

·综述·

乌帕替尼治疗克罗恩病的研究进展

樊慧丰¹, 周秀彦²

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院消化科, 山西 太原 030000)

摘要: 克罗恩病(CD)是一种进展性、破坏性、复发缓解性的慢性炎症性肠病,随着疾病进展会导致不可逆性的肠道结构改变和功能损害,造成肠腔狭窄、瘘管形成和肛周病变,严重影响患者的生活质量。目前有多项临床研究证实乌帕替尼可改善CD患者的预后。本综述从乌帕替尼治疗CD的作用机制、临床应用、药物安全性等方面总结其相关研究进展,乌帕替尼可提高CD患者的临床缓解率及内镜反应率,对改善CD患者的长期结局具有重要意义,为CD患者的生物制剂治疗提供新的思路。

关键词: 乌帕替尼; 克罗恩病; 发病机制; 疗效; 药物安全性

中图分类号: R574 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2023)06-0925-06

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0606

Research Progress of Upadacitinib in the Treatment of Crohn's Disease

FAN Hui-feng¹, ZHOU Xiu-yan²

(1. Second Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; 2. Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Correspondence to: ZHOU Xiu-yan; E-mail: ZXY-13934559156@163.com

Abstract: Crohn's Disease (CD) is a destructive, relapsing and remitting chronic inflammatory bowel disease that usually progresses to irreversible intestinal structural and functional changes, such as intestinal lumen stenosis, fistula formation and perianal lesions, severely affecting the quality of life of patients. This review summarized the research progress on the mechanism, clinical application and safety of upadacitinib in the treatment of CD. Upadacitinib can increase the clinical remission and endoscopic response rates in patients with CD, improve the long-term outcome of CD patients and provide a new idea for the treatment of CD patients by using biological agents.

Key words: upadacitinib; Crohn's Disease; pathogenesis; curative effect; drug safety

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(6): 925-930]

克罗恩病(Crohn's Disease, CD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,该病最常见的病变部位是回肠末端,但几乎可累及从口腔到肛门的整个消化道,表现为复发跨壁炎症,呈节段、跳跃性分布,病程呈进行性及破坏性。目前西方国家CD的发病率处于较高水平,已接近或达到平台期,而我国的发病率近几年呈现快速增长趋势。CD的发病机制尚不明确,但目前观点认为是环境因素、免疫系统、遗

传易感性及宿主微生物群变化相互作用的结果。CD的发病可能与JAK/STAT信号通路失调有关,Janus激酶(JAK)是调节多种直接参与胃肠道炎症的促炎细胞因子信号转导通路的关键^[1-2]。CD可在任何年龄发病,我国以15~35岁的青壮年多见,无性别差异。该病的主要临床表现为慢性腹痛、腹泻、肠梗阻、肛周病变及包括关节、皮肤、眼等的肠外表现。在儿童患者中,还可能出现生长发育迟缓

收稿日期:2023-07-12

作者简介:樊慧丰,第一作者,研究方向:炎症性肠病,E-mail:fhfyxds@163.com;周秀彦,通信作者,主任医师,硕士生导师,

E-mail: ZXY-13934559156@163.com

的现象。黏膜愈合是首要的治疗目标^[3],可以降低CD的复发率、住院率、手术率和恶变率,达到黏膜愈合的患者预后更好。其治疗分为诱导缓解和维持缓解两方面,主要包括调节生活方式、监测炎症活动度、营养支持、药物治疗及手术治疗。其中,药物治疗是主要的治疗方式,目前克罗恩病治疗的主流药物包括5-氨基水杨酸制剂(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)和糖皮质激素(简称激素),免疫抑制剂如硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素A等,以抗肿瘤坏死因子(TNF)开始的生物治疗时代预示着我们将以更有效的方式诱导和维持临床缓解,针对不同靶点的生物制剂如抗黏附分子、抗白细胞介素-12/23(IL-12/23)、JAK抑制剂等逐渐被应用于临床治疗,虽然目前针对细胞因子的生物制剂已经有效改善了克罗恩病患者的生存质量,但仍有部分治疗无反应或者反应差的患者,以及因为出现严重的不良反应而停药的患者。JAK抑制剂是一种小分子靶向药物,第一代JAK抑制剂选择性较差,全面抑制会带来很多副作用^[4];第二代JAK抑制剂选择性较好,在抑制与疾病相关的特定信号通路的同时,可维持其他细胞因子功能不受影响,副作用大为减少^[5]。乌帕替尼为第二代JAK抑制剂,选择性和可逆性抑制JAK1受体^[6],已于今年4月获欧盟委员会批准用于治疗中重度活动性CD成人患者,这些患者对一种或多种肿瘤坏死因子阻滞剂反应不足或不耐受^[7]。

1 乌帕替尼治疗CD的作用机制

1.1 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT是一种进化保守的信号转导通路,

将多种细胞外细胞因子激动信号传导至细胞核,通过靶基因表达调控适当的细胞反应。它由配体-受体复合物、JAK和转录激活因子(signal transducer and activators of transcription, STAT)组成^[8]。JAK家族有4个成员,包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2^[9]。JAK蛋白可与多种细胞因子受体结合。根据细胞因子受体同源区(CHR)序列的差异,分为I类细胞因子(IL-2R家族、IL-3R家族、IL-6R家族、IL-12R/IL-23R)受体和II类细胞因子(IL-10R家族、IFN-R家族)^[10-12]。细胞因子受体组成及相应配体详见表1。经典的JAK-STAT信号通路是通过细胞因子与同源受体结合而发挥其生物学效应,JAK激活导致构象变化,进一步引起级联磷酸化反应,最终导致STAT蛋白磷酸化,然后同源或异源二聚化的STAT从细胞质移位到细胞核中调节基因转录^[13]。参与调节基本免疫过程,包括T细胞的发生、增殖、分化及B细胞的功能;以及参与维持肠道上皮屏障功能、造血功能、生长发育和新陈代谢过程的调控^[14-15]。

在炎症性肠病的发病机制中,JAK/STAT通路参与了许多炎症途径,这些途径的主要特征是效应T细胞和调节T细胞之间的平衡失调,关键细胞因子包括IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-12/23、IL-22、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、IFN- γ ^[16-17]。这些细胞因子通过JAK/STAT通路诱导了一系列下游促炎细胞因子的表达,新产生的促炎细胞因子再次通过JAK/STAT通路产生效应^[18-19]。促炎细胞因子过度激活会刺激效应T细胞的转录活性,导致肠黏膜屏障功能障碍^[20-21]。

表1 细胞因子及其各自的细胞因子受体家族
Table 1 Cytokines and their Cytokine receptor families

Receptors	Cytokines (Ligand)	JAK
IL-2R Family	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	JAK1, JAK3
IL-3R Family	IL-3, IL-5	JAK2
IL-6R Family	IL-6, IL-11, IL-12, IL-23, IL-27, IL-35	JAK1, JAK2, TYK2
IFN-R Family	IFNs(IFN- α , - β , - γ)	JAK1, JAK2, TYK2
IL-10R Family	IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26	JAK1, JAK3, TYK2
IL-12/IL-23	IL-12, IL-23	JAK2, TYK2

1.2 乌帕替尼抑制JAK/STAT信号通路的机制

阻断JAK-STAT信号通路已经被证明在其他免疫介导的炎症条件下有效,JAK1与许多T细胞衍生的细胞因子有关,而这些细胞因子与炎症性肠病有关。JAK1是一种广泛表达的下游信号换能器,在细胞因子与受体的结合中起关键作用^[22]。JAK1缺失也被证明会使IL-15信号失调,导致自然杀伤细胞成熟不足^[23]。JAK/STAT通路的多样性及其对免疫和肠道黏膜屏障功能影响的可变性使JAK变得更加复杂,这意味着选择性更好的JAK抑制剂对于CD的治疗更具吸引力。乌帕替尼是一种口服的JAK1选择性抑制剂,对JAK1的选择性是JAK2的74倍^[24]。乌帕替尼可下调与CD病有关的多种促炎细胞因子,包括白介素IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21和IFN- γ ,抑制了炎症的发生。有研究表明,乌帕替尼可调节抗TNF难治性CD患者黏膜病变的炎症通路,包括炎性成纤维细胞和表达IFN- γ 的细胞毒性T细胞^[25-26]。

2 乌帕替尼的药物代谢动力学

乌帕替尼是一种口服非免疫原性的小分子药物,分子量为389.38 g/mol。乌帕替尼口服后吸收迅速,口服生物利用度为74%,空腹给药与进食后给药的血药浓度的差异并无统计学意义^[27-28]。乌帕替尼具有双指数和剂量比例的药动学特征,在摄入后1-2 h达到血药浓度峰值,功能半衰期约为4 h。乌帕替尼约80%经过肝脏代谢,参与的肝酶如细胞色素P450 3A4(CYP3A4)和CYP 2D6,余20%经肾脏代谢^[29-30]。因此,CYP3A4的强抑制药和强诱导药会对乌帕替尼的疗效产生影响^[31]。肾功能损害对乌帕替尼的药代动力学影响有限。因此,轻度、中度、重度肾功能损害的患者使用时并不需要调整剂量^[32]。综上所述,乌帕替尼具有口服给药、吸收快、半衰期短、无免疫原性、不产生耐药抗体等优点。

3 乌帕替尼在CD中的应用

对于CD,药物治疗的目的主要是减轻腹痛、使大便次数正常化、内镜下溃疡愈合。在乌帕替尼治疗CD效果评价中,大多数采用临床缓解率及内镜反应率来评价,有研究提出CD患者的总体幸福感

与临床缓解及临床应答有显著联系^[33],也有采用健康相关生活质量(Health-Related Quality of Life, HRQOL)和工作效率的改善率进行评估。

2023年5月25日,《新英格兰杂志》(NEJM)发表了乌帕替尼用于克罗恩病诱导和维持治疗的三期试验结果,由两项诱导试验U-EXCEL、U-EXCEED和一项维持试验U-ENDURE组成的三期临床试验,其中,诱导试验为12周、维持试验为52周。在诱导试验中,按照试验组和安慰剂组2:1的比例随机分为两组,试验组接受45 mg QD乌帕替尼药物治疗。完成了诱导期并且有临床反应的受试者,再随机分为3组,1组为安慰剂组,另2组分别给予了15 mg QD、30 mg QD乌帕替尼药物治疗,在U-EXCEL、U-EXCEED试验中接受安慰剂及45 mg乌帕替尼的患者的临床缓解率分别为29.1%和49.5%、21.1%和38.9%,内镜反应率分别为13.1%和45.5%、3.5%和34.6%,在U-ENDURE试验组接受安慰剂、15 mg、30 mg乌帕替尼的患者的临床反应率分别为15.1%、37.3%、47.6%,内镜反应率分别为7.3%、27.6%、40.1%^[34]。这项临床试验表明乌帕替尼在诱导和维持治疗在临床缓解及内镜反应方面均显著优于安慰剂。乌帕替尼可有效实现和维持中重度克罗恩病的临床缓解和内镜反应,无论先前的生物治疗是否失败。

在Peyrin-Biroulet等^[35]的一项随机双盲二期临床试验(CELEST研究),包括16周的诱导期和36周的维持期,在诱导期内,研究组共纳入220例患者,其中安慰剂组37例,试验组39例、37例、36例、36例和35例患者分别接受3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD乌帕替尼药物治疗,有180例患者完成了诱导期,其中94例为临床应答者,再随机分为4组分别为32例、14例、29例、19例,分别给予了3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg QD乌帕替尼药物治疗,诱导试验中,安慰剂、接受24 mg QD乌帕替尼、其余组实现炎症性肠病生活质量问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)应答的比例分别为24%、49%-57%、26%-39%;维持试验中,实现IBDQ应答的比例更大。IBDQ由32个项目组成,该量表从肠道、情感、社会、系统四个维度对炎症性肠病患者进行评估,总分在32-224分之间,评分越高,HRQOL越好。在这项实验中,中至重度的活动性CD患者在接受乌帕替尼16周的诱导治疗及36周的维持治疗后,其生活质量及工作效率显著改善。本研究首次报

道了JAK抑制剂对CD患者HRQOL和工作效率的影响,乌帕替尼对HRQOL和工作效率产生了积极的影响。

Sandborn等^[36]开展了一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量范围的研究,包括16周的诱导试验和36周的维持试验,首先,将纳入研究的220例患者随机分为6组,分别给予安慰剂及3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD乌帕替尼药物治疗,完成了诱导期的患者再随机分为3组,分别给予了3 mg BID、12 mg BID、24 mg QD乌帕替尼药物治疗,接受安慰剂、3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD乌帕替尼的患者的临床缓解率分别为11%、13%、27%、11%、22%和14%,在后续的维持期,接受3 mg BID、12 mg BID、24 mg BID、24 mg QD乌帕替尼的患者的内镜缓解率分别为10%、8%、8%、22%、14%。在这项研究中,乌帕替尼治疗中重度活动性CD的临床缓解率及内镜缓解率均优于安慰剂,且有显著的剂量-反应关系。诱导治疗有效的患者,继续予乌帕替尼维持治疗可持续在临床缓解、内镜反应方面获益。在既往治疗失败的活性性CD患者中,继续使用乌帕替尼可能会诱导并维持较长时间的缓解。

D'Haens等^[37]开展了一项持续96个月的二期多中心研究,其研究人群分为完成了52周的CELEST研究和CELEST开放标签扩展(open-label extension, OLE)研究的CD患者。纳入到后续CELEST OLE研究中,根据CELEST研究期间接受的剂量,接受3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID和24 mg QD乌帕替尼速释剂治疗的患者再予乌帕替尼缓释剂15 mg QD,如果在第4周观察时发现对乌帕替尼缓释剂15 mg QD失去反应的患者将剂量调整为30 mg QD(剂量增加组);根据CELEST OLE研究期间接受的剂量,接受12 mg BID和24 mg BID乌帕替尼速释剂治疗的患者再予乌帕替尼缓释剂30 mg QD。在0周至30个月期间,接受15 mg QD、30 mg QD乌帕替尼缓释剂及剂量增加组的临床缓解率分别为61%、54%、55%;第24个月接受15 mg QD、30 mg QD乌帕替尼缓释剂及剂量增加组的内镜反应率分别为68%、67%、40%。此项研究的观察期长达30个月,对于TNF治疗失败的患者,长期使用乌帕替尼治疗可实现持续的临床缓解及内镜改善。

上述研究是基于多个国家多个地区的临床研究,另有两项网络荟萃分析^[38-39]均表明乌帕替尼诱导治疗中重度CD患者在疗效和耐受性方面表现最

好,优于其他生物疗法。以上研究均证明乌帕替尼是治疗中重度活动性CD的有效药物,每日一次的口服给药可提高患者的依从性,另外,可以实现临床症状的持续缓解,并能达到内镜下黏膜愈合,提高CD患者的幸福感。

4 乌帕替尼药物安全性

研究表明,乌帕替尼在CD患者的治疗中常见的不良反应包括头痛、CD恶化、腹痛、恶心、呕吐、痤疮、带状疱疹、严重感染、非严重感染、机会性感染、贫血、中性粒细胞减少和肌酸激酶升高^[40-42]。上呼吸道感染(包括鼻咽炎)是JAK1抑制剂最常见的非严重感染性不良反应^[43-44],尿路感染也很常见。水痘带状疱疹病毒的再激活是JAK抑制剂最常见的感染性并发症,一项综合了25项试验的荟萃分析^[45]表明,与安慰剂相比乌帕替尼45 mg QD给药在统计学上会增加罹患带状疱疹的风险,并且风险随着剂量的增加而递增,通过疫苗接种及抗病毒治疗可实现有效解决^[34,46]。值得一提的是,接受JAK抑制剂治疗的患者禁用活疫苗,可以使用重组疫苗,并且应在开始治疗前至少4周进行接种^[47]。机会性感染包括耶氏肺孢子虫肺炎、巨细胞病毒感染和食管念珠菌感染。中性粒细胞减少和肌酸激酶升高呈剂量依赖效应^[48],尚无横纹肌溶解症案例的报道。上述不良反应无严重症状或导致终止治疗。出现严重感染的几率很低,最常见的严重感染是胃肠道感染,如肛周脓肿。CD恶化是乌帕替尼维持治疗期间报告最频繁的不良事件。罕见的不良反应如非黑色素瘤皮肤癌、胸腺恶性肿瘤、转移性卵巢癌、结肠癌、乳腺浸润性小叶癌、心肌梗死、肠系膜血栓性静脉炎、感染性休克等。

5 结语

CD是一种进行性疾病,会随着时间的推移而恶化,甚至出现严重并发症而需要紧急手术治疗。我国对于CD的治疗仍存在很大的不足,临床上5-ASA和激素的使用率分别为70%和50%左右^[49]。乌帕替尼通过阻断JAK/STAT途径,抑制多条炎症通路,进而阻止CD的复发及进展。乌帕替尼诱导和维持CD患者的疗效显著,不论先前治疗失败的生物制剂类型和剂量如何。但在治疗过程中仍有

一些患者因不良反应而停药。总体而言,致命性不良反应出现率极低,许多不良反应并不产生严重症状而导致停药。因此,乌帕替尼对于CD患者的治疗大有裨益。乌帕替尼已在全球多个国家被批准用于CD的治疗,2019年乌帕替尼于我国上市,

2023年6月30日被中国国家药品监督管理局批准用于中重度克罗恩病患者的治疗,目前国内尚未见到乌帕替尼治疗CD的临床研究,所以需要大规模的临床试验评估乌帕替尼在我国人群中的疗效和安全性。

参考文献

- [1] Cordes F, Foell D, Ding JN, et al. Differential regulation of JAK/STAT-signaling in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(28): 4055.
- [2] 李冰洋,刁娜,刘馨宇,等.全肠内营养治疗对克罗恩病患者血浆氨基酸水平的影响[J].*中华炎症肠病杂志(中英文)*, 2023, 7(3): 255-260.
Li BY, Diao N, Liu XY, et al. The influence of exclusive enteral nutrition on plasma amino acid levels in patients with Crohn's disease [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2023, 7(3): 255-260.
- [3] 黄梓城,程文捷,唐健,等.英夫利西单抗治疗时机对克罗恩病透壁愈合的影响[J].*中华炎症肠病杂志(中英文)*, 2022, 6(4):312-316.
Huang ZC, Cheng WJ, Tang J, et al. Effect of timing of infliximab treatment on transmural healing of Crohn's disease [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2022, 6(4):312-316.
- [4] 张悦,吴莎莎,张红杰.克罗恩病患者最新药物选择研究进展[J].*中国新药与临床杂志*, 2021, 40(9): 618-623.
Zhang Y, Wu SS, Zhang HJ. Advances in drug selection for patients with Crohn's disease [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2021, 40(9): 618-623.
- [5] Danese S, Argollo M, Le Berre C, et al. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter? [J]. *Gut*, 2019, 68(10): 1893-1899.
- [6] White JR, Phillips F, Monaghan T, et al. novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(12): 1610-1622.
- [7] Roskoski Jr R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2023 update [J]. *Pharmacol Res*, 2022: 106552.
- [8] Yamamoto-Furusho J. Inflammatory bowel disease therapy: blockade of cytokines and cytokine signaling pathways [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(4): 187-193.
- [9] Harris C, Cummings J. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2021, 60: ii45-ii51.
- [10] Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, et al. JAK - STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(6): 323-337.
- [11] Wang L, Hu Y, Song B, et al. Targeting JAK/STAT signaling pathways in treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70: 753-764.
- [12] Kim JW, Kim SY. The era of Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease treatment [J]. *Intern J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11322.
- [13] Nakase H. Understanding the efficacy of individual Janus kinase inhibitors in the treatment of ulcerative colitis for future positioning in inflammatory bowel disease treatment [J]. *Immunol Med*, 2023, 46(3): 121-130.
- [14] Danese S, Peyrin-Biroulet L. Selective tyrosine kinase 2 inhibition for treatment of inflammatory bowel disease: new hope on the rise [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(12): 2023-2030.
- [15] Grossberg LB, Papamichael K, Cheifetz AS. emerging drug therapies in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(7): 789-804.
- [16] Herrera-Deguisse C, Serra-Ruiz X, Lastiri E, et al. JAK inhibitors; a new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1089099.
- [17] Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, et al. A comprehensive overview of globally approved JAK inhibitors [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1001.
- [18] Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways [J]. *NAT REV IMMUNOL*, 2007, 8(9): 967-974.
- [19] Wang J, Zhao X, Wan YY. Intricacies of TGF- β signaling in Treg and Th17 cell biology [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023: 1-21.
- [20] Zorzi F, Monteleone I, Sarra M, et al. Distinct profiles of effector cytokines mark the different phases of Crohn's disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54562.
- [21] Wei L, Chen Z, Lv Q. Mucosal-associated invariant T cells display both pathogenic and protective roles in patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Amino Acids*, 2023: 1-9.
- [22] Macchi P, Villa A, Giliani S, et al. Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID) [J]. *Nature*, 1995, 377(6544): 65-68.
- [23] Witalisz-Siepracka A, Klein K, Prinz D, et al. Loss of JAK1 drives innate immune deficiency [J]. *Front Immunol*, 2019, 9: 3108.
- [24] Garrido I, Lopes S, Macedo G. Hit the road JAK! the role of new oral treatment in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(12): 2010-2022.
- [25] Aguilar D, Revilla L, Garrido-Trigo A, et al. Randomized controlled trial substudy of cell-specific mechanisms of Janus

- Kinase 1 inhibition with upadacitinib in the Crohn's disease intestinal mucosa: analysis from the CELEST study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(12): 1999–2009.
- [26] Misselwitz B, Juillerat P, Sulz M, et al. Emerging Treatment Options in Inflammatory Bowel Disease: Janus Kinases, Stem Cells, and More [J]. *Digestion*, 2020: 69–82.
- [27] Mohamed MEF, Jungerwirth S, Asatryan A, et al. Assessment of effect of CYP3A inhibition, CYP induction, OATP1B inhibition, and high-fat meal on pharmacokinetics of the JAK1 inhibitor upadacitinib [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 83(10): 2242–2248.
- [28] Ma C, Battat R, Dulai PS, et al. Innovations in oral therapies for inflammatory bowel disease [J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1321–1335.
- [29] Gilardi D, Gabbiadini R, Allocca M, et al. PK, PD, and interactions: the new scenario with JAK inhibitors and SIP receptor modulators, two classes of small molecule drugs, in IBD [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(9): 797–806.
- [30] Ma C, Jairath V, Castele NV. Pharmacology, efficacy and safety of JAK inhibitors in Crohn's disease [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2019, 38: 101606.
- [31] 丁海欧, 王攀. Janus 激酶抑制剂巴瑞替尼和乌帕替尼的药理机制及临床应用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(18): 2713–2717.
- Ding HO, Wang P. Study on the pharmacological mechanisms and clinical applications of Janus kinase inhibitors baricitinib and upadacitinib [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39(18): 2713–2717.
- [32] Mohamed MEF, Trueman S, Feng T, et al. Characterization of the effect of renal impairment on upadacitinib pharmacokinetics [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(6): 856–862.
- [33] Sandborn WJ, Lewis JD, Panes J, et al. Association Between Proposed Definitions of Clinical Remission/Response and Well-Being in Patients With Crohn's Disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(3): 444–451.
- [34] Loftus Jr EV, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(21): 1966–1980.
- [35] Peyrin-Biroulet L, Louis E, Loftus EV, et al. Quality of life and work productivity improvements with upadacitinib: phase 2b evidence from patients with moderate to severe Crohn's disease [J]. *Adv Ther*, 2021, 38: 2339–2352.
- [36] Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus Jr EV, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2123–2138. e2128.
- [37] D'haens G, Panés J, Louis E, et al. Upadacitinib was efficacious and well-tolerated over 30 months in patients with Crohn's disease in the CELEST Extension Study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(10): 2337–2346. e2333.
- [38] Rokkas T, Ekmektzoglou K, Niv Y. Comparative efficacy and tolerability of janus kinase inhibitor therapies for moderate to severe Crohn's disease: a network meta-analysis [J]. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2021, 30(3): 388–397.
- [39] Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis [J]. *Gut*, 2023, 72(2): 264–274.
- [40] Clarke B, Yates M, Adas M, et al. The safety of JAK-1 inhibitors [J]. *Rheumatology*, 2021, 60(Supplement_2): ii24–ii30.
- [41] Solitano V, Vuyuru SK, Macdonald JK, et al. Efficacy and safety of advanced oral small molecules for inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis [J]. *J Crohns Colitis*, 2023: jjad100.
- [42] Clement B, De Felice K, Afzali A. Indications and safety of newer IBD treatments in the older patient [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2023: 1–9.
- [43] 黄田, 李龙泉, 田珍, 等. 生物制剂治疗炎症肠病现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3828–3832.
- Huang T, Li LQ, Tian Z, et al. Research progress on the treatment of inflammatory bowel disease with biological agents [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(22): 3828–3832.
- [44] Dell'avallo C, D'amico F, Gabbiadini R, et al. JAK inhibitors in Crohn's disease: ready to go? [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, (No.2): 145–161.
- [45] Din S, Selinger CP, Black CJ, et al. Systematic review with network meta-analysis: Risk of Herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(6): 666–675.
- [46] Mohamed MEF, Klünder B, Lacerda AP, et al. Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy and Safety in the Crohn's Disease CELEST Study and Bridging to the Extended-Release Formulation [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107(3): 639–649.
- [47] Núñez P, Quera R, Yarur A. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases [J]. *Drugs*, 2023, 83(4): 299–314.
- [48] 张玉梅, 冯新, 黄丹阳, 等. JAK 抑制剂治疗炎症性肠病有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2021, 30(9): 998–1011.
- Zhang YM, Feng X, Huang DY, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of inflammatory bowel disease: a Meta-analysis [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 30(9): 998–1011.
- [49] 时艳婷, 苏松, 薛鲜敏, 等. 克罗恩病患者用药变化 10 年回顾性分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(4): 296–300.
- Shi YT, Su S, Xue XM, et al. Retrospective analysis of drug use changes in patients with Crohn's disease in 10 years [J]. *Chin J of Pract Intern Med*, 2023, 43(4): 296–300.