

先进联合疗法治疗难治性克罗恩病的研究进展

章迎欣 张璐*

浙江中医药大学附属第一医院(浙江省中医院)消化内科(310006)

摘要 近年来克罗恩病(CD)患病率不断增加,给全球医疗系统带来日益沉重的疾病负担。尽管新型生物制剂和小分子药物不断问世,但仍无法突破治疗瓶颈。经多种先进疗法治疗无效或术后复发的难治性CD在全部CD患者中占有相当比例,提示CD单药治疗的疗效可能已达上限。联合使用生物制剂或小分子药物的先进联合疗法(ACT)近年来备受关注。本文就ACT治疗难治性CD的研究进展作一综述,以期为该疗法的临床应用提供参考,并展望其未来发展方向。

关键词 难治性克罗恩病; 炎症性肠病; 先进联合疗法; 生物制剂; 小分子药物

Research Progress on Advanced Combination Therapy for Refractory Crohn's Disease ZHANG Yingxin, ZHANG Lu. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University (Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine), Hangzhou (310006)

Correspondence to: ZHANG Lu, Email: zl13588009230@163.com

Abstract In recent years, the prevalence of Crohn's disease (CD) has been continuously increasing, imposing an ever-growing burden on global healthcare system. Although novel biologics and small molecule drugs are constantly being developed, they have yet to break through the therapeutic bottleneck. Furthermore, refractory CD, characterized by failure to respond to multiple advanced therapies or recurrence after surgery, accounts for a significant proportion of all CD cases, suggesting that monotherapy may have reached its ceiling. Advanced combination therapy (ACT), which involves the combined use of biologics or small molecule drugs, has attracted considerable attention in recent years. This article reviewed the research progress on ACT for refractory CD, aiming to provide references for clinical application of this therapeutic approach. Its future directions were also discussed.

Key words Refractory Crohn Disease; Inflammatory Bowel Disease; Advanced Combination Therapy; Biologics; Small Molecule Drugs

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种慢性炎症肉芽肿性疾病,可累及全消化道,以透壁性炎症和节段性病变为特征。CD的传统治疗药物包括糖皮质激素、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤)等。近年来,随着对CD发病机制研究的深入,靶向炎症信号通路、细胞因子等生物制剂、小分子药物不断问世,为临床治疗提供了更多选择。这些新型药物的使用显著改变了CD的治疗目标,从临床症状缓解逐步转向以内镜下黏膜愈合为核心目标。尽管目前组织学和透壁愈合尚未成为正式的CD治疗目标,但可作为评估深度缓解的衡量标准^[1-2]。临床上仍有相当一部分CD患者无法获得理想的治疗效果。研究^[3-5]显示各种生物制剂单独治疗CD的临床缓解率约为60%,黏膜愈合率约为30%。

难治性CD是指经至少两种不同作用机制的生物制剂和

新型小分子药物治疗失败,或成人在两次手术切除后CD复发,或儿童在一次手术切除后复发,以及复杂性肛周疾病^[6]。一项多中心回顾性研究^[7]显示,在CD患者中难治性CD占26.3%(241/917)。治疗瓶颈的出现,以及难治性CD占比超过四分之一,表明CD的单一药物治疗疗效或许已达上限,亟需探索更有效的新型治疗方案。

先进联合疗法(advanced combination therapy, ACT)是近年提出的新兴治疗策略,定义为同时使用两种及以上的先进治疗方法(生物制剂、小分子药物)以实现多靶点干预^[8]。与使用单一先进疗法相比,通过联合用药产生协同效应,可获得更高的反应率和更好的治疗效果。ACT分为双重生物制剂治疗(dual biologic therapy, DBT)或小分子药物和生物制剂联合治疗。目前ACT的药物选择尚缺乏统一标准,现有研究多选用机制不同的生物制剂和小分子药物,以产生多靶点协同作用;同时出于安全性考虑,倾向于选择已在临床经

过长期应用验证,不良反应少、长期治疗耐受性良好的药物。本文就 ACT 治疗难治性 CD 的研究进展作一综述,探讨 ACT 治疗难治性 CD 的疗效和安全性,从而为临床应用提供参考。

一、主要生物制剂种类

目前用于 CD 治疗的生物制剂主要包括抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 药物、抗整合素药物、抗白细胞介素 (interleukin, IL) 药物。各类生物制剂分别作用于炎症发生过程中的不同环节,以控制炎症和维持缓解。

1. 抗 TNF- α 药物: TNF- α 是炎症反应中的关键细胞因子,可激活核因子- κ B (NF- κ B) 通路,诱导促炎细胞因子释放,加速上皮细胞凋亡^[9]。抗 TNF- α 单抗是最早用于治疗 CD 的生物制剂^[10]。目前,抗 TNF- α 单抗主要包括英夫利西单抗 (infliximab, IFX)、阿达木单抗 (adalimumab, ADA) 和赛妥珠单抗 (certolizumab pegol) 等。此类药物通过与 TNF- α 特异性结合,阻断其与受体的相互作用,从而抑制下游炎症反应。

2. 抗整合素药物:整合素是介导白细胞迁移至肠道黏膜的关键分子^[11]。第一代抗整合素药物那他珠单抗 (natalizumab) 可靶向 α 4 整合素亚基,同时对肠道和中枢神经系统产生作用,其虽然对治疗 CD 有效,但具有引起进行性多灶性白质脑病的风险^[12]。目前临床上广泛应用的维得利珠单抗 (vedolizumab, VDZ) 是一种抗 α 4 β 7 整合素单抗,通过阻断 α 4 β 7 与其受体黏膜血管地址素细胞黏附分子 1 结合,选择性抑制肠道特异性炎症反应,其作用具有肠道选择性,系统性免疫抑制作用较轻,感染风险较低,安全性良好^[13]。

3. 抗 IL 药物:细胞因子 IL-12 和 IL-23 在肠道稳态和炎症反应中发挥关键作用,两者与炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的发病机制密切相关。IL-12 主要促进 Th1 细胞分化和干扰素 (interferon, IFN)- γ 产生,在早期炎症中起有作用;而 IL-23 通过 Th17 细胞介导肠道炎症,在慢性炎症中发挥作用^[14]。抗 IL-12/23 单抗乌司奴单抗 (ustekinumab, UST) 通过阻断组成 IL-12 和 IL-23 的共同亚基 p40,从而抑制 Th1 和 Th17 细胞介导的炎症反应。而抗 IL-23 单抗如古塞奇尤单抗 (guselkumab) 和瑞莎珠单抗 (risankizumab) 等则选择性阻断 IL-23 p19 亚基,精准抑制 Th17 通路,避免了影响 IL-12 的正常防御功能。

二、DBT

DBT 多选择作用机制不同的生物制剂联合使用,如抗 TNF 药物与抗整合素药物联用、抗整合素药物与抗 IL 药物联用等,以达到多靶点协同作用的效果。

1. 抗 TNF 药物联合抗整合素药物: Sands 等^[15]关于同时使用两种生物制剂的随机对照试验对 79 例活动性 CD 患者进行分析,52 例接受那他珠单抗联合 IFX 治疗,27 例接受 IFX 联合安慰剂治疗,其中接受那他珠单抗联合 IFX 治疗的患者平均克罗恩病活动指数 (Crohn's disease activity index, CDAI) 评分下降,而单用 IFX 的患者则无明显变化 (-37.7 分

对 3.5 分, $P=0.084$), 且两组治疗方案的不良事件发生率相似。一项病例系列研究^[16]纳入 10 例接受标准抗 TNF 药物治疗但仍有疾病活动的 IBD 患者 (其中 4 例为 CD 患者)。使用 VDZ 与抗 TNF 药物进行联合治疗后,所有 CD 患者在为期 12 个月的随访结束时均达到临床缓解,50% (2/4) 的 CD 患者达到内镜下缓解,生化指标显著改善。同时,联合治疗期间未观察到任何超出预期的严重不良事件发生。EXPLORER 研究^[17]是一项 4 期、单臂、开放标签的研究,其评估了 VDZ、ADA 和甲氨蝶呤三联疗法在中高风险 CD [克罗恩病简化内镜评分 (SES-CD) ≥ 7 分] 患者中的疗效和安全性。由于缺乏使用安慰剂或单药治疗的对照组,研究采用了贝叶斯分析,将三联疗法的疗效与历史数据中的安慰剂和单药治疗进行比较,结果显示治疗 26 周三联疗法组临床缓解率和内镜下缓解率分别为 54.5% 和 34.5%。与 VDZ 单药治疗 (27%) 或 ADA 单药治疗 (30%) 相比,VDZ、ADA 和甲氨蝶呤三联疗法可提高中重度 CD 患者的内镜缓解 (SES-CD ≤ 2 分) 率,且安全性与单一疗法相似。一项针对儿童患者的研究^[18]中,9 例儿童难治性 CD 患者接受 VDZ 与抗 TNF 药物或 IFX 与阿那白滞素联合治疗,随访结束时 44.4% 的患者达到临床缓解。

2. 抗整合素药物联合抗 IL 药物:一项多中心队列研究^[19]纳入 98 例 IBD 患者,包括 40 例溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和 58 例 CD 患者,所有患者均接受过 3 种及以上生物制剂治疗失败。接受 VDZ 与抗 IL 药物 (包括抗 IL-4/13、IL-5、IL-6、IL-12/23、IL-17A、IL-23)、VDZ 与抗 TNF 单抗或抗 TNF 单抗与抗 IL 药物的联合治疗后,患者的平均临床疾病活动度显著降低 [(2.2 \pm 0.7) 分对 (1.2 \pm 1.1) 分, $P<0.000 1$]。但 10 例 CD 患者出现严重感染,提示在使用联合治疗方案时应格外关注感染风险。Glassner 等^[20]进行的回顾性队列研究纳入 50 例接受 ACT 治疗的 IBD 患者,其中 28 例为接受至少 2 个月 DBT 的 CD 患者,这些患者各自接受了不同药物与 VDZ 的组合治疗 (部分患者使用了多种不同组合),包括 VDZ 联用 UST (82%)、ADA (7%)、赛妥珠单抗 (7%)、戈利木单抗 (4%)。接受 ACT 治疗后,患者的临床缓解率显著提高,从 14% 升至 50% ($P=0.001 8$),内镜缓解率从 6% 升至 34% ($P=0.003 9$),中位红细胞沉降率 (ESR; 17 mm/h 对 13 mm/h, $P=0.002$) 和中位 C 反应蛋白 (CRP; 50.0 mg/L 对 23.5 mg/L, $P=0.002$) 水平显著下降。随访期间 8 例发生与感染相关的严重不良事件。Mao 等^[21]的病例报道介绍了 4 例难治性 CD 患者,在接受 VDZ 与抗 TNF 单抗或 VDZ 与 UST 联合治疗后,3 例患者实现临床缓解,无严重不良事件发生,提示 VDZ 与其他生物制剂联合应用可能成为治疗难治性 CD 的安全可行的方案。一项单中心前瞻性观察队列研究^[22]中,3 例经至少两种生物制剂治疗失败的儿童难治性 CD 患者接受 VDZ 与 UST 联合治疗。治疗 6 个月后,2 例患者实现无激素临床缓解;患

者的生化指标亦显著改善。该研究纳入的16例难治性IBD患者中,接受6个月ACT治疗后,中位CRP从5.7 mg/L降至1.2 mg/L($P=0.015$),中位ESR从27 mm/h降至12 mm/h($P=0.021$),中位白蛋白从37 g/L升至42 g/L($P=0.003$),差异均有统计学意义。

3. 抗TNF药物联合抗IL药物:一项多中心回顾性研究^[23]纳入了16例接受DBT的IBD患者(15例为CD患者),所有患者在接受DBT前均经3~5种不同的生物制剂治疗失败。DBT方案包括VDZ联合抗TNF药物(6例)、VDZ联合UST(5例)和UST联合抗TNF药物(5例)。32%的患者在随访结束时达到临床缓解,9%的患者部分缓解,症状有所改善。患者中位粪钙卫蛋白水平显著降低(1 818 $\mu\text{g/g}$ 对831 $\mu\text{g/g}$, $P=0.038$),但其他生化标志物(白蛋白、CRP、血红蛋白)水平无明显改善。在安全性方面,19%的患者出现感染。

关于DBT的最佳定论,现有研究多采用与VDZ或UST相关的组合,已证实两者在单药治疗CD时具有良好的安全性,长期治疗耐受性良好^[24-25]。抗整合素药物VDZ联合抗TNF单抗是治疗难治性CD的最常见DBT药物组合。在未来的临床实践中,应考虑联合用药的有效性和安全性,选择作用机制不同,且低免疫原性、不良反应较少的生物制剂以提高临床应答率,同时避免新的安全问题产生。

三、生物制剂与小分子药物的联合治疗

目前用于治疗CD的小分子药物主要为Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂,通过抑制JAK,干扰STAT信号转导,抑制多种炎症因子的信号转导,从而减轻炎症反应,促进肠道黏膜愈合,在CD中发挥治疗作用^[26]。托法替布(tofacitinib)是第一代非选择性JAK抑制剂,对JAK1、JAK2和JAK3均有抑制作用,在UC中具有良好疗效^[27]。但托法替布单药治疗对CD的疗效尚缺乏证据^[28]。高选择性JAK1抑制剂乌帕替尼(upadacitinib)可用于UC和CD的治疗^[29-30]。

一项回顾性研究^[31]结果显示,托法替布与其他生物制剂(VDZ、IFX或UST)联合治疗在难治性IBD患者中获得了良好疗效。该研究纳入35例对当前使用的生物制剂无应答的IBD患者(25例UC患者,10例CD患者),其中60%的患者对两种及以上的生物制剂治疗失败。联合治疗后第26周总体临床应答率和临床缓解率分别为54.3%和34.3%,其中CD患者临床应答率为50%。仅2例患者出现不良反应。另一项回顾性研究^[32]纳入19例平均病程16.9年的CD患者,其中绝大部分有超过两种生物制剂治疗无效史。患者在原有生物制剂治疗(UST 11例,VDZ 7例,赛妥珠单抗1例)的基础上每日两次口服10 mg托法替布,结果显示80%的患者有临床应答,60.0%达到临床缓解;54.5%的患者取得内镜改善,18.2%取得内镜缓解。治疗后CD的SES-CD评分显著降低[(13.6 \pm 5.2)分对(6.5 \pm 4.0)分, $P<0.01$]。36.8%的患者报告了不良事件,主要为轻微感染和CD症状加重,未发生

严重不良事件。Dolinger等^[22]的单中心观察性队列研究纳入了4例接受VDZ与托法替布联合治疗的难治性CD患者,其中3例在治疗6个月时达到无激素临床缓解。一项多中心回顾性研究^[33]评估了使用选择性JAK1抑制剂和生物制剂的ACT在难治性CD患者中的疗效和安全性。接受选择性JAK1抑制剂(乌帕替尼或非戈替尼)和生物制剂(IFX、ADA、VDZ、UST、戈利木单抗或瑞莎珠单抗)联合治疗后,77%(10/13)的CD患者在治疗3个月时达到无激素临床缓解。Gilmore等^[34]的回顾性研究纳入了16例接受过至少两种生物制剂或小分子药物治疗无效的IBD患者(7例UC,9例CD)。在接受至少8周乌帕替尼与VDZ联合治疗后,69%(11例)的患者达到内镜缓解,25%(4例)的患者实现组织学缓解。8例(50%)患者出现不良事件,但大多数为轻度不良事件。

上述研究证实了JAK抑制剂与生物制剂联合应用治疗难治性CD的有效性和安全性。但研究样本量较小,且均为回顾性研究,未来仍需进行更多探索以提供更为有力的证据。

四、结语和展望

CD是一种全球性疾病,其患病率逐年增加,给全球医疗系统带来日益沉重的疾病负担^[35]。有研究^[36]推测,到2030年,IBD的患病率将达到1%,而CD的患病率将接近0.05%。虽然目前诊断手段和治疗方法的不断创新已显著改善了CD的疗效和预后,但仍存在治疗瓶颈。多种先进疗法的联合使用为CD疗效的改善提供了一种新的可能。

ACT治疗难治性CD的有效性和安全性已得到初步验证,但相关临床研究多为回顾性研究。2025年一项关于ACT对难治性IBD患者疗效的前瞻性观察性研究^[37]纳入了20例IBD患者(30%为CD患者),65%的患者在末次随访时实现临床缓解,且未出现严重不良事件,为ACT的作用和安全性提供了新的佐证。但ACT仍缺乏大样本随机对照试验结果作为更有力的循证依据。感染是相关研究中最常见的不良反应,在联合用药时应关注感染风险。同时,由于长期随访数据的缺失,ACT的长期危害仍未明确,长期联合用药是否会增加患者的不良反应发生率、肿瘤风险等尚待观察。ACT的药物组合众多,尚无明确证据证实任何一种组合优于其他组合,如何根据患者的个体状况、疾病行为等选择最佳方案仍有待探索。此外,多种ACT同时使用可能产生额外的经济负担。未来,还需更多针对难治性CD的基础和临床研究,指导ACT的药物选择、长期疾病管理,从而增进疗效,降低不良反应发生风险,改善患者预后和生活质量。

ACT是治疗难治性CD的一种有前景的策略。目前证据表明,与单药治疗相比,ACT可获得更高的临床和内镜缓解率,尤其是对于使用多种生物制剂失败的患者。然而,由于存在感染和其他不良反应的风险,因此有必要对患者进行谨

慎的选择和监测。

尽管目前的研究结果是积极的,但大多数支持性数据来自回顾性研究或小型前瞻性试验,因此需进行大规模研究性试验来验证疗效、优化药物组合并评估长期安全性。未来的研究还应涉及成本效益和个体化治疗策略,以便在最大限度地提高疗效的同时降低风险。

综上所述,ACT为难治性CD提供了一种可行的治疗选择,但其实施需综合考量疗效、安全性和患者的具体因素。

参考文献

- [1] DOLINGER M, TORRES J, VERMEIRE S. Crohn's disease[J]. *Lancet*, 2024, 403 (10432): 1177-1191.
- [2] 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[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (5): 1570-1583.
- [3] FRIEDBERG S, CHOI D, HUNOLD T, et al. Upadacitinib is effective and safe in both ulcerative colitis and Crohn's disease: prospective real-world experience[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21 (7): 1913-1923. e2.
- [4] SANDBORN W J, REBUCK R, WANG Y, et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20 (3): 578-590. e4.
- [5] DANESE S, PANACCIONE R, FEAGAN B G, et al; GALAXI-1 Study Group. Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9 (2): 133-146.
- [6] PARIGI T L, D'AMICO F, ABREU M T, et al. Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from an international consensus meeting[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8 (9): 853-859.
- [7] PARIGI T L, MASSIMINO L, CARINI A, et al. Prevalence, characteristics, management, and outcomes of difficult-to-treat inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2025, 19 (3): jjae145.
- [8] DANESE S, SOLITANO V, JAIRATH V, et al. The future of drug development for inflammatory bowel disease: the need to ACT (advanced combination treatment)[J]. *Gut*, 2022, 71 (12): 2380-2387.
- [9] MARAFINI I, SEDDA S, DINALLO V, et al. Inflammatory cytokines: from discoveries to therapies in IBD[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19 (11): 1207-1217.
- [10] VAN DEVENTER S J. Anti-TNF antibody treatment of Crohn's disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58 (Suppl 1): I114-I120.
- [11] DANESE S, PANÉS J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147 (5): 981-989.
- [12] YOURSY T A, MAJOR E O, RYSCHKEWITSCH C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (9): 924-933.
- [13] PARK S C, JEEN Y T. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (17): 1868-1880.
- [14] VERSTOCKT B, SALAS A, SANDS B E, et al; Alimentiv Translational Research Consortium (ATRC). IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20 (7): 433-446.
- [15] SANDS B E, KOZAREK R, SPAINHOUR J, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13 (1): 2-11.
- [16] BUER L C T, HØIVIK M L, WARREN D J, et al. Combining anti-TNF- α and vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a case series[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24 (5): 997-1004.
- [17] COLOMBEL J F, UNGARO R C, SANDS B E, et al. Vedolizumab, adalimumab, and methotrexate combination therapy in Crohn's disease (EXPLORER)[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22 (7): 1487-1496. e12.
- [18] GOYAL A, BASS J. P090 Safety and efficacy of combining biologics in children with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26 (Suppl 1): S75-S76.
- [19] GOESSENS L, COLOMBEL J F, OUTTIER A, et al; European COMBIO study group. Safety and efficacy of combining biologics or small molecules for inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases: a European retrospective observational study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2021, 9 (10): 1136-1147.
- [20] GLASSNER K, OGLAT A, DURAN A, et al. The use of

- combination biological or small molecule therapy in inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study [J]. *J Dig Dis*, 2020, 21 (5): 264-271.
- [21] MAO E J, LEWIN S, TERDIMAN J P, et al. Safety of dual biological therapy in Crohn's disease: a case series of vedolizumab in combination with other biologics[J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2018, 5 (1): e000243.
- [22] DOLINGER M T, SPENCER E A, LAI J, et al. Dual biologic and small molecule therapy for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27 (8): 1210-1214.
- [23] ERONEN H, KOLEHMAINEN S, KOFFERT J, et al. Combining biological therapies in patients with inflammatory bowel disease: a Finnish multi-centre study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2022, 57 (8): 936-941.
- [24] COLOMBEL J F, SANDS B E, RUTGEERTS P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Gut*, 2017, 66 (5): 839-851.
- [25] SANDBORN W J, FEAGAN B G, DANESE S, et al. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: pooled safety analysis of results from phase 2/3 studies[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27 (7): 994-1007.
- [26] SALAS A, HERNANDEZ-ROCHA C, DUIJVESTIEN M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (6): 323-337.
- [27] TAXONERA C, OLIVARES D, ALBA C. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28 (1): 32-40.
- [28] PANÉS J, SANDBORN W J, SCHREIBER S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase II b randomised placebo-controlled trials[J]. *Gut*, 2017, 66 (6): 1049-1059.
- [29] DANESE S, VERMEIRE S, ZHOU W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials[J]. *Lancet*, 2022, 399 (10341): 2113-2128.
- [30] LOFTUS E V Jr, PANÉS J, LACERDA A P, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (21): 1966-1980.
- [31] ALAYO Q A, KHATIWADA A, PATEL A, et al. Effectiveness and safety of combining tofacitinib with a biologic in patients with refractory inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27 (10): 1698-1702.
- [32] LEE S D, SINGLA A, HARPER J, et al. Safety and efficacy of tofacitinib in combination with biologic therapy for refractory Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28 (2): 309-313.
- [33] CUSSAC C, RIVIÈRE P, ALTWEGG R, et al. Safety of advanced combination treatment with selective JAK1 inhibitors and biological therapies in inflammatory bowel diseases: a real world experience[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2025, 61 (10): 1692-1696.
- [34] GILMORE R, MURALI A, ETCHEGARAY A, et al. Upadacitinib and vedolizumab combination therapy for the management of refractory ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Intest Res*, 2025, 23 (4): 475-482.
- [35] GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5 (1): 17-30.
- [36] COWARD S, CLEMENT F, BENCHIMOL E I, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (5): 1345-1353. e4.
- [37] RODRÍGUEZ GALLARDO M, VALDÉS DELGADO T, MALDONADO PÉREZ B, et al. Is advanced combination therapy effective in patients with refractory inflammatory bowel disease? [J]. *J Crohns Colitis*, 2025, 19 (Suppl 1): i1194-i1195.

(2025-06-03 收稿; 2025-08-01 修回)

(本文编辑: 欧洋肖)