

炎症性肠病的生物治疗

王 雳, 白爱平

王雳, 白爱平, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006
白爱平, 副主任医师, 副教授, 研究方向为肠黏膜免疫调节及机制.
国家自然科学基金资助项目, No. 30860108
江西省自然科学基金资助项目, No. 2007GZY1168
江西省青年科学家培养对象计划基金资助项目
作者贡献分布: 本文综述由王雳和白爱平共同完成, 白爱平审校.
通讯作者: 白爱平, 副教授, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院消化内科. baiap@163.com
收稿日期: 2009-11-15 修回日期: 2009-12-12
接受日期: 2009-12-14 在线出版日期: 2010-01-18

Biological therapies for inflammatory bowel disease

Li Wang, Ai-Ping Bai

Li Wang, Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30860108; the Natural Science Foundation of Jiangxi, China, No. 2007GZY1168; and the Young Scientist Cultivation Program of Jiangxi
Correspondence to: Associate professor Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. baiap@163.com
Received: 2009-11-15 Revised: 2009-12-12
Accepted: 2009-12-14 Published online: 2010-01-18

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, represents a heterogenic group of chronic diseases with a high morbidity and poor prognosis. The etiology of IBD is still unknown, and the pathogenesis of IBD has not been fully clarified. Consequently, the clinical outcome of IBD is unsatisfying. Fortunately, a variety of new biological therapies have being developed in recent years. These therapies are shown to be helpful in inducing remission, preventing complications, improving life quality of the patients, and reducing hospitalization rates and surgical rates. This article will review these new biological agents clinically used for IBD patients.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biological therapy; Clinical application

Wang L, Bai AP. Biological therapies for inflammatory

bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(2): 107-112

摘要

炎症性肠病是一种慢性炎症性疾病, 主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎, 其发病原因不清楚, 发病机制目前尚未完全阐明, 临床治疗效果欠佳. 传统的治疗在于诱导病情缓解和维持治疗, 近年来炎症性肠病的治疗方案在传统方案的基础上, 增加了预防与疾病本身或治疗有关的并发症、改善患者的生活质量、减少住院率及外科手术率等目的. 随着生物制剂的不断出现, 此目标正在逐步实现. 本文对近年来新的生物制剂在炎症性肠病的临床应用进行评述.

关键词: 炎症性肠病; 生物治疗; 临床应用

王雳, 白爱平. 炎症性肠病的生物治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18(2): 107-112
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/107.asp>

0 引言

一般认为炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是遗传易感者在一定的环境因素影响下肠黏膜免疫功能紊乱所造成的慢性肠道炎症. 传统的治疗包括类皮质激素、氨基水杨酸、免疫抑制剂等, 但临床治疗效果欠佳. 近年来, 随着IBD发病机制的基础及临床研究不断深入, 人们发现某些炎症细胞因子等因素可能在IBD发病机制中发挥重要作用. 研究发现, 阻断这些参与IBD发病的重要因素, 能明显抑制肠黏膜免疫反应, 缓解IBD及实验性结肠炎的病情, 有可能达到彻底治疗IBD的效果. 随着生物工程的迅猛发展, 不断出现许多新型生物制剂并应用于临床, 这些生物制剂显示出良好的IBD临床治疗效果. 本文就IBD生物治疗方面的进展作一述评.

1 抗炎细胞因子抗体制剂

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是一

■背景资料

一般认为炎症性肠病(IBD)是遗传易感者在一定的环境因素影响下肠黏膜免疫功能紊乱所造成的慢性肠道炎症. 其治疗目标是尽可能长时间的维持临床缓解, 维持胃肠道的生理功能、减少并发症、提高生活质量、减少住院率和外科手术率. 传统的治疗包括类皮质激素、氨基水杨酸、免疫抑制剂等, 但临床治疗效果欠佳. 近年来, 不断出现的新生物制剂具有疗效和安全性等方面的优势, 为IBD临床治疗提供了新的药物和治疗方案的选择.

■同行评议者

夏冰, 教授, 武汉大学中南医院消化内科

■研发前沿

IBD主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,其发病机制尚未阐明,随着在IBD免疫学和遗传学发病机制的深入研究和新型生物制剂的出现,让IBD的生物治疗研究成为热点。

种能够诱导细胞繁殖和分化的促炎症细胞因子,与IBD发病关系非常密切^[1],并且IBD患者病情与炎症肠黏膜中TNF的表达水平相关,而抑制TNF的表达能明显缓解IBD病情^[2]。目前用于治疗IBD的抗TNF制剂主要有3种:英夫利昔(infliximab)、阿达木(adalimumab, D2E7)和聚乙二醇化西他利珠(certolizumab, CDP-870),目前尚未有关以上3种抗TNF药物疗效的对比研究报告,他们在治疗方面(尤其是在克罗恩病维持缓解方面)都有疗效。

1.1 infliximab infliximab是一种由基因工程生产的人-鼠嵌合体IgG1单克隆抗体,其分子含75%人序列和25%鼠序列,是被正式批准用于治疗IBD的首个生物制剂。infliximab的作用机制是与可溶性和跨膜的TNF相结合,抑制表达TNF细胞的功能,并通过Fc段介导T细胞的补体结合作用诱导细胞凋亡,产生抗体依赖的细胞毒作用^[3]。infliximab的短期疗效已经被证实,同时研究也显示infliximab长期治疗克罗恩病时具有很好的临床效果^[4,5],而且infliximab能有效地改善临床症状、促进内镜下黏膜修复、愈合窦道、改善患者生活质量、降低住院率及外科手术率^[6,7]。目前infliximab已被应用于治疗儿童克罗恩病,与其他常规药物相比,具有有效促进儿童患者恢复体质量和生长,改善儿童骨骼结构等优点^[8-10]。此外,一项关于活动性溃疡性结肠炎实验研究表明,对于中重度溃疡性结肠炎静脉内给予infliximab后能有效诱导缓解、修复受损黏膜组织、减少糖皮质激素的用量^[11]以及降低外科切除结肠手术的几率^[12]。根据美国FDA关于infliximab的报告,infliximab的适应证包括:难治性的克罗恩病、激素依赖性的克罗恩病、急性中重度的克罗恩病、慢性难治性的溃疡性结肠炎、IBD并发其他系统性疾病(如强直性脊柱炎、坏疽性脓皮病、慢性葡萄膜炎等)等^[13]。不良反应主要包括:产生抗infliximab抗体^[14]、输液反应^[15]、药物性红斑狼疮^[16]等。禁忌证包括:已知道其有过敏的患者、IBD患者合并有活动性感染(尤其是结核感染)^[17]、神经脱髓鞘病^[18]、III/IV级充血性心衰^[19]、淋巴瘤及其他恶性肿瘤^[20]等。目前使用infliximab的治疗方案^[21]:在治疗的第1、2、6周予5 mg/kg体质量静脉滴注治疗以诱导缓解;以后每隔8 wk予以相同计量以维持缓解。对于infliximab治疗有效而后又失效的患者可将剂量增加1倍或缩短给药间隔时间(一般为4-7 wk);如果开始2个剂量治疗仍然无

明显疗效的不应再给予infliximab治疗。

1.2 adalimumab 与infliximab不同,adalimumab是由基因工程制造的一种完全人源化的IgG1类单克隆抗TNF抗体。其作用机制和infliximab相同,与可溶性及膜表面的TNF结合,并活化补体和发挥抗体介导补体依赖性的细胞毒作用。有关adalimumab的临床研究报道很多,包括当其他抗TNF药物(如infliximab)失效或无效时adalimumab作为替代药品的临床效果^[22]、其剂量大小与疗效和安全性^[23,24]、以及给药时间等方面的研究^[25]。目前已获得美国FDA批准应用于临床,其临床适应证包括:克罗恩病以及克罗恩病合并类风湿性关节炎、银屑病关节炎的治疗。禁忌证包括:活动性感染(如肺结核感染)、神经系统疾病、淋巴瘤等。不良反应包括:局部注射部位的反应、重度感染、神经功能的损害以及淋巴系统的影响(如淋巴瘤等)^[23]。其主要给药方式为皮下注射,40 mg每2 wk 1次。

1.3 certolizumab certolizumab是一种完全人源化的抗TNF单克隆小抗体Fab片段,并且Fab片段与聚乙二醇分子连接,以延长其生物半衰期。与前2种作用机制不同,虽然certolizumab也是结合可溶性及跨膜性TNF,但是他不能促使补体活化,不能引起抗体介导的细胞毒性活化效应,以及不能介导T细胞凋亡。目前已获得美国FDA批准应用于临床,其临床适应证包括:中至严重克罗恩病患者。不良反应包括:注射部位的局部反应、上呼吸道感染、泌尿系统感染以及关节疼痛^[26]。其用药方式是皮下注射,400 mg每4 wk给药1次,用药方便。

2 抗白细胞黏附分子制剂

2.1 natalizumab natalizumab(那他利珠)是一种基因工程制造的IgG4人-鼠嵌合性的抗整合素 $\alpha 4$ 单克隆抗体,是在人IgG4抗体的基础上加入鼠抗整合素 $\alpha 4$ 的单克隆抗体的补体决定簇而形成的^[27]。natalizumab的作用机制是通过抑制、阻断整合素 $\alpha 4$ 信号来阻止炎症细胞从血液中迁移到炎症部位,并且该药物能选择性阻断迁移的炎症细胞。研究显示患者在服用natalizumab 1 wk后,其能够阻止淋巴细胞、单核细胞、嗜碱性细胞等进入到炎症部位,但不能阻止嗜中性细胞的迁移^[49]。目前已获得美国FDA批准应用于临床,其临床适应证包括:顽固性中重度的克罗恩病。主要的不良反应包括:进行性多灶性白质脑病、严重肝损害、呼吸道感染、关节痛、

头痛、输液反应等^[28,29]。目前III期临床研究natlizumab用药方式是静脉内注射, 300 mg每4 wk 1次。

2.2 vedolizumab vedolizumab(MLN-02, LDP-02)是一种抗整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的IgG1人-鼠嵌合性单克隆抗体, 他是通过把鼠抗整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的单克隆抗体的补体决定簇区加到人IgG1抗体骨架中制成的。vedolizumab通过阻断整合素 $\alpha 4\beta 7$ 来发挥作用。目前该药物临床前期研究适应证包括: 溃疡性结肠炎和克罗恩病。但少数患者使用该药物后效果欠佳, 进一步的临床研究中发现这类患者体内存在有抗vedolizumab的抗体^[30]。

3 Th1细胞极化抑制剂

3.1 ustekinumab ustekinumab是一种人源性抗IL-12/IL-23 P40亚单位单克隆IgG1抗体。现已明确IL-12/IL-23等细胞因子与克罗恩病的发病机制有关, IL-12由P40和P35 2个亚单位组成, 能诱导幼稚的CD4⁺T细胞向Th1细胞分化及调节IFN- γ 表达。IL-23由P40和P19 2个亚单位组成, 诱导幼稚的CD4⁺T细胞分化为Th17细胞及调节IL-17A、IL-17F等细胞因子表达^[31,32]。其临床前期研究适应证包括: 治疗中重度克罗恩病, 尤其是之前曾经给予过infliximab治疗的患者。不良反应包括: 呼吸道感染、恶性肿瘤、心血管疾病、注射部位的局部反应、头痛、关节痛等^[33]。其给药方式有静脉内与皮下给药两种, 二者的治疗效果无明显差异。

3.2 fontolizumab fontolizumab是一种人源性IgG1单克隆抗IFN- γ 抗体, IFN- γ 由Th1细胞分泌, 他能增强Th1介导的免疫反应性, 同时抑制Th2细胞的增殖。fontolizumab通过抗IFN- γ 来发挥作用。其临床前期研究适应证包括: 中重度克罗恩病。在临床研究中发现fontolizumab的治疗效果与剂量有关^[34]。一般其耐受性较好, 较高剂量时其不良反应包括: 恶心、畏寒、乏力、类感冒症状等。

4 抗IL-6受体抗体制剂

tocilizumab是一种针对IL-6受体的人源性单克隆抗体。IL-6受体主要在T细胞和巨噬细胞表达。tocilizumab的作用机制是阻断IL-6与其受体结合来发挥作用。其临床前期研究适应证为克罗恩病。但该药仍需要大量的实验来评估在治疗IBD方面的疗效。其不良反应主要是: 口腔炎、鼻咽炎、胆固醇升高、肝功能损害等。目前在II期临床研究中其给药方式为静脉内注射^[35]。

5 重组人细胞因子

重组人细胞因子主要有IL-10、IL-11等。重组人IL-10能诱导调节性T细胞的分化, 抑制肠黏膜免疫反应。重组人IL-11可通过抑制TNF- α 、IL-1等促炎性细胞因子的产生而抑制炎症反应, 同时他还具有肠黏膜保护性。二者临床前期研究适应证包括: 克罗恩病和溃疡性结肠炎。不良反应包括: 头痛、发热、贫血、血小板减少、全身不适等。在临床研究中重组人IL-10给药方式是: 经肠道局部给药、静脉内注射、皮下注射, 其中以肠道局部给药为主, 5-8 $\mu\text{g/kg}$ 体质量^[36]。重组人IL-11给药方式是: 皮下注射, 15 $\mu\text{g/kg}$ 体质量^[37]。

6 抗T细胞制剂

6.1 人源性抗CD3单克隆抗体 visilizumab (HuM291)是一种无FcR片段的人源性抗CD3单克隆抗体。他针对CD3来发挥作用, 可选择性诱导活化的T细胞凋亡。在临床前期研究中其适应证包括: 难治的溃疡性结肠炎和克罗恩病。其不良反应包括: 疲乏、恶心、呕吐、发热、寒战和脱水以及一过性T细胞减少等。给药方式是: 静脉内注射10 $\mu\text{g/kg}$ 体质量^[38]。

6.2 T细胞活化抑制剂 Dh5D12是针对CD40配体制剂的人源性单克隆抗体。CD40配体存在于活化的T细胞表面, 该制剂通过阻断CD40配体来抑制T细胞功能。目前临床前期研究适应证包括: 中重度克罗恩病^[39]。其不良反应包括: 头痛、关节痛和肌肉疼痛等。

7 生长因子

7.1 粒细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF) GM-CSF是一种造血生长因子, 他通过刺激肠道内在的自然免疫系统来治疗疾病。目前临床前期研究适应证包括: 中重度克罗恩病^[40,41]。其不良反应包括: 注射部位的局部反应以及骨关节痛。其给药方式为皮下注射, 6 $\mu\text{g/kg}$ 体质量。

7.2 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF) EGF能促进细胞生长、增殖和分化, 是强效细胞保护因子, 主要临床前期适应证包括: 轻中度溃疡性结肠炎^[42,43]。其不良反应尚不清楚, 但有研究表明表皮生长因子有促进结肠癌发病的倾向^[44]。其给药方式为局部灌肠给药。

8 小分子化合物制剂

小分子化合物制剂已广泛应用于治疗IBD。如活性细胞分裂蛋白激酶抑制剂(semapimod和

■相关报道

根据美国FDA关于infliximab的报道, infliximab的适应证包括: 难治性的克罗恩病、激素依赖性的克罗恩病、急性中重度的克罗恩病、慢性难治性的溃疡性结肠炎、IBD并发其他系统性疾病(如强直性脊柱炎、坏疽性脓皮病、慢性葡萄膜炎等)等。不良反应主要包括: 产生抗infliximab抗体、输液反应、药物性红斑狼疮等。

■应用要点

本文提示,目前出现的生物制剂在IBD的治疗和安全性方面有优势,但同时他们存在一定的不良反应,临床应用时需要根据IBD患者病情选择最佳个体化治疗方案。

doramapimod)主要抑制TNF的产生,在临床前期研究中的适应证:克罗恩病^[45,46]。RDP58主要抑制包括TNF在内的促炎性因子的产生,其在临床前期研究中的适应证:溃疡性结肠炎^[47]。罗格列酮以前是用于治疗糖尿病的药物,其在临床前期研究的适应证:轻中度溃疡性结肠炎^[48]。CCX282(Traficet-EN)主要抑制T细胞迁移到肠内,其用于临床研究中适应证为克罗恩病^[49]。

9 干细胞移植

干细胞是具有高度分化潜能的细胞,可在不同条件下分化为各种子代细胞。移植后的干细胞能参与炎症性肠黏膜修复过程,代替肠黏膜受损的细胞成分(如上皮细胞、内皮细胞以及肌纤维细胞等),此外干细胞还参与调节肠道内的免疫反应。干细胞移植分自体干细胞移植和异体干细胞移植。在临床前期实验中其适应证包括:难治性IBD,尤其是克罗恩病^[50,51]。自体干细胞移植可来源于自身,故不存在干细胞来源风险和排斥反应,其不良反应主要是感染等。而异体干细胞移植的不良反应该主要则包括:排斥反应以及感染等。

10 生物制剂的安全性

随着生物制剂在治疗IBD方面应用的日益广泛,其安全性的问题也越来越受到重视,主要包括:机会性感染(尤其是肺结核感染)^[52]、局部注射反应^[53]、抗药抗体的产生和淋巴瘤^[54]的发生,其他特殊的危险性如使用natalizumab后可能诱发多灶性白质脑病^[28]以及在联合使用infliximab和硝基咪唑硫嘌呤可诱发肝脾T细胞淋巴瘤^[55]等。作为临床医生我们在使用这些药物治疗疾病的时候,同时也应该密切注意这些生物制剂安全性并尽量避免其发生。

11 结论

IBD的治疗目标是尽可能长时间的维持临床缓解,维持胃肠道的生理功能、减少并发症、提高生活质量、减少住院率和外科手术率。目前IBD传统治疗药物的疗效和安全性都存在着一一定的缺陷。随着IBD在免疫学和遗传学发病机制深入研究,不断出现的新生物制剂具有疗效和安全性等方面的优势,为IBD临床治疗提供了新的药物和治疗方案的选择。同时,这些新的生物制剂存在一定的不良反应,临床应用时需要根据IBD患者病情选择最佳个体化治疗方案。

12 参考文献

- 1 Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott RP, Raedler A. Enhanced secretion of tumour necrosis factor- α , IL-6, and IL-1 β by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 174-181
- 2 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 α for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-1035
- 3 van Deventer SJ. Anti-tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease: where are we now? *Gut* 2002; 51: 362-363
- 4 Caviglia R, Ribolsi M, Rizzi M, Emerenziani S, Annunziata ML, Cicala M. Maintenance of remission with infliximab in inflammatory bowel disease: efficacy and safety long-term follow-up. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5238-5244
- 5 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549
- 6 Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-413
- 7 Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-869
- 8 Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-873; quiz 1165-1166
- 9 Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, Bosco S, Cucchiara S. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 342-347
- 10 Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR, Olson A, Johans J, Marano CW, Heuschkel RB, Veereman-Wauters G, Griffiths AM, Baldassano RN. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1378-1384
- 11 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans 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
- 12 Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilén M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to

- moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811
- 13 Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-463
 - 14 Lupascu A, Armuzzi A, De Pascalis B, Carloni E, Lauritano EC, Gasbarrini A, Pola P, Gasbarrini A. Sacroileitis and peripheral arthropathy associated with ulcerative colitis: effect of infliximab on both articular and intestinal symptoms. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 423-425
 - 15 Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-630
 - 16 Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885
 - 17 Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104
 - 18 Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-2869
 - 19 Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-3140
 - 20 Han PD, Cohen RD. Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease. *Drugs* 2004; 64: 1767-1777
 - 21 Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-339
 - 22 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-838
 - 23 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333; quiz 591
 - 24 Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-1239
 - 25 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65
 - 26 Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-250
 - 27 Lanzarotto F, Carpani M, Chaudhary R, Ghosh S. Novel treatment options for inflammatory bowel disease: targeting alpha 4 integrin. *Drugs* 2006; 66: 1179-1189
 - 28 Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, Verbeeck J, Geboes K, Robberecht W, Rutgeerts P. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-368
 - 29 Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-1925
 - 30 Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Cohen A, Bitton A, Baker J, Dubé R, Landau SB, Vandervoort MK, Parikh A. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1370-1377
 - 31 Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70
 - 32 Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Mueller-Molaian I, Marth T, Zeuzem S, Meuer SC, Stallmach A. Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 16-23
 - 33 Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johanns J, Blank M, Rutgeerts P. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130-1141
 - 34 Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G, Colombel JF, Gendre JP, Oldenburg B, Teml A, Geboes K, Ding H, Zhang L, Tang M, Cheng M, van Deventer SJ, Rutgeerts P, Pearce T. A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1138-1144
 - 35 Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T, Kishimoto T. A pilot randomized trial of a human anti-

同行评价

本文综述近年来生物制剂在炎症性肠病治疗方面的进展, 内容新颖, 有一定的临床参考价值。

- interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 989-996; discussion 947
- 36 Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryck S, Obermeier F, Falk W, Fiers W, Remaut E. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000; 289: 1352-1355
- 37 Sands BE, Bank S, Sninsky CA, Robinson M, Katz S, Singleton JW, Miner PB, Safdi MA, Galandiuk S, Hanauer SB, Varilek GW, Buchman AL, Rodgers VD, Salzberg B, Cai B, Loewy J, DeBruin MF, Rogge H, Shapiro M, Schwertschlag US. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 58-64
- 38 Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, Regueiro M, Hommes D, Sandborn W, Hanauer S, Targan S, Mayer I, Mahadevan U, Frankel M, Lowder J. A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 133: 1414-1422
- 39 Kasran A, Boon L, Wortel CH, Hogezaand RA, Schreiber S, Goldin E, Boer M, Geboes K, Rutgeerts P, Ceuppens JL. Safety and tolerability of antagonist anti-human CD40 Mab ch5D12 in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 111-122
- 40 Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2193-2201
- 41 Takazoe M, Matsui T, Motoya S, Matsumoto T, Hibi T, Watanabe M. Sargramostim in patients with Crohn's disease: results of a phase 1-2 study. *J Gastroenterol* 2009; 44: 535-543
- 42 Sinha A, Nightingale J, West KP, Berlanga-Acosta J, Playford RJ. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 350-357
- 43 Procaccino F, Reinshagen M, Hoffmann P, Zeeh JM, Lakshmanan J, McRoberts JA, Patel A, French S, Eysselein VE. Protective effect of epidermal growth factor in an experimental model of colitis in rats. *Gastroenterology* 1994; 107: 12-17
- 44 Slonim AE, Bulone L, Damore MB, Goldberg T, Wingertzahn MA, McKinley MJ. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1633-1637
- 45 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
- 46 Schreiber S, Feagan B, D'Haens G, Colombel JF, Geboes K, Yurcov M, Isakov V, Golovenko O, Bernstein CN, Ludwig D, Winter T, Meier U, Yong C, Steffgen J. Oral p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with BIRB 796 for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 325-334
- 47 Travis S, Yap LM, Hawkey C, Warren B, Lazarov M, Fong T, Tesi RJ. RDP58 is a novel and potentially effective oral therapy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 713-719
- 48 Lewis JD, Lichtenstein GR, Deren JJ, Sands BE, Hanauer SB, Katz JA, Lashner B, Present DH, Chuai S, Ellenberg JH, Nessel L, Wu GD. Rosiglitazone for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 134: 688-695
- 49 Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-1197
- 50 Ditschkowski M, Einsele H, Schwerdtfeger R, Bunjes D, Trenchel R, Beelen DW, Elmaagacli AH. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1745-1747
- 51 Brittan M, Alison MR, Schier S, Wright NA. Bone marrow stem cell-mediated regeneration in IBD: where do we go from here? *Gastroenterology* 2007; 132: 1171-1173
- 52 Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-936
- 53 D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut* 2007; 56: 725-732
- 54 Passarini B, Infusino SD, Barbieri E, Varotti E, Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Tambasco R, Campieri M. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel diseases: eight cases of psoriasis induced by anti-tumor-necrosis-factor antibody therapy. *Dermatology* 2007; 215: 295-300
- 55 Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-267

编辑 李军亮 电编 何基才