

引用本文:李蕾,朱庆顺,贺涛,等.生物制剂对炎症性肠病肠外表现作用的研究进展[J].安徽医药,2023,27(4):648-652.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.004.



◇ 综述 ◇

生物制剂对炎症性肠病肠外表现作用的研究进展

李蕾¹,朱庆顺¹,贺涛¹,朱玲玉²,孙善明²

作者单位:¹潍坊医学院临床医学院,山东 潍坊 261053;²潍坊医学院第一附属医院、潍坊市人民医院消化内科,山东 潍坊 261000

通信作者:孙善明,男,教授,硕士生导师,研究方向为炎症性肠病,Email:sunshanming@163.com

基金项目:潍坊市科技发展计划(2018YX002)

摘要: 炎症性肠病(IBD)临床表现包括腹痛、腹泻、黏液脓血便,不容忽视的是炎症性肠病病人中肠外表现(EIMs)同样影响着疾病的预后与转归。EIMs可以被定义为在各因素驱动肠道炎症过程中,可同时引起的一系列其他器官的炎症,其发病部位位于肠外。EIMs的发生较为少见,目前尚未确定EIMs是肠道炎症延伸的直接结果,还是机体由于遗传因素对环境因素产生的独立的免疫失调反应。一般来说,这两种机制可同时存在,其在不同EIMs中发挥不同程度的作用。目前尚未得出EIMs的明确诊断标准,关于EIMs的管理及治疗也缺少前瞻性研究,仅国外发表了相关的案例分析,国内关于肠外表现的资料尚缺。有研究显示生物制剂使EIMs的治疗成为可能,目前常用生物制剂包括英夫利西单抗、阿达木单抗、维得利珠单抗、戈利木单抗及乌司奴单抗。阅读分析国内外相关的文献,就治疗炎症性肠病的生物制剂对肠外表现的作用作一综述。

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 肠外表现; 生物制剂

Research progress on the effect of biologic agents for the treatment of inflammatory bowel disease on extraintestinal manifestations

LI Lei¹, ZHU Qingshun¹, HE Tao¹, ZHU Lingyu², SUN Shanming²

Author Affiliations:¹Department of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China;

²Digestive System Department, The First Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China

Abstract: The clinical manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) include abdominal pain, diarrhea and mucopurulent bloody stool. It cannot be ignored that the extraintestinal manifestations (EIMs) of patients with inflammatory bowel disease also affect the prognosis and prognosis of the disease. EIMs can be defined as a series of inflammation of other organs that can be caused at the same time in the process of intestinal inflammation driven by various factors, and its pathogenesis is located outside the intestine. The occurrence of EIMs is relatively rare. At present, it has not been determined whether EIMs are the direct result of the extension of intestinal inflammation or the independent immune maladjustment reaction of the body to environmental factors due to genetic factors. Generally speaking, these two mechanisms can exist at the same time and play different roles in different EIMs. At present, there is no clear diagnostic criteria for EIMs, and there is also a lack of prospective research on the management and treatment of EIMs. Only relevant case studies have been published abroad, while domestic data on extraintestinal manifestations are still lacking. Some studies have shown that biological agents make the treatment of EIMs possible. At present, commonly used biological agents include infliximab, adalimumab, vedolizumab, golimumab and ulinumab. Through reading and analyzing the relevant literature at home and abroad, this paper summarizes the effects of biological agents for the treatment of inflammatory bowel disease on extraintestinal manifestations.

Key words: Inflammatory bowel diseases; Ulcerative colitis; Crohn disease; Extraintestinal manifestations; Biological agents

炎症性肠病(IBD)是一种慢性非特异性疾病,包括溃疡性结肠炎及克罗恩病。它的临床表现包括腹痛、腹泻、黏液脓血便,此外,还表现为多种多样的肠外表现,主要累及的器官包括关节、皮肤、眼睛、肝脏及胆道系统^[1-2]。目前IBD病因尚不明确,但研究表明个体的遗传易感性、外部环境、肠道菌

群和免疫应答都参与了IBD的发病机制^[3]。单个或者重叠多个致病因素共同导致IBD的发生。氨基水杨酸类(美沙拉嗪)、糖皮质激素等为主要治疗药物^[4]。不容忽视的是IBD病人中肠外表现(EIMs)同样影响着疾病的预后与转归。EIMs可以被定义为在各因素驱动肠道炎症过程中,可同时引起的一系

列其他器官的炎症,其发病部位位于肠外。由于EIMs的发生较为少见,从而难以确定其与肠道炎症的相关性,目前尚未确定EIMs是肠道炎症延伸的直接结果,还是机体由于遗传因素对环境因素产生的独立的免疫失调反应。一般来说,这两种机制可同时存在,其在不同EIMs中发挥不同程度的作用。而且有研究表明在药物治疗过程中也会诱发肠外表现^[5-6]。较常累及的器官主要是皮肤、眼睛、肌肉骨骼、肝胆道等^[7]。有研究显示生物制剂作为一种新型治疗药物,应用于EIMs中,使EIMs的治疗成为可能,目前常用生物制剂包括英夫利西单抗、阿达木单抗、维得利珠单抗、戈利木单抗及乌司奴单抗。在缓解EIMs临床症状、改善预后等方面扮演着越来越重要的角色。生物制剂通过抑制炎症反应过程中相应的炎症反应阶段,靶向去除体内导致疾病发生和进展的分子物质,终止炎症反应,从而减轻肠黏膜损伤,达到治疗目的^[8-9]。瑞士一项队列研究表明,英夫利西单抗对肠外表现的缓解率高达74%^[10]。目前国内尚缺乏相关临床研究,可能原因包括研究成本大、病例数不足及诊断困难等。现就治疗炎症性肠病的生物制剂对肠外表现的作用做了一综述。

1 生物制剂的作用机制

炎症性肠病发病原因尚不明确,目前可能的原因包括:遗传因素、环境因素、肠道菌群及免疫因素等。结肠黏膜受易感因素的影响,产生免疫效应,从而引发一系列的炎症反应,致使肠道黏膜的损伤。生物制剂可以抑制炎症反应过程中相应的炎症反应阶段。其中,以英夫利西单抗为代表的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)拮抗剂与可溶性及跨膜的TNF- α 分子结合,阻断其与细胞表面的TNF- α 受体结合,从而阻断炎症反应。而维得利珠单抗作为一种肠道整合素拮抗剂选择性与整合素 $\alpha 4\beta 7$ 结合,从而阻断整合素 $\alpha 4\beta 7$ 与黏膜地址素细胞黏附分子-1(MAd CAM-1)相互作用,阻断淋巴细胞向肠道迁移来终止炎症反应,减轻肠黏膜损伤^[8-9]。

2 炎症性肠病的肠外表现

炎症性肠病的肠外表现多种多样,可累及全身多个器官,主要包括:肌肉骨骼系统、皮肤、肝脏、胆道以及眼睛。肌肉骨骼系统主要表现为关节炎和脊椎关节病;皮肤主要表现为坏疽性脓皮病、结节性红斑、皮炎;肝胆系统主要表现为原发性硬化性胆管炎;眼睛主要表现为巩膜外层炎、前葡萄膜炎和虹膜炎^[11]。这些肠外表现又可进一步分为三类:(1)与肠道疾病活动相关,可通过治疗IBD改善肠外表现。主要包括I型周围关节炎(累及5个以下大关节)、巩膜外层炎和结节性红斑;(2)与肠道疾病活动

无关的,属于独立存在的自身免疫性疾病,主要包括II型周围关节炎(累及五个以上小关节)、脊椎关节病;(3)与IBD相关性不确定的,例如坏疽性脓皮病、葡萄膜炎、原发性硬化性胆管炎^[12-16]。

3 生物制剂对肠外表现的研究进展

3.1 生物制剂对肠外表现的疗效评估 在瑞士一项的1 249例病人的队列研究中发现:英夫利西单抗对肠外表现的缓解率为74%,阿达木单抗的缓解率为70%,赛妥珠单抗的缓解率为56%。静脉注射抗TNF药物(英夫利西单抗)和皮下注射抗TNF药物(阿达木单抗、赛妥珠单抗)之间差异无统计学意义^[10]。与其他肠外表现相比,牛皮癣、口腔炎、葡萄膜炎和周围关节炎的缓解率高^[10]。但同样也发现,在治疗过程中,11例病人新发了肠外表现^[10]。这表明抗TNF药物很大程度上可以改善肠外表现,但新发肠外表现是否与生物制剂的使用相关尚不确定,有待于进一步研究。

3.2 单个肠外表现对生物制剂的反应

3.2.1 肌肉骨骼系统 炎症性肠病肠外表现最常累及肌肉骨骼系统,周围关节炎和脊椎关节病是肌肉骨骼系统受累的主要表现。周围性关节炎分为I型关节炎和II型关节炎两种:I型关节炎累及少于5个大关节,主要累及的大关节有膝关节、踝关节、肩关节、肘关节和腕关节,通常是不对称的,它与IBD的活动具有相关性。II型关节炎累及五个以上的小关节,主要累及掌指关节、指间关节。通常不对称。它与IBD的活动性无关,甚至可以在IBD的诊断之前发生^[17]。脊椎关节病主要包括强直性脊柱炎和骶髂关节炎两种。可以通过MRI和HLA-27联合诊断。

丹麦一项研究评价了英夫利西单抗对肠外表现的治疗效果。该队列中共有651例病人接受了英夫利西单抗治疗。在合并EIMs的50例克罗恩病病人中,有44例伴有皮肤和或关节表现,治疗后皮肤及关节表现的临床缓解率达到79.5%,完全缓解率为43.2%,症状改善占到36.3%^[18]。这表明英夫利西单抗对肠外的皮肤及关节表现有明显治疗效果,临床缓解率较高。

意大利一项关于英夫利西单抗治疗与克罗恩病相关的脊椎关节病的研究发现:24例合并脊椎关节病的克罗恩病病人接受英夫利西单抗治疗6个月后,患病率从58%减少到12.5%,12个月后又从55.5%减少到11.1%,18个月后又从50%减少到16.6%^[19]。这说明,英夫利西单抗在克罗恩病合并脊椎关节病的治疗中切实有效,但值得注意的是,对照组接受氨基水杨酸类、激素等一般药物治疗,随着治疗时间的延长,其脊椎关节病的患病率与英夫利西单抗

组相当(6个月从75%降至17%,12个月后降至12.5%)^[19]。这说明,英夫利西单抗在短时间内治疗脊椎关节病仍发挥着重要作用。

一项Ⅲ期临床试验表明:应用赛妥珠单抗治疗12周后,类风湿关节炎的应答率为57.7%~63.6%,安慰剂组为38.3%,强直性脊柱炎应答率为51.9%~58.0%,安慰剂组为24.3%^[20]。这与瑞士的一项研究基本相符:赛妥珠单抗对EIMs的缓解率为56%^[10],且肌肉骨骼系统与其他EIMs相比缓解率较高。赛妥珠单抗已被批准用于治疗关节炎及脊椎关节病等肌肉骨骼系统疾病。这说明其对IBD合并的肌肉骨骼系统疾病可能同样有一定治疗效果。

3.2.2 皮肤 肠外表现中较常累及的一大器官是皮肤,主要表现为:结节性红斑、口腔炎及坏疽性脓皮病(PG)。结节性红斑表现为对称、凸起的紫红色皮下结节,直径为1~5 cm不等,通常位于下肢伸肌面,胫骨前部是最常见的部位。坏疽性脓皮病是EIMs皮肤表现中最严重的。主要表现为几种临床表型:溃疡型、脓疱型、结节型。PG一般为无菌性炎症反应,需要在诊断前排除感染以及肿瘤等情况。目前治疗的有效循证医学证据有限^[21-23]。

一项关于IBD合并PG的随机对照研究表明:英夫利西单抗组的缓解率为46%,安慰剂组仅为6%^[24]。接受英夫利西单抗治疗6周后坏疽性脓皮病的缓解率为69%,完全缓解率为21%,无应答率为31%^[24]。本研究表明,英夫利西单抗在治疗PG方面优于安慰剂,PG病人应考虑使用英夫利西单抗治疗。其他类型生物制剂的治疗效果仅限于少量病例研究,因而在可以使用生物制剂的条件下,优先考虑英夫利西单抗。

1例溃疡性结肠炎合并皮肌炎病人的病例研究表明:病人最初服用强的松、甲氨蝶呤及免疫抑制剂等药物治疗皮肌炎,在治疗过程中仍感四肢无力和吞咽困难。此后在皮肌炎原治疗的基础上加入了5-氨基水杨酸制剂,但消化道症状没有改善,在接受英夫利西单抗治疗后,病人腹痛较前减轻,大便次数减少至1次/天,为成形软便,四肢无力和吞咽困难的症状也明显减轻,眼睛和手背周围的皮疹缩小。这是1例溃疡性结肠炎合并皮肌炎的少见报道,结果表明,使用英夫利西单抗能有效治疗溃疡性结肠炎及其合并的皮肌炎,改善预后^[25],未来还需要扩大样本量进行进一步研究。

欧洲一项研究表明:阿达木单抗治疗20周后克罗恩病合并EIMs的临床缓解率为52%,其中口腔阿弗他溃疡的患病率从5.2%降至2.1%,结节性红斑的患病率从2.4%降至0.4%,外周关节炎从3.6%降

至1.9%,骶髂关节炎从3.6%降至1.9%^[26]。这表明阿达木单抗在克罗恩病合并EIMs的治疗中切实有效,可降低结节性红斑、口腔阿弗他溃疡的患病率,且对肌肉骨骼系统表现同样有效。

一项多中心病例研究表明:应用乌司奴单抗治疗IBD合并的EIMs后,PG的缓解率为75%,且对维得利珠单抗治疗失败后的PG仍有效,结节性红斑的缓解率为71.4%^[27],但病例数据较少,未来还需要更多的研究证实。

3.2.3 眼睛 关于生物制剂治疗葡萄膜炎的报道有很多,但大多是单纯性非感染性葡萄膜炎研究,生物制剂已被证明对于葡萄膜炎病人切实有效^[28-32]。英夫利西单抗对其具有良好的疗效,但由于英夫利西单抗的嵌合性质,长期使用容易导致机体产生抗体,从而削弱其疗效。阿达木单抗作为中国首个被用于治疗非感染性葡萄膜炎的生物制剂,一般用于英夫利西单抗控制不佳后的替代选择^[33]。有研究表明戈利木单抗在治疗难治性非感染性葡萄膜炎方面具有良好的疗效,临床缓解率可达73.91%^[34]。而其他生物制剂的研究相对较少,缺少有力的证据支持。

3.2.4 肝胆道系统 原发性硬化性胆管炎(PSC)是肠外肝胆道系统受累的常见表现。目前研究表明肝肠轴可能参与了PSC的主要发病机制。肠道黏膜屏障受损后,肠道内的细菌和毒素通过血液循环异位至肠外组织,门静脉是肝脏的主要供应血管,大量的细菌和毒素通过门静脉系统进入肝脏,引起免疫系统的激活,当超过肝脏的代偿能力后,就会引起一系列的炎症,从而导致PSC的发生^[35-36]。

有研究表明,在PSC中有一部分T细胞共同表达CCR9和 $\alpha 4\beta 7$,而这些细胞在其他形式的肝脏炎症中出现的频率较低,这表明这些分子在PSC中淋巴细胞的招募中发挥了重要作用。而维得利珠单抗作为一种抗人 $\alpha 4\beta 7$ 整合素抗体,可以通过与 $\alpha 4\beta 7$ 结合,抑制淋巴细胞在PSC中发挥作用,从而达到治疗效果^[37]。但目前尚缺乏维得利珠单抗对于PSC的随机对照研究。虽然有研究表明维得利珠单抗治疗EIMs有效,但仅针对肌肉骨骼系统以及皮肤受累的肠外表现,且在诱导过程中可出现新发EIMs^[38]。因此,维得利珠单抗对于PSC的疗效评价有待进一步研究。

意大利一项关于IBD合并PSC的临床研究结果显示:接受阿达木单抗病人在6个月及12月后碱性磷酸酶降低,此外,血清白蛋白和胆红素在整个治疗期间保持稳定,说明肝脏合成功能及排泄功能无明显影响。接受英夫利昔单抗治疗的一例病人在6个月和12个月后 γ -谷氨酰转肽酶降低,但此后肝功

能检查有恶化的趋势。接受利妥昔单抗治疗的一例病人肝功能无明显变化^[39]。这说明,利妥昔单抗在治疗IBD合并的PSC中安全性更高,随着生物制剂使用时间的延长PSC病人肝功能有恶化趋势,但是否具有统计学意义仍待研究。

日本报道了一例关于溃疡性结肠炎合并PSC及PG的个案,该病人在最初一周单独使用泼尼松龙治疗,其消化道症状和PG表现没有得到改善,之后,在激素治疗基础上使用阿达木单抗诱导缓解,消化道和皮肤症状立即改善,并且每2周给予40 mg阿达木单抗,IBD和PG均保持缓解^[40]。然而,在第20周后血液检测显示C反应蛋白水平升高,皮肤溃疡和肠道症状加重。于是转为英夫利西单抗治疗,幸运的是转换生物制剂后维持缓解时间持续到了第40周^[40]。这与之前发表的研究结果相符^[41-42],这表明:生物制剂在IBD及合并PSC、PG病人中的治疗优越性,英夫利西单抗诱导失败后,阿达木单抗对EIMs仍具有明显的治疗效果,适时地转换使用生物制剂可进一步诱导缓解,从而改善IBD病人的预后。

3.3 国内对于肠外表现研究现状 在我国关于生物制剂诱导缓解肠外表现的研究仍然缺乏,但是生物制剂在诱导肠内表现的应用中切实有效,对于难治性中重度溃疡性结肠炎,生物制剂应作为重要治疗手段^[43]。目前IBD的多学科会诊(multi-disciplinary treatment, MDT)模式对于IBD来说是一种规范的管理模式,尤其是风湿免疫学科对于肠外表现的治疗相当重要,与其他疾病相比,IBD的独特性以及治疗的复杂性应作为消化科重点管理的疾病。生物制剂的使用,填充了肠外表现治疗的空白,且大量国外研究显示生物制剂对于肠外表现的作用是正面的,但目前仍缺乏强有力的前瞻性研究及大数据证据支持生物制剂的具体疗效。

4 小结与展望

生物制剂作为一种新型治疗手段,在近几年逐渐投入IBD的治疗中。对于肠外表现的治疗效果似乎是切实有效的,其主要作用机制为抑制炎症反应过程中的相应阶段,终止炎症反应,减轻肠道黏膜损伤,目前,EIMs发生的机制可能与淋巴细胞的归巢和再循环、抗原的交叉反应、宿主的遗传因素和环境因素等多方面有关,当生物制剂应用于EIMs时,通过抑制肠外器官的炎症发挥作用,这种炎症可能是由于淋巴细胞归巢与再循环引起的,与抗原的交叉反应有关。但目前存在的弊端是相关的文献资料仅限于少量的案例报道,尚缺乏大量的数据支持,这就要求相关领域的专业人士采取相应的措施,建立数据模型,开展随机对照试验研究,为肠外

表现的生物制剂治疗效果提供强有力的证据支持。使IBD合并EIMs的管理有据可依,为IBD病人提供更加规范化的诊疗。

参考文献

- [1] NG SC, SHI HY, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2017, 390(10114):2769-2778.
- [2] FLYNN S, EISENSTEIN S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis[J]. *Surg Clin North Am*, 2019, 99(6):1051-1062.
- [3] LEE HS, VANCAMELBEKE M, VERSTOCKT S, et al. Molecular changes in the non-inflamed terminal ileum of patients with ulcerative colitis[J]. *Cells*, 2020, 9(8):1793.
- [4] 崔静文, 罗彩凤, 张曙. 编制炎症性肠病病人药物自我管理测评量表[J]. *安徽医药*, 2021, 25(9):1898-1900.
- [5] GREUTER T, VAVRICKA SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: epidemiology, genetics, and pathogenesis [J]. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 13(4):307-317.
- [6] HEDIN CRH, VAVRICKA SR, STAGG AJ, et al. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications for IBD research, diagnosis, and therapy[J]. *Crohn's Colitis*, 2019, 13(5):541-554.
- [7] GARBER A, REGUEIRO M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, etiopathogenesis, and management[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2019, 21(7):31.
- [8] 聂琳, 章礼久. 单克隆抗体治疗炎症性肠病的进展[J]. *安徽医药*, 2016, 20(5):1002-1004.
- [9] HEMPERLY A, VANDE CASTEELE N. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(8):929-942.
- [10] VAVRICKA SR, GUBLER M, GANTENBEIN C, et al. Anti-TNF Treatment for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in the swiss IBD cohort study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(7):1174-1181.
- [11] VAVRICKA SR, SCHOEPPF A, SCHARL M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(8):1982-1992.
- [12] GREUTER T, VAVRICKA SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(4):307-317.
- [13] PARK J, PARK S, LEE SA, et al. Improving the care of inflammatory bowel disease (IBD) patients: perspectives and strategies for IBD center management[J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(5):1040-1048.
- [14] TRIKUDANATHAN G, VENKATESH PG, NAVANEETHAN U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease [J]. *Drugs*, 2012, 72(18):2333-2349.
- [15] NAVANEETHAN U, SHEN B. Hepatopancreatobiliary manifesta-

- tions and complications associated with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(9):1598-1619.
- [16] ORCHARD TR, CHUA CN, AHMAD T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123 (3): 714-718.
- [17] FRAGOULIS GE, LIAVA C, DAOUSSIS D, et al. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: from pathogenesis to treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(18):2162-2176.
- [18] CASPERSEN S, ELKJAER M, RIIS L, et al. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(11):1212-1176.
- [19] GENERINI S, GIACOMELLI R, FEDI R, et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63 (12):1664-1669.
- [20] LANDEWÉ R, BRAUN J, DEODHAR A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1):39-47.
- [21] HARBORD M, ANNESE V, VAVRICKA SR, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(3): 239-254.
- [22] BRASWELL SF, KOSTOPOULOS TC, ORTEGA-LOAYZA AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(4):691-698.
- [23] MARZANO AV, DAMIANI G, GENOVESE G, et al. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(1):32-38.
- [24] BROOKLYN TN, DUNNILL MG, SHETTY A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial[J]. *Gut*, 2006, 55(4):505-509.
- [25] HUANG BB, HAN LC, LIU GF, et al. Infliximab is effective in the treatment of ulcerative colitis with dermatomyositis: a case report [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(46):7425-7435.
- [26] LÖFBERG R, LOUIS EV, REINISCH W, et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(1):1-9.
- [27] PHILLIPS FM, VERSTOCKT B, SEBASTIAN S, et al. Inflammatory cutaneous lesions in inflammatory bowel disease treated with vedolizumab or ustekinumab: an ECCO CONFER multicentre case series[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(10):1488-1493.
- [28] THOMAS AS. Biologics for the treatment of noninfectious uveitis: current concepts and emerging therapeutics [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019, 30(3):138-150.
- [29] DUICA I, VOINEA LM, MITULESCU C, et al. The use of biologic therapies in uveitis [J]. *Rom J Ophthalmol*, 2018, 62 (2): 105-113.
- [30] TRIVEDI A, KATELARIS C. The use of biologic agents in the management of uveitis [J]. *Intern Med J*, 2019, 49 (11): 1352-1363.
- [31] BONNET C, BRÉZIN A. Uveitis: diagnosis and work-up [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2020, 43(2):145-151.
- [32] ZHU L, CHEN B, SU W. A review of the various roles and participation levels of B-cells in non-infectious uveitis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:676046. DOI: 10.3389/FIMMU.2021.676046.
- [33] 程希, 孙旭芳. 抗肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素抑制剂治疗非感染性葡萄膜炎的研究进展[J]. *眼科新进展*, 2021, 41(4): 376-380.
- [34] 周强, 陶勇. 戈利木单抗治疗非感染性难治性葡萄膜炎的初步疗效[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(7):673-677.
- [35] NÚÑEZ FP, QUERA PR, GOMOLLÓN F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: intestine-liver interrelation [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2019, 42(5):316-325.
- [36] 陈蛟, 张映林, 刘作金. 肝肠轴相关机制研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2014(22):3405-3408.
- [37] EKSTEEN B, GRANT AJ, MILES A, et al. Hepatic endothelial CCL25 mediates the recruitment of CCR9+ gut-homing lymphocytes to the liver in primary sclerosing cholangitis [J]. *J Exp Med*, 2004, 200(11):1511-1517.
- [38] TADBIRI S, PEYRIN-BIROULET L, SERRERO M, et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(4):485-493.
- [39] FRANCESCHET I, CAZZAGON N, DEL ROSS T, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an observational study in a Southern Europe population focusing on new therapeutic options [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(5):508-513.
- [40] IWAHASHI K, KUROKI Y, TAKANO Y, et al. Effective use of switching biologics for ulcerative colitis complicated with pyoderma gangrenosum and primary sclerosing cholangitis [J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14 (5): e241744. DOI: 10.1136/bcr-2021-241744.
- [41] ZOLD E, NAGY A, DEVENYI K, et al. Successful use of adalimumab for treating fistulizing Crohn's disease with pyoderma gangrenosum: two birds with one stone [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(18):2293-2295.
- [42] CARIÑANOS I, ACOSTA MB, DOMÈNECH E. Adalimumab for pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease [J/OL]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(12):e153-e154. DOI: 10.1002/ibd.21723.
- [43] 熊秋棠, 安萍, 刘颖慧, 等. 炎症性肠病肠外表现生物制剂应用研究进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(3):266-269.

(收稿日期:2022-03-04, 修回日期:2022-04-24)