

文章编号: 1672-3384(2004)-04-0016-04

溃疡性结肠炎的治疗

【作者】 吴铁镛

中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R574.62;R453.9

【文献标识码】 B

溃疡性结肠炎(UC)的患病率近十多年来在我国明显增高。此病的特点是病程迁延,常易复发。国内UC的治疗方法很多,选作治疗的药物在不同医院不同医生间差别很大,其中有些方法可获短期疗效,也有的使病情变得复杂,复发率居高不下,不少患者由此丧失治疗信心。规范UC的治疗,尽最大力量减少复发率,是摆在医务工作者面前的重任。10年前我们总结了UC复发的主要原因,在此基础上提出了“UC长期监督管理治疗”方法。按此法管理、治疗UC病人,其复发率已明显下降。

UC治疗应分成两部分:一是诱导缓解——借助疗效肯定的药物使活动病情尽快缓解下来;二是维持缓解——当病情趋于稳定后,应继续用药物治疗一段时间,时间长短需依病情而定。目前在以上两部分治疗中均存在不少问题,有待于与同道们进一步切磋,使治疗更完善。

1 UC复发原因

UC复发原因,不同病人不尽相同,如受凉、饮食不当、情绪波动及药物不良反应等。据我院临床资料分析,UC复发的主要原因是:药品选用不当;基础药物使用时间偏短;基础药物减量速度过快。

2 UC长期监督管理治疗方法的重要性

依据UC复发的3个主要原因,借鉴“支气管哮喘监督管理治疗”的思路,10年前我们提出了“UC长期监督管理治疗”方法。在治疗全过程中,医生要把患者全面管理起来,不仅要按病情选定或调整药品种类和用药方式(途径),还要不断监控药物剂量及减药速度。UC患者的经治医生宜相对固定,医生对患者的治疗、生活、心理等方面出现的

问题及时提出指导性建议。医患之间要建立互相尊重、互相信任的良好关系,使病人心理上有一个依托,增强病人的安全感。这样病人即会与医生密切合作,定期复诊,按时服药,这对“维持缓解”、减少复发有着十分重要的意义。

长期监督管理的主要内容有以下几点:①生活规律:长期治疗的病人往往不易做到定期复诊、按时服药,有些病人还自行停药,这均需要医生及时提醒。对患者的营养、作息习惯、注意保暖等问题医生均要操心指导;②情绪稳定:病人情绪的波动对UC病情的影响十分明显,一旦复发,多有便血,患者更会情绪波动,焦虑不安,医生要及时安抚病人,否则治疗效果会下滑,有时还会出现严重不良后果;③饮食调整:病情重者可禁食一段时间,行胃肠或静脉营养(注意补充蛋白质、钾离子等),活动期病人不宜吃海产品,并少食奶制品及刺激性食物。饮食调整对UC治疗的重要性不亚于药物;④注意过敏:UC病人常有过敏反应,由于过敏反应的临床表现多种多样,医生和病人都应随时注意,尽量做到及时诊断,及时治疗,避免UC病情受到不利影响;⑤药物调控:药物选择,用药方式(途径),减量速度,是UC治疗全过程中最重要的方面,如果能做好,缓解期就可延长,复发率可明显下降(药物调控具体方法详见下文)。

3 病情程度分级

按UC病情分为轻、中、重3级,分级主要是为医生对药品的选择、用药方式(途径)提供一个初步的依据。国内外分级方法很多,各有其特点。我们的分级方法虽不全面,但简单易行,基本上符合

病情的实际，仅供临床医生参考。①轻度：每日排便5次左右，便血量少，体温正常或低热；②中度：每日排便6~10次左右，日便血量在300mL以内，有低热；③重度：每日排便10次以上，日便血量在300mL以上，有高热。分级尚需结合结肠病变面积，相关化验及其他辅助检查结果。暴发型UC并不常见，伴中毒性巨结肠者易被延误诊断。对老年病例尚需与缺血性结肠炎、肠道感染等疾病进行鉴别。

4 治疗原则

4.1 UC 诊断要准确

UC 治疗用药有特殊性，诊断不准即忙于投药，可使病情复杂化。因此，UC 的诊断确立应是治疗的前提。

4.2 分级治疗

整体治疗方案要依病情的轻、中、重进行设计。

4.3 分期治疗

①活动期治疗：借助有效药物使病情缓解下来，称之为“诱导缓解”；②缓解期治疗：用药物维持一段时间，称之为“维持缓解”。UC 治疗不能规定多长时间为一疗程，仅能以分期治疗为原则。这是因为每位患者有着不同的病情和个体的差异。

4.4 详尽调查病史

对初发病人要了解体温、大便性状、次数、便血量等，还要询问以前的治疗情况及相关检查结果；对复发病例要了解病程长短、复发次数、使用过的药物、用药时间、减药速度、药物疗效及不良反应等。

4.5 强调个体化

选药物、定剂量及用药时间长短等均应依病情和个体特点进行，UC 病人往往有很大个体差异。

4.6 注意并发症

近20多年来老龄UC病人增多，需注意他们有无糖尿病、溃疡病、结核病及肾功能不全等，在使用激素时尤需注意是否存在上述前3个并发症。

5 用药原则

5.1 UC 的药物治疗分为基础用药和辅助用药两大类，这样分类便于医生选药参考。基础用药的剂量不宜过大，使用时间要长些，药物减量速度要慢些。辅

助用药要随病情的缓解和好转及时进行调整。基础用药的投药方式（静脉、口服、灌肠）要依病情的轻、中、重不同程度选定，并随病情的变化进行调整。

5.2 灌肠时应该选用无刺激性的药品。

5.3 轻、中度病例一般无需使用抗生素，重度伴中毒性巨结肠者应给予抗生素。

5.4 UC 治疗中用药品种不宜过多。

5.5 随时仔细观察药物不良反应。

5.6 选用“偏方”要谨慎。

6 基础药物

6.1 基础药物种类

UC 治疗的基础药物分为两类，A 类为 SASP、5-ASA，是 UC 治疗时最主要、最基础的药物；B 类则为皮质激素，在 UC 治疗基础药物中属次要药物。

6.1.1 A 类基础药物 ①水杨酸偶氮磺胺吡啶（Salicylazosulfapyridine, SASP）Suarly 在 20 世纪初用于治疗风湿性关节炎，后来用于治疗 UC 取得满意疗效。SASP 是氨基水杨酸与磺胺吡啶通过重氮键（azo）连接而成。在大肠内分解为 5-ASA 和磺胺吡啶，后者经肝脏代谢，由尿排出，而 5-ASA 在大肠内与肠粘膜发生药理作用后由粪便排出。最近研究发现，SASP，尤其是 5-ASA 能清除氧自由基，抑制肠粘膜脂肪酸氧化，降低上皮通透性，减轻肠道炎症。SASP 的不良反应有：过敏反应；白细胞和精子计数及血红蛋白下降，转氨酶增高；药物不耐受（恶心、呕吐、厌食、上腹不适、头痛、肌痛等）；叶酸吸收不良；溶血反应〔葡萄糖 6 磷酸酶（G6PD）缺乏症者〕；肾毒性反应等。SASP 的不良反应多源于磺胺部分。②5-ASA 在国外已使用多年，疗效提高，不良反应相对较少（详见后），国内尚未生产。5-ASA 可口服或灌肠，亦有栓剂使用。5-ASA 口服片剂吸收良好，大部分从尿中排出，不足之处是在结肠内的浓度稍低。目前国内市场上有两种，颇得斯安片剂——药片中所含美沙拉嗪在药片崩解后释放出来。另一种是艾迪莎——用 sparklet 专利技术制成超微颗粒，颗粒表面有膜包裹（包衣层），后者能有效抵御胃酸，颗粒中的有效成

分在回肠末端方开始溶出 (pH 值 >6 ~ 7 时释放活性成分), 药物在结肠内可保持较高浓度, 有效覆盖发病部位, 可更好地发挥局部治疗效果。对 SASP 过敏患者可选用 5 - ASA。从国外 2 341 例研究结果看, 5 - ASA 对活动期 UC 的控制作用良好, 而在缓解期用 SASP 比 5 - ASA 略好些。因此, 有条件的 UC 患者活动期可短期选用 5 - ASA, 在缓解期则可选用 SASP。5 - ASA 的不良反应有: 头痛、呕吐; 罕见急性胰腺炎、心包炎、心肌炎; 白细胞减少。对水杨酸过敏者禁用。

6.1.2 B 类基础药物: 皮质激素 在使用 A 类基础药物后, 皮质激素的使用剂量已减少。A 类基础药物也是缓解期使用的主药, 用药时间要长些, 而 B 类基础药物要最先开始减量, 用药时间要短, 以将激素不良反应减少到最低程度。在 UC 活动期两类基础药物合用, 可使病情较快得到控制。在缓解期合用可使复发率下降, 缓解期延长。

氢化可的松为酒精溶剂, 而氢化可的松琥珀酸钠则为水溶剂, 对酒精敏感的病人不宜使用氢化可的松, 灌肠时用氢化可的松琥珀酸钠对肠粘膜无刺激性, 因此在 UC 治疗中选用氢化可的松琥珀酸钠更为合理, 更有利于病人。100mg 氢化可的松琥珀酸钠, 相当于 100mg 氢化可的松或 20mg 泼尼松 (强的松)。

6.2 附言

6.2.1 泼尼松片剂一般用量约为 40mg/d, 不少文献认为大于此剂量对患者没有益处 (激素副作用从略)。

6.2.2 用 6 - 巯基嘌呤 (6 - mercaptopurine, 6 - MP) 和硫唑嘌呤 (Azathioprine, AZT) 治疗 UC 有些勉强, 因两者均需使用 3 ~ 6 个月时才发挥最大疗效, 现多用于治疗克罗恩病 (CD) 或激素依赖的 UC 病人。

6.2.3 环孢霉素 (Cyclosporine) 系细胞免疫抑制剂, 文献报道, 对 SASP 和激素疗效不佳的 UC 或克罗恩病 (CD) 应用环孢霉素有效。对此药的使用剂量、用药途径及不良反应等有待于进一步研究。

6.2.4 甲氨喋呤 (Methotrexate, MTX) 为叶酸合成抑制剂, 对难治性 UC 有一定疗效, 其作用较 AZT

快些。

6.3 基础药物用药方式和起始剂量

6.3.1 基础药物用药方法 A 类: SASP (口服) 1g/次, 每日 4 次 ; 5 - ASA (口服) 1g/次, 每日 4 次。B 类: B₁ 氢化可的松琥珀酸钠 (灌肠) 50 ~ 150mg/d ; B₂ 泼尼松 (口服) 20 ~ 40mg/d ; B₃ 氢化可的松琥珀酸钠 (静滴) 150 ~ 200 ~ 250mg/d。

6.3.2 用药注意事项 ①不同级 UC 基础用药方式: 轻度 A + B₁ ; 中度 A + B₂ ; 重度 A + B₃ ; ②SASP 和 5 - ASA 均有栓剂, 何人何时选用则需由医生决定 ; ③当病情由重度转到中度时, 可将 B₃ 改为 B₂, 换算剂量见前述。更换药物剂型后 1 ~ 2d 可开始减量, 减药速度与起始剂量和病情相关, 要由经治医师酌定 ; ④当病情由中度转到轻度时, 可将 B₂ 改为 B₁ ; ⑤相当剂量激素静脉和口服用药时的副作用均大于灌肠 ; ⑥初用 SASP 时宜从小剂量试用, 无过敏反应时再加到足量 ; ⑦口服 SASP 时有效药量在结肠远端已有减少, 给予灌肠或栓剂治疗是应考虑的措施 ; ⑧用激素治疗 UC 时宜分次投药, 静脉用药时输液时间宜尽量延长些, 这将更有利于病情控制 ; ⑨并非所有 UC 病人均需终身服用 SASP, 维持剂量的大小和使用时间长短尚需在临床中探索。

6.4 基础药物用药时间长短和减量方法

用药时间长短和减量速度要依病情的分级、个体对治疗的反应、病变侵及面积、复发次数以及既往治疗是否规范合理等诸多因素来决定。不同病情患者的用药时间见表 1。

表 1 不同病情患者的用药时间

药物	时间 (月)		
	轻度	中度	重度
SASP	8 ~ 12	12 ~ 18	10 ~ 24 或更长
激素	3 ~ 4	4 ~ 6	8 ~ 12 或更长

为了减少复发, 除使用基础药物时间要长些外, 减药速度不宜过快更为重要。近期文献中也提出此类建议。

6.4.1 激素应先行减量 泼尼松片从 40mg/d 减到 35mg/d 后, 隔 7 ~ 10d 再减 5mg, 减至 25mg/d 时要

放慢减药速度，可每 14d 减半片（2.5mg），减至 20mg/d 时减药速度要更慢些，以免病情反跳，如从 20mg/d 减至 17.5mg/d 用时 2~3 周，再减至 15mg/d 用时 2~3 周。此间一旦病情反复，需把剂量恢复到 25mg/d，待病性稳定后，采取更慢的减药速度。当减至 15mg/d 时，有些病人需以此小剂量维持一段时间后再慢慢往下减量。用氢化可的松琥珀酸钠灌肠者，每隔 10~14d 减 50mg/d，有人减药速度需更慢些，可采取“交替法”，即今日灌肠 100mg，明日则为 50mg，交替 14d→16d→20d。当减到 50mg/d 时，以此剂量维持 2~4 周，再继续减量。以后减量可隔日灌肠一次（2~3 周），隔 2d 灌肠一次（2~3 周），隔 3d 灌肠一次（3~4 周），减到隔 7d 灌肠一次（3~5 周）后可停药。在减药过程中一定要密切观察病情，一旦病情逆转（便次增多，大便溏稀或便血等），医生应及时指导病人用药，调整用药剂量或用药方式。

6.4.2 SASP 的减量应在激素减量之后 在激素减量 3~4 周后，可开始作 SASP 的减量工作，SASP 4g/d 减到 3g/d 后维持 1.5~2 个月，减到 2.25g/d 后维持 1.5~2 个月，减到 2g/d 后维持 2~6 个月，减到 1.5g/d 维持 2~6 个月，减到 1g/d 应维持 2~8 个月或更长。

7 辅助药物

在 UC 治疗过程中，辅助用药有利于病情稳定，可减少基础药物产生的不良反应。

7.1 胃肠营养

病情严重时，宜禁食一段时间，行胃肠营养。现常使用的有能全力、爱伦多，这两种营养药物易吸收，可提供人体所需之热量和必需的营养要素，使用前要认真阅读说明书。

7.2 抗生素

前文已有讲述，使用抗生素可能发生药物热、抗生素性结肠炎，这将使病情变得更为复杂，医生往往搞不清楚是 UC 病情加重还是药物不良反应。

7.3 ALB

重症 UC 患者若血 ALB 低，宜适当给予补充。

7.4 补钾

进食少、大便排出量多的患者，应注意低钾血症的发生。

7.5 维生素

UC 病人均需补充维生素，长期使用 SASP 时可产生叶酸不足而致贫血，宜适量补充叶酸。

7.6 思密达

有一定吸附病毒和细菌的作用，有利于轻度肠内感染的调治。本药亦可减轻腹胀，促大便成形。

7.7 乳酸菌素片、培菲康或金双歧

均有助于大肠内常驻菌的增长和肠道内菌群的平衡，减少腹胀，改善溏稀便，亦有利于肠道轻度感染的治疗。微生态制剂若与思密达合用会更有利于 UC 的治疗。

7.8 降糖药物

老年人的 UC 发病逐渐增多，伴有 2 型糖尿病患者使用激素时要很小心，胰岛素的补入往往是必需的。

7.9 抗溃疡药物

溃疡病仍很常见且往往症状不典型，UC 患者在使用激素前要排除溃疡病的存在。

7.10 止便频药物

可给予复方苯乙哌啶、颠茄类、中成药泻痢固肠丸等。

8 外科治疗的一些问题

8.1 绝对指征

包括大出血不止、结肠穿孔、癌瘤发生等。

8.2 其他指征

包括病变多次复发且药物难于控制者；激素治疗不反应者。

9 结肠病灶恶变监测问题

UC 发生癌变的危险性与病程长短、病变范围大小、复发次数、治疗是否规范相关。病程在 8~10 年以上者应行肠镜监测，癌变病灶可呈多灶性或局部环形狭窄，故做肠镜检查时要察看全结肠，进出镜察看时速度要慢，察看要认真、仔细，以防遗漏病变。若决定手术治疗时宜全结肠切除，次全切除或保留直肠易有再出血的可能。