

生物制剂维持治疗中重度溃疡性结肠炎的疗效和安全性网状meta分析

蔡钙强, 梁耀文, 李健荣, 温咏平, 陈萍娟

中山市第五人民医院 药学部, 广东 中山 528415

【摘要】目的 比较不同生物制剂维持治疗中重度溃疡性结肠炎(UC)患者的疗效和安全性的网状meta分析。**方法** 检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普资讯、中国生物医学文献数据库、PubMed、the Cochrane Library、Embase数据库中的RCTs,检索时间自数据库建库至2023年7月,收集不同生物制剂治疗中重度UC患者的相关研究。按照纳入和排除标准筛选文献、质量评价、提取数据资料后,采用RevMan 5.3和Stata 16.0软件进行网状meta分析。**结果** 共检索到1374篇文献,最终纳入17篇,涉及18项RCTs,5939例中重度UC患者,包括安慰剂、英夫利西单抗静脉注射、阿达木单抗皮下注射、维多珠单抗静脉注射、维多珠单抗皮下注射、戈利木单抗皮下注射、乌司奴单抗皮下注射每8周1次、乌司奴单抗皮下注射每12周1次、依妥珠单抗皮下注射、米吉珠单抗皮下注射10种干预措施,7种药品。网状meta分析结果显示,每项有效性指标中,不同用药方案有不同的表现,综合内镜下黏膜愈合和总不良事件发生情况,发现维多珠单抗皮下注射既能保证较好的黏膜愈合疗效,又是不良事件发生率最低的干预措施,而维多珠单抗静脉注射和米吉珠单抗皮下注射次之。**结论** 治疗UC的生物制剂主要有3种作用通路,其中整合素拮抗剂维多珠单抗的疗效和安全性表现较好,且有皮下注射和静脉注射两种剂型供临床选择,白细胞介素抑制剂米吉珠单抗可以作为次选。

【关键词】 生物制剂;溃疡性结肠炎;黏膜愈合;维持治疗;meta分析

【中图分类号】 R975.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)02-0046-09

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.010

Biologics for treatment of moderately to severely ulcerative colitis: a network meta-analysis on the effectiveness and safety of maintenance therapy

CAI Gai-qiang, LIANG Yao-wen, LI Jian-rong, WEN Yong-ping, CHEN Ping-juan

Department of Pharmacy, the Fifth People's Hospital of Zhongshan, Guangdong Zhongshan 528415, China

【Abstract】 Objective To employ a network meta-analysis comparing the effectiveness and safety of different biologic agents in patients with moderately to severely ulcerative colitis during the maintenance therapy period. **Methods** RCTs were searched in CNKI, Wanfang Data, VIP, China Biology Medicine disc, PubMed, the Cochrane Library, and Embase databases from their inception to July, 2023. Relevant studies on biologics for the treatment of ulcerative colitis were collected. A network meta-analysis was performed using RevMan 5.3 and Stata 16.0 software after screening the literature according to the inclusion and exclusion criteria, evaluating the quality of the studies and extracting data. **Results** A total of 1374 articles were retrieved from various databases and 17 articles were included with 18 RCTs and totaled sample size of 5939 cases. There was a total of 10 intervention methods, including 7 medications. They were as follows: placebo, infliximab intravenous injection, adalimumab subcutaneous injection, vedolizumab intravenous injection, vedolizumab subcutaneous injection, golimumab subcutaneous injection, ustekinumab subcutaneous injection once every 8 weeks, ustekinumab subcutaneous injection once every 12 weeks, etrolizumab subcutaneous injection, mirikizumab subcutaneous injection. The meta results showed that different medication regimens had different performances in terms of efficacy indicators. Considering endoscopic mucosal healing and overall adverse events, it was found that vedolizumab subcutaneous injection not only provided good mucosal healing effi-

cacy but also had the least incidence of adverse events followed by vedolizumab intravenous injection and mirikizumab subcutaneous injection. **Conclusion** There are three main pathways of biologics for the treatment of ulcerative colitis, of which the integrin antagonist vedolizumab excels in efficacy and safety and is available in both subcutaneous and intravenous dosage forms for clinical selection. The interleukin inhibitor mirikizumab can be used as a second choice.

【Key words】 biologics; ulcerative colitis; mucosal; maintenance therapy; meta-analysis

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作的慢性非特异性肠道炎症性疾病。我国UC发病率呈逐渐升高趋势,部分地区发病率为1.77~3.14/10万人^[1]。20%的中重度UC患者需要住院治疗^[2]。美国相关指南建议,中重度UC患者应早期使用生物制剂^[3],临床常用的生物制剂有抗肿瘤坏死因子、白细胞介素抑制剂和整合素拮抗剂。UC的治疗目标有临床缓解、内镜缓解(黏膜愈合)和组织学缓解,主要治疗目标是实现并持续缓解,降低手术切除和结直肠癌的发生风险;黏膜愈合患者的复发率较低,因此《中国溃疡性结肠炎外科治疗指南》^[4]将黏膜愈合作为重要的治疗目标。本研究系统分析不同生物制剂对中重度UC患者肠道黏膜的影响,并对维持治疗中含黏膜愈合参数的疗效和安全性指标进行网状meta分析。

1 资料与方法

1.1 资料

收集不同生物制剂治疗中重度UC的RCTs。纳入标准:①中重度UC患者,诊断标准为Mayo评分为6~12分,内镜下子评分为2~3分;②干预措施,生物制剂,包括抗肿瘤坏死因子、白细胞介素抑制剂和整合素抑制剂;③结局指标,疗效指标包括内镜下黏膜愈合(Mayo内镜下子评分为0分或1分)、临床缓解(Mayo总分≤2分,内镜下子评分≤1分)、零激素临床缓解、持续临床缓解;安全性指标包括总不良事件发生率、严重不良事件发生率。排除标准:①综述、病例报道、动物实验、细胞学研究;②含有重复数据的研究,仅保留数据最全或最新的研究;③数据或资料不完整;④缺少Ⅲ期临床试验结果的药品;⑤干预措施含有JAK抑制剂等新型小分子药物;⑥仅有诱导期数据,无法提取长期应用结果。

1.2 方法

1.2.1 检索方法

系统检索中国知网、万方数据知

识服务平台、维普资讯、中国生物医学文献数据库、PubMed、the Cochrane Library、Embase数据库中的RCTs,检索时间自数据库建库至2023年7月。英文检索策略:"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial" NOT "animals" NOT "humans" AND "animals" AND "biologics" OR "antiintegrin"[Title/Abstract] OR "interleukin" OR "tumor necrosis factor" AND "ulcerative colitis"。中文检索策略:(溃疡性结肠炎)AND(生物制剂OR肿瘤坏死因子OR白细胞介素OR整合素)AND(随机对照)。以主题词和自由词相结合的方式,同时辅以手工检索和文献追溯法收集相关文献。

1.2.2 文献筛选与数据提取 基于文献检索策略,获得各数据库初始结果后,导入Endnote X9文献管理软件并去重。由2名研究人员进行质量评价,第3名研究人员核对,若发生分歧,则通过深入查阅原始文献或共同讨论决定最终结果。提取信息包括文献基本信息、研究对象基本特征、干预与对照情况、结局指标等。

1.2.3 偏倚风险评价 根据Cochrane风险偏倚评估工具对纳入文献进行质量评价,主要包括随机方法、分配隐藏、盲法、结果报告完整性、选择性报告偏倚及其他潜在影响真实性的其他偏倚等内容,分为高风险偏倚、低风险偏倚和不清楚。

1.2.4 统计分析 采用RevMan 5.3进行风险评估。采用Stata 16.0软件进行网状meta分析,绘制各指标干预措施的网络关系图。对成环的结局指标进行全局不一致检验和节点分裂法不一致性检验,若 $P>0.05$ 表示一致性较好。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)及95%CI表示。计算不同干预措施的累积排序概率图下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA),根据其疗效和安全性的百分比,得出不同干预措施的网络聚类分析图。绘制比较-效正漏斗图检测网络图中是否存在小样本效应,

进行发表偏倚检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

系统检索去重后得到 1374 篇文献,通过浏览题目和摘要后初筛得到 159 篇文献,阅读全文进行复筛,符合纳入和排除标准的文献共 17 篇^[5-21]。

2.2 纳入文献基本特征及质量评价

纳入的 17 篇文献均为英文文献,其中 1 篇^[5]报道

了 2 项 RCTs,共纳入 18 项 RCTs,5939 例中重度 UC 患者,涉及安慰剂、英夫利西单抗静脉注射(INF_IV)、阿达木单抗皮下注射(ADA_SC)、维多珠单抗静脉注射(VED_IV)、维多珠单抗皮下注射(VED_SC)、戈利木单抗皮下注射(GOL_SC)、乌司奴单抗皮下注射每 8 周 1 次(UST_SC_q8w)、乌司奴单抗皮下注射每 12 周 1 次(UST_SC_q12w)、依妥珠单抗皮下注射(ETR_SC)、米吉珠单抗皮下注射(MIR_SC)10 种干预措施。采用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行文献质量评价,2 项研究^[13,16]未完整报告评为不清楚,1 项研究^[10]存在其他偏倚。纳入文献的基本特征,见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	研究代号	试验号	国家/地区	研究阶段	疗程(周)	干预措施(例,干预组/对照组)	用量	结局指标
Rutgeerts ^[5]	ACT1	NCT00036439	全球 62 个中心	Ⅲ期	54	INF(121)/安慰剂(121)	INF,IV 5 mg/kg q8w	①②③④⑤⑥
	ACT2	NCT00096655	全球 55 个中心	Ⅲ期	30	INF(121)/安慰剂(123)	INF,IV 5 mg/kg q8w	①②③④⑤⑥
Sandborn ^[6]	ULTRA2	—	全球 103 个中心	Ⅲ期	52	ADA(248)/安慰剂(246)	ADA,SC 40 mg EOW	①②③⑤⑥
Feagan ^[7]	GEMINI 1	NCT00783718	34 个国家 211 个中心	Ⅲ期	52	VED(122)/安慰剂(126)	VED,IV 300 mg q8w	①②③④⑤⑥
Suzuki ^[8]	—	—	日本 65 个中心	Ⅱ/Ⅲ期	52	ADA(90)/安慰剂(96)	ADA,SC 40 mg EOW	①③⑤⑥
Sandborn ^[9]	PURSUIT-M	NCT00488631	全球 251 个中心	Ⅲ期	52	GOL(154)/安慰剂(156)	GOL,SC 100 mg q4w	①②③④⑤⑥
Xi'an Janssen ^[10]	REMICADEU-CO3001	NCT01551290	中国 12 个中心	Ⅲ期	26	INF(50)/安慰剂(49)	INF,IV 5 kg/mg q8w	①②④⑤⑥
Jiang ^[11]	—	—	中国多中心	—	30	INF(41)/安慰剂(41)	INF,IV 5 kg/mg q8w	①②③⑤⑥
Kobayashi ^[12]	—	Japic CTI-060298	日本 67 个中心	Ⅲ期	30	INF(104)/安慰剂(104)	INF,IV 5 kg/mg q8w	①②⑤⑥
Hibi ^[13]	PURSUIT-J	NCT01863771	日本 45 个中心	Ⅲ期	54	GOL(32)/安慰剂(31)	GOL,SC 100 mg q4w	①②③⑤⑥
Sands ^[14]	UNIFI	NCT02407236	全球 244 个中心	Ⅲ期	52	UST(172/176)/安慰剂(175)	UST,SC 90 mg q12w; UST,SC 90 mg q8w	①②③④⑤⑥
Motoya ^[15]	—	NCT02039505	日本 86 个中心	Ⅲ期	60	VED(164)/安慰剂(82)	VED,IV 300 mg q8w	①②③④⑤⑥
Sands ^[16]	VARSITY	NCT02497469	34 个国家 245 个中心	Ⅲb 期	52	VED(385)/ADA(386)	VED,IV 300 mg q8w; ADA,SC 40 mg q2w	①②③④⑤⑥
Sandborn ^[17]	VISIBLE 1	NCT02611830	29 个国家 141 个中心	Ⅲ期	52	VED(106/54)/安慰剂(56)	VED,SC 108 mg q2w; VED,IV 300mg q8w	①②③④⑤⑥
Vermeire ^[18]	LAUREL	NCT02165215	15 个国家 111 个中心	Ⅲ期	62	ETR(108)/安慰剂(106)	ETR,SC 105 mg q4w	①②③④⑤⑥
Peyrin-Biroulet ^[19]	HICKORY	NCT02100696	24 个国家 184 个中心	Ⅲ期	52	ETR(117)/安慰剂(115)	ETR,SC 105 mg q4w	①②③④⑤⑥

续表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	研究代号	试验号	国家/地区	研究 阶段	疗程 (周)	干预措施(例, 干预组/对照组)	用量	结局 指标
Danese ^[20]	GARDENIA	NCT02136069	19个国家 114个中心	Ⅲ期	54	ETR(198)/ INF(199)	ETR, SC 105 mg q4w; INF, IV 5 mg/kg q8w	①②③④ ⑤⑥
D'Haens ^[21]	LUCENT-2	NCT03524092	34个国家 384个中心	Ⅲ期	52	MIR(868)/ 安慰剂(294)	MIR, SC 200 mg q4w	①②③④ ⑤⑥

注: INF 表示英夫利西单抗; ADA 表示阿达木单抗; VED 表示维多珠单抗; GOL 表示戈利木单抗; UST 表示乌司奴单抗; ETR 表示依妥珠单抗; MIR 表示米吉珠单抗; IV 表示静脉注射; SC 表示皮下注射; q8w 表示每 8 周 1 次; EOW 表示每隔 1 周 1 次; q4w 表示每 4 周 1 次; q12w 表示每 12 周 1 次; q2w 表示每 2 周 1 次; 结局指标中, ①表示内镜下黏膜愈合, ②表示临床缓解, ③表示零激素临床缓解, ④表示持续临床缓解, ⑤表示总不良事件发生率, ⑥表示严重不良事件发生率; -表示未提及

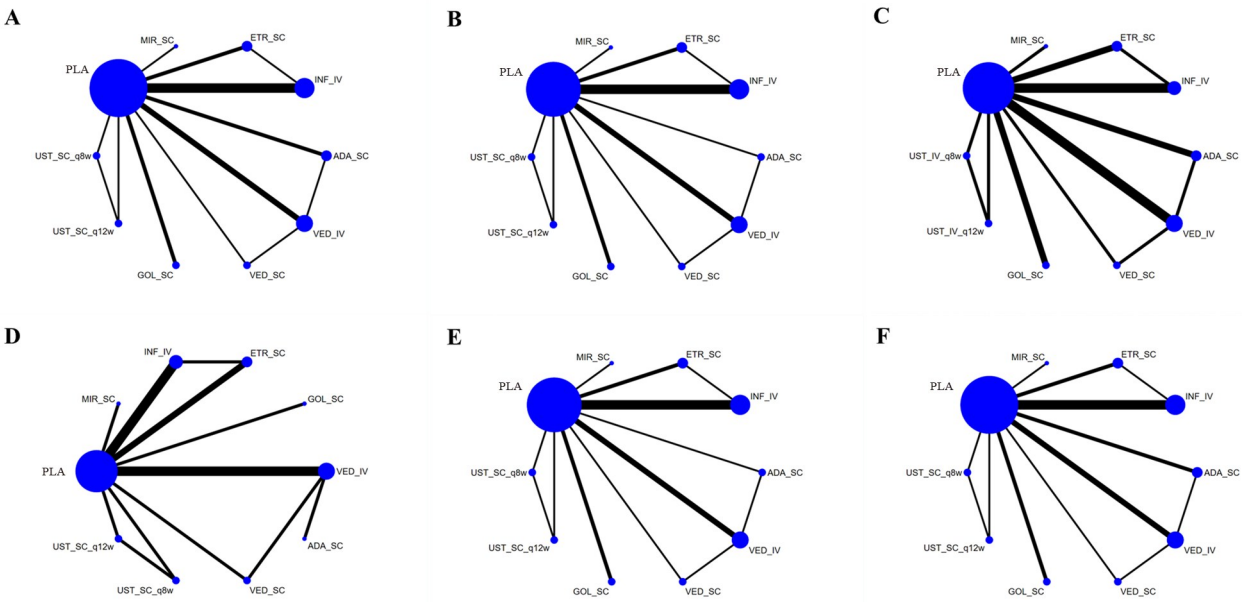
2.3 网状 meta 分析结果

2.3.1 内镜下黏膜愈合 共纳入 17 篇^[5-21]文献, 涉及 18 项 RCTs 的 5228 例患者, 内镜下黏膜愈合网络 meta 分析证据, 见图 1A。因有网络成环, 对全局进行不一致性检验, 节点分裂法检验具有一致性($P=0.77$), 直接比较与间接比较差异无统计学意义($P>0.05$), 说明一致性良好。

内镜下黏膜愈合的 SUCRA 概率排序依次是 VED_SC (90.6%) > MIR_SC (79.6%) > VED_IV (78.7%) > UST_SC_q8w (57.8%) > GOL_SC (56.9%) > INF_IV (51.4%) > ETR_SC (32.4%) > UST_SC_q12w (30.9%) >

ADA_SC (21.6%) > 安慰剂 (0.1%)。在网状分析产生的两两比较中, 13 组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见图 2。校正漏斗图显示, 多数研究分布在中线上部, 提示发表偏倚可能性较小, 少数研究分布在中线底部, 不排除小样本效应, 见图 3A'。

2.3.2 临床缓解 共纳入 16 篇^[5-7, 9-21]文献, 涉及 17 项 RCTs 的 4953 例患者, 临床缓解网络 meta 分析证据, 见图 1B。因有网络成环, 对全局进行不一致性检验, 节点分裂法检验具有一致性 ($P=0.88$), 直接比较与间接比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 说明一致性良好。



注: A 表示内镜下黏膜愈合; B 表示临床缓解; C 表示零激素临床缓解; D 表示持续临床缓解; E 表示总不良事件; F 表示严重不良事件; PLA 表示安慰剂; INF_IV 表示英夫利西单抗静脉注射; ADA_SC 表示阿达木单抗皮下注射; VED_IV 表示维多珠单抗静脉注射; VED_SC 表示维多珠单抗皮下注射; GOL_SC 表示戈利木单抗皮下注射; UST_SC_q8w 表示乌司奴单抗皮下注射每 8 周 1 次; UST_SC_q12w 表示乌司奴单抗皮下注射每 12 周 1 次; ETR_SC 表示依妥珠单抗皮下注射; MIR_SC 表示米吉珠单抗皮下注射

图 1 网络证据图

VED_SC	0.80 (0.44,1.46)	0.17 (0.08,0.36)	0.14 (0.06,0.29)	0.22 (0.12,0.42)	0.70 (0.33,1.48)	0.51 (0.26,1.03)	0.48 (0.22,1.07)	0.36 (0.17,0.73)	0.51 (0.27,0.97)
1.29 (0.69,2.43)	VED_IV	0.21 (0.12,0.37)	0.17 (0.10,0.30)	0.28 (0.19,0.40)	0.87 (0.51,1.50)	0.64 (0.40,1.02)	0.60 (0.33,1.10)	0.44 (0.27,0.74)	0.63 (0.47,0.85)
1.67 (0.72,3.86)	1.30 (0.68,2.46)	UST_SC_q8w	0.80 (0.52,1.23)	1.30 (0.85,1.98)	4.12 (2.29,7.39)	3.00 (1.79,5.03)	2.84 (1.50,5.39)	2.10 (1.21,3.63)	2.99 (1.69,5.30)
2.26 (0.98,5.24)	1.75 (0.92,3.34)	1.35 (0.81,2.26)	UST_SC_q12w	1.62 (1.06,2.49)	5.14 (2.85,9.28)	3.75 (2.22,6.32)	3.55 (1.86,6.77)	2.62 (1.50,4.55)	3.73 (2.10,6.65)
4.38 (2.28,8.39)	3.39 (2.35,4.89)	2.62 (1.54,4.43)	1.93 (1.14,3.28)	PLA	3.17 (2.11,4.76)	2.31 (1.71,3.12)	2.18 (1.35,3.55)	1.61 (1.13,2.29)	2.30 (1.56,3.39)
1.26 (0.56,2.84)	0.98 (0.54,1.79)	0.76 (0.37,1.54)	0.56 (0.27,1.14)	0.29 (0.18,0.47)	MIR_SC	0.73 (0.44,1.21)	0.69 (0.37,1.30)	0.51 (0.30,0.87)	0.73 (0.41,1.27)
1.79 (0.88,3.65)	1.39 (0.87,2.21)	1.07 (0.59,1.96)	0.79 (0.43,1.45)	0.41 (0.31,0.55)	1.42 (0.81,2.48)	INF_IV	0.95 (0.53,1.67)	0.70 (0.49,1.00)	1.00 (0.61,1.63)
1.66 (0.71,3.85)	1.28 (0.67,2.44)	0.99 (0.46,2.13)	0.73 (0.34,1.58)	0.38 (0.22,0.66)	1.31 (0.63,2.73)	0.92 (0.50,1.72)	GOL_SC	0.74 (0.41,1.34)	1.05 (0.57,1.96)
2.18 (1.03,4.61)	1.69 (1.00,2.84)	1.30 (0.68,2.49)	0.96 (0.50,1.84)	0.50 (0.34,0.72)	1.73 (0.94,3.17)	1.22 (0.83,1.79)	1.32 (0.68,2.55)	ETR_SC	1.43 (0.84,2.41)
2.56 (1.27,5.15)	1.98 (1.35,2.91)	1.53 (0.80,2.91)	1.13 (0.59,2.15)	0.58 (0.40,0.84)	2.02 (1.11,3.70)	1.43 (0.89,2.29)	1.54 (0.77,3.10)	1.17 (0.69,1.99)	ADA_SC

注:VED_SC表示维多珠单抗皮下注射;VED_IV表示维多珠单抗静脉注射;UST_SC_q8w表示乌司奴单抗皮下注射每8周1次;UST_SC_q12w表示乌司奴单抗皮下注射每12周1次;PLA表示安慰剂;MIR_SC表示米吉珠单抗皮下注射;INF_IV表示英夫利西单抗静脉注射;GOL_SC表示戈利木单抗皮下注射;ETR_SC表示依妥珠单抗皮下注射;ADA_SC表示阿达木单抗皮下注射

图2 内镜下黏膜愈合(左下)与临床缓解(右上)的网状meta分析

临床缓解的SUCRA概率排序依次是VED_SC(94.5%)>VED_IV(87.1%)>MIR_SC(79.3%)>INF_IV(58.1%)>ADA_SC(56.8%)>GOL_SC(54.4%)>ETR_SC(36.4%)>安慰剂(21.0%)>UST_SC_q8w(10.6%)>UST_SC_q12w(1.9%)。在网状分析产生的两两比较中,27组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见图2。校正漏斗图显示,多数研究分布在中线上部,提示发表偏倚可能性较小,少数研究分布在中线底部,不排除小样本效应,见图3B'。

2.3.3 零激素临床缓解 共纳入15篇^[5-9,11,13-21]文献,涉及16项RCTs的3732例患者,零激素临床缓解网络meta分析证据,见图1C。因有网络成环,对全局进行不一致性检验,节点分裂法检验具有一致性($P=0.29$),直接比较与间接比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明一致性良好。

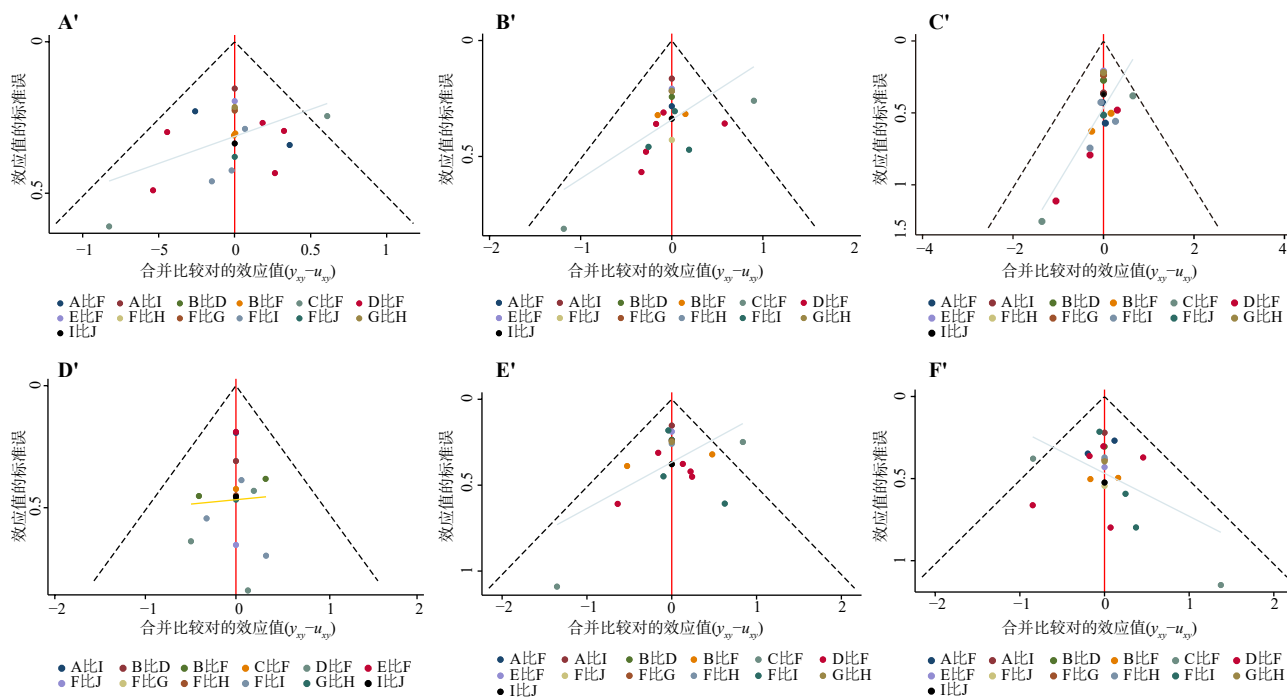
零激素临床缓解的SUCRA概率排序依次是INF_IV(82.4%)>ADA_SC(78.1%)>MIR_SC(66.8%)>VED_SC(66.3%)>ETR_SC(56.6%)>UST_SC_q8w(48.4%)>VED_IV(47.0%)>UST_SC_q12w(31.5%)>GOL_SC(21.9%)>安慰剂(1.1%)。在网状分析产生的

两两比较中,8组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见图4。校正漏斗图显示,多数研究分布在中线上部,提示发表偏倚可能性较小,少数研究分布在中线底部,不排除小样本效应,见图3C'。

2.3.4 持续临床缓解 共纳入12篇^[5,7,9-10,14-21]文献,涉及13项RCTs的3388例患者,持续临床缓解网络meta分析证据,见图1D。因有网络成环,对全局进行不一致性检验,节点分裂法检验具有一致性($P=0.20$),直接比较与间接比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明一致性良好。

持续临床缓解的SUCRA概率排序依次是INF_IV(71.2%)>ADA_SC(68.3%)>MIR_SC(67.1%)>UST_SC_q12w(67.0%)>VED_IV(53.0%)>VED_SC(52.6%)>UST_SC_q8w(47.1%)>GOL_SC(40.4%)>ETR_SC(30.9%)>安慰剂(2.2%)。在网状分析产生的两两比较中,6组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见图4。校正漏斗图显示,多数研究分布在中线上部,提示发表偏倚可能性较小,少数研究分布在中线底部,不排除小样本效应,见图3D'。

2.3.5 总不良事件 共纳入17篇^[5-21]文献,涉及18项



注: A'表示内镜下黏膜愈合; B'表示临床缓解; C'表示零激素临床缓解; D'表示持续临床缓解; E'表示总不良事件; F'表示严重不良事件; A表示维多珠单抗皮下注射; B表示维多珠单抗静脉注射; C表示乌司奴单抗皮下注射每8周1次; D表示乌司奴单抗皮下注射每12周1次; E表示安慰剂; F米吉珠单抗皮下注射; G表示英夫利西单抗静脉注射; H表示戈利木单抗皮下注射; I表示依妥珠单抗皮下注射; J表示阿达木单抗皮下注射

图3 校正漏斗图

VED_SC	1.02 (0.41,2.54)	0.91 (0.23,3.69)	1.23 (0.30,5.00)	0.40 (0.15,1.09)	1.20 (0.38,3.78)	1.27 (0.40,4.07)	0.81 (0.21,3.17)	0.74 (0.24,2.30)	1.24 (0.42,3.63)
1.24 (0.64,2.43)	VED_IV	0.89 (0.28,2.86)	1.21 (0.38,3.87)	0.40 (0.21,0.74)	1.18 (0.51,2.74)	1.25 (0.52,2.98)	0.79 (0.26,2.43)	0.72 (0.32,1.66)	1.22 (0.69,2.15)
1.25 (0.52,3.01)	1.01 (0.51,2.01)	UST_IV_q8w	1.35 (0.49,3.70)	0.44 (0.17,1.18)	1.32 (0.43,4.08)	1.40 (0.44,4.42)	0.89 (0.23,3.43)	0.81 (0.26,2.49)	1.36 (0.37,4.95)
1.50 (0.62,3.61)	1.20 (0.60,2.41)	1.19 (0.78,1.84)	UST_IV_q12w	0.33 (0.12,0.87)	0.98 (0.31,3.03)	1.03 (0.33,3.28)	0.66 (0.17,2.54)	0.60 (0.19,1.85)	1.01 (0.28,3.68)
2.98 (1.41,6.27)	2.39 (1.43,4.00)	2.37 (1.50,3.76)	1.99 (1.25,3.16)	PLA	2.99 (1.70,5.25)	3.16 (1.72,5.80)	2.01 (0.79,5.10)	1.83 (1.06,3.17)	3.08 (1.32,7.16)
1.02 (0.43,2.38)	0.82 (0.42,1.58)	0.81 (0.44,1.50)	0.68 (0.36,1.26)	0.34 (0.23,0.51)	MIR_SC	1.06 (0.46,2.43)	0.67 (0.23,2.00)	0.61 (0.28,1.35)	1.03 (0.37,2.84)
0.82 (0.32,2.13)	0.66 (0.30,1.45)	0.66 (0.31,1.39)	0.55 (0.26,1.17)	0.28 (0.15,0.50)	0.81 (0.40,1.66)	INF_IV	0.64 (0.21,1.93)	0.58 (0.31,1.07)	0.97 (0.34,2.76)
1.88 (0.67,5.27)	1.51 (0.63,3.64)	1.50 (0.64,3.50)	1.25 (0.53,2.94)	0.63 (0.31,1.29)	1.85 (0.81,4.21)	2.27 (0.90,5.74)	GOL_SC	0.91 (0.31,2.70)	1.53 (0.44,5.39)
1.12 (0.43,2.89)	0.90 (0.41,1.96)	0.89 (0.42,1.88)	0.74 (0.35,1.58)	0.38 (0.21,0.68)	1.10 (0.53,2.26)	1.35 (0.84,2.19)	0.59 (0.24,1.50)	ETR_SC	1.68 (0.61,4.59)
0.88 (0.39,2.00)	0.71 (0.40,1.24)	0.70 (0.34,1.43)	0.59 (0.29,1.20)	0.30 (0.17,0.51)	0.87 (0.44,1.71)	1.07 (0.48,2.38)	0.47 (0.19,1.15)	0.79 (0.35,1.76)	ADA_SC

注: VED_SC表示维多珠单抗皮下注射; VED_IV表示维多珠单抗静脉注射; UST_SC_q8w表示乌司奴单抗皮下注射每8周1次; UST_SC_q12w表示乌司奴单抗皮下注射每12周1次; PLA表示安慰剂; MIR_SC表示米吉珠单抗皮下注射; INF_IV表示英夫利西单抗静脉注射; GOL_SC表示戈利木单抗皮下注射; ETR_SC表示依妥珠单抗皮下注射; ADA_SC表示阿达木单抗皮下注射

图4 零激素临床缓解(左下)与持续临床缓解(右上)的网状 meta 分析

RCTs的3388例患者,总不良事件网络meta分析证据,见图1E。因有网络成环,对全局进行不一致性检验,节点分裂法检验具有一致性($P=0.38$),直接比较与间接比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明一致性良好。

总不良事件的SUCRA概率排序依次是GOL_SC(89.6%)>INF_IV(73.8%)>ADA_SC(65.4%)>UST_SC_q8w(59.9%)>安慰剂(50.8%)>VED_IV(49.7%)>ETR_SC(42.9%)>MIR_SC(35.5%)>UST_SC_q12w(19.3%)>VED_SC(13.1%)。在网状分析产生的两两比较中,仅1组比较差异有统计学意义($P<0.05$),即GOL_SC总不良事件发生率比VED_SC高2.03倍,见图5。校正漏斗图显示,多数研究分布在中线上部,提示发表偏倚可能性较小,少数研究分布在中线底部,不排除小样本效应,见图3E'。

2.3.6 严重不良事件 共纳入17篇^[5-21]文献,涉及18项RCTs的5938例患者,严重不良事件网络meta分析证据,见图1F。因有网络成环,对全局进行不一致性检验,节点分裂法检验具有一致性($P=0.95$),直接比较与间接比较差异无统计学意义($P>0.05$),说

明一致性良好。

严重不良事件的SUCRA概率排序依次是GOL_SC(88.2%)>ETR_SC(82.9%)>ADA_SC(71.5%)>安慰剂(55.7%)>VED_IV(46.0%)>UST_SC_q8w(42.0%)>UST_SC_q12w(31.9%)>VED_SC(31.3%)>INF_IV(29.6%)>MIR_SC(21.0%)。在网状分析产生的两两比较中,仅1组比较差异有统计学意义($P<0.05$),即ETR_SC严重不良事件发生率比VED_SC高0.74倍,见图5。校正漏斗图显示,多数研究分布在中线上部,提示发表偏倚可能性较小,少数研究分布在中线底部,不排除小样本效应,见图3F'。

2.3.7 黏膜愈合与不良事件的聚类分析 根据聚类分析可知,VED_SC既能保证较好的黏膜愈合疗效,又是总不良事件发生率最低的干预措施,VED_IV和MIR_SC次之。其他选择,见图6。

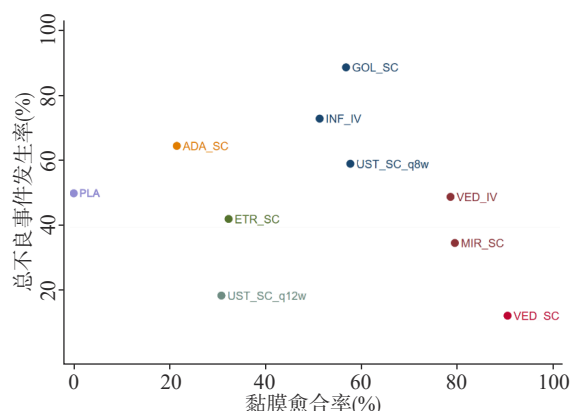
3 讨论

本研究首次以黏膜预后指标为主要效应指标,系统分析了多种生物制剂在中重度UC维持治疗的效果

VED_SC	1.25 (0.52,3.03)	1.16 (0.37,3.66)	1.02 (0.32,3.27)	1.34 (0.55,3.26)	0.84 (0.25,2.87)	1.06 (0.41,2.74)	2.16 (0.69,6.71)	1.84 (0.67,5.08)	1.54 (0.61,3.88)
0.58 (0.27,1.26)	VED_IV	0.93 (0.42,2.06)	0.81 (0.36,1.85)	1.07 (0.78,1.48)	0.67 (0.27,1.66)	0.85 (0.53,1.35)	1.73 (0.79,3.75)	1.47 (0.82,2.65)	1.23 (0.87,1.74)
0.52 (0.18,1.50)	0.90 (0.39,2.10)	UST_SC_q8w	0.88 (0.40,1.90)	1.15 (0.56,2.39)	0.73 (0.24,2.21)	0.91 (0.41,2.03)	1.86 (0.67,5.12)	1.59 (0.66,3.82)	1.33 (0.60,2.96)
0.87 (0.31,2.47)	1.50 (0.66,3.43)	1.66 (0.82,3.36)	UST_SC_q12w	1.32 (0.62,2.80)	0.83 (0.27,2.57)	1.04 (0.45,2.37)	2.12 (0.75,5.95)	1.81 (0.73,4.45)	1.51 (0.66,3.46)
0.57 (0.27,1.24)	0.99 (0.64,1.54)	1.10 (0.53,2.25)	0.66 (0.33,1.33)	PLA	0.63 (0.27,1.46)	0.79 (0.56,1.10)	1.61 (0.80,3.26)	1.37 (0.84,2.24)	1.15 (0.82,1.61)
0.69 (0.26,1.88)	1.20 (0.56,2.58)	1.33 (0.51,3.45)	0.80 (0.31,2.05)	1.21 (0.64,2.27)	MIR_SC	1.26 (0.51,3.11)	2.56 (0.85,7.67)	2.18 (0.82,5.79)	1.83 (0.74,4.53)
0.47 (0.20,1.11)	0.81 (0.45,1.44)	0.89 (0.39,2.03)	0.54 (0.24,1.20)	0.81 (0.55,1.21)	0.67 (0.32,1.42)	INF_IV	2.04 (0.93,4.45)	1.74 (1.08,2.79)	1.46 (0.90,2.34)
0.33 (0.12,0.93)	0.57 (0.25,1.28)	0.63 (0.23,1.73)	0.38 (0.14,1.03)	0.57 (0.28,1.17)	0.47 (0.18,1.23)	0.71 (0.32,1.56)	GOL_SC	0.85 (0.36,2.01)	0.71 (0.33,1.56)
0.63 (0.25,1.56)	1.08 (0.56,2.09)	1.20 (0.50,2.85)	0.72 (0.31,1.69)	1.09 (0.67,1.77)	0.90 (0.41,2.00)	1.34 (0.80,2.23)	1.90 (0.80,4.51)	ETR_SC	0.84 (0.46,1.52)
0.50 (0.21,1.20)	0.87 (0.53,1.42)	0.96 (0.40,2.33)	0.58 (0.24,1.38)	0.88 (0.52,1.46)	0.72 (0.32,1.63)	1.08 (0.56,2.05)	1.53 (0.64,3.66)	0.80 (0.40,1.63)	ADA_SC

注:VED_SC表示维多珠单抗皮下注射;VED_IV表示维多珠单抗静脉注射;UST_SC_q8w表示乌司奴单抗皮下注射每8周1次;UST_SC_q12w表示乌司奴单抗皮下注射每12周1次;PLA表示安慰剂;MIR_SC表示米吉珠单抗皮下注射;INF_IV表示英夫利西单抗静脉注射;GOL_SC表示戈利木单抗皮下注射;ETR_SC表示依妥珠单抗皮下注射;ADA_SC表示阿达木单抗皮下注射

图5 总不良事件(左下)与严重不良事件(右上)的网状meta分析



注:VED_SC表示维多珠单抗皮下注射;VED_IV表示维多珠单抗静脉注射;UST_SC_q8w表示乌司奴单抗皮下注射每8周1次;UST_SC_q12w表示乌司奴单抗皮下注射每12周1次;PLA表示安慰剂;MIR_SC表示米吉珠单抗皮下注射;INF_IV表示英夫利西单抗静脉注射;GOL_SC表示戈利木单抗皮下注射;ETR_SC表示依妥珠单抗皮下注射;ADA_SC表示阿达木单抗皮下注射

图6 黏膜愈合与总不良事件的聚类分析

和安全性,共涉及10种干预措施。结果表明,每项有效性指标中,不同用药方案有不同的表现。在内镜下黏膜愈合和临床缓解方面,VED_SC的效果最好;在零激素临床缓解和持续临床缓解方面,INF_IV的效果最好;但在总不良事件和严重不良事件方面,GOL_SC均最高。综合内镜下黏膜愈合和总不良事件,发现VED_SC既能保证较好的黏膜愈合疗效,又是总不良事件发生率最低的干预措施,而VED_IV和MIR_SC次之。

所有干预措施中涉及9种用药方案,包括英夫利西单抗、阿达木单抗、维多珠单抗、戈利木单抗、乌司奴单抗、依妥珠单抗和米吉珠单抗7种药品。其中,英夫利西单抗、阿达木单抗和戈利木单抗属于抗肿瘤坏死因子,维多珠单抗和依妥珠单抗属于整合素拮抗剂,乌司奴单抗和米吉珠单抗属于白细胞介素抑制剂。

2021年,欧洲克罗恩病和结肠炎组织发布的UC药物治疗指南^[22]表示,针对中重度UC患者维持治疗推荐使用抗肿瘤坏死因子的生物制剂,如英夫利西单抗、阿达木单抗和戈利木单抗(强烈推荐,证据质量高);推荐在维多珠单抗诱导治疗有效的患者中,使用维多珠单抗来维持缓解治疗(强烈推荐,证据质量中等);建议使用维多珠单抗而不是阿达木单抗来诱导和维持中重度活动性UC患者的缓解(弱推荐,证据质量低);推荐在乌司奴单抗诱导治疗有效的患者中,使

用乌司奴单抗来维持缓解治疗(强烈推荐,证据质量中等)。这些推荐大多是以临床症状缓解为主要依据,而本研究在以长期预后的黏膜愈合为结局指标进行荟萃分析,同时结合不良事件发生率,综合考虑有效性和患者用药的耐受情况,推荐使用维多珠单抗作为首选生物制剂。这一发现对指南的更新和临床应用提供了科学依据。同时,米吉珠单抗的Ⅲ期临床研究结果于2023年首次发布,其聚类分析结果仅次于维多珠单抗,表明米吉珠单抗的黏膜愈合有效性和安全性均表现良好,优于抗肿瘤坏死因子类生物制剂。这一结果也为其上市后医师用药的临床决策提供了科学依据。

在安全性方面,戈利木单抗的总不良事件发生率最高,该类型的其他两个药品英夫利西单抗和阿达木单抗的总不良事件发生率分别排名第二和第三。说明抗肿瘤坏死因子类药物的总不良事件发生率均较高,临床在使用该类药物时需重点关注不良事件的发生,并做好患者的随访和解释工作。

本研究也存在一些局限性。各项研究的维持治疗时间不一致,可能会对有效性和安全性的观察带来偏倚;纳入研究均为注册类研究,由于上市要求,大多采用药物与安慰剂进行对照,缺少上市后头对头的直接比较;考虑以指导临床为目的,本研究排除了缺少Ⅲ期维持治疗数据的药品,但研究发现几款新药在Ⅱ期或Ⅲ期诱导期中表现良好,特别是白细胞介素抑制剂瑞莎珠单抗和古塞奇尤单抗。

综上所述,治疗UC的生物制剂主要有3种通路,其中整合素拮抗剂维多珠单抗的疗效和安全性较好,且有2种剂型供临床选择;白细胞介素抑制剂米吉珠单抗有望上市后作为次选。

【参考文献】

- [1] 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(1): 5-11.
- [2] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [3] Holubar SD, Lightner AL, Poylin V, et al. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the surgical management of ulcerative colitis[J]. Dis Colon Rectum, 2021, 64(7): 783-804.
- [4] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国医师协会肛肠医师分会炎症性肠病专业委员会. 中国溃疡性结肠炎外科治疗指南[J]. 中华炎性肠病杂志, 2022, 6(1): 10.
- [5] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for in-

- duction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2462-2476.
- [6] Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(2): 257-265. e1-3.
- [7] 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.
- [8] Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(2): 283-294.
- [9] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 96-109.
- [10] Xi'an Janssen Pharmaceutical. Clinical study report synopsis [protocol REMICADEUCO3001; phase 3]. CNT0312 (infliximab) [EB/OL]. (2014-10-12) [2023-06-28]. <https://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct01551290>.
- [11] Jiang XL, Cui HF, Gao J, et al. Low-dose infliximab for induction and maintenance treatment in Chinese patients with moderate to severe active ulcerative colitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(7): 582-588.
- [12] Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(3): 241-251.
- [13] Hibi T, Imai Y, Senoo A, et al. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study (PUR-SUIT-J study)[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(10): 1101-1111.
- [14] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13): 1201-1214.
- [15] 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): e0212989.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Vermeire S, Lakatos PL, Ritter T, et al. Etrolizumab for maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (LAUREL): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 28-37.
- [19] Peyrin-Biroulet L, Hart A, Bossuyt P, et al. Etrolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis in patients previously treated with tumour necrosis factor inhibitors (HICKORY): a phase 3, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(2): 128-140.
- [20] Danese S, Colombel JF, Lukas M, et al. Etrolizumab versus infliximab for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (GARDENIA): a randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(2): 118-127.
- [21] D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(26): 2444-2455.
- [22] Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(1): 2-17.

收稿日期:2023-08-23

本文编辑:张真真