

环孢素 A 治疗糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎的临床研究

张兵兵, 戴卫, 张晓兵, 王莉莉, 张鲲鹏
(郑州市第九人民医院 消化内科, 郑州 450000)

【摘要】 目的: 探讨环孢素 A 治疗糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎的临床疗效。方法: 选取郑州市第九人民医院 (以下简称我院) 2014 年 10 月至 2016 年 10 月诊治的糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎患者 112 例, 采用随机数字表法分为两组, 对照组患者实施常规治疗, 观察组患者联用环孢素 A 治疗, 比较两组患者的病症改善时间、治疗效果、不良反应情况。结果: 两组患者治疗后 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 、Southernland 评分、VAS 评分较治疗前降低 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后日常活动能力评分较治疗前增加 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 、Southernland 评分、VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后日常活动能力评分、总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者腹泻消失时间、腹痛消失时间、溃疡消失时间早于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者住院时间少于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应 (肝肾功能指标异常、血压升高、过敏反应、恶心呕吐、头晕头痛、胃肠道反应) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 环孢素 A 治疗糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎的临床疗效显著, 可明显改善患者的临床病症, 减轻炎症反应, 加速术后恢复进程, 值得临床推广使用。

【关键词】 环孢素 A; 糖皮质激素; 重度溃疡性结肠炎

【中图分类号】 R979.5; R574.62

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)05-0043-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.010

Clinical research on cyclosporin A in the treatment for severe glucocorticoid-resistant ulcerative colitis

ZHANG Bing-bing, DAI Wei, ZHANG Xiao-bing, WANG Li-li, ZHANG Kun-peng
(Department of Gastroenterology, No.9 Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

【Abstract】 **Objective:** This study was designed to investigate clinical effect of cyclosporin A in the treatment for severe glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. **Methods:** 112 patients with severe glucocorticoid-resistant ulcerative colitis were selected in No.9 Zhengzhou People's Hospital from October 2014 to October 2016, who were divided into two groups by random number table method. Control group received routine treatment. Observation group received treatment combined with cyclosporin A. Disease improvement time, treatment effect, and adverse reactions were compared between two groups. **Results:** C reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor α Southernland score, VAS score after treatment decreased in two groups compared with before treatment ($P < 0.05$). Daily activity score after treatment increased in two groups compared with before treatment ($P < 0.05$). C reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor α , Southernland score, VAS score after treatment in observation group were lower than control group ($P < 0.05$). Daily activity score, total effective rate after treatment in observation group were higher than control group ($P < 0.05$). Diarrhea disappearance time, abdominal pain disappearance time, ulcer disappearance time in observation group were earlier than control group ($P < 0.05$). Hospitalization time in observation group was less than control group ($P < 0.05$). There were no significant difference in adverse reactions (abnormal liver and kidney function, elevated blood pressure, allergic reaction, nausea and vomiting, dizziness and headache, gastrointestinal reaction) between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Cyclosporin A has significant effect in treatment for glucocorticoid-resistant severe ulcerative colitis, which can significantly improve clinical symptoms and reduce inflammation response, which can also accelerate postoperative recovery process and worth clinical use.

【Key words】 cyclosporine A; glucocorticoids; severe ulcerative colitis

【收稿日期】 2018-03-06

【作者简介】 张兵兵, 男, 大学本科, 副主任医师; 研究方向: 常见胃肠道疾病的临床治疗研究以及胰腺肝胆相关疾病临床治疗与研究; Tel:13703951001; E-mail:zbb_zzjy@163.com

溃疡性结肠炎是临床常见的消化系统疾病,高发于结肠黏膜或黏膜下层,发生机制尚未完全清楚^[1-2]。目前,临床治疗以免疫抑制剂为主,虽然治疗效果较好,但复发率较高,且长期使用容易出现各种不良反应,进而影响患者的预后状况^[3-4]。环孢素A是一种选择性免疫抑制剂,作用于机体后,可有效抑制T细胞介导的免疫反应,能干扰Th细胞分泌的IL-2、IL-3、IL-4、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子的合成,已逐渐应用于临床,并取得了一定疗效^[5-6],但相关报道较少,因而开展此次研究,以探讨环孢素A治疗糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎的临床疗效,报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

郑州市第九人民医院(以下简称我院)2014年10月至2016年10月诊治的糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎患者。入选标准:①符合《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》中相关疾病的诊断标准^[7];②采用糖皮质激素治疗7~10 d后未见改善;③患者知情同意,经医院伦理委员会通过。排除标准:①患有严重器质性疾病、药物过敏史、精神性疾病;②研究资料不全者;③患有细菌性痢疾、肠结核、血吸虫病、阿米巴痢疾、Crohn病、放射性肠炎等结肠炎患者。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 将研究期间内所有符合条件的患者纳入研究,然后采用随机数字表法分为对照组与观察组。

1.2.2 治疗方法 对照组实施常规治疗,口服美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字H19980148,规格:0.25 g)每次1片,每天4次;双歧三联活菌(内蒙古双奇药业股份有限公司,国药准字S19980004,规格:0.5 g)每次1片,每天2次,疗程60 d。观察组患者在常规治疗的基础上联用环孢素A(天津市中央药业有限公司,国药准字H20093879,规格:25 mg)治疗,口服 $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,7 d后降至 $3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,持续用药60 d。

1.2.3 观察指标 于治疗前后行炎症因子(C反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α)检测和功能(Southerland评分、VAS评分、日常活动能力评分)

评定,记录两组患者的病症改善时间(腹泻消失时间、腹痛消失时间、溃疡消失时间、住院时间)、治疗效果(治愈、好转、无效、总有效),随访1年,记录两组患者的不良反应情况(肝肾功能指标异常、血压升高、过敏反应、恶心呕吐、头晕头痛、胃肠道反应)。

1.2.4 判定标准 病情严重程度采用Southerland评分标准^[8]:包括排便次数、直肠出血、黏膜表现、活动度评定,采用0~3分评定,满分12分,分数越高,病症越明显。疼痛采用VAS评分标准^[9]:采用视觉模拟评分,满分10分,分数越高,疼痛越明显。日常活动能力评分标准^[10]:采用Barthel指数,满分100分,分数越高,日常活动能力越好。治疗效果的评定标准^[11]:①治愈:临床病症消失,结肠镜检查正常,各指标恢复正常。②好转:临床病症减轻,结肠镜检查好转,各指标改善。③无效:临床病症无改善,结肠镜检查异常,各指标无改变,甚至恶化。④总有效=治愈+好转。

1.2.5 统计分析 采用Epi Data 3.0建数据库,用SPSS 19.0进行统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示和 t 检验,计数资料采用率(%)表示和 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共观察患者112例,对照组与观察组各56例。对照组男29例,平均年龄(42.6 ± 11.4)岁;观察组男30例,平均年龄(42.3 ± 10.6)岁,两组患者年龄、性别差异无统计学意义($\chi^2=0.036$, $P>0.05$; $t=0.850$, $P>0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后炎症因子比较

两组患者治疗后C反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 较治疗前降低($P<0.05$)。观察组患者治疗后C反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 低于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.3 两组患者治疗前后功能评定结果比较

两组患者治疗后Southerland评分、VAS评分较治疗前降低($P<0.05$)。两组患者治疗后日常活动能力评分较治疗前增加($P<0.05$)。观察组患者治疗后Southerland评分、VAS评分低于对照组($P<0.05$)。观察组患者治疗后日常活动能力评分高于对照组($P<0.05$)。见表2。

表 1 两组患者治疗前后炎症因子比较

组别	时间	C 反应蛋白 ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	白细胞介素 -6 ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	肿瘤坏死因子 α ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照组	治疗前	25.9 \pm 2.7	23.1 \pm 1.6	31.8 \pm 2.5
	治疗后	7.8 \pm 1.5	6.9 \pm 1.2	10.2 \pm 1.9
	<i>t</i> 值	26.205	22.130	24.176
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000
观察组	治疗前	26.4 \pm 2.3	22.9 \pm 1.8	31.7 \pm 2.6
	治疗后	3.1 \pm 0.7*	2.0 \pm 0.4*	3.5 \pm 0.3*
	<i>t</i> 值	78.161	107.528	83.571
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

注: *与对照组治疗后比较, $P<0.01$

表 2 两组患者治疗前后炎症因子比较

组别	时间	Southerland 评分	VAS 评分	日常活动能力评分
对照组	治疗前	11.3 \pm 1.5	6.4 \pm 0.8	35.4 \pm 4.0
	治疗后	5.2 \pm 1.0	2.1 \pm 0.3	51.7 \pm 2.9
	<i>t</i> 值	14.730	23.476	7.605
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000
观察组	治疗前	11.2 \pm 1.6	6.3 \pm 0.7	35.6 \pm 3.8
	治疗后	4.3 \pm 0.8*	1.4 \pm 0.5*	63.4 \pm 4.9*
	<i>t</i> 值	19.046	38.021	11.134
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

注: *与对照组治疗后比较, $P<0.01$

2.4 两组患者的病症改善时间比较

观察组患者腹泻、腹痛及溃疡消失时间均早于对照组 ($P<0.05$)。观察组患者住院时间少于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者的病症改善时间比较 (d)

组别	腹泻消失时间	腹痛消失时间	溃疡消失时间	住院时间
对照组	7.4 \pm 1.7	3.9 \pm 0.6	6.8 \pm 1.2	9.6 \pm 1.5
观察组	5.6 \pm 1.3	3.1 \pm 0.4	5.1 \pm 0.7	7.0 \pm 1.2
<i>t</i> 值	6.214	5.580	6.333	6.704
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 两组患者的治疗效果比较

观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.846$, $P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者的治疗效果比较 [$n(\%)$]

组别	治愈	好转	无效	总有效
对照组	29 (51.8)	20 (35.5)	7 (12.5)	49 (87.5)
观察组	45 (80.4)	10 (17.9)	1 (1.8)	55 (98.2)

2.6 两组患者的不良反应情况比较

两组患者不良反应 (肝肾功能指标异常、血压升高、过敏反应、恶心呕吐、头晕头痛、胃肠道反应) 比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者的不良反应情况比较 [$n(\%)$]

组别	肝肾功能 指标异常	血压升高	过敏反应	恶心呕吐	头晕头痛	胃肠道 反应
对照组	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)
观察组	2 (3.6)	3 (5.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)
χ^2 值	0.343	0.209	1.009	1.009	0.343	0.209
<i>P</i> 值	0.558	0.647	0.315	0.315	0.558	0.647

3 讨论

重度溃疡性结肠炎是一种常见的胃肠道疾病, 诸多研究显示, 其发生发展可能与饮食结构、生活环境状况、生活习惯等因素有关^[12-13]。患者的临床表现为腹痛、腹泻, 严重时, 可伴有不同程度便血, 会大幅降低患者的生活质量, 影响着患者的预后状况。

肾上腺皮质激素是临床治疗重度溃疡性结肠炎的一线药物, 传统的糖皮质激素药物为泼尼松和氢化可的松等, 虽然可以在一定程度上控制患者的临床病症, 但其不良反应非常明显, 且有些不良反应是不可逆的, 有可能会危及患者生命, 患者往往需要中途停药, 这将影响到患者的治疗效果。因而寻求更高效的药物治疗, 一直是临床医生治疗研究的方向。

本次研究的结果显示, 两组患者治疗后 C 反应蛋白、白细胞介素 -6、肿瘤坏死因子 α 、Southerland 评分、VAS 评分较治疗前降低 ($P<0.05$)。两组患者治疗后日常活动能力评分较治疗前增加 ($P<0.05$)。观察组患者治疗后 C 反应蛋白、白细胞介素 -6、肿瘤坏死因子 α 、Southerland 评分、VAS 评分低于对照组 ($P<0.05$)。观察组患者治疗后日常活动能力评分、总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。观察组患者腹泻消失时间、腹痛消失时间、溃疡消失时间早于对照组 ($P<0.05$)。观察组患者住院时间少于对照组 ($P<0.05$)。两组患者不良反应 (肝肾功能指标异常、血压升高、过敏反应、恶心呕吐、头晕头痛、胃肠道反应) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。说明环孢素 A 治疗糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎的临床疗效显著, 可明显改善患者的临床病症, 减轻炎症反应, 加速术后恢复进程, 分析如下:

环孢素 A 由 11 个氨基酸组成的环状多肽组成, 属于强效免疫抑制剂的一种。作用于机体后, 可有效抑制 T 细胞活化过程中 IL-2、IL-3、IL-4、TNF- α 、IFN- γ 等基因的转录, 有效抑制这类细胞因子的合成, 并降低了 IL-2R 和转铁蛋白的表达, 可抑制 B 细胞针对胸腺依赖性抗原的抗体生成, 同时能增加由 PHA 诱导的 TGF- β_1 mRNA 和蛋白的表达。环孢素 A 与靶细胞内环亲和素结合 (Cyp) 形成的复合体, 该复合体的靶分子为 Caliceneurin, 属于 Ser/Thr 磷脂酶, 当环孢素 A-Cyp 复合体与 Caliceneurin 结合后, 会抑制其生物活性, 从而阻止活化 T 细胞核因子 (NFATC) 的去磷酸化, 从而抑制了 NFATC 向细胞核内的转移, 并干扰 IL-2 的基因转录。环孢素 A 可抑制 ICAM-1 的表达, 其机制可能与炎症因子的抑制作用有关^[14]。黄健等^[15]研究结果显示, 环孢素 A 具有明显的抗 DSS 小鼠结肠炎作用, 机制可能与通过调控 MLCK 表达, 改善肠黏膜通透性有关。

综上所述, 环孢素 A 治疗糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎的有效药物, 可明显改善患者的临床病症, 缩短患者的治疗时间和恢复时间, 并有效减轻患者的炎症反应, 临床疗效显著, 且安全性较高, 值得临床推广使用, 但此次研究也存在一定弊端, 样本量较少, 需要进一步扩大再研究。观察时间较短, 需要进一步延长再研究。

【参考文献】

- [1] 周婷婷, 全巧云. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012, 21(12):1163-1166.
- [2] 曹婷, 曲波, 李惠. 炎症性肠病发病机制研究进展 [J]. 胃肠病学, 2016, 21(9):569-572.
- [3] 李玥, 钱家鸣. 免疫抑制剂在炎症性肠病治疗中的应用进展 [J]. 临床荟萃, 2016, 31(8):824-827.
- [4] 孙秀秀, 孙海燕, 刘莉, 等. 溃疡性结肠炎治疗药物研发 [J]. 世界临床药物, 2013, 34(5):302-305.
- [5] 李凤鸣. 环孢素 A 治疗激素无效型溃疡性结肠炎疗效观察 [J]. 山东医药, 2015, 55(22):42-43.
- [6] 韦明勇, 彭薛, 石小琼, 等. 不同剂量环孢素 A 对溃疡性结肠炎激素增敏机制观察 [J]. 结直肠肛门外科, 2017, 23(3):352-335.
- [7] 中华医学会消化分会. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2):139-145.
- [8] 董玉梅, 王富红, 李俊祥. 强的松与布地奈德治疗重度溃疡性结肠炎的临床疗效 [J]. 临床医学, 2011, 31(7):70-71.
- [9] 李伟. 预见性护理对改善腹腔镜胆囊切除术后并发症及 VAS 评分影响的作用 [J]. 护士进修杂志, 2014, 29(21):1965-1967.
- [10] 吕敏捷, 吴新贵, 黄伟贞, 等. 缺血性中风早期中医各证型与临床神经功能缺损评分、Barthel 指数的关系 [J]. 广西中医药, 2012, 35(6):15-17.
- [11] 区义红. 美沙拉嗪联合双歧三联活菌治疗重度溃疡性结肠炎患者临床分析 [J]. 内科, 2016, 11(3):443-444.
- [12] 何玉环, 高峰, 卢加杰, 等. 新疆地区溃疡性结肠炎发病的相关危险因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(18):3070-3073.
- [13] 古丽尼格尔·克力木. 溃疡性结肠炎复发相关因素探讨 [J]. 临床医药实践, 2012, 21(8):568-570.
- [14] 胡宁宁, 张翠欣, 韩旭, 等. 环孢素 A 药物相互作用及临床应用 [J]. 河北医药, 2016, 38(9):1405-1408.
- [15] 黄健, 梅俏, 韩亮, 等. 环孢素 A 对 DSS 结肠炎小鼠肠黏膜通透性影响及其机制的研究 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(10):1468-1471.