

· 综述与专论 ·

炎症性肠病新型治疗方法的研究进展

陈晓芬^{1,2}, 陈钰涵^{1,2}, 马娟^{2*}



扫描二维码
查看原文

【摘要】 炎症性肠病 (IBD) 是一组非特异性的慢性复发性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。IBD 的病因和发病机制仍未被完全阐明, 目前也尚无治愈方法。随着研究不断深入, 肿瘤坏死因子 α 、白介素、整合素受体、Janus 激酶 (JAK) /STAT 通路和肠道菌群等靶点在 IBD 的病理生理学过程中发挥的作用被逐渐揭示, 并随之涌现出多种新型的治疗方法, 如生物制剂及小分子药物、干细胞移植、粪菌移植、白细胞吸附等。虽然不少新型治疗方法仍在研究阶段, 但已初步展现出良好的疗效和安全性, 未来或许可以弥补既往治疗方案的不足, 为 IBD 患者的个体化治疗提供更多的选择。本文就新型 IBD 治疗方法的最新研究进展进行阐述。

【关键词】 炎症性肠病; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 574 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0720

【引用本文】 陈晓芬, 陈钰涵, 马娟. 炎症性肠病新型治疗方法的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (27): 3349-3354. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0720. [www.chinagp.net]

CHEN X F, CHEN Y H, MA J. Recent strides in novel treatments for inflammatory bowel disease [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (27): 3349-3354.

Recent Strides in Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease CHEN Xiaofen^{1,2}, CHEN Yuhan^{1,2}, MA Juan^{2*}

1. Shantou University Medical College, Shantou 515041, China

2. Department of Gastroenterology, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510080, China

*Corresponding author: MA Juan, Chief physician; E-mail: majuan@gdph.org.cn

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific intestinal inflammatory disease featured by repetitive episodes of gastrointestinal inflammation, including ulcerative colitis and Crohn's disease. The etiology and pathogenesis of IBD have not been fully identified, and there is still no cure currently. Nevertheless, new treatments have been developed recently, such as biological agents and small-molecule drugs, stem cell transplantation, fecal bacteria transplantation, and monocyte adsorption apheresis, along with the roles of TNF- α , interleukin, integrin receptors, JAK/STAT pathway and intestinal flora in the pathophysiology of IBD gradually revealed by increasingly deepening research on IBD. Although many new treatments are still being researched, they have been proven effective and safe, which might make up for the shortcomings of previous therapies, and may be alternative choices for individualized treatment of IBD in the future. This article reviews the recent developments in novel treatments for IBD.

【Key words】 Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Therapy; Review

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种非特异性的慢性复发性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。IBD 的病因和发病机制尚不明确, 倾向于环境、饮食、微生物作用于遗传易感的宿主触发异常免疫反应从而导致肠道慢性炎症。目前认为, IBD 发病

机制中的重要环节包括: 微生物失调及肠道通透性增加, 使激活的吞噬细胞分泌更高水平的促炎细胞因子; 肠道淋巴组织中的 CD₄⁺T 细胞分化为能进入循环并聚集于肠道组织促进炎症反应的 Th1 和 Th17 细胞^[1]。IBD 尚无法根治, 治疗的主要目的是减轻炎症活动、维持缓解、降低复发率及手术率。相对于 5-氨基水杨酸类、激素和免疫抑制剂等传统药物, 生物制剂因其更为明确的疗效和良好的安全性而成为 IBD 的主流治疗方法。生物制剂目前已被广泛应用于 CD 的降阶梯疗法, 2020 年美国胃肠病协会相关指南也建议成年中至重度活动性 UC 患者尽早使用生物制剂^[2]。随着个体精准治疗的推进,

基金项目: 广州市科技计划项目 (202102080007)

1.515041 广东省汕头市, 汕头大学医学院

2.510080 广东省广州市, 南方医科大学附属广东省人民医院 广东省医学科学院消化内科

*通信作者: 马娟, 主任医师; E-mail: majuan@gdph.org.cn

本文数字出版日期: 2022-11-24

其他新型治疗方法如小分子药物、粪菌移植、间充质干细胞、白细胞吸附等也在逐渐探索中。

1 文献检索策略

计算机检索 PubMed、中国知网、万方数据知识服务平台相关文献,检索时间设定为 2015 年 1 月—2022 年 5 月,中文检索词包括“炎症性肠病”“克罗恩病”“溃疡型结肠炎”“新型治疗”“进展”“靶点”“机制”。英文检索词包括“*Inflammatory bowel disease*”“*Crohn's disease*”“*Ulcerative colitis*”“*Treatment*”“*biological agents*”“*small molecules*”“*fecal microbiota transplantation*”“*stem cell transplantation*”。纳入标准:炎症性肠病治疗新进展的病理生理机制,基础研究,临床研究和文献研究。排除标准:与本文主题相关性不强,无法获取全文和数据的文献,内容或观点重复发表的文献,质量较差及陈旧的文献等。

2 生物制剂

随着免疫学的发展,研究发现肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 12/23 (interleukin-12/23, IL-12/23)、白细胞黏附因子等表达升高常见于 IBD 疾病活动期,阻断以上细胞因子可有效阻止下游炎症反应以及白细胞趋化运动导致的肠黏膜损伤。

2.1 抗 TNF- α 单克隆抗体 靶向 TNF- α 在临床上广泛应用已将近 25 年,目前用于 IBD 的抗 TNF- α 的抗体包括英夫利昔单抗 (infliximab, IFX)、阿达木单抗 (adalimumab, ADA) 以及戈利木单抗 (golimumab) 和赛妥珠单抗 (certolizumab pegol, CZP)。2019 英国胃肠病学推荐的抗 TNF- α 单克隆抗体适应证包括:需要大剂量美沙拉嗪维持治疗或过去 1 年中需要 2 个或 2 个以上的皮质醇疗程的 UC、难治性 UC、免疫调节剂治疗无效的 CD、非肛周瘻管性 CD、复杂肛瘻的 CD、CD 肠切除术后^[3]。

抗 TNF- α 单克隆抗体提高了 IBD 的临床缓解率,降低了疾病活动度和手术率,改善了患者的生活质量。其中,作为第一种获批上市的抗 TNF- α 单克隆抗体,IFX 可用于 CD 和 UC 的治疗,起效较快,诱导和维持缓解效果显著,被 2020 年美国胃肠病协会指南推荐为挽救急性重症 UC 的一线药物^[2]。此外,IFX 对瘻管型 CD 以及 IBD 合并的肠外表现疗效确切^[4]。ADA 为皮下注射的全人源化 IgG 单克隆抗体,免疫原性相对较低,使用方便、疗效稳定,但起效较 IFX 慢,目前在我国仅批准用于 CD 治疗^[5]。由于此类药物的药代动力学特点和抗药物抗体的产生,近 1/3 的患者对抗 TNF- α 单克隆抗体原发性失应答,另外 1/3 的患者在维持治疗期间出现继发性失应答。虽然抗 TNF- α 单克隆抗体具有可接受的安全性,但这类药物已被证明会增加感染和恶

性肿瘤的发生概率^[6]。因此,抗 TNF- α 抗体在 IBD 的临床应用仍有其不足之处。

2.2 抗 IL-12/23 单克隆抗体 IL-12 (由 p40 和 P35 亚基组成)和 IL-23 (由 p40 和 P19 亚基组成)属于促炎因子,两者在 IBD 发生、发展过程中具有多重作用。然而,近年越来越多的证据表明,与 IL-12 相比,IL-23 才是导致肠道炎症的主要因素^[7],这使 IL-23 的 P19 亚基成为另一个有吸引力的治疗靶点。

2.2.1 乌司奴单抗 (ustekinumab, UST) UST 是一种全人源 IgG 型单抗,通过阻断 IL-12 和 IL-23 共有的 p40 亚基来阻止其介导的 Th1 和 Th2 免疫反应以及下游炎症因子激活。作为新近被广泛应用的生物制剂,UST 具有较快的起效速度、确切的疗效、较低的免疫原性及良好的长期安全性等优势,并且对抗 TNF- α 抗体治疗失败的 CD 患者有效。一项系统评价和 Meta 分析显示,UST 应用于 UC 和 CD 的治疗中是有效且安全的^[8]。英国胃肠病学指南推荐 UST 用于 CD 的诱导缓解和维持治疗,包括未接受过抗 TNF- α 治疗或抗 TNF- α 单克隆抗体治疗无效者^[3]。尽管 UST 是低免疫原性的全人源单抗,应用 UST 维持治疗 3 年的患者中抗药物抗体的阳性率仅有 4.6%^[9],但最近一项 Meta 分析提出,对 UST 初治有反应的 CD 患者发生失应答的风险为每人年 21%,需要增加治疗剂量的风险为每人年 25%^[10]。此外,目前尚缺乏 UST 优于其他治疗方案的证据以及 UST 对 CD 肛周病变及肠外表现疗效的相关研究,且 UST 还有价格较为昂贵、应用于临床的时间较短、缺乏足够临床用药经验等不足。

2.2.2 risankizumab、brazikumab 及 mirikizumab 三类新型生物制剂均为特异性靶向 IL-23 亚基 P19 的单克隆抗体,在抑制肠道炎症的同时不会干扰 IL-12 参与介导的包括宿主免疫和恶性肿瘤监视在内的免疫反应,因此理论上具有更好的疗效及安全性。临床研究已初步证实了这一点:一项 II 期临床研究发现在中重度 CD 患者中,risankizumab 治疗组相比安慰剂组在第 12 周具有较高的临床缓解率 (31% 与 15%, $P=0.0489$) 以及较低的总体不良事件发生率 (77% 与 82%)^[11];一项 II a 期临床研究表明,在抗 TNF- α 治疗失败的 CD 患者中,接受 brazikumab 治疗的患者在第 8 周临床缓解率高于安慰剂组 (49.2% 与 26.7%, $P=0.010$),而不良事件发生率差异不大 (67.8% 与 68.3%)^[12]。针对 mirikizumab 的 II 期临床研究也显示了其在 UC 和 CD 患者中具有较好的疗效和安全性^[13-14]。

目前为止,靶向 IL-23 P19 治疗 IBD 在 II 期临床研究均报道令人满意的结果,但在 IBD 不同亚组中的应用以及最佳给药策略等问题仍有待进一步的研究。

2.3 抗白细胞迁移、黏附类药物 白细胞迁移到肠道

组织中是 IBD 肠道炎症发生和持续的关键, 这个过程依赖于内皮细胞表面的黏附分子与白细胞表面的整合素(由 α 和 β 亚单位构成)的特异性结合。 $\alpha 4\beta 1$ 整合素与血管内皮细胞的血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecules, VCAM-1) 结合; $\alpha 4\beta 7$ 整合素与肠内皮细胞的黏膜地址素细胞黏附分子 (mucus membrane address element cell adhesion molecule 1, MAdCAM-1) 结合; $\alpha E\beta 7$ 整合素与黏膜上皮细胞的 E-钙黏蛋白结合^[15]。

2.3.1 那他珠单抗 那他珠单抗通过靶向整合素 $\alpha 4$ 亚基从而阻断 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 整合素与 VCAM-1 和 MAdCAM-1 的结合。尽管那他珠单抗治疗 CD 具有较高的临床反应率, 但有引起进行性多灶性白质脑病 (PML) 的风险^[16]。这种致命的严重不良反应使那他珠单抗在十余年前逐渐退出市场。

2.3.2 维得利珠单抗 (vedolizumab, VDZ) VDZ 是人源性抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的 IgG1 型单克隆抗体, 该制剂不干扰 $\alpha 4\beta 1$ 与 VCAM-1 之间的相互作用, 因此不影响免疫细胞进入中枢神经系统执行免疫监视功能的过程, 从而避免 PML 的发生^[17]。相较于其他生物制剂, VDZ 具有肠道高选择性, 对促进肠道黏膜修复效果较好, 无明显全身性免疫抑制作用, 治疗过程中感染及肿瘤风险较低, 且终生治疗成本较低, 但起效较慢。VDZ 治疗 IBD 的有效性和安全性已经过大量临床研究验证, 日本胃肠病学会指南推荐 VDZ 用于中重度 UC 和中重度 CD 的一线治疗, 以及抗 TNF- α 药物难治的 UC 和 CD 患者的维持治疗^[18]。

2.3.3 etrolizumab 和 ontamalimab 另外两种新型抗白细胞黏附类药物 etrolizumab (靶向 $\beta 7$ 亚单位) 和 ontamalimab (SHP647、PF-00547659, 抗 MAdCAM-1 单抗) 目前也已进入临床研究阶段。现有的临床研究提示这两种药物均对 UC 有效, 安全性和耐受性良好^[19], 具有良好的应用前景。

各种生物制剂通过靶向 IBD 发病机制中的不同环节而发挥治疗作用, 具有良好的疗效和安全性。IFX、ADA、UST 和 VDZ 作为已被广泛应用于临床的生物制剂, 明显地提高了患者的临床缓解率和生活质量, 是目前治疗 IBD 的主要药物。但是, 每种生物制剂的使用都必须严格遵从其适应证和禁忌证, 并且结合不同患者疾病特点和患者意愿, 在充分权衡利弊后制定个体化方案, 用药过程中也应注意机会性感染和肿瘤风险等问题。

3 小分子药物

生物制剂需通过静脉或皮下注射方式给药, 且其较大免疫原性易导致抗药物抗体的产生。而小分子药物(相对分子量 <1 kDa, 通常 <500 kU) 可通过细胞膜扩散到胞内, 一般无免疫原性, 且具有可口服给药、服用方便、

结构稳定、制造成本低、 $t_{1/2}$ 短、可快速消除等优势。

3.1 Janus 激酶 (Janus kinases, JAK) 抑制剂 JAK 属于细胞内非受体酪氨酸激酶, 由 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase-2, TYK2) 组成。JAK/STAT 通路已被证明参与 IBD 发病过程, 阻断该通路可抑制多种促炎细胞因子, 减轻肠道炎症^[20]。

目前临床上应用较多的 JAK 抑制剂是托法替尼 (tofacitinib), 一种口服剂型的小分子类药物, 主要抑制 JAK1 和 JAK3。临床研究已证实 tofacitinib 可以诱导和维持缓解 UC^[21], 但对 CD 无效^[22]。相关指南均推荐 tofacitinib 用于抗 TNF- α 药物治疗失败的 UC 患者, 但需注意该药物会增加带状疱疹感染以及患有心血管疾病或类风湿性关节炎的老年患者肺栓塞的风险^[23]。

upadacitinib (ABT-494) 和 filgotinib 是近年来进入临床研究的选择性 JAK1 抑制剂。研究发现这两种药物对中重度 CD 和中重度 UC 患者均有效^[20], 但长期疗效和安全性仍需要后续的大型临床研究进行验证。

3.2 鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 受体调节剂 S1P 是一种膜来源的溶血磷脂信号分子, 可特异性激活 5 种亚型的 G 蛋白偶联受体 (S1PR1-5)。其中 S1PR1、S1PR4 和 S1PR5 的激活后通过诱导受体内化和降解, 从而阻止淋巴细胞沿着趋化梯度从淋巴器官进入循环并向包括肠道在内的外周组织迁移^[24]。

目前已在 IBD 临床研究中崭露头角的 S1P 受体调节剂包括 ozanimod (结合 S1PR1 和 S1PR5) 和 etrasimod (结合 S1PR1、S1PR4 和 S1PR5)。III 期临床研究显示 ozanimod 显著提高了中重度 UC 患者的临床缓解率 (诱导期 18.4% 与 6.0%, $P < 0.001$; 维持期 37.0% 与 18.5%, $P < 0.001$)^[25]。II 期临床试验观察到, 在中重度 UC 患者中, 2 mg etrasimod 治疗组相比于安慰剂组在改良梅奥临床评分 [与安慰剂的差异, 0.99 分; 95%CI (0.30, 1.68), $P = 0.009$] 和内镜检查评分 (41.8% 与 17.8%, $P = 0.003$) 方面的改善^[26]。但值得注意的是, 在临床研究中已观察到非选择性 S1P 受体调节剂因偏离靶点而产生的毒性, 如心动过缓、淋巴细胞减少、黄斑水肿等^[27], 因此, 后续研究需进一步明确此类药物的作用机制以及监测其长期安全性。

3.3 SMAD7 阻滞剂 转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 是一种具有重要免疫调节功能的细胞因子, 具有抗炎特性。在 IBD 中, TGF- $\beta 1$ 活性异常降低导致无法通过 TGF- β 受体相关的 SMAD 途径抑制炎症分子的产生。SMAD7 是一种能抑制 TGF- $\beta 1$ 相关和 SMAD 相关信号的细胞内蛋白, 被认为与 IBD 中 TGF- $\beta 1$ 活性异常降低有关^[28]。mogensen (GED-0301) 是 SMAD7 mRNA 的反义寡核苷酸链, 可特异性结合 SMAD7 mRNA 终止 SMAD7 蛋

白表达。Ⅱ期临床研究提示 mongersen 改善了 CD 患者活动指数及内镜检查评分^[29]，但最新的Ⅲ期临床研究表明 mongersen 对活动性 CD 无效^[30]。

3.4 磷酸二酯酶 4 (phosphodiesterase 4, PDE4) 抑制剂 PDE4 是一种细胞内酶，可催化环磷酸腺苷 (cAMP) 降解促进炎症反应。抑制 PDE4 不仅导致核因子 κ B (NF- κ B) 介导的 TNF- α 表达降低，还通过 PKA 激活增加抗炎细胞因子 IL-10 的合成。PDE4 抑制剂阿普司特 (apremilast) 已被 FDA 批准用于治疗银屑病、银屑病性关节炎和白塞病口腔溃疡。Ⅱ期临床研究显示，阿普司特治疗第 12 周，相比于安慰剂组，活动期 UC 患者的临床缓解率 (73.7% 与 41.4%, $P=0.01$)、内镜反应率 (31.6% 与 12.1%, $P<0.001$) 及炎症标志物明显改善，且 40% 的患者临床缓解达到 52 周，不良反应较轻，以头痛、恶心较为常见^[31]。

小分子药物治疗 IBD 是近些年的研究热点，是一种有希望的新型药物。近年来不少研究探讨了对其他自身免疫性疾病有疗效的药物在 IBD 中是否仍然有效，也取得了一定的突破。但不同自身免疫性疾病之间毕竟有差异，因此肠道特异性靶点的探寻也逐渐成为 IBD 小分子药物研发的方向。

4 肠道菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT)

FMT 是将健康人群粪便中的功能菌群进行体外分离并制备，通过上消化道途径 (鼻胃管、鼻十二指肠管或鼻空肠管)、下消化道途径 (保留灌肠或结肠镜) 或口服含有冷冻干燥物质的胶囊转移到患者胃肠道内，改善患者失调的肠道菌群，重建正常肠道微生态的一种新兴治疗手段^[32]。从现有小样本临床研究报道来看，FMT 对轻中度 UC、CD 有一定疗效，耐受性和安全性较好^[33]。FMT 治疗效果需要大样本的研究结果来进行验证。FMT 不良事件通常是轻微和自限性的，与手术本身有关，包括腹胀、便秘、恶心、呕吐、发热等。潜在的严重不良反应包括感染、胃肠道炎症以及手术本身的并发症，包括上消化道吸入和肠道穿孔^[33]。肠道菌群移植在 IBD 的应用仍处在科研阶段，供体的选择、粪菌的制备、移植途径、适应证、疗程、疗效评价标准等诸多问题仍未达成共识。

5 干细胞移植

干细胞移植可以促进受损组织结构和功能的再生。目前 IBD 临床研究的干细胞类型主要是造血干细胞 (haematopoietic stem cells, HSCs) 和间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)。

5.1 造血干细胞移植 (hemopoietic stem cells transplantation, HSCT) HSCT 通常选择自体 HSCT，通过重置免疫系统，减轻 IBD 患者的异常炎症免疫反

应。一项回顾性研究显示，68% 的严重难治性 CD 患者在接受自体 HSCT 治疗后症状完全缓解或显著改善^[34]。在一项纳入 14 例难治性 CD 患者的研究中，低剂量环磷酰胺的非清髓性自体 HSCT 在降低血液毒性和不良事件的发生率的同时，仍能使 13 例患者在 30 d 内病情缓解^[35]。然而，HSCT 后发生严重不良事件的风险很高，且目前仍缺乏相关的安全性和长期疗效的大型临床研究，因此在患者中应用 HSCT 需非常慎重。

5.2 MSCs 移植 MSCs 移植治疗 IBD 的作用机制主要有两个方面：促进组织修复和免疫调节。MSCs 可在相应病变部位分化出多种功能性细胞来替代受损或病变的细胞，还可通过下调促炎因子水平、上调抗炎因子水平、促进 Th-17 细胞转化为 Treg 并抑制其产生炎性细胞因子以及抑制 Th1 驱动的自身免疫反应来调节免疫应答。

在一项纳入 82 例 CD 患者的临床试验中，接受 4 次外周静脉输注脐带间充质干细胞 (UC-MSCs) 的试验组患者的 CD 活动指数、Harvey-Bradshaw 指数和皮质醇用量显著低于对照组，并且未观察到严重不良事件^[36]。一项荟萃分析和系统评价显示，接受 MSCs 移植的 CD 患者瘘管愈合率高于接受安慰剂的患者 (61.75% 与 40.46%, $P<0.05$)^[37]。

间充质干细胞来源的外泌体 (mesenchymal stem cells-derived exosome, MSCs-Exo) 是 MSCs 旁分泌的细胞外囊泡，具有 MSCs 的大部分功能，无恶性分化且较 MSCs 免疫原性更低、更易保存。动物实验已证明腹腔注射 MSCs-Exo 可促进黏膜屏障修复和肠道免疫稳态^[38]。

目前利用干细胞移植治疗 IBD 整体上仍然处于试验阶段，干细胞移植面临着移植干细胞的选择、输送干细胞的方式、特异性标志物的缺乏、适应证、剂量、间隔注射时间以及注射次数、安全性问题等，还可能遇到伦理和法律方面的制约。

6 选择性白细胞吸附技术 (granulocyte and monocyte adsorption apheresis, GMA)

参与 UC 的各种炎性细胞因子主要来自于活化的外周粒细胞和单核细胞。GMA 可通过特殊的吸附装置去除血液中活化的白细胞，来减轻炎细胞及其释放的炎性因子对机体的免疫攻击，从而缓解和改善症状，且操作简便，安全性良好。在日本，该项技术已被应用于治疗活动性 UC，甚至成为中重度活动性 UC 的一线疗法^[39]。选择性白细胞吸附技术作为一种非药物治疗，可以作为药物治疗无效时的备选方案，适应证广，对于包括儿童、老年人、妊娠妇女等特殊人群在内的 IBD 患者均具有良好的疗效和安全性，具有广阔的应用前景。但由于费用昂贵，且长期疗效和安全性仍待验证，这项技术在我国并未广泛开展。

7 总结与展望

本文回顾了近年来关于 IBD 较有代表性的新治疗技术, 临床试验所展示的数据表明, 大部分新治疗手段疗效和安全性良好。随着分子生物学、现代免疫学、再生医学及其他高新技术的发展, IBD 的发病机制将被逐渐阐明, 基于发病机制的新治疗手段作为 IBD 治疗进展的突破口, 将会成为 IBD 患者的福音。但这些新治疗手段的具体机制、安全性、治疗效果、操作标准、应用规范等仍未完全明确, 因此在真正广泛地应用于临床之前, 还需要大量的观察研究和进一步的探索。

作者贡献: 陈晓芬负责检索、整理文献, 撰写初稿; 陈钰涵负责检索、整理文献, 修改初稿; 马娟确定论述要点, 指导综述撰写, 审核、修改文稿, 对本文整体负责。本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CHEN C J, HU H, LIAO W T. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (14): 1376–1377. DOI: 10.1056/nejmc2101562.
- [2] FEUERSTEIN J D, ISAACS K L, SCHNEIDER Y, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (5): 1450–1461. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006.
- [3] LAMB C A, KENNEDY N A, RAINE T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [J]. *Gut*, 2019, 68 (Suppl 3): s1–106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
- [4] LAREDO V, GARGALLO-PUYUELO C J, GOMOLLÓN F. How to choose the biologic therapy in a bio-naïve patient with inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (3): 829. DOI: 10.3390/jcm11030829.
- [5] OOI C J, HILMI I, BANERJEE R, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia [J]. *Intest Res*, 2019, 17 (3): 285–310. DOI: 10.5217/ir.2019.00026.
- [6] D'HAENS G R, VAN DEVENTER S. 25 years of anti-TNF treatment for inflammatory bowel disease: lessons from the past and a look to the future [J]. *Gut*, 2021, 70 (7): 1396–1405. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320022.
- [7] MOSCHEN A R, TILG H, RAINE T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (3): 185–196. DOI: 10.1038/s41575-018-0084-8.
- [8] HONAP S, MEADE S, IBRAHEIM H, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67 (3): 1018–1035. DOI: 10.1007/s10620-021-06932-4.
- [9] HANAUER S B, SANDBORN W J, FEAGAN B G, et al. IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14 (1): 23–32. DOI: 10.1093/ecco-jcc/fjz110.
- [10] YANG H S, LI B Y, GUO Q, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of ustekinumab dose escalation in inflammatory bowel diseases [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55 (7): 764–777. DOI: 10.1111/apt.16802.
- [11] FEAGAN B G, SANDBORN W J, D'HAENS G, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10080): 1699–1709. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30570-6.
- [12] SANDS B E, CHEN J J, FEAGAN B G, et al. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153 (1): 77–86.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.049.
- [13] SANDBORN W J, FERRANTE M, BHANDARI B R, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (3): 537–549.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.043.
- [14] SANDS B E, PEYRIN-BIROULET L, KIERKUS J, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162 (2): 495–508. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.050.
- [15] PARK S C, JEEN Y T. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (17): 1868–1880. DOI: 10.3748/wjg.v24.i17.1868.
- [16] BELLAGUARDA E, KEYASHIAN K, PEKOW J, et al. Prevalence of antibodies against JC virus in patients with refractory Crohn's disease and effects of natalizumab therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (11): 1919–1925. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.022.
- [17] CARD T, XU J, LIANG H F, et al. What is the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease treated with vedolizumab? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24 (5): 953–959. DOI: 10.1093/ibd/izx097.
- [18] NAKASE H, UCHINO M, SHINZAKI S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020 [J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56 (6): 489–526. DOI: 10.1007/s00535-021-01784-1.
- [19] GUBATAN J, KEYASHIAN K, RUBIN S J S, et al. Anti-integrins for the treatment of inflammatory bowel disease: current evidence and perspectives [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2021, 14: 333–342. DOI: 10.2147/CEG.S293272.
- [20] SALAS A, HERNANDEZ-ROCHA C, DUIJVESTIEN M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (6): 323–337. DOI: 10.1038/s41575-020-0273-0.
- [21] SANDBORN W J, SU C, SANDS B E, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (18): 1723–1736. DOI: 10.1056/NEJMoa1606910.
- [22] SANDBORN W J, GHOSH S, PANES J, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12 (9): 1485–

- 1493.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.029.
- [23] SANDBORN W J, PANÉS J, D'HAENS G R, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17 (8): 1541–1550. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.035.
- [24] PEYRIN-BIROULET L, CHRISTOPHER R, BEHAN D, et al. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16 (5): 495–503. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.03.007.
- [25] SANDBORN W J, FEAGAN B G, D'HAENS G R, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (14): 1280–1291. DOI: 10.1056/NEJMoa2033617.
- [26] SANDBORN W J, PEYRIN-BIROULET L, ZHANG J K, et al. Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (3): 550–561. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.035.
- [27] PÉREZ-JELDRES T, ALVAREZ-LOBOS M, RIVERA-NIEVES J. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in immune-mediated diseases: beyond multiple sclerosis [J]. *Drugs*, 2021, 81 (9): 985–1002. DOI: 10.1007/s40265-021-01528-8.
- [28] BEN GHEZALA I, CHARKAOUI M, MICHIELS C, et al. Small molecule drugs in inflammatory bowel diseases [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14 (7): 637. DOI: 10.3390/ph14070637.
- [29] FEAGAN B G, SANDS B E, ROSSITER G, et al. Effects of mongersen (GED-0301) on endoscopic and clinical outcomes in patients with active Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (1): 61–64.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.035.
- [30] SANDS B E, FEAGAN B G, SANDBORN W J, et al. Mongersen (GED-0301) for active Crohn's disease: results of a phase 3 study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (5): 738–745. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000493.
- [31] DANESE S, NEURATH M F, KOPON A, et al. Effects of apremilast, an oral inhibitor of phosphodiesterase 4, in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (11): 2526–2534.e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.12.032.
- [32] TAN P F, LI X G, SHEN J, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease: an update [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574533. DOI: 10.3389/fphar.2020.574533.
- [33] STOJEK M, JABONSKA A, ADRYCH K. The role of fecal microbiota transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (18): 4055. DOI: 10.3390/jcm10184055.
- [34] BRIERLEY C K, CASTILLA-LLORENTE C, LABOPIN M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Crohn's disease: a retrospective survey of long-term outcomes from the European society for blood and marrow transplantation [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12 (9): 1097–1103. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy069.
- [35] RUIZ M A, KAISER R L Jr, DE QUADROS L G, et al. Low toxicity and favorable clinical and quality of life impact after non-myeloablative autologous hematopoietic stem cell transplant in Crohn's disease [J]. *BMC Res Notes*, 2017, 10 (1): 495. DOI: 10.1186/s13104-017-2824-1.
- [36] ZHANG J, LV S M, LIU X J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell treatment for Crohn's disease: a randomized controlled clinical trial [J]. *Gut Liver*, 2018, 12 (1): 73–78. DOI: 10.5009/gnl17035.
- [37] CAO Y T, SU Q, ZHANG B J, et al. Efficacy of stem cells therapy for Crohn's fistula: a meta-analysis and systematic review [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1): 32. DOI: 10.1186/s13287-020-02095-7.
- [38] YANG S P, LIANG X N, SONG J, et al. A novel therapeutic approach for inflammatory bowel disease by exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells to repair intestinal barrier via TSG-6 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1): 315. DOI: 10.1186/s13287-021-02404-8.
- [39] DOMÈNECH E, GRÍFOLS J R, AKBAR A, et al. Use of granulocyte/monocytapheresis in ulcerative colitis: a practical review from a European perspective [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (10): 908–918. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.908.
- (收稿日期: 2022-05-26; 修回日期: 2022-10-25)
(本文编辑: 贾萌萌)

(上接第 3348 页)

- [38] CHEN J L, ZENG L, LIU X L, et al. Family surrogate decision-makers' perspectives in decision-making of patients with disorders of consciousness [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2022: 1–16. DOI: 10.1080/09602011.2022.2116058.
- [39] 粟翠, 庄碧噪, 李春韦, 等. 重症监护病房预立医疗照护计划研究进展 [J]. *护理研究*, 2022, 36 (4): 674–678. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2022.04.020.
- [40] HERVÉ M E W, ZUCATTI P B, LIMA M A D D S. Transition of care at discharge from the Intensive Care Unit: a scoping review [J]. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2020, 28: e3325. DOI: 10.1590/1518-8345.4008.3325.
- [41] OHBE H, SASABUCHI Y, YAMANA H, et al. Intensive care unit versus high-dependency care unit for mechanically ventilated patients with pneumonia: a nationwide comparative effectiveness study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 13: 100185. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100185.
- [42] PRIN M, HARRISON D, ROWAN K, et al. Epidemiology of admissions to 11 stand-alone high-dependency care units in the UK [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (11): 1903–1910. DOI: 10.1007/s00134-015-4011-y.
- [43] 刘玲瑜, 汤时蓝, 张强, 等. 急性后期康复护理服务模式的国际经验及启示 [J]. *中国医疗保险*, 2022 (7): 122–126. DOI: 10.19546/j.issn.1674-3830.2022.7.024.
- (收稿日期: 2023-01-15; 修回日期: 2023-02-19)
(本文编辑: 崔莎)