

# 炎症性肠病药物治疗的沿革与前瞻

李娜<sup>1,2</sup>, 叶梅<sup>1,2</sup>



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/肠病湖北省重点实验室 (武汉 430071)

**【摘要】**炎症性肠病是一组病因未明的慢性非特异性炎症性疾病,可累及整个消化道。最早的文献记载距今约两百年,但直到上世纪中叶才开始逐步认识这一疾病。几十年间,炎症性肠病的治疗实现了从“无药可治”到生物制剂时代的飞跃。如今,氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂及小分子药物在炎症性肠病治疗中的效果与经验日渐丰富,本文就炎症性肠病和相关药物的选择作一综述,为推动新药研发和临床治疗提供更多的参考。

**【关键词】**炎症性肠病; 药物治疗; 发展史

## History and prospect of medical treatment of inflammatory bowel disease

LI Na<sup>1,2</sup>, YE Mei<sup>1,2</sup>

1. Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
  2. Hubei Clinical Center & Hubei Key Lab of Intestinal & Colorectal Disease, Wuhan 430071, China
- Corresponding author: YE Mei, Email: wumeiye08@163.com

**【Abstract】**Inflammatory bowel disease (IBD) is a type of chronic, non-specific inflammatory disorders of unknown etiology, which can involve the entire gastrointestinal tract. The disease was first documented around two hundred years ago, but it wasn't until the middle of the last century that people began to recognize it gradually. Over the decades, the treatment of IBD has made a leap from "no cure" to the age of biological agents. Today, there is growing experience with aminosalicylic acid agents, glucocorticoids, immunosuppressants, biologics and small molecule drugs in the treatment of IBD, This article reviews IBD and the selection of related drugs to provide more references for promoting the development of new drugs and clinical treatment.

**【Keywords】**Inflammatory bowel disease; Medical treatments; History

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组免疫介导的慢性、非特异性、复发性炎症性疾病,可累及全消化道,主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)<sup>[1]</sup>。随着社会发展和科技进步,IBD 的治疗措施也与时俱进。20 世纪初,结肠炎的治

疗以卧床休息和灌肠为主,1930 年后,UC 的外科治疗取得重大进步,回肠造口术、结肠次全切除术或全结肠切除术等术式保留至今<sup>[2]</sup>。磺胺类药物和抗生素的发现,促成首个 UC 有效治疗药物的问世,随后糖皮质激素、免疫抑制剂等药物也被发现可成功用于 IBD 的治疗,抗肿瘤坏死因

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202212024

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81870391); 武汉大学中南医院科技创新培育基金 (ZJNC201916)

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

子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 单克隆抗体的引入使 IBD 的治疗迈入生物制剂时代。本文通过回顾 IBD 药物治疗的发展历程, 拟为临床治疗及未来药物研发提供参考。

## 1 氨基水杨酸制剂

氨基水杨酸类药物的有效成分是 5-氨基水杨酸 (5-aminosalicylic acid, 5-ASA), 通过抗炎和抗氧化作用治疗 IBD。此外, 5-ASA 在 UC 患者中可调节免疫、纠正肠道菌群失调, 发挥预防结肠癌的作用<sup>[3]</sup>。

1940 年, Nana Svartz 医生与生物化学家合作研制出了由磺胺基吡啶 (sulphapyridine, SP) 和 5-ASA 组成的重氮化合物——柳氮磺吡啶 (sulfasalazine, SASP)<sup>[4]</sup>。此后, SASP 对 UC 及活动性 CD 的治疗作用在多项研究中得到证实<sup>[5-6]</sup>, 且多数试验表明, 病变累及结肠的 CD 患者疗效优于仅累及小肠者<sup>[7]</sup>, 这与 SASP 在体内的代谢吸收过程密切相关。研究发现 SASP 在小肠中的吸收率很低, 大部分药物到达结肠后被细菌分解并释放出 5-ASA 和 SP, 前者在结肠黏膜局部发挥治疗作用, 而后者则作为一个惰性载体, 确保 5-ASA 在结肠内被释放<sup>[8]</sup>。SASP 的毒副作用包括胃肠道反应、皮疹、头痛、可逆性男性不育、过敏反应、肝毒性、血液系统毒性、无菌性肺炎、史蒂文斯-约翰逊综合征等, 这些不良反应的发生被认为与 SP 的血药浓度以及患者的乙酰化状态密切相关<sup>[7]</sup>。

因此, 研究人员致力于开发不含 SP 的 5-ASA 新制剂以减轻不良反应。考虑到不含惰性载体的 5-ASA 在空肠内被迅速吸收会影响药效发挥, 两类新的氨基水杨酸类制剂被开发并应用于临床实践。第一类是偶氮化合物, 如巴柳氮和奥沙拉嗪, 这两种药物是 5-ASA 的前体药, 不被小肠吸收并在结肠内被细菌分解释放出 5-ASA; 第二类是利用包衣使药物根据时间推移或 pH 值变化而释放 5-ASA, 常用的美沙拉嗪如颇得斯安、莎尔福和艾迪莎便是采用了这种技术<sup>[9]</sup>。美沙拉嗪对轻中度 UC 诱导缓解和维持缓解的疗效均优于安慰剂, 且耐受性良好<sup>[10]</sup>, 但 5-ASA 对 CD 的疗效不如 UC 那样确切, 2020 年发布的 ECCO 指南已明确指出不推荐其用于 CD 的诱导缓解和维持缓解<sup>[11]</sup>。

## 2 糖皮质激素

糖皮质激素与细胞质中的糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 结合, 通过核受体依赖或非核受体依赖途径调节抗炎蛋白基因转录, 抑制促炎基因激活, 诱导促炎基因 mRNA 的降解, 最终实现强大的抗炎效应<sup>[12]</sup>。

上世纪 50 年代初发表观察性研究发现, 糖皮质激素对 UC 患者的症状改善存在积极作用。1955 年, 一项针对 UC 患者的随机对照试验表明, 治疗组 (可的松 100 mg/d) 第 6 周临床缓解率显著高于安慰剂组 (41.3% vs. 15.8%,  $P < 0.001$ )<sup>[13]</sup>。之后的对照试验发现, 糖皮质激素在诱导活动期 UC 的临床缓解方面优于磺胺类药物<sup>[14]</sup>。70 年代, 研究人员发现强化静脉注射疗法 (甲强龙 60 mg/d; 氢化可的松 100 mg 灌肠, bid; 共 5 d) 可使重症 UC 患者快速进入临床缓解期<sup>[15]</sup>。支持使用糖皮质激素治疗 CD 的高质量证据则出现较晚。1979 年, 一项美国的多中心随机对照试验表明在活动性 CD 患者中, 泼尼松组诱导临床缓解的效果明显优于安慰剂组, 并且对病变累及小肠的患者尤为敏感<sup>[16]</sup>。另一项在欧洲国家进行的多中心双盲研究发现, 相比甲强龙联合柳氮磺吡啶组、柳氮磺吡啶单药治疗组和安慰剂组, 大剂量甲强龙是最有效的药物 ( $P < 0.001$ )<sup>[17]</sup>。第二代糖皮质激素布地奈德的出现为 IBD 治疗提供了新选择<sup>[18]</sup>。布地奈德 MMX 和二丙酸倍氯米松是后续开发的第二代糖皮质激素, 有证据表明, 两者对轻中度 IBD 患者是有效且安全的<sup>[19]</sup>。

绝大多数糖皮质激素相关不良反应的发生及严重程度取决于给药剂量、给药方式和持续时间<sup>[20]</sup>。与传统的糖皮质激素相比, 第二代糖皮质激素布地奈德的副作用更少, 这可能与其首过代谢率高和系统生物利用度较低有关<sup>[21]</sup>。在轻中度 UC 患者中, 短期 (4~8 周) 口服二丙酸倍氯米松或布地奈德 MMX 的安全性与安慰剂相当<sup>[22]</sup>。激素抵抗是激素治疗中另一个需要关注的问题, 研究指出, 激素抵抗在 CD 和 UC 患者中的发生率分别约为 20% 和 16.7%, 但激素抵抗的发生机制尚未完全阐明, 也缺乏应对方案<sup>[23]</sup>。因此研究人员致力于为现有药物开发新的输送方式, 从而减少不良反应和激素抵抗的发生, 如利用红细胞或纳米粒子作为药物载体, 或开发选择性 GR 激动剂以

及开发糖皮质激素靶向蛋白等<sup>[24]</sup>。

### 3 免疫抑制剂

免疫抑制剂是引入 IBD 治疗的第三类药物，但该类药物最初的适应证均不包括 IBD。

早在 1962 年有报道称 6-巯基嘌呤 (6-mercaptopurine, 6-MP) 对 UC 患者有效<sup>[25]</sup>。1979 年报道的一项临床研究发现，CD 患者中硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 诱导临床缓解的疗效优于安慰剂，但差异无统计学意义<sup>[26]</sup>。1980 年 6-MP 被证明在 CD 治疗中发挥诱导缓解作用，并且在瘘管闭合和激素减量 and 停用方面比安慰剂更有效，同时该试验首次提出延迟起效的概念，因为研究发现接受 6-MP 治疗的 41 例患者的平均应答时间为 3.1 个月<sup>[27]</sup>。随后一系列随机对照研究、系统评价证明硫嘌呤类药物在 IBD 的诱导和维持缓解、CD 的术后维持治疗和结直肠癌的化学预防方面具有有效性和相对安全性<sup>[28]</sup>。AZA 和 6-MP 治疗常见不良事件包括胃肠道反应、肝毒性、感染、骨髓抑制和胰腺炎等，长期使用则会增加淋巴瘤、皮肤癌等恶性肿瘤的发生风险，有分析显示硫嘌呤治疗的患者罹患非黑色素皮肤癌的风险增加 2.3 倍<sup>[29]</sup>。

1987 年 Kaplan 医生报告了 1 例小剂量甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) (2.5 mg/次，每周 3 次) 治疗 UC 合并硬化性胆管炎的成功经验<sup>[30]</sup>。随后，一项小样本研究发现在 SASP 或激素治疗基础上联合 MTX 对 IBD 治疗有积极意义，并可减少激素的用量<sup>[31]</sup>。研究证明 MTX 可诱导和维持 CD 临床缓解，但对 UC 的诱导或维持缓解无效<sup>[32-33]</sup>。MTX 相关不良反应包括肝毒性、胃肠道反应、疲劳、骨髓抑制，甚至发生危及生命的肺损伤<sup>[34]</sup>。

1990 年 Lichtiger 及同事发现环孢素可用于激素治疗无效的重度活动性 UC 患者，进一步小样本随机对照研究表明环孢素治疗可有效改善重度 UC 患者病情<sup>[35-36]</sup>。Van Assche 等人发现相比低剂量环孢素 (2 mg/kg)，大剂量环孢素 (4 mg/kg) 在重症 UC 治疗中并未获得额外的临床收益，因此推荐 2 mg/kg 为其初始剂量<sup>[37]</sup>。在急性重症 UC 中，大多数研究认为环孢素与英夫利西单抗 (infliximab, IFX) 疗效无显著差异，但也有部分文献报道 IFX 在降低手术率等方面可能优于环孢素<sup>[38]</sup>，而环孢素在 CD 的治疗中并未显现出临

床疗效<sup>[39]</sup>。环孢素的不良反应主要为肾毒性、电解质异常、癫痫发作、高血压和感染<sup>[40]</sup>。他克莫司在 IBD 治疗中的相关研究稍晚于环孢素。多项研究表明他克莫司治疗对 IBD 有效，并被推荐用于治疗重度 UC，但是其在 CD 治疗中的有效性尚需更多高质量证据的支持<sup>[41-42]</sup>。

1979 年，Waters 等人发现沙利度胺在 UC 中的疗效，其对 CD 的治疗作用也在 1999 年得到初步证明<sup>[43-44]</sup>。此后沙利度胺对 IBD 的疗效被进一步验证，并被推荐用于难治性 IBD 的治疗，其主要不良反应表现为嗜睡、皮疹和周围神经病等<sup>[45-46]</sup>。

随着生物制剂的开发与临床广泛应用，免疫抑制剂在 IBD 治疗中的定位正在发生变化，研究者和临床医生可能更加关注其与生物制剂联合治疗的获益。目前证据发现 IFX 和硫嘌呤类药物联合治疗在诱导和维持 IBD 缓解方面比单药治疗更有效，而其他生物制剂和免疫抑制剂联合应用的获益还需更多依据支持，但联合治疗可能增加感染及恶性肿瘤的风险，因此医患双方应慎重权衡与密切监测<sup>[47]</sup>。

### 4 生物制剂和小分子药物

生物制剂和小分子药物可与特定靶点结合，通过阻断下游炎症反应及淋巴细胞迁移等途径改善 IBD 患者肠黏膜损伤，从而有效控制临床症状和病程进展。

最先引入 IBD 治疗的生物制剂是抗 TNF- $\alpha$  药物。1993 年，研究人员报道了第一例 IFX 治疗 CD 的成功经验<sup>[48]</sup>。1997 年发表了第一项评估 IFX 治疗传统药物无效的中重度 CD 的有效性及安全性的临床试验<sup>[49]</sup>。此后 IFX 分别在美国和欧盟获批 CD 适应证，并在 2005 年首次获批 UC 适应证，为传统药物治疗无效、不能耐受或激素依赖的患者带来新的希望<sup>[50]</sup>。随后，阿达木单抗 (adalimumab, ADA)、赛妥珠单抗 (certolizumab pegol) 和戈利木单抗 (golimumab) 也陆续被批准用于 IBD 治疗<sup>[51]</sup>。在中国，IFX 是首个被批准用于 IBD 治疗的生物制剂，ADA 也于 2020 年获准用于 CD 的治疗，但尚未批准 UC 适应证。随着原研药专利到期，生物仿制药的开发迅速成为热点。2013 年以来，一些 IFX 和 ADA 的生物仿制药相继问世并应用于临床<sup>[52]</sup>。但经静脉或皮下注射的给药方式在影响依从性的同时，也增加了

感染、过敏、心衰及免疫原性的风险，因此，肠道选择性的口服抗 TNF- $\alpha$  药物已成为药物研发的新方向，目前有 AVX-470、V565 等口服抗 TNF- $\alpha$  药物进入临床研究阶段，抗 TNF- $\alpha$  纳米颗粒也正在开发中<sup>[53-54]</sup>。

整合素相关抑制剂是第二类获批用于 IBD 治疗的生物制剂。那他珠单抗 (natalizumab) 最先获批用于 CD 治疗，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，目前仅在美国获准用于中重度 CD 的治疗<sup>[55]</sup>。2014 和 2020 年维得利珠单抗 (vedolizumab, VDZ) 静脉剂型分别在美国和我国获批中重度 IBD 适应证，但其在我国 CD 患者中进行的 III 期临床试验发现，VDZ 治疗组在第 10 周的临床缓解率和临床应答率与安慰剂组相比无显著差异 (9.0% vs. 11.4%,  $P=0.531$ ; 19.4% vs. 24.3%,  $P=0.347$ )，而中山大学第六医院近期发表的一项单中心回顾性研究则肯定了 VDZ 对中国活动性 CD 患者的疗效<sup>[56-57]</sup>。VDZ 的皮下剂型已完成 III 期临床研究，用于中重度 UC 患者的皮下制剂可能会很快上市<sup>[58]</sup>。此外，其他的整合素相关抑制剂如 etrolizumab、abrilumab 和 ontamalimab 以及 AJM300、PN-943 等口服制剂的开发也正在进行中<sup>[59]</sup>。

乌司奴单抗 (ustekinumab, UST) 是靶向 p40 的 IL-12/IL-23 抑制剂，2016 年发表的针对中重度 CD 患者的 III 期研究促使其被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于 CD 治疗，随后的 III 期研究证实 UST 能有效诱导和维持中重度 UC 患者临床缓解，为 UST 获批 UC 适应证提供了依据<sup>[60-61]</sup>。在我国，UST 已于 2020 年获批用于 CD 的治疗，但目前尚无 UC 适应证。其他靶向 p19 亚基的 IL-23 抑制剂如 risankizumab、brazikumab、guselkumab 和 mirikizumab 均已进入临床试验阶段，并取得了令人振奋的结果<sup>[62]</sup>。

2018 年，非选择性 JAK 通路抑制剂托法替布 (tofacitinib) 在美国和欧盟获批中重度 UC 适应证，但由于其潜在的肺血栓和死亡风险，FDA 将托法替布的使用限制在抗 TNF- $\alpha$  治疗失败的 UC 患者<sup>[63-64]</sup>。这是首个引入 IBD 治疗的小分子药物，但在国内，托法替布尚未获批 UC 适应证。为减轻不良反应，研究人员正致力于开发选择性 JAK 通路抑制剂 (如 filgotinib、upadacitinib 等) 及肠道选择性 JAK 通路抑制剂 (如 OST-122 等)<sup>[53]</sup>。

IBD 领域的第二个小分子药物是选择性 S1P1 和 S1P5 受体调节剂 ozanimod，临床研究证明其可有效诱导并维持 UC 患者病情缓解<sup>[65]</sup>。因此 FDA 于 2021 年 5 月批准 ozanimod 用于中重度活动期 UC 的治疗，其在 CD 患者中的研究也已进入 III 期临床试验阶段，而在国内尚未被批准用于 IBD 治疗<sup>[61]</sup>。靶向 S1P 受体的其他药物如 etrasimod、amiselimod 也正在开发中。

生物制剂和小分子药物常见的不良反应包括感染、胃肠道不适、过敏、头痛等，常见的严重不良事件有严重感染、机会性感染和恶性肿瘤。那他珠单抗治疗发生感染的可能最高 (48.04%)，其次是 ADA (47.57%) 和 IFX (37.13%)，VDZ 则最低 (13.81%)，累积分析显示 IFX 发生不良事件的总体百分比最高，ozanimod 最低<sup>[66]</sup>。抗抗体的产生与生物制剂失应答及过敏密切相关，系统评价表明 IFX 单药治疗产生抗抗体的概率最大 (28.0%)，联合免疫抑制剂治疗则可显著降低抗抗体的产生<sup>[67]</sup>。

基础研究揭示了更多与 IBD 发病机制相关的分子和调控通路，为研发新的候选药物奠定了基础。PF-04236921 作为 IL-6 抑制剂可阻断 IL-6 通路，抑制 T 细胞增殖，减少 IFN- $\gamma$  等促炎细胞因子产生，在抗 TNF 治疗失败的 CD 患者中的疗效得到初步证实<sup>[68]</sup>；靶向 TL1A 的单抗 PF-06480605 可能对中重度 UC 患者有效<sup>[69]</sup>；灌肠剂 cobitolimod 可激活 Toll 样受体 9，从而抑制 Th17 细胞并诱导 Treg 产生 IL-10，对中重度 UC 患者显示出一定的疗效<sup>[70]</sup>；Apremilast 是一种口服 PDE4 选择性抑制剂，可通过升高体内内环磷酸腺苷的表达调节炎性细胞因子的分泌，II 期临床试验提示其在 UC 患者中具有潜在疗效，但需进一步验证<sup>[71]</sup>；肠道选择性 LANCL2 激动剂 BT-11 与脱落酸结合后具有抗炎作用，在 I 期临床试验中体现了良好的耐受性及治疗潜力，其在 IBD 患者中的 II 期研究正在进行中<sup>[72]</sup>；RPRK1 抑制剂 GSK2982772、MiR-124 调节剂 ABX464 等药物在 UC 患者中均显示出一定的治疗效应<sup>[73-74]</sup>；还有其他靶向 CCR9、CXCR4、NLRP3、IKK2、CB2、P2X7、BRD4 等小分子药物尚在临床前研究阶段。

## 5 结语

如今，人们对 IBD 的认识日渐深入，对患者

的慢病管理经验也进一步积累, 但仍有部分患者对现有治疗方案无效, 研究人员及临床工作者通过治疗药物监测、优化治疗、联合治疗、双靶向治疗等方式, 充分挖掘现有药物治疗潜能, 同时致力于探索 IBD 潜在的遗传特征、危险因素、分子机制等, 以期开发出更多新的治疗靶点及药物。

## 参考文献

- 1 Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2652–2664. DOI: [10.1056/NEJMra2002697](https://doi.org/10.1056/NEJMra2002697).
- 2 Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, et al. History of inflammatory bowel diseases[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1970. DOI: [10.3390/jcm8111970](https://doi.org/10.3390/jcm8111970).
- 3 Beiranvand M. A review of the biological and pharmacological activities of mesalazine or 5-aminosalicylic acid (5-ASA): an anti-ulcer and anti-oxidant drug[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(5): 1279–1290. DOI: [10.1007/s10787-021-00856-1](https://doi.org/10.1007/s10787-021-00856-1).
- 4 Kirsner JB. Historical origins of medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease[J]. *Lancet*, 1998, 352(9136): 1303–1305. DOI: [10.1016/S0140-6736\(98\)11132-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11132-7).
- 5 Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, et al. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 1962, 1(7239): 1094–1096. DOI: [10.1016/s0140-6736\(62\)92080-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(62)92080-9).
- 6 Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, et al. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis[J]. *Gut*, 1964, 5: 437–442. DOI: [10.1136/gut.5.5.437](https://doi.org/10.1136/gut.5.5.437).
- 7 Watkinson G. Sulphasalazine: a review of 40 years' experience[J]. *Drugs*, 1986, 32 (Suppl 1): 1–11. DOI: [10.2165/00003495-198600321-00003](https://doi.org/10.2165/00003495-198600321-00003).
- 8 Azad KA, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine[J]. *Lancet*, 1977, 2(8044): 892–895. DOI: [10.1016/s0140-6736\(77\)90831-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)90831-5).
- 9 Criscuoli V, Modesto I, Orlando A, et al. Mesalazine for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(12): 1669–1678. DOI: [10.1517/14656566.2013.808622](https://doi.org/10.1517/14656566.2013.808622).
- 10 Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(3): 748–764. DOI: [10.1053/j.gastro.2018.12.009](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.009).
- 11 Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1): 4–22. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjz180](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180).
- 12 Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(9): 518–530. DOI: [10.1016/j.tips.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.003).
- 13 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial[J]. *Br Med J*, 1955, 2(4947): 1041–1048. DOI: [10.1136/bmj.2.4947.1041](https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041).
- 14 Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis[J]. *Br Med J*, 1962, 2(5321): 1708–1711. DOI: [10.1136/bmj.2.5321.1708](https://doi.org/10.1136/bmj.2.5321.1708).
- 15 Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, et al. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 1978, 2(8099): 1086–1088. DOI: [10.1016/s0140-6736\(78\)91816-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)91816-0).
- 16 Summers RW, Switz DM, Sessions JJ, et al. National cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment[J]. *Gastroenterology*, 1979, 77(4 Pt 2): 847–869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38176/>.
- 17 Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment[J]. *Gastroenterology*, 1984, 86(2): 249–266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6140202/>.
- 18 Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(13): 842–845. DOI: [10.1056/NEJM199409293311304](https://doi.org/10.1056/NEJM199409293311304).
- 19 Manguso F, Bennato R, Lombardi G, et al. Efficacy and safety of oral beclomethasone dipropionate in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e166455. DOI: [10.1371/journal.pone.0166455](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166455).
- 20 Keenan GF. Management of complications of glucocorticoid therapy[J]. *Clin Chest Med*, 1997, 18(3): 507–520. DOI: [10.1016/s0272-5231\(05\)70398-1](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70398-1).
- 21 Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's disease[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(12): 803–821. DOI:

- 10.2165/00003088-200443120-00003.
- 22 Cross RK. Safety considerations with the use of corticosteroids and biologic therapies in mild-to-moderate ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(10): 1689-1701. DOI: [10.1097/MIB.0000000000001261](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001261).
- 23 Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease[J]. *J Endocrinol*, 2003, 178(3): 339-346. DOI: [10.1677/joe.0.1780339](https://doi.org/10.1677/joe.0.1780339).
- 24 Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, et al. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical practice[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 691480. DOI: [10.3389/fimmu.2021.691480](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691480).
- 25 Bean RH. The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine[J]. *Med J Aust*, 1962, 49(2): 592-593. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13969929/>.
- 26 Summers RW, Switz DM, Sessions JJ, et al. National cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment[J]. *Gastroenterology*, 1979, 77(4 Pt 2): 847-869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38176/>.
- 27 Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study[J]. *N Engl J Med*, 1980, 302(18): 981-987. DOI: [10.1056/NEJM198005013021801](https://doi.org/10.1056/NEJM198005013021801).
- 28 Axelrad JE, Roy A, Lawlor G, et al. Thiopurines and inflammatory bowel disease: current evidence and a historical perspective[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(46): 10103-10117. DOI: [10.3748/wjg.v22.i46.10103](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i46.10103).
- 29 Goldberg R, Irving PM. Toxicity and response to thiopurines in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(7): 891-900. DOI: [10.1586/17474124.2015.1039987](https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1039987).
- 30 Kaplan MM, Arora S, Pincus SH. Primary sclerosing cholangitis and low-dose oral pulse methotrexate therapy. Clinical and histologic response[J]. *Ann Intern Med*, 1987, 106(2): 231-235. DOI: [10.7326/0003-4819-106-2-231](https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-2-231).
- 31 Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease[J]. *Ann Intern Med*, 1989, 110(5): 353-356. DOI: [10.7326/0003-4819-110-5-353](https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-5-353).
- 32 Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(22): 1627-1632. DOI: [10.1056/NEJM2000060134222020](https://doi.org/10.1056/NEJM2000060134222020).
- 33 Johnson CM, Dassopoulos T. Update on the use of thiopurines and methotrexate in inflammatory bowel disease[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(11): 53. DOI: [10.1007/s11894-018-0658-1](https://doi.org/10.1007/s11894-018-0658-1).
- 34 Quezada SM, McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD therapy: the 2018 update[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(12): 1183-1191. DOI: [10.1080/17474124.2018.1545574](https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1545574).
- 35 Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 1990, 336(8706): 16-19. DOI: [10.1016/0140-6736\(90\)91521-b](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91521-b).
- 36 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(26): 1841-1845. DOI: [10.1056/NEJM199406303302601](https://doi.org/10.1056/NEJM199406303302601).
- 37 Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(4): 1025-1031. DOI: [10.1016/s0016-5085\(03\)01214-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01214-9).
- 38 Grazie ML, Bagnoli S, Dragoni G, et al. Infliximab is more effective than cyclosporine as a rescue therapy for acute severe ulcerative colitis: a retrospective single-center study[J]. *Ann Gastroenterol*, 2021, 34(3): 370-377. DOI: [10.20524/aog.2021.0584](https://doi.org/10.20524/aog.2021.0584).
- 39 McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, et al. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (2): D297. DOI: [10.1002/14651858.CD000297.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000297.pub2).
- 40 Dulai PS, Jairath V. Acute severe ulcerative colitis: latest evidence and therapeutic implications[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018, 9(2): 65-72. DOI: [10.1177/2040622317742095](https://doi.org/10.1177/2040622317742095).
- 41 Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, et al. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1465-1496. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.01.007](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.007).
- 42 Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(6): 489-526. DOI: [10.1007/s00535-021-01784-1](https://doi.org/10.1007/s00535-021-01784-1).

- 43 Waters MF, Laing AB, Ambikapathy A, et al. Treatment of ulcerative colitis with thalidomide[J]. *Br Med J*, 1979, 1(6166): 792. DOI: [10.1136/bmj.1.6166.792](https://doi.org/10.1136/bmj.1.6166.792).
- 44 Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, et al. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(6): 1271–1277. DOI: [10.1016/s0016-5085\(99\)70276-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70276-3).
- 45 Bramuzzo M, Ventura A, Martellosi S, et al. Thalidomide for inflammatory bowel disease: systematic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30): e4239. DOI: [10.1097/MD.0000000000004239](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004239).
- 46 Peng X, Lin ZW, Zhang M, et al. The efficacy and safety of thalidomide in the treatment of refractory Crohn's disease in adults: a double-center, double-blind, randomized-controlled trial[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2022,10: c52. DOI: [10.1093/gastro/goac052](https://doi.org/10.1093/gastro/goac052).
- 47 Dai C, Huang YH, Jiang M. Combination therapy in inflammatory bowel disease: current evidence and perspectives[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109545. DOI: [10.1016/j.intimp.2022.109545](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109545).
- 48 Derkx B, Taminau J, Radema S, et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease[J]. *Lancet*, 1993, 342(8864): 173–174. DOI: [10.1016/0140-6736\(93\)91375-v](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91375-v).
- 49 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(15): 1029–1035. DOI: [10.1056/NEJM199710093371502](https://doi.org/10.1056/NEJM199710093371502).
- 50 Melsheimer R, Geldhof A, Apaolaza I, et al. Remicade® (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine[J]. *Biologics*, 2019, 13: 139–178. DOI: [10.2147/BTT.S207246](https://doi.org/10.2147/BTT.S207246).
- 51 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: 1088242930. DOI: [10.1177/17562848211059954](https://doi.org/10.1177/17562848211059954).
- 52 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](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000844).
- 53 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](https://doi.org/10.1111/apt.16785).
- 54 Wang CJ, Byun MJ, Kim SN, et al. Biomaterials as therapeutic drug carriers for inflammatory bowel disease treatment[J]. *J Control Release*, 2022, 345: 1–19. DOI: [10.1016/j.jconrel.2022.02.028](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.02.028).
- 55 Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(17): 1868–1880. DOI: [10.3748/wjg.v24.i17.1868](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i17.1868).
- 56 Vedolizumab Intravenous (IV) compared to placebo in chinese participants with Crohn's disease – study results – clinicaltrials.gov[EB/OL]. (2022-09-21) [2022-11-26]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03234907?term=Vedolizumab&cntry=CN&draw=4&rank=6&view=results>.
- 57 唐健, 邓钧, 黄梓城, 等. 单中心回顾性研究维得利珠单抗治疗活动期克罗恩病的真实世界疗效及安全性[J]. *中华炎性肠病杂志*, 2022, 6(3): 217–222. [Tang J, Deng J, Huang ZC, et al. The real-world efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of active Crohn's disease: a single center retrospective study[J]. *Chinese Journal of Inflammatory Bowel Diseases*, 2022, 6(3): 217–222.] DOI: [10.3760/ema.cn101480-20220110-00009](https://doi.org/10.3760/ema.cn101480-20220110-00009).
- 58 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](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.651415).
- 59 Gubatan J, Keyashian K, Rubin S, et al. Anti-integrins for the treatment of inflammatory bowel disease: current evidence and perspectives[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2021, 14: 333–342. DOI: [10.2147/CEG.S293272](https://doi.org/10.2147/CEG.S293272).
- 60 Deepak P, Loftus EJ. Ustekinumab in treatment of Crohn's disease: design, development, and potential place in therapy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 3685–3698. DOI: [10.2147/DDDT.S102141](https://doi.org/10.2147/DDDT.S102141).
- 61 Baumgart C, 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](https://doi.org/10.1056/NEJMra1907607).
- 62 Almradi A, Hanzel J, Sedano R, et al. Clinical trials of IL-12/IL-23 inhibitors in inflammatory bowel disease[J]. *BioDrugs*, 2020, 34(6): 713–721. DOI: [10.1007/s40259-020-00451-w](https://doi.org/10.1007/s40259-020-00451-w).

- 63 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910).
- 64 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]. (2021-02-04) [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>.
- 65 Sandborn WJ, Feagan BC, D'Haens G, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(14): 1280–1291. DOI: [10.1056/NEJMoa2033617](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033617).
- 66 Sarangi SC, Pattnaik SS, Sinha S, et al. An update on efficacy and safety comparison of biologics in treatment of inflammatory bowel disease targeting TNF- $\alpha$ , interleukins, leukocyte trafficking, Janus-kinase, and sphingosine-1-phosphate receptor[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022: 1–25. DOI: [10.1080/17474124.2022.2155136](https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2155136).
- 67 Bots SJ, Parker CE, Brandse JF, et al. Anti-drug antibody formation against biologic agents in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *BioDrugs*, 2021, 35(6): 715–733. DOI: [10.1007/s40259-021-00507-5](https://doi.org/10.1007/s40259-021-00507-5).
- 68 Danese S, Vermeire S, Hellstern P, et al. Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II)[J]. *Gut*, 2019, 68(1): 40–48. DOI: [10.1136/gutjnl-2017-314562](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314562).
- 69 Danese S, Klopocka M, Scherl EJ, et al. Anti-TL1A antibody PF-06480605 safety and efficacy for ulcerative colitis: a phase 2a single-arm study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(11): 2324–2332. DOI: [10.1016/j.cgh.2021.06.011](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.06.011).
- 70 Atreya R, Bloom S, Scaldaferri F, et al. Clinical effects of a topically applied toll-like receptor 9 agonist in active moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(11): 1294–1302. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjw103](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw103).
- 71 Danese S, Neurath MF, Kopon A, et al. Effects of apremilast, an oral inhibitor of phosphodiesterase 4, in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(11): 2526–2534. DOI: [10.1016/j.cgh.2019.12.032](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.032).
- 72 Leber A, Hontecillas R, Zocoli-Rodríguez V, et al. The safety, tolerability, and pharmacokinetics profile of BT-11, an oral, gut-restricted lanthionine synthetase c-like 2 agonist investigational new drug for inflammatory bowel disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase I clinical trial[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(4): 643–652. DOI: [10.1093/ibd/izz094](https://doi.org/10.1093/ibd/izz094).
- 73 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](https://doi.org/10.1093/ibd/izab190).
- 74 Vermeire S, Hebuterne X, Tilg H, et al. Induction and long-term follow-up with ABX464 for moderate-to-severe ulcerative colitis: results of phase IIa trial[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(7): 2595–2598. DOI: [10.1053/j.gastro.2021.02.054](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.054).

收稿日期: 2022 年 12 月 24 日 修回日期: 2023 年 03 月 08 日

本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 李娜, 叶梅. 炎症性肠病药物治疗的沿革与前瞻[J]. 医学新知, 2024, 34(1): 99–106. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202212024](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202212024)  
Li N, Ye M. History and prospect of medical treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(1): 99–106. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202212024](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202212024)