·新药述评与论坛·

炎症性肠病治疗的新选择:肠道选择性整合素抑制剂维得利珠单抗

李慧博[1,2],刘　芳[1,2],翟所迪[1,2]
(1 北京大学第三医院药剂科,北京 100191;2 北京大学医学部药物评价中心,北京 100191)

[摘要] 随着新型生物制剂作为治疗中/重度溃疡性结肠炎和克罗恩病更有效药物的出现,掌握其药理学作用机制、药动学参数以及临床疗效、安全性和经济性特征,对于炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)治疗的选择至关重要。维得利珠单抗(vedolizumab)作为一种新型肠道选择性单克隆抗体药物,可特异性结合 $\alpha_4\beta_7$ 整合素,阻止炎症细胞迁移到肠道,抑制肠道炎症反应,有较好的临床疗效和安全性。本文对新型生物制剂治疗 IBD 的作用机制、药动学、临床疗效、安全性和经济性进行综述,以期为临床应用提供参考。

[关键词] 炎症性肠病;维得利珠单抗;作用机制;药动学/药效学;临床疗效;安全性
[中图分类号] R975　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)20-1841-05

A new treatment option of inflammatory bowel disease: gut selective integrin inhibitor-vedolizumab

LI Hui-bo[1,2], LIU Fang[1,2], ZHAI Suo-di[1,2]
(1 *Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing* 100191, *China*; 2 *Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing* 100191, *China*)

[**Abstract**] With the emergence of new biological agents as more effective drugs for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease, it is critical to understand their mechanisms, pharmacological characteristics and related clinical efficacy, safety and economic characteristics for the optimal treatment of inflammatory bowel disease (IBP). Vedolizumab is a new type of gut-selective monoclonal antibody that can specifically bind to $\alpha_4\beta_7$ integrin, prevent inflammatory cells from migrating to the intestine, inhibit intestinal inflammation, and has demonstrated satisfactory clinical efficacy and safety profiles. This article reviewed the mechanisms of action, pharmacokinetic/pharmacodynamic characteristics, clinical efficacy, safety and economy of vedolizumab, in order to provide guidance for clinical practice.

[**Key words**] inflammatory bowel disease; vedolizumab; pharmacology; pharmacokinetics/pharmacodynamics; clinical efficacy; safety

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。随着对 IBD 免疫发病机制的深入研究,其治疗模式已从传统治疗方案逐渐转向以炎症相关通路为作用靶点的生物制剂治疗方案[1-6]。与传统药物相比,肿瘤坏死因子 α(TNF-α)抑制剂极大地改善了中/重度 IBD 患者的治疗预后[7-10],但仍有 20% ~40% 的患者对其诱导治疗无应答,或者达到临床缓解后仍有高达 30% ~40% 的患者会出现继发性失应答[11-13]。此外,TNF-α 抑制剂可

[基金项目] 国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2018ZX09201016):消化系统炎性疾病新药临床评价技术平台建设
[作者简介] 李慧博,女,硕士,主要从事临床药物治疗、循证药物评价和治疗药物监测工作。联系电话:(010)82265740,E-mail:lihuibo@bjmu.edu.cn。
[通讯作者] 翟所迪,男,主任药师,教授,主要从事循证药物评价研究。联系电话:(010)82266686,E-mail:zhaisuodi@163.com。

能出现输注反应以及增加严重感染和恶性肿瘤的发生风险[14-16]。

炎症细胞的浸润迁移是 IBD 进程的重要特征之一[17]。以整合素作为治疗靶点能阻断循环免疫细胞表面的整合素与胃肠道血管内皮黏附分子间的相互作用,进而阻止免疫炎症细胞迁移至肠道炎症组织[6]。维得利珠单抗为 $\alpha_4\beta_7$ 整合素抑制剂,于 2014 年先后在美国和欧盟批准上市,2020 年 3 月获得国家药品监督管理局(NMPA)批准,适用于治疗对传统治疗或 TNF-α 抑制剂应答不充分、失应答或不耐受的中/重度活动性 UC 和 CD 的成年患者。建议给药剂量为 300 mg·次$^{-1}$,在第 0,2 和 6 周以及随后每 8 周给药 1 次,静脉输注给药[19]。维得利珠单抗是当前 IBD 领域唯一的肠道选择性生物制剂,已在全球 60 多个国家得到广泛应用[18]。本文对维得利珠单抗治疗 IBD 的作用机制、药动学/药效学(PK/PD)、临床疗效、安全性和经济性进行描述性分析,以期为临床应用提供参考。

1 作用机制

1.1 整合素在 IBD 发病中的作用 整合素为异二聚体跨膜受体,可表达于多种细胞表面,迄今已识别出 18 种 α 和 8 种 β 整合素亚单位,可形成至少 24 种异二聚体[20]。淋巴细胞和单核细胞主要表达 $\alpha_4\beta_1$ 或 $\alpha_4\beta_7$ 整合素,$\alpha_4\beta_1$ 整合素识别血管细胞黏附分子-1(VCAM-1),在介导淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和自然杀伤细胞向多个组织[包括中枢神经系统(CNS)]的迁移中起着决定性作用;$\alpha_4\beta_7$ 整合素特异性表达于肠道归巢淋巴细胞上,主要与在肠道内皮细胞上表达的黏膜地址素细胞黏附分子-1(MAdCAM-1)结合,介导淋巴细胞向肠道的迁移[17,20]。

1.2 特异性结合肠道 $\alpha_4\beta_7$ 整合素 那他珠单抗是首个被批准用于治疗 CD 的抗整合素类药物,与 $\alpha_4\beta_7$ 和 $\alpha_4\beta_1$ 整合素异二聚体均能结合,在抑制 $\alpha_4\beta_1$ 整合素和 VCAM-1 相互作用的同时,也抑制了 T 淋巴细胞向 CNS 的转运,损害了 CNS 的免疫监视功能,可促使突变的 John Cunningham(JC)病毒侵袭 CNS,引起进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)。鉴于药物的安全性因素,那他珠单抗仅适用于难治性 CD[20-21]。

维得利珠单抗为重组人源化免疫球蛋白 G1(IgG1)单克隆抗体,特异性地拮抗 $\alpha_4\beta_7$ 整合素,与 $\alpha_4\beta_1$ 整合素无亲和力,进而阻断活化的 $\alpha_4\beta_7$ 整合素与其配体 MAdCAM-1 的结合,阻止 T 淋巴细胞迁移到肠道炎症区域,选择性抑制肠道炎症反应[17,20]。维得利珠单抗与肠道 $\alpha_4\beta_7$ 整合素的特异性结合作用避免了因干扰其他整合素的生物学作用而导致肠外脱靶效应。不同于其他治疗 IBD 的系统性生物制剂[例如 TNF-α 抑制剂和白介素-12/23(IL-12/23)拮抗剂],维得利珠单抗是目前唯一的肠道选择性生物制剂,无全身性免疫抑制作用,避免了与系统治疗相关的安全性问题[20]。

2 PK/PD 特征

2.1 PK[26-28] Ⅱ期临床研究数据显示,维得利珠单抗在 2 ~ 10 mg·kg^{-1}剂量范围内的峰值浓度和给药间隔期的药时曲线下面积与给药剂量呈正相关性。群体 PK 分析结果显示,维得利珠单抗 300 mg 诱导治疗第 6 周时,在 UC(GEMINI 1 研究)和 CD(GEMINI 2 和 GEMINI 3 研究)患者中的平均血清谷浓度相似,分别为 27.9,26.8 和 26.5 μg·mL^{-1};每 8 周 1 次维持治疗第 46 周时,在 UC(GEMINI 1)和 CD(GEMINI 2)患者中的平均谷浓度分别为 11.2 和 13.0 μg·mL^{-1}[26-27]。维得利珠单抗在 UC 和 CD 患者中的稳态分布容积(V_{ss})均为 4.84 L。健康志愿者单次静脉输注维得利珠单抗 450 mg 后,在脑脊液中检测不到维得利珠单抗水平。维得利珠单抗在治疗浓度下以线性方式消除为主,其在 UC 和 CD 患者中的线性清除率(CLL)相似,消除半衰期($t_{1/2}$)为 25.5 d。合并用药(如同时使用甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤或氨基水杨酸制剂)或既往使用过 TNF-α 抑制剂等对维得利珠单抗 CLL 无临床相关影响。

极度肥胖(体重 > 120 kg)和极低白蛋白血症(白蛋白 < 3.2 g·dL^{-1}, 70 kg)会提高维得利珠单抗的药物清除率,具有潜在的临床相关性。其他因素如疾病类型、年龄、性别、种族、疾病活动度、粪便钙卫蛋白水平、C-反应蛋白水平、既往抗 TNF-α 治疗史和抗药物抗体水平对维得利珠单抗 PK 参数无影响。

2.2 PD[26-29] 已有研究证实了维得利珠单抗在 IBD 治疗中存在剂量-效应正相关性[28]。对 GEMINI 系列研究中维得利珠单抗在 UC 或 CD 患者中谷浓度的四分位数分析结果显示,更高的维得利珠单抗血清浓度(> 16.0 ~ 17.1 μg·mL^{-1})与其诱导治疗后更高的临床缓解率相关。法国一项针对 47 例既往抗 TNF-α 治疗无应答的患者研究显示,第 6 周时维得利珠单抗较低的谷浓度水平(< 19.0 μg·mL^{-1})与

需要追加给药剂量相关;且所有接受了追加给药方案治疗的患者后继均获得了临床应答。

以上研究提示,治疗药物监测(TDM)或有利于优化维得利珠单抗的个体化给药方案,改善预后参数,尤其对于既往抗 TNF-α 治疗失败患者。但由于当前数据有限,仍需进一步的前瞻性研究来明确维得利珠单抗的个体化剂量和优化给药方案。

2.3 药物相互作用 在 UC 和 CD 成年患者中开展的维得利珠单抗与糖皮质激素、免疫调节剂(硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤)和氨基水杨酸盐的合并用药研究分析表明,合并用药对维得利珠单抗药动学无有临床意义的影响[26]。

3 临床疗效

3.1 治疗 UC GEMINI 1 研究结果显示,对于中-重度活动性成人 UC 患者,维得利珠单抗治疗 52 周相比安慰剂可显著提高临床应答率(41.8%)、临床缓解率(41.8%)和黏膜愈合率(51.6%)[30]。GEMINI LTS 研究显示,对于 GEMINI 1 研究诱导期有临床应答的患者,持续使用维得利珠单抗治疗在第 104 周和第 152 周时的临床缓解率分别为 88% 和 96%;对于 GEMINI 1 研究维持期提前退出的患者,增加剂量至每 4 周 1 次,52 周之后的临床应答率和临床缓解率分别为 41% 和 28%,提示对于应答下降的患者,增加频率至每 4 周 1 次可能会使其获益[31]。

治疗 IBD 的生物制剂第一项“头对头”比较的临床研究(VARSITY)[32]显示,中/重度活动性 UC 患者接受维得利珠单抗治疗 52 周的临床缓解率(31.3% vs 22.5%,$P=0.006$)和黏膜愈合率(39.7% vs 27.7%,$P<0.001$)、持久临床缓解率(18.3% vs 11.9%,$P<0.05$)和组织学缓解率(37.6% vs 19.9%,$P<0.05$)均显著高于阿达木单抗。一项网络 Meta 分析纳入了维得利珠单抗、阿达木单抗、英夫利西单抗、戈利木单抗、乌司奴单抗和托法替布用于治疗中/重度 UC 患者的 19 项随机对照研究(RCT)显示[33],与其他生物制剂和托法替布相比,维得利珠单抗更好地平衡了获益和风险,治疗 UC 具有更高的净临床获益[33]。

3.2 治疗 CD GEMINI 2 研究结果显示,中/重度活动性成人 CD 患者接受维得利珠单抗治疗第 6 周和第 52 周时的临床缓解率分别为 14.5% 和 39.0%,均显著高于安慰剂组[34]。GEMINI 3 研究显示,在既往抗 TNF-α 治疗失败的患者中,维得利珠单抗治疗第 10 周时的临床缓解率 26.6%,显著高于安慰剂组 12.1%[35]。维得利珠单抗在未接受过抗 TNF-α 治疗的患者中疗效更显著[34-36]。GEMINI LTS 研究显示,对于 GEMINI 2 研究诱导期有临床应答的患者,持续使用维得利珠单抗治疗在第 104 周和第 152 周时的临床缓解率分别为 83% 和 89%;对于 GEMINI 2 研究维持期提前退出的患者,增加剂量至每 4 周 1 次,52 周之后的临床应答率和临床缓解率分别为 47% 和 32%,提示对于应答下降的患者,增加频率至每 4 周 1 次可能会使其获益[36]。

VERSIFY 研究[38]进一步证实,难治性 CD 患者使用维得利珠单抗治疗可获得内镜缓解[克罗恩病简化内镜(SES-CD)评分≤4]、临床缓解和影像学缓解[核磁共振成像(MRI)活动度评分 <7 分],第 26 周和第 52 周时的内镜缓解率分别为 11.9%(主要终点)和 17.9%,临床缓解率分别为 41.6% 和 50.0%,影像学缓解率分别为 21.9% 和 38.1%[38]。

目前尚缺乏 CD 治疗领域中的生物制剂“头对头”比较研究。在安全性方面,也未发现各生物制剂与安慰剂组相比在严重不良事件的发生率上有显著差异,但阿达木单抗治疗组的任何感染发生率与安慰剂组相比更高[39]。

4 安全性

4.1 总体不良反应 Colombel 等[40]汇总分析了维得利珠单抗长达 5 年的安全性特征。维得利珠单抗组暴露调整后的不良事件(adverse events,AEs)和严重不良事件(serious adverse events,SAEs)发生率相比安慰剂组更低(总体 AEs 发生率分别为 247.8 和 419.4 次·100 患者年$^{-1}$;SAE 发生率分别为 20.0 和 28.3 次·100 患者年$^{-1}$)。维得利珠单抗的长期治疗并未增加 AE 和 SAE 的发生率。与 TNF-α 抑制剂治疗相关的罕见严重非感染性 AEs,例如充血性心力衰竭加重或脱髓鞘病变,在维得利珠单抗治疗期间未见报告[40]。

4.2 感染及严重感染 Colombel 等[40]的研究结果显示,维得利珠单抗组发生任何感染或严重感染的风险未高于安慰剂组(63.5·100 患者年$^{-1}$ vs 82.9·100 患者年$^{-1}$),感染严重程度多为轻/中度;严重感染(如艰难梭菌感染、脓毒症和结核分支杆菌感染)不常见,发生率 <0.6%[40]。美国 VICTORY 联盟的真实世界研究结果显示,接受维得利珠单抗治疗的 IBD 患者与抗 TNF-α 单药治疗者相比,发生严重感染和 SAE 的比率更低[41]。

4.3 输注相关反应 维得利珠单抗的大部分输注

相关反应(IRR)为轻度或中度,报告的症状包括呼吸困难、支气管痉挛、荨麻疹、潮红、皮疹、血压升高和心率加快等,停止输注并进行抗组胺药物治疗和氢化可的松静脉注射后,症状可得到缓解,很少因IRR导致药物停用[19,40]。Colombel等[40]的分析结果显示,6项研究中各自报告的输注相关反应均≤5%。

4.4 免疫原性 对于在GEMINI 1和GEMINI 2研究中接受了维得利珠单抗连续治疗长达52周的患者,抗维得利珠单抗抗体(AVA)的检出率仅为4%(56/1 434),且免疫原性发生率不会随着时间而增加[40]。另Van Den Berghe等[42]的研究结果显示,维得利珠单抗的免疫原性并非导致治疗失败的驱动因素,AVA的出现不会增加IBD患者的治疗停药率。

4.5 其他AEs 在UC和CD临床研究中接受维得利珠单抗治疗的患者中,恶性肿瘤的发生率与在IBD患者中常规观察到的一致[40];在总体安全性分析人群中,仅有4例接受维得利珠单抗治疗的患者报告了严重结核(TB)感染[40]。

维得利珠单抗相较于其他IBD治疗药物的安全性优势在于其肠道选择性作用机制,从而避免了系统免疫抑制导致的系列AEs[21]。维得利珠单抗良好的获益-风险特征,体现了其在IBD的长期达标治疗中的重要地位,被欧洲克罗恩病和结肠炎组织(ECCO)、美国胃肠病学院(ACG)指南和美国胃肠病协会(AGA)指南推荐作为IBD的一线生物制剂[43-47]。

5 经济性

基于中国卫生体系开展的研究显示,维得利珠单抗具有经济学方面的优势。当与传统治疗方案(氨基水杨酸类药物、糖皮质激素以及免疫抑制剂)相比较时,维得利珠单抗在UC和CD上均多获得1.40质量调整生命年(QALYs),同时由于在手术、住院等方面医疗资源的节约,维得利珠单抗终生治疗成本显著低于传统方案[48]。在UC治疗中,维得利珠单抗比英夫利西单抗多获得0.284 QALYs,同时累积成本比英夫利西单抗高13 150元,两者之间的增量成本效果比(ICER)为46 389元·$QALYs^{-1}$,低于2019年中国人均GDP的意愿支付阈值,因此维得利珠单抗相比英夫利西单抗更具有经济学优势[49]。

6 展望

随着维得利珠单抗在IBD治疗领域的广泛应用,以及对T淋巴细胞介导肠道炎症的认知取得的重大进展,促进了抗效应T细胞向肠道黏膜迁移药物的研发。除了针对整合素的靶向药物外,针对趋化因子及趋化因子受体的靶向药物、针对内皮细胞配体的靶向药物以及调节淋巴细胞循环的药物也在研究进程之中。目前正进入临床试验中的抗整合素药物包括:etrolizumab(抗$\alpha_4\beta_7$和$\alpha_E\beta_7$整合素单克隆抗体,皮下注射)、AJM300(α_4整合素抑制剂,口服)和abrilumab(人源化抗$\alpha_4\beta_7$ IgG2,皮下注射)等。随着IBD基础及临床研究的不断深入,会有更多的新型药物应用到临床,将为临床医生和IBD患者拓宽治疗药物的选择范围及推动IBD个体化治疗有重要的意义[6,50]。

[参 考 文 献]

[1] GRAHAM DB, XAVIER RJ. From genetics of inflammatory bowel disease towards mechanistic insights[J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(8):371-378.

[2] HANAUER SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12(Suppl 1):S3-S9.

[3] WALLACE KL, ZHENG LB, KANAZAWA Y, *et al*. Immunopathology of inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(1):6-21.

[4] PEYRIN-BIROULET L, CIEZA A, SANDBORN WJ, *et al*. International Programme to Develop New Indexes for Crohn's Disease (IPNIC) group. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health[J]. *Gut*, 2012, 61(2):241-247.

[5] COSKUN M, STEENHOLDT C, DE BOER NK, *et al*. Pharmacology and optimization of thiopurines and methotrexate in inflammatory bowel disease[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(3):257-274.

[6] PARK SC, JEEN YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(17):1868-1880.

[7] ORLANDO A, ARMUZZI A, PAPI C, *et al*. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(1):1-20.

[8] FORD AC, SANDBORN WJ, KHAN KJ, *et al*. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(4):644-659.

[9] FEAGAN BG, LÉMANN M, BEFRITS R, *et al*. Recommendations for the treatment of Crohn's disease with tumor necrosis factor antagonists: an expert consensus report[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(1):152-160.

[10] SCRIBANO ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(23):2457-2467.

[11] MCLEAN LP, SHEA-DONOHUE T, CROSS RK. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Immunotherapy*, 2012, 4(9):883-898.

[12] PEYRIN-BIROULET L, LÉMANN M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(8):870-879.

[13] GISBERT JP, MARÍN AC, MCNICHOLL AG, *et al*. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(7):613-623.

[14] AKOBENG AA, SANDBORN WJ, BICKSTON SJ, *et al*. Tumor

necrosis factor-alpha antagonists twenty years later: what do Cochrane reviews tell us? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014,20(11): 2132 - 2141.
[15] HANAUER SB. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: overview of randomized clinical studies[J]. *Rev Gastroenterol Disord*, 2004,4(Suppl 3):S18 - S24.
[16] LEMAITRE M, KIRCHGESNER J, RUDNICHI A, *et al*. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease[J]. *JAMA*, 2017,318(17): 1679 - 1686.
[17] FIORINO G, CORREALE C, FRIES W, *et al*. Leukocyte traffic control: a novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2010,6(4):567 - 572.
[18] Entyvio® (vedolizumab) Approved in Japan for the Treatment of Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease[EB/OL]. (2020 - 06 - 01)[2020 - 03 - 25]. https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/entyvio-vedolizumab-approved-in-japan-for-the-treatment-of-patients-with-moderately-to-severely-active-crohns-disease/.
[19] Entyvio (vedolizumab). Summary of product characteristics (SmPC)[EB/OL]. (2021 - 01 - 13)[2021 - 10 - 28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf.
[20] WYANT T, FEDYK E, ABHYANKAR B. An Overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab[J]. *J Crohns Colitis*, 2016,10(12):1437 - 1444.
[21] BATTAT R, MA C, JAIRATH V, *et al*. Benefit-risk assessment of vedolizumab in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Drug Saf*, 2019,42(5):617 - 632.
[22] Remicade (infliximab). Summary of product characteristics (SmPC)[EB/OL]. (2020 - 11 - 12)[2020 - 03 - 25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf.
[23] Humira (adalimumab). Summary of product characteristics (SmPC)[EB/OL]. (2021 - 01 - 29)[2020 - 03 - 25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf.
[24] Simponi (golimumab). Summary of product characteristics (SmPC)[EB/OL]. (2020 - 11 - 11)[2020 - 03 - 25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_en.pdf.
[25] Stelara (ustekinumab). Summary of product characteristics (SmPC)[EB/OL]. (2021 - 01 - 13)[2020 - 03 - 25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf.
[26] ROSARIO M, DIRKS NL, MILCH C, *et al*. A Review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017,56(11): 1287 - 1301.
[27] ROSARIO M, DIRKS NL, GASTONGUAY MR, *et al*. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015,42(2):188 - 202.
[28] POUILLON L, VERMEIRE S, BOSSUYT P. Vedolizumab trough level monitoring in inflammatory bowel disease: a state-of-the-art overview[J]. *BMC Med*, 2019,17(1):89.
[29] WILLIET N, BOSCHETTI G, FOVET M, *et al*. Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017,15(11): 1750 - 1757.
[30] FEAGAN BG, RUTGEERTS P, SANDS BE, *et al*. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2013,369(8):699 - 710.
[31] LOFTUS EV, COLOMBEL JF, FEAGAN BG, *et al*. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis[J]. *J Crohns Colitis*, 2017,11:400 - 411.
[32] SANDS BE, PEYRIN-BIROULET L, LOFTUS EV JR, *et al*. VARSITY Study Group. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13):1215 - 1226.
[33] JAIRATH V, CHAN K, LASCH K, *et al*. Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess net clinical benefit of ulcerative colitis treatments: a network meta-analysis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(6):711 - 722.
[34] SANDBORN WJ, FEAGAN BG, RUTGEERTS P, *et al*. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*,2013,369(8):711 - 721.
[35] 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.
[36] SANDS BE, SANDBORN WJ, VAN ASSCHE G, *et al*. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017,23(1):97 - 106.
[37] VERMEIRE S, LOFTUS EV, COLOMBEL JF, *et al*. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2017,11(4):412 - 424.
[38] DANESE S, SANDBORN WJ, COLOMBEL JF, *et al*. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(4):1007 - 1018.
[39] SINGH S. Network meta-analysis to inform positioning of biologics in patients with Crohn's disease: Promise and perils[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2019,38 - 39:101614.
[40] 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.
[41] LUKIN D, WEISS A, ANIWAN S, *et al*. DOP009 Comparative safety profile of vedolizumab and tumour necrosis factor-antagonist therapy for inflammatory bowel disease: a multicentre consortium propensity score-matched analysis[J]. *J Crohns Colitis*, 2018,12 (Suppl 1):S036.
[42] VAN DEN BERGHE N, VERSTOCKT B, TOPS S, *et al*. Immunogenicity is not the driving force of treatment failure in vedolizumab-treated inflammatory bowel disease patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019,34(7):1175 - 1181.
[43] HARBORD M, ELIAKIM R, BETTENWORTH D, *et al*. European Crohn's and Colitis Organisation[ECCO]. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative Colitis. Part 2: current management[J]. *J Crohns Colitis*, 2017,11(7):769 - 784.
[44] GOMOLLÓN F, DIGNASS A, ANNESE V, *et al*. ECCO. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1: diagnosis and medical management[J]. *J Crohns Colitis*, 2017,11(1):3 - 25.
[45] RUBIN DT, ANANTHAKRISHNAN AN, SIEGEL CA, *et al*. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019,114(3):384 - 413.
[46] LICHTENSTEIN GR, LOFTUS EV, ISAACS KL, *et al*. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018,113(4):481 - 517.
[47] FEUERSTEIN JD, ISAACS KL, SCHNEIDER Y, *et al*. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee[J]. *Gastroenterol*, 2020(20): 30018-4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006.
[48] SHENG YN, MA L, CHEN J, *et al*. Cost utility analysis of vedolizumab versus conventional therapy for biologic-naïve, moderately to severely active Crohn's disease patients in China[J]. *Value Heal*,2020,23:5534.
[49] SHENG YN, MA L, CHEN J, *et al*. Cost-effectiveness comparison of vedolizumab, infliximab and conventional therapy for the treatment of biologic-naïve, moderately-to-severely active ulcerative colitis patients in China[J]. *Value Heal*,2020,23:S534.
[50] 朱明明, 冉志华. 以控制白细胞迁移通路为靶点的生物制剂和小分子物质治疗炎症性肠病:从基础到临床[J]. 中华炎性肠病杂志, 2020, 4(1):20 - 24.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 01 - 25