

靶向制剂治疗免疫介导炎症性肠病药学指引

(广东省药学会 2024 年 6 月 13 日发布)

目 录

一、 IBD 治疗靶向制剂分类及作用机制	4
1. 生物制剂	4
1.1 抗 TNF- α 单抗及其作用机制	4
1.2 抗整合素单抗及其作用机制	4
1.3 抗 IL 单抗及其作用机制	4
2. 小分子靶向药物	5
二、 IBD 靶向制剂基本情况	6
1. IBD 靶向制剂国内上市情况	6
2. 国外获批 IBD 治疗适应证的靶向制剂药物	7
3. 药代动力学特征	9
4. 靶向制剂用于 IBD 的指南推荐情况	10
4.1 UC 相关指南及靶向制剂推荐情况	10
4.2 CD 相关指南及靶向制剂推荐情况	11
5. IBD 的联合用药治疗方案	14
5.1 双靶治疗的选择	14
5.2 靶向制剂与传统治疗药物联用	15
6. 用法用量	16
6.1 IBD 靶向制剂基本使用方法及失应答剂量调整	16
6.2 肝/肾功能损伤患者的剂量调整	18
6.3 用药疗程	18
三、 用药监护	18
1. 用药前筛查及使用禁忌	18
2. 治疗药物监测	19
2.1 抗 TNF- α 制剂的 TDM	20

2.2 VDZ 和 UST 的 TDM	21
2.3 乌帕替尼的 TDM	21
2.4 基于 TDM 结果的治疗策略调整	21
2.5 药物疗效监测	22
3. 安全性监护	23
3.1 药品常见不良反应	23
3.2 黑框警告	24
3.3 其他不良反应及注意事项	25
3.4 药物停用	26
4. 特殊人群用药	27
4.1 儿童、孕妇、哺乳期妇女、老年人及肿瘤患者用药	27
4.2 肝/肾功能损伤患者用药	29
5. IBD 靶向治疗药物与其他药物的相互作用	30
5.1 疫苗接种	30
5.2 与其他药物的相互作用	31
6. 药学监护要点	31
6.1 临床治疗过程中的药学监护	31
6.2 患者用药教育	32
6.3 患者疾病自我管理指导	32
参考文献	34

炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）属于免疫介导的炎症性疾病（Immune-mediated inflammatory diseases）。主要包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）和克罗恩病（Crohn's disease, CD），具有病因不明、反复发作、迁延不愈的特点。IBD 多发于青少年，主要症状为腹痛、腹泻、同时可能累及全身各个器官，常伴随关节、皮肤、眼等肠外表现，并可能出现消化道大出血、肠梗阻、癌变等并发症，严重影响患者的生活质量。全球有超过 1000 万人受到 IBD 困扰，过去 20 年间，中国的 IBD 发病率和患病率均有显著增长，已经从“罕见病”变为常见病。预计到 2025 年，中国的 IBD 患者总数将到达 150 万。

随着对 IBD 病理生理机制的深入了解，新的治疗药物不断涌现。除了传统治疗的药物如氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫调节剂，现在还有很多的靶向制剂，为患者提供了更多的治疗选择。其中靶向制剂包括生物制剂和小分子药物。IBD 的治疗目标已经从早期的临床缓解演变到 2021 年 IOIBD STRIDE 共识^[1]提出更系统更深层的治疗目标，从而改善患者长期生活质量。相较于传统治疗药物，靶向制剂通过作用于特定的靶点发挥作用，有助于达到更高的治疗目标。

目前国内外 IBD 的相关指南主要从临床治疗的角度，对 IBD 靶向制剂的临床适用情况进行相关推荐，供从事 IBD 临床工作的医生和护士参考。然而从药学角度出发，涵盖 IBD 靶向治疗制剂用药监护等内容的药学指引仍然很少，可供临床药师参考的 IBD 用药指引非常有限，因此，从药学角度出发，编写 IBD 靶向制剂的药学指引非常必要。

本用药指引仅纳入目前国内获批 IBD 适应症的靶向制剂，从药学角度出发，详细介绍了 IBD 靶向治疗制剂的作用机制，国内上市靶向制剂的适应证、用法用量、用药监护以及安全性监测等用药信息，以便相关临床工作者、药师、护士等掌握 IBD 靶向制剂的药学相关特征和现有临床证据，更好地服务于临床药学监护，指引适用人群为中国 IBD 患者。

一、IBD 治疗靶向制剂分类及作用机制

1. 生物制剂

1.1 抗 TNF- α 单抗及其作用机制

目前全球已批准上市的抗 TNF- α 单抗共有 4 种，分别是英夫利西单抗 (infliximab, IFX)、阿达木单抗 (adalimumab, ADA)、戈利木单抗 (golimumab) 和赛妥珠单抗 (certolizumab, CZP)，其中 IFX 和 ADA 已在中国获批用于 IBD 的治疗。

IBD 患者中 TNF- α 表达水平较高，抗 TNF- α 单抗通过选择性与可溶性和跨膜形式的 TNF- α 高亲和力结合，抑制 TNF- α 与其受体的结合，从而中和 TNF- α 的生物活性。TNF- α 的生物活性包括：诱导 IL-1 和 IL-6 等促炎细胞因子、通过增加内皮层通透性和内皮细胞及白细胞粘附分子的表达来增强白细胞迁移、激活中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的功能活性、诱导急性期反应物和其他肝脏蛋白以及诱导滑膜细胞和/或软骨细胞产生组织降解酶。抗 TNF- α 单抗结合 TNF- α 并诱导其降解裂解，抑制 TNF- α 的促炎作用，诱导疾病缓解^[2-3]。

目前临床研究显示，抗 TNF- α 单抗的应用显著提高了 IBD 患者临床缓解率、促进黏膜愈合及瘘管闭合、改善 IBD 患者的肠外表现、降低了 IBD 患者的住院率和手术率、减轻了疾病所带来的经济负担。国内、国际最新的 IBD 诊治指南及专家共识均对抗 TNF- α 制剂的应用做出明确推荐。

1.2 抗整合素单抗及其作用机制

目前全球已批准上市的抗整合素单抗包括维得利珠单抗 (vedolizumab, VDZ) 和那他珠单抗 (natalizumab, NTZ)，其中 VDZ 已在中国获批用于 IBD 的治疗。

$\alpha 4\beta 7$ 整合素表达于优先迁移到胃肠道的记忆 T 淋巴细胞表面，粘膜地址素细胞粘附分子-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1) 主要在肠内皮细胞上表达，在诱导 T 淋巴细胞迁移并聚集到肠淋巴组织的过程中起关键作用。 $\alpha 4\beta 7$ 整合素与 MAdCAM-1 的相互作用被认为是溃疡性结肠炎和克罗恩病慢性炎症的重要因素。VDZ 是一种具有器官靶向性的人源化单抗，可特异性结合淋巴细胞表面 $\alpha 4\beta 7$ 整合素，阻断 $\alpha 4\beta 7$ 整合素与 MAdCAM-1 的相互作用，抑制记忆 T 淋巴细胞通过内皮向炎症的胃肠道实质组织迁移。VDZ 不结合或抑制 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha E\beta 7$ 整合素的功能，也不抑制 $\alpha 4$ 整合素与血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的相互作用^[4]。

1.3 抗 IL 单抗及其作用机制

目前全球已批准上市的抗 IL 单抗包括乌司奴单抗 (ustekinumab, UST)、利生奇珠

单抗（risankizumab）和米吉珠单抗（mirikizumab），其中 UST 已在中国获批用于 IBD 的治疗。

UST 是一种人源 IgG1 单抗，特异性结合细胞因子 IL-12 和 IL-23 共有的 p40 蛋白亚基。IL-12 和 IL-23 是人体自然产生的细胞因子，主要参与炎症和免疫应答过程，如自然杀伤细胞的活化和 CD⁴⁺ T 细胞的分化和活化。细胞因子 IL-12 和 IL-23 是慢性炎症发生的重要因素，慢性炎症是克罗恩病和溃疡性结肠炎的标志。在结肠炎动物模型中，靶向 UST 的治疗靶点 IL-12 和 IL-23 的 p40 亚基，显示具有保护作用^[5]。

2. 小分子靶向药物

近年来针对小分子靶向药物治疗 IBD 的研究越来越多，主要包括 JAKi、鞘氨醇-1-磷酸（sphingosine-1-phosphate, S1P）受体调节剂、SMAD7 抑制剂、磷酸二酯酶-4（phosphodiesterase-4, PDE4）抑制剂、 α 4 整合素抑制剂等，但大多处于临床研究阶段，而目前全球已经上市的 IBD 小分子靶向药物主要有 JAKi 和 S1P 受体调节剂。

治疗 IBD 的 JAKi 类药物包括托法替布、乌帕替尼和非戈替尼，其中只有乌帕替尼获得 NMPA 批准用于 IBD 的治疗。托法替布在中国获批的适应证为用于类风湿关节炎等治疗，未获批用于治疗 IBD。非戈替尼目前在国内未上市，在欧洲和日本获批用于治疗 IBD。

JAK 是细胞因子受体胞内结构衔接的信号分子家族，属于非受体类的酪氨酸激酶，包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。JAK 激酶通过配对传递细胞因子或生长因子受体（growth factor-receptor, GFR）在细胞膜上相互作用产生的信号（如 JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2、JAK2/JAK2、JAK2/TYK2），影响造血和免疫细胞功能。在信号通路中，JAK 磷酸化并激活信号转导和转录激活因子（signal transducers and activators of transcription, STAT），从而调节基因表达等生化过程。乌帕替尼是一种选择性 JAK 抑制剂，通过调节 JAK 信号通路，阻止 STAT 的磷酸化和激活，从而调节免疫过程^[6]。

二、IBD 靶向制剂基本情况

1. IBD 靶向制剂国内上市情况

至 2024 年 5 月，在中国上市并获批用于治疗 IBD 的靶向制剂一共有 5 种，包括英夫利西单抗、阿达木单抗、维得利珠单抗和乌司奴单抗 4 种生物制剂以及小分子 JAK 抑制剂乌帕替尼。具体情况见表 1。

表 1 IBD 靶向制剂国内获批概况

药物分类	药品通用名	原研厂家	规格	医保类型	国内获批 IBD 适应证
抗 TNF- α 单抗	英夫利西单抗 ^[7]	Cilag AG	100mg	医保乙类	1. 接受传统治疗效果不佳的中重度活动性 CD 的成人及 6 岁以上儿童患者； 2. 瘻管型 CD； 3. 接受传统治疗效果不佳、不耐受或有禁忌的中重度活动性 UC 的成人患者。
	阿达木单抗 ^[8]	艾伯维	40mg/0.8mL； 40mg/0.4mL； 20mg/0.2mL	医保乙类	对充足皮质类固醇和/或免疫抑制治疗应答不充分、不耐受或禁忌的中重度活动性 CD 成年患者。（本品应只给予将会被密切监测并由医师定期随访的患者）
抗整合素单抗	维得利珠单抗 ^[9]	武田	300mg	医保乙类 (2023 版国谈药)	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度至重度活动性 UC/CD 的成年患者。
抗 IL 单抗	乌司奴单抗 ^[10]	Cilag AG	130mg/26mL； 90mg/1.0mL； 45mg/0.5mL	医保乙类 (2023 版国谈药)	对传统治疗或 TNF α 抑制剂应答不足、失应答或无法耐受的中重度活动性 CD 成人患者。
JAKi	乌帕替尼 ^[11]	艾伯维	45mg； 30mg； 15mg	医保乙类 (2023 版国谈药)	对一种或多种 TNF 抑制剂应答不佳或不耐受或禁忌的中度至重度活动性 UC/CD 成人患者。

2. 国外获批 IBD 治疗适应证的靶向制剂药物

随着 IBD 治疗药物的不断开发和研究进展，目前还有多种靶向药物在国外获批用于治疗 IBD，并获得较好的临床治疗效果。其中如戈利木单抗、赛妥珠单抗、托法替布和奥扎莫德虽已在国内获批上市，但在国内尚未获批用于治疗 IBD。具体情况详见表 2。

表 2 国外获批 IBD 治疗适应证的药物

分类	药品通用名	原研厂家	国外获批适应证	国内是否上市及获批适应证
抗 TNF- α 单抗	戈利木单抗 ^[12-13] (golimumab)	强生	溃疡性结肠炎 类风湿关节炎 银屑病关节炎 强直性脊柱炎	类风湿关节炎 强直性脊柱炎
	赛妥珠单抗 ^[14-15] (certolizumab)	优时比 (UCB)	克罗恩病 类风湿关节炎 银屑病关节炎 强直性脊柱炎 非放射学中轴性脊柱关节炎 斑块状银屑病	类风湿关节炎
抗整合素单抗	那他珠单抗 ^[16] (natalizumab)	渤健 (Biogen)	克罗恩病 多发性硬化症	国内未获批上市
抗 IL-13 单抗	利生奇珠单抗 ^[17]	艾伯维 (AbbVie)	克罗恩病	国内未获批上市

分类	药品通用名	原研厂家	国外获批适应症	国内是否上市及获批适应症
	(risankizumab)		银屑病 银屑病关节炎	
	米吉珠单抗 ^[18] (mirikizumab)	礼来 (LLY)	溃疡性结肠炎	国内未获批上市
JAK 抑制剂	托法替布 ^[19-20] (tofacitinib)	辉瑞 (Pfizer)	溃疡性结肠炎 类风湿关节炎 银屑病关节炎 强直性脊柱炎 多关节型幼年特发性关节炎	类风湿关节炎 银屑病关节炎 强直性脊柱炎
	非戈替尼 ^[21] (filgotinib)	吉利德 (Gilead)	溃疡性结肠炎 类风湿性关节炎	国内未获批上市
S1P 受体调节剂	奥扎莫德 ^[22-23] (ozanimod)	新基 (Celgene)	溃疡性结肠炎 复发型多发性硬化症	复发型多发性硬化症
	艾曲莫德 ^[24] (etrasimod)	辉瑞 (Pfizer)	溃疡性结肠炎	国内未获批上市
间充质干细胞	darvadstrocel ^[25-26]	武田 (Takeda)	克罗恩病相关复杂性肛周瘘	国内未获批上市

3. 药代动力学特征

根据药品说明书，我们整理了国内 IBD 五种靶向制剂的药代动力学特点特征。目前该五种药物的药代动力学特点基本清晰，均介绍了在体内的吸收、分布、排泄等特点，但在代谢方面，只有乌帕替尼提及了代谢酶特点，其余四种说明书中未提及。

表 3 IBD 靶向制剂药代动力学特征^[2-11]

药物	英夫利西单抗	阿达木单抗	维得利珠单抗	乌司奴单抗	乌帕替尼缓释片
吸收	静脉给药生物利用度：100%。	1. 40mg 单剂量皮下给药绝对生物利用度为 64%； 2. $T_{max}=5.5d$ ； 3. $C_{max}=4.7\pm 1.6$ mcg/mL。	单剂量皮下注射 108mg 与单剂量静脉输注 300mg 相比的相对生物利用度约为 75%。	1. 中位 $T_{max}=8.5d$ （皮下给药）； 2. 绝对生物利用度 57.2%； 3. CD 患者接受推荐的静脉诱导剂量后 $C_{max}=125.2 \pm 33.6$ mcg/mL；每 8 周一次 90mg 皮下给药的稳态谷浓度 2.5 ± 2.1 mcg/mL。	T_{max} 为 2-4h。
分布	分布容积：3-6L。	RA 病人 0.25-10 mg/kg 静脉给药 $V_{ss}=4.7-6.0L$ 。	分布容积约 5L。	CD 患者： 1. 中央室分布容积：2.7 L； 2. 稳态总分布容积：4.6L。	血浆蛋白结合率 52%， 血液/血浆浓度比 1.0。
代谢	说明书未提及				CYP3A4（主要）， CYP2D6（起到很小的作用）。
排泄	1. 不经肾脏排泄； 2. 通过分解代谢消除； 3. 中位半衰期：7.7-9.5d。	1. $CL=11-15ml/h$ ； 2. 终末半衰期 2 周。	1. $CL=0.162L/日$ ； 2. 半衰期：26d； 3. 确切消除途径未知。	1. CD 患者 $CL=0.19L/日$ ； 2. 中位半衰期 19d。	1. 原型药物消除（经尿液 24% 和粪便 38% 消除），代谢产物形式排泄（约 34%）； 2. 终末消除半衰期 8-14h。

4. 靶向制剂用于 IBD 的指南推荐情况

目前,国内外许多指南均对生物制剂和小分子靶向药物治疗 IBD 作出了相关的推荐意见。本文参考了中国、美国和欧洲相关 IBD 指南对英夫利西单抗、阿达木单抗、维得利珠单抗、乌司奴单抗和乌帕替尼的推荐内容,并整理如下。中国版 IBD 指南采用《牛津循证医学中心证据分级 2011 版》[Oxford Center for Evidence-Based Medicine(OCEBM) 2011 Levels of Evidence]对纳入的研究进行证据质量评价和分级;推荐意见形成时参考推荐分级的评估、制定与评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)分级系统对推荐意见进行分级。AGA 指南的制定遵循 GRADE 方法及美国国家医学院(原美国医学研究所)指定的临床实践指南^[27]。ECCO 指南的制定遵循 GRADE 方法学。

4.1 UC 相关指南及靶向制剂推荐情况

4.1.1 靶向制剂的选择推荐:

①《中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安)》^[28]

推荐意见 29: 对传统治疗(氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫调节剂)应答不佳或不能耐受的中重度活动性 UC, 建议使用 IFX 或 VDZ 诱导缓解。(证据等级: 2, 推荐强度: 强)

推荐意见 30: IFX 或 VDZ 可考虑作为中重度活动性 UC 的一线治疗方案。(证据等级: 2, 推荐强度: 弱)

推荐意见 31: 生物制剂无效的中重度活动性 UC 患者可考虑 JAK 抑制剂诱导缓解。(证据等级: 2, 推荐强度: 强)

推荐意见 45: 糖皮质激素治疗 ASUC 无效即可进行药物转换, 挽救治疗药物包括如 IFX、环孢素等。(证据等级: 2, 推荐强度: 强)

②2020 年《AGA 临床指南: 中重度溃疡性结肠炎的管理》^[29]

推荐 2a: 对于未使用过生物制剂的门诊中重度 UC 成年患者, AGA 建议使用英夫利西单抗或维得利珠单抗诱导缓解, 而不是阿达木单抗。(条件性推荐, 中等质量证据)

推荐 2c: 对于之前使用过英夫利西单抗, 尤其是对英夫利西单抗原发性无应答的门诊中重度 UC 成年患者, AGA 建议使用乌司奴单抗或托法替布诱导缓解, 而不是维得利珠单抗或阿达木单抗。(条件性推荐, 低质量证据)

推荐 10: 对于静脉注射糖皮质激素难治的住院 ASUC 成年患者, AGA 建议使用英夫利西单抗或环孢素(条件性推荐, 低质量证据)

③2022年《ECCO指南：溃疡性结肠炎的药物治疗》^[30]

推荐 12：对于常规治疗应答不足或不耐受的中重度 UC 患者，推荐使用抗 TNF 药物（英夫利西单抗、阿达木单抗和戈利木单抗）来诱导缓解。（强推荐，中等质量证据）

推荐 13：对于常规治疗应答不足或不耐受的中重度活动期 UC 患者，推荐使用维得利珠单抗来诱导缓解。（强推荐，低质量证据）

推荐 19：对于中重度活动期 UC 患者，建议使用维得利珠单抗而不是阿达木单抗来诱导和维持缓解（弱推荐，低质量证据）

4.1.2 缓解期治疗药物的选择：

①《中国溃疡性结肠炎诊治指南（2023年·西安）》^[28]

推荐意见 53：对于中重度活动性 UC 及 ASUC 患者，生物制剂或小分子药物诱导缓解后建议继续生物制剂或小分子药物维持治疗。（证据等级：1，推荐强度：强）

③2022年《ECCO指南：溃疡性结肠炎的药物治疗》^[30]

推荐 16：推荐在使用抗 TNF 药物（英夫利西单抗、阿达木单抗或戈利木单抗）诱导治疗有应答的 UC 患者中使用同一种药物来维持缓解治疗。（强推荐，高质量证据）

推荐 18：推荐在维得利珠单抗诱导治疗有应答的 UC 患者中使用维得利珠单抗来维持缓解治疗。（强推荐，中等质量证据）

4.2 CD 相关指南及靶向制剂推荐情况

4.2.1 靶向制剂的选择推荐：

①《中国克罗恩病诊治指南（2023年·广州）》^[31]

推荐意见 18：推荐抗 TNF 单抗用于中重度活动期 CD 的诱导缓解。（证据等级：2，推荐强度：强）

推荐意见 19：维得利珠单抗可用于中重度活动期 CD 患者的诱导缓解。（证据等级：2，推荐强度：强）

推荐意见 20：推荐乌司奴单抗用于中重度活动期 CD 患者的诱导缓解。（证据等级：2，推荐强度：强）

推荐意见 21：选择性 JAK 抑制剂可用于抗 TNF 治疗失败的中重度活动期 CD 患者的诱导缓解。（证据等级：2，推荐强度：强）

②2022年《AGA 临床实践指南：中重度肠腔和瘻管型克罗恩病的药物管理》^[32]

推荐 1A：对于门诊中重度 CD 成年患者，AGA 推荐使用抗 TNF α 单抗诱导及维持缓解，

而非不治疗。（强推荐，中等质量证据）

推荐 1B: 对于门诊中重度 CD 成年患者, AGA 建议使用维得利珠单抗诱导及维持缓解, 而非不治疗。（条件性推荐, 低质量诱导治疗证据, 中等质量维持治疗证据）

推荐 1C: 对于门诊中重度 CD 成年患者, AGA 推荐使用乌司奴单抗诱导及维持缓解, 而非不治疗。（强推荐, 中等质量证据）

推荐 2A: 对于未使用过生物制剂的门诊中重度 CD 成年患者, AGA 推荐使用英夫利西单抗、阿达木单抗或乌司奴单抗而不是赛妥珠单抗来诱导缓解（强推荐, 中等质量证据）, 建议使用维得利珠单抗而不是赛妥珠单抗来诱导缓解（条件性推荐, 低质量证据）。

推荐 2B: 对抗 TNF α 单抗原发无应答的门诊中重度 CD 成年患者, AGA 推荐使用乌司奴单抗（强推荐, 中等质量证据）, 建议使用维得利珠单抗（条件性推荐, 低质量证据）来诱导缓解, 而非不治疗。

推荐 2C: 对英夫利西单抗继发性失应答的门诊中重度 CD 成年患者, AGA 推荐使用阿达木单抗或乌司奴单抗（强推荐, 中等质量证据）, 建议使用维得利珠单抗（条件性推荐, 低质量证据）来诱导缓解, 而非不治疗。

③2020 年《ECCO 指南：克罗恩病的药物治疗》^[33]

推荐 1.5: 对于常规治疗无应答的中重度 CD 患者, 推荐使用 TNF 抑制剂（英夫利西单抗、阿达木单抗和赛妥珠单抗）来诱导缓解。（强推荐, 中等质量证据）

推荐 1.8: 对于常规治疗和/或抗 TNF 治疗应答不足的中重度 CD 患者, 推荐使用乌司奴单抗来诱导缓解。（强推荐, 高质量证据）

推荐 1.9: 对于常规治疗和/或抗 TNF 治疗应答不足的中重度 CD 患者, 推荐使用维得利珠单抗来诱导应答和缓解。（强推荐, 中等质量证据）

推荐 1.10: 对于抗 TNF 治疗失败的中重度活动期肠腔 CD 患者, 平等地建议使用乌司奴单抗或维得利珠单抗进行治疗。（弱推荐, 极低质量证据）

4.2.2 缓解期治疗药物的选择:

①《中国克罗恩病诊治指南（2023 年·广州）》^[31]

推荐意见 26: 使用生物制剂诱导缓解的 CD 患者, 建议继续使用同种生物制剂维持治疗。
（证据等级: 2, 推荐强度: 强）

推荐意见 27: 使用选择性 JAK 抑制剂诱导缓解的 CD 患者, 建议继续使用同种药物维持治疗。（证据等级: 2, 推荐强度: 强）

③2020 年《ECCO 指南：克罗恩病的药物治疗》^[33]

推荐 2.5: 对于使用抗 TNF 药物获得缓解的 CD 患者, 推荐使用同种药物用于维持缓解。
(强推荐, 中等质量证据)

推荐 2.6: 对于使用维得利珠单抗获得缓解的中重度 CD 患者, 推荐使用维得利珠单抗用于维持临床缓解。(强推荐, 中等质量证据)

推荐 2.7: 对于使用乌司奴单抗获得缓解的 CD 患者, 推荐使用乌司奴单抗用于维持临床缓解。(强推荐, 中等质量证据)

推荐 2.11: 对于使用英夫利西单抗联合免疫抑制剂治疗获得长期缓解的 CD 患者, 建议使用英夫利西单抗单药维持治疗。(弱推荐, 极低质量证据)

推荐 2.12: 对于使用阿达木单抗联合免疫抑制剂治疗获得长期缓解的 CD 患者, 建议使用阿达木单抗单药维持治疗。(弱推荐, 低质量证据)

4.2.3 CD 合并肛瘘药物选择:

①《中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)》^[31]

推荐意见 31: 推荐 IFX 用于 CD 合并肛瘘的治疗。(证据等级: 2, 推荐强度: 强)

推荐意见 32: 建议 ADA、UST 用于 CD 合并肛瘘的治疗。(证据等级: 2, 推荐强度: 强)

推荐意见 33: VDZ 可考虑用于 CD 合并肛瘘的治疗。(证据等级: 2, 推荐强度: 弱)

②2022年《AGA 临床实践指南: 中重度肠腔和瘘管型克罗恩病的药物管理》^[32]

推荐 10A: 对有活动性肛周瘘的 CD 成年患者, AGA 推荐使用英夫利西单抗诱导和维持瘘管缓解, 而非不治疗。(强推荐, 中等质量证据)

推荐 10B: 对有活动性肛周瘘的 CD 成年患者, AGA 推荐使用阿达木单抗、乌司奴单抗或维得利珠单抗诱导和维持瘘管缓解, 而非不治疗。(条件性推荐, 低质量证据)

③2020年《ECCO 指南: 克罗恩病的药物治疗》^[33]

推荐 3.1: 推荐英夫利西单抗用于伴有复杂肛瘘的 CD 患者的诱导和维持缓解。(强推荐, 低质量证据)

推荐 3.2: 建议阿达木单抗可考虑用于伴有复杂肛瘘的 CD 患者的诱导和维持缓解。(弱推荐, 极低质量证据)

④2021年《ECCO-ESPGHAN 指南: 儿童克罗恩病的药物管理》^[34]

陈述 11: 对于伴肛瘘疾病的患者, 推荐首选抗 TNF 治疗作为诱导和维持治疗, 联合抗生素治疗、手术治疗, 或两者兼有。(证据级别: 3)

5. IBD 的联合用药治疗方案

5.1 双靶治疗的选择

近年来，国内外批准用于 IBD 治疗的靶向制剂越来越多，作用靶点也各不相同，这些靶向制剂单一使用能在一定时间内给特定适用人群带来较好的应答和临床缓解，但是在长期应用后仍有较大比例的患者由于失去应答等原因，不能获得临床满意的应答率和缓解率。这是由于一方面，IBD 患者的肠黏膜中可能存在多条炎症途径的同时激活，生物制剂单一靶向疗法仅仅阻断其中一条炎症通路，不足以充分控制肠道黏膜炎症。另一方面，随着病程的延长和不同治疗药物的使用，IBD 肠黏膜中的主要炎症通路可能会发生动态的变化^[35]。过去的临床研究中，当一种生物制剂治疗应答不佳时，往往选择另外一种作用机制的生物制剂或者联合免疫抑制剂治疗以诱导产生更好的临床应答。但对于某些病情严重的患者，使用一种靶向制剂可能不能得到满意的临床应答效果，这时考虑联合使用不同作用机制的靶向制剂进行双靶治疗，有可能在保证安全的情况下获得更好的治疗效果。然而目前关于双靶治疗的研究较少，疗效和安全性数据十分有限^[36]。基于现有研究基础，对于以下两类 IBD 患者可能更适合考虑选择双靶治疗：1. 病情严重的难治性患者；2. 肠道病变控制良好但肠外症状难以控制的患者^[36-37]。目前常见的双靶向治疗方案包括抗 TNF α 单抗联合 VDZ、抗 TNF α 单抗联合 UST 以及 VDZ 联合 UST^[38-40]。

目前未见报道何种生物制剂的组合效果最好。但是需要注意的是，各靶向制剂药品说明书中均未对双靶治疗作出推荐，且双靶治疗过程中存在的药物相互作用可能会增加机会性感染、恶性肿瘤等药物不良反应发生的风险，需要权衡患者可能的获益以及安全性问题进行选择^[37]。

表 4 说明书有关靶向制剂双靶治疗的说明^[2-11]

英夫利西单抗	阿达木单抗	维得利珠单抗	乌司奴单抗	乌帕替尼
不建议 IFX 与其他相同适应证的生物制剂合用，因合用可能增加感染风险。	1. 不建议阿达木单抗与其他 TNF 抑制剂合用，因合用可能增加感染风险； 2. 关于阿达木单抗和其他生物制品合用治疗的数据不足。	同时使用维得利珠单抗与 TNF 抑制剂可能增加感染风险。	说明书未作相关说明。	不建议乌帕替尼与其他 JAK 抑制剂或生物疗法联合使用。

5.2 靶向制剂与传统治疗药物联用

目前国内外相关指南对有关靶向制剂与传统治疗药物的联用均作出了相应推荐意见，详见下表。与单一用药相比，联合用药在诱导疾病缓解方面可能具有较好的疗效，但同时可能具有较高的不良反应发生风险。ECCO 炎症性肠病与恶性肿瘤指南^[41]中指出，与单药治疗相比，抗 TNF- α 药物联合硫嘌呤类药物治疗的患者发生淋巴瘤风险显著增加，发生罕见肝脾 T 细胞淋巴瘤的风险显著增加（尤其对于 30 岁以下男性 CD 患者）。虽然没有证据表明接受抗 TNF- α 药物联合硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤治疗的患者发生实体器官癌或皮肤癌的风险会额外增加，但是，在选择联合用药方案的时候，还需权衡利弊，并做好不良反应的监测与处理预案。

表 5 IBD 靶向制剂与传统治疗药物联用

药物	英夫利西单抗	阿达木单抗	维得利珠单抗	乌司奴单抗
治疗 UC	中重度 UC 应用 IFX 诱导缓解治疗，如无制衡因素，建议与硫唑嘌呤联合应用 ^[28] 。对 IFX 治疗前未接受过免疫抑制剂治疗者，IFX 与硫唑嘌呤合用可提高撤离激素缓解率和黏膜愈合率 ^[42] 。抗体产生而未合用免疫抑制剂者，可加用免疫抑制剂 ^[42] 。	对于成人中重度 UC 患者，AGA ^[29] 建议联合使用 TNF α 拮抗剂、VDZ、UST 与硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤，而非单一使用生物制剂或硫嘌呤类药物治疗（条件性推荐，低质量证据）。对于病情较轻的患者，如果更看重生物制剂单药治疗的低不良事件风险，而不看重联合治疗的相对疗效，可以合理地选择生物制剂单药治疗。		
治疗 CD	IFX 用于 CD 诱导缓解治疗，如无制衡因素，建议联合使用硫唑嘌呤或甲氨蝶呤 ^[31] 。	当 ADA 作为二线生物制剂用于 CD 诱导缓解时，可考虑联用硫唑嘌呤或甲氨蝶呤 ^[31] 。	对于成年中重度 CD 患者，使用 VDZ 和 UST 诱导和维持缓解时，是单药治疗还是需要联合硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤，AGA 没有推荐意见 ^[32] 。	对于成年中重度 CD 患者，使用 VDZ 和 UST 诱导和维持缓解时，是单药治疗还是需要联合硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤，AGA 没有推荐意见 ^[32] 。

6. 用法用量

6.1 IBD 靶向制剂基本使用方法及失应答剂量调整

根据中文说明书，我们整理了国内五种靶向制剂的用法用量，如下表所示，其中维得利珠单抗目前国内仅有静脉给药剂型，皮下给药剂型虽已获 FDA 批准用于 IBD 治疗，但国内尚未获批；对于失应答患者的剂量调整，除维得利珠单抗、乌帕替尼外，英夫利西单抗、阿达木单抗、乌司奴单抗的国内说明书均有所提及，现补充查阅国内外说明书及相关文献进行汇总介绍。

表 6 IBD 靶向制剂用法用量及失应答剂量调整

药品通用名	用法用量 ^[7-11]	失应答患者剂量调整
英夫利西单抗	成人及儿童（6-17 岁）CD 患者、成人 UC 患者： 本品为静脉输注给药，给药时间不得少于 2 小时。首次给予本品 5mg/kg，然后在首次给药后的第 2 周、第 6 周及以后每隔 8 周各给予一次相同的剂量。接受本品给药的所有患者应在输注后至少观察 1-2 小时，以观察急性输液相关反应。	对于初始治疗有应答但随后失应答的成人患者，剂量增至 10mg/kg，每 8 周一次，或者缩短给药间隔至 5mg/kg，每 4-6 周一次可能重新获得应答 ^[7,43-44] 。
阿达木单抗	CD 患者： 本品为皮下注射给药，推荐诱导用量为在第 0 周 160mg，第 2 周 80mg； 诱导治疗后，推荐每两周一次 40mg 皮下注射给药。本品应在大腿前部或下腹部注射，每次注射时选择不同的部位，不要在疼痛、淤青、发红、发硬、有瘢痕或妊娠纹的皮肤区域注射。	对两周一次 40mg 方案应答下降的患者，可能会通过将用量增加为每两周一次 80mg 或每周一次 40mg 而获益 ^[3,8] 。
维得利珠单抗	UC 和 CD 患者： 目前国内仅获批用于静脉输注给药剂型，输注时间不少于 30min，输注期间观察患者直至输注完成。推荐剂量为 300mg，在第 0 周，第 2 周，第 6 周以及之后每 8 周给药一次。 皮下给药剂型已获 FDA 批准，目前国内未获批，FDA 说明书 ^[4] 中指出在第 0 周和第 2 周前两剂静脉给药后，可在第 6 周选择继续静脉给药，或者转换为皮下注射给药，推荐剂量为 108mg，此后	可于第 10 周评估后增加给药一次 ^[45-47] 。

	每 2 周皮下给药一次。	
乌司奴单抗	<p>CD 患者:</p> <p>本品推荐剂量为首次根据体重确定的单次静脉输注确定的分层剂量:</p> <p>体重≤55kg, 给予 260mg;</p> <p>体重>55kg 且≤85kg, 给予 390mg;</p> <p>体重>85kg, 给予 520mg。</p> <p>8 周后 90mg 皮下注射, 此后建议每 12 周皮下注射 90mg。</p> <p>静脉输注剂型按说明书稀释后输注时间至少 1 小时, 并于稀释后 8 小时内完成输液。皮下注射剂型适宜的注射部位为大腿上部或距离肚脐至少 5 cm 的腹部, 也可选择上臂作为注射部位。</p>	<p>1.首次皮下注射 8 周后应答不足的患者可在此时接受第二剂皮下注射;</p> <p>2.如果患者在每 12 周给药一次期间失去应答, 可将给药频率增加至每 8 周一次, 这可能对患者有益;</p> <p>3.之后患者可以每 8 周或每 12 周给药一次, 具体由临床状况决定^[5,10]。</p>
乌帕替尼	<p>1.UC 患者:</p> <p>诱导剂量: 45mg, qd, 持续 8w;</p> <p>维持剂量: 15mg, qd;</p> <p>患有难治性、严重或广泛疾病的患者, 维持剂量可考虑 30mg, qd。</p> <p>2.CD 患者:</p> <p>诱导剂量: 45mg, qd, 持续 12w;</p> <p>维持剂量: 15mg, qd;</p> <p>患有难治性、严重或广泛疾病的患者, 维持剂量可考虑 30mg, qd。</p> <p>接受强 CYP3A4 抑制剂 CD/UC 患者: 诱导期推荐剂量调整为 30mg, qd; 维持期剂量为 15mg, qd。</p>	说明书未提及。

6.2 肝/肾功能损伤患者的剂量调整

目前说明书未针对肝和/或肾功能损伤患者使用生物制剂作出剂量推荐，而对不同程度肝、肾功能损伤患者使用乌帕替尼给出了剂量建议。

表 7 肝/肾功能损伤患者使用乌帕替尼剂量推荐^[11]

肝功能损伤			肾功能损伤			
轻度	中度	重度	轻度	中度	重度	终末期
诱导期剂量调整为 30mg, qd		不推荐使用	无需调整剂量		诱导期剂量调整为 30mg, qd	不推荐使用

6.3 用药疗程

目前尚无足够资料支持停用相关药物的合适时机。考虑到停药后可能导致疾病复发的风险，在有适应证且无禁忌证存在的情况下，若患者对相关药物应答良好，可考虑长期使用以维持缓解。但需要注意的是，目前靶向制剂长期应用的临床资料不足，长期用药的安全性问题仍需要引起重视。

三、用药监护

1. 用药前筛查及使用禁忌

与许多传统药物一样，IBD 靶向治疗制剂在使用前进行机会感染性疾病的筛查，排除禁忌症，明确适宜的用药人群，以保证药物使用的安全性。

表 8 IBD 靶向制剂使用前筛查及使用禁忌

药品	使用前筛查	禁忌症
英夫利西单抗 ^[2,7]	1. 结核病筛查 2. 病毒性肝炎筛查	1. 对 IFX、其他鼠源蛋白或本品中任何药物成分过敏的患者； 2. 患有结核病或其他活动性感染（包括脓毒症、脓肿、机会性感染等）的患者；

	3. 肿瘤病史及肿瘤筛查	3.患有中重度心力衰竭（纽约心脏协会（New York Heart Association, NYHA）心功能分级III/IV级）的患者。
阿达木单抗 ^[3,8]		1.对本品或制剂中其他成分过敏的患者； 2.活动性结核或其他严重感染疾患（包括败血症和机会感染等）； 3.患有中重度心力衰竭（NYHA 心功能分级III/IV级）的患者。
维得利珠单抗 ^[4,9]	感染筛查	1.对本品中任何成分过敏者； 2.活动性重度感染（如结核病、败血症、巨细胞病毒、李斯特菌感染等）和机会性感染（如进行性多灶性白质脑病）。
乌司奴单抗 ^[5,10]	1. 感染筛查 2. 肿瘤筛查	1.对本品中任何成分过敏者； 2.活动性感染者（如活动性结核病等）。
乌帕替尼 ^[6,11]	1.在治疗前和治疗期间进行潜伏性结核病检测 2.病毒性肝炎 3.肝功能 4.妊娠状况	1.对本品所含成分过敏者； 2.活动性结核病或活动性严重感染； 3.重度肝功能损害； 4.妊娠。

2. 治疗药物监测

治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）是指在药物治疗的过程中，观察药物疗效的同时，通过采集患者的血液，测定药物及抗药抗体的浓度，以药动学和药效学基础理论和方法，指导临床个体化用药，以便优化药物治疗效果，从而改善患者疾病预后。靶向制剂药物治疗过程中可能会出现患者对治疗药物失应答的情况发生。根据失应答发生的时机可分为原发性失应答和继发性失应答。原发性失应答是指药物治疗初始即未获明显疗效；继发性失应答是指使用药物治疗初期显示良好疗效，在随后的治疗过程中出现疗效下降。综合 TDM 结果和对病情的系统性评估，判断患者对治疗药物的应答情况，对于原发性失应答患者，建议转换其他作用机制药

物；对于继发性失应答者，进行治疗策略优化。目前就 IBD 靶向制剂的治疗药物监测内容总结如下：

2.1 抗 TNF- α 制剂的 TDM

目前国内获批治疗 IBD 的四种生物制剂中，由于 IFX 和 ADA 的上市时间较早，TDM 相关临床研究较多，部分指南和相关研究对 IFX 和 ADA 实施 TDM 的时机和有效谷浓度作出了推荐，但是不同指南推荐的浓度范围略有差异。

（一）有关抗 TNF- α 制剂的药物监测时机方面，2018《中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见》作出如下指引^[48]：

1. 主动 TDM：

- （1）对于抗 TNF- α 制剂诱导缓解的患者，有条件单位可定期进行 TDM 以指导患者管理。
- （2）缓解期的患者计划停抗 TNF- α 制剂治疗时，有条件单位可进行 TDM 以指导临床决策。

2. 被动 TDM：

- （1）对抗 TNF- α 制剂原发无应答的患者，建议进行 TDM，以指导临床决策。
- （2）对抗 TNF- α 制剂继发失应答的患者，建议进行 TDM，以指导临床决策。

3. 监测时机和方法：

尽可能在接近下次输注抗 TNF- α 制剂前进行药物浓度和抗药抗体检测。同一患者建议使用同一种检测方法，以使前后的检测结果更具可比性。

（二）在 TDM 药物谷浓度及抗药抗体滴度的建议方面，目前已有相关指南和研究对 IFX、ADA 的有效谷浓度进行了推荐，但不同指南和研究之间的浓度阈值略有差异。

1. IFX 谷浓度：

2018 中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识^[48]和 2019 亚太地区胃肠病学协会（APAGE）共识^[49]推荐 IFX 有效谷浓度为 3-7 $\mu\text{g/mL}$ ；2017 年美国胃肠病协会（AGA）TDM 应用指南^[50]中推荐 IFX 维持期谷浓度 $\geq 5 \mu\text{g/ml}$ ；Cheifetz 等专家共识^[51]建议维持期 IFX 有效谷浓度为 5-10 $\mu\text{g/ml}$ ；在有效的谷浓度范围内，浓度越高临床结局越好^[48]。不同患者、不同病情和不同治疗目标所需 IFX 谷浓度可能不同，以粘膜愈合为治疗目标的患者以及合并肛

周病变和肠痿患者可能需要更高的 IFX 谷浓度才能够获得良好的治疗效果^[52]。

2. ADA 谷浓度:

2017 年 AGA 指南^[50]推荐 ADA 谷浓度 $\geq 7.5 \mu\text{g/ml}$; 2019 年 APAGE 共识^[49]推荐 ADA 稳态谷浓度在 $4-8 \mu\text{g/ml}$; Cheifetz 等专家共识意见^[51]提出 ADA 维持治疗期间有效谷浓度为 $8-12 \mu\text{g/ml}$ 。以粘膜愈合为治疗目标的患者需要更高的 ADA 谷浓度。

3. 抗药抗体滴度^[48]:

临床应根据不同的检测方法定义低滴度和高滴度。抗药抗体可能是一过性的，需要重复检测。

2.2 VDZ 和 UST 的 TDM

由于 VDZ 和 UST 上市较晚，有关 TDM 的临床研究资料有限，2021 年 Cheifetz 等专家共识提出当对生物制剂产生原发性或继发性无应答时，应进行被动 TDM，包括 VDZ 和 UST。在有效谷浓度方面，目前有部分研究对其有效谷浓度作出了建议，2021 年 Cheifetz 等专家共识^[51]及 Restellini 等^[53]总结建议，VDZ 的目标谷浓度在第 6 周（诱导期）至少为 $33-37 \mu\text{g/ml}$ ，第 14 周（诱导结束时）至少为 $15-20 \mu\text{g/ml}$ ，在维持期治疗时至少为 $10-15 \mu\text{g/ml}$ 与疗效改善相关；UST 的目标谷浓度在第 8 周（诱导期）至少为 $3-7 \mu\text{g/ml}$ ，维持治疗时至少为 $1-3 \mu\text{g/ml}$ 。但是需要注意的是，目前还没有基于 VDZ 和 UST 血药浓度监测的治疗方案，临床用药过程中，对 VDZ 和 UST 的有效谷浓度的确定仍需非常谨慎，需更深入的研究以及更多的证据支持。

2.3 乌帕替尼的 TDM

小分子靶向药物乌帕替尼上市时间较晚，目前对与乌帕替尼 TDM 有关的研究资料非常有限。

2.4 基于 TDM 结果的治疗策略调整

表 9 基于 TDM 结果的治疗策略调整

药品	规范治疗后仍处于疾病活动期患者 ^[48]	治疗后处于缓解期患者 ^[48,52]
英夫利西单抗	1. 药物谷浓度在治疗窗内，建议转换其他作用机制的药物。	1. 药物谷浓度在治疗窗内，维持当前药物和治疗剂量不变。

阿达木单抗	<p>2. 药物谷浓度低于治疗窗浓度，但未检测到抗药抗体或抗药抗体滴度较低，可增加抗 TNF-α 制剂剂量，或缩短用药间隔时间，或联用免疫抑制剂。</p> <p>3. 药物谷浓度不足，且抗药抗体滴度较高，建议转换其他治疗药物。</p>	<p>2. 药物谷浓度高于治疗窗浓度，可考虑降低治疗剂量。</p> <p>3. 药物谷浓度低于治疗窗浓度，可结合临床情况进行治疗策略调整^[52]，或考虑停药^[48]。</p> <p>① 药物谷浓度不足，且抗药抗体滴度较高，具有高危特征的患者，建议转换其他治疗药物。</p> <p>② 药物谷浓度低于治疗窗浓度、未检测到抗药抗体或抗药抗体滴度较低，且具有高危特征的患者，应考虑联用/优化免疫抑制剂或者增加剂量。</p>
维得利珠单抗	基于维得利珠单抗、乌司奴单抗和乌帕替尼的 TDM 进行治疗策略调整方面，目前相关指南尚未作出推荐意见。	
乌司奴单抗		
乌帕替尼		

2.5 药物疗效监测

表 10 IBD 靶向制剂药物疗效监测^[54]

评估指标	患者症状和体征、血常规、肝肾功能、CRP、红细胞沉降率、粪钙卫蛋白水平等	首次内镜复查及影像学检查	全面评估时间（临床指标、炎症指标、内镜及影像指标）
英夫利西单抗	每次给药前检查	建议在首次给药后的第 14 周	疾病缓解后每 6~12 个月根据情况进行
阿达木单抗	建议在疾病活动期每 3 个月检查一次	建议不早于首次给药后的第 12 周	
维得利珠单抗	每次注射前检查	第 14 周（判断原发应答）	
乌司奴单抗	每次注射前检查	建议不早于首次静脉给药后的第 16 周	

3. 安全性监护

药物使用期间，还应注意监测药物可能带来的不良反应，其中大多数不良反应为轻度，无需终止治疗，若在治疗期间出现严重不良反应，应考虑停药。

3.1 药品常见不良反应

表 11 IBD 靶向制剂常见不良反应^[2-11]

药品	常见不良反应
英夫利西单抗	(>10%): 感染(如上呼吸道、鼻窦炎和咽炎)、输液相关反应、头痛和腹痛。
阿达木单抗	(>10%): 感染(如上呼吸道、鼻窦炎)、注射部位反应、头痛和皮疹。
维得利珠单抗	发生率≥3%且高于安慰剂组≥1%: 鼻咽炎、头痛、关节痛、恶心、发热、上呼吸道感染、疲劳、咳嗽、支气管炎、流感、背痛、皮疹、瘙痒、鼻窦炎、口咽痛和四肢疼痛。
乌司奴单抗	CD: 诱导期(≥3%): 呕吐; 维持期(≥3%): 鼻咽炎、注射部位红斑、外阴阴道念珠菌病/真菌感染、支气管炎、瘙痒、尿路感染和鼻窦炎。
乌帕替尼	1. UC: 诱导期或维持期(≥5%): 上呼吸道感染、血肌酸磷酸激酶升高、痤疮、中性粒细胞减少、肝酶升高和皮疹。 2. CD: 诱导期或维持期(≥5%): 上呼吸道感染、贫血、发热、痤疮、带状疱疹和头痛。

3.2 黑框警告

FDA 药品说明书中对英夫利西单抗、阿达木单抗和乌帕替尼给出了黑框警告，可能引起严重的、甚至危及生命的不良反应，需要予以特别关注。

表 12 FDA 黑框警告^[2-11]

药品	药物停用
英夫利西单抗	<p>1. 严重感染：可能导致住院或者死亡，大部分发生这些感染的患者联用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或糖皮质激素。报告的感染包括：</p> <p>(1) 活动性结核，包括潜伏结核的再激活；</p> <p>(2) 侵袭性真菌感染，包括组织胞浆菌病、球孢子菌病、念珠菌病、曲霉病、芽生菌病和肺孢子虫病；</p> <p>(3) 细菌、病毒和其他由机会致病菌引起的感染，包括军团菌和李斯特菌。</p> <p>2. 恶性肿瘤：在接受 TNF 阻滞剂治疗的儿童和青少年患者中有发生淋巴瘤（肝脾 T 细胞淋巴瘤）和其他恶性肿瘤的报道，有一些是致命的。</p>
阿达木单抗	
乌帕替尼	<p>1. 严重感染：可能导致住院或者死亡，大部分发生这些感染的患者联用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或糖皮质激素。报告的感染包括：</p> <p>(1) 活动性结核；</p> <p>(2) 侵袭性真菌感染，包括隐球菌病和肺孢子虫病；</p> <p>(3) 细菌性、病毒性（包括带状疱疹）、以及其他由机会致病菌引起的感染。</p> <p>2. 死亡：RA 患者中与 TNF 阻滞剂相比，使用另一种 JAKi 托法替布的全因死亡率更高，包括心源性猝死；</p> <p>3. 恶性肿瘤：包括淋巴瘤和其他恶性肿瘤；</p> <p>4. 主要不良心血管事件（心源性猝死、心肌梗死和中风）；</p> <p>5. 血栓形成：包括深静脉血栓、肺栓塞和动脉血栓。</p>

3.3 其他不良反应及注意事项

表 13 其他不良反应及注意事项^[2-11]

药品	其他不良反应及注意事项
<p>英夫利西单抗</p> <p>阿达木单抗</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 乙肝病毒再激活； 2. 有发生重度肝毒性反应的报告； 3. 本品治疗患者中有白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少和全血细胞减少的病例报告，某些可致死； 4. 可能发生过敏反应或严重的超敏反应； 5. 脱髓鞘疾病恶化或新发的可能； 6. 心力衰竭的发生或恶化； 7. 狼疮样综合征发生； 8. 监测使用 IFX 患者注射期间是否发生心脑血管不良反应（脑血管意外、心肌梗死和心律失常等），如发生严重反应，应停止输注。
<p>维得利珠单抗</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 输注相关反应和超敏反应； 2. 进行性多灶性脑白质病。虽然不太可能，但不能排除 PML 的风险。监测患者是否有任何新的或恶化的神经体征或症状； 3. 有接受本品治疗患者出现肝损伤的报告；
<p>乌司奴单抗</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可能会增加恶性肿瘤的风险； 2. 药品上市后有发生严重超敏反应的报告； 3. 监测是否有发生后部可逆性脑病综合征的症状；
<p>乌帕替尼</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 监测有消化道穿孔风险的患者，及时评估有症状的患者； 2. 建议监测淋巴细胞、中性粒细胞、血红蛋白、肝酶和脂质的潜在变化； 3. 超敏反应（过敏反应和血管性水肿）发生的可能。

3.4 药物停用

表 14 不良反应相关药物停用^[2-11]

药品	药物停用
英夫利西单抗	1. 治疗期间一旦诊断活动性结核、发生严重感染或脓毒症，应立即停用本品；
阿达木单抗	2. 治疗期间若出现狼疮样综合征征兆； 3. 黄疸和/或肝酶明显升高； 4. 出现血细胞减少症状时。
维得利珠单抗	1. 发生输注相关反应和超敏反应； 2. 治疗期间发生严重感染； 3. 患有黄疸或有其他显著肝损伤迹象的患者； 4. 怀疑发生 PML。
乌司奴单抗	1. 发生严重感染或有临床意义的感染； 2. 发生超敏反应； 3. 怀疑发生后部可逆性脑病综合征。
乌帕替尼	1. 发生严重感染； 2. 如果绝对淋巴细胞计数低于 500 个细胞/mm ³ ，绝对中性粒细胞计数低于 1000 个细胞/mm ³ ，或血红蛋白水平低于 8 g/dL，避免开始或中断治疗； 3. 如果怀疑药物性肝损伤，中断治疗，直到排除这种诊断； 4. 出现过心肌梗死或卒中的患者应停用本品； 5. 如发生血栓形成症状，患者应停用本品，及时进行评估和适当治疗； 6. 如果发生具有临床意义的超敏反应，应停用本品并进行适当治疗

4. 特殊人群用药

4.1 儿童、孕妇、哺乳期妇女、老年人及肿瘤患者用药

目前，药品说明书以及相关指南对包括儿童、妊娠期和哺乳期妇女、老年人、肿瘤患者等特殊人群 IBD 患者的用药作出了相关指引，鉴于特殊人群用药的重要性，现将上述材料中有关具体推荐意见列表 15 如下。

表 15 IBD 靶向制剂特殊人群用药^[2-11,41,54]

药品	儿童	孕妇	哺乳期妇女	老年人	肿瘤患者
英夫利西单抗	<p>年龄≥6 岁的 CD 患儿能从 IFX 治疗中获益。</p> <p>IFX 治疗 6 岁以下儿童 CD 或 UC 患者的安全性和有效性尚未确定。对于 6 岁以下发病的极早发性 CD 患儿，建议先排除遗传缺陷和免疫缺陷病导致的 CD 样表现，在传统药物和肠内营养治疗均失败后，方可在有条件的医疗机构谨慎使用 IFX，使用前需签署知情同意书并</p>	<p>妊娠期使用 IFX 的风险级别为 B 级（低风险）；</p> <p>IFX 在妊娠中、晚期可通过胎盘转移，对于临床缓解的 IBD 患者在妊娠中期（22~24 周）暂时停用 IFX，如果 IBD 病情需要，产后可重新开始使用 IFX；</p> <p>对于病情不稳定或易复发的妊娠期 IBD 患者，考虑到 IBD 活动对胎儿的危害可能大于 IFX 对胎儿的危害，应在整个妊娠期使用 IFX。</p>	<p>IFX 在人乳中的含量很低；美国一项多中心研究显示，通过母乳喂养接触英夫利西单抗的婴儿感染率没有增加，发育正常，考虑哺乳期可以使用 IFX。</p>	<p>IFX 对老年 IBD 患者的疗效和安全性研究证据较为缺乏。需根据病情权衡利弊，谨慎使用，建议密切监测老年患者是否发生严重感染。</p>	<p>有恶性肿瘤病史（不包括淋巴增殖性疾病）的患者，如 IBD 病情活动需要，建议与肿瘤科医师共同严格评估肿瘤性质、肿瘤治疗后的病程时间和复发风险后，可考虑使用 IFX，且在治疗期间和治疗后需密切随访。</p>

药品	儿童	孕妇	哺乳期妇女	老年人	肿瘤患者
	进行伦理备案。				
阿达木单抗	<p>目前国外有部分国家和地区已批准 ADA 用于 ≥6 岁对激素或免疫抑制剂应答不足的 UC/CD 患儿的治疗。</p> <p>6 岁以下 CD 患者、5 岁以下 UC 患者的安全性和有效性尚未确定。</p> <p>我国目前尚未批准 ADA 用于儿童患者。</p>	<p>妊娠期使用 ADA 风险级别属于 B 级（低风险）；</p> <p>ADA 在妊娠晚期通过胎盘转移，可能影响子宫内婴儿的免疫反应；</p> <p>2015 年 ECCO 指南建议妊娠 24~26 周最后 1 次抗 TNF-α 单克隆抗体类药物。</p> <p>多伦多共识提出从临床实践应用可考虑将 ADA 的最后应用时间延至妊娠 34~36 周。</p>	<p>哺乳期使用 ADA，药物可少量分泌入母乳，但大分子蛋白质在母乳中扩散不良，且药物在胃肠道内被破坏，婴儿吸收量很小，考虑哺乳期可以使用 ADA。</p>	<p>老年 CD 患者无需进行剂量调整。密切监测老年患者是否发生严重感染。</p>	<p>尚无证据显示单用 ADA 会增加淋巴增殖性疾病或实体肿瘤的发生风险，但并不排除这种可能性，治疗期间须注意监测。</p> <p>ADA 与硫嘌呤类药物联合治疗 CD 发生非黑色素瘤皮肤癌和淋巴瘤的风险高于单药治疗。</p>
维得利珠单抗	<p>安全性和有效性尚未确定。</p>	<p>妊娠期使用 VDZ 风险级别为 B 级（低风险）。</p> <p>建议对 VDZ 维持治疗的 IBD 患者，妊娠全程可继续采用相同剂量维持治疗，但最后 1 次使用 VDZ 应在预产期前 6~10 周（如果每 4 周给药 1</p>	<p>人体乳汁中可检测到 VDZ，但量极少，且大部分在胃肠道被破坏，目前未发现对婴儿有不良影响，但仍需更多研究证据支持。</p>	<p>老年患者中应用 VDZ 无需进行剂量调整，其不良事件发生率与年轻患者相当。</p>	<p>除原发于胃肠道的淋巴瘤需要慎用外，其他起源的淋巴瘤、皮肤恶性肿瘤和实体瘤患者都可以考虑继续使用 VDZ。</p>

药品	儿童	孕妇	哺乳期妇女	老年人	肿瘤患者
		次，则为预产期前 4~5 周），并在产后 48 h 恢复用药。			
乌司奴单抗	UST 目前还未获批儿童 IBD 适应证，但队列研究和病例报道显示 IBD 患儿能从 UST 使用中获益。	妊娠期使用 UST 的风险级别属于 B 级（低风险）。建议对 UST 维持治疗的 IBD 患者，妊娠全程可继续采用相同剂量维持治疗，但最后 1 次使用 UST 应在预产期前 6~10 周。	UST 分泌入乳汁量极少，哺乳期使用 UST 是安全的，但仍需更多研究证据支持。	老年患者使用 UST 无需调整剂量。老年患者使用 UST 的疗效和安全性与年轻患者无总体性差异。鉴于老年人感染发生率较高，建议老年患者使用时应慎重考虑。UST 较抗 TNF- α 单抗更适合老年患者的治疗选择。	恶性肿瘤患者且疾病程度严重，或既往有恶性肿瘤病史者，需在全面评估肿瘤性质和复发风险后，方可考虑使用 UST 治疗。治疗期间和治疗后需严密随访。
乌帕替尼	安全性和有效性尚未确定。	动物研究显示可能造成胎儿伤害，告知女性患者对胎儿的潜在风险，建议治疗期间及最后一次给药 4 周内采取有效的避孕措施。	建议治疗期间以及最后一次给药后 6 天（约 10 个半衰期）内不要母乳喂养。	65 岁以上人群使用本品经验有限。不建议 65 岁以上患者使用高于 15mg 每日一次的剂量进行维持治疗。	数据不足。

4.2 肝/肾功能损伤患者用药

目前，肝功能损伤或肾功能损伤对英夫利西单抗、阿达木单抗、维得利珠单抗、乌司奴单抗的体内药代动力学过程影响的数据不足，目前研究尚未对肝、肾功能损伤患者使用这 4 种生物制剂的剂量作出相关推荐^[7-10]。肝、肾功能损伤患者使用乌帕替尼的剂量调整见上述用法用量与剂量调整部分。

5. IBD 靶向治疗药物与其他药物的相互作用

5.1 疫苗接种

表 16 IBD 靶向制剂使用与疫苗接种^[2-11,54]

药品	英夫利西单抗	阿达木单抗	维得利珠单抗	乌司奴单抗	乌帕替尼
疫苗接种	<p>1.治疗期间建议患者不要同时接种活疫苗；</p> <p>2.本品可通过胎盘，妊娠中、晚期已停用 IFX，婴儿的活疫苗接种建议推迟至出生后至少 6 个月；对于妊娠晚期持续用药的患者，建议婴儿出生后 12 个月后方可接种活疫苗。接种灭活疫苗不受影响。</p> <p>3. 推荐 CD 患儿在按照疫苗接种指导原则完成所有疫苗接种后 3 个月再开始 IFX 治疗。</p>	<p>1.使用本品治疗患者可同时接受除活疫苗之外的疫苗接种；</p> <p>2.不推荐在婴儿母亲妊娠期间最后一次注射本品后 5 个月内对婴儿接种活疫苗。</p>	<p>1.接受本品治疗的患者，可继续接受非活疫苗接种；</p> <p>2.尚未获得接受本品治疗患者接种活疫苗后，发生继发性感染传播的数据。</p> <p>3. VDZ 因为肠道选择性的特点有可能降低口服灭活疫苗的疗效，但不影响静脉和肌内注射灭活疫苗的疗效。</p> <p>4. 出生前母体暴露于 VDZ 的新生儿，在出生后 6 个月内不可接种活疫苗，接种灭活疫苗则不受影响。</p>	<p>1.建议使用本品时，不同时接受活病毒或活菌疫苗接种，目前尚无接受本品治疗的患者通过活疫苗造成继发性感染传播的数据；</p> <p>2.本品末次给药后至少停药 15 周，方可接种活病毒或活菌疫苗，接种疫苗至少两周后，才可重新开始本品治疗。</p> <p>3. 出生前母体暴露于 UST 的新生儿，在出生后 6 个月内不可接种活疫苗，接种灭活疫苗则不受影响。</p>	<p>1.治疗期间避免接种活疫苗；</p> <p>2.开始治疗之前，建议患者按照现行免疫指南进行所有免疫接种，包括预防性水痘带状疱疹或带状疱疹疫苗接种。</p>

5.2 与其他药物的相互作用

5.2.1 与免疫抑制剂联用

- ① IFX 联合免疫抑制剂治疗的 CD 患者与未接受免疫抑制剂治疗的患者相比，IFX 输液反应更少；
- ② 不建议乌帕替尼与强效免疫抑制剂（如硫唑嘌呤和环孢素）联合使用。

5.2.2 与 CYP 酶诱导剂/抑制剂联用

- ① 当乌帕替尼与强 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑、克拉霉素和葡萄柚）合用时，乌帕替尼暴露量增加，可能会增加不良反应的风险；
- ② 当乌帕替尼与强 CYP3A4 诱导剂（如利福平）合用时，乌帕替尼暴露减少，可能导致乌帕替尼的治疗效果降低，不建议乌帕替尼与强 CYP3A4 诱导剂联合使用。

5.2.3 与 CYP 酶底物联用

在慢性炎症期间，细胞因子水平的增加可能抑制 CYP450 酶的形成，抗 TNF α 单抗、乌司奴单抗有可能影响 CYP450 酶的形成，因此在接受治疗指数较窄的 CYP450 底物治疗的患者开始或停止抗 TNF α 单抗或乌司奴单抗治疗时，建议监测药物疗效（如华法林）或药物浓度（如环孢素或茶碱），并根据需要调整药物的个体剂量。

6. 药学监护要点

IBD 疾病病程长，病情轻重不一，常迁延不愈，反复发作，IBD 的治疗是一个长期的过程，对 IBD 患者药学监护服务工作应贯穿于患者治疗的全过程。对患者开展药学监护服务的要点如下：

6.1 临床治疗过程中的药学监护

- ① **用药方案合理性的评估：**包括对药物的适应证、禁忌症、用法用量、联合用药、相互作用和药物疗程方面的评估，对特殊人群治疗方案进行评估，针对超说明书用法或不合理的药物治疗方案，药师应给出专业性意见并及时将建议、参考依据向医生、护士反馈。
- ② **药物治疗过程的监护：**关注治疗方案的正确实施，包括输液、皮下注射等治疗的安全性监护以及用药指导。
- ③ **药物疗效监护：**判断药物治疗效果时，若疗效不佳或无效导致疾病进展或复发，药师应协助医师分析原因，对治疗药物监测结果进行解读，并讨论调整治疗策略，给出适当的建议。具体详见本部分第 3 点治疗药物监测部分。

④**药品不良反应的监护**：对可能发生的不良反应进行监测，及时发现、判断治疗过程中发生的不良反应。

6.2 患者用药教育

目前靶向制剂在 IBD 的治疗中取得不错的疗效，但是患者的用药依从性差异往往会影响药物的治疗效果。由于疾病的特殊性，IBD 发病患者多为青少年群体，部分患者难以接受长期用药或终身用药维持疾病治疗，常常在疾病好转时擅自停药或者未能严格遵循给药时间进行治疗，从而引起疾病的反复发作。药师通过对患者进行用药教育，可加深患者对治疗药物的认识，提高患者用药依从性，改善药物的治疗效果。针对 IBD 靶向制剂的治疗，药师应从以下几方面对患者实施用药教育：

- ①治疗方案中选择靶向制剂的分类、作用机制及获得的治疗效果；
- ②靶向制剂的给药方式、给药剂量、给药周期及复查时间，强调用药依从性的重要性；
- ③治疗过程中的注意事项及可能发生的不良反应；
- ④哪些药物可能与靶向制剂发生相互作用；
- ⑤疫苗接种的建议。

6.3 患者疾病自我管理指导

除了在临床治疗过程以及患者用药方面进行药学监护外，IBD 患者的疾病自我管理模式对于疾病的治疗也至关重要。临床药师还应从以下几方面协助医师及护士对 IBD 患者进行疾病管理方面的指导，以帮助患者快速控制疾病，诱导疾病快速进入缓解期并维持长期缓解状态，帮助患者及时回归正常生活和工作。

- ①构建 IBD 疾病科普宣教材料，为患者普及 IBD 疾病的知识，帮助患者正确认识自身的疾病，形成长期积极治疗的意识，提高用药依从性，明白积极治疗对疾病的获益；
- ②建立 IBD 疾病随访群及交流群，定期对患者的用药情况进行随访，并对患者用药过程中的相关问题进行解答；
- ③开展药学门诊，为有需求的 IBD 患者提供用药和疾病管理方面的专业指导。
- ④关注患者心理状态，长期疾病及反复的住院治疗过程会对患者的心理带来负面的影响，及时关注患者的心理状态，及时给予疏导；
- ⑤饮食管理：IBD 患者的饮食管理是疾病管理重要的一环。患者摄入的食物可能影响药物的药动学特征，进而影响药物的治疗效果，甚至可能引起不良反应的发生。口服靶向制剂乌帕替尼的药动学特征容易受到食物的影响，说明书中指出，使用乌帕替尼治疗期间应避免食用含有葡萄柚的食物或饮料，因葡萄柚中含有强 CYP3A4 抑制剂，会导致乌

帕替尼的暴露量增加，从而可能会增加不良反应的风险^[11]。此外，食物尤其是不当饮食通常会诱发或者加重 IBD 患者的腹痛、腹泻，甚至容易加重伴有肠道狭窄和穿透性病变患者的症状；食物带来的不良刺激往往使患者恐惧进食，从而加重的营养不良的风险^[55]。在饮食管理方面，目前，有相关指南及专家建议如《中国炎症性肠病饮食管理专家建议》^[55]、美国 AGA 临床实践^[56]及欧洲临床营养与代谢学会（ESPEN）指南^[57]等针对 IBD 患者的饮食，包括肠内营养、日常生活摄入的各种食物提出建议。根据 IBD 患者的饮食习惯和疾病程度，优化饮食管理，将对疾病的治疗产生更积极的意义。



参考文献

- [1] Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. International Organization for the Study of IBD. 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. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1570-1583.
- [2] FDA. REMICADE [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [3] FDA. HUMIRA [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [4] FDA. ENTYVIO [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [5] FDA. STELARA [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [6] FDA. RINVOQ [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [7] 类克（注射用英夫利西单抗）说明书（NMPA），核准日期：2007年2月15日。
- [8] 修美乐（阿达木单抗注射液）说明书（NMPA），核准日期：2010年2月26日。
- [9] 安吉优（注射用维得利珠单抗）说明书（NMPA），核准日期：2020年3月11日。
- [10] 喜达诺（乌司奴单抗注射液）说明书（NMPA），核准日期：2017年11月7日。
- [11] 瑞福（乌帕替尼缓释片）说明书（NMPA），核准日期：2022年2月18日。
- [12] FDA. SIMPONI [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [13] 欣普尼（戈利木单抗注射液）说明书（NMPA），核准日期：2019年12月17日。
- [14] FDA. CIMZIA [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [15] 希敏佳（培塞利珠单抗注射液）说明书（NMPA），核准日期：2019年7月12日。
- [16] FDA. TYSABRI [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [17] FDA. SKYRIZI [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [18] FDA. OMVOH [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [19] FDA. XELJANZ [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [20] 尚杰（枸橼酸托法替布片）说明书（NMPA），核准日期：2017年3月10日。
- [21] <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/11/european-medicines-agency-validates-marketing-application-for-filgotinib-for-the-treatment-of-ulcerative-colitis>
- [22] FDA. ZEPOSIA [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [23] 热珀西亚（盐酸奥扎莫德胶囊）说明书（NMPA），核准日期：2023年1月31日。

- [24] FDA. VELSIPITY [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).
- [25] <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2018/tigenix-and-takeda-announce-alofisel-receives-approval-in-europe/>
- [26] Macaluso FS, Papi C, Orlando A, et al. Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis*, 2023, 55(4): 442-453.
- [27] Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC.: National Academies Press, 2011.
- [28] 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. 中国溃疡性结肠炎诊治指南 (2023 年·西安) [J]. 中华炎症肠病杂志 (中英文), 08: 网络预发表.
- [29] Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1450-1461.
- [30] 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.
- [31] 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), 08: 网络预发表.
- [32] 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. *Gastroenterology*, 2021, 160(7): 2496-2508.
- [33] 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.
- [34] van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*, 2020, jjaa161.
- [35] 童锦禄, 冉志华. 生物制剂双靶治疗炎症性肠病的研究现状[J]. 中华炎症肠病杂志, 2022, 6(2): 10-13.
- [36] Gold SL, Steinlauf AF. Efficacy and Safety of Dual Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2021,

17(9): 406-414.

[37] Privitera G, Pugliese D, Lopetuso LR, et al. Novel trends with biologics in inflammatory bowel disease: sequential and combined approaches. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14:17562848211006669.

[38] Yerushalmy-Feler A, Brauner C, Cohen S. Dual-Targeted Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Paediatr Drugs*, 2023, 25(5): 489-498.

[39] Feng Z, Kang G, Wang J, et al. Breaking through the therapeutic ceiling of inflammatory bowel disease: Dual-targeted therapies. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114174.

[40] Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(3): e361-e379.

[41] Gordon H, Biancone L, Fiorino G, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(6): 827-854.

[42] 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 (09): 796-813.

[43] Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease-algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(1): 30-51.

[44] Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 760-7.

[45] Singh S, Dulai PS, Vande Casteele N, et al. Systematic review with meta-analysis: association between vedolizumab trough concentration and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(8): 848-857.

[46] Ungar B, Kopylov U, Yavzori M, et al. Association of Vedolizumab Level, Anti-Drug Antibodies, and $\alpha 4\beta 7$ Occupancy With Response in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(5): 697-705.e7.

[47] Dreesen E, Verstockt B, Bian S, et al. Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(12): 1937-1946. e8.

- [48] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见[J]. 中华炎症肠病杂志, 2018, 2(4): 253-259.
- [49] Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. *Intest Res*, 2019, 17(3): 285-310.
- [50] Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2017, 153(3): 827-834.
- [51] Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(10): 2014-2025.
- [52] Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017 Dec;46(11-12):1037-1053.
- [53] Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with Ustekinumab, Vedolizumab and Tofacitinib in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1242.
- [54] 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]. 中华炎症肠病杂志, 2021, 05(03): 193-206.
- [55] 李明松, 石汉平, 杨桦. 中国炎症性肠病饮食管理专家建议[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2021, 11(03): 97-105.
- [56] Hashash JG, Elkins J, Lewis JD, et al. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Gastroenterology*, 2024, 166(3): 521-532.
- [57] Bischoff SC, Bager P, Escher J, et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*, 2023, 42(3): 352-379.

《靶向制剂治疗免疫介导炎症性肠病药学指引》

起草专家组

顾问（以姓氏拼音排序）：

陈文科	北京大学深圳医院	主任医师
何 瑶	中山大学附属第一医院	主任医师
蔺 蓉	华中科技大学同济医学院附属协和医院	主任医师
王凌云	中山大学孙逸仙纪念医院	主任医师
朱良如	华中科技大学同济医学院附属协和医院	主任医师

执笔：

伍俊妍	中山大学孙逸仙纪念医院	主任药师
邱凯锋	中山大学孙逸仙纪念医院	主任药师

编委（以姓氏拼音排序）：

高 华	宁夏医科大学总医院	主任药师
侯锐钢	山西医科大学第二医院	主任药师
胡锦涛	南昌大学第一附属医院	主任药师
胡幼红	郑州大学附属第一医院	主任药师
黄 萍	浙江省人民医院	主任药师
李玉珍	中山大学附属第八医院	主任药师
刘安昌	山东大学齐鲁医院	主任药师
刘 东	华中科技大学同济医学院附属同济医院	主任药师
刘 耀	陆军特色医学中心	副主任药师
麦海燕	中山大学附属第三医院	副主任药师
彭向东	中南大学湘雅三医院	主任药师
陶 霞	海军军医大学第二附属医院	主任药师
唐欲博	中山大学附属第一医院	主任药师
王景浩	暨南大学附属第一医院	主任药师

魏理	广州医科大学附属第一医院	主任药师
杨晨	中国人民解放军南部战区总医院	主任药师
杨志玲	湖南省人民医院	主任药师
张宏亮	广西医科大学附属第一医院	副主任药师

秘书：

谭国耀	中山大学孙逸仙纪念医院	药师
-----	-------------	----

