

IL-23抑制剂治疗克罗恩病的研究进展

周诗雨, 周旭春*

重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆

收稿日期: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年6月1日

摘要

克罗恩病(Crohn's Disease, CD)是一种原因不明的慢性炎性肉芽肿性疾病, 可累及全消化道, 好发于末端回肠和结肠, 其发病与生物遗传易感性、肠道微生物群、免疫系统失调等多因素相关。CD尚无法根治, 治疗的主要目的是减轻炎症活动、维持缓解、降低复发率及手术率等; 相对于5-氨基水杨酸类、激素和免疫抑制剂等传统药物, 生物制剂因其更为明确的疗效和良好的安全性而成为目前主流治疗方法。其中靶向IL-23p19和IL-12/23p40抑制剂通过阻断关键促炎通路, 从源头干预疾病进程, 标志着CD治疗的重要里程碑。本综述系统阐述IL-23相关通路在CD发病中的机制, 并总结不同IL-23抑制剂治疗CD的研究进展。

关键词

克罗恩病, 生物制剂, IL-23, 安全性, 治疗进展

Research Progress of IL-23 Inhibitors in the Treatment of Crohn's Disease

Shiyu Zhou, Xuchun Zhou*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 28, 2026; accepted: May 22, 2026; published: June 1, 2026

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory granulomatous disorder of unknown etiology that can involve the entire digestive tract, with a predilection for the terminal ileum and colon. Its pathogenesis is associated with multiple factors including genetic susceptibility, gut microbiota, and immune dysregulation. Currently, CD remains incurable, and the primary goals of treatment are to reduce inflammatory activity, maintain remission, and lower relapse and surgical rates. Compared with

*通讯作者。

conventional therapies such as 5-aminosalicylates, corticosteroids, and immunosuppressants, biologic agents have become the mainstream treatment due to their more definitive efficacy and favorable safety profiles. Among these, inhibitors targeting IL-23p19 and IL-12/23p40 interrupt key pro-inflammatory pathways, intervening in disease progression at the source, representing a significant milestone in CD treatment. This review systematically elucidates the mechanisms of IL-23-related pathways in CD pathogenesis and summarizes the research progress of different IL-23 inhibitors for CD treatment.

Keywords

Crohn's Disease, Biologic Agents, IL-23, Safety, Therapeutic Progress

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 作用机制

1.1. IL-12/23 细胞因子的分子生物学

IL-12、IL-23 均属于 IL-12 家族, 主要由活化的抗原呈递细胞分泌, 如树突状细胞和巨噬细胞。1989 年 Kobayashi 等人首次鉴定 IL-12 为异源二聚体糖蛋白, 其结构由 35 kD 的 α 链(p35 亚基)和 40 kD 的 β 链(p40 亚基)通过二硫键连接组成, IL-12 通过 IL-12R β 1 和 IL-12R β 2 受体进行信号传递[1]。IL-23 是 IL-12 家族细胞因子的一员, 是一种由 p19 亚基和 p40 亚基结合的异源二聚体促炎细胞因子, IL-23 与两条受体链相互作用: 特异性 IL-23R 和 IL-12R β 1 [2]。IL-12/23 两者的功能差异可能源于其独特的四螺旋束成分 IL-12p35 和 IL-23p19, 各自结合自有受体 IL-12R β 2 和 IL-23R, 分别激活 JAK-STAT4、JAK-STAT3 通路[3], 进而介导机体炎症反应。

IL-23 是固有免疫细胞(如巨噬细胞和树突状细胞)在炎症刺激下产生的一种促炎细胞因子, 它对 Th17 细胞产生复杂的免疫调节和稳定作用[4]。IL-23R 是 CD4⁺Th17 细胞的关键分化特征, 生理状态下, Th17 细胞及其效应分子 IL-17A 在抵御肠道感染中发挥重要作用, 但若 IL-23 和 Th17 细胞功能失调则可能导致肠道炎症。IL-23R 主要表达于 Th17 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、固有淋巴细胞(ILC3)、黏膜相关恒定 T 细胞(MAIT)等“3 型免疫细胞”表面, 这些细胞在 IL-23 刺激下产生 IL-17A、IL-17F、IL-22、GM-CSF 等效应细胞因子[5]。遗传学研究证实, IL-23 通路及 Th17 相关基因的异常与 CD 的发病风险密切相关, 这凸显了 IL-23/Th17 通路的适当调控在维持肠道免疫稳态中的重要性, 也为靶向该通路的生物制剂提供了理论依据[6]。

1.2. CD 发病机制中的 IL-12/23 通路作用

在 CD 等自身免疫性疾病中, 由于肠道黏膜免疫失调, IL-12/23 通路被异常激活, 驱动 Th1 和 Th17 免疫应答, 产生大量 IFN- γ 、IL-17A、IL-17F 和 IL-21 等促炎因子, 增强粒细胞和自然杀伤细胞的活性, 导致持续的肠道组织损伤和慢性炎症[7]。IL-23 已被确定为自身免疫性炎症性疾病发病机制的主要因素, IL-23R 基因的遗传变异显著影响个体 IBD 的易感性[8]。IL-23 与 IL-23R/IL-12R β 1 受体复合物结合, 激活 JAK2/TYK2-STAT3 信号通路, 诱导 ROR γ t 等促炎转录因子表达, 促进 Th17 细胞分化及 IL-17 等效应因子产生[9]。

研究证实, CD 患者肠道炎症部位存在一个由 IL-23 驱动的正反馈环路。CD 患者肠道黏膜中 CD14⁺巨噬细胞可表达更多 IL-23, 它通过激活 STAT3-ROR γ t 轴, 增强 Th17 细胞的功能并促使其产生 IL-17 等炎症因子, 这些因子反过来刺激巨噬细胞产生更多 IL-23, 形成恶性循环, 导致炎症难以缓解[10]。Kamada 等人的研究表明, CD 患者肠道中 CD14⁺巨噬细胞对共生菌(如大肠杆菌、粪肠球菌)产生过度的 IL-23 应答, 这些细菌在 CD 患者肠道中的丰度显著高于健康对照[11]。过量的 IL-23 一方面促进致病性 Th17 细胞的扩增和存活, 诱导其产生 IL-17A、IL-17F 等促炎因子; 另一方面抑制调节性 T 细胞(Treg)的分化, 破坏肠道免疫稳态[12]。另外, CD 患者的肠道中 IL-17 水平升高可促进肠道纤维化, 最终导致肠道狭窄[13]。Mathur 等发现, CX3CR1⁺单核吞噬细胞中 mTOR/自噬信号异常上调 IL-23/IL-22 轴, IL-22 促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 导致过度的纤维化反应[14]。肛周瘘管在 CD 中的形成涉及透壁性炎症、上皮损伤和组织修复失调的复杂交互作用, 与无瘘管区域相比, CD 瘘管组织中促炎细胞因子(尤其是 IL-12 和 IL-23)表达升高, 免疫调节失衡[15]。脊柱关节炎(Spondyloarthritis, SpA)是 CD 最常见的肠外表现之一, 肠道来源的 IL-23 可激活 3 型固有淋巴细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞, 这些细胞可迁移至关节和韧带附着点, 介导肠道外炎症[16]。因此, 靶向 IL-23 是中断这一恶性循环的关键策略。这也为诊断 IBD 提供了一种新思路, 或许血清 IL-23 水平在诊断 IBD 方面比专门的炎症生物标志物如粪便钙卫蛋白、C 反应蛋白和白蛋白更具潜力[17]。

1.3. IL-23p19 和 IL-12/23p40 抑制剂的作用机制

IL-12/23p40 抑制剂通过特异性靶向并阻断 IL-12 和 IL-23 共有的 p40 亚基, 使下游的 JAK-STAT 信号通路无法被激活, 同时抑制 Th1 和 Th17 两条免疫通路, 抑制炎症反应。后续研究证实, 第一代针对 CD 患者的 IL-12/23p40 治疗, 其有效性归因于抑制 IL-23, 而非直接阻断 IL-12 [18]。理论上靶向 IL-23 的独有亚基 p19, 能高特异性阻断 IL-23 与其受体(IL-12R β 1/IL-23R)的结合及下游信号传导, 降低肠道组织中的促炎细胞因子水平, 为肠道黏膜的修复和愈合创造了有利的微环境, 达到更精确的治疗效果。值得注意的是, 精准靶向 IL-23 下游的 IL-17A 在 CD 中并未取得预期疗效, secukinumab 在 CD 患者的 II 期研究中未达到治疗效果, 甚至出现病情恶化趋势[19]。这一临床现象与生理状态下 IL-17A 有维持肠道上皮屏障保护作用相符, 凸显了 IL-23 通路在肠道炎症中的复杂性。

IL-23/Th17 轴在 CD 发病中居于核心地位, 但阻断上游的 IL-23 有效而直接阻断下游关键效应分子 IL-17A 却可能有害。这一现象的根本原因在于肠道中存在两类功能不同的 IL-17A 来源。Maxwell 等发现, 在 Abcb1a(-/-)肠屏障缺陷小鼠中, IL-23 阻断可减轻结肠炎, 而 IL-17A 阻断反而加重炎症并损害屏障功能[20]。Lee 等进一步证实, 结肠固有层 $\gamma\delta$ T 细胞产生的 IL-17A 不依赖 IL-23 信号, 可刺激肠上皮表达紧密连接蛋白, 维护屏障完整性[21]。因此, 选择性阻断上游 IL-23 可在抑制致病性 Th17 源性 IL-17A 的同时, 完整保留 $\gamma\delta$ T 细胞来源的屏障保护性 IL-17A; 而直接阻断 IL-17A 则无差别地消除两种来源, 导致保护信号丧失与炎症恶化[22]。

2. 药物研究进展

2.1. 第一代抗 IL-12/23 抑制剂(靶向 p40 亚基)

通过靶向共享的 p40 亚基, 同时阻断 IL-12 和 IL-23 的信号传导, 相较于广谱免疫抑制剂, 这种疗法能更精确地阻断在疾病中过度活跃的特定免疫轴, 达到更好的疗效和安全性。

乌司奴单抗(Ustekinumab, UST)

乌司奴单抗是一种全人源 IgG1 单克隆抗体。UNITI-1, UNITI-2 和 IM-UNITI 研究确立了 UST 在 CD

患者中的疗效。UNITI-1 和 UNITI-2 分别有 741 名和 628 名患者接受随机分组, 诱导治疗有效的患者进入 IM-UNITI 维持期试验。在第 0 周, 患者被随机分配为三组, 比例为 1:1:1, 分别为首次固定剂量 130 mg UST 静脉诱导组、6 mg/kg 的 UST 静脉诱导组(体重 ≤ 55 公斤: 260 mg, 体重 > 55 公斤且 ≤ 85 公斤: 390 mg, 体重 > 85 公斤: 520 mg)、安慰剂组。第 6 周时经 UST 诱导治疗的 CD 患者临床应答率显著高于安慰剂(UNITI-1 组分别为 34.3%、33.7%和 21.5%; UNITI-2 组分别为 51.7%、55.5%和 28.7%), 并能有效维持临床缓解至第 44 周(每 8 周/每 12 周 90 mg 皮下注射维持治疗组、安慰剂组比例分别为 53.1%、48.8%、35.9%) [23]。该结果证实无论是对于抗 TNF 治疗失败的 CD 患者, 或是传统治疗失败/非抗 TNF 难治性的 CD 患者, UST 均可作为一种有效的新型生物制剂治疗手段。

IM-UNITI 研究的事后分析显示, 与安慰剂相比, UST 每 8 周或 12 周维持治疗组在第 44 周达到内镜缓解(定义为 SES-CD ≤ 4 分且较基线下降 ≥ 2 分, 且无单个子评分 > 1 分)的患者比例显著更高[24]。现临床常规使用 UST 剂量约为 6 mg/kg(首次静脉注射诱导缓解), 之后每 8 或 12 周 90 mg 皮下注射维持治疗。一项大型多中心回顾性研究发现, 对于在维持期出现疗效减退的患者, 约 70% 患者在接受剂量强化(改为每 4 周给药一次)后, 能够重新获得临床应答或缓解、显著改善生化指标, 且安全性相当[25]。STARDUST 试验显示“达标治疗”组与“标准治疗”组在第 48 周达到内镜缓解的患者比例虽无统计学显著差异, 但能带来早期的临床获益和更高的治疗优化率[26]。这促使临床实践向更灵活的、基于药物浓度监测的个体化方案转变。CD 患者的疾病检测方面, 无创监测工具如肠道超声的应用得到重视。一项前瞻性研究发现, 在接受 UST 治疗的患者中, 临床应答与肠道超声参数的显著改善相关, 包括肠壁厚度减少和血流信号下降[27]。TRUST 研究证实, 治疗第 24 周时的肠道超声应答与内镜缓解具有高度统计学相关性[28]。一项多中心回顾性研究表明, 基于肠道超声的客观评估来指导 UST 的治疗决策(如强化或维持治疗)是安全且有效的, 其结果与基于内镜的决策高度一致[29]。这为无法频繁进行内镜检查的患者提供了重要的无创监测手段。

2.2. 第二代 IL-23 抑制剂(靶向 p19 亚基)

IL-23 在 CD 发病机制中居于核心地位, 驱动 Th17 细胞分化并维持肠道黏膜炎症。选择性抑制 p19 亚基可更精准地干预该通路, 理论上可能兼具高效性与良好安全性[30]。

2.2.1. 利生奇珠单抗(Risankizumab, RZB)

利生奇珠单抗通过选择性抑制 IL-23 的 p19 亚基, 更精准地阻断 IL-23/Th17 炎症轴达到抑制炎症的效果。RZB 的 II 期临床研究首次验证它在 CD 患者中的临床疗效, 该研究显示第 0、4、8 周接受 600 mg 静脉输注 RZB 的 CD 患者, 在第 12 周达到临床缓解的比例为 37%, 显著高于安慰剂组的 15% [31]。随后的 III 期项目(ADVANCE, MOTIVATE, FORTIFY)则进一步证实了它卓越的疗效。在诱导治疗中, RZB 在第 12 周使约 45% 的总体患者和 42% 的难治性生物制剂经治患者达到临床缓解, 内镜缓解率分别高达 40% 和 29%, 疗效显著优于安慰剂[32]。Dubinsky M 等人研究其与 UST 治疗效果对比, 结果显示经过基线特征匹配校正后, RZB 诱导治疗后中重度克 CD 患者, 实现临床缓解、内镜应答、内镜缓解的疗效显著优于 UST 诱导治疗组(RZB 组分别优于 UST 组 14.6%、26.3%、9.3%) [33]。

在维持治疗阶段, RZB 皮下注射维持治疗(180 mg 或 360 mg, 每 8 周一次)能有效且显著地维持临床缓解和内镜缓解至第 52 周, 且两种剂量的疗效及安全性均表现出一致性[34]。在真实世界临床实践中, RZB 表现出与 III 期临床试验一致的高效性和良好的安全性[35]。此外, 有研究表明, 针对既往抗 TNF 治疗失败的难治性中重度 CD 患者, RZB 在第 24 周的内镜缓解率和内镜应答率均优于 UST (临床缓解: 59% vs 49%; 内镜缓解: 49% vs 34%), 且安全性相当[36]。侧面印证出精准靶向 IL-23 的 IL-23p19 抑制

剂在治疗 CD 患者疗效或许更优于 IL-12/23p40 抑制剂。

2.2.2. 古塞奇尤单抗(Guselkumab, GUS)

古塞奇尤单抗是一种全人源 IgG1 λ 单克隆抗体, 选择性靶向 IL-23 的 p19 亚基。尽管它已经广泛运用于银屑病和银屑病关节炎的治疗, 但其在 CD 患者中的应用略晚于 RZB。GUS 的 II 期 GALAXI-1 研究表明, 接受 GUS 静脉诱导治疗(200 mg, 600 mg, 1200 mg, 每 4 周静脉注射一次)的患者, 第 12 周的克罗恩病活动指数较基线显著下降, 且获得临床缓解的患者占比更高(CDAI 评分 < 150 分: 57.4%, 55.6%, 45.9% vs 安慰组 16.4%; 均为 $p < 0.05$) [37]。

GALAXI-1 维持期研究显示, 对 GUS 诱导治疗有应答的患者, 继续接受其皮下注射维持治疗可在第 48 周有效维持高比例的临床缓解和内镜缓解 [38]。随后的 III 期研究进一步确证并拓展了其应用方案。GRAVITI 研究显示接受 GUS 的两种维持方案(200 mg 每 4 周或 100 mg 每 8 周)的患者临床缓解率分别达 60.0% 和 66.1%, 内镜应答率分别为 44.3% 和 51.3% [39]。GALAXI-2 与 GALAXI-3 两项三期临床试验(共纳入 1021 例患者)研究再次证实两种维持方案在第 12 周临床应答且第 48 周临床缓解的复合终点上均优于安慰剂组(GALAXI-2: 55% vs 12%, $p < 0.0001$; GALAXI-3: 48% vs 13%, $p < 0.0001$), 值得注意的是, 试验结果显示 GUS 在第 48 周的内镜应答(GUS 200 mg 组: 37% vs UST 组: 30%, $p < 0.05$)、内镜缓解(20% vs 13%, $p < 0.05$)等客观终点上均优于 UST [40]。该研究首次在双盲设计中发现 IL-23p19 抑制剂在 CD 治疗中优于 UST, 为 CD 患者提供了新的有效治疗选择。

2.2.3. 米吉珠单抗(Mirikizumab)

米吉珠单抗是一种靶向 IL-23 的 p19 亚基人源化 IgG4 单克隆抗体, 在 IBD 领域的临床研究已逐步推进。一项二期剂量探索研究(AMAG)显示, 接受米吉珠单抗 1000 mg、600 mg 和 200 mg 剂量组(均每 4 周静脉注射一次)诱导治疗后的患者, 在第 12 周的内镜应答率分别为 43.8%、37.5% 和 25.8% (均 $p < 0.1$), 显著高于安慰剂组内镜应答率 10.9% [41]。该研究还观察到剂量依赖性的黏膜愈合趋势和生物标志物(如粪便钙卫蛋白)的改善。

随后进行的三期临床试验(VIVID-1)进一步验证了其维持治疗的长效性。VIVID-1 研究显示, 与安慰剂组相比, 米吉珠单抗组(第 0、4、8 周静脉注射米吉珠单抗 900 mg 诱导, 第 12 至 52 周每 4 周皮下注射 300 mg 维持)在第 12 周达到临床应答且第 52 周达到内镜应答的患者比例为 38.0% vs 9.0% ($p < 0.0001$); 在第 12 周达到临床应答且第 52 周达到 CDAI 临床缓解的患者比例为 45.4% vs 19.6% ($p < 0.0001$) [42]。针对完成 VIVID-1 的患者进一步开展长期扩展的 VIVID-2 研究目前正在进行中。

2.2.4. 布瑞奴单抗(Brazikumab)

布瑞奴单抗(MEDI2070, AMG139)是一种靶向 IL-23 p19 亚基的 IgG2 人源化单克隆抗体, “静脉诱导 + 皮下维持” 仍是布瑞奴单抗的经典给药策略。一项双盲、安慰剂对照研究, 共纳入 119 名中重度 CD 患者, 患者被随机分配(1: 1)到治疗组或安慰剂组, 治疗组患者在第 0 和第 4 周静脉注射 MEDI2070 (700 mg)诱导治疗, 第 12 至 112 周之间每 4 周接受一次 MEDI2070 (210 mg)皮下注射维持治疗。研究结果显示, 在治疗第 8 周时, 接受 MEDI2070 700 毫克的患者出现临床反应的患者占比为 49.2%, 安慰剂组为 26.7%, 且 MEDI2070 还能快速降低炎症标志物, 治疗第 8 周后粪便钙卫蛋白和 C 反应蛋白水平分别平均下降 153.5 $\mu\text{g/g}$ 和 12.6 mg/L [43]。然而, 其临床开发进度落后于同靶点的米吉珠单抗和利生奇珠单抗, 目前尚未进入三期确证性研究或获批上市。

2.3. 药物疗效总结

随着多种 IL-23 抑制剂的问世, 相关药物临床个体化选择成为新的挑战。对于生物制剂初治患者, 各

类药物均显示较高疗效, 选择可基于疾病表型(狭窄、瘘管等), 但尚缺乏专门的头对头研究。对于既往生物制剂治疗失败的患者, 选择性 IL-23p19 抑制剂(RZB, GUS)在诱导期临床缓解率和维持期内镜缓解率方面均显示出优于 IL-12/23p40 抑制剂(UST)的趋势。此外, 起效速度是临床决策的重要考量。RZB 可于第 4 周改善症状、第 12 周内镜应答率约 40%, 显示出早期黏膜愈合优势; 而 UST 起效相对较慢, 在 UNIFI-1 研究中第 6 周临床应答率仅为 33.7%, 但疗效随时间持续累积。一项中国真实世界研究显示其临床缓解率可从第 8 周的 60.7% 提升至第 24 周的 87.5% [44]。呈现起效缓慢但疗效持续累积的特点。因此, 对于需要快速控制活动性炎症的患者, 抗 IL-23p19 抑制剂可能是更优选择。

3. 药物安全性

3.1. 乌司奴单抗(Ustekinumab, UST)

UST 的常见不良事件包括关节痛、头痛、恶心呕吐、发热、鼻咽炎、感染等, 在 UNIFI-1 组中, 接受 130 mg UST、每公斤 6 mg UST 组和安慰剂组的不良事件发生率分别为 64.6%、65.9% 和 64.9%; UNIFI-2 中, 对应的不良事件发生率分别为 50.0%、55.6% 和 54.3% [23]。为期 1 年的临床试验汇总分析显示, UST 在 CD 患者中的安全性良好, 且能降低 CD 疾病本身导致的感染性并发症风险, 未观察到增加恶性肿瘤风险[45]。一项大型真实世界研究表明, 在 CD 的治疗中, 接受抗 TNF 治疗的患者(平均随访 1 年), 1407 人(7%)因感染住院, 8341 人(44%)在治疗开始后感染, 而与之对应的 UST 患者(平均随访 0.53 年)仅有 105 人(4%)因感染住院, 765 人(32%)治疗后发生感染[46]。该研究提示乌司奴单抗相比抗 TNF 药物具有更低的感染风险。Cheng D 等人再次验证, 在 60 岁以上且合并症较多的老年 CD 患者中, UST 相较于抗 TNF 药物有着更低的感染相关住院率[47]。

3.2. 利生奇珠单抗(Risankizumab, RZB)

在 ADVANCE 和 MOTIVATE 中, 为期 12 周的诱导治疗期内 RZB 治疗组与安慰剂组的总不良事件发生率相似, RZB 组报告最常不良事件($\geq 5\%$)为头痛和鼻咽炎, 而安慰剂组最常见的不良事件为 CD 加重、腹痛、恶心和头痛[32]。RZB 在长期(中位 33 个月)维持治疗中, 严重不良事件发生率为 24.6 事件/100 患者年, 以胃肠道事件为主[48]。该研究结果支持 RZB 在治疗中重度难治性 CD 安全性良好, 但样本量小, 仅有 65 例患者, 结论准确性欠佳。SEQUENCE 研究共纳入 224 例 CD 患者, RZB (360 mg 每 8 周)维持治疗时间最长 100 周, 最常见不良事件为 COVID-19、CD 病情加重与鼻咽炎(分别为 17.2、7.3、7.6 事件/100 患者年), 未发现新的安全风险[49]。这些数据进一步证实了先前描述的 RZB 治疗的安全性特征。

3.3. 古塞奇尤单抗(Guselkumab, GUS)

GUS 诱导期间, GALAXI-1 研究中 360 名 CD 患者截至 12 周内, 发生 1 次或以上不良事件的患者比例在各治疗组间相似(安慰剂组: 60.0%; GUS 组: 45.7%; UST 组: 50.7%), 主要不良事件为头痛、鼻咽炎[37]。该结果支持 GUS 在短期使用中安全性良好。维持阶段 GUS 剂量增加(100 mg 每 8 周至 200 mg 每 4 周)未观察到剂量依赖性的不良事件发生率或严重程度增加。GALAXI-2 和 GALAXI-3 两项 III 期研究的 48 周安全性数据显示, GUS 组与 UST 组发生不良反应事件概率相似, 最常见的不良事件($>10\%$)是 CD 恶化和 COVID-19 感染, 治疗期间发生率 $>5\%$ 的其他常见不良事件还包括上呼吸道感染、腹痛、发热、关节痛、头痛、鼻咽炎和贫血等。

4. 总结与展望

基于现有临床证据, IL-23 抑制剂已成为中重度克罗恩病治疗体系中的重要组成部分, 其应用不仅改

善临床症状和黏膜愈合, 也对疾病长期管理策略产生了深远影响。UST 作为首个靶向 IL-12/23p40 通路的生物制剂, 证实了该信号通路在 CD 发病机制中的关键作用, 也为第二代针对 IL-23p19 的药物开发奠定了有前景的基础。尽管 IL-23 受体靶向疗法进入临床应用的时间尚短, 但因其精准选择性作用于 IL-23p19 抗体, 在难治性 CD 患者个体化治疗中的实际应用中展现出更高的疗效。多项临床研究数据显示, 这类药物具有较好的安全性特征, 严重感染和机会性感染发生率较低, 在 CD 患者治疗中具有良好的应用前景。

总而言之, IL23 抑制剂在 CD 治疗中呈现持续动态发展趋势, 口服抗 IL-23 抑制剂(如 PTG-200)和选择性 TYK2 抑制剂等新型治疗候选药物正在研发; 随着治疗 CD 患者的新型生物制剂不断增加, 这些具有创新作用机制的新药是否能与传统疗法结合, 仍无定论; 在特殊人群(如妊娠与哺乳期、老年与合并症患者、既往有恶性肿瘤史患者、儿童与青少年患者等)的治疗选择方面, 临床数据仍有限。未来可进一步推动相关研究进展, 最终通过整合临床特征、生物标志物和多组学数据, 实现更精准的治疗分层, 推动克罗恩病治疗向个体化、长期疾病控制的目标发展。

参考文献

- [1] Kobayashi, M., Fitz, L., Ryan, M., Hewick, R.M., Clark, S.C., Chan, S., *et al.* (1989) Identification and Purification of Natural Killer Cell Stimulatory Factor (NKSF), a Cytokine with Multiple Biologic Effects on Human Lymphocytes. *The Journal of experimental medicine*, **170**, 827-845. <https://doi.org/10.1084/jem.170.3.827>
- [2] Oppmann, B., Lesley, R., Blom, B., Timans, J.C., Xu, Y., Hunte, B., *et al.* (2000) Novel P19 Protein Engages Il-12p40 to Form a Cytokine, IL-23, with Biological Activities Similar as Well as Distinct from Il-12. *Immunity*, **13**, 715-725. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)00070-4](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)00070-4)
- [3] Glassman, C.R., Mathiharan, Y.K., Jude, K.M., Su, L., Panova, O., Lupardus, P.J., *et al.* (2021) Structural Basis for IL-12 and IL-23 Receptor Sharing Reveals a Gateway for Shaping Actions on T versus NK Cells. *Cell*, **184**, 983-999.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.018>
- [4] Parigi, T.L., Iacucci, M. and Ghosh, S. (2022) Blockade of IL-23: What Is in the Pipeline? *Journal of Crohn's and Colitis*, **16**, ii64-ii72. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab185>
- [5] Krueger, J.G., Eyerich, K., Kuchroo, V.K., Ritchlin, C.T., Abreu, M.T., Elloso, M.M., *et al.* (2024) IL-23 Past, Present, and Future: A Roadmap to Advancing IL-23 Science and Therapy. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1331217. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1331217>
- [6] Abraham, C. and Cho, J.H. (2009) IL-23 and Autoimmunity: New Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Annual Review of Medicine*, **60**, 97-110. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.051407.123757>
- [7] Neurath, M.F. (2024) Strategies for Targeting Cytokines in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Reviews Immunology*, **24**, 559-576. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01008-6>
- [8] Pastras, P., Aggeletopoulou, I., Papantoniou, K. and Triantos, C. (2025) Targeting the IL-23 Receptor Gene: A Promising Approach in Inflammatory Bowel Disease Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 4775. <https://doi.org/10.3390/ijms26104775>
- [9] Floss, D.M., Moll, J.M. and Scheller, J. (2020) IL-12 and Il-23—Close Relatives with Structural Homologies but Distinct Immunological Functions. *Cells*, **9**, Article 2184. <https://doi.org/10.3390/cells9102184>
- [10] Schmitt, H., Neurath, M.F. and Atreya, R. (2021) Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 622934. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.622934>
- [11] Kamada, N., Hisamatsu, T., Okamoto, S., Chinen, H., Kobayashi, T., Sato, T., *et al.* (2008) Unique CD14⁺ Intestinal Macrophages Contribute to the Pathogenesis of Crohn Disease via IL-23/IFN- γ Axis. *Journal of Clinical Investigation*, **118**, 2269-2280. <https://doi.org/10.1172/jci34610>
- [12] Łukasik, Z., Gracey, E., Venken, K., Ritchlin, C. and Elewaut, D. (2021) Crossing the Boundaries: IL-23 and Its Role in Linking Inflammation of the Skin, Gut and Joints. *Rheumatology*, **60**, iv16-iv27. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab385>
- [13] Paul, J., Singh, A.K., Kathania, M., Elviche, T.L., Zeng, M., Basrur, V., *et al.* (2018) Il-17-Driven Intestinal Fibrosis Is Inhibited by Itch-Mediated Ubiquitination of Hic-5. *Mucosal Immunology*, **11**, 427-436. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.53>
- [14] Mathur, R., Alam, M.M., Zhao, X., Liao, Y., Shen, J., Morgan, S., *et al.* (2019) Induction of Autophagy in Cx3cr1⁺

- Mononuclear Cells Limits IL-23/IL-22 Axis-Mediated Intestinal Fibrosis. *Mucosal Immunology*, **12**, 612-623. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0146-4>
- [15] Sewell, G.W. and Kaser, A. (2022) Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. *Journal of Crohn's and Colitis*, **16**, ii3-ii19. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac034>
- [16] Tsukazaki, H. and Kaito, T. (2020) The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6401. <https://doi.org/10.3390/ijms21176401>
- [17] Korta, A., Kula, J. and Gomułka, K. (2023) The Role of IL-23 in the Pathogenesis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 10172. <https://doi.org/10.3390/ijms241210172>
- [18] Neurath, M.F. (2019) IL-23 in Inflammatory Bowel Diseases and Colon Cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **45**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.12.002>
- [19] Hueber, W., Sands, B.E., Lewitzky, S., Vandemeulebroecke, M., Reinisch, W., Higgins, P.D.R., et al. (2012) Secukinumab, a Human Anti-IL-17a Monoclonal Antibody, for Moderate to Severe Crohn's Disease: Unexpected Results of a Randomised, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Gut*, **61**, 1693-1700. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301668>
- [20] Maxwell, J.R., Zhang, Y., Brown, W.A., Smith, C.L., Byrne, F.R., Fiorino, M., et al. (2015) Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity*, **43**, 739-750. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.08.019>
- [21] Lee, J.S., Tato, C.M., Joyce-Shaikh, B., Gulen, M.F., Cayatte, C., Chen, Y., et al. (2015) Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity*, **43**, 727-738. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.003>
- [22] Bourgonje, A.R., Ungaro, R.C., Mehandru, S. and Colombel, J. (2025) Targeting the Interleukin 23 Pathway in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, **168**, 29-52.E3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.05.036>
- [23] Feagan, B.G., Sandborn, W.J., Gasink, C., Jacobstein, D., Lang, Y., Friedman, J.R., et al. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1946-1960. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1602773>
- [24] Null, K., Chang, H.L., Lisssoos, T., Luo, M., Cohen, B., Sands, B.E., et al. (2018) P525 Adherence and Persistence with Vedolizumab among Patients with Inflammatory Bowel Disease in an Academic Medical Centre. *Journal of Crohn's and Colitis*, **12**, S371-S372. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jix180.652>
- [25] Fumery, M., Peyrin-Biroulet, L., Nancey, S., Altwegg, R., Gilletta, C., Veyrard, P., et al. (2021) Effectiveness and Safety of Ustekinumab Intensification at 90 Mg Every 4 Weeks in Crohn's Disease: A Multicentre Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, **15**, 222-227. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa177>
- [26] Danese, S., Vermeire, S., D'Haens, G., et al. (2022) Treat to Target Versus Standard of Care for Patients with Crohn's Disease Treated with Ustekinumab (Stardust): An Open-Label, Multicentre, Randomised Phase 3b Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 294-306.
- [27] Allocca, M., Dell'Avalle, C., Zilli, A., Furfaro, F., D'Amico, F., Jairath, V., et al. (2024) Ultrasound Remission after Biologic Induction and Long-Term Endoscopic Remission in Crohn's Disease: A Prospective Cohort Study. *eClinicalMedicine*, **71**, Article 102559. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102559>
- [28] Bezzio, C., Bertin, L., Buono, A.D., Privitera, G., Gabbadini, R., Loy, L., et al. (2025) Revolutionizing Crohn's Disease Monitoring: The Emerging Role of Intestinal Ultrasound. *Current Opinion in Pharmacology*, **85**, Article 102580. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2025.102580>
- [29] Jairath, V., Adsul, S., Allocca, M., Danese, S., Dubinsky, M.C., de Oliveira, M.F., et al. (2025) Integrating Intestinal Ultrasound to Clinical Trials in Patients with Crohn's Disease: Opportunities and Challenges. *Inflammatory Bowel Diseases*, **31**, 3429-3442. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaf196>
- [30] Verstockt, B., Salas, A., Sands, B.E., Abraham, C., Leibovitzh, H., Neurath, M.F., et al. (2023) IL-12 and IL-23 Pathway Inhibition in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **20**, 433-446. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00768-1>
- [31] Feagan, B.G., Sandborn, W.J., D'Haens, G., Panés, J., Kaser, A., Ferrante, M., et al. (2017) Induction Therapy with the Selective Interleukin-23 Inhibitor Risankizumab in Patients with Moderate-to-Severe Crohn's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study. *The Lancet*, **389**, 1699-1709. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30570-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30570-6)
- [32] D'Haens, G., Panaccione, R., Baert, F., Bossuyt, P., Colombel, J., Danese, S., et al. (2022) Risankizumab as Induction Therapy for Crohn's Disease: Results from the Phase 3 Advance and Motivate Induction Trials. *The Lancet*, **399**, 2015-2030. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00467-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00467-6)
- [33] Dubinsky, M., Ma, C., Griffith, J., Crowell, M., Neimark, E., Kligys, K., et al. (2023) Matching-Adjusted Indirect Comparison between Risankizumab and Ustekinumab for Induction and Maintenance Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease. *Advances in Therapy*, **40**, 3896-3911. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02546-6>

- [34] Ferrante, M., Panaccione, R., Baert, F., Bossuyt, P., Colombel, J., Danese, S., *et al.* (2022) Risankizumab as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from the Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal Phase 3 Fortify Maintenance Trial. *The Lancet*, **399**, 2031-2046. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00466-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00466-4)
- [35] Zinger, A., Choi, D., Choi, N., Cohen, R.D. and Rubin, D.T. (2024) Risankizumab Effectiveness and Safety in Crohn's Disease: Real-World Data from a Large Tertiary Center. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **22**, 1336-1338.E2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.11.033>
- [36] Peyrin-Biroulet, L., Chapman, J.C., Colombel, J., Caprioli, F., D'Haens, G., Ferrante, M., *et al.* (2024) Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, **391**, 213-223. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2314585>
- [37] Sandborn, W.J., D'Haens, G.R., Reinisch, W., Panés, J., Chan, D., Gonzalez, S., *et al.* (2022) Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results from the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology*, **162**, 1650-1664.E8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.01.047>
- [38] Danese, S., Panaccione, R., Feagan, B.G., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of 48 Weeks of Guselkumab for Patients with Crohn's Disease: Maintenance Results from the Phase 2, Randomised, Double-Blind Galaxi-1 Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 133-146.
- [39] Hart, A., Panaccione, R., Steinwurz, F., Danese, S., Hisamatsu, T., Cao, Q., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from the Phase 3 GRAVITI Study. *Gastroenterology*, **169**, 308-325. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.02.033>
- [40] Panaccione, R., Feagan, B.G., Afzali, A., Rubin, D.T., Reinisch, W., Panés, J., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Intravenous Induction and Subcutaneous Maintenance Therapy with Guselkumab for Patients with Crohn's Disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-Week Results from Two Phase 3, Randomised, Placebo and Active Comparator-Controlled, Double-Blind, Triple-Dummy Trials. *The Lancet*, **406**, 358-375. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00681-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00681-6)
- [41] Sands, B.E., Peyrin-Biroulet, L., Kierkus, J., Higgins, P.D.R., Fischer, M., Jairath, V., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*, **162**, 495-508. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.050>
- [42] Ferrante, M., D'Haens, G., Jairath, V., Danese, S., Chen, M., Ghosh, S., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately-to-Severely Active Crohn's Disease: A Phase 3, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled and Active-Controlled, Treat-Through Study. *The Lancet*, **404**, 2423-2436. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01762-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01762-8)
- [43] Sands, B.E., Chen, J., Feagan, B.G., Penney, M., Rees, W.A., Danese, S., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody against Interleukin 23, in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease: A Phase 2a Study. *Gastroenterology*, **153**, 77-86.E6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.049>
- [44] Zhu, X., Fang, X., Wang, Q., Li, M., Zhang, K., Xie, L., *et al.* (2025) Short-Term Effectiveness of Ustekinumab in Crohn's Disease: Results from a Real-World Retrospective Multicenter Study in China. *International Journal of General Medicine*, **18**, 2589-2597. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s520984>
- [45] Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Danese, S., O'Brien, C.D., Ott, E., Marano, C., *et al.* (2021) Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflammatory Bowel Diseases*, **27**, 994-1007. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa236>
- [46] Cheng, D., Kochar, B.D., Cai, T. and Ananthakrishnan, A.N. (2022) Risk of Infections with Ustekinumab and Tofacitinib Compared to Tumor Necrosis Factor A Antagonists in Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 2366-2372.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.013>
- [47] Cheng, D., Kochar, B., Cai, T., Ritchie, C.S. and Ananthakrishnan, A.N. (2022) Comorbidity Influences the Comparative Safety of Biologic Therapy in Older Adults with Inflammatory Bowel Diseases. *American Journal of Gastroenterology*, **117**, 1845-1850. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001907>
- [48] Ferrante, M., Feagan, B.G., Panés, J., Baert, F., Louis, E., Dewit, O., *et al.* (2021) Long-Term Safety and Efficacy of Risankizumab Treatment in Patients with Crohn's Disease: Results from the Phase 2 Open-Label Extension Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, **15**, 2001-2010. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab093>
- [49] Peyrin-Biroulet, L., Atreya, R., Danese, S., Lindsay, J.O., Chapman, J.C., Anschutz, T., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Risankizumab in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Interim Results from the Sequence Open-Label Extension Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, **19**, F213. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaf213>