

难治性克罗恩病的药物治疗策略与方法

钟 巧, 邵阿康, 陈 敏



武汉大学中南医院消化内科 (武汉 430071)

【摘要】 克罗恩病是一种可累及全消化道的炎症性肠病, 尽管近年来不断有新的药物问世, 但仍有部分患者对各种治疗方法不敏感。本文对难治性克罗恩病的药物治疗策略进行了讨论, 旨在为临床实践提供参考。

【关键词】 难治性克罗恩病; 炎症性肠病; 生物制剂; 免疫抑制剂

Strategies and methods of medical therapy for refractory Crohn's disease

Qiao ZHONG, A-Kang SHAO, Min CHEN

Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Min CHEN, Email: chenmin8106@whu.edu.cn

【Abstract】 Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease that can affect the entire digestive tract. Although new drugs have been introduced in recent years, there are still some patients who are unresponsive to various treatments. In this paper, we discuss the medical therapy strategies for refractory Crohn's disease to provide a reference to assist in clinical decision-making.

【Keywords】 Refractory Crohn's disease; Inflammatory bowel disease; Biological agent; Immunosuppressant

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种慢性复发性炎性肉芽肿性疾病, 好发于末端回肠和回盲部, 但从口腔到肛门的各消化道都可受累, 病变呈节段性、跳跃性分布。尽管近年来不断有新的生物制剂问世, CD 的治疗效果仍不理想。大约 30% 的 CD 患者对各种治疗药物原发性失应答, 约 50% 的患者会对治疗药物继发性失应答^[1]。对于难治性 CD 国际上尚未统一定义, 如何治疗难治性 CD 是消化科医师面临的一个巨大挑战。本文结合最新研究进展就难治性 CD 药物治疗策略与方法进行介绍。

1 难治性克罗恩病的评估

难治性 CD 的评估需要明确三个问题: 第一, 是否采用了客观指标来评价 CD 的疗效, 部分 CD

患者即使疾病处于缓解期, 也可出现腹痛、腹泻等功能性肠病的症状, 若根据症状判定疾病处于活动期, 则会得出错误结论, 因此需根据红细胞沉降率、C 反应蛋白、粪便钙卫蛋白以及内镜和影像表现等客观指标评估 CD 的活动度; 第二, 是否因为合并感染而影响药物疗效, 其中包括细菌 (艰难梭状芽孢杆菌、沙门氏菌、耶尔森菌、弯曲杆菌)、病毒 (巨细胞病毒、EB 病毒)、原虫 (贾第鞭毛虫、隐孢子虫、阿米巴) 或者结核分枝杆菌等各种微生物感染, 需要相关检查排除因这些微生物感染而导致的药物失效情况; 第三, 患者依从性问题, CD 患者服药依从性差的问题并不罕见^[2], 部分患者因未按照医嘱要求规律用药而导致疗效不佳, 当药物效果不佳时, 需确认患者用药时间和剂量是否正确。

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202208054

通信作者: 陈敏, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: chenmin8106@whu.edu.cn

2 难治性克罗恩病的治疗策略

2.1 原有单药的剂量强化

现普遍认为,生物制剂疗效与其浓度呈正相关,当生物制剂疗效欠佳时,需进行被动的治疗药物监测。若血药浓度低,需根据检测结果对现有治疗药物进行优化,包括增加药物剂量、缩短给药间隔或者联合治疗等。若药物使用剂量已达生物制剂说明书规定的最大剂量,但患者仍只有部分应答时,可考虑超剂量用药。

乌司奴单抗(ustekinumab, UST)是以 IL-12/IL-23 共同亚基 p40 为靶点的全人源化单克隆抗体。其治疗 CD 的标准给药方法为静脉诱导一次后,继续每 8 周或每 12 周皮下注射维持治疗。Yao 等开展的真实世界研究显示 UST 谷浓度高于 1.12 $\mu\text{g/mL}$ 时,可显著改善治疗开始后第 16 周的内镜缓解率^[3]。原有药物的优化策略包括缩短皮下药物间隔时间、重新静脉诱导。Fumery 等研究对 100 例 90 mg UST/8 周皮下给药失效的 CD 患者,用药间隔缩短为 4 周后,分别有 61% 和 31% 的患者重新获得临床应答和临床缓解^[4]。另一项研究对 44 例 90 mg UST/8 周皮下注射失应答的患者,缩短给药间隔为 4 周后,28.6% 的患者达到黏膜愈合,29.2%、51.7% 的患者 C 反应蛋白、粪便钙卫蛋白恢复正常^[5]。对于 UST 每 4 周皮下注射仍不能获得临床应答的患者,可选择再一次的静脉给药诱导甚至是长期的静脉给药维持。Sedano 等研究纳入了 15 位采用 90 mg UST/4 周皮下注射失应答的患者,再次静脉给药后 78.6% 和 53.3% 的患者分别获得了临床应答和临床缓解^[6]。因此,UST 被认为是难治性 CD 有效治疗措施之一。

维多利珠单抗(vedolizumab, VDZ)是以 $\alpha 4\beta 7$ 整合素为靶点的人源化单克隆抗体,通过阻断 $\alpha 4\beta 7$ 与肠道血管内皮细胞表达的黏膜地址素细胞黏附分子-1(mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)的结合,阻止 T 淋巴细胞向肠道迁移、降低肠道炎症。一项 Meta 分析纳入了 111 例对 VDZ 失应答的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者,在剂量强化后可使 53.8% 的患者重新获得临床应答^[7]。

强化生物制剂用药剂量治疗策略的安全性已被证实。生物制剂的药代动力学显示超剂量使用生物制剂较安全,副作用发生率相对较少^[8]。

Peyrin-Biroulet 等研究发现,将 UST 剂量强化至 90 mg 每 4 周给药后,未发生 UST 相关不良事件^[6]。

2.2 原有单药联合其他药物治疗方案

2.2.1 联合免疫抑制剂

首个生物制剂抗肿瘤坏死因子- α 抗体(tumor necrosis factor- α , TNF- α)即英夫利昔单抗(infliximab, IFX)被批准用于 CD 的治疗,开启了 IBD 生物制剂治疗的新时代,其后不断有新的抗 TNF- α 单抗、不同靶点的生物制剂问世。一项纳入了 8 项 RCT 研究的 Meta 分析结果显示,在一线生物制剂诱导 CD 临床缓解方面 IFX 疗效优于 UST 和 VDZ^[9]。Hirten 等研究显示单种生物制剂治疗 CD 时临床缓解率最高仅达 40%~60%,而 IFX 联合免疫抑制剂可明显提高 CD 疗效^[10]。SONIC 研究显示 IFX 联合硫唑嘌呤治疗在临床缓解(56.8% vs. 44.4%, $P=0.02$)和黏膜愈合(43.9% vs. 30.1%, $P < 0.001$)方面疗效显著优于 IFX 单药^[11]。此外,IFX 联合硫唑嘌呤治疗可以降低 IFX 的免疫原性,减少抗 IFX 抗体的产生,提高 IFX 的血药浓度,从而提高疗效。

2.2.2 联合其他生物制剂或小分子药物

当一种生物制剂失效时,联合免疫抑制剂可明显提高 TNF- α 拮抗剂的疗效,但难以增加新型生物制剂如 UST 或 VDZ 的疗效,因此有医生开始尝试生物制剂双靶点治疗,但是其治疗疗效及安全性尚不明确^[12-13]。Ahmed 等开展的 Meta 分析纳入了 30 项双生物制剂或小分子药物治疗研究,覆盖 279 例 IBD 患者(其中 CD 患者占 76%),双靶点疗法临床缓解率和内镜缓解率分别为 59% 和 34%^[14]。

总体来说,尽管双靶点治疗对难治性 CD 的疗效较好且不良事件发生率相对较低,但其安全性仍值得关注,有研究发现其可能增加机会性感染、恶性肿瘤等发生风险。Glassner 等的研究纳入了 50 例接受双靶点生物制剂治疗的 IBD 患者,结果发现双靶点生物制剂较单靶点生物制剂治疗时发生严重感染的风险更高^[15]。基于此,目前暂不推荐将双靶点治疗作为一种常规的治疗方案开展。Privitera 等研究者提出可考虑启动双靶点治疗的两种临床情况:①既往治疗方案部分应答,且缺乏替代治疗方案,可考虑联合第二种生物制剂或小分子药物;②肠道炎症控制良好的情况下

出现活动性肠外表现,可考虑增加控制肠外表现的生物制剂^[16]。

2.3 转换成其他治疗

2.3.1 生物制剂

当前尽管不断有新的生物制剂和小分子药物问世,IFX 仍是治疗 CD 的首选。若 IFX 失效,或经过剂量强化以及联合免疫抑制剂治疗仍未见起效时,需考虑更换其他药物,如其他的生物制剂、免疫抑制剂或一些罕见药物。对于 IFX 原发失效者,首选 UST 治疗;继发性失效者,可选阿达木单抗(Adalimumab, ADA)或 UST。VDZ 对于既往使用 TNF 制剂失效 CD 患者的疗效非常有限^[17]。一项回顾性研究纳入了 239 例抗 TNF 治疗无效的 CD 患者,结果显示 UST 治疗 48 周的临床缓解率显著高于 VDZ^[18]。另一项纳入了 203 例抗 TNF 制剂失效 CD 患者的前瞻性研究也发现 UST 治疗 52 周的临床缓解率显著高于 VDZ^[19]。

2.3.2 沙利度胺

沙利度胺对于 TNF- α 单抗失效的 CD 患者,尤其是儿童患者具有良好的治疗效果。Lazzerini 等的研究显示在难治性儿童 CD 患者中,与安慰剂相比,沙利度胺在治疗 8 周时可改善临床缓解,并在长期随访中得到维持;在 IFX 单抗治疗失败亚组中,沙利度胺和安慰剂治疗组临床缓解率分别为 48% 和 0%,差异更加显著^[20]。徐舒等开展的回顾性研究纳入了 79 例难治性 CD 患者,其中 68 位患者采用沙利度胺治疗后达到临床缓解^[21]。

2.3.3 他克莫司

他克莫司属于大环内酯类药物,是一种新型免疫抑制剂,被广泛应用于器官移植或风湿免疫疾病的治疗,疗效显著。Thin 等的研究纳入 35 例难治性 IBD 患者,采用他克莫司治疗 1 个月、3 个月和 1 年后的临床应答率分别为 65.7%、60.0% 和 31.4%^[22]。我国相关研究对纳入的 45 例难治性 CD 患者采用他克莫司治疗 3 个月后,克罗恩病活动指数(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)较治疗前显著降低,28.9% 的患者有临床应答^[23]。上述研究结果说明,他克莫司可作为 CD 患者应用其他免疫抑制剂或生物制剂无效时的替代治疗。尽管他克莫司能降低 CD 患者的疾病活动度,但其疗效较短,因此可将他克莫司用于难治性 CD 的短期诱导或桥接策略,而非长期治疗或维持治疗。

2.3.4 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤主要阻断二氢叶酸还原酶,使二氢叶酸不能正常转化为四氢叶酸,从而阻断 DNA 和 RNA 的合成,被广泛运用于抗肿瘤治疗。Mesonero 等研究对 110 例抗 TNF 失败患者,用药方案为 > 15 mg/ 周的甲氨蝶呤皮下注射给药,短期临床缓解率为 30.9%,74% 的患者在 2 年随访期内疗效持久^[24]。徐萍萍等使用甲氨蝶呤对 35 例难治性 CD 患者进行治疗,治疗 12 周后临床应答率为 80%^[25]。

除以上药物外,其他免疫抑制剂如环孢素、霉酚酸酯等也可作为难治性 CD 的替代治疗药物。

2.4 特殊治疗方法

2.4.1 全肠内营养治疗

全肠内营养治疗是通过营养液代替普通食物来治疗 CD 的一种治疗方法,对于 CD 患者有明显疗效^[26]。因此,若 CD 患者对治疗药物应答不足,可考虑同时配合全肠内营养治疗来提高疗效。但是,全肠内营养需要患者严格限制饮食,大部分患者特别是成人患者依从性很差,也难以长期维持。

2.4.2 干细胞移植

干细胞治疗(stem cell therapy, SCT)是把来源于自体或异体的干细胞通过血管输注或者局部注射等方式输注到患者体内,通过免疫重建和免疫抑制重建免疫系统,从而治疗自身免疫疾病。SCT 对难治性 IBD 的有效性以及在部分患者中维持长期缓解的能力已在临床研究中得以证实并处于持续研究中^[27]。按照细胞来源,SCT 可分为骨髓干细胞移植、脐带血干细胞移植和外周血造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT),其中 HSCT 主要用于治疗自身免疫疾病。HSCT 又可以分为异基因(allo-HSCT)和自体造血干细胞移植(auto-HSCT)二种。因 allo-HSCT 供者来源有限,且容易发生移植物抗宿主病,移植相关死亡率高,因此治疗 CD 这类非恶性疾病时,常优先选择 auto-HSCT。

auto-HSCT 对难治性 CD 有明确疗效。ASTIC 研究是首个评估干细胞移植治疗 CD 的 III 期临床 RCT 研究,共招募了 45 名难治性 CD 患者,所有患者经环磷酰胺动员清髓后随机接受 auto-HSCT 或标准治疗,结果显示 auto-HSCT 组患者 CDAI 评分显著下降^[28]。一项 Meta 分析也显示,

auto-HSCT 在难治性 CD 中具有较高的临床缓解率 (79.4%) 和内镜缓解率 (81.9%)^[29]。

虽然 auto-HSCT 治疗难治性 CD 短期疗效尚可, 可作为难治性 CD 的一种补救措施。但是 auto-HSCT 可能因为骨髓不彻底、自体 HSC 无法改变自身易感基因等因素导致远期疗效欠佳, 复发率高。并且, auto-HSCT 安全性问题也备受关注, 因移植相关死亡率较高, 应谨慎使用。

3 结语

针对难治性 CD, 首先应结合患者是否合并感染及患者的依从性, 采用客观指标来综合评估患者病情, 当疗效欠佳时, 可考虑强化原有单药剂量, 或更换为其他免疫抑制剂、生物制剂, 也可以尝试两种生物制剂联合的双靶点治疗, 但其安全性待进一步验证, 不常规推荐。一些特殊治疗方法如联合全肠内营养、SCT 也可用于难治性 CD, 但全肠内营养治疗患者的依从性较差, SCT 的远期疗效及安全性问题限制了其在临床上的使用。

参考文献

- 1 Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2652–2664. DOI: [10.1056/NEJMra2002697](https://doi.org/10.1056/NEJMra2002697).
- 2 Stone JK, Shafer LA, Graff LA, et al. Utility of the MARS-5 in assessing medication adherence in IBD[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(3): 317–324. DOI: [10.1093/ibd/izaa056](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa056).
- 3 Yao JY, Zhang M, Wang W, et al. Ustekinumab trough concentration affects clinical and endoscopic outcomes in patients with refractory Crohn's disease: a Chinese real-world study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 380. DOI: [10.1186/s12876-021-01946-8](https://doi.org/10.1186/s12876-021-01946-8).
- 4 Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab intensification at 90 mg every four weeks in Crohn's disease: a multicenter study[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 15(2): 222–227. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjaa177](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa177).
- 5 Hanžel J, Koželj M, Špes Hlastec A, et al. Ustekinumab concentrations shortly after escalation to monthly dosing may identify endoscopic remission in refractory Crohn's disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(1S Suppl 1): e831–e836. DOI: [10.1097/MEG.0000000000002275](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002275).
- 6 Sedano R, Guizzetti L, McDonald C, et al. Intravenous ustekinumab reinduction is effective in prior biologic failure Crohn's disease patients already on every-4-week dosing[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(7): 1497–1498. DOI: [10.1016/j.cgh.2020.07.064](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.064).
- 7 Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(5): 838–846. DOI: [10.1016/j.cgh.2018.06.026](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.06.026).
- 8 Drobne D, Kurent T, Golob S, et al. Success and safety of high infliximab trough levels in inflammatory bowel disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(8): 940–946. DOI: [10.1080/00365521.2018.1486882](https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1486882).
- 9 Singh S, Proctor D, Scott FI, et al. AGA technical review on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(7): 2512–2556. DOI: [10.1053/j.gastro.2021.04.023](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.023).
- 10 Hirten RP, Iacucci M, Shah S, et al. Combining biologics in inflammatory bowel disease and other immune mediated inflammatory disorders[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(9): 1374–1384. DOI: [10.1016/j.cgh.2018.02.024](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.02.024).
- 11 Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(11): 1086–1087. DOI: [10.1056/NEJMc1005805](https://doi.org/10.1056/NEJMc1005805).
- 12 Mas EB, Calvo XC. Selecting the best combined biological therapy for refractory inflammatory bowel disease patients[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4): 1076. DOI: [10.3390/jcm11041076](https://doi.org/10.3390/jcm11041076).
- 13 Gold SL, Steinlauf AF. Efficacy and safety of dual biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease: a review of the literature[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2021, 17(9): 406–414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602905/>.
- 14 Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(3): e361–e379. DOI: [10.1016/j.cgh.2021.03.034](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.034).
- 15 Glassner K, Oglat A, Duran A, et al. The use of combination biological or small molecule therapy in

- inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study[J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(5): 264–271. DOI: [10.1111/1751-2980.12867](https://doi.org/10.1111/1751-2980.12867).
- 16 Privitera G, Onali S, Pugliese D, et al. Dual targeted therapy: a possible option for the management of refractory inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 15(2): 335–339. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjaa149](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa149).
- 17 Dulai PS, Boland BS, Singh S, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of vedolizumab treatment in patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 687–695. DOI: [10.1053/j.gastro.2018.05.039](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.039).
- 18 Alric H, Amiot A, Kirchgessner J, et al. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(10): 948–957. DOI: [10.1111/apt.15706](https://doi.org/10.1111/apt.15706).
- 19 Biemans V, van der Woude CJ, Dijkstra G, et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(1): 123–134. DOI: [10.1111/apt.15745](https://doi.org/10.1111/apt.15745).
- 20 Lazzarini M, Martellosi S, Magazzu G, et al. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(20): 2164–2173. DOI: [10.1001/jama.2013.280777](https://doi.org/10.1001/jama.2013.280777).
- 21 徐舒, 祖晓满, 冯瑞, 等. 沙利度胺治疗难治性克罗恩病的长期疗效及安全性分析 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(6): 445–450. [Xu S, Zu XM, Feng R, et al. Thalidomide in refractory Crohn's disease: long-term efficacy and safety[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2020, 59(6): 445–450.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112138-20191206-00800](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20191206-00800).
- 22 Thin LW, Murray K, Lawrance IC. Oral tacrolimus for the treatment of refractory inflammatory bowel disease in the biologic era[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(7): 1490–1498. DOI: [10.1097/MIB.0b013e318281f362](https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281f362).
- 23 徐锡涛, 吴碧玉, 戴张晗, 等. 他克莫司治疗难治性克罗恩病的短期疗效分析 [J]. 中华炎性肠病杂志, 2022, 6(2): 115–121. [Xu XT, Wu BY, Dai ZH, et al. Analysis of the short-term efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory Crohn's disease[J]. *Chinese Journal of Inflammatory Bowel Diseases*, 2022, 6(2): 115–121.] DOI: [10.3760/cma.j.cn101480-20220302-00033](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101480-20220302-00033).
- 24 Mesonero F, Castro-Poceiro J, Benitez JM, et al. Effectiveness and safety of methotrexate monotherapy in patients with Crohn's disease refractory to anti-TNF-alpha: results from the ENEIDA registry[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 53(9): 1021–1029. DOI: [10.1111/apt.16315](https://doi.org/10.1111/apt.16315).
- 25 徐萍萍, 何瑶, 陈瑜君, 等. 甲氨蝶呤治疗难治性克罗恩病的疗效及安全性分析 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 188–192. [Xu PP, He Y, Chen YJ, et al. The efficacy and safety of methotrexate in refractory Crohn's disease[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2014, 53(3): 188–192.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.03.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.03.008).
- 26 Narula N, Dhillon A, Zhang D, et al. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4(4): CD000542. DOI: [10.1002/14651858.CD000542.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000542.pub3).
- 27 Zhang HM, Yuan S, Meng H, et al. Stem cell-based therapies for inflammatory bowel disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8494. DOI: [10.3390/ijms23158494](https://doi.org/10.3390/ijms23158494).
- 28 Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory crohn disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(23): 2524–2534. DOI: [10.1001/jama.2015.16700](https://doi.org/10.1001/jama.2015.16700).
- 29 Qiu X, Feng JR, Chen LP, et al. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem cell therapy for refractory Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(26): e7381. DOI: [10.1097/MD.0000000000007381](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007381).

收稿日期: 2022 年 08 月 31 日 修回日期: 2022 年 10 月 10 日
 本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 钟巧, 邵阿康, 陈敏. 难治性克罗恩病的药物治疗策略与方法 [J]. 医学新知, 2022, 32(5): 388–392. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202208054](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202208054)
 Zhong Q, Shao AK, Chen M. Strategies and methods of medical therapy for refractory Crohn's disease[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2022, 32(5): 388–392. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202208054](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202208054)