

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.009
文章编号: 1005-8982(2020)16-0050-05

综述

小分子 Janus 激酶抑制剂在炎症性肠病中的应用

柴昕浩¹, 刘俊²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学附属人民医院 感染性疾病科, 山西 太原 030012)

摘要: Janus 激酶是细胞内酪氨酸激酶, 在许多参与免疫的细胞因子的信号传导途径中起着关键作用。JAK-STAT 信号通路对于细胞的增殖、凋亡及免疫调节等起到了重要作用, 目前与疾病及药物创新相干的研究都集中于炎症疾病及肿瘤疾病。JAK 激酶可能成为炎症性肠病治疗的新靶点。该文就小分子 Janus 激酶抑制剂在炎症性肠病中的应用做一综述。

关键词: 结肠炎, 溃疡性; Janus 激酶 / 蛋白酪氨酸激酶类; 肿瘤坏死因子类

中图分类号: R574.62

文献标识码: A

Research progress of small molecule Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel disease

Xin-hao Chai¹, Jun Liu²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Infectious Diseases, People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China)

Abstract: Janus kinase (JAK) is a tyrosine kinase in cells, which plays a key role in many signal transduction pathways of cytokines involved in immunity. JAK-STAT signaling pathway is importantly engaged in cell proliferation, apoptosis, immune regulation and other processes. Currently, studies related to diseases and drug innovation are focused on inflammatory diseases and cancer which can be exemplified by inflammatory bowel disease. JAK may become a new target for the treatment of inflammatory bowel disease. This article reviews the application of small molecule Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel disease.

Keywords: ulcerative colitis; Janus kinase/protein tyrosine kinases; tumor necrosis factors

炎症性肠病的发病机制研究尚未明确, 目前临床上逐渐开始使用生物制剂用于该病的治疗, 本文主要针对 JAK 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂在炎症性肠病中的治疗作一综述。

1 炎症性肠病

炎症性肠病是一种全球内的常见疾病, 包含溃疡性结肠炎、克罗恩病等^[1]。该病由参与促炎、抗炎过

程的分子表达失调而引发的肠道慢性复发的免疫性疾病^[2]。目前病因尚不明确, 考虑与遗传的易感性、外部的环境和肠道共生菌群有关, 多种炎症因子参与其发生过程^[3]。该病在西方国家的发病率逐渐稳定 (>0.3%), 在我国等发展中国家的发病率逐步升高^[4]。克罗恩病特点是较深层的黏膜炎症, 影响整个胃肠道, 但溃疡性结肠炎为连续性浅表炎症仅限于结肠, 常见症状为腹痛、腹泻等^[5]。目前, 常用的治疗包括免疫

收稿日期: 2020-02-31

[通信作者] 刘俊, E-mail: 929liujun@163.com; Tel: 13754875805

调节剂和生物制剂, 其中包括抗肿瘤坏死因子、抗白细胞介素-12/白细胞介素-23 剂, 目前仍存在部分患者对上述药物不耐受、反应差的情况^[6]。因此需要更有效、更安全的药物, 不断发现新的病理、生理学途径, 越了解炎症性肠病的机制, 就越有可能开发新疗法。

2 JAK 激酶的作用

Janus 激酶是一个酪氨酸激酶的家族, 存在于细胞内, 包含 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。其作用是激活信号转导子以及转录激活子 (STAT) 因子, 然后转移到细胞核进一步激活或抑制效应基因的传导^[7]。这些对炎症介质的下游调节至关重要, Janus 激酶-信号转导与转录激活子 (JAK-STAT) 信号通路通过

细胞因子 (如白细胞介素-6、白细胞介素-9、白细胞介素-10、白细胞介素-12/23、白细胞介素-22 等) 激活炎症反应, 该途径的抑制会导致炎症抑制^[7-8]。通过抑制 JAK 导致 B 细胞和 T 细胞受到抑制, 但同时保持部分 T 细胞功能, 成为炎症性肠病的一个治疗作用点^[9]。通过这种机制, 可以使用小分子 JAK 抑制剂阻断一系列细胞因子来治疗炎症性肠病。

3 小分子 JAK 抑制剂药物的研究

JAK 抑制剂作为一种全新的治疗药物, 通过抑制 JAK-STAT 信号通路起作用, 目前已经研发出来的小分子 JAK 抑制剂包括 Filgotinib、Tofacitinib、Upadacitinib、TD-1473 等。见表 1。

表 1 新型小分子 JAK 激酶抑制剂

JAK 抑制剂	研发公司	作用机制	临床试验	
			溃疡性结肠炎	克罗恩病
Filgotinib	比利时 Galapagos 公司	阻断 JAK 1	Ⅲ期临床	Ⅱ、Ⅲ期临床
Tofacitinib	美国辉瑞制药有限公司	阻断 JAK 1 和 JAK 3	Ⅲ期临床	Ⅱ期临床
Upadacitinib	上海艾伯维制药有限公司	阻断 JAK 1	Ⅱ期临床	Ⅱ期临床
TD-1473	西安杨森制药有限公司	阻断 JAK 1、JAK 2 和 JAK 3	Ⅱ期临床	Ⅰ期临床
Pf06651600 Pf06700841	美国辉瑞制药有限公司	阻断 JAK 3	—	Ⅱ期临床
Peficitinib	日本安斯泰来制药集团	阻断 JAK 1、JAK 2 和 JAK 3	—	Ⅱ期临床

3.1 Filgotinib

Filgotinib 是一种高选择性的 JAK1 抑制剂, 口服后迅速吸收, 消除半衰期为 6 h^[10]。通过健康志愿者口服不同剂量 (10、25、50、100 和 200 mg) 的 Filgotinib 后对其活性代谢物进行分析得出其代谢可能符合剂量比例药代动力学^[11]。在另一项研究中证实, 无论是 Filgotinib 还是其活性代谢产物, 不与细胞色素 P450 相互作用, 同时与尿苷 5-二磷酸葡萄糖醛酸转移酶也不相互作用, 也不会与白蛋白等药物转运体起作用, 因此可以在其他治疗联合时不需要调节药物剂量^[12]。

2014 年 2 月 3 日—2015 年 7 月 10 日进行一项Ⅱ期临床试验, 主要观察 Filgotinib 和安慰剂对克罗恩病的疗效以及安全性, 共入选 174 例克罗恩病患者, 疾病程度为中度至重度, 其中 Filgotinib 组 133 例, 安慰剂组 44 例^[13]。给药 10 周后, Filgotinib 组的有效缓解率为 47% 高于安慰剂组的 23%, 同时两者比较有差异。

在 Filgotinib 组中, 临床反应和生活质量的改善在统计学上也显著高于安慰剂组, 同时内镜下缓解和黏膜愈合程度更高, 但两者无差异。使用 Filgotinib 治疗组和安慰剂组出现不良事件比率无差异, 治疗组中多见的感染为尿路感染、鼻咽炎。Ⅰ、Ⅱ a 和 Ⅱ b 期临床试验都集中于 Filgotinib 中、重度克罗恩病患者, 无论是在临床反应和黏膜愈合方面都比安慰剂更有效, 同时副作用较小^[14]。

目前 Filgotinib 仅对中、重度克罗恩病进行诱导期的使用, 关于在维持治疗中的作用上还要有进一步的数据, 同时现有研究不足以确定 Filgotinib 长时间应用的安全性。因此美国吉利德科学公司开展了一项Ⅲ期临床试验, 评估 Filgotinib 在中重度溃疡性结肠炎患者的安全性, 同时该公司与比利时 Galapagos 公司合作另开展了一项评估 Filgotinib 在克罗恩病患者中长期安全性的Ⅲ期临床试验, 预计完成日期为 2022 年, 将为炎症性肠病治疗中 Filgotinib 的使用提供更多数据^[15]。

3.2 Tofacitinib

Tofacitinib 是第一个被批准用于治疗炎症性疾病的 JAK 抑制剂 (2012 年在美国, 2017 年在欧洲)^[16]。主要抑制 JAK 1 和 JAK 3, 并且在较小程度上也抑制 JAK 2, 可以调节白细胞介素 -2、4、7、9 和 21 等, 抑制促炎细胞因子的活性, 从而中断炎症反应, 导致免疫应答受到抑制^[17-19]。由于它被细胞色素 CYP3A4 代谢, 因此可能与其他抑制或诱导 CYP3A4 的药物发生相互作用, 与 CYP3A4 抑制剂联合用药时需调整剂量^[20]。

目前为止 Tofacitinib 已经完成了 3 项关于溃疡性结肠炎的 III 期临床试验, 共入组 1 139 例中、重度活动的溃疡性结肠炎患者, 主要观察 Tofacitinib 和安慰剂的疗效以及安全性对比研究, 随访持续 12 ~ 52 周, 该研究证实, 治疗中至重度活动的溃疡性结肠炎患者, Tofacitinib 组比安慰剂组不仅在诱导治疗中有疗效, 同时在维持治疗中也有疗效^[21]。对于克罗恩病的治疗, 完成了 II 期临床试验, 共纳入 560 例患者, 分别进行诱导治疗及维持性治疗, 与安慰剂比较, Tofacitinib 的疗效终点无差异^[22]。

最近 WEISSHOF 等^[23]进行了一项实验, 在为期 3 年的研究期间共纳入了 90 例患者, 最终 58 例患者完成了至少 8 周的 Tofacitinib 的使用, 包括溃疡性结肠炎 53 例, 克罗恩病 4 例, 回肠 - 肛门吻合术后的耐药性肠炎 1 例。其中 54 例患者使用抗肿瘤坏死因子治疗失败, 对于这一难治性患者群体中, 给予 Tofacitinib 5 或 10 mg 2 次 /d, 有一部分患者临床缓解 (8 周时占随访患者 33%, 1 年时为 42%), 分别接受 5 和 10 mg 剂量患者的临床缓解率比较无差异, 这可能与样本量少, 样本经过选择相关。

以上实验数据表明, Tofacitinib 对于溃疡性结肠炎患者的诱导以及维持治疗均有效, 同时对于对抗肿瘤坏死因子等治疗失败的难治性患者也可达到一定程度的疗效, 但仍需大规模的实验来证实。根据最新的欧洲克罗恩病以及结肠炎组织指南, Tofacitinib 可能是针对治疗难治性克罗恩病患者的有效新疗法^[24]。

3.3 Upadacitinib

Upadacitinib 是一种选择性 JAK1 抑制剂, 对 JAK1 的选择性是 JAK2 的 60 倍, 是 JAK3 的选择性 100 倍, 半衰期为 6 ~ 16 h, 用于治疗包括炎症性肠病在内的全身性自身免疫性炎症疾病^[25-26]。有研究表明, Upadacitinib 在肾功能受损的患者中不需要调整剂量, 高脂饮食对 Upadacitinib 的药物代谢没有影响^[27];

强效的 CYP3A 抑制剂和广泛的 CYP 诱导剂分别对 Upadacitinib 的药代动力学产生微弱和中等的影响, 与此类药物联用时应注意剂量调整^[28]。

在已经完结的 II 期临床试验中, 纳入对免疫调节剂或抗肿瘤坏死因子治疗反应差或不耐受的克罗恩病患者 220 例来评价 Upadacitinib 的安全性和疗效, 12 和 24 mg, 2 次 /d, 以及 24 mg, 1 次 /d 共 3 个 Upadacitinib 治疗组较安慰剂组更有效, 并且内镜下的缓解有明显的剂量关系^[29]。同时 Upadacitinib 的使用也可以使炎症标志物显著和持续性下降。以上研究表明, 应用 Upadacitinib 治疗对于克罗恩病的临床表现、内镜下的缓解等均具有良好的疗效。

目前, Upadacitinib 正在进行一项预计研究人群约 1 055 例的安慰剂对照的 III 期临床试验, 以评估 Upadacitinib 在中、重度的溃疡性结肠炎患者中诱导及维持治疗的安全性和有效性, 预计研究完成日期为 2021 年 7 月 30 日^[30]。

3.4 其他小分子 JAK 激酶抑制剂

TD-1473 是一种口服 JAK 抑制剂, 局部作用于肠道, 减少了全身的药物作用, 有望降低药物不良反应, 目前已经进行了 I 期临床实验, 正在进行克罗恩病患者的 II 期临床试验和溃疡性结肠炎的 II B/ III 期临床试验^[31]。pf06651600、pf06700841 是正在开发用于治疗溃疡性结肠炎的口服 JAK 抑制剂, 安慰剂对照研究的中、重度溃疡性结肠炎成人患者疗效及安全性的 II 期临床试验预计 2020 年完成^[32]; Peficitinib 主要针对 JAK1 和 JAK3, 在 II B 期临床试验被证实缺乏疗效且不良反应发生率高, 目前该药物的开发已经停止^[33]。

4 JAK 抑制剂安全性研究

通过已有的 I、II 期临床试验数据中得出 JAK 抑制剂具备良好的安全性。目前感染是不良反应中最常见的, 治疗期间与安慰剂组相比, 因不良反应停药的比例无差异。

4.1 感染

SANDBORN 等^[34]针对使用 Tofacitinib 治疗克罗恩病的临床试验进行了分析, 共筛选 1 157 例患者, Tofacitinib 的暴露量为 16 137 例患者 / 年, 分析结果发现: 最常发生的感染为带状疱疹感染, 较安慰剂组相比, 带状疱疹病毒感染发生率高, 带状疱疹病毒的再激活可能与 JAK 抑制剂抑制 JAK1 和 JAK3 导致对

自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 的抑制作用有关, 且发生概率呈剂量相关性。根据 Tofacitinib 在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的应用经验, 在 JAK 抑制剂应用前进行水痘带状疱疹病毒疫苗接种可能成为一种常规做法^[35]。发生过的严重感染有阑尾炎、肛门脓肿、严重带状疱疹病毒和梭状芽孢杆菌感染, 在诱导治疗中, 两组严重感染发生率有差异, 治疗组偏高, 在维持治疗中, 治疗组和安慰剂组严重感染的发生率相似。随着治疗时间的延长, Tofacitinib 组严重感染、机会性感染的发生率没有增加, 同时研究发现 Tofacitinib 的安全性 with 抗肿瘤坏死因子疗法的安全性相似, 但带状疱疹病毒感染发生风险较高。

4.2 血脂

在使用 Tofacitinib 期间, 高密度脂蛋白、胆固醇及低密度脂蛋白的水平平均上升了 10% ~ 20%, 在停药后下降^[36]。然而, 高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白的等血脂指标的变化不能评价该药治疗心血管系统风险的大小, 因此需要更大的研究数据来评估该药对于心血管系统的风险。

4.3 恶性疾病

NK 细胞在免疫监测中起着关键作用, 有些人担心 JAK 抑制剂抑制 JAK1 和 JAK3, 从而抑制 NK 细胞, 可能导致恶性肿瘤的风险增加。评估 JAK 抑制剂引起恶性肿瘤的风险需要长期的试验和广泛的临床经验, 因为该类药物在治疗炎症性肠病方面时间尚短, 依据目前临床数据无法做出准确评价。现使用 Tofacitinib 治疗的患者数量最多的疾病是类风湿性关节炎, LAM^[37] 对 14 项 RA II、III 期临床试验的综合分析中, 所有恶性肿瘤 (不包括非黑色素瘤皮肤癌) 的年均发病率为 0.85%。

4.4 妊娠期的安全性

动物实验中发现妊娠期动物中使用 Tofacitinib 有致畸作用, 在 Tofacitinib 治疗溃疡性结肠炎中 II 期和 III 期临床试验中有 301 例育龄妇女^[38]。其中, 有 11 例产妇和 14 例男性在女性怀孕前 / 怀孕时或怀孕期间接触 Tofacitinib, 没有胎儿死亡或先天性畸形的发生。Tofacitinib 说明书建议在治疗期间采取有效的避孕措施, 持续至最后一次用药后的 4 ~ 6 周。

4.5 长期安全性

对于 JAK 抑制剂的长期安全问题, 目前已有的报道中随访时间最长的是 1 年。其中包括治疗 Tofacitinib 炎症性肠病 26 例患者的结果显示, 长期口

服并不增加特殊不良事件的发生率, 同时未出现新的问题, 但这可能于样本量小并且样本经过筛选相关^[23]。

5 总结

目前炎症性肠病的治疗方法仍存在部分患者对现有药物不耐受、反应差的情况, JAK 抑制剂代表了一种新的有希望治疗炎症性肠病的药物, 在 I、II 临床期试验中得出 JAK 抑制剂在炎症性肠病的疗效比现用其他药物相更好。JAK 抑制剂因口服给药, 给药方便, 患者的依从性得到提高, 临床前景大, 需要进一步的研究来评估其长期疗效和安全性, 明确其在炎症性肠病治疗中的地位及国人对该药的反应性, 为炎症性肠病的治疗提供更多的选择。

参 考 文 献:

- [1] PARK J H, PEYRIN-BIROULET L, EISENHUT M, et al. IBD immunopathogenesis: a comprehensive review of inflammatory molecules[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2017, 16(4): 416-426.
- [2] SHOR B A, DAHAN S, COMANESHTER D, et al. Does inflammatory bowel disease coexist with systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2016, 15(11): 1034-1037.
- [3] PARK S C, JEEN Y T. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(17): 1868-1880.
- [4] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2018, 390(10114): 2769-2778.
- [5] TAYLOR S, LOBO A J. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Practitioner*, 2016, 260(1795): 19-23.
- [6] GECSE K B, LAKATOS P L. IBD in 2016: biologicals and biosimilars in IBD-the road to personalized treatment[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(2): 74-76.
- [7] BANERJEE S, BIEHL A, GADINA M, et al. Erratum to: JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects[J]. *Drugs*, 2017, 77(11): 1261.
- [8] FLAMANT M, RIGAILL J, PAUL S, et al. Advances in the development of Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel disease: future prospects[J]. *Drugs*, 2017, 77(10): 1057-1068.
- [9] DANESE S, GRISHAM M, HODGE J, et al. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(3): 155-162.
- [10] GENOVESE M, WESTHOVENS R, MEULENERS L, et al. Effect of filgotinib, a selective JAK 1 inhibitor, with and without methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2018, 20(1): 57.
- [11] NAMOUR FDIDERICHSEN P M, COX E, et al. Pharmacokinetics

- and pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of filgotinib (GLPG0634), a selective JAK1 inhibitor, in support of phase II B dose selection[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2015, 54(8): 859-874.
- [12] KLOOSTER G V, TASSET C, HARRISON P, et al. Clinical confirmation that the selective JAK1 inhibitor filgotinib (GLPG0634) has a low liability for drug-drug interactions[J]. *Drug Metabolism Letters*, 2016, 10(1): 38-48.
- [13] VERMEIRE S, SCHREIBER S, PETRYKA R, et al. 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[J]. *Lancet*. 2017, 389(10066): 266-275.
- [14] D'HAENS G R, SCHREIBER S, PETRYKA R, et al. Efficacy of filgotinib, a selective jak1 inhibitor, is independent of prior anti-TNF exposure: subgroup analysis of the phase 2 fitzroy study in moderate-to-severe Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S597.
- [15] LABETOULLE R, PAUL S, ROBLIN X. Filgotinib for the treatment of Crohn's disease[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(3): 295-300.
- [16] DHILLON S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis[J]. *Drugs*, 2017, 77(18): 1987-2001.
- [17] IZZO R, BEVIVINO G, MONTELEONE G. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2016, 25(8): 991-997.
- [18] COSKUN M, SALEM M, PEDERSEN J, et al. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Pharmacological Research*, 2013, 76: 1-8.
- [19] PARK S C, JEEN Y T. Current and emerging biologics for ulcerative colitis[J]. *Gut Liver*, 2015, 9(1): 18-27.
- [20] D'AMICO F, PARIGI T L, FIORINO G, et al, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 16(12): DOI: 10.1177/1756284819848631.
- [21] SANDBORN W J, SU C, SANDS B E, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376(18): 1723-1736.
- [22] PANÉS J, SANDBORN W J, SCHREIBER S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase II B randomised placebo-controlled trials[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1049-1059.
- [23] WEISSHOF R, AHARONI GOLAN M, SOSENHEIMER P H, et al. Real-world experience with tofacitinib in IBD at a tertiary center[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(7): 1945-1951.
- [24] HARBORD M, ELIAKIM R, BETTENWORTH D, et al. Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(7): 769-784.
- [25] KLÜNDER B, MOHAMED M F, OTHMAN A A. Population pharmacokinetics of upadacitinib in healthy subjects and subjects with rheumatoid arthritis: analyses of phase I and II clinical trials[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(8): 977-988.
- [26] PARMENTIER J M, 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): 1.
- [27] MOHAMED M F, 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.
- [28] MOHAMED M E F, 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]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2017, 83(10): 2242-2248.
- [29] PANES J, SANDBORN W J, LOFTUS E V, et al. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance treatment for moderate to severe crohn's disease: results from the celest study[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154: 178-179.
- [30] D'AMICO F, FIORINO G, FURFARO F, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of inflammatory bowel diseases: developments from phase I and phase II clinical trials[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(7): 595-599.
- [31] FERSLEW B, SHERMAN C, NGUYEN D, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the ntestine-restricted oral pan-Janus kinase inhibitor TD-1473 after single and multiple oral doses in healthy subjects[J]. *Journal of Crohns & Colitis*, 2017, 11(suppl_1): 317-318.
- [32] BANFIELD C, SCARAMOZZA M, ZHANG W, et al. The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a TYK2/JAK1 Inhibitor (PF-06700841) in Healthy Subjects and Patients With Plaque Psoriasis[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(4): 434-447
- [33] SANDS B E, SANDBORN W J, FEAGAN B G, et al. Peficitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomised, phase 2 study[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(10): 1158-1169.
- [34] SANDBORN W J, PANÉS J, D'HAENS G R, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(8): 1541-1550.
- [35] CUNNINGHAM A L, LAL H, KOVAC M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11): 1019-1032.
- [36] SANDBORN W J, GHOSH S, PANES J, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(9): 1485-1093.
- [37] LAM S. JAK inhibitors: a broadening approach in rheumatoid arthritis[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2016, 52(8): 467-469.
- [38] PICARDO S, SEOW C H. A pharmacological approach to managing inflammatory bowel disease during conception, pregnancy and breastfeeding: biologic and oral small molecule therapy[J]. *Drugs*, 2019, 79(10): 1053-1063.

(李科 编辑)

本文引用格式: 柴昕浩, 刘俊. 小分子 Janus 激酶抑制剂在炎症性肠病中的应用 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(16): 50-54.