

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.21.008  
文章编号: 1005-8982 (2024) 21-0052-06

综述

## 生物制剂治疗炎症性肠病失应答的研究 现状及进展\*

木出布都木, 欧阳淼

(中南大学湘雅医院 消化内科, 湖南 长沙 410008)

**摘要:** 过去的二十年中, 随着炎症性肠病(IBD)研究的不断深入, 生物制剂对中度、重度IBD的治疗愈发重要, 但生物制剂的失应答使得IBD的治疗依然面临巨大挑战, 目前尚无对该类患者治疗的临床建议或指南。该文就各生物制剂治疗IBD的失应答情况做一综述, 并深入了解目前生物制剂失应答的研究现状, 为IBD的临床治疗提供一定参考。

**关键词:** 炎症性肠病; 生物制剂; 原发性失应答; 继发性反应丧失

**中图分类号:** R574

**文献标识码:** A

## Current research status and progress in biologic therapy for inflammatory bowel disease non-response\*

Muchu Bu-du-mu, Ouyang Miao

(Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University,  
Changsha, Hunan 410008, China)

**Abstract:** In the past two decades, with the deepening of the research on inflammatory bowel disease, biologics have become more and more important for the treatment of moderate to severe inflammatory bowel disease, but the failure of biologics to respond to the treatment of IBD still faces great challenges, and there are no clinical recommendations or guidelines for the treatment of such patients. This article reviews the response of various biological agents in the treatment of inflammatory bowel disease and understands the current research progress of biological agent response, so as to provide some reference for the clinical treatment of IBD.

**Keywords:** inflammatory bowel disease; biologics; primary non-response; secondary loss of response

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因未明的慢性非特异性炎症性疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。CD可累及口腔至肛门的胃肠道任何部位, 其特点主要为透壁性黏膜炎。UC是一种影响结肠的慢性特发性炎症性疾病, 其特征是黏膜炎, 位置从直肠向结肠近端处延伸<sup>[1]</sup>。IBD患者因临床表现复杂, 伴多种并发症, 常常出

现诊断延误、治疗困难的情况。目前IBD的治疗主要以药物控制为主, 常用药物有激素、氨基水杨酸盐、免疫调节剂、生物制剂等<sup>[2]</sup>。其中生物制剂主要包括抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 药物、抗整合素和抗黏膜地址素细胞黏附分子-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1) 单克隆抗体制剂、抗细胞白细胞介素-12/23 (Interleukin-12/23, IL-12/23) 单抗、Janus 激酶

收稿日期: 2024-02-19

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82370566)

[通信作者] 欧阳淼, E-mail: oym3399@csu.edu.cn; Tel: 13907482825

(Janus kinase, JAK) 抑制剂、鞘氨醇 1-磷酸 (sphingosine 1-phosphate, SIP) 受体调节剂、磷酸二酯酶 4 (Phosphodiesterase 4, PDE 4) 抑制剂等。生物制剂的应用可有效阻断疾病进展。近几年随着对 IBD 分子机制靶向干预研究的深入, 很大程度地提高了 IBD 治疗的有效性<sup>[1]</sup>。然而, 在药物的应用过程中, 因生物制剂的失应答可导致病情复发或手术干预等不良后果。生物制剂的失应答包括原发性失应答和继发性反应丧失, 目前对此无共识定义, 一般认为, 原发性无应答 (primary nonresponse, PNR) 指患者在起始治疗时没有临床获益, 也有人认为 PNR 是在开始治疗 14 周内未能达到临床反应<sup>[4]</sup>。继发性反应丧失 (loss of response, LOR) 指的是患者在起始应答较好, 但随着时间的推移失去疗效<sup>[5]</sup>。近年来, 部分研究报道, 30% 的 IBD 患者在生物制剂治疗过程中出现 PNR, 50% 的患者因出现失应答或不良反应导致治疗停止<sup>[6]</sup>。本文旨在概述各生物制剂治疗 IBD 的失应答情况, 以期为 IBD 的临床治疗管理提供理论依据。

## 1 TNF- $\alpha$ 药物

目前已知肠道通透性的增加与发生慢性炎症与 TNF- $\alpha$  分泌增加有关<sup>[7]</sup>。抗 TNF- $\alpha$  生物制剂是目前应用于治疗 IBD 领域最广泛的生物制剂, 是治疗中、重度 IBD 的基石<sup>[4]</sup>。然而, 有相当一部分患者起初对抗 TNF- $\alpha$  药物治疗有反应, 随后即出现失应答现象。在一项荟萃分析及系统评价中, 对 86 项研究进行了分析, 显示抗 TNF- $\alpha$  失应答率在 8% ~ 71%。对于英夫利昔单抗 (Infliximab, IFX), LOR 发生率为 11% ~ 71%, IFX 治疗患者的 LOR 汇总发生率为 33%。对于阿达木单抗 (Adalimumab, ADA), LOR 发生率为 8% ~ 65%, 随机效应汇总发生率为 30%。对于赛妥珠单抗 (certolizumab pegol, CZP), LOR 发病率为 18% ~ 67%, 随机效应汇总发生率为 41%<sup>[8]</sup>。但以上结果因 LOR 定义、人群特征、设计方案等差异, LOR 的证据相对有限。目前获批制剂有 IFX、ADA、CZP 和戈利木单抗 (Golimumab, GOL)。抗 TNF- $\alpha$  药物失应答的发生往往与抗药物抗体的产生有关, 该类患者可选择更换生物制剂或选择联合治疗。类外制剂更换较类内制剂更换更能使患者获得缓解; 联合治疗可

选择免疫抑制剂与生物制剂同时使用以减少抗药抗体的产生。

### 1.1 IFX

IFX 是嵌合 (人-鼠) 单克隆 IgG1 抗 TNF- $\alpha$  抗体, 是第 1 个被批准应用于 IBD 治疗的生物制剂, 用于成人和儿童 CD 或 UC 治疗, 可有效促进黏膜愈合, 降低复发率及手术率, 具有良好的安全性<sup>[2, 9]</sup>。在一项招募了 322 例 CD 患者进行生物制剂治疗的研究中, 发现 31.06% 患者出现了 PNR, 而目前报道的 IFX 治疗 CD 的 PNR 为 20% ~ 46%<sup>[10]</sup>。NEGOESCU 等<sup>[11]</sup> 研究报道, 接受 IFX 治疗的 CD 患者中超过 50% 最终会失去对该药物的反应, 估计 LOR 为每年 13%。一项纳入 99 例未接受过抗 TNF 治疗的 UC 患者和 IFX PNR 患者组成的回顾性、观察性、多中心研究证明了 >50% 对 IFX PNR 的 UC 患者最后都接受了结肠切除术<sup>[12]</sup>。IFX 出现失应答主要与抗药物抗体的产生相关, 应对该种情况, 选择换用类外药物 (如维多珠单抗) 比换用另一种抗 TNF 药物可能更有效。

### 1.2 ADA

ADA 是全人单克隆 IgG1 抗 TNF- $\alpha$  抗体, 被批准用于中、重度 CD 和 UC<sup>[9]</sup>。一项 CD 患者回顾性分析提出, 治疗 CD 时 ADA 终止是因为 25% 的患者发生 PNR, 54% 的患者在维持治疗阶段出现 LOR, 15% 的患者出现不耐受, 而 7% 的患者因其他原因停止治疗<sup>[13]</sup>。TAXONERA 等<sup>[14]</sup> 的回顾性多中心队列研究结果得出, 49.4% 的 UC 患者在接受 ADA 出现反应丧失, 16.5% 的患者因反应丧失导致 ADA 停药。对该部分发生失应答的患者, 通过增加药物剂量, 大约 50% 的患者可恢复对 ADA 的反应。

### 1.3 CZP

CZP 是一种重组人单克隆抗体的聚乙二醇抗原结合片段, 通过选择性中和 TNF- $\alpha$  来调节受损的免疫反应, 仅获批用于 CD, PRECiSE 3 试验验证了 CZP 在 CD 的长期治疗中具有良好的耐受性, 观察到部分患者获得了持续缓解<sup>[15-16]</sup>。在一项大型三级护理中心 CD 的回顾性研究中, 中位随访时间为 26.2 个月, CZP 用于既往 IFX 或 ADA 失应答或不耐受的患者时, 疗效低于未接受过生物制剂治疗者, 且通过分次给药等手段部分患者可恢复的临床反应, 其中 80.4% 的患者发生 PNR, 8.8% 的患者

发生 LOR<sup>[17]</sup>。表明 CZP 或许可作为 CD 生物治疗的一线选择,同时对既往有 1 或 2 种生物制剂治疗失败的患者同样有效。

#### 1.4 GOL

GOL 是全人源性单克隆抗体,仅被批准用于 UC,在为期 6 周的诱导研究和 54 周的维持研究中,表明 GOL 治疗中度至重度活动性 UC 患者安全有效<sup>[18-19]</sup>。一项中位随访时间为 35.7 周的金治疗中、重度 UC 患者的队列研究结果显示,34% 的患者对 GOL 出现 PNR,23% 的患者在第 1 年即出现 LOR。但该研究为回顾性研究,可能数据收集不完整且该研究未获得 GOL 的血清谷浓度<sup>[20]</sup>。一项中位随访期为 18 周的前瞻性研究中,继续 GOL 维持治疗过程中几乎 50% 的患者表现出 LOR<sup>[21]</sup>。近期通过 GOL 联合 Guselkumab 治疗 UC 可能比单独使用 GOL 更有效,这可能会降低 GOL 的失应答率<sup>[22]</sup>。

## 2 MAdCAM-1 单克隆抗体制剂

MAdCAM-1 单克隆抗体是白细胞黏附分子抗体,主要作用是为了防止靶向归巢的黏附分子肠道淋巴细胞浸润,代表药物有维得利珠单抗 (Vedolizumab, VDZ)、那他珠单抗、依曲利组单抗、PF-00547659 单克隆抗体,目前批准制剂为 VDZ 和那他珠单抗。

#### 2.1 VDZ

VDZ 是一种靶向整合素  $\alpha 4\beta 7$  的人源化单克隆 IgG1 抗体。其活性中心主要位于  $\alpha 4\beta 7$  MAdCAM-1。由于 MAdCAM-1 几乎只在胃肠道中表达,因此与抗  $\alpha 4$  相比,其可能具有优势,后者与进行性多灶性白质脑病的风险有关<sup>[23]</sup>。VDZ 是中、重度 UC 或 CD 患者一线生物治疗的良好候选药物<sup>[24]</sup>。然而,VDZ 6 和 12 个月的 LOR 累积发生率分别为 20% 和 35%,UC 患者 6 和 12 个月的 LOR 累积发生率分别为 18% 和 39%,CD 患者分别为 15% 和 30%。该研究同时也报道了 TNF 拮抗剂 LOR 的患者,对 VDZ 的 LOR 发生的可能性几乎是其的 2 倍<sup>[25]</sup>。但在 GEMINI 的长期安全性研究中,VZD 治疗 52 周后的免疫原性仍较低,这可能是因产生抗药抗体导致失应答的 IBD 患者的一种选择方式<sup>[26]</sup>。

#### 2.2 那他珠单抗

那他珠单抗是一种针对  $\alpha 4$  整合素的人源化单

克隆抗体,用于维持 IBD 患者的临床缓解。但因其发生进行性多灶性白质脑病的风险,使用受到限制。目前主要用于多发性硬化症的治疗,而那他珠单抗对于诱导 CD 的临床缓解,目前不建议作为其他药物治疗失败后的替代药物<sup>[27]</sup>。

## 3 抗 IL-12/23 单抗

包括抗 IL-12/IL-23 (p40 亚基) 单克隆抗体和抗 IL-23 (p19 亚基) 单克隆抗体,包括乌司奴单抗 (Ustekinumab, UST)、瑞莎珠单抗、Brazikumab (MEDI2070)。IL-12 和 IL-23 均为促炎因子,IL-12 诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞向辅助性 T 细胞 1 分化及干扰素- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 表达,IL-23 主要诱导幼稚的 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为辅助性 T 细胞 17<sup>[28-29]</sup>。

#### 3.1 UST

UST 是一种针对 p40 的全人源化 IgG 单克隆抗体,p40 是 IL-12 和 IL-23 之间具有共同同源性的亚基,可降低免疫细胞激活<sup>[30]</sup>。UNITI-1、UNITI-2 及 IM-UNITI 等 3 项 III 期研究评估了抗 TNF- $\alpha$  失败或不耐受的患者及未接受过抗 TNF- $\alpha$  治疗的患者,接受 UST 治疗时临床缓解率显著高于接受安慰剂的患者,对 UST 诱导治疗有临床反应的患者,3 年内的维持治疗是安全有效的<sup>[31-32]</sup>。在一项纳入 90 例患者(包括 78 例 CD 患者和 12 例 UC 患者)接受 UST 治疗的研究中,40% 患者在 UST 维持治疗出现 LOR,予以剂量强化治疗后,33% 的患者重新获得临床缓解<sup>[33]</sup>。接受 UST 治疗的患者,在较长时间内可维持临床缓解,并且无论是否同时使用了免疫抑制剂,抗药抗体的产生较低,表明 UST 治疗 IBD 时,可以不使用免疫抑制剂。

#### 3.2 瑞莎珠单抗

瑞莎珠单抗是一种 IL-23 p19 抑制剂,CD 3 期 ADVANCE 和 MOTIVATE 诱导试验评估了瑞莎珠单抗是有效且耐受良好的<sup>[34]</sup>。在 2022 年 5 月获批用于成人中、重度 CD,上市时间短,暂无相关数据报告反应丧失情况,而瑞莎珠单抗和 UST 的疗效比较正处于研究中。

## 4 JAK 抑制剂

JAK 抑制剂已明确对类风湿性关节炎有效,JAK 和信号转导子与转录激活子 (signal transducer

and activator of transcription, STAT) 蛋白构成了 JAK-STAT 通路, 与炎症和自身免疫性疾病的发病机制有关。JAK 抑制剂通过阻断 JAK 激酶以抑制促炎细胞因子的信号转导, 代表药物有托法替尼、乌帕替尼、非戈替尼、利特替尼等。与单克隆抗体相比, 小分子抑制剂缺乏免疫原性, 不存在由于针对药物的抗体形成而导致反应丧失的风险, 同时具备患者间药代动力学变异性较低和适合口服给药的优点, 明显改善患者治疗的依从性<sup>[35]</sup>。

#### 4.1 托法替尼

托法替尼是一种口服非选择性小分子 Janus 激酶抑制剂, 主要阻断 JAK1 和 JAK3, 较小程度上阻断 JAK2, 从而起到免疫调节的作用。托法替尼治疗中重度活动性 CD 的 II 期研究, 临床缓解率与安慰剂组无显著差异, 但是其中服用 15 mg 剂量托法替尼的患者 C 反应蛋白和粪便钙卫蛋白较安慰剂组患者下降<sup>[36]</sup>。TROPIC 联盟的真实世界研究显示, 托法替尼治疗 CD 患者期间, 54.5% 的患者出现失应答, 其中 30.3% 出现 PNR, 15.8% 出现 LOR<sup>[37]</sup>。食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准托法替尼用于中、重度活动性 UC。资料显示, 在 II 期诱导试验、3 项 III 期随机安慰剂对照试验 (OCTAVE 诱导 1 和 2 及 OCTAVE Sustain) 及开放标签长期扩展试验 (OCTAVE Open) 中证明了托法替尼的安全且有效<sup>[38]</sup>。但是托法替尼在 OCTAVE 诱导中的总体 PNR 发生率为 25.4%<sup>[39]</sup>。托法替尼对 IBD 的应用仍需大规模、多中心、前瞻性的研究。

#### 4.2 非戈替尼

非戈替尼是一种 ATP 竞争性、可逆性 JAK1 优先抑制剂<sup>[40]</sup>。非戈替尼用于 CD 治疗的随机、安慰剂对照的 II 期研究 (FITZROY 研究) 显示, 与安慰剂组相比, 非戈替尼组的临床反应和生活质量的改善优于安慰剂组, 同时内镜缓解率和黏膜愈合率更高, 但无显著差异<sup>[41]</sup>。而 III 期临床试验目前还在进行当中。2021 年 11 月 EMA 批准非戈替尼用于中、重度 UC 患者, 部分试验中已验证非戈替尼可有效诱导并维持临床缓解<sup>[42]</sup>。但目前非戈替尼上市时间短, 且应用国家/地区较少, 尚缺乏相关失应答数据报告, 需进一步观察研究。

#### 4.3 乌帕替尼

乌帕替尼是一种可逆 JAK 抑制剂, 对 JAK1 的抑制作用比 JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶-2 更大<sup>[43]</sup>。2022 年 3 月美国 FDA 批准其用于 UC, 乌帕替尼在中、重度活动 UC 患者的 III 期研究中, 诱导和维持治疗达到了临床缓解的主要终点和所有次要终点, 包括临床、内镜、组织学和生活质量结局<sup>[44]</sup>。目前因用于 UC 治疗时间短, 且小分子制剂缺乏免疫原性或免疫原性弱, 所以暂无相关数据报道失应答情况。III 期临床试验包括 2 项诱导试验 U-EXCEL 和 U-EXCEED 和 1 项维持试验 U-ENDURE, 乌帕替尼诱导和维持治疗 CD 的临床缓解和内镜缓解均优于安慰剂<sup>[45]</sup>。高度难治性的 CD 患者队列研究显示, 70.6% 的 CD 患者在 8 周的随访中实现了临床缓解, 表明既往接受过其他生物制剂出现耐药, 调整为乌帕替尼后, 可显示出良好的临床反应和缓解率<sup>[46-47]</sup>。以上结果表明, 乌帕替尼在生物制剂失应答后, 或许可作为首选小分子制剂。

### 5 S1P 受体调节剂

S1P 受体调节剂是一种内源性的溶血磷脂分子, 能够将淋巴细胞隔离至外周淋巴器官并远离其慢性炎症部位, 代表药物有奥扎莫德、艾曲莫德等。奥扎莫德是一种选择性 S1P 调节剂, 2021 年 5 月 FDA 批准用于 UC<sup>[48]</sup>。有研究报道, 中、重度 UC 患者在 10 周诱导期内接受奥扎莫德治疗的临床缓解率高于接受安慰剂治疗患者 (18.4% vs 6.0%), 在 52 周维持治疗期间, 奥扎莫德临床反应发生率也高于安慰剂组 (60.0% vs 41.0%)<sup>[49]</sup>。暂无相关药物失应答的临床数据报道。

### 6 PDE4 抑制剂

PDE4 抑制剂阻断 PDE4 对环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 降解, 从而通过降低 TNF、IL-23、IL-17、IFN- $\gamma$  的表达, 增加调节细胞因子 (如 IL-10) 的表达来下调炎症反应。目前代表药物阿普司特批准用于银屑病和银屑病关节炎, 对 IBD 的应用需进一步研究。

### 7 总结与展望

综合目前的研究结果, 生物制剂的失应答可

能与药物清除异常、药物浓度不足、免疫系统出现耐受、药物对靶标分子的变异及非免疫作用有关。在 IBD 治疗过程中,为应对生物制剂失应答情况,通过药物浓度测定、抗体检测、内镜及影像学等客观证据评估疾病活动度,采取增加生物制剂剂量、缩短间隔、联合免疫调节剂、更换不同生物制剂或开发新型产品等方式进行干预。虽近几年生物制剂及小分子新型制剂对中、重度 IBD 患者的治疗带来了潜在的临床疗效,但在长期的使用过程中,各制剂的失应答情况仍无法有效避免,需结合更多的临床数据,不断进行总结和研究,采取个体化治疗,尽量达到现有阶段最优化的方案,全面评估生物制剂及小分子制剂的安全性及有效性。总之,IBD 生物制剂失应答是一个多种机制共同参与的过程,在临床实践中,需综合考虑多种因素,根据个体化制订相应治疗方案,定期监测,确保最佳的治疗效果。

#### 参 考 文 献 :

- [1] UNGARO R, MEHANDRU S, ALLEN P B, et al. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [2] PAPAMICHAEL K, LIN S, MOORE M, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 10: 2040622319838443.
- [3] 李娜,汪哲,包云丽,等.调节性细胞死亡及其靶向治疗在炎症性肠病中的研究进展[J].*中国现代医学杂志*, 2024, 34(5): 51-57.
- [4] MARSAL J, BARREIRO-DE ACOSTA M, BLUMENSTEIN I, et al. Management of non-response and loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 897936.
- [5] WONG U, CROSS R K. Primary and secondary nonresponse to infliximab: mechanisms and countermeasures[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(10): 1039-1046.
- [6] 凌方梅,李俊蓉,陈翌东,等.细胞因子衍生的生物制剂在炎症性肠病中的应用进展[J].*中华炎症肠病杂志*, 2021, 5(4): 342-346.
- [7] MARTINI E, KRUG S M, SIEGMUND B, et al. Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 4(1): 33-46.
- [8] QIU Y, CHEN B L, 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.
- [9] TALLARICO M, PALLERIA C, RUFFOLO L, et al. Biologics for inflammatory bowel disease in clinical practice: a calabria (southern Italy) prospective pharmacovigilance study[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2449.
- [10] CHEN Y Y, LI H Y, FENG Q, et al. Development and validation of an interleukin-6 nomogram to predict primary non-response to infliximab in Crohn's disease patients[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 654985.
- [11] NEGOESCU D M, ENNS E A, SWANHORST B, et al. Proactive Vs reactive therapeutic drug monitoring of infliximab in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis in a simulated cohort[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(1): 103-111.
- [12] PAPAMICHAEL K, RIVALS-LEREBOURS O, BILLIET T, et al. Long-term outcome of patients with ulcerative colitis and primary non-response to infliximab[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(9): 1015-1023.
- [13] GAGNIERE C, BEAUGERIE L, PARIENTE B, et al. Benefit of infliximab reintroduction after successive failure of infliximab and adalimumab in Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(4): 349-355.
- [14] TAXONERA C, IGLESIAS E, MUÑOZ F, et al. Adalimumab maintenance treatment in ulcerative colitis: outcomes by prior anti-TNF use and efficacy of dose escalation[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(2): 481-490.
- [15] OKABAYASHI S, YAMAZAKI H, YAMAMOTO R, et al. Certolizumab pegol for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 6(6): CD013747.
- [16] DEEKS E D. Certolizumab pegol: a review in inflammatory autoimmune diseases[J]. *BioDrugs*, 2016, 30(6): 607-617.
- [17] MOON W, PESTANA L, BECKER B, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease in clinical practice[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(4): 428-440.
- [18] SANDBORN W J, FEAGAN B G, MARANO C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 96-109.e1.
- [19] SANDBORN W J, FEAGAN B G, MARANO C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 85-95.
- [20] BOSSUYT P, BAERT F, D'HEYGERE F, et al. Early mucosal healing predicts favorable outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis treated with golimumab: data from the real-life BE-SMART cohort[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(1): 156-162.
- [21] BERENDS S, STRIK A, JANSEN J, et al. P690 Clinical and endoscopic outcomes of one year golimumab treatment in patients with active ulcerative colitis: a real-life observational study[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(S1): S459-S460.
- [22] FEAGAN B G, SANDS B E, SANDBORN W J, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial[J]. *Lancet*

- Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(4): 307-320.
- [23] TORRES J, MEHANDRU S, COLOMBEL J F, et al. Crohn's disease[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1741-1755.
- [24] CHANG S, HUDESMAN D. First-line biologics or small molecules in inflammatory bowel disease: a practical guide for the clinician[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2020, 22(2): 7.
- [25] SHMIDT E, KOCHHAR G, HARTKE J, et al. Predictors and management of loss of response to vedolizumab in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24(11): 2461-2467.
- [26] WYANT T, YANG L L, LIRIO R A, et al. Vedolizumab immunogenicity with long-term or interrupted treatment of patients with inflammatory bowel disease[J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61(9): 1174-1181.
- [27] NELSON S M, NGUYEN T M, MCDONALD J W, et al. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 8(8): CD006097.
- [28] MAXWELL J R, ZHANG Y, BROWN W A, et al. Differential roles for interleukin-23 and interleukin-17 in intestinal immunoregulation[J]. Immunity, 2015, 43(4): 739-750.
- [29] ALMRADI A, HANZEL J, SEDANO R, et al. Clinical trials of IL-12/IL-23 inhibitors in inflammatory bowel disease[J]. BioDrugs, 2020, 34(6): 713-721.
- [30] MESERVE J, MA C, DULAI P S, 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.
- [31] SIMON E G, GHOSH S, IACUCCI M, et al. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: can it find its niche[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016, 9(1): 26-36.
- [32] 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.
- [33] ROBLIN X, DURU G, PAPAMICHAEL K, et al. Development of antibodies to ustekinumab is associated with loss of response in patients with inflammatory bowel disease[J]. J Clin Med, 2023, 12(10): 3395.
- [34] D'HAENS G, PANACCIONE R, BAERT F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials[J]. Lancet, 2022, 399(10340): 2015-2030.
- [35] 曹晗琪, 徐琦德, 翟蕾蕾, 等. JAK 抑制剂在溃疡性结肠炎中的应用进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(3): 391-394.
- [36] WEISSHOF R, AHARONI GOLAN M, SOSENHEIMER P H, et al. Real-world experience with tofacitinib in IBD at a tertiary center[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(7): 1945-1951.
- [37] FENSTER M, ALAYO Q A, KHATIWADA A, et al. Real-World effectiveness and safety of tofacitinib in Crohn's disease and IBD-U: A multicenter study from the TROPIC consortium[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(10): 2207-2209.e3.
- [38] PANÉS J, GISBERT J P. Efficacy of tofacitinib treatment in ulcerative colitis[J]. Gastroenterol Hepatol, 2019, 42(6): 403-412.
- [39] SANDBORN W J, PEYRIN-BIROULET L, QUIRK D, et al. Efficacy and safety of extended induction with tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(8): 1821-1830.e3.
- [40] DHILLON S, KEAM S J. Filgotinib: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(18): 1987-1997.
- [41] VERMEIRE S, SCHREIBER S, PETRYKA R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 266-275.
- [42] HIBI T, MOTOYA S, HISAMATSU T, et al. Efficacy and safety of filgotinib as induction and maintenance therapy for Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a post-hoc analysis of the phase 2b/3 SELECTION trial[J]. Intest Res, 2023, 21(1): 110-125.
- [43] DANESE S, ARGOLLO M, LE BERRE C, et al. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter?[J]. Gut, 2019, 68(10): 1893-1899.
- [44] DANESE S, VERMEIRE S, ZHOU W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials[J]. Lancet, 2022, 399(10341): 2113-2128.
- [45] LOFTUS E V Jr, PANÉS J, LACERDA A P, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388(21): 1966-1980.
- [46] FRIEDBERG S, CHOI D, HUNOLD T, et al. Upadacitinib is effective and safe in both ulcerative colitis and Crohn's disease: prospective Real-World experience[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(7): 1913-1923.e2.
- [47] CHUGH R, BRAGA-NETO M B, FREDRICK T W, et al. Multicentre real-world experience of upadacitinib in the treatment of Crohn's disease[J]. J Crohns Colitis, 2023, 17(4): 504-512.
- [48] 姚东英, 冉志华. 小分子药物治疗炎症性肠病的最新研究进展[J]. 中华炎症肠病杂志, 2023, 7(2): 119-123.
- [49] SANDBORN W J, FEAGAN B G, D'HAENS G, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2021, 385(14): 1280-1291.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 木出布都木, 欧阳淼. 生物制剂治疗炎症性肠病失应答的研究现状及进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(21): 52-57.

**Cite this article as:** MUCHU B D M, OUYANG M. Current research status and progress in biologic therapy for inflammatory bowel disease non-response[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(21): 52-57.