

英夫利西单抗药物监测对儿童克罗恩病患者 54 周治疗结局的影响

方优红, 罗优优, 成琦, 余金丹, 陈洁(浙江大学医学院附属儿童医院消化内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052)

摘要: 目的 英夫利西单抗药物谷浓度与抗体监测对儿童克罗恩病治疗 54 周临床结局的影响。方法 回顾分析 2017 年 8 月—2023 年 3 月在浙江大学医学院附属儿童医院诊断为克罗恩病的 6~17 岁患儿的临床资料, 根据英夫利西单抗谷浓度及抗体监测方式分为被动监测组和主动监测组, 比较 2 组患儿治疗 54 周结肠镜下黏膜愈合率、疾病活动度和实验室指标等结局。结果 研究共纳入 77 例克罗恩病患者, 英夫利西单抗谷浓度及抗体被动监测组 34 例, 主动监测组 43 例, 男性 48 例, 女性 29 例。治疗 54 周主动监测组黏膜愈合率较被动监测组高, 分别为 80%(24/30)和 46.43%(13/28), 2 组相比差异有统计学意义($P=0.01$)。治疗 54 周 2 组总的临床缓解率为 84.42%(65/77), 被动监测组与主动监测组的临床缓解率分别为 76.47%(26/34)和 90.70%(39/43), 2 组相比差异无统计学意义。实验室指标上, 主动监测组超敏 C 反应蛋白、红细胞沉降率和血清白蛋白水平改善较被动监测组显著。2 组患儿抗英夫利西单抗抗体产生率差异无统计学意义。结论 对英夫利西单抗药物谷浓度与抗体进行主动监测与被动监测相比可能提高治疗 54 周时结肠镜下的黏膜愈合率。

关键词: 克罗恩病; 儿童; 药物浓度监测; 英夫利西单抗

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)22-3152-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232251

引用本文: 方优红, 罗优优, 成琦, 等. 英夫利西单抗药物监测对儿童克罗恩病患者 54 周治疗结局的影响[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3152-3157.

Effect of Infliximab Drug Monitoring on 54 Weeks Treatment Outcome of Children with Crohn's Disease

FANG Youhong, LUO Youyou, CHENG Qi, YU Jindan, CHEN Jie(Department of Gastroenterology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of infliximab through concentration and antibody monitoring on the clinical outcome of children with Crohn's disease after 54 weeks of treatment. **METHODS** A retrospective analysis was conducted with clinical data of pediatric patients aged 6–17 years who were diagnosed with Crohn's disease at Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine from August 2017 to March 2023. They were divided into a reactive and a proactive monitoring group according to the monitoring method. The mucosal healing rate, disease activity, and laboratory indicators were compared after 54 weeks of treatment. **RESULTS** There were 77 pediatric patients with Crohn's disease included, with 34 patients from the reactive therapeutic drug monitoring group and 43 from the proactive therapeutic drug monitoring group, including 48 males and 29 females. At 54 weeks, the mucosal healing rate in the proactive therapeutic drug monitoring group was higher than that in the reactive therapeutic drug monitoring group, which was 80%(24/30) and 46.43%(13/28), respectively. The two groups had a statistical difference($P=0.01$). The total clinical remission rate at 54 weeks was 84.42%(65/77), while the clinical remission rates at 54 weeks were 76.47%(26/34) in the reactive therapeutic drug monitoring group and 90.70%(39/43) in the proactive therapeutic drug monitoring group, respectively. The two groups had no statistical difference. The improvement of hypersensitive C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and serum albumin level in the proactive monitoring group was greater than in the reactive monitoring group. There was no statistical difference in the production rate of antibodies to infliximab between the two groups. **CONCLUSION** Proactive therapeutic drug monitoring in detecting through concentration of infliximab and antibodies may improve the mucosal healing rate compared with reactive therapeutic drug monitoring after 54 weeks of infliximab treatment.

KEYWORDS: Crohn's disease; children; therapeutic drug monitoring; infliximab

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。目前的研究和指南推荐合并高危因素的 CD 患儿使用抗 TNF- α 单抗作为一线治疗方案。英夫利西单抗(infliximab, IFX)为 CD 患儿最常用的抗 TNF- α 抑制剂之一,

为人鼠嵌合的生物制剂, 容易产生抗 IFX 抗体(anti-bodies to infliximab, ATIs), 导致免疫原性继发性失应答, 从而导致 IFX 治疗失去应答, 需要转换药物治疗。对 IFX 进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM), 有利于根据治疗目标优化药物使用, 改善患者的治疗结局。

作者简介: 方优红, 女, 博士, 副主任医师 E-mail: youhongfang@zju.edu.cn

约 20%~50% IFX 诱导缓解时治疗应答的 IBD 患者在 1 年内失去应答^[1]。对 IBD 患儿来说,可应用的生物制剂种类有限,因此如何减少 IBD 患儿 IFX 的继发性失应答尤为重要。继发性失应答主要的原因 IFX 谷浓度低,ATIs 产生。ATIs 产生最主要的因素为谷浓度 $<3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[2]。此外,抗 TNF- α 药物的谷浓度还与治疗效果,抗 TNF- α 药物的持续使用率有关^[3-4]。目前认为 IFX 治疗有效的谷浓度为 $3\sim 7\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,谷浓度越高,疗效越好^[5]。一项前瞻性的观察性研究发现第 14 周 IFX 谷浓度达到 $5.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 可以有效预测第 54 周 IBD 患儿的临床缓解^[4]。

目前国内缺乏关于儿童 IFX 药物浓度监测与 IBD 患儿临床结局相关的研究。本研究回顾性分析 2017 年 8 月—2023 年 3 月在浙江大学医学院附属儿童医院诊断为 CD,且应用 IFX 治疗的 6~17 岁患儿的临床资料。根据实际药物浓度的监测方式分为主动 TDM 组和被动 TDM 组,比较 2 组患儿在治疗 54 周时结局差异。主要研究目标:比较 2 组患儿 54 周时黏膜愈合率;次要目标:比较 54 周时 2 组临床缓解率、应答率、营养指标、实验室指标差异、治疗方案,IFX 剂量差异和在 54 周及最长随访时间内 ATIs 产生情况。

1 研究对象

回顾分析 2017 年 8 月—2023 年 3 月根据 2014 欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学学会儿童和青少年 IBD 诊断的波尔图标准诊断标准^[6]及中国 2019 年儿童 IBD 诊断和治疗专家共识^[7],在浙江大学医学院附属儿童医院诊断为 CD,应用 IFX 单抗治疗的患儿。纳入标准:①年龄 6~17 岁;②IFX 使用 ≥ 4 次,在维持缓解期进行过 ≥ 1 次 IFX 谷浓度及 ATIs 的监测;③IFX 治疗随访时间 ≥ 1 年。排除标准:①合并严重感染(如乙肝、结核);②合并肠狭窄、肠穿孔需要外科手术治疗;③资料不完整。本研究获得浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会批准(2023-IRB-0064-P-01)。

2 方法

2.1 检索病历

通过检索电子病历系统,收集患儿的年龄、性别、病程、身高、体质量、实验室检查、内镜检查结果和治疗药物等信息。

2.2 分组及随访

IFX 谷浓度是指用药前 24~48 h 内测定 IFX 血清药物浓度;TDM 指对 IFX 进行血药浓度及 ATIs

的检测。入组患儿根据 IFX 谷浓度及 ATIs 的监测方式分为被动 TDM 组和主动 TDM 组。被动 TDM 组:根据患儿临床症状、实验室指标、内镜检查结果,如考虑药物谷浓度过低或者 ATIs 产生致疾病活动,进行 IFX 药物谷浓度及 ATIs 检测。主动 TDM 组:根据本中心制定的流程,至少在第 4 次、第 9 次 IFX 治疗前常规进行 IFX 谷浓度及 ATIs 检测,根据 IFX 谷浓度及 ATIs 结果优化治疗方案,维持治疗期间目标谷浓度为 $3\sim 7\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。维持治疗期间常规每 8 周随访 1 次,如症状复发或缩短用药时间的患者,每次用药或者复发时增加随访。

2.3 IFX 药物调整方案

被动 TDM 组患儿如有腹痛、腹泻、便血和腹部包块等症状,炎症指标升高或内镜检查结果,排除其他感染,考虑疾病活动,调整药物治疗;主动 TDM 患儿根据临床症状、炎症指标、内镜检查结果结合 IFX 药物谷浓度和 ATIs 检测结果,调整治疗,调整后继续进行 TDM,目标谷浓度 $3\sim 7\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。药物调整方式参照中国炎症性肠病生物制剂治疗 TDM 指南^[8]。

2.4 疾病活动度评估

临床上根据 CD 患儿疾病相关的消化道症状、实验室指标、身高、体质量的变化、肛周病变及肠道外表现用儿童克罗恩病活动指数(pediatric Crohn's disease activity index, PCDAI)评估儿童 CD 临床疾病活动度^[9]。PCDAI <10.0 分定义为缓解期,PCDAI 下降 ≥ 15 分、PCDAI <30 分定义为临床应答。根据结肠镜下黏膜的病变类型、程度和范围用克罗恩病内镜严重程度评分(Crohn's disease endoscopic index of severity, CDEIS)评估 CD 内镜下结肠黏膜炎症^[10],CDEIS <3 分定义为内镜下缓解。

2.5 统计方法

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的连续变量,采用 $\bar{x}\pm s$,非正态分布的连续变量用中位数 $M(Q1, Q3)$ 表示,分类数据采用百分比描述。正态分布的连续变量组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布连续变量组间比较采用非参数检验, Mann-Whitney U 检验。ATIs 产生的危险因素采用二元 logist 回归分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

最终共 77 例 CD 患儿符合入排标准,其中 74 例患儿为初次使用 IFX 治疗。

3.1 IFX 治疗时基线情况

77 例 CD 患儿, 主动 TDM 组与被动 TDM 组人口学基本特征见表 1。

表 1 英夫利西单抗药物被动监测与主动监测组基线信息
Tab. 1 Baseline information of infliximab with reactive and proactive monitoring

项目	被动 TDM 组	主动 TDM 组	P
人数(女性)/n	34(11)	43(18)	0.48
年龄/年[M(Q1, Q3)]	13.0(12.0, 14.3)	13.3(12.5, 13.8)	0.96
病程/月[M(Q1, Q3)]	12.5(3.0, 36)	6.0(1.0, 13.0)	0.02
BAZ	-1.04±1.68	-1.31±1.65	0.76
HAZ	-0.05±1.52	0.18±1.06	0.01
肛周病变/n(%)	17(50.0)	24(55.8)	0.65
关节病变/n(%)	3(8.8)	2(4.7)	0.65
病变部位	4(11.8)	2(4.7)	0.40
L1/n(%)			
L3/n(%)	30(88.2)	36(83.7)	0.75
L4b/n(%)	30(88.2)	40(93.0)	0.69
L4a/n(%)	15(44.1)	22(51.2)	0.65
行为 B1/n(%)	32(94.1)	39(90.7)	0.68

注: BAZ-年龄别体质指数 Z 评分; HAZ-年龄别身高 Z 评分。
Note: BAZ-Z score of body mass index for age; HAZ-Z score of height for age.

3.2 黏膜愈合率、临床缓解率及应答率

IFX 治疗 54 周时主动 TDM 与被动 TDM 2 组患儿 PCDAI 及 CDEIS 评分与基线相比均显著下降, 见图 1。第 54 周主动 TDM 组患儿的黏膜愈合率较被动 TDM 组高($P=0.01$), 2 组临床应答率及临床缓解率差异无统计学意义, 见表 2。

3.3 体质指数及身高比

配对分析显示, 第 54 周主动 TDM 与被动 TDM 组年龄别身体质量指数 Z 评分(Z score of body mass index for age, BAZ)与基线相比均有明显增加, 但年龄别身高 Z 评分(Z score of height for age, HAZ)2 组差异无统计学意义, 见图 2。

3.4 炎症指标及血清白蛋白

与被动 TDM 组相比, 基线时主动 TDM 组患儿超敏 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)更高, 2 组相比差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗 54 周主动 TDM 组超敏 CRP、ESR 和血清白蛋白水平较被动 TDM 组低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 3。

3.5 治疗方案及抗体产生情况

被动 TDM 组和主动 TDM 组合并使用免疫抑制剂的患儿比例分别为 20.59%和 6.98%, 2 组相比

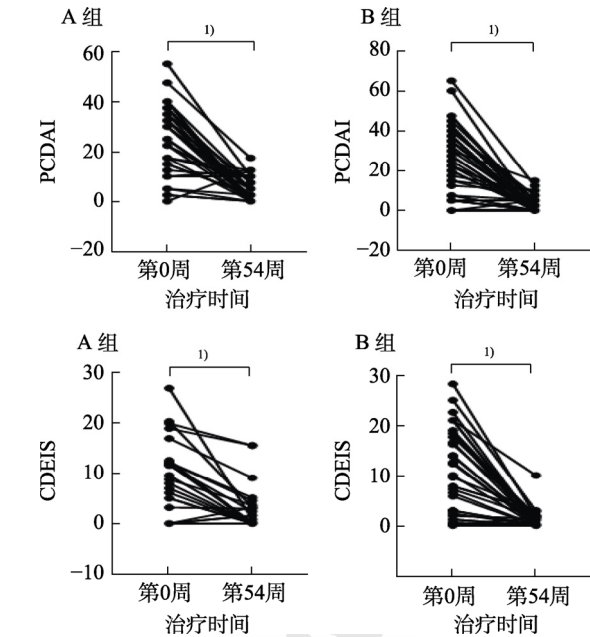


图 1 IFX 治疗 54 周被动 TDM 组(A 组)和主动 TDM 组(B 组)PCDAI 及 CDEIS 评分与基线比较
与基线比较, ¹⁾ $P<0.0001$ 。

Fig. 1 Comparison of PCDAI and CDEIS of reactive group (A group) and proactive group(B group) at 54 weeks of IFX treatment with baseline. Compared with baseline, ¹⁾ $P<0.0001$.

表 2 第 54 周主动 TDM 与被动 TDM 组黏膜愈合率、临床缓解率及应答率比较

Tab. 2 Comparison of mucosal healing rate, clinical remission rate and responsive rate between proactive TDM and reactive TDM groups at 54th week

参数	被动 TDM 组	主动 TDM 组	P
54 周黏膜愈合率/%	46.43 ^a	80.00 ^b	0.01
54 周临床缓解率/%	76.47	90.70	0.12
54 周临床应答率/%	82.35	95.35	0.13

注: a-病例数为 28 例; b-病例数为 30 例。
Note: a-patients number 28; b-patients number 30.

差异无统计学意义; 2 组加用免疫抑制剂的比例分别为 17.65%和 27.91%, 2 组相比差异无统计学意义。2 组患儿维持缓解期间最后 1 次 IFX 剂量比较, 被动 TDM 组平均(6.09 ± 1.33) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 主动 TDM 组平均(6.91 ± 1.61) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 主动 TDM 组较被动 TDM 组高, 2 组相比差异具有统计学意义($P=0.018$)。

77 例患儿中治疗 54 周内共 33 例患儿产生 ATIs, ATIs 产生率为 42.85%, 被动 TDM 组的 ATIs 产生率为 44.12%, 5 例患儿因 ATIs 产生转换阿达木单抗治疗。主动 TDM 组的 ATIs 产生率为 41.86%, 4 例患儿转换为阿达木单抗治疗, 2 组患者 ATIs 产生比例相比无统计学差异。随访 54 周时

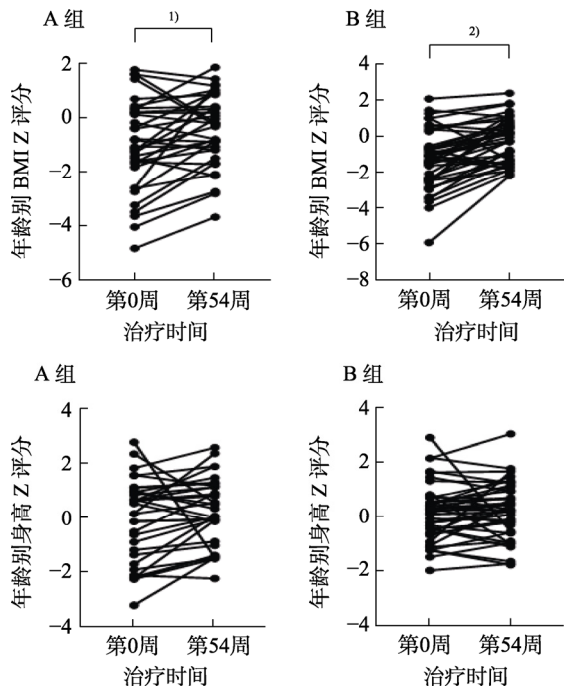


图2 IFX 治疗 54 周被动 TDM 组(A 组)和主动 TDM 组(B 组)BAZ 和 HAZ 比较
与基线比较, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.001$ 。

Fig. 1 Comparison of BAZ and HAZ between reactive group(A group) and proactive group(B group) after 54 weeks treatment of IFX with baseline
Compared with baseline, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.001$.

表3 主动 TDM 与被动 TDM 组基线与治疗 54 周时炎症指标及血清白蛋白水平比较

Tab. 3 Comparison of inflammatory markers and serum albumin levels between the proactive TDM and reactive TDM groups at baseline and 54th week

项目	被动 TDM 组	主动 TDM 组	P
基线 Hb	117.35±18.72	111.41±15.83	0.35
54 周 Hb	129.14±14.10	132.47±12.63	0.44
基线 PLT	392.76±130.16	424.58±126.49	0.78
54 周 PLT	298.29±84.35	269.72±67.65	0.15
基线 hs-CRP	12.89±19.05	24.21±29.61	0.02
54 周 hs-CRP	5.87±13.17	1.61±2.69	0.00
基线 ESR	32.09±25.22	47.79±31.93	0.03
54 周 ESR	16.26±17.03	9.05±8.04	0.00
基线 Alb	36.95±8.71	34.94±4.26	0.16
54 周 Alb	40.61±4.19	43.31±2.75	0.01

注: Hb-血红蛋白; PLT-血小板; hs-CRP-超敏 C 反应蛋白; ESR-红细胞沉降率; Alb-白蛋白。

Note: Hb-hemoglobin; PLT-platelet; hs-CRP-hypersensitive C reactive protein; ESR-erythrocyte sedimentation rate; Alb-albumin.

总的高滴度抗体(ATI $\geq 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)产生率为 27.27%, 2 组高滴度抗体产生比例亦无统计学差异。在截至最长随访时间内 ATIs 产生的生存曲线见图 3, 2 组相比差异无统计学意义。

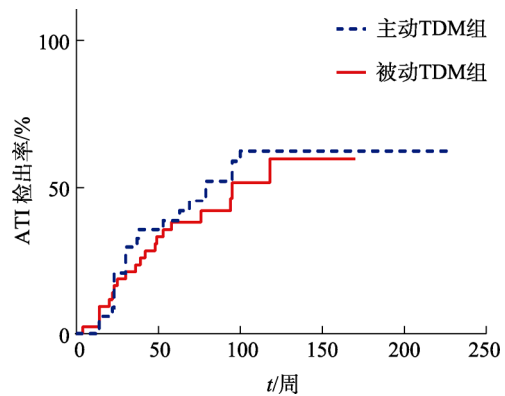


图3 ATIs 检出生存曲线

Fig. 3 Survival curve of ATIs detected

将 77 例患儿分为 1 年内 ATIs 检出与未检出 2 组, 将性别、是否合并肛周病变、血红蛋白、血小板计数、超敏 CRP、ESR 和血清白蛋白水平进行单因素方差分析, 均无显著性差异。二分类 Logistic 回归分析, 将这些指标多因素回归分析, 未发现 ATIs 产生的危险因素。

4 讨论

IFX 药物谷浓度和 ATIs 监测可以预测 CD 患者 IFX 治疗的临床缓解率, 但对抗 TNF- α 生物制剂治疗药物的浓度和抗体进行主动还是被动监测, 目前仍有争议。TAXIT 研究中, 263 例 IFX 治疗应答后进入维持治疗的 IBD 患者 1:1 分为主动 TDM 组和被动 TDM 组, IFX 治疗的目标谷浓度为 $3\sim 7 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 1 年后主动 TDM 组临床缓解率显著提高, 从 65% 增加到 88%, 超敏 CRP 较调整前显著下降; 并且根据谷浓度结果, 将 IFX 谷浓度 $> 7 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者谷浓度下调至目标浓度, 减少了 28% 的药物支出^[5]。Steenholdt 等^[11]研究也表明根据主动 TDM 结果调整 IFX 剂量, 与经验性地增加剂量比较, 可以获得相似的临床疗效和生活质量, 但可以减少 34% 的经济支出。而 2022 年一项 meta 分析, 纳入了 9 项在 IBD 患者维持治疗期间对抗 TNF- α 药物进行主动 TDM 或常规治疗的 RCT 研究显示, 主动 TDM 和常规治疗 1 年的维持缓解率差异 2 组无统计学意义, 抗体产生率 2 组相似, 且主动 TDM 组更容易增加药物剂量^[12], 与本研究的结论一致。TAILORIX 研究中 IFX 联合免疫制剂治疗对活动性 CD 患者进行生物制剂的初次诱导缓解治疗, 治疗 14 周时随机将患者分配至主动 TMD 组和被动 TDM 组, 通过增加 IFX 剂量调整治疗, 22~54 周的无激素持续缓解率、内镜缓解率差异 2 组均无统计学意义^[13]。

但目前大部分关于 IBD 患者生物制剂药物浓度监测的临床研究来源于成人的数据, IBD 患儿的研究较少。IBD 患儿需根据体质量给予 IFX 剂量, 年龄越小所需每公斤体质量的药物剂量可能更高^[14], 仅仅根据体质量决定药物剂量可能会对最终的药物浓度产生影响, 进行药物浓度监测则更准确。在一项儿童 IBD 的观察性研究中发现 IFX 治疗第 14 周更高的谷浓度与第 54 周的持续缓解相关^[4], 这一结论与成人中的研究结果一致。

本研究的对象为 6~17 岁 CD 患儿, 比较主动 TDM 和被动 TDM 2 组患儿治疗 54 周的结局。2 组患儿治疗 54 周时黏膜愈合率分别为 80% 和 46.43%, 主动 TDM 组较被动 TDM 组高, 而目前大部分的研究中, 治疗结局观察未包括黏膜愈合率, 黏膜愈合率对 CD 患儿维持缓解的预测更有意义。但主动 TDM 与被动 TDM 组临床缓解率相比, 差异无统计学意义(90.70% vs 76.47%), 可能与 CD 患儿 PCDAI 评分与内镜下缓解相关性不高和样本量小均有关系。本研究中 CD 患儿临床缓解率高于文献报道, 在一项回顾性的研究中, 维持期 IFX 谷浓度 $>5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 22~52 周持续临床缓解率分别为 42% 和 59%^[15], 这一差异可能与纳入研究的人群的基线数据不同有关。儿童生长发育也是一项重要的治疗评价指标, 既往无相关研究, 本研究中配对分析显示治疗 54 周, 主动 TDM 与被动 TDM 组, BAZ 均有明显增加, 与基线相比差异有统计学意义, 而 HAZ, 54 周与基线相比差异无明显统计学意义, 可能与观察时间相对较短有关。实验室指标方面, 2 组患者的炎症指标和血清白蛋白水平第 54 周均较基线有显著改善, 主动 TDM 较被动 TDM 组改善更明显, 提示主动 TDM 可以更好地控制疾病活动。

成人和 IBD 患儿中 IFX 治疗 ATIs 产生率报道差异较大, 且儿童中相关研究较少。在一项横断面的研究中, IBD 患儿 ATIs 产生率约为 20%^[16], 另一项单中心的 75 例患儿的回顾性分析中一年 ATIs 产生率为 14.7%^[17], 抗体产生率低于成人研究。本研究中 IFX 使用一年 ATIs 累积产生率为 42.85%, 高滴度 ATIs 产生率为 27.27%, 较文献报道高, 可能与研究人群基线时疾病的严重程度, 是否合并免疫抑制剂, 抗体检测方法, 主动 TDM 还是被动 TDM 和 ATIs 界限值的判定等有关。ATIs 产生的独立危险因素为低浓度的谷浓度、体

质量高、低蛋白血症和 CRP 增高。儿童 CD 患者中病程长、病变位置 L1 和未合并使用免疫调节剂为抗体产生的危险因素^[17]。而本研究中进行 ATIs 产生的危险因素分析时未发现相关危险因素, 可能与样本量小有关。本研究中 2 组患者在使用 IFX 时, 被动 TDM 组合并使用免疫抑制剂的比例更高, 并且合并使用免疫抑制剂并未减少 ATIs 产生。主动 TDM 组根据药物浓度及抗体监测结果调整 IFX 剂量及用药时间间隔, 2 组比较主动 TDM 组 IFX 单位剂量大于被动 TDM 组, 用药频次增加, 因此也会增加患者的药物相关的经济支出。

本研究的局限性: ①为回顾性研究, 样本量较小, 随访 54 周作为治疗结局观察点, 无法获知主动 TDM 与被动 TDM 对 CD 患儿 IFX 长期治疗的临床结局的影响。②本研究为纵向的队列观察, 早期的患儿大多采用被动 TDM, 而后期的患者主要采用主动 TDM, 存在治疗方法选择的偏倚, 对最终的治疗结局存在一定影响。

本单中心的回顾性研究显示 IFX 治疗 CD 患儿, 对 IFX 的谷浓度和 ATIs 进行主动 TDM 与被动 TDM 相比, 第 54 周黏膜愈合率主动 TDM 组较被动 TDM 组高, 提示主动 TDM 可能提高 CD 患儿的黏膜愈合率, 从而改善临床结局, 但仍需要更多的前瞻性研究证实。

REFERENCES

- [1] VAHABNEZHAD E, RABIZADEH S, DUBINSKY M C. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(4): 606-613.
- [2] BRANDSE J F, MOULD D, SMEEKES O, et al. A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance and immunogenicity of infliximab in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(4): 650-660.
- [3] ASSA A, MATAR M, TURNER D, et al. Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(4): 985-996.e2.
- [4] SINGH N, ROSENTHAL C J, MELMED G Y, et al. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(10): 1708-1713.
- [5] VANDE CASTEELE N, FERRANTE M, VAN ASSCHE G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1320-1329.e3.

- [6] RUEMMELE F M, VERES G, KOLHO K L, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(10): 1179-1207.
- [7] The Subspecialty Group of Gastroenterology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Subspecialty Group of Clinical Nutrition, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and management of pediatric inflammatory bowel disease[J]. *Chin J Pediatr*(中华儿科杂志), 2019, 57(7): 501-507.
- [8] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(11): 721-727.
- [9] HYAMS J S, FERRY G D, MANDEL F S, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1991, 12(4): 439-447.
- [10] MARY J Y, MODIGLIANI R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)[J]. *Gut*, 1989, 30(7): 983-989.
- [11] STEENHOLDT C, BRYNSKOV J, THOMSEN O Ø, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: A randomised, controlled trial[J]. *Gut*, 2014, 63(6): 919-927.
- [12] NGUYEN N H, SOLITANO V, VUYYURU S K, et al. Proactive therapeutic drug monitoring versus conventional management for inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(4): 937-949.e2.
- [13] D'HAENS G, VERMEIRE S, LAMBRECHT G, et al. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients WithActive luminal Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1343-1351.e1.
- [14] JONGSMA M M E, WINTER D A, HUYNH H Q, et al. Infliximab in young paediatric IBD patients: It is all about the dosing[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(12): 1935-1944.
- [15] LYLES J L, MULGUND A A, BAUMAN L E, et al. Effect of a practice-wide anti-TNF proactive therapeutic drug monitoring program on outcomes in pediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(4): 482-492.
- [16] ZITOMERSKY N L, ATKINSON B J, FOURNIER K, et al. Antibodies to infliximab are associated with lower infliximab levels and increased likelihood of surgery in pediatric IBD[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(2): 307-314.
- [17] MOSES J, LAMBERT-JENKINS K, MOMOTAZ H, et al. Time to antibody detection and associated factors for presence of anti-drug antibodies in pediatric inflammatory bowel disease patients treated with anti-TNF therapy[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(10): 1228-1233.

收稿日期: 2023-08-07

(本文责编: 陈怡心)