

• Meta 分析 •

## 维得利珠单抗诱导和维持炎症性肠病疗效 Meta 分析

尹硕鑫<sup>1</sup>, 张涛<sup>2</sup>, 王舒萍<sup>1</sup>, 杨玉伟<sup>1</sup>, 陈远能<sup>2</sup>

(1.广西中医药大学, 广西 南宁 530000; 2.广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530000)

**摘要** 目的:应用 Meta 分析评价维得利珠单抗(VDZ)在诱导期和维持期治疗炎症性肠病(IBD)的效果及安全性。方法:计算机检索 Pub Med、Embase、Web of Science、The Cochrane Library 数据库关于 VDZ 治疗 IBD 的随机对照试验,并采用 Revman 5.3 软件对纳入的文献进行 Meta 分析。结果:共纳入 10 项相关研究,包括 4812 例患者。VDZ 在诱导期和维持期治疗 IBD 的临床反应率及临床缓解率均高于对照组;在治疗既往有抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )史和无抗 TNF- $\alpha$  史的 UC 时,VDZ 的临床缓解率高于对照组;在治疗克罗恩病(CD)时,VDZ 与对照组无类固醇缓解率的差异无统计学意义,在治疗 UC 时,VDZ 无类固醇缓解率高于安慰剂组,但低于 ADA 组;VDZ 与对照组相比,不良反应发生率的差异无统计学意义。结论:VDZ 治疗 IBD 时,既可以迅速诱导症状缓解,又可以有效维持病情稳定,使其达到最大疗效的同时又可以避免产生较大副作用和耐药性。这些结果仍需要多中心,大样本,双盲的高质量随机对照实验支持。

**关键词** 维得利珠单抗;溃疡性结肠炎;克罗恩病;炎症性肠病;有效性和安全性;荟萃分析

**中图分类号**:R 574.1 **文献标志码**:A **DOI**:10.3969/j.issn.1000-7377.2022.01.027

### Meta-analysis of efficacy and safety of vedolizumab

#### in treatment of inflammatory bowel disease in induction and maintenance phase

YIN Shuoxin, ZHANG Tao, WANG Shuping, YANG Yuwei, CHEN Yuanneng

(Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China)

**ABSTRACT** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of vedolizumab (VDZ) in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in induction and maintenance phase by meta-analysis. **Methods:** The randomized controlled trials of VDZ in the treatment of IBD were searched by computer in the databases of PubMed, Embase, Web of Science and the Cochrane Library, and the meta-analysis of included literatures was performed by Revman 5.3. **Results:** A total of 10 independent studies were included, including 4812 patients. The clinical response rate and clinical remission rate of VDZ in the induction period and maintenance period were higher than those in the control group. In the treatment of UC with anti-TNF- $\alpha$  history and without anti-TNF- $\alpha$  history, the clinical remission rate of VDZ was higher than that of the control group. In the treatment of CD with VDZ, the remission without steroids was basically the same as that in the control group. In the treatment of UC, the remission rate of no steroid was higher than that of placebo, but lower than that of ADA. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between VDZ group and control group. **Conclusion:** In the clinical treatment of IBD with VDZ, it can not only quickly induce symptom relief, but also effectively maintain the stability of the disease, so that it can achieve the maximum effect, while avoiding large side effects and drug resistance. These results still need high quality multicenter, large sample, double-blind RCT support.

**KEY WORDS** Vedolizumab; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Inflammatory bowel disease; Efficacy and safety; Meta-analysis

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)。在过去的数十年中,IBD的发病率和患病率在全球范围内呈上升趋势<sup>[1]</sup>,尤其在亚洲最为明显<sup>[2]</sup>。IBD的药物治疗主要包括如

5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂,以及包括抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )在内的生物制剂<sup>[3-4]</sup>,英夫利昔单抗、阿达木单抗(Adalimumab, ADA)、戈美单抗和塞托利珠单抗,是首批被批准用于IBD患者的生物制剂,并被用于治疗对常规治疗反应

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(81360531);广西壮族自治区自然科学基金资助项目(2020GXNSFAA238030);广西中医药大学一流学科建设项目重点课题(2019XK166)

**通讯作者:**陈远能, E-mail: cyn60668@aliyun.com

不足的患者<sup>[4-6]</sup>。虽然抗 TNF- $\alpha$  一直作为中重度 IBD 治疗的基础用药,但超过 30% 的患者对初次抗 TNF- $\alpha$  治疗无反应,并且随着时间的推移,约有一半患者出现继发性反应丧失<sup>[7]</sup>。因此需要寻找耐药性强,且治疗效果好的药物。维得利珠单抗 (Vedolizumab, VDZ) 是一种人源化的整合素拮抗剂,可以选择性抑制整合素  $\alpha 4\beta 7$  与黏膜地址素细胞黏附分子-1 相互作用,从而阻断淋巴细胞向肠道迁移来减轻肠道炎症,并且在 IBD 患者中有较好的效果<sup>[8-9]</sup>。2021 年,临床指南推荐 VDZ 作为 UC 的二线治疗,被用于未使用生物治疗的 UC,以及对传统或抗 TNF- $\alpha$  治疗无效的 UC 或 CD,并且在不受报销限制的情况下可作为一线治疗<sup>[10]</sup>。虽然 VDZ 在国外已应用于临床 6 年之久,但在我国上市却不足一年。因此该 Meta 分析基于之前国外发表的随机对照实验,总结了 VDZ 诱导和维持 IBD 的有效性和安全性的现有证据,为 VDZ 的临床应用提供指导。

## 1 资料与方法

**1.1 纳入及排除标准** 研究类型为 VDZ 治疗 IBD 的随机对照实验。研究对象为经内镜或组织学检查明确诊断的中重度 IBD 患者。干预措施为试验组采用 VDZ,对照组采取安慰剂或其他生物制剂。结局指标包括诱导期临床反应、诱导期临床缓解、维持期临床反应、维持期临床缓解、无类固醇缓解、不良反应发生率。排除标准:①以动物为模型的文献,综述,系统评价及多次发表的文献;②合并其他并发症;③非中英文文献;④未获全文或数据不全的文献。

**1.2 检索策略** 采用主题词联合自由词的方法检索 Pub Med、Embase、Web of Science、The Cochrane Library 数据库关于 VDZ 治疗 IBD 的随机对照实验,检索起止日期为建库至 2021 年 8 月的相关文献。英文检索词为 “Entyvio、Vedolizumab、MLN0002”; “In-

flammatory Bowel Diseases、Bowel Diseases、Inflammatory”; “Ulcerative Colitis、Idiopathic Proctocolitis、Colitis Gravis、Inflammatory Bowel Disease、Ulcerative Colitis Type”; “Crohn’s Disease、Crohn’s Disease、Regional Enteritis、Crohn’s Enteritis、Enteritis、Granulomatous、Granulomatous Enteritis、Terminal Ileitis”; “Randomized Controlled Trial、RCT”。

**1.3 文献筛查和数据提取** 两名课题组人员分别对文献进行筛查并提取数据。如有异议,则按纳入标准再次筛选或咨询第三方解决问题。采用自制表格提取数据:①纳入时基本信息包括第一作者、发表年份、研究类别、年龄、各组有效及无效人数、各组严重程度评分标准;②各组具体干预措施、控制措施及样本量。

**1.4 文献质量评估** 纳入的文献质量,采用改良 JADAD 评分量表进行评价。改良 JADAD 计分法按文献随机序列产生、分配隐藏、盲法及是否描述研究参与者撤出或退出详情等评分。总分 4~7 分为高质量研究,1~3 分为低质量研究。

**1.5 统计学方法** 采用 Revman 5.3 软件进行分析。用相对危险度 (RR) 和 95% 置信区间 (CI) 对计数资料进行计量。首先检验异质性,当  $P > 0.1, I^2 < 50\%$ ,提示各独立研究间比较无异质性,则用固定效应模型进行分析;当  $P < 0.1, I^2 > 50\%$ ,提示各独立研究间比较存在统计学异质性,则首先分析异质性来源,如果没有临床异质性,则采用随机效应模型进行分析,如果异质性较大,且无法确定异质性的原因,则采用描述性分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 文献检索数据** 从数据库中共检索 427 篇相关文献,经过逐层筛选剔除,最终纳入 10 篇文献。文献筛选过程及结果见(图 1)。

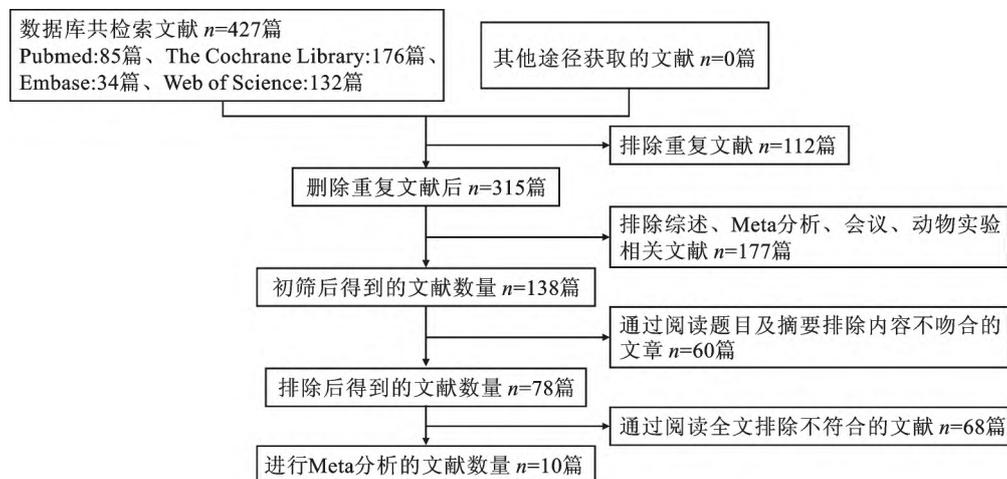


图 1 文献纳入流程图

2.2 纳入文献基本特点 纳入的10篇<sup>[11-20]</sup>研究均为随机对照试验,基本信息见表1、2。其中5项<sup>[11-15]</sup>研究对象为CD,5项<sup>[16-20]</sup>研究对象为UC。在CD的研究中,其中一项研究的给药方式为皮下注射<sup>[15]</sup>,其余4

项<sup>[11-14]</sup>给药方式均为静脉注射。在UC的研究中,其中一项<sup>[16]</sup>研究的给药方式为皮下注射,其余四项<sup>[17-20]</sup>给药方式均为静脉注射;其中一项<sup>[18]</sup>研究的对照措施为ADA,其余4项<sup>[16-17,19-20]</sup>研究的对照措施均为安慰剂。

表1 纳入研究的基本特征

姓名	年份	研究对象	总人数	男/女	样本量 T/C	CADI 或 Mayo score	VDZ 组干预措施及给药方式	对照组	结局指标
Feagan <sup>[11]</sup>	2008	CD	185	86/89	127/58	CDAI 220~400	VDZ 0.5 mg/kg VDZ 2.0 mg/kg(iv)	Placebo	①②
Sandborn <sup>[12]</sup>	2013	CD	1115	595/520	595/520	CDAI 220~450	VDZ 300 mg(iv)	Placebo	①②③④⑤
Sands BE <sup>[13]</sup>	2014	CD	416	180/236	209/207	CDAI 220~400	VDZ 300 mg(iv)	Placebo	①⑥
Watanabe <sup>[14]</sup>	2019	CD	157	54/103	79/78	CDAI 220~450	VDZ 300 mg(iv)	Placebo	①②③④⑤⑥
Vermeire <sup>[15]</sup>	2020	CD	644	339/305	275/134	CDAI 220~450	VDZ 180 mg/2周(SC)	Placebo	③④⑤⑦
Sandborn <sup>[16]</sup>	2019	UC	216	80/130	160/56	Mayo score 6~12	VDZ 180 mg/2周(SC) VDZ 300 mg/8周(iv)	Placebo	①③④⑤⑥
Motoya <sup>[17]</sup>	2019	UC	292	180/112	210/82	Mayo score 6~12	VDZ 300 mg(iv)	Placebo	①③④⑤⑥
Sands <sup>[18]</sup>	2019	UC	771	450/321	385/386	Mayo score 6~12	VDZ 300mg(iv)	ADA	④⑤⑥
Feagan <sup>[19]</sup>	2013	UC	895	525/370	746/149	Mayo score 6~12	VDZ 300 m/8周 VDZ 300 mg/4周(iv)	Placebo	①②③④⑤
Feagan <sup>[20]</sup>	2005	UC	181	/	118/63	Clinical score 5~9	VDZ 0.5 mg/kg VDZ 2.0 mg/kg(iv)	Placebo	①②

注:T;VDZ 治疗组;C;安慰剂组;SC;皮下注射;IV;静脉注射;①诱导期临床反应;②诱导期临床缓解;③维持期临床反应;④维持期临床缓解;⑤无类固醇缓解;⑥不良反应

表2 VDZ 治疗 IBD 各组临床数据

姓名	年份	研究对象	诱导期临床反应		维持期临床反应		诱导期临床缓解		维持期临床缓解		无类固醇缓解		黏膜愈合	
			VDZ	Control	VDZ	Control	VDZ	Control	VDZ	Control	VDZ	Control	VDZ	Control
Feagan	2008	CD	58	18	—	—	43	12	—	—	—	—	—	—
Sandborn	2013	CD	69	38	137	46	32	10	116	33	93	46	—	—
Sands BE	2014	CD	82	47	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Watanabe	2019	CD	21	13	7	1	14	8	5	2	2	0	—	—
Vermeire	2020	CD	—	—	143	30	—	—	132	46	43	8	—	—
Sandborn	2019	UC	—	—	68 sc	16 sc	—	—	49 sc	8 sc	31 sc	5 sc	60 sc	12 sc
					39 iv	16 iv	—	—	23iv	8 iv	15iv	5 iv	29iv	12 iv
Motoya	2019	UC	65	27	27	15	30	10	23	13	6	3	26	14
Sands	2019	UC	—	—	—	—	—	—	120	87	14	26	152	107
Feagan	2013	UC	106	38	134	30	38	8	107	20	55	10	133	25
Feagan	2005	UC	70	21	—	—	38	9	—	—	—	—	—	—

2.3 纳入文献的质量评价 纳入的文献质量,采用改良JADAD评分量表进行评价。10项研究的评分最低为4分,最高为7分,因此本次纳入的均为高质量文献。见表3。

(RR=1.55,95%CI:1.35~1.78,P<0.05),见图2。

2.4 Meta 分析结果

表3 改良Jadad量表

文献	随机	分配隐藏	盲法	撤出与退出	Jadad 量表总分
Feagan 2008	1	1	2	1	4
Sandborn 2013	2	1	1	0	4
Sands BE 2014	2	2	2	1	7
Watanabe 2020	1	2	1	0	4
Vermeire 2020	1	1	1	2	5
Sandborn 2019	1	1	2	1	5
Motoya 2019	2	2	1	2	7
Sands 2019	2	1	2	1	6
Feagan 2013	2	1	2	0	5
Feagan 2005	1	2	1	0	4

2.4.1 VDZ 诱导 IBD 临床反应:共7项研究比较了VDZ与对照组在诱导期治疗IBD临床反应的差别。经检验各项研究间比较无异质性( $I^2=2\%$ , $P=0.41$ ),遂采用固定模型进行分析,两组比较差异有统计学意义

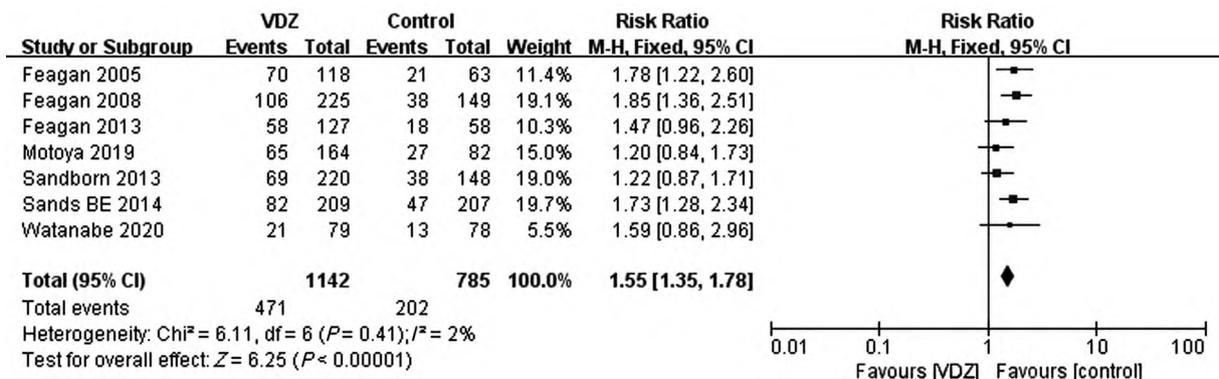


图2 VDZ 诱导期治疗 IBD 临床反应

2.4.2 VDZ 诱导 IBD 临床缓解:共6例研究比较了 VDZ 与对照组在诱导期治疗 IBD 的临床缓解的差别。

经检验各项研究间比较无异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.70$ ), 遂采用固定模型进行分析, 两组比较差异有统计学意义 ( $RR = 2.01, 95\% CI: 1.53 \sim 2.65, P < 0.05$ )。见图 3。

2.4.3 VDZ 在维持期治疗 IBD 临床反应: 纳入 3 例研

究比较了 VDZ 与对照组在维持期治疗 CD 的临床反应率的差别。经检验各项研究间比较有异质性 ( $I^2 = 74\%$ ,  $P = 0.02$ ), 遂采用随机效应模型进行 Meta 分析, 两组差异有统计学意义 ( $RR = 2.07, 95\% CI: 1.22 \sim 3.50, P < 0.05$ )。见图 4。

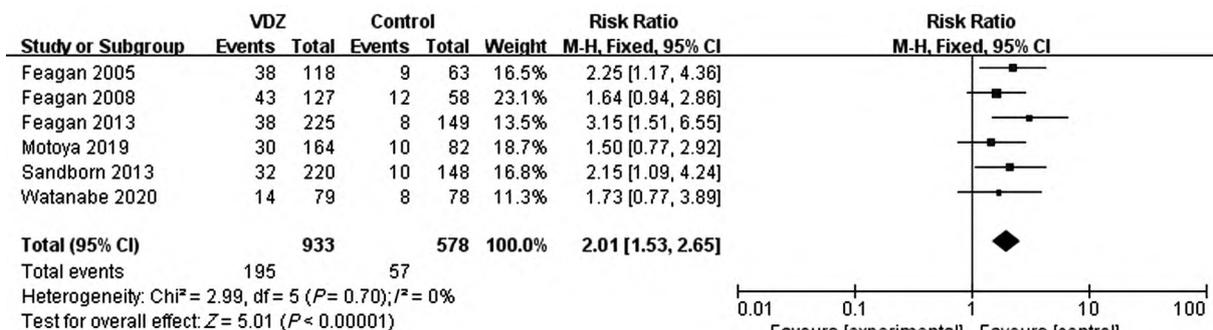


图 3 VDZ 诱导期治疗 IBD 临床缓解

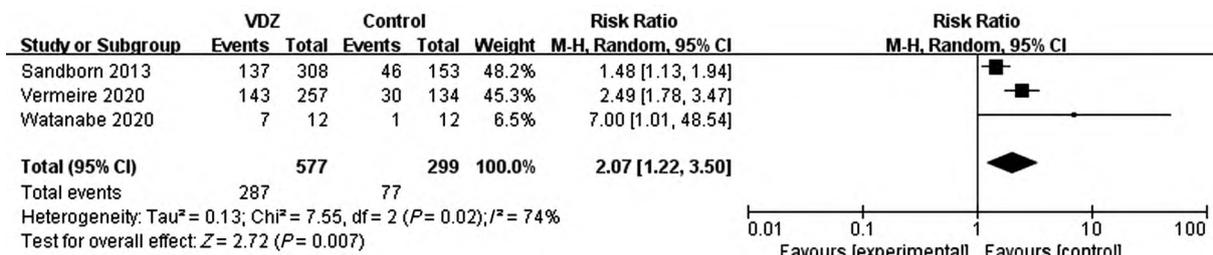


图 4 维持期 VDZ 治疗 CD 临床反应

纳入 5 项研究比较了 VDZ 与对照组在维持期治疗 UC 的临床反应率的差别。经检验各项研究间无异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.81$ ), 遂采用固定模型进行 Meta 分析, 两组比较差异有统计学意义 ( $RR = 2.24, 95\% CI: 1.82 \sim 2.76, P < 0.05$ )。见图 5。

2.4.4 VDZ 维持 IBD 临床缓解: 纳入 3 项研究比较了

VDZ 与对照组在维持期治疗 CD 的临床缓解的差别。经检验各项研究间无异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.64$ ), 遂采用固定模型进行 Meta 分析, 两组比较差异有统计学意义 ( $RR = 1.62, 95\% CI: 1.32 \sim 1.99, P < 0.05$ )。见图 6。

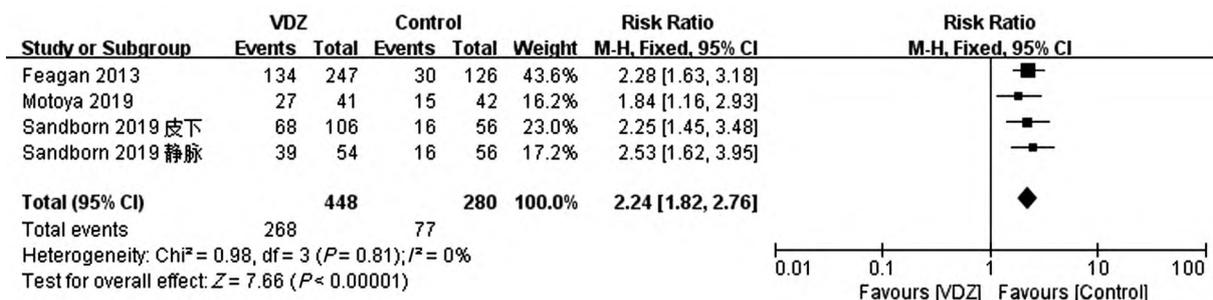


图 5 维持期 VDZ 治疗 UC 临床反应

纳入 5 项研究比较了 VDZ 与对照组在维持期治疗 UC 的临床缓解率的差别。经检验各项研究间比较有异质性 ( $I^2 = 70\%$ ,  $P = 0.01$ ), 遂采用随机模型进行 Meta 分析, 两组比较差异有统计学意义 ( $RR = 2.18, 95\% CI: 1.48 \sim 3.21, P < 0.05$ )。见图 7。

2.4.5 既往有无抗 TNF- $\alpha$  史对 UC 的临床缓解的影响: 纳入了 4 项研究比较既往有无抗 TNF- $\alpha$  史, 对

VDZ 维持 UC 临床缓解的影响。经检验两组研究间无异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.94$ ), 遂采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示两组间比较差异有统计学意义 ( $RR = 1.41, 95\% CI: 1.12 \sim 1.77, P < 0.05$ )。结合各组的 RR 值说明 VDZ 在治疗既往有抗 TNF- $\alpha$  史和既往无抗 TNF- $\alpha$  史的 UC 患者时, 其临床缓解率均高于对照组。见图 8。

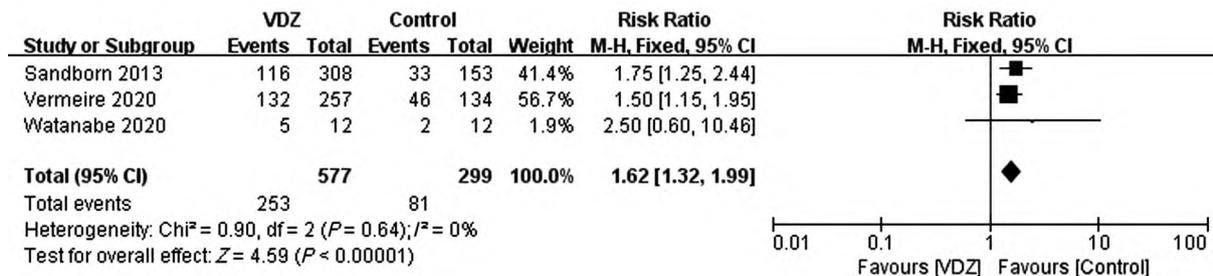


图 6 维持期 VDZ 治疗 CD 临床缓解

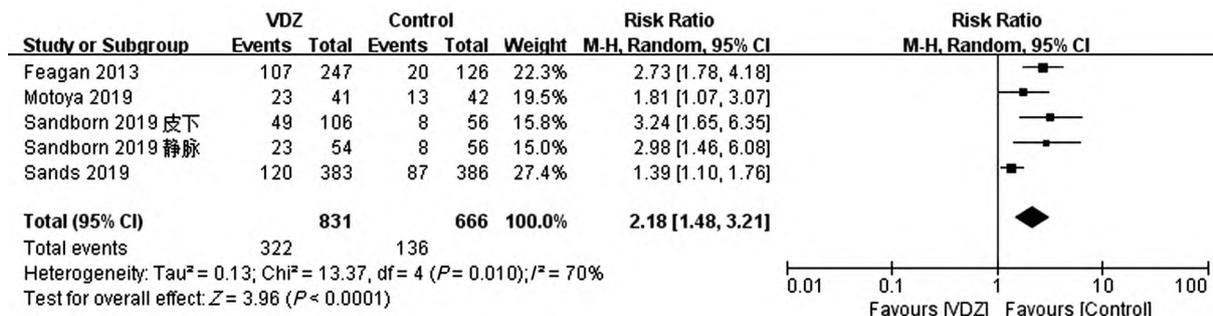


图 7 维持期 VDZ 治疗 UC 临床缓解

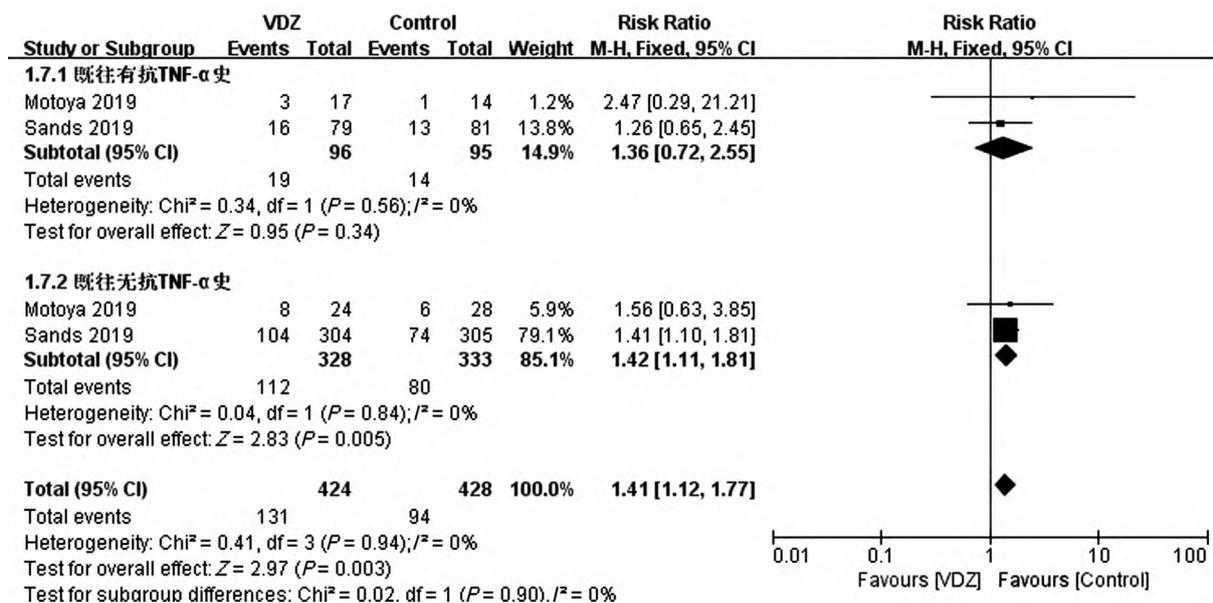


图 8 既往有无抗 TNF- $\alpha$  史 UC 临床缓解

2.4.6 VDZ 治疗 IBD 无类固醇缓解: 纳入 3 篇文献比较 VDZ 治疗 CD 的无类固醇缓解的差别。经检验各研究间比较有异质性 ( $I^2 = 70\%$ ,  $P = 0.04$ ), 遂采用随机效应模型进行 Meta 分析结果, 结果显示: 两组间比较差异无统计学意义 ( $RR = 1.59$ ,  $95\% CI = 0.71 \sim 3.57$ ,  $P > 0.05$ )。见图 9。

纳入 5 项研究比较 VDZ 治疗 UC 时无类固醇缓解的差别。其中一项研究对照组为 ADA, 遂进行亚组

分析, 比较两种治疗方案无类固醇缓解的差别。经检验对照组为安慰剂的 4 项研究间比较无异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.88$ ), 遂采用固定效应模型进行 Meta 分析, 两组比较差异有统计学意义 ( $RR = 2.84$ ,  $95\% CI: 1.88 \sim 4.31$ ,  $P < 0.05$ ), 表明 VDZ 在治疗 UC 时的无类固醇缓解率高于安慰剂组。而在对照组为 ADA 的一项研究中,  $RR = 0.58$ , 提示 VDZ 组的无类固醇缓解率低于 ADA 组。见图 10。

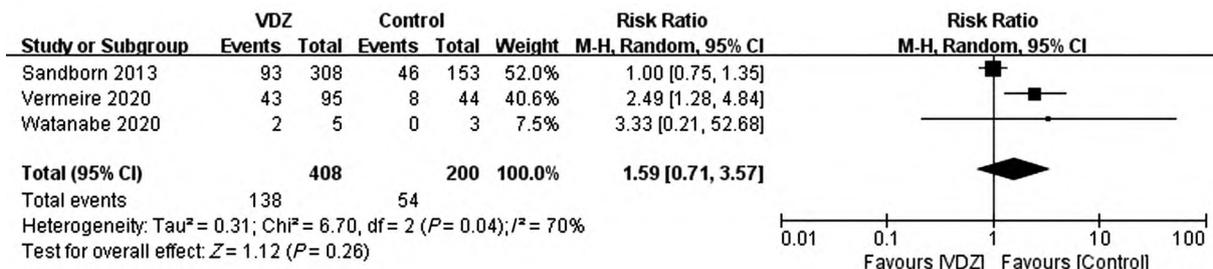


图9 VDZ 治疗 CD 无类固醇缓解

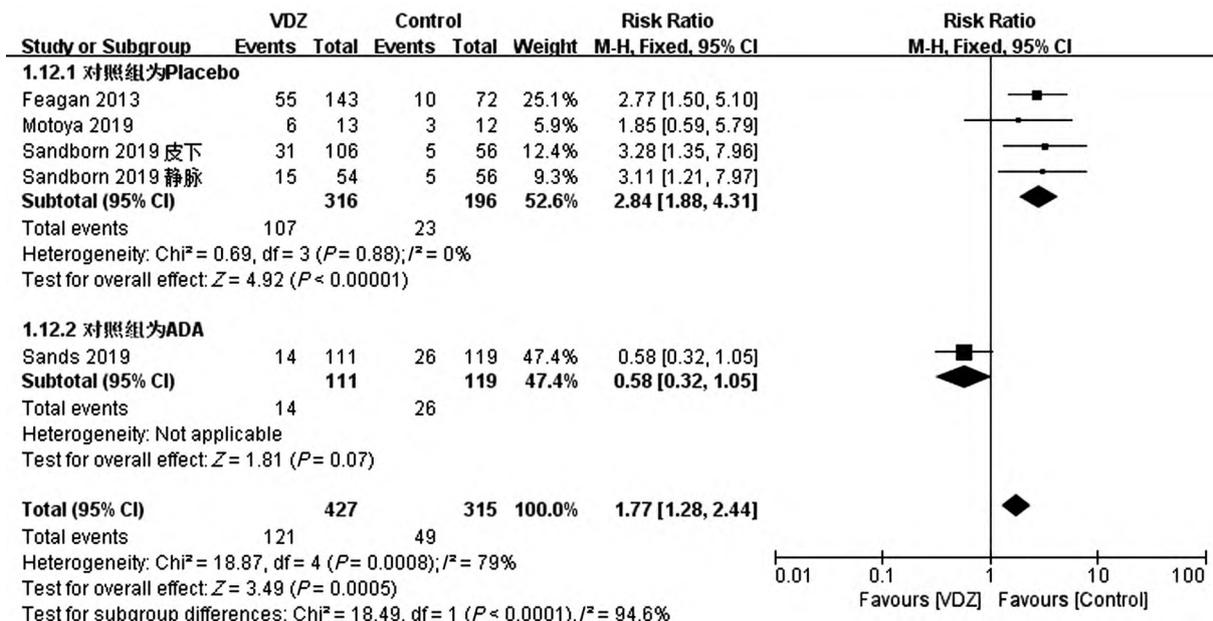


图10 VDZ 与 adalimumab 治疗 UC 无类固醇缓解

2.4.7 VDZ 治疗 IBD 的不良反应: 纳入 7 项研究比较 VDZ 治疗 IBD 不良反应发生率的差别, 经检验各研究间有异质性 ( $I^2 = 64\%$ ,  $P = 0.01$ ), 遂采用随机效应模

型进行 Meta 分析结果, 结果显示: 两组间比较差异无统计学意义 ( $RR = 0.97$ , 95% CI: 0.86 ~ 1.08,  $P > 0.05$ )。见图 11。

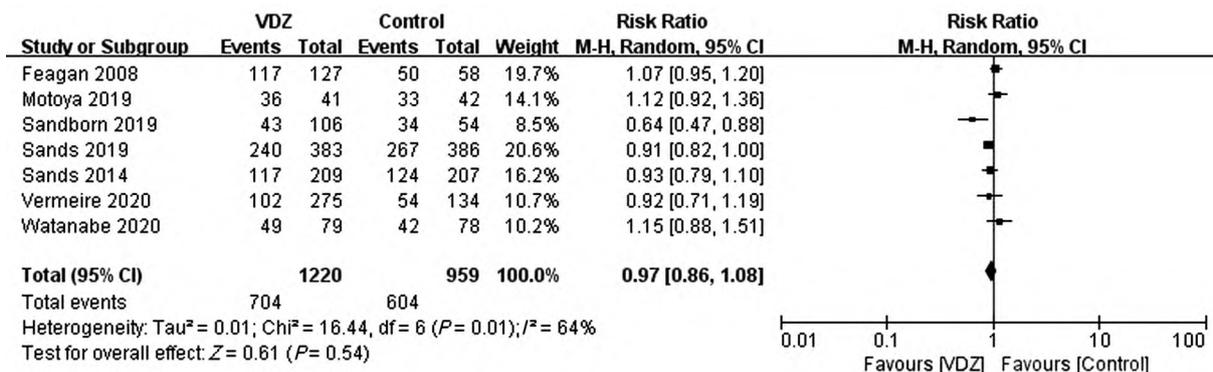


图11 VDZ 治疗 IBD 的不良反应

### 3 讨论

IBD 是由遗传易感宿主对肠道菌群的黏膜免疫反应失调引起的, 主要表现为体重减轻、腹痛、黏液脓血便等症状<sup>[21]</sup>。过去 IBD 的主要治疗目标是控制症状<sup>[22]</sup>。抗 TNF- $\alpha$  作为中重度 IBD 患者的基础用药, 是一种触发和放大肠道炎症过程的细胞因子, 通过与在炎症级联反应中发挥重要作用的蛋白质或细胞结合来阻断炎症反应, 从而改善 IBD 患者的临床结

局<sup>[23-24]</sup>。但在过去 10 年的研究中发现, 约 30% ~ 50% 的 IBD 患者对抗 TNF- $\alpha$  治疗无效<sup>[25]</sup>。随着 IBD 的耐药性日益增强, 一旦所有的保守治疗方案都已用尽还未能控制症状, 患者就要面临手术治疗<sup>[26]</sup>。虽然手术是根除 IBD 最有效的方法, 但其术后死亡风险为 5%, 并且对术后生活质量产生重大影响, 据统计结肠切除术后 29% 的患者生活质量较低<sup>[27]</sup>。因此维持治疗作为目前 IBD 治疗的一个新策略, 不仅能够有效控

制 IBD 的症状,降低复发率,并且能够有效避免手术。目前生物制剂的使用使 IBD 患者的治疗管理发生了革命性的变化。在过去的几十年里,针对治疗 IBD 产生了多种生物制剂,由于药物之间的治疗时间不同,不良反应各异,对于选取最优的治疗方案仍存在争议。抗  $\alpha 4$  整合素抗体可以阻断被激活的淋巴细胞归巢到炎症的肠道,是治疗肠道炎症的一种新的途径, $\alpha 4\beta 1$  整合素可能是通过阻断 T 细胞回归到大脑,从而增加之前暴露于 JC 病毒患者的进行性多灶性脑白质病变的风险<sup>[25,28]</sup>。而 VDZ 是更具体的  $\alpha 4\beta 7$  整合素,其可以降低患者 T 细胞向肠道迁移的能力并且减少肠内淋巴细胞,从而控制 IBD,并且不会导致多灶性脑白质病变<sup>[29]</sup>。过去研究也表明了 VDZ 诱导和维持 IBD 的有效性和安全性,并且在 2021 年的临床指南中也推荐 VDZ 用于未使用生物治疗的 UC,以及对传统或抗 TNF- $\alpha$  治疗无效的 UC 或 CD<sup>[10]</sup>。

IBD 在诱导期和维持期的治疗至关重要,临床缓解、内镜愈合及无类固醇缓解是 IBD 治疗的核心环节,这些指标的改善能够有效缓解患者症状,提高生活质量,减少并发症。对于本次纳入的 10 项独立研究表明,VDZ 在诱导期和维持期治疗 IBD 的临床反应率及临床缓解率均高于对照组。在治疗既往有抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 史和无抗 TNF- $\alpha$  史的 UC 时,VDZ 的临床缓解率高于对照组。VDZ 治疗 CD 时,其无类固醇缓解与对照组基本一致;在治疗 UC 时,其无类固醇缓解率高于安慰剂,但低于 ADA。这些结果也充分的表明 VDZ 在诱导和维持治疗 IBD 时的有效性。

不良反应在生物制剂治疗中还是很常见的,但是在这 10 项独立研究中,VDZ 不良反应发生率与对照组并无差异。VDZ 治疗组最常见的不良反应有恶心、呕吐、腹痛、发热、关节痛等,但这些症状经对症治疗后很快就能好转,因此目前应用 VDZ 治疗 IBD 具有很好的安全性。

本研究纳入分析的文献均为高质量研究,但个别结局指标间存在轻度异质性,可能会对结果造成一定的偏倚。此外,纳入的文献均为国外发表,目前暂时无国内数据,可能由于人种问题对研究结果造成一定偏倚。并且由于纳入文献数量较少而未进行出版偏倚分析,可能会对 VDZ 的真实疗效和安全性产生过高评价。目前研究的不足不仅是缺乏大样本、高质量文献,并且缺乏国内的相关数据,今后我们需要更多高质量的随机对照研究来更准确地证实 VDZ 的有效性和安全性,为今后临床治疗 IBD 提供高质量的循证医学证据。

#### 参考文献

[1] Neurath MF. Host-microbiota interactions in inflammato-

ry bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020,17(2):76-77.

- [2] Mak WY, Zhao M, Ng SC, *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020,35(3):380-389.
- [3] Colombel JF, D'Haens G, Lee WJ, *et al.* Outcomes and strategies to support a treat-to-target approach in inflammatory bowel disease: A systematic review [J]. *J Crohns Colitis*, 2020,14(2):254-266.
- [4] 郭佳佳. 美沙拉嗪联合莫磺酸钠治疗溃疡性结肠炎疗效及对患者血清炎性因子水平影响研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2018,47(3):386-388.
- [5] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2010,362(15):1383-1395.
- [6] 李竹林, 赵 瑛. 高强度间歇性运动联合药物治疗溃疡性结肠炎疗效及对患者细胞因子水平影响研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2019,48(7):909-912.
- [7] Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, *et al.* Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018,47(2):162-175.
- [8] Pouillon L, Vermeire S, Bossuyt P. Vedolizumab trough level monitoring in inflammatory bowel disease: A state-of-the-art overview [J]. *BMC Med*, 2019,17(1):89.
- [9] Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, *et al.* The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *Gut*, 2017,66(5):839-851.
- [10] Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, *et al.* Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus [J]. *Dig Liver Dis*, 2021,53(1):35-43.
- [11] Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, *et al.* Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008,6(12):1370-1377.
- [12] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2013,369(8):711-721.
- [13] Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, *et al.* Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed [J]. *Gastroenterology*, 2014,147(3):618-627.
- [14] Watanabe K, Motoya S, Ogata H, *et al.* Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: A prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses [J]. *J Gastroenterol*, 2020,55(3):291-306.
- [15] Vermeire S, Sandborn W, Danese S, *et al.* Efficacy and

- safety of vedolizumab subcutaneous formulation in patients with moderately to severely active Crohn's disease; Results of the VISIBLE 2 study[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 35(1): 115.
- [16] Sandborn WJ, Baert F, Danese S, *et al.* Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation for ulcerative colitis; Results of the visible trial[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3): 562-572.
- [17] Motoya S, Watanabe K, Ogata H, *et al.* Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis; A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e212989.
- [18] Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EVJ R, *et al.* Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13): 1215-1226.
- [19] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 699-710.
- [20] Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, *et al.* Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(24): 2499-2507.
- [21] Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents[J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(11): 1053-1060.
- [22] Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The role of early biologic therapy in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(12): 1896-1905.
- [23] Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD; Practical insights [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(9): 537-545.
- [24] Strik AS, Bots SJ, D'Haens G, *et al.* Optimization of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(3): 429-439.
- [25] Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(5): 269-278.
- [26] Wehkamp J, Gotz M, Herrlinger K, *et al.* Inflammatory Bowel Disease[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113(5): 72-82.
- [27] Lavryk OA, Stocchi L, Hull TL, *et al.* Factors Associated with long-term quality of life after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(3): 571-579.
- [28] Ryerson LZ, Foley J, Chang I, *et al.* Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing [J]. *Neurology*, 2019, 93(15): e1452-e1462.
- [29] Veny M, Fernandez-Clotet A, Panes J. Controlling leukocyte trafficking in IBD[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 105050.

(收稿: 2021-08-30)

(上接第 102 页)

- [13] Jo A, Kim H, Chung H, *et al.* Associations between dietary intake and urinary bisphenol a and phthalates levels in Korean women of reproductive age[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(7): 680.
- [14] Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, *et al.* Persistent organic pollutants and early menopause in U. S. A women[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116057.
- [15] Ziv-Gal A, Gallicchio L, Chiang C, *et al.* Phthalate metabolite levels and menopausal hot flashes in midlife women[J]. *Reprod Toxicol*, 2016, 60: 76-81.
- [16] Zhou C, Flaws JA. Effects of an environmentally relevant phthalate mixture on cultured mouse antral follicles[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 156(1): 217-229.
- [17] Tran DN, Jung EM, Yoo YM, *et al.* Depletion of follicles accelerated by combined exposure to phthalates and 4-vinylcyclohexene diepoxide, leading to premature ovarian failure in rats[J]. *Reprod Toxicol*, 2018, 80: 60-67.
- [18] Al-Saleh I. The relationship between urinary phthalate metabolites and polycystic ovary syndrome in women undergoing in vitro fertilization; Nested case-control study[J]. *Chemosphere*, 2021, 286: 131495.
- [19] Grootenhuys A, Van-den Hoogen A, Broekmans F, *et al.* Young women's opinions on the use of a blood test to predict the possibility of premature ovarian failure; A qualitative study[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2019, 18: 1-11.
- [20] Chen H, Xiao L, Li J, *et al.* Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD008018.
- [21] Lee DH, Pei CZ, Song JY, *et al.* Identification of serum biomarkers for premature ovarian failure [J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867(3): 219-226.

(收稿: 2021-06-02)