

生物制剂治疗炎症性肠病的进展与风险

宋杨达, 刘思雪, 钟英强

背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的传统治疗主要为氨基水杨酸制剂、激素和免疫抑制剂, 但是很多患者仍达不到良好的症状控制。随着第一种肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 拮抗剂-英夫利昔, 被运用于炎症性肠病并取得了突破性的效果后, IBD治疗已从广泛性抗炎治疗逐渐转向单靶点的生物制剂治疗。

宋杨达, 刘思雪, 钟英强, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科广东省广州市 510120

钟英强, 教授, 主任医师, 胃肠内科主任, 医学博士, 博士生导师, 主要从事炎症性肠病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81370499; 广东省自然科学基金资助项目, No. 2014A030313020; 北京医学奖励基金会基金资助项目, No. XHYSZZSDX-001。

作者贡献分布: 本文综述由宋杨达完成; 钟英强与刘思雪负责审校。

通讯作者: 钟英强, 教授, 主任医师, 510120, 广东省广州市沿江西路107号, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科。zhongyingqiang@126.com

收稿日期: 2016-03-27
修回日期: 2016-04-12
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-07-08

Biological agents for treatment of inflammatory bowel disease: Research progress and associated risks

Yang-Da Song, Si-Xue Liu, Ying-Qiang Zhong

Yang-Da Song, Si-Xue Liu, Ying-Qiang Zhong, Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81370499; Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2014A030313020; Beijing Medical Award Foundation, No. XHYSZZSDX-001.

Correspondence to: Ying-Qiang Zhong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, 107 Yanjiang West Road, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. zhongyingqiang@126.com

Received: 2016-03-27

Revised: 2016-04-12
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-07-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic inflammatory gastrointestinal diseases with unknown etiology, which makes it difficult to reach an ideal treatment. Fortunately, with advances in the research of pathogenesis of IBD, several biological agents aiming diverse targets have been developed, bringing good news to patients with IBD. However, these new drugs carry some new risks, which should draw the attention of clinicians. The following review discusses the research progress in biological agents utilized in IBD and the related risks, with an aim to offer a new direction for the clinical treatment of IBD in the future.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biological agents; Risks

Song YD, Liu SX, Zhong YQ. Biological agents for treatment of inflammatory bowel disease: Research progress and associated risks. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(19): 2964-2973 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2964.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2964>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因未明的慢性肠道炎症疾病, 其治疗一直未能达到理想的效果。随着对

同行评议者

贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科

IBD发病机制的研究, 针对其发病过程中不同靶点的生物制剂被不断开发应用于临床治疗, 给IBD患者带来了福音, 同时, 这些新的药物也存在一定的风险, 这需要引起临床医生的关注. 本文介绍了现今生物制剂治疗IBD的一些进展和与之相关的风险, 为未来IBD的临床治疗提供一个新方向.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 生物制剂; 风险

核心提示: 随着对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制的深入研究, 一些以针对炎症调控为靶点的生物制剂不断问世, 给IBD的精准靶向治疗带来了长足的发展, 但在治疗的同时也出现了一些新的不良反应值得警惕.

宋杨达, 刘思雪, 钟英强. 生物制剂治疗炎症性肠病的进展与风险. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2964-2973 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2964.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i19.2964>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因未完全清楚的肠道慢性非特异性炎症性疾病, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和中间型炎症性肠病(intermediate colitis, IC)^[1]. 目前, IBD治疗已从广泛性抗炎治疗转向单靶点的生物制剂治疗. 随着对IBD发病机制的深入研究, 一些以针对炎症调控为靶点的生物制剂不断问世, 给IBD的精准靶向治疗带来了长足的发展, 但在治疗的同时也出现了一些新的不良反应值得警惕. 故本文现就生物制剂治疗IBD的进展与风险进行综述.

1 生物制剂治疗炎症性肠病的进展

1.1 肿瘤坏死因子抑制剂

1.1.1 英夫利昔: 英夫利昔(Infliximab, IFX)是一种抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的人鼠嵌合IgG1单克隆抗体, 其中75%为人源性, 25%为鼠源性. IFX可结合可溶性和跨膜的TNF- α , 激活补体, 通过补体依赖的细胞毒作用(complement dependent cytotoxicity, CDC), 介导T细胞凋亡. 作为第一

种上市生物制剂, 给IBD的治疗带来了革命性的改变, 既可用于诱导缓解, 减少传统糖皮质激素和免疫抑制剂的用量, 同时也可用于维持治疗, 促进CD肠黏膜和瘘管的愈合, 降低疾病复发率. IFX的推荐用法为: 在第0、2、6周以5 mg/kg剂量进行静脉滴注诱导缓解, 随后每隔8 wk给予相同剂量的长程维持治疗.

对于中重度活动性CD, 可改善临床症状, 降低疾病活动度评分(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)^[2], 促进黏膜修复, 降低CD内镜下严重指数(Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, CDEIS), 促使瘘管闭合, 总闭合率可达62%, 而对照组仅为26%^[3]. 对常规治疗方法无效以及不能使用激素者的难治性UC也同样有效, 8 wk诱导缓解率可达61%, 54 wk的维持缓解率仍有45%^[4]. 且IFX在治疗儿童IBD患者也有一定疗效, 可减少激素的用量, 从而避免了激素对儿童生长发育的负面影响^[5]. 2007年IFX也在中国上市, 目前在我国的适应症为传统治疗无效或不能耐受者, 以及合并有复杂性瘘管的CD. 目前尚未有资料横向对比IFX与下述Adalimumab和Certolizumab pegol之间疗效的比较.

在中山大学孙逸仙纪念医院的临床实践中证明, IFX可结合糖皮质激素或免疫抑制剂合用, 可明显加速和巩固肠黏膜的愈合; 对于早期的CD患者尽早使用IFX可取得较高的黏膜愈合率和明显降低复发率.

1.1.2 阿达木单抗: 阿达木单抗(Adalimumab, ADA)是一种完全人源化的、抗TNF- α 单克隆IgG1抗体. 其作用机制与英夫利昔相同: 可结合可溶性和跨膜的TNF, 激活补体, 通过CDC作用, 介导T细胞凋亡. 与英夫利昔相比, 由于ADA为完全人源化抗体, 具有较低的免疫原性, 而且可皮下注射, 患者可自行操作, 因而更方便. 在2007年初已被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于成人难治性和/或对IFX抵抗或不能耐重的中重度CD的治疗. ADA推荐用法为: 第0周和第2周分别以160 mg和80 mg皮下注射诱导缓解, 之后予以每隔2 wk 40 mg剂量维持^[6].

在诱导CD缓解的疗效方面, 一项试验显示: ADA组缓解率为21%(34/159), 安慰剂组为7%(12/166)($P<0.001$)^[7]. 在2012年的一项ADA治疗儿童CD患者的疗效和安全性研究中, 第

■ 研发前沿

目前试用于IBD治疗的生物制剂主要包括以下几类: TNF- α 拮抗剂、干扰素(interferon, IFN)- γ 抑制剂、细胞黏附分子抑制剂、生长因子和抗T细胞抗体. 其中有不少已通过临床试验研究, 应用于临床治疗. 但是也有些生物制剂并未达到理想中的效果, 其深层原因有待进一步研究.

■ 相关报道

Etanercept作为肿瘤坏死因子受体II-抗体融合蛋白,也是TNF- α 拮抗剂的一种,并且在类风湿关节炎和强直性脊柱炎的治疗中均有效。但是Etanercept在多个用于IBD治疗的临床试验中却以治疗失败告终,于是这不禁引起研究人员的深思,其背后的原因究竟为何,IBD的发病机制与同为自身免疫性疾病的类风湿关节炎和强直性脊柱炎有何异同点。

26周缓解率可达33.5%,且不良反应较少,可良好耐受^[8]。而在对于中重度UC的诱导和维持效果的临床III期试验中,ADA组8 wk缓解率可达16.5%,安慰剂组为9.3%($P = 0.019$);第52周维持缓解率ADA组为17.3%,安慰剂组为8.5%($P = 0.004$)^[6]。

目前ADA在我国主要应用在类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和强直性脊柱炎这两个适应证,尚未取得用于IBD治疗的许可。

1.1.3 聚乙二醇化赛妥珠单抗: 赛妥珠单抗为聚乙二醇人源化的TNF- α 单克隆抗体的Fab片段。其作用机制与IFX和ADA不同: 因没有Fc段,虽然也是结合可溶性和跨膜的TNF,但不能锚定激活补体,因而不能引起补体依赖的细胞毒作用和T细胞凋亡。另外,通过聚乙二醇修饰,可使其体内半衰期延长,从而可减少给药次数。

在PRECISE 1试验中,对于基线C反应蛋白(C reactive protein, CRP) ≥ 10 mg/L的CD患者,第6周赛妥珠单抗组临床应答率为37%,而安慰剂组为26%($P = 0.04$);在严重不良反应方面,赛妥珠单抗组发生率为10%,安慰剂组为7%,证实了赛妥珠单抗在中重度CD诱导缓解中的效果和安全性^[9]。在另一项PRECISE 2试验中,发现第26周时赛妥珠单抗组瘘管闭合率(36%)明显高于安慰剂组(17%)($P = 0.038$)^[10]。同时在PRECISE 2试验中,通过对CD患者进行工作效率及行为损害问卷调查(WPAI:CD)以及炎症性疾病问卷调查(IBDQ)发现,赛妥珠单抗的诱导和维持治疗能够显著提高CD患者的工作效率,改善其日常生活质量,同时减轻疾病造成的社会负担^[11]。

2008-04赛妥珠单抗通过美国FDA批准用于CD的治疗。其推荐用法为: 在第0、2、4周以400 mg(给予2次200 mg皮下注射)诱导缓解,有效者予每隔4 wk皮下注射400 mg维持治疗^[9]。而赛妥珠单抗用于UC的美国临床II期试验仍在进行中。

1.1.4 戈利木单抗: 戈利木单抗(Golimumab)是完全人源化的TNF- α 单抗,于2009年被美国FDA批准上市,主要用于中、重度活动性类风湿性关节炎、活动性银屑病等自身免疫性疾病的治疗。

II期和III期临床试验结果显示, Golimumab用于中、重度UC诱导缓解和维持治疗效果优

于安慰剂,其中在III期试验中,应答率比较: 以200 mg诱导缓解和100 mg维持治疗组为51.0%,以400 mg诱导缓解和200 mg维持治疗组为54.9%,而安慰剂组为30.3%($P \leq 0.001$),严重感染发生率比较: Golimumab为1.8%,安慰剂为0.5%^[12]。2013年, Golimumab被美国FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准用于中重度UC的治疗。而关于Golimumab在CD治疗方面的研究尚缺少临床试验方面的资料。

1.1.5 TNF受体II-抗体融合蛋白: TNF受体II(TNF receptor II, TNFR II)由426个氨基酸残基组成,分子量为75 kDa,参与细胞信号转导以及T细胞增殖,仅表达于内皮细胞和免疫细胞。据动物模型研究发现, TNFR II与IBD发病相关^[13]。

依那西普(Etanercept): 是由两个可溶性TNFp75受体与一个免疫球蛋白G1Fc的单克隆抗体片段结合而成的融合蛋白,通常皮下注射给药。到目前为止Etanercept被美国FDA批准用于类风湿性关节炎、青少年特发性关节炎、强直性脊柱炎及斑块型银屑病的治疗。鉴于Etanercept对于上述这些免疫性疾病的效果,以及动物实验也提示了其对于三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)诱导的大鼠结肠炎的有效性^[14], Etanercept开始被试用于CD患者的治疗。但一项随机、双盲、安慰剂对照试验发现,在诱导CD缓解方面, Etanercept并未优于安慰剂(缓解率: Etanercept组39%,而安慰剂组为45%, $P = 0.763$)^[15]。那么同样是自身免疫性疾病,为何使用Etanercept的效果却相差甚大呢? 有研究^[16]者认为其原因可能与以下几点有关: (1)上述试验的样本量不够,同时安慰剂组缓解率反而比治疗组更高,接近50%,提示很可能存在第II类错误; (2)在该试验中Etanercept用于CD的剂量和用法是参照RA治疗剂量的,所以有可能是Etanercept在代谢过程中,胃肠道局部的生物利用度比较低,导致相对有效浓度不足; (3)在机制上与IFX比较, Etanercept主要结合游离的TNF- α ,而不能像IFX一样结合跨膜的TNF- α ,从而不能通过CDC作用介导活化T细胞凋亡^[17]。这些可能提示了IBD和RA免疫发病机制上的一些不同点。

1.2 IFN- γ 抑制剂 干扰素(interferon, IFN)- γ 是一种具有广泛免疫调节作用的细胞因子,他可激

活Th1细胞并使更多的Th0细胞分化为Th1细胞, 介导以Th1细胞为主的细胞免疫. 有研究报道, CD患者的肠道黏膜中, IFN- γ 的浓度升高, Th1细胞过度激活, Th1/Th2细胞失衡^[18], 因而IFN- γ 可成为CD治疗的一个靶点.

Fontolizumab: 是重组人抗IFN- γ 单克隆IgG1抗体, 2006年Hommes等^[19]在一项随机、双盲、安慰剂对照的试验中, 发现Fontolizumab可提高CD患者的临床缓解和应答率, 但是相对起效比较慢(第28天时, Fontolizumab和安慰剂组缓解率并无统计学差异. 第56天缓解率比较: 安慰剂组32%, Fontolizumab 4 mg/kg组为60%, 10 mg/kg组为67%), 且效果在高水平CRP CD患者中更高. 2010年的临床II期试验也出现了类似的结果, 且具有良好的安全性^[20]. 然而可能由于起效较慢, 没有达到预期的效果, 现在美国AbbVie公司似乎停止了对Fontolizumab的开发, 目前也未见到更多有关Fontolizumab的临床试验报道^[21].

1.3 细胞黏附分子抑制剂

1.3.1 那他珠单抗: 那他珠单抗(Natalizumab)为人源化的非选择性抗 $\alpha 4$ 整合素的IgG4抗体, 可同时阻断 $\alpha 4\beta 1$ 与VCAM-1(vascular cell adhesion protein 1)、 $\alpha 4\beta 7$ 与MAdCAM-1(mucosal vascular addressin cell adhesion molecular 1)之间的信号传导, 从而阻止 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 整合素介导的淋巴细胞聚集、迁移作用. Natalizumab对中重度活动性CD的诱导缓解^[22]和维持治疗效果^[23]均得到了多项研究的证实. 2011年Ford等^[24]的一项Meta分析显示, 在诱导活动性CD缓解中, Natalizumab与安慰剂相比, Natalizumab效应合并值RR的点估计值为0.88, 95%CI(0.83-0.94), 不包含0, 显示Natalizumab的疗效优于安慰剂. 尽管其疗效确切, 但是使用Natalizumab可能会导致进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)限制其的使用. Natalizumab曾因此一度在美国撤市. 虽然目前美国FDA已认可Natalizumab用于其他药物治疗失败或耐受性差的成人中重度CD患者, 但EMA仍表示拒绝.

1.3.2 Vedolizumab: Vedolizumab为特异性抗整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的人源化单抗. 与Natalizumab不同, Vedolizumab仅特异性阻断肠黏膜组织内整合素 $\alpha 4\beta 7$ 介导的MAdCAM-1信号传导, 而不影

响整合素 $\alpha 4\beta 1$ 介导的VCAM-1信号通路, 因此在理论上, 不会影响中枢神经系统的整合素功能, 从而避免PML的发生. 同时动物实验也显示, Vedolizumab不影响中枢神经系统的免疫监视功能^[25]. 而在治疗效果方面, 2013年Vedolizumab在III期临床试验中, 证明了其同时具有诱导和维持CD^[26]和UC^[27]缓解的功效. 2014年, 美国FDA和EMA均批准其上市, 用于中重度UC和CD的治疗.

1.3.3 Etrolizumab(rhuMAb $\beta 7$): Etrolizumab是一种人源化的针对整合素的单克隆抗体, 可选择性结合整合素 $\alpha 4\beta 7$ 和 $\alpha E\beta 7$ 的 $\beta 7$ 亚基, 从而分别阻断整合素 $\alpha 4\beta 7$ 与MAdCAM-1和 $\alpha E\beta 7$ 与E-cadherin的相互结合. Vermeire等^[28]在一项随机、双盲、安慰剂对照的临床II期试验中, 共纳入119例中重度UC患者, 结果显示, 第10周的临床缓解率比较: Etrolizumab 100 mg组有21%($P = 0.004$); Etrolizumab 300 mg组有10%($P = 0.048$); 而安慰剂组在第10周没有1例达到临床缓解. 而Etrolizumab用于CD的III期临床试验正在进行中.

1.4 生长因子 生长因子如粒细胞集落刺激因子、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等, 作为体内一种信号传递分子, 广泛参与细胞的增殖、分化, 其中也包括免疫系统的调节, 因此多种生长因子被试用于IBD的治疗, 并取得了不错的效果.

1.4.1 Sargramostim: Sargramostim是一种粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), 可刺激和调节肠道的固有免疫系统, 从而控制IBD的慢性炎症^[29]. 在I期^[30]和II期临床试验中, Sargramostim治疗中重度CD均优于安慰剂: 其中一项II期试验中, 8 wk CDAI下降100分者, Sargramostim组有48%, 安慰剂组有26%($P = 0.013$). 临床缓解率(即CDAI ≤ 150 分), Sargramostim组为40%, 对照组为19%($P = 0.014$). 同时Sargramostim可提高IBDQ评分, 说明药物可改善患者的生活质量^[31]. 另外在一项关于儿童CD治疗的I期试验中, Sargramostim也显示了良好的疗效和安全性^[32]. 其不良反应主要为局部的注射反应, 经对症治疗后可缓解^[31].

1.4.2 EGF: EGF作为一种生长因子, 具有广泛的生物学效应, 主要通过激活PI3k/AKT和

■ 创新盘点

本文针对IBD发病过程中可能涉及的抗炎靶点, 简要地介绍总结了TNF- α 拮抗剂、IFN- γ 抑制剂、细胞黏附分子抑制剂、生长因子和抗T细胞抗体这五大类药物近几年用于IBD治疗的临床试验结果进展和药物本身不良反应.

应用要点

新的治疗药物给IBD治疗带来新进展的同时, 其不良反应也应引起临床医师的警惕, 提示了临床用药选择时, 需充分平衡药物的效益-成本-风险关系, 考虑每个IBD患者的病情, 进行个体化分析, 以决定最佳治疗方案。

MAPK信号通路^[33], 从而促进上皮细胞生长, 抑制胃酸分泌, 加速胃肠道黏膜修复, 同时促进血管生成^[34]。早期的动物实验发现, 预先给予EGF, 可使TNBS诱导的动物结肠炎的症状和炎症指标减轻^[35]。而后有研究发现IBD患者血清EGF水平相对更低, 故推测EGF水平的下降可能与IBD的炎症活动, 黏膜损伤有关^[36]。在一项随机双盲的临床试验中, 局部使用EGF制剂灌肠, 加上口服氨基水杨酸制剂, 在轻中度的左半结肠UC中, 第4周可达到83%(10/12)的缓解率, 包括疾病活动指数、乙状结肠镜下和组织学评分均得到改善, 效果可维持10 wk^[37]。不过表皮生长因子可促进上皮发生异常增生, 增加结肠癌发病的倾向, 肿瘤患者体内EGF也常出现表达增高, 而在上述试验由于观察周期较短, 并未出现此种情况, 因此可能还需进一步的长期观察研究EGF在IBD治疗的安全性。

1.5 抗T细胞抗体 IBD的发病因素中, T细胞的异常活化是免疫方面的主要特征, 故一系列针对T细胞的单抗被试用于IBD的治疗。

1.5.1 维西珠单抗: 维西珠单抗(Visilizumab)一种人源性抗CD3的IgG2单克隆抗体, 可结合T细胞上CD3的恒定链, 阻断TCR-CD3复合物的功能, 抑制T细胞的激活, 同时可选择性诱导T细胞凋亡^[38]。2007年的一项I期试验, 显示Visilizumab在治疗激素抵抗的UC中似乎有不错的效果: 在第30天, 84%(26/32)的患者获得了临床应答, 41%(13/32)获得临床缓解^[39]。但在2010年的一项样本量更多, 同时加入安慰剂对照的随机双盲临床试验显示, 在治疗激素抵抗的UC方面, 静脉输注Visilizumab并未优于安慰剂: 临床应答率, Visilizumab和安慰剂分别为55%和47%($P = 0.475$); 临床缓解率, Visilizumab和安慰剂分别为8%和9%($P = 0.704$); 黏膜愈合率, Visilizumab和安慰剂分别为29%和26%($P = 0.799$)。另外Visilizumab组的总不良反应率较安慰剂组(96% vs 77%)更高。由于过度的T细胞靶向控制, Visilizumab组的感染发生率增高, 且由于细胞因子释放综合征使得心血管不良反应发生率也增高: Visilizumab组为12%, 其中多数为心动过速, 少数为心绞痛和心肌缺血, 而对照组为5%^[40]。

1.5.2 阿贝西普: 阿贝西普(Abatacept)一种T细胞活化抑制剂, 为T细胞活化共刺激抑制因子CTLA-4与IgG FC段的融合蛋白, 通过与CD28

竞争结合CD80和CD86, 阻断T细胞活化的第二信号, 从而抑制T细胞活化而控制过度的炎症反应, 在RA和银屑病的治疗中已得到应用。然而, Abatacept对于IBD效果不佳: 多项安慰剂对照试验显示, Abatacept对于CD或是UC的缓解和维持治疗均与安慰剂对照差异无统计学意义^[41]。同样是T细胞介导的自身免疫疾病, 运用Abatacept治疗RA和IBD却有着截然不同的效果, 这一结果提示了肠道免疫的复杂性和特殊性, 同时也有一些研究发现肠道免疫的存在着特殊共刺激信号靶点, 如OX40/OX40L和CD2-CD58^[42]。

2 生物制剂的风险

目前上市的生物制剂的安全性均通过了I、II、III期临床试验的检验, 但是在应用的过程中确实仍存在着一些风险, 需要引起我们的注意。

2.1 感染 生物制剂在抑制肠道过度的免疫反应的同时, 也一定程度地抑制了机体正常的抗感染免疫, 因而发生各种感染的风险增加, 尤其是与免疫抑制剂或激素合用时, 主要可见于TNF- α 拮抗剂、细胞黏附分子抑制剂以及抗T细胞抗体等, 单独使用这些生物制剂时, 与安慰剂相比, 感染风险增加约3%-7%^[24], 这些感染风险包括严重的细菌、真菌感染以及诱发潜在的病毒感染, 比如在HBV和HCV携带者中使用抗TNF- α 药物, 可导致病毒的表达增加, 甚至肝炎的爆发, 故在用药前, 需进行病毒学检测, 尤其是潜伏的HBV、HCV和巨细胞病毒等, 同时治疗过程中, 应密切监视血清转氨酶和病毒水平。另外, 潜在结核感染的激活也是一个必须引起关注的问题, 因而在使用生物制剂之前, 应仔细排除可能存在的潜在性结核病灶, 包括病史询问、X线胸片或CT检查、皮肤PPD和T-spot TB检查, 但在少数患者, 即使T-spot阴性, 也不能排除潜在性结核感染的可能。

而另一种抗整合素抗体制剂Natalizumab的使用则可能发生乳头多瘤空泡病毒(JCV)感染, 虽然发生率仅约0.2%, 但却可导致致命的脑部感染-进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)。发生PML的高危因素包括: 使用Natalizumab 2年以上, 之前使用过免疫抑制剂, 和JCV血清抗

体阳性^[43]. 因而在临床应用时, 应注意避免Natalizumab与免疫抑制剂联用, 或者可换用其他生物制剂, 如同为抗整合素抗体却不会引起PML的Vedolizumab.

2.2 淋巴瘤和其他实体肿瘤 由于TNF- α 有抑制肿瘤发生的作用, 因而抗TNF- α 制剂可能会增加肿瘤发生的风险. 目前认为抗TNF- α 制剂(尤其与免疫抑制剂联用)会增加青少年肝脾T细胞淋巴瘤发生率^[44]. 关于IFX对其他实体肿瘤的影响尚无定论, Biancone等^[45]在一项多中心、匹配对照并长达10年的随访研究中发现, 其中221例CD配对患者, 应用IFX者肿瘤发生率为3.61%(8/221), 而未使用IFX者肿瘤发生率为4.07%(9/221)($P = 1.00$), 故认为使用IFX并不会增加肿瘤发生率.

此外, 在中山大学孙逸仙纪念医院的临床实践中发现, 部分应用IFX半年以上的患者, 血液中的TNF- α 浓度明显升高, 这也可能与抑制肿瘤的发生有关.

为谨慎起见, 目前认为5年内确诊的恶性肿瘤患者是IFX的禁忌证, 5年前已根治了的肿瘤患者和癌前病变是相对禁忌证. 同时治疗期间注意监测, 注意对肿瘤标志物和淋巴结的检查, 另外应避免青少年长期联合使用生物制剂和免疫抑制剂. 而关于细胞黏附分子抑制剂和抗T细胞抗体与肿瘤发生的关系, 尚未有相关报道, 可能还需长期的随访观察研究.

2.3 药物输注反应和继发性失应答 由于目前的生物制剂本质上为外来蛋白质抗原, 无论是早期的人-鼠嵌合抗体, 再到后来的改型抗体, 还是完全人源化的抗体, 均具有一定的免疫原性, 可引起不同程度的急性或迟发的输液反应. 据2012年的一项TREAT研究, 急性输液反应发生率约为3%^[46], 多数出现在输液过程中或输液后2 h内, 症状包括头晕头痛、荨麻疹、呼吸困难、支气管痉挛和低血压等. 迟发性输液反应发生率约7%(50/682), 可在用药1-14 d后出现, 但多数出现在5-7 d后, 表现为全身不适、肌肉及关节疼痛和发热等^[47]. 而皮下注射给药的Adalimumab和Certolizumab pegol则可能引起局部注射反应, 其症状包括局部的红斑、疼痛和瘙痒等, 发生率分别约为4%^[48]和3%^[9].

另一方面, 同样由于生物制剂具有不同程度免疫原性, 随着生物制剂使用次数的增多, 患者体内均不可避免的逐渐产生抗生物制

剂的抗体, 使得药物疗效的降低, 即发生了继发性的失应答. 目前主要应用的生物制剂包括TNF- α 拮抗剂和细胞黏附分子抑制剂均存在这种现象. 据2002年的ACCENT I 研究发现, IFX联合免疫抑制剂和激素者产生抗IFX抗体的比例远小于单独使用IFX者[6%(4/64) vs 18%(27/154)]. 并且IFX联合免疫抑制剂和激素者出现药物输注反应的发生率也小于单独使用IFX者[8%(7/85) vs 32%(62/197)]. 故推荐IFX同时联合免疫抑制剂使用, 有更好的临床应答, 且抗IFX抗体的产生也明显减少.

2.4 妊娠期和哺乳期用药 已有多个研究^[49]表明, 在孕期使用TNF- α 拮抗剂并未增加流产、早产及先天畸形的发生风险. 另一方面从理论上讲, IFX和阿达木均属于IgG1亚类, 可透过胎盘, 进入婴儿体内. 而赛妥珠为聚乙二醇化的抗TNF- α 的Fab片段, 不易透过胎盘. 2013年Mahadevan等^[50]对31例使用TNF- α 拮抗剂的CD孕妇进行分析, 结果显示: IFX和阿达木单抗组中, 脐血和婴儿血清样本中的TNF- α 拮抗剂水平平均高于产妇血浆中的浓度, 分别为母亲血浆中浓度的160%和150%, 同时在胎儿出生残留的IFX和ADA仍可维持6 mo之久. 而Certolizumab pegol组仅为母亲血浆中浓度的3.9%. 这些进入胎儿的TNF- α 虽然对胎儿发育没有大的影响, 但却会增加胎儿感染的风险, 以及有活疫苗接种禁忌的问题, 因而2011年的伦敦共识中认为: 鉴于IFX和ADA在孕晚期以较高浓度通过胎盘, 故在孕晚期有必要停用IFX和ADA, 孕晚期因IBD活动而需使用生物制剂者, Certolizumab pegol可作为一种选择^[51].

而关于哺乳期用药的问题, 目前的研究尚不清楚这些TNF- α 拮抗剂或其他生物制剂是否会随着乳汁分泌而进入新生儿体内造成不良影响, 为了保险起见, 建议哺乳期使用生物制剂的母亲停止母乳喂养. 而关于细胞黏附分子抑制剂在妊娠和哺乳期用药, 尽管现没有出现胎儿畸形等不良报道, 但由于未有足够的长期观察研究, 其安全性未知.

另外在妊娠期间直接暴露于抗TNF制剂的婴儿在出生后的前6 mo内禁忌接种活疫苗(包括轮状病毒疫苗、卡介苗、经鼻接种的流感疫苗等)以防引起感染. 灭活病毒疫苗(如脊髓灰质炎疫苗、百白破三联疫苗等)相对而言是安全的, 不过疫苗的效用可能会有所下降^[49].

■名词解释

噬菌体展示肽库技术: 是一种通过将外源DNA片段插入噬菌体编码蛋白基因PⅢ或PⅥ中, 使外源DNA片段对应的表达产物融合在噬菌体的外壳蛋白中形成融合蛋白, 呈现在噬菌体表面, 最后通过目标受体来筛选与其相互作用的噬菌体肽, 经过洗脱、扩增, 从而富集到可表达特异性目标生物肽的重组噬菌体并提取出目标生物肽的技术.

同行评价

新的生物制剂带给人们对于IBD治疗效果提升的同时, 也带来了新的风险, 本文给临床医生提供了在选择治疗方案的时候, 权衡利弊每个IBD患者的病情, 进行个体化分析, 依据药物的效益-成本-风险, 以及患者的意愿, 来决定最佳的治疗方案的新思路, 为一质量不错, 紧跟医学前沿的较好综述。

2.5 生育功能的影响 目前没有证据表明TNF- α 拮抗剂对女性生育功能有损害。对于男性而言, 大部分研究也认为TNF- α 拮抗剂对于男性生育力没有影响。虽然有研究报道TNF- α 拮抗剂可能会降低精子的数量、活动度, 以及造成精子形态的异常, 但IBD是一种自身免疫性疾病, 自身可能对生育功能有一定的影响。不过研究也发现使用TNF- α 拮抗剂的男性患者, 并没有增加其胎儿畸形或其他异常的风险^[51]。不过这些关于生育影响的资料数据均比较少, 其具体结论还有待进一步的观察。

2.6 其他不良反应 生物制剂在治疗IBD的同时, 对机体其他系统也有不同程度的影响。有研究报道长期使用IFX的少数患者, 血清抗核抗体(ANA)和抗双链DNA(ds-DNA)抗体的滴度增加, 并有过一例IFX引起的SLE病例报道^[52]。在神经系统, TNF- α 拮抗剂可导致脱髓鞘病变和视神经炎。在循环系统, TNF- α 拮抗剂可加重已存在的充血性心力衰竭, 故对于心功能III、IV级的患者禁止使用TNF- α 拮抗剂。

而对肝脏的影响而言, 已有多个研究报道, 生物制剂可不同程度引起肝损伤^[53], 如黄疸, 急性慢性肝炎, 甚至肝衰竭, 其原因可由药物本身的肝毒性引起, 也可能是激活了潜在的HBV、HCV。鉴于此, 在使用生物制剂前, 应对患者的肝功能进行认真评估, 同时在治疗过程中, 注意肝功能的监测。

3 结论

IBD病因为多因素且复杂, 致其难以治愈而反复迁延, 一直在困扰着人们。自1998年, 美国FDA批准了IFX用于中重度CD治疗, 开创了IBD生物治疗的新纪元。随之不断出现新的TNF- α 拮抗剂和针对IBD发病机制其他靶点的药物, 被运用于IBD的治疗。

另外, 靶向CC型趋化因子受体5(CCR5)的生物短肽的研发正在进行中, 目前的研究已证明CCR5在IBD中的表达情况^[54], 但其作用机制还不清楚, 其转录调控机制和生物学功能仍需要进一步研究。通过CCR5拮抗剂来治疗IBD的抗炎方法虽还处于探索阶段, 但这种趋化因子受体的靶向治疗的潜力巨大。近几年来, 中山大学孙逸仙纪念医院课题组以新型的噬菌体展示肽库技术为基础, 筛选CCR5膜外环特异性结合的

模拟肽, 有望成为治疗IBD的一种新型生物制剂, 具有较好的应用价值和前景^[55]。

但是与此同时, 新的生物制剂带给人们对于IBD治疗效果提升的同时, 也带来了新的风险, 另外生物制剂的经济成本也是一个值得关注的问题^[56]。因此临床医生在选择治疗方案的时候, 必须要充分考虑每个IBD患者的病情, 进行个体化分析, 依据药物的效益-成本-风险, 以及患者的意愿, 来决定最佳的治疗方案。

4 参考文献

- 钟英强, 黄光荣, 陈其奎, 朱兆华. 肠道溃疡性疾病(第1版). 北京: 人民卫生出版社, 2009: 97-204
- 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 [PMID: 12047962 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4]
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogeand 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 [PMID: 10228190 DOI: 10.1056/NEJM199905063401804]
- 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]
- Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Mamula P, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 816-822 [PMID: 19107783 DOI: 10.1002/ibd.20845]
- 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: 257-265.e1-3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
- 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 [PMID: 17470824 DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159]
- Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colletti RB, Dubinsky M, Kierkus J, Rosh J, Wang Y, Huang B, Bittle B, Marshall M, Lazar A. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's

- disease in children. *Gastroenterology* 2012; 143: 365-374.e2 [PMID: 22562021 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.046]
- 9 Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-238 [PMID: 17634458 DOI: 10.1056/NEJMoa067594]
 - 10 Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 185-193 [PMID: 21083671 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04509.x]
 - 11 Feagan BG, Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y, Brown M, Schreiber S. Clinical trial: the effects of certolizumab pegol therapy on work productivity in patients with moderate-to-severe Crohn's disease in the PRECISE 2 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1276-1285 [PMID: 20298497 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04303.x]
 - 12 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95; quiz e14-e15 [PMID: 23735746 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.048]
 - 13 Kim WK, Park JS, Sul OJ, Seo JH, Choi BK, Park HY, Latour AM, Koller BH, Kwon BS, Jeong CS. Role of TNFR-related 2 mediated immune responses in dextran sulfate sodium-induced inflammatory bowel disease. *Mol Cells* 2011; 31: 99-104 [PMID: 21347711 DOI: 10.1007/s10059-011-0013-y]
 - 14 吴新环, 黄花荣, 钟英强, 叶小研, 王琳. 骨髓间充质干细胞、肿瘤坏死因子受体 II-抗体融合蛋白和美沙拉嗪对TNBS诱导的结肠炎大鼠疾病活动指数与组织损伤指数的影响. *中国病理生理杂志* 2013; 29: 784-789
 - 15 Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-1094 [PMID: 11677200 DOI: 10.1053/gast.2001.28674]
 - 16 Farrell RJ. Crohn's disease: not all anti-TNFs are the same! *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 232-233 [PMID: 12018189 DOI: 10.1097/00054725-20020500-00015]
 - 17 Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, van Montfrans C, Hommes DW, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 1774-1785 [PMID: 12806611 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00382-2]
 - 18 Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. Disparate CD4⁺ lamina propria(LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996; 157: 1261-1270 [PMID: 8757634]
 - 19 Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, Stimac D, Vucelic B, Lonovics J, Zákuciová M, D'Haens G, Van Assche G, Ba S, Lee S, Pearce T. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1131-1137 [PMID: 16507585 DOI: 10.1136/gut.2005.079392]
 - 20 Reinisch W, de Villiers W, Bene L, Simon L, Rácz I, Katz S, Altorjay I, Feagan B, Riff D, Bernstein CN, Hommes D, Rutgeerts P, Cortot A, Gaspari M, Cheng M, Pearce T, Sands BE. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 233-242 [PMID: 19637334 DOI: 10.1002/ibd.21038]
 - 21 Kaser A. Not all monoclonals are created equal - lessons from failed drug trials in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 437-449 [PMID: 24913383 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.005]
 - 22 Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-1683 [PMID: 17484865 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.024]
 - 23 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 [PMID: 16267322 DOI: 10.1056/NEJMoa043335]
 - 24 Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659, quiz 660 [PMID: 21407183 DOI: 10.1038/ajg.2011.73]
 - 25 Fedyk E, Csizmadia V, Shyu W, Yang L, Wyant T, Kadambi V. The gastrointestinal-selective biologic vedolizumab does not impair immune surveillance of the central nervous system in non-human primates: O-015. *Inflamm bowel dis* 2011; 5: S4-S5
 - 26 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. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721 [PMID: 23964933 DOI: 10.1056/NEJMoa1215739]
 - 27 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. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative

- colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]
- 28 Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, Lamb CA, Feagan BG, Panes J, Salas A, Baumgart DC, Schreiber S, Dotan I, Sandborn WJ, Tew GW, Luca D, Tang MT, Diehl L, Eastham-Anderson J, De Hertogh G, Perrier C, Egen JG, Kirby JA, van Assche G, Rutgeerts P. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 309-318 [PMID: 24814090 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60661-9]
- 29 Korzenik JR, Dieckgraefe BK. Is Crohn's disease an immunodeficiency? A hypothesis suggesting possible early events in the pathogenesis of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1121-1129 [PMID: 10877227 DOI: 10.1023/A:1005541700805]
- 30 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 [PMID: 19352588 DOI: 10.1007/s00535-009-0029-7]
- 31 Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2193-2201 [PMID: 15917384 DOI: 10.1056/NEJMoa041109]
- 32 Kelsen JR, Rosh J, Heyman M, Winter HS, Ferry G, Cohen S, Mamula P, Baldassano RN. Phase I trial of sargramostim in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1203-1208 [PMID: 20052780 DOI: 10.1002/ibd.21204]
- 33 Jones RB, Gordus A, Krall JA, MacBeath G. A quantitative protein interaction network for the ErbB receptors using protein microarrays. *Nature* 2006; 439: 168-174 [PMID: 16273093 DOI: 10.1038/nature04177]
- 34 Beck PL, Podolsky DK. Growth factors in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 44-60 [PMID: 10028449 DOI: 10.1002/ibd.3780050108]
- 35 Procaccino F, Reinshagen M, Hoffmann P, Zehe 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 [PMID: 8020654]
- 36 Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Manolakis AC, Tsiopoulos FD, Germanis AE, Potamianos SP. Downregulation of serum epidermal growth factor in patients with inflammatory bowel disease. Is there a link with mucosal damage? *Growth Factors* 2010; 28: 461-466 [PMID: 20969541 DOI: 10.3109/08977194.2010.527967]
- 37 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 [PMID: 12878742 DOI: 10.1056/NEJMoa013136]
- 38 Cole MS, Stellrecht KE, Shi JD, Homola M, Hsu DH, Anasetti C, Vasquez M, Tso JY. HuM291, a humanized anti-CD3 antibody, is immunosuppressive to T cells while exhibiting reduced mitogenicity in vitro. *Transplantation* 1999; 68: 563-571 [PMID: 10480417 DOI: 10.1097/0007890-199908270-00020]
- 39 Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, Regueiro M, Hommes D, Sandborn W, Hanauer S, Targan S, Mayer L, 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 [PMID: 17920064 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.035]
- 40 Sandborn WJ, Colombel JF, Frankel M, Hommes D, Lowder JN, Mayer L, Plevy S, Stokkers P, Travis S, Van Assche G, Baumgart DC, Targan SR. Anti-CD3 antibody visilizumab is not effective in patients with intravenous corticosteroid-refractory ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 1485-1492 [PMID: 20947884 DOI: 10.1136/gut.2009.205443]
- 41 Sandborn WJ, Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Targan SR, Panaccione R, Bressler B, Geboes K, Schreiber S, Aranda R, Gujrathi S, Luo A, Peng Y, Salter-Cid L, Hanauer SB. Abatacept for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 62-69.e4 [PMID: 22504093 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.010]
- 42 Ebert EC, Panja A, Praveen R. Human intestinal intraepithelial lymphocytes and epithelial cells coinduce interleukin-8 production through the CD2-CD58 interaction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G671-G677 [PMID: 19109405 DOI: 10.1152/ajpgi.90497.2008]
- 43 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]
- 44 Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 386-388 [PMID: 19274799 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181957a11]
- 45 Biancone L, Petruzzello C, Orlando A, Kohn A, Ardizzone S, Daperno M, Angelucci E, Castiglione F, D'Incà R, Zorzi F, Papi C, Meucci G, Riegler G, Sica G, Rizzello F, Mocchiato F, Onali S, Calabrese E, Cottone M, Pallone F. Cancer in Crohn's Disease patients treated with infliximab: a long-term multicenter matched pair study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 758-766 [PMID: 20684009 DOI: 10.1002/ibd.21416]
- 46 Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, Langholff W, Londhe A, Sandborn WJ. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1409-1422 [PMID: 22890223 DOI: 10.1038/ajg.2012.218]
- 47 Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaeert S, Henckaerts L, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58: 501-508 [PMID: 18832524 DOI: 10.1136/gut.2008.163642]

- 48 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 [PMID: 17241859 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041]
- 49 Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, Sandborn WJ, Colombel JF. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 214-223; quiz 224 [PMID: 21157441 DOI: 10.1038/ajg.2010.464]
- 50 Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 286-292; quiz e24 [PMID: 23200982 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.011]
- 51 Sands K, Jansen R, Zaslau S, Greenwald D. Review article: the safety of therapeutic drugs in male inflammatory bowel disease patients wishing to conceive. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 821-834 [PMID: 25752753 DOI: 10.1111/apt.13142]
- 52 Farkas K, Nagy F, Kovács L, Wittmann T, Molnár T. Anti-tumor necrosis factor- α induced systemic lupus erythematosus in a patient with metastatic Crohn's disease--what is the role of anti-TNF antibody? *J Crohns Colitis* 2013; 7: e143-e145 [PMID: 22818164 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.06.016]
- 53 Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 622-628 [PMID: 23128910 DOI: 10.1097/FTD.0b013e31826a6306]
- 54 叶小研, 刘思雪, 胡梅, 沈溪明, 黄花荣, 钟英强. CCR5在炎症性肠病患者肠黏膜的表达及其与 β -arrestin 2表达的关系. *中国病理生理杂志* 2016; 32: 713-718
- 55 刘思雪, 胡梅, 叶小研, 黄花荣, 钟英强. 应用噬菌体展示肽库技术淘选大鼠CCR5膜外第一、二胞外环特异性结合的活性拮抗肽与初步鉴定. *中国病理生理杂志* 2015; 31: 1225-1230
- 56 van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, de Jong DJ, Pierik M, van der Woude CJ, Romberg-Camps MJ, Clemens CH, Jansen JM, Mahmmoud N, van de Meeberg PC, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, Bolwerk CJ, Vermeijden JR, Siersema PD, van Oijen MG, Oldenburg B. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut* 2014; 63: 72-79 [PMID: 23135759 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303376]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

