

文章编号: 1672-3384 (2004) -05-0014-07

## 克罗恩病的临床维持缓解治疗

【作者】 韩 英

北京军区总医院 (北京 100700)

【中图分类号】 R516.1; R453.9

【文献标识码】 B

炎症性肠病 (IBD) 包括克罗恩病 (Crohn's Disease; CD) 和溃疡性结肠炎 (UC)。IBD 药物治疗的客观疗效目标是提高患者生活质量, 降低相关并发症的危险和避免外科手术。CD 是慢性、难治性、反复发作性疾病, 临床治疗缓解后如何维持缓解, 获得持久、长期疗效, 是 CD 治疗的重要研究课题。文献报告<sup>[1-5]</sup>, 当 CD 急性、恶化期的治疗成功后, 患者仍然处于再发的高危期。据报道, 即使手术切除全部病变, 术后第一年的再发率为 23%~37%, 5 年为 40%~55%。未经手术的病例临床治疗缓解后, 2 年后出现症状再发的概率可达 35%~80%。

理想的维持缓解治疗应该是高效、安全、低价。目前尚无完全符合如此高标准的药物及治疗方案。本文基于循证医学的原则, 综合分析文献中关于 CD 临床维持缓解治疗的长期、随机对照试验 (RCT) 结果, 对目前 CD 的临床维持缓解治疗现状做一综述, 供临床医师参考。

### 1 5-氨基水杨酸类

原型 5-氨基水杨酸盐化合物 (5-ASA) 和柳氮磺胺吡啶 (SPS) 用于 CD 的治疗史都已超过 40 年, 尽管对 CD 很有疗效, 但在两组大样本的临床试验中都已证实, 当 CD 患者由活动期转入缓解期后, SPS 组的疗效仅略高于安慰剂组, 无显著差异。因为 SPS 中含有少量磺胺, 由此产生的副作用常常限制了该类药物的应用。

Sutherland<sup>[6]</sup> 等将缓解期患者 293 人随机分组, 一组给予 5-ASA, 3g, 每日一次, 另一组给予安慰剂, 疗程均为 1 年。这项权威性试验证明, 经积极

治疗, 复发率减少 15%; 服用 5-ASA 组中, 复发者占该组总人数的 25%; 在服用安慰剂组中, 复发者占该组总人数的 36%; 绝对危险降低 (ARR) 11% ( $P=0.056$ )。因此, 这个试验显现出了一种低限度的临床疗效, 但无统计学意义。

Camma<sup>[7]</sup> 等评估了 15 个 RCT, 受评患者总数达 2 097, 5-ASA 与安慰剂对照, 每年的总 ARR 为 6.3%, (95% CI=2.1%, 10.4%)。各组的结果分析差异显著, 5-ASA 在术后组的疗效最显著, ARR 达到 13.1% (95% CI=4.5%, -21.8%), 病灶在回肠以及在回结肠之间的患者疗效最好。重要的是, 这些试验对 CD 治疗缓解之后 5-ASA 疗效的评估结果均无统计学意义 (ARR=-4.7%; 95% CI=-9.6%, 2.8%)。

在 Camma 等人的文章发表后, 又报道了 2 个大样本的 5-ASA 试验, 其结果也无统计学意义。Mahmud<sup>[8]</sup> 等将 328 名患者随机分组, 一组服用 2g Olsalanine, 另一组服用安慰剂, 疗程均为 52 周。结果 5-ASA 治疗组中有 48.5% 复发, 安慰剂组中有 45% 复发。Lochs<sup>[9]</sup> 等对手术后 10d 内的 318 例 CD 患者进行观察。随机分为两组, 一组服 5-ASA, 4g, 每日一次, 另一组服用安慰剂, 疗程均为 18 个月。结果显示, 5-ASA 组中有 25% 复发, 安慰剂组中有 31% 复发 ( $P=0.01$ )。该试验结果进一步证实: 就维持缓解的疗效而言, 5-ASA 疗效有限, 基本界于有效和无效的边缘。

### 2 糖皮质激素

两项大样本的临床试验评估小剂量强的松, 其一为 CD 国际合作研究 (NCCDS) 0.25mg/kg, 每日一次; 其二为 CD 欧洲合作研究 (ECCDS) 6-甲基

强的松龙 8mg, 每日一次, 均未能证明小剂量糖皮质激素维持治疗的效果。在 ECCDS 试验研究中<sup>[10]</sup>, 研究者将在急性期接受了积极治疗的患者作为一组进行观察, 结果发现 6-甲基强的松龙维持治疗可以使缓解期延长。然而, 遗憾的是, 上述试验研究并非前瞻性设计, 因此有可能出现 1 型误差。在 NCCDS 试验研究中<sup>[11]</sup>, 也未发现相似疗效。

Brignola<sup>[12]</sup> 等报告了 1 个小样本临床试验, 研究者首先是根据其多种急性期反应物中的一种血清浓度增高来确定复发高危患者, 而后将这些患者随机分组。一组继续服用强的松龙, 另一组服用安慰剂, 疗程 6 个月。安慰剂组绝大多数 (7/9) 复发, 而服用强的松龙维持治疗组中几乎无复发 (8/9)。尽管这个试验样本太小不足以得出确切结论, 但是它提示了服用常规剂量糖皮质激素维持治疗对部分患者是有效的。然而, 长期、小剂量维持治疗用药产生的不良反应发生率不容忽视。正因为如此, 常规剂量糖皮质激素用于维持治疗的进一步研究将难以进行下去。

### 3 布地奈德 (Budesonide)

由 Greenberg、Lofberg、Ferguson 和 Tremaine 等人<sup>[13-16]</sup> 分别进行了 4 项维持治疗的临床试验。上述研究者均观察布地奈德 6mg, 每日一次或 3mg, 每日一次, 维持治疗 1 年。他们的试验设计相似: 入组患者均为活动期 CD, 经布地奈德或强的松龙或甲基强的松龙或者安慰剂治疗见效后, 再随机分组, 一组为布地奈德维持治疗组, 另一组为安慰剂组, 不准加用其他针对 CD 的治疗。上述试验的主要观察评价指标是相同的: CD 活动指数 (CDAI) 评分增加 60 判定为 CD 复发; 当疾病恶化时 CDAI 评分不低于 200。

Greenberg 等 ( $n=105$ ) 报告<sup>[13]</sup>, 2 个治疗组及安慰剂对照组在复发的平均时间和疗效方面均有差异: 6mg, 每日一次组为 178d; 3mg, 每日一次组为 124d; 安慰剂组为 39d;  $P=0.027$ ; 表明布地奈德治疗组维持缓解期长于安慰剂组。然而上述疗效并不持久。缓解率最大的不同是在随机试验 3 个月

后出现的。患者复发的比例在 1 年时没有显著差异, 6mg, 每日一次组为 39%。3mg, 每日一次组为 30%。安慰剂组 33% ( $P \geq 0.05$ )。患者对布地奈德有良好的耐受性, 在治疗组中出现药物不良反应的患者比例也没有显著差异 (6mg, 每日一次, 78%, 3mg, 每日一次, 70%。安慰剂组为 89%)。虽然服用布地奈德的患者发生糖皮质激素不良反应的比例有上升趋势, 但没有统计学意义。最常见的激素相关的不良反应是瘀伤, 没有严重的糖皮质激素相关并发症出现。该项试验结果与 NCCDS 试验的结论明显不同。NCCDS 试验中, 接受强的松维持剂量治疗的患者有 26% 因为糖皮质激素相关不良反应而退出了试验。此外, 布地奈德治疗组出现了血浆糖皮质激素浓度依赖性精神抑郁症。但是其发生率较预期的长期、小剂量服用的常规糖皮质激素不良反应低。Lofberg<sup>[14]</sup> 等观察了 90 例患者, 得到相同的结论。在该试验中, 维持治疗至复发或终止治疗的中位数时间, 6mg 每日一次组是 258d, 3mg 每日一次组是 139d, 安慰剂组是 92d ( $P=0.021$ )。同样, 尽管经积极治疗缓解时间有明显延长, 但疗效并不能长久维持下去。在随机试验 12 个月后的维持缓解率分别为: 6mg 每日一次组 41%, 3mg 每日一次组 26%, 安慰剂组 37% ( $P=0.44$ )。糖皮质激素相关不良反应发生率在 6mg 每日一次组为 38%, 3mg 每日一次组 20%, 安慰剂组 12%。

Ferguson<sup>[15]</sup> 等观察了 75 例患者, 没能获得布地奈德维持疗效的证据。至复发或终止治疗的中位数时间是: 6mg 每日一次组 272d, 3mg 每日一次组 321d, 安慰剂组 290d ( $P=0.80$ )。在 3 个治疗组中, 糖皮质激素相关不良反应的发生率相似, 6mg 每日一次组 18%, 3mg 每日一次组 36%, 安慰剂组 15% ( $P=0.79$ )。

上述研究结果提示, 布地奈德能延长 CD 急性期治疗缓解后的维持缓解时间。综合文献资料分析 (包括另一项尚未公开发表的临床试验), 与安慰剂组对照, 若连续服用布地奈德 6mg 每日一次 1 年以上, 可增加维持缓解时间 114d ( $P=0.002$ )<sup>[17]</sup>。

同时,上述资料也证实,虽然满月脸和水牛背在应用布地奈德治疗的患者中很常见,但并不存在严重的糖皮质激素相关的不良反应。然而,有关手术后应用布地奈德维持治疗的临床试验报道仅有1篇,共有129例患者在术后14d内分别接受6mg每日一次或安慰剂治疗,术后3个月及12个月时做内镜检查,其复发率2组间无显著差异<sup>[18]</sup>。

综上所述,现有资料证实,布地奈德可延长CD治疗好转后的维持缓解期,然而其疗效并不持久。

#### 4 硝基咪唑啉类抗生素

目前仅有一项临床随机试验评估甲硝唑术后维持治疗的有效性和安全性<sup>[19]</sup>。患者60人分成2组,术后1周内开始给予为期2周的治疗,一组给予灭滴灵20mg/kg,每日一次,另一组给予安慰剂。12周后,内镜检查复发率,甲硝唑组为52%,安慰剂组为75% ( $P=0.09$ );1年后的临床复发率两组间有统计学差异:甲硝唑组为4%,安慰剂组为25% ( $P=0.046$ )。此外,该试验也证明了术后2~3年时的临床复发率有逐渐降低的趋势。基于这些令人欣喜的结果,Rutgeerts<sup>[20]</sup>对潜在神经毒性较低的药物硝基咪唑啉和奥硝唑进行了更深入的研究。该试验也表明抗生素治疗对于维持缓解有一定疗效,但是此类药物的重要不良反应——神经病变不容忽视。

上述两项研究提示,对于术后复发的预防而言,调节肠道菌群对于术后维持缓解是具有战略意义的。但是,由于抗生素的耐药性以及不宜长期使用等原因,硝基咪唑啉类抗生素并不适用于长期维持缓解治疗。

#### 5 免疫抑制剂:嘌呤类抗代谢药

以往有关药物维持治疗的研究往往在方法学方面存在缺陷,因此得出相互矛盾的结果不足为奇。在过去的10年中,已报道了一些设计、控制十分科学严谨的研究结果,特别值得一提的是Candy等人的一项研究结果<sup>[21]</sup>:随机选择活动期CD患者63例,给予标准的强的松递减诱导疗法,疗程3个月以上,而后随机给予硫唑嘌呤(AZA)2.5mg/kg,每日一次或安慰剂维持治疗15个月。尽管缓

解率方面AZA在治疗早期(3个月内)没有疗效( $CDAI<150$ ),但是在整个追踪随访时间段内,AZA组维持缓解率最高[42%比7%,ARR35%,需治疗人数(NNT)=3;  $P=0.001$ ]。这一结果与观察资料一致,进一步说明嘌呤类抗代谢药出现治疗作用至少需要3个月。在这之后,Markowitz等<sup>[22]</sup>对6-巯基嘌呤(6-MP)治疗55例新确诊的儿童患者的疗效进行了评估。全部患儿接受标准剂量的强的松,而后按预定方案递减,再分别给予6-MP或安慰剂继续治疗18个月,结果两组都有较高的缓解率,但是6-MP组复发率较低(9%比47%;  $P=0.007$ )。此外,接受6-MP治疗的儿童一般不需要给予类固醇治疗。除了部分患者出现轻微的白细胞减少和无症状性血清转氨酶升高外,无明显毒性反应。轻微的毒性(恶心、发热、皮疹、白细胞减少、肝酶升高)通常与嘌呤抗代谢作用有关。胰腺炎发生率约占3%<sup>[23]</sup>,严重的细菌或病毒感染相对罕见,但有死亡个案报道。此类药物的使用与患肿瘤危险增加是否有关,特别是淋巴组织增殖性疾病,至今仍无定论<sup>[24]</sup>。

Pearson等<sup>[25]</sup>在一篇综述中分析了5项AZA的随机试验结果,其中2项试验对象是病变静止期患者,另外3项包括不同分期的患者,其中也包括急性期患者。该5项试验均为小样本,患者合计319人。总的维持缓解率:药物治疗组是67% (91/136; 95% CI=59%, 75%),安慰剂组是52% (96/183; 95% CI=45%, 60%)。分析结果提示,较大剂量的AZA其疗效优于1mg/kg。AZA有效概率是2.16 (95% CI=1.35, 3.47),预防1例复发所需治疗的例数(NNT)为7。与安慰剂组相比(概率4.36, 95% CI=1.63, 11.67),接受AZA治疗的患者由于不良反应而退出试验研究的比例较大。有可能发生不良反应的估算例数为19。由于不良反应退出试验者,药物治疗组占5.8%,安慰剂组占1.3%。

关于术后维持治疗的临床试验只有1篇短篇报告<sup>[26]</sup>。研究者将肠切除术后131位患者随机分为6-MP组(50mg,每日一次或3g,每日一



次)和安慰剂组。统计学分析提示,6-MP组疗效显著优于安慰剂组,但在降低临床复发率方面与5-ASA无差异,就内镜下观察而言,6-MP预防复发方面优于5-ASA和安慰剂。尽管目前尚未见到详细全面的数据资料,但是,现有数据足以说明小剂量6-MP的疗效并不明显。

总之,作为高危患者缓解期的维持治疗,嘌呤类抗代谢药是相对安全和有效的。目前,当患者对糖皮质激素失去反应或产生药物依赖时,嘌呤类抗代谢药作为一线免疫抑制剂用于临床治疗。然而,是否所有活动期CD患者都需要早期即开始应用嘌呤类抗代谢药治疗,尚无确切结论<sup>[1]</sup>。

## 6 免疫抑制剂:氨甲喋呤

小剂量(5~25mg/周)氨甲喋呤治疗类风湿性关节炎(RA)的成功,引发出该药治疗慢性活动性CD患者的疗效评估。1989年,Kozarek报告了一项非对照试验研究结果<sup>[27]</sup>,该试验中对类固醇激素抵抗的难治性CD患者中有2/3应用氨甲喋呤后症状改善,同时强的松需要量减少。部分患者经内镜证实病变缓解。随后,北美CD研究组织(NACSG)的研究者<sup>[28]</sup>将患有慢性活动性类固醇抵抗的难治性CD患者141人分成两组,一组肌肉注射氨甲喋呤25mg/周,另一组用安慰剂。治疗16周后,临床缓解率(无激素)氨甲喋呤组是39.4%,安慰剂组是19.1%( $P=0.025$ )。尽管氨甲喋呤组因不良反应退出试验者较多(17%比2%; $P=0.012$ ),大多数退出者为无症状性肝酶升高,符合试验方案的退出标准。基于上述结果,研究者的结论是:氨甲喋呤对糖皮质激素依赖的患者是一种诱导缓解的有效治疗。继之,NACSG II的研究结果表明<sup>[29]</sup>,小剂量氨甲喋呤是一种有效的维持缓解治疗方案。在该项研究中,76例患者随机分组,一组肌注氨甲喋呤15mg/周;另一组给予安慰剂。进入该项试验的全部CD患者均为类固醇依赖性慢性活动性CD并且经氨甲喋呤诱导缓解方案(25mg/周,肌注;16~24周)治愈的病例。疗效对比的标准为:追踪随访40周,各组无复发(CDAI增加>100或必须

治疗的活动性CD)患者的比例。试验结束时,氨甲喋呤组无复发者26例(65%),安慰剂组14例(38.9%), $P=0.015$ 。

小剂量氨甲喋呤治疗类风湿性关节炎的大量临床经验总结中<sup>[30]</sup>已经明确其不良反应,其中最常见的轻微不良反应是恶心,一般发生于每周一次注射后的24~48h,发生率约为15%,常用的治疗有同时口服叶酸(1mg,每日一次),治疗前后给予镇吐剂(甲氧氯普胺、昂丹司琼),亦可减少氨甲喋呤剂量,但是并不常用。某些学者主张皮下注射给药,因为类风湿性关节炎的研究资料显示皮下注射与肌肉注射的药代动力学相等<sup>[31]</sup>。与嘌呤类抗代谢药相似,小剂量氨甲喋呤所致白细胞减少和继发感染的情况亦不常见。部分研究者认为,总体而言,白细胞减少的发生率低于风湿病专业文献报告中AZA所致的白细胞减少。不足1%的受试者发生过过敏性肺炎。临床指数可疑升高时,应迅速中断治疗,并且尽早应用糖皮质激素。由于氨甲喋呤有致畸作用,因此有可能怀孕的妇女禁用,这也是应用该类药物最重要的禁忌指征。随着药代动力学的研究进展,同时将治疗剂量从每日一次改为每周一次,基本上消除了肝毒性不良反应。应当根据美国风湿病协会制订的指导原则(Guideline)对患者进行监测。该指导原则包括<sup>[32]</sup>:①具有肝毒性危险因素(肥胖、糖尿病、酗酒)的患者应避免应用此类免疫抑制剂;②每4~6周检测一次转氨酶。如果患者在1年疗程内,半数以上转氨酶检测异常,则应在继续治疗之前做一次肝活检。根据专家的经验,临床上应用上述方案还未遇到严重的肝毒性反应,因此几乎无需进行肝活检。迄今为止,尚无确切的数据资料证实氨甲喋呤与恶性肿瘤有关。总之,氨甲喋呤是一种安全而有效的维持药物,目前未得到充分应用。

## 7 免疫抑制剂:Infliximab

Infliximab已在CD和RA的治疗方面取得了显著的进展。最近发表的ACCENT I试验<sup>[33]</sup>(一项评价Infliximab长期治疗CD的新方案的临床试验,

$n=573$ ) 肯定了 Infliximab 在维持缓解治疗中的作用。该项研究中, CD 患者随机分组: Infliximab, 5mg/kg、10mg/kg 以及安慰剂对照组, 疗程 8 周。该项试验的设计较为复杂, 因为它允许患者接受其他治疗, 例如糖皮质激素和抗代谢药, 所以对试验的干扰因素较多。然而, 通过进一步分组则发现, 有将近半数的患者在入组时曾采用糖皮质激素治疗。与安慰剂组对照, 每 8 周接受 Infliximab 注射的患者较容易停用糖皮质激素且维持缓解。试验结束时, Infliximab 连续治疗组 [5mg/(kg·8 周)] 中有 24% 维持缓解并且已经停用糖皮质激素, 而安慰剂组仅为 9% ( $P=0.03$ )。因此, ACCENT1 为 Infliximab 用于高危人群维持缓解治疗提供了有利证据。

关于 Infliximab 治疗的安全性受到关注。自 20 世纪 90 年代后期, Infliximab 进入临床, 已经治疗 RA 和 CD 患者大约 42 万人。与肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  抑制剂有关的常见严重不良反应是结核、机会性感染和易患淋巴瘤。使用 TNF 抑制剂后发生的结核病通常是旧病复燃的结果<sup>[34,35]</sup>。自从引入合适的筛查方法后 (高危患者的确认、结核菌素试验、胸部放射学检查), 结核发病率明显降低<sup>[36]</sup>。关于机会性感染: 曲霉菌病、李斯特菌病和卡氏肺囊虫病的感染均有报告<sup>[37-39]</sup>。机会性感染的发病率大约是每 1 000 个接触患者中有 0.43 例。RA 患者发生淋巴瘤的报告较多, 而且和疾病严重程度有关, 提示 RA 并发淋巴瘤的危险增加。最近, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 咨询会议确认, 与 TNF 抑制因子有关的淋巴瘤发病率并不高于普通的 RA 人群。TNF 抑制因子与发生充血性心衰之间的关系也受到了关注。大多数出现心衰的患者原先就有充血性心衰, 因此其因果联系还不清楚<sup>[40]</sup>。此外, 有关 Infliximab 的免疫原性愈发受到临床关注。药物抗体的出现可能与一系列的过敏反应有关, 中和抗体的形成会降低药效<sup>[41]</sup>。因此, 减少抗体形成, 例如与抗代谢药 (AZA、6-MP、氨甲喋呤) 配伍用, 或治疗前注射氢化考的松等, 有助于提高疗效, 应当考虑将这些列入标准治疗方案中<sup>[42]</sup>。

## 8 $\omega$ -3 脂肪酸

甘烷类 (白三烯、前列腺素、血栓素和 lipoxins) 是免疫反应的强效调节剂,  $\omega$ -脂肪酸是从鱼类提取的长链、多不饱和脂肪酸。摄入浓缩的深海鱼油可以增加细胞膜上  $\omega$ -脂肪酸的浓度, 结果促炎性物质甘烷类的前质花生四烯酸的浓度降低, 从理论上讲应该减缓炎症反应<sup>[43,44]</sup>。与免疫抑制药物如 AZA、氨甲喋呤、Infliximab 不同,  $\omega$ -脂肪酸对免疫系统无抑制作用, 所以长时间使用这类药物不会增加感染的危险性。 $\omega$ -脂肪酸可以口服且价格相对便宜。

Belluzzi 等在一项 RCT 预试验中对 78 例 CD 复发高危患者给予  $\omega$ -脂肪酸或安慰剂治疗, 并对其疗效进行评估<sup>[45]</sup>。患者随机分组, 分别给予  $\omega$ -脂肪酸 4.5g 每日一次或安慰剂, 疗程 1 年。治疗结束时,  $\omega$ -脂肪酸组维持缓解率为 59%, 安慰剂组为 26% ( $P<0.001$ )。因治疗引起的不良反应只有腹泻, 发生率为 10%。未见严重的不良反应。两项大样本的研究正在进行中。

## 【参考文献】

- [1] Feagan BG. Maintenance therapy for inflammatory bowel disease. The American Journal of Gastroenterology, 2003, 98 (Suppl. 12): S6~S17
- [2] Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology, 1990, 99: 956~963
- [3] Borely NR, Mortensen NJ, Jewell DP. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. Br J Surg, 1997, 84: 1493~1502
- [4] Sachar DB. The problem of postoperative recurrence of Crohn's disease. Med Clin North Am, 1990, 74: 183~188
- [5] Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, et al. Primary and recurrent Crohn's: Experience with 1379 patients. Ann Surg, 1991, 214: 230~240
- [6] Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology, 1997, 112: 1069~1077

- [7] Camma C, Giunta M, Rosselli M, et al. 5-Aminosalicylic acid in the maintenance of Crohn's disease: A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*, 1997, 113: 1465~1473
- [8] Mahmud N, Kamm MA, Dupas JL, et al. Olsalazine is not superior to placebo in maintaining remission of inactive Crohn's colitis and ileocolitis: A double blind, parallel, randomized, multicentre study. *Gut*, 2001, 49: 552~556
- [9] Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's disease Study VI Group. *Gastroenterology*, 2000, 118: 264~273
- [10] Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's disease Study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984, 86: 249~266
- [11] Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr, et al. National Cooperative Crohn's disease Study: Results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979, 77: 847~869
- [12] Brignola C, Campieri M, Farruggia P, et al. The possible utility of steroids in the prevention of relapses of Crohn's disease. in remission. A preliminary study. *J Clin Gastroenterol*, 1988, 10: 631~634
- [13] Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: A placebo-controlled, dose-ranging study. *Gastroenterology*, 1996, 110: 45~51
- [14] L fberg R, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut*, 1996, 39: 82~86
- [15] Ferguson A, Campieri M, Doe W, et al. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease results of a 12-month study. Global Budesonide Study Group. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12: 175~183
- [16] Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Budesonic CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: A randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97: 1748~1754
- [17] Sandborn W, Feagan B, L fberg R, et al. Budesonide capsules prolong time to relapse in Crohn's disease patients with medically induced remission. *Gastroenterology*, 2003, 124 (Suppl.): A381 (abstract)
- [18] Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, et al. Low-dose budsonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: A multicentre randomized placebo-controlled trial. *German Budesonide Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 11: 277~282
- [19] Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, 1995, 108: 1617~1621
- [20] Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003, 17: 63~73
- [21] Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*, 1995, 37: 674~678
- [22] Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicentre trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2000, 119: 895~902
- [23] Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, et al. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: Short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med*, 1989, 111: 641~649
- [24] Dayharsh GA, Loftus EV, Jr, Sandborn WJ, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology*, 2002, 122: 72~77
- [25] Pearson C, May GR, Fick G, et al. Azathioprine for maintaining remission in Crohn's disease. *The Cochrane Library*. Oxford: The Cochrane Collaboration, Update Software, 1999
- [26] Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts p, et al. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: A 2-year multicentre trial. *Gastroenterology*, 1998, 114 (Suppl.): A1011 (abstract)
- [27] Kozarek RA, Patterson DJ, Geland MD, et al. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*, 1989, 110: 353~356
- [28] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *The North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med*, 1995, 332: 292~297
- [29] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med*, 2000, 342: 1627~1632
- [30] McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am*, 1997, 23: 939~954
- [31] Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, et al. Pharmacokinetics of

- methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatology. *Arthritis Rheum*, 1990, 33: 91~94
- [32] Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*, 1994, 37: 316~328
- [33] Hanauer SB, Feagan BC, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT 1 randomised trial. *Lancet*, 2002, 359: 1541~1549
- [34] Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ*, 2003, 168: 1153~1156
- [35] Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1098~1104
- [36] Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3: 148~155
- [37] Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1099~1100
- [38] Gluck T, Linde HJ, Scholmerich J, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy and listeria monocytogenes infection: Report of two cases. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 2255~2257
- [39] Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M, et al. Pneumocystis carinii pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41: 951~952
- [40] Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*, 2003, 138: 807~811
- [41] Baert F, Norman MR, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2003, 348: 601~608
- [42] Farrell RL, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2003, 124: 917~924
- [43] Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*, 1989, 320: 265~271
- [44] Teitelbaum JE, Allan Walker W. Review. The role of omega 3 fatty acids in intestinal inflammation. *J Nutr Biochem*, 2001, 12: 21~32
- [45] Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1557~1560

文章编号: 1672-3384 (2004) -05-0020-07

## 肝硬化失代偿期合并症的药物治疗

【作者】 王惠吉

首都医科大学附属北京友谊医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R575.2; R453.9

【文献标识码】 B

肝硬化 (cirrhosis of liver) 是一种以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成为特征的慢性肝病。患者有多系统受累, 以肝功能损害和门脉高压症为主要临床表现, 晚期常出现腹水、消化道出血、肝性脑病、继发感染等严重并发症。本文将对肝硬化失代偿期合并症的药物治疗加以论述。

### 1 肝硬化腹水的药物治疗

腹水是肝硬化最突出的临床表现, 75%以上失代偿期患者有腹水。其发生主要是由于腹腔局部因素及全身因素造成钠水潴留。治疗腹水首先应限制钠、水的摄入, 每日摄入钠盐应在 500~800mg, 每日进水量限制在 1 000mL, 如有显著低钠血症, 则