

炎症性肠病的免疫治疗进展

程虹, 夏冰

程虹, 夏冰, 武汉大学中南医院药理学部内科 湖北省武汉市 430071
湖北省科技攻关项目资助课题, No. 2003AA301C08
项目负责人: 夏冰, 430071, 湖北省武汉市, 武汉大学中南医院药理学部内科.
bingxia@public.wh.hb.cn
电话: 027-62510629
收稿日期: 2004-01-15 接受日期: 2003-03-02

摘要

传统的免疫抑制剂用于炎症性肠病(IBD)的治疗总体来说是有效的, 但不是对所有 IBD 患者均有作用, 而且并发的不良反应不同程度地影响着患者的生活质量. 多项研究显示, 新型免疫抑制剂如环孢素A、他克莫司、霉酚酸酯对 IBD 有效, 但其疗效和安全性需进一步评价. 肠黏膜免疫系统的分子机制及其在 IBD 发病过程中的进展, 为新的免疫治疗策略提供了思路, 包括针对各种细胞因子、细胞黏附分子、NF- κ B、MAP 激酶等途径. 目前只有 infliximab 获美国 FDA 批准用于克罗恩病的治疗, 其余治疗策略需更多资料证实其疗效.

程虹, 夏冰. 炎症性肠病的免疫治疗进展. 世界华人消化杂志 2004;12(6): 1441-1444

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1441.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 病因迄今未明, 但认为本病主要由环境、遗传、免疫等多种因素相互作用所致. 近年来, 随着对该病免疫发病机制研究的进展, 不少新的免疫治疗策略和药物问世. 本文在总结传统免疫抑制剂的基础上, 重点阐述近几年临床或实验应用的新型免疫治疗药物疗法.

1 传统免疫抑制剂

用于 IBD 治疗的传统免疫抑制剂包括糖皮质激素、硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)或 6- 巯嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)、氨甲蝶呤(methotrexate, MTX)等.

糖皮质激素用于治疗中至重度活动性 IBD, 可有效控制病情活动. 但在治疗过程中约 20% 患者对激素无反应, 约 36% 患者在 1 a 内形成激素依赖性. 对糖皮质激素依赖的患者, 口服新型糖皮质激素布地奈德可保持与传统激素相同的疗效, 副作用减轻, 但长期疗效尚待进一步评估^[1].

对糖皮质激素无反应或对糖皮质激素依赖的患者,

可用 AZA 或 6-MP. AZA 起效慢, 用药约 3-6 mo 后临床疗效才能显示出来, 具有良好的长期疗效. 对 AZA 或 6-MP 无反应或无法耐受的患者, 可选用 MTX. 两组个大型临床对照试验表明, MTX 可有效控制激素无反应性或激素依赖性 CD, 短期和长期疗效均佳. 每周肌注 25 mg MTX 显示有效诱导缓解; 每周 1 次肌注 15 mg MTX, 也能有效维持治疗. 目前, 三个方面限制了 AZA、6-MP 及 MTX 的广泛应用. 第一, 仅 40% 的患者长期治疗有效; 第二, 近期治疗的毒副作用, 以骨髓抑制为主, MTX 还可引起肝毒性、胰腺炎和肺纤维化; 第三, 远期有发生癌症的危险^[2].

2 新型免疫抑制剂

2.1 环孢素 A(cyclosporin, CsA) 为真菌培养液中分离的环状 11 肽, 通过抑制 Ca^{2+} 依赖性丝氨酸/苏氨酸磷酸酶活性, 选择性抑制 T 细胞尤其是 Th 细胞的分化和增生, 以及细胞因子如 IL-2 的表达. 多项临床研究表明, CsA 治疗 IBD 特别是难治性 UC 短期效果较好, 可有效控制对激素无反应患者的病情活动性, 但长期疗效不佳, 且易发生严重不良反应, 如肝、肾毒性^[3-4]. CsA 抑制一氧化氮合酶在人结肠上皮细胞和肠微血管内皮细胞中的表达及一氧化氮的产生, 而后可抑制白细胞的黏附, CsA 长期疗效欠佳可能与此有关^[5-6]. 因此, CsA 只能作为长期使用长期免疫调节治疗方案的一种短期辅助药物.

2.2 他克莫司(tacrolimus, FK506) 为 23 元环大环内酯, 从筑波链霉菌的发酵液中分离, 结构不同于 CsA, 但二者免疫抑制作用机制相似. 其体内和体外抑制淋巴细胞活性的能力为 CsA 的 10-100 倍, 肝毒性较环孢素小, 但存在一定程度的神经毒性和肾毒性. Fellermann et al^[7]报道, 11 例对激素无反应的 IBD 患者静脉注射他克莫司后, 7 例患者临床症状迅速改善, 2 例症状略有改善, 2 例无效. 6 例患者出现震颤、关节痛、糖尿、鹅口疮和脱发等不良反应, 1 例不能完成治疗^[7]. Sandborn et al^[8]报道了 3 例 CD 患者口服他克莫司(0.15-0.29 mg/kg⁻¹·d⁻¹) 后吸收良好, 临床症状迅速好转. 但目前尚缺乏他克莫司治疗 IBD 的临床对照试验以及长期使用安全性资料. 该药用于 IBD 的最佳血药浓度还有待确定, 亦无证据支持他克莫司对 IBD 的疗效优于 CsA. 故目前对他克莫司用于 IBD 的治疗仍需谨慎, 同时需密切监控其血药浓度^[9].

2.3 霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF) 为霉酚

酸(MPA)衍生物,吸收后迅速水解为MPA,抑制T、B细胞中嘌呤的经典合成,进而抑制淋巴细胞的增生。不良反应主要有胃肠道反应、白细胞减少及感染等,与AZA比较,严重的骨髓抑制、肝、肾毒性及癌变危险性较小。

一项前瞻性非对照临床试验表明,对慢性活动性IBD患者,给予MMF 2 g/d^{-1} ,疗程6 mo,第4 mo起加用强的松 5 mg/kg^{-1} ,不能诱导和维持病情缓解^[10]。另有报道,MMF(20 mg/kg^{-1})+强的松治疗慢性活动性UC,4 wk后可使67%患者病情缓解,但其安全性和疗效不及使用AZA(2 mg/kg^{-1})+强的松。为进一步评价MMF对活动性IBD的疗效,尚需进行安慰剂对照双盲临床试验^[11]。

3 抗TNF策略

现代免疫学研究表明,通过特异性抑制促炎症细胞因子或使用调节性和抗炎性细胞因子治疗IBD已成为可能,其中最成功的治疗策略是抗TNF。TNF在介导IBD特别是CD的炎症中发挥重要作用,运用抗TNF策略治疗CD包括嵌合性单克隆抗体infiximab,人源性单克隆抗体CDP571, TNF受体融合蛋白etanercept,人可溶性TNFp55受体onercept,人源性单克隆抗体adalimumab(D2E7),抗人TNF抗体Fab'段聚乙二醇复合物(CDP870)等药物。

3.1 infliximab infliximab是惟一经美国FDA批准用于治疗IBD的免疫调节性药物。它是一种嵌合性单克隆IgG-1类抗体,能与可溶性及膜表面的TNF结合。Infiximab显著的临床效应可能是由于他与膜表面的TNF结合后,介导补体活化以及通过抗体介导的细胞毒性诱导细胞溶解,导致表达TNF的T细胞缺失,而且infiximab通过增加BAX/Bcl-2促进活化T细胞的凋亡,氨甲蝶呤对此有协同作用^[12]。

多组双盲对照临床试验表明,infliximab用于难治性CD,可有效诱导和维持缓解,能迅速控制瘘管。该药起效快,通常在2 wk内发挥作用,单次注射后疗效可持续30 wk,但是大多数患者在抗体从血清中消失,即8-12 wk后复发。每隔8 wk注射infiximab可以维持疗效并达到1 a缓解^[13-16]。对于难治性隐形瘘管的治疗,infliximab已成为第一线的首选药物,但最好联合应用AZA或6-MP进行维持治疗,以获得良好疗效^[17]。Infiximab对UC的疗效正在观察中。该药的不良反应包括:输液反应、产生人抗嵌合性抗体,迟发性变态反应、形成自身抗体。极少数患者可发生药源性狼疮、严重感染,如结核^[18]。

3.2 CDP571 CDP571是人源性IgG-4单克隆抗体,已有2个双盲对照临床试验证实其可有效治疗活动性及激素无反应性CD^[19-20]。该药还可能有闭合瘘管和维持病情缓解的作用,其不良反应有输液反应、产生异型抗体、形成自身抗体等^[18]。

3.3 沙利度胺 近年发现本品有免疫抑制作用,可抑制Th1细胞因子的产生,同时诱导Th2细胞因子的产生,3项小样本临床试验显示该药对激素无反应性及激素依赖性CD有效^[21-23]。另一项临床试验表明,沙利度胺用于难治性IBD患者,可抑制其结肠黏膜中TNF- α 和IL-12的生成,该机制可能与沙利度胺对CD的疗效有关^[24]。但该药在低剂量即出现周围神经症状和催眠作用,使其大规模应用受到限制。

3.4 其他 etanercept即TNF受体融合蛋白,是将编码人TNF受体p57可溶段的DNA与编码IgG-1重链C端稳定区的DNA连接起来,经哺乳动物细胞株表达制成,可与细胞表面的TNF受体竞争性结合。尽管一项前瞻性研究显示etanercept对CD有一定疗效^[25],但随后进行的临床对照试验证实etanercept对CD无效。尽管有关onercept和CNI-1493的前瞻性研究显示他们对CD有效,但仍似证据不足。目前尚无关于adalimumab或CDP870对IBD疗效的资料^[18]。

4 抗黏附分子治疗策略

黏附分子具有调节白细胞附壁、趋化、游走等功能,参与肠黏膜抗原呈递和局部淋巴细胞的活化。IBD中大多数黏附分子上调。目前针对黏附分子的治疗措施包括抗 $\alpha 4$ 整合素和抗ICAM-1。natalizumab是以 $\alpha 4$ 整合素为靶向的重组人源性单克隆抗体。两项双盲对照临床试验表明,natalizumab用于活动性CD,可有效达到临床缓解,提高生活质量,患者对该药耐受良好^[26-27]。另有一项前瞻性研究报道,活动性UC患者单次注射natalizumab 3 mg/kg^{-1} ,2-4 wk后可获得良好的临床反应,生活质量显著提高^[28]。LDP-02为针对 $\alpha 4\beta 7$ 整合素受体的人源性单克隆抗体,目前正处于用于IBD的III期临床试验阶段^[29]。抗ICAM-1单抗能减轻DSS诱发的大鼠结肠炎症损害^[30]。有报道IBD患者结肠ICAM-1表达增加^[31],但抗ICAM-1反义寡核苷酸ISIS-2302对激素无反应性CD的临床试验结果存在冲突^[32]。

5 抑制NF-KappaB激活治疗策略

IBD患者肠黏膜免疫反应异常,核因子NF-KappaB是参与调控肠道免疫炎症反应的细胞因子基因表达的关键因子。据报道,DSS诱发结肠炎需NF-KappaB的作用,提示以NF-KappaB为靶目标的途径可用于IBD的治疗。

某些细胞因子(IL-1、IL-6、TNF- α)、氧化刺激、细菌及病毒等可激活NF-KappaB,而某些抑制性细胞因子(IL-10、IL-11)、糖皮质激素、sulphasalazine及美沙拉嗪可抑制NF-KappaB的激活。最近发现,反义p65、proteasome抑制剂和病毒IkappaB α 表达载体可更有效、选择性更高地阻止NF-KappaB在黏膜巨噬细胞和T细胞中的激活^[33]。有报道称,NF-KappaB p65反义寡核苷酸能减轻TNBS或DSS诱发的大鼠结肠炎症反应。最近一项前瞻性临床研究表明NF-KappaB p65对

IBD 治疗有效^[34].

6 抑制 MAP 激酶途径

IBD 炎症过程中的关键调节因子 TNF- α 的调控与 MAP 激酶途径密切相关. TNF- α 由活化的巨噬细胞和 T 细胞分泌, 其中单核-巨噬细胞生成 TNF- α 依赖 MAPKp38, 故 MAPKs 在 IBD 的发病过程中起重要作用, 抑制 MAPK 可作为 IBD 的一种新的治疗手段. 目前正处于试验阶段的 MAPK 抑制剂有: RWJ67657、CNI-1493、SB203580 等^[35].

动物实验表明, RWJ67657 既可抑制脂多糖刺激单核细胞释放 TNF- α , 又可抑制葡萄球菌内毒素 B 刺激 T 细胞释放 TNF- α , 该特性提示 RWJ67657 可作为 IBD 的治疗手段之一, 但 RWJ67657 对 IBD 的疗效还未得到证实^[36].

一组前瞻性临床试验表明, CD 患者结肠中 MAPKp38 活性增高, 应用 CNI-1493 后, TNF- α 生成减少, 临床症状显著改善, 内镜表现好转, 未发现明显的不良反应^[37]. 另有报道, SB203580 在实验性结肠炎中起双向作用^[38].

总之, 尽管 MAP 激酶在 IBD 炎症过程中的作用已十分肯定, 但 MAP 激酶抑制剂对 IBD 的疗效还有待进一步证实.

7 其他细胞因子

7.1 Daclizumab 为人源性抗 IL-2 受体抗体, 一项小样本前瞻性临床研究显示, 10 例难治性 UC 患者静脉应用 daclizumab 1 mg/kg⁻¹, 每 4 wk 1 次, 共 2 次, 治疗结束后临床症状、内镜表现、免疫组化检查及生活质量均大为改善, 且患者对该药耐受良好, 提示 daclizumab 用于 UC 的治疗可能是安全有效的, 但尚需进一步对照试验证实此结论^[39].

7.2 抗 IL-6 受体抗体 IBD 发病过程中, T 细胞对凋亡抵抗导致 T 细胞过多积累和黏膜慢性炎症加重, 抵抗凋亡的作用与 IL-6 信号转导有关^[40]. 通过使用中和性抗 IL-6R 封闭该信号转导途径, 已在多种 CD 的实验动物模型中进行实验, 结果发现抗 IL-6R 可减轻结肠炎症, 有效抑制黏附分子的表达从而阻止白细胞聚集, 促使 T 细胞凋亡, 提示 IL-6R 用于人类 CD 治疗的可能性^[41-42].

7.3 抗 IL-12 IL-12 在 TNBS 诱发的大鼠结肠炎发病过程中起重要作用^[43], 抗 IL-12 单克隆抗体可减轻 TNBS 诱发的大鼠结肠炎^[44]. 有报道, 活动性 UC 和 CD 患者结肠黏膜中 IL-12 表达增加^[45], 但抗 IL-12 对 IBD 的临床疗效还未见报道.

8 参考文献

- Lichtenstein GR. Approach to corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7(Suppl 1):S23-29
- Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):S176-185
- Haslam N, Hearing SD, Probert CS. Audit of cyclosporin use in inflammatory bowel disease: limited benefits, numerous side-effects. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:657-660
- Barabino A, Torrente F, Castellano E, Gandullia P, Calvi A, Cucchiara S, De GL, Fontana M, Lionetti P, De Giacomo C, Gissi A. The use of ciclosporin in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1503-1507
- Hamalainen M, Lahti A, Moilanen E. Calcineurin inhibitors, cyclosporin A and tacrolimus inhibit expression of inducible nitric oxide synthase in colon epithelial and macrophage cell lines. *Eur J Pharmacol* 2002;448:239-244
- Rafiee P, Johnson CP, Li MS, Ogawa H, Heidemann J, Fisher PJ, Lamirand TH, Otterson MF, Wilson KT, Binion DG. Cyclosporine A enhances leukocyte binding by human intestinal microvascular endothelial cells through inhibition of p38 MAPK and iNOS. Paradoxical proinflammatory effect on the microvascular endothelium. *J Biol Chem* 2002;277:35605-35615
- Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, Stange EF. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;93:1860-1866
- Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:876-879
- Matsuhashi N, Nakajima A, Watanabe K, Komeno Y, Suzuki A, Ohnishi S, Omata M, Kondo K, Usui Y, Iwadare JI, Watanabe T, Nagawa H, Muto T. Tacrolimus in corticosteroid-resistant ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2000;35:635-640
- Fellermann K, Steffen M, Stein J, Raedler A, Hamling J, Ludwig D, Loeschke K, Stange EF. Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:171-176
- Orth T, Peters M, Schlaak JF, Krummenauer F, Wanitschke R, Mayet WJ, Galle PR, Neurath MF. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with chronic active ulcerative colitis: a 12-month pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1201-1207
- van Deventer SJ. Review article: targeting TNF alpha as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease—the mechanisms of action of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 4):3-8
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-1035
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405
- Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasukas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezaand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-769
- Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, Targan SR, Podolsky DK. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-88
- Rutgeerts P. Infliximab is the drug we have been waiting for in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:132-136
- Sandborn WJ. Strategies for targeting tumour necrosis factor in IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:105-117
- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Present DH, Sutherland LR, Kamm MA, Wolf DC, Baker JP, Hawkey C, Archambault A, Bernstein CN, Novak C, Heath PK, Targan SR. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial.

- Gastroenterology* 2001;120:1330-1338
- 20 Stack WA, Mann SD, Roy AJ, Heath P, Sopwith M, Freeman J, Holmes G, Long R, Forbes A, Kamm MA. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor- α in Crohn's disease. *Lancet* 1997;349:521-524
- 21 Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, Hassard PV, Papadakis KA, Yang H, Zeldis JB, Targan SR. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:1278-1287
- 22 Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999;117:1271-1277
- 23 Facchini S, Candusso M, Martellosi S, Liubich M, Panfili E, Ventura A. Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn disease: preliminary results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:178-181
- 24 Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumour necrosis factor α and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut* 2002;50:196-200
- 25 D'Haens G, Swijsen C, Noman M, Lemmens L, Ceuppens J, Agbahiwe H, Geboes K, Rutgeerts P. Etanercept in the treatment of active refractory Crohn's disease: a single-center pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2564-2568
- 26 Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, Vyhnaek P, Zadorova Z, Palmer T, Donoghue S. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:24-32
- 27 Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fouweather MG, Donoghue S, Greenlees C, Subhani J, Amlot PL, Pounder RE. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to $\alpha 4$ integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;121:268-274
- 28 Gordon FH, Hamilton MI, Donoghue S, Greenlees C, Palmer T, Rowley-Jones D, Dhillon AP, Amlot PL, Pounder RE. A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to $\alpha 4$ integrin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:699-705
- 29 Marshall JK. LDP-02 (Millenium). *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:502-504
- 30 Taniguchi T, Tsukada H, Nakamura H, Kodama M, Fukuda K, Saito T, Miyasaka M, Seino Y. Effects of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody on dextran sodium sulphate-induced colitis in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:945-949
- 31 Brannigan AE, Watson RW, Beddy D, Hurley H, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Increased adhesion molecule expression in serosal fibroblasts isolated from patients with inflammatory bowel disease is secondary to inflammation. *Ann Surg* 2002;235:507-511
- 32 van Assche G, Rutgeerts P. Antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:291-300
- 33 Dijkstra G, Moshage H, Jansen PL. Blockade of NF- κ B activation and donation of nitric oxide: new treatment options in inflammatory bowel disease? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002;236:37-41
- 34 Hibi T, Inoue N, Ogata H, Naganuma M. Introduction and overview: recent advances in the immunotherapy of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2003;38(Suppl 15):36-42
- 35 Schafer PH, Wadsworth SA, Wang L, Siekierka JJ. p38 α mitogen-activated protein kinase is activated by CD28-mediated signaling and is required for IL-4 production by human CD4⁺CD45RO⁺ T cells and Th2 effector cells. *J Immunol* 1999;162:7110-7119
- 36 Wadsworth SA, Cavender DE, Beers SA, Lalan P, Schafer PH, Malloy EA, Wu W, Fahmy B, Olini GC, Davis JE, Pellegrino-Gensey JL, Wachter MP, Siekierka JJ. RWJ 67657, a potent, orally active inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:680-687
- 37 Hommes D, van den Blink B, Plasse T, Bartelsman J, Xu C, Macpherson B, Tytgat G, Peppelenbosch M, Van Deventer S. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:7-14
- 38 ten Hove T, van den Blink B, Pronk I, Drillenburger P, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Dichotomous role of inhibition of p38 MAPK with SB 203580 in experimental colitis. *Gut* 2002;50:507-512
- 39 Van Assche G, Dalle I, Noman M, Aerden I, Swijsen C, Asnong K, Maes B, Ceuppens J, Geboes K, Rutgeerts P. A pilot study on the use of the humanized anti-interleukin-2 receptor antibody daclizumab in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:369-376
- 40 Neurath MF, Finotto S, Fuss I, Boirivant M, Galle PR, Strober W. Regulation of T-cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. *Trends Immunol* 2001;22:21-26
- 41 Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mullberg J, Jostock T, Wirtz S, Schutz M, Bartsch B, Holtmann M, Becker C, Strand D, Czaja J, Schlaak JF, Lehr HA, Autschbach F, Schurmann G, Nishimoto N, Yoshizaki K, Ito H, Kishimoto T, Galle PR, Rose-John S, Neurath MF. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in Crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med* 2000;6:583-588
- 42 Petrucci MT, Ricciardi MR, Gregorj C, Ciapponi L, Savino R, Ciliberto G, Tafuri A. Effects of IL-6 variants in multiple myeloma: growth inhibition and induction of apoptosis in primary cells. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2369-2375
- 43 Tozawa K, Hanai H, Sugimoto K, Baba S, Sugimura H, Aoshi T, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Evidence for the critical role of interleukin-12 but not interferon- γ in the pathogenesis of experimental colitis in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:578-587
- 44 Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stuber E, Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med* 1995;182:1281-1290
- 45 Nielsen OH, Kirman I, Rudiger N, Hendel J, Vainer B. Upregulation of interleukin-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:180-185