

## 治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展

陈 锋, 严常开

### 背景资料

随着溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)作为严重影响人们生活质量的疑难病症, 其患者需要长期应用药物, 但目前尚未有特效药上市, 因而治疗UC的药物一直是研究的热点之一。如若能开发一种疗效确切, 长期应用不良反应少且价格便宜的药物, 将会有重要的社会学、经济学意义。

陈锋, 严常开, 湖北中医药大学药学院 湖北省武汉市 430065

严常开, 马应龙药业集团股份有限公司产品开发中心 湖北省武汉市 430064

陈锋, 主要从事溃疡性结肠炎药物的研究。

作者贡献分布: 本文综述由陈锋完成; 严常开审校。

通讯作者: 严常开, 主任药师, 高级工程师, 430064, 湖北省武汉市武昌区南湖周家湾100号, 马应龙药业集团股份有限公司产品开发中心. [yanchangkai@sohu.com](mailto:yanchangkai@sohu.com)

收稿日期: 2015-12-13

修回日期: 2016-01-21

接受日期: 2016-02-02

在线出版日期: 2016-04-28

### Recent progress in drug therapy of ulcerative colitis

Feng Chen, Chang-Kai Yan

Feng Chen, Chang-Kai Yan, College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province, China

Chang-Kai Yan, Product Development Center, Mayinglong Pharmaceutical Group Co., Ltd., Wuhan 430064, Hubei Province, China

Correspondence to: Chang-Kai Yan, Chief Pharmacist, Senior Engineer, Product Development Center, Mayinglong Pharmaceutical Group Co., Ltd., 100 Nanhu Zhoujiawan, Wuchang District, Wuhan 430064, Hubei Province, China. [yanchangkai@sohu.com](mailto:yanchangkai@sohu.com)

Received: 2015-12-13

Revised: 2016-01-21

Accepted: 2016-02-02

Published online: 2016-04-28

### Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology. Current

common medical treatments for UC are mainly composed of anti-inflammatory and immunoregulatory medications, such as aminosalicylic acid and glucocorticoids. New biological agents as well as probiotics have also emerged as recommended drugs for clinical treatment of UC. The advances in research and the rapid development of pharmaceutical technology have resulted in new progress in treatments for UC. This article will review recent progress in drug therapy of ulcerative colitis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Drugs; Review

Chen F, Yan CK. Recent progress in drug therapy of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1840-1845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1840.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1840>

### 摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病原因及致病机制至今尚未明确的慢性炎症性疾病, 目前治疗UC的药物主要以抗炎、调节免疫为主, 其中氨基水杨酸类(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、糖皮质激素类(glucocorticoid hormones, GCS)等为治疗UC的常用药物, 新型生物制剂以及微生态制剂等也逐渐成为治疗UC的重要药物。随着UC相关研究的逐步深入及制药技术的快速发展, 治疗UC的药物有了新的进展, 本文对治疗UC药物的最新进展作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

### 同行评议者

柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科; 杜群, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所

关键词: 溃疡性结肠炎; 药物; 综述

**核心提示:** 随着溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)相关研究的逐步深入及制药技术的快速发展, 无论是从传统的治疗UC药物基础上发展而来的新一代Mesalamine-MMX、Budesonide-MMX, 还是以Vedolizumab、Etrolizumab、Tofacitinib为代表的新型生物制剂, 在疗效、安全性等方面的成果值得肯定。但此类新型制剂价格昂贵, 临床应用受限。因此生产成本的控制, 将会是其在保证安全与疗效后的研究努力方向。

陈锋, 严常开. 治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1840-1845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1840.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1840>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病变部位主要限于结肠黏膜和黏膜下层的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 临床症状主要为腹痛、腹泻、便血、里急后重等<sup>[1]</sup>。据有关资料显示<sup>[2-4]</sup>: 欧洲、北美地区UC的人群患病率为(19.2-24.3)/10万, 亚洲、中东地区患病率为6.3/10万, 男女均等, 且在最近的几十年里, UC的发病率及患病率都呈明显增高趋势, 尤其是在发展中国家。UC具有易复发、难愈、易癌变等特点, 现已被世界卫生组织列为现代疑难病症之一<sup>[5,6]</sup>。近年来UC的治疗药物研究有较大进展, 如新型的生物制剂<sup>[1,7]</sup>戈利木单抗SIMPONI、维多珠单抗Entyvio(Vedolizumab)、托法替尼(Tofacitinib)等已用于治疗中重度活动期UC, 疗效已获得肯定。同时随着一些新技术的应用, 新药物、新剂型也在不断开发, 下文就治疗UC药物的最新进展综述如下。

## 1 氨基水杨酸类

目前以奥沙拉嗪(Olsalazine)、巴柳氮(Basalazine)、美沙拉嗪(Mesalamine)为代表的氨基水杨酸类(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)依然为国内外治疗UC的一线用药<sup>[8]</sup>。此类制剂主要分为口服(胶囊、片剂、颗粒剂)、局部给药(灌肠、泡沫或栓剂)。随着新型制剂技术的广泛应用, 一系列在结肠或回肠定位释放的Mesalamine新型制剂也得到了快速发展。在国

内外, 用于治疗UC的美沙拉嗪缓控释制剂主要包括缓释型如美沙拉嗪肠溶制剂安萨科(Asacol)、时间依赖型如美沙拉嗪肠控释微小微囊皮德斯安(Pentasa)、pH依赖性缓释型如美沙拉嗪肠溶片剂莎尔福(Salofa)等, 其具有疗效更佳, 不良反应更小的优点<sup>[5,9]</sup>。此外2008-11一种1次/d用高浓度美沙拉嗪缓释胶囊(SPD476; Lialda/Mezavant)<sup>[10-12]</sup>已获得美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于UC的治疗, 该制剂运用多基质系统(MMX)技术使活性药物在整个结肠释放, 1次/d给药大大地提高了用药的依从性, 类似药物还有Mesasal和Lpocol等。然此类新型制剂价格相对昂贵, 在国内应用相对较少, 若能适当降低售价, 不失为一种治疗UC的新一线药物。

## 2 糖皮质激素类

糖皮质激素类(glucocorticoid hormones, GCS)至今仍为治疗UC的经典用药, 控制发作效果尤为显著, 尤其是中、重度和活动期UC病历。传统GCS药物有口服、静脉滴注、灌肠3种给药途径<sup>[13]</sup>。以强的松、地塞米松、甲强龙和氢化可的松等为代表的传统GCS, 不良反应较多且无维持治疗效果, 不宜长期使用因而临床应用受限<sup>[14]</sup>。当前, 一些局部浓度高而全身反应小的新型GCS制剂已成为国外研发的热点。其中, 布地奈德(Budesonide, Uceris)作为一种目前应用最广泛的局部性作用的新型GCS制剂, 其在国外主要还有2种pH敏感型肠溶制剂上市<sup>[15,16]</sup>: Entocort™(AstroZeneca, Wilmington, DE, USA)和Budenofalk(FalkPharma, Germany), Entocort™是用乙基纤维素和EudragitRL100-55包衣的微丸, 当pH>5.5时药物开始释放; Budenofalk则是用EudragitRL包衣制成直径为1 mm的微丸, 药物在pH>6.4时释放, 有利于发挥在回肠、结肠的抗炎作用, 降低全身不良反应。然而, 此类GCS制剂的局部给药虽然解决了激素全身不良反应的问题, 但只适用于脾区以下的远端结肠和直肠病变, 对近侧结肠和小肠病变仍需要全身用药。针对这一问题而研制出的新型口服皮质激素控释制剂(Uceris)使治疗UC的GCS取得了突破性进展。该制剂采用最新的MMX多矩阵系统技术将布地奈德在整个结肠内释放, 具有用量少, 全身不良反应少的优点, 现已获FDA批准上市

## ■ 研究前沿

目前, 以炎症性肠病免疫和炎症反应过程的不同环节为作用靶点研制出的新型生物制剂仍是治疗UC药物的研发热点。其中, 生物技术、新型制药技术的应用研究, 对UC药物发展起到决定性的作用。相对新型的西药需解决的安全性、经济性等方面的问题来说, 中药疗效不够确切的问题有待进一步的研究。

## ■ 相关报道

近期研究表明Vedolizumab治疗UC的疗效与抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ 制剂相似, 且其是唯一一个严重不良反应发生率低于安慰剂的生物制剂。因此Vedolizumab在疗效与安全上具有明显的优势, 如果能进一步解决生产成本问题, 将会使其成为新一代的UC患者的维持治疗药物成为可能。

### ■ 创新盘点

本文通过查阅大量国内外治疗UC药物相关文献, 把握当前研发前沿, 重点分析在生物技术、新型制剂技术应用下的各种新型制剂的特点, 全面论述治疗UC药物的最新进展。

用于诱导缓解轻-中度活动期UC患者<sup>[15,17]</sup>。

## 3 免疫抑制剂

早期应用于UC治疗的免疫抑制剂硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)和6-巯嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)能减小UC患者对激素类药物依赖性, 但其起效慢, 不良反应大, 故临床中很少作为一线药物<sup>[18,19]</sup>。近年来, 环孢素A(cyclosporine A, CsA)开始应用于临床并证实对于传统药物治疗无效的重症UC缓解或爆发型UC患者有明显疗效, 且CsA起效较AZA和6-MP快, 但其具有明显的肾毒性、肝脏毒性、机会感染和癌变等不良反应, 因此只作为UC治疗的二线药物<sup>[20,21]</sup>。目前新型免疫抑制剂主要有霉酚酸酯与他克莫司(Tacrolimus), 新型的免疫抑制剂表现出与CsA相近的药理作用且不良反应少的优点<sup>[22]</sup>, 但此类制剂在疗效方面缺乏令人信服的证据, 加上安全性方面的担忧, 因此运用于UC的治疗受限<sup>[23]</sup>。

## 4 新型生物制剂

生物制剂是以炎症性肠病免疫和炎症反应过程中不同环节为作用靶点研制的新型药物, 目前国外应用于UC治疗的生物制剂主要分为肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )单抗、选择性黏附分子抑制剂、激酶抑制剂等<sup>[5,24,25]</sup>。

4.1 TNF- $\alpha$ 单抗 TNF- $\alpha$ 是一种能促进炎症细胞增殖分化的前炎症因子, 其在多种自身免疫疾病中的表达均增高, TNF- $\alpha$ 单抗则以此为药物治疗靶点, 降低机体炎症反应<sup>[26]</sup>。目前已有多种此类生物制剂用于UC的治疗, 诱导及维持缓解作用亦得到肯定。

4.1.1 英夫利昔: 英夫利昔作为第一种用于UC治疗的TNF- $\alpha$ 单抗制剂, 因其存在鼠源性成分而具有一定的种属免疫原性, 易导致各种不良反应的产生, 现已在美国和欧洲批准上市。主要用于对传统治疗药物无效或不耐受的UC患者, 且被选用为重度UC拯救治疗的措施<sup>[27]</sup>。

4.1.2 阿达木单抗: 阿达木单抗(Adalimumab, Humira)是一个完全人重组化的免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)1抗TNF- $\alpha$ 单抗, 与TNF- $\alpha$ 特异性结合后可阻断其与细胞表面受体的结合, 克服了英夫利昔单抗的种属免疫源性, Humira于2002年首次通过FDA批准, 成为第二个抗TNF- $\alpha$ 制剂, 目前FDA、欧盟已批准Humira(雅培公司)用于成人中度至重度UC的

治疗, Humira为皮下注射针剂, 不良反应是注射部位反应和皮疹, 其次是一定的感染风险, 临床需谨慎使用<sup>[28]</sup>。

4.1.3 戈利木单抗: 戈利木单抗是一种新型的TNF- $\alpha$ 抑制剂, 已于2013-05、2013-09分别获FDA、欧盟委员会批准, 用于中度至重度UC病情的维持治疗, 主要不良反应为上呼吸道感染及注射部位发红等。最近的临床试验结果显示<sup>[29,30]</sup>: 对于中度至重度UC病历, 本品能明显减轻症状, 并可以维持较长的临床缓解率与黏膜恢复率。

4.2 选择性黏附分子抑制剂 大量淋巴细胞聚集并迁移至肠道黏膜是UC发病的必要条件, 而黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)能促进大量淋巴细胞聚集并迁移至肠道黏膜, 导致肠道炎症反应加重。CAM抑制剂以此为治疗靶点, 通过抑制循环免疫细胞上的黏附分子(整合素 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 7$ 、 $\alpha E\beta 7$ 及ICAM-1等), 阻断其与血管内皮细胞受体结合, 从而改善肠道炎症<sup>[31,32]</sup>。

4.2.1 那他利珠单抗: 那他利珠单抗(natalizumab、ISIS2302)是一种基因重组生产的IgG4人-鼠嵌合性的抗整合素 $\alpha 4$ 单克隆抗体<sup>[33]</sup>, 目前已获得美国FDA批准应用于顽固性中重度的克罗恩病。III期临床实验证明那他利珠单抗可显著缓解UC患者疾病活动, 不良反应主要有过敏反应、头痛、发热、关节痛等。因为该制剂可能存在的并发症, 临床应用受限。

4.2.2 维多珠单抗: 维多珠单抗(Vedolizumab、LDP-02)为一种新型的人-鼠嵌合性单克隆抗体人-鼠嵌合性单克隆抗体, 其可以选择性作用于整合素 $\alpha 4\beta 7$ , 减少了并发症的发生<sup>[26]</sup>。近期研究<sup>[34,35]</sup>表明Vedolizumab治疗UC的疗效与抗TNF- $\alpha$ 制剂相似, 且其是唯一一个严重不良反应发生率低于安慰剂的生物制剂, 因此Vedolizumab也可能被推荐用于UC患者对TNF- $\alpha$ 单抗制剂使用无效时的药物。2014-05, 武田制药Entyvio(Vedolizumab)获FDA批准, 作为中度至重度活动性UC患者的维持治疗。

4.2.3 Etrolizumab: Etrolizumab是一种新型的人源化单克隆抗体, 通过多种途径避免了 $\alpha 4\beta 7$ 整合素与配体结合从而发挥治疗UC作用, 有效地解决了广谱免疫抑制问题。Vermeire等<sup>[36]</sup>等近期的一项随机、双盲、多中心的II期临床研究表明Etrolizumab可以诱导中至重度活动性

UC病历的临床缓解, 因此阻断 $\alpha 4\beta 7$ 和 $\alpha E\beta 7$ 的制剂有望成为治疗UC新的途径。

**4.3 激酶抑制剂** 炎症性肠病的产生与各种炎症细胞因子表达密切相关, 而此种信号通路的转导大多需酪氨酸蛋白激酶的参与, 以此作为理想靶点开发出来的激酶抑制剂已成为治疗UC的新途径<sup>[37,38]</sup>。其中, 托法替尼(Tofacitinib, CP-690550)作为首个体外对激酶1和激酶13有特异性作用的新型口服Janus激酶抑制剂, 能有效阻断 $\gamma$ 链细胞因子和多种白介素信号通路转导, 从而有效抑制肠道炎症。此外, Sandborn等<sup>[39]</sup>等二期、随机、双盲对照研究显示: Tofacitinib对于中至重度急性UC患者有一定疗效, 并且15 mg的Tofacitinib出现的临床反应与缓解率更高。

## 5 微生态制剂

近年来, 研究显示肠腔黏膜表面共生菌与炎症的调节密切相关。因此, 调节肠道菌群的措施便成为了治疗UC的一种新策略<sup>[40,41]</sup>。目前, 以益生菌为主的微生态制剂已用于UC的治疗, 其作用与美沙拉秦相似<sup>[42]</sup>。Mitrovic等<sup>[43]</sup>研究表明VSI#3(一种冻干细菌合剂)对轻至中度UC患者效果明显, 且不良反应少。此外, 多项研究<sup>[44-48]</sup>结果表明青春双歧杆菌BF0624、酸乳杆菌LT0637(阿泰宁)、大肠埃希菌Nissle 1917(EcN)、地衣芽孢杆菌胶囊(整肠生胶囊, Enteroocor-dinatibiogen)等益生菌制剂对UC有治疗作用。目前, 虽然使用益生菌治疗或辅助治疗IBD在临床工作中越来越常见, 但其作用机制、临床长期疗效及安全性有待进一步证实。

## 6 中药

在中医上, UC属于“痢疾”、“脏毒”、“泄泻”等范畴, 中药除多种单味药、有效部位或成分, 例如: 芦荟精华素、姜黄素、穿心莲提取物等在治疗UC显示不错疗效外, 以此为基础开发出的各种中药复方制剂也为UC患者提供的一种有效途径<sup>[49,50]</sup>。中药制剂主要分为口服给药和局部给药, 而口服定位释放制剂的研究已成为一大热点。

**6.1 中药口服制剂** 传统中药口服治疗UC以汤剂为主, 常用方剂有白头翁汤、葛根芩连汤、三黄汤等内服, 此外锡类散、加味香连丸、健脾灵片、复方苦参结肠溶胶囊等多种剂型的中药口服制剂亦应用于UC临床治疗<sup>[49,50]</sup>。此类

制剂对UC治疗均有其一定的优势和针对性, 但是, 其临床研究方面尚处于起步阶段, 其应用的安全性和有效性数据很少, 仍需要大量的研究来验证<sup>[51]</sup>。

**6.2 局部给药制剂** 目前国内常用的局部用于UC治疗的中药制剂多为液体灌肠剂及栓剂, 剂型的选择依赖于疾病的程度。其中液体灌肠液大多为医院制剂, 临用配制。然而在药物的提取方法、合理配伍、药液的黏度等对疗效的影响缺乏必要的药剂学研究, 更缺乏严格统一的质量控制标准, 有待进一步研究<sup>[51]</sup>。中药栓剂作为局部使用的固体制剂用于UC的治疗, 多以清热解毒为治疗的基本原则, 疗效较好, 如清肠栓、锡类散栓、雷公藤多苷栓等, 但其相关研究尚有不足, 仍需深入研究。

## 7 结论

近年来治疗UC的药物一直是研究的热点之一, 其中以炎症性肠病免疫和炎症反应过程的不同环节为作用靶点的新型生物制剂已成为当前研发重点。生物制剂常作为中至重度UC患者的挽救治疗, 疗效值得肯定, 但其价格相对昂贵, 临床应用受限。而以奥沙拉嗪(Olsalazine)、巴柳氮(Basalazine)、美沙拉嗪(Mesalamine)为代表的5-ASA以其确切的疗效, 相对便宜的价格等特点, 仍然为治疗UC的一线药物。此外, 传统的糖皮质激素类、免疫抑制剂亦为治疗UC的重要药物, 而新兴的微生态制剂也为轻度UC患者提供了一种新的治疗策略。总的来说, 西药对UC的治疗作用值得肯定, 但长期应用基本都存在一定的不良反应, 其安全性、经济性等方面还有待进一步研究。中药用于UC的治疗, 具有不良反应较小、方法多样等优势, 但长期应用的临床疗效不确切, 更缺乏相关的临床试验研究。近年来, 中西药结合治疗UC疗效显著, 临床应用广泛, 值得进一步推行与研究。总之, 治疗UC的药物各有优劣, 因此, 如何根据患者疾病的严重程度、把握用药指征, 分析药物的利弊来确定个体化治疗方案, 将有利于改善或缓解UC患者的症状及肠道病变, 使UC的治疗更加合理有效。

## 8 参考文献

- 1 Park SC, Jeon YT. Current and emerging biologics for ulcerative colitis. *Gut Liver* 2015; 9: 18-27 [PMID: 25547087 DOI: 10.5009/gnl14226]
- 2 da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO.

### ■应用要点

西药对UC的治疗作用值得肯定, 但长期应用基本都存在一定的不良反应, 其安全性、经济性等方面还有待进一步研究。中药用于UC的治疗, 具有不良反应较小、方法多样等优势, 但长期应用的临床疗效不确切, 更缺乏相关的临床试验研究。近年来, 中西药结合治疗UC疗效显著, 临床应用广泛, 值得进一步推行与研究。

**■名词解释**

MMX技术: 是延缓控制药物有效成分释放, 使其直达病变部位, 从而发挥药效的一种技术;

肿瘤坏死因子- $\alpha$ : 主要由单核-巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白, 是一种涉及到系统性炎症的细胞因子, 同时也是属于引起急性反应的众多细胞因子中的一员;

免疫抑制剂: 对机体的免疫反应具有抑制作用的药物, 能抑制与免疫反应有关细胞(T细胞和B细胞等巨噬细胞)的增殖和功能, 能降低抗体免疫反应。

Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9458-9467 [PMID: 25071340]

3 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]

4 Scarpa M, Castagliuolo I, Castoro C, Pozza A, Scarpa M, Kotsafti A, Angriman I. Inflammatory colonic carcinogenesis: a review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6774-6785 [PMID: 24944468 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6774]

5 Furfaro F, Bezzio C, Ardizzone S, Massari A, de Franchis R, Maconi G. Overview of biological therapy in ulcerative colitis: current and future directions. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 203-213 [PMID: 26114181 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.242.bezz]

6 张瑶, 颜宏利, 周海明, 宋立华. 化学法建立溃疡性结肠炎动物模型的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4384-4392

7 Akiho H, Yokoyama A, Abe S, Nakazono Y, Murakami M, Otsuka Y, Fukawa K, Esaki M, Niina Y, Ogino H. Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6: 219-227 [PMID: 26600980 DOI: 10.4291/wjgp.v6.i4.219]

8 Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VB, Fonseca MT, Bonfá G, Nardini V, Cardoso CR. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 96-107 [PMID: 25466162 DOI: 10.1590/1414-431X20143774]

9 Ye B, van Langenberg DR. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 137-144 [PMID: 26558148 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.137]

10 Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, Lees K, Joseph RE, Sandborn WJ. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 95-102 [PMID: 17234558]

11 Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, Joseph R. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57: 893-902 [PMID: 18272546 DOI: 10.1136/gut.2007.138248]

12 Nanda K, Moss AC. Update on the management of ulcerative colitis: treatment and maintenance approaches focused on MMX® mesalamine. *Clin Pharmacol* 2012; 4: 41-50 [PMID: 22888278 DOI: 10.2147/CPAA.S26556]

13 纪桂贤, 郑岳. 溃疡性结肠炎治疗进展. *误诊学杂志* 2011; 1: 3048-3050

14 Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2010; 45: 571-583 [PMID: 20213337 DOI: 10.1007/s00535-010-0219-3]

15 Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1095-1103 [PMID: 24641622 DOI: 10.1111/apt.12712]

16 白文元, 刘娜. 布地奈德治疗炎性肠病的机制与疗效. *临床药物治疗杂志* 2011; 9: 37-40

17 Hoy SM. Budesonide MMX®: a review of its use in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Drugs* 2015; 75: 879-886 [PMID: 25920500 DOI: 10.1007/s40265-015-0396-8]

18 Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 Suppl 1: S2-S25; quiz S26 [PMID: 21472012 DOI: 10.1038/ajg.2011.58]

19 高树娟, 施瑞华. 炎症性肠病治疗的新进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3742-3747

20 朱家新. 溃疡性结肠炎的药物治疗概况. *临床医学* 2011; 1: 34-35

21 Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, Present DH. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 107-112 [PMID: 20679905 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e883dd]

22 Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255-1262 [PMID: 16484504]

23 谭启文. 溃疡性结肠炎的药物治疗. *内科* 2009; 4: 610-612

24 Iskandar HN, Dhare T, Farraye FA. Ulcerative Colitis: Update on Medical Management. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 44 [PMID: 26386686 DOI: 10.1007/s11894-015-0466-9]

25 Taba Taba Vakili S, Taher M, Ebrahimi Daryani N. Update on the management of ulcerative colitis. *Acta Med Iran* 2012; 50: 363-372 [PMID: 22837114]

26 袁耀宗, 顾于蓓. 生物制剂在炎症性肠病中的临床应用. *内科理论与实践* 2013; 8: 1-3

27 Triantafillidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 185-210 [PMID: 21552489 DOI: 10.2147/DDDT.S11290]

28 Freeman HJ. Developments in the treatment of moderate to severe ulcerative colitis: focus on adalimumab. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 451-456 [PMID: 24235838 DOI: 10.2147/TCRM.S38852]

29 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans 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]

30 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins

- J, Järnerot G, Rutgeerts P. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109.e1 [PMID: 23770005 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.010]
- 31 Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 239-258 [PMID: 21180606 DOI: 10.1177/1756283X10373176]
- 32 Lobatón T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 579-594 [PMID: 24479980 DOI: 10.1111/apt.12639]
- 33 Lanzarotto F, Carpani M, Chaudhary R, Ghosh S. Novel treatment options for inflammatory bowel disease: targeting alpha 4 integrin. *Drugs* 2006; 66: 1179-1189 [PMID: 16827596]
- 34 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]
- 35 Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 704-711 [PMID: 24842416 DOI: 10.7326/M13-2403]
- 36 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]
- 37 Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, Changelian P, O'Shea JJ. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 464-470 [PMID: 22819198 DOI: 10.1016/j.coph.2012.06.008]
- 38 Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G155-G162 [PMID: 26608188 DOI: 10.1152/ajpgi.00311.2015]
- 39 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616-624 [PMID: 22894574 DOI: 10.1056/NEJMoa1112168]
- 40 Orel R, Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11505-11524 [PMID: 25206258 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11505]
- 41 Landman C, Quévrain E. [Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications]. *Rev Med Interne* 2015 Dec 31. [Epub ahead of print] [PMID: 26749318 DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012]
- 42 麻继臣, 欧阳文, 王敏. 益生菌对溃疡性结肠炎维持缓解的作用. *中华消化杂志* 2009; 29: 341-342
- 43 Mitrovic DR, Riera H. Synovial, articular cartilage and bone changes in rapidly destructive arthropathy (osteoarthritis) of the hip. *Rheumatol Int* 1992; 12: 17-22 [PMID: 1598497 DOI: 810.1111/j.1572-0241.2005.41794.x]
- 44 练光辉, 卢放根, 陈宏辉, 游宇, 谭鲜, 邱力. 嗜酸乳杆菌和青春双歧杆菌治疗实验性结肠炎小鼠的作用及其机制. *中华消化杂志* 2008; 28: 480-484
- 45 Wehkamp J, Stange EF. Paneth's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 523-531 [PMID: 21122555 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.05.010]
- 46 Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. Escherichia coli Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 499-505 [PMID: 26697577 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.244.ecn]
- 47 朱伟清. 整肠生联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察. *中国乡村医药* 2013; 20: 24-25
- 48 Triantafyllidi A, Xanthos T, Papalois A, Triantafyllidis JK. Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 210-220 [PMID: 25830661]
- 49 Wan P, Chen H, Guo Y, Bai AP. Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: from bench to bedside. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14099-14104 [PMID: 25339799 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14099]
- 50 施翠英, 王旭. 中药用于治疗溃疡性结肠炎的研究进展. *中药与临床* 2012; 3: 52-63
- 51 柳钢. 治疗溃疡性结肠炎的药物治疗综述. *中国医药指南* 2009; 7: 87-89

■同行评价  
本文综述比较全面系统, 对治疗进展把握较好, 对临床医生和科研人员有一定的帮助.

编辑: 于明菡 电编: 闫晋利

