·综述·

溃疡性结肠炎靶向治疗药物研究进展

齐宜广,王　慧,胡长平*
(中南大学湘雅药学院,长沙 410013)

[摘要] 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未完全阐明的慢性、复发性炎症性肠病,其发病机制涉及遗传易感性、环境、肠道菌群失衡及免疫应答异常等多重因素。UC 在全球范围内的发病率呈上升趋势,尤其在新兴工业化国家增长迅速。随着对疾病病理过程认识的加深,治疗策略也不断演进,从传统的广谱免疫抑制向靶向治疗与个体化治疗转变。近年来,生物制剂和小分子靶向药物显著改善了中重度 UC 的治疗格局,包括抗肿瘤坏死因子-α 抗体、抗白细胞介素-23 抗体、抗整合素抗体等生物制剂以及 Janus 激酶抑制剂、鞘氨醇 1-磷酸盐受体拮抗剂、整合素拮抗剂等小分子靶向药物。本文重点对新型靶向药物进行综述,以期为 UC 患者的临床应用和创新药物研发人员的研究方向提供参考。

[关键词] 溃疡性结肠炎;靶向治疗;生物制剂;小分子药物
[中图分类号] R972.6　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)15-1612-08

Advances in targeted therapeutic agents for ulcerative colitis

QI Yi-guang, WANG Hui, HU Chang-ping*
(*Xiangya School of Pharmaceutical Sciences*, *Central South University*, *Changsha* 410013, *China*)

[**Abstract**] Ulcerative colitis (UC) is a chronic, relapsing inflammatory bowel disease with an etiology that has not yet been fully elucidated. Its pathogenesis involves multiple factors, including genetic susceptibility, environmental influences, intestinal microbiota dysbiosis, and abnormal immune responses. In recent years, the incidence of UC has shown a rising trend worldwide, with particularly rapid growth in newly industrialized countries. As understanding of the disease pathophysiology deepens, the treatment strategies have evolved from traditional broad-spectrum immunosuppression to targeted and personalized therapies. The biologics and small-molecule targeted drugs have significantly transformed the therapeutic landscape for moderate-to-severe UC, including biologics such as anti-tumor necrosis factor-α antibodies, anti-interleukin-23 antibodies, and anti-integrin antibodies, as well as small molecules such as Janus kinase inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor antagonists, and integrin antagonists. This review focuses on novel targeted therapies, providing a reference for their clinical applications in UC patients and future research on innovative drug development.

[**Key words**] ulcerative colitis; targeted therapy; biologics; small-molecule drugs

1　引言

1.1　溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)临床特征与流行病学　UC 是一种累及结直肠黏膜的慢性复发性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液血便、腹痛、里急后重等,病情较重的患者还可伴有不同程度的全身症状,包括体质量减轻、发热、心动过速、乏力甚至恶心和呕吐等。根据蒙特利尔(Montreal)分型的病变范围可分为直肠炎、左半结肠炎和广泛结肠炎,病程呈反复发作与缓解交替的特征,严重者可出现中毒性巨结肠、肠穿孔、下消化道大出血、肠黏膜上皮内瘤变以及癌变等并发症[1]。

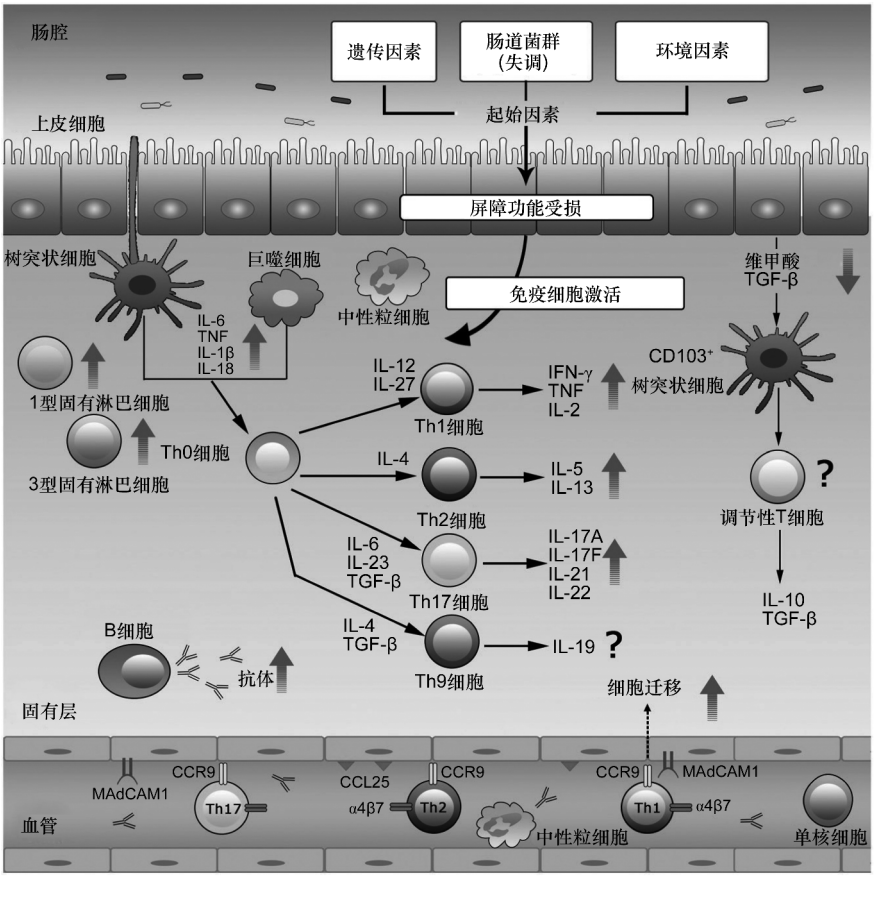
流行病学数据显示,UC 在全球范围内的发病率

[作者简介] 齐宜广,男,博士研究生,主要从事新型给药系统研究。E-mail:346469693@qq.com。
[通讯作者] *胡长平,男,博士,教授,主要从事药理学研究。E-mail:huchangping@csu.edu.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.15.006

和患病率呈持续上升趋势，尤其在亚太地区和新兴工业化国家增长迅速。2023 年，北美地区 UC 患病率为 0.4%（约 150 万患者），年发病率 15/10 万[2]。中国大陆地区的流行病学研究不多，但现有的流行病学数据表明 IBD 的发病率和患病率均呈快速上升趋势。根据 2014 年中国疾病预防控制中心数据统计，2005—2014 年间中国 IBD 累积病例约 35 万，到 2025 年 IBD 患者将达到 150 万例[3]。

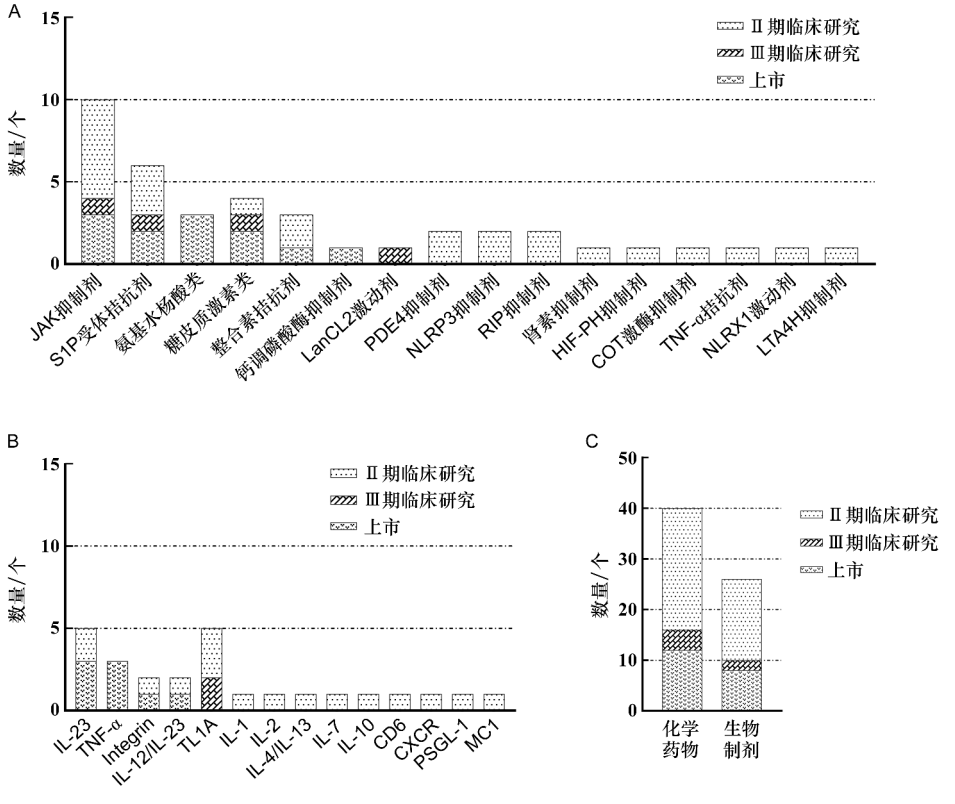
1.2 UC 发病机制概述 UC 发病机制尚未完全明确，目前认为其涉及多因素相互作用，包括遗传易感性、肠道菌群失衡、黏膜屏障功能缺陷以及免疫调控异常等。在遗传易感背景下，肠道菌群失调及黏膜屏障功能缺陷导致细菌及其代谢产物异常暴露，触发免疫系统过度激活，造成免疫失衡。活化的 T 细胞和巨噬细胞释放肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、IL-17、IL-23 等促炎因子，形成持续的炎症级联反应。同时，整合素 α4β7 和 S1P 受体 1 介导的淋巴细胞归巢异常，使炎症细胞不断聚集于肠黏膜，进一步放大局部炎症。最终，促炎与抗炎机制失衡形成恶性循环，导致 UC 的慢性、复发性炎症特征[4-6]。UC 是一种由多因素驱动的慢性炎症性疾病，其核心在于免疫系统对肠黏膜的异常攻击，过程涉及抗原识别、免疫细胞活化、炎症因子释放及免疫调节失衡等环节。黏膜免疫反应失调是 UC 的核心驱动因素，其特征是先天免疫系统改变、效应 T 细胞激活、B 细胞和抗体产生增加、促炎介质产生增加。细胞因子驱动的炎症反应的不适当激活和维持以及调节机制和抗炎细胞因子[如 IL-10 和转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）]的减少使其缺乏控制，导致慢性肠道炎症。此外，肠道炎症显示黏膜地址素细胞黏附分子-1（mucosal addressin cell adhesion molecule-1，MAdCAM-1）表达增加，导致肠道特异性 T 细胞向固有层的募集增加，并使炎症循环永久化，导致慢性组织损伤和上皮损伤[5]。参与 UC 发病机制的关键先天性和适应性免疫细胞以及受影响黏膜中各种细胞亚群产生的细胞因子见图 1。



IFN-γ：干扰素-γ，interferon-γ；CCR：趋化因子受体，chemokine receptor

图 1 UC 免疫病理机制[5]

1.3 UC 治疗药物上市及在研概览 UC 治疗从早期的对症治疗逐步发展到生物制剂和小分子药物的精准靶向治疗,治疗理念也从单纯缓解症状转向实现临床缓解、内镜黏膜愈合的“达标治疗”。UC 的治疗药物涵盖氨基水杨酸类、糖皮质激素类和广谱免疫抑制剂等传统药物以及多种靶向免疫治疗的新型药物,包括 Janus 激酶(Janus kinase,JAK)抑制剂、S1P 受体拮抗剂、整合素拮抗剂等小分子靶向药物以及抗 TNF 抗体、抗 IL-23 抗体、抗整合素抗体等生物制剂[7]。在研药物集中于优化现有靶点或开发新通路调节剂,旨在提高疗效、减少不良反应并改善给药便利性。治疗 UC 的上市及在研药物情况见图 2。



数据来源于 Cortellis 数据库;A:化学药物研发情况;B:生物制剂研发情况;C:UC 新药研发概览

图 2 UC 上市及在研药物情况

2 治疗 UC 的小分子靶向药物

随着对 UC 发病机制的了解不断深入,越来越多可阻断炎症因子相关信号通路的小分子靶向治疗药物被研发出来,多种作用机制药物已通过临床试验验证,其中包括 JAK 抑制剂、S1P 受体拮抗剂以及整合素拮抗剂。上述各靶点上市及进入临床中后期研发阶段药物见表 1。

表 1 治疗 UC 的主要小分子靶向药物

机制	药物	研发公司	作用靶点	UC 研发阶段	关键临床数据(药物 *vs* 安慰剂)
JAK 抑制剂	托法替尼(tofacitinib)	辉瑞公司	JAK1/JAK3	上市(2018 年)	52 周临床缓解率(34.3% *vs* 11.1%[8])
	菲戈替尼(filgotinib)	吉利德公司	JAK1	上市(2021 年)	58 周临床缓解率(37.2% *vs* 11.2%[9])
	乌帕替尼(upadacitinib)	艾伯维公司	JAK1	上市(2022 年)	52 周临床缓解率(52% *vs* 12%[10])
	艾玛昔替尼	恒瑞公司	JAK1	Ⅲ期临床试验	—
	WXFL-10203614	无锡福欣医药公司	JAK1	Ⅱ期临床试验	—

续表 1

机制	药物	研发公司	作用靶点	UC 研发阶段	关键临床数据(药物 *vs* 安慰剂)
	LNK-01003	凌科药业公司	JAK1	Ⅱ期临床试验	—
	FZJ-003	上海复旦张江公司	JAK1	Ⅱ期临床试验	—
	TLL-018	杭州高光制药公司	JAK1/TYK2	Ⅱ期临床试验	—
	OST-122	Oncostellae Sl 公司	JAK3/TYK2	Ⅱ期临床试验	—
	扎索替尼	武田公司	TYK2	Ⅱ期临床试验	—
S1P 受体拮抗剂	奥扎莫德(ozanimod)	百时美施贵宝公司	S1P1/S1P5	上市(2021 年)	52 周临床缓解率(37% *vs* 18.5%[11])
	伊曲莫德(etrasimod)	辉瑞公司	S1P1/S1P4/S1P5	上市(2023 年)	52 周临床缓解率(32.5% *vs* 7.6%[12])
	JMKX-000189	济民可信公司	S1P1	Ⅲ期临床试验	—
	tamuzimod	Ventyx 公司	S1P1	Ⅱ期临床试验	—
	amiselimod	Salix 公司	S1P1	Ⅱ期临床试验	—
	icanbelimod	康乃德生物公司	S1P1/S1P5	Ⅱ期临床试验	—
整合素拮抗剂	甲基卡泰司特(carotegrast methyl)	EA Pharma 公司、Kissei 公司	α4β7/α4β1	上市(2022 年)	24 周临床缓解率(30% *vs* 19%[13])
	GS-1427	吉利德公司	α4β7	Ⅱ期临床试验	—
	LY-4268989	礼来公司	α4β7	Ⅱ期临床试验	—

数据来源于 Cortellis 数据库

2.1 JAK 抑制剂 JAK 是细胞因子受体信号转导通路的关键分子,哺乳动物 JAK 家族包括 4 个成员:JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase 2,TYK2)。JAK 信号通路由 3 个部分组成:细胞因子受体、JAK 激酶和信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)。JAK-STAT 信号通路对多种炎症因子起到调控作用,如 IL-2、IL-6、IL-12、IL-23、IFN-γ 等[14]。UC 的发病机制与免疫细胞异常激活和炎症因子持续释放密切相关,其中 JAK-STAT 信号通路在介导多种细胞因子的下游效应中起关键作用。JAK 抑制剂通过阻断该通路,抑制促炎细胞因子信号转导,从而减少 T 细胞、巨噬细胞及自然杀伤细胞(NK 细胞)活化,降低炎症级联反应,最终减轻肠黏膜炎症反应。

第 1 代 JAK 酶抑制剂属于“泛 JAK 酶抑制剂”,其中辉瑞公司的托法替尼是首个获批的口服小分子 JAK 抑制剂(非选择性 JAK1/3 抑制,对 JAK2 也有一定抑制作用),2018 年被美国 FDA 批准用于治疗中重度 UC。临床研究表明其给药 52 周后较安慰剂组可显著改善 UC 患者的临床缓解率(34.3% *vs* 11.1%),但存在感染(带状疱疹、结核)和血栓风险[8,14-15]。由于靶向 JAK2 与 JAK3 有明显的安全性局限及风险,第 2 代 JAK 酶抑制剂均为选择性 JAK1 抑制剂。目前已上市的第 2 代 JAK 酶抑制剂与托法替尼相同,均具有广泛的适应证,其中吉利德公司的菲戈替尼对 JAK1 的选择性是 JAK2 的 2.8 倍、JAK3 的 81 倍[16],在 UC 临床试验中显示出良好疗效与耐受性,其给药 58 周后较安慰剂组可显著改善患者临床缓解率(37.2% *vs* 11.2%)[9],欧盟等地区已于 2021 年批准使用;而艾伯维公司的乌帕替尼对 JAK1 的选择性是 JAK2 的 2.5 倍、JAK3 的 49 倍[17],Ⅲ期临床试验数据显示其给药 52 周后较安慰剂组可显著改善 UC 患者的临床缓解率(52% *vs* 12%)[10],已于 2022 年获美国 FDA 批准。安全性方面,相较托法替尼,选择性 JAK1 抑制剂可能在降低全身免疫抑制和血栓风险方面更具优势,但仍须长期安全性监测。新一代的 JAK 酶抑制剂则主要聚焦于选择性 TYK2 抑制剂以及 JAK1/TYK2 双重抑制剂等新靶点药物,选择性抑制 TYK2 激酶干扰 IL-12、IL-23、IFN-I 等信号通路,阻断 Th1/Th17 相关炎症反应,具有比广谱 JAK 抑制剂更高的靶向性和潜在安全性。总的来说,JAK 抑制剂作为口服小分子药物,具有起效快、依从性高、适用于生物制剂抵抗或不耐受患者等优势,为 UC 治疗提供了新的选择,但如何在疗效与安全性之间取得平衡仍是未来研究的重要方向。

2.2 S1P 受体拮抗剂 S1P 是一种具有生物活性的鞘脂类信号分子,通过激活细胞表面的 G 蛋白偶

联受体发挥作用,S1P 受体广泛表达于多种器官和组织的淋巴管内皮细胞,有 5 种受体亚型(S1PR1 ~ S1PR5),受体激活后可触发一系列信号事件,控制广泛的生物学过程,如淋巴细胞迁移、内皮细胞通透性、血管生成以及细胞分化、增殖、存活和凋亡[18]。UC 患者中,S1P 受体介导淋巴细胞归巢异常,过量活化的 T 细胞、B 细胞持续进入肠道黏膜,加剧局部炎症和组织损伤。S1P 受体拮抗剂通过抑制淋巴细胞从淋巴结释放,降低炎症细胞在肠道的聚集,从源头缓解黏膜炎症。已有临床试验证实 S1P 受体调节剂治疗 UC 的安全性和有效性,可为 UC 临床治疗提供依据。

S1P 受体调节剂最早用于多发性硬化症的治疗,芬戈莫德(fingolimod)是靶向 S1P 的首个创新药物,但属于“泛 S1P 受体调节剂”,具有严重心动过缓及房室传导阻滞的不良反应,该不良反应可能与 S1PR3 相关[18],后来开发的药物逐渐向选择性 S1P 受体拮抗剂的方向发展。

目前 S1P 受体拮抗剂中已被批准用于 UC 治疗的药物包括奥扎莫德及伊曲莫德。奥扎莫德选择性作用于 S1PR1/5,是首个获批用于治疗 UC 的 S1P 受体拮抗剂,于 2021 年获美国 FDA 批准用于治疗中重度 UC,临床试验证实其较安慰剂组可显著提高 UC 患者的临床缓解率(37% *vs* 18.5%)和内镜改善率(45.7% *vs* 26.4%)[11]。伊曲莫德选择性作用于 S1PR1/4/5,52 周Ⅲ期临床研究数据显示其对 UC 患者治疗作用显著,临床缓解率(32.5% *vs* 7.6%)和内镜改善率(39.1% *vs* 13.2%)较安慰剂组均显著提高[12,19]。与芬戈莫德相比,选择性 S1P 受体拮抗剂的心血管不良反应明显改善[18]。另外,还有多种 S1P 受体调节剂处于临床研发阶段,其主要优化方向包括更高的选择性及更低的给药频率,在做到提升安全性的同时改善患者依从性。

2.3 整合素拮抗剂 整合素是由 α 和 β 亚基组成的异二聚体跨膜蛋白,其结构包括 3 个部分:负责与细胞外基质蛋白或细胞间配体结合的胞外结构域、固定在细胞膜上的跨膜区以及胞质尾部。胞质尾部虽无 TYK 活性,但可与多种信号分子相互作用,参与“内向外(inside-out)”与“外向内(outside-in)”信号转导[20]。这种双向信号传递特性使得整合素不仅是细胞黏附受体更是信号转导的核心分子,从而具有多种生理功能,包括细胞黏附与迁移、免疫调控、细胞存活与信号转导以及组织稳态与修复等。整合素种类很多,针对整合素的靶向治疗已在 UC 中获得成功的主要是 α4β7 整合素。α4β7 整合素主要表达于 T 细胞、B 细胞和树突状细胞等,可结合特定蛋白 MadCAM-1,介导淋巴细胞向肠道的归巢,是肠道免疫的重要组成部分[21]。UC 患者中,α4β7 整合素介导淋巴细胞归巢异常,导致大量致炎 T 细胞积聚于肠黏膜,加重局部炎症。靶向 α4β7 整合素,阻断该通路可抑制淋巴细胞向肠道黏膜的定向归巢,减少局部炎症。

目前上市的小分子整合素拮抗剂是甲基卡泰司特,2022 年在日本批准上市,适用于对 5-氨基水杨酸疗效不佳的中度 UC 患者[22]。甲基卡泰司特是一种前药,甲酯官能团被水解为有生物活性的羧酸形式,通过阻断 α4β1、α4β7 整合素分别与血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)、MAdCAM-1 的结合,减少炎症细胞向肠道炎症区域的迁移,从而减轻症状。在一项针对中度 UC 患者的Ⅲ期临床试验中,结果显示:与安慰剂组相比,接受甲基卡泰司特治疗的患者在第 24 周的内镜改善率显著提高(55% *vs* 28%)[13]。甲基卡泰司特对 α4β1、α4β7 整合素均有抑制作用,α4β1 较 α4β7 有更广泛的组织分布,选择性抑制 α4β7 可精准针对肠道炎症,可能避免干扰其他组织的正常免疫功能,后续多个处于临床研发的药物也为选择性整合素 α4β7 拮抗剂,包括吉利德公司的 GS-1427 和礼来公司的 LY-4268989,这 2 个药物均处于Ⅱ期临床试验阶段。

3 治疗 UC 的生物制剂

UC 发病机制复杂,涉及遗传、环境、免疫等多种因素的相互作用。尽管 UC 无法完全治愈,但通过有效的治疗手段可实现症状缓解、黏膜愈合及生活质量的改善。近年来,生物制剂的出现为 UC 治疗带来了革命性的变化,显著提高了疗效和患者生活质量。生物制剂是一类通过生物技术制备的药物,具有高度的靶向性和特异性,主要通过调节免疫系统的异常反应发挥抗炎作用,从而减轻 UC 患者的肠道炎症。目前,已有多种生物制剂被批准用于 UC 治疗,包括 TNF-α 抗体、IL-23 抗体、IL-12/IL-23 抗体、整合素抗体、IL-12/23 抗体等,见表 2。

表 2 UC 治疗的主要生物制剂

机制	药物	研发公司	UC 研发阶段	关键临床数据(药物 *vs* 安慰剂)
TNF-α 抗体	阿达木单抗(adalimumab)	艾伯维公司	上市(2003 年)	52 周临床缓解率(17% *vs* 9%[23])
	英夫利昔单抗(infliximab)	杨森公司	上市(2005 年)	54 周临床缓解率(42% *vs* 20%[24])
	戈利木单抗(golimumab)	杨森公司	上市(2009 年)	54 周临床缓解率(32% *vs* 18%[25])
IL-23 抗体	古塞奇尤单抗(guselkumab)	杨森公司	上市(2017 年)	44 周临床缓解率(50% *vs* 19%[26])
	利生奇珠单抗(risankizumab)	艾伯维公司	上市(2019 年)	52 周临床缓解率(37.6% *vs* 25.1%[27])
	米吉珠单抗(mirikizumab)	礼来公司	上市(2023 年)	40 周临床缓解率(49.9% *vs* 25.1%[28])
	picankibart	信达公司	Ⅱ期临床试验	—
IL-12/IL-23 抗体	乌司奴单抗(ustekinumab)	杨森公司	上市(2019 年)	44 周临床缓解率(38.4% *vs* 24.0%[29])
	AK-101	康方生物公司	Ⅱ期临床试验	—
整合素抗体	维得利珠单抗(vedolizumab)	武田公司	上市(2014 年)	52 周临床缓解率(41.8% *vs* 15.9%[30])
	SPY-001	Spyre 公司	Ⅱ期临床试验	—

数据来源于 Cortellis 数据库

3.1 TNF-α 抗体 TNF-α 是一种具有广泛生物学活性的促炎细胞因子,在免疫调节、炎症反应、细胞凋亡、代谢调控及组织修复等生理和病理过程中发挥关键作用。其主要由活化的巨噬细胞产生,T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞以及某些类型的内皮细胞和上皮细胞等在受到特定刺激后也能分泌 TNF-α。TNF-α 是 UC 患者肠道炎症的核心因子,能够激活 NF-κB 与 MAPK 信号,诱导多种炎症因子级联反应,并促进上皮细胞凋亡与屏障破坏[31]。TNF-α 抗体药物通过特异性结合并中和 TNF-α,阻断其与受体的相互作用,从而抑制炎症级联反应,缓解 UC 患者的黏膜损伤和临床症状。

英夫利昔单抗是首个上市的 TNF-α 抑制剂,于 1998 年获美国 FDA 批准用于中重度克罗恩病治疗,2005 年扩展至 UC 适应证,给药方式为静脉输注。英夫利昔单抗是一种人-鼠嵌合抗 TNF-α 单克隆抗体,与 TNF-α 结合具有高亲和力,不易解离,从而导致 TNF-α 失去生物活性,使炎症得到缓解,促进消化道黏膜修复,Ⅲ期临床试验数据显示其治疗 54 周后较安慰剂组可显著改善 UC 患者的临床缓解率(42% *vs* 20%)[2,24]。由于英夫利昔单抗是人-鼠嵌合抗体,其鼠源性成分存在免疫原性问题,在临床应用中可能导致患者产生抗药物抗体(antidrug antibodies,ADA),尤其是中和抗体。ADA 的产生可能影响药物疗效,导致疗效降低甚至增加不良反应的风险。因此后续进入全人源化迭代产品的开发,包括 2003 年上市的阿达木单抗和 2009 年上市的戈利木单抗,二者均为全人源化 TNF-α 抗体,免疫原性更低,患者使用过程中产生 ADA 的风险更低,长期疗效更稳定。除此之外,阿达木单抗和戈利木单抗均为皮下注射[2],患者可自行操作,依从性提高。

3.2 IL-23 抗体 IL-23 是一种重要的异二聚体促炎细胞因子,属于 IL-12 细胞因子家族,主要由巨噬细胞和树突细胞产生。IL-23 由 p19 亚基(特异性亚基)和 p40 亚基(与 IL-12 共享)组成,通过与受体复合物(IL-23R 和 IL-12Rβ1)结合,激活 JAK2 和 TYK2,进一步磷酸化信号转导子和转录激活子(STAT3 和 STAT4),从而驱动 Th17 细胞分化和效应因子表达。该通路具有多重生理功能,一方面可促进 TH17 细胞分化:STAT3 的磷酸化对 TH17 细胞发育至关重要,IL-23 通过该通路诱导 TH17 细胞增殖和分化,产生 IL-17A、IL-17F、IL-22 等促炎细胞因子;另一方面可调节免疫反应:IL-23 连接先天免疫和适应性免疫,参与早期局部免疫反应,诱导 IFN-γ 产生,增强抗细胞内病原体免疫,激活 NK 细胞,促进 T 细胞增殖和调节抗体产生[32]。UC 患者中 IL-23 水平显著升高,是推动黏膜炎症持续的重要驱动力。IL-23 抗体药物可特异性靶向 IL-23 的 p19 亚基,抑制 IL-23/Th17 轴的过度激活,减少 IL-17 和 IL-22 分泌,降低肠道炎症及组织破坏[2]。

已上市用于 UC 治疗的 IL-23 单克隆抗体包括古塞奇尤单抗、利生奇珠单抗和米吉珠单抗,三者均属于人源化单克隆抗体。古塞奇尤单抗是首个上市的 IL-23 单克隆抗体,由强生公司研发,2017 年获得美国 FDA 批准上市,目前用于治疗银屑病、银屑病关节炎、UC 等自身免疫性疾病,Ⅲ期临床试验数据显示其给药 44 周后较安慰剂组可显著改善 UC 患

者临床缓解率(50% *vs* 19%)和内镜改善率(52% *vs* 19%)[26]。利生奇珠单抗由艾伯维公司研发,2019年获批上市,用于包括UC在内的多种自身免疫性疾病的治疗,Ⅲ期临床试验数据显示其给药52周后较安慰剂组可显著改善UC患者的临床缓解率(37.6% *vs* 25.1%)和内镜改善率(48.3% *vs* 31.7%)[27]。米吉珠单抗由礼来公司研发,于2023年获批上市,用于中重度UC和克罗恩病的治疗,Ⅲ期临床试验数据显示其给药40周后较安慰剂组可显著改善UC患者的临床缓解率(49.9% *vs* 25.1%)和内镜缓解率(58.6% *vs* 29.1%)[28]。

3.3 IL-12/IL-23抗体 IL-12是一种由p35和p40亚基通过二硫键连接形成的异源二聚体细胞因子,属于IL-12家族,主要由活化的单核巨噬细胞、树突状细胞等抗原呈递细胞产生。IL-12与IL-12R结合后能激活下游TLR、CLR、JAK-STAT和PI3K/Akt等多个信号通路,对Th1细胞、NK细胞、巨噬细胞和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)等均有重要调节作用,可促进Th1细胞分化和增殖、增强NK细胞活性和细胞毒性、提高巨噬细胞的吞噬和杀菌能力、激活和增强CTLs的功能并促进其记忆形成,在免疫调节中发挥核心作用[13]。在UC患者中,肠道微生物刺激树突状细胞过度分泌IL-12,激活固有免疫细胞,引发炎症;IL-12通过激活JAK-STAT信号通路,促进Th1细胞分泌IFN-γ等促炎因子,加重肠道炎症[2]。

IL-23也属于IL-12细胞因子家族,虽然二者都是重要的促炎细胞因子,但其在UC发病机制中发挥的作用不同,IL-12主要促进Th1细胞分化,诱导IFN-γ分泌;IL-23则主要作用于Th17细胞,促进IL-17等炎症因子分泌。因此,IL-12/IL-23双抗可阻断IL-12和IL-23与受体的结合,对Th1和Th17细胞介导的炎症反应均可抑制,从而发挥广谱的抗炎作用。同时,IL-12和IL-23共享p40亚基,使得IL-12/IL-23双抗药物的研发成为可能。2009年,强生公司的乌司奴单抗获批上市,这是全球首款IL-12/23抑制剂,用于治疗银屑病,后扩展至克罗恩病、UC等多种自身免疫性疾病。乌司奴单抗通过靶向IL-12和IL-23的p40亚基,阻断这2种细胞因子的信号传导,从而抑制炎症反应。Ⅲ期临床试验数据显示,其给药44周后较安慰剂组可显著改善UC患者的临床缓解率(38.4% *vs* 24.0%)和内镜改善率(43.6% *vs* 28.6%),且安全性良好[29]。另外,康方生物公司的依若奇单抗(ebdarokimab)也是一种靶向p40亚基的IL-12/IL-23抑制剂,UC适应证处于Ⅱ期临床试验阶段。

3.4 整合素抗体 整合素可介导淋巴细胞向肠道的归巢,在UC发病机制中发挥重要作用,整合素抗体阻断该通路可抑制淋巴细胞向肠道黏膜的定向归巢,减少局部炎症。目前唯一获批用于UC治疗的整合素抗体为武田公司的维得利珠单抗,是一种特异性靶向α4β7整合素的人源化单克隆抗体药物,通过阻断淋巴细胞向肠道迁移,减少炎症反应,于2014年由美国FDA获批上市,用于中重度UC和克罗恩病患者的治疗。Ⅲ期临床试验数据显示,其给药52周后较安慰剂组可显著改善UC患者的临床缓解率(41.8% *vs* 15.9%)[30]。除此之外,α4β7整合素单抗药物SPY-001的UC适应证处于Ⅱ期临床试验阶段。SPY-001是一种新型的皮下注射单克隆抗体,半衰期长于维得利珠单抗。

4 结语

UC是一种主要累及结直肠的慢性炎症性疾病,具有"复发-缓解"特征[33-34],目前虽无治愈方法,但近年来治疗手段取得了显著进步。除氨基水杨酸类、糖皮质激素及免疫抑制剂等传统药物外,多款靶向免疫通路的小分子药物与生物制剂已成功应用于临床,使UC治疗进入精准调控的新阶段。未来研究方向将聚焦于多靶点联合治疗策略,通过协同调控免疫炎症网络以提升疗效并降低耐药风险。同时,基于多组学与分子标志物的个体化用药指导有望成为UC治疗的重要趋势,实现患者分型精准化、疗效预测可量化与不良反应可控化。随着新型靶点的不断发现和转化医学的深入发展,UC的治疗正从单一免疫抑制向机制驱动的精准免疫调节转变,未来有望实现长期缓解乃至疾病改写的治疗目标。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年 西安)[J]. 胃肠病, 2024, 29(3): 145-173.

[2] GROS B, KAPLAN GG. Ulcerative colitis in adults: a review [J]. *Jama*, 2023, 330(10): 951.

[3] KAPLAN GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(12): 720-727.

[4] KOBAYASHI T, SIEGMUND B, LE BERRE C, *et al*. Ulcerative colitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6: 74.

[5] AHLUWALIA B, MORAES L, MAGNUSSON MK, *et al*. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(4): 379-389.

[6] HIGASHIYAMA M, HOKARI R. New and emerging treatments

for inflammatory bowel disease[J]. *Digestion*, 2023, 104(1): 74 – 81.
[7] WANGCHUK P, YESHI K, LOUKAS A. Ulcerative colitis: clinical biomarkers, therapeutic targets, and emerging treatments [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(10): 892 – 903.
[8] SANDBORN WJ, SU chinyu, SANDS BE, *et al*. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1723 – 1736.
[9] FEAGAN BG, DANESE S, LOFTUS EV Jr, *et al*. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10292): 2372 – 2384.
[10] DANESE S, VERMEIRE S, ZHOU W, *et al*. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials [J]. *Lancet*, 2022, 399(10341): 2113 – 2128.
[11] SANDBORN WJ, FEAGAN BG, D'HAENS G, *et al*. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(14): 1280 – 1291.
[12] AKRAM A, AHMED M, FARHAN K, *et al*. Safety and efficacy of S1P receptor modulators for the induction and maintenance phases in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine*, 2024, 103(36): e39372.
[13] MATSUOKA K, WATANABE M, OHMORI T, *et al*. AJM300 (carotegrast methyl), an oral antagonist of α4-integrin, as induction therapy for patients with moderately active ulcerative colitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *SSRN Journal*, 2021, 7(7): 648 – 657.
[14] CHEN ZH, JIANG P, SU D, *et al*. Therapeutic inhibition of the JAK-STAT pathway in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2024, 79: 1 – 15.
[15] TAXONERA C. Editorial: real-world safety of tofacitinib in ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(3): 368 – 369.
[16] VAN ROMPAEY L, GALIEN R, VAN DER AEM, *et al*. Preclinical characterization of GLPG0634, a selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases[J]. *J Immunol*, 2013, 191(7): 3568 – 3577.
[17] PARMENTIER JM, VOSS J, GRAFF C, *et al*. *In vitro* and *in vivo* characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494)[J]. *BMC Rheumatol*, 2018, 2(1): 23.
[18] VERSTOCKT B, VETRANO S, SALAS A, *et al*. Sphingosine 1-phosphate modulation and immune cell trafficking in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(6): 351 – 366.
[19] SANDBORN WJ, VERMEIRE S, PEYRIN-BIROULET L, *et al*. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies[J]. *Lancet*, 2023, 401(10383): 1159 – 1171.
[20] CHASTNEY MR, KAIVOLA J, LEPPÄNEN VM, *et al*. The role and regulation of integrins in cell migration and invasion[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(2): 147 – 167.
[21] SLACK RJ, MACDONALD SJF, ROPER JA, *et al*. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 60 – 78.
[22] DHILLON S. Carotegrast methyl: first approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(9): 1011 – 1016.
[23] SANDBORN WJ, VAN ASSCHE G, REINISCH W, *et al*. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(2): 257 – 265. e3.
[24] RUTGEERTS P, SANDBORN WJ, FEAGAN BG, *et al*. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2462 – 2476.
[25] SANDBORN WJ, FEAGAN BG, MARANO C, *et al*. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 96 – 109. e1.
[26] RUBIN DT, ALLEGRETTI JR, PANÉS J, *et al*. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies[J]. *Lancet*, 2025, 405(10472): 33 – 49.
[27] LOUIS E, SCHREIBER S, PANACCIONE R, *et al*. Risankizumab for ulcerative colitis: two randomized clinical trials[J]. *JAMA*, 2024, 332(11): 881 – 897.
[28] D'HAENS G, DUBINSKY M, KOBAYASHI T, *et al*. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(26): 2444 – 2455.
[29] SANDS BE, SANDBORN WJ, PANACCIONE R, *et al*. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13): 1201 – 1214.
[30] FEAGAN BG, RUTGEERTS P, SANDS BE, *et al*. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 699 – 710.
[31] SOUZA RF, CAETANO MAF, MAGALHÃES HIR, *et al*. Study of tumor necrosis factor receptor in the inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(18): 2733 – 2746.
[32] VERSTOCKT B, SALAS A, SANDS BE, *et al*. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(7): 433 – 446.
[33] 宋旭华, 魏世举, 张相安. 中药调控芳香烃受体治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2026, 43(12): 2139 – 2150.
[34] 姚筱朵, 祖国秀, 沈悦, 等. 基于生物信息学和机器学习的溃疡性结肠炎活动期与非活动期特征基因及靶向中药预测研究[J]. 中国医药导刊, 2025, 27(3): 247 – 256.

编辑:姚佳敏/接受日期:2026 – 01 – 13