

【综述】

单克隆抗体用于治疗溃疡性结肠炎的研究进展

李倩, 赵述芳, 龚建萍, 沈志强*

昆明医科大学 药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明 650500

摘要: 溃疡性结肠炎(UC)发病机制复杂,与免疫因素及炎性介质等因素相关。单克隆抗体因为能特异性结合并选择性杀伤靶细胞、体内呈靶向性分布、不良反应少,所以成为治疗中重度UC的研究热点,其中包括抗肿瘤坏死因子类单抗(如英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗), $\alpha_4\beta_7$ 整合素抗体(如维多珠单抗、etrolizumab、SHP647),白细胞介素(IL)-12和IL-23拮抗剂等。对治疗UC单克隆抗体的作用机制和临床疗效研究进展进行综述,以期为该类药物研发及临床应用提供依据。

关键词: 单克隆抗体; 溃疡性结肠炎; 肿瘤坏死因子 α ; $\alpha_4\beta_7$ 整合素抗体; IL-23拮抗剂

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)01-0189-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.027

Progress of monoclonal antibody in treatment of ulcerative colitis

LI Qian, ZHAO Shufang, GONG Jianping, SHEN Zhiqiang

School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China

Abstract: The pathogenesis of ulcerative colitis (UC) is complex and related to immune factors and inflammatory mediators. Monoclonal antibodies for specific binding and selectively kill target cells, *in vivo* distribution is targeting property, less adverse reaction, so become the focus in the treatment of moderately severe UC, including anti-tumor necrosis factor subclass monoclonal antibody (such as infliximab, adalimumab, golimumab), Anti- $\alpha_4\beta_7$ integrin antibody (such as vedolizumab, etrolizumab, SHP647), interleukin (IL)-12 and IL-23 antagonists, etc. The mechanism of action and clinical efficacy of monoclonal antibody against UC were reviewed in order to provide evidence for the development and clinical application of this new drug.

Key words: monoclonal antibodies; ulcerative colitis; tumor necrosis factor α ; anti- $\alpha_4\beta_7$ integrin antibody; IL-23 antagonists

流行病学调查表明溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病率在世界范围内呈逐年升高的趋势^[1-2]。尽管UC不会对生命构成直接威胁,但常导致焦虑和生活质量下降,甚至诱发严重的并发症^[3]。目前用于治疗UC的药物有氨基水杨酸类、皮质类固醇、免疫抑制剂、单克隆抗体等,其中单克隆抗体在UC治疗中的应用已成为新的研究热点。

单克隆抗体是一种以炎症性肠病在免疫和炎症反应过程中不同环节为作用靶点而研制的新型药物^[4]。激活的白细胞进入肠黏膜是炎症性肠病发

展的关键,这个过程是通过白细胞上的选择素、整合素、趋化因子受体(chemokine receptor, CCR)^[5]、内皮细胞上的细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)^[6]和细胞黏附分子的黏膜定位-1(mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)^[7]的表达介导的。所有这些分子在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中均被上调,并成为克罗恩病(Crohn's disease, CD)和UC的治疗靶点^[8]。目前

收稿日期: 2020-07-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660613)

第一作者: 李倩(1995—),女,硕士,研究方向为心脑血管药理学。Tel:18469110194 E-mail:1240819192@qq.com

*通信作者: 沈志强(1965—),男,博士生导师,教授,研究方向为心脑血管药理学。Tel:13888400622 E-mail:shzhq21cn@qq.com

临床上常用的治疗UC的单克隆抗体类药物根据作用靶点不同主要分为抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)单抗、 $\alpha_4\beta_7$ 整合素抗体、抗白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23)的抗体等^[9]。这些药物均可用于治疗中、重度UC^[10]。本文就以上几种单抗的作用机制和对UC的疗效进行综述,以期为该类药物研发及临床应用提供依据。

1 抗TNF- α 的药物

抗TNF- α 单抗是治疗中、重度UC的主要治疗药物。Lewis等^[11]研究证明与长时间服用皮质类固醇激素相比,抗TNF- α 药物的使用能够降低UC患者的死亡率。TNF- α 是一种强效、多效性、促炎性细胞因子,参与多种炎症性疾病的发病机制。在炎症过程中,TNF- α 引起血管扩张,水肿形成,白细胞通过黏附分子的表达与上皮细胞黏附,调节凝血,炎症部位的氧化应激,间接诱发发热。在肠壁,TNF- α 诱导新生血管生成,激活巨噬细胞产生炎症细胞因子,导致Paneth细胞死亡,增加上皮细胞死亡,调节T细胞凋亡,并通过成纤维细胞干扰组织抑制剂基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs),通过激活的MMPs导致组织损伤。因此TNF- α 阻断是一种诱导和维持病情缓解的手段^[12]。

1.1 英夫利昔单抗

英夫利昔单抗是一种对可溶性和膜结合型TNF- α 具有高度亲和力和特异性的嵌合单克隆抗体^[4,13],是第一个被美国食品药品监督管理局批准的用于临床治疗中、重度难治性炎症性肠病药物^[14],可用于类固醇难治性、复发性免疫治疗诱导的UC^[15],也可用于环孢素(cyclosporine)A和激素难治性UC患者^[16]。英夫利昔单抗作用机制复杂,Caprioli等^[17]研究认为英夫利昔单抗抑制肠道炎症的机制是减少固有层浸润CD68巨噬细胞和下调IL-17A的表达。此外,他们还观察到固有层CD68巨噬细胞减少与巨噬细胞凋亡率增加有关。

英夫利昔单抗可以下调UC导致的整合素和金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteases, ADAM)的增加^[18],还可以抑制P53细胞凋亡调节剂(P53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA)表达,从而抑制肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)凋亡,说明抑制PUMA可能是促进UC患者黏膜愈合的有效策略^[19]。早期研究发现骨桥蛋白(osteo-pontin, OPN)与炎症性肠病(IBD)中的Th1免疫反应相关。而英夫利昔单抗可增加结肠组织中的OPN的表达,增加黏膜保护作用^[20]。英夫利

昔单抗的严重不良反应报道较少,少数患者可出现输液反应、迟发型变态反应等副作用^[21]。

1.2 阿达木单抗

阿达木单抗是结合TNF- α 的完全人类单克隆抗体。Feagan等^[22]证明阿达木单抗可以治疗免疫抑制剂(如皮质激素、硫唑嘌呤和巯嘌呤)不能奏效的中、重度UC患者。Fischer等^[23]研究表明 γ -干扰素(IFN- γ)和TNF- α 共同刺激Caco-2和T-84细胞导致6 h内跨上皮电阻(TEER)显著降低,而阿达木单抗浓度低至100 ng/mL便可以防止这种情况。阿达木单抗可拮抗不规则膜起伏的出现,并防止细胞因子暴露后紧密连接蛋白的内在化。

阿达木单抗还可以逆转TNF- α 诱导的T-84细胞中连接蛋白-1(claudin-1), claudin-2、claudin-4和紧密连接蛋白(occludin)的下调以及PI3K信号的激活。在信号水平上,阿达木单抗可防止肌球蛋白轻链磷酸化的增加以及p38促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活,这表明阿达木单抗在功能和结构上以及在信号转导水平上均预防了由TNF- α 诱导的屏障功能障碍^[23]。阿达木单抗与英夫利昔单抗的治疗机制相同,但不良反应较少,英夫利昔单抗不能耐受的患者可考虑选用阿达木单抗^[24, 25]。Sandborn等^[26]研究发现使用阿达木单抗发生严重不良反应的概率很小,偶发严重感染,而鳞状细胞癌、胃癌等不良反应罕见。

1.3 戈利木单抗

戈利木单抗是第一个利用转染人类基因的转基因小鼠合成的抗TNF- α 单克隆抗体^[27],于2013年5月被批准用于治疗难治性中、重度UC^[28-29],其作用机制尚不清楚。Reinisch等^[30]在评价中、重度活动性UC患者皮下戈利木单抗维持3年的安全性和有效性过程中,于第52周,随机选择666例患者随机分为安慰剂组(96例)、戈利木单抗50 mg组(93例)和戈利木单抗100 mg组(477例),每天iv 1次治疗持续到第112周。在所有接受延长治疗的患者中,发现特殊关注的不良事件(如结核、脱髓鞘和恶性肿瘤)的发生率很少。

2 $\alpha_4\beta_7$ 整合素抗体

$\alpha_4\beta_7$ 整合素是炎症性肠病的有效靶标^[31]。整合素抗体是一类新的药物,可以选择性地抑制这种淋巴细胞在大肠和小肠内的流动,同时避免广谱免疫抑制。MAdCAM-1是一种表达于肠道及其相关淋巴组织血管内皮细胞表面的免疫球蛋白超家族

内皮细胞黏附分子。研究表明MAdCAM-1表达增加与UC的发生、发展密切相关^[32],阻断MAdCAM-1可降低几种临床前结肠炎模型的淋巴细胞募集、结肠炎症和临床恶化。

2.1 维多珠单抗

维多珠单抗是针对 $\alpha_4\beta_7$ 白细胞整合素的单克隆抗体,已证明可诱导和维持UC的缓解^[33]。Sands等^[34]在试验中证实该药可用于治疗中、重度活动性UC,且在临床缓解和炎症改善方面优于阿达木单抗。Macaluso等^[35]采用治疗加权概率反比法研究发现,在治疗52周时,维多珠单抗优于阿达木单抗和戈利木单抗。Diana等^[36]研究表明维多珠单抗对CD4⁺T细胞表面的 $\alpha_4\beta_7$ 整联蛋白异二聚体具有活性。 $\alpha_4\beta_7$ 整联蛋白与其配体MAdCAM-1结合,该配体MAdCAM-1在肠道及其相关淋巴组织的小静脉的内皮表面表达,从而促进T细胞向肠道黏膜的归巢。维多珠单抗通过阻断 $\alpha_4\beta_7$ 整联蛋白与MAdCAM-1之间的相互作用,阻止了T细胞结合并归巢到发炎的肠黏膜中。

Feagan等^[37]临床实验表明维多珠单抗对肠黏膜上皮细胞的肠选择性阻滞可能是治疗UC的有效方法。Meserve等^[38]在1项针对IBD患者的回顾性队列研究中发现使用该类药物可发生感染性(如胃肠道和呼吸道感染)和非感染性(关节痛)不良事件,严重的可能致死。

总之,大量临床实验提示维多珠单抗具有独特的肠道特异性作用机制,在UC和CD患者中具有较好的疗效和安全性^[31,39]。

2.2 etrolizumab

etrolizumab(rhuMAb β_7)是一种人源化的抗 $\alpha_4\beta_7$ 和 $\alpha E\beta_7$ 亚单位的单克隆IgG1抗体,它不仅阻断了 $\alpha_4\beta_7$ 和MAdCA-1之间的相互作用,还阻断了 $\alpha E\beta_7$ 和主要由上皮细胞表达的E-钙黏蛋白(cadherin)之间的相互作用。etrolizumab独特地抑制居住在肠道中表达 $\alpha E\beta_7$ 的淋巴细胞,这些淋巴细胞在UC患者中表现出炎症表型^[40]。

颗粒酶A(granzyme A, GZMA)是一种促进细胞迁移的丝氨酸蛋白酶,与IL-1 β 、TNF- α 等炎症细胞因子的分泌有关,其mRNA在结肠CD4⁺整合素 αE^+ 细胞中高表达;高水平的GZMA mRNA或ITGAE mRNA与对etrolizumab有较高的应答率相关,etrolizumab治疗后其表达显著下降40%~80%。有研究表明etrolizumab不良反应均为轻度或中度,说明etrolizumab治疗疾病是安全和可耐受的^[41-42]。

2.3 PF-00547659(SHP647)

SHP647是一种以MAdCAM-1为靶点的全人单克隆IgG2- κ 抗体,它是中、重度UC的有效治疗方案^[41]。Allocca等^[43]研究认为,由于白细胞通过肠黏膜的静脉内皮细胞迁移是炎症发生的关键,抗黏附分子已成为IBD最有前途的新治疗选择之一。SHP647是第一个抗黏附分子,它不是以白细胞上的 $\alpha_4\beta_7$ 整合素为靶点,而是直接阻断胃肠道内皮细胞上的MAdCAM-1受体。

一项II期临床试验显示,与安慰剂比较,PF-00547659在诱导中、重度UC患者病情缓解方面具有优势,阻断黏附分子并由此抑制淋巴细胞迁移到肠道炎症部位是IBD药物开发中有吸引力的新靶标。目前的研究中尚未出现严重的不良反应。

3 抗IL-23的药物

IL-23是一种异二聚体细胞因子,由1个独特的p19亚基和1个与IL-12共有的p40亚基组成。IL-23与异二聚体IL-23受体(包括IL-23R链和IL-12R β 1链)结合,激活细胞内Janus激酶/信号转导与转录激活子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcriptions, JAK/STAT)信号通路,进而调节下游基因的转录。IL-23主要由树突状细胞和巨噬细胞合成,是Th17细胞途径的关键启动子之一。Th17细胞是效应T辅助细胞的一个子集,其特征是产生IL-17、IL-21、IL-22和IL-26。IL-6和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)结合T细胞受体激活维甲酸相关孤儿受体- γ T(orphan nuclearreceptor, ROR- γ T)的表达,这是一种促进IL-17和IL-23受体表达的转录因子。随着IL-23受体在Th17细胞上的表达,IL-23可以建立一个正反馈环,导致Th17细胞的膨胀和稳定。除Th17细胞外,IL-23还作用于固有淋巴细胞、 $\gamma\delta$ -T细胞和自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞^[44]。这类药物在炎症性肠病和其他适应症中的不良反应罕见,尽管长期数据仍然缺乏。

3.1 ustekimumab

ustekimumab是一种阻断IL-12和IL-23常见p40亚基的单克隆抗体。最初被批准用于银屑病,目前也被批准用于UC的治疗^[45]。2016年,以IL-12/-23的公共p40亚单位为靶点的Ustekimumab被美国食品和药品管理局批准用于中、重度CD的治疗。2020年1月,在1项大型的III期临床试验中,ustekimumab靶向IL-12和IL-23的单克隆抗体已成功用于克罗恩病,已被证明可有效诱导和维持中重

度UC的缓解^[46]。Li等^[47]用组织学和内窥镜检查联合观察终点评估ustekimumab对UC的有效性,研究发现ustekimumab可有效减少改善组织学内镜,促进黏膜愈合,还可用于治疗皮质固醇类药物无效的UC。虽然研究显示该药安全性良好,严重不良事件罕见,还需要长期监测其潜在危险。

3.2 mirikizumab(LY3074828)

目前,人们的兴趣已经从针对IL12/23p40转移到IL23p19特异性免疫抑制剂^[48]。mirikizumab是一种针对IL23 p19亚基的单克隆抗体^[44,49],在中度至重度UC患者的II期临床试验中,已证明其临床疗效良好并且耐受良好^[50]。选择性靶向IL-23p19的治疗剂具有更好的安全性,因为它们不能减轻IL-12介导的Th1反应,Th1反应可抵抗细胞内感染。因此,副作用的可能性可以最小化^[51]。最常见的不良事件是鼻咽炎、UC恶化、头痛、上呼吸道感染和关节痛。

3.3 risankizumab

risankizumab通过结合p19亚基,阻断激活受体的细胞因子^[48]。靶向IL-23的p19亚单位可选择性地阻止与感染和癌症相关的IL-12依赖性T细胞途径的激活。因此,仅抑制IL-23可能导致更安全的治疗^[52]。然而,这是理论上的结果,直到进一步的数据从临床试验和现实实践中得到验证。常见的不良反应有关节痛、头痛、腹痛、鼻咽炎、恶心和发热等^[52]。其他抗P19剂(如rikigumab, basikumab, guelkkumb)的第II期和III期试验正在进行中。总之,抗IL-23药物治疗UC的初步数据令人满意,并为进一步开发这类药物提供了坚实的基础。然而,未来的试验还需要关注其他方面的疗效和安全性以外的问题^[48]。

4 结语

越来越多的药物,包括单克隆抗体和小分子,无论是抗炎的还是增强免疫力的,已经被开发出来用于治疗人类疾病,这些类别的药物数量在未来可能会增加。常用的治疗UC的单克隆抗体有抗TNF- α 单抗、 $\alpha_4\beta_7$ 整合素抗体和抗IL-23的单抗。这类药物由于治疗中、重度UC的效果显著,不良反应相对较小,国外研究广泛。抗TNF- α 单抗是目前研究最为广泛的一类药物,主要用于类固醇难治性、复发性免疫治疗诱导的UC。 $\alpha_4\beta_7$ 整合素抗体和抗IL-23的单抗作用于特定的靶点,具有更好的安全性和更少的副作用,是目前国外研究的热点药物。国内主要用常见药物如免疫抑制剂类药物联合单克

隆抗体类药物治疗难治性UC,可以更好地改善临床症状和减少不良反应的发生。然而,由于这类药物制备工艺比较复杂,导致其在国内的研究比较局限。

由于中国人口基数大,治疗UC药物的市场也很广阔,对治疗UC的药物的需求量也越来越大。随着技术的不断发展与完善,单克隆抗体已经渗透在人们生活的方方面面。人们的需求以及广阔的应用前景促使对单克隆抗体的研究不断深入,相信在不久的将来会不断有更优化的单克隆产品问世。目前,免疫疗法背后的详细作用机制虽然仍未完全阐明,但大量基础和临床层面的研究正在如火如荼地进行,这些研究势必提供新的挑战和问题,并将继续推动针对其他靶点的单克隆抗体药物的发展。国外对于单克隆抗体类药物的研究相对比较成熟,本文综述的单克隆抗体均是国外研究发现的,一些药物如英夫利昔单抗、维多珠单抗等已经广泛用于中、重度UC患者,还有一部分处于临床研究阶段。这些成果可以为后续国内的研究提供很多研究经验。

单克隆抗体作为高效低毒的抗UC药物,以其独特的作用机制和治疗效果成为近年来研究的热点,显示了广阔的开发及应用前景。然而单克隆抗体治疗中、重度UC仍存在影响其临床效益的一些问题。首先,传统的单克隆抗体多为鼠源性抗体,是由单一B细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位的抗体,在人体内活性较低、半衰期短,需要制备具有更低的免疫原性、更长的半衰期、更佳生物活性,在体内应用中表现良好的单克隆抗体。其次,UC是一种慢性非特异性的炎症性疾病,其发病机制复杂,与免疫因素、遗传因素,炎症介质等因素相关,是多靶点多环节调控的结果,所以针对单一靶点的单克隆抗体临床疗效可能有限。因此,多靶点联合用药将会是单克隆抗体治疗UC的研究趋势。为提高疗效,降低耐药性,如何更有效地联用或单用单克隆抗体、如何寻求更具针对性的靶点、如何寻找可预测疗效及预后的生物标志物等,是目前中、重度UC单克隆抗体治疗药物研究工作急需攻克的研究课题。再次,大多数单克隆抗体类药物均需要注射给药,患者依从性较低,因此,如果目前能找到可以口服的药物,单克隆抗体治疗将是首选。有报道显示已成功研究了几种口服抗TNF- α 药物,但尚未在临床实验中推广。然而在口服抗体药物的研究中还具有许多障碍,包括胃肠道

的恶劣环境以及肠中胃蛋白酶、胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶的存在,这对靶向口服治疗提出了重大挑战,需要更深入的研究和探索。

总之,随着对人类蛋白质组学与基因组学的深入研究,更为有效的治疗靶点及相应单克隆抗体治疗药物将会不断出现,随之对中、重度UC的治疗有望跨入新的阶段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王少鑫, 浦江, 刘超群, 等. 炎症因子TNF- α 、IL-6和IL-4在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(1): 104-106.
Wang S X, Pu J, Liu C Q, et al. Expression and clinical significance of cytokine TNF- α , IL-6 and IL-4 in ulcerative colitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 24(1): 104-106.
- [2] 唐向阳. 粪菌移植对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠的保护作用及其机制研究[D]. 开封: 河南大学, 2019.
Tang X Y. Protection of fecal microbiota transplantation on dextran sulfatesodium-induced ulcerative colitis in mice and its mechanism [D]. Kaifeng: Henan University, 2019.
- [3] 朱立伟. 姜黄素联合美沙拉嗪治疗轻一中度溃疡性结肠炎疗效的临床评价[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
Zhu L W. The clinical evaluation of curcumin combined with mesalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis mechanism [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019.
- [4] 陈锋, 严开. 治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(12): 1840-1845.
Chen F, Yan C K. Recent progress in drug therapy of ulcerative colitis [J]. World J Chin Digestol, 2016, 24(12): 1840-1845.
- [5] Foroutan P, Boshagh M A, Moloudi M R, et al. Expression of CXC chemokine receptors in acute ulcerative colitis: initial study from an animal model [J]. Adv Biomed Res, 2019, 8: 56. doi: 10.4103/abr.abr_55_19.
- [6] Matos I, Bento A F, Marcon R, et al. Preventive and therapeutic oral administration of the pentacyclic triterpene alpha,beta-amyrin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice: the relevance of cannabinoid system [J]. Mol Immunol, 2013, 54(3/4): 482-492.
- [7] Allner C, Melde M, Becker E, et al. Baseline levels of dynamic CD4(+) Tcell adhesion to MAdCAM-1 correlate with clinical response to vedolizumab treatment in ulcerative colitis: a cohort study [J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 103.
- [8] Roosenboom B, Lochem E G V, Meijer J, et al. Development of mucosal PNAAd(+) and MAdCAM-1(+) venules during disease course in ulcerative colitis [J]. Cells, 2020, 9(4): 1-20.
- [9] Dobsch P, Michels B, Muller-Schilling M, et al. Therapeutic regimens using monoclonal antibodies in gastroenterology [J]. Internist (Berl), 2019, 60(10): 1043-1058.
- [10] Olbjorn C, Rove J B, and Jahnsen J. Combination of Biological agents in moderate to severe pediatric inflammatory bowel disease: a case series and review of the literature [J]. Paediatr Drugs, 2020, 22(4): 409-416.
- [11] Lewis J D, Scott F I, Brensinger C M, et al. Increased mortality rates with prolonged corticosteroid therapy when compared with antitumor necrosis factor-alpha-directed therapy for inflammatory bowel disease [J]. AmJ Gastroenterol, 2018, 113(3): 405-417.
- [12] Griffith O R, Landon J, Coxon R E, et al. Inflammatory bowel disease and targeted oral anti-TNF α therapy [J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2020, 119: 157-198. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.08.009.
- [13] Seung W H, Yong-Gil K, and Duk Y B. An updated review of infliximab biosimilar, CT-P13, in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases [J]. Immunotherapy, 2020, 12(9): 609-623.
- [14] 秦岩. 抗肿瘤坏死因子和免疫抑制剂对中重度难治性炎症性肠病疗效及安全性的Meta分析[D]. 镇江: 江苏大学, 2016.
Qin Y. A meta-analysis of the efficacy and safety of the anti-tnf agents and the immunosuppressants in treatment of moderate to severe steroid-refractory inflammatory bowel disease [D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2016.
- [15] A C E, Tim W, and Andre V d W. Impending infliximab access crisis: a case of steroid-refractory, relapsing immunotherapy-induced colitis responsive to infliximab [J]. Intern Med J, 2020, 50(6): 767-768.
- [16] Steiner S, Daniel C, Fischer A, et al. Cyclosporine A regulates pro-inflammatory cytokine production in ulcerative colitis [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2015, 63(1): 53-63.
- [17] Caprioli F, Bose F, Rossi R L, et al. Reduction of CD68⁺ macrophages and decreased IL-17 expression in intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease strongly correlate with endoscopic response and mucosal healing following infliximab therapy [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(4): 729-739.
- [18] Franze E, Caruso R, Stolfi C, et al. High expression of

- the "A Disintegrin And Metalloprotease" 19 (ADAM19), a sheddase for TNF-alpha in the mucosa of patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(3): 501-511.
- [19] Qiu W, Wu B, Wang X, et al. PUMA-mediated intestinal epithelial apoptosis contributes to ulcerative colitis in humans and mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5): 1722-1732.
- [20] Chen F, Liu H, Shen Q, et al. Osteopontin: participation in inflammation or mucosal protection in inflammatory bowel diseases? [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(6): 1569-1580.
- [21] Matsumoto H, Morimoto M, Mimura K, et al. Treat-and-extend regimen with aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: efficacy and macular atrophy development [J]. *Ophthalmol Retina*, 2018, 2(5): 462-468.
- [22] Feagan B G, Sandborn W J, Lazar A, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 110-118 e113.
- [23] Fischer A, Gluth M, Pape U F, et al. Adalimumab prevents barrier dysfunction and antagonizes distinct effects of TNF-alpha on tight junction proteins and signaling pathways in intestinal epithelial cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(11): G970-979.
- [24] Minkyung H, Suk J Y, Hee C J, et al. Comparison of real-world outcomes of infliximab versus adalimumab in biologic-naïve Korean patients with ulcerative colitis: a population-based study [J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(1): 48-55.
- [25] Marianne H, Pauline R, Stephane N, et al. Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(9): 852-860.
- [26] Sandborn W J, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(2): 257-265 e251-253.
- [27] Fabrizio B, Giuseppe B, Rosa V M, et al. Real-life effectiveness and safety of golimumab and its predictors of response in patients with ulcerative colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(6): 1767-1776.
- [28] Teich N, Grummer H, Jorgensen E, et al. Golimumab in real-world practice in patients with ulcerative colitis: Twelve-month results [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(21): 2852-2863.
- [29] Welty M, Mesana L, Padhiar A, et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(4): 595-606.
- [30] Reinisch W, Gibson P R, Sandborn W J, et al. Long-term benefit of golimumab for patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: results from the PURSUIT-maintenance extension [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(9): 1053-1066.
- [31] Sandborn W J, Cyrille M, Hansen M B, et al. Efficacy and safety of abrilumab in a randomized, placebo-controlled trial for moderate-to-severe ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 946-957, e918.
- [32] 张亚利, 唐志鹏, 李 凯, 等. 清肠栓对三硝基苯磺酸诱导结肠炎大鼠结肠黏膜地址素细胞黏附分子-1表达的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(30): 3381-3386.
Zhang Y L, Tang Z P, Li K, et al. Effect of Qingchang Suppository on expression of MAdCAM-1 in the colonic mucosa of rats with TNB induced colitis [J]. *World Chin J Digestol*, 2008, 16(30): 3381-3386.
- [33] Ma C, Kotze P G, Almutairi A, et al. Concomitant use of aminosaliclates is not associated with improved outcomes in patients with ulcerative colitis escalated to vedolizumab [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(11): 2374-2376 e2372.
- [34] Sands B E, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13): 1215-1226.
- [35] Macaluso F S, Ventimiglia M, Fries W, et al. A propensity score weighted comparison of vedolizumab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis [J]. *Digest Liver Dis*, 2020: 1-6. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.014.
- [36] Diana P, Mankongpaisarnrun C, Atkins M B, et al. Emerging role of vedolizumab in managing refractory immune checkpoint inhibitor-induced enteritis [J]. *ACG Case Rep J*, 2018, 5: e17.
- [37] Feagan B G, Rutgeerts P, Sands B E, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 699-710.
- [38] Meserve J, Aniwan S, Koliani-Pace J L, et al. Retrospective analysis of safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(8): 1533-1540, e1532.
- [39] Battat R, Dulai P S, Jairath V, et al. A product review of vedolizumab in inflammatory bowel disease [J]. *Taylor Fran*, 2019, 15(10): 2482-2490.
- [40] Sandborn W J, Vermeire S, Tyrrell H, et al. Etrolizumab

- for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease: an overview of the phase 3 clinical program [J]. *Adv Therap*, 2020, 37(5): 3417-3431.
- [41] Park S C, Jeon Y T. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(17): 1868-1880.
- [42] Lamb C A, O'Byrne S, Keir M E, et al. Gut-selective integrin-targeted therapies for inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(suppl_2): S653-S668.
- [43] Allocca M, Gilardi D, Fiorino G, et al. PF-00547659 for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(7): 623-629.
- [44] Hanzel J, D, Haens G R. Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(4): 399-406.
- [45] Sands B E, Sandborn W J, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13): 1201-1214.
- [46] Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D et al. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis [J]. *Unit Eur Gastroenterol J*, 2020, 8(1): 91-98.
- [47] Li K, Marano C, Zhang H Y, et al. Relationship between combined histologic and endoscopic endpoints and efficacy of ustekinumab treatment in patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.037.
- [48] Ma C, Panaccione R, Khanna R, et al. IL12/23 or selective IL23 inhibition for the management of moderate-to-severe Crohn's disease? [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2019. doi:10.1016/j.bpg.2019.02.006.
- [49] Sandborn W J, Ferrante M, Bhandari B R, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3): 537-549.e10.
- [50] Sandborn W J, Ferrante M, Bhandari B R, et al. Efficacy and safety of continued treatment with mirikizumab in a phase 2 trial of patients with ulcerative colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.028.
- [51] Salimi S, Yamauchi P S, Thakur R, et al. Efficacy and safety of continued treatment with mirikizumab in a phase 2 trial of patients with ulcerative colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020: e13800. doi: 10.1111/dth.13800.
- [52] Wong U, Cross R K. Expert opinion on interleukin-12/23 and interleukin-23 antagonists as potential therapeutic options for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(5): 473-479.

[责任编辑 李红珠]