

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.009

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.009>

维得利珠单抗治疗炎症性肠病的短期疗效与安全性： 单中心真实世界研究

姚嘉茵，彭翔，刘涛，赵俊章，张敏，胡品津，邝敏

(中山大学附属第六医院消化内科，广州 510655)

[摘要] 目的：明确维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者中应用的短期疗效与安全性分析。方法：回顾性收集2020年11月1日至2021年10月31日在中山大学附属第六医院使用VDZ治疗的IBD患者，记录人口基线资料。使用克罗恩病活动指数评分(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)评估克罗恩病(Crohn's disease, CD)严重程度，克罗恩病简化内镜评分(Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD)评估CD内镜严重程度。使用改良Mayo评分评估溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)活动度，Mayo内镜评分评估UC内镜病变程度。同时记录VDZ治疗的不良反应。结果：CD患者39例，年龄(30.3±9.8)岁，男性占66.7%，病程(80.1±57.7)个月。VDZ治疗22周患者的C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)[(12.8±10.0) mg/L vs (10.5±4.7) mg/L, $P=0.03$]及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)[(18.1±12.0) mm/h vs (13.0±3.8) mm/h, $P<0.01$]较基线值显著下降，血红蛋白(hemoglobin, Hgb)[(129.6±20.8) g/L vs (122.3±23.4) g/L, $P<0.01$]及体重指数(body mass index, BMI)[(20.2±3.3) kg/m² vs (19.5±3.3) kg/m², $P<0.01$]较基线值显著升高。临床缓解率71.4%，临床应答率87.2%，内镜缓解率29.4%，内镜应答率76.5%。UC患者13例，年龄(40.6±18.1)岁，男性占46.2%，病程(101.8±105.2)个月。VDZ治疗22周患者红细胞沉降率[(12.2±12.3) vs (28.8±26.4) mm/h, $P<0.05$]较基线值显著下降，血红蛋白[(118.2±16.5) vs (107.4±19.1) g/L, $P<0.05$]较基线值显著升高。临床缓解率53.9%，临床应答率76.9%，内镜缓解率与内镜应答率均为57.1%。VDZ不良反应率仅为0.02%(1/56)。结论：VDZ短期应用能有效诱导及维持IBD疾病缓解，不良反应率低，安全性高。

[关键词] 维得利珠；克罗恩病；溃疡性结肠炎；内镜缓解

Short-term efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: A single-center real-world study

YAO Jiayin, PENG Xiang, LIU Tao, ZHAO Junzhang, ZHANG Min, HU Pinjin, ZHI Min

(Department of Gastroenterology, Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China)

Abstract Objective: To figure out the short-term efficacy and safety of vedolizumab (VDZ) in the treatment of patients with

收稿日期 (Date of reception): 2022-01-07

通信作者 (Corresponding author): 邝敏, Email: zhimin@mail.sysu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81900490, 81670477)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81900490, 81670477).

inflammatory bowel disease (IBD). **Methods:** The clinical data of patients with IBD who received VDZ treatment in the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from November 1st, 2020 to October 31st, 2021 were retrospectively studied, and their baseline data were collected. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) and Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) were used to evaluate clinical and endoscopic severity in patients with Crohn's disease (CD) while modified Mayo and Mayo endoscopic scores were used to evaluate clinical and endoscopic severity in patients with ulcerative colitis (UC), respectively. Meanwhile, the adverse effects of VDZ treatment were recorded. **Results:** A total of 39 patients with CD were included, 66.7% of which were male, with an age of (30.3±9.8) years and a disease duration of (80.1±57.7) months. C-reactive protein (CRP) [(12.8±10.0) mg/L vs (10.5±4.7) mg/L, $P=0.03$] and erythrocyte sedimentation rate (ESR) [(18.1±12.0) mm/h vs (13.0±3.8) mm/h, $P<0.01$] decreased while hemoglobin (HGb) [(129.6±20.8) g/L vs (122.3±23.4) g/L, $P<0.01$] and BMI [(20.2±3.3) kg/m² vs (19.5±3.3) kg/m², $P<0.01$] increased at week 22 after VDZ initiation. Clinical remission, clinical response, endoscopic remission, and endoscopic response rates for patients with CD were 71.4%, 87.2%, 29.4%, and 76.5%, respectively. A total of 13 patients with UC were included, 46.2% of which were male, with an age of (40.6±18.1) years and a disease duration of (101.8±105.2) months. ESR [(12.2±12.3) mm/h vs (28.8±26.4) mm/h, $P<0.05$] decreased while HGb [(118.2±16.5) g/L vs (107.4±19.1) g/L, $P<0.05$] increased at week 22 after VDZ initiation. Clinical remission, clinical response, endoscopic remission, and endoscopic response rates for patients with UC were 53.9%, 76.9%, 57.1%, and 57.1%, respectively. Adverse effect rate of VDZ treatment was 0.02% (1/56). **Conclusion:** VDZ can effectively induce and safely maintain remission of IBD.

Keywords vedolizumab; Crohn's disease; ulcerative colitis; endoscopic remission

维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)是重组人源化IgG1单克隆抗体,通过特异性拮抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素,阻止T淋巴细胞向肠道迁移,从而减少肠道炎症反应。2020年VDZ在我国上市并且获批用于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗。《生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见(2020)》中指出VDZ适用于对传统治疗或TNF- α 抑制剂应答不充分、失应答或不耐受的中重度活动性克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。

GEMINI系列研究^[1-2]显示VDZ能有效诱导及维持CD与UC疾病缓解。但是国内VDZ治疗IBD的真实世界数据尚未见报告。本研究拟回顾性分析中山大学附属第六医院IBD诊疗中心VDZ治疗IBD的疗效与安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为单中心回顾性研究,收集2020年11月1日至2021年10月31日在中山大学附属第六医院IBD诊疗中心使用VDZ治疗的IBD患者。纳入标准:1)年龄18~65岁,确诊IBD,有使用VDZ的适应证;2)随访时间 ≥ 22 周;3)临床

资料齐全。排除标准:1)VDZ过敏、出现严重不良反应或不耐受;2)具有VDZ使用禁忌证,比如艰难梭菌感染性肠炎;3)失访或数据严重缺失;4)联合激素或者全肠内营养用药。本研究获得中山大学附属第六医院医学伦理委员会批准(审批号:2021ZSLYEC-066),并且在注册(NCT04923100)。由于本研究为回顾性研究设计,所有患者资料均保密,故豁免知情同意书。

1.2 定义

根据《中国炎症性肠病诊断和治疗共识意见(2018北京)》^[3],结合患者的临床表现、内镜、影像学、病理学等综合诊断CD与UC。使用克罗恩病疾病活动指数评分(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)^[4]评估CD疾病严重程度,CDAI < 150 定义为临床缓解,CDAI下降 ≥ 70 为临床应答。使用克罗恩病简化内镜评分(Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD)^[5]评估CD的内镜严重程度,SES-CD ≤ 2 为内镜下缓解,SES-CD下降 $\geq 50\%$ 为内镜应答。使用改良Mayo评分^[6]评估UC患者的疾病活动度,改良Mayo评分 ≤ 2 且无单个分项评分 > 1 定义为临床缓解。评分相对于基线值的降幅 $\geq 30\%$ 以及

评分 ≥ 3 ，而且便血的分项评分降幅 ≥ 1 或该分项评分为 0 或 1 定义为临床应答。使用 Mayo 内镜评分^[7]评估 UC 内镜病变程度，Mayo 内镜评分 0 或 1 定义为内镜缓解。Mayo 内镜评分较基线下降 ≥ 1 定义为内镜应答。

1.3 治疗方案与观察指标

患者均使用 VDZ 标准治疗，即在第 0 周、2 周、6 周以及随后每 8 周 1 次的 300 mg VDZ 静脉输注治疗，并观察有无不良反应、输液反应。每次入院输注 VDZ 时均予临床活动度评分 (CDAI 或改良 Mayo 评分)，记录营养指标 [体重指数 (body mass index, BMI)、白蛋白 (albumin, Alb)、血红蛋白 (hemoglobin, Hgb)] 及炎症指标 [红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP)]，且在第 22 周 (第 5 次 VDZ 时) 复查内镜，评估内镜下改变 (SES-CD 或内镜 Mayo 评分)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) (正态分布) 或者中位数和四分位间距 (非正态分布) 表示，计数资料采用例 (%) 描述。相同病例的定量资料 (如 BMI、CRP 等) 采用配对 *t* 检验。率的比较采用非参数秩和检验中 Kruskal-Wallis *H* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD 患者的疗效评估

2.1.1 CD 患者的一般资料

本研究共纳入 CD 患者 63 例，剔除资料不完全 8 例，随访期不足 22 周者 16 例，最终纳入 39 例患者。年龄为 (30.3 \pm 9.8) 岁，男性占 66.7%，病程为 (80.1 \pm 57.7) 个月。82.1% 的患者有既往手术史，以肛周手术为主 (66.7%)。其余的人口基线学数据见表 1。

2.1.2 CD 患者的营养及炎症指标

VDZ 治疗 22 周后，患者的 CRP [(12.8 \pm 10.0) mg/L vs (10.5 \pm 4.7) mg/L, $P = 0.03$] 及 ESR [(18.1 \pm 12.0) mm/h vs (13.0 \pm 3.8) mm/h, $P < 0.01$] 较基线值显著下降，HGb [(129.6 \pm 20.8) g/L vs (129.6 \pm 20.8) g/L, $P < 0.01$] 及 BMI [(20.2 \pm 3.3) kg/m² vs (19.5 \pm 3.3) kg/m², $P < 0.01$] 较基线值显著升高 (表 2)。

表 1 CD 患者基线人口学特征

Table 1 Baseline characteristics of patients with CD

指标	基线数值
男性/[例(%)]	26 (66.7)
年龄/岁	30.3 \pm 9.8
病程/月	80.1 \pm 57.7
BMI/(kg·m ⁻²)	19.5 \pm 3.3
蒙特利尔分型/[例(%)]	
确诊年龄/岁	
≤ 16	1 (2.6)
17~40	31 (79.5)
> 40	7 (17.9)
疾病部位	
回肠末段	2 (5.1)
结肠	2 (5.1)
回结肠	35 (89.7)
上消化道	0 (0.0)
疾病行为	
非狭窄非穿透	22 (56.4)
狭窄	5 (12.8)
穿透	12 (30.8)
既往手术史/[例(%)]	32 (82.1)
肛周疾病/[例(%)]	26 (66.7)
肠外表现/[例(%)]	15 (38.5)
既往治疗/[例(%)]	
5-氨基水杨酸	24 (61.5)
糖皮质激素	19 (48.7)
免疫抑制剂	30 (76.9)
全肠内营养	18 (46.2)
生物制剂	23 (59.0)

2.1.3 CD 患者的疾病活动度及内镜改变

VDZ 治疗 22 周的临床缓解率为 71.4%，临床应答率为 87.2%。13 例有结肠手术史，未能使用 SES-CD 评分，9 例因个人原因未复查肠镜，故共 17 例患者有前后 SES-CD 评分对比，分析得出其内镜缓解率为 29.4%，内镜应答率为 76.5%。

表2 CD患者营养状态及炎症指标比较

Table 2 Comparison of nutritional status and inflammation indexes in patients with CD

指标	0周	22周	P
营养状态			
BMI/(kg·m ⁻²)	19.5 ± 3.3	20.2 ± 3.3	<0.01
Alb/(g·L ⁻¹)	39.2 ± 4.6	40.2 ± 4.5	0.15
HGb/(g·L ⁻¹)	122.3 ± 23.4	129.6 ± 20.8	<0.01
炎症指标			
CRP/(mg·L ⁻¹)	10.5 ± 4.7	12.8 ± 10.0	0.03
ESR/(mm·h ⁻¹)	13.0 ± 3.8	18.1 ± 12.0	<0.01

2.2 UC 患者的疗效评估

2.2.1 UC 患者的一般资料

本研究共纳入UC患者33例,剔除资料不完全2例,失随访1例,随访期不足22周者17例,最终纳入13例患者。年龄为(40.6±18.1)岁,男性占46.2%,病程(101.8±105.2)个月。其余的人口基线学数据见表3。

表3 UC患者基线人口学特征

Table 3 Baseline characteristics in patients with UC

指标	基线数值
男性/[例(%)]	6 (46.2)
年龄/岁	40.6 ± 18.1
病程/月	101.8 ± 105.2
BMI/(kg·m ⁻²)	20.4 ± 3.6
蒙特利尔分型/[例(%)]	
疾病部位	
直肠型	0 (0.0)
左半结肠型	5 (38.5)
广泛结肠型	8 (61.5)
活动度	
轻度	5 (38.5)
中度	5 (38.5)
重度	3 (23.0)
既往治疗/[例(%)]	
5-氨基水杨酸	11 (84.6)
糖皮质激素	8 (61.5)
免疫抑制剂	1 (7.7)
生物制剂	4 (30.8)

2.2.2 UC 患者的营养及炎症指标

与基线比较,22周VDZ治疗后患者的ESR[(12.2±12.3) mm/h vs (28.8±26.4) mm/h, $P < 0.05$]较基线值显著下降, HGb[(118.2±16.5) g/L vs (107.4±19.1) g/L, $P < 0.05$]较基线值显著升高(表4)。

表4 UC患者营养状态及炎症指标比较

Table 4 Comparison of nutritional status and inflammation indexes in patients with UC

指标	0周	22周	P
营养状态			
BMI/(kg·m ⁻²)	20.4 ± 3.6	20.9 ± 3.8	0.14
Alb/(g·L ⁻¹)	34.6 ± 6.1	36.7 ± 5.0	0.13
HGb/(g·L ⁻¹)	107.4 ± 19.1	118.2 ± 16.5	<0.05
炎症指标			
CRP/(mg·L ⁻¹)	14.5 ± 19.1	7.1 ± 11.4	0.22
ESR/(mm·h ⁻¹)	28.8 ± 26.4	12.2 ± 12.3	<0.05

2.2.3 UC 患者的疾病活动度及内镜改变

22周VDZ治疗后患者的临床缓解率为53.9%,临床应答率为76.9%。其中有7例患者有前后内镜评分比较,内镜缓解率与内镜应答率均为57.1%。

2.3 VDZ 安全性分析

在56例IBD患者中,1例出现过敏性皮疹,经过抗过敏治疗后皮疹消退。VDZ不良反应率仅为0.02%(1/56)。

3 讨论

本研究通过回顾性研究分析,结果显示VDZ治疗CD22周的临床缓解率为71.4%,临床应答率为87.2%,内镜缓解率为29.4%,内镜应答率为76.5%;治疗UC22周的临床缓解率为53.9%,临床应答率为76.9%,内镜缓解率与内镜应答率均为57.1%。VDZ短期应用能有效诱导及维持IBD缓解,并且促进黏膜愈合。

目前IBD治疗已经进入生物制剂时代,早期使用生物制剂治疗可以有效控制肠道炎症,减少并发症的产生,降低手术率,获得更好的预后,甚至在一定程度上改变疾病的自然病程。VDZ是肠

道高选择性的生物制剂，GEMINI1研究^[1]显示：VDZ治疗UC第6周、52周的内镜缓解率分别为40.9%和53.8%，第6周、52周的组织学愈合率(定义为Geboes评分为0或1级)分别为50.0%和58.3%。一个来自29个国家的多中心双盲III期随机对照临床试验^[8]纳入了216例UC患者，结果显示：静脉VDZ治疗52周的临床缓解率是42.6%。另外一项纳入769例患者的临床研究数据^[9]显示：VDZ治疗52周的临床缓解率为31.3%，优于阿达木单抗。本研究结果显示：UC患者22周的内镜缓解率57.1%，优于国外数据。这可能与我们的UC患者以轻中度为主，基线水平的病变不算特别严重，且大部分(69.8%)的患者是一线使用生物制剂有关。可惜的是，我们目前仅仅呈现短期的数据，缺乏长期的疗效分析和病理组织学的评估。另外，本研究采用Mayo内镜评分评估UC的内镜下反应，由于Mayo内镜评分范围较小(0~3分)，未能更好地区分内镜下病变程度，故本研究数据UC患者的内镜下缓解率及应答率相似。若换用UCEIS评分，其评分范围相对较大(0~8分)，对深度溃疡变少或变浅会较为敏感^[10]，但目前对于UC总体而言，组织学愈合的治疗目标远远高于黏膜愈合。

GEMINI3研究^[2]显示：VDZ诱导治疗CD患者第6周和10周临床缓解率为19.1%和28.7%。Vermeire等^[11]研究报道：约45.3%的皮下注射剂型的VDZ治疗CD第52周的患者维持无激素临床缓解。Löwenberg等^[12]开展的一项前瞻临床研究结果显示：VDZ治疗CD患者第26周和52周的内镜缓解率为33%和36%。相比之下，本研究数据VDZ治疗CD第22周的临床缓解率是71.4%，较以往研究的数据高；内镜缓解率29.4%，与国外数据相仿。临床缓解率较高的原因可能是入组的患者基线疾病活动度不高。总体来说，VDZ对UC的治疗效果优于对CD的治疗效果。至于药物剂型，目前新冠病毒的疫情此起彼伏，影响IBD患者就医，部分患者也因此延后生物制剂的注射导致疾病复发。皮下注射的剂型在用药便捷性方面具有优势。VDZ在国内仅有静脉输注的剂型，我们也期待皮下注射的VDZ能在不久的将来应用于国内IBD患者。

VDZ的药物安全性较高。来自6项临床研究的2 830名患者接受了长达5年的随访，研究^[13]结果证实：VDZ与安慰剂暴露校正的感染发生率相似。VDZ的严重感染和严重不良事件显著低于抗-TNF药物^[14]。本研究所有IBD患者中，仅有1例患者在输注VDZ过程中出现皮疹，经过抗过敏处理后好转，往后再次输注VDZ未再出现类似情况。因

此，VDZ不良反应率仅为0.02%(1/56)。VDZ具有毒副作用低、安全性高的优势。

本研究的优势在于中山大学附属第六医院IBD中心是国内较大的IBD诊疗中心之一，诊疗过程规范，数据记录完整，患者随访规律，因此本研究数据可信度高，目前是国内首个报道的真实世界数据；其次，本研究详细评价了VDZ对CD和UC的短期疗效，更是从黏膜愈合的角度评价VDZ对内镜缓解的作用。当然，本研究也存在不足：回顾性的研究设计决定其证据等级低于随机对照研究；单中心来源的数据，样本量相对较小，存在一定程度上的统计偏倚。

综上，VDZ短期有效促进IBD患者黏膜愈合，未来仍需要多中心大样本的数据进一步评估VDZ的短期与长期疗效。

参考文献

1. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(2): 229-239.e5.
2. 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.e3.
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]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9): 796-813.
Inflammatory Bowel Disease Group, Gastroenterology Branch and Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (Beijing, 2018)[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine* 2018, 38(9): 796-813.
4. Best WR, Beektel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study[J]. *Gastroenterology*, 1976, 70(3): 439-444.
5. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 60(4): 505-512.
6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2462-2476.
7. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 384-413.

8. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3): 562-572.e12.
9. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13): 1215-1226.
10. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 987-995.
11. Vermeire S, D'Haens G, Baert F, et al. Efficacy and safety of subcutaneous vedolizumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results from the VISIBLE 2 randomised trial[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(1): 27-38.
12. Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, et al. Vedolizumab induces endoscopic and histologic remission in patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(4): 997-1006.e6.
13. 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.
14. Pabla BS, Alex Wiles C, Slaughter JC, et al. Safety and efficacy of vedolizumab versus tumor necrosis factor α antagonists in an elderly IBD population: a single institution retrospective experience[J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(7): 3129-3137.

本文引用: 姚嘉茵, 彭翔, 刘涛, 赵俊章, 张敏, 胡品津, 鄧敏. 维得利珠单抗治疗炎症性肠病的短期疗效与安全性: 单中心真实世界研究[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 1841-1846. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.009

Cite this article as: YAO Jiayin, PENG Xiang, LIU Tao, ZHAO Junzhang, ZHANG Min, HU Pinjin, ZHI Min. Short-term efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: A single-center real-world study[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(8): 1841-1846. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.009