

英夫利西单抗治疗药物监测在克罗恩病 治疗中的临床应用价值

谢颖, 周帆, 钟文其, 彭春艳, 张晓琦

南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科, 江苏 南京 210000

摘要: **目的** 分析英夫利西单抗(infliximab, IFX)治疗的克罗恩病(CD)患者诱导治疗后和维持期的两次治疗药物监测(TDM),与随访中原发无应答(PNR)、继发失应答(SLR)、内镜黏膜愈合(MH)、急性输液反应以及停药的关系。**方法** 回顾性纳入2018年6月至2022年9月在南京鼓楼医院治疗的中重度CD患者47例,均为生物制剂初治。诱导治疗后第14周时行首次TDM,检测IFX谷浓度和抗肿瘤坏死因子药物抗体(ATI)的滴度,IFX谷浓度 $\geq 3 \mu\text{g/mL}$ 判断为达标,根据检测结果允许药物调整优化,维持期第二次行TDM。分析14周IFX谷浓度达标($n=25$)和不达标组($n=22$)组间及维持期IFX谷浓度不同亚组间的PNR、SLR、MH、急性输液反应和停药的差别,并分析不同IFX谷浓度与ATI阳性率的关系。**结果** 14周达标组和不达标组在(32 ± 4)周时的MH率分别是80.0%和31.8%,差异有统计学意义($\chi^2=11.113, P<0.01$)。14周达标组中,二次达标和不达标组亚组间的ATI率、输液反应率、停药率差异均有统计学意义($P<0.01$)。14周不达标组中,二次谷浓度达标和不达标组亚组间的ATI率差异有统计学意义($P<0.05$)。极低IFX谷浓度亚组($<1.0 \mu\text{g/mL}$)的ATI阳性率高达53.9%,显著高于其他浓度亚组($P<0.05$)。**结论** 14周IFX谷浓度与CD患者治疗后首次内镜复查MH有密切关系,维持期IFX谷浓度与ATI产生、输液反应、停药均有关,期待经济、便捷的主动TDM以保持药物疗效。

关键词: 克罗恩病; 英夫利西单抗; 谷浓度; 治疗药物监测; 黏膜愈合; 应答

中图分类号: R574 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2023)07-1048-06

Value of therapeutic drug monitoring of infliximab in Crohn's disease

XIE Ying, ZHOU Fan, ZHONG Wenqi, PENG Chunyan, ZHANG Xiaoqi

Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Corresponding author: ZHANG Xiaoqi, E-mail: 13770654281@163.com

Abstract: Objective To analyze the associations of therapeutic drug monitoring(TDM) after induction therapy and during maintenance period with primary non-response(PNR), secondary lost response(SLR), endoscopic mucosal healing(MH), acute infusion reaction and drug withdrawal in the patients with Crohn's disease(CD) treated with infliximab(IFX). **Methods** Forty-seven moderate-severe CD patients were enrolled for a respective analysis, who were admitted to Nanjing Drum Tower Hospital from June 2018 to September 2022 and were initially treated with biological agents. At the 14th week after induction therapy, the first TDM was performed to detect IFX trough concentration(TC) and anti-tumor necrosis factor drug antibody titers(anti-TNF antibody, ATI). IFX TC $\geq 3 \mu\text{g/mL}$ was defined as up-to-standard, and drug dosing optimization was allowed based on TDM results. In the maintenance treatment, the second TDM was conducted. The differences of PNR, SLR, MH, acute infusion reaction and drug withdrawal between 14-week IFX TC up-to-standard group($n=25$) and substandard group($n=22$) and among different subgroups of IFX TC during maintenance period were analyzed, and the relationship between different IFX TC and ATI positive rate was analyzed. **Results** At (32 ± 4) weeks, there was a significant difference in MH rate between 14-week up-to-standard group and substandard group(80.0% vs 31.8%, $\chi^2=11.113, P<0.01$). In the 14-week up-to-standard group, there were

significant differences in the incidences of ATI, infusion reaction and drug withdrawal between second up-to-standard subgroup and second substandard subgroup ($P<0.01$). In 14-week substandard group, there was significant difference in the rate of ATI between the two subgroups ($P<0.05$). The ATI positive rate of extremely low IFX TC group ($<1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$) was 53.9%, which was significantly higher than other groups ($P<0.05$). **Conclusion** IFX TC at 14-week after induction therapy is closely related to the first endoscopic reexamination of MH in CD patients, and IFX TC during the maintenance period is related to ATI, infusion reaction and drug withdrawal. More economical and convenient proactive TDM strategy is expected to maintain drug efficacy in CD patients.

Keywords: Crohn's disease; Infliximab; Trough concentration; Therapeutic drug monitoring; Mucosal healing; Response

英夫利西单抗 (infliximab, IFX) 是治疗克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 的有效生物制剂,但仍存在原发和继发失应答的情况,其机制是多因素的。而治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) [包括药物谷浓度 (trough concentration, TC) 和抗肿瘤坏死因子药物抗体 (anti-TNF antibody, ATI)], 可用于确定失应答的原因, 确认药物暴露、识别免疫原性和优化药物治疗, 以及帮助失应答患者重获应答和指导药物转换。根据 2018 年我国 TDM 共识^[1], 推荐诱导治疗后和缓解期计划停药时可行主动 TDM, 原发和继发失应答时行被动 TDM。2021 年 Cheifetz 等^[2] 专家共识指出, 主动 TDM, 即系统检测药物 TC 和 ATI, 伴剂量调整以达到目标药物浓度, 推荐在诱导治疗完成后以及维持期至少 1 次主动 TDM, 可提高药物疗效。IFX 的 TDM 在国内有条件的地区已广泛开展, 但尚缺乏在国内临床应用的经验总结, 本研究目的是分析 IFX 治疗的 CD 患者诱导治疗后和维持期的两次 TDM, 与随访中原发无应答 (PNR)、继发失应答 (SLR)、内镜黏膜愈合 (mucosal healing, MH)、急性输液反应以及停药的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入 2018 年 6 月至 2022 年 9 月在南京大学医学院附属鼓楼医院治疗的中重度 CD 患者 47 例, 均为生物制剂初治。纳入标准: (1) 明确诊断为 CD^[3] 的 14~70 岁患者, 且启动 IFX 治疗时, 克罗恩病活动指数 (Crohn's disease activity index, CDAI) >220 分。(2) 已完成 IFX 诱导治疗和维持治疗 ≥ 5 次, 标准用法是第 0、2、6 周 IFX 5 mg/kg, 静脉输注 1 次; 而后每 8 周 1 次静脉输注, 允许药物剂量在 5~10 mg/kg 范围内和用药间隔在每 4~8 周范围内的调整。(3) 诱导治疗后第 14 周及维持期各有 1 次 TDM。(4) 均有完整的基线和随访的临床和内镜资料。排除标准: (1) IFX 开始前和治疗期间发生严重感染 (包括腹腔感染、肺结核或病毒性肝炎活

动、其他机会性感染); (2) 存在中度至重度心力衰竭; (3) 妊娠状态或哺乳期。本研究经南京大学医学院附属鼓楼医院医学伦理委员会批准 (编号: 2021-410-01)。

1.2 研究方法 (1) 收集资料: 收集所有患者基线期的蒙特利尔分型、既往药物、手术治疗、吸烟史、C 反应蛋白 (CRP) 和体质指数 (BMI) 等资料, 以及基线期和启动治疗 (32 ± 4) 周时复查的内镜结果。每次治疗前评估 CDAI、血常规、CRP 和红细胞沉降率, 随访过程中收集急性输液反应、药物停用、监测乙型肝炎和结核等情况。(2) 内镜指标: 活动度采用简化克罗恩病内镜评分 (simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD) 评估, 有肠道手术史者采用 Rutgeerts 评分。(3) PNR、SLR 和 MH: PNR, 一般指诱导治疗后 8~12 周, 患者的临床症状和体征均未见显著改善; SLR, 指对于诱导治疗有应答的患者, 在维持治疗阶段出现疾病复发^[1]; MH, 定义为 SES-CD ≤ 2 分或没有溃疡存在或 Rutgeerts 评分 < 2 分^[4]。(4) TDM 及治疗药物调整: 诱导治疗后第 14 周时和维持期行 TDM 时, 于给药前抽取静脉血送苏州和锐医药科技有限公司, 由免疫层析法检测进行 IFX TC 和药物耐受性 ATI 滴度, IFX TC $\geq 3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 判断为达标, 反之则为不达标; ATI 可测出即判断为阳性, 但 $<30 \text{ ng}/\text{mL}$ 为低滴度, $\geq 30 \text{ ng}/\text{mL}$ 为中高滴度。根据检测结果, 结合临床给予药物调整建议, IFX TC 不达标者于药物优化调整 2~3 次用药后行第二次 TDM, 达标者则在后续维持期 6~12 个月或 SLR 时行第二次 TDM。收集两次 TDM 的 IFX TC 和 ATI 数值, 分析其与 PNR、SLR、内镜 MH、急性输液反应、停药的关系。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。定量资料符合正态分布者用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 t 检验; 不符合正态分布者用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 行 Wilcoxon 秩和检验; 定性资料用例 (%) 表示, 组间比较用 χ^2 检验或其校正法或 Fisher 精确概率检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料 共纳入 47 例符合条件的患者,按 14 周 IFX TC 是否达标分为两组,达标组 25 例(53.2%),不达标组 22 例(46.8%),两组性别、病程、确诊年龄、病变部位(按蒙特利尔分型)、疾病类型、肛周病变、肠道手术史、既往药物、基线 CRP 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。所有患者均无吸烟嗜好,基线期合并硫唑嘌呤用药的仅 2 例患者,每组 1 例。

2.2 第二次 TDM 结果与临床结局的关系 如表 2

表 1 14 周达标组与不达标组患者的基线资料比较 [例(%)]
Tab. 1 Comparison of baseline data of patients between 14-week up-to-standard group and substandard group [case(%)]

项目	14 周 TC 达标组 (n=25)	14 周 TC 不达标组 (n=22)	$\chi^2/H/t$ 值	P 值
男性	15(60.0)	13(59.1)	0.004	0.95
IFX 前病程(年) ^a	0.5(0.4, 3.0)	1.25(0.3, 2.3)	0.55	0.58
确诊年龄(岁)				
A1(<16)	3(12.0)	1(4.5)		
A2(16~40)	22(88.0)	20(90.0)	1.85	0.48
A3(>40)	0	1(4.5)		
病变部位				
L1	8(32.0)	12(54.5)		
L2	7(28.0)	1(4.5)	5.08	0.07
L3	10(40.0)	9(40.9)		
合并 L4 ^b	2(8.0)	4(18.2)	0.367	0.55
疾病行为				
B1	19(76.0)	18(81.8)		
B2	6(24.0)	3(13.6)	1.75	0.47
B3	0	1(4.5)		
肛周病变	17(68.0)	13(59.1)	0.402	0.56
肠手术史	1(4.0)	1(4.5)	0	1.00
既往药物				
激素	4(16.0)	4(18.2)	0	1.00
免疫抑制剂	2(8.0)	2(9.1)	0	1.00
基线 CRP(mg/L) ^a	12.9(3.6, 36.9)	12.0(4.9, 18.9)	0.21	0.83
基线 BMI($\bar{x}\pm s$)	20.6 \pm 4.1	20.1 \pm 2.7	0.54	0.59

注:^a数据为 $M(P_{25}, P_{75})$;^b表示合并上消化道病变。

表 2 再次 TDM 与临床结局的关系 [例(%)]

Tab. 2 Relationship between the second TDM and clinical outcomes [case(%)]

指标	14 周 TC 达标组 (n=25)				14 周 TC 不达标组 (n=22)				χ^2 值 ^c	P 值 ^c
	总体	二次达标 (n=16)	二次不达标 (n=9)	P 值 ^a	总体	二次达标 (n=8)	二次不达标 (n=14)	P 值 ^b		
PNR	0	0	0		3(13.6)	0	3(21.4)	0.273 ^d	1.717 ^e	0.190 ^e
SLR	4(16.0)	1(6.3)	3(33.3)	0.116 ^d	6(27.3)	0	6(42.9)	0.051 ^d	0.342	0.558
MH	20(80.0)	14(87.5)	6(66.7)	0.312 ^d	7(31.8)	3(37.5)	4(28.6)	1.000 ^d	11.113	<0.001
ATI	8(32.0)	1(6.3)	7(77.8)	0.001 ^d	7(31.8)	0	7(50.0)	0.022 ^d	0.000	0.989
输液反应	3(12.0)	0	3(33.3)	0.008 ^d	1(4.5)	0	1(7.1)	1.000 ^d	0.152	0.697
停药	8(32.0)	1(6.3)	7(77.8)	0.001 ^d	11(50.0)	3(37.5)	8(57.1)	0.659 ^d	1.574	0.210

注:^a为 14 周 TC 达标组内,二次 TC 达标和不达标之间的比较;^b为 14 周 TC 不达标组内,二次 TC 达标和不达标之间的比较;^c为 14 周 TC 达标组和不达标组之间的比较;^d为 Fisher 确切概率法;^e为校正 χ^2 检验。

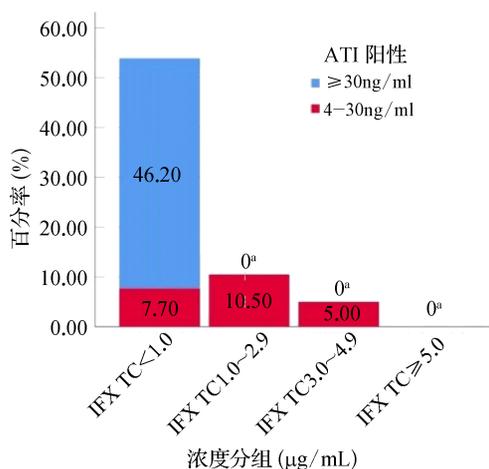
所示,14 周 IFX TC 达标组和不达标组在(32 \pm 4)周时的 MH 率分别为 20/25(80.0%)和 7/22(31.8%),差异有统计学意义($P<0.01$),但在 PNR、SLR、ATI、急性输液反应和停药率方面差异无统计学意义($P>0.05$)。3 例 PNR 患者均在不达标组中,10 例 SLR 发生的时间为(16.0 \pm 7.8)个月。而后在两组的亚组分析中,根据维持期即第二次 TDM 的结果,分为二次 IFX TC 达标组 24 例(51.1%)和不达标组 23 例(48.9%)。

14 周 IFX TC 达标组,后续按每 8 周 1 次 5 mg/kg 规律用药,并于维持期 6~12 个月后或 SLR 时行再次 TDM。二次 TDM 发现 9 例(36.0%)患者 TC 降至不达标。二次达标亚组和不达标亚组间的 ATI 率、输液反应率、停药率均有统计学差异($P<0.01$);二次不达标亚组的 SLR 率稍高于二次达标亚组,MH 率稍低于二次达标亚组,差异无统计学意义($P>0.05$)。

14 周 IFX TC 不达标组,后续采用药物优化调整,并于 2~3 次用药后再次 TDM。具体药物优化的措施为增加 IFX 剂量 100 mg,缩短用药间隔至每 4 或 6 周,同时联合服用硫唑嘌呤 50 mg/d。22 例患者中共 16 例在优化 IFX 同时联用硫唑嘌呤,但其中 3 例服用后短期即出现腹痛或发热等不耐受表现而停用。优化后二次 TDM 发现 8/22(36.4%)的患者 TC 达标。二次达标亚组和不达标组亚组间的 ATI 率差异有统计学意义($P=0.022$),3 例 PNR 患者均在二次不达标组中,二次不达标组的 SLR 率较达标组高,但差异无统计学意义($P=0.051$),两组间 MH 率、输液反应率和停药率差异均无统计学意义($P>0.05$)。

此外,1 例两次 IFX TC 均不达标者,经持续药物优化后直至第三次测 TDM 时终达标,此时内镜下情况从无应答终达 MH;另 1 例患者首次 TDM 时 IFX TC 达标,维持期时二次 TDM 时 IFX TC 下降至测不出伴 ATI 形成,此时内镜下情况从 MH 到复发活动。

2.3 ATI与IFX TC的关系 如图1所示,将47例患者的第二次TDM结果汇总分析,不同IFX TC组的ATI不同程度阳性率有统计学差异($P < 0.05$)。极低IFX TC亚组($< 1.0 \mu\text{g/mL}$)的ATI阳性率高达53.9%,显著高于其他亚组(IFX TC: $1.0 \sim 2.9 \mu\text{g/mL}$, $3.0 \sim 4.9 \mu\text{g/mL}$, $5.0 \mu\text{g/mL}$),尤其是其中,中高滴度ATI($\geq 30 \text{ ng/mL}$)阳性者达46.2%;IFX TC $\geq 5.0 \mu\text{g/mL}$ 组中,无ATI阳性者;其余两亚组仅有低滴度ATI($< 30 \text{ ng/mL}$)阳性者。



注: ^a表示ATI $\geq 30 \text{ ng/mL}$ 的阳性百分率为0。

图1 不同IFX TC亚组的ATI阳性率

Fig. 1 ATI positive rates of different IFX TC subgroups

14周时ATI阳性者共3例,ATI值分别为15、32、41 ng/mL ,经过药物优化后复测,2例升为高滴度阳性,均无临床复发,分别因急性输液反应和内镜无应答而转换药物,1例患者ATI转阴,IFX TC $0.6 \mu\text{g/mL}$ 仍极低,但处于临床和内镜均缓解状态,遂停用IFX,改为硫唑嘌呤单药维持。维持期ATI阳性者共14例,4例低滴度阳性者中,1例经药物优化后IFX TC从 $3.1 \mu\text{g/mL}$ 升至 $10.5 \mu\text{g/mL}$,伴ATI消失;1例出现SLR,经药物优化后重获临床缓解;1例因急性输液反应停药;1例因内镜无应答而转换药物。10例中高滴度阳性者中,2例ATI分别为33、41 ng/mL ,经药物优化后转阴;其余8例均已停药,其中3例因急性输液反应,4例因SLR,1例主动转换。

2.4 停药和安全性分析 所有患者的随访时间为(30.8 ± 10.2)个月,共19例(40.4%)患者已停用IFX,其中10例因无效(6例SLR,4例内镜无应答),4例因急性输液反应,3例因方便性换药,1例因高滴度ATI主动换药,1例持续TC低且无复发,按TDM停用改硫唑嘌呤维持。在IFX用药随访期间,共4例

(8.5%)患者发生急性输液反应,给予对症处理后好转。所有患者均未出现严重感染、新发肿瘤和乙型肝炎、结核激活等不良事件。

3 讨论

IFX治疗中发生PNR和SLR以及内镜下无应答是非常重要的临床问题,其机制是多因素的,可能包括药物剂量、ATI产生、多种机制致病等。而TDM可帮助明确失应答的原因,指导后续的治疗。

IFX TC、ATI滴度与临床应答密切相关。IFX TC合适和ATI测不出与疾病缓解有关,二者均为疾病缓解的独立相关因素。缓解期患者,即使IFX TC合适,但ATI低浓度仍可能增加疾病活动。IFX TC不达标者增加IFX剂量,可改善临床预后,但同时存在的ATI可阻碍增加剂量的效果^[5]。根据治疗目标不同,可能需对应不同的药物浓度阈值和范围,要达到瘘管愈合、黏膜愈合、组织学缓解等往往需要更高的药物浓度,有研究推荐维持期IFX TC $\geq 9.7 \mu\text{g/mL}$ 与MH有关^[2]。而MH作为一项较为严格的临床结局目标,在既往研究中较少被纳入。

本研究除了关注PNR和SLR,也将用药后首次内镜复查纳入观察结局。采用2018年我国共识提出的 $3 \sim 7 \mu\text{g/mL}$ 作为IFX目标TC^[1]。PNR和SLR几乎均发生于IFX TC不达标的亚组中。(32 \pm 4)周时总体黏膜愈合率约57.4%(27/47),与14周IFX TC密切相关,在14周TC达标组中高达80.0%,尤其是TC持续达标者中可达87.5%,而在TC持续不达标者中最低,仅28.6%。但在后续维持期中,内镜复查结果的改变与IFX TC的改变似乎仍有相关性,需要更长期的随访。

一般认为,低滴度ATI可经过治疗优化而克服,包括增加剂量、缩短间隔、联用硫唑嘌呤^[1],有时认为是短暂性ATI,但笔者发现,首次TDM检测出的3例低中滴度ATI,即使药物优化,仍可能继续升高,最终导致急性输液反应或影响疗效。而高滴度ATI可导致药物浓度低或测不出、急性输液反应和治疗失败^[2]。有研究发现,当IFX TC $< 0.6 \mu\text{g/mL}$ 时,ATI高滴度率显著增高,此时需要耗费非常高的药物剂量和费用,以提升药物浓度和降低ATI滴度,建议此时主动转换更有经济效益比^[6]。也有研究发现当IFX TC $> 5 \mu\text{g/mL}$ 时ATI阳性率非常低,此时不管6-硫代鸟嘌呤水平如何,ATI的产生几乎可忽略($< 3\%$)^[7]。本研究的发现与其一致,本研究维持期二次TC的亚组分析中,ATI产生均与二次TC不达标有关。

免疫抑制剂如硫唑嘌呤和甲氨蝶呤,不仅可消除已形成的 ATI,也可预防其产生。但有研究显示,在 IFX TC 相似的 CD 患者中,联用硫唑嘌呤并不比单用 IFX 治疗更有效,说明如通过主动 TDM 达到合适的药物浓度,联用硫唑嘌呤可能是非必须的^[8]。但并不推荐缺少早期主动 TDM 的抗 TNF 单药治疗,并不如联合免疫抑制剂有效;而主动 TDM 优化下的抗 TNF 单药治疗在部分情况时需考虑,如并发症风险高或依从性不足时^[2]。所以在本研究中,由于有早期 14 周 TDM 的计划,且考虑患者对硫唑嘌呤安全性的顾虑,启动 IFX 治疗时,仅 2 例患者联用硫唑嘌呤,而在后续根据 TDM 结果及时联合硫唑嘌呤治疗。同样,国内曾有研究报道,基线期 40.2% 的患者联用硫唑嘌呤,经验性治疗下维持期 IFX TC > 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 者占 23.9%^[9],而本研究发现的 14 周和维持期 TC 达标率分别可达 53.2% 和 51.1%。

主动 TDM 比基于临床的剂量调整,IFX 低浓度和 ATI 产生率更低,临床复发风险更低,治疗持续率更高,炎症性肠病 (IBD) 相关手术率更低^[10]。Cheifetz 等^[2] 专家共识设定了稍高的 IFX TC 目标 (10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$),希望因 SLR 而被动 TDM 时,不因所推断的机制失败而过早地放弃了药物。这一点非常重要,因为大多 SLR 归因于药动学—药物浓度低或不达标^[11]。另外,诱导治疗完成后 TDM 时,即使 IFX TC 达标,在维持期仍可能下降,所以维持期也需要规律地主动 TDM 监测。

本研究的局限性在于因检测费用和方便性限制,TDM 在实施过程中难以做到持续规律地开展。欣慰的是,14 周时 TDM 早期识别出 TC 不达标者,优化治疗使 36.4% 患者获益,在持续优化过程中,仍有患者陆续 TC 达标,这仍待进一步随访。而遗憾的是,36% 的 14 周 TC 达标者,维持期出现了 TC 下降和 ATI 产生,伴随 SLR、ATI 产生、急性输液反应等不利结局,甚至部分患者内镜下复发,分析与 TDM 间隔较长所致,如缩短检测间隔及时优化治疗,也许可避免 TC 下降伴随 ATI 产生所导致的药物失效。

本研究中停药的原因,大多因为临床或内镜无效、急性输液反应、ATI 高滴度主动转换,也有部分患者因用药方便性而转换其他生物制剂,这也是当下生物制剂种类逐渐丰富不可避免的转换原因。未来如采用药动学仪表盘和现场快速检验,现场整合患者临床资料和药动学数据,允许为达到预定目标浓度而快速调整剂量,意味着更多的个体化治疗^[12]。在 IFX

价格较高或 TDM 检测费用较高时,主动 TDM 成本效益的优势较被动 TDM 可能不明显,未来随着药物和检测方法的普及和费用的下降,主动 TDM 会更具有较优的成本效益比^[13]。

综上所述,14 周 IFX TC 与 CD 患者治疗后首次内镜复查 MH 有密切关系,维持期 IFX TC 与 ATI 产生、输液反应、停药均有关,期待未来 TDM 检测可以更普及、便捷、经济,有利于进行 IFX 的个体化治疗,以维持 IFX 的疗效。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 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].中华炎症性肠病杂志,2018,2(4): 253-259.
Inflammatory Enteropathy Group, Gastroenterology Branch, Chinese Medical Association. Consensus of experts on drug monitoring of inflammatory bowel disease in China[J]. Chin J Inflamm Bowel Dis, 2018, 2(4): 253-259.
- [2] 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[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(10): 2014-2025.
- [3] 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].中华消化杂志,2018,38(5): 292-311.
Inflammatory Enteropathy Group, Gastroenterology Branch, Chinese Medical Association. Consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (Beijing, 2018)[J]. Chin J Dig, 2018, 38(5): 292-311.
- [4] 曹倩.炎症性肠病的治疗目标[J].中华炎症性肠病杂志,2022,6(3): 196-201.
Qian C. Treatment goals for inflammatory bowel disease[J]. Chin J Inflamm Bowel Dis, 2022, 6(3): 196-201.
- [5] 王新颖.治疗药物监测在炎症性肠病生物制剂治疗中的研究进展[J].中华炎症性肠病杂志,2022,6(3): 202-208.
Wang XY. Advance in therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease[J]. Chin J Inflamm Bowel Dis, 2022, 6(3): 202-208.
- [6] Van Stappen T, Vande Casteele N, Van Assche G, et al. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial[J]. Gut, 2018, 67(5): 818-826.
- [7] Ungaro RC, Colombel JF, Dubinsky MC, et al. Impact of thiopurine exposure on immunogenicity to infliximab is negligible in the setting of elevated infliximab concentrations[J]. Inflamm Bowel Dis, 2022, 28(4): 649-651.
- [8] Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: a post hoc analysis[J]. Clin Gastroenterol

- Hepato, 2019, 17(8): 1525-1532.e1.
- [9] 林荣芳,郑玮玮,林玮玮,等.克罗恩病患者英夫利西单抗谷浓度分布及影响因素分析[J].中国医院药学杂志,2021,41(10): 1035-1039.
- Lin RF, Zheng WW, Lin WW, et al. Distribution of infliximab trough concentration and its influencing factors in patients with Crohn's disease [J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(10): 1035-1039.
- [10] Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1320-1329.e3.
- [11] Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2017, 153(3): 835-857.e6.
- [12] Vande Casteele N, Jairath V, Jeyarajah J, et al. Development and validation of a clinical decision support tool that incorporates pharmacokinetic data to predict endoscopic healing in patients treated with infliximab [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(6): 1209-1217.e2.
- [13] 李莹,王鸣璐,李彤,等.炎症性肠病患者英夫利西单抗个体化治疗的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2021,40(12): 806-810.
- Li Y, Wang ML, Li T, et al. Research progress on personalized medicine of infliximab in patients with inflammatory bowel disease [J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2021, 40(12): 806-810.
- 收稿日期: 2022-11-01 修回日期: 2022-12-23 编辑: 王娜娜

(上接第 1047 页)

- [16] Olsen MA, Stwalley D, Demont C, et al. *Clostridium difficile* infection increases acute and chronic morbidity and mortality[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2019, 40(1): 65-71.
- [17] Zhang LH, Dong DF, Jiang C, et al. Clinical characterization and risk factors of *Clostridium difficile* infection in elderly patients in a Chinese hospital[J]. J Infect Dev Ctries, 2015, 9(4): 381-387.
- [18] Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(4): 881-891.
- [19] Shin JH, Chaves-Olarte E, Warren CA. *Clostridium difficile* infection[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(3): 10.
- [20] Roughead EE, Chan EW, Choi NK, et al. Proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection: a multi-country study using sequence symmetry analysis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(12): 1589-1595.
- [21] Hunter JC, Mu Y, Dumyati GK, et al. Burden of nursing home-onset *Clostridium difficile* infection in the United States: estimates of incidence and patient outcomes[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(1): ofv196.
- [22] Tang C, Li Y, Liu C, et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adult inpatients in a university hospital in China [J]. Am J Infect Control, 2018, 46(3): 285-290.
- [23] Berry CE, Davies KA, Owens DW, et al. Is there a relationship between the presence of the binary toxin genes in *Clostridium difficile* strains and the severity of *C. difficile* infection (CDI)? [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(12): 2405-2415.
- [24] Kwon JH, Olsen MA, Dubberke ER. The morbidity, mortality, and costs associated with *Clostridium difficile* infection [J]. Infect Dis Clin North Am, 2015, 29(1): 123-134.
- [25] 赵助飞,王振海,来斌.机械通气患者艰难梭菌感染危险因素及临床预后分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(3): 562-565.
- Zhao ZF, Wang ZH, Lai B. Risk factors and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in mechanically ventilated patients[J]. Chin J Nosocomiology, 2017, 27(3): 562-565.
- [26] Pechal A, Lin K, Allen S, et al. National age group trends in *Clostridium difficile* infection incidence and health outcomes in United States Community Hospitals [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 682.
- [27] Miller M, Gravel D, Mulvey M, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(2): 194-201.
- [28] Sbeit W, Kadah A, Shahin A, et al. Predictors of in-hospital mortality among patients with *Clostridium difficile* infection: a multicenter study[J]. Minerva Med, 2021, 112(1): 124-129.
- [29] Bloomfield MG, Sherwin JC, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: a systematic review [J]. J Hosp Infect, 2012, 82(1): 1-12.
- [30] Castrillon BO, Harbarth S, Prendki V. *Clostridium difficile* infections, specific issues in the elderly [J]. Rev Med Suisse, 2013, 9(405): 2044-2048.
- 收稿日期: 2022-10-24 修回日期: 2023-01-08 编辑: 石嘉莹