

小分子制剂在炎症性肠病中的临床应用: 现状与未来

毛靖伟

毛靖伟, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116011

毛靖伟, 主任医师, 主要从事消化系免疫性疾病(自身免疫性肝病和炎症性肠病)的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由毛靖伟完成.

通讯作者: 毛靖伟, 主任医师, 教授, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院消化内科. maojingwei@dmu.edu.cn

收稿日期: 2023-09-26

修回日期: 2023-10-29

接受日期: 2023-11-03

在线出版日期: 2023-11-28

Small molecule agents in clinical management of inflammatory bowel disease: Current status and future prospects

Jing-Wei Mao

Jing-Wei Mao, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Corresponding author: Jing-Wei Mao, Chief Physician, Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No. 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. maojingwei@dmu.edu.cn

Received: 2023-09-26

Revised: 2023-10-29

Accepted: 2023-11-03

Published online: 2023-11-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), encompassing ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic non-specific inflammatory disorder affecting the intestines. It is characterized by a protracted course with frequent relapses, potentially resulting in disability, heightened surgical risk,

diminished patient quality of life, and increased familial and societal economic burden. Current understanding posits that genetic, immune, and environmental factors, as well as the intestinal microbiota, collectively contribute to the pathogenesis and progression of these diseases. Notably, the prevalence of IBD in China has exhibited a gradual rise in recent years. The inadequate effectiveness and adverse effects of conventional medications, including 5-aminosalicylic acid (5-ASA), corticosteroids, and immunosuppressants, have hindered the effective management of certain patients with IBD. In the realm of biological agents, anti-tumor necrosis factor (TNF) antagonists have emerged as the pioneering targeted therapy, extensively employed for an extended period. However, extensive data analysis spanning several decades reveals a notable proportion of primary and secondary loss of response to these agents. Hence, the ongoing introduction of novel targeted therapy medications, including small molecule agents, has presented a new avenue for individuals who have experienced inadequate response to conventional treatment and anti-TNF therapy. Nevertheless, additional investigation and research are required to determine the optimal role of small molecule agents as initial treatment options. This article provides a comprehensive overview of the efficacy and safety of small molecular agents in recent clinical trials for the treatment of IBD, and explores the treatment decision-making process to identify optimal subsequent treatment drugs and guide the selection of appropriate first-line targeted therapy drugs.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Small molecule agents

Citation: Mao JW. Small molecule agents in clinical management of inflammatory bowel disease: Current status and future prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(22): 913-921

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/913.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.913>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,属于慢性非特异性肠道炎症性疾病,其病程长、病情反复,发展至后期可增加手术、致残风险,降低患者生活质量、加重家庭及社会经济负担。目前认为遗传、免疫、肠道菌群及环境等因素均参与了疾病的发生与发展。近年来,该病在我国的发病率逐步升高,由于传统药物如5-氨基水杨酸、皮质类固醇、免疫抑制剂等疗效不足及副作用,使得一部分IBD患者的病情未能得到有效控制。在生物制剂方面,作为靶向治疗“开山者”的抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)拮抗剂应用持续时间最长、范围最为广泛,但数十年的应用数据统计显示其原发、继发失应答的人群比例较为显著。因此,新型靶向治疗药物譬如小分子制剂的不断问世,为传统治疗效果不佳及抗TNF治疗失败的人群开辟了新的道路,但小分子制剂作为一线治疗的定位亦需进一步探索研究。该文主要总结归纳近期临床中小分子制剂在IBD治疗中的有效性和安全性,分析其对传统生物制剂尤其是抗TNF治疗原发、继发失应答或不耐受人群的应答、缓解疗效,进行治疗决策的探索,以期探索后续理想的接续治疗药物,指导选择合适的一线靶向治疗药物。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 小分子制剂

核心提要: 随着炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗药物的不断问世,肠道损伤及致残率显著下降。与生物制剂相比,口服小分子制剂同样具有靶向治疗作用,且因小分子结构而独具优势,具有良好的疗效与安全性,为IBD患者提供了更多选择。

文献来源: 毛靖伟. 小分子制剂在炎症性肠病中的临床应用: 现状与未来. 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 913-921

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/913.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i22.913>

0 引言

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)拮抗剂(简称抗TNF)的诞生标志着炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗进入靶向治疗时代,揭开大分子生物制剂崭新前景,推动了IBD治疗进展,对既往应用5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、皮质类固醇、免疫抑制剂治疗无法获得、维持满意缓解或不能耐受患者意义重大。然而,抗TNF被广泛应用以来,问题也逐渐暴

露,研究表明1/3接受治疗的病人出现原发失应答,每年13%-20%继发失应答^[1],且再次应用同种或同类抗TNF治疗效果并不理想。失应答原因主要是免疫原性诱发抗药物抗体产生、组织药物浓度不足、主要炎症机制非TNF驱动。硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)与抗TNF联用可降低免疫原性,二者联用在无激素缓解率、黏膜愈合率均高于二者单一治疗^[2,3],但目前而言获益并不充分。进行药物水平监测(therapeutic drug monitoring, TDM),根据药物水平加强治疗后患者并未得到明确获益,其作用仍受争议^[4]。既往抗TNF治疗失败的人群较无抗TNF暴露史者使用新型生物制剂不应答的风险更高,且不同生物制剂间缺乏足够的头对头研究,均对一线抗TNF治疗提出挑战。因而,逐渐催生了不同作用机制的新型生物制剂,其不断问世,给IBD治疗带来了更多选择。治疗选择更多既是机遇又是挑战:(1)疗效明确、起效迅速、成本效益高、安全性较高以及抗TNF类似物的发展可能预示未来较长时间抗TNF仍处于主导地位;(2)但目前众多新型生物制剂临床研究发现既往抗TNF治疗失败史人群较无抗TNF暴露史人群不应答风险更高;(3)目前生物制剂间缺乏直接比较试验导致定位不清,这对临床医生提出挑战,开启一线抗TNF治疗成为谨慎决定。

值得注意的是,近年来,新型口服小分子制剂亦得到了越来越多关注,与生物制剂相比同样具有靶向治疗作用,因小分子结构而独具优势,主要体现在:(1)不同患者间的药代动力学差异小^[5];(2)无免疫原性;(3)半衰期短,后遗效应小;(4)减少住院需求及注射相关费用,减轻患者经济负担;(5)相关便利性亦能辅助增加患者依从性^[6]。但小分子制剂与处方药、非处方药的药物代谢相互影响必须考虑。除此之外,小分子制剂对全身具有广泛作用,可能导致脱靶毒性^[7]。对包括抗TNF在内的生物制剂以及小分子制剂的原发或继发失应答可能是难治性IBD的特征之一,总结、探索能够预示高度难治病情的因素可以指导进行早期积极治疗,达到改善预后的目的,也避免对低风险人群过度治疗^[8,9]。本文主要通过小分子制剂在IBD治疗中的有效性和安全性进行评述,为临床制定治疗决策提供借鉴。

1 小分子制剂在溃疡性结肠炎中的应用

1.1 酪氨酸激酶抑制剂

1.1.1 托法替布(Tofacitinib): JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。托法替布为口服小分子JAK1/3抑制剂,抑制JAK-STAT通路,减少包括白介素(interleukin, IL)-6, IL-23, IL-13, IL-15和干扰素(interferon, IFN)- γ 在内的免疫介质的产生。3项III期双盲随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[5]中2项诱导试验(OCTAVE诱导试

验1和2)予口服托法替布10 mg BID, 第8周临床缓解率分别为18.5%、16.6%, 均较安慰剂(8.2%、3.6%)显著增高; 黏膜愈合率31.3%、28.4%, 较安慰剂(15.6%、11.6%)有统计学差异; 健康相关生活质量(HRQL)亦显著改善. 而且起效迅速, 第2周排除内镜评分的部分 Mayo评分(Partial Mayo Score, PMS)即见明显改善. 另一项为维持缓解试验, 予托法替布5 mg或10 mg BID在第52周临床缓解率为34.3%、40.6%, 显著高于安慰剂组(11.1%); 52 wk黏膜愈合率和持续无激素缓解率(8 wk至52 wk)亦较安慰剂有显著差异. 三项研究中对缓解的定义更加严格(增加了直肠出血0分要求), 更加支持托法替布对中重度活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)诱导和维持缓解作用. 对比有和无TNF拮抗剂治疗史所获得诱导缓解的效果相似, 有抗TNF治疗失败史亚组中大多数患者可获得与整体相似的疗效. 相较于生物制剂易因免疫原性和病情严重导致血药浓度不够的缺点, 托法替布血药浓度较为稳定. 临床数据表明其可能成为抗TNF治疗失败的难治性UC获得缓解的接续治疗.

安全性方面, OCTAVE诱导试验1和试验2中不良事件(adverse events, AEs)(56.5% vs 59.8%, 54.1% vs 52.7%)、严重不良事件(severe adverse events, SAEs)(3.4% vs 4.1%, 4.2% vs 8.0%)以及维持阶段5 mg和10 mg组AEs(72.2%、79.6% vs 75.3%)、SAEs(5.1%、5.6% vs 6.6%)发生率均与安慰剂组相似. 3项试验中大多数感染为轻中度, 2项诱导试验感染比例(23.3%、18.2%)高于安慰剂组(15.6%、15.2%), 维持阶段5 mg组35.9%、10 mg组39.8%、安慰剂组24.2%, 无严重带状疱疹感染患者, 维持阶段10 mg组率(5.1%)较明显高于安慰剂组(0.5%)和5 mg组(1.5%). 试验中无明确证据表明可致肠穿孔, 此外还可能出非黑色素瘤皮肤癌复发、心血管事件、血脂异常、肌酸激酶升高、绝对淋巴细胞计数下降, 但发生率极低.

在真实世界研究中, 自2018年以来, 已有7项托法替布治疗UC的队列研究的结果, 但这些回顾性研究受到样本量小、结果测量定义不明确和数据缺失而证据等级低. 总体来讲, 这几项真实世界的研究均表明: 托法替布在第8周临床应答率为36%-48%、临床缓解率为33%-75%, 第24周临床应答率为41%、临床缓解率为32%. 在国内, 托法替布片剂已经通过国家药品监督管理局的批准上市, 在新版国家医保目录中托法替布已经进入乙类医保范围, 医保支付的价格较为便宜, 但目前国内获批的适应症主要为甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿性关节炎成年患者的治疗、一种或多种TNF阻滞剂疗效不足或对其无法耐

受的活动性强直性脊柱炎成人患者以及活动性银屑病关节炎.

1.1.2 Peficitinib: Peficitinib为一种口服JAK抑制剂, 对JAK3的选择性高于JAK1、JAK2和TYK2. 在IIb期双盲RCT^[10]中同样早在第2周即表现出更高的应答和缓解率, 而且第16周进一步升高. 中重度活动期UC患者分别口服Peficitinib 25 mg、75 mg、150 mg QD或75 mg BID, 第8周组间未能观察到与剂量相关的 Mayo评分较基线下降幅度效应关系, 但 ≥ 75 mg QD剂量组临床应答率(3组均为54.5% vs 39.5%)、临床缓解率(15.9%、27.3%、15.9% vs 7.0%)、黏膜愈合率(29.5%、45.5%、36.4% vs 18.6%), 炎症性肠病问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)改善(下降 >20 分)、粪钙卫蛋白(fecal calprotectin, FCP)下降至正常比例均较安慰剂组升高. 从上述IIb期研究的结果可以看到Peficitinib展现出了能够诱导临床及内镜改善的效果. 8 wk左右各组分别有38.6%、45.5%、50.0%、47.7%发生1种以上AEs, 安慰剂34.9%; 所有Peficitinib组整体SAEs3.4%, 安慰剂组4.7%; 与其它JAK抑制剂相比, 无新的安全警示.

1.1.3 乌帕替尼(Upadacitinib): 乌帕替尼属于选择性JAK1抑制剂. 评估其诱导缓解疗效的首个IIb期中中心双盲RCT中^[11], 中重度UC患者分为7.5 mg、15 mg、30 mg和45 mg QD组, 第8周临床缓解率分别为8.5%($P = 0.052$)、14.3%、13.5%、19.6%, 对比安慰剂组(0%), 其中三组有统计学差异, 具有剂量应答关系; 临床应答率、内镜和组织改善率在所有剂量组均有统计学差异; 30 mg(9.6%)和45 mg(17.9%)组内镜缓解率(内镜评分0分)显著. 与托法替布相比乌帕替尼同样起效迅速同样起效迅速, 第2周即可观察到PMS得到改善. 临床缓解采用排除医生整体评估(Physician Global Assessment, PGA)的Mayo评分, 内镜缓解要求内镜评分为0, 具有更加严格的有效性评估标准, 更好地证明了乌帕替尼诱导UC缓解的作用. 研究对象多数为全结肠炎和生物制剂难治型, 也间接证实乌帕替尼对难治性UC有效, 且表现出良好的安全性.

一项乌帕替尼治疗中重度UC的关键III期临床研究(所有纳入研究的患者中使用激素者约40%, 既往使用过生物制剂者超过一半)中^[12], 第8周U-ACHIEVE和U-ACCOMPOLISH诱导治疗组的临床缓解率分别为26%及33%, 显著高于安慰剂组5%和4%, 第52周, 30 mg/d组与15 mg/d组的临床缓解率分别为52%、42%, 均显著高于安慰剂组12%; 乌帕替尼诱导治疗8 wk, 约4成患者实现内镜改善, 维持治疗52 wk, 30 mg/d组与15 mg/d组的内镜改善分别为62%、49%, 组织学内镜黏膜改

善(HEMI)分别为50%、35%, 黏膜深度愈合率分别为19%、18%, 均显著高于安慰剂组14%、12%、5%, 表明乌帕替尼维持治疗52 wk可以多维度促进黏膜深度愈合; 除此之外, 乌帕替尼口服一日起效, 快速改善包括稀便频次、直肠出血在内的症状; 安全性方面, 乌帕替尼维持治疗不良事件发生率与安慰剂组相近, 且30 mg组较15 mg组相比, 严重不良事件发生率并未升高, 特别关注的不良事件中, 使用乌帕替尼发生深静脉血栓很少见, 未报告活动性/潜伏性结核感染。乌帕替尼治疗UC的适应症于今年的2月份正式在国内获批上市, 为更多的UC患者带来治疗选择。

1.1.4 TD-1473: 与选择性JAK抑制剂相反, TD-1473为一种口服泛JAK抑制剂, 但TD-1473具有肠道选择性, 口服给药后全身暴露剂量低, 增加安全程度。一项I b期多中心双盲RCT中^[13], 与口服安慰剂组中重度活动期UC相比, 每日口服20 mg、80 mg、270 mg TD-1473的UC患者, 第28天各组与安慰剂组相比展示出更高的临床应答率(11% vs 20%、20%和50%)、内镜改善率(0% vs 20%、30%和18%)以及减少血清CRP水平明显趋势。TD-1473起效迅速, 第14天直肠出血评分在所有剂量组与安慰剂相比均较基线大幅下降。TD-1473抑制TYK2的作用强于托法替布将近40倍, 通过JAK2/TYK2抑制IL-12所诱发STAT4磷酸化的效力较托法替布高约10倍, 可能由此获得额外的临床获益。而且与托法替布相比, 不会减少免疫细胞数量以及血红蛋白水平, 减少感染风险, 具有良好的研究前景。有关TD-1473治疗UC的一项II b、III期的临床试验(NCT03758443)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)的II期临床试验(NCT03635112)已经启动, 期待其在IBD中更多的疗效及安全性数据。

1.2 鞘氨醇受体调节剂

1.2.1 奥扎莫德(Ozanimod): 奥扎莫德属于S1P1、S1P5受体拮抗剂, 能够减少淋巴细胞进入胃肠道。一项II期双盲RCT临床试验中^[14], 186位中重度活动性UC患者完成每日口服0.5 mg、1 mg奥扎莫德8 wk诱导治疗后的临床缓解率分别为14%、16%, 与安慰剂组相比(6%), 1 mg组达主要终点, 0.5 mg组未能达到; 临床应答率方面, 1 mg组有统计学差异, 0.5 mg无统计学差异, 而黏膜愈合率在两组均有统计学差异。8 wk后进入维持缓解阶段, 有应答者继续保持盲性机制否则可进入开放标签, 在32 wk 1 mg剂量组临床缓解率、组织缓解率较8 wk升高, 表明延长治疗可能获得更强疗效。此外第8周绝对淋巴细胞计数在1 mg、0.5 mg组有不同程度下降, 同样具有阻碍淋巴细胞转运作用的维得利珠单抗(Vederizumab, VDZ)在维持治疗阶段显

示出更多获益, 因此8 wk的时长可能不足以展现出其诱导缓解的有效性。一项III期多中心双盲RCT再次开展奥扎莫德(每日0.92 mg)对中重度活动期UC患者的试验治疗^[14], 诱导阶段包括双盲人群(Cohort 1)和开放标签人群(Cohort 2), 接受10 wk诱导治疗后, 主要终点临床缓解率(18.4% vs 6.0%)和关键次要终点临床应答率(47.8% vs 25.9%)、内镜改善率(27.3% vs 11.6%)、黏膜愈合率(12.6% vs 3.7%)均显著高于安慰剂组。双盲维持治疗至第52周, 临床缓解率(37.0% vs 18.5%)、临床应答率(60.0% vs 41.0%)、内镜改善率(45.7% vs 26.4%)、黏膜愈合率(29.6% vs 14.1%)较安慰剂组明显升高。综上, 奥扎莫德对中重度UC诱导和维持缓解有效, 10 wk的诱导时程效果更佳。

1.2.2 Etrasimod: Etrasimod(APD334)为口服选择性S1P1、S1P4、S1P5受体调节剂, 使细胞表面丧失S1P1, 阻止细胞通过S1P梯度迁移, 淋巴组织内淋巴细胞驻留, 从而减少外周组织内淋巴细胞的聚集。一项II期双盲平行组RCT对中重度活动期UC予每日口服1 mg或2 mg进行12 wk的诱导缓解治疗, 为减少样本量需要, 主要终点调整为排除PGA的mayo临床评分^[15]。该临床研究结果显示, 在第12周主要终点改善幅度以及次要终点内镜改善率在2 mg组较安慰剂更高, 有统计学差异, 但1 mg组均无统计学差异; 12 wk临床缓解率为33%, 安慰剂组为8.1%, 具有统计学差异。安全性方面, 大多数为轻中度的不良反应, 相关心脏不良反应需要进一步试验研究明确。与奥扎莫德间接对比, Etrasimod起效及停药后效应消失时间均更快, 这提示其可能更适合感染风险高的患者。

1.3 TLR9激动剂-Cobitolimod(DIMS0150) Cobitolimod(DIMS0150)为首创基于DNA的寡聚核苷酸, 属于Toll样受体9(toll-like receptor 9, TLR9)激动剂, 促进UC患者黏膜内巨噬细胞和T细胞产生IL-10, 纠正肠道Th17/调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的免疫失衡, 使损伤愈合。一项多中心双盲RCT对常规治疗难治的中重度活动性UC在0、4 wk应用Cobitolimod直肠灌肠30 mg进行疗效研究^[16]。该临床试验表明, 第12周44.4%的患者达到临床缓解, 安慰剂组46.5%达临床缓解, 无显著统计学差异。第4周症状缓解率(便中无血、便次<35次/wk)和临床及内镜缓解率[临床疾病活动指数(clinical activity index, CAI)≤4且内镜Mayo评分≤1]较安慰剂均有统计学差异。研究对象中超过1/3患者接受过抗TNF治疗, 其中75%属于抗TNF难治型。局部应用TLR-9拮抗剂对中重度活动性UC以及抗TNF难治性UC具有治疗前景, 而且可能早期即可获得内镜获益, 值得进一步研究。

一项回顾性分析研究(COLLECT)显示^[17], 局部应

用能够诱导中重度UC患者获得自我报告结局(patient reported outcome, PRO)缓解, 但有抗TNF治疗史亚组中症状缓解、临床缓解率均低于无抗TNF治疗史者。一项II b期双盲剂量范围RCT显示^[18], 分别在0、3 wk予Cobitolimod 250 mg直肠灌肠诱导缓解中重度左半结肠难治性UC(对传统或生物治疗应答不充分), 在第6周主要终点临床缓解率显著高于安慰剂组, 内镜改善虽无统计学差异, 但效果明显; 6 wk仅需应用2次即可获得缓解, 便利性高也属于明显优势之一; 而相同暴露剂量的4次125 mg组未观察到显著临床缓解作用, 说明早期高剂量对于诱导缓解控制炎症可能是必要的, 与其他UC的靶向治疗研究结论一致。

1.4 磷酸二酯酶抑制剂-Apremilast Apremilast属于口服小分子磷酸二酯酶4(phosphodiesterase 4, PDE4)抑制剂, 抑制肠道固有层单核细胞内TNF和MMP3促炎因子的产生。一项II期双盲RCT中^[19], 中重度活动期UC接受每日两次, 每次30 mg、40 mg apremilast或者安慰剂口服12 wk, 患者随后被随机分组, 分别接受每日两次, 每次30 mg或40 mg apremilast治疗, 持续40 wk。研究结果表明, 在第12周时, 30 mg组的临床缓解率显著高于安慰剂组(31.6% vs 12.1%), 40 mg组仅21.8%的患者在第12周时达到临床缓解, 与安慰剂组相比无差异; 与基线相比, 两组的Mayo评分(排便频率评分、直肠出血评分、医师总体评估)各组成部分均有相似改善; 第12周, 30 mg和40 mg组CRP和粪便钙卫蛋白的中位降幅超过安慰剂组; 第52周时, 在最初分配到apremilast 30 mg组和40 mg组的患者中, 分别有40.4%和32.7%达到了临床缓解; 不良反应方面, 与apremilast相关的最常见AEs是头痛和恶心。该研究中的纳入对象为未接受过生物制剂或者生物制剂治疗失败、无法耐受或存在传统治疗禁忌症, 此类患者治疗选择有限, 生物制剂治疗后长期有效性和安全性目前难以维系, 探索在生物制剂使用前采用某种附加治疗成为新思路。

1.5 其他小分子口服药物

1.5.1 K(D)PT: K(D)PT属于KPV衍生物, 其能触发一种内源性神经肽, 即前阿皮黑素皮质激素的翻译后衍生物 α -MSH(alpha-melanocyte stimulating hormone)起抗炎作用。一项多中心双盲II期RCT研究^[20], 纳入的轻-中度UC患者在口服5-ASA、AZA或口服皮质类固醇基础上加服每日两次K(D)PT(20 mg, 50 mg和100 mg), 3组总体在第2、4周较安慰剂有更好的临床缓解率, 且8 wk的持续CAI应答(较0天改善 $\geq 50\%$)亦显著升高; 亚组分析中, 发现有超过一种基础治疗药物的患者联用K(D)PT, 持续应答率在第4、6周较安慰剂组显著升高。这对临床上接受5-ASA联合皮质类固醇或硫唑嘌呤但病情仍恶化的UC患者意义重大, 通常此情况下需

接受生物制剂治疗, 但K(D)PT可能成为一种新的治疗选择, 还可以避免生物制剂价格昂贵而且增加严重感染率风险缺陷。

1.5.2 GSK2982772: TNF通过受体相互作用蛋白(receptor-interacting protein kinase, RIPK)-1通路触发细胞凋亡和坏死性凋亡导致结肠炎症。GSK2982772是首个选择性RIPK1抑制剂, 阻断TNF信号传导, 抑制细胞死亡和细胞因子产生。一项II期多中心双盲RCT中^[21], 共36名活动期UC患者纳入研究, 其中24名患者接受3次/d, 每次60 mg GSK2982772治疗, 12名患者服用安慰剂, 所有患者进入42 d开放标签维持缓解阶段, 分别在第43天、第85天进行CRP和粪钙卫蛋白水平、临床有效性(总Mayo评分)、内镜评分、组织疾病活动度、生活质量(IBDQ)评估, 结果发现与安慰剂相比, 改善结果均相似; 且血浆与结肠活组织样本GSK2982772浓度相似, 排除在结肠组织内分布不良。因此, 单独应用GSK2982772抑制RIPK1活性诱导UC临床改善不明显。但此结果不排除与较少的整体样本量和治疗组较安慰剂组难治程度更高(近30%口服免疫抑制剂)相关。

2 小分子制剂在CD中的应用

2.1 Smad7阻滞剂-Mongersen(GED-0302) CD患者肠黏膜内胞质蛋白Smad7水平升高, 抑制了胞内转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 1/Smad信号传递, mongersen(GED-0301)为Smad7的反义寡聚核苷酸, 下调Smad7的表达水平, 从而恢复TGF β 1触发的抑制肠道黏膜炎症作用^[22]。一项II期多中心双盲RCT结果表明, mongersen(GED-0301)160 mg/d口服2 wk, 临床缓解率[第15天至第28天保持克罗恩病活动指数即(CD activity index, CDAI)<150]高达65%^[23]。另一项1b期双盲随机非对照试验首次进行了关于内镜结局的评估^[24], 该临床研究中, 活动期CD患者分别接受长达4 wk、8 wk、12 wk口服160 mg/d的诱导缓解治疗, 第12周3组总计有37%获内镜应答(SES-CD较基础下降 $\geq 25\%$), 基础内镜疾病活性高(SES-CD>12)的亚组内高达63%达内镜应答, 第12周三组临床缓解率(CDAI<150)分别为32%、35%、48%。此研究结果表明经mongersen治疗可使活动期CD患者获内镜受益, 既往应用抗TNF较未行抗TNF治疗者应答可能更小(29% vs 43%)。

一项大规模III期多中心双盲RCT同样予160 mg/d持续口服12 wk诱导活动期CD缓解, 与上述两项令人振奋的研究结果形成鲜明对比, 该研究却因缺乏临床获益被提前终止^[25]。根据可获得的数据, 整体160 mg/d治疗组和安慰剂组主要终点第12周临床缓解率(CDAI<150)分别为22.8%、25.0%, 无统计学差异; CDAI-100临床

应答、内镜应答率(SES-CD 较基础下降 $\geq 25\%$)在安慰剂组比例更高,第52周3组与安慰剂相比临床缓解率均相似,hsCRP和FCP亦未见显著改善.因此,来自多方面的指标均表明mongersen(GED-0301)治疗活动性CD无效.进一步分析导致治疗无效的原因:(1)考虑mongersen(GED-0301)在小肠末端释放吸收,此前2期试验将病变位于胃部、小肠近端、横结肠或左半结肠的患者排除,3期试验未行相同排除要求又无法实施组织药物浓度测定,因此不能明确是否由结肠或回肠组织中药物浓度不足所致;(2)此外约一半患者此前有生物制剂暴露史可能导致应答和缓解率下降,但无相关暴露史患者的mongersen(GED-0301)治疗结局亦未表现出与安慰剂的差异.

与上述研究结果截然不同的一项II期开放标签无对照研究^[22],纳入的活动性CD患者予以口服160 mg/d持续12 wk进行诱导缓解,且排除了有胃部、近端小肠病变患者且有两种以上抗TNF使用史.结果显示,第4、8、12周临床缓解率分别为38.9%、55.6%、50.0%,相应临床应答率72.2%、77.8%、77.8%,第12周17位患者行内镜评估,仅23.5%达内镜应答(SES-CD $\geq 20\%$),表明有显著的临床改善(尤其对于腹痛和便秘),但无显著内镜改善.体外研究数据清晰表明不同生产批次即使少许改变生产程序但却可以显著影响其降低Smad7表达的能力,这可能是既往临床研究中mongersen(GED-0301)疗效差异大的重要原因.但此研究样本量小,缺乏安慰剂对照,需进一步研究明确mongersen(GED-0301)对CD的疗效以及不同批次对疗效的影响^[22].

2.2 鞘氨醇受体调节剂-奥扎莫德 奥扎莫德为口服选择性作用于S1P1、S1P5受体的免疫调节剂,其对中重度UC诱导和维持缓解的效果已在UC部分评述.一项II期多中心非对照前瞻单盲(观察者)终点试验首次评估了奥扎莫德对中重度活动期CD的疗效和安全性^[26].口服1.0 mg/d持续12 wk(前7 d逐步增加剂量降低复发风险)诱导缓解治疗后内镜、组织(GHAS和RHI评分)、临床症状、CRP、FCP均见改善,内镜应答率(SES-CD下降 $\geq 50\%$)达23.2%,内镜缓解率(SES-CD ≤ 4 , SES-CD下降 ≥ 2 ,无SES-CD分项 >1)10.1%,临床应答(CDAI下降 ≥ 100)56.5%,临床缓解(CDAI <150)39.1%,PRO2(腹痛、便秘)临床应答率33.3%,PRO2临床缓解率24.6%.此研究虽然缺乏安慰剂对照,但依靠集中评分评估内镜结局及组织病理来评断疗效,结果较可靠,支持奥扎莫德对中重度活动性CD治疗的有效性,且在内镜、组织和临床三方面,无生物制剂暴露史均较有生物制剂应用史者改善更明显.但GHAS和RHI在评估CD组织评分方面作用尚不确切,进一步3期安慰剂对照试验已在进行中.

2.3 酪氨酸激酶抑制剂

2.3.1 托法替布:托法替布对于UC有明确的疗效,但在CD治疗中的价值仍未明确.2项IIb期多中心双盲RCT研究中^[27],分别对中重度活动期CD应用日两次口服托法替布5 mg或10 mg进行诱导和维持缓解治疗(15 mg组被提前终止),8 wk的诱导治疗后5 mg、10 mg组和安慰剂组临床缓解率(CDAI <150)分别为43.5%、43.0%、36.7%,两组较安慰剂无统计学差异,达到CDAI-100应答或临床缓解概率分别为71.8%、69.8%、55.6%,仅5 mg组较安慰剂有统计学差异;能够达到后者终点接受26 wk的维持治疗,分组和治疗剂量与诱导阶段相同,达到CDAI-100临床应答(与诱导阶段的基线水平相比)或临床缓解概率分别为39.5%、55.8%、38.1%,仍均较安慰剂无统计学差异;诱导和维持治疗后CRP较安慰剂显著改善,对FCP则无相似疗效.该研究结果显示托法替布虽有治疗效果,但主次要临床终点改善均并不显著.另一项2期双盲RCT分别予每日两次口服1 mg、5 mg、15 mg托法替布持续4 wk诱导中重度活动性CD缓解,主要终点第4周临床应答(CDAI下降 ≥ 70)和次要终点临床缓解率(CDAI <150)与安慰剂组相亦无统计学差异^[28].但上述研究均可以观察到较安慰剂组更高的应答率和缓解率,改善不显著的原因均考虑与高安慰剂应答率相关,因此不能全然否定托法替布对CD的治疗潜力,需规范研究进一步探究.

2.3.2 乌帕替尼(Upadacitinib):一项II期多中心双盲RCT研究中,分别予每日两次口服3 mg、6 mg、12 mg、24 mg或每日口服24 mg共16 wk诱导缓解中重度活动期CD^[29].该研究结果表明,除了6 mg组外,其余各组均较安慰剂表现出显著的内镜缓解,且具有明显剂量反应关系;完成诱导治疗者进入持续36 wk的双盲维持时期,随机以1:1:1比例接受每日两次口服3 mg、12 mg或每日口服24 mg,过程中每日口服24 mg组被停止纳入,增加每日两次口服6 mg组,结果显示均可以维持临床、内镜缓解.该研究纳入患者中的96%对一种或以上抗TNF应答不充分或不耐受,高达64%(141/220)有两种或以上抗TNF暴露史,42%(93/220)有非抗TNF生物制剂暴露史,最终结果证明乌帕替尼可诱导病程长(中位病程9.6年)、生物制剂难治程度高的中重度CD得到内镜改善.另外,将近一半(44%)患者口服基础水平剂量激素,强制此类患者自第二周开始逐渐减量,以明确乌帕替尼是否可以促进激素更早期减量,结果证明诱导治疗阶段与安慰剂相比更高比例患者能够停药并达到临床缓解(腹痛、便秘)和CDAI <150 .安全性方面,没有新发现的安全性警示,但仍需警惕药物相关的胃肠道穿孔.目前,乌帕替尼治疗CD的适应症也于今年的7月份在国内正式获批,可以预

见未来纳入医保后更多的CD病人将会获益。

2.3.3 Filgotinib: Filgotinib(GLPG0634, GS-6034)属于选择性JAK1抑制剂, 一项II期双盲RCT首次采用集中内镜评分筛选纳入对象并评估filgotinib诱导缓解中重度活动期CD的内镜疗效^[30]。主要终点第10周时每日口服200 mg治疗组中47%达到临床缓解(CDAI<150), 与安慰剂组的23%相比, 具有统计学差异, 且10 wk内呈平稳增长趋势, CDAI-100应答率、生活质量(IBDQ评分)也明显改善, 且在肠道功能、全身症状、情绪、社会功能四方面均见改善。此外, 可观察到治疗组第10周有更高比例达SES-CD 50%应答, 内镜缓解和深度缓解, 但无统计学差异, 而SES-CD内镜应答定义备受争议, 仍需进一步研究确认。安全性方面, 严重感染率较安慰剂略高。

2.4 其他小分子口服药物 AZD9056为选择性嘌呤受体P2X7抑制剂, 阻碍与CD发病相关的促炎细胞因子产生和分泌, 主要包括IL-1 β 和IL-18。一项II a期多中心双盲RCT中^[31], 纳入中重度活动性CD患者予以每日一次口服200 mg AZD9056, 共持续28 d。研究结果表明, 治疗组CDAI较基线下降显著, 与安慰剂相比有统计学差异, 达到主要终点; 与安慰剂相比, 更多患者获得CDAI<150临床缓解(11% vs 24%)、CDAI-70临床应答(20% vs 52%), 但差异并不显著。该研究中, CDAI评分明显改善, 但炎症标志物无改善(CRP、FCP), 考虑与CDAI的疼痛评分显著降低相关。该口服小分子制剂主要作用是削弱肠道感受器感觉功能, 因此可能成为用以缓解胃肠道疾病相关疼痛的重要药物。

3 总结与展望

IBD自从被明确为免疫紊乱相关性疾病, 包括皮质类固醇、免疫抑制剂、抗TNF在内的免疫治疗不断发展, IBD患者也因而获得了包括临床症状、炎症标志物、黏膜愈合等多方面改善。目前大部分情况下, 仍主要采取“阶梯式”治疗方案, 经5-ASA、皮质类固醇、免疫抑制剂治疗的中重度IBD仍不能获得满意缓解, 可升级为生物制剂治疗。

应用最为广泛、疗效明确、起效迅速的是抗TNF, 其在IBD治疗史上具有里程碑意义。IBD的治疗目标为诱导并长期维持缓解, 但治疗路上却挑战不断。近1/3患者抗TNF治疗出现原发失应答, 2/3患者8 wk诱导缓解治疗后未达缓解, 更糟糕的是安慰剂对照试验中发现每年高达50%的病人会逐渐出现失应答^[1]。尝试增加治疗剂量或应用频次的相关试验得出的结果差别大, 疗效备受争议。由于可能因失应答后体内已存在抗药抗体或非TNF驱动炎症发生等原因, 换用同类不同种TNF拮抗剂进行

替换治疗的疗效亦不尽如人意。有一种或多种抗TNF治疗失败史的IBD患者可能病情难治程度高, 在试验实施过程中更易招募且研究人员逐渐开始重视抗TNF治疗失败人群, 催生不同作用靶点的新型生物制剂及口服小分子制剂的诞生与发展, 新型生物制剂及小分子制剂也不断在一线抗TNF治疗失败的人群得到应用。结果令人欣慰, 此类药物可诱导IBD患者获得并维持缓解。

抗TNF治疗失败史会降低二线/三线应用小分子制剂的有效性。因此, 发现能够预示抗TNF治疗失应答情况的因素可能避免“走弯路”, 探索影响IBD愈合的危险因素, 可以成为做治疗决策时的“风向标”。此方面的研究探索仍在不断更新, 包括黏膜基因表达等。临床试验结果也提示抗TNF转小分子制剂的人群较一线应用小分子制剂(此前未抗TNF治疗)应答率、缓解率更低, 目前具体原因、机制不清楚, 归纳总结抗TNF治疗转小分子制剂前后临床特征可能发现线索。

总之, 小分子制剂对传统生物制剂的一线治疗地位提出挑战, 间接进行有效性和安全性比较可以探索答案, 直接的头对头研究结果将起到关键作用, 同时观察比较两类患者治疗过程中的临床特征或许会为个体化治疗方案的制定带来更多更好的指导。

4 参考文献

- Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, Van der Woude J, Baert F, Eliakim R, Katsanos K, Brynsov J, Steinwurz F, Danese S, Vermeire S, Teillaud JL, Lémann M, Chowers Y. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 355-366 [PMID: 21122530 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.04.004]
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.e3 [PMID: 24512909 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052]
- Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1086-7; author reply 1087-8 [PMID: 20848681 DOI: 10.1056/NEJMc1005805]
- D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vander Woude J, Van Hoogtem P, Moreau J, Louis E, Franchimont D, De Vos M, Mana F, Peyrin-Biroulet L, Brixi H, Allez M, Caenepeel P, Aubourg A, Oldenburg B, Pierik M, Gils A, Chevret S, Laharie D; GETAID. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1343-1351.e1 [PMID: 29317275 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.004]
- Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 377: 496-497 [PMID: 28767341 DOI: 10.1056/NEJMc1707500]
- Shukla T, Sands BE. Novel Non-biologic Targets for Inflammatory

- Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 22 [PMID: 31016396 DOI: 10.1007/s11894-019-0689-2]
- 7 Ma C, Battat R, Dulai PS, Parker CE, Sandborn WJ, Feagan BG, Jairath V. Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Drugs* 2019; 79: 1321-1335 [PMID: 31317509 DOI: 10.1007/s40265-019-01169-y]
 - 8 Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R, Colombel JF. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 831-842 [PMID: 32202328 DOI: 10.1111/apt.15685]
 - 9 Reinglas J, Goncz L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. Positioning of old and new biologicals and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3567-3582 [PMID: 30166855 DOI: 10.3748/wjg.v24.i32.3567]
 - 10 Sands BE, Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR, Zhang H, Strauss R, Szapary P, Johans J, Panes J, Vermeire S, O'Brien CD, Yang Z, Bertelsen K, Marano C; Peficitinib-UC Study Group. Peficitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Moderate-to-severe Ulcerative Colitis: Results From a Randomised, Phase 2 Study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1158-1169 [PMID: 29917064 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy085]
 - 11 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G, Tanida S, Siffledeen J, Enejosa J, Zhou W, Othman AA, Huang B, Higgins PDR. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 2139-2149.e14 [PMID: 32092309 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.030]
 - 12 Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, Hébuterne X, D'Haens G, Nakase H, Panés J, Higgins PDR, Juillerat P, Lindsay JO, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Reinisch W, Chen MH, Sanchez Gonzalez Y, Huang B, Xie W, Liu J, Weinreich MA, Panaccione R. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022; 399: 2113-2128 [PMID: 35644166 DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00581-5]
 - 13 Sandborn WJ, Nguyen DD, Beattie DT, Brassil P, Krey W, Woo J, Situ E, Sana R, Sandvik E, Pulido-Rios MT, Bhandari R, Leighton JA, Ganeshappa R, Boyle DL, Abhyankar B, Kleinschek MA, Graham RA, Panes J. Development of Gut-Selective Pan-Janus Kinase Inhibitor TD-1473 for Ulcerative Colitis: A Translational Medicine Programme. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 1202-1213 [PMID: 32161949 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa049]
 - 14 Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L, Chitkara D, Usiskin K, Colombel JF, Laine L, Danese S; True North Study Group. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2021; 385: 1280-1291 [PMID: 34587385 DOI: 10.1056/NEJMoa2033617]
 - 15 Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee SD, Kühbacher T, Yacyshyn B, Cabell CH, Naik SU, Klassen P, Panés J. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 550-561 [PMID: 31711921 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.035]
 - 16 Schmitt H, Ulmschneider J, Billmeier U, Vieth M, Scarozza P, Sonnewald S, Reid S, Atreya I, Rath T, Zundler S, Langheinrich M, Schüttler J, Hartmann A, Winkler T, Admyre C, Knittel T, Dieterich Johansson C, Zargari A, Neurath MF, Atreya R. The TLR9 Agonist Cobitolimod Induces IL10-Producing Wound Healing Macrophages and Regulatory T Cells in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 508-524 [PMID: 31630153 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz170]
 - 17 Atreya R, Reinisch W, Peyrin-Biroulet L, Scaldaferrri F, Admyre C, Knittel T, Kowalski J, Neurath MF, Hawkey C. Clinical efficacy of the Toll-like receptor 9 agonist cobitolimod using patient-reported-outcomes defined clinical endpoints in patients with ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 1019-1029 [PMID: 30120066 DOI: 10.1016/j.dld.2018.06.010]
 - 18 Atreya R, Peyrin-Biroulet L, Klymenko A, Augustyn M, Bakulin I, Slankamenac D, Miheller P, Gasbarrini A, Hébuterne X, Arnsson K, Knittel T, Kowalski J, Neurath MF, Sandborn WJ, Reinisch W; CONDUCT study group. Cobitolimod for moderate-to-severe, left-sided ulcerative colitis (CONDUCT): a phase 2b randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging induction trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 1063-1075 [PMID: 33031757 DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30301-0]
 - 19 Danese S, Neurath MF, Kopoń A, Zakko SF, Simmons TC, Fogel R, Siegel CA, Panaccione R, Zhan X, Usiskin K, Chitkara D. Effects of Apremilast, an Oral Inhibitor of Phosphodiesterase 4, in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2526-2534.e9 [PMID: 31926340 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.12.032]
 - 20 Kucharzik T, Lemnitz G, Abels C, Maaser C. Tripeptide K(D)PT Is Well Tolerated in Mild-to-moderate Ulcerative Colitis: Results from a Randomized Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 261-271 [PMID: 28092306 DOI: 10.1097/mib.0000000000001000]
 - 21 Weisel K, Scott N, Berger S, Wang S, Brown K, Powell M, Broer M, Watts C, Tompson DJ, Burriss SW, Hawkins S, Abbott-Banner K, Tak PP. A randomised, placebo-controlled study of RIPK1 inhibitor GSK2982772 in patients with active ulcerative colitis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021; 8 [PMID: 34389633 DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000680]
 - 22 Marafini I, Stolfi C, Troncone E, Lolli E, Onali S, Paoluzi OA, Fantini MC, Biancone L, Calabrese E, Di Grazia A, Monteleone I, Lenti MV, Di Sabatino A, Monteleone G. A Pharmacological Batch of Mongersen that Downregulates Smad7 is Effective as Induction Therapy in Active Crohn's Disease: A Phase II, Open-Label Study. *BioDrugs* 2021; 35: 325-336 [PMID: 33871807 DOI: 10.1007/s40259-021-00482-x]
 - 23 Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione F, Scribano ML, Armuzzi A, Caprioli F, Sturmiolo GC, Rogai F, Vecchi M, Atreya R, Bossa F, Onali S, Fichera M, Corazza GR, Biancone L, Savarino V, Pica R, Orlando A, Pallone F. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1104-1113 [PMID: 25785968 DOI: 10.1056/NEJMoa1407250]
 - 24 Feagan BG, Sands BE, Rossiter G, Li X, Usiskin K, Zhan X, Colombel JF. Effects of Mongersen (GED-0301) on Endoscopic and Clinical Outcomes in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 61-64.e6 [PMID: 28847751 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.035]
 - 25 Sands BE, Feagan BG, Sandborn WJ, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, Frédéric Colombel J, Rossiter G, Usiskin K, Ather S, Zhan X, D'Haens G. Mongersen (GED-0301) for Active Crohn's Disease: Results of a Phase 3 Study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 738-745 [PMID: 31850931 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000493]
 - 26 Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, Wolf DC, Liu WJ, Hua SY, Minton N, Olson A, D'Haens G. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 819-828 [PMID: 32553149 DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30188-6]
 - 27 Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR, Colombel JF, Feagan BG, Chan G, Moscariello M, Wang W, Niezychowski W, Marren A, Healey P, Maller E. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* 2017; 66: 1049-1059 [PMID: 28209624 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312735]
 - 28 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Wang W, Niezychowski W; Study A3921043 Investigators. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease.

- Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1485-93.e2 [PMID: 24480677 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.029]
- 29 Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G, Schreiber S, Colombel JF, Lewis JD, Ghosh S, Armuzzi A, Scherl E, Herfarth H, Vitale L, Mohamed MF, Othman AA, Zhou Q, Huang B, Thakkar RB, Pangan AL, Lacerda AP, Panes J. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 2123-2138.e8 [PMID: 32044319 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.047]
- 30 Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbachner T, Hebuterne X, Roblin X, Klopocka M, Goldis A, Wisniewska-Jarosinska M, Baranovsky A, Sike R, Stoyanova K, Tasset C, Van der Aa A, Harrison P. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 266-275 [PMID: 27988142 DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32537-5]
- 31 Eser A, Colombel JF, Rutgeerts P, Vermeire S, Vogelsang H, Braddock M, Persson T, Reinisch W. Safety and Efficacy of an Oral Inhibitor of the Purinergic Receptor P2X7 in Adult Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: A Randomized Placebo-controlled, Double-blind, Phase IIa Study. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2247-2253 [PMID: 26197451 DOI: 10.1097/mib.0000000000000514]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

