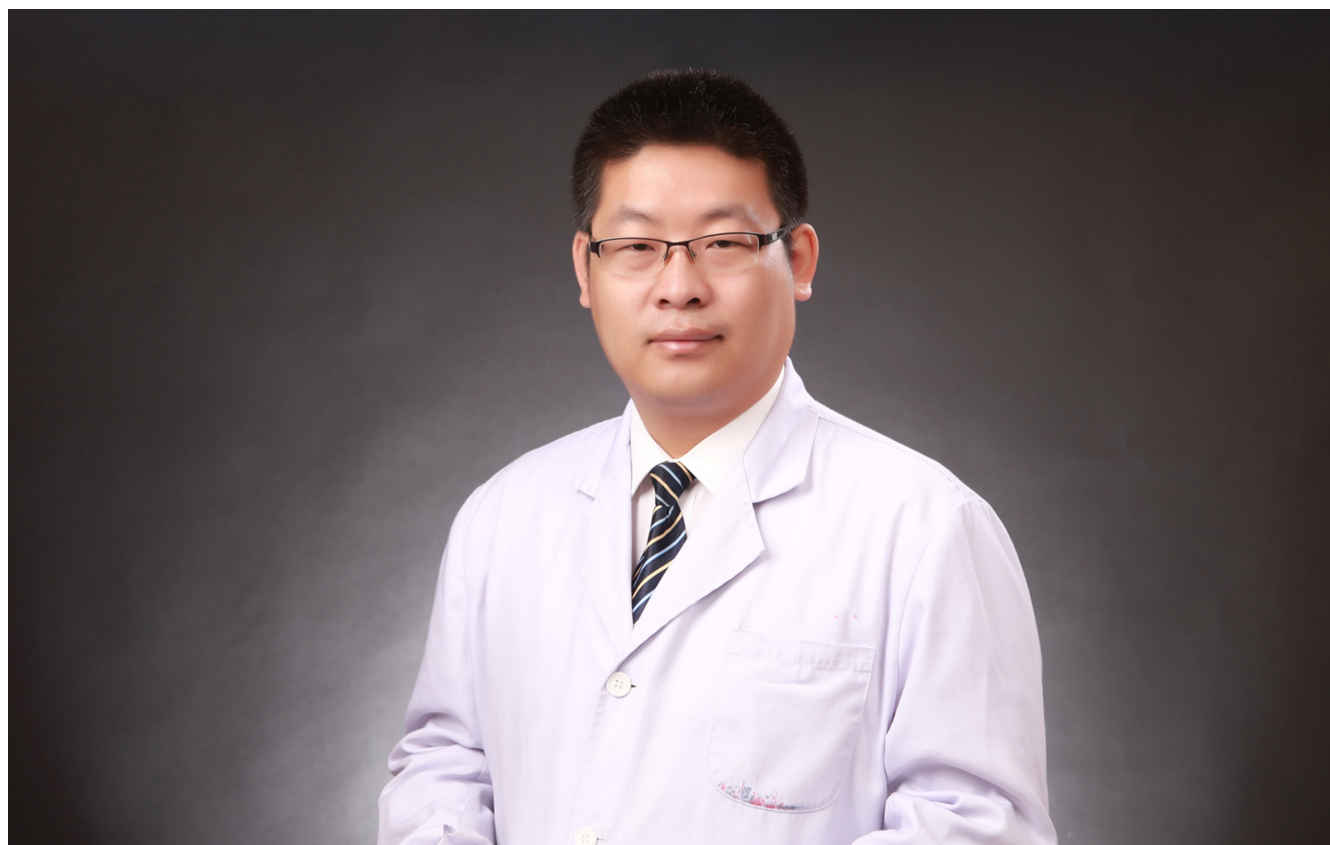


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2021 年 3 月 8 日      第 29 卷      第 5 期      (Volume 29 Number 5)**



**5 / 2021**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 述评

- 217 慢性胰腺炎疼痛的药物治疗进展  
杨振, 王腾, 胡良皞

### 基础研究

- 223 瑞香素改善结肠炎疗效的临床观察及机制初探  
胡红锋, 詹雅珍, 丁金国, 郭绿云, 金伟芳, 章兴华

### 临床研究

- 231 配偶间幽门螺杆菌感染的调查研究  
周晴接, 陈玲淑, 潘杰
- 236 原发性肝癌合并糖尿病患者血清胰岛素样生长因子1水平及临床意义  
石光英, 孙昱, 梁星辰, 谢敬东

### 文献综述

- 242 EZH2在消化系统肿瘤中的研究进展  
冷雪媛, 范恒
- 248 维得利珠单抗治疗炎症性肠病的研究进展  
靳琦文, 王晓娣

### 临床实践

- 256 个体电脑游戏和故事豁达疗法在直肠癌手术患者中的应用效果  
陶杭玲, 沈红燕, 汪丹

### 病例报告

- 265 十二指肠后壁穿孔一例及诊治策略  
邢国强, 运涛

## 消 息

- 222 《世界华人消化杂志》正文要求  
230 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
235 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯  
264 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

崔清波, 主任医师, 医学博士, 博士后, 哈尔滨医科大学附属第二医院小儿外科支部书记兼副主任, 开展了无痕手术治疗小儿及新生儿常见病及消化系统疾病(如: 小儿斜疝、新生儿肠闭锁)。中华医学会小儿外科分会小儿内镜学组委员, 黑龙江省医师协会小儿外科分会副主任委员, 哈尔滨市医学会小儿外科分会副主任委员。获得黑龙江省医疗新技术奖7项, 黑龙江省卫健委科技成果一等奖, 获得中华医学会小儿外科年会优秀论文及手术奖4项, 获得专利1项。

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-03-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



## Contents

Volume 29 Number 5 March 8, 2021

### EDITORIAL

- 217 Progress in pharmacotherapy for alleviating pain of chronic pancreatitis  
*Yang Z, Wang T, Hu LH*

### BASIC RESEARCH

- 223 Clinical observation and preliminary study of mechanism of daphnetin in improving therapeutic effects for colitis  
*Hu HF, Zhan YZ, Ding JN, Guo LY, Jin WF, Zhang XH*

### CLINICAL RESEARCH

- 231 Investigation of *Helicobacter pylori* transmission between spouses  
*Zhou QJ, Chen LS, Pan J*
- 236 Clinical significance of expression of serum insulin-like growth factor-1 in patients with primary liver cancer and diabetes mellitus  
*Shi GY, Sun Y, Liang XC, Xie JD*

### REVIEW

- 242 Progress in research of EZH2 in digestive system tumors  
*Leng XY, Fan H*
- 248 Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease  
*Jin QW, Wang XD*

### CLINICAL PRACTICE

- 256 Psychological effect of individual computer games and story-version magnanimous-relaxing therapy in patients with rectal cancer surgery  
*Tao HL, Shen HY, Wang D*

### CASE REPORT

- 265 A case of posterior duodenal perforation: Diagnosis and treatment strategy  
*Xing GQ, Yun T*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 5 March 8, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qing-Bo Cui, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*  
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** March 8, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [wjgnet@wjgnet.com](mailto:wjgnet@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



# 维得利珠单抗治疗炎症性肠病的研究进展

靳琦文, 王晓娣

**靳琦文**, 北京大学中日友好临床医学院 北京市 100029

**王晓娣**, 北京中日友好医院消化内科 北京市 100029

靳琦文, 医师, 研究方向为炎症性肠病的临床特点及治疗.

**作者贡献分布:** 靳琦文对此文作主要贡献, 王晓娣进行论文审核.

**通讯作者:** 王晓娣, 主任医师, 100029, 北京市朝阳区樱花园东街2号, 北京中日友好医院消化内科. [xdwang60@hotmail.com](mailto:xdwang60@hotmail.com)

**收稿日期:** 2020-12-17

**修回日期:** 2021-01-02

**接受日期:** 2021-01-18

**在线出版日期:** 2021-03-08

## Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease

Qi-Wen Jin, Xiao-Di Wang

**Qi-Wen Jin**, Peking University China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Beijing 100029, China

**Xiao-Di Wang**, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

**Corresponding author:** Xiao-Di Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, No. 2 Yinghuayuan East Street, Chaoyang District, Beijing 100029, China. [xdwang60@hotmail.com](mailto:xdwang60@hotmail.com)

**Received:** 2020-12-17

**Revised:** 2021-01-02

**Accepted:** 2021-01-18

**Published online:** 2021-03-08

## Abstract

Inflammatory bowel disease is a kind of chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract with unclear etiology. At present, its main therapeutic

drugs include aminosaliclates, glucocorticoids, immunosuppressive agents, and biological agents. With the deepening study of the disease and the progress of science and technology, there have been more and more studies on the targets for biological agents, including tumor necrosis factor- $\alpha$ , Janus kinase, interleukin, intestinal integrin, etc. As a humanized integrin antagonist, vedolizumab can selectively inhibit the interaction between integrin  $\alpha 4\beta 7$  and mucosal addressin cell adhesion molecule-1, and block the migration of lymphocytes to the intestinal tract to alleviate the intestinal inflammation, so as to achieve the therapeutic effect. This article reviews the mechanism, clinical efficacy, and application of vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Biological agents; Vedolizumab; Integrin antagonists; Intestinal selectivity

**Citation:** Jin QW, Wang XD. Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(5): 248-255

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/248.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.248>

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因尚不明确的慢性炎症性肠道疾病, 目前主要治疗药物包括氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等. 随着科技进步及对疾病的深入研究, 对生物制剂的作用靶点研究也越来越多, 包括有肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、Janus激酶、白细胞介素、肠道整合素等. 维得利珠单抗作为一种人源化的整合素拮抗剂选择性抑制整合素 $\alpha 4\beta 7$ 与黏膜地址素细胞

黏附分子-1(mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)相互作用, 阻断淋巴细胞向肠道迁移来减轻肠道炎症达到治疗效果, 本文对维得利珠单抗治疗炎症性肠病的作用机制、疗效和临床应用作一综述。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 炎症性肠病; 生物制剂; 维得利珠单抗; 整合素拮抗剂; 肠道选择性

**核心提要:** 维得利珠单抗作为一种人源化的整合素拮抗剂通过选择性抑制整合素 $\alpha 4\beta 7$ 与黏膜地址素细胞黏附分子-1(MAdCAM-1)相互作用, 阻断淋巴细胞肠道归巢以达到治疗效果, 本文对维得利珠单抗治疗炎症性肠病的作用机制、疗效和安全性作一综述。

**文献来源:** 靳琦文, 王晓娣. 维得利珠单抗治疗炎症性肠病的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 248–255

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/248.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i5.248>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类与免疫相关且病因未明的慢性炎症性肠道疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)和病理不能确定为UC或CD的未定型结肠炎(indeterminate colitis, IC). Ng等人<sup>[1]</sup>的一项研究表明: 总体而言, 在北美和欧洲, 22项关于CD的研究中有16项(72.7%)和18项关于UC的研究中有15项(83.3%)报告了炎性肠病的发生率稳定或下降. 自1990年以来, 非洲, 亚洲和南美等新兴工业国家的发病率一直在上升, 我国现有的流行病学数据表明IBD发病率和患病率均有上升趋势, 根据2014年中国疾病预防控制中心数据统计: 中国2005-2014年间IBD总病例约为35万, 到2025年, 预计中国的IBD患者将达到150万例<sup>[2]</sup>. 目前IBD的主要治疗药物有氨基水杨酸类<sup>[3-5]</sup>、糖皮质激素、免疫抑制剂及包括抗肿瘤坏死因子(tumornecrosis factor, TNF)- $\alpha$ 在内的生物制剂<sup>[6-8]</sup>等, 但在临床上对治疗药物无效或不耐受的情况下, 使用新的治疗策略显得尤为必要. 近年来, 整合素拮抗剂维得利珠单抗(Vedolizumab, VDZ)成为一种新的治疗选择<sup>[9]</sup>, 本文就维得利珠单抗在IBD治疗中的作用机制及应用的研究进展作一综述。

## 1 IBD的发病机制

IBD的病因和发病机制目前尚未完全明确, 但大量研究显示其主要是受到遗传易感性、免疫失衡和共生肠道

菌群变化的影响<sup>[10-14]</sup>导致的特发性、慢性、复发性炎症性疾病。

**1.1 遗传学因素** 众多研究已经确定了240多个遗传风险位点, 其中约30多个遗传位点在CD和UC中共享<sup>[15]</sup>, 其中包括如*CARD 15*(又称为*NOD2*)、*DLG5*、*MDR1*、*PPARG*、*IL23R*变异体等基因<sup>[16]</sup>, 这些基因的异常影响了包括免疫调节、黏膜屏障完整、微生物清除、细胞迁徙以及细胞内环境稳态等相关重要生物功能<sup>[17,18]</sup>, 致使肠道上皮屏障功能遭到破坏。

**1.2 肠道微生物环境** 肠道微生物是一类长期定植在肠道黏膜表面或肠腔的微生物, 这种肠道微生物环境对于肠道内稳态和功能、健康和疾病都是必要的<sup>[19]</sup>, 但必须保持对肠道微生物区系的耐受性, 才能从中受益; 相反若上皮屏障被破坏, 这些肠道微生物会通过屏障受损处进入固有层细胞激发异常免疫反应, 诱发IBD<sup>[20-22]</sup>。

**1.3 环境因素** 众多关于IBD流行病学的研究已证实环境因素在IBD发病机制中的重要作用, 目前主要影响因素包括饮食<sup>[23-25]</sup>、吸烟<sup>[26]</sup>、肥胖、心理压力、阑尾切除<sup>[27]</sup>、药物等, 这些因素通过不同的机制导致肠道上皮屏障受损, 促进细菌进行肠道移位从而激活了强烈的免疫应答, 产生大量细胞因子及炎症介质引起黏膜炎症反应. 一项研究发现大量食用加工肉等蛋白质类及饮酒更易诱导IBD复发<sup>[28]</sup>, 而低可发酵低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligo-, di-, mono-saccharides, and polyols, FODMAPs)饮食可改善IBD患者的腹痛、腹胀、排便习惯改变等胃肠功能紊乱症状<sup>[29]</sup>。

**1.4 免疫因素** IBD的免疫失调的特征是上皮屏障的损伤, 屏障破坏后肠道菌群驱动的炎症扩张和大量细胞浸润固有层, 其中包括T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞. 激活的固有层细胞在肠道局部组织中产生高水平的促炎细胞因子, 包括TNF、白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、干扰素- $\gamma$ 和IL-23/Th17途径的细胞因子<sup>[30]</sup>. 若此时免疫调节未控制炎症反应, 免疫细胞就会对持续暴露的微生物的产物或来自微生物的抗原产生免疫应答并分泌细胞因子, 促进肠道慢性炎症的发展, 逐渐发展为各种并发症<sup>[31]</sup>。

## 2 生物制剂是治疗IBD的新型药物

传统治疗IBD的药物多为非生物制剂药物(包括氨基水杨酸、类固醇和免疫抑制剂等), 该些药物虽能改善症状, 但不能阻止潜在的炎症过程, 也不能改变疾病进程<sup>[32]</sup>. 随着人们对人体免疫系统和IBD发病机制研究的不断深入, 众多新型生物制剂被开发出来, 这些新型生物制剂针对不同的靶点达到不同程度的临床诱导及缓解, 下面对新型生物制剂的作用及不良反应进行综述。

2.1 抗TNF- $\alpha$  目前可用的TNF- $\alpha$ 抑制剂包括英夫利昔单抗(Infliximab, IFX)、阿达木单抗(Adalimumab, ADA)、依那西普(Etanercept)、戈利木单抗(Golimumab)、赛妥珠单抗(Certolizumab-pegol, CZP)等, Infliximab是最早被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗IBD的生物制剂, 对免疫抑制剂及激素不能耐受或无效的中、重度UC患者均有效, 目前常作为UC的二线治疗药物, TNF- $\alpha$ 抑制剂主要不良反应包括感染、肿瘤发生风险等, 且TNF- $\alpha$ 对于肉芽肿形成是非常重要的, 故禁用于活动性肺结核和其他严重感染或机会性感染的患者; ABBASS等<sup>[33]</sup>的一项研究表明ADA治疗常见的不良事件包括注射部位反应、腹痛、乏力、恶心及CD加重等。

2.2 抗IL-12/23 目前应用较广的抗IL-12/23抗体为乌司奴单抗(Ustekinumab), 瑞莎珠单抗(Risankizumab, Skyrizi)、Brazikumab、Mirikizumab, 其中乌司奴单抗2016年被FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准可用于治疗对常规或抗TNF治疗无效的CD患者, 是首个针对IL-12和IL-23细胞因子的IgG1型单克隆抗体, 是抗TNF- $\alpha$ 无效的一种新选择, 在乌司奴单抗的临床试验中, 最常见的不良反应包括鼻咽炎、上呼吸道感染和咳嗽等。

2.3 JAK抑制剂 JAK抑制剂不同于其他生物制品属于非免疫原性口服小分子制剂, 通过特异性抑制JAK/STAT信号通路阻断大量促炎细胞因子的下游效应, 从而改善疾病临床表现<sup>[34]</sup>。常用的JAK抑制剂有托法替尼(Tofacitinib)、菲戈替尼(Filgotinib, GLPG0634), 目前处于临床试验阶段<sup>[35]</sup>, 其中托法替尼已获得FDA和EMA的批准, 用于治疗中重度UC患者, 但该药说明书中有严重感染和恶性肿瘤风险增加的黑框警告。

2.4 鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂 鞘氨醇-1-磷酸(Sphingosine-1-Phosphate, S1P)是一种信号分子, 调节淋巴细胞从淋巴器官进入血液和炎症组织的运输。奥扎尼莫德(Ozanimod)属于S1P调节剂的一组, 它们是下调淋巴细胞上S1P受体亚型1和5的小分子, 阻止淋巴细胞从淋巴结运输到炎症部位<sup>[36]</sup>, 此外还有埃特拉西蒙德(amislimod, APD334)和伊曲西莫德(Etrasimod, MT1303)处于临床试验阶段。

2.5 整合素拮抗剂 目前可应用的整合素拮抗剂有那他珠单抗及维得利珠单抗, 前者于2004年FDA批准用于治疗复发性多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)和CD, 后因其罕见不良事件: 进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)退出市场<sup>[37]</sup>; 后者为具有肠道选择性的整合素拮抗剂, 本文主要对维得利珠单抗的作用机制及临床试验及应用做一综述讨论。

### 3 维得利珠单抗的简介

维得利珠单抗, 又称MLN-02、LDP-02、MLN0002<sup>[38]</sup>, 是一种人源化的IgG1型单克隆抗体, 2014年, EMA和FDA批准其用于治疗中到重度UC和CD, 自此Vedolizumab可作为一线生物制剂或用于对TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗应答不充分、失应答或不耐受的中至重度活动性UC和CD患者<sup>[39,40]</sup>并于2020年3月12日获得中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市。

### 4 维得利珠单抗治疗IBD的作用机制

已知肠道黏膜免疫系统异常反应导致的炎症过程在IBD发病中起重要作用, 而IBD的病程进展与淋巴细胞向胃肠道迁移相关, 这种特殊的选择性迁移粘附过程是由淋巴细胞表面的粘附分子-整合素及其内皮配体相互作用完成的。整合素由 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚基组成, 表达于某些B和T淋巴细胞表面, 通过两个亚基的不同组合, 截至目前可鉴定出至少24种特定的整合素, 其中与淋巴细胞迁移到胃肠道组织相关的包括 $\alpha 2\beta 2$ 、 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ <sup>[41]</sup>, 通过拮抗以上受体即可在炎症过程中抑制淋巴细胞向胃肠黏膜的迁移<sup>[38,42]</sup>。 $\alpha 4\beta 7$ 整合素主要表达于记忆性T淋巴细胞表面<sup>[43]</sup>, 其配体MAdCAM-1分子主要表达于肠道黏膜相关淋巴组织及固有层的血管内皮细胞上, 整合素 $\alpha 4\beta 7$ 与MAdCAM-1相互作用, 介导淋巴细胞穿越内皮细胞间隙, 渗入胃肠道炎症部位, 对IBD的慢性炎症活动进展有重要影响。

在认识到 $\alpha 4\beta 7$ 与MAdCAM-1间的选择性作用后, 研究证实小鼠抗体ACT-1可以与 $\alpha 4\beta 7$ 复合物选择性结合<sup>[44]</sup>, 并在绢毛猴的慢性结肠炎模型中导致快速缓解<sup>[45]</sup>。维得利珠单抗是ACT-1的人源化版本, 通过阻止整合素 $\alpha 4\beta 7$ 与MAdCAM-1配体的结合, 抑制T细胞的活化、粘附和向肠黏膜的迁移, 从而发挥抗炎作用<sup>[46]</sup>。

Hesterberg等人<sup>[45]</sup>为明确整合素 $\alpha 4\beta 7$ 在结肠炎发病机制中的功能相关性, 利用人类溃疡性结肠炎的动物模型-绢毛猴, 分别给予抗整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的单克隆抗体和无关的对照单克隆抗体, 发现前者在慢性结肠炎动物中应用时, 可以改善炎症活性, 并迅速改善血便等症状。此外, 通过对粘膜活检样本的形态计量分析, 抗体治疗降低了 $\alpha 4\beta 7^+$ 淋巴细胞和 $\alpha 4\beta 7$ 中性粒细胞和巨噬细胞的粘膜密度( $P < 0.05$ ), 证实了抗 $\alpha 4\beta 7$ 单克隆抗体是治疗调节胃肠道炎症的有效药物; 为进一步确定整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的拮抗作用是否能在灵长类动物中产生唯一的肠道选择性抗炎活性, Fedyk等人<sup>[47]</sup>用维得利珠单抗重复给药4、13、26 wk, 观察其对健康食蟹猴肠道内外的潜在影



响. 最后通过对各器官组织形态学分析显示只有胃肠道组织中白细胞的数量降低. 胃肠道组织中 $\beta 7^{+}$ 淋巴细胞频率显著降低( $P < 0.05$ ), 而外周血中 $\alpha 4\beta 7^{+}$ 记忆性T淋巴细胞频率显著升高( $P < 0.05$ ). 这种升高是针对 $\alpha 4\beta 7^{+}$ 记忆辅助T淋巴细胞的, 其他白细胞亚群的水平仍然不受影响, 并且维得利珠单抗没有系统地抑制适应性或先天免疫反应. 研究表明<sup>[47]</sup>在灵长类动物中, 维得利珠单抗可以通过阻断整合素 $\alpha 4\beta 7$ 产生肠道选择性抗炎作用.

在多项动物实验证实维得利珠单抗药物有效性及安全性的基础上, 各个国家开始了关于维得利珠单抗的临床试验及多中心真实世界经验研究, 为临床应用提供了更多的支持证据.

## 5 维得利珠单抗治疗IBD的临床疗效及安全性

### 5.1 临床疗效

5.1.1 临床试验: GEMINI I 期试验<sup>[9]</sup>评估了维得利珠单抗对UC患者的疗效, 在诱导试验中, 374名患者(队列1)在第0、2周接受vedolizumab(300 mg剂量)或安慰剂静脉注射, 521名患者(队列2)在第0、2周接受维得利珠单抗开放标签治疗, 在第6周进行疾病评估, 结果显示: 第6周时队列1中治疗组和安慰剂组临床应答率分别为47.1%(106/225)和25.5%(38/149)( $P < 0.001$ )、临床缓解率分别为16.9%(38/225)和5.4%(8/149)( $P = 0.001$ )、黏膜愈合率分别为40.9%(92/225)和24.8%(37/149)( $P = 0.001$ ). 第6周时将上述两个队列中达到临床应答的373名患者随机分配为维得利珠单抗维持治疗组(4 wk/次、8 wk/次)和安慰剂组, 第52周时维持治疗组临床缓解率分别为41.8%(51/122)和44.8%(56/125)均显著高于安慰剂组15.9%(20/126)( $P < 0.001$ ). 研究表明作为UC的诱导和维持治疗, 维得利珠单抗与安慰剂相比显著有效. 此外一项系统分析<sup>[48]</sup>纳入了四项研究表明维得利珠单抗在UC的诱导缓解(RR = 0.86, 95%CI: 0.80-0.91)、临床反应(RR = 0.82, 95%CI: 0.75-0.91)及内镜下缓解(RR = 0.82, 95%CI: 0.75-0.91)方面均优于安慰剂.

Feagan等人<sup>[49]</sup>对GEMINI I 期试验的数据进行了事后分析, 收集了464名未接受过TNF拮抗剂治疗的患者和367名TNF拮抗剂治疗失败的患者, 在这些人群中评估GEMINI I 期试验的预定结果. 结果显示: 在未接受TNF拮抗剂治疗和TNF拮抗剂治疗失败的患者中, 维得利珠单抗诱导和维持治疗UC的疗效好于安慰剂, 并且在接受多珠单抗治疗的第6周, 未接受TNF拮抗剂治疗者的治疗效果优于接受TNF拮抗剂治疗失败者.

GEMINI II 期试验<sup>[50]</sup>评估了维得利珠单抗对中-重度活动性CD患者的疗效, 在诱导试验中, 368名患者(队

列1)在第0、2周随机分配接受维得利珠单抗(300 mg剂量)或安慰剂静脉注射, 747名患者(队列2)在第0、2周接受维得利珠单抗开放标签治疗, 在第6周进行疾病评估, 结果显示: 第6周时队列1中治疗组临床缓解率为14.5%(32/220), 明显高于安慰剂组6.8%(10/148)( $P = 0.02$ ), 但治疗组与安慰剂组的疾病活动指数(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)-100反应(CDAI得分较基线下降 $\geq 100$ )率分别为31.4%(69/220)和25.7%(38/148)( $P = 0.23$ ), 差异无统计学意义. 第6周时将上述两个队列中达到临床应答的461名患者随机分为维得利珠单抗维持治疗组(4 wk/次、8 wk/次)和安慰剂组, 第52周时维持治疗组临床缓解率分别为39.0%(60/154)和36.4%(56/154), 均显著高于安慰剂组21.6%(33/153)(每4 wk  $P = 0.004$ , 每8 wk  $P < 0.001$ ), CDAI-100反应率分别为43.5%和45.5%, 安慰剂组为30.1%(每4 wk  $P = 0.005$ , 每8 wk  $P = 0.01$ ). 上述研究表明作为CD的诱导和维持治疗, 维得利珠单抗与安慰剂相比显著有效, 但在第6周的诱导治疗期, 治疗组与安慰剂组的CDAI-100反应率差异无统计学意义.

GEMINI III 期试验<sup>[51]</sup>评估了维得利珠单抗对抗TNF药物治疗失败的中-重度活动性CD患者的疗效, 将416名中-重度活动期(CDAI: 220-400分)CD患者随机分为治疗组和安慰剂组, 分别于0、2、6周给予维得利珠单抗或安慰剂治疗, 初步分析包括既往对TNF拮抗剂治疗失败的315名患者; 二次分析包括整个人群, 分别在第6、10周时进行疾病评估. 结果显示: 初步分析中治疗组和安慰剂组在第6周时的临床缓解率分别为15.2%和12.1%, 两组差异无统计学意义( $P = 0.433$ ), CDAI-100反应率分别为39.2%和22.3%, 治疗组高于安慰剂组( $P = 0.001$ ); 在第10周时治疗组和安慰剂组临床缓解率分别为26.6%和12.1%( $P = 0.001$ ), CDAI-100反应率分别为46.8%和24.8%( $P < 0.0001$ ), 维得利珠单抗治疗组均高于安慰剂组, 研究表明维得利珠单抗对抗TNF药物治疗失败的CD患者有效, 但起效较慢, 通常需要10wk甚至更长时间; 但无论是第6周还是第10周, 维得利珠单抗治疗组的CDAI-100反应率均高于安慰剂组. 二次分析中发现对未接受过TNF拮抗剂治疗的患者中, 其治疗组和安慰剂组的10周临床缓解率分别为35.3%和16.0%( $P = 0.025$ ), 表明维得利珠单抗对未接受过TNF拮抗剂药物治疗的患者比安慰剂更有效.

Sands等人<sup>[52]</sup>对GEMINI II、III 期试验的数据进行了事后分析, 收集了516名未接受过TNF拮抗剂治疗的患者和960名TNF拮抗剂治疗失败的患者, 在第6、10、52周对临床缓解、CDAI-100反应率、持续的临床缓解以及无激素缓解率进行评估. 结果显示在未接受过TNF拮抗剂治疗或治疗失败的人群中, 维得利珠单抗都比安

慰剂有效, 证实维得利珠单抗可以有效诱导和维持CD临床应答, 尤其是未使用过抗TNF药物的患者。

VERSITY研究<sup>[53]</sup>评估了维得利珠单抗与阿达木单抗对中至重度活动性UC的疗效, 是一项多中心的3b期双盲、双模拟的随机对照试验。研究纳入了769名患者将其随机分组至维得利珠单抗组及阿达木单抗组, 在第2、4、6、14、22、30、38、46、52周对临床应答率、临床缓解率、黏膜愈合及组织学缓解方面进行评估。从研究数据分析可得知维得利珠单抗组最早在第2周就达到了临床应答, 并在第6周超过了阿达木单抗组; 从第14周起, 维得利珠单抗临床应答率一直保持显著高于阿达木单抗(67.1% vs 45.9%,  $P < 0.0001$ ); 52 wk时维得利珠单抗组和阿达木单抗组的临床缓解率分别为31.3%(120/383)、22.5%( $n = 87/386$ ), 差异有统计学意义( $P = 0.006$ )。上述研究表面维得利珠单抗在临床缓解和内镜改善方面均优于阿达木单抗。

5.1.2 真实世界经验研究: Kopylov等人<sup>[54]</sup>的一项研究证明了维得利珠单抗在真实世界中的有效性和安全性, 这项研究纳入了以色列8个中心的204名正在应用维得利珠单抗治疗的IBD患者(130名CD患者, 69名UC患者, 5名IC), 其中7.4%的患者未接受过TNF拮抗剂治疗, 对上述患者进行前瞻性随访14 wk, 观察主要终点是在第14周时诱导临床缓解, 次要终点包括临床反应及无激素临床缓解。结果显示: CD和UC组患者在14 wk时临床有效率分别为53.1%和43.2%, 临床缓解率分别为34.6%和28.4%, 无激素缓解率分别为29.2%和24.3%, 另有10.7%和20.3%的患者因治疗无应答或不良反应(包括与IBD相关的住院、手术、感染以及即刻和迟发性超敏反应等)停用维得利珠单抗。该研究在对以色列众多接受过TNF拮抗剂治疗的IBD患者中证实了维得利珠单抗在诱导临床缓解和无激素缓解方面的有效性和安全性。

Amiot等人<sup>[55]</sup>的一项研究调查了维得利珠单抗在TNF拮抗剂治疗失败的患者中的有效性和安全性, 研究纳入了173名CD患者及121名UC患者, 在第0、2、6周给予维得利珠单抗(300 mg剂量)静脉注射, 随后每8 wk静脉注射1次, 评估14 wk时的诱导治疗结果。结果显示: CD和UC组患者在14 wk诱导治疗时临床有效率分别为64%和57%, 临床缓解率分别为36%和39%, 无激素缓解率分别为31%和36%。研究表明维得利珠单抗在TNF拮抗剂治疗失败的CD或UC患者中的安全性是可靠的。

Baumgart等人<sup>[56]</sup>的一项研究观察了维得利珠单抗治疗CD和UC的真实世界临床疗效, 招募了212名(97名CD患者, 115名UC患者)新接受维得利珠单抗治疗的成人IBD活动期患者, 在第0、2、6周给予维得利珠单抗

(300 mg剂量)静脉注射, 随后每8 wk静脉注射1次, 观察主要终点是14 wk时诱导临床缓解, 次要终点包括第6周的临床缓解、第6周和第14周的无激素临床缓解、第6周和第14周临床应答等。结果显示, 14 wk时CD和UC的临床应答率分别为60.8%和57.4%, 临床缓解率分别为23.7%和23.5%, 无激素缓解率分别为19.6%和19.1%。研究表明了维得利珠单抗在日常使用中的有效性。

Shelton等人<sup>[57]</sup>的一项多中心队列研究评估了维得利珠单抗在第14周治疗IBD的疗效, 纳入了172名患者(107名CD患者, 59名UC患者, 6名IC患者), 其中70.9%的患者既往有2种及以上的TNF拮抗剂治疗失败的经历, 1/3的患者在使用免疫调节剂, 46%的患者有使用激素的基础, 对纳入患者在第0、2、6、14周给予维得利珠单抗(300 mg剂量)静脉注射, 在14 wk进行疗效评价。结果显示: 14 wk时CD和UC的临床应答率分别为48.9%和53.9%, 临床缓解率分别为23.9%和29.3%。上述研究表明维得利珠单抗治疗难治性IBD的安全性及耐受性良好, 对UC和CD的疗效与临床试验相似。

Eriksson等人<sup>[58]</sup>为证明维得利珠单抗治疗IBD的长期有效性纳入了246名IBD患者(147名CD患者, 92名UC患者, 7名IC患者), 其中86%的患者TNF拮抗剂治疗无效, 47.6%的CD患者接受了 $\geq 1$ 次手术切除, 前瞻性采集治疗和疾病活动的的数据。结果显示<sup>[58]</sup>: 52 wk时CD和UC的临床缓解率分别为59%和64.1%。研究表明维得利珠单抗治疗的患者代表难治性IBD患者, 即使在超过一年的治疗中也能取得较好的长期效果。

Dulai等人<sup>[59]</sup>的一项多中心回顾性队列研究评估了维得利珠单抗治疗中重度CD的临床疗效和安全性, 纳入了七个医疗中心212名正在使用维得利珠单抗治疗的中重度CD患者, 并进行治疗后的随访。结果显示<sup>[59]</sup>: 52 wk时的临床缓解率、黏膜愈合率及深度缓解率(临床缓解和黏膜愈合)分别为35%、63%和26%。研究表明: 维得利珠单抗是中重度CD安全有效的治疗方法, 其临床缓解和深度缓解可在1/3的个体中实现。

5.2 安全性 上述多项研究已证明维得利珠单抗在治疗IBD方面具有良好安全性<sup>[54,60]</sup>, GEMINI第I、III期临床试验结果显示<sup>[9,50,51]</sup>, 维得利珠单抗治疗组与安慰剂组不良事件报告发生率相似, 而在临床II期试验中, 维多珠单抗治疗组较安慰剂组高, 3项研究报道的不良事件包括鼻咽炎、头痛、关节痛、恶心、发热、上呼吸道感染、疲乏、咳嗽、支气管炎、流感、背痛、口咽痛、四肢疼痛、皮疹、瘙痒等。GEMINI LTS研究<sup>[61]</sup>中有2243入组患者, 1785例患者至少有1年维得利珠单抗药物暴露, 总计5670患者-年药物暴露中, 有31例患者发生了恶性肿瘤<sup>[62]</sup>, 最常见的恶性肿瘤好发于肾和膀胱, 该



研究说明维得利珠单抗与IBD人群预期恶性肿瘤的发生率相似, 无统计学差异。来自6项临床试验的综合安全性数据显示<sup>[62]</sup>: 在纳入的2830例患者, 合计4811个维得利珠单抗暴露患者年中没有观察到维得利珠单抗暴露导致感染或严重感染的风险总体增加, 无严重机会性感染的迹象, 如播散性结核病、系统性念珠菌病、播散性带状疱疹、肠道外巨细胞病毒感染或肺囊虫肺炎, 综上所述在中度至重度活动性UC或CD患者中, 长期维得利珠单抗治疗耐受性良好, 安全性可接受。

## 6 维得利珠单抗的临床应用

维得利珠单抗的疗效及安全性在上述几个临床试验研究中得到证实, 并在众多真实世界经验研究中得到了印证, 基于上述研究批准维得利珠单抗用于以下患者的治疗: (1)对TNF- $\alpha$ 拮抗剂或免疫调节剂反应不足、失去反应或不耐受的中、重度活动性UC和CD患者; (2)对糖皮质激素治疗反应不充分、不耐受或表现出依赖性的UC和CD患者<sup>[41]</sup>。维得利珠单抗的推荐剂量为每次300 mg, 在第0、2和6周注射, 以后每8 wk一次, 若在第14周时未显示治疗获益则应终止治疗。

另一种整合素拮抗剂那他珠单抗的作用靶点为整合素 $\alpha 4\beta 1$ , 可阻止白细胞表面的 $\alpha 4\beta 1$ 与神经系统血管内皮细胞粘附, 导致中枢神经系统白细胞尤其是T淋巴细胞减少, 引起约翰·坎宁安(John Cunningham, JC)病毒感染导致PML的发生<sup>[63]</sup>, 此后还有研究发现抗JC病毒抗体的阳性状态、先前免疫抑制剂的使用以及那他珠单抗单用或联合使用治疗的时间延长与PML风险水平的升高显著相关<sup>[64]</sup>, 维得利珠单抗因其肠道选择性尚未发现PML病例<sup>[65]</sup>, 并有研究证明应用维得利珠单抗后脑脊液中的T淋巴亚群无显著变化<sup>[66]</sup>, 提示维得利珠单抗对中枢神经系统的安全性尚可, 但在使用过程中仍应密切关注患者的神经学体征及症状的变化, 以及时停药或针对性治疗。

## 7 结论

综上, 维得利珠单抗作为一种新型的肠道选择性生物制剂在IBD的治疗方面显示了较好的疗效及安全性, 且对UC的疗效较CD好, 但目前的临床试验研究大多来自欧美等多中心IBD人群研究, 未来还需要结合亚洲人群IBD特点在亚洲进行多中心的大样本前瞻性研究来比较维得利珠单抗与其他生物制剂对IBD的疗效、安全性, 探索适合我国IBD人群的治疗措施, 以期获得最大的治疗效益。

## 8 参考文献

1 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W,

- Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390: 2769-2778 [PMID: 29050646 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0]
- 2 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
- 3 Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000543 [PMID: 10796555 DOI: 10.1002/14651858.CD000543]
- 4 Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000544 [PMID: 10796556 DOI: 10.1002/14651858.CD000544]
- 5 Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 167-76; author reply 177 [PMID: 22108446 DOI: 10.1038/ajg.2011.410]
- 6 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095 DOI: 10.1056/NEJMoa050516]
- 7 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.e1-3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
- 8 Lee TW, Fedorak RN. Tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: clinical practice pharmacology. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 543-557 [PMID: 20951917 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.018]
- 9 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]
- 10 Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, Colombel JF. Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004; 126: 1533-1549 [PMID: 15168365 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.061]
- 11 Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, Domschke W. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1068-1083 [PMID: 17075348 DOI: 10.1097/01.mib.0000235827.21778.d5]
- 12 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]
- 13 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640 [PMID: 17499605 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8]
- 14 Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 2013; 137: 283-297 [PMID: 23103332 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.10.008]
- 15 Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 224-234 [PMID: 28404137 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30111-X]

- 16 Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 390-407 [PMID: 16819502 DOI: 10.1038/ncpgasthep0528]
- 17 Mehta M, Ahmed S, Dryden G. Immunopathophysiology of inflammatory bowel disease: how genetics link barrier dysfunction and innate immunity to inflammation. *Innate Immun* 2017; 23: 497-505 [PMID: 28770665 DOI: 10.1177/1753425917722206]
- 18 Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, Chu H. Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2019; 156: 2174-2189 [PMID: 30880022 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.017]
- 19 Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 440-452 [PMID: 29670252 DOI: 10.1038/s41575-018-0003-z]
- 20 Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 1-10 [PMID: 29285689 DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5]
- 21 Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 331-345 [PMID: 30824884 DOI: 10.1038/s41575-019-0121-2]
- 22 Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 573-584 [PMID: 28743984 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88]
- 23 Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 10-16 [PMID: 16501852 DOI: 10.1007/s00535-005-1744-3]
- 24 Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61 [PMID: 27346644 DOI: 10.1002/mnfr.201600129]
- 25 Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 508-517 [PMID: 28604736 DOI: 10.1038/nri.2017.58]
- 26 Monick MM, Powers LS, Walters K, Lohan N, Zhang M, Gerke A, Hansdotir S, Hunninghake GW. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages. *J Immunol* 2010; 185: 5425-5435 [PMID: 20921532 DOI: 10.4049/jimmunol.1001603]
- 27 Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2010; 45: 571-583 [PMID: 20213337 DOI: 10.1007/s00535-010-0219-3]
- 28 Uranga JA, López-Miranda V, Lombó F, Abalo R. Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Rep* 2016; 68: 816-826 [PMID: 27267792 DOI: 10.1016/j.pharep.2016.05.002]
- 29 Zhan YL, Zhan YA, Dai SX. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clin Nutr* 2018; 37: 123-129 [PMID: 28587774 DOI: 10.1016/j.clnu.2017.05.019]
- 30 Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 2-13 [PMID: 27779499 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000955]
- 31 郭雪坤, 胡小玉. 炎症性肠病的发病机理与免疫治疗的研究进展. *生命科学* 2017; 29: 873-882 [DOI: 10.13376/j.cbbs/2017117]
- 32 Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1827-1837.e2 [PMID: 21530749 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.045]
- 33 Abbass M, Cepek J, Parker CE, Nguyen TM, MacDonald JK, Feagan BG, Khanna R, Jairath V. Adalimumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019 [PMID: 31742665 DOI: 10.1002/14651858.CD012878.pub2]
- 34 Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 320 [PMID: 28360424 DOI: 10.1038/nrrheum.2017.51]
- 35 Flamant M, Rigault J, Paul S, Roblin X. Advances in the Development of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease: Future Prospects. *Drugs* 2017; 77: 1057-1068 [PMID: 28523588 DOI: 10.1007/s40265-017-0755-8]
- 36 Nielsen OH, Li Y, Johansson-Lindbom B, Coskun M. Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Inflammatory Bowel Disease. *Trends Mol Med* 2017; 23: 362-374 [PMID: 28283249 DOI: 10.1016/j.molmed.2017.02.002]
- 37 Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, Rolla S, Bardina V, Barbero P, Mercanti SF, Durelli L. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28468254 DOI: 10.3390/ijms18050940]
- 38 Jovani M, Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1433-1443 [PMID: 23980911 DOI: 10.2174/13894501113146660206]
- 39 Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology* 2015; 149: 238-245 [PMID: 26025078 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.036]
- 40 Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-1058.e3 [PMID: 25747596 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001]
- 41 Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, Vaughan D, Lowe DK. Vedolizumab: an  $\alpha 4 \beta 7$  integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 224-233 [PMID: 26336591 DOI: 10.1177/2040622315586970]
- 42 Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 239-258 [PMID: 21180606 DOI: 10.1177/1756283X10373176]
- 43 Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4 \beta 7$  integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 864-875 [PMID: 19509315 DOI: 10.1124/jpet.109.153973]
- 44 Schweighoffer T, Tanaka Y, Tidswell M, Erle DJ, Horgan KJ, Luce GE, Lazarovits AI, Buck D, Shaw S. Selective expression of integrin  $\alpha 4 \beta 7$  on a subset of human CD4+ memory T cells with Hallmarks of gut-trophism. *J Immunol* 1993; 151: 717-729 [PMID: 7687621]
- 45 Hesterberg PE, Winsor-Hines D, Briskin MJ, Soler-Ferran D, Merrill C, Mackay CR, Newman W, Ringler DJ. Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin  $\alpha 4 \beta 7$ . *Gastroenterology* 1996; 111: 1373-1380 [PMID: 8898653 DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898653]
- 46 Kempster SL, Kaser A.  $\alpha 4 \beta 7$  integrin: beyond T cell trafficking. *Gut* 2014; 63: 1377-1379 [PMID: 24334217 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305967]
- 47 Fedyk ER, Wyant T, Yang LL, Csizmadia V, Burke K, Yang H, Kadambi VJ. Exclusive antagonism of the  $\alpha 4 \beta 7$  integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2107-2119 [PMID: 22419649 DOI: 10.1002/ibd.22940]
- 48 Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, Khanna R, Feagan BG. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis:



- a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1151-1159 [PMID: 25844963 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000396]
- 49 Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, James A, Smyth M. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 229-239.e5 [PMID: 27639327 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.044]
  - 50 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721 [PMID: 23964933 DOI: 10.1056/NEJMoa1215739]
  - 51 Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618-627.e3 [PMID: 24859203 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.008]
  - 52 Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, Abhyankar B, Lasch K. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 97-106 [PMID: 27930408 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000979]
  - 53 Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törün M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1215-1226 [PMID: 31553834 DOI: 10.1056/NEJMoa1905725]
  - 54 Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, Ungar B, Yanai H, Maharshak N, Ben-Bassat O, Lichtenstein L, Bar-Gil Shitrit A, Israeli E, Schwartz D, Zittan E, Eliakim R, Chowers Y, Ben-Horin S, Dotan I. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 404-408 [PMID: 28178003 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001039]
  - 55 Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, Buisson A, Stefanescu C, Trang-Poisson C, Altwegg R, Marteau P, Vaysse T, Bourrier A, Nancey S, Laharie D, Allez M, Savoye G, Moreau J, Gagniere C, Vuitton L, Viennot S, Aubourg A, Pelletier AL, Bouguen G, Abitbol V, Bouhnik Y; Observatory on Efficacy and of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease Study Group; Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1593-1601.e2 [PMID: 26917043 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.016]
  - 56 Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S; Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice--a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1090-1102 [PMID: 27038247 DOI: 10.1111/apt.13594]
  - 57 Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, Sauk J, Giallourakis C, Garber J, Hamilton MJ, Tomczak M, Makrauer F, Burakoff RB, Levine J, de Silva P, Friedman S, Ananthakrishnan A, Korzenik JR, Yajnik V. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2879-2885 [PMID: 26288002 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000561]
  - 58 Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, Karling P, Söderman C; SWIBREG Vedolizumab Study Group, Myrelid P, Cao Y, Sjöberg D, Thörn M, Karlén P, Hertvig E, Strid H, Ludvigsson JF, Almer S, Halfvarson J. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 722-729 [PMID: 28362144 DOI: 10.1080/00365521.2017.1304987]
  - 59 Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, Whitehead D, Hudesman D, Lukin D, Swaminath A, Shmidt E, Wang S, Boland BS, Chang JT, Kane S, Siegel CA, Loftus EV, Sandborn WJ, Sands BE, Colombel JF. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1147-1155 [PMID: 27296941 DOI: 10.1038/ajg.2016.236]
  - 60 Christensen B, Colman RJ, Micic D, Gibson PR, Goepfinger SR, Yarur A, Weber CR, Cohen RD, Rubin DT. Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 849-860 [PMID: 29562271 DOI: 10.1093/ibd/izx067]
  - 61 Card T, Ungaro R, Bhayat F, Blake A, Hantsbarger G, Travis S. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 149-157 [PMID: 31747086 DOI: 10.1111/apt.15538]
  - 62 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839-851 [PMID: 26893500 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079]
  - 63 Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-381 [PMID: 15947078 DOI: 10.1056/NEJMoa051847]
  - 64 Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-1880 [PMID: 22591293 DOI: 10.1056/NEJMoa1107829]
  - 65 Krupka N, Baumgart DC. Designing biologic selectivity for inflammatory bowel disease--role of vedolizumab. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 147-154 [PMID: 25552903 DOI: 10.2147/DDDT.S50348]
  - 66 Milch C, Wyant T, Xu J, Parikh A, Kent W, Fox I, Berger J. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing  $\alpha 4 \beta 7$  integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol* 2013; 264: 123-126 [PMID: 24067534 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.08.011]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

