

# 生物制剂在慢性炎症性皮肤病中的应用进展与挑战

潘王岱柔<sup>1\*</sup>, 张晓冬<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>北华大学临床医学院, 吉林 吉林

<sup>2</sup>北华大学附属医院皮肤科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年12月27日; 录用日期: 2026年1月21日; 发布日期: 2026年1月29日

## 摘要

慢性炎症性皮肤病是一类以免疫紊乱为核心、病程迁延反复的疾病, 如银屑病、特应性皮炎和化脓性汗腺炎等, 严重影响患者生活质量和心理健康。传统治疗如糖皮质激素和免疫抑制剂虽有一定疗效, 但存在疗效不足、副作用多及依从性差等局限。生物制剂作为靶向治疗的代表, 通过特异性阻断关键炎症因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-17、IL-23等), 实现了从“广谱抑制”到“精准干预”的转变, 显著提升了疗效并减少了系统性副作用。本文综述了TNF- $\alpha$ 抑制剂、IL-12/IL-23抑制剂、IL-17抑制剂及IL-4/IL-13抑制剂在多种慢性炎症性皮肤病中的临床应用、疗效与安全性数据, 并探讨了当前面临的挑战, 包括部分患者应答不佳、继发性失效、治疗费用高昂等问题。未来, 双靶点药物、上游靶点干预以及人工智能辅助管理等新方向有望进一步推动该领域向更精准、安全、可及的方向发展。

## 关键词

慢性炎症性皮肤病, 生物制剂, 免疫靶向治疗

# Advances and Challenges in the Application of Biologics for Chronic Inflammatory Skin Diseases

Wangdairou Pan<sup>1\*</sup>, Xiaodong Zhang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College of Beihua University, Jilin Jilin

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 潘王岱柔, 张晓冬. 生物制剂在慢性炎症性皮肤病中的应用进展与挑战[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 194-203. DOI: 10.12677/acm.2026.162379

## Abstract

Chronic inflammatory skin diseases are a group of conditions characterized by immune dysfunction and prolonged, recurrent courses, such as psoriasis, atopic dermatitis, and hidradenitis suppurativa. These conditions severely impact patients' quality of life and mental health. While traditional treatments like corticosteroids and immunosuppressants offer some efficacy, they are limited by insufficient therapeutic effects, numerous side effects, and poor patient compliance. Biologics, as representative targeted therapies, achieve a shift from "broad-spectrum suppression" to "precision intervention" by specifically blocking key inflammatory mediators (e.g., TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23). This approach significantly enhances efficacy while reducing systemic side effects. This review examines the clinical application, efficacy, and safety data of TNF- $\alpha$  inhibitors, IL-12/IL-23 inhibitors, IL-17 inhibitors, and IL-4/IL-13 inhibitors across multiple chronic inflammatory skin diseases. It also addresses current challenges, including suboptimal responses in some patients, secondary failure, and high treatment costs. Future advancements in dual-targeted therapies, upstream pathway interventions, and AI-assisted management hold promise for driving precision, safety, and accessibility in this field.

## Keywords

Chronic Inflammatory Skin Disease(s), Biologics, Immune-Targeted Therapy

Copyright © 2026 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

慢性炎症性皮肤病是一组由免疫系统功能紊乱介导、以皮肤炎症为主要表现、且病程迁延、反复发作的疾病总称。其病理生理机制源于固有免疫和适应性免疫的异常激活，驱动角质形成细胞异常增殖、分化以及皮肤屏障受损。这组疾病对靶器官的破坏不仅局限于皮肤，同时常累及其他系统，可以伴随多种共病。慢性炎症性皮肤病在全球疾病谱中占有重要地位，例如：银屑病的全球患病率约为 2%~3%，影响超过 6000 万人[1]；特应性皮炎是儿童中最常见的炎症性皮肤病，全球儿童患病率高达 20%，成人患病率亦有 3% [2]；化脓性汗腺炎在全世界的患病率约为 1%，由于化脓性汗腺炎在既往的专科诊断中常被忽视或误诊，患者不能得到及时有效的治疗，只能忍受极低的生存质量[3]。

## 2. 疾病负担

慢性炎症性皮肤病对患者生活质量的影响是全方位的。首先，对患者最直接、最根本的影响是皮疹以及伴随皮疹存在的瘙痒或疼痛。瘙痒会导致患者在日常生活中无法集中注意力，陷入“瘙痒-搔抓-再瘙痒”的恶性循环，持续消耗着患者的精力与体能。疼痛则直接限制患者行动，影响最基本的坐卧行走。随之而来的睡眠障碍，如入睡困难、睡眠片段化，进一步剥夺了患者修复身心的机会。生理上的痛苦会蔓延至心理层面影响患者的精神健康，研究证实，这类患者相较于正常人有更高的抑郁和自杀倾向 [4]。此外，暴露在外的皮损，如红斑、鳞屑与结节，还给患者带来沉重的病耻感与社交压力，使其在人

际交往中承受着额外的心理负担[5]。

### 3. 传统治疗

既往传统的治疗方法包括外用糖皮质激素、系统应用糖皮质激素或免疫抑制剂以及紫外线光疗等等, 尽管传统疗法是临床治疗的基石, 但其局限性也给疾病的长期管理带来困难。首先, 传统治疗的疗效往往难以令人满意, 相当一部分患者存在对治疗反应不佳或停药后症状复发的情况。其次, 用药的安全性问题不容忽视, 系统使用糖皮质激素和免疫抑制剂可能引发肝肾功能损伤、骨髓抑制及感染在内的许多副作用。此外, 物理治疗需频繁往返医院, 系统治疗需要定期监测肝肾功能, 这些弊端都降低了治疗的依从性。

### 4. 生物制剂治疗

生物制剂的出现使得许多疾病治疗模式从“地毯式轰炸”转向了“精准打击”。相较于结构明确、分子量小的传统化学药物, 生物制剂是一类利用生物体(如细菌、酵母、动物细胞)通过生物技术(如 DNA 重组技术)大规模生产的大分子药物, 生物制剂针对疾病发生发展链条中的某一个特定环节、某一个特定的炎症因子或细胞表面分子产生作用, 而不影响其他细胞的正常功能。凭借这种高特异性和靶向关键免疫环节的能力, 生物制剂在临床治疗中取得了传统药物难以企及的突破——不仅显著提升了疗效, 同时也大幅度地减少了药物的系统性副作用[6]。生物制剂最初应用于风湿免疫性疾病领域, 在类风湿性关节炎的治疗中, 它革命性地改变了患者的预后[7]。随后的研究证实, 某些特定炎症因子(如 TNF- $\alpha$ )在银屑病和关节炎中同样高表达, 这一发现提示两种疾病可能存在共同的免疫机制通路。基于此, 用于治疗 RA 的抗 TNF 生物制剂, 如依那西普, 被尝试用于治疗银屑病, 并取得了空前成功[8]。这标志着生物制剂实现了从风湿病学到皮肤病学的成功跨界。随着对炎症性皮肤病研究的逐渐深入, 生物制剂的应用已拓展至越来越多的皮肤病领域。在此背景下, 本综述将系统梳理不同靶点生物制剂在主要慢性炎症性皮肤病中的应用现状、疗效与安全性数据, 并探讨当前面临的挑战与未来趋势。

#### 4.1. TNF- $\alpha$ 抑制剂

TNF- $\alpha$  在银屑病的发病机制中居于核心地位, 它驱动并维持着一个关键的炎症正反馈通路。在遗传易感个体中, 某种初始信号(如创伤、感染等应激)可导致角质形成细胞或常驻免疫细胞产生 TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$  继而激活真皮内的树突状细胞, 促使后者分泌 IL-23 等关键细胞因子。这些细胞因子作用于下游的 T 细胞使其分化并导致 Th1 细胞进一步分泌 TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  合并其它细胞因子共同作用于角质形成细胞, 导致其过度增殖、异常分化等, 共同塑造了银屑病的典型临床病理特征。同样, TNF- $\alpha$  是化脓性汗腺炎发病机制中的关键细胞因子。研究证实, 化脓性汗腺炎患者皮损组织中的 TNF- $\alpha$  表达水平不仅显著高于健康对照, 甚至明显高于银屑病患者, 并且其表达量与病情严重程度呈正相关[3]。因此, 靶向阻断 TNF- $\alpha$  成为一种合理的治疗策略。

① 依那西普单抗: 依那西普单抗(Etanercept)是一种人工制备的高亲和力单克隆抗体, 其可以作为一种天然 TNF 受体竞争性拮抗剂, 与循环中的可溶性 TNF- $\alpha$  和膜结合型 TNF- $\alpha$  发生特异性结合, 形成失活的复合物。Etanercept 在空间上阻断了 TNF- $\alpha$  与其靶细胞膜表面受体的相互作用, 拮抗 TNF- $\alpha$  的生物活性。2000 年的一项随机对照试验[8]就初步证明了 Etanercept 治疗银屑病及银屑病型关节炎的有效性以及患者对 Etanercept 的耐受性。另一项临床试验[9]重点关注 Etanercept 的长期疗效、安全性以及治疗方案的优化。研究结果显示, Etanercept 表现出良好的临床疗效, 且疗效与剂量正相关。更高剂量(50 mg 每周两次)在治疗初期(第 12 周)能诱导更快的皮损清除和更高的 PASI 75 应答率; 而到第 24 周时, 不同剂量方案间的疗效差异趋于缩小。在改善生活质量方面, Etanercept 同样展现出显著优势。与安慰剂组相比,

接受 Etanercept 治疗的患者更大比例达到了 DLQI 总分 0 分, 这表明银屑病未对患者生活质量造成任何可观察到的影响。另一项临床研究[10]比较了两种 Etanercept 治疗方案对同时患有银屑病和银屑病性关节炎病人的疗效与安全性。研究结果证实了治疗初期应用更高剂量的 Etanercept 可以使银屑病皮疹得到更快改善, 而关节症状对低剂量 Etanercept 反应良好。Etanercept 常见不良反应包括上呼吸道感染、注射部位反应、咽炎和头痛, 严重感染和恶性肿瘤发生率很低, 无结核病或脱髓鞘疾病报告, 表明 Etanercept 总体具有较好的安全性。尽管 Etanercept 在拮抗 TNF- $\alpha$  方面卓有成效, 并在银屑病等疾病中疗效明确, 但针对化脓性汗腺炎的临床研究得出了不同结论。一项 III 期试验[11] (NCT00949546)证实, Etanercept 在中重度化脓性汗腺炎的治疗中并无优势。而通过抑制 TNF- $\alpha$  治疗化脓性汗腺炎的有效路径, 实际上是由其他类型的 TNF- $\alpha$  单抗所开拓的。

② 英夫利昔单抗: 英夫利昔单抗(Infliximab)是一种人、鼠嵌合型单克隆抗体, 它能特异性识别人体所有形式的 TNF- $\alpha$ , 并有效地阻止 TNF- $\alpha$  与其可溶性和跨膜受体的结合, 中和 TNF- $\alpha$  的生物学活性。此外, Infliximab 通过补体依赖的细胞毒作用(CDC)、抗体依赖的细胞毒作用(ADCC)诱导表达 mTNF $\alpha$  的免疫细胞(如巨噬细胞、T 细胞)凋亡, 最终通过这些途径降低炎症水平, 抑制疾病进展[12]。Infliximab 治疗中重度斑块状银屑病的有效性与安全性已得到深入研究并业已确立。一项关键的 III 期临床试验[13]显示, 治疗至第 10 周时, Infliximab 治疗组分别有 80%和 52%的患者达到 PASI 75 和 PASI 90 应答, 而安慰剂组的应答率仅为 3%和 1%。尽管需要通过静脉输注给药, 在便捷性上逊于皮下注射给药的生物制剂, 但 Infliximab 具有起效迅速、疗效持久的显著优势。临床症状通常在治疗开始 2 周以内就能得到改善, 且通过持续治疗, 疗效可维持长达 50 周。这些特点共同增强了患者的治疗信心与依从性。除了治疗作用, Infliximab 在临床应用中也伴随一系列需要关注的不良反应。其中, 急性输液反应(如发热、寒战、恶心等)和上呼吸道感染最为常见。此外, 部分患者可能在给药后数日至两周内发生延迟性输液反应, 表现为肌痛、发热、皮疹等症状。除上述与输液相关的反应外, Infliximab 还可能引起一过性的实验室指标异常, 例如肝功能指标(如转氨酶)升高及血细胞计数(如白细胞)减少。上述多数不良反应程度较轻, 多数可通过减慢输液速度、使用抗组胺药、解热镇痛药或糖皮质激素等进行有效干预与管理[14]。Infliximab 在化脓性汗腺炎的治疗中也表现出了强大的能力, 一项 Meta 分析[15]表明 Infliximab 对中重度化脓性汗腺炎治疗的有效率高达 83%。一项随机双盲对照试验[16] (NCT00795574)显示, infliximab 组在治疗第 8 周时疾病严重程度评分降低达到  $\geq 50\%$  的比例为 27%, 安慰剂组为 5%, 虽然组间差异未达统计学显著性( $p = 0.092$ ), 但治疗组在 PGA、VAS 疼痛评分、DLQI 等方面有显著改善。基于上述疗效证据, 尽管 infliximab 尚未在全球范围内正式获批该适应症, 但它已被《欧洲化脓性汗腺炎治疗指南(EHSF)》推荐作为中重度患者的二线治疗选择。infliximab 尤其适用于对一线治疗无效或不耐受的患者[17]。未来, 随着更多临床证据的积累, infliximab 有望正式获批用于化脓性汗腺炎, 为患者提供更确切的治疗保障。

③ 阿达木单抗: 阿达木单抗(Adalimumab)是一种全人源免疫球蛋白 G1 单克隆抗体。它与可溶性和膜结合型 TNF- $\alpha$  具有很高的亲和力和特异性, 通过阻断 TNF- $\alpha$  生物学活性发挥作用。Adalimumab 治疗银屑病的核心优势在于“皮损清除率高、起效相对迅速、疗效持久”。一项关键 III 期临床试验[18] (NCT00195676)显示, 在治疗第 16 周时, 接受 Adalimumab 治疗的亚组中, 71%的患者达到了 PASI 75 应答率, 显著高于安慰剂组的 7%, 且两组间不良反应发生率无明显差别。另一项研究[19] (NCT00237887)继续提供了 Adalimumab 长期治疗(达 3 年)的疗效数据, 结果显示 Adalimumab 疗效维持持久, 对于初始治疗后 PASI 评分达 75 的患者, Adalimumab 在超过 3 年的持续治疗中疗效保持良好, 其中 PASI 评分达到 100 的患者维持疗效的状态最佳。Adalimumab 在治疗银屑病皮肤症状的同时, 还能治疗银屑病性关节炎, 其疗效得到了影像学证据的有力支持。研究证实, Adalimumab 能显著减轻活动期银屑病性关节炎患者的骨髓炎性水肿, 并在此基础上抑制关节的进行性结构性损伤(如骨侵蚀和关节间隙狭窄)。通过对炎

症和结构性损伤的抑制, Adalimumab 能缓解患者疼痛, 改善关节功能, 从而提升患者的生活质量。Adalimumab 在炎症性皮肤病中的治疗价值不仅仅体现在银屑病领域。在化脓性汗腺炎的治疗领域, Adalimumab 实现了对该疾病治疗的突破, 作为全球范围内第一个、也是最重要的一个被正式批准用于治疗中重度化脓性汗腺炎的生物制剂, 它在 HS 的治疗中具有里程碑式的意义。Adalimumab 治疗化脓性汗腺炎的疗效在两项关键 III 期临床试验[20] (NCT01468207; NCT01468233)中得到证实, 治疗第 12 周时, 接受 Adalimumab 治疗的患者中, 约 41%~59%达到 HiSCR 应答, 显著高于安慰剂组的 26~28。在持续治疗至第 52 周的研究[21]中, 超过 1/2 持续应用 Adalimumab 的患者能维持疗效, 且部分患者的应答状态会随时间进一步改善。Adalimumab 通过控制活动性炎症, 大幅减少炎性结节和脓肿数量, 减轻患者疼痛, 从而改善患者生活质量。对于传统治疗(如抗生素、激素、手术)效果不佳的中重度化脓性汗腺炎患者, Adalimumab 提供了首个被证实有效且可长期使用的系统治疗方案, 彻底改变了化脓性汗腺炎的治疗格局。

#### 4.2. 抗 IL-12、IL-23 单克隆抗体

IL-23 作为一种促炎细胞因子, 由两个亚基组成, 即 IL-23A (p19)和 IL-12/23B (p40), 后者与 IL-12 共享。IL-23 主要由巨噬细胞和树突状细胞等抗原呈递细胞产生, 驱动 T 淋巴细胞向 Th17 细胞的分化, Th17 细胞随后产生 IL-17A、IL-17F、IL-6、IL-22 等细胞因子。IL-23 异常分泌已被证明是许多自身免疫性疾病(如: 银屑病、化脓性汗腺炎)发病机制中的重要环节[22]。乌司奴单抗(Ustekinumab)是一种靶向 IL-12 和 IL-23 共有 p40 亚基的人源化单克隆抗体, 在中国已获批用于成年人中至重度斑块型银屑病的治疗。Ustekinumab 能高效减少患者的银屑病皮损, 一项临床研究[23] (NCT00267969)显示接受乌司奴单抗 45 mg 治疗的患者, 在第 12 周时约 67%达到 PASI 75, 到第 28 周时这一比例升至约 76%。PASI 90 和 PASI 100 的应答率也随治疗时间延长而增加。另一项研究[24]证实了 Ustekinumab 治疗银屑病的长期疗效显著且稳定。在随访第 244 周(第 5 年), 接受 45 mg 和 90 mg 治疗的患者中, 分别有 76.5%和 78.6%达到 PASI 75, 50.0%和 55.5%达到 PASI 90。除银屑病外, 乌司奴单抗在化脓性汗腺炎与特应性皮炎的治疗中也展现出潜力。一项 Meta 分析[25]初步总结了其治疗化脓性汗腺炎的疗效与安全性, 结果表明, 对于一线生物制剂治疗反应不佳的患者, 乌司奴单抗是一种有益的治疗选择。但由于该 Meta 分析纳入的研究缺乏大规模随机对照试验, 这一结论需要在未来通过更多临床研究进一步验证。另一项 II 期临床试验[26]则初步验证了 Ustekinumab 治疗特应性皮炎的疗效及安全性。试验中, Ustekinumab 组在多项时间点(如第 12、16、20 周)的 SCORAD50(症状改善  $\geq 50\%$ )反应率均高于安慰剂组, 但组间差异未达到统计学显著性( $P > 0.05$ )。另一方面, 在分子层面, Ustekinumab 治疗 4 周内即显著下调了特应性皮炎病变皮肤中的炎症基因表达, 且这种改善持续至 32 周。由于本次实验中受试者人数较少, 所有患者均允许使用低效外用糖皮质激素(0.025%曲安奈德), 并且研究采用银屑病的标准给药间隔, 没有探索 Ustekinumab 在特应性皮炎患者中的药代动力学, 未来需要优化试验设计和给药方案以进一步验证其疗效。

#### 4.3. 抗 IL-17 单克隆抗体

① 司库奇尤单抗(Secukinumab): Secukinumab 是一种全人源单克隆抗体, 是全球首个且目前应用非常广泛的 IL-17A 抑制剂。Secukinumab 已经获批用于中重度斑块状银屑病、银屑病型关节炎以及中重度儿童银屑病的治疗。Secukinumab 的作用机制是通过高亲和力、高特异性结合 IL-17A, 阻断其与受体的相互作用, 从而阻断银屑病关键致病通路——IL-23/Th17 轴。在多项 III 期临床研究[27] (如 ERASURE、FIXTURE 等)中, 司库奇尤单抗展现出快速且持久的疗效。数据显示, 约 67%~81%的中重度斑块状银屑病患者在接受 Secukinumab 治疗 12 周后达到 PASI 75, 51.1%~65.3%的患者实现 IGA 0/1 应答(即皮损完全清除或几乎完全清除)。这种显著的疗效能够长期维持至第 52 周, 多数应答者仍可保持 PASI 75 与 IGA

0/1 应答; 长期扩展研究[28] (NCT01544595)进一步显示其疗效可持续至治疗第 5 年, 并持续改善患者的生活质量。在安全性上, Secukinumab 表现良好。最常见的不良反应为轻中度的上呼吸道感染、尿路感染、注射部位反应和头痛等, 大多数症状经对症处理后均可恢复正常。另一方面, Secukinumab 在治疗中重度化脓性汗腺炎中也显示出有效的治疗前景。两项关键 III 期试验[29] (SUNSHINE、SUNRISE)显示每 2 周给予患者 300 mg Secukinumab 可显著提高中重度化脓性汗腺炎患者的 HiSCR 应答率, 在临床上可有效改善化脓性汗腺炎的体征和症状, 且疗效可持续至 52 周。在 52 周的治疗中, Secukinumab 的安全性良好, 与已知的安全性特征一致, 未发现新的不良事件。这确立了 Secukinumab 在该治疗领域, 尤其是对于病情较重患者的临床价值。

② 比美奇珠单抗: 比美奇珠单抗(Bimekizumab)作为一种能够同时靶向 IL-17A、IL-17F 的人源化单克隆抗体, 能够双重抑制 IL-17A 和 IL-17F, 相较于 Secukinumab 等 IL-17A 抑制剂, 可以更彻底地抑制炎症通路, 带来更强效、更持久的临床效果。一项 III 期临床试验[30] (NCT03410992)显示, Bimekizumab 在中重度斑块状银屑病患者中表现出很好的治疗效果。在治疗第 16 周时, 超过 90% 的患者达到 PASI90 和 IGA 0/1 应答, 这种疗效在长达 56 周的治疗期内仍然维持良好。另一方面, 研究中的 2 种维持给药方案(每 4 周一次和每 8 周一次)在 56 周内均能有效维持治疗效果, 为临床提供了灵活的剂量选择方案。另一项临床试验[31], 比较了 bimekizumab 和 ustekinumab 以及安慰剂对于中重度斑块型银屑病的治疗效果。研究结果表明, Bimekizumab 在快速和深度清除银屑病皮损方面比 Ustekinumab 效果更好, 且二者安全性相当。两项 III 期临床试验[32] (NCT04242446; NCT04242498)探索了 Bimekizumab 治疗中重度化脓性汗腺炎的疗效和安全性。研究显示, 在第 16 周时, Bimekizumab 每 2 周一次给药组达到 HiSCR50 的患者比例显著高于安慰剂组(BE HEARD I: 48% vs 29%; BE HEARD II: 52% vs 32%), 且差异具有统计学意义。此前接受安慰剂治疗的患者在第 16 周转为 Bimekizumab 治疗后, 亦迅速出现临床应答。至第 48 周, HiSCR50 与 HiSCR75 应答率持续维持并进一步上升, 提示其具有持久的治疗作用。安全性方面, Bimekizumab 整体耐受性良好, 其不良反应与既往在其他适应症中的报道基本一致。最常见的不良事件包括上呼吸道感染、腹泻、口腔念珠菌病和头痛。研究期间未发现新的安全性信号。作为首个同时靶向 IL-17A 与 IL-17F 的双重抑制剂, Bimekizumab 为化脓性汗腺炎提供了新的治疗选择, 尤其适用于对现有生物制剂应答不佳的患者。

#### 4.4. 抗 IL-4、IL-13 单克隆抗体

① 度普利尤单抗(Dupilumab)是靶向 IL-4R $\alpha$  亚基的全人源单克隆抗体。其作用机制在于特异性与 IL-4R $\alpha$  结合, 在空间上阻断 IL-4 和 IL-13 与其受体复合物的结合, 进而抑制两者共用的下游 JAK-STAT 信号通路的激活。通过同时阻断这两种关键细胞因子的信号, 该药能从上游广谱抑制 2 型炎症反应, 目前已广泛应用于治疗中重度特应性皮炎、中重度哮喘等多种特应性疾病。2 项 III 期临床研究[33] (NCT02277743; NCT02277769)证实了 Dupilumab 在治疗中重度特应性皮炎方面(无论是每 2 周一次给药还是每周一次给药), 第 16 周时疗效均显著优于安慰剂, 患者在多个临床指标(皮损、瘙痒、生活质量、心理健康)上均表现出显著改善。Dupilumab 不良反应发生率较低, 但需注意注射部位反应和结膜炎的发生。另一项为期 52 周的长期扩展研究[34] (NCT02260986)表明, Dupilumab 联合中效外用糖皮质激素, 能持续显著改善中度至重度特应性皮炎成人的临床症状与体征, 药物总体安全性良好。另一方面, 已有临床研究[35] [36] (NCT03345914; NCT03346434)证明 Dupilumab 在改善儿童特应性皮炎方面同样具备显著的疗效, 且药物耐受性及安全性较好, 与成人研究中的结果相近。无论是从作用机制的广度, 还是从临床证据的强度来看, Dupilumab 都代表了 2 型炎症靶向治疗的新突破。

② 曲罗芦单抗(tralokinumab)是一种靶向 IL-13 全人源 IgG 单克隆抗体, 它以高亲和力直接与 IL-13

结合, 阻止 IL-13 与其细胞表面受体结合。通过中和 IL-13 的活性, tralokinumab 可以阻断下游的炎症信号通路, 从而减轻皮肤炎症、缓解瘙痒、修复皮肤屏障, 改善特应性皮炎的皮损和症状[37]。Tralokinumab 治疗中重度特应性皮炎的疗效已经得到了临床研究的验证。在两项针对中重度特应性皮炎(AD)成年患者的 III 期临床试验(ECZTRA 1 和 ECZTRA 2)中, 全人源单克隆抗体 Tralokinumab 作为单药疗法展现了显著疗效与良好安全性。治疗 16 周时, 与安慰剂相比, Tralokinumab 治疗组达到研究者总体评分(IGA) 0/1 分和湿疹面积与严重程度指数改善  $\geq 75\%$  (EASI 75) 的患者比例显著更高, 且观察到治疗组病人瘙痒、睡眠干扰、生活质量等多维指标的快速改善。对 16 周应答者继续治疗至 52 周的结果显示, 多数患者的疗效得以维持且无需传统药物介入。安全性方面, 在 16 周初始治疗期内, Tralokinumab 组与安慰剂组的不利事件发生率相当, 常见的不良反应包括轻中度注射部位反应、结膜炎、上呼吸道感染及头疼[38]。一项 Meta 分析表明 Tralokinumab 治疗中重度特应性皮炎的疗效并不优于 Dupilumab。因此, 未来研究亟待进一步厘清 Tralokinumab 在特应性皮炎治疗中的优势人群与临床定位[39]。Tralokinumab 从 2021 年起陆续被欧洲、美国、日本获批用于治疗中重度特应性皮炎, 截至目前, Tralokinumab 在中国境内尚未上市。

③ 来瑞组单抗(Lebrikizumab)同样是靶向 IL-13 的单克隆抗体, 其作用机制是特异性地与 IL-13 结合, 从而阻止 IL-13 与受体复合物中的 IL-13R $\alpha$ 1 亚基结合。在两项为期 52 周的 III 期临床试验(ADvocate1 与 ADvocate2)中, 新型高亲和力 IL-13 单克隆抗体 Lebrikizumab 单药疗法, 对中重度特应性皮炎的青少年及成人患者展现了持续的疗效与良好的安全性。研究设计包含 16 周诱导期(每 2 周 250 mg)及 36 周维持期。结果显示, 对诱导期治疗有应答(达到 EASI 75 或 IGA 0/1 且改善  $\geq 2$  分)的患者, 在维持期继续接受每 2 周一次或每 4 周一次给药方案, 至第 52 周时分别有 71.2% 与 76.9% 的患者维持 IGA 0/1 应答, 78.4% 与 81.7% 的患者维持 EASI 75 应答, 疗效显著优于安慰剂组。Lebrikizumab 在诱导期后采用每 2 周一次或每 4 周一次的维持方案, 均能有效且持久地改善中重度特应性皮炎的症状与体征, 且仅少数患者需使用传统药物辅助治疗。在整个治疗期内, 63.0% 的患者报告了治疗期不良事件, 其中绝大多数(93.1%)为轻度或中度, 证实其安全性良好[40]。另一项 Meta 分析的结论也正证实了 Lebrikizumab 治疗中重度 AD 疗效显著, 安全性较好[41]。Lebrikizumab 的出现无疑为中重度特应性皮炎患者带来了新的治疗选择。

## 5. JAK 抑制剂的临床定位

以特应性皮炎为例, 其发病机制涉及表皮屏障功能障碍和免疫调节异常。JAK-STAT 通路是介导此类免疫紊乱的核心路径。异常活化的细胞因子通过激活 JAK 蛋白(JAK1, JAK2, JAK3, TYK2)和 STAT 蛋白, 调控基因转录, 促进 Th2 型炎症反应、瘙痒信号传导和表皮屏障破坏。JAK 抑制剂通过可逆性抑制 JAK 蛋白磷酸化, 阻断下游炎症信号, 从多环节干预特应性皮炎病理过程[42]。JAK 抑制剂在特应性皮炎治疗中的临床应用已形成从局部外用至口服系统的完整体系, 例如 0.5% 剂量的迪高替尼(Delgocitinib)软膏在成人和儿童患者中均证实了持久的疗效与良好的长期安全性。而口服 JAK 抑制剂, 如乌帕替尼(Upadacitinib)和阿布昔替尼(Abrocitinib), 实现了对症状的快速、深度控制。在 Measure Up 1/2 研究中, Upadacitinib 30 mg 每日一次治疗 16 周后, 近 80% 的患者达到 EASI-75 缓解。JADE 系列研究表明 Abrocitinib 200 mg 日剂量可在 24 小时内显著改善瘙痒, 并已证实对 12 岁以上青少年患者安全有效。除此以外, 有更多的研究表明 JAK 抑制剂家族已构建起一个兼顾特应性皮炎疗效与安全性的多层次治疗网络[43]。JAK 抑制剂“快速、强效、治疗便利”的特点, 使其成为生物制剂强有力的竞争对手, 但其临床应用仍面临着不容忽视的挑战与限制。首要挑战在于 JAK 抑制剂的安全性警告与长期风险疑虑, FDA 基于在自身免疫性疾病(如类风湿关节炎)中的数据, 对其发出了关于严重感染、恶性肿瘤、主要不良心血管事件和血栓的黑框警告。这导致其通常被荐为二线或三线系统治疗, 用于对传统治疗或生物制剂疗效不足、不耐受或不适用的患者。其次, JAK 抑制剂治疗管理更为复杂, 需定期监测血常规、肝肾功能及感染迹

象。最后, 相较于发展更早的生物制剂, JAK 抑制剂的长期真实世界安全性数据尚显不足。因此, 尽管 JAK 抑制剂疗效显著, 但目前其在特异性皮炎治疗指南中的定位, 主要是作为生物制剂的一种重要补充或替代选择, 适用于经过谨慎评估的优势人群[44]。

## 6. 当前治疗的挑战、争议与未来方向

### 6.1. 核心挑战与争议

尽管生物制剂极大地改变了慢性炎症性皮肤病的治疗格局, 但该领域仍面临诸多挑战与未解之谜。首先, 并非所有患者对同一靶点治疗均产生应答, 以抗 TNF- $\alpha$  药物为例, 银屑病患者总体应答率高, 但在化脓性汗腺炎中, Etanercept 无效, 而 Infliximab 和 Adalimumab 有效。这提示, 不同疾病中异常激活的炎症网络及关键细胞因子的细胞来源可能存在差异。其次, 继发性失效问题突出。约 20%~30% 的初始应答者会在治疗 1~2 年后出现继发性失效[45], 其机制可能与抗药抗体产生、细胞因子旁路激活有关, 目前尚无统一预测指标和解决策略。此外, 高昂费用与治疗可及性仍是全球性难题。在低收入国家, 生物制剂的使用极其有限; 在发达国家, 医保限制和自付费用也给患者带来沉重负担。如何在创新与可及性之间取得平衡是亟待解决的现实问题。

### 6.2. 未来有潜力的新方向

在未来, 生物制剂的治疗或许会由单靶点逐渐转向双靶点或上游靶点治疗。同时靶向两个致病因子, 可能产生协同效应。例如, 同时靶向 IL-17A 和 IL-17F 的 Bimekizumab 已展现优势, 未来可能出现靶向 IL-4R $\alpha$ /TSLP 或 IL-23/IL-36 等组合的双抗。另一方面, 例如 TSLP、IL-33、IL-36 等细胞因子, 位于炎症网络的更上游, 靶向上游细胞因子可能实现对更广泛炎症通路的调控。未来人工智能和数字医疗技术在皮肤病领域中的应用, 或许能够帮助患者更好地管理慢性疾病。例如可以通过可穿戴设备监测瘙痒频率、睡眠质量, 或通过智能手机 App 分析皮损照片, 实现疾病的客观、连续、远程评估, 为治疗调整提供实时依据。

总之, 生物制剂无疑重塑了慢性炎症性皮肤病的治疗格局。未来的发展必将聚焦于攻克现有瓶颈, 推动治疗向更精准、更安全、更可达的新时代迈进。

## 参考文献

- [1] Giovanni, D., Luigi, N.B., Chante, A.K., et al. (2021) The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights from the Global Burden of Disease 2019 Study. *Frontiers in Medicine*, **8**, 743180-743180.
- [2] Nutten, S. (2015) Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **66**, 8-16. <https://doi.org/10.1159/000370220>
- [3] Goldburg, S.R., Strober, B.E. and Payette, M.J. (2020) Hidradenitis Suppurativa: Epidemiology, Clinical Presentation, and Patho-Genesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **82**, 1045-1058. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.090>
- [4] Nicholas, M.N. and Gooderham, M.J. (2017) Atopic Dermatitis, Depression, and Suicidality. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **21**, 237-242. <https://doi.org/10.1177/1203475416685078>
- [5] Feldman, S.R., Malakouti, M. and Koo, J.Y. (2014) Social Impact of the Burden of Psoriasis: Effects on Patients and Practice. *Dermatology Online Journal*, **20**, 1-9. <https://doi.org/10.5070/d3208023523>
- [6] Sethu, S., Govindappa, K., Alhaidari, M., Pirmohamed, M., Park, K. and Sathish, J. (2012) Immunogenicity to Biologics: Mechanisms, Prediction and Reduction. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, **60**, 331-344. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0189-7>
- [7] Chadwick, L., Zhao, S., Mysler, E. and Moots, R.J. (2018) Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*, **20**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0799-0>
- [8] Fuchs, B. and Hadi, S. (2006) Use of Etanercept in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Reviews on Recent*



- Clinical Trials*, **1**, 259-263. <https://doi.org/10.2174/157488706778250131>
- [9] Feldman, S.R., Kimball, A.B., Krueger, G.G., Woolley, J.M., Lalla, D. and Jahreis, A. (2005) Etanercept Improves the Health-Related Quality of Life of Patients with Psoriasis: Results of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **53**, 887-889. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.06.053>
- [10] Sterry, W., Ortonne, J.P., Kirkham, B., Brocq, O., Robertson, D., Pedersen, R.D., *et al.* (2010) Comparison of Two Etanercept Regimens for Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: PRESTA Randomised Double Blind Multicentre Trial. *British Medical Journal*, **340**, c147. <https://doi.org/10.1136/bmj.c147>
- [11] Adams, D.R., Yankura, J.A., Fogelberg, A.C. and Anderson, B.E. (2010) Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Etanercept Injection. *Archives of Dermatology*, **146**, 501-504. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.72>
- [12] Nohemí, S., Emilio, M. and Antonio, M.V. (2022) Bioassays for the Evaluation of Target Neutralization and Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) of Therapeutic Antibodies. *Methods in Molecular Biology*, **2313**, 281-294.
- [13] Sharma, K., Ghai, R. and Rana, N. (2025) Long-Term Safety Monitoring and Efficacy Status of Infliximab and Its Biosimilars in Psoriasis Management. *Current Drug Safety*, **20**, 271-286. <https://doi.org/10.2174/0115748863320685240830092746>
- [14] Subedi, S., Gong, Y., Chejn, Y.D., *et al.* (2019) Infliximab and Biosimilar Infliximab in Psoriasis: Efficacy, Loss of Efficacy, and Adverse Events. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 2491-2502.
- [15] Shih, T., Lee, K., Grogan, T., De, D.R., Shi, V.Y. and Hsiao, J.L. (2022) Infliximab in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology Therapy*, **35**, e15691. <https://doi.org/10.1111/dth.15691>
- [16] Grant, A., Gonzalez, T., Montgomery, M.O., Cardenas, V. and Kerdel, F.A. (2010) Infliximab Therapy for Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **62**, 205-217. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.050>
- [17] Zouboulis, C.C., Bechara, G.F., Benhadou, F., *et al.* (2024) European S2k Guidelines for Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa Part 2: Treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **39**, 899-941.
- [18] Menter, A., Gordon, K.B., Leonardi, C.L., Gu, Y. and Goldblum, O.M. (2009) Efficacy and Safety of Adalimumab across Subgroups of Patients with Moderate to Severe Psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **63**, 448-456. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.09.040>
- [19] Gordon, K., Papp, K., Poulin, Y., Gu, Y., Rozzo, S. and Sasso, E.H. (2010) Long-Term Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients with Moderate to Severe Psoriasis Treated Continuously over 3 Years: Results from an Open-Label Extension Study for Patients from Reveal. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **66**, 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.005>
- [20] Kimball, A.B., Okun, M.M., Williams, D.A., Gottlieb, A.B., *et al.* (2016) Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 422-434.
- [21] Zouboulis, C.C., Okun, M.M., Prens, E.P., Gniadecki, R., Foley, P.A., Lynde, C., *et al.* (2018) Long-Term Adalimumab Efficacy in Patients with Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa/acne Inversa: 3-Year Results of a Phase 3 Open-Label Extension Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **80**, 60-69.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.040>
- [22] Claudia, S., Chiara, R., Serena, F., *et al.* (2021) Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 637829.
- [23] Leonardi, C.L., Kimball, A.B., Papp, K.A., Yeilding, N., Guzzo, C., Wang, Y., *et al.* (2008) Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: 76-Week Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PHOENIX 1). *The Lancet*, **371**, 1665-1674. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60725-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60725-4)
- [24] Langley, R.G., Lebwohl, M., Krueger, G.G., Szapary, P.O., Wasfi, Y., Chan, D., *et al.* (2015) Long-Term Efficacy and Safety of Ustekinumab, with and without Dosing Adjustment, in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the PHOENIX 2 Study through 5 Years of Follow-Up. *British Journal of Dermatology*, **172**, 1371-1383. <https://doi.org/10.1111/bjd.13469>
- [25] Masson, R., Seivright, J., Grogan, T., Atluri, S., Hamzavi, I., Hogeling, M., *et al.* (2024) Ustekinumab in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology and Therapy*, **14**, 1901-1916. <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01207-y>
- [26] Khattri, S., Brunner, P.M., Garcet, S., Finney, R., Cohen, S.R., Oliva, M., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Experimental Dermatology*, **26**, 28-35. <https://doi.org/10.1111/exd.13112>
- [27] Langley, R.G., Elewski, B.E., Lebwohl, M., Reich, K., Griffiths, C.E.M., Papp, K., *et al.* (2014) Secukinumab in Plaque Psoriasis—Results of Two Phase 3 Trials. *New England Journal of Medicine*, **371**, 326-338. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1314258>
- [28] Langley, R.G., Sofen, H., Dei-Cas, I., Reich, K., Sigurgeirsson, B., Warren, R.B., *et al.* (2023) Secukinumab Long-Term

- Efficacy and Safety in Psoriasis through to Year 5 of Treatment: Results of a Randomized Extension of the Phase III ERASURE and FIXTURE Trials. *British Journal of Dermatology*, **188**, 198-207. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljac040>
- [29] Kimball, A.B., Jemec, G.B.E., Alavi, A., Reguiai, Z., Gottlieb, A.B., Bechara, F.G., *et al.* (2023) Secukinumab in Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): Week 16 and Week 52 Results of Two Identical, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Trials. *The Lancet*, **401**, 747-761. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00022-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00022-3)
- [30] Gordon, K.B., Foley, P., Krueger, J.G., Pinter, A., Reich, K., Vender, R., *et al.* (2021) Bimekizumab Efficacy and Safety in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (BE READY): A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Withdrawal Phase 3 Trial. *The Lancet*, **397**, 475-486. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00126-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00126-4)
- [31] Reich, K., Papp, K.A., Blauvelt, A., Langley, R.G., Armstrong, A., Warren, R.B., *et al.* (2021) Bimekizumab versus Ustekinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis (BE VIVID): Efficacy and Safety from a 52-Week, Multicentre, Double-Blind, Active Comparator and Placebo Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet*, **397**, 487-498. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00125-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00125-2)
- [32] Sayed, C.J., Kirby, B., Garg, A., Naik, H.B., Kimball, A.B., Zouboulis, C.C., *et al.* (2025) Bimekizumab Demonstrated a Favorable Safety Profile and High Levels of Efficacy with up to 2 Years of Treatment in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Pooled Results from Two Phase 3 Randomized, Controlled Trials and Their Open-Label Extension. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2025.11.031>
- [33] Simpson, E.L., Akinlade, B. and Ardeleanu, M. (1017) Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1090-1091.
- [34] Thomson, J., Wernham, A.G.H. and Williams, H.C. (2018) Long-Term Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis with Dupilumab and Concomitant Topical Corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A Critical Appraisal. *British Journal of Dermatology*, **178**, 897-902. <https://doi.org/10.1111/bjd.16317>
- [35] Cheng, A.M. and Bird, J.A. (2023) Dupilumab in Children Aged 6 Months to Younger than 6 Years with Uncontrolled Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Pediatrics*, **152**, S28. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-064344hj>
- [36] Paller, A.S., Siegfried, E.C., Thaçi, D., Wollenberg, A., Cork, M.J., Arkwright, P.D., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Dupilumab with Concomitant Topical Corticosteroids in Children 6 to 11 Years Old with Severe Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **83**, 1282-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>
- [37] Edwards, S.J., Karner, C., Jhita, T., *et al.* (2024) Abrocitinib, Tralokinumab and Upadacitinib for Treating Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Health Technology Assessment*, **28**, 1-113.
- [38] Wollenberg, A., Blauvelt, A., Guttman-Yassky, E., Worm, M., Lynde, C., *et al.* (2020) Tralokinumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results from Two 52-Week, Randomized, Double-Blind, Multicentre, Placebo-Controlled Phase III Trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *British Journal of Dermatology*, **184**, 437-449. <https://doi.org/10.1111/bjd.19574>
- [39] 李福涛, 何苗, 卞晓洁. 曲罗芦单抗和度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎的间接比较的 Meta 分析[J]. 医药导报, 2023, 42(4): 559-566.
- [40] Blauvelt, A., Thyssen, J.P., Guttman-Yassky, E., Bieber, T., Serra-Baldrich, E., Simpson, E., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: 52-Week Results of Two Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Phase III Trials. *British Journal of Dermatology*, **188**, 740-748. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad022>
- [41] 胥杨, 杨镒伶, 赵菊花. 来瑞奇珠单抗治疗中重度特应性皮炎疗效及安全性 meta 分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2025, 54(3): 137-140.
- [42] Bao, L., Zhang, H. and Chan, L.S. (2013) The Involvement of the JAK-STAT Signaling Pathway in Chronic Inflammatory Skin Disease Atopic Dermatitis. *JAK-STAT*, **2**, e24137. <https://doi.org/10.4161/jkst.24137>
- [43] Chovatiya, R. and Paller, A.S. (2021) JAK Inhibitors in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **148**, 927-940. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.009>
- [44] Kamata, M., Sun, D.I. and Paller, A.S. (2025) Deciding Which Patients with Atopic Dermatitis to Prioritize for Biologics and Janus Kinase Inhibitors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **13**, 1901-1910.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.04.042>
- [45] D'Haens, G.R., Panaccione, R., Higgins, P.D.R., Vermeire, S., Gassull, M., Chowers, Y., *et al.* (2011) The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response? *American Journal of Gastroenterology*, **106**, 199-212. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.392>