

## 炎症性肠病生物药物治疗现状和前景

沈建冲<sup>1</sup> 综述 陈维雄<sup>2\*</sup> 审校

慈溪市第三人民医院内科<sup>1</sup>(315324) 上海交通大学附属第六人民医院消化内科<sup>2</sup>

**摘要** 炎症性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),是一种病因不明的慢性非特异性炎性病变。随着免疫学和生物学的发展,越来越多的生物制剂用于IBD的治疗,这是其药物治疗的发展方向。本文就IBD生物药物治疗现状和前景作一简要综述。

**关键词** 结肠炎,溃疡性; Crohn病; 免疫,黏膜; 治疗

**Current Status and Prospects of Biological Agent Therapy for Inflammatory Bowel Disease** SHEN Jianchong, CHEN Weixiong. Department of Medicine, Cixi Third People's Hospital, Cixi, Zhejiang Province (315324)

**Correspondence to:** CHEN Weixiong, Department of Gastroenterology, The Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai (200233), Email: tcrichard@sohu.com

**Abstract** Inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative colitis and Crohn's disease (CD), is a chronic non-specific inflammatory disorder with unknown etiology. With the development of immunological and biological studies, more and more biological agents have been studied and used for the treatment of IBD, which is a direction for future development of agent therapy. This review summarized the current status and prospects of biological agent therapy for IBD.

**Key words** Colitis, Ulcerative; Crohn Disease; Immunity, Mucosal; Therapy

炎症性肠病(IBD)是一种病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎性病变,包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。欧洲、北美的IBD发病率较高,近年我国的发病率亦呈逐年攀升的趋势。IBD的传统疗法为氨基水杨酸类制剂、肾上腺皮质激素和免疫抑制剂,但疗效不尽如人意。目前对IBD发病机制的研究发现肠黏膜免疫系统中存在先天性和获得性免疫,这两种免疫的任何缺陷可导致IBD,故针对这些免疫通路的生物治疗可能较传统治疗更有效。本文就IBD的生物药物治疗现状和前景作一综述。

### 一、促炎细胞因子抑制剂

1. 肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂:TNF在IBD的发病机制中起有重要地位,阻断TNF生物合成或作用的治疗已成为治疗IBD的新方向。

①英夫利昔(infliximab):英夫利昔首先应用于CD,后批准用于治疗UC<sup>[1]</sup>。英夫利昔对IBD的诱导缓解、临床症状改善、内镜下黏膜愈合、瘘管修复等方面均有显著疗效,对肠外症状也有一定疗效,且患者耐受性好,长期用药安全性高,可作为对传统药物无效的IBD的首选药物。英夫利昔起效迅速,一般用药后2周起效,并可维持30周,每8周重复用药1次持续1年,可使病情长期缓解。一项纳入108例中-重度CD患者的双盲对照研究<sup>[2]</sup>显示,静脉注射5、10和20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>英夫利昔4周后,分别有81%、50%和64%的

患者有效,显著高于安慰剂组(17%);12周后,仍有41%的患者维持疗效。Gisbert等<sup>[3]</sup>的系统性回顾显示英夫利昔治疗UC的短期应答率和缓解率分别为68%和40%,长期分别为53%和39%。但英夫利昔可引起各种不良反应,如严重的过敏反应、感染、自身免疫、癌变、肝毒性等,因此合并肺结核、肿瘤、妊娠以及严重肝功能、心功能不全者使用英夫利昔时应引起高度警惕。

②阿达木单抗(adalimumab):阿达木单抗是重组人IgG1抗TNF-α单克隆抗体,与TNF-α特异性结合后可阻断其与细胞表面受体的结合。体外阿达木单抗可溶解表达TNF-α的细胞。此外,阿达木单抗能调控TNF-α的生物学效应,如改变细胞黏附分子[内皮细胞白细胞黏附分子(ELAM)-1、细胞间黏附分子(ICAM)-1和血管细胞黏附分子(VCAM)-1]水平。目前美国和欧洲已批准阿达木单抗用于CD的维持治疗。有研究<sup>[4]</sup>表明,阿达木单抗不仅可诱导对传统药物治疗无应答的中-重度CD患者的长期临床缓解,而且对无法耐受英夫利昔或英夫利昔治疗无效的CD患者的疗效亦很好,同时安全系数高于其他TNF抑制剂。此外,阿达木单抗可皮下注射,患者可自行操作,与英夫利昔相比更具优势。

③CDP870(certolizumab):CDP870是聚乙二醇化单抗产品,由一个与聚乙二醇相连的靶向TNF的人源化Fab抗体片段构成,使其体内半衰期延长,可减少给药次数。与英夫利昔和阿达木单抗相比,CDP870不会诱导细胞凋亡。一系列临床试验<sup>[5-7]</sup>显示CDP870可有效治疗中-重度CD患者,故