

## 中文摘要

### 维生素 D 水平对炎症性肠病患者维得利珠单抗和乌司奴单抗治疗临床疗效的影响

#### 研究目的及背景:

维得利珠单抗和乌司奴单抗分别是治疗炎症性肠病（Inflammatory bowel disease, IBD）的生物制剂。然而仅有一部分患者对两种生物制剂治疗有效。维生素 D 作为一种类固醇激素，具有免疫调节作用。维生素 D 水平可能会影响 IBD 患者使用生物制剂对治疗的反应，IBD 患者治疗前维生素 D 水平较高与抗肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)治疗的初次反应几率增加有关，维生素 D 可下调外周血及肠道免疫细胞上  $\alpha\beta 7$  的表达,抑制了 IL-23 受体通路,可能与维得利珠单抗、乌司奴单抗生物制剂协同作用。两种生物制剂治疗失败的机制目前尚不清楚，需要研究确定预测维得利珠单抗与乌司奴单抗治疗反应的可改变的风险因素，以阐明治疗失败的机制，提高治疗患者选择的精确度，并最终优化维得利珠单抗、乌司奴单抗对 IBD 患者的治疗效果。

#### 研究对象及方法:

收集 2021 年 11 月至 2022 年 12 月吉林大学第一医院胃肠内科确诊为溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）或克罗恩病（Crohn's disease, CD）并使用维得利珠单抗或乌司奴单抗治疗共 85 例患者，对其临床数据进行回顾性研究。

#### 研究结果:

1. 所有患者维生素 D 水平均小于正常值，UC 患者维生素 D 中位数为 13.9ng/ml，CD 患者维生素 D 中位数为 9.1ng/ml，CD 患者平均维生素 D 水平低于 UC 患者。CD 患者更容易出现维生素 D 严重缺乏（ $P=0.048$ ）。2. 两种生物制剂在治疗 14 周后对改善红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）、C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、白蛋白、血红蛋白、维生素 D、Harvey-Bradshaw 指数（HBI）或 mayo 评分、CD 简化内镜评分（simple endoscopic score

for Crohn's disease, SES-CD) 或 mayo 内镜评分各项均有显著改变 ( $P<0.05$ )。3. 14 周时临床应答患者 54 例占 63.53%, 其中 CD30 例(62.5%), UC24 例(64.86%)。临床缓解患者 53 例占 62.35%, 其中 CD41 例 (85.42%), UC3 例 (6.25%)。黏膜愈合患者 26 例占 30.59%, 其中 CD3 例(6.25%), UC23 例(62.16%)。14 周临床缓解率 CD 显著高于 UC ( $P=0.001$ ), 黏膜愈合率 UC 显著高于 CD ( $P<0.01$ )。乌司奴单抗 14 周临床缓解率显著高于维得利珠单抗组 ( $P<0.01$ ), 维得利珠单抗组 14 周黏膜愈合率显著高于乌司奴单抗组 ( $P<0.01$ )。4. 基线维生素 D 水平与白蛋白水平、14 周临床应答率呈显著正相关。5.基线维生素 D 水平与 14 周时临床应答率显著相关 ( $P=0.04$ ,  $OR=1.09$ )。6. 在基线维生素 D 水平 $<12.5\text{ng/ml}$  时, 提高维生素 D 水平能显著提高两种生物制剂的临床应答率; 在基线维生素 D 水平 $>12.5\text{ng/ml}$  时, 提高维生素 D 水平, 对临床应答率的提高影响不大。

## 结论:

1.所有的 IBD 患者均存在维生素 D 缺乏, CD 患者维生素 D 水平低于 UC 患者, 基线维生素 D 水平在两种生物制剂之间无显著差异, 基线维生素 D 水平与基线疾病严重程度无明显相关性。2.两种生物制剂治疗 14 周时均显著降低 ESR、CRP、HBI 或 mayo 评分、SES-CD 或 mayo 内镜评分, 显著升高白蛋白血红蛋白、维生素 D 水平, 这些结论大部分也在亚组分析中成立。3、乌司奴单抗 14 周临床缓解率显著高于维得利珠单抗组, 维得利珠单抗 14 周黏膜愈合率显著高于乌司奴单抗。CD 患者 14 周临床应答率高于 UC, UC 患者 14 周黏膜愈合率高于 CD。两种生物制剂在降低 ESR、CRP、升高白蛋白、血红蛋白、维生素 D 水平方面没有显著差异, 这些结论在亚组分析中也成立。4.基线 ESR、CRP、HBI 或 mayo 评分、SES-CD 或 mayo 内镜评分、白蛋白、血红蛋白之间显著相关, 以弱、中等相关为主。基线维生素 D 水平与基线白蛋白水平、14 周临床应答率显著正相关。基线白蛋白水平、血红蛋白水平与 14 周临床缓解率显著正相关。5、基线维生素 D 水平与 14 周临床应答率之间显著相关, 并且此关联具有非线性效应, 在去除混杂因素后这种关联仍成立。6、在基线维生素 D 水平 $<12.5\text{ng/ml}$  时, 提高维生素 D 水平对提高 14 周临床缓解率影响大; 在基线维生素 D 水平 $>12.5\text{ng/ml}$  时, 提高基线维生素 D 水平的升高, 对提高 14 周临床应答率影响不大。

**关键词：**

炎症性肠病，维生素 D 水平，维得利珠单抗，乌司奴单抗

## Abstract

### The Effect of vitamin D level on the efficacy of Vedolizumab and Ustekinumab in the treatment of inflammatory bowel disease

#### **Background:**

Vedolizumab and Ustekinumab are biological agents for the treatment of inflammatory bowel disease. However, only some patients are effective in the treatment of the two biological agents. Vitamin D, as a steroid hormone, has immunomodulatory effect. The level of vitamin D may affect the response of IBD patients to treatment with biological agents. The higher level of vitamin D before treatment in patients with IBD is related to the increased probability of initial response to anti-tumor necrosis factor treatment. Vitamin D can down-regulate the expression of  $\alpha4\beta7$  in peripheral blood and intestinal immune cells, inhibit IL-23 receptor pathway, and may have a synergistic effect with Vedolizumab and Ustekinumab biological agents. At present, the mechanism of treatment failure of the two biological agents is not clear. It is necessary to study and determine the changeable risk factors that predict the treatment response of Vedolizumab and Ustekinumab, in order to clarify the mechanism of treatment failure, improve the accuracy of treatment patients, and finally optimize the therapeutic effect of Vedolizumab and Ustekinumab in patients with IBD.

#### **Subjects and methods:**

A total of 85 patients with ulcerative colitis or Crohn's disease diagnosed by the Department of Gastroenterology of the first Hospital of Jilin University from November 2021 to December 2022 were treated with Vedolizumab or Ustekinumab. The clinical data were studied retrospectively.

#### **Results:**

1. The median vitamin D level in UC patients was 13.9 ng/ml. The median vitamin D level in patients with CD was 9.1 ng/ml. The average vitamin D level in patients with CD was lower than that in patients with UC. Patients with CD are more likely to suffer from severe vitamin D deficiency ( $P=0.048$ ). 2. After 14 weeks of treatment, the two biological agents significantly improved erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, albumin, hemoglobin, vitamin D, Harvey-Bradshaw index or mayo score, simple endoscopic score for Crohn's disease or mayo endoscopy score. 3. In the 14th week, 54 patients responded (63.53%), including 30 cases of CD (62.5%) and 24 cases of UC (64.86%). 53 patients with clinical remission accounted for 62.35%, including 41 cases of CD (85.42%) and 3 cases of UC (6.25%). There were 26 cases of mucosal healing (30.59%), including 3 cases of CD (6.25%) and 23 cases of UC (62.16%). After 14 weeks, the clinical remission rate of CD was significantly higher than that of UC ( $P < 0.01$ ), and the mucosal healing rate of UC was significantly higher than that of CD ( $P < 0.01$ ). The 14-week clinical remission rate of Ustekinumab was significantly higher than that of Vedolizumab ( $P < 0.01$ ), and the mucosal healing rate of Vedolizumab was significantly higher than that of Ustekinumab ( $P < 0.01$ ). 4. There was a significant positive correlation between baseline vitamin D level and albumin level and 14-week clinical response rate. 5. There was a significant correlation between baseline vitamin D level and clinical response rate at 14 weeks ( $P < 0.05$ ). 6. When the baseline vitamin D level was less than 12.5ng/ml, increasing the vitamin D level could significantly increase the clinical response rate of the two biological agents, while when the baseline vitamin D level was higher than 12.5ng/ml, the increase of vitamin D level had little effect on the clinical response rate.

## **Conclusion:**

1. Vitamin D deficiency existed in all IBD patients. Vitamin D levels in CD patients were lower than those in UC patients. There was no significant difference in baseline vitamin D levels between the two biological agents. There was no significant correlation between baseline vitamin D levels and baseline disease severity. 2. After 14

weeks of treatment, the two biological agents significantly decreased ESR, CRP, HBI or mayo scores, SES-CD or mayo endoscopic scores, and significantly increased the levels of albumin, hemoglobin and vitamin D. Most of these conclusions were established in the subgroup analysis. 3. The 14-week clinical remission rate of Ustekinumab was significantly higher than that of Vedolizumab, and the mucosal healing rate of Vedolizumab was significantly higher than that of Ustekinumab. The 14-week clinical response rate of CD patients was higher than that of UC patients, and the mucosal healing rate of 14 weeks was higher than that of CD. There was no significant difference between the two biological agents in reducing ESR, CRP and increasing the levels of albumin, hemoglobin and vitamin D. These conclusions were also valid in the subgroup analysis. 4. There was a significant correlation between baseline ESR, CRP, HBI or mayo scores, SES-CD or mayo endoscopic scores, albumin and hemoglobin, mainly weak and moderate correlation. The baseline vitamin D level was positively correlated with baseline albumin level and 14-week clinical response rate. The baseline albumin level and hemoglobin level were positively correlated with the 14-week clinical remission rate. 5. There is a significant correlation between baseline vitamin D level and 14-week clinical response rate, and this association has a non-linear effect, which is still valid after removing confounding factors. 6. When the baseline vitamin D level was less than 12.5ng/ml, the increase of vitamin D level had a great effect on the 14-week clinical remission rate, while the baseline vitamin D level > 12.5ng/ml, the increase of baseline vitamin D level had little effect on the 14-week clinical response rate.

**Keywords:**

inflammatory bowel disease vitamin D level Vedolizumab Ustekinumab

# 目 录

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| 第 1 章序言.....                             | 1  |
| 第 2 章.综述.....                            | 3  |
| 2.1 炎症性肠病.....                           | 3  |
| 2.1.1 炎症性肠病的发病机制： .....                  | 3  |
| 2.1.2 流行病学： .....                        | 4  |
| 2.1.3 临床表现： .....                        | 4  |
| 2.1.4 诊断及治疗： .....                       | 5  |
| 2.2 维生素 D 的代谢、生理作用 .....                 | 5  |
| 2.3.维生素 D 与 IBD 的发病机制的关系 .....           | 6  |
| 2.3.1 IBD 中通过维生素 D/VDR 复合物介导先天免疫可能机制..   | 6  |
| 2.3.2 IBD 中通过维生素 D-VDR 复合物介导适应性免疫.....   | 7  |
| 2.3.3 维生素 D/VDR 信号通路对 IBD 动物模型影响的研究..... | 9  |
| 2.3.4 IBD 中维生素 D 和 VDR 对感染的影响.....       | 10 |
| 2.3.5 IBD 中维生素 D/VDR 相关的遗传因素.....        | 11 |
| 2.3.6 维生素 D 水平与 IBD 疾病严重程度相关： .....      | 11 |
| 2.3.7 维生素 D 对 IBD 中生物制剂疗效影响 .....        | 12 |
| 2.3.8 补充维生素 D 治疗 IBD 的疗效 .....           | 13 |
| 第 3 章.研究方法： .....                        | 14 |
| 3.1 研究对象.....                            | 14 |
| 3.2 纳入标准.....                            | 14 |
| 3.3 排除标准.....                            | 14 |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 3.4 维生素 D 的测量.....         | 14 |
| 3.5 用药方法.....              | 15 |
| 3.6 疾病评估.....              | 15 |
| 3.6.1 mayo 评分.....         | 15 |
| 3.6.2 HBI 评分.....          | 16 |
| 3.6.3 mayo 内镜下评分 .....     | 16 |
| 3.6.4 SES-CD 评分.....       | 17 |
| 3.7 知情同意.....              | 17 |
| 3.8 统计学方法.....             | 18 |
| 第 4 章.结果.....              | 19 |
| 4.1 研究对象特点 .....           | 19 |
| 4.2 生物制剂的治疗效果 .....        | 26 |
| 4.3 生物制剂的疗效差异 .....        | 30 |
| 4.4 指标间的相关性分析 .....        | 32 |
| 4.5 维生素 D 水平对治疗效果的影响 ..... | 34 |
| 第 5 章.讨论.....              | 36 |
| 第 6 章.结论.....              | 40 |
| 参考文献.....                  | 41 |
| 作者简介及在学期间所取得的科研成果 .....    | 60 |
| 致谢.....                    | 62 |

## 英文缩略表

| 英文缩写         | 英文全称                                        | 中文全称             |
|--------------|---------------------------------------------|------------------|
| IBD          | Inflammatory bowel disease                  | 炎症性肠病            |
| UC           | ulcerative colitis                          | 溃疡性结肠炎           |
| CD           | crohn's disease                             | 克罗恩病             |
| ESR          | erythrocyte sedimentation rate              | 红细胞沉降率           |
| CRP          | reactive protein                            | C 反应蛋白           |
| SES-CD       | simple endoscopic score for Crohn's disease | 克罗恩病简化内镜评分       |
| IL           | interleukin                                 | 白介素              |
| MAdCAM-1     | Mucosal address cell adhesion molecule-1    | 粘膜地址素细胞黏附分子 1    |
| APC          | Antigen presenting cells                    | 抗原呈递细胞           |
| Th           | T helper cell                               | 辅助性 T 细胞         |
| VDR          | Vitamin D receptor                          | 维生素 D 受体         |
| TCR          | T-cell receptor                             | 细胞受体             |
| Tregs        | T regulatory cell                           | T 调节细胞           |
| TGF- $\beta$ | Transforming growth factor $\beta$          | 转化生长因子 $\beta$   |
| DC           | Dendritic cell                              | 树突细胞             |
| AMP          | antimicrobial peptides                      | 抗菌肽              |
| CAMP         | antimicrobial peptides cathelicidin         | 抗菌肽导管素           |
| VDRE         | Vitamin D response element                  | 维生素 D 反应元件       |
| ATG16L1      | Autophagy-associated 16-like protein 1      | 自噬相关 16 样蛋白 1 基因 |
| TNF          | Tumor Necrosis Factor                       | 抗肿瘤坏死因子          |
| ILCs         | innate lymphoid cell                        | 先天淋巴样细胞          |
| IFN          | interferon                                  | 干扰素              |
| PBMC         | Peripheral blood mononuclear cells          | 外周血单核细胞          |
| KO           | knockout                                    | 基因敲除             |
| SNP          | Single nucleotide polymorphism              | 单核苷酸多态性          |

## 第 1 章 序言

炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD) 是一类慢性炎症性肠道疾病, 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。目前研究表明, IBD 的发病机制及病因主要与环境、个体遗传易感性、免疫调节受损、肠屏障功能障碍、肠道共生菌群的变化有关<sup>[1]</sup>。IBD 的患病率和发病率逐年上升, 发病机制目前暂不明确, 目前的治疗方法仅能达到及维持疾病缓解, 暂无治愈可能。维得利珠单抗和乌司奴单抗分别是治疗 IBD 的生物制剂。乌司奴单抗是一种 IgG1 单克隆抗体, 靶向作用于白介素 12(interleukin-12, IL-12)/白介素 23(interleukin-23, IL-23)的 P40 亚基, 抑制 IL-12/IL-23 与 T 细胞、自然杀伤细胞和抗原呈递细胞 (Antigen presenting cells, APC) 表面受体结合, 从而减轻炎症反应。维得利珠单抗是重组人源化 IgG1 单克隆抗体, 特异性拮抗  $\alpha 4\beta 7$  整合素, 阻断  $\alpha 4\beta 7$  整合素与肠道血管内皮细胞表达的粘膜地址素细胞黏附分子 1 (Mucosal address cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1) 的结合, 从而阻止 T 淋巴细胞从血管中迁移至肠粘膜, 减轻肠道局部炎症反应<sup>[2]</sup>。研究表明, CD 患者应用乌司奴单抗失应答率高达 40%<sup>[3]</sup>, 使用维得利珠单抗失应答的发生率为 47.9%<sup>[3]</sup>, UC 患者使用维得利珠单抗失应答率为 39.8%<sup>[3]</sup>。两种生物制剂治疗失败的机制目前尚不清楚, 可能与疾病病程、抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 用药史等<sup>[3]</sup>有关, 需要研究确定预测维得利珠单抗与乌司奴单抗治疗反应的可改变的风险因素, 以阐明治疗失败的机制, 提高治疗患者选择的精确度, 并最终优化维得利珠单抗、乌司奴单抗对 IBD 患者的治疗效果。

维生素 D 是一种类固醇激素, 由两种形式组成, 即维生素 D<sub>2</sub> (麦角钙化醇) 和维生素 D<sub>3</sub> (胆钙化醇), 25 羟基维生素 D (25(OH)D) 是维生素 D 在体内的主要循环物<sup>[4]</sup>。IBD 患者普遍存在维生素 D 不足, 研究表明, 维生素 D 水平低与活动性炎症、疾病严重性、生活质量差和不良临床结果有关<sup>[5]</sup>。相关研究表明, 维生素 D 可能通过调节肠道黏膜屏障、肠道微生物群的组成、先天性和适应性免疫系统来影响 IBD<sup>[6]</sup>。维生素 D 受体 (Vitamin D receptor, VDR) 的遗传多态性与 UC 和 CD 的疾病易感性有关<sup>[7]</sup>。先前的机制研究表明, IBD 患者维生素 D 水平较高的保护性关联部分是通过白介素 11 (interleukin, IL-11) 和抗菌肽

(antimicrobial peptides, AMP)来调节的<sup>[8]</sup>。另外研究表明治疗前维生素 D 水平可能会影响 IBD 患者使用生物制剂对治疗的反应, IBD 患者治疗前维生素 D 水平较高与 TNF 治疗的初次反应几率增加有关<sup>[9]</sup>, 治疗前低维生素水平与 IBD 患者未来维得利珠单抗治疗失败有关<sup>[10]</sup>。研究表明肠整合素  $\alpha 4 \beta 7$  在白细胞上的印迹受肠系膜固有层来源的树突细胞 (Dendritic cell, DC) 的调节<sup>[8]</sup>。维生素 D 已被证实是免疫细胞上整合素  $\alpha 4 \beta 7$  表达的调节因子, 在一项研究中, 在维甲酸存在的情况下, 维生素 D 以剂量依赖的方式下调幼稚 T 细胞上  $\alpha 4 \beta 7$  的表达<sup>[11]</sup>。在另一项研究中, 在维甲酸和白介素 2 中加入  $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  可抑制体外产生的促炎细胞因子和先天淋巴样细胞 (innate lymphoid cells, ILCs) 上整合素  $\alpha 4 \beta 7$  的表达<sup>[12]</sup>。一项对 48 名 IBD 患者的血清维生素 D 水平, 血清及肠道单细胞免疫表型分析结果显示,  $25(\text{OH})\text{D}$  水平与  $\alpha 4 \beta 7$ +外周血免疫细胞和  $\alpha 4 \beta 7$ +肠免疫细胞呈负相关。41 名活动期 UC 患者的基线结肠活检组织的全基因组表达分析中可见 (Vitamin D receptor, VDR) 的表达与整合素亚单位  $\alpha 4$  和  $\beta 7$  的表达呈负相关, 维生素 D 失活酶基因的表达与整合素亚单位  $\alpha 4$  和  $\beta 7$  基因表达呈正相关。同时该研究对所有 IBD 患者 1 年随访时维得利珠单抗失败的临床预测因素的单变量和多变量 Logistic 回归分析, 发现  $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ ng/mL}$  与维得利珠单抗治疗 1 年失败独立相关<sup>[10]</sup>。鉴于低维生素 D 水平与 IBD 患者炎症增加和临床预后不良相关, 维生素 D 可下调免疫细胞上  $\alpha 4 \beta 7$  的表达, 以及 IBD 患者  $\alpha 4 \beta 7$  免疫细胞的表达可预测维得利珠单抗应答, 我们考虑低  $25(\text{OH})\text{D}$  可能与维得利珠单抗疗效相关。目前尚无治疗前维生素 D 水平与乌司奴单抗疗效相关性研究, 然而有体外实验证明维生素 D 能抑制了 IL-23 受体通路<sup>[13]</sup>。因此我们设计了一项临床研究, 研究维生素 D 水平与乌司奴单抗和维得利珠单抗临床疗效的关系。

## 第 2 章. 综述

### 2.1 炎症性肠病

#### 2.1.1 炎症性肠病的发病机制:

IBD 是一类慢性炎症性肠道疾病, 包括 CD、UC。目前研究表明, IBD 的发病机制主要与环境与遗传因素之间的相互作用、免疫调节受损、肠屏障功能障碍和肠道共生菌群的变化有关<sup>[14]</sup>。最近的研究表明 IBD 相关的基因位点的数量达到 163 个, 其中 110 个与两种疾病相关, 30 个 CD 特异性和 23 个 UC 特异性, 包括易感基因 NOD2、IL23R、IL12B、JAK2、STAT3、CARD9、IL1R2、REL、SMAD3 和 PRDM1Z 等<sup>[15]</sup>。IBD 中描述的易感基因位点数量不断增加表明遗传影响是疾病发病机制的关键组成部分, 但目前发现的可解释的易感位点仅占上述研究中发现的 20%-25%, 因此未来对基因-基因相互作用、基因-通路相互作用和基因-环境相互作用的探索可能会让我们对 IBD 发病机制有更多的了解, 而不是寻找新的罕见变异<sup>[16]</sup>。毫无疑问, 环境因素在 IBD 的发病机制中起着重要作用。许多环境因素被认为是 IBD 的危险因素, 包括吸烟、饮食、药物、地理、社会压力和心理因素<sup>[17]</sup>。其中, 吸烟仍然是 IBD 最广泛研究和复制的环境提示因素。研究证实了重度吸烟对 UC 发展有保护作用且复发率较低, 与其对 UC 的影响相反, 吸烟会增加 CD 的风险, 并与较高的术后疾病发生率相关<sup>[18]</sup>。饮食因素也被证明与 IBD 的发展有关, 富含饱和脂肪和加工肉类的饮食与 IBD 的发展有关, 高纤维饮食已被证明可以降低 CD 的风险<sup>[19]</sup>。扰乱宿主微生物群的药物(抗生素、非甾体类消炎药、避孕药和他汀类药物)都已被证明会增加 IBD 的风险<sup>[19]</sup>。低维生素 D 导致 IBD 风险增加, 在小鼠模型中, 维生素 D 缺乏与葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎易感性增加有关, 补充 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可改善肠道炎症的严重程度<sup>[20]</sup>。另外压力水平较低的个体发病风险较低, 感受压力的情绪成分, 包括抑郁和焦虑, 可能在调节 IBD 的恶化中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。最近的生态学和流行病学证据表明, 空气污染可能会增加 CD 和 UC 的风险。发展中国家 CD 和 UC 发病率的上升与工业化的发展同步<sup>[22]</sup>。高浓度的二氧化氮和二氧化硫与 CD 和 UC 的风险

增加相关, 污染物排放总量与 CD 和 UC 的住院率增加有关<sup>[22, 23]</sup>。许多研究发现与健康对照组相比, IBD 患者粪便微生物组的生物多样性显著降低且更不稳定<sup>[24, 25]</sup>。在健康的肠道中, 厚壁菌门和拟杆菌门占主导地位, 并有助于上皮代谢底物的产生。相比之下, CD 中微生物群的特点是厚壁菌门和拟杆菌门相对缺乏, 肠杆菌过多, 梭菌属的减少<sup>[26]</sup>。据报道, UC 中大肠杆菌增加<sup>[27]</sup>。现有证据表明, 先天性和适应性免疫通路的功能障碍导致 IBD 患者出现异常的肠道炎症反应<sup>[28]</sup>。CD 长期以来被认为是由 1 型辅助性 T 细胞 (Thelper-1, Th1) 反应驱动的, 而 UC 与 Th2 有关<sup>[29, 30]</sup>。近期研究表明 Th17 细胞也参与 IBD 的肠道炎症反应<sup>[31]</sup>。免疫学研究最近集中在粘膜先天免疫反应上, 例如上皮屏障完整性、微生物感应、自噬和未折叠蛋白反应<sup>[32]</sup>。

### 2.1.2 流行病学:

IBD 在西方国家最为常见, 尤其是北欧和北美国家。北欧大约总共有 250 万至 300 万 IBD 患者, 北美有 220 万 IBD 患者。然而在过去十年中, IBD 在亚洲和东欧迅速兴起, 与此同时, IBD 发病率的增加在西方似乎已经趋于平稳, 东西方之间的差距正在缩小<sup>[1]</sup>。CD 倾向于影响年轻人群, 平均年龄为 15 至 25 岁, 而 UC 更有可能发生在 25 至 35 岁之间的人群中。既往研究表明 IBD 最常发生在白种人群, 尤其是德系犹太人。然而, 在过去十年中, 亚裔和西班牙裔人口的发病率一直在上升。研究还表明, 从低流行地区移民到高流行地区的人患 IBD 的风险更高。随着国家工业化, IBD 发病率也在增加。同样, 生活在城市中心的人也比生活在农村的人更有可能受到影响<sup>[33]</sup>。

### 2.1.3 临床表现:

CD 是一种透壁性的炎症性疾病, 可以涉及胃肠道的任何部位, 从口腔到肛门, 最常见的部位为回末。CD 的典型特征包括腹痛、水样腹泻和体重减轻。腹部疼痛通常是绞痛, 在诊断前常常持续多年。它通常与排便有关, 排便后症状缓解。由于易累及终末回肠, 疼痛常局限于右下象限。这种疼痛可能是急性和严重的。严重者可出现肠痿、腹腔脓肿、狭窄甚至梗阻等。多达三分之一的 CD 患者有肛周受累, 包括痿管、裂隙、脓肿和皮赘<sup>[34]</sup>。CD 患者也经常出现全身症状,

持续的炎症和吸收不良导致的疲劳，低烧等。UC 的炎症局限于结肠粘膜，主要表现为腹泻、粘液血便、腹痛和里急后重。全身疲乏、发热和体重减轻的症状也可能出现。病程越长，患者可能会出现结肠狭窄，约 5% - 10% 的患者会出现结肠狭窄，从而导致梗阻和疼痛<sup>[17]</sup>。

#### 2.1.4 诊断及治疗：

IBD 是一项排他性诊断，需要结合详细的病史、症状、辅助检查、影像学检查，内镜下检查及病理，需要与感染性肠病、自身免疫性肠病、肠结核等相鉴别。治疗方法包括氨基水杨酸制剂、激素、生物制剂、免疫抑制剂等。

## 2.2 维生素 D 的代谢、生理作用

维生素 D 是一种类固醇激素，由两种形式组成，即维生素 D<sub>2</sub> 和维生素 D<sub>3</sub>。维生素 D<sub>3</sub> 经皮肤内源性合成或肠道吸收后，与维生素 D 结合蛋白结合后转运至肝脏。在肝脏中，维生素 D-维生素 D 结合蛋白复合物经历 25-羟基化，形成 25-羟基维生素 D (25(OH)D)。25(OH)D 是维生素 D 在体内主要的循环代谢物，用于确定维生素 D 的水平。随后，25(OH)D 在肾脏中进一步羟基化，形成维生素 D 的生物活性形式 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>[35]</sup>。维生素 D 作用的传统观念主要集中在钙代谢和骨骼健康方面。如今，人们越来越认识到维生素 D 的免疫调节作用<sup>[36]</sup>。维生素 D 的免疫调节作用已在自身免疫的背景下得到广泛研究，主要是因为一些研究发现自身免疫性疾病中维生素 D 缺乏症的患病率很高。维生素 D 具有免疫调节、抗炎、抗氧化和抗纤维化作用，因此，它似乎参与了预防和改善炎症和免疫介导的组织损伤的多种调节途径。对自身免疫性疾病动物模型的研究表明，维生素 D 是自身免疫反应中细胞分化、增殖和炎症介质分泌的潜在调节剂<sup>[14]</sup>。维生素 D 的生物学功能主要由 VDR 介导，VDR 表达在多种细胞表面中，包括免疫细胞、骨骼肌和肠道细胞<sup>[37]</sup>。在被维生素 D 激活后，VDR 发生构象重排，使其与类视黄醇 X 受体结合，随后该复合物迁移至细胞核，并在与特定启动子序列维生素 D 反应元件 (Vitamin D response element, VDRE) 结合后，调节靶基因的转录<sup>[14]</sup>。VDR 在各种免疫细胞上表达，包括 T 淋巴细胞，B 淋巴细胞，自然杀伤细胞、APC<sup>[38]</sup>。维生素 D 与 VDR 结合，通过丝裂原活化蛋白激酶 p38

参与 T 细胞受体 (T-cell receptor, TCR) 信号传导<sup>[39, 40]</sup>和 T 细胞激活信号通路<sup>[41]</sup>, 它已被证明可以增加 T 调节细胞 (T regulatory cell, Tregs) 的产生和 IL-4、IL-10 和转化生长因子  $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 的表达, 同时抑制后幼稚 T 辅助细胞转化为 Th1 细胞, 从而抑制后者的效应功能<sup>[42]</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR 复合物已被证明对 DC 成熟发挥抑制作用。越来越多的证据表明, 巨噬细胞和粒细胞中 VDR 表达的缺失可能会增强粘膜中促炎细胞因子的表达, 这表明维生素 D/VDR 信号可能在控制 IBD 中的粘膜免疫反应中发挥作用。临床和实验数据表明, 维生素 D 在调节先天性和适应性免疫反应中起着关键作用。维生素 D 已被证明可以激活模式识别受体、AMP 和各种细胞因子的产生。维生素 D 还可以调节肠道微生物群, 防止细菌过度生长, 增强肠道屏障功能, 并促进 T 细胞分化和增值并发挥功能<sup>[43]</sup>。

## 2.3. 维生素 D 与 IBD 的发病机制的关系

### 2.3.1 IBD 中通过维生素 D/VDR 复合物介导先天免疫可能机制

致病微生物对巨噬细胞和肠上皮细胞的刺激产生抗菌肽导管素 (antimicrobial peptide cathelicidin, CAMP)<sup>[44, 45]</sup> 和被称为防御素的宿主防御肽, 保护和维持肠道屏障的完整性。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 通过 CAMP 基因启动子区域的 VDRE 诱导巨噬细胞中 CAMP 的表达<sup>[46]</sup>。当维生素 D 水平低时, CAMP 水平降低, 进一步支持维生素 D 在促进先天免疫反应中的作用<sup>[35]</sup>。同时, UC 患者服用高剂量的维生素 D<sub>3</sub> 会导致外周血细胞中的 CAMP 水平升高<sup>[47]</sup>。高维生素 D 水平与 UC 患者血清 CAMP 增加和炎症减少有关。此外, 维生素 D 可增强 AMP 在体外对大肠杆菌的作用, 在体内对实验性结肠炎具有保护作用<sup>[48]</sup>。

Claudin-2 是一种完整的膜蛋白, 主要表达于近端肠等上皮细胞, 通过在上皮细胞间紧密连接内形成小阳离子和水的胞旁通道来调节屏障功能<sup>[49]</sup>。维生素 D/VDR 信号转导降低 Claudin-2 表达, 从而降低上皮细胞旁通透性<sup>[50]</sup>, 有助于维持肠上皮细胞的粘附表型<sup>[51]</sup>。IBD 最常见的遗传易感基因是 NOD2, 维生素 D 参与 NOD2 基因的调节, 并充当 NOD2 表达和相关下游信号转导的激活剂<sup>[52]</sup>。维生素 D 信号促进 NOD2、CAMP 的表达, 这些都与先天免疫反应有关, 在 IBD

中发挥保护作用<sup>[53]</sup>。

越来越多的证据表明维生素 D 在自噬激活中的重要作用。最近的研究表明炎症调节和自噬之间存在复杂的相互作用,表明自噬调节因子可能是 IBD 的潜在治疗靶点<sup>[54,55]</sup>。同时,已发现 VDR 通过促进自噬介导的炎症小体的抑制来下调肠道炎症<sup>[43,56]</sup>。在 UC 患者中观察到低 VDR 表达和受损的维生素 D/VDR 信号<sup>[43]</sup>。维生素 D/VDR 信号在维持和恢复肠道微生物群的稳态中起着积极作用<sup>[43,54]</sup>。自噬相关 16 样蛋白 1 基因 (Autophagy-associated 16-like protein, ATG16L1) 是参与对入侵的病原体自噬反应的重要基因,在维持肠道稳态方面起着关键作用,尤其是在 CD 中<sup>[57]</sup>。ATG16L1 在 DC、T 细胞和 B 细胞以及肠上皮细胞中表达,并有助于先天免疫和适应性免疫<sup>[58]</sup>。ATG16L1 基因已被证明受 VDR 基因的转录调控<sup>[51]</sup>。来自实验性结肠炎模型的数据表明,低 VDR 水平与慢性炎症和较低的 ATG16L1 基因表达有关<sup>[59,60]</sup>。

IBD 的发生和发展与 ILCs 的正常功能有关<sup>[61]</sup>。最近的数据表明,ILC3 对维生素 D 的反应是上调 VDR,导致 IL-23 受体通路下调,并伴随着 ILC3 产生的细胞因子向促炎细胞因子转变,这表明 VDR 可能在 IBD 中具有治疗潜力<sup>[13]</sup>。在缺乏维生素 D 的小鼠中发现较少的 ILC3 和较低的 IL-22 水平,这表明 ILC3 需要维生素 D 来发育或扩增,并作为早期产生 IL-22 的来源<sup>[61]</sup>。最近的数据表明,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可激活产生 IL-22 的 ILC3 和产生 IL-13 的 ILC2<sup>[62]</sup>。巨噬细胞和粒细胞中 VDR 表达的缺失已被证明会增强粘膜中促炎细胞因子的表达,表明维生素 D/VDR 信号在控制 IBD 中的粘膜免疫反应中发挥作用<sup>[63]</sup>。

综上所述,维生素 D 信号在调节先天免疫反应中起着重要作用。维生素 D/VDR 通过促进 AMP 的释放,影响与炎症、屏障功能和自噬相关的几个基因,在调节先天免疫反应中发挥关键作用。

### 2.3.2 IBD 中通过维生素 D-VDR 复合物介导适应性免疫

维生素 D 通过直接抑制 T 细胞和间接诱导表达 IL-10 的 Treg 来调节免疫,支持其在减轻炎症和诱导耐受性方面的作用。维生素 D-VDR 复合物参与 T 细胞抗原受体信号传导、T 细胞激活和免疫反应调节<sup>[41]</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 刺激抗原呈递可导致 T 细胞对脂多糖的反应降低<sup>[64]</sup>,T 细胞的激活降低,从而限制炎症反应的

激活<sup>[65]</sup>。与此同时, DC 细胞构成性地表达 VDR, VDR 与  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  结合可通过诱导 IL-10 的产生和抑制 IL-12 的产生来抑制炎症反应<sup>[41]</sup>。用维生素 D 培养未成熟的 DC 可促进其分化成一种耐受性表型, 致耐受性 DC 能促进 T 淋巴细胞的刺激和增殖<sup>[66]</sup>。过度活跃、异常或延长的免疫反应与慢性炎症相关, 例如 IBD, 其特征是对肠道组织的广泛损害<sup>[52, 67, 68]</sup>。适应性免疫反应由驻留和募集细胞提供, 包括 T 细胞亚群, 尤其是 Th1、Th2 或 Th17、Treg<sup>[69]</sup>。维生素 D 抑制 T 细胞活化和增殖, 随后抑制 Th1 型细胞因子<sup>[70]</sup>。通过这个过程, VDR 激动剂选择性地减弱过度的 Th1 驱动的炎症反应, 并抑制前幼稚辅助性 T 细胞向促炎表型的下游分化<sup>[71, 72]</sup>。数据显示, 骨化三醇直接靶向 T 细胞以激活耐受性 Treg<sup>[73, 74]</sup>。在健康受试者中每月补充 140,000 IU 维生素 D, 2 个月可显著增加 Tregs<sup>[74, 75]</sup>。同时,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  与细胞因子干扰素- $\gamma$  (interferon, IFN)、TNF- $\alpha$ 、IL-17 和 IL-2 的抑制有关。此外, 有研究表明  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  可诱导 IL-4 的产生, 并与 IL-2 协同促进 FoxP3 + CTLA-4+ Tregs 的发育<sup>[76]</sup>。已经表明, CD 由 Th1 介导的免疫反应驱动 IFN- $\gamma$  的合成增加<sup>[77]</sup>和 IL-12 的高表达, IL-12 是主要的 Th1 诱导细胞因子<sup>[78, 79]</sup>。在 CD 患者中, 当被  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  激活时, 上调 Th 细胞产生的抗炎细胞因子 IL-10, 维生素 D 还可以调节炎症反应导致促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  的产生减少<sup>[80-84]</sup>。在一项纳入缓解期 UC 患者的研究中, 据报道血清维生素 D 水平升高与血清中抗炎细胞因子与促炎细胞因子的比例增加有关<sup>[85]</sup>。使用骨化三醇培养来自 UC 患者的外周血单核细胞 (Peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 会导致 IL-10 增加并减少 IFN- $\gamma$  的产生, 而使用骨化三醇培养来自 CD 患者的 PBMC 会降低肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的产生<sup>[85]</sup>。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  降低了结肠活检组织中 TNF- $\alpha$  相关基因的表达<sup>[86]</sup>。此外, 除了抗 TNF- $\alpha$  治疗外, 使用维生素 D<sub>3</sub> 类似物显示 IBD 患者的 TNF- $\alpha$  水平降低和 PBMC 增殖受到抑制<sup>[87]</sup>。维生素 D 会导致 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 成熟, 刺激抗炎细胞因子的产生, 包括 IL-4、IL-10 和 TGF- $\beta$ 。这些作用抑制了 IBD 慢性炎症的发生和持续<sup>[83]</sup>。在小鼠中删除 VDR 后, 观察到与上皮内 CD4CD8 $\alpha\alpha$  和自然杀伤细胞、T 细胞数量减少相关的慢性炎症的发展<sup>[88, 89]</sup>。维生素 D 缺乏或 VDR 基因敲除 (knockout, KO) 小鼠在胃肠道粘膜中表现出较少的 CD8 $\alpha\alpha$  表达 Treg, 这表明维生素 D 对 CD8 $\alpha\alpha$ Treg 的发育或功能至关重要<sup>[90]</sup>。来自 VDR KO 或 CYP27B1 KO 小鼠的

CD4<sup>+</sup> 细胞可产生大量 IFN- $\gamma$  和 IL-17，当转移到幼稚小鼠时会引起结肠炎<sup>[91, 92]</sup>。维生素 D 对 T 细胞的直接和间接作用表明它在减轻炎症和诱导耐受性方面发挥作用。

越来越多的数据表明，1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对 Th17 细胞具有抗炎作用，可维持免疫稳态<sup>[93]</sup>。Th17 谱系定型由促炎环境中的 TGF- $\beta$  控制，而 IL-23 与 Th17 细胞的扩增和维持有关<sup>[94]</sup>。炎症反应的肠粘膜被产生 IL-17 的 Th17 细胞浸润<sup>[94]</sup>。数据表明，1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 通过上调 TGF- $\beta$ 1 来抑制 Th17 细胞的发育<sup>[95]</sup>。在 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的结肠炎小鼠模型中，骨化三醇免疫疗法导致显著的 TGF- $\beta$ 1 诱导和伴随的 IL-10 分泌，促进 Foxp3<sup>+</sup>Treg 功能，进而抑制 Th17 功能<sup>[96]</sup>。另一项研究表明，用 TGF- $\beta$ 1 加 IL-6 培养来自 T 细胞缺陷小鼠的 T 细胞不会促进组织炎症；然而，进一步与 IL-23 一起培养可诱导肠道炎症，表明 T 细胞缺陷小鼠的炎症依赖于 IL-23；在该模型中，1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 抑制了 IL-23 减少了肠道炎症<sup>[97]</sup>。

### 2.3.3 维生素 D/VDR 信号通路对 IBD 动物模型影响的研究

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 已被证明可调节胃肠道微生物群功能并引发抗炎致耐受性免疫反应。缺乏维生素 D 的 IL-10 KO 小鼠迅速发展为结肠炎，而维生素 D 治疗显著改善了该模型中结肠炎的严重程度<sup>[98]</sup>。此外，VDR-IL-10 缺陷小鼠在胃肠道中出现暴发性炎症<sup>[20, 99, 100]</sup>。另一项研究表明，双 VDR/IL-10 KO 小鼠表现出 CD8 $\alpha\alpha$  上皮内淋巴细胞减少、IL-10 表达低以及对正常无害的共生菌群更强的炎症反应，表明 VDR 介导 T 细胞归巢到肠道<sup>[101]</sup>。此外，在上述实验模型中发现维生素 D 治疗可抑制多种 TNF- $\alpha$  相关基因<sup>[86]</sup>。维生素 D 补充剂改善了喂食维生素 D 缺乏饮食的小鼠的结肠炎症状<sup>[102]</sup>。这些结果也在葡聚糖硫酸钠诱导的 IL-10 KO 小鼠结肠炎中得到证实<sup>[101]</sup>。在实验性结肠炎模型中，在肠上皮细胞中表达人 VDR 的转基因小鼠对结肠炎具有高度抵抗力，结肠炎评分、结肠组织损伤和结肠炎症的降低证明了这一点<sup>[103]</sup>。IL-10 KO 小鼠肠上皮细胞中 VDR 的表达抑制了实验性结肠炎，表明维生素 D 信号传导在 IBD 中具有保护作用<sup>[104]</sup>。同时，VDR 信号通过阻断 NF- $\kappa$ B 激活，减弱了凋亡调节剂基因的诱导<sup>[105]</sup>，导致上皮细胞凋亡减少<sup>[106]</sup>。另一项研究表明，肠上皮细胞中的 VDR 信号通过抑制上

皮细胞凋亡来调节粘膜炎症<sup>[107]</sup>。小鼠肠道上皮细胞或结肠上皮细胞中 VDR 的缺失导致更严重的临床结肠炎，其特征是更强烈的 Th1 和 Th17 反应，以及更高的 IFN- $\gamma$ 、IL-17<sup>[108]</sup>。被喂食缺乏维生素 D 的饮食的小鼠结肠抗菌活性受损，结肠组织中的细菌浓度显着升高<sup>[109]</sup>。1,25(OH) $_2$ D $_3$  的缺乏已被证明会通过使结肠粘液层变薄和增加细菌向肠系膜淋巴结的移位来损害小鼠肠道微生物群及其代谢物的组成<sup>[110]</sup>。这一观察结果表明，维生素 D 缺乏会间接调节结肠粘膜屏障，从而使更多的微生物易位到肠粘膜并诱发结肠炎症<sup>[111]</sup>。

### 2.3.4 IBD 中维生素 D 和 VDR 对感染的影响

25 羟基维生素 D $_3$ -1- $\alpha$  羟化酶 (CYP27B1) 是维生素 D 活化的关键限速酶之一，当机体无感染时，VDR 和 CYP27B1 基因以低水平表达。机体受到感染后，巨噬细胞和先天免疫细胞群立即被激活，这些细胞最先产生 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 。感染后 5 到 7 天，T 细胞受到刺激并在 2-3 天后表达 VDR 和 CYP27B1 基因，因此 VDR 在感染后约 7-10 天由 T 细胞表达。此时，1,25(OH) $_2$ D $_3$  介导的 IL-17 和 IFN- $\gamma$  增殖受到抑制<sup>[112]</sup>。在维生素 D 缺乏症中，宿主仍然能够清除感染，但动力学延迟。缺乏维生素 D 的小鼠能够清除柠檬酸杆菌，但比维生素 D 充足的小鼠更慢<sup>[91]</sup>。在 IBD 中，抗原不会被消除，T 细胞会长期激活。在受刺激的 T 细胞中，1,25(OH) $_2$ D $_3$  对于抑制 IL-17 和 IFN- $\gamma$  分泌、T 细胞增殖以及诱导分泌 IL-10 的 Tregs 至关重要<sup>[113]</sup>。这些功能限制了长期刺激的 Th1 和 Th17 反应，抑制了 IBD 症状，并抑制了炎症。

维生素 D 可调节肠道微生物组，因此 1,25(OH) $_2$ D $_3$  或 VDR 的缺乏会导致生态失调，从而更容易受到肠道损伤<sup>[114]</sup>。全基因组关联研究表明，人类 VDR 基因的变异与肠道微生物群的变化有关，而小鼠肠道中 VDR 的缺乏会导致生态失调<sup>[115]</sup>。VDR 不在细菌微生物组中表达，因此免疫细胞和上皮细胞中的 VDR 信号传导介导维生素 D 对肠道菌群的影响<sup>[116]</sup>。在 CYP27B1 KO 小鼠和 VDRKO 小鼠的粪便中发现了丰富的拟杆菌门和变形杆菌门，而与野生小鼠相比，检测到的厚壁菌门和脱铁杆菌门细菌较少<sup>[117]</sup>。用 1,25(OH) $_2$ D $_3$  处理 CYP27B1KO 小鼠可降低结肠炎的严重程度和粪便中螺杆菌的数量。

### 2.3.5 IBD 中维生素 D/VDR 相关的遗传因素

目前已有研究表明 VDR 基因或维生素 D 相关基因的几种遗传多态性对 IBD 的影响,表明它们有助于 IBD 患者血清 25(OH)D 水平的变化<sup>[118]</sup>。VDR 在 12 号染色体上的位置与 IBD 的易感性相关,并且与健康对照相比,IBD 患者的 VDR 激活相对较弱,这使得遗传变异成为影响维生素 D 状态的关键变量<sup>[119]</sup>。还有报道称,维生素 D 结合蛋白开放阅读框的变异可能会影响 IBD 风险<sup>[120]</sup>。最近的研究结果强调了维生素 D/VDR 在屏障功能和免疫反应的背景下调节与 IBD 相关的转录因子的作用。已发现 VDR 表达在 UC 和 CD 中均下调<sup>[121]</sup>。VDR 表达的下调也可归因于 miRNA-346,因为已证明 TNF- $\alpha$  通过激活 miRNA-346 表达下调 VDR mRNA<sup>[122]</sup>。VDR 调节通过 miRNA-23、miRNA-124、miRNA-125、miRNA-302、miRNA-372、miRNA-373、miRNA-506 发生<sup>[123]</sup>。在这些分子中,只有 miRNA-124 与 IBD 相关<sup>[124]</sup>。在最近的一项研究中,miRNA-142-3p 被证明是维生素 D 缺乏和自噬受损之间的潜在联系。因此,维生素 D 缺乏会改变小鼠和 IBD 患者肠道组织中自噬调节 miR-142-3p 的表达<sup>[124]</sup>。然而,一项根据英国生物样本库的孟德尔随机化研究表明,不支持维生素 D 缺乏在 IBD 发展中的主要作用<sup>[125]</sup>。

### 2.3.6 维生素 D 水平与 IBD 疾病严重程度相关:

最近的文献表明,维生素 D 的作用是多方面的,并且与包括 IBD 在内的多种疾病有关。Leslie 等人<sup>[126]</sup>发现维生素 D 缺乏症在确诊的 IBD 患者中很常见,并指出低维生素 D 导致 IBD 风险增加。在小鼠模型中,维生素 D 缺乏与葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎易感性增加有关,补充 1,25(OH) $_2$ D $_3$  可改善肠道炎症的严重程度。由于多种原因,患有 IBD 的人患维生素 D 缺乏症的风险可能增加,包括:营养吸收受损和胆汁盐吸收不良、饮食摄入受限、抑制治疗例如硫嘌呤<sup>[127]</sup>。一些研究表明,CD 患者的维生素 D 缺乏症普遍高于 UC,而且通常高于一般人群<sup>[128]</sup>。值得注意的是,该病的最高患病率出现在阳光较少的温带气候中<sup>[129]</sup>。一些研究表明维生素 D 缺乏与疾病活动度增加之间存在相关性<sup>[130-134]</sup>。与 IBD 相关的低维生素 D 水平可能是由于饮食限制或低紫外线照射,但同样重要的是要认识到遗传因素也会导致循环维生素 D 的变化<sup>[134]</sup>。维生素 D 系统成分

的单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism,SNP)已被证明有助于 IBD 患者血清 25(OH)D 水平的变化<sup>[135]</sup>。然而,SNP 对 IBD 患者血清 25-OH-D 水平的贡献非常小<sup>[117]</sup>,随后的孟德尔随机化分析未显示维生素 D 状态的遗传决定因素与 IBD 风险之间存在任何联系<sup>[136]</sup>。目前尚不清楚这些观察结果是否支持维生素 D 状态与 IBD 发展之间的因果关系。一项针对 72,719 名女性(年龄 40-73 岁)的前瞻性队列研究发现,较高的维生素 D 状态与降低患 CD 的风险相关<sup>[137]</sup>。研究表面维生素 D 的活性形式对与 IBD 相关的免疫反应有影响<sup>[138]</sup>。维生素 D 还会影响住院和手术需求。在一项针对 UC 和 CD 患者的观察性研究中,血清维生素 D 不足的患者比维生素 D 充足的患者住院和手术的风险更高。这项研究测量了维生素 D 水平和不同的时间点,并确定了水平升至正常水平的人,其中大多数人正在服用补充剂,该组显著降低了他们需要手术的风险,同时 CRP 也有所下降<sup>[139]</sup>。

维生素 D 缺乏已被证明是 IBD 患者发生结肠直肠癌的风险。虽然 Ananthakrishnan 等人的研究没有进行维生素 D 的补充治疗,但他们对 2809 名检测了维生素 D 和癌症发展的患者的研究表明,维生素 D 缺乏与癌症风险增加有关,维生素 D 水平每增加 1 ng/mL,风险降低 8%<sup>[140]</sup>。

然而,并非每项研究都有此发现,来自韩国的一项研究在 CD 患者中确定了维生素 D 水平与 CRP 之间的负相关性,补充剂对 CRP 和疾病指数没有影响;在 UC 患者中,维生素 D 水平、CRP 和疾病指数没有关联<sup>[141]</sup>。

### 2.3.7 维生素 D 对 IBD 中生物制剂疗效影响

维生素 D 类似物被证明可作为外周血单核细胞的 TNF- $\alpha$  抑制剂,尤其是与 TNF- $\alpha$  抑制剂英夫利昔单抗联合使用时<sup>[142]</sup>。对接受抗 TNF- $\alpha$  药物治疗的 173 名受试者的观察显示,与维生素 D 水平较低的受试者相比,维生素 D 水平正常的受试者在 3 个月时达到缓解的比例增加 2 倍<sup>[143]</sup>。这一发现在另一项回顾性观察研究中得到了回应,该研究表明,在开始抗 TNF- $\alpha$  治疗时维生素 D 水平不足的 IBD 患者更有可能因反应丧失而停止治疗,再次表明补充维生素 D 的有益作用<sup>[144]</sup>。另一项研究对维得利治疗的 IBD 患者进行了外周血和肠道免疫细胞的单细胞免疫表型分析,发现血清 25(OH)D 与外周血、肠道  $\alpha 4\beta 7$ +表型免疫细胞

呈负相关。25(OH) D <25 ng/mL 与维得利珠单抗 1 年随访治疗失败相关。因此低维生素 D 水平可预测 IBD 患者未来维得利珠单抗治疗失败<sup>[145]</sup>。

### 2.3.8 补充维生素 D 治疗 IBD 的疗效

有研究表明, 缺乏维生素 D 的 IL-10KO 小鼠迅速发展为结肠炎, 而维生素 D 治疗显著改善了该模型中结肠炎的严重程度<sup>[146]</sup>。此外, 在上述实验模型中发现维生素 D 治疗可抑制多种 TNF- $\alpha$  相关基因<sup>[86]</sup>。维生素 D 补充剂改善了喂食维生素 D 缺乏饮食的小鼠的结肠炎症状<sup>[147]</sup>。这些结果也在葡聚糖硫酸钠诱导的 IL-10KO 小鼠结肠炎中得到证实<sup>[148]</sup>。大量证据表明, 口服维生素 D 补充剂的干预是安全且耐受性良好的。越来越多的证据表明 IBD 患者的 25(OH)D 血清水平正常化对 IBD 疾病的预后有益, 包括: 降低 CD 患者的手术风险<sup>[149]</sup>、炎症标志物减少<sup>[150]</sup>、贫血发展减少<sup>[151]</sup>、对抗 TNF- $\alpha$  治疗的反应改善<sup>[142]</sup>, 减少结直肠癌的风险<sup>[144]</sup>, 上呼吸道感染减少<sup>[140]</sup>。一项来自新西兰的关于儿童 IBD 的研究表明, 单次大剂量口服维生素 D 治疗可成功、安全地治疗 IBD 患儿的维生素 D 缺乏<sup>[152]</sup>。每周补充 40,000IU 维生素 D<sub>3</sub> 显著地提高活动性 UC 患者以及非活动性 UC 和非 UC 患者的维生素 D 水平<sup>[153]</sup>, CRP 和粪便钙卫蛋白也显著下降<sup>[141]</sup>。另有一项研究表明 CD 复发在补充了 1200IU 维生素 D<sub>3</sub> 的患者中不常见<sup>[154]</sup>。

补充剂通常含有麦角钙化醇 (维生素 D<sub>2</sub>) 或胆钙化醇 (维生素 D<sub>3</sub>); 两种形式的维生素 D 均由肝脏代谢为 25(OH)D。然而, 研究表明, 维生素 D<sub>2</sub> 产生的 25(OH)D 似乎少于等量的维生素 D<sub>3</sub>, 而维生素 D<sub>3</sub> 在提高人体血液中 25(OH)D 水平方面更有效<sup>[146]</sup>。因此, 通常建议补充维生素 D<sub>3</sub>。

预防缺乏症所需的维生素 D 补充剂量是一个有争议的问题。欧洲食品安全局已将成人每天补充维生素 D 的耐受上限设定为 4,000 IU<sup>[155]</sup>。根据美国老年病学学会报告, 当前建议每天摄入 400 IU 维生素 D。美国医学研究所建议每天摄入 600 IU, 以维持 >50 nmol/L 的 25-OH-D 水平<sup>[155]</sup>。内分泌学会建议成人每天摄入 1500IU–2000IU<sup>[155]</sup>。然而, 这些指南并未解决患有炎症性吸收不良疾病 (如 IBD) 的人面临的风险。最近的一项研究表明, 在 IBD 中, 每天可能需要 1800 IU–10,000 IU 的剂量<sup>[148]</sup>。

## 第 3 章. 研究方法

### 3.1 研究对象

收集 2021 年 11 月至 2022 年 12 月吉林大学第一医院胃肠内科确诊为 UC 或 CD 并使用维得利珠单抗或乌司奴单抗治疗共 85 例患者，对其临床数据进行回顾性研究。

### 3.2 纳入标准

患者临床表现、内镜下表现、病理诊断以及实验室相关指标符合中华医学会消化病学分会 IBD 诊断与治疗共识标准确诊为 UC 和 CD 的病人。年龄在 18-75 周岁。目前使用维得利珠单抗和乌司奴单抗治疗。包括既往使用过氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂、英夫利西单抗等药物治疗失效选择维得利珠单抗或乌司奴单抗继续治疗的患者。使用维得利珠单抗或乌司奴单抗治疗的患者允许继续应用 5-ASA 类药物、每日最多使用醋酸泼尼松龙小于 40mg、稳定剂量的免疫抑制剂治疗。

### 3.3 排除标准

排除存在中毒性巨结肠、腹腔脓肿、活动性结核、重症感染、短肠综合征、免疫缺陷、未进行维生素 D 水平检测、使用生物制剂治疗未超过 14 周、治疗过程中联合第二种生物制剂治疗的患者。

### 3.4 维生素 D 的测量

分离血清样本，将 25(OH)D 从结合蛋白（VDBP）中解离下来，利用高效液相色谱串联法测量血清中 25（OH）D。25（OH）D 的正常值在 30-100ng/mL，20-30ng/mL 为维生素 D 不足，<20ng/mL 为维生素 D 缺乏，<10ng/mL 为重度维生素 D 缺乏。

### 3.5 用药方法

维得利珠单抗使用方法：患者在 0、2、6 周给药，以后每 4-8 周维持治疗。每次 300mg 静脉滴注（第一次 2 小时，之后 30 分钟），治疗过程中可根据临床症状决定治疗周期。

乌司奴单抗使用方法：诱导期根据体重确定的单次静脉滴注剂量为（260-520mg，约 6mg/kg），8 周后 90mg 皮下注射。维持期每 8-12 周一次 90mg 皮下注射维持治疗，治疗过程中可根据临床症状决定治疗周期。

### 3.6 疾病评估

#### 3.6.1 mayo 评分

本研究 UC 患者采用 Mayo 评分评估患者 0 周与用药 14 周时的临床疗效。评分 $\leq 2$  分，且无单个分项评分 $>1$  分，为临床缓解；3-5 分轻度活动；6-10 分中度活动；11-12 重度活动。

临床应答定义为评分相对于基线值的降幅 $\geq 30\%$ 以及 $\geq 3$  分，而且便血的分项评分降幅 $\geq 1$  分或该分项评分为 0 或 1 分。临床缓解定义为评分 $\leq 2$  分且无单个分项评分 $>1$  分。（如表 3.1）

表 3.1 评估 UC 的 mayo 评分

|      | 0 分       | 1 分                     | 2 分                      | 3 分              |
|------|-----------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| 排便次数 | 正常        | 比正常增加 1-2 次/天           | 比正常增加 3-4 次/天            | 比正常增加 5 次以上/天    |
| 便血   | 未见出血      | 不到一般时间便中混血              | 大部分时间便中混血                | 一直存在出血           |
| 内镜表现 | 正常或无活动性病变 | 轻度病变（红斑、血管纹理模糊，粘膜轻度易脆性） | 中度病变：明显红斑，血管纹理消失，粘膜易脆，糜烂 | 重度病变：溃疡形成，自发性出血。 |

续表

表 3.1 评估 UC 的 mayo 评分

| 医 师 总 体评价 | 正常 | 轻度病变 | 中度病变 | 重度病变 |
|-----------|----|------|------|------|
|-----------|----|------|------|------|

注：评分 $\leq 2$ 分，且无单个分项评分 $>1$ 分，为临床缓解；3-5分轻度活动；6-10分中度活动；11-12分重度活动。

有效定义为评分相对于基线值的降幅 $\geq 30\%$ 以及 $\geq 3$ 分，而且便血的分项评分降幅 $\geq 1$ 分或该分项评分为0或1分。

### 3.6.2 HBI 评分

CD 的患者采用 HBI 评分（即简化的 CDAI 评分）评估患者 0 周与 14 周时的临床疗效。评分 $\leq 4$ 分为缓解期；5-8 分为中度活动期； $\geq 9$ 分为重度活动期。临床应答定义为评分相对于基线值的降幅 $\geq 3$ 分。临床缓解定义为评分 $\leq 4$ 分。（表 3.2）

表 3.2 评估 CD 的 HBI 评分（简化的 CDAI 评分）

| 临床表现 | 0 分           | 1 分 | 2 分 | 3 分 | 4 分 |
|------|---------------|-----|-----|-----|-----|
| 一般状况 | 好             | 稍差  | 差   | 不良  | 极差  |
| 腹痛   | 无             | 轻   | 中   | 重   | -   |
| 腹块   | 无             | 可疑  | 确定  | 伴触痛 | -   |
| 腹泻   | 稀便每日 1 次记 1 分 |     |     |     |     |
| 并发症  | 每种症状记 1 分     |     |     |     |     |

注： $\leq 4$ 分为缓解期；5-8 分为中度活动期； $\geq 9$ 分为重度活动期

CDAI: CD 活动指数

并发症包括关节痛、虹膜炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、阿弗他溃疡、裂沟、新瘻管和脓肿等。

### 3.6.3 mayo 内镜下评分

本研究 UC 患者内镜下表现采用 mayo 内镜下评分，评估 0 周与 14 周时的内镜下表现。粘膜愈合定义为 mayo 内镜评分 0-1 分。（表 3.3）

表 3.3 mayo 内镜下评分

| 评分  | 内镜下表现               |
|-----|---------------------|
| 0 分 | 正常或缓解               |
| 1 分 | 红斑、血管纹理模糊，粘膜轻度易脆性   |
| 2 分 | 明显红斑，血管纹理消失，粘膜易脆，糜烂 |
| 3 分 | 溃疡形成，自发性出血。         |

注：粘膜愈合定义为 mayo 内镜评分 0-1 分。

### 3.6.4SES-CD 评分

本研究中 CD 的患者采用简化内镜（SES-CD）评分，评估 0 周与 14 周时的内镜下表现。粘膜愈合的定义为 SES-CD 评分 0-1 分。（表 3.4）

表 3.4 SES-CD 评分

| 项目      | 0 分          | 1 分         | 2 分      | 3 分    |
|---------|--------------|-------------|----------|--------|
| 溃 瘍 大 无 | 阿弗他溃疡（直径     | 较大溃疡（0.5cm- | 大溃疡（直径 > |        |
| 小       | 0.1cm-0.5cm） | 2.0cm）      | 2.0cm）   |        |
| 溃 瘍 表 无 | <10%         | 10%-30%     | >30%     |        |
| 面范围     |              |             |          |        |
| 肠 段 受 无 | <50%         | 50%-75%     | >75%     |        |
| 累范围     |              |             |          |        |
| 狭窄      | 无            | 单发，内镜可通过    | 多发，内镜可通过 | 内镜不能通过 |

注：粘膜愈合的定义为 SES-CD 评分 0-1 分。

## 3.7 知情同意

使用生物制剂前向患者及家属充分告知药物的适应症、禁忌症、使用剂量、使用方案、起效时间、对比其他生物制剂及畅通药物的优缺点，可能的不良反应，治疗费用，后续复查检测病情进展的项目，征得患者及家属同意后签署用药知情同意书。

### 3.8 统计学方法

在独立性检验中,本研究根据不同的数据类型和数据分布采取不同的统计学检验方法。在连续型数据中,符合正态分布与方差齐性的数据进行 t 检验或方差分析,其中两样本比较应用 t 检验,多样本比较应用方差分析;不符合正态分布与方差齐性的数据进行秩和检验,其中两样本用 wilcoxon 秩和检验,多样本应用 kruskal-wallis 检验或 fridman 检验。在分类数据中,样本量充足的情况下(总样本量>40,每个格子样本量>5)应用卡方检验,否则应用校正的卡方检验或 fisher 确切概率法。依照疾病的亚组不同、应用药物不同,在分析药物效应时,本研究还进行了亚组分析。

在相关性分析中,根据连续数据根据符合正态分布与否,分别使用了 pearson 线性相关和 kendall 秩相关分析。

在推断基线维生素 D 水平与治疗效果关系时,我们以临床应答率、临床缓解率、黏膜愈合率作为指标指标,应用一般线性回归探究维生素 D 对治疗效果的关系及其效应大小。此外,为了探究其非线性关系,本研究还应用限制性立方样条拟合了非线性模型。样条本质上是一个分段多项式,但它一般要求每个分段点上连续并且二阶可导,这样可以保证曲线的平滑性。限制性 n 次立方样条的目的是拟合一条合适的非线性曲线。将数据分为 n+1 段,头尾两段用直线回归拟合,中间各段用 n 次项回归拟合,然后进一步施加限制,使得连续变量 X 在整个取值范围内呈现光滑的曲线。该模型可以很好地呈现数据间的非线性效应。截断点数是拟合限制性立方样条的超参数,需要在拟合模型前进行设定;赤池信息准则(AIC)是评价模型拟合的指标,模型的 AIC 越小,模型拟合越优。在限制性立方样条模型中,应用不同模型 AIC 的值选择最优的截断点数,并与可视化图形一同解释其潜在的非线性关系。此外,在上述两种模型中,均分别纳入了维生素 D 和某些混杂因素(用药、年龄、性别、疾病亚型等),以保证结果的稳健。最后,为了使数据可视化,本研究绘制了森林图和非线性趋势的图形。

本研究所有的统计分析及绘图应用了统计软件 SPSS(版本 25)或 R(版本 4.1.2)。

## 第4章. 结果

### 4.1 研究对象特点

纳入研究的患者共收录应用维得利珠单抗和乌司奴单抗的 IBD 患者共 85 例。根据疾病亚型分类，CD48 例，UC37 例。

在 UC 中，男性 15 例，女性 22 例；发病年龄中位数 43 岁；病史中位数 4 年；发病部位位于直肠（E1）1 人，左半结肠（E2）8 人，广泛结肠（E3）28 人。在既往史中，曾明确感染结核或潜伏结核的患者 2 人，既往肿瘤患者 6 人（肺癌 1 人，直肠癌 1 人，乳腺癌 2 人，脑膜瘤 1 人，乳腺纤维瘤 1 人），既往应用糖皮质激素患者 23 人。基线水平的 ESR 中位数（四分位数间距）为 24（23）。基线水平的 CRP 中位数（四分位数间距）为 6.7（29.8）。发病基线水平的白蛋白中位数（四分位数间距）为 34.5（7）。基线水平的血红蛋白中位数（四分位数间距）为 121（36）。基线水平维生素 D 中位数（四分位数间距）为 13.9（11.1）。基线的 mayo 评分中位数（四分位数间距）为 10（5）分。基线 mayo 内镜评分中位数（四分位数间距）为 3（1）分。基线水平无缓解期及轻度活动期患者，中度活动期患者 15 人，重度活动期患者 22 人。UC 患者中维生素 D 不足者 6 人（维得利珠单抗组 6 人，乌司奴单抗组 0 人），占 16%；维生素 D 缺乏患者 19 人，占 51%（维得利珠单抗组 17 人，乌司奴单抗组 2 人）；严重维生素 D 缺乏患者 12 人，占 32%（维得利珠单抗组 11 人，乌司奴单抗组 1 人）。（表 4.1）。

在 CD 中，男性 35 例，女性 13 例；发病年龄中位数 24.5 岁；病史中位数 4.5 年，发病部位位于末端回肠（L1）6 人，结肠（L2）5 人，回结肠（L3）37 人，没有累及上消化道（L4）的患者。在疾病特征方面，无狭窄无穿透患者 23 人（B1），仅肠道狭窄患者 18 人（B2），仅穿透患者 0 人（B3），狭窄合并穿透患者 7 人（B2+B3），有肛周疾病（P）患者 39 人。在既往史中，曾明确感染结核或潜伏结核的患者 11 人，既往肿瘤患者 2 人（其中鼻咽癌 1 人，甲状腺乳头状瘤 1 人），既往应用糖皮质激素患者 22 人。基线水平 ESR 中位数（四分位数间距）为 35.3（43.2），基线水平 CRP 中位数（四分位数间距）为 11.2(50)，基线水平白蛋白中位数（四分位数间距）为 36.4（6.3），基线水平血红蛋白中位

数（四分位数间距）为 121（31.2），基线水平维生素 D 中位数（四分位数间距）为 9.1（8.5），基线的 HBI 评分中位数（四分位数间距）为 8（4.2）。SES-CD 评分中位数（四分位数间距）为 7（3）。缓解期患者 12 人，中度活动期患者 25 人，重度活动期 11 人。维生素 D 不足 4 人，维生素 D 缺乏 17 人，严重维生素 D 缺乏 27 人。（表 4.2）。

所有患者维生素 D 水平均小于正常值，UC 患者维生素 D 中位数为 13.9ng/ml，CD 患者维生素 D 中位数为 9.1ng/ml，CD 患者平均维生素 D 水平低于 UC 患者。其中维生素 D 不足 10 人（CD: 4; UC: 6），占 11.7%；维生素 D 缺乏 36 人（CD: 17; UC: 19），占 42.4%；严重维生素 D 缺乏 39 人（CD: 27; UC: 12），占 45.9%，CD 患者维生素 D 严重缺乏占比更高，UC 患者中维生素 D 缺乏比例更大。不同维生素 D 分级与不同疾病亚型之间差异具有统计学意义（ $P=0.048$ ）。（表 4.3）

表 4.1 UC 患者的临床基线数据

| 变量              | 用药类型                      |                           |                         |                  | 维生素 D 分级         |                   |                   | P 值 <sup>2</sup> |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
|                 | 总体<br>N = 37 <sup>1</sup> | 维得利珠                      | 乌司奴单抗                   | P 值 <sup>2</sup> | 维生素 D 不足         | 维生素 D 缺乏          | 维生素 D 严重缺乏        |                  |
|                 |                           | 单抗<br>N = 34 <sup>1</sup> | 抗<br>N = 3 <sup>1</sup> |                  | N=6 <sup>1</sup> | N=19 <sup>1</sup> | N=12 <sup>1</sup> |                  |
| 性别,n(%)         |                           |                           |                         | 0.30             |                  |                   |                   | 0.2              |
| 男               | 15(41%)                   | 15(44%)                   | 0(0%)                   |                  | 4 (67%)          | 8 (42%)           | 3 (25%)           |                  |
| 女               | 22(59%)                   | 19(56%)                   | 3(100%)                 |                  | 2 (33%)          | 11 (58%)          | 9 (75%)           |                  |
| 年龄,中位数<br>(IQR) | 43.0(25.0)                | 47.0(24.5)                | 33.0(7.0)               | 0.11             | 59.0<br>(9.5)    | 42.0 (17.0)       | 39.0 (31.5)       | 0.11             |
| 病史/年,中位数(IQR)   | 4.0(5.0)                  | 4.5(5.8)                  | 2.0(1.2)                | 0.20             | 5.0 (5.8)        | 3.0 (6.5)         | 4.0 (4.9)         | 0.7              |
| 发 病 部<br>位,n(%) |                           |                           |                         | 0.088            |                  |                   |                   | >0.9             |
| E1              | 1(2.7%)                   | 0(0%)                     | 1(33%)                  |                  | 0 (0%)           | 1 (5.3%)          | 0 (0%)            |                  |

续表

表 4.1 UC 患者的临床基线数据

|                              |                 |                 |                 |           |                 |              |                 |       |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|-----------------|--------------|-----------------|-------|
| E2                           | 8(22%)          | 8(24%)          | 0(0%)           |           | 1 (17%)         | 5 (26%)      | 2 (17%)         |       |
| E3                           | 28(76%)         | 26(76%)         | 2(67%)          |           | 5 (83%)         | 13 (68%)     | 10 (83%)        |       |
| 既往 结<br>核,n(%)               | 2(5.4%)         | 2(5.9%)         | 0(0%)           | ><br>0.90 | 0 (0%)          | 1 (5.3%)     | 1 (8.3%)        | >0.9  |
| 既往 肿<br>瘤,n(%)               | 6(16%)          | 5(15%)          | 1(33%)          | 0.40      | 1 (17%)         | 5 (26%)      | 0 (0%)          | 0.2   |
| 既往 用 激<br>素,n(%)             | 23(62%)         | 21(62%)         | 2(67%)          | ><br>0.90 | 5 (83%)         | 11 (58%)     | 7 (58%)         | 0.6   |
| ESR, 中位数<br>(IQR)            | 24.0<br>(23.0)  | 23.5 (22.2)     | 37.0<br>(47.0)  | 0.5       | 29.0<br>(25.8)  | 23.0 (23.5)  | 31.0<br>(16.8)  | >0.9  |
| CRP, 中位数<br>(IQR)            | 6.7 (29.8)      | 6.1 (20.0)      | 31.8<br>(22.7)  | 0.3       | 4.1 (9.3)       | 8.7 (30.2)   | 5.3 (34.5)      | 0.4   |
| 白蛋白,中位<br>数(IQR)             | 34.5 (7.0)      | 34.7 (6.7)      | 30.6 (0.9)      | 0.048     | 33.8 (4.9)      | 36.8 (7.8)   | 32.3 (6.4)      | 0.016 |
| 血红蛋白,中<br>位数(IQR)            | 121.0<br>(36.0) | 121.5<br>(34.2) | 101.0<br>(24.0) | 0.4       | 138.5<br>(55.2) | 122.0 (29.0) | 114.0<br>(37.2) | 0.14  |
| 维生素 D,中<br>位数(IQR)           | 13.9<br>(11.1)  | 13.8 (11.2)     | 16.0 (5.7)      | 0.9       | 21.0 (2.1)      | 15.5 (4.7)   | 6.7 (1.9)       |       |
| Mayo 评分,<br>中位数(IQR)         | 8.0(4.2)        | 8.0(4.0)        | 8.0(4.0)        | 0.60      | 7.5<br>(4.75)   | 10 (5)       | 9.5(4.25)       | 0.67  |
| Mayo 内 镜<br>下评分,中位<br>数(IQR) | 3 (1)           | 3 (1)           | 3 (0.5)         | 0.70      | 3 (0.75)        | 3 (1)        | 3 (1)           | 0.72  |
| 疾病活动度                        |                 |                 |                 | >0.9      |                 |              |                 | 0.4   |
| 缓解期                          | 0               | 0               | 0               |           | 0               | 0            | 0               |       |
| 轻度活动期                        | 0               | 0               | 0               |           | 0               | 0            | 0               |       |
| 中度活动期                        | 15 (41%)        | 14 (41%)        | 1 (33%)         |           | 4 (67%)         | 6 (32%)      | 5 (42%)         |       |

续表

表 4.1 UC 患者的临床基线数据

|                    |          |          |         |         |          |         |
|--------------------|----------|----------|---------|---------|----------|---------|
| 重度活动期              | 22 (59%) | 20 (59%) | 2 (67%) | 2 (33%) | 13 (68%) | 7 (58%) |
| 维生素 D 分<br>级, n(%) | >0.9     |          |         |         |          |         |
| 维生素 D 不<br>足       | 6 (16%)  | 6 (18%)  | 0 (0%)  |         |          |         |
| 维生素 D 缺<br>乏       | 19 (51%) | 17 (50%) | 2 (67%) |         |          |         |
| 维生素 D 严<br>重缺乏     | 12 (32%) | 11 (32%) | 1 (33%) |         |          |         |

1 均数(标准差)or 中位数(四分位数间距)or 频率(%)

2 根据不同数据应用了 Fisher's 确切概率法、Wilcoxon 秩和检验或卡方检验。

表 4.2 CD 患者的临床基线数据

| 变量            | 总体<br>N=48 <sup>1</sup> | 用药类型                    |                            | P 值 <sup>2</sup> | 维生素 D 分级         |                   |                          | P 值 <sup>2</sup> |
|---------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------------|------------------|
|               |                         | 维 得 利 珠                 |                            |                  | 维生素 D 不足         | 维生素 D 缺乏          | 维生素 D 严                  |                  |
|               |                         | 单抗<br>N=15 <sup>1</sup> | 乌司奴单抗<br>N=33 <sup>1</sup> |                  | N=4 <sup>1</sup> | N=17 <sup>1</sup> | 重缺乏<br>N=27 <sup>1</sup> |                  |
| 性别,n(%)       |                         |                         |                            | 0.50             |                  |                   |                          | 0.9              |
| 男             | 35(73%)                 | 10(67%)                 | 25(76%)                    |                  | 3 (75%)          | 13 (76%)          | 19 (70%)                 |                  |
| 女             | 13(27%)                 | 5(33%)                  | 8(24%)                     |                  | 1 (25%)          | 4 (24%)           | 8 (30%)                  |                  |
| 年龄,中位数(IQR)   | 24.5(17.0)              | 26.0(15.0)              | 23.0(10.0)                 | 0.20             | 35.0 (15.0)      | 24.0 (18.0)       | 24.0 (8.0)               | 0.4              |
| 病史/年,中位数(IQR) | 4.5(6.2)                | 7.0(6.0)                | 4.0(5.0)                   | 0.30             | 7.5 (5.6)        | 5.0 (7.0)         | 4.0 (4.5)                | 0.7              |
| 发病年龄          |                         |                         |                            | 0.8              |                  |                   |                          | 0.3              |
| A1 (<16 岁)    | 2 (4.2%)                | 1 (6.7%)                | 1 (3.0%)                   |                  | 0 (0%)           | 2 (12%)           | 0 (0%)                   |                  |
| A2 (16-40 岁)  | 39 (81%)                | 12 (80%)                | 27 (82%)                   |                  | 3 (75%)          | 12 (71%)          | 24 (89%)                 |                  |
| A3 (>40 岁)    | 7 (15%)                 | 2 (13%)                 | 5 (15%)                    |                  | 1 (25%)          | 3 (18%)           | 3 (11%)                  |                  |
| 发病部位,n(%)     |                         |                         |                            | 0.70             |                  |                   |                          | 0.7              |
| L1            | 6(12%)                  | 1(6.7%)                 | 5(15%)                     |                  | 0 (0%)           | 3 (18%)           | 3 (11%)                  |                  |

续表

表 4.2 CD 患者的临床基线数据

|                 |             |             |              |      |             |             |             |       |
|-----------------|-------------|-------------|--------------|------|-------------|-------------|-------------|-------|
| L2              | 5(10%)      | 1(6.7%)     | 4(12%)       |      | 1 (25%)     | 2 (12%)     | 2 (7.4%)    |       |
| L3              | 37(77%)     | 13(87%)     | 24(73%)      |      | 3 (75%)     | 12 (71%)    | 22 (81%)    |       |
| 狭窄或穿透           |             |             |              | 0.4  |             |             |             | 0.4   |
| 非狭窄非穿透（B1）,n(%) | 23 (48%)    | 5 (33%)     | 18 (55%)     |      | 1 (25%)     | 9 (53%)     | 13 (48%)    |       |
| 狭窄（B2）,n(%)     | 18 (38%)    | 7 (47%)     | 11 (33%)     |      | 1 (25%)     | 7 (41%)     | 10 (37%)    |       |
| 穿透（B3）,n(%)     | 0           | 0           | 0            |      | 0           | 0           | 0           |       |
| B2+B3,n(%)      | 7 (15%)     | 3 (20%)     | 4 (12%)      |      | 2 (50%)     | 1 (5.9%)    | 4 (15%)     |       |
| 肛周疾病（P）,n(%)    | 39(83%)     | 10(67%)     | 29(91%)      | 0.09 | 2（50%）      | 13（76.47%）  | 24（88.89%）  | 0.10  |
| 既往结核,n(%)       | 11(23%)     | 2(13%)      | 9(27%)       | 0.50 | 1 (25%)     | 7 (41%)     | 3 (11%)     | 0.08  |
| 既往肿瘤,n(%)       | 2(4.2%)     | 1(6.7%)     | 1(3.0%)      | 0.50 | 1 (25%)     | 1 (5.9%)    | 0 (0%)      | 0.066 |
| 既往用激素,n(%)      | 22(46%)     | 7(47%)      | 15(45%)      | 0.90 | 2 (50%)     | 4 (24%)     | 16 (59%)    | 0.062 |
| ESR，中位数(IQR)    | 35.5(43.2)  | 48.0 (65.0) | 35.0 (40.0)  | 0.3  | 36.0 (36.8) | 17.0 (59.0) | 38.0 (36.0) | 0.8   |
| CRP，中位数(IQR)    | 11.2(50.0)  | 9.0 (23.9)  | 13.6 (53.1)  | 0.3  | 20.9 (53.4) | 9.2 (50.5)  | 17.6 (39.2) | 0.5   |
| 白蛋白，中位数(IQR)    | 36.4 (6.3)  | 38.4 (7.4)  | 36.4 (5.4)   | 0.6  | 40.0 (3.1)  | 37.6 (6.4)  | 36.2 (7.0)  | 0.13  |
| 血红蛋白，中位数        | 121.0(31.2) | 114.0       | 125.0 (29.0) | 0.6  | 139.5(20.5) | 131.0(28.0) | 115.0(32.0) | 0.2   |

| 续表             |           | 表 4.2 CD 患者的临床基线数据 |           |      |            |            |           |        |
|----------------|-----------|--------------------|-----------|------|------------|------------|-----------|--------|
| (IQR)          |           | (32.5)             |           |      |            |            |           |        |
| 维 生 素 D， 中 位 数 | 9.1 (8.5) | 8.0 (9.4)          | 9.8 (7.9) | 0.6  | 23.7 (1.8) | 14.9 (1.6) | 6.9 (2.0) | <0.001 |
| (IQR)          |           |                    |           |      |            |            |           |        |
| HBI 评分         | 8.0(4.2)  | 8.0(6.0)           | 8.0(4.0)  | 0.60 | 9.5 (3.8)  | 6.0 (4.0)  | 8.0 (3.5) | 0.4    |
| SES-CD 内镜评分    | 7 (3)     | 7 (2)              | 6 (2)     | 0.2  | 6.5 (1.75) | 6 (2)      | 7 (2.5)   | 0.30   |
| 疾病活动度          |           |                    |           | 0.2  |            |            |           | 0.2    |
| 缓解期            | 12 (25%)  | 6 (40%)            | 6 (18%)   |      | 1 (25%)    | 7 (41%)    | 4 (15%)   |        |
| 中度活动期          | 25 (52%)  | 5 (33%)            | 20 (61%)  |      | 1 (25%)    | 7 (41%)    | 17 (63%)  |        |
| 重度活动期          | 11 (23%)  | 4 (27%)            | 7 (21%)   |      | 2 (50%)    | 3 (18%)    | 6 (22%)   |        |
| 维生素 D 分级， n(%) |           |                    |           | >0.9 |            |            |           |        |
| 维生素 D 不足       | 4 (8.3%)  | 1 (6.7%)           | 3 (9.1%)  |      |            |            |           |        |
| 维生素 D 缺乏       | 17 (35%)  | 5 (33%)            | 12 (36%)  |      |            |            |           |        |
| 维生素 D 严重缺乏     | 27 (56%)  | 9 (60%)            | 18 (55%)  |      |            |            |           |        |

1 均数(标准差)or 中位数(四分位数)or 频率(%)  
2 根据不同数据应用了 Fisher's 确切概率法、Wilcoxon 秩和检验或卡方检验。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/266153042202010051>