维得利珠单抗对溃疡性结肠炎效果及对线粒体自噬作用机制研究

田 彬[1a]，杨 珊[1b]，冯志鹏[2*]
（1. 山西省汾阳医院/山西医科大学附属汾阳医院，a. 普外科，b. 麻醉科，山西汾阳 032200；
2. 太原市中心医院消化内科，山西太原 030009）

摘要：目的 探讨维得利珠单抗治疗溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）的效果及对线粒体自噬作用机制。**方法** 选择2021 年 1 月至 2024 年 12 月我院收治的 UC 患者 96 例作为研究对象，以简单排序随机法分为观察组和对照组，每组 48 例。至研究结束，两组脱落至观察组 46 例和对照组 45 例。对照组予美沙拉嗪肠溶片治疗，观察组加用维得利珠单抗，疗程均为 8 周。治疗后，比较两组临床疗效、线粒体自噬、炎症因子、肠黏膜屏障功能及临床症状评分。**结果** 治疗后，观察组总有效率高于对照组（82.61% vs. 62.22%，$P < 0.05$）。治疗后，两组 PTEN 诱导假定激酶（PTEN-induced putative kinase，PINK）1、帕金蛋白水平较治疗前均升高（$P < 0.05$），且观察组高于对照组（$P < 0.05$）。治疗后，两组肿瘤坏死因子 -α、白介素（interleukin，IL）-17、IL-23 水平较治疗前均降低（$P < 0.05$），且观察组低于对照组（$P < 0.05$）。治疗后，两组 D-乳酸、二胺氧化酶、内皮素水平较治疗前均降低（$P < 0.05$），且观察组低于对照组（$P < 0.05$）。至治疗结束，观察组腹痛、腹泻、黏液血便评分及总评分均低于对照组（$P < 0.05$）。**结论** 维得利珠单抗治疗对 UC 有较好效果，可提高患者 PINK1、帕金蛋白含量，降低炎症因子水平。

关键词：维得利珠单抗；溃疡性结肠炎；线粒体自噬；PTEN 诱导假定激酶；帕金蛋白；炎症因子
中图分类号：R735.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)12-1249-006
引用：田彬, 杨珊, 冯志鹏. 维得利珠单抗对溃疡性结肠炎效果及对线粒体自噬作用机制研究[J]. 世界临床药物, 2025, 46(12): 1249-1254. DOI：10.13683/j.wph.2025.12.008

Study on the effect of vedolizumab on ulcerative colitis and its mechanism of action on mitochondrial autophagy

TIAN Bin[1a], YANG Shan[1b], FENG Zhipeng[2*]
(*1. a. Department of General Surgery, b. Department of Anesthesiology, Fenyang Hospital of Shanxi Province, Fenyang Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Fenyang 032200, Shanxi Province, China; 2. Department of Gastroenterology, Taiyuan Central Hospital, Taiyuan 030009, Shanxi Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effect of vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis (UC) and its mechanism of action on mitochondrial autophagy. ***Methods*** A total of 96 patients with UC admitted to our hospital from January 2021 to December 2024 were selected as the research subjects. They were divided into the observation group and the control group by simple sorting random method, with 48 cases in each group. By the end of the study, the two groups had dropped to the observation group with 46 cases and the control group with 45 cases. The control group was treated with mesalazine enteric-coated tablets, while the observation group was added with vedolizumab. The treatment courses for both groups were 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy, mitochondrial autophagy, inflammatory factors, intestinal mucosal barrier function and clinical symptom scores of the two groups were compared. ***Result*** After treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (82.61% vs 62.22%, $P<0.05$). After treatment, the

收稿日期：2025-07-12
作者简介：田彬，硕士，主治医师，研究方向：胃肠肛门疾病。
通信作者：冯志鹏，博士，副主任医师，研究方向：消化内科及医疗质量管理。

levels of PTEN-induced putative kinase (PINK) 1and parkinin in both groups were compared with those before treatment ($P<0.05$), and those in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of tumor necrosis factor-α, interleukin (IL)-17 and IL-23 in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and those in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of D-lactic acid, diamine oxidase and endothelin in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and those in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). By the end of the treatment, the scores of abdominal pain, diarrhea, mucus and bloody stool, and the total score in the observation group were all lower than those in the control group ($P<0.05$). ***Conclusion*** Vedilizumab treatment has a good effect on UC, which can increase the contents of PINK1 and paraquin in patients and reduce the levels of inflammatory factors.

Key words: vidalizumab; ulcerative colitis; mitochondrial autophagy; PTEN-induced hypothetical kinase; Parkin protein; inflammatory factor

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）是一种慢性、易复发的肠道炎症疾病，其特征为结肠黏膜连续炎症反应。UC 通常始于直肠，并可能向近端结肠逆向蔓延，临床常予联合治疗以提高疗效[1]。UC 发病率和患病率呈逐年上升趋势，欧洲患病率为 5.05/10 万，我国患病率为 3.44/10 万[2]。

线粒体自噬是选择性自噬的一种形式，其通过移除功能缺陷或损伤的线粒体，保障细胞稳态和能量代谢平衡。最新研究[3]表明，线粒体自噬过程在 UC 的病理进展中具有显著影响。UC 患者因长期使用免疫抑制剂（如糖皮质激素、硫唑嘌呤），或受疾病本身影响，免疫功能可显著降低，这增加巨细胞病毒感染风险，可能加剧结肠炎症，引发中毒性巨结肠、肠穿孔等严重并发症。作为一种人源化单克隆抗体，维得利珠单抗作用于 α4β7 整合素，能选择性地抑制淋巴细胞向肠道黏膜迁移，显著减轻肠道炎症[4]。现拟通过分析维得利珠单抗治疗 UC 的效果，评估其治疗差异，探讨该方案对线粒体自噬的潜在机制，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2021 年 1 月至 2024 年 12 月我院收治的符合条件的 UC 患者作为研究对象，此次研究经本院伦理委员会批准实施［伦（审）A100-FYYY-2021-1921 号］。

样本量计算以总有效率为主要效应指标，预试验得观察组总有效率为 83.56%，对照组为 63.54%，设 $\alpha=0.05$，$\beta=0.20$，两组样本量比为 1∶1，通过 PASS15.0 软件计算得每组需 42 例，考虑 10% 脱落率，最终纳入 96 例，每组 48 例。

纳入标准：①参照《中国溃疡性结肠炎诊治规范的解析》[5]诊断标准，分期为中度活动期。②预计病程＞ 3 个月。③入院前未接受对症治疗。排除标准：①合并其他炎症性肠道疾病。②放射性结肠炎者。③对本次研究药物过敏者。④伴有肠道肿瘤。⑤妊娠期、哺乳期。

1.2 方法

以简单排序随机法分组，采用 SAS9.4 软件生成 96 个随机数字，遇到相同随机数字舍弃，共得到 96 个大小不同的随机数字，从小到大排序，规定排序号 1 ～ 48 为观察组，49 ～ 96 为对照组。由不涉及本研究的其他人员，根据盲底对人员进行编码和分组。整个研究过程中，从受试者入组、干预、数据记录到统计分析，所有相关人员均保持盲态。

所有患者入院后予低渣、高蛋白饮食，缓解期逐步增加膳食纤维，避免辛辣刺激食物及乳制品，减少肠道负担；予泼尼松（10 mg，天津天药药业股份有限公司，20201112），一日 0.75 ～ 1 mg/kg，每周减少 5 mg（至 20 mg 后改为每周 2.5 mg），避免突然停药；予美沙拉嗪肠溶片（Ferring A/S，1 g，

20201014）口服，一日 4 次，每次 1 g。观察组加用辅助药物维得利珠单抗（Takeda Pharmaceutical Company Ltd.，300 mg/ 瓶，20201213），每次 300 mg 加入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液，每次输注 30 min。两组均治疗 8 周。

1.3 观察指标

主要指标为临床治疗有效率[5]，于治疗结束后评估疗效。完全缓解：临床症状基本消除，肠黏膜基本恢复正常；显效：临床症状减轻，肠黏膜病变缓解；有效：临床症状好转，肠黏膜病变减轻；无效：临床症状及肠黏膜病变未减轻。$R=(n_x+n_y+n_z)/n_{tot}\times100\%$，式中：$R$ 为总有效率，n_x 为完全缓解例数，n_y 为显效例数，n_z 为有效例数，n_{tot} 为总例数。

次要指标：①线粒体自噬：治疗前、后，结肠镜病理活检提取适量新鲜肠组织，将聚偏二氟乙烯膜分别放入含有 PTEN 诱导假定激酶（PTEN-induced putative kinase，PINK）1 抗体（CST 公司，货号 2132，按说明书比例稀释）和帕金蛋白抗体（CST 公司，货号 6946，按说明书比例稀释）的一抗溶液中，4℃ 孵育过夜。处理 24 h 后，吸去培养液，加入预热的 Mitotracker Red 染色液，孵育 30 min 标记线粒体；也可同时加入 Lysotracker Red 染色液标记溶酶体。用磷酸盐缓冲盐水清洗细胞后，观察 LC3-GFP 融合蛋白的定位和形态以及线粒体与溶酶体的共定位情况。②炎症因子：治疗前、后，采集两组患者晨空腹 5 mL 静脉血，采用酶联免疫吸附试验法（赛默飞 Pierce™ ELISA Kits 型全自动酶标仪）检测肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-17、IL-23 水平。③肠黏膜屏障功能：治疗前、后，采取患者空腹静脉血 5 mL，存放于含肝素的抗凝管内，通过紫外分光光度法监测 D- 乳酸水平，通过酶联免疫分析法检测二胺氧化酶（diamine oxidase，DAO）、内皮素（endothelin，ET）水平。④临床症状 Mayo 评分：Mayo 评分是国际通用 UC 疾病活动度评估工具，包括临床症状、内镜表现等维度。临床症状常包括排便次数、便血情况、医生临床评估等，观察并记录患者腹痛、腹泻、黏液血便及总分，评分范围 0 ～ 12 分，用于判断疾病活动度，≤ 2 分为缓解，3 ～ 5 分为轻度活动等，分值越高症状越重。

1.4 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件处理，计量资料如符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较采用 t 检验；如不符合正态分布，以中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

至研究结束，观察组中途退出治疗 2 例，最终完成 46 例；对照组转院治疗 3 例，最终完成 45 例。两组一般资料无明显差异（$P>0.05$），可比较，见表 1。

表 1 两组基线资料比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

项目		观察组 (n=46)	对照组 (n=45)	χ^2/t值	P值
性别（男/女）/n		21/25	23/22	0.271	0.602
年龄/岁		42.37±10.96	41.95±10.38	0.188	0.852
病程/年		4.13±1.05	4.08±1.02	0.230	0.818
病变范围/n(%)	直肠	10(21.74)	8(17.78)	0.342	0.843
	左半结肠	17(36.96)	16(35.56)		
	全结肠	19(41.30)	21(46.67)		
病变类型/n(%)	初发型	7(15.22)	10(22.22)	0.735	0.391
	慢发性型	39(84.78)	35(77.78)		

2.2 两组疗效比较

治疗后，观察组完全缓解 6 例（13.04%），显效 23 例（50.00%），有效 9 例（19.57%），无效 8 例（17.39%），总有效 38 例（82.61%）；对照组完全缓解 2 例（4.44%），显效 20 例（44.44%），有效 6

例（13.33%），无效 10 例（22.22%），总有效 28 例（62.22%）。观察组总有效率高于常规治疗组，差异有统计学意义（$\chi^2=4.745$，$P<0.05$）。

2.3 两组线粒体自噬比较

治疗前，两组 PINK1、帕金蛋白水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗 8 周后，两组患者 PINK1、Parkin 蛋白水平较治疗前均升高（$P<0.05$），且观察组高于对照组，见表 2。

表 2 两组线粒体自噬比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of mitochondrial autophagy between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	PINK1		帕金蛋白	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=46）	1.01±0.08	2.88±0.16*	0.96±0.07	2.95±0.13*
对照组（n=45）	1.03±0.07	2.79±0.18*	0.94±0.06	2.89±0.11*
t值	1.268	2.522	1.462	2.374
P值	0.208	0.013	0.147	0.019

注：较治疗前，*$P<0.05$。

Note: vs. before treatment, *$P<0.05$.

2.4 两组炎症因子比较

治疗前，两组 TNF-α、IL-17、IL-23 水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗 8 周后，两组患者 TNF-α、IL-17、IL-23 水平较治疗前均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$），见表 3。

2.5 两组肠黏膜屏障功能比较

治疗前，两组 D- 乳酸、DAO、ET 水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗 8 周后，两组患者 D- 乳酸、DAO、ET 水平较治疗前均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$），见表 4。

2.6 两组临床症状 Mayo 评分比较

至治疗结束，观察组腹痛、腹泻、黏液血便评分及总评分均低于对照组（$P<0.05$），见表 5。

3 讨论

UC 表现为直肠黏膜和黏膜下层连续性炎症，其发病机制目前尚不完全清楚，但普遍认为是由多

表 3 两组炎症因子比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of inflammatory factors between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	TNF-α/μg·L^{-1}		IL-17/ng·L^{-1}		IL-23/ng·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=46）	51.17±9.01	36.31±5.27*	450.15±35.68	321.62±30.79*	834.91±47.62	463.74±35.83*
对照组（n=45）	50.63±9.05	39.46±5.21*	452.39±35.47	342.71±31.43*	832.96±47.65	481.21±35.17*
t值	0.285	2.867	0.300	3.233	0.195	2.347
P值	0.776	0.005	0.765	0.002	0.846	0.021

注：较治疗前，*$P<0.05$。

Note: vs. before treatment, *$P<0.05$.

表 4 两组肠黏膜屏障功能比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of intestinal mucosal barrier function between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	D-乳酸/mg·L^{-1}		DAO/U·L^{-1}		ET/U·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=46）	8.74±2.95	6.05±1.29*	24.63±6.71	13.56±3.42*	0.79±0.18	0.41±0.14*
对照组（n=45）	8.67±2.91	6.74±1.33*	24.51±6.65	15.27±3.44*	0.75±0.16	0.50±0.15*
t值	0.114	2.512	0.086	2.378	1.119	2.959
P值	0.909	0.014	0.932	0.019	0.266	0.004

注：较治疗前，*$P<0.05$。

Note: vs. before treatment, *$P<0.05$.

表 5 两组临床症状 Mayo 评分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）
Table 5 Comparison of Mayo scores for clinical symptoms between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

组别	腹痛	腹泻	黏液血便	总分
观察组（n=46）	0.97±0.16	0.85±0.14	0.92±0.15	0.93±0.13
对照组（n=45）	1.05±0.18	0.91±0.13	0.99±0.14	1.01±0.15
t值	2.242	2.117	2.300	2.721
P值	0.027	0.037	0.024	0.008

因素相互作用所致，包括遗传因素、环境因素、免疫因素及肠道微生态失衡等[6—7]。其中，免疫异常是 UC 发病的关键因素，患者免疫系统异常引发肠道黏膜持续炎症，并导致一系列病理生理变化[8—9]。美沙拉嗪属于氨基水杨酸类药物，能抑制肠壁炎症和前列腺素、白三烯生成，减少肥大细胞引起的炎症放大，改善 UC 症状；维得利珠单抗作为人源化单抗，可避免肠外脱靶作用，有效抑制肠道炎症[10—11]。

UC 患者常有线粒体功能异常和氧化应激水平升高的病理生理改变，线粒体自噬在这一过程中可能发挥重要作用。PINK1、帕金蛋白是线粒体自噬过程中的关键蛋白，二者通过介导受损线粒体的识别和降解，维持线粒体稳态和能量代谢平衡。当发生 UC 时，由于炎症反应和氧化应激等因素作用，线粒体功能受损，PINK1、Parkin 蛋白表达可能下调[12]。本研究中，观察组治疗后 PINK1、Parkin 蛋白水平高于对照组，分析因维得利珠单抗可能通过上调 PINK1、Parkin 蛋白表达，促进线粒体自噬，从而减轻肠道炎症。此外，观察组 TNF-α、IL-17、IL-23、D- 乳酸、DAO 及 ET 水平低于对照组。结合既往研究[13—15]分析，肠黏膜屏障功能为维持肠道内环境稳定的重要因素，TNF-α、IL-17 和 IL-23 是 UC 发病过程中重要促炎细胞因子，其通过激活免疫细胞、促进炎症介质产生和释放，加重肠道炎症反应和肠黏膜屏障功能受损。维得利珠单抗能通过减轻肠道炎症和促进黏膜修复，显著提升肠黏膜屏障功能；与美沙拉嗪肠溶片联用时，可结合胃肠道黏膜 T 淋巴细胞表面的整合素，阻断 T 细胞向炎症部位迁移，从而减轻炎症、促进修复，并改善屏障功能[13]。

在治疗有效率和 Mayo 评分方面，观察组治疗后有效率高于常规治疗组，且腹痛、腹泻、黏液血便评分及总评分均低于常规治疗组。分析因美沙拉嗪肠溶片通过抑制炎症介质的产生和释放，发挥直接的抗炎作用；维得利珠单抗能促使抗效应 T 细胞迁移至肠道黏膜，诱导症状缓解并加速黏膜愈合，两种药物联合从不同的病理生理途径对 UC 进行治疗，维持病情稳定，提高临床疗效。作为靶向 α4β7 整合素的重组全人源化单克隆抗体，维得利珠单抗通过阻断该整合素与 MAdCAM-1 的结合发挥作用。MAdCAM-1 由肠道血管内皮细胞表达，其结合被阻断后，可抑制 T 淋巴细胞向肠道黏膜的迁移，进而缓解局部炎症。这一过程虽不直接参与线粒体自噬分子调控，但可通过炎症微环境的改变，间接影响线粒体自噬动态平衡，尤其在炎症性肠病中两者存在潜在的交互作用。

炎症性肠病患者肠道持续炎症，可导致线粒体功能障碍，表现为线粒体膜电位下降、活性氧过度生成及线粒体 DNA 损伤，触发线粒体自噬以清除异常线粒体，维持细胞稳态[15]。本研究结果提示慢性炎症环境中线粒体自噬调控可能失衡，如 TNF-α、IL-6 等的炎症因子可能通过激活核因子 -κB 信号通路，抑制 PINK1/ 帕金蛋白依赖性线粒体自噬，导致受损线粒体堆积；炎症诱导的氧化应激可能过度激活非选择性自噬，加剧细胞损伤。维得利珠单抗通过抑制 T 淋巴细胞浸润，可降低肠道局部炎症因子水平，缓解炎症对线粒体自噬的抑制作用。

4 结论

综上所述，维得利珠单抗辅助治疗 UC 效果显著，可提高患者 PINK1、帕金蛋白含量，其作用机制可能涉及抑制炎症引起的线粒体损伤、促进线粒体自噬调节、影响自噬相关信号通路及基因表达等。

然而，本研究时间较短且样本量不足，未来应扩大样本量，深入探讨该方案对线粒体自噬的影响和机制，为UC治疗开辟新途径。

参考文献：

[1] 黄玉珍, 刘万里, 吴昊, 等. 健脾利湿解毒合剂治疗溃疡性结肠炎脾虚湿毒证的随机双盲安慰剂对照研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(1): 69-73.

[2] 许湘, 阎鹏光, 马也, 等. 布拉氏酵母菌辅助治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性评估[J]. 中华消化杂志, 2025, 45(1): 50-57.

[3] WANGCHUK P, YESHI K, LOUKAS A. Ulcerative colitis: clinical biomarkers, therapeutic targets, and emerging treatments[J]. Trends Pharmacol Sci, 2024, 45(10): 892-903.

[4] 苏海水, 方松林, 蔡加锭, 等. 布拉氏酵母菌胶囊联合美沙拉嗪肠溶片治疗溃疡性结肠炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(24): 3548-3552.

[5] 刘刚, 韩洪秋. 中国溃疡性结肠炎诊治规范的解析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(9): 785-788.

[6] 朱凤池, 杨静, 刘超, 等. 参苓白术丸联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(4): 715-718.

[7] CALMEJANE L, LAHARIE D, KIRCHGESNER J, *et al*. Review article: updated management of acute severe ulcerative colitis: from steroids to novel medical strategies[J]. United European Gastroenterol J, 2023, 11(8): 722-732.

[8] 钟友宝, 黄佳琦, 黄莉, 等. 补脾益肠丸干预Notch信号重塑Th17/Treg细胞平衡治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(7): 3072-3079.

[9] 蒋华, 武国营, 蒋荣伟. 柴胡疏肝散联合美沙拉嗪肠溶片治疗溃疡性结肠炎的疗效及对炎症因子及血流动力学指标的影响[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(5): 745-747.

[10] 王洁, 王蔷, 刘俊红, 等. 补脾益肾方联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎[J]. 中医学报, 2024, 39(4):859-864.

[11] D AMICO F, MAGRO F, DIGNASS A, *et al*. Practical management of mild-to-moderate ulcerative colitis: an international expert consensus[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 18(8): 421-430.

[12] 尤雯丽, 谷健, 代艳芬, 等. 高压氧联合痛泻合剂灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对线粒体自噬的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2025, 32(4): 344-348.

[13] 刘琪, 张嘉刚, 张海梅, 等. 维得利珠单抗治疗溃疡性结直肠炎效果及对Th22细胞亚群、肠黏膜屏障功能的影响[J]. 临床消化病杂志, 2024, 36(5): 323-327.

[14] 蒋世芳, 曹立军, 贺学强, 等. 美沙拉秦联合昂丹司琼对溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障功能及炎症因子水平的影响[J]. 中国医药, 2023, 18(8): 1211-1215.

[15] 卢佳豪, 方露燕, 曹曙光, 等. 维得利珠单抗治疗溃疡性结肠炎的疗效及其影响因素[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(39): 3669-3675.

（编辑：虞　瑛）