【临床经验】

乌司奴单抗对比其他药物二线治疗克罗恩病的 meta 分析

刘成正[1]，卫星辰[1]，方　刚[1]，胡　宇[1]，丁锦希[1,2]*
（1. 中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211198；2. 中国药科大学医药市场准入政策研究中心，江苏南京 211198）

摘要：目的 系统评价乌司奴单抗对比其他药物作为二线治疗方案对克罗恩病（Crohn's disease，CD）的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 等数据库中关于乌司奴单抗对比其他药物二线治疗 CD 的队列研究，采用 Review Manager 5.4 软件实施 meta 分析。**结果** 共纳入 10 项研究，涉及乌司奴单抗组 1 222 例，其他药物组 949 例。Meta 分析表明，乌司奴单抗组的临床缓解率［OR ＝ 1.75，95%CI：(1.38, 2.21)，P ＜ 0.001］，无激素临床缓解率［OR ＝ 1.54，95%CI：(1.17, 2.01)，P ＝ 0.002］和临床应答率［OR ＝ 2.69，95%CI：(1.10, 6.58)，P ＝ 0.030］均高于其他药物组。乌司奴单抗组不良事件发生率［OR ＝ 0.29，95%CI：(0.09, 0.96)，P ＝ 0.040］和治疗相关停药率［OR ＝ 0.28，95%CI：(0.17, 0.46)，P ＜ 0.001］均低于其他药物组。**结论** 作为 CD 二线治疗选择，乌司奴单抗在疗效和安全性方面均优于其他同类药物。

关键词：乌司奴单抗；二线治疗；克罗恩病；meta 分析
中图分类号：R574.62　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2025)06-0612-009
引用：刘成正, 卫星辰, 方刚, 等. 乌司奴单抗对比其他药物二线治疗克罗恩病的 meta 分析[J]. 世界临床药物, 2025, 46(6): 612-620. DOI：10.13683/j.wph.2025.06.013

Meta-analysis of ustekinumab compared with other drugs in second-line treatment for Crohn's disease

LIU Chengzheng[1], WEI Xingchen[1], FANG Gang[1], HU Yu[1], DING Jinxi[1,2]*
(*1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China; 2. Pharmaceutical Market Access Policy Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To systematically evaluate the efficacy and safety of ustekinumab compared with other second-line drugs for Crohn's disease(CD). ***Methods*** A systematic search of PubMed, Embase, Cochrane Library, and other databases for cohort studies comparing ustekinumab with other second-line therapies for the treatment of CD. Meta-analysis was performed by Review Manager 5.4 software. ***Results*** A total of 10 literature studies were included, 1 222 patients in ustekinumab group and 949 patients in other drug groups. The results showed that the clinical remission rate[OR＝1.75, 95%CI: (1.38, 2.21), P＜0.001], steroid-free clinical remission rate[OR＝1.54, 95%CI: (1.17, 2.01), P＝0.002] and clinical response rate[OR＝2.69, 95%CI: (1.10, 6.58), P＝0.030] in ustekinumab group were higher than those of the other drug groups. In addition, the incidence of adverse events[OR＝0.29, 95%CI: (0.09, 0.96), P＝0.040] and discontinuation rate[OR＝0.28, 95%CI: (0.17, 0.46), P＜0.001] in ustekinumab group were lower than those of the other drug groups. ***Conclusion*** Ustekinumab is more effective and safer than the other second-line drugs for CD.

Key words: ustekinumab; second-line threatment; Crohn's disease; meta-analysis

收稿日期：2024-07-17
作者简介：刘成正，硕士研究生，研究方向：药物经济评价。
通信作者：丁锦希，教授，博士生导师，研究方向：医药政策法规、医药市场准入与药物经济学。

克罗恩病（Crohn's disease，CD）是一种病因不明的慢性、致残性、进展性炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD），病变多见于末段回肠和邻近结肠，但可累及口腔至肛门的全消化道，呈节段性或跳跃性分布，患者预后一般不良[1]。CD 的确切病因尚未明确，目前认为是在环境因素作用下，遗传易感个体出现异常免疫应答所致[2]。流行病学数据[3]显示，CD 在我国仍属低发疾病，但近 20 年来就诊人数显著增加，最新患病率约为 1.4/10 万人。

目前 CD 尚无根治方法，且缺乏普适性的单一治疗方案。CD 的治疗目标是减少相关炎症并预防并发症，从而改善患者长期预后。现有治疗药物可分为 3 类：抗炎药物（5- 氨基水杨酸制剂、皮质类固醇）、免疫调节剂（硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等传统免疫抑制剂，英夫利昔单抗、维得利珠单抗、阿达木单抗等生物制剂）以及辅助性抗生素（环丙沙星、甲硝唑）。值得注意的是，大部分患者对传统药物治疗应答不佳。以肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 抑制剂为例，虽作为中重度 CD 的一线生物疗法[4]，但其临床应答存在显著局限性，约 33% 患者对诱导治疗无应答；而在有反应的患者中，45% 会随着时间的推移逐渐失去应答。

近年来，多种新型生物制剂陆续被批准用于治疗中重度 CD，其中靶向白介素（interleukin，IL）-12/IL-23 p40 亚基的人免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G1-κ 单克隆抗体乌司奴单抗[5]，以及特异性阻断 α4β7 整合素的重组人源化 IgG1 单克隆抗体维得利珠单抗展现出显著疗效。然而，由于这些药物的作用机制不同，其疗效和安全性存在显著差异。目前临床面临的主要挑战是：在缺乏直接比较的头对头临床试验数据的情况下，如何为抗 TNF 治疗失败的患者选择最优的二线治疗方案。因此，开展乌司奴单抗与其他二线治疗药物的系统性疗效和安全性对比研究具有重要的临床价值。

本研究通过系统检索数据库，严格遵顼 PRISMA 指南筛选文献，最终纳入 10 项乌司奴单抗作为二线治疗方案用于中重度活动期 CD 的队列研究。采用 Cochrane 系统评价方法，对其临床疗效和安全性进行 meta 分析，以期为 CD 患者的生物制剂治疗策略提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料检索

本研究系统检索 PubMed、Embase 和 Cochrane Library 三大数据库。检索策略采用主题词和自由词相结合的复合检索式，核心检索词包括：Ustekinumab、CNTO-1275、Regional Enteritis、Crohn's Disease、Ileocolitis、Crohn's Enteritis、Inflammatory Bowel Disease、Stelara 等。检索时限为各数据库建库至 2024 年 5 月 31 日，语种限定为英文文献。通过人工逐篇筛查符合纳入标准的研究全文及其参考文献列表，确保文献查全率。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准如下。①研究设计：真实世界队列研究。②干预措施：试验组使用乌司奴单抗单药治疗作为二线治疗方案，对照组使用其他获批用于 CD 的二线生物制剂。③目标人群：确诊为中重度活动期 CD，且对一线常规治疗失败或不耐受的患者。④评价指标：选取临床缓解率、无激素临床缓解率和临床应答率作为有效性指标，治疗相关不良事件发生率和因不良事件导致的停药率作为安全性指标。

排除标准如下。①无法获取全文。②重复性文献。③综述、会议记录、病例报告等。④未明确定义观察指标。⑤结局指标差异性过大：如短期疗效指标。⑥乌司奴单抗疗程分为诱导期和维持期，两个期治疗方法差异性较大。⑦对照组为非单抗类药物。

1.3 文献质量评价与资料提取

所有被纳入的队列研究文献均由 2 名研究人员

独立进行评价，采用盲法交叉核对筛选结果，若出现分歧则由第 3 名资深研究者仲裁是否纳入。纳入文献均按照 Newcastle-Ottawa Scale（NOS）量表进行质量评价。提取资料内容包括作者姓名、发表时间、干预措施、对照措施、结局指标、研究结果等。对于数据不全的研究，将通过联系原文作者获取补充资料，确保数据完整性和准确性。

1.4 统计学分析

采用 Review Manager 5.4 软件进行 meta 分析。计数资料以比值比（odds ratio，OR）及其 95% 置信区间（confidence interval，CI）表示。异质性分析采用 I^2 统计量和 χ^2 检验：当 $I^2 < 50\%$ 且 χ^2 检验 $P > 0.1$ 时，认为研究间异质性可接受，采用固定效应模型进行合并分析；若 $I^2 \geq 50\%$ 或 χ^2 检验 $P \leq 0.1$，则提示存在显著异质性，改用随机效应模型。对于存在明显异质性的情况（$I^2 \geq 75\%$），通过敏感性分析、亚组分析或 meta 回归分析等方法探究异质性来源。所有统计检验均采用双侧检验，$P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

首先，按“**1.1**”项下检索共获得 431 篇文献；其次，剔除重复文献 20 篇，获得 411 篇文献；通过阅读文题和摘要剔除 379 篇无关文献后获得 32 篇；最后，通过阅读全文纳入 10 篇文献。文献筛选流程图及结果如图 1 所示。

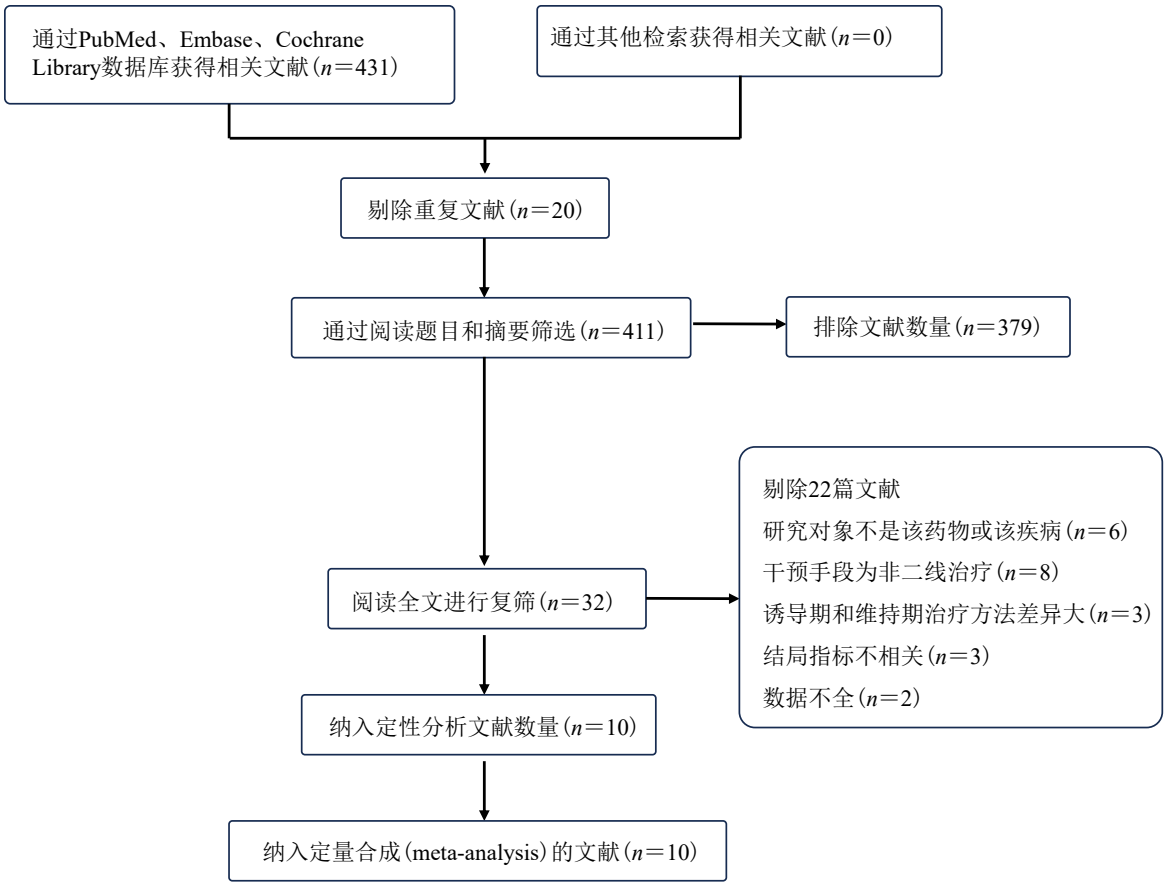


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 The process and results of literature screening

表 1　纳入文献基本特征

Table 1　Basic characteristics of the included literature

参考文献	年份	对照组	纳入患者人群特征	治疗方案		样本量（试验组/对照组）	随访周期/周	结局指标[1)]	NOS评分/分
				试验组	对照组				
ARENCIBIA等[6]	2020	抗TNF-α药物	首次抗TNF（阿达木单抗或英夫利昔单抗）治疗失败后接受二线生物治疗的已确诊为CD的患者	乌司奴单抗进行诱导、维持治疗，维持剂量按照说明书实行	维得利珠单抗进行诱导、维持治疗，维持剂量按照说明书实行	56（21/35）	52	1/3	7
TOWNSEND等[7]	2020	维得利珠单抗	接受过抗TNF治疗的患者，且未服用过乌司奴单抗或维得利珠单抗	乌司奴单抗在标准诱导方案的治疗后，维持剂量均为每8周1次	维得利珠单抗在标准诱导方案的治疗后，维持剂量均为每8周1次	130（85/45）	52	1/2/3/4/5	7
BIEMANS等[8]	2020	维得利珠单抗	既往接受抗TNF-α失败	乌司奴单抗：在第8周给予第1次皮下注射（subcutaneous injection，SC）90 mg诱导剂量，随后每8～12周给予90 mg的后续SC维持剂量	维得利珠单抗：患者在第0、2和6周接受维得利珠单抗静脉注射（intravenous injection，IV）治疗，诱导方案为300 mg。在反应不足的情况下，可以在第10周进行额外的维得利珠单抗输注，由主治医师酌情决定。维持治疗包括每8周300 mg维得利珠单抗输注	213（85/128）	52	2/4/5	8
ALRIC等[9]	2020	维得利珠单抗	至少1种抗TNF难治或不耐受并接受维得利珠单抗或优特克单抗治疗的成人（＞18岁）CD患者	乌司奴单抗：6 mg/kg诱导注射，每8～12周输90 mg，作为维持治疗	维得利珠单抗：诱导治疗：在第0、2、6周接受300 mg；维持治疗：每8周300 mg	239（107/132）	48	1/2/4/5	8
MANLAY等[10]	2021	维得利珠单抗	年龄≥18岁且之前接触过至少1种抗TNF药物	乌司奴单抗：诱导期：如果＜55 kg，260 mg，如果55～80 kg，390 mg，如果＞80 kg，520 mg；维持期：每8周90 mg，但在反应不足的情况下可以增加到每4周90 mg	维得利珠单抗：诱导治疗：在第0、2、6周接受300 mg；维持治疗：每4或8周300 mg	312（224/88）	54	2/5	8
RAYER等[11]	2022	维得利珠单抗/第2种TNF-α（如英夫利昔单抗）	年龄≥18岁且只使用1种抗TNF药物治疗失败的患者	乌司奴单抗：6 mg/kg诱导注射，每8～12周输注90 mg，作为维持治疗	维得利珠单抗：第0、2和6周300 mg诱导治疗，随后每8周输注300 mg，作为维持治疗；英夫利昔单抗，5 mg/kg，第0、2和6周为诱导治疗，随后每8周输注5 mg/kg，作为维持治疗	203（90/113）	118	2/5	7
HYUN等[12]	2022	维得利珠单抗	年龄≥18岁且至少接受过1次抗TNF药物治疗失败的患者	乌司奴单抗：初始静脉输注（＜55 kg，260 mg；55～85 kg，390 mg；＞85 kg，520 mg）。在第8周，SC 90 mg，随后由主治医师决定每8或12周SC 90 mg维持剂量	维得利珠单抗：第0、2和6周300 mg诱导治疗，随后每8周输注300 mg，作为维持治疗	44（16/28）	48	1/4	7
BACSUR等[13]	2022	维得利珠单抗	年龄≥18岁、确诊为CD且因一线抗TNF药物禁忌证或1、2种抗TNF药物治疗失败的患者	乌司奴单抗：初始静脉输注（＜55 kg，260 mg；55～85 kg，390 mg；＞85 kg，520 mg）。在第8周，SC 90 mg，随后每4～12周SC 90 mg维持剂量	维得利珠单抗：第0、2和6周300 mg诱导治疗，随后每8周输注300 mg，作为维持治疗	226（161/65）	52	2/3/4/5	7
ONALI等[14]	2022	维得利珠单抗	确诊CD至少3个月，且既往接受抗TNF药物治疗失败或对抗TNF药物不耐受的患者	乌司奴单抗：6 mg/kg诱导注射，每8～12周输注90 mg，作为维持治疗	维得利珠单抗：第0、2和6周300 mg诱导治疗，随后每4或8输注300 mg，作为维持治疗	470（239/231）	52	1/2/3	7
YANG等[15]	2023	维得利珠单抗	年龄≥18岁、确诊CD且既往接受抗TNF药物治疗失败的患者	乌司奴单抗：初始静脉输注（＜55 kg，260 mg；55～85 kg，390 mg；＞85 kg，520 mg）。在第8周，SC 90 mg，随后每8～12周SC 90 mg维持剂量	维得利珠单抗：第0、2和6周300 mg诱导治疗，随后每8周输注300 mg，作为维持治疗	278（194/84）	52	1/2	7

注：[1)]1-临床缓解；2-无激素临床缓解；3-临床应答；4-总不良反应；5-停药。

Note:[1)] 1-clinical remission; 2-steroid-free clinical remission; 3-clinical response; 4-adverse events; 5-discontinuation.

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 10 篇文献（详见表 1），将研究对象分为乌司奴单抗组（试验组）和其他单抗组（对照组）。给药途径包括 IV 和 SC，所有研究均采用诱导治疗联合维持治疗的治疗方案，研究随访周期均≥ 48 周。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效性

根据纳入队列研究的指标数据可获得性，本研究选取临床缓解率、无激素临床缓解率和临床应答率作为有效性指标。现对各指标的 meta 分析结果进行系统概述。

在临床缓解指标方面，共纳入 6 项队列研究（试验组 654 例，对照组 563 例）。一致性检验显示研究间无异质性（I^2 = 0.00%，P = 0.520）。故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果表明，乌司奴单抗组的临床缓解率显著高于对照单抗组，差异具有统计学意义［OR = 1.75，95%CI：(1.38, 2.21)，P < 0.001］。详见图 2。

关于无激素临床缓解率的分析，本研究共纳入 8 项队列研究（试验组 1 159 例，对照组 889 例）。异质性检验显示存在中度异质性（I^2 = 50.0%，P = 0.050），故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，试验组的无激素临床缓解率显著优于对照组，差异具有统计学意义［OR = 1.54，95%CI：(1.17, 2.01)，P = 0.002］。详见图 3。

关于临床应答的分析，本研究共纳入 4 项队列研究（试验组 498 例，对照组 384 例），异质性检验显示存在高度异质性（I^2 = 82.0%，P = 0.001），故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，试验组的临床应答率显著高于对照组，差异具有统计学意义［OR = 2.69，95%CI：(1.10, 6.58)，P = 0.030］。详见图 4。

2.3.2 不良反应发生率

在纳入的 10 项研究中，均未报告试验组和对照组发生严重不良反应。基于文献不良反应的数据，本研究选取总体不良事件发生率和因不良事件停药率作为安全性评价指标，通过 meta 分析比较乌司奴单抗与其他二线单抗药物治疗 CD 的安全性差异。详见表 2。

关于不良事件发生率分析，本研究共纳入 5 项队列研究（试验组 454 例，对照组 398 例）。异质性检验显示存在高度异质性（I^2 = 87.0%，P < 0.001），故采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示，试验组的不良事件发生率显著低于对照组，差异具有统计学意义［OR = 0.29，95%CI：(0.09, 0.96)，P = 0.040］。详见图 5。

关于停药率分析，本研究共纳入 5 项队列研究（试验组 662 例，对照组 458 例），异质性检验显

纳入文献	试验组 事件/例	试验组 例数/例	对照组 事件/例	对照组 例数/例	权重/%	OR (95%CI) 值 固定效应模型	OR值 固定效应模型
ARENCIBIA等[6]	16	21	15	35	2.6	4.27 (1.28, 14.26)	
ALRIC等[9]	58	107	51	132	19.9	1.88 (1.12, 3.15)	
YANG等[15]	91	194	31	84	21.9	1.51 (0.89, 2.55)	
HYUN等[12]	8	16	15	28	5.2	0.87 (0.25, 2.96)	
ONALI等[14]	128	231	102	239	42.6	1.67 (1.16, 2.40)	
TOWNSEND等[7]	36	85	11	45	7.9	2.27 (1.02, 5.08)	
事件总例数	377	654	225	563	100	1.75 (1.38, 2.21)	
异质性检验	Chi^2=4.19 (df=5)，P=0.520；I^2=0.00%						
效应检查	Z=4.64 (P<0.001)						

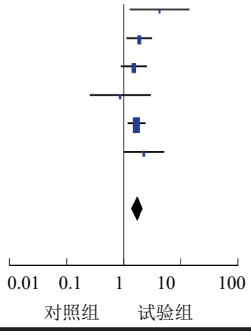


图 2 临床缓解率森林图

Figure 2 Forest plot of clinical remission rate

纳入文献	试验组		对照组		权重/%	OR (95%CI) 值	OR值
	事件/例	例数/例	事件/例	例数/例		随机效应模型	随机效应模型
RAYER等[11]	26	90	47	113	11.6	0.57 (0.32, 1.03)	
ALRIC等[9]	48	107	45	132	13.1	1.57 (0.93, 2.66)	
YANG等[15]	89	194	28	84	12.9	1.70 (0.99, 2.89)	
MANLAY等[10]	106	206	34	84	13.4	1.56 (0.93, 2.61)	
BACSUR等[13]	88	161	25	65	11.6	1.93 (1.07, 3.47)	
ONALI等[14]	118	231	97	239	17.6	1.53 (1.06, 2.20)	
TOWNSEND等[7]	36	85	12	45	8.1	2.02 (0.92, 4.44)	
BIEMANS等[8]	39	85	34	127	11.8	2.32 (1.30, 4.14)	
事件总例数	550	1 159	322	889	100	1.54 (1.17, 2.01)	
异质性检验	Chi^2=14.0 (df=7)，P=0.050；I^2=50.0%						
效应检查	Z=3.10 (P=0.002)						

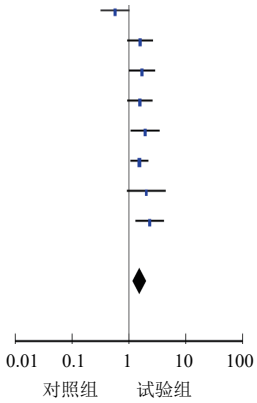


图 3 无激素临床缓解率森林图

Figure 3 Forest plot of steroid-free clinical remission rate

纳入文献	试验组		对照组		权重/%	OR (95%CI) 值	OR值
	事件/例	总例数/例	事件/例	总例数/例		随机效应模型	随机效应模型
ARENCIBIA等[6]	18	21	12	35	18.1	11.5 (2.81, 46.99)	
BACSUR等[13]	153	161	51	65	24.2	5.25 (2.08, 13.24)	
ONALI等[14]	158	231	154	239	30.8	1.19 (0.81, 1.75)	
TOWNSEND等[7]	45	85	20	45	26.9	1.41 (0.68, 2.91)	
事件总例数	374	498	237	384	100	2.69 (1.10, 6.58)	
异质性检验	Chi^2=16.3 (df=3)，P=0.001；I^2=82.0%						
效应检查	Z=2.17 (P=0.030)						

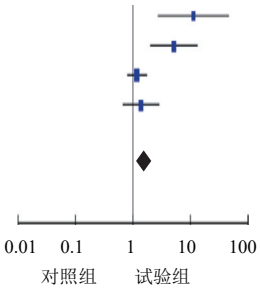


图 4 临床治疗应答率森林图

Figure 4 Forest plot of clinical response rate

表 2 不良反应发生率描述性统计

Table 2 Descriptive statistics of adverse reaction incidence

总不良事件	纳入文献数/篇	试验组			对照组		
		发生例数/例	总病例数/例	发生率/%	发生例数/例	总病例数/例	发生率/%
停药	5	36	662	5.44	52	415	12.5
不良事件	5	63	454	13.9	140	398	35.2

示异质性不显著（I^2 = 23.0%，P = 0.270），故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示，试验组的停药率显著低于对照组，差异具有统计学意义［OR = 0.28，95%CI：(0.17, 0.46)，P < 0.001］。

总体来看，乌司奴单抗组在不良事件发生率和治疗停药率方面均显著低于对照单抗组（P < 0.05）。具体分析发现，BIEMANS 等[8]研究显示，试验组与对照组在疗效终点和安全性指标方面均无显著差异（P > 0.05）。经数据核查确认原始数据录入准确。笔者发现 RAYER 等[11]研究存在诱导治疗方案剂量调整差异，且多数研究采用多因素回归模型对性别、年龄、病程、联合用药及随访时间进行校正，校正

分析结果显示两组患者不良反应事件发生率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。详见图 6。

为控制干预措施差异和基线校正导致的异质性，本研究采用逐项剔除敏感性分析方法，排除给药方案不明确或存在差异以及进行基线校正的研究后重新进行 meta 分析。结果显示，经敏感性分析后，研究间异质性显著降低［无激素临床缓解率（$I^2 = 0.00\%$，$P < 0.001$），不良事件（$I^2 = 49.0\%$，$P = 0.120$）］。此外，乌司奴单抗组与对照单抗组在停药率方面的差异更为显著（$P < 0.001$）。详见图 7。

2.4 敏感性分析和发表偏倚

通过漏斗图分析评估发表偏倚，两组药物治疗中重度 CD 的临床有效率及不良反应发生率的漏斗图分布特征见图 8、9。在临床缓解率、无激素临床缓解率、临床应答率等有效性指标的漏斗图中，大样本研究（样本量大、精度高）的效应量估计值集中分布在漏斗图上部，且分布范围窄，以合并效应量为中心呈对称分布（$P > 0.050$），提示纳入研究不存在显著发表偏倚。然而，不良反应发生率的漏斗图显示可能存在潜在的发表偏倚（$P < 0.050$）。

进一步采用逐步剔除法的敏感性分析表明，排除单个研究后重新计算的合并效应量方向与原始分析结果一致（$P > 0.050$），证实本 meta 分析结果不受小样本研究影响，稳健性较好。

3 讨论

目前，靶向中和细胞因子 IL-12 和 IL-23 已成

纳入文献	试验组 事件/例	试验组 例数/例	对照组 事件/例	对照组 例数/例	权重/%	OR（95%CI）值 随机效应模型	OR值 随机效应模型
ALRIC等[9]	21	107	63	132	24.8	0.27（0.15, 0.48）	
HYUN等[12]	3	16	11	28	18.8	0.36（0.08, 1.55）	
BACSUR等[13]	0	161	1	65	9.0	0.13（0.01, 3.31）	
TOWNSEND等[7]	7	85	25	45	22.5	0.07（0.03, 0.19）	
BIEMANS等[8]	32	85	40	128	24.9	1.33（0.75, 2.36）	
事件总例数	63	454	140	398	100	0.29（0.09, 0.96）	
异质性检验	Chi^2=30.9（df=4），P<0.001；I^2=87.0%						
效应检查	Z=2.02（P=0.040）						

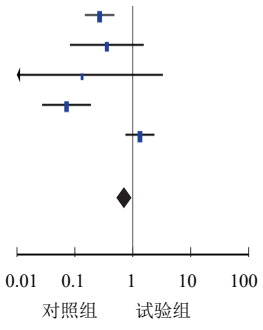


图 5 不良事件发生率森林图

Figure 5 Forest plot of adverse event incidence

纳入文献	试验组 事件/例	试验组 例数/例	对照组 事件/例	对照组 例数/例	权重/%	OR（95%CI）值 固定效应模型	OR值 固定效应模型
ALRIC等[9]	1	107	7	132	10.4	0.17（0.02, 1.39）	
MANLAY等[10]	11	224	6	88	13.7	0.71（0.25, 1.97）	
BACSUR等[13]	21	161	27	65	56.0	0.21（0.11, 0.41）	
TOWNSEND等[7]	1	85	5	45	10.8	0.10（0.01, 0.84）	
BIEMANS等[8]	2	85	7	128	9.1	0.42（0.08, 2.06）	
事件总例数	36	662	52	458	100	0.28（0.17, 0.46）	
异质性检验	Chi^2=5.19（df=4），P=0.270；I^2=23.0%						
效应检查	Z=5.11（P<0.001）						

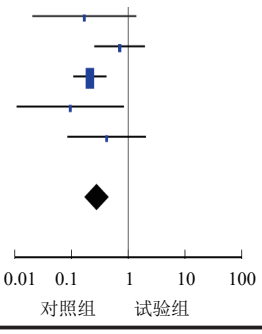


图 6 停药率森林图

Figure 6 Forest plot of drug discontinuation rate

研究文献	试验组 事件/例	试验组 例数/例	对照组 事件/例	对照组 例数/例	权重/%	OR（95%CI）值 固定效应模型	OR值 固定效应模型
YANG等[15]	89	194	28	84	34.8	1.70（0.99, 2.89）	
MANLAY等[10]	106	206	34	84	38.6	1.56（0.93, 2.61）	
BACSUR等[13]	88	161	25	65	26.6	1.93（1.07, 3.47）	
事件总例数	283	561	87	233	100	1.70（1.25, 2.33）	
异质性检验	Chi^2=0.29（df=2），P=0.870；I^2=0.00%						
效应检查	Z=3.34（P<0.001）						
ALRIC等[9]	21	107	63	132	54.0	0.27（0.15, 0.48）	
HYUN等[12]	3	16	11	28	7.7	0.36（0.08, 1.55）	
BACSUR等[13]	0	161	1	65	2.5	0.13（0.01, 3.31）	
TOWNSEND等[7]	7	85	25	45	35.7	0.07（0.03, 0.19）	
事件总例数	31	369	100	270	100	0.20（0.13, 0.32）	
异质性检验	Chi^2=5.87（df=3），P=0.120；I^2=49.0%						
效应检查	Z=6.77（P<0.001）						

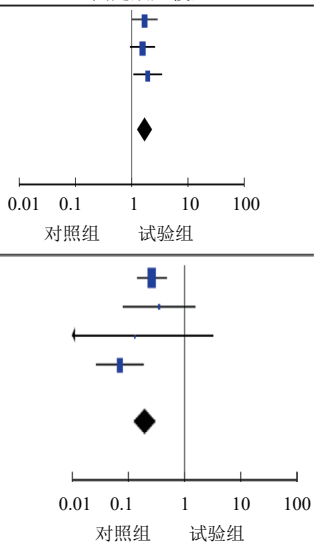


图 7　纠偏后的无激素临床缓解率（上）和不良事件发生率（下）森林图

Figure 7　Forest plots of steroid-free clinical remission rate (part 1) **and the incidence of adverse events** (part 2)

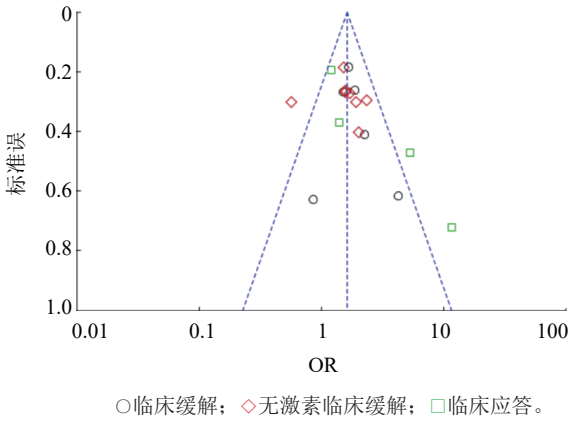


图 8　有效性指标漏斗图

Figure 8　Funnel chart of effectiveness indicators

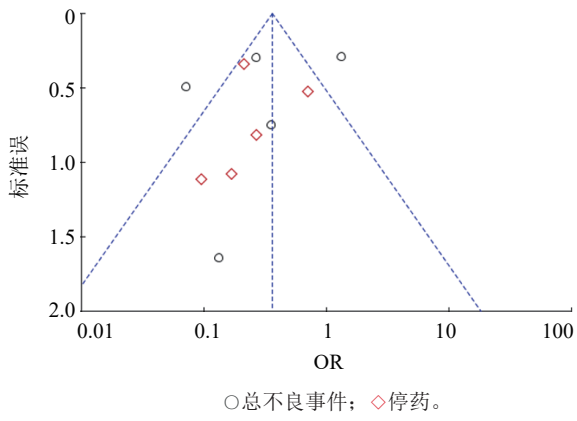


图 9　不良反应发生率漏斗图

Figure 9　Funnel plot of adverse reaction incidence

为治疗 CD 的一种新型治疗策略，其中乌司奴单抗作为该靶点的代表性生物制剂，已成为治疗 CD 的有效方法。为克服临床实践中 CD 患者二线治疗方案的选择困境，亟需通过系统评价和 meta 分析方法，全面评估乌司奴单抗与其他二线治疗药物在 CD 治疗中的有效性和安全性差异。

本研究系统纳入 10 篇队列研究进行 meta 分析，结果显示，在治疗中重度 CD 方面，乌司奴单抗组的临床缓解有效率、无激素临床缓解率和临床应答率均显著优于对照单抗组。在安全性方面，乌司奴单抗组不良事件发生率和因不良事件导致的停药率均显著低于对照单抗组。可见，作为二线治疗方案，乌司奴单抗在疗效和安全性方面均展现出明显的临床优势。

本研究纳入的 10 篇文献均按照 NOS 量表进行质量评价，主要存在以下局限性：①纳入文献数量较少，可能存在选择性偏倚。②仅筛选英文文献，可能存在语言选择偏倚。③纳入研究的方法学质量较低，其中绝大部分未报告具体的随机方法、分配隐藏和盲法，存在较高的选择、实施和测量偏倚风险，可能影响结果的准确性。

4 结论

乌司奴单抗在二线治疗 CD 方面临床效果较好且不良反应事件发生率更低。但需指出的是，本研究纳入文献有限，故所得结论可靠性尚需更大样本的研究加以验证。作为新型生物制剂，现有证据提示其在 CD 治疗领域具有良好的应用前景，有望为临床治疗提供新的选择。

参考文献：

[1] BAUMGART DC, SANDBORN WJ. Crohn's disease[J]. Lancet, 2012, 380(9853): 1590-1605.

[2] DANESE S, FIOCCHI C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(30): 4807-4812.

[3] 李学锋, 彭霞, 周明欢. 我国炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(9): 1265-1267.

[4] TORRES J, BONOVAS S, DOHERTY G, *et al*. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(1): 4-22.

[5] 宋阿倩, 周秀彦. 乌司奴单抗在治疗克罗恩病中的作用机制[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(8): 946-949.

[6] ARENCIBIA AC, FERRER CS, CORDON JP, *et al*. What is the best strategy after failure to anti-TNF? Ustekinumab or other anti-TNF?[J]. J Crohn's Colitis, 2020, 14(S1): S554.

[7] TOWNSEND T, RAZANSKAITE V, DODD S, *et al*. Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti-TNF-refractory Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther. 2020, 52(8): 1341-1352.

[8] BIEMANS VBC, van der WOUDE CJ, DIJKSTRA G, *et al*. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(1): 123-134.

[9] ALRIC H, AMIOT A, KIRCHGESNER J, *et al*. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(10): 948-957.

[10] MANLAY L, BOSCHETTI G, PEREIRA B, *et al*. Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(12): 1289-1299.

[11] RAYER C, NACHURY M, BOURREILLE A, *et al*. Efficacy of ustekinumab, vedolizumab, or a second anti-TNF agent after the failure of a first anti-TNF agent in patients with Crohn's disease: a multicentre retrospective study[J]. Bio Med Central Gastroenterol, 2022, 22(1): 498.

[12] HYUN HK, ZHANG HS, YU J, *et al*. Comparative effectiveness of second-line biological therapies for ulcerative colitis and Crohn's disease in patients with prior failure of anti-tumour necrosis factor treatment[J]. Bio Med Central Gastroenterol, 2022, 22(1):143.

[13] BACSUR P, MATUZ M, RESAL T, *et al*. Ustekinumab is associated with superior treatment persistence but not with higher remission rates versus vedolizumab in patients with refractory Crohn's disease: results from a multicentre cohort study[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2022, 15: 2236-2261.

[14] ONALI S, PUGLIESE D, CAPRIOLI FA, *et al*. An objective comparison of vedolizumab and ustekinumab effectiveness in Crohn's disease patients' failure to TNF-α inhibitors[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(8): 1279-1287.

[15] YANG H, HUANG Z, LI M, *et al*. Comparative effectiveness of ustekinumab vs. vedolizumab for anti-TNF-naïve or anti-TNF-exposed Crohn's disease: a multicenter cohort study[J]. EClinicalMedicine, 2023, 66: 102337.

（编辑：刘玲玲）