



## 炎症性肠病的诊治进展

北京大学第一医院 李俊霞

2014-07-10



## 炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD)

- 非特异性肠道炎性疾病
- 慢性过程
- 反复发作
- 病因未明
- 包括：溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)  
克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 未定型 (UIBD)



## IBD的诊断

- IBD缺乏特异性病理改变及典型的临床表现
- 不能依据某一症状或某项检查明确诊断
- 综合分析、追踪随访
  - 详细询问病史观察临床表现
  - 肠外表现
  - 影像学及内镜检查
  - 试验性治疗



## Common Extraintestinal Complications of IBD in US and Europe

Complication	Prevalence
Scleritis 巩膜炎	18%
Anterior uveitis 色素层膜炎	17%
Gall stones (particularly in Crohn disease)	13-34%
Inflammatory arthritis	10-35%
Anemia	9-74%
Aphthous stomatitis	4-20%
Osteoporosis	2-20%
Erythema nodosum	2-20%

Source: Larson S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis and management. *Ann Med.* 2010;42:97-114.



## 原发性硬化性胆管炎



- 2%~4%的溃疡性结肠炎发生PSC。  
轻者可无症状。在炎症性肠病患者，血清碱性磷酸酶、胆红素升高时，应高度怀疑PSC。  
胆管癌的高风险，发生率为10%~15%。  
UC的PSC患者也有发生结直肠癌高风险

• Sclerosing cholangitis



## 并发症 Complications

肠道:

- 1 肠梗阻 肠粘连
- 2 腹腔内脓肿
- 3 瘘管形成
- 4 消化道出血
- 5 肠穿孔、急性腹膜炎
- 6 中毒性巨结肠

肠外:

- 1 胆结石
- 2 尿路结石
- 3 脂肪肝

• Most are related to full-thickness inflammation:  
 - Stenosis/stricture  
 - Fistula formation  
 - Abscess/perforation



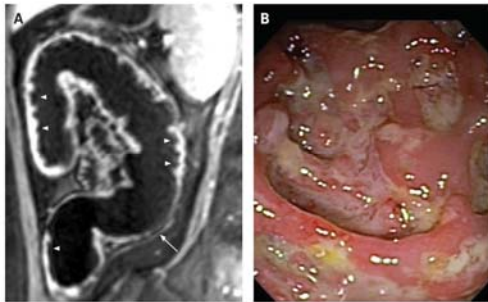
## 诊断技术的新进展

- 影像技术
  - MRI 和CT
  - 胶囊内镜
- 实验室检查
  - 粪钙卫蛋白



## Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease

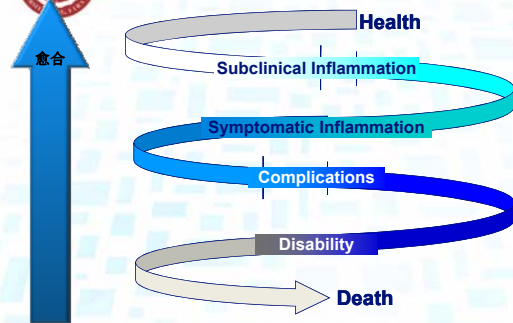
J Rimola,<sup>1</sup> S Rodriguez,<sup>1</sup> O García-Bosch,<sup>2</sup> I Ordás,<sup>2</sup> E Ayala,<sup>3</sup> M Aceituno,<sup>2</sup> M Pellisé,<sup>2</sup> C Ayuso,<sup>1</sup> E Ricart,<sup>2</sup> L Donoso,<sup>1</sup> J Panés<sup>2</sup>



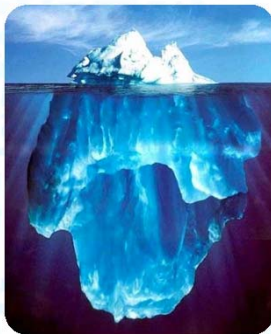
Rimola J et al. Gut 2009; 58:1113-1120



## IBD的自然病程



## 警惕隐藏在症状背后的问题



症状  
 黏膜破损  
 透壁炎症  
 组织学炎症



## 治疗目标的转变关键点

- 控制症状
- 黏膜愈合
- 长期的缓解



## IBD治疗的深度目标 deep remission

治疗有反应---临床改善 ---生活质量改善  
临床缓解—无症状、实验指标正常---减少住院率  
完全缓解—内镜正常、组织学缓解—粘膜愈合

**完全持续缓解**



## 炎症性肠病治疗的最佳方案

- 在合适的时机
- 给合适的病人
- 合适的药物（或治疗方法）

### Personal therapy

- Right time
- Right medicine
- Right patient



## IBD的药物治疗

- 氨基水杨酸制剂
- 肾上腺皮质类固醇
- 免疫抑制剂
- 抗生素
- 肠道生态制剂
- 生物治疗药物



## 共识肯定IBD治疗药物

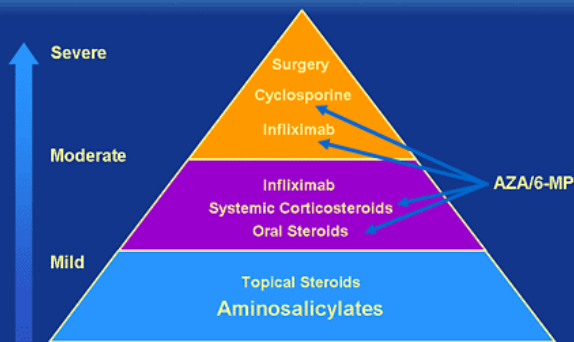
### 诱导缓解

- 5-ASA（仅UC）
- 糖皮质激素
- 环孢素仅UC）
- 抗TNF
- 全肠内营养（儿童回肠CD）

### 维持缓解

- 5-ASA仅UC）
- AZA/6MP
- MTX（CD）
- 抗TNF

## Therapeutic Pyramid for Active UC



## 克罗恩病的治疗

### 判断疾病活动程度的评估



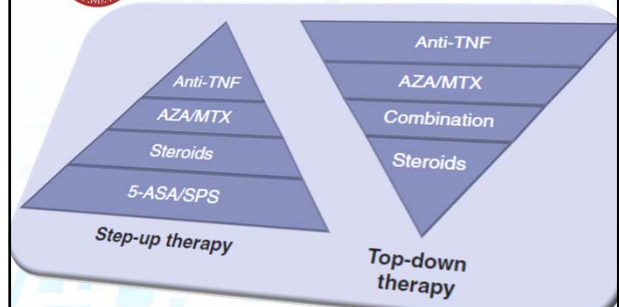


## 克罗恩病的治疗

- 诱导缓解的治疗
  - 抗TNF 单一治疗 vs 联合免疫抑制剂的双重治疗
  - 糖皮质激素 vs 抗 TNF 治疗
    - 降阶梯 vs 升阶梯治疗策略
    - 重症的预测
  - 治疗目标的转变：临床缓解 vs 黏膜愈合
- 维持治疗
  - 维持缓解
  - 预防手术后复发
  - 预防不典型增生和癌变



## Top-down与Step-up



Lin MV, et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;4(2):167-80.



## IBD的药物治

- 氨基水杨酸制剂
- 肾上腺皮质激素
- 免疫抑制剂
- 抗生素
- 肠道生态制剂
- 生物治疗药物



## 氨基水杨酸制剂分型及代表药物

### 1 美沙拉嗪的前体药物

- 柳氮磺胺吡啶 sulfasalazine
- 奥沙拉嗪 olsalazine
- 巴柳氮 balsalazide

### 2 美沙拉嗪的缓释剂型

- 艾迪莎 Etiasa®
- 颇得斯安 Pentasa®
- 莎尔福

### 3 柳氮磺胺吡啶(SASP)



## 在结肠前不被分解的三种途径：

### 前体药物

- 用另一美沙拉嗪分子(奥沙拉嗪)或惰性载体(巴柳氮)替代磺胺吡啶与美沙拉嗪分子结合，它们能被结肠细菌分解，释放出美沙拉嗪；

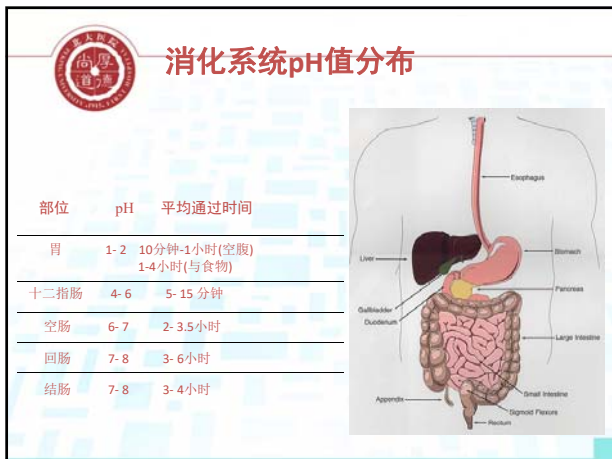
### 缓释剂型

- 采用高分子胞衣，胞衣在pH≥6时溶解，使药物在回肠末端和结肠释放，如 Asacol®、Etiasa®、Claversal®、Salofalk®；
- 采用乙基纤维素半透膜释放美沙拉嗪，呈时间依赖性，如Pentasa®。



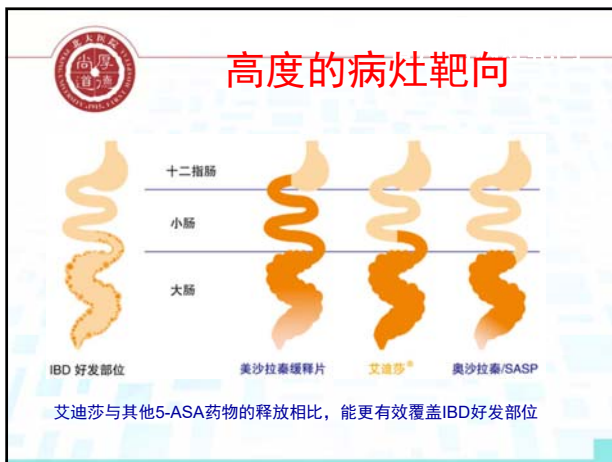
## 美沙拉嗪的作用机制

- 确切机制尚未完全明确
- 主要作用于局部
- 抑制花生四烯酸物质的产生
- 抑制并调节细胞因子的作用
- 抗氧自由基

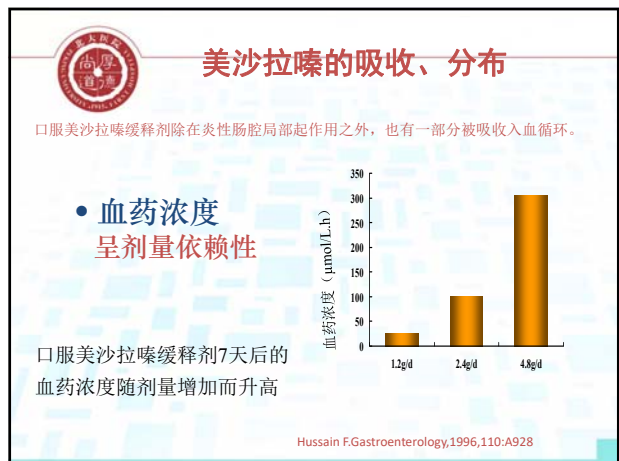
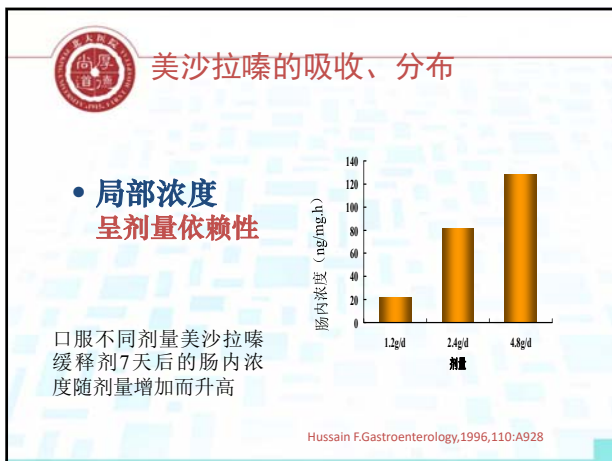


### 美沙拉嗪缓释剂型与前体药物的释放部位

常见名称	商品名	组成	酸碱度	释放部位	肾脏排泄%
美沙拉嗪缓释剂	Etiasa®	甲基丙烯酸酯(Eudragit L, Eudragit S)超小微丸	pH≥7 pH≥6	回肠末端、结肠直肠	13
	Asacol®	Eudragit S肠衣片	pH≥7	回肠末端结肠	20-35.6
	Claversa I®	Eudragit L100肠衣片	pH≥6	空肠、回肠、结肠	37-43.7
	Salofalk®				34.7
	Pentasa®	乙基纤维素半透膜包裹美沙拉嗪微颗粒形成的片剂	半透膜延迟释放	十二指肠、空肠、回肠、结肠	25.1-31.6
奥沙拉嗪	Dipentum®	含氮键连接两分子美沙拉嗪	结肠细菌分解, 无pH依赖	结肠	12.9-27
巴柳氮	Colazide®	美沙拉嗪和惰性载体结合			无相关数据



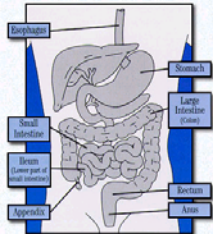
- ### 5-ASA 新剂型
- MMX Multi Matrix System technology
  - 1%从胃和小肠释放, 68.5-78%在全结肠释放 (左半结肠浓度比其它5-ASA剂型高)
  - 每天一次给药
  - 缓解期UC患者具有良好的安全性
  - 获得较高的临床和内镜维持缓解率。



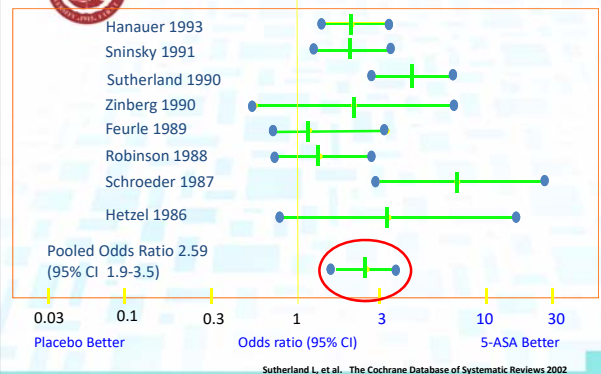


### 美沙拉嗪的代谢、清除

- 在肠壁和肝内乙酰化代谢为无活性的N-乙酰基-美沙拉嗪(Ac-5-ASA)，乙酰化过程可逆
- 口服美沙拉嗪缓释剂后
  - 44.0%从粪便排出
  - 35.6%从肾脏排泄
- 存在肝肠循环



### 5-ASA vs 安慰剂减轻UC的症状

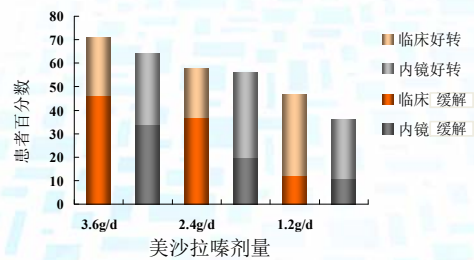


### 5-ASA：轻中度活动性UC

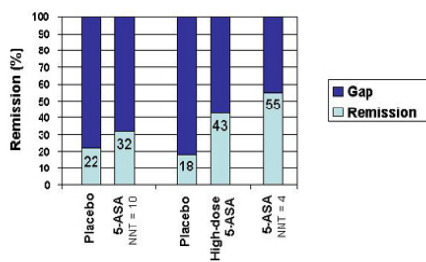
- 74%患者镜下病变和/或症状均能改善。
- 在疗程前2周无效的患者中有近一半在疗程后2周依然无效。
- 加用美沙拉嗪4g灌肠，优于单独口服者。



### 5-ASA治疗活动性UC的疗效呈剂量依赖性



### 5-Aminosalicylate (5-ASA) vs. Placebo in Active CD



NNT = number needed to treat.  
Adapted from Bebb JR, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:151-9; Harrell LE, et al. Gastroenterol Clin N Am. 2004;33:303-17.



### 复发时间的比较

Time to Relapse (weeks)	Patients Who Had Relapse		
	Placebo (n = 63)	Mesalamine, 0.8 g/d* (n = 68)	Mesalamine, 1.6 g/d† (n = 58)
0-4	6 (9.5)	4 (5.9)	6 (10.3)
5-8	10 (15.9)	7 (10.3)	5 (8.6)
9-12	5 (7.9)	3 (4.4)	3 (5.2)
13-16	4 (6.3)	2 (2.9)	0 (0)
17-20	3 (4.8)	3 (4.4)	2 (3.4)
21-24	1 (1.6)	2 (2.9)	0 (0)
>24	4 (6.3)	3 (4.4)	2 (3.4)
Censored‡	30 (47.6)	44 (64.7)	40 (69.0)

\* P = 0.026 compared with placebo group (log-rank test).  
† P = 0.011 compared with placebo group (log-rank test).  
‡ Censored patients were those who did not have relapse during study treatment or who were dropped from the study prematurely because of an adverse event.

Mesalamin Study Group. Ann Intern Med.1996;124:204-11

## 美沙拉嗪缓释剂治疗克罗恩病

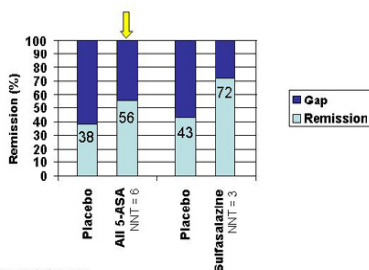
- 资料有限(由于病变的多样性)
- 存在争议
  - 以往资料认为有效
  - 最近得出不同结果

## 美沙拉嗪有效维持缓解



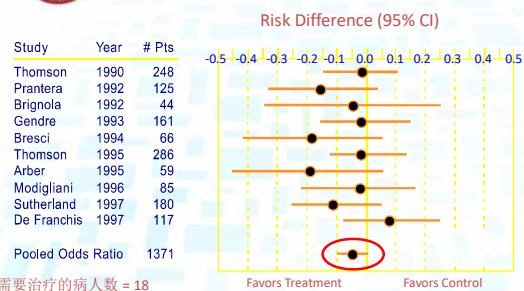
Kane S et al. Am J Med. 2003;114:39-43

## 5-ASA vs. Placebo in Maintenance of Remission of UC



NNT = number needed to treat  
Adapted from Bebb JR, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2004;28:143-9.

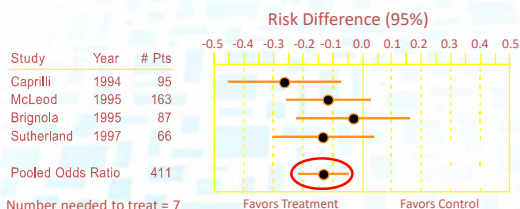
## 5-ASA在CD缓解维持中的作用



需要治疗的病人数 = 18

Adapted with permission from Camma C et al. Gastroenterology. 1997;113:1465.

## 5-ASA在CD术后维持治疗



Number needed to treat = 7

Adapted with permission from Camma C et al. Gastroenterology. 1997;113:1465.

## UC癌变监测

- UC治疗中的一个重要问题
  - 采用正确的疗法以减小其发展为结肠癌的危险
- 流行病学数据提示5-ASA可减小UC癌变危险
- 高危人群
  - 病程8~10年以上的广泛性结肠炎
  - 全结肠炎
  - 病程30~40年以上的左半结肠炎、直乙状结肠炎
  - 青少年发病者发生癌的危险性更大
  - 有结肠直肠癌家族史
- 监测性结肠镜检查, 至少两年1次
- 结肠不典型增生的监测计划可能减少癌肿危险



## 5-ASA Reducing the Risk of CRC

1980s, case control,  
102 UC/CRC cases vs. 102 UC controls  
Cases: consultant GIs across England and Wales  
Controls: Leicestershire IBD patient database (community)

	OR	95% CI
No or irregular 5-ASA use	1.0	-
Regular 5-ASA use over 5-10 years	0.19	0.06-0.61

**"Colorectal cancer risk in patients with UC can be substantially reduced by taking 5-ASA therapy on a regular basis"**

Eaden J et al. *Alliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53



## 2—20年荟萃分析研究显示

- 5-ASA能够降低结肠癌危险50%
- 规律服用5-ASA可以减少结肠癌的发生

Velayos FS et al *American Gastro* 2005;100:1345-53



## 5-ASA预防UC癌变的机制

- ☆ 抗炎作用可降低肠粘膜氧化应激反应
- ☆ 通过COX依赖和非依赖途径发挥抑制增生以及促进凋亡作用
  - ✓ 与Aspirin具有相似的结构
  - ✓ 与NSAIDs共享分子靶点
- ☆ 清除氧自由基



## summary

- Inflammation drives carcinogenesis
- IBD-associated CRC differs from sporadic
- 5-ASA's importance for IBD therapy
  - Anti-inflammatory
  - Chemopreventive



## 肾上腺皮质类固醇治疗IBD

- 适用于重症IBD-首选
- 足够的首次剂量
- 症状控制后缓慢减量
- 减药期间配合应用5-ASA
- 问题：激素耐药、激素抵抗  
不良反应



## 免疫抑制剂

### 最常用：

- 硫嘌呤类药物：AZA和6-MP

**其他免疫抑制剂** 对于AZA、6-MP治疗无效或不耐受者可选择的二线用药

- 甲氨蝶呤 (MTX)
- 环孢霉素A (CsA)
- 他克莫司 (tacrolimns, FK506)
- 霉酚酸酯 (mycophenolatemofetil, MMF)





## 硫嘌呤类药物 (AZA/6-MP)

### • 作用机制

- ①抑制嘌呤的合成最终抑制DNA和RNA的合成而发挥细胞毒性作用
- ②抑制T细胞和B细胞的增殖，导致细胞毒性T细胞和浆细胞的生成减少

### • 用法用量

AZA 欧美推荐的目标剂量为 1.5—2.5 mg/kg/d，  
 亚洲人种剂量 1 mg/kg/d

6-MP 欧美共识意见推荐的目标剂量为 0.5~1.5mg/kg/d

1. 目标剂量开始，用药过程中进行剂量调整
2. 低剂量开始，逐步增量至有效或目标剂量



- **应答时限**：AZA和6-MP 为慢作用药物，某些患者需用药3—6个月才能达到治疗的效应；在IBD急性复发时这些药物不能作为单一的治疗选择
- **临床适用**：维持缓解，减少激素依赖患者的激素用量
- **疗程和减量**：AZA或6-MP的疗程并不影响停止治疗后的复发率，但持续治疗有助于维持缓解，疗程一般不少于4年



### • 监护

- 用药期间应全程监测定期随诊
- 最初1个月内每周复查1次全血细胞，第2~3个月内每2周复查1次全血细胞，之后每月复查全血细胞，半年后全血细胞检查间隔时间可视情况适当延长，但不能停止；
- 最初3个月每月复查肝功能，之后视情况复查



- $WBC < 4 \times 10^9 / L$  或  $PLT < 120 \times 10^9 / L$ ，应**减量**直至参数恢复正常
- $WBC < 3 \times 10^9 / L$  或  $PLT < 80 \times 10^9 / L$  应**停药**直至参数恢复正常
- 肝脏的酶学指标超过正常上限50%时应**停用AZA或6-MP**直至各项指标恢复正常之后可再予小剂量的AZA或6-MP治疗



### TPMT基因型和(或)活性测定

- TPMT多态性预测AZA/6-MP的骨髓毒性
- 硫嘌呤类药物治疗出现骨髓毒性的比例为2.12%，其中0.3-0.5%为致命性
- 携带突变基因的患者发生风险更高，甚至导致死亡



## 甲氨喋呤 (MTX)

- 治疗AZA / 6-MP无效或不耐受UC患者的临床应答率可达48%~78%，MTX对CD诱导缓解和维持治疗均有效，但目前尚无充分证据支持MTX对维持UC缓解有效
- 推荐诱导缓解期MTX剂量为20—25 mg / 周肌肉注射，一般起效时间为8~12周
- 取得临床疗效，剂量减为每周15 mg → 0.5~1 mg / kg口服，每周1次



## 环孢素A (CsA)

### 作用机制

- 可竞争结合并抑制钙调蛋白依赖的神经钙蛋白，通过抑制Ca<sup>2+</sup>依赖性丝氨酸 / 苏氨酸磷酸酶活性，选择性抑制T细胞生长及IgE信号转导途径
- 特异性地抑制淋巴细胞的嘌呤合成途径中的次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (IMPDH) 的活性，因而具有强大的**抑制淋巴细胞增殖作用**
- 对淋巴细胞具有高度的选择性、非竞争性和可逆性的抑制效能、而对其他快速分裂的细胞抑制作用较弱
- 出现不良反应，停药后很快恢复



## 环孢素A (CsA)

- **用法:** 2~4mg/kg/d 静脉滴注。
- 起效时间3~5 d, 最大效应7~10d, 短期有效率达60%~80%, 可有效减少急诊手术率
- 有效者待症状缓解 → 口服 (不超过6个月) → 硫嘌呤类药物维持治疗;
- 4~7 d治疗无效者, 应及时转手术治疗。
- 使用期间需定期监测血药浓度, 严密监测不良反应。
- 以往服用过硫嘌呤类药物者的CsA短期和长期疗效显著差于未使用过硫嘌呤类药物者



### 副作用:

- 肾毒性: 血压及血肌苷升高;
- 机会性感染: 假单孢菌肺炎、巨细胞病毒感染等。

### 监测:

- CsA的剂量与临床疗效、剂量与毒性反应间无线性关系, 多类药物均可影响其血药浓度
- 监测血药浓度是关键, 维持 200—400ug / ml, 第1个月每周监测1次, 以后每2周监测1次



- **转换药物的所谓“拯救”治疗, 依然无效才手术治疗;**

①**环孢素A (CsA)** 重度UC经过7~10d 静脉注射糖皮质激素后症状不能缓解者应考虑静脉注射环孢素或手术

②**IFX:** 近年国外一项安慰剂对照研究提示IFX作为“拯救”治疗有效



## 病例

- 患者女, 38岁
- 反复腹痛、粘液血便5年
- 诊断: 溃疡性结肠炎复发 重症
- 治疗: 激素抵抗  
环孢素A诱导缓解或生物制剂: 类克



## 提出问题

为何没选择英孚利西单抗?

患者原因: 不了解; 疗效?

费用高

医生原因: 经验少

环孢素A与TNF单抗疗效比较?

生物治疗? 发展?



## 难治性UC的治疗现状

- 环孢素被证实对激素抵抗的UC患者短期有效，有效率高达80% [1-4]；
- 在认识到英夫力西单抗对UC有效之前，结肠切除术是环孢素治疗失败后唯一的治疗办法 [5]。

1. D'Haens G, et al. *Gastroenterology*, 2001,120:1323-9.
2. Van Assche G, et al. *Gastroenterology*, 2003,125:1025-31.
3. Garcia-Lopez S, et al. *Gastroenterol Hepatol*, 2005,28:607-17.
4. Hart AL, et al. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010,32:615-27.
5. Chaparro M, et al. *Aliment pharmacol Ther*, 2012,35:275-83.



5. 急性重度 UC：需入院治疗且对静脉应用糖皮质激素抵抗的重度 UC 患者，IFX 能减少 50% 的结肠切除率。IFX 与环孢素效果比较尚待考证。

有研究讨论了静脉应用糖皮质激素治疗失败的急性重度 UC 患者应用 5 mg/kg 单一剂量 IFX 的效果。90 d 观察期内 71% (17/24) 的患者避免了结肠切除术。但安慰剂组亦仅有 33% (7/21) 行手术治疗。说明药物急救策略的潜力及 IFX 和环孢素的效果比较仍需考证。诱导后继续应用 IFX 或硫唑嘌呤能减少复发，但尚不清楚哪种策略效果更佳。

世界胃肠病学会及欧洲克罗恩病和结肠炎组织关于炎症性肠病生物治疗的伦敦共识意见：起始、终止、药物选择及应答预测



## 英夫力西和环孢素治疗难治性炎症性肠病的近期疗效比较

难治性溃疡性结肠炎(UC)

6例应用英夫力西(IFX)；

6例应用CsA。

克罗恩病(CD) 6例 IFX治疗

杨欣艳 等.基础与临床 2013年09期



## 结果和结论

结果

UC: 14周时 IFX治疗和CsA,各有5例有效,1例无效。

30周时 6例IFX组中,3例有效,1例无效;6例CsA组中,4例有效,1例无效

CD:

14周时, 3 例有效,1例无效。

30周时, 4例有效,没有无效病例

**结论:**

IFX和CsA挽救性治疗难治性炎症性肠病的疗效相同



## Study Comparing Cyclosporine With Infliximab in Steroid-refractory Severe Attacks of Ulcerative Colitis (CYSIF)

- 115例激素抵抗重症UC
- 58例环孢素治疗, 57例英夫利昔单抗
- 将治疗第7天临床无应答、第7到98天之间出现病情复发、治疗出现严重不良反应而中断、不得已行外科手术及患者死亡都排除出实验组。

The Lancet, Volume 380, Issue 9857, Pages 1909 - 1915, 1 December 2012.



- 环孢素治疗组有35例/58病人治疗失败, 9例出现严重不良反应
- 英夫利昔单抗治疗组有31例/57患者治疗失败, 14例出现严重不良反应。
- 治疗效果上两组没有差异
- 在治疗对静脉激素治疗应答不佳的溃疡性结肠炎患者中:

**结论:** 环孢素并不比英夫利昔单抗更加有效

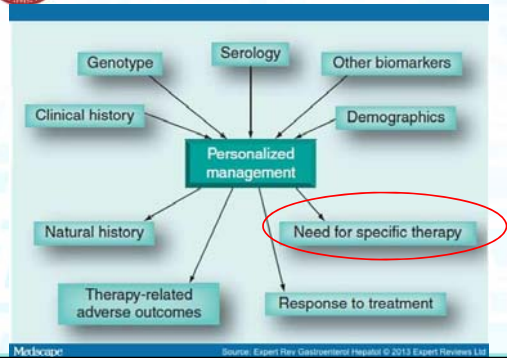


- Moskovitz等的研究显示,环孢素A(CSA)对于重症溃疡性结肠炎(UC)患者是一种有效的短期治疗方法,但在第7年时有88%的患者需要接受结肠切除术

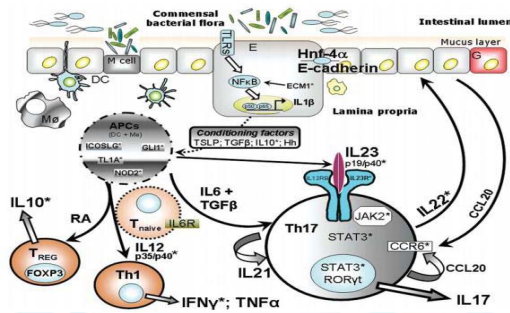
已经明确CSA对激素无效的UC患者有效,但3年以上的长期疗效尚不清楚。



## Personalizing therapy for IBD



## Inflammatory Pathogenesis of IBD



Inflamm Bowel Dis • Volume 17, Number 3, March 2011

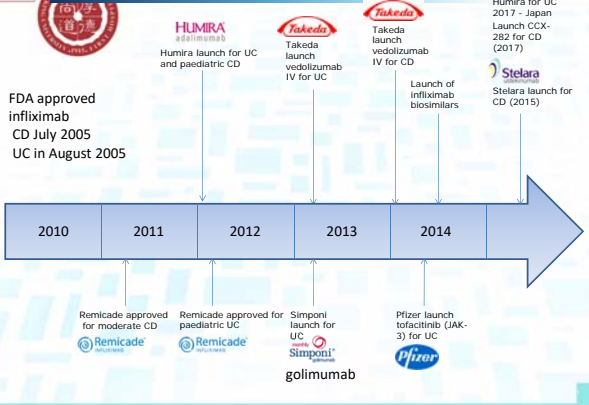


Table 1. Status of Selected Clinical Development Programs of Novel Therapeutic Approaches in IBD

	Cytokines/growth factors	Adhesion molecules/chemokines	T cells
Approved (in US)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-TNF mAb (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-α4 integrin mAb (natalizumab)</li> </ul>	
In clinical development	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-IL-12/23 mAb</li> <li>• Anti-IL-23 mAb</li> <li>• Anti-IL-17</li> <li>• IL-6 inhibitors</li> <li>• Other TNF inhibitors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-α4β7 mAb</li> <li>• Anti-β7 mAb</li> <li>• Anti-MADCAM mAb</li> <li>• CCR9 antagonist</li> </ul>	
No longer in clinical development (failed)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-10</li> <li>• IL-11</li> <li>• Soluble TNF receptors</li> <li>• IL-1 receptor antagonist</li> <li>• Anti-interferon-γ mAb</li> <li>• GM-CSF</li> <li>• Keratinocyte growth factor</li> <li>• Oral IL-12 inhibitor</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• CTLA4 Ig</li> <li>• Anti-CD3 mAb</li> <li>• Anti-CD25 mAb</li> </ul>



## Biologic launch timeline, 2010–2017



## 组织学愈合

- “很多年来, 组织学愈合在克罗恩病中都是不可能的。”
- “只有在抗肿瘤坏死因子 (anti-TNF) 药物治疗后, 我才观察到组织学愈合。”



Robert Riddell



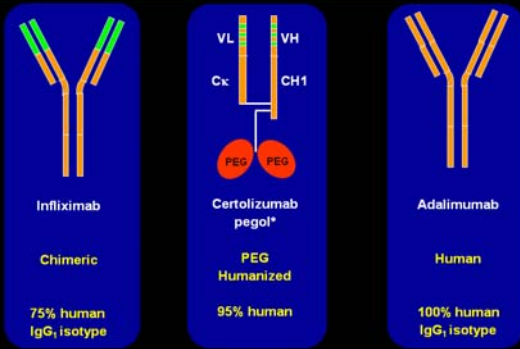
## FDA 生物学抗体命名方法

- Mab=单抗; xi= 嵌合体; zu= 人源化; li= 免疫调节; tu= 抗肿瘤; ci= 心血管; U = 人; O = 鼠
- 英夫利昔单抗 inf-li-xi-mab  
(人、鼠嵌合单抗)
- 阿达木单抗 adalimumab 全人单抗,
- 聚乙二醇化赛妥珠单抗 certo li-zu-mab pegol 人源化单抗Fab段。



- 抗炎细胞因子抗体制剂  
--肿瘤坏死因子单抗  
**Infliximab、Adalimumab、Certolizumab、Golimumab**  
--其他  
**Dersalazine、HMPL-004和Ozoralizumab (ATN-103)**

## Constructs of the anti-TNF biologic agents



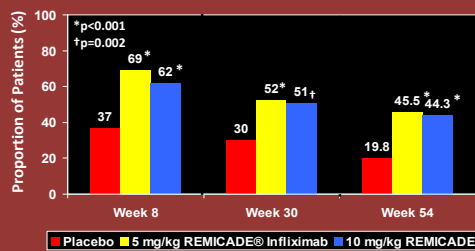
## 英夫利西单抗

- 适应征:
- 中度以上活动性CD，对糖皮质激素依赖或免疫抑制剂治疗无效或不能耐受者；
- 具有预后不良的高危因素，如年龄小于40岁，初期需使用皮质激素、合并肛周病变者；
- 具有术后复发的高危因素，如穿透型CD、经历2次以上手术者。

-----英夫利西单抗治疗克罗恩病推荐方案（2011）  
中华消化杂志，2011,31（12）：822-824



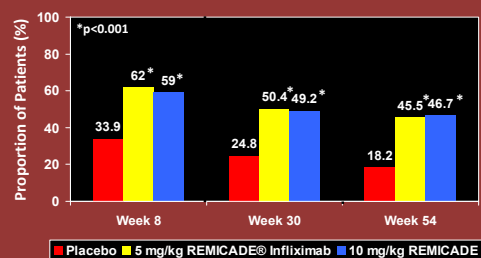
## ACT1 研究:用药第8, 30和54周 临床有效率



Rutgeerts P et al. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-2476.



## ACT 1研究:用药第8, 30和54周 粘膜愈合率



Rutgeerts P et al. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-2476.



### 禁忌症:

- 肠腔CD合并纤维狭窄性梗阻不伴有炎症活动者（如CRP升高）。
- 感染和疫苗接种
- 肿瘤和其他禁忌（重症心衰，脱髓鞘病变等）

-----英夫利西单抗治疗克罗恩病推荐方案（2011）  
中华消化杂志，2011,31（12）：822-824



### 使用方法

- 1、诱导缓解和维持治疗
- 2、联合用药  
开始1年内联合IFX与免疫抑制剂可提高临床缓解与粘膜愈合率，但长期合用有增加机会性感染和淋巴瘤风险，应避免在年轻患者中长期两药合用。



### 3、停药指征

对IFX维持达一年保持无激素缓解伴粘膜愈合及CRP正常可以停用IFX继续免疫抑制剂维持治疗。

-----英夫利西单抗治疗克罗恩病推荐方案（2011）  
中华消化杂志，2011,31（12）：822-824



### Most Antibodies to Infliximab Develop Within First Year of Treatment

- 125 patients with inflammatory bowel disease with infliximab. 58(46%) developed antibodies, and 52 (90%) of these did so within the first 12 months of therapy.
- The incidence of antidrug antibodies was similar between patients receiving episodic/interrupted therapy and those receiving scheduled therapy---规律治疗
- the scheduled-therapy group, the antidrug antibody-free interval was significantly longer for patients who were also receiving an immunomodulator than in those who were receiving infliximab monotherapy.—联合免疫调节药



### adalimumab (Rx) – Humira

#### Crohn Disease

Reduction of signs and symptoms and induction and maintenance of clinical remission in adults with moderately to severely active Crohn disease who have had inadequate response to conventional therapy; may be used in patients who have lost response to or are intolerant of infliximab

#### Ulcerative Colitis

Treatment of ulcerative colitis unresponsive to immunosuppressants (eg, corticosteroids, azathioprine, 6-mercaptopurine [6-MP])



### Golimumab approved for moderate-to-severe UC

- In May 2013, the FDA approved a new indication for golimumab (**Simponi**; Janssen Biotech) for the treatment of adults with moderate-to-severe UC that is resistant to prior treatment or requires continuous steroid therapy.<sup>[1]</sup>
- 200 mg subcutaneously injected at week 0, followed by 100 mg at week 2 and then by 100 mg every 4 weeks thereafter.

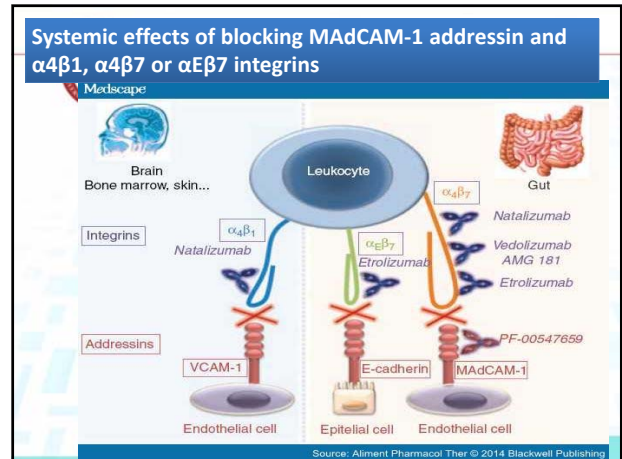
Brooks M. FDA approves new indication for Simponi. *Medscape Medical* monthly News [serial online]. May 15, 2013; Accessed May 19, 2013.



• 抗白细胞黏附分子制剂

**Natalizumab**

**Vedolizumab**



Current anti-adhesion molecules: manufacturers, targets and current status

Drug	Manufacturers	Target	Admin	Disease CD	UC
Natalizumab	Antegren (Tysabri); Elan (Biogen-Idec)	$\alpha_4$	iv	Approved in USA <sup>a</sup>	Pilot study (+/-) <sup>b</sup>
Vedolizumab	Millennium Pharmaceuticals	$\alpha_4\beta_7$	iv	Phase 3 (+/-)	Phase 3 (+)c
AMG181	Amgen	$\alpha_4\beta_7$	iv/sc	Phase 1 (ongoing) Phase 2 (discontinued)d	Phase 1 (ongoing) Phase 2 (discontinued)d
Etrolizumab (rhuMab $\beta_7$ )	Genentech	$\beta_7$	iv/sc	-	Phase 2 (+)
PF-00547659	Pfizer	MAdCAM-1	iv/sc	Phase 1 and 2 (ongoing)	Phase 1 (+) Phase 1 and 2 (ongoing)
AJM300	Ajinomoto	$\alpha_4$	Oral	-	Phase 1 (+/-)
Alicaforsen	ISIS Pharmaceuticals	ICAM-1	Oral	Phase 3 (+/-)	Phase 2 (+)
CCX282-B	ChemoCentryx Inc	CCR9	Oral	Phase 3 (discontinued)e	-

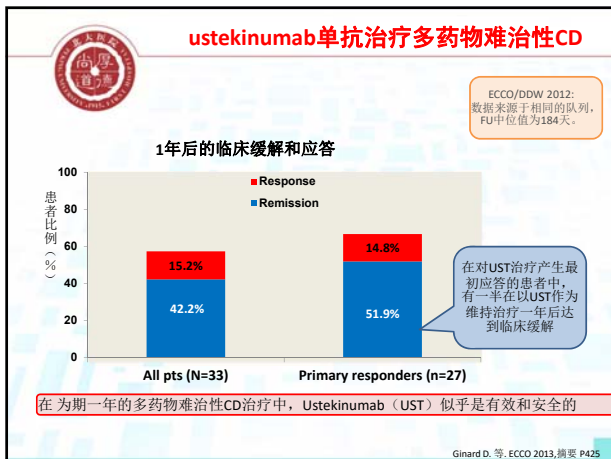
**Natalizumab (Tysabri)**

- Recombinant humanized IgG4-1C mab
- preventing the accumulation of lymphocytes by blocking the effects of integrin.
- Approved by the FDA,
- Natalizumab is an IV medication that has shown efficacy in Crohn disease, but it is not as effective as anti-TNF agents.
- progressive multifocal leukoencephalopathy

**Vedolizumab**

- vedolizumab (*Entyvio*, Takeda Pharmaceuticals) for adults with moderate to severe uc or CD who fail to respond to or cannot tolerate steroids, suppressants, or TNF- $\alpha$
- Humanized immunoglobulin G1 mab
- binds exclusively to the  $\alpha_4\beta_7$  integrin.
- III期临床试验

- --抗IL12/23 P40单抗:  
**Ustekinumab** 优特克单抗
- --欧洲最新研究:  
**Infliximab**治疗出现银屑病样皮损有效



- 抗IL-6受体抗体制剂  
Tocilizumab 托西单抗
- 抗T细胞制剂  
人源性抗CD3单克隆抗体 (Visilizumab)

- 其他治疗**
- 益生菌
  - 抗生素
  - 营养治疗
  - 沙力度胺
  - 白细胞吸附
  - 干细胞移植
  - 粪便微生物移植
  - 中医中药
  - .....

- 肠道微生态制剂**
- IBD发病可能与肠道正常菌丛免疫耐受缺失有关
  - 乳酸杆菌株、双歧杆菌株可上调肠道IgA及抗炎因子的分泌
  - 微生态制剂具有保护性免疫作用

- UC到底能否给予营养支持治疗?**  
----共识意见更多强调CD
1. 营养不良或有风险的患者
    - 重度营养不良
    - 中度营养不良预计营养摄入不足>5d
    - 营养状况正常但有营养风险 (NSR-2002评分>=3分) 者
    - 合并营养摄入不足, 生长发育迟缓及停滞的儿童青少年
  2. 围手术期患者

- 营养支持治疗诱导和维持缓解**
- 成人活动期CD EN作为诱导缓解治疗。
  - 不推荐使用EN诱导或维持UC缓解。
  - 儿童、青少年活动期CD诱导缓解首选EN
  - 生长发育迟缓或停滞的儿童, 推荐以EN维持缓解





## 其他治疗

- 益生菌
- 抗生素
- 营养治疗
- 沙力度胺
- 白细胞吸附
- 干细胞移植
- 粪便微生物移植
- 中医中药
- .....



谢谢!