·炎症性肠病专题·

炎症性肠病生物制剂治疗的前沿进展

李 娜[1, 2, 3]，叶 梅[1, 2, 3]

1. 武汉大学中南医院消化内科（武汉 430071）
2. 湖北省肠病医学临床研究中心（武汉 430071）
3. 肠病湖北省重点实验室（武汉 430071）

【摘要】炎症性肠病是一种免疫相关的慢性炎症性疾病，目前难以治愈。传统治疗方法（如氨基水杨酸、糖皮质激素和免疫抑制剂）只能缓解症状，难以阻止疾病进展、改变疾病进程。生物制剂为炎症性肠病的治疗带来转机。随着研究的深入，更多新的生物制剂和小分子药物进入临床开发的各个阶段。本文对目前正在临床应用或研发的生物制剂和小分子药物的作用机制及临床试验结果进行总结，旨在了解本领域最新进展。

【关键词】炎症性肠病；生物制剂；小分子药物；治疗

Advances in biological agents in the treatment of inflammatory bowel disease

Na LI[1,2,3], Mei YE[1,2,3]

1. Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
2. Hubei Clinical Center of Intestinal and Colorectal Diseases, Wuhan 430071, China
3. Hubei Key Laboratory of Intestinal and Colorectal Diseases, Wuhan 430071, China
Corresponding author: Mei YE, Email: wumeiye08@163.com

【Abstract】Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic and progressive disease which is currently hard to cure. Traditional treatments, such as aminosalicylates, steroids and immunosuppressants, can only alleviate symptoms, but can't prevent potential inflammation or change the disease progress. The application of biological agents represents a turning point in the treatment of IBD. With the expansion of research, an increasing number of new biological agents and small molecule drugs have entered various stages of clinical development. The chief focus of this review is the mechanisms of action and clinical trial data on emerging biological agents and small molecule drugs for the treatment of IBD.

【Keywords】Inflammatory bowel disease; Biological agents; Small molecule drugs; Therapeutics

炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）是一组病因不明的胃肠道慢性炎症性疾病，包括克罗恩病（Crohn's disease，CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）[1]，目前不可治愈，大多数患者需要长期用药诱导和维持缓解。传统治疗包括氨基水杨酸、糖皮质激素和免疫抑制剂，尽管可控制症状、促进黏膜愈合，但难以阻止疾病进展。生物制剂的问世是 IBD 治疗的重大突破[2]。目前，用于 IBD 治疗的生物制剂和小分子药物主要包括抗肿瘤坏死因子（TNF）抗体、抗整合素

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202204037
基金项目：国家自然科学基金项目（81870391）；武汉大学中南医院科技创新培育基金项目（ZNJC201916）
通信作者：叶梅，博士，教授，主任医师，博士研究生导师，Email: wumeiye08@163.com

抗体、抗白细胞介素 12/23（IL–12/IL–23）抗体、JAK 抑制剂和 S1P 受体调节剂 [3]。但由于原发性无应答、继发性失应答或对治疗不耐受等，许多患者仍需新的治疗方法。随着对 IBD 发病机制的深入探索，不断有新的生物制剂和小分子药物问世（图 1），它们的有效性及安全性也在临床试验中得到评估 [4–6]。本文旨在介绍近年来针对 CD 和 UC 开发的新型生物制剂及小分子药物，并总结相关的临床试验证据，为临床治疗和药物开发提供参考（表 1）。

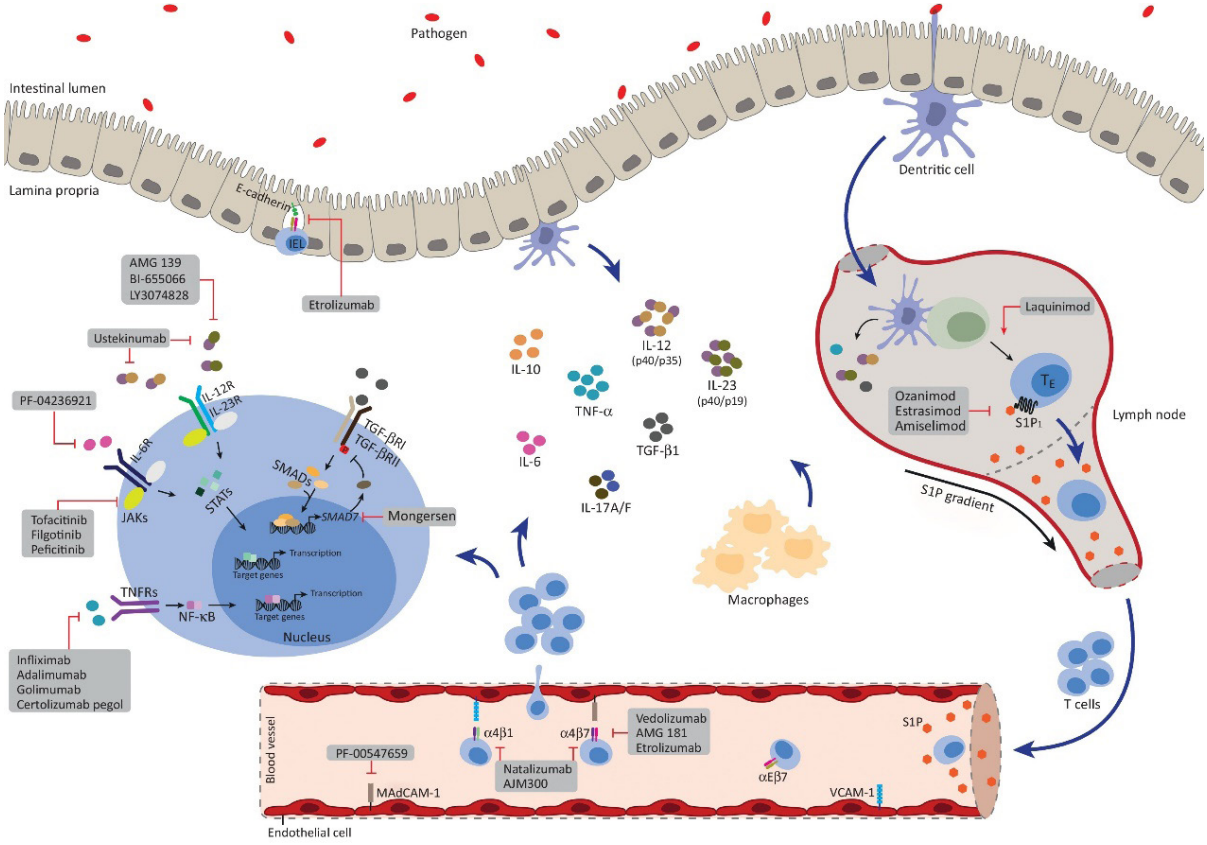

图1 当前IBD治疗新兴靶点及其作用机制[7]

Figure 1. Current targeted therapies for IBD and their mechanisms of action[7]

1 抗细胞因子类药物

1.1 TNF–α抑制剂

TNF–α 是一种可溶性细胞因子，主要由单核细胞、巨噬细胞分泌，是细胞存活和死亡的关键调节因子之一，在维持肠道内环境稳定中发挥着重要作用，但在感染、炎症等病理状态下，TNF–α 水平升高，从而促进肠道炎症的发展 [8]。抗 TNF–α 药物是首类被批准用于治疗中重度 UC 和 CD 的生物制剂，它彻底改变了 IBD 的治疗策略，并取得了显著的临床疗效 [2]。抗 TNF–α 药物通过中和可溶性 TNF–α 和膜结合性 TNF–α、抑制 T 细胞活化和促炎细胞因子释放、诱导抗体或补体依赖性细胞毒作用以及 T 细胞和巨噬细胞凋亡、增强肠屏障功能、诱导调节性 T 细胞分化等多种途径发挥抑炎作用 [9]。首个用于 IBD 治疗的 TNF–α 抑制剂是英夫利昔单抗，随后，其他 TNF–α 抑制剂如阿达木单抗、戈利木单抗和赛妥珠单抗被陆续批准用于 IBD 治疗 [2]。目前，我国可获得的抗 TNF–α 单抗包括英夫利昔单抗和阿达木单抗，且均已进入国家医保目录，同时一些英夫利昔单抗和阿达木单抗的生物仿制药也被批准用于临床，大大降低了患者的经济负担 [10]。然而，临床应用的抗 TNF–α 制剂均通过静脉或皮下给药，输注或注射反应及全身副作用风险较高，且增加了注射成本 [5]。因此，肠道选择性的口服抗 TNF–α 药物成为药物研发的新方向。

1.1.1 皮下注射CT–P13

CT–P13 是一种经静脉注射用于 IBD 治疗的英夫利昔单抗生物仿制药 [11]。目前 CT–P13 皮下

表1 IBD治疗药物研发管线

Table 1. The pipeline of inflammatory bowel disease treatments

作用机制	临床前及I期研究	II期	III期	已上市
抗细胞因子类药物				
TNF抑制剂	抗TNF-α纳米颗粒	OPRX-106	CT-P13 SC	英夫利昔单抗（Infliximab）
	AVX-470	V565		阿达木单抗（Adalimab）
				戈利木单抗（Golimumab）
				赛妥珠单抗（Certolizumab pegol）
IL-23抑制剂	AMG 139	Brazikumab	Risankizumab	–
		PTG-200	Mirikizumab	
			Guselkumab	
IL-12/IL-23抑制剂	APY0201	–	–	乌司奴单抗（Ustekinumab）
	V56B2			
IL-6抑制剂	–	PF-04236921	–	–
IL-22Fc融合蛋白	–	UTTR1147A	–	–
IL-36R抑制剂	Anakinra	Spesolimab	–	–
JAK通路抑制剂	–	Peficitinib	Filgotinib	托法替布（Tofacitinib）
		PF-06700841	Upadacitinib	
		PF-06651600	SHR0302	
		Deucravacitinib	TD-1473	
		OST-122		
S1P受体调节剂	–	Amiselimod	Etrasimod	Ozanimod
		KRP-203		
整合素相关抑制剂	AJM347	Abrilumab	Vedolizumab SC	那他珠单抗（Natalizumab）
		PTG-100	Etrolizumab	维得利珠单抗（Vedolizumab）
		PN-943	Ontamalimab	
		MORF-057	AJM300	

剂型（CT-P13 SC）已研发成功并进入临床试验阶段。在一项多中心、随机、开放标签I期研究中，对 131 名活动性 IBD 患者进行 2 周的 CT-P13 静脉诱导治疗后，以 1∶1 的比例随机分配至皮下治疗组或静脉治疗组，第 22 周对两组的药物谷浓度进行非劣效性检验，结果显示 CT-P13 皮下不劣于静脉，在第 30 周的临床应答率、临床缓解率和黏膜愈合率、不良事件发生率方面，两组均无显著差异[12]。目前，评估 CT-P13 皮下剂型在 UC 和 CD 患者中疗效的 III 期研究正在进行中。

1.1.2 口服TNF抑制剂

AVX-470 是一种从 TNF 免疫的奶牛牛初乳中分离获得的多克隆抗体，可有效降低葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium，DSS）或 2，4，6- 三硝基苯磺酸（2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid，TNBS）诱导的结肠炎小鼠的疾病严重程度[13]。在活动性 UC 患者中进行的 I 期临床研究发现，不同剂量的 AVX-470 治疗组（0.2 g/d vs. 1.6 g/d vs. 3.5 g/d）中，25.9% 的患者在第 4 周临床应答，而安慰剂组为 11.1%，其中 3.5 g/d 治疗组的疗效最好[14]。

OPRX-106 是一种 BY-2 植物细胞表达的重组抗 TNF 融合蛋白口服制剂。动物实验显示，OPRX-106 可在组织学水平缓解 TNBS 诱导的结肠炎小鼠肠道炎症[15]。一项纳入 25 例轻中度 UC 患者的 IIa 期临床研究发现，第 8 周的临床应答率和临床缓解率分别为 67% 和 28%[16]。

V565 也是一种新型抗 TNF-α 抗体口服肠溶片剂，在 DSS 诱导的结肠炎小鼠和 IBD 患者的肠道释放并定位于肠黏膜[17-18]。但针对 CD 患者的一项安慰剂对照 II 期临床研究显示，治疗组第 6 周临床应答率（35.4%）低于安慰剂组（37.2%）[19]。

目前尚缺乏大规模的临床研究来进一步明确上述口服抗 TNF 制剂在 IBD 治疗中的有效性及安全性。

1.2 IL-23抑制剂

IL-23 是一种促炎细胞因子，由 p19 和 p40 两个亚基组成，在 Th17 的分化和成熟中发挥重要作用，而活化的 Th17 细胞可产生多种促炎细胞因子（包括 TNF-α、IL-6、IL-22 等）从而导致炎症的发生发展[20]。全基因组关联分析确定了 *IL-23R* 为 IBD 易感基因[21]。这些证据表明 IL-23 可作为 IBD 潜在治疗靶点之一。

1.2.1 Risankizumab

Risankizumab（RZB，BI-655066）是一种针对 IL-23 p19 的人源化 IgG1 单克隆抗体（mAb）。一项纳入中重度 CD 患者的试验显示，治疗组第 12 周临床缓解率显著高于安慰剂组[22]。随后研究发现，53% 患者在第 26 周达到临床缓解，71% 患者在第 52 周可维持临床缓解，且未出现严重不良反应，RZB 在 CD 患者中的长期安全性得到了验证[23-24]。针对中重度 CD 患者的 III 期临床研究显示，600 mg 治疗组第 12 周临床生物标志物应答率、内镜缓解率和内镜下无溃疡率显著高于安慰剂组；随后为期 52 周的维持性研究发现，治疗组临床生物标志物应答率、内镜应答率、内镜应答维持率、内镜缓解率、内镜缓解维持率、内镜下无溃疡率和深度缓解率均显著高于安慰剂组[25-27]。

1.2.2 Brazikumab

Brazikumab（MEDI 2070）是一种人源性 IgG1 mAb，可选择性结合 IL-23 p19 亚基。与 RZB 类似，Brazikumab 在诱导期是通过静脉给药，维持期则是皮下注射[28]。一项针对抗 TNF 失败的中重度 CD 患者研究发现，诱导阶段 700 mg 治疗组第 8 周临床应答率显著高于安慰剂组（49.2% vs. 26.7%）；第 8 周开始，两组患者均接受每 4 周一次皮下注射 210 mg 治疗，第 24 周原治疗组与安慰剂组分别有 53.8%、57.7% 的患者获得临床应答[28]。

1.2.3 Mirikizumab

Mirikizumab（miri，LY3074828）也是一种选择性结合 IL-23 p19 亚基的 IgG4 变异抗体 mAb。一项针对中重度活动期 UC 患者的 II 期临床试验显示，Mirikizumab 可有效诱导临床应答和临床缓解[29]，在第 52 周，65.8% 患者临床应答、26.3% 临床缓解，且未发现新的安全事件[30]。而针对中重度 UC 患者的 III 期研究显示，治疗组 12 周临床缓解率显著高于安慰剂组，两组不良反应发生率相似[31]。在 CD 患者中进行的 II 期临床试验也显示，第 12 周 600 mg 和 1 000 mg 治疗组内镜缓解率显著高于安慰剂组，而不良反应发生率两组相似[32]；第 52 周两组内镜应答率分别为 58.5% 和 58.7%[33]。目前，针对 UC 和 CD 的 III 期临床研究以及针对儿童 IBD 患者的临床研究正在进行中。

1.2.4 Guselkumab

Guselkumab（GUS）是一种抗 IL-23 p19 的 IgG1 mAb，已被批准用于治疗斑块型银屑病[4]。一项针对中重度 CD 患者的 II 期临床研究显示，不同剂量治疗组（200 mg、600 mg、1 200 mg，第 0、4、8 周静脉注射）第 12 周的临床应答率、实验室应答率、内镜应答率均显著高于安慰剂组，且各组之间不良事件发生率相似[34]；第 48 周，各治疗组临床缓解率分别为 63.9%、73.0% 和 57.4%，临床应答率分别为 73.8%、84.1% 和 67.2%，安全性方面与现有结果一致[35]。针对中重度 UC 患者的一项 IIb 期研究显示，静脉注射 200 mg 和 400 mg 治疗组第 12 周临床应答率分别为 61.4% 和 60.7%，安慰剂组仅为 27.6%，差异有统计学意义（$P < 0.001$），治疗组发生不良反应的比例并未高于安慰剂组[36]。

1.3 IL-12/IL-23抑制剂

构成 IL-23 的 p40 亚基与 p35 亚基共同构成 IL-12，IL-12 可通过上调转录因子 STAT4 和 T-bet，介导初始 T 细胞分化成为辅助性 T 细胞 1（Th1）并产生 IFN-γ，进而介导炎症的发生发展[37]。因此，阻断 IL-12/IL-23 可同时阻断 Th1、Th17 在 IBD 发病机制中发挥重要作用的细胞通路[38]。

乌司奴单抗（ustekinumab，UST）是靶向 p40 的 IL-12/IL-23 抑制剂，目前已被批准用于中重度 UC 和 CD 患者的治疗，在我国获批 CD 适应证，并已进入国家医保目录[39-40]。针对中重度 CD 患者的 III 期研究以及最近发表的研究均显示出 UST 对 CD 患者有效且安全[39, 41]。一项真实世界研究显示，难治性 CD 患者 UST 谷浓度在 1.12 μg/mL 以上与 16 或 24 周内镜缓解有关[42]。而一项中重度 UC 患者的 III 期研究结果显示，UST 可诱导并维持缓解，且严重不良事件发生率与安慰剂组相似[40]。一项意大利的多中心真实世界研究显示，在 68 例接受 UST 治疗的中重度 UC 患者中，分别有 31% 和 50% 的患者在第 24 周和第 52 周达到无激素临床缓解，84% 和 82% 的患者达到临床应答，仅有 1 例发生不良反应[43]。

2 JAK通路抑制剂

活化的炎症细胞释放细胞因子，与特定受体结合发挥促炎促细胞分化等效应。其中，I 型和 II 型细胞因子受体被认为在肠道内白细胞活化和细胞炎症中发挥关键作用[44]。细胞因子与 I 型和 II 型细胞因子受体结合可激活细胞内关键激酶——Janus 激酶（JAKs）。JAKs 特异性结合到细胞因子受体信号链的胞内结构域，并催化配体诱导自身磷酸化，进而催化受体胞内段上的酪氨酸残基磷酸化，形成STAT结合位点而诱导靶基因转录[45]。JAK–STAT 通路是介导各种细胞外细胞因子反应的中枢，参与多种人类疾病的发病，如类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）、自身免疫性皮肤病、IBD 等。因此，JAKs 已成为治疗 IBD 的一个潜在靶点。

2.1 托法替布

托法替布（Tofacitinib）是一种口服非选择性 JAK 抑制剂，在临床前研究中，托法替布在多种炎症模型中表现出剂量依赖性的治疗效果，已在多国获批用于活动性 RA 的治疗[46]。针对中重度 UC 患者进行的多中心 III 期临床试验发现，治疗组（10 mg，bid）第 8 周临床缓解率显著高于安慰剂组，治疗组（5 mg，bid；10 mg，bid）第 52 周时分别有 34.3% 和 40.6% 的患者达到临床缓解，而安慰剂组为 11.1%（$P < 0.001$）；安全性分析显示，治疗组感染率和严重感染率高于安慰剂组[47]。2018 年 5 月美国 FDA 批准托法替布用于传统治疗或应用 TNF 抑制剂失败的中重度 UC 患者的诱导和维持治疗。然而，此后研究表明，与 TNF 抑制剂相比，接受托法替布治疗与 RA 患者主要不良心血管事件、恶性肿瘤、静脉血栓栓塞和病死率的风险增加相关，因此，FDA 已将托法替布的使用限制在抗 TNF 治疗失败的 UC 患者中[48]。在针对中重度活动性 CD 患者的 II 期临床试验中，托法替布并未显示出显著的临床疗效。

2.2 Filgotinib

Filgotinib 是一种每日口服一次的选择性 JAK1 抑制剂，在欧洲和日本被批准用于治疗 RA[49–50]，目前正在被开发用于 UC 和 CD 的治疗。一项在中重度 UC 患者中进行的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 IIb/III 期临床试验显示，200 mg 治疗组第 10 周临床缓解率较安慰剂组高，而 100 mg 治疗组与安慰剂组相比无差异；为期 58 周的维持期中，各治疗组临床缓解率均高于安慰剂组；该项研究中大多数不良事件为轻或中度，各组间不良事件发生率基本一致[51]。针对 78 名累及小肠的 CD 患者开展的 II 期临床试验未发现 Filgotinib 的明确疗效[52]，一项评估 Filgotinib 治疗合并肛瘘 CD 患者的有效性及安全性 II 期研究显示，200 mg 治疗组第 24 周复合瘘管应答率、复合瘘管愈合率均高于安慰剂组，但差异不具有统计学意义[53]。

2.3 Upadacitinib

Upadacitinib（ABT–494）是另一种对 JAK1 具有高度选择性的口服 JAK 抑制剂，已被 FDA 批准用于中重度 RA 的治疗[4]。最近完成的针对中重度 UC 的 III 期临床试验报告显示，治疗组（45 mg/d）第 8 周临床缓解率（33.5%）、内镜应答率（44%）、内镜缓解率（18.2%）、组织学改善率（62.2%）、黏膜愈合率（13.5%）均显著高于安慰剂组；治疗组、安慰剂组分别有 3.2% 和 4.5% 的患者发生严重不良反应；在为期 8 周的延长诱导治疗结束后，48.3% 的患者临床应答[54]。另一项研究中，30 mg 治疗组第 52 周临床应答率（66.75%）、临床缓解率（33.3%）、内镜改善率（37.5%）均高于 15 mg 治疗组，且在第 52 周的肠外表现改善率显著高于安慰剂组[55–56]。

3 S1P受体调节剂

鞘氨醇 –1– 磷酸（S1P）是由鞘氨醇激酶（SphKs）磷酸化鞘氨醇产生的具有生物活性的鞘脂代谢产物，SphKs 通过与 5 种特异性 G 蛋白偶联受体 S1P1–S1P5 相互作用，调节血管发育、心脏功能、淋巴细胞运输和炎症等生理过程[57]。S1P 与 S1P 受体结合，引导淋巴细胞从胸腺和次级淋巴结以 S1P 梯度依赖的方式迁移至淋巴结，导致循环血中淋巴细胞增加；同时 S1P 抑制 T 细胞从炎症组织中流出，促进 T 细胞在炎症组织聚集以及炎症反应的发生发展[58]。

3.1 Ozanimod

Ozanimod 是一种新型的口服选择性 S1P1 和 S1P5 受体调节剂，通过直接与 S1P 受体结合发挥作用，是目前唯一一种被 FDA 批准用于成年中重度活动性 UC 患者诱导缓解和维持缓解的 S1P 受体调节剂[3]。一项在中重度 UC 患者中进行的 III

期临床试验表明，无论是在诱导治疗或在维持治疗中，0.92 mg/d 治疗组的临床缓解率及临床应答率均显著高于安慰剂组[59-60]。一项纳入 69 例中重度 CD 患者的多中心、非对照观察性 II 期试验显示，Ozanimod 治疗后第 12 周内镜、组织学和临床活动性均有所改善[61]。

3.2 Etrasimod

Etrasimod（APD334）是一种选择性 S1P1/S1P4/S1P5 受体调节剂，在实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型和大鼠胶原诱导性关节炎模型中发挥抗炎效应[62]。在 T 细胞过继转移性结肠炎小鼠模型中，Etrasimod（3 mg·kg^{-1}·d^{-1}）可显著抑制体重减轻和结肠炎症[63]。针对中重度 UC 患者为期 12 周的 II 期临床试验显示，与安慰剂组相比，2 mg 治疗组在内镜改善（43.2% vs. 16.3%）、组织学改善（31.7% vs. 10.2%）、组织学缓解（19.5% vs. 6.1%）和黏膜愈合（19.5% vs. 4.1%）方面均有显著疗效，而 1 mg 治疗组疗效并不显著[64]。随后的一项开放标签研究显示 64% 的患者临床应答，33% 的患者临床缓解，43% 的患者内镜改善[65]。

4 整合素相关抑制剂

α4β1 和 α4β7 整合素与内皮细胞表面的黏附分子，即血管细胞黏附分子 -1（VCAM-1）和黏膜地址素细胞黏附分子 -1（MAdCAM-1）之间相互作用，诱导炎症细胞从血液循环迁移至胃肠道，这是 IBD 患者肠道慢性炎症启动和持续的重要机制之一[66]。因此，通过阻断 α4β1 和 α4β7 整合素与其配体的相互作用来抑制淋巴细胞转运已成为治疗 IBD 的重要途径。那他珠单抗是一种人源性 IgG4 mAb，靶向淋巴细胞表面的 α4β1 和 α4β7 的 α4 亚基，是首个获准用于治疗 CD 的此类药物，但由于发生进行性多灶性白质脑病的风险较高，其使用受到限制[67-69]。维得利珠单抗（Vedolizumab，VDZ）是一种针对 α4β7 的肠道选择性人源性 IgG1 mAb，可阻止白细胞迁移到肠道，其静脉剂型在 2014 年已被批准用于 UC 和 CD 的治疗[5, 69-70]。

4.1 维得利珠单抗

一项中重度 UC 患者的双盲、双模拟 III 期临床试验显示，患者在第 0 周和第 2 周接受静脉注射 VDZ 300 mg 治疗，在第 6 周有临床应答的患者进入维持治疗，并随机分配至每 2 周皮下注射 108 mg 组（SC 组）、每 8 周静脉注射 300 mg 组（IV 组）或安慰剂组。在第 52 周，SC 组、IV 组和安慰剂组的临床缓解率分别为 46.2%、42.6% 和 14.3%；与安慰剂组相比，SC 组临床缓解率、内镜改善率更高，临床应答更持久；SC 组注射部位局部反应的发生率（10.4%）高于另外两组，但大多数比较轻微，并未导致治疗中断，皮下注射和静脉注射组安全性曲线相似[71]。此研究表明，在静脉注射诱导缓解后，皮下注射作为 UC 的维持治疗是有效的且耐受性良好。如果患者希望避免长期静脉注射治疗，皮下剂型将提供替代选择。

4.2 Etrolizumab

Etrolizumab(rhuMAb β7, anti-β7, PRO145223) 是一种皮下注射的人源性抗整合素单克隆抗体，可选择性结合 α4β7 和 αEβ7 整合素的 β7 亚基，以阻止免疫细胞进入肠道[72]。在未使用过抗 TNF 治疗的中重度 UC 患者中进行的 III 期临床试验发现，每 4 周接受一次 105 mg 皮下注射治疗，60% 的患者在第 10 周出现临床应答，将其纳入随后进行的为期 62 周的双盲、安慰剂对照维持期研究中，治疗组（105 mg，每 4 周一次）在第 62 周的临床缓解率（29.6%）与安慰剂组（20.6%）相比差异无统计学意义（P=0.19）[73]。纳入未接受过抗 TNF 治疗患者的 III 期研究发现，Etrolizumab 的治疗效果并不优于阿达木单抗[74]，与英夫利昔单抗的差异不显著[75]。既往接受过抗 TNF 治疗的中重度 UC 患者 III 期研究显示，Etrolizumab 治疗组在第 14 周的临床缓解率显著高于安慰剂组（18.5% vs. 6.3%），但第 66 周的差异并不显著（24.1% vs. 20.2%）[75]。针对中重度 CD 患者的 II 期临床试验显示，与安慰剂组相比，210 mg（0、2、4、8、12 周）和 105 mg 治疗组（每 4 周一次）的患者在第 14 周达到临床缓解、内镜应答的比例更高[76]。在儿童 IBD 患者中开展的 I 期临床试验表明，不论是以 1.5 mg/kg（每 4 周一次）给药，还是以 3.0 mg/kg（每 8 周一次）给药，均可达到完全或接近完全的 β7 受体占位，与成人血药浓度的关系类似，约 60% 的患者达到临床应答且耐受性良好[77]。

4.3 Ontamalimab

Ontamalimab（PF-00547659，SHP647）是一

种皮下注射的人源性 IgG2 mAb，可竞争性结合 MAdCAM-1，减少淋巴细胞向肠道的迁移。由于 MAdCAM-1 主要表达于肠黏膜及其相关淋巴组织的血管内皮细胞表面，所以 Ontamalimab 具有较高的肠道选择性[78]。对 UC 患者的 III 期临床试验发现，75 mg 治疗组 12 周缓解率显著高于 25 mg 治疗组、安慰剂组，而 25 mg 治疗组与安慰剂组未见差异[79]。另一项研究结果显示，25 mg 和 75 mg 治疗组 52 周缓解率均高于其各自的安慰剂组[80]。一项针对中重度 CD 患者的 II 期临床试验结果发现，不论在第 8 周还是第 12 周，不同剂量治疗组（22.5 mg，75 mg，225 mg）和安慰剂组之间的活动指数 CDAI 应答率相比无统计学意义[81]。随后的开放标签、单臂 II 期临床试验发现，接受 75 mg 维持治疗的患者不良反应发生率为 92.9%，19.8% 因不良反应退出研究，29.9% 发生严重不良反应[82]。

5 结语

随着 IBD 发病机制的研究不断深入，越来越多的新靶点和治疗药物陆续开发，致力于优化 IBD 治疗方案，为患者提供更多的治疗选择。但这些药物能否真正改善 IBD 患者的治疗结局仍未可知，仍需多中心、大样本的随机对照试验以及头对头试验进行进一步评估。由于环境因素、遗传基因多态性等方面的差异，在欧美国家取得成效的药物是否对我国患者同样有效也需进一步探讨。总之，未来应重视药物在我国患者人群中的真实世界应用情况，加强治疗监测，做到个体化、精准化治疗，力争患者收益最大化。

参考文献

1 Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases[J]. N Engl J Med, 2020, 383(27): 2652-2664. DOI: 10.1056/NEJMra2002697.

2 Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Tumour necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel disease: the story continues[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2021, 14: 17562848211059954. DOI: 10.1177/1756284821 1059954.

3 Baumgart DC, Le Berre C. Newer biologic and small-molecule therapies for inflammatory bowel disease[J]. N Engl J Med, 2021, 385(14): 1302-1315. DOI: 10.1056/NEJMra1907607.

4 Grossberg LB, Papamichael K, Cheifetz AS. Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2022, 55(7): 789-804. DOI: 10.1111/apt.16785.

5 Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and emerging therapies for inflammatory bowel disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 651415. DOI: 10.3389/fphar.2021.651415.

6 Li Y, Chen J, Bolinger AA, et al. Target-based small molecule drug discovery towards novel therapeutics for inflammatory bowel diseases[J]. Inflamm Bowel Dis, 2021, 27(Suppl 2): S38-S62. DOI: 10.1093/ibd/izab190.

7 Coskun M, Vermeire S, Nielsen OH. Novel targeted therapies for inflammatory bowel disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 38(2): 127-142. DOI: 10.1016/j.tips.2016.10.014.

8 Ruder B, Atreya R, Becker C. Tumour necrosis factor alpha in intestinal homeostasis and gut related diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 1887. DOI: 10.3390/ijms20081887.

9 Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, et al. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(42): 9300-9313. DOI: 10.3748/wjg.v22.i42.9300.

10 Buchner AM, Schneider Y, Lichtenstein GR. Biosimilars in inflammatory bowel disease[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(1): 45-56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000844.

11 Albshesh A, Ben-Horin S. CT-P13: a review on a biosimilar to infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(10): 971-978. DOI: 10.1080/14712598.2019.1653848.

12 Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, et al. Randomized controlled trial: subcutaneous vs intravenous infliximab CT-P13 maintenance in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2340-2353. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.068.

13 Bhol KC, Tracey DE, Lemos BR, et al. AVX-470: a novel oral anti-TNF antibody with therapeutic potential in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(11): 2273-2281. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182a11958.

14 Harris MS, Hartman D, Lemos BR, et al. AVX-470, an orally delivered anti-tumour necrosis factor antibody for treatment of active ulcerative colitis: results of a first-in-human trial[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(6): 631-640. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw036.

15 Ilan Y, Gingis-Velitski S, Ben Ya'aco A, et al. A plant cell-expressed recombinant anti-TNF fusion protein is biologically active in the gut and alleviates immune-mediated hepatitis and colitis[J]. Immunobiology, 2017, 222(3): 544-551. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.11.001.

16 Almon E, Shaaltiel Y, Sbeit W, et al. Novel orally administered recombinant anti-TNF Alpha fusion protein for the treatment of ulcerative colitis: results from a phase 2a clinical trial[J]. J Clin Gastroenterol, 2021, 55(2): 134-140. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001314.

17 Crowe JS, Roberts KJ, Carlton TM, et al. Preclinical development of a novel, orally-administered anti-tumour necrosis factor domain antibody for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4941. DOI: 10.1038/s41598-018-23277-7.

18 Nurbhai S, Roberts KJ, Carlton TM, et al. Oral anti-tumour necrosis factor domain antibody V565 provides high intestinal concentrations, and reduces markers of inflammation in ulcerative colitis patients[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14042. DOI: 10.1038/s41598-019-50545-x.

19 A six week efficacy, safety and tolerability study of V565 in Crohn's disease - study results - clinicaltrials.gov[EB/OL]. (2021-12-22) [2022-3-12]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02976129?term=V565&cond=IBD&draw=2&rank=1&view=results.

20 Duvallet E, Semerano L, Assier E, et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases[J]. Ann Med, 2011, 43(7): 503-511. DOI: 10.3109/07853890.2011.577093.

21 Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene[J]. Science, 2006, 314(5804): 1461-1463. DOI: 10.1126/science.1135245.

22 Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1699-1709. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30570-6.

23 Feagan BG, Panes J, Ferrante M, et al. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(10): 671-680. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30233-4.

24 Ferrante M, Feagan BG, Panes J, et al. Long-term safety and efficacy of risankizumab treatment in patients with Crohn's disease: results from the phase 2 open-label extension study[J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(12): 2001-2010. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab093.

25 Atreya R, Feagan B, Shchukina O, et al. DOP83 normalisation of biomarkers and improvement in clinical outcomes in patients with Crohn's disease treated with risankizumab in the phase 3 ADVANCE, MOTIVATE, and FORTIFY studies[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i126-i127. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.122.

26 Irving PM, Abreu M, Axler J, et al. DOP84 risankizumab maintenance therapy results in sustained improvements in endoscopic outcomes in patients with moderate to severe Crohn's disease: post-hoc analysis from the phase 3 study FORTIFY[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i127-i128. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.123.

27 Ferrante M, Cao Q, Fujii T, et al. OP25 patients with moderate to severe Crohn's disease with and without prior biologic failure demonstrate improved endoscopic outcomes with risankizumab: results from phase 3 induction and maintenance trials[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i27-i28. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.024.

28 Sands BE, Chen JJ, Feagan BG, et al. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study[J]. Gastroenterology, 2017, 153(1): 77-86.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.049.

29 Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.043.

30 Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, et al. Efficacy and safety of continued treatment with mirikizumab in a phase 2 trial of patients with ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(1): 105-115.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.028.

31 D'Haens G, Kobayashi T, Morris N, et al. OP26 efficacy and safety of mirikizumab as induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the phase 3 LUCENT-1 study[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i28-i29. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.025.

32 Sands BE, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, et al. Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in a phase 2 study of patients with Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2019, 1561(6): S216. DOI: 10.1016/S0016-5085(19)37335-4.

33 Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Kierkus J, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2022, 162(2): 495-508. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.050.

34 UEG week 2020 oral presentations - 2020 - united european gastroenterology journal - wiley online library[EB/OL]. (2020-10-01) [2022-03-13]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2050640620927344.

35 Danese S, Panaccione R, Rubin DT, et al. OP24 clinical efficacy and safety of guselkumab maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: week 48 analyses from the phase 2 GALAXI 1 study[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i26-i27. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.023.

36 Dignass A, Rubin D, Bressler B, et al. OP23 the efficacy and safety of guselkumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: phase 2b QUASAR study results through week 12[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i25-i26. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.022.

37 Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(3): 185-196. DOI: 10.1038/s41575-018-0084-8.

38 Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(1): 6-21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.6.

39 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(20): 1946-1960. DOI: 10.1056/NEJMoa1602773.

40 Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(13): 1201-1214. DOI: 10.1056/NEJMoa1900750.

41 Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(3): 578-590.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.02.025.

42 Yao JY, Zhang M, Wang W, et al. Ustekinumab trough concentration affects clinical and endoscopic outcomes in patients with refractory Crohn's disease: a Chinese real-world study[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 380. DOI: 10.1186/s12876-021-01946-8.

43 Chiappetta MF, Viola A, Mastronardi M, et al. One-year effectiveness and safety of ustekinumab in ulcerative colitis: a multicenter real-world study from Italy[J]. Expert Opin Biol Ther, 2021, 21(11): 1483-1489. DOI: 10.1080/14712598.2021.1981855.

44 Li Y, Chen J, Bolinger AA, et al. Target-based small molecule drug discovery towards novel therapeutics for inflammatory bowel diseases[J]. Inflamm Bowel Dis, 2021, 27(Suppl 2): S38-S62. DOI: 10.1093/ibd/izab190.

45 Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT[J]. Science, 2002, 296(5573): 1653-1655. DOI: 10.1126/science.1071545.

46 Fleischmann R. Tofacitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis in adults[J]. Immunotherapy, 2018, 10(1): 39-56. DOI: 10.2217/imt-2017-0118.

47 Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(18): 1723-1736. DOI: 10.1056/NEJMoa1606910.

48 FDA approves boxed warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) | FDA[EB/OL]. (2019-02-25) [2022-03-06]. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and.

49 European commission grants marketing authorization for Jyseleca® ▼ (Filgotinib) for the treatment of adults with moderate to severe active rheumatoid arthritis[EB/OL]. (2020-09-25) [2022-03-06]. https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/9/european-commission-grants-marketing-authorization-for-jyseleca--filgotinib-for-the-treatment-of-adults-with-moderate-to-severe-active-rheumatoid.

50 Jyseleca® (Filgotinib) approved in Japan for rheumatoid arthritis | business wire[EB/OL]. (2019-09-25) [2022-03-06]. https://www.businesswire.com/news/home/20200924005942/en/Jyseleca%C2%AE-Filgotinib-Approved-in-Japan-for-Rheumatoid-Arthritis.

51 Feagan BG, Danese S, Loftus EV, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2021, 397(10292): 2372-2384. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00666-8.

52 Study to evaluate the efficacy and safety of filgotinib in the treatment of small bowel Crohn's Disease (SBCD) - study results - clinicaltrials.gov[EB/OL]. (2017-02-08) [2022-03-06]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03046056?term=NCT03046056&draw=2&rank=1&view=results.

53 Reinisch W, Colombel JF, D'Haens GR, et al. OP18 efficacy and safety of filgotinib for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease: results from the phase 2 DIVERGENCE 2 study[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i19-i21. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.017.

54 A study of the efficacy and safety of upadacitinib (ABT-494) in participants with moderately to severely active ulcerative colitis - study results - clinicaltrials.gov[EB/OL]. (2018-08-31) [2022-03-06]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03653026?term=NCT03653026&draw=2&rank=1&view=results.

55 Vermeire S, Danese S, Zhou W, et al. DOP41 efficacy and safety of extended induction treatment with upadacitinib 45 mg once daily followed by maintenance upadacitinib 15 or 30 mg once daily in patients with moderately to severely active ulcerative colitis[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i90-i91. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.080.

56 Colombel JF, Cao Q, Ghosh S, et al. OP33 effect of upadacitinib (UPA) treatment on extraintestinal manifestations (EIMs) in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (UC): results from the UPA phase 3 programme[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i36-i37. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.032.

57 Sanchez T, Hla T. Structural and functional characteristics of S1P receptors[J]. J Cell Biochem, 2004, 92(5): 913-922. DOI: 10.1002/jcb.20127.

58 Aoki M, Aoki H, Ramanathan R, et al. Corrigendum to "sphingosine-1-phosphate signaling in immune cells and inflammation: roles and therapeutic potential"[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 2856829. DOI: 10.1155/2016/2856829.

59 Baumgart DC, Le Berre C. Newer biologic and small-molecule therapies for inflammatory bowel disease[J]. N Engl J Med, 2021, 385(14): 1302-1315. DOI: 10.1056/NEJMra1907607.

60 Armuzzi A, Cross RK, Lichtenstein G, et al. DOP45 long-term cardiac safety of ozanimod in phase 3 clinical program of ulcerative colitis and relapsing multiple sclerosis[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i94-i95. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.084.

61 Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(9): 819-828. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30188-6.

62 Buzard DJ, Kim SH, Lopez L, et al. Discovery of APD334: design of a clinical stage functional antagonist of the sphingosine-1-phosphate-1 receptor[J]. ACS Med Chem Lett, 2014, 5(12): 1313-1317. DOI: 10.1021/ml500389m.

63 Kühbacher T, Christopher R , Trokan L, et al. DOP078 Pharmacology and safety of etrasimod (APD334), an oral, potent, next-generation, selective S1P receptor modulator[J]. Journal of Crohn S & Colitis, 2017, 11(suppl_1): S72. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.115.

64 Peyrin-Biroulet L, J Panés, Chiorean M, et al. OP09 histological remission and mucosal healing in a randomised, placebo-controlled, phase 2 study of etrasimod in patients with moderately to severely active ulcerative colitis[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2019, 2019(Supplement_1): S006. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy222.008.

65 Vermeire S, Chiorean M, Panés J, et al. Long-term safety and efficacy of etrasimod for ulcerative colitis: results from the open-label extension of the OASIS study[J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(6): 950-959. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab016.

66 Kotsiliti E. Integrin-based therapy in IBD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(11): 747. DOI: 10.1038/

s41575-021-00526-1.

67 Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial[J]. Gastroenterology, 2007, 132(5): 1672-1683. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.024.

68 Park SC, Jeen YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(17): 1868-1880. DOI: 10.3748/wjg.v24.i17.1868.

69 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. N Engl J Med, 2013, 369(8): 711-721. DOI: 10.1056/NEJMoa1215739.

70 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2013, 369(8): 699-710. DOI: 10.1056/NEJMoa1215734.

71 Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2020, 158(3): 562-572.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.027.

72 Makker J, Hommes DW. Etrolizumab for ulcerative colitis: the new kid on the block?[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(4): 567-572. DOI: 10.1517/14712598.2016.1158807.

73 Vermeire S, Lakatos PL, Ritter T, et al. Etrolizumab for maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (LAUREL): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(1): 28-37. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00295-8.

74 Rubin DT, Dotan I, DuVall A, et al. Etrolizumab versus adalimumab or placebo as induction therapy for moderately to severely active ulcerative colitis (HIBISCUS): two phase 3 randomised, controlled trials[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(1): 17-27. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00338-1.

75 Abstracts - 2020 - United European Gastroenterology Journal - wiley online library[EB/OL]. (2020-02-29) [2022-03-19]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2050640620968709.

76 Selinger C, Sandborn W, Panes J, et al. OTU-003 etrolizumab as induction therapy in moderate to severe Crohn's disease: results from bergamot cohort 1[J]. GUT, 2018, 67(Suppl 1): A53. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-BSG Abstracts.106.

77 Zhang W, Scalori A, Fuh F, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of etrolizumab in children with moderately to severely active ulcerative colitis or Crohn's disease: results from a phase 1 randomized trial[J]. Inflamm Bowel Dis, 2021. DOI: 10.1093/ibd/izab275.

78 Solitano V, Parigi TL, Ragaini E, et al. Anti-integrin drugs in clinical trials for inflammatory bowel disease (IBD): insights into promising agents[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2021, 30(10): 1037-1046. DOI: 10.1080/13543784.2021.1974396.

79 Efficacy and safety study of SHP647 as induction therapy in participants with moderate to severe ulcerative colitis - full text view - clinicaltrials.gov[EB/OL]. (2021-06-14) [2022-03-09]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03259334?term=PF-00547659&cond=IBD&draw=2&rank=11.

80 An efficacy and safety study of ontamalimab as maintenance therapy in participants with moderate to severe ulcerative colitis - study results - clinicaltrials.gov[EB/OL]. (2022-01-14) [2022-03-08]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03290781?term=PF-00547659&cond=IBD&draw=2&rank=10&view=results.

81 Sandborn WJ, Lee SD, Tarabar D, et al. Phase II evaluation of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 in the treatment of Crohn's disease: report of the OPERA study[J]. Gut, 2018, 67(10): 1824-1835. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313457.

82 A study to monitor long-term treatment with PF-00547659 - study results - clinicaltrials.gov[EB/OL]. (2021-06-30) [2022-03-09]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01298492?term=PF-00547659&cond=IBD&draw=2&rank=1.

收稿日期：2022 年 04 月 18 日 修回日期：2022 年 05 月 22 日

本文编辑：李 阳 曹 越

引用本文：李娜，叶梅. 炎症性肠病生物制剂治疗的前沿进展[J]. 医学新知，2022, 32(4): 310-320. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202204037

Li N, Ye M. Advances in biological agents in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2022, 32(4): 310-320. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202204037