doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2504199

综述

生物制剂与治疗药物监测在儿童炎症性肠病中的研究进展

潘婷婷[1]　杨红兰[1]　综述　　周仕海[2]　孙慧[1]　审校

（1.贵州医科大学附属医院儿科，贵州贵阳　550004；2.贵航贵阳医院药学部，贵州贵阳　550001）

［摘要］儿童炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）发病率逐年上升，亚洲地区早发型病例比例尤为突出。糖皮质激素、免疫抑制剂等传统治疗手段疗效有限且不良反应显著，而生物制剂的应用已大幅改善患儿缓解率及生活质量。治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）通过评估药物谷浓度和抗药抗体水平，可实现个体化剂量优化，降低药物免疫原性并延长使用持续性。但TDM仍面临标准化不足、儿童特异性浓度阈值缺乏等问题。该文综述生物制剂及TDM在儿童IBD中的研究进展，为儿童IBD精准治疗提供参考。

［中国当代儿科杂志，2025，27（12）：1556-1562］

［关键词］炎症性肠病；生物制剂；抗肿瘤坏死因子-α；治疗药物监测；个体化治疗；儿童

Research progress on biologics and therapeutic drug monitoring in pediatric inflammatory bowel disease

PAN Ting-Ting, YANG Hong-Lan, ZHOU Shi-Hai, SUN Hui. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China (Sun H, Email: 514581665@qq.com)

Abstract: The incidence of pediatric inflammatory bowel disease (IBD) is rising, with an especially high proportion of early-onset cases in Asia. Conventional treatments such as glucocorticoids and immunosuppressants have limited efficacy and notable adverse effects, whereas biologic therapies substantially improve remission rates and quality of life. Therapeutic drug monitoring (TDM), by assessing trough concentrations and anti-drug antibodies, enables individualized dose optimization, reduces immunogenicity, and prolongs treatment persistence. However, challenges remain, including insufficient standardization and the lack of pediatric-specific concentration thresholds. This review summarizes recent advances in biologics and TDM in pediatric IBD to inform precision treatment.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(12): 1556-1562]

Key words: Inflammatory bowel disease; Biologics; Anti-tumor necrosis factor-α; Therapeutic drug monitoring; Individualized therapy; Child

儿童炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）是一类以慢性肠道炎症为特征的免疫相关疾病，主要包括克罗恩病（Crohn's disease, CD）、溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）及未分型IBD[1]。近年全球儿童IBD发病率持续上升，其中早发型（≤6岁）占比达15%~20%，中国年发病率增速更是欧美国家的两倍以上[2]。这一流行病学变化已对儿童生长发育与长期健康构成严峻挑战，常引发生长迟缓、营养不良和骨代谢异常等问题[3]。

传统治疗以糖皮质激素和免疫抑制剂为主，虽可短期控制炎症，但长期应用不良反应显著，表现为生长抑制、感染风险升高及药物依赖[4]。研究显示，糖皮质激素治疗超过1年的患儿中，约30%出现身高标准差评分下降≥1.0，且疾病复发率高达60%[5]。分子靶向生物制剂的临床应用显著改善了儿童IBD的治疗结局。其中，抗肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α）类药物［如英夫利

［收稿日期］2025-04-30；［接受日期］2025-11-05

［基金项目］贵州省卫生健康委科学技术基金项目（gzwkj2024-424）。

［作者简介］潘婷婷，女，硕士研究生，住院医师。

［通信作者］孙慧，女，副主任医师。Email：514581665@qq.com。

昔单抗（infliximab, IFX）、阿达木单抗（adalimumab, ADA）］可将CD患儿诱导缓解率提升至80%~90%，并减少手术率与住院率[6]。针对难治病例，双重生物制剂或生物制剂与小分子靶向药物联用已显示潜在治疗价值[7]。此外，维得利珠单抗（vedolizumab, VDZ）、乌司奴单抗（ustekinumab, UST）等新型制剂通过作用于不同靶点扩展了治疗选择，在真实世界研究中显示出良好安全性[8]。

欧美国家已建立完善的国家级登记系统和早期干预策略，生物制剂使用率达60%~70%，多数地区已实现低手术率、低激素依赖的长期管理目标[9]。相比之下，亚洲地区生物制剂的广泛应用仍受多重因素限制。儿童因体表面积大、代谢率高，标准剂量下易出现药物暴露不足；同时，地区性传染病负担（如结核病）及遗传差异（如*NUDT15*基因多态性）增加了免疫抑制治疗的安全性考量。据报道，约40%的患儿使用标准剂量IFX后仍无法达到有效治疗阈值[10-11]。

治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）通过动态检测血药浓度与抗药抗体水平，为剂量调整与药物替换提供依据。儿童IBD研究证实，主动TDM可显著提升疾病持续缓解率并降低免疫原性风险[12]。TDM对早期剂量优化与延长治疗疗效具有重要价值。Hoelz等[13]研究发现，早期联用免疫调节剂并辅以TDM指导，能显著延长治疗有效期，降低继发性失效风险。Jongsma等[14]则指出，10岁以下患儿因药物清除率较高，需实施更密集的剂量监测与调整，以确保血药浓度达到有效治疗阈值。

本文系统综述了生物制剂及TDM在儿童IBD中的研究进展，重点探讨药代动力学特征及TDM在疗效优化中的作用，旨在为儿童IBD的精准与安全治疗提供循证依据。

1　生物制剂在儿童IBD中的临床应用进展

1.1　抗TNF-α类药物的突破与局限

目前，抗TNF-α类生物制剂是儿童IBD的首选治疗方案，主要药物包括IFX和ADA。作为首个获批用于儿童IBD的嵌合型单克隆抗体，IFX可中和可溶性及跨膜型TNF-α，从而抑制肠道炎症反应，其在CD患儿中的诱导缓解率达80%~90%，UC患儿内镜应答率为60%~70%，而联合免疫调节剂（如硫唑嘌呤）可将抗药抗体发生率从30%降至12%，并延长缓解期[15]。

然而，抗TNF治疗在儿童中仍面临多重挑战。首先，感染风险增加，亚洲地区结核再激活率可达1.2%~3.5%，因此高发地区需实施双重筛查[16]。其次，约7.5%的CD患儿会出现矛盾性银屑病，尤其是伴肛周病变者更常见[17]。此外，儿童药代动力学差异显著，常出现标准剂量下药物暴露不足。ADA作为全人源化抗TNF-α抗体，通过阻断TNF-α信号通路发挥抗炎作用，适用于中重度儿童IBD，尤其是激素或免疫调节剂无效/不耐受者。其皮下注射给药方式便捷，诱导缓解率约34.5%，且维持期谷浓度>7.5 mg/L与1年持续缓解率呈正相关[18]。青春期前患儿接受ADA治疗1年后，身高评分平均提升0.4分，生长迟缓得到显著改善[19]。ADA常见不良反应为注射部位红肿、丙氨酸氨基转移酶升高[20]及皮肤病变，其中银屑病发生率为39%，低于IFX的59.5%[21]。此外，ADA免疫原性较低，抗药抗体产生率约5.3%，但仍有约30%的患儿需将剂量增至每周40 mg以维持疗效，联合免疫调节剂可进一步降低免疫原性风险[22]。

青春期患儿因性激素和生长激素水平升高，肝肠代谢酶活性增强，导致生物制剂清除率升高。对于快速生长期患儿，临床常需依据Tanner分期动态调整给药剂量及监测频率，以避免药物暴露不足。总体而言，抗TNF-α药物显著改善了儿童IBD的长期管理，但剂量个体化和TDM仍是优化疗效的关键。

1.2　新型生物制剂的临床探索

随着IBD发病机制研究的深入，针对新型免疫通路的生物制剂（如VDZ、UST）逐步应用于儿童IBD治疗。其中，VDZ作为肠道选择性α4β7整合素抑制剂，可阻断淋巴细胞向肠道黏膜迁移，避免免疫抑制[7]。尽管VDZ用于儿童IBD尚属超说明书用药，但其在抗TNF治疗失败患儿中疗效确切。真实世界研究表明，VDZ在儿童IBD生物制剂治疗中的占比逐年上升，短期缓解率可达65%~68%，CD患儿1年无复发率为29%，UC患儿为16%[23]。2年随访结果进一步证实，36%的CD和47%的UC患儿经VDZ治疗后可维持长期缓解，且未见严重不良事件报道，感染风险较低[24]。综上，VDZ凭借其肠道特异性作用及良好的耐受性，已成为抗TNF治疗失败后安全有效的替代选择。

UST通过抑制白细胞介素（interleukin, IL）

-12/IL-23 通路发挥抗炎作用，IL-23 与肠道屏障破坏密切相关，UST 可通过阻断其信号转导减少促炎因子释放，从而缓解肠道炎症[25]。研究显示，UST 在儿童 CD 患者中 24 周临床缓解率达 68%，内镜应答率为 52%[26]。目前 UST 已获批用于 6 岁以上中重度 CD 儿童，UC 适应证仍处于Ⅲ期临床试验阶段[27]。欧洲克罗恩病和结肠炎组织及欧洲儿科胃肠病学协会指南推荐其为抗 TNF 治疗失败后的二线药物。其用药方案按体重分层：诱导期体重<40 kg 患儿予 260 mg，40~80 kg 患儿予 390 mg，>80 kg 患儿予 520 mg)；维持期每 8~12 周皮下注射 1 次[28]。此外，双重生物制剂及生物制剂与小分子药物联合治疗也逐渐成为研究热点。例如，抗 TNF 药物联合 UST 治疗难治性 CD 患儿，12 个月缓解率达 63%，但不良事件发生率为 47%，其中 8% 为严重不良事件[7]。另有研究显示，VDZ 与 JAK 抑制剂托法替布联用可使粪钙卫蛋白下降 50% 的患儿比例提升至 58%，但该方案的安全性与有效性仍需多中心临床研究进一步验证[26]。

1.3 现阶段挑战与大数据支持下的优化方向

目前生物制剂在儿童 IBD 治疗中虽取得显著进展，但其疗效个体差异大，主要影响因素包括药物清除率升高、抗药抗体产生，以及生长发育对药代动力学的影响。药物浓度在谷浓度以上可显著提高缓解率并降低免疫原性；反之，药物暴露不足不仅疗效下降，还易诱导抗体生成导致继发性失效。青春期患儿因激素水平变化或体重快速增长，需更频繁地调整剂量并密切监测，以保障治疗有效性。

近年来，大数据平台的建立为儿童 IBD 个体化管理提供了关键技术支撑。国际数据库（如 PIBD-SETQuality、ImproveCareNow）整合了多地区儿童 IBD 患者的临床资料、用药剂量、血药浓度及疗效结局数据，为研究者提供了真实世界研究基础。这些平台通过机器学习和多变量建模，揭示药物暴露–疗效–安全性之间的关联规律，为制定不同年龄段儿童的 TDM 阈值和剂量优化模型提供了参考。未来研究可基于现有数据进一步构建动态剂量推荐系统，实现 TDM 与人工智能驱动的精准用药决策。

综上，儿童 IBD 的生物制剂治疗正逐步向精准化、个体化方向发展。通过将 TDM 与大数据分析有机结合，能有效降低免疫原性和药物失效风险，实现疾病长期安全控制与生长发育改善，为儿童 IBD 患者提供更优化的治疗路径。

2 TDM 基本概念与检测方法

TDM 通过动态检测血药浓度及抗药抗体水平，指导个体化用药。其核心目标是使药物暴露维持在最佳治疗窗内，实现疗效最大化与毒性最小化[29]。TDM 可识别药物过量或代谢异常，减少毒性反应；通过主动监测抗药抗体生成延长生物制剂的治疗周期[30]；同时能帮助医生依据监测结果调整剂量或更换药物，提高治疗成功率[31]。目前常用的 TDM 检测技术包括酶联免疫吸附分析（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）、化学发光免疫分析（chemiluminescence immunoassay, CLIA）、高效液相色谱法（high performance liquid chromatography, HPLC）及现场快速检验（point-of-care testing, POCT）（表 1）。

表 1 TDM 常用检测技术的特点

检测技术	优势	局限	改进方向
ELISA	成本低，技术成熟，适用广泛	低浓度灵敏度不足，易受抗体干扰	与 POCT 联合初筛+复核，提高效率与准确性[32]
CLIA	灵敏度高，抗干扰强	成本高，依赖专用设备	推广 WHO 参比品校准，提高结果可比性[33]
HPLC	特异性高，可区分游离药物	操作复杂，检测时间长	优化自动化样品前处理[34]
POCT	检测速度快，适合急诊或门诊	检测范围窄，高浓度样本需复检	优化芯片技术，扩展检测范围[35]

注：[ELISA] 酶联免疫吸附分析；[CLIA] 化学发光免疫分析；[HPLC] 高效液相色谱法；[POCT] 现场快速检验；[WHO] 世界卫生组织；[TDM] 治疗药物监测。

尽管检测技术不断发展，TDM 的临床应用仍面临多种挑战。一方面，不同检测方法的灵敏度和特异性差异显著，如 ELISA 在低样本浓度时易出现假阴性，HPLC 虽特异性高但存在成本高、结果可比性差的问题。另一方面，缺乏统一标准，如 IFX 的有效谷浓度在不同疾病类型中差异显著（CD≥5 μg/mL vs UC≥3.5 μg/mL），而抗药抗体的判定阈值亦无共识。此外，儿童代谢旺盛、药物分

布容积大，标准剂量下常出现药物暴露不足，而现有检测方法未充分考虑该特征[14]。

POCT技术虽实现快速检测，但因检测范围有限且结果需实验室复核，限制了临床实时决策。为提升TDM临床价值，可从4个方面进行优化：一是制定国际共识下的统一检测流程，优先推广高灵敏度检测方法；二是建立多中心参考值数据库，纳入儿童年龄、体重等分层数据，优化个体化监测方案；三是结合疾病活动指数与粪钙卫蛋白等生物标志物进行综合评估；四是推动检测数据互通互联，构建跨中心共享平台。TDM已成为IBD领域精准医学的重要工具，对推动儿童IBD治疗向标准化、个体化发展具有深远意义。

3　分层监测策略的循证实践

TDM主要包括反应性监测与主动性监测两种模式。反应性TDM在患者症状复发或生物标志物升高时启动，通过检测药物谷浓度和抗药抗体水平明确疗效下降机制，从而指导剂量调整或药物更换[36]。例如，当CD患者IFX谷浓度<3 μg/mL且无抗药抗体时，增加剂量可显著恢复疗效[37]。该模式成本效益较高，被多项指南推荐，可避免不必要的药物升级，节省治疗成本[38]。主动性TDM则强调病情稳定期定期监测药物浓度，以预防疗效下降和免疫原性发生。基于谷浓度的IFX治疗试验研究表明，IBD患者定期监测IFX浓度可将1年持续缓解率从65%提升至88%，同时降低抗药抗体发生率[12]。然而，成人研究结果存在差异，基于TDM的IFX治疗相关研究表明，主动性监测虽能降低成本，但对缓解率无显著提升作用[39]。

基于谷浓度的IFX治疗试验将其维持期目标谷浓度设定为3~7 μg/mL[12]，韩国的一项队列研究则建议5~10 μg/mL[40]。两项研究提出的IFX谷浓度目标范围存在差异，这直接导致临床决策面临矛盾：若采用较低阈值（如3 μg/mL），可能漏检需剂量调整的患者；若采用较高阈值（如10 μg/mL）则可能导致部分患者过度治疗。[12]。同样，ADA在UC与CD患者中的目标浓度范围（5~8 μg/mL vs 8~12 μg/mL）也存在差异，进一步加剧了临床结局的差异[41]。此外，检测方法的技术差异影响结果可比性，如CLIA检测高浓度样本时结果比ELISA低20%~30%[33]，抗体检测敏感性亦差异明显（ELISA约75%，CLIA可达95%）[41]。这些都可能导致剂量调整错误，影响多中心数据一致性。

为提升TDM的科学性与实用性，未来需通过生物标志物（如粪钙卫蛋白）或疾病表型分层，结合贝叶斯算法等动态模型制定个体化阈值[42]。同时，通过国际标准品校准及高精度方法（如液相色谱–串联质谱法）实现检测一致化并提高精度。TDM的分层实施有望成为儿童IBD治疗的核心环节，为实现疗效稳定与免疫原性控制提供循证支持。

4　儿童TDM的特殊考量与策略

在儿童IBD患者中的体重与药物清除率密切相关。儿童代谢速率高于成人，体表面积与体重比值更高，尤其体重<40 kg者药物清除率更高，导致IFX等生物制剂在标准剂量下暴露不足，增加治疗失败风险。研究显示，IFX谷浓度低于5 μg/mL时，患者1年复发风险增加2倍[11]。因此需实施个体化剂量调整，如将IFX剂量由5 mg/kg增至10 mg/kg，并在诱导期开展早期TDM以优化药物暴露[43]。青春期患儿受性激素波动影响药物代谢，建议结合Tanner分期动态调整监测频率[5]。研究发现，第2、6、14周监测IFX谷浓度可预测长期疗效，且第14周谷浓度≥28 μg/mL与黏膜愈合显著相关[11]。因此，为维持期目标谷浓度建议IFX≥5~10 μg/mL、ADA≥10~12 μg/mL，可显著提高持续缓解率。

随着精准医疗工具的应用，TDM的个性化水平进一步提升。基于贝叶斯算法的剂量建模可整合体重、炎症标志物等参数，动态预测剂量需求，使85%的患儿达到目标浓度[42]。个体化仪表板能实时整合TDM数据并生成剂量建议，将剂量调整准确率提高40%[44]。此外，微生物标志物为TDM提供了新方向。Ventin-Holmberg等[45]研究发现，基线瘤胃球菌丰度>0.1%的患儿对IFX反应更佳，为TDM决策提供了生物学依据。尽管这些新兴工具仍需验证，但在降低经验误差、提高治疗持续性方面展现出显著潜力。

5　新型生物制剂中的TDM探索

新型生物制剂VDZ和UST的TDM研究逐渐成为热点。VDZ的清除率与临床缓解密切相关，较高的谷浓度与黏膜愈合率及药物持续使用率显著相关[46]。由于其免疫原性极低[47]，目前尚未形成统一的谷浓度阈值，因此临床指南暂不推荐对其

进行常规监测，而更强调关注药物清除率与疾病活动度的动态关联。

CD 患者第 8 周 UST 谷浓度≥3.9 μg/mL、UC 患者≥3.7 μg/mL 时，与临床缓解率和黏膜愈合率密切相关[47]；维持期谷浓度>1 μg/mL 则与持续缓解相关[49]。尽管现有证据多来源于观察性研究，缺乏标准化阈值及前瞻性验证[50]，但 TDM 仍为 UST 的精准用药提供了理论支持。肥胖患儿因药物清除率升高需调整剂量，进一步强调了个体化治疗策略的重要性。未来，应结合生物标志物与主动 TDM，探索延长药物使用持续性、优化治疗疗效的可行路径。

6　总结与展望

生物制剂与 TDM 的联合应用可显著改善儿童 IBD 的临床结局，但仍面临儿童特异性证据不足、检测标准化缺失及资源分配不均等挑战。研究发现，IFX 早期强化治疗可使 1 年无激素缓解率提升至 89%，但亚洲地区高结核感染率与 *NUD15* 基因变异风险增加了治疗复杂性[10]。尽管主动 TDM 能降低药物免疫原性，但 ELISA 与 CLIA 检测技术的灵敏度差异导致阈值标准混乱，约 40% 患儿可能因检测结果误判出现剂量调整不当[41]。此外，UST 等新型生物制剂的儿童适应证尚在拓展，长期安全性数据缺乏，进一步加剧了临床决策的不确定性。

为突破上述瓶颈，未来需通过多学科协作、技术创新与政策支持构建系统性解决方案。首先，国际多中心研究对建立儿童专属标准至关重要，依托儿童 IBD 安全、疗效、治疗及护理质量改进网络（PIBD-SETQuality）数据库可帮助明确不同疾病类型的药物浓度阈值（如 CD 中 IFX≥5 μg/mL、UC 中≥3.5 μg/mL），并通过长期随访评估生物制剂对儿童生长发育及骨代谢的影响[18]。其次，检测技术创新需聚焦 POCT、液相色谱–串联质谱法及微流控芯片技术的整合应用。第三，精准医疗整合需结合遗传药理学和微生物组学技术，例如通过 *NUD15* 基因筛查可有效降低硫唑嘌呤的毒性风险，利用贝叶斯算法优化剂量达标率，进一步提升治疗效果[45]。最后，资源适配策略需结合地区差异分层实施。高收入地区可采用主动 TDM 结合人工智能预测模型；中低收入地区则以反应性 TDM 及低成本基因快检为主，同时通过生物类似药降低治疗成本，提升患儿生活质量[38]。

总之，实现以上目标亟需政策支持与跨学科协作双向驱动。世界卫生组织、欧洲克罗恩病和结肠炎组织等国际组织应制定儿童 TDM 标准化手册，统一采样流程与抗体报告规范，通过参比品校准减少实验室间差异，同时需联合开发个体化治疗系统，整合药物浓度、基因及微生物组信息，推动儿童 IBD 治疗从经验驱动向精准导航转变。

作者贡献声明：潘婷婷负责整体文章构思、撰写；杨红兰负责文章结构设计及修改；周仕海参与参考文献的收集与分析及审校；孙慧参与文章设计、修改，负责审校。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Green Z, Ashton JJ, Rodrigues A, et al. Sustained increase in pediatric inflammatory bowel disease incidence across the South West United Kingdom over the last 10 years[J]. Inflamm Bowel Dis, 2024, 30(12): 2271-2279. PMID: 38372691. DOI: 10.1093/ibd/izad302.

[2] 官德秀, 吴捷, 张晶, 等. 儿童溃疡性结肠炎临床特征及早期复发危险因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(7): 660-665. PMID: 35768353. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220401-00271.

[3] Moran CJ, Walters TD, Guo CH, et al. IL-10R polymorphisms are associated with very-early-onset ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(1): 115-123. PMID: 22550014. PMCID: PMC3744177. DOI: 10.1002/ibd.22974.

[4] Assa A, Rinawi F, Shamir R. The Long-term predictive properties of the Paris classification in paediatric inflammatory bowel disease patients[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(1): 39-47. PMID: 28961726. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx125.

[5] Cameron FL, Altowati MA, Rogers P, et al. Disease status and pubertal stage predict improved growth in antitumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(1): 47-55. PMID: 27657882. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001379.

[6] Klomberg RCW, van der Wal HC, Aardoom MA, et al. Improved clinical outcomes with early anti-tumour necrosis factor alpha therapy in children with newly diagnosed Crohn's disease: real-world data from the international prospective PIBD-SETQuality inception cohort study[J]. J Crohns Colitis, 2024, 18(5): 738-750. PMID: 38011797. PMCID: PMC11140629. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad197.

[7] Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL, et al. Dual biologic or small molecule therapy in refractory pediatric inflammatory bowel disease (DOUBLE-PIBD): a multicenter study from the pediatric IBD Porto group of ESPGHAN[J]. Inflamm Bowel Dis, 2024, 30(2): 159-166. PMID: 37042978. DOI: 10.1093/ibd/izad064.

[8] Villanacci V, Alvisi P, Del Sordo R, et al. The histopathology of very early onset-IBD[J]. Dig Liver Dis, 2024, 56(8): 1408-1409. PMID: 38719629. DOI: 10.1016/j.dld.2024.04.020.

[9] Lee WS, Arai K, Alex G, et al. Medical management of pediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in the Asia pacific region: a position paper by the Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (APPSPGHAN) PIBD working group[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2023, 38(4): 523-538. PMID: 36574956. DOI: 10.1111/jgh.16097.

[10] Schwerd T. Inflammatory bowel diseases in children and adolescents : an overview with particular attention to genetic testing[J]. Inn Med (Heidelb), 2025, 66(1): 31-39. PMID: 39774688. DOI: 10.1007/s00108-024-01827-8.

[11] van Hoeve K, Seyed Tabib NS, Dreesen E, et al. Infliximab concentrations during induction are predictive for endoscopic remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease under combination therapy[J]. J Pediatr, 2022, 240: 150-157.e4. PMID: 34481805. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.08.079.

[12] 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): 1320-9.e3. PMID: 25724455. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.

[13] Hoelz H, Bragagna L, Litwin A, et al. Pediatric IBD patients treated with infliximab and proactive drug monitoring benefit from early concomitant immunomodulatory therapy: a retrospective analysis of a 10-year real-life cohort[J]. Inflamm Bowel Dis, 2024, 30(11): 2004-2018. PMID: 38011813. DOI: 10.1093/ibd/izad277.

[14] Jongsma MME, Winter DA, Huynh HQ, et al. Infliximab in young paediatric IBD patients: it is all about the dosing[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(12): 1935-1944. PMID: 32813123. PMCID: PMC7666662. DOI: 10.1007/s00431-020-03750-0.

[15] Lee WS, Chew KS, Huang JG, et al. Disease phenotypic and outcome of very-early onset inflammatory bowel disease in Asian children: an understudied population[J]. Front Pediatr, 2025, 13: 1487253. PMID: 40051907. PMCID: PMC11882516. DOI: 10.3389/fped.2025.1487253.

[16] Toussi SS, Pan N, Walters HM, et al. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor-α inhibitors: systematic review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(9): 1318-1330. PMID: 23899685. PMCID: PMC3888230. DOI: 10.1093/cid/cit489.

[17] Courbette O, Aupiais C, Viala J, et al. Infliximab paradoxical psoriasis in a cohort of children with inflammatory bowel disease [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019, 69(2): 189-193. PMID: 30921262. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002349.

[18] Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, et al. Anti-TNF therapy for paediatric IBD: the Scottish national experience[J]. Arch Dis Child, 2015, 100(4): 399-405. PMID: 25678594. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305812.

[19] Patel H, Karam L, Kellermayer R. A single-center study of long-term effectiveness of vedolizumab in anti-TNF refractory pediatric inflammatory bowel disease[J]. JPGN Rep, 2023, 4(1): e276. PMID: 36915867. PMCID: PMC10004749. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000276.

[20] Räisänen L, Nikkonen A, Kolho KL. Liver enzyme profiles after initiating biological treatment in children with inflammatory bowel diseases[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2024, 79(3): 583-591. PMID: 38946705. DOI: 10.1002/jpn3.12300.

[21] Hradsky O, Kazeka D, Copova I, et al. Risk factors for dermatological complications of anti-TNF therapy in a cohort of children with Crohn's disease[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(9): 3001-3008. PMID: 33876264. DOI: 10.1007/s00431-021-04077-0.

[22] Conrad MA, Kelsen JR. The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2020, 22(8): 36. PMID: 32542562. PMCID: PMC8094805. DOI: 10.1007/s11894-020-00773-3.

[23] Burgess CJ, Jackson R, Chalmers I, et al. The inexorable increase of biologic exposure in paediatric inflammatory bowel disease: a Scottish, population-based, longitudinal study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2022, 56(10): 1453-1459. PMID: 36196524. PMCID: PMC9828169. DOI: 10.1111/apt.17217.

[24] Hemming-Harlo M, Merras-Salmio L, Nikkonen A, et al. Drug levels of VEDOLIZUMAB in patients with pediatric-onset inflammatory bowel disease in a real-life setting[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(1): 313-322. PMID: 37878072. PMCID: PMC10858127. DOI: 10.1007/s00431-023-05255-y.

[25] Wang Z, Tian L, Jiang Y, et al. Synergistic role of gut-microbial L-ornithine in enhancing ustekinumab efficacy for Crohn's disease[J]. Cell Metab, 2025, 37(5): 1089-1102. e7. PMID: 39978335. DOI: 10.1016/j.cmet.2025.01.007.

[26] Privitera G, Bezzio C, Dal Buono A, et al. How comparative studies can inform treatment decisions for Crohn's disease[J]. Expert Opin Biol Ther, 2024, 24(9): 955-972. PMID: 39132872. DOI: 10.1080/14712598.2024.2389985.

[27] Pujol-Muncunill G, Navas-López VM, Ledder O, et al. STEP-CD study: ustekinumab use in paediatric Crohn's disease-a multicentre retrospective study from paediatric IBD Porto group of ESPGHAN[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(8): 3253-3262. PMID: 38700692. DOI: 10.1007/s00431-024-05588-2.

[28] Rébus S, Coopman S, Djeddi D, et al. Efficacy of vedolizumab and ustekinumab in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a real-world multicenter study[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2025, 80(1): 113-123. PMID: 39415517. DOI: 10.1002/jpn3.12384.

[29] Chaemsupaphan T, Leong RW, Vande Casteele N, et al. Review article: optimisation of biologic (monoclonal antibody) therapeutic response in inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2024, 60(9): 1234-1243. PMID: 39403056. DOI: 10.1111/apt.18228.

[30] Porth R, Deyhim T, Zullow S, et al. Proactive therapeutic drug monitoring is associated with increased drug persistence in patients with inflammatory bowel disease treated with intravenous vedolizumab[J]. Inflamm Bowel Dis, 2025, 31(2): 485-491. PMID: 38953651. DOI: 10.1093/ibd/izae140.

[31] Vermeire S, Dubinsky MC, Rabizadeh S, et al. Forecasted infliximab concentrations during induction predict time to remission and sustained disease control of inflammatory bowel disease[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2024, 48(6): 102374. PMID: 38750934. DOI: 10.1016/j.clinre.2024.102374.

[32] Bonazzi E, Maniero D, Lorenzon G, et al. Comparing point-of-care technology to ELISA testing for infliximab and adalimumab levels in adult inflammatory bowel disease patients: a prospective pilot study[J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(19): 2140. PMID: 39410544. PMCID: PMC11482612. DOI: 10.3390/diagnostics14192140.

[33] Martínez-Pradeda A, Elberdín L, Porta-Sánchez Á, et al. Observational study to compare biological drug concentration quantification techniques and immunogenicity in patients with immune-mediated diseases[J]. Biomedicines, 2024, 12(4): 839. PMID: 38672193. PMCID: PMC11048504. DOI: 10.3390/biomedicines12040839.

[34] Wu JJ, Lin L, Yan JJ, et al. Development and validation of a sensitive LC-MS/MS assay for determination of upadacitinib in human plasma and its application in patients with inflammatory bowel disease[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2025, 131: 107581. PMID: 39862900. DOI: 10.1016/j.vascn.2025.107581.

[35] Bouhuys M, Wessels MMS, de Vries W, et al. Lateral flow test versus enzyme-linked immunosorbent assay to measure infliximab trough concentrations: a head-to-head comparison[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2024, 79(6): 1134-1141. PMID: 39390697. PMCID: PMC11615136. DOI: 10.1002/jpn3.12372.

[36] Shmais M, Regueiro M, Hashash JG. Proactive versus reactive therapeutic drug monitoring: why, when, and how?[J]. Inflamm Intest Dis, 2022, 7(1): 50-58. PMID: 35224018. PMCID: PMC8820143. DOI: 10.1159/000518755.

[37] Farber M, Polman J, Kohn N, et al. A Real-World comparison of drug trough levels between patients experiencing a secondary nonimmune loss of response and those maintaining a response to infliximab on long-term maintenance therapy for inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Intest Dis, 2024, 9(1): 252-259. PMID: 39474329. PMCID: PMC11521506. DOI: 10.1159/000541377.

[38] Marquez-Megias S, Nalda-Molina R, Sanz-Valero J, et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(5): 1009. PMID: 35631594. PMCID: PMC9145467. DOI: 10.3390/pharmaceutics14051009.

[39] Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, et al. Therapeutic drug monitoring is more cost-effective than a clinically based approach in the management of loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease: an observational multicentre study [J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(9): 1079-1088. PMID: 29860436. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy076.

[40] Kang B, Choi SY, Choi YO, et al. Infliximab trough levels are associated with mucosal healing during maintenance treatment with infliximab in paediatric Crohn's disease[J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(2): 189-197. PMID: 30452616. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy155.

[41] Papamichael K, Clarke WT, Vande Casteele N, et al. Comparison of assays for therapeutic monitoring of infliximab and adalimumab in patients with inflammatory bowel diseases [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(4): 839-841.e2. PMID: 32147594. PMCID: PMC7483237. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.002.

[42] Desai DC, Dherai AJ, Strik A, et al. Personalized dosing of infliximab in patients with inflammatory bowel disease using a Bayesian approach: a next step in therapeutic drug monitoring [J]. J Clin Pharmacol, 2023, 63(4): 480-489. PMID: 36458468. DOI: 10.1002/jcph.2189.

[43] Sánchez-Hernández JG, Rebollo N, Martin-Suarez A, et al. A 3-year prospective study of a multidisciplinary early proactive therapeutic drug monitoring programme of infliximab treatments in inflammatory bowel disease[J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86 (6): 1165-1175. PMID: 32022291. PMCID: PMC7256129. DOI: 10.1111/bcp.14229.

[44] Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial[J]. Scand J Gastroenterol, 2021, 56(2): 145-154. PMID: 33290108. DOI: 10.1080/00365521.2020.1856405.

[45] Ventin-Holmberg R, Höyhtyä M, Saqib S, et al. The gut fungal and bacterial microbiota in pediatric patients with inflammatory bowel disease introduced to treatment with anti-tumor necrosis factor- α[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 6654. PMID: 35459927. PMCID: PMC9033777. DOI: 10.1038/s41598-022-10548-7.

[46] Marković S, Kralj Đ, Svorcan P, et al. Vedolizumab clearance as a surrogate marker for remission in inflammatory bowel disease patients: insights from real-world pharmacokinetics[J]. Pharmaceutics, 2024, 16(12): 1629. PMID: 39771608. PMCID: PMC11677246. DOI: 10.3390/pharmaceutics16121629.

[47] Hüttemann E, Muzalyova A, Gröhl K, et al. Efficacy and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease in association with vedolizumab drug levels[J]. J Clin Med, 2023, 13(1): 140. PMID: 38202147. PMCID: PMC10779856. DOI: 10.3390/jcm13010140.

[48] Saleh A, Stading R, Miroballi N, et al. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease on ustekinumab[J]. J Dig Dis, 2024, 25(4): 214-221. PMID: 38587053. DOI: 10.1111/1751-2980.13264.

[49] SaYao 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. PMID: 34663208. PMCID: PMC8522105. DOI: 10.1186/s12876-021-01946-8.

[50] Porth R, Deyhim T, Geeganage G, et al. Proactive therapeutic drug monitoring of ustekinumab is associated with increased drug persistence in patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2025, 31(7): 1806-1810. PMID: 39326011. DOI: 10.1093/ibd/izae231.

（本文编辑：杨丹）
（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）