

核周型抗中性粒细胞胞浆抗体对维得利珠单抗治疗溃疡性结肠炎的疗效预测研究

刘淑娴, 丁雪丽, 张 湜, 王曰媛, 武 军*

青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘 要

目的: 探讨核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody, p-ANCA)阳性对应用维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)治疗的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者的长期治疗临床疗效的预测价值。方法: 回顾性收集2019年1月至2024年7月在青岛大学附属医院接受VDZ治疗的中重度活动性UC患者共55例, 根据p-ANCA检测结果分为阳性组及阴性组, 于用药 52 ± 8 周时进行疗效评价, 主要包括临床有效率、临床缓解率、内镜好转率及内镜愈合率, 同时比较两组患者药物继发性失应答率及不良反应发生率。结果: 本研究共纳入55例UC患者, 其中p-ANCA阴性组患者33 (60%)例, 阳性组患者22 (40%)例; 与阴性组相比, 阳性组临床缓解率(50.00% vs 21.21%)更高, 其余临床有效率、内镜好转率和内镜愈合率差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗期间, 9 (16.36%)例患者出现继发性失应答, 阴性组患者7 (21.21%)例, 阳性组患者2 (9.09%)例, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$); 18 (32.73%)例患者出现不良反应, 其中p-ANCA阴性组12 (36.36%)例, 阳性组患者6 (27.27%)例, 两组患者对比不具有统计学意义($P > 0.05$)。结论: p-ANCA阳性组的患者在 52 ± 8 周时临床缓解率显著高于阴性组, 提示p-ANCA对VDZ长期疗效具有一定的预测价值; 两组继发性失应答率及不良反应发生率大致相似。

关键词

溃疡性结肠炎, 核周型抗中性粒细胞胞浆抗体, 维得利珠单抗, 临床疗效

Prediction of Therapeutic Effect of Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibody on Vederizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis

Shuxian Liu, Xueli Ding, Hao Zhang, Yueyuan Wang, Jun Wu*

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 刘淑娴, 丁雪丽, 张湜, 王曰媛, 武军. 核周型抗中性粒细胞胞浆抗体对维得利珠单抗治疗溃疡性结肠炎的疗效预测研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 2033-2040. DOI: 10.12677/acm.2025.152566

Abstract

Objective: To explore the predictive value of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) positivity in the long-term clinical efficacy of ulcerative colitis (UC) patients treated with vedolizumab (VDZ). **Methods:** A total of 55 patients with moderately to severely active UC who received VDZ treatment at the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2019 to July 2024 were retrospectively collected and divided into positive and negative groups according to the p-ANCA test results. The efficacy evaluation was carried out at 52 ± 8 weeks, mainly including clinical effective rate, clinical remission rate, endoscopic improvement rate, and endoscopic healing rate. At the same time, the secondary drug non-response rate and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups of patients. **Results:** A total of 55 UC patients were included in this study, including 33 (60%) patients in the p-ANCA negative group and 22 (40%) patients in the positive group; Compared with the negative group, the clinical remission rate of the positive group was higher (50.00% vs 21.21%). There was no statistical significance in the other clinical effective rates, endoscopic improvement rates and endoscopic mucosal healing rates ($P > 0.05$); during treatment, 9 (16.36%) patients had secondary unresponsiveness, 7 (21.21%) patients in the negative group and 2 patients in the positive group (9.09%) cases, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); 18 (32.73%) patients had adverse reactions, including 12 (36.36%) patients in the p-ANCA negative group and 6 (27.27%) patients in the positive group. For example, the comparison between the two groups of patients was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** The clinical remission rate of patients in the p-ANCA positive group at 52 ± 8 weeks was significantly higher than that in the negative group, suggesting that p-ANCA has certain predictive value for the long-term efficacy of VDZ; The rates of secondary non response and adverse reactions were roughly similar between the two groups.

Keywords

Ulcerative Colitis, Perinuclear Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody, Vederizumab, Clinical Efficacy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以腹泻、粘液脓血便及腹痛为主要症状的慢性反复发作的肠道非特异性炎症性疾病,其全球范围内发病率和患病率逐年上升[1][2]。UC目前发病机制尚不明确,可能是遗传因素及环境因素相互作用而引起免疫介导的肠道黏膜损伤[1]。其主要治疗手段是药物治疗,但部分患者对5-氨基水杨酸(5-ASA)制剂及糖皮质激素等传统药物治疗反应不佳,近年来,维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)等生物制剂逐渐上市,UC的治疗已进入生物制剂治疗的时代[3]。VDZ作为一种具有肠道选择性的生物制剂[4],适用于对传统治疗失败或抗肿瘤坏死因子药物等药物应答不佳的中重度活动期成年UC患者的诱导和维持治疗[5]。一项荟萃研究中表明VDZ治疗UC的临床缓解率,在诱导时合并估计率为40%,维持时为45%[6],缺乏能够预测VDZ疗效的生物标志物。抗中性粒细胞胞浆抗体

(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)是一组以中性粒细胞胞浆成分为抗原的自身抗体,主要分为核周型 ANCA (Perinuclear-ANCA, p-ANCA)和胞浆型 ANCA (Cytoplasmic-ANCA)。p-ANCA 主要与抗髓过氧化物酶型 ANCA (Myeloperoxidase-ANCA, MPO-ANCA)相对应,当核周型 ANCA 在间接免疫荧光检测中呈阳性,而 MPO-ANCA 酶联免疫吸附实验(ELISA)检测结果为阴性时,这种情况被称为不典型 p-ANCA。研究发现在 UC 患者 ANCA 阳性率为 30%~80% [7]-[9], p-ANCA 的阳性率为 40%~80%左右[10]-[12]。ANCA 有助于 UC 的早期诊断以及与克罗恩病(CD)的鉴别诊断[13] [14],并有助于评估 UC 的严重程度[10] [15]。ANCA 是英夫利昔单抗(IFX)早期治疗有效的独立危险因素[16]; p-ANCA 阳性与较低的 VDZ 药物谷浓度有关,与此同时,长期缓解的炎症性肠病患者的 VDZ 药物谷浓度明显高于治疗失败组患者[17]。但 p-ANCA 对 UC 患者应用 VDZ 临床疗效是否具有预测价值尚未可知,故本研究旨在明确 p-ANCA 对 VDZ 药物疗效的预测价值,以期为 UC 患者的临床治疗决策提供指导。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性收集 2019 年 1 月至 2024 年 7 月于青岛大学附属医院消化内科确诊的应用 VDZ 治疗并行 p-ANCA 检查的 55 例中重度活动性 UC 患者;纳入标准:1) 患者年龄 ≥ 18 周岁;2) 符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)》中的 UC 诊断标准;3) 注射 VDZ 达 52 ± 8 周以上;4) 临床资料相对完整。排除标准:1) 合并严重的心、肝、肾等重要脏器损伤;2) 合并未治愈的恶性肿瘤患者;3) 合并其他自身免疫性疾病的患者;4) 合并重度活动性感染的患者。

2.2. 研究方法

回顾性收集 UC 患者的性别、发病年龄、用药年龄、病程、体重指数(BMI)、阑尾手术史、肛周疾病史、吸烟史、饮酒史、结核病史、临床分型、内镜表现、肠外表现、并发症、既往用药史、激素疗效、IFX 暴露史、合并用药史、治疗前后相关血清学指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NE)、淋巴细胞计数(LYC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、血白蛋白(Alb)、CRP、ESR]及药物不良反应等。临床类型分为初发型和慢性复发型;肠道病变范围依据蒙特利尔型将 UC 患者分为直肠型(E1)、左半结肠型(E2)、广泛结肠型(E3),疾病严重程度依据改良 Mayo 评分将 UC 患者分为缓解期、轻度活动、中度活动和重度活动;内镜表现采用内镜 MES 评分及内镜 UCEIS 评分;改良 Mayo 评分被用来评估患者临床疗效,观察时间点设为 52 ± 8 周,患者依照 p-ANCA 检测结果分为 p-ANCA 阳性组及 p-ANCA 阴性组,进而比较两组患者人口基线学数据、临床特征、临床疗效等,临床疗效评估指标主要包括临床有效率、临床缓解、内镜好转率及内镜愈合率,疗效评价时间为 52 ± 8 周,主要疗效指标的评价采用改良 Mayo 评分,临床缓解定义为改良 Mayo 评分 ≤ 2 分且无单个分项评分 > 1 分,且 VDZ 应用期间,患者无症状复发、需缩短 VDZ 注射时间及再次联合应用糖皮质激素及免疫抑制剂等情况;临床有效定义为评分相对于基线值的降幅 $\geq 30\%$ 以及 ≥ 3 分,而且便血的分项评分降幅 ≥ 1 分或该分项评分为 0 或 1 分;内镜好转定义为 MES 较治疗前下降 ≥ 1 分;黏膜愈合定义为 MES 为 0 分或 1 分。同时对比两组患者用药期间继发性失应答率及药物不良反应发生率。

2.3. VDZ 应用方案

纳入患者依据《生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见》标准治疗方案,经评估后无禁忌后给予 VDZ 300 mg 静脉输注给药,后间隔 2 周、6 周(即 0-2-6 周完成前三次诱导缓解治疗),随后每间隔 8 周给药 1 次维持治疗。

2.4. ANCA 检测方法

所有纳入患者采集 3 ml 空腹静脉血，离心留血清，采用间接免疫荧光试剂盒检测 p-ANCA，荧光显微镜下特异性荧光判定结果为 p-ANCA 阳性，采用 ELISA 检测 MPO-ANCA。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计分析，符合正态分布的计量资料以 Mean $\pm$ SD 表示，组间比较时采用双侧的独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料以[M (Q₁, Q₃)]表示，组间比较采用非参数检验的 Mann-Whitney U 检验；分类变量资料以例数/%表示，组间比较时采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。同一个体治疗前后的计量资料，若均符合正态分布比较采用配对样本 t 检验，否则采用非参数检验的配对样本 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线数据

本研究共纳入患者 55 例，其中 p-ANCA 阳性组患者 22 例(40%)，阴性组 33 例(60%)；仅有 1 例患者 MPO-ANCA 检测阳性；数据表明，与阳性组相比，p-ANCA 阳性组患者中既往激素有效比例更高($P < 0.05$)，其余两组性别、年龄、病程、疾病严重程度、疾病类型、肠道病变范围、内镜 MES 评分等基线数据对比均无统计学意义($P < 0.05$)，具有可比性；部分患者同时合并使用糖皮质激素进行诱导缓解治疗，激素用量逐步减少直至最终停用。具体见表 1。

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups of patients
表 1. 两组患者基线数据对比

	p-ANCA 阴性组(n = 33)	p-ANCA 阳性组(n = 22)	统计值	P 值
男性, n (%)	22 (66.67)	10 (45.45)	$\chi^2 = 2.44$	0.118
发病年龄(岁), Mean $\pm$ SD	44.70 $\pm$ 11.86	41.23 $\pm$ 13.88	t = 0.99	0.325
用药年龄(岁), Mean $\pm$ SD	51.12 $\pm$ 12.40	48.45 $\pm$ 15.72	t = 0.70	0.486
病程(月), M (Q ₁ , Q ₃)	72.00 (24.00, 120.00)	60.00 (24.00, 84.00)	Z = -0.38	0.704
BMI (kg/m ²), Mean $\pm$ SD	22.18 $\pm$ 2.66	22.87 $\pm$ 2.97	t = -0.90	0.370
疾病严重程度, n (%)			$\chi^2 = 0.12$	0.728
中度活动	21 (63.64)	15 (68.18)		
重度活动	12 (36.36)	7 (31.82)		
疾病类型, n (%)			-	1
初发型	4 (12.12)	2 (9.09)		
慢性复发型	29 (87.88)	20 (90.91)		
肠道病变范围, n (%)			-	0.662
直肠型 E1	2 (6.06)	0 (0.00)		
左半结肠型 E2	7 (21.21)	4 (18.18)		
广泛结肠型 E3	24 (72.73)	18 (81.82)		
内镜 MES 评分, n (%)			$\chi^2 = 0.22$	0.641
MES2 分	6 (18.18)	6 (27.27)		
MES3 分	27 (81.82)	16 (72.73)		

续表

内镜 UCEIS 评分(分), Mean ± SD	6.00 ± 1.62	5.36 ± 1.40	t = 1.50	0.138
改良 Mayo 评分(分), M (Q ₁ , Q ₃)	10.00 (9.00, 11.00)	9.50 (8.00, 11.00)	Z = -0.78	0.433
既往阑尾切除手术病史, n (%)	1 (3.03)	0 (0.00)	-	1
既往有肛周疾病, n (%)	5 (15.15)	0 (0.00)	-	0.076
合并基础疾病, n (%)	12 (36.36)	4 (18.18)	$\chi^2 = 1.326$	0.250
吸烟史, n (%)	7 (21.21)	3 (13.64)	$\chi^2 = 0.127$	0.721
饮酒史, n (%)	6 (18.18)	1 (4.55)	$\chi^2 = 1.153$	0.283
既往肿瘤病史, n (%)	1 (3.03)	1 (4.55)	-	1
结核病史, n (%)	4 (12.12)	3 (13.64)	-	1
潜伏性结核	2 (6.06)	2 (9.09)		
陈旧性结核	2 (6.06)	1 (4.55)		
肠外表现, n (%)	9 (27.27)	7 (31.82)	$\chi^2 = 0.132$	0.716
肠道并发症, n (%)	3 (9.09)	2 (9.09)	$\chi^2 = 0.00$	1
既往应用 5-ASA, n (%)	55 (100.00)	55 (100.00)	-	1
既往应用生物制剂, n (%)	6 (18.18)	3 (13.64)	$\chi^2 = 0.01$	0.941
既往应用免疫抑制剂, n (%)	3 (9.09)	0 (0.00)	$\chi^2 = 0.72$	0.396
既往应用糖皮质激素, n (%)	15 (45.45)	10 (45.45)	$\chi^2 = 0.00$	1
激素疗效, n (%)			-	0.026
激素有效	2 (12.50)	6 (60.00)		
激素抵抗/激素依赖	14 (87.50)	4 (40.00)		
合并应用 5-ASA, n (%)	32 (96.97)	22 (100.00)	-	1
合并应用糖皮质激素, n (%)	14 (42.42)	7 (31.82)	$\chi^2 = 0.63$	0.428

3.2. 临床疗效

纳入患者治疗 52 ± 8 周时, 55 例患者内镜好转率、内镜黏膜愈合率、临床有效率、临床缓解率和无激素缓解率分别为 58.18% (32/55)、32.73% (18/55)、83.64% (46/55)、32.73% (18/55)和 32.73% (18/55), 其中阳性组患者的内镜好转率、内镜黏膜愈合率、临床有效率和临床缓解率为 54.55% (12/22)、45.45% (10/22)、86.36% (19/22)、50.00% (11/22), 阴性组患者的内镜好转率、内镜黏膜愈合率、临床有效率和临床缓解率为 60.61% (20/33)、24.24% (8/33)、81.82% (27/33)和 21.21% (7/33), 其中 p-ANCA 阳性组患者临床缓解率明显高于阴性组, 其差异具有统计学意义($P < 0.05$), 其余各指标均无统计学意义($P > 0.05$), 具体见表 2。共有 18 例患者实现临床缓解, 其中 6 例患者合并应用糖皮质激素诱导缓解, 其激素用量在症状好转后均逐步减量, 30 周内停用, 且病程中未再用糖皮质激素及免疫抑制剂等药物, 52 ± 8 周疗效评估时均为无激素临床缓解。

Table 2. Comparison of the main clinical efficacy of the two groups of patients at 52 ± 8 weeks
表 2. 52 ± 8 周时两组患者主要临床疗效对比

指标	Total	p-ANCA 阴性组 (n = 33)	p-ANCA 阳性组 (n = 22)	统计值	P
内镜好转率, n (%)	32 (58.18)	20 (60.61)	12 (54.55)	$\chi^2 = 0.20$	0.655
内镜愈合率, n (%)	18 (32.73)	8 (24.24)	10 (45.45)	$\chi^2 = 2.70$	0.1
临床有效率, n (%)	46 (83.64)	27 (81.82)	19 (86.36)	$\chi^2 = 0.01$	0.941
临床缓解率, n (%)	18 (32.73)	7 (21.21)	11 (50.00)	$\chi^2 = 4.97$	0.026

3.3. 血清学指标

组间比较显示, 各血清学指标在各时间点比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); 组内比较显示, 与基线时血清学指标比较, p-ANCA 阳性组及阴性组患者中 Hb、Alb 较基线明显上升, PLT 较基线明显下降, 其差异均有统计学意义($P < 0.05$); p-ANCA 阴性组患者 CRP 较基线明显下降, 其差异均有统计学意义($P < 0.05$), 其余各血清学指标在组内比较中均无统计学意义($P > 0.05$) (表 3)。

Table 3. Comparison of serological indicators between the two groups of patients before and after treatment
表 3. 治疗前后两组患者血清学指标比较

血清学指标	p-ANCA 阳性组			p-ANCA 阴性组		
	0 周	治疗 52 ± 8 周	<i>P</i> 值	0 周	治疗 52 ± 8 周	<i>P</i> 值
WBC ($\times 10^9/L$), M (Q ₁ , Q ₃)	7.31 (5.70, 9.06)	6.46 (5.58, 7.80)	0.539	7.13 (6.01, 9.20)	7.34 (5.55, 8.04)	0.213
NE ($\times 10^9/L$), M (Q ₁ , Q ₃)	4.41 (3.56, 5.92)	3.90 (2.66, 5.24)	0.096	4.58 (3.28, 5.66)	3.80 (2.84, 5.50)	0.116
LYC ($\times 10^9/L$), M (Q ₁ , Q ₃)	1.46 (1.16, 2.41)	1.94 (1.55, 2.51)	0.082	1.92 (1.59, 2.70)	2.24 (1.64, 2.69)	0.556
PLT ($\times 10^9/L$), M (Q ₁ , Q ₃)	268.50 (241.00, 314.50)	254.33 ± 54.10	0.003	273.00 (232.00, 370.00)	254.89 ± 89.66	< 0.001
HGB (g), Mean ± SD	113.76 ± 23.96	133.86 ± 14.46	0.001	113.76 ± 23.96	140.57 ± 67.18	0.034
Alb (g/L), Mean ± SD	36.60 ± 5.43	41.32 ± 5.07	0.006	35.75 ± 5.47	41.93 ± 3.36	< 0.001
CRP (mg/L), M (Q ₁ , Q ₃)	3.72 (1.71, 9.65)	2.27 (0.81, 5.58)	0.421	5.42 (1.40, 13.11)	0.93 (0.61, 2.86)	0.001
ESR (mm/h), M (Q ₁ , Q ₃)	12.00 (8.25, 17.50)	10.00 (8.00, 12.50)	0.485	14.00 (7.00, 23.00)	8.00 (6.00, 16.00)	0.186

3.4. 继发性失应答

治疗期间, 9 例(16.36%)患者出现继发性失应答, 阳性组患者 2 例(9.09%), 阴性组患者 7 例(21.21%), 差异不具有统计学意义($P > 0.05$); p-ANCA 阳性组患者中 50% (1/2)重获临床应答, 1 例联用足量糖皮质激素, 重获临床应答, 另 1 例患者后续失随访; p-ANCA 阴性组继发性失应答患者中 28.57% (2/7)重新获得应答, 1 例患者自行停药后再次重启 VDZ 诱导治疗, 另 1 例患者转换为乌帕替尼治疗, 其余患者转换或调整治疗在随访期间未获得临床应答。

3.5. 安全性及不良反应

治疗期间药物总体共 18 例(32.73%)患者出现不良反应事件, 其中 p-ANCA 阴性组 12 例(36.36%), 阳性组患者 6 例(27.27%), 不良反应主要包括轻度输注相关反应、过敏反应、皮疹、体癣、毛囊炎、关节痛、肝功能不全、感染等, 两组患者对比不具有统计学意义($P > 0.05$); 所有患者在用药随访过程中无活动性肺结核、新的乙型肝炎病毒感染、暴发性感染、结肠癌变等严重不良反应; 治疗期间无患者因副作用停用 VDZ 治疗, 出现不良反应的患者在治疗后均好转。

4. 讨论

UC 患者长期治疗目标是改善预后并改善生活质量, 实现长期无激素临床缓解等; 短期治疗目标是诱

导临床缓解并争取实现内镜下黏膜愈合,其中临床反应和缓解被视为 UC 治疗的重要指标[18]。临床医师应根据患者的临床表现选用并合理转换 UC 治疗方案[19]。关于 VDZ 的临床疗效,欧洲的一项研究中显示 UC 患者接受 VDZ 治疗 52 周时临床缓解率为 73.8% [20]。Huang K 等人的一项研究中显示接受 VDZ 的中重度 UC 患者第 52 周时的临床有效率和临床缓解率分别为 68.8% (44/64)和 64.1% (41/64);第 52 ± 8 周时的内镜好转率和黏膜愈合率分别为 70.6% (12/17)和 35.3% (6/17) [21]。本研究期间数据显示在治疗 52 ± 8 周时的临床有效率、临床缓解率、内镜好转率和内镜黏膜愈合率分别为 83.64% (46/55)、32.73% (18/55)、58.18% (32/55)和 32.73% (18/55),相比之下,本研究 VDZ 临床缓解率明显低于既往研究,可能与纳入患者内镜下疾病活动度较高相关,其余数据与以往数据相仿。两组患者对比,阳性组患者在 52 ± 8 周时临床缓解率明显高于阴性组,可能提示 p-ANCA 阳性患者应用 VDZ 长期疗效优于阴性患者;而 Liefferinckx C 等人的研究中表明,VDZ 诱导治疗第 6 周时,长期缓解的炎症性肠病患者的 VDZ 药物谷浓度明显高于治疗失败组患者(33 vs. 24 μg/ml, $P = 0.02$);维持黏膜愈合的患者在第 6 周时 VDZ TL 明显高于轻度(26 μg/ml)或重度内镜活动(20.8 μg/ml)的患者。研究同时发现 p-ANCA 阳性与较低的 TL 相关[17],可能提示 p-ANCA 阳性的炎症性肠病患者疗效低于阴性组患者,与本研究结果不一致,可能与本研究中样本量较小,部分病例合并应用激素及其他药物治疗,以后仍需要纳入更多的数据及开展多中心前瞻性研究来验证 p-ANCA 与 VDZ 临床疗效的关系。本研究发现 p-ANCA 阳性组患者既往激素有效率显著高于阴性组,目前尚无研究证明 p-ANCA 与 UC 激素疗效相关[11] [22]。在 UC 药物选择和应用 VDZ 的过程中,需要综合考虑患者的个体情况,严格按照治疗指南和临床经验进行治疗和监测,以达到最佳的治疗效果。

Shmidt 在一项多中心回顾性研究中报道,采用维得利珠单抗治疗的溃疡性结肠炎患者在 6 个月和 12 个月药物累积失应答率分别为 18%和 39% [23]。本研究期间共 9 (16.36%)例患者出现继发性失应答,p-ANCA 阳性组及阴性组出现继发性失应答情况无差异。谢颖等人研究表明(22 ± 4)周内镜缓解是避免继发性失应答的独立保护因素($HR = 2.71$, 95%CI: 1.30~5.62, $P = 0.008$) [24]。临床工作中应有效避免 VDZ 继发性失应答,提高药物疗效,以便于更好地控制 UC 患者的病情,改善患者的生活质量和长期预后。

我们研究发现 pANCA 对 VDZ 引起的不良反应无明显预测作用。以往研究中 VDZ 表现出良好的安全性,Huang K 等人的研究中出现的不良事件是皮疹,发生率为 9.40% (6/64) [21]。严重不良事件发生率为每 100 患者年随访 1.2 例[25],本研究随访期间共 18 (32.73%)例患者出现不良反应,主要不良反应包括轻度输注相关反应、过敏反应、皮疹、体癣、毛囊炎、关节痛、肝功能不全、感染等,无严重不良事件发生,与以往结果相比,本研究不良反应发生率较高,可能与本研究纳入部分患者 VDZ 注射期间合并应用糖皮质激素或 5-ASA 有关。

综上,本研究观察两组中重度活动期 UC 患者在应用 VDZ 临床症状及内镜下表现改善表现出良好的疗效,且具有良好的安全性,同时数据表明,p-ANCA 阳性组患者在 52 ± 8 周时临床缓解率显著优于阴性组患者,对应用 VDZ 治疗长期治疗疗效具有一定的预测价值,因此,临床检验 p-ANCA 在预测 VDZ 疗效具有一定价值,有助于指导临床用药,从而使患者获得更佳临床疗效。

参考文献

- [1] Du, L. and Ha, C. (2020) Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49, 643-654. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005>
- [2] Park, J. and Cheon, J.H. (2021) Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease across Asia. *Yonsei Medical Journal*, 62, 99-108. <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.2.99>
- [3] 胡品津. 生物制剂治疗成人炎症性肠病: 合理选择和转换[J]. 中华炎性肠病杂志(中英文), 2022, 6(2): 97-105.
- [4] 杨露, 李永宇. 维得利珠单抗在炎症性肠病中的临床应用[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2023, 23(81): 25-31, 66.

- [5] 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心, 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见[J]. 胃肠病学, 2022, 27(10): 601-614.
- [6] Macaluso, F.S., Ventimiglia, M. and Orlando, A. (2023) Effectiveness and Safety of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Crohn's and Colitis*, **17**, 1217-1227. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijad043>
- [7] Tang, H., *et al.* (2022) Diagnostic Value of Different Serological Markers and Correlation Analysis with Disease Phenotype in Inflammatory Bowel Disease. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, **102**, 3743-3748.
- [8] Dalekos, G.N., Manoussakis, M.N., Goussia, A.C., Tsianos, E.V. and Moutsopoulos, H.M. (1993) Soluble Interleukin-2 Receptors, Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies, and Other Autoantibodies in Patients with Ulcerative Colitis. *Gut*, **34**, 658-664. <https://doi.org/10.1136/gut.34.5.658>
- [9] 崔梅花, 刘玉兰, 郁卫东, 等. 中性粒细胞胞质抗体对溃疡性结肠炎诊断价值的系统评价[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(44): 3116-3119.
- [10] Yamamoto-Furusho, J.K. (2006) Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (p-ANCA) in Chronic Ulcerative Colitis: Experience in a Mexican Institution. *World Journal of Gastroenterology*, **12**, 3406-3409. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i21.3406>
- [11] 李骥, 张蜀澜, 吕红, 等. 抗蛋白酶3型抗中性粒细胞胞质抗体在溃疡性结肠炎中的临床价值[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(11): 772-774.
- [12] Zhou, F., Xia, B., Wang, F., Shrestha, U.K., Chen, M., Wang, H., *et al.* (2010) The Prevalence and Diagnostic Value of Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Mainland China. *Clinica Chimica Acta*, **411**, 1461-1465. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.05.041>
- [13] Conrad, K., Roggenbuck, D. and Laass, M.W. (2014) Diagnosis and Classification of Ulcerative Colitis. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 463-466. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.028>
- [14] Lecis, P., *et al.* (2002) p-ANCA and ASCA Antibodies in the Differential Diagnosis between Ulcerative Rectocolitis and Crohn's Disease. *Recenti Progressi in Medicina*, **93**, 308-313.
- [15] Pang, Y., Ruan, H., Wu, D., Lang, Y., Sun, K. and Xu, C. (2020) Assessment of Clinical Activity and Severity Using Serum ANCA and ASCA Antibodies in Patients with Ulcerative Colitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **16**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00433-1>
- [16] Yoshida, A., Matsuoka, K., Ueno, F., Morizane, T., Endo, Y. and Hibi, T. (2021) Serum PR3-ANCA Is a Predictor of Primary Nonresponse to Anti-TNF- α Agents in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflammatory Intestinal Diseases*, **6**, 117-122. <https://doi.org/10.1159/000515361>
- [17] Liefferinckx, C., Minsart, C., Cremer, A., Amininejad, L., Tafciu, V., Quertinmont, E., *et al.* (2019) Early Vedolizumab Trough Levels at Induction in Inflammatory Bowel Disease Patients with Treatment Failure during Maintenance. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **31**, 478-485. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001356>
- [18] 张浩, 万健, 周家茗, 等. 《中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安)》解读[J]. 医学研究与战创伤救治, 2024, 37(7): 673-677.
- [19] Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., Catinella, A.P., Ng, N., Umapathy, C., *et al.* (2019) A Comprehensive Review and Update on Ulcerative Colitis'. *Disease-a-Month*, **65**, Article 100851. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004>
- [20] Macaluso, F.S., Fries, W., Renna, S., Viola, A., Muscianisi, M., Cappello, M., *et al.* (2020) Effectiveness and Safety of Vedolizumab in Biologically Naïve Patients: A Real-world Multi-Centre Study. *United European Gastroenterology Journal*, **8**, 1045-1055. <https://doi.org/10.1177/2050640620948802>
- [21] Huang, K., Yao, L., Liu, J. and Cao, Q. (2024) Take Vedolizumab Home: Transition from Intravenous to Subcutaneous Treatment. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **15**.
- [22] 姚尧, 杨红, 钱家鸣. 类固醇激素治疗溃疡性结肠炎长期疗效及因素分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(4): 398-401.
- [23] Rath, T., Billmeier, U., Ferrazzi, F., Vieth, M., Ekici, A., Neurath, M.F., *et al.* (2018) Effects of Anti-Integrin Treatment with Vedolizumab on Immune Pathways and Cytokines in Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1700. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01700>
- [24] 谢颖, 周帆, 彭春艳, 等. 溃疡性结肠炎对维得利珠单抗克隆抗体继发性失应答的影响因素分析[J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2024, 8(3): 205-210.
- [25] Gros, B., Ross, H., Nwabueze, M., Constantine-Cooke, N., Derikx, L.A.A.P., Lyons, M., *et al.* (2024) Long-Term Outcomes and Predictors of Vedolizumab Persistence in Ulcerative Colitis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **17**, 1-14.