

克罗恩病免疫抑制治疗的长期安全管理研究进展

王乐帆

浙江大学医学院, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月26日

摘要

克罗恩病(Crohn's Disease, CD)是一种慢性、进展性肠道炎症性疾病, 需长期管理。过去二十年间, CD治疗目标已从症状控制提升至黏膜愈合, 治疗手段从传统药物转向生物制剂及小分子药物。然而, 上述免疫抑制方案(包括传统免疫抑制剂、生物制剂及小分子药物)在取得较好疗效的同时, 其长期使用所伴随的安全性风险——尤其是机会性感染与恶性肿瘤——正日益成为临床管理的核心挑战。不同药物类别的风险谱各异, 且长期用药可放大累积毒性。本文系统梳理并整合现有文献, 深入分析CD免疫抑制治疗的长期安全性证据, 重点解析各类药物的风险特征, 进而构建从治疗前风险评估、药物选择到治疗中监测的全周期管理框架, 旨在为临床个体化治疗提供循证参考。

关键词

克罗恩病, 免疫抑制治疗, 全周期管理

Research Progress on Long-Term Safety Management of Immunosuppressive Therapy in Crohn's Disease

Lefan Wang

School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

Received: April 21, 2026; accepted: May 15, 2026; published: May 26, 2026

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic, progressive inflammatory bowel disease requiring long-term management. Over the past two decades, the therapeutic goal for CD has shifted from symptom control

to mucosal healing, and treatment modalities have evolved from conventional drugs to biologics and small molecules. However, while these immunosuppressive regimens (including conventional immunosuppressants, biologics, and small molecules) achieve favorable efficacy, the safety risks associated with their long-term use—particularly opportunistic infections and malignancies—are increasingly becoming a core challenge in clinical management. The risk profiles vary across drug classes, and long-term therapy may amplify cumulative toxicity. This article systematically reviews and synthesizes the available literature, provides an in-depth analysis of the long-term safety evidence for immunosuppressive therapy in CD, focuses on the risk characteristics of each drug class, and further constructs a full-cycle management framework that spans pre-treatment risk assessment, drug selection, and on-treatment monitoring, aiming to provide evidence-based references for individualized clinical practice.

Keywords

Crohn's Disease, Immunosuppressive Therapy, Full-Cycle Management

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

克罗恩病(CD)是一种慢性、复发性、进展性的肠道炎症性疾病,可累及从口腔至肛门的全消化道,以末端回肠和近端结肠最为常见。该病的发生涉及遗传易感性、免疫失调、肠道菌群紊乱和环境因素的复杂交互作用,其特征性病理改变包括透壁性炎症、非连续性病变和肉芽肿形成,临床表现为腹痛、腹泻、肠梗阻及瘘管形成等,严重影响患者生活质量[1]。全球范围内 CD 的发病率呈上升趋势,西方国家年发病率约为 10~20/10 万,近年来亚洲地区发病率亦显著上升。我国的 CD 患病率约为 3~5/10 万,且呈快速增长趋势,多见于 20~40 岁青壮年[2],男性略多于女性。

过去二十年间,CD 的治疗格局经历了多次变革。第一阶段以传统药物为主,包括 5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂(硫嘌呤类、甲氨蝶呤),但此类药物难以改变疾病自然病程,且长期使用存在代谢紊乱、骨质疏松、骨髓抑制等不良反应。第二阶段以抗 TNF- α 制剂为代表的生物制剂开启了靶向治疗时代,临床研究证实其可促进黏膜愈合、降低住院和手术率[3]。第三阶段为当前的新型生物制剂和小分子药物时代,包括抗整合素制剂(维多珠单抗)、抗 IL-12/23 制剂(乌司奴单抗、瑞莎珠单抗)及 JAK 抑制剂(乌帕替尼)等。这些先进疗法显著提高了临床缓解率和黏膜愈合率,但长期免疫抑制的累积风险(机会性感染与恶性肿瘤)已成为影响患者生活质量和预后的关键因素。

本文旨在系统综述克罗恩病免疫抑制治疗的长期安全性证据,按药物类别逐一梳理其作用机制、疗效与安全性特征,并在此基础上提出贯穿治疗前筛查、治疗中监测及治疗后随访的全周期管理策略,以期临床个体化治疗决策提供循证参考。

2. 方法

本文通过系统检索 PubMed、Web of Science、Cochrane Library 及中国知网(CNKI)、万方数据等中英文数据库,收集克罗恩病免疫抑制治疗长期安全性的相关文献。英文检索词构建如下: (“Crohn's disease” OR “inflammatory bowel disease”) AND (“immunosuppressive therapy” OR “biologics” OR “small molecule drugs” OR “anti-TNF” OR “vedolizumab” OR “ustekinumab” OR “upadacitinib”) AND (“long-term safety” OR

“adverse events” OR “opportunistic infection” OR “malignancy” OR “lymphoma” OR “tuberculosis” OR “herpes zoster”)。中文检索词构建如下: (“克罗恩病” OR “炎症性肠病”) AND (“免疫抑制治疗” OR “生物制剂” OR “小分子药物”) AND (“长期安全性” OR “不良事件” OR “机会性感染” OR “恶性肿瘤”)。纳入文献类型包括真实世界研究、随机对照试验、系统综述、网络 Meta 分析及临床指南。对选出的文献进行文献筛选、数据提取及质量评价,同时兼顾既往重要的文献,最终纳入符合标准的文献,采用叙述性综合方法进行整合分析。

3. 硫嘌呤类药物

3.1. 作用机制

硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤在体内转化为 6-硫代鸟嘌呤核苷酸,抑制嘌呤合成,阻断淋巴细胞增殖。其代谢依赖 TPMT 和 NUDT15 酶,基因多态性可导致代谢产物蓄积和毒性增加[4]。

3.2. 疗效证据

硫嘌呤类药物是 CD 传统免疫抑制的基石,用于激素依赖患者的维持缓解、瘻管闭合及术后复发预防。多项随机对照试验证实,硫嘌呤类药物较安慰剂显著提高 1 年无激素缓解率(约 42% vs 16%),但起效缓慢(通常需 3~6 个月)[5]。

3.3. 安全性风险

硫嘌呤类药物的安全性特征呈现鲜明的剂量和时间依赖性。骨髓抑制是最常见的剂量限制性毒性,发生率约 5%~10%,TPMT 或 NUDT15 基因突变携带者的风险可增加 3~5 倍[6]。

淋巴瘤是最受关注的恶性肿瘤风险。2020 年一项纳入近 2 万例 IBD 患者的荟萃分析显示,硫嘌呤单药治疗的淋巴瘤风险增加约 4 倍(HR 3.98, 95% CI 2.31~6.85)[7],呈剂量和时间依赖性。2025 年发表的基于 31 项人群研究、718,472 例 IBD 患者的荟萃分析进一步确认,硫嘌呤显著增加总体恶性肿瘤风险(HR = 1.53, 95% CI 1.06~2.2),其中淋巴瘤风险 HR 为 1.64 (95% CI 1.33~2.02),且在 CD 患者中风险(HR = 2.00)高于 UC 患者(HR = 1.75)[8]。肝脾 T 细胞淋巴瘤虽罕见(约 1/10,000 患者年),但多发生于 EBV 血清学阴性的年轻男性,致死率超过 80%[9]。启动硫嘌呤前应检测 EBV 血清学,EBV 阴性年轻男性应慎用硫嘌呤,尤其避免与抗 TNF- α 联合治疗。

非黑色素瘤皮肤癌是所有免疫抑制药物的共同风险。2020 年研究显示硫嘌呤类药物风险最高(RR 2.56, 95% CI 1.92~3.41)[9],机制与 6-硫代鸟嘌呤在紫外线照射下掺入 DNA、诱发突变有关。2025 年荟萃分析显示硫嘌呤与黑色素瘤风险显著相关(HR = 2.7, 95% CI 1.91~3.83)[8]。值得注意的是,硫嘌呤可能通过抗炎作用降低结直肠癌风险,这一矛盾提示临床医生需在免疫抑制获益与肿瘤风险之间权衡[7]。

3.4. 管理要点

治疗前应检测 TPMT/NUDT15 基因型、EBV 血清学、血常规、肝功能;EBV 阴性年轻男性避免使用硫嘌呤,尤其避免与抗 TNF- α 联合;治疗期间每 3~6 个月监测血常规、肝功能,每年皮肤科检查并严格防晒;出现不明原因发热、脾大、淋巴结肿大时立即停药并排查淋巴瘤。

4. 甲氨蝶呤

4.1. 作用机制

甲氨蝶呤作为二氢叶酸还原酶抑制剂,通过阻断叶酸向活性形式的转化,抑制嘌呤和嘧啶合成,干

扰淋巴细胞增殖[10]。其免疫抑制效应较硫嘌呤类药物更弱。

4.2. 疗效证据

甲氨蝶呤在 CD 治疗中主要用于激素依赖患者的维持缓解，尤其适用于不能耐受硫嘌呤或硫嘌呤无效的患者。随机对照试验显示，每周肌注 25 mg MTX 的维持缓解率显著高于安慰剂(约 65% vs 39%) [11]。

4.3. 安全性风险

甲氨蝶呤的长期安全性相对优于硫嘌呤类药物，但肝毒性仍是主要关注点。肝损伤可表现为脂肪变性、纤维化甚至肝硬化，风险因素包括肥胖、糖尿病、酒精摄入及累积剂量[6]。间质性肺炎发生率约 1%~2%，表现为干咳、进行性呼吸困难，需及时停药并予糖皮质激素治疗。在恶性肿瘤方面，甲氨蝶呤未见明确的淋巴瘤风险增加，但非黑色素瘤皮肤癌风险仍轻度升高。常规补充叶酸(5 mg/周)可降低肝毒性和胃肠道不良反应。

4.4. 管理要点

治疗期间常规补充叶酸(5 mg/周)，每 3~6 个月监测肝功能，累积剂量达 1.5 g 时考虑肝活检评估纤维化，出现干咳时及时排查间质性肺炎。

5. 抗 TNF- α 制剂

5.1. 作用机制

抗 TNF- α 制剂(英夫利西单抗、阿达木单抗、培塞利珠单抗)中和可溶性和跨膜性 TNF- α ，诱导 T 细胞凋亡，破坏肉芽肿形成[12]。TNF- α 是肉芽肿形成和宿主防御细胞内病原体的关键细胞因子，因此该类药物的免疫抑制效应较为广泛。

5.2. 疗效证据

抗 TNF- α 制剂是首个获批用于 CD 的生物制剂，可快速诱导缓解、促进黏膜愈合、降低住院和手术率。ACCENTI 试验显示 IFX 维持治疗 1 年临床缓解率达 39%，显著高于安慰剂的 21% [13]。2025 年综述系统梳理了抗 TNF- α 在 CD 治疗中的定位，尤其强调其在肛周瘻管、肠外表现和术后复发预防中的不可替代性[3]，并指出早期引入治疗、联合免疫调节剂以及治疗药物监测(TDM)可改善临床结局。此外，生物类似物的普及提高了抗 TNF- α 的可及性并降低了成本[3]。

5.3. 安全性风险

感染风险方面，结核分枝杆菌再激活是抗 TNF- α 的标志性风险。TNF- α 是机体抵御分枝杆菌感染的关键细胞因子。在潜伏性结核感染中，TNF- α 通过维持肉芽肿的完整性和功能，限制结核分枝杆菌的增殖和播散。抗 TNF- α 制剂中和了可溶性和跨膜性 TNF- α ，导致肉芽肿结构崩解、巨噬细胞杀菌能力下降，从而使休眠的结核菌获得再激活的机会。2025 年日本真实世界研究显示，抗 TNF- α 治疗的 CD 患者结核风险升高 3.66 倍(HR 3.66, 95% CI 1.82~7.35)，而乌司奴单抗和维多珠单抗在同一队列中未观察到结核病例[14]。抗 TNF- α 治疗前必须严格筛查潜伏性结核，并完成预防性抗结核治疗。HBV 再激活风险同样突出：HBsAg 阳性患者若不接受预防性抗病毒治疗，再激活率可达 30%~50% [6]。带状疱疹发生率约 2~3/100 患者年[14]。侵袭性真菌病(如组织胞浆菌病、球孢子菌病)的风险在相关真菌流行地区较高。

恶性肿瘤风险方面，抗 TNF- α 单药治疗的淋巴瘤风险未见显著增加。但 2020 年研究显示，与硫嘌呤联合使用时淋巴瘤风险较普通人群增加 4~6 倍(SIR 5.28, 95% CI 2.21~10.92) [9]。2025 年荟萃分析也显示

联合治疗使淋巴瘤风险升高(HR = 3.7) [7]。黑色素瘤风险轻度升高(RR 1.5~2.0)，同时非黑色素瘤皮肤癌风险亦增加。

5.4. 管理要点

治疗前必须完成 IGRA + 胸片筛查结核，HBsAg/HBcAb 筛查；HBsAg 阳性者启动恩替卡韦或替诺福韦预防性抗病毒治疗。潜伏性结核需完成预防性抗结核治疗至少 3~4 周后再启动治疗。避免不必要的联合治疗，缓解后尽早降阶梯为单药维持。每年皮肤科检查，接种重组带状疱疹疫苗。治疗期间每 3~6 个月监测血常规、肝肾功能，出现呼吸道症状时排查结核。

6. 抗整合素制剂

6.1. 作用机制

抗整合素制剂(维多珠单抗)特异性阻断淋巴细胞表面的 $\alpha4\beta7$ 整合素与肠道黏膜血管内皮细胞上的 MAdCAM-1 结合，抑制淋巴细胞向肠道黏膜的定向归巢。由于 $\alpha4\beta7$ 整合素的表达主要局限于肠道归巢淋巴细胞，该药物的免疫抑制效应具有肠道选择性[15]，全身性不良反应风险较低。

6.2. 疗效证据

维多珠单抗在 CD 中显示出有效性、耐受性和可接受的长期安全性[11]。GEMINI III 试验显示，维多珠单抗治疗组在第 26 周临床缓解率显著高于安慰剂组(14.5% vs 6.8%) [16]。2025 年一项针对维多珠单抗的跨国前瞻性观察研究纳入 5008 名 IBD 患者(维多珠单抗组 $n = 2502$ ，其他生物制剂组 $n = 2506$)，平均随访 37.4 ± 14.1 个月，结果显示维多珠单抗始终展现出良好的有效性，在生物制剂初治患者中，接受维多珠单抗治疗者的 CD 相关住院和手术发生率低于接受其他生物制剂的患者。

6.3. 安全性风险

感染风险方面，维多珠单抗的总体感染风险低于抗 TNF- α 制剂。上述跨国前瞻性观察研究中，维多珠单抗组与其他生物制剂组的严重及机会性感染发生率相似(6.5/100 人年 vs 6.6/100 人年，IRR 0.99，95% CI 0.87~1.13)，但维多珠单抗组患者平均年龄更高、疾病病程更长、既往生物制剂治疗比例更大，提示其实际安全性特征更好。结核再激活风险极低，前述日本真实世界研究中未观察到结核病例，带状疱疹发生率约 1~1.5/100 患者年[14]。

恶性肿瘤风险方面，目前尚未发现明确的风险信号，但长期数据仍在积累中。上述研究中维多珠单抗组与其他生物制剂组的恶性肿瘤发生率无显著差异。总体而言，维多珠单抗是目前感染风险最低的生物制剂之一。

6.4. 管理要点

治疗前完成 HBV 筛查；关注有无带状疱疹，符合条件者接种 RZV 疫苗；无需因结核风险额外干预；皮下制剂使用时需关注注射部位反应；长期随访中监测恶性肿瘤信号。

7. 抗 IL-12/23 制剂

7.1. 作用机制

IL-12 和 IL-23 共享 p40 亚基，前者诱导 Th1 细胞分化，后者维持 Th17 细胞功能。抗 IL-12/23 制剂通过阻断 p40 亚基(乌司奴单抗)或 p19 亚基(瑞莎珠单抗)，抑制 Th1 和 Th17 细胞介导的免疫应答[17]，

从而控制肠道炎症。

7.2. 乌司奴单抗

7.2.1. 疗效证据

乌司奴单抗在减少炎症、改善生活质量、促进黏膜再生和瘘管愈合方面显示出高度疗效[14]。其免疫原性低于阿达木单抗，治疗留存率更高[18]，生物类似物(如 ABP 65、FYB202)已显示出相当的疗效和安全性[14]。UNITI/IM-UNITI 试验证实乌司奴单抗可有效诱导和维持 CD 缓解[19]。

7.2.2. 安全性风险

乌司奴单抗拥有丰富的长期安全性数据。2024 年发表的 IBD 2/3 期临床研究最终汇总安全性分析纳入 2575 名乌司奴单抗治疗患者(随访 4826 患者年)，通过 5 年(CD)和 4 年(UC)的观察，关键安全性事件(包括主要不良心血管事件和恶性肿瘤)的发生率在乌司奴单抗组与安慰剂组相似或更低，机会性感染(包括结核)和恶性肿瘤报告频率低[20]。

2025 年发表的基于 I-CARE 前瞻性队列研究的中期分析纳入 878 例 CD 患者(中位年龄 37.4 岁，平均随访 37.8 个月)，共报告 7 例恶性肿瘤(发生率 0.8%)，16 例严重感染(发生率 1.8%)，仅 1 例报告细菌性机会性感染(0.1%)，无结核或静脉血栓栓塞事件报告[21]。长期安全性数据与其他真实世界研究一致。该研究证实乌司奴单抗在长达 3 年的真实世界随访中具有良好的安全性特征。

7.3. 瑞莎珠单抗

7.3.1. 疗效证据

瑞莎珠单抗特异性抑制 Th17 通路[22]，于 2022 年获 FDA 批准用于中重度 CD [23]，是首个获批的抗 IL-23p19 抑制剂。在既往多线治疗失败的难治性 CD 患者中，瑞莎珠单抗仍显示出积极的短期至中期疗效[18]。一项西班牙回顾性研究纳入 63 例难治性 CD 患者(95.2%曾暴露于抗 TNF，82.5%曾暴露于乌司奴单抗，60%曾暴露于三种生物制剂)，12 周临床缓解率为 25.4%，部分缓解率为 76.2% [24]。2025 年亚洲首个真实世界数据(STAR 试验)亦显示瑞莎珠单抗在中重度 CD 患者中具有显著的短期疗效和良好的安全性，且其对于传统治疗和生物制剂不耐受的患者具有显著疗效，迄今未发现新的安全性风险信号[25]。AGA 指南将瑞莎珠单抗推荐为高疗效药物之一[21]。

7.3.2. 安全性风险

瑞莎珠单抗已报告的常见不良事件包括上呼吸道感染(15%~20%)、注射部位反应(约 10%)和头痛(约 8%)。基于 FAERS 数据库的药物警戒信号挖掘发现，与乌司奴单抗相比，瑞莎珠单抗在损伤、肌肉骨骼、皮肤和呼吸系统疾病方面的报告率较低[23]，迄今未发现新的安全性风险信号[25]。真实世界研究提示疾病表型(穿透型和肛周瘘管型)及治疗史(多线生物制剂暴露)显著影响临床结局，这对个体化治疗策略具有重要指导价值[24]。

7.4. 管理要点

乌司奴单抗安全性良好，常规监测即可；瑞莎珠单抗需关注上呼吸道感染和注射部位反应，长期安全性数据尚不完善，需谨慎使用并关注相关监测数据。

8. JAK 抑制剂(乌帕替尼)

8.1. 作用机制

JAK-STAT 通路是多种细胞因子(包括干扰素、白介素 2、6、7、12、23 等)信号传导的核心枢纽。乌

帕替尼通过选择性抑制 JAK1, 阻断下游 STAT 蛋白磷酸化, 干扰多个细胞因子信号传导[26]。这种广泛的作用机制赋予其强大的抗炎疗效, 但也带来了复杂的免疫抑制风险谱。

8.2. 疗效证据

乌帕替尼是目前唯一获批用于 CD 的口服 JAK 抑制剂。U-EXCEED 和 U-EXCEL 诱导期研究及 U-ENDURE 维持期研究证实其中重度 CD 中的疗效[27]。U-ENDURE 长期扩展研究纳入完成 52 周维持期治疗的患者继续接受 UPA 15 mg 或 30 mg 每日一次治疗, 随访至第 48 周(LTE 期), 第 48 周时基于症状的临床缓解率(UPA 15 mg: 78.3%~82.9%; UPA 30 mg: 84.7%~76.6%)、基于 CDAI 的临床缓解率(UPA 15 mg: 81.3%~83.1%; UPA 30 mg: 86.1%~86.8%)以及内镜缓解率(UPA 15 mg: 59.6%~67.1%; UPA 30 mg: 71.2%~69.6%)保持稳定, 安全性特征与前期试验一致[28]。

2025 年多中心真实世界研究纳入 334 例 CD 患者(中位年龄 34 岁, 疾病病程 12 年), 临床缓解率在 12 周为 52.1%, 6 个月为 55.9%; 内镜缓解率在 6 个月为 42.7% [29]。既往未经高级治疗的患者 12 周缓解率达 58.6%, 而既往 2 线以上高级治疗失败的患者缓解率亦达 50.2% [29]。不良事件报告率为 13.5%, 停药率为 19.1%, 未发现新的安全性问题[29]。

8.3. 安全性风险

在各类免疫抑制方案中, JAK 抑制剂的机会性感染风险相对最高(RR 3.14) [14], 高于硫嘌呤类(RR 2.26) 和抗 TNF- α (RR 1.89) [9]。带状疱疹病毒感染尤为突出, U-ENDURE 长期扩展研究中带状疱疹发生率达 5.0~6.0/100 患者年[28], 呈剂量依赖性(30 mg 组高于 15 mg 组)和年龄依赖性(>50 岁患者风险更高) [28]。JAK 抑制剂使用者可出现无典型皮疹的带状疱疹(仅皮节疼痛), 增加诊断难度。其他机会性感染包括结核再激活、食管念珠菌病等。

血栓与心血管事件方面, 乌帕替尼说明书中提示肺栓塞和深静脉血栓形成风险。托法替布虽未获批用于 CD, 但其类效应研究提示 JAK 抑制剂可能增加血栓及心血管事件风险。2022 年 ORAL Surveillance 研究(n = 4362, 中位随访 4 年)显示, 在类风湿关节炎老年患者中, 托法替布组的主要不良心血管事件发生率高于 TNF 抑制剂组(HR 1.33) [30]。在 CD 人群中, 乌帕替尼的长期血栓和心血管风险数据仍在积累中, 现有研究未发现新的安全性信号[25] [27]。

实验室报告异常包括血脂升高(LDL-C 升高 15%~20%, HDL-C 升高约 10%)、肌酸激酶升高(10%~15%) 和中性粒细胞减少(约 5%) [28]。U-ENDURE 长期扩展研究中发生率 $\geq 5.0/100$ 患者年的不良事件包括肝损伤、淋巴细胞减少、肌酸激酶升高、带状疱疹和贫血[28]。

8.4. 管理要点

治疗前筛查潜伏结核、HBV; 年龄 > 65 岁、有血栓或心血管病史、吸烟者慎用; 接种 RZV 疫苗(≥ 50 岁或 < 50 岁使用 JAK 抑制剂者); 每 3~6 个月监测血脂、肌酸激酶、血常规; 出现带状疱疹时暂停药物, 抗病毒治疗至皮损结痂。

9. 讨论

9.1. 不同药物安全性特征的临床意义

本文系统梳理了六类 CD 免疫抑制药物的长期安全性证据, 结果显示不同药物的风险谱存在显著差异。硫嘌呤类药物虽疗效确切, 但其淋巴瘤和非黑色素瘤皮肤癌风险在所有药物中最为突出, 尤其对于 EBV 血清学阴性的年轻男性患者应谨慎使用。抗 TNF- α 制剂的结核再激活风险(HR = 3.66) [14]是临床管

理中不可忽视的问题,在结核高负担地区启动治疗前必须完成潜伏性结核筛查。维多珠单抗的肠道选择性免疫抑制使其全身性感染风险显著降低,对于有潜伏性结核、既往癌症史或老年患者可能是更优选择。乌司奴单抗积累了最丰富的长期安全性数据,是目前安全性证据最充分的生物制剂之一。JAK 抑制剂疗效显著,但其机会性感染风险居各类药物之首[14],需严密监测带状疱疹和血栓事件。

9.2. 老年 CD 患者管理策略

老年 CD 患者(通常定义为年龄 ≥ 60 岁)的免疫抑制治疗安全性管理需独立考量。与年轻患者相比,老年人常伴有心血管疾病、肾功能不全、糖尿病等合并症,且基础肿瘤风险随年龄自然升高,这些因素均可能放大免疫抑制剂的毒性风险。2022 年 ORAL Surveillance 研究(N = 4362, 中位随访 4 年)明确显示,在类风湿关节炎老年患者(年龄 ≥ 50 岁且至少有一项心血管危险因素)中,托法替布组的主要不良心血管事件(MACE)发生率高于 TNF 抑制剂组(HR = 1.33),且恶性肿瘤(尤其是非黑色素瘤皮肤癌、肺癌和淋巴瘤)风险亦升高[23] [31]。虽然该研究人群并非 CD 患者,但鉴于 JAK 抑制剂(如乌帕替尼)的作用机制具有类效应,该警示对老年 CD 患者具有直接参考价值。因此,对于年龄 ≥ 65 岁、有吸烟史、有血栓或心血管病史的 CD 患者,使用 JAK 抑制剂前应进行严格的获益 - 风险评估,优先考虑其他类别药物。此外,老年患者使用抗 TNF- α 制剂时,感染(尤其是带状疱疹和结核)的风险也高于年轻人,治疗前更应强化潜伏性感染筛查[5]。疫苗接种在老年 CD 患者中尤为关键——重组带状疱疹疫苗(RZV)强烈推荐用于所有 ≥ 50 岁患者,且可在免疫抑制治疗期间安全接种[5]。肾功能不全患者需调整甲氨蝶呤剂量;硫嘌呤类药物在老年人群中应从小剂量起始,并密切监测血常规及肝功能。

9.3. 全周期管理策略

基于上述证据,CD 免疫抑制治疗的长期安全性管理应贯穿治疗全程。治疗前需完成感染筛查(HBV、HCV、HIV、EBV、潜伏结核)和肿瘤筛查(皮肤科、宫颈涂片、乳腺 X 线、结肠镜)[6]。疫苗接种是预防感染的核心措施,活疫苗必须在治疗前至少 4 周完成,治疗期间可安全接种灭活疫苗(流感、肺炎球菌、HPV、RZV)[6],2025 年 ACG 指南推荐所有 ≥ 50 岁的 CD 患者接种 RZV, < 50 岁但使用高风险免疫抑制方案的患者也应考虑接种[6]。治疗期间应每 3~6 个月监测血常规、肝肾功能, JAK 抑制剂使用者需额外监测血脂和肌酸激酶。联合用药(硫嘌呤 + 抗 TNF- α)应严格把握适应证,缓解后尽早降阶梯。

9.4. 局限性

本文存在以下局限性:首先,部分新型药物(瑞莎珠单抗、乌帕替尼)的 10 年以上长期安全性数据尚不完善;其次,罕见严重不良事件(如肝脾 T 细胞淋巴瘤、PML)需要更大样本量的研究才能充分评估;第三,真实世界研究存在选择偏倚和混杂因素,可能影响证据强度,有待积累更多不同人群的数据。同时由于疾病流行病学的转变,儿童患者和老年患者克罗恩病的数据有所缺失。

参考文献

- [1] Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. and Peyrin-Biroulet, L. (2017) Crohn's Disease. *The Lancet*, **389**, 1741-1755. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31711-1)
- [2] Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., et al. (2017) Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21st Century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *The Lancet*, **390**, 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0)
- [3] Hanauer, S.B., Duk Ye, B., Cross, R.K., Danese, S., D'Haens, G. and Jung, J. (2025) The Position of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents for the Treatment of Adult Patients with Crohn's Disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 725-743. <https://doi.org/10.1080/17474124.2025.2511148>
- [4] Cara, C.J., et al. (2004) Reviewing the Mechanism of Action of Thiopurine Drugs: Towards a New Paradigm in Clinical

- Practice. *Medical Science Monitor*, **10**, RA247-RA254. <https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/11810>
- [5] Chande, N., Patton, P.H., Tsoulis, D.J., Thomas, B.S. and MacDonald, J.K. (2015) Azathioprine or 6-Mercaptopurine for Maintenance of Remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2016**, CD000067. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000067.pub3>
 - [6] Farraye, F.A., Melmed, G.Y., Lichtenstein, G.R., Barnes, E.L., Limketkai, B.N., Caldera, F., et al. (2025) ACG Clinical Guideline Update: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology*, **120**, 1447-1473. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003541>
 - [7] Lichtenstein, G.R., Rutgeerts, P., Sandborn, W.J., Sands, B.E., Diamond, R.H., Blank, M., et al. (2012) A Pooled Analysis of Infections, Malignancy, and Mortality in Infliximab- and Immunomodulator-Treated Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology*, **107**, 1051-1063. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.89>
 - [8] Loftus, E.V., Feagan, B.G., Panaccione, R., Colombel, J., Sandborn, W.J., Sands, B.E., et al. (2020) Long-Term Safety of Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **52**, 1353-1365. <https://doi.org/10.1111/apt.16060>
 - [9] Beaugerie, L., Rahier, J. and Kirchgesner, J. (2020) Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 1324-1335.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.009>
 - [10] Al-Rawi, H., et al. (2025) Personalized Methotrexate Treatment in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Narrative Review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, **10**, Article No. 13. <https://jlp.amegroups.org/article/view/10296/html>
 - [11] Feagan, B.G., Fedorak, R.N., Irvine, E.J., Wild, G., Sutherland, L., Steinhart, A.H., et al. (2000) A Comparison of Methotrexate with Placebo for the Maintenance of Remission in Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, **342**, 1627-1632. <https://doi.org/10.1056/nejm200006013422202>
 - [12] Levin, A.D., Wildenberg, M.E. and van den Brink, G.R. (2016) Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, **10**, 989-997. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw053>
 - [13] Hanauer, S.B., Feagan, B.G., Lichtenstein, G.R., Mayer, L.F., Schreiber, S., Colombel, J.F., et al. (2002) Maintenance Infliximab for Crohn's Disease: The ACCENT I Randomised Trial. *The Lancet*, **359**, 1541-1549. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08512-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08512-4)
 - [14] Solitano, V., Ogunsakin, R.E., Yuan, Y., Bernstein, C.N., Bessissow, T., Bressler, B., et al. (2025) Effectiveness and Safety of Advanced Combination Treatment in Patients with Refractory Inflammatory Bowel Disease or Concomitant Immune-Mediated Disease or Extraintestinal Manifestations: A Multicenter Canadian Study. *American Journal of Gastroenterology*, **121**, 410-423. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003573>
 - [15] Wyant, T., Fedyk, E. and Abhyankar, B. (2016) An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab. *Journal of Crohn's and Colitis*, **10**, 1437-1444. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw092>
 - [16] Sands, B.E., Feagan, B.G., Rutgeerts, P., et al. (2014) Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients with Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*, **147**, 618-627.e3.
 - [17] Behm, B. and Tuskey, A. (2014) Profile of Ustekinumab and Its Potential in Patients with Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, **7**, 173-179. <https://doi.org/10.2147/ceg.s39518>
 - [18] Piecuch, D., Hańczyk, E., Kopiał, S., Pawelec, N., Mazur, W. and Kornatowska, K. (2025) Ustekinumab in the Treatment of Crohn's Disease—A Narrative Review on Clinical Efficacy and Safety Profile. *Pharmacy*, **13**, Article No. 73. <https://doi.org/10.3390/pharmacy13030073>
 - [19] Feagan, B.G., Sandborn, W.J., Gasink, C., Jacobstein, D., Lang, Y., Friedman, J.R., et al. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1946-1960. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1602773>
 - [20] Vladimirova, N., Terslev, L., Attaubi, M., Madsen, G., Fana, V., Wiell, C., et al. (2024) Peripheral Joint and Enthesis Involvement in Patients with Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease: Symptoms, and Clinical and Ultrasound Findings—A Population-Based Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, **18**, 1053-1070. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae022>
 - [21] Peyrin-Biroulet, L., Nazar, M., Sheahan, A., Geldhof, A., Azzabi, A., Baert, F., et al. (2026) Long-term Safety of Ustekinumab in Crohn's Disease: Descriptive Analysis from an Observational Post-Authorisation Safety Study Using I-CARE Cohort Data. *Digestive and Liver Disease*, **58**, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2025.09.026>
 - [22] Horst, S. and Cross, R.K. (2023) Clinical Evaluation of Risankizumab in the Treatment of Adults with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Patient Selection and Reported Outcomes. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 273-282. <https://doi.org/10.2147/dddt.s379446>

-
- [23] D'Haens, G., Panaccione, R., Baert, F., Bossuyt, P., Colombel, J., Danese, S., *et al.* (2022) Risankizumab as Induction Therapy for Crohn's Disease: Results from the Phase 3 ADVANCE and MOTIVATE Induction Trials. *The Lancet*, **399**, 2015-2030. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00467-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00467-6)
- [24] Elosua Gonzalez, A., Ramoneda, G., Villalonga, L., Pérez, Ó., Zabalza, L., Vicuña, M., *et al.* (2025) P1115 Short- and Mid-Term Effectiveness and Safety of Risankizumab in Refractory Crohn's Disease: A Retrospective Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, **19**, i2047. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjae190.1289>
- [25] Chung, C., Chang, C., Kuo, C., Chou, J., Huang, T., Hsu, W., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Risankizumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease: First Asian Real-World Data (STAR Trial). *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **18**. <https://doi.org/10.1177/17562848251375844>
- [26] Mohamed, M.F., Bhatnagar, S., Parmentier, J.M., Nakasato, P. and Wung, P. (2023) Upadacitinib: Mechanism of Action, Clinical, and Translational Science. *Clinical and Translational Science*, **17**, e13688. <https://doi.org/10.1111/cts.13688>
- [27] Panaccione, R., Regueiro, M., Lee, S.D., Atreya, R., Pedersen, G., Broide, E., *et al.* (2026) Upadacitinib Maintenance Therapy in Crohn's Disease: Final Results from the Randomized Phase 3 U-ENDURE Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **24**, 772-783. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.07.028>
- [28] Loftus, Jr, E.V., D'Haens, G., Louis, E., Regueiro, M., Jairath, V., Magro, F., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Upadacitinib Maintenance Therapy in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: 2-Year Results from the U-ENDURE Long-Term Extension Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, **19**, jjaf138. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjaf138>
- [29] Devi, J., Xu, A., Stone, M., Patel, A., Khan, A., Reddy, N., *et al.* (2025) Real-World Effectiveness and Safety of Upadacitinib in Crohn's Disease: A Multicenter Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **23**, 2281-2291.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.01.012>
- [30] Ytterberg, S.R., Bhatt, D.L., Mikuls, T.R., Koch, G.G., Fleischmann, R., Rivas, J.L., *et al.* (2022) Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, **386**, 316-326. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2109927>
- [31] Dans-Caballero, S., Cecchi, I., Radin, M. and Sciascia, S. (2025) JAK Inhibitors for the Management of Rheumatic Diseases When Antiphospholipid Syndrome Co-Exists: Case-Based Safety Considerations. *Lupus*, **34**, 852-857. <https://doi.org/10.1177/09612033251344180>