

英夫利西单抗在炎症性肠病中的应用：现状与展望

李彦琴¹, 刘丹平²

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年1月14日; 录用日期: 2022年2月8日; 发布日期: 2022年2月16日

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因及发病机制至今尚未完全清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn disease, CD)和未分类IBD (IBD-unclassified, IBD-U), 对胃肠道造成严重损害。近几年生物制剂开始广泛应用于IBD的治疗, 特别是英夫利西单抗(infliximab, IFX)常用于成人及儿童IBD患者, 因此在此综述中我们将重点关注IFX在IBD中的应用, 并对IFX在治疗IBD领域的最新和未来发展进行概述。

关键词

英夫利西单抗, 炎症性肠病, 克罗恩病, 溃疡性结肠炎

Application of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and Prospects

Yanqin Li¹, Danping Liu²

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 14th, 2022; accepted: Feb. 8th, 2022; published: Feb. 16th, 2022

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic non-specific inflammatory bowel diseases with unknown etiology and pathogenesis. These include ulcerative colitis (UC), Crohn disease (CD), and IBD-Unclassified (IBD-U), which causes severe damage to the gastrointestinal tract. In

recent years, biologics have been widely used in the treatment of IBD, especially infliximab (IFX), which is commonly used in adults and children with IBD. Therefore, in this review, we will focus on the application of IFX in IBD, and summarize the latest and future development of IFX in the treatment of IBD.

Keywords

Infliximab, Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因及发病机制至今尚未完全清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(crohn disease, CD)和未分类 IBD (IBD-unclassified, IBD-U), 对胃肠道造成严重损害。IBD 出现时间较晚, 因此被认为是一种相对较新的疾病, 在亚洲, 近几十年 IBD 病例数激增, 这种上升的原因目前还尚未明确, 可能与追求清洁和肠道微生物失调有关, 基因被认为是一个次要因素, 但是遗传学研究正在提供对这种疾病背后的生物学机制的洞察, 也成为未来治疗 IBD 的目标[1] [2] [3]。

CD 可影响胃肠道的任何部分, 主要累及回肠和部分大肠; UC 的病变部位多位于直肠和结肠的粘膜层, 症状轻重不一, 严重者可危及生命[4]。患有 IBD 不仅对患者的生活、工作等造成严重影响, 而且炎症性肠病结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患病风险也较高, 一项大型的 Meta 分析表明, 炎症性肠病患者患结肠癌的风险, 在过去的十年中并没有下降, 从 1996 年到今天, 总的 CRC 发病率保持稳定, 在 1.1% 到 1.6%之间[5]。另外与成人 IBD 相比, 儿童 IBD 的疾病进展更快、更具侵袭性, 并且肠道广泛受累[6], 可出现腹痛、腹泻、体重减轻、发烧或直肠出血。除此之外, 还可能导致儿科患者生长不足、青春期发育迟缓及社会心理问题。从而显示早发现早治疗的必要性[5] [7]。近几年生物制剂开始广泛应用于 IBD 的治疗, 特别是英夫利西单抗(infliximab, IFX)常用于成人及儿童 IBD 患者, 因此在此综述中我们将重点关注 IFX 在 IBD 中的应用, 并对 IFX 在治疗 IBD 领域的最新和未来发展进行概述。

2. 作用机制

IFX 是一种特异性阻断 α 肿瘤坏死因子(TNF- α)的人鼠嵌合型单克隆抗体, 于 1998 年在美国被批准上市用于 CD 的治疗[8]。现已被批准用于治疗儿童和成人患者中度至重度活动性 CD 和 UC, 以及其他慢性炎症性疾病[9]。它主要是通过其 Fab (抗原结合)区直接与 24-kDa 跨膜形式的 TNF (tmTNF)和 17-kDa 可溶形式的 TNF (sTNF)结合, 并具有功能性 Fc 区。通过与 s/tmTNF 的结合, 中和 sTNF 和 tmTNF 阻断 TNF 受体介导的信号传导; 并通过诱导 Fc 或 tmTNF 介导的效应机制, 去除表达 TNF 的细胞, 从而可以使表达 TNF 和干扰素- γ 的细胞数量减少, 进而发挥阻断炎症、促进 IBD 患者的粘膜愈合及改善病情的作用[8]。

3. 适应症

IFX 在我国获批的适应症包括成人及 6 岁以上儿童 CD、瘻管性 CD、成人 UC [10]。

1) 成人及 6 岁以上儿童 CD: 对于接受传统治疗效果不佳的中重度活动性 CD 的成人和 6 岁及以上

的儿童患者(特别是伴有肛瘘[2]), 用于: a) 减轻症状和体征; b) 诱导并维持临床缓解; c) 诱导成人患者的粘膜愈合; d) 改善生活质量; e) 使成人患者减少皮质激素用量或停止使用皮质激素。

2) 瘘管性 CD: IFX 可用于: a) 减少肠 - 皮肤瘘管和直肠 - 阴道瘘管的数量, 促进并维持瘘管愈合; b) 减轻症状和体征; c) 改善生活质量。

3) 成人 UC: 对于接受传统治疗效果不佳、不耐受或有医学禁忌的中重度活动性 UC 成年患者, IFX 可用于: a) 减轻症状和体征; b) 诱导并维持临床缓解和粘膜愈合; c) 使患者减少或停止使用糖皮质激素。

4) 《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年, 北京)》[11]提出对于确诊时具有预测“病情难以控制”的高危因素的 CD 患者, 建议尽早使用 IFX 治疗。这些高危因素包括: a) 肛周病变(尤其是肛瘘)肛周脓肿; b) 广泛性病变(病变累及肠段累及 > 100 cm); c) 食管胃十二指肠病变; d) 发病年龄小; e) 首次发病即需要激素治疗。对于 2 个或以上高危因素的患者宜在开始治疗时就考虑给予早期积极治疗[11]。

5) 国外有多种生物制剂用于儿童 CD, 但目前在国内获批用于儿童 IBD 临床应用的仅有 IFX, 尤其是伴有肛瘘的 IBD 患儿更适用 IFX [2]。《儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识》[12]建议存在高危因素的患儿, 即存在: a) 内镜下深溃疡; b) 充分诱导缓解治疗后仍持续为重度活动; c) 病变广泛; d) 生长迟缓(身高 Z 值在-2.5 以下); e) 严重骨质疏松; f) 存在狭窄或穿孔; g) 严重肛周病变等危险因素, 提示患儿预后差, 需早期使用生物制剂治疗[12]。

6) 有相关文献建议儿童和青少年的急性重症 UC 在使用甲基强的松龙(1 至 1.5 mg/kg/天, 分 2 次静脉注射, 最大剂量为 60 mg/天)治疗无效时, 可考虑选择 IFX 作为维持治疗的一种选择[2]。

7) CD 合并肠皮瘘、肛瘘或直肠阴道瘘经传统治疗(包括充分的外科引流、抗菌药物、免疫抑制剂等)无效者。复杂肛瘘经充分外科引流和抗感染治疗, 建议早期应用 IFX 等抗 TNF 药物[13]。

8) 对于 CD 肠切除术后复发高风险的患者, IFX 早期干预有助于预防 CD 术后内镜和临床的复发[14]。CD 肠切除术后早期复发的危险因素包括[14]: a) 吸烟; b) 穿透型 CD; c) 肠道切除手术史; d) 肠切除组织病理可见肉芽肿; e) 伴肛周病变; f) 肠切除术后仍存在活动性肠道病变。

9) 成人中度 UC, 当激素和免疫抑制剂治疗无效或激素依赖或不能耐受时, 可考虑 IFX 治疗; 急性重度 UC 患者, IFX 是较为有效的挽救治疗措施[11]。

4. 禁忌症

IFX 治疗前应排除以下禁忌症: 1) 对 IFX、其他鼠源蛋白或本品任何成份过敏的患者; 2) 患有结核病或其他活动性感染(包括脓毒症、机会性感染等)的患者; 3) 患有中重度心力衰竭(纽约心脏学会心功能分级 III/IV 级)的患者[10]。

5. 使用方法

1) IFX 的给药主要是基于体重并通过静脉给药, 由于静脉给药, IFX 具有直接的中央分布, 具有 100% 的生物利用度[15]。对于 6 岁以上儿童 CD 患者 IFX 按每次 5 mg/kg, 在第 0、2、6 周静脉注射作为诱导缓解方案; 然后同样剂量每隔 8 周用药一次作为维持缓解方案。在 IFX 治疗前需严格除外结核、乙肝及其他感染因素。若存在脓肿、感染、结核, 需充分抗感染、脓肿引流后再考虑 IFX 治疗[12]。成人中重度活动性 CD、瘘管性 CD 首次给予本品 5 mg/kg, 然后在首次给药后的第 2 周和第 6 周及以后每隔 8 周各给予一次相同剂量。对于疗效不佳的患者, 可考虑将剂量调整至 10 mg/kg。成人 UC 用药方法同 6 岁及以上儿童 CD 患者[10]。

2) 原发性和继发性无反应的处理和优化治疗方案: 原发性无反应是指在 IFX 的初始治疗中即没有临床反应。继发性无反应是指患者对 IFX 存在初始应答, 随时间应答反应逐渐减弱。原发性和继发性无反

应的常见原因包括 IFX 剂量不足。原发性无反应可通过 CD 的活动指数(Crohn's disease activity index, CADI)或HBI评估; Mayo 评分、Truwole 和 Witts 严重程度指数用于 UC 的评估。治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM)有助于原发性无反应的管理, 如果不存在抗药物抗体(ADA)且药物水平低于治疗水平, 则可以考虑增加药物剂量和/或缩短给药间隔; 如果存在 ADA 且药物水平低于治疗水平, 需在添加免疫调节剂的同时更换另一种抗 TNF 药物。继发性无反应可通过 CD 活动指数(Crohn's disease activity index, CADI)进行评估, CDAI 升高 > 70 分且总分 > 175 分或 CDAI 升高 \geq 35%。当出现 IFX 继发性无反应时, 可首先考虑增加药物剂量或缩短疗程来优化治疗方案。必要时, 需考虑更换药物[16] [17]。

6. 不良反应

1) IFX 治疗期间最常见的不良事件(AEs)是急性输注反应(Acute infusion reactions, AIRs)这通常需要中断治疗, 有时需要从 IFX 切换到阿达木单抗, 严重的 AEs 是比较罕见的。急性输注反应(AIRs)是指在输注期间或输注后 24 小时内发生的反应。症状各不相同, 从轻微(潮红、头晕、头痛、瘙痒、皮疹)到严重(类似过敏)不等。通常, 在调整输注速度和使用抗组胺药和(或激素)后, 症状会显著改善或完全消退。在严重的 AIRs 中, 需停止输注, 并根据标准的过敏反应指南进行治疗[3] [18]。

2) 血液系统异常: 1.1%~5.7%的患者可出现白细胞减少, 0.5%~1.9%出现血小板减少[16], 19%~28%出现贫血(IFX 有再生障碍性贫血的散发病例报告)。如出现白细胞减少和血小板减少时, 建议停用 IFX。在 IBD 中, 贫血更常见的原因是持续的疾病活动, 应首先考虑疾病评估, 并根据指南来控制和管理继发性贫血[18]。

3) 皮肤反应: IFX 治疗期间可出现皮肤不良反应, 包括局部皮肤刺激或反应、皮肤感染率增加、牛皮癣、湿疹、痤疮和脱发。其他罕见的皮肤不良反应有间质性肉芽肿性皮炎、环状肉芽肿和结节性红斑。若局部外用药物治疗效果不明显, 需考虑停用 IFX [18]。

4) 自身免疫性疾病/综合征: 包括阳性抗体(抗核抗体、抗双链 DNA 抗体)、各种系统性或器官特异性自身免疫疾病(药物诱导的系统性红斑狼疮, 称为狼疮样综合征)、血管炎、抗磷脂综合征、结节病、间质性肺病、视神经炎、炎性眼病、多发性硬化症样中枢神经系统脱髓鞘和周围神经病变。一般在停药后迅速缓解。产生自身抗体者无需停药。若出现狼疮样综合征则应停药[16] [18]。

5) 神经系统受损: 脱髓鞘被认为是抗 TNF 治疗的并发症, 一项不良事件系统回顾显示在接受过 IFX 治疗的患者, 周围神经病变最常见的就是脱髓鞘, 可发生在中枢或外周神经系统。对于在使用 IFX 治疗期间出现神经功能恶化和疑似脱髓鞘的患者, 应停止使用 IFX [18], 并寻求神经内科专家意见。

6) 感染: 常见感染部位包括上呼吸道和下呼吸道、皮肤和皮下组织、泌尿道和胃肠道。严重感染(包括脓毒症、机会性感染和结核病) [10] [18]。IFX 联合使用激素者在治疗过程中容易引起严重感染。故在使用 IFX 治疗前需严格排除感染, 用药期间需警惕感染的发生, 对于用药期间并发严重感染的患者需停用 IFX, 感染完全控制 3~6 个月后再继续 IFX 治疗[16]。

7) 其他药物不良反应还包括乙型肝炎病毒(HBV)再激活、充血性心力衰竭(CHF)、血清病(迟发性超敏反应)、肝胆事件、淋巴瘤、肝脾 T 细胞淋巴瘤(HSTCL)、白血病、Merkel 细胞癌、黑色素瘤、儿童恶性肿瘤、结节病/肉瘤样反应和肠道或肛周脓肿(在克罗恩病中) [10]。

8) 在儿童 IBD 患者使用 IFX 治疗期间, 最常报告的 AE 是贫血(24%)和轻度感染(12.7%), 尤其是呼吸道和胃肠道感染, 除此之外, 还有迟发性超敏反应、荨麻疹及白细胞减少等[3] [6]。

7. 疗效监测

疗效评估指标主要包括临床疾病活动度[克罗恩疾病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)和

肛周克罗恩疾病活动指数(perianal Crohn's disease activity index, PCDAI)、内镜下病变及其范围、粘膜愈合情况, 以及血清或粪便炎症反应指标。UC 可应用改良的 Mayo 评分系统进行疗效评价[16] [19]。

每次使用 IFX 前需检查血常规、ESR、CRP、肝功能、肾功能、粪便钙卫蛋白等指标, 评估生命体征和疾病活动度。首次内镜复查建议在首次给药后的第 14 周, 以判断药物的疗效。疾病缓解后每 6~12 个月, 根据情况对临床指标、炎症指标及内镜和影像指标进行全面评估。治疗过程至少每年进行结合风险评估(如 T-SPOT、胸部影像学检查等), 高危患者可酌情缩短风险评估间隔[16] [19]。

8. 现状与展望

IFX 作为首个被批准用于 IBD 治疗的抗 TNF 药物, 至今已在临床中使用 20 余年。尽管现在阿达木单抗(adalimumab, ADA)、培塞利珠单抗(certolizumab-pegol, CZP)、乌司奴单抗(ustekinumab, UST)和维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)等新药物不断涌出, 它们主要优点是有优良的安全性和低免疫原性, 但由于目前这些新药物在 IBD 治疗中的疗效和适应症尚不确定, 大多数患者仍然首选 IFX 治疗, 因为 IFX 治疗后患者的粘膜愈合率较其他药物更高, 复发率及并发症发生率较低[20]。有相关文献表明在对使用 IFX 治疗和使用常规治疗的早期 CD 患者随访中, 2 年后无溃疡的比例分别为 75%和 21%, 并且在随后 2 年的随访中使用 IFX 治疗的患者发生并发症或复发的可能性较小。该文献还指出在未来, 预计新型皮下 IFX 制剂也将很快被广泛应用[20]。一项最新的针对儿童中重度 CD 的多中心随机对照试验证实一线 IFX (FL-IFX)治疗在实现短期临床和内镜下缓解方面明显优于常规治疗。并且该实验还指出在常规治疗升级至 IFX 治疗之前, 持续的疾病活动或在常规治疗中在增加到使用皮质类固醇之前可以通过开始 FL-IFX 来预防。这种创新的治疗方法得到了患儿及其家长的广泛认同[21]。在成人 IBD 患者中, 生物制剂治疗周期和计划降级的概念目前正在研究中。Reenaers 等人[22], 证明在一组使用皮质类固醇激素治疗至少 1 年 6 个月后停止 IFX 治疗的患者中, 使用 IFX 再治疗是有效且耐受性良好的。但是还需要更多的前瞻性对照试验来评估短暂和长期停止 IFX 治疗的益处和风险, 并验证停药后的不良反应的预测因素。

9. 结语

尽管根据标准给药方案施用 IFX 被证明是有效的, 但个体对治疗的反应差异很大。根据最近对成人 CD 进行的一项 Mate 分析显示, 估计对抗 TNF 治疗失去反应的发生率为 8%至 71%; 特别是对于 IFX, 效果估计为 33% [23]。在儿科患者中, 估计最初对 IFX 诱导治疗有反应的 IBD 患者中有 20%~50%在大约 1 年时失去反应[15]对抗 TNF 治疗失去反应是一个具有挑战性的问题, 尤其是对于儿童 IBD 患者。Olsen 等人[24], 报道了治疗前 TNF- α 与 UC 患者对 IFX 的临床和内镜之间存在的反向独立关联, 并指出在低、中和高 TNF- α 水平组中, IFX 治疗后粘膜愈合的百分比分别为 82%、64%和 42% [24]。全身炎症程度较高的患者可能需要更多的药物来中和过量的 TNF- α , 这可能导致 IFX 血清浓度降低、可用药物功能减少以及失去反应或治疗失败[25]。CRP 也是评估炎症活动和对 IFX 治疗反应的有用生物标志物, 高基线 CRP 水平、低血清白蛋白水平对接受 IFX 诱导治疗的 UC 患者也有强烈的负面影响[26]。在 CD 和 UC 的诱导和维持治疗期间 IFX 单抗暴露与临床和内镜结果之间存在明显关系, 与无法检测到血清 IFX 的患者相比, 可检测到血清 IFX 浓度的患者临床缓解率、内镜改善率和内镜缓解率更高, 结肠切除率更低。与成人相似, 血清 IFX 浓度与诱导治疗后儿童 IBD 的临床效果之间呈正相关[15]。IFX 已被证明可诱导和维持对常规疗法无反应或难治的 IBD, 促进儿科和成人患者的临床缓解和粘膜愈合[15]。国外相关指南指出 IFX 对 UC 引起的难治性直肠炎也有良好的疗效; 对急性重度 UC 的疗效也肯定, 并可显著降低结肠切除率[27]。

纵观国际进展, 各类新型生物制剂不断涌现, 为治疗 IBD 带来更多的新前景。IFX 作为生物制剂的一线药物, 无论对成人 IBD 还是儿童 IBD, 其疗效都是肯定的, 但是关于 IFX 的有效性、安全性及免疫原性还需进行长期的跟踪和监测。

参考文献

- [1] Hodson, R. (2016) Inflammatory Bowel Disease. *Nature*, **540**, S97. <https://doi.org/10.1038/540S97a>
- [2] Däbritz, J., Gerner, P., Enninger, A., Claßen, M. and Radke, M. (2017) Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Deutsches Ärzteblatt International*, **114**, 331-338. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0331>
- [3] Dipasquale, V. and Romano, C. (2020) Biosimilar Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: Efficacy, Immunogenicity and Safety. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **45**, 1228-1234. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13239>
- [4] Seyedian, S.S., Nokhostin, F. and Malamir, M.D. (2019) A Review of the Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Medicine and Life*, **12**, 113-122.
- [5] Zhou, Q., Shen, Z.F., Wu, B.S., Xu, C.B., He, Z.Q., Chen, T., et al. (2019) Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, **2019**, Article ID: 5363261. <https://doi.org/10.1155/2019/5363261>
- [6] Corica, D. and Romano, C. (2017) Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **51**, 100-110. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000696>
- [7] Chouliaras, G., Margoni, D., Dimakou, K., Fessatou, S., Panayiotou, I. and Roma-Giannikou, E. (2017) Disease Impact on the Quality of Life of Children with Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 1067-1075. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i6.1067>
- [8] Melsheimer, R., Geldhof, A., Apaolaza, I. and Schaible, T. (2019) Remicade® (Infliximab): 20 Years of Contributions to Science and Medicine. *Biologics*, **13**, 139-178. <https://doi.org/10.2147/BTT.S207246>
- [9] de Vries, H.S., Van Oijen, M.G.H., Driessen, R.J.B., De Jong, E.M.G.J., Creemers, M.C.W., Kievit, W., et al. (2011) Appropriate Infliximab Infusion Dosage and Monitoring: Results of a Panel Meeting of Rheumatologists, Dermatologists and Gastroenterologists. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **71**, 7-19. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03760.x>
- [10] Cilag, A.G. 注射用英夫利西单抗说明书[Z]. 核准日期: 2007-02-15; 修改日期: 2021-06-16. https://www.xian-janssen.com.cn/sites/default/files/PDF/40.zhu_she_yong_ying_fu_li_xi_dan_kang_ni_yin_zhi_ban_s_huo_ming_shu_pdf
- [11] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京) [J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2018, 2(3): 173-190.
- [12] 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组. 儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(7): 501-507.
- [13] Harbord, M., Annesse, V., Vavricka, S.R., Allez, M., Barreiro-de Acosta, M., Boberg, K.M., et al. (2016) The First European Evidence-Based Consensus on Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, **10**, 239-254. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijv213>
- [14] Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Magro Dias, F.J., Rogler, G., Lakatos, P.L., et al. (2017) 3rd European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, **11**, 135-149. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijw169>
- [15] Hemperly, A. and Vande Casteele, N. (2018) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Pharmacokinetics*, **57**, 929-942. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0627-0>
- [16] 李玥, 钱家鸣. 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识(2017) [J]. 协和医学杂志, 2017(Z2): 239-243.
- [17] Wong, U. and Cross, R.K. (2017) Primary and Secondary Nonresponse to Infliximab: Mechanisms and Countermeasures. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **13**, 1039-1046. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1377180>
- [18] Shivaji, U.N., Sharratt, C.L., Thomas, T., Smith, S.C.L., Iacucci, M., Moran, G.W., et al. (2019) Review Article: Managing the Adverse Events Caused by Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **49**, 664-680. <https://doi.org/10.1111/apt.15097>
- [19] 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.
- [20] D'Haens, G.R. and van Deventer, S. (2021) 25 Years of Anti-TNF Treatment for Inflammatory Bowel Disease: Lessons from the Past and a Look to the Future. *Gut*, **70**, 1396-1405. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320022>
- [21] Jongsma, M.M.E., Aardoom, M.A., Cozijnsen, M.A., van Pieterse, M., de Meij, T., Groeneweg, M., et al. (2022)

- First-Line Treatment with Infliximab versus Conventional Treatment in Children with Newly Diagnosed Moderate-to-Severe Crohn's Disease: An Open-Label Multicentre Randomised Controlled Trial. *Gut*, **71**, 34-42. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322339>
- [22] Reenaers, C., Mary, J.Y., Nachury, M., Bouhnik, Y., Laharie, D., Allez, M., *et al.* (2018) Outcomes 7 Years after Infliximab Withdrawal for Patients with Crohn's Disease in Sustained Remission. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 234-243.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.061>
- [23] Qiu, Y., Chen, B.L., Mao, R., Zhang, S.H., He, Y., Zeng, Z.R., *et al.* (2017) Systematic Review with Meta-Analysis: Loss of Response and Requirement of Anti-TNF α Dose Intensification in Crohn's Disease. *Journal of Gastroenterology*, **52**, 535-554. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1324-3>
- [24] Olsen, T., Goll, R., Cui, G., Christiansen, I. and Florholmen, J. (2009) TNF-Alpha Gene Expression in Colorectal Mucosa as a Predictor of Remission after Induction Therapy with Infliximab in Ulcerative Colitis. *Cytokine*, **46**, 222-227. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.02.001>
- [25] Ordás, I., Mould, D.R., Feagan, B.G. and Sandborn, W.J. (2012) Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **91**, 635-466. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.328>
- [26] Brandse, J.F., Mathôt, R.A., van der Kleij, D., Rispens, T., Ashruf, Y., Jansen, J.M., *et al.* (2016) Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate with Response to Infliximab Induction Therapy in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **14**, 251-258.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.029>
- [27] Lamb, C.A., Kennedy, N.A., Raine, T., Hendy, P.A., Smith, P.J., Limdi, J.K., *et al.* (2019) British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Gut*, **68**, s1-s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>