西南地区三家医院 2021 年 1 月到 2023 年 1 月就诊的中重度 UC 患者。纳入标准为:①年龄≥18 岁;②根据指南[12]明确诊断为中重度 UC 的患者(即:Mayo 评分为 6-12 分的患者);③生物制剂初治并且接受 VDZ 或 IFX 治疗至少 14 周的患者。排除标准:①分类不明的 IBD 患者;②内镜下 Mayo 评分<2 分的患者;③既往接受除 VDZ、IFX 之外的其他生物制剂治疗的患者;④既往有结肠切除术手术史的患者;⑤怀孕的患者;⑥缺乏肠镜结果或其他临床资料无法进行基线 Mayo 评分的患者。本研究已通过中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院医学伦理委员会(2023-研第 080-01)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 入组的患者根据所接受治疗的生物制剂,将其分为 VDZ 治疗组和 IFX 治疗组(图 1)。相关协变量信息从患者的电子诊疗记录中获得,包括:①患者基本信息:年龄、性别、体质量指数、吸烟史、病程;②既往用药史:5-ASA、激素或者免疫抑制剂的用法用量;③疾病特征:根据蒙特利尔分型[13]所确定的病变累及范围、临床症状(大便次数、腹痛、便血情况等)、内镜下 Mayo 评分、改良 Mayo 评分和根据改良 Mayo 评分所确定的疾病严重程度;④是否合并其他感染:结核、乙肝、巨细胞病毒、EB 病毒、艰难梭菌等;⑤实验室指标:血沉、超敏 C 反应蛋白、血小板等炎症指标,血红蛋白、白蛋白等营养指标。

1.2.2 药物治疗方法 VDZ 的用法用量为静脉输注 300 mg/次,按照第 0 周、2 周、6 周进行输注,后续每隔 8 周给予相同剂量输注;IFX 的用量根据体重来进行计算,静脉输注 5~10 mg/kg,按照第 0 周、2 周、6 周进行输注,后续每隔 8 周给予相同剂量输注。两组均可根据治疗效果和药物浓度对治疗方案进行优化。

1.2.3 疗效评价及相关定义 疗效评价指标包括

14周及52周的无激素缓解率、临床缓解率和内镜缓解率。无激素缓解是指部分Mayo评分(排便次数+便血情况)≤1分,且至少4周内无任何形式激素的使用[14-15];临床缓解是指排便次数正常、无腹痛和便血[16];内镜缓解是指内镜下Mayo评分≤1分[17];黏膜愈合是指内镜下Mayo评分=0分[16];治疗优化是指根据药物浓度或疗效增加输注生物制剂的频次或者剂量[18]。

1.2.4 安全性评价 记录治疗期间的不良反应,包括:输液反应、迟发性过敏反应、合并感染、免疫系统疾病、肿瘤等。

1.3 统计学方法

数据分析由SPSS 25.0软件完成。缺失数据(本研究缺失<5%)采用多重插补法进行填补。采用Shapiro-Wilk检验来检验定量资料是否符合正态分布。符合正态分布的定量资料用均数±标准差(standard deviation, SD)表示,并使用Student's t 检验进行比较分析;符合偏态分布的定量资料用中位数(四分位数间距)表示,并用Mann-Whitney U检验对变量进行比较分析。定性数据用百分比表示,并使用卡方检验和Fisher's精确检验进行分析。所有分析均采用双侧统计检验。P <0.05被认为有统计学差异。

通过R语言(4.0版本)进行倾向性匹配分析,采用多变量logistic回归倾向性评分进行1∶1最邻近匹配,并验证匹配后组间基线值的可比性,以平衡因基线值差异对两组疗效比较所造成的影响。治疗药物作为分组指标(VDZ治疗组和IFX治疗组),所有基线特征[性别、年龄、BMI、病程、吸烟史、肠外表现、疾病部位、疾病严重程度、Mayo评分、炎症指标(ESR、Hs-crp、PLT)、营养指标(ALB、Hb)、联合用药和潜伏感染]为协变量。

在匹配队列中用Kaplan-Meier生存曲线来描述两种治疗药物实现临床缓解所需的时间,并通过log-rank检验来比较两种药物实现临床缓解所需的时间是否具有统计学差异。

用logistic回归分别探索与影响14周和52周实现黏膜愈合的危险因素。首先进行单因素分析,分析结果以比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)表示,然后将 P 值<0.2的因素及可能具有临床意义的因素纳入多因素分析。P 值<0.05被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征

我们筛选了254例UC患者,根据纳排标准,最终纳入了151例中重度UC患者(图1)。入组患者平均年龄为45岁,男性占63.6%,平均病程为55.4个月。对于病变范围,50例(33.1%)为左侧病变(E2),101例(66.9%)为全结肠炎(E3)。根据治疗药物分为VDZ治疗组(n=58)和IFX治疗组(n=93)。

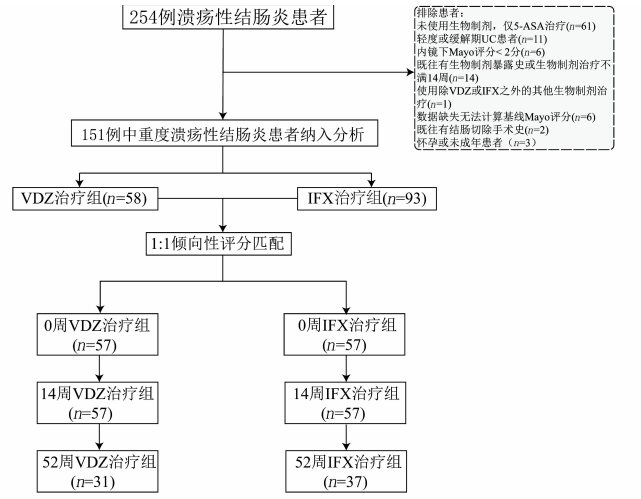


图1 入组患者流程图。缩写:5-ASA,5-氨基水杨酸;UC,溃疡性结肠炎;VDZ,维多珠单抗;IFX,英夫利昔单抗

VDZ治疗组和IFX治疗组在人口基线特征中具有统计学差异。VDZ治疗组的患者年龄更大(55岁 *vs* 41岁,P<0.001)、具有更低的血小板水平(256×10^9/L *vs* 313×10^9/L,P=0.004)和更高的白蛋白水平(40.8 g/L *vs* 37.1 g/L,P=0.019)(表1)。采用1∶1最邻近倾向性评分匹配后,各基线值的标准化平均差异(Standardized Mean Difference, SMD)基本<0.1,均衡性较好(图2)。匹配后各组分别有57例患者,组间基线值均无统计学差异(P>0.05)。

2.2 治疗14周后疗效评估

治疗14周后,匹配队列中VDZ治疗组有1例患者在第10周增加了一次生物制剂输注,另外2例是IFX治疗组的患者,其中1例是在第10周增加了一次生物制剂的输注,另外1例从第14周开始在原有治疗剂量上增加了300 mg的输注剂量(1.8% *vs* 3.5%,P>0.999)。VDZ组与IFX组比较,无激素缓解率无统计学差异[68.4%(39/57) *vs* 66.7%(38/57),P=0.841];临床缓解率也无明显差异[63.2%(36/57) *vs* 56.1%(32/57),P=0.445];但VDZ组的内镜缓解率高于IFX组[40.4%(23/57) *vs* 22.8%(13/57),P=0.044](图3 A)。将两种生物制剂治疗14周的Mayo评分、炎症指标和营养指标进行比较,结果显示,治疗14周后VDZ组的Mayo评分明显低于IFX组(Mayo=2分 *vs* Mayo=4分,P=0.043),但炎症指标(ESR、Hs-crp、PLT)和营养指标(ALB、Hb)无明显统计学差异(P>0.05)(表2)。

表 1 VDZ 治疗组和 IFX 治疗组的人口学特征[n(%), M($P25$, $P75$), $\bar{x}\pm s$]

	匹配前				匹配后			
	VDZ(n=58)	IFX(n=93)	P 值	SMD	VDZ(n=57)	IFX(n=57)	P 值	SMD
性别,男性,n(%)	39(67.2)	57(61.3)	0.460	0.123	38(66.7)	38(66.7)	>0.999	0.000
年龄,岁,中位数(IQR)	55(37,65)	41(28,52)	<0.001	0.632	54(37,65)	47(35,60)	0.139	0.091
BMI,kg/m^2,均值±SD	21.6±3.1	20.7±3.4	0.083	0.292	21.5±3.1	21.2±3.2	0.642	0.087
病程,月,中位数(IQR)	36(12,102)	36(12,60)	0.182	0.416	36(12,84)	36(12,66)	0.486	0.079
有吸烟史,n(%)	18(31.0)	19(20.4)	0.141	0.141	17(29.8)	15(26.3)	0.677	0.077
肠外表现,n(%)	4(6.9)	3(3.2)	0.519	0.174	3(5.3)	1(1.8)	0.309	0.084
病变范围,n(%)			0.668	0.039			>0.999	0.069
E2	18(31.0)	32(34.4)			18(31.6)	18(31.6)		
E3	40(69.0)	61(65.6)			39(68.4)	39(68.4)		
疾病严重程度,n(%)			0.597	0.088			0.646	0.085
中度	47(81.0)	72(77.4)			46(80.7)	44(77.2)		
重度	11(19.0)	21(22.6)			11(19.3)	13(22.8)		
Mayo 评分,中位数(IQR)	9(7,10)	9(7,10)	0.994	0.011	8(7,10)	9(7,10)	0.681	0.079
ESR,mm/h,中位数(IQR)	22(7,38)	28(14,43)	0.061	0.400	23(8,38)	21(9,36)	0.832	0.080
Hs-crp,mg/L,中位数(IQR)	6.4(2.0,28.1)	10.7(4.2,34.8)	0.226	0.102	6.1(1.8,29.1)	10.3(4.5,29.5)	0.332	0.047
PLT,×10^9/L,中位数(IQR)	256(199,326)	313(235,434)	0.004	0.442	260(205,329)	293(231,396)	0.180	0.073
Hb,g/L,中位数(IQR)	127(112,140)	120(102,134)	0.059	0.309	126(111,140)	125(114,135)	0.437	0.120
ALB,g/L,中位数(IQR)	40.8(35.6,44.1)	37.1(31.2,41.8)	0.019	0.365	40.7(35.6,44.1)	37.7(32.3,43.9)	0.340	0.095
联合用药,n(%)								
5-ASA	19(32.8)	24(25.8)	0.357	0.153	19(33.3)	16(28.1)	0.542	0.113
激素	6(10.3)	7(7.5)	0.763	0.100	5(8.8)	4(7.0)	0.728	0.065
免疫抑制剂	2(3.4)	6(6.5)	0.669	0.133	2(3.5)	3(5.3)	0.647	0.085
潜伏性感染,n(%)								
结核	4(6.9)	2(2.2)	0.306	0.243	4(7.0)	1(1.8)	0.170	0.098
乙肝	2(3.4)	1(1.1)	0.677	0.170	2(3.5)	1(1.8)	0.558	0.109

缩写:VDZ,维多珠单抗;IFX,英夫利昔单抗;SMD,标准化平均差异;IQR,分位数间距;SD,标准差;BMI,体质指数;ESR,血沉;Hs-crp,超敏 C 反应蛋白;PLT,血小板;Hb,血红蛋白;ALB,白蛋白;5-ASA,5-氨基水杨酸

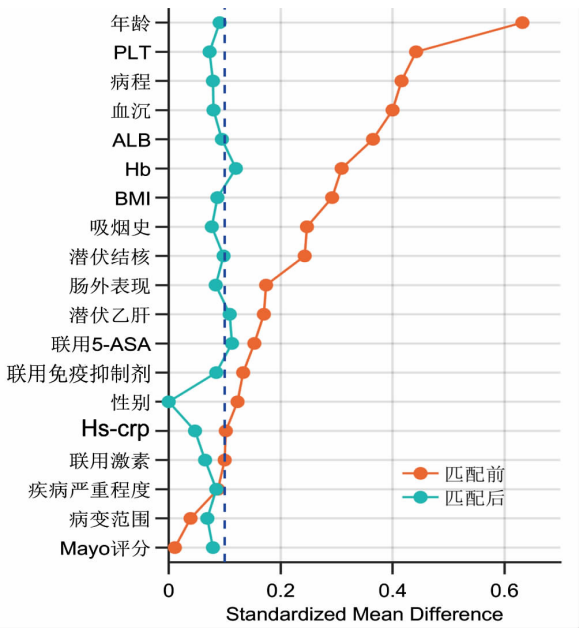
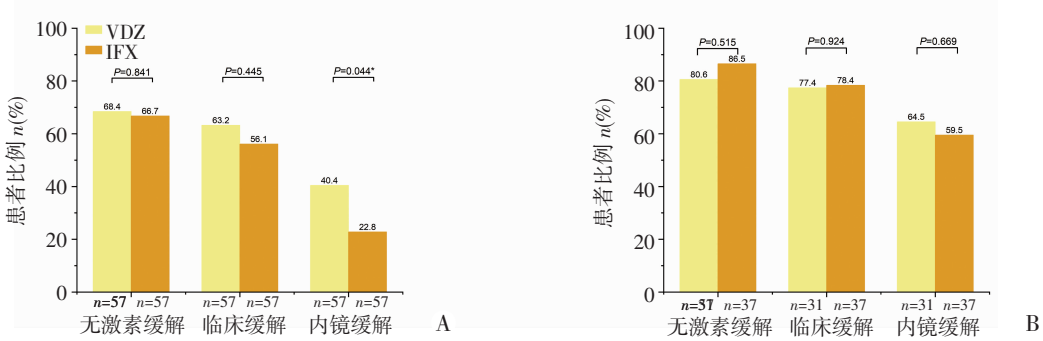


图 2 各基线指标匹配前后的标准化平均差异

2.3 治疗 52 周后疗效评估

在匹配队列中共有 68 例患者完成了随访,其中 VDZ 治疗组 31 例,IFX 治疗组 37 例(表 3)。共有 3 例患者经历了治疗优化,均为 IFX 治疗组的患者,其中 2 例分别从 22 周和 38 周开始在原有治疗剂量上增加了 100 mg 的生物制剂输注剂量,另外 1 例在第 10 周增加了一次生物制剂的输注,VDZ 组无患者经历治疗优化(0.0% *vs* 5.3%,P=0.242)。治疗 52 周后,VDZ 组和 IFX 组无激素缓解率无统计学差异[80.6%(25/31) *vs* 86.5%(32/37),P=0.515];临床缓解率也无统计学差异[77.4%(24/31) *vs* 78.4%(29/37),P=0.924];内镜缓解率仍无明显统计学差异[64.5%(20/31) *vs* 59.5%(22/37),P=0.669](图 3B)。

图 4 展示了在匹配队列中两种治疗药物实现临床缓解所需要的时间,VDZ 组所需的中位时间为 109 天,而 IFX 组为 128 天,无明显统计学差异(P=0.268)。



VDZ,维多珠单抗;IFX,英夫利昔单抗

图 3 VDZ 和 IFX 在 14 周(A)和 52 周(B)的无激素缓解率、临床缓解率和内镜缓解率

表 2 比较 VDZ 组和 IFX 组在 14 周的 Mayo 评分、炎症指标和营养指标 [$M(P25, P75)$, $\bar{x}\pm s$]

	VDZ($n=57$)	IFX($n=57$)	P 值
Mayo 评分	2(1,6)	4(2,6)	0.043
ESR,mm/h	7.6(5.0,12.5)	7.5(4.0,23.8)	0.920
Hs-crp,mg/L	1.1(0.5,2.6)	0.9(0.5,4.7)	0.936
PLT,$\times10^9$/L	223(176,277)	225(180,310)	0.773
Hb,g/L	131(121,142)	128(108,145)	0.309
ALB,g/L	43.8±3.2	42.9±8.0	0.462

缩写:IQR,四分位数间距;SD,标准差;ESR,血沉;Hs-crp,超敏 C 反应蛋白;PLT,血小板;Hb,血红蛋白;ALB,白蛋白;VDZ,维多珠单抗;IFX,英夫利昔单抗。

表 3 随访终点事件

	VDZ	IFX
治疗中止		
症状改善	2	2
感染	–	–
更换治疗药物		
治疗无效	4	4
过敏反应	–	2
继发性失应答	–	–
肝功能异常	–	–
结肠切除术	1	4
随访时间未满 52 周	19	8

缩写:VDZ,维多珠单抗;IFX,英夫利昔单抗

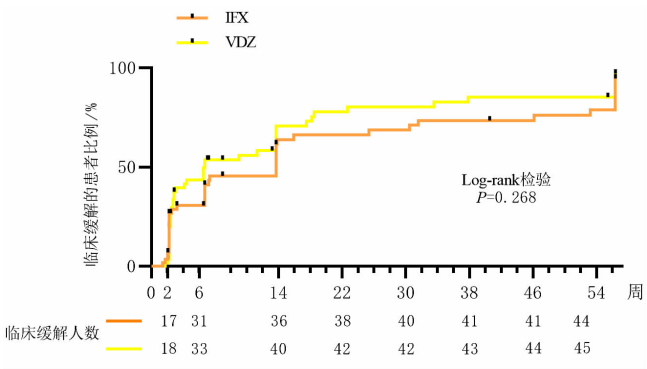


图 4 在匹配队列中,两种治疗药物实现临床缓解所需时间的 Kaplan-Meier 曲线

2.4 影响黏膜愈合的相关因素

以生物制剂治疗 14 周后是否实现黏膜愈合为因变量,单因素的分析结果显示,未发现与 14 周黏膜愈合相关的影响因素。将单因素分析中 $P<0.2$ 和可能具有临床意义的因素都纳入多因素 logistic 回归,结果表明,病变范围 E2(vs E3)(OR:0.46, 95% CI:0.21-0.98,$P=0.045$)是影响 14 周实现黏膜愈合的危险因素,其余因素均与 14 周实现黏膜愈合无关(表 4)。

在随访满 52 周的 94 例患者中,以生物制剂治疗 52 周后是否实现黏膜愈合为因变量,单因素的分析结果显示,病程≥36 个月(vs <36 个月)(OR:0.27,95% CI:0.12-0.67,$P=0.005$)是影响 52 周实现黏膜愈合的危险因素,其余因素均与 52 周黏膜愈合无关。将单因素分析中 $P<0.2$ 和可能具有临床意义的因素都纳入多因素 logistic 回归,结果表明,病程≥36 个月(vs <36 个月)(OR:0.25,95% CI:0.09-0.66,$P=0.005$)仍是影响 52 周实现黏膜愈合的危险因素,其余因素均与 52 周实现黏膜愈合无关(表 5)。

2.5 安全性分析

随访期间,VDZ 组有 1.8%(1/57)的患者发生不良事件,IFX 组有 7.0%(4/57)的患者发生不良事件($P=0.360$)。其中,VDZ 组的 1 例患者新发 EB 病毒感染;而在 IFX 组 4 例发生不良事件的患者中,1 例患者新发 EB 病毒感染,1 例患者新发病毒性肺炎,另外 2 例患者发生过敏反应。

在匹配队列中,5 例患者因生物制剂治疗无效而行结肠切除术,其中 1 例患者是 VDZ 治疗组,另外 4 例患者是 IFX 治疗组(1.8% *vs* 7.0%,$P=0.360$)。

表 4 在 151 名患者中用 logistic 回归探讨与 14 周黏膜愈合的有关因素

	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% *CI*)	*P* 值	*OR*(95% *CI*)	*P* 值
性别(男)	1.13(0.58-2.21)	0.723	-	-
年龄(≥40 岁)	0.99(0.51-1.92)	0.977	-	-
BMI	1.01(0.92-1.12)	0.824	-	-
吸烟史(有)	2.01(0.95-4.27)	0.068	1.91(0.86-4.24)	0.114
病程(≥36 月)	0.70(0.37-1.34)	0.280	0.76(0.38-1.52)	0.436
内镜下 Mayo 评分(3 分)	0.76(0.39-1.49)	0.428	0.77(0.37-1.62)	0.497
疾病严重程度(重度)	0.72(0.32-1.61)	0.426	0.81(0.32-2.05)	0.652
ALB(<35 g/L)	0.80(0.40-1.59)	0.518	0.95(0.42-2.13)	0.897
Hs-crp(>10 mg/L)	0.70(0.37-1.33)	0.273	0.73(0.35-1.51)	0.389
病变范围(E2)	0.55(0.27-1.11)	0.092	0.46(0.21-0.98)	0.045
生物制剂(IFX)	0.53(0.27-1.02)	0.058	0.58(0.29-1.18)	0.133

缩写:OR,比值比;CI,可信区间;BMI,体质指数;ALB,白蛋白;Hs-crp,超敏 C 反应蛋白;IFX,英夫利昔单抗。

表 5 在 94 名患者中用 logistic 回归探讨与 52 周黏膜愈合的有关因素

	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% *CI*)	*P* 值	*OR*(95% *CI*)	*P* 值
性别(男)	0.86(0.37-2.04)	0.735	-	-
年龄(≥40 岁)	0.63(0.27-1.47)	0.284	-	-
BMI	1.03(0.91-1.17)	0.617	-	-
吸烟史(有)	1.32(0.52-3.39)	0.561	0.92(0.32-2.65)	0.878
病程(≥36 月)	0.27(0.12-0.67)	0.005	0.25(0.09-0.66)	0.005
内镜下 Mayo 评分(3 分)	0.83(0.36-1.91)	0.654	1.22(0.45-3.34)	0.701
疾病严重程度(重度)	0.59(0.20-1.75)	0.342	0.54(0.13-2.22)	0.393
ALB(<35 g/L)	1.04(0.43-2.52)	0.928	1.33(0.47-3.78)	0.596
Hs-crp(>10 mg/L)	0.46(0.20-1.07)	0.072	0.48(0.18-1.25)	0.131
病变范围(E2)	1.00(0.45-2.22)	0.997	1.13(0.40-3.18)	0.813
生物制剂(IFX)	0.73(0.30-1.76)	0.478	0.63(0.23-1.70)	0.357

缩写:OR,比值比;CI,可信区间;BMI,体质指数;ALB,白蛋白;Hs-crp,超敏 C 反应蛋白;IFX,英夫利昔单抗。

3 讨论

UC 是一种进展性疾病,既往研究显示接受传统药物治疗 12 个月的中重度 UC 患者中,超过 70%的患者疾病不能得到完全控制,并且严重影响患者生活质量[19],随着生物制剂的问世,目前越来越多的患者升级为生物制剂治疗。但是,目前关于临床上两种常用的生物制剂(VDZ 和 IFX)的疗效比较研究仍无一致结论,尤其是在生物制剂初治的中重度 UC 患者中,因此,我们开展了一次回顾性队列研究,为中国中重度 UC 患者的生物制剂选择提供临床思路。本研究通过多中心真实世界研究发现 VDZ 和 IFX 在 14 周的无激素缓解率分别为 68.4%和 66.7%,临床缓解率分别为 63.2%和 56.1%;52 周的无激素缓解率分别为 80.6%和 86.5%,临床缓解率分别为 77.4%和 78.4%。两者具有相似的无激素缓解率及临床缓解率。既往回顾性分析及 Meta 分析也发现,VDZ 和抗肿瘤坏死因子-α(anti-tumor necrosis factor-α, TNF-α)单克隆抗体在 52 周的无激素缓解率、临床缓解率无明显差异[20]。而且在对老年 UC 患者(≥60 岁)开展的回顾性队列研究中也同样发现,VDZ 或 IFX 在治疗 3 个月、6 个月、12 个月后具有相似的临床缓解率[3],这与我们的研究结果一致,因此对于中重度 UC 患者来说,两种生物制剂均可以很好地实现临床缓解。

UC 的长期治疗目标是内镜缓解,甚至是组织学缓解[16]。我们研究显示 VDZ 治疗 14 周及 52 周内镜缓解率分别是 40.4%和 64.5%,这与既往研究结果一致,VICTORY 研究报告显示生物制剂初始治疗的患者,经过 VDZ 治疗 6 个月和 12 个月后内镜改善(内镜下 Mayo 评分≤1 分)率分别为 36%和 65%[21];我们的研究也显示,IFX 治疗 14 周及 52 周内镜缓解率分别是 22.8%和 59.5%,这与既往 ACT 1 试验结果相近,该研究结果显示接受 IFX(5 mg/kg)治疗的患者,54 周内镜缓解率(内镜下 Mayo 评分≤1 分)为 45.5%[10]。但关于 VDZ 和 IFX 的内镜缓解率比较说法不一,有研究显示 VDZ 与 IFX 在诱导内镜缓解(内镜下 Mayo 评

分≤1 分)上无明显统计学差异,且 IFX52 周黏膜愈合(内镜下 Mayo 评分=0 分)高于 VDZ,IFX 治疗的 UC 患者实现黏膜愈合的可能性是 VDZ 治疗的 5.1 倍以上[20]。在一些回顾性研究和 Meta 分析中发现 VDZ 与 IFX 在诱导和维持内镜缓解方面无明显统计学差异[9, 22-23]。而我们的研究结果还发现,VDZ14 周的内镜缓解率高于 IFX,52 周则无明显差异,这与既往的研究结果可能存在差异,究其原因可能是我们所有入组患者均为生物制剂初治患者并且绝大多数患者无肠外表现,因此,对于生物制剂初治的中重度 UC 患者来说,VDZ 的内镜缓解是否优于 IFX,仍需大量前瞻性试验来进一步验证。

在临床使用过程中,药物不良事件是医患都关注的问题,我们研究发现 VDZ 与 IFX 均是安全的,而且两种生物制剂的不良事件发生率无统计学差异。既往也有研究报道,IFX 与 VDZ 安全性相当[24-25]。一项关于生物制剂和小分子药物在中重度 UC 患者中的安全性评估中发现,VDZ 的安全性最好[26]。而且在维持治疗期间,VDZ 发生感染的风险最低[27]。同时,在一些事后分析和回顾性队列研究中也能得出一致结论,VDZ 比 IFX 更具安全性[20, 23, 28-29],这可能与 VDZ 靶向作用于肠道病变部位有关[30],不过 VDZ 作为新型生物制剂,还需要更长时间的随访结果进一步证实。本研究存在的局限性:①本研究为回顾性小样本队列研究,不是随机对照大样本研究,因此存在一定的选择性偏倚,有待于大样本随机对照、头对头的研究进一步临床验证;②内镜下疗效评估可能存在主观性,因病人来自不同中心,不同中心的内镜医生水平存在一定差异,这导致内镜下 Mayo 评分可能存在一定主观性;③部分患者随访时间不满 52 周,52 周失访率为 16.7%,可能会对 52 周疗效和安全性评估造成一定偏倚。

总之,在中重度 UC 患者中,VDZ 和 IFX 在诱导和维持无激素缓解和临床缓解方面具有同样的疗效,并且具有相似的安全性,VDZ 及 IFX 均可以作为中重度 UC 的一线选择。

参考文献:

[1] UNGARO R, MEHANDRU S, ALLEN P B, *et al*. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1756-1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.

[2] ROGLER G, SINGH A, KAVANAUGH A, *et al*. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management[J]. Gastroenterology, 2021, 161(4): 1118-1132. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.042.

[3] ADAR T, FALECK D, SASIDHARAN S, *et al*. Comparative safety and effectiveness of tumor necrosis factor α antagonists and vedolizumab in elderly IBD patients: a multicentre study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(7): 873-879. DOI: 10.1111/apt.15177.

[4] BHATTACHARYA A, OSTERMAN M T. Biologic therapy for ulcerative colitis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(4): 717-729. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.08.002.

[5] 王化虹. 使用生物制剂治疗溃疡性结肠炎的思考[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(4): 255-259. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2023.04.04.
WANG H H. Thoughts on the use of biological agents for treating ulcerative colitis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2023, 31(4): 255-259. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2023.04.04.

[6] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210304-00136.
Chinese Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Treatment Quality Control Evaluation Center, Gastroenterology Branch Inflammatory Bowel Group of Chinese Medical Association. Consensus on biological agents in treating patients with inflammatory bowel disease[J]. Chin J Dig, 2021, 41(6): 366-378. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210304-00136.

[7] RUBIN D T, ANANTHAKRISHNAN A N, SIEGEL C A, *et al*. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(3): 384-413. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000152.

[8] NARULA N, WONG E C L, MARSHALL J K, *et al*. Comparative efficacy for infliximab *vs* vedolizumab in biologic naive ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(7): 1588-1597.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.038.

[9] CHOLAPRANEE A, HAZLEWOOD G S, KAPLAN G G, *et al*. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(10): 1291-1302. DOI: 10.1111/apt.14030.

[10] RUTGEERTS P, SANDBORN W J, FEAGAN B G, *et al*. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2462-2476. DOI: 10.1056/NEJMoa050516.

[11] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1215734.

[12] 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. DOI: 10.19538/j.nk2018090106.
WU K C, LIANG J, RAN Z H, *et al*. Chinese consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (Beijing, 2018)[J]. Chin J Pract Intern Med, 2018, 38(9): 796-813. DOI: 10.19538/j.nk2018090106.

[13] SATSANGI J, SILVERBERG M S, VERMEIRE S, *et al*. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications[J]. Gut, 2006, 55(6): 749-753. DOI: 10.1136/gut.2005.082909.

[14] DOLINGER M T, SPENCER E A, LAI J, *et al*. Dual biologic and small molecule therapy for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2021, 27(8): 1210-1214. DOI: 10.1093/ibd/izaa277.

[15] PARAMSOTHY S, KAMM M A, KAAKOUSH N O, *et al*. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1218-1228. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4.

[16] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.

[17] PONTE A, PINHO R, FERNANDES S, *et al*. Impact of histological and endoscopic remissions on clinical recurrence and recurrence-free time in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(12): 2238-2244. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001275.

[18] HUPE M, RIVIERE P, NANCEY S, *et al*. Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(9): 852-860. DOI: 10.1111/apt.15680.

[19] VAN ASSCHE G, PEYRIN-BIROULET L, STURM A, *et al*. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months—Multicenter European cohort study[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(6): 592-600. DOI: 10.1016/j.dld.2016.01.011.

[20] ALLAMNENI C, VENKATA K, YUN H F, *et al*. Comparative effectiveness of vedolizumab *vs*. infliximab induction therapy in ulcerative colitis: experience of a real-world cohort at a tertiary inflammatory bowel disease center[J]. Gastroenterology Res, 2018, 11(1): 41-45. DOI: 10.14740/gr934w.

[21] NARULA N, PEERANI F, MESERVE J, *et al*. Vedolizumab for ulcerative colitis: treatment outcomes from the VICTORY consortium[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(9): 1345. DOI: 10.1038/s41395-018-0162-0.

[22] BONOVAS S, LYTRAS T, NIKOLOPOULOS G, *et al*. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(4): 454-465. DOI: 10.1111/apt.14449.

[23] BRESSLER B, YARUR A, SILVERBERG M S, *et al*. Vedolizumab and anti-tumour necrosis factor α real-world outcomes in biologic-Naïve inflammatory bowel disease patients: results from the EVOLVE study[J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(10): 1694-1706. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab058.

[24] SINGH S, IVERSEN A T, ALLIN K H, *et al*. Comparative outcomes and safety of vedolizumab *vs* tumor necrosis factor antagonists for older adults with inflammatory bowel diseases[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(9): e2234200. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34200.

[25] PEYRIN-BIROULET L, ARKKILA P, ARMUZZI A, *et al*. Comparative efficacy and safety of infliximab and vedolizumab therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 291. DOI: 10.1186/s12876-022-02347-1.

[26] LASA J S, OLIVERA P A, DANESE S, *et al*. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(2): 161-170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0.

[27] SINGH S, MURAD M H, 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. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.01.008.

[28] SHEEHAN J L, COHEN-MEKELBURG S. Positioning infliximab and vedolizumab in the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2022, 162(6): 1764-1765. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.002.

[29] LUKIN D, FALECK D, XU R, *et al*. Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumor necrosis factor antagonist therapy for ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(1): 126-135. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.003.

[30] SINGH S, ALLEGRETTI J R, SIDDIQUE S M, *et al*. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1465-1496.e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007.

(收稿:2024-01-18;修回:2024-04-07)
(编辑 邓强庭)