

- [4] Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, et al. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest*, 1997, 100: 2671~2679
- [5] Stanislaus R, Pahan K, Singh AK, et al. Amelioration of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats by lovastatin. *Neurosci Lett*, 1999, 269: 71~74
- [6] Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*, 2000, 6: 1399~1402
- [7] Palinski W. Immunomodulation: a new role for statins. *Nat Med*, 2000, 6: 1311~1312
- [8] Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*, 2002, 420 (6911): 78~84
- [9] Aktas O, Waiczies S, Smorodchenko A, et al. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin. *J Exp Med*, 2003, 197: 725~733
- [10] Mach F. Immunosuppressive effects of statins. *Atheroscler*, 2002, 3 (Suppl.): S17~S20
- [11] Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res*, 2002, 91: 143~150
- [12] Fischetti F, Carretta R, Borotto G, et al. Fluvastatin treatment inhibits leucocyte adhesion and extravasation in models of complement-mediated acute inflammation. *Clin Exp Immunol*, 2004, 135: 186~193
- [13] Lazzarini PE, Capecchi PL, Nerucci F, et al. Simvastatin reduces MMP-3 level in interleukin 1beta stimulated human chondrocyte culture. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 867~869
- [14] Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immune*, 2003, 170: 1524~1530
- [15] McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 363 (9426): 2015~2021
- [16] Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orta E, et al. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus*, 2003, 12: 607~611
- [17] Meroni PL, Luzzana C, Ventura D. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2002, 23: 263~277
- [18] Vollmer T, Key L, Durkalski V, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 2004, 363: 1607~1616
- [19] Klareskog L, Hamsten A. Statins in rheumatoid arthritis—two birds with one stone. *Lancet*, 2004, 363 (9426): 2011~2012

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0029-05

免疫抑制剂在消化系统疾病中的应用

【作者】 李宁 郝建宇

首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

【中图分类号】 R979.5; R57

【文献标识码】 B

消化系统是人体最大的免疫器官,许多消化系统疾病的发病机制与人体的自身免疫密切相关,如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等。不同免疫抑制剂在这些疾病治疗中的地位有的业已确定,有的只取得了试验性治疗的成功,而有的尚需大量临床观察研究。

1 消化系统常见的免疫相关性疾病及治疗

1.1 IBD

IBD 包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD), 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 病因尚不十分清楚, 但已有明确的证据显示, 肠管固有层中有淋巴细胞、巨噬细胞及其他细胞浸润, 提示 IBD 有免疫系统的激活。因此, 目前治疗 IBD 常用的药物氨基水杨酸类 (SASP、5-ASA)、肾上腺皮质激素 (GCS) 及其他免疫抑制剂, 均有阻断或抑制免疫反应及特异性受体、降低炎症介质的作用。

对于轻、中度或病变累及远段结肠的 IBD 患者, SASP、5-ASA 是可靠的最初治疗的药物, GCS 主要用于使用 SASP、5-ASA 疗效不佳及重症急性发作期或暴发型患者, 是目前控制活动性 CD 最有效的药物之一, 成人一般应用泼尼松 30~60mg/d, 可口服、静脉注射或保留灌肠, 治疗 6 个月后, 60%~70% 患者有效。对活动性 UC, 口服 40~60mg/d 同样有效。当 UC 病变局限于直肠或乙状结肠时, 局部用药效果更好。原则是首次用药要足量, 待症状控制后, 数周至数月内逐渐将剂量减至 5~15mg/d。其维持量因人而异。IBD 应用 GCS 的禁忌证有肠穿孔、腹膜炎及腹腔脓肿等。第二代皮质类固醇激素, 如布地奈德 (Budesonide), 与激素受体有高亲和力, 并且经过肝脏代谢迅速灭活, 对血清激素无影响, 具有较强的局部抗炎作用, 而全身不良反应少, 可用 2mg 加水 100mL 保留灌肠; 口服治疗 UC 及 CD 有效, 特点是无内源性皮质类固醇抑制。

对 IBD 患者, 有下列特殊适应证时可考虑应用其他类免疫抑制剂: ①SASP 和 GCS 治疗无效的慢性活动性患者; ②出现 GCS 毒性或持续应用 GCS 剂量大于 15mg/d 长达 6 个月者; ③缓解后的维持治疗, 特别是每当撤除 GCS 病变反复复发者; ④与 GCS 联合治疗以加快病变愈合。常用的有巯嘌呤 (AZA)、6-巯基嘌呤 (6-MP)、甲氨蝶呤 (MTX)、环孢素 (CSA) 等, 除可抑制免疫和抗炎外, 亦可促进肠瘘愈合。

由于 AZA 及 6-MP 起效慢, 一般在用药 1~4 个月后才显效, 故在治疗重症或暴发性 UC 中没有意

义, 加之内科治疗无效者可做结肠切除治愈 UC, 因此它在 UC 的应用不如在 CD 中广泛。有报道, 每日 1.5~4mg/kg 可有效防止 CD 的复发, 尤其对结肠性 CD、肛门和腹部瘘管以及肠切除术后维持治疗具有良好效果, 一般治疗时应先予静脉滴注, 起效后再予口服治疗。

Fraser 等报道, MTX 适用于 CD 的治疗, 但对 UC 同样有效, 用于顽固性 UC 可获得症状及组织学改善, 尤其对有关节并发症者较好。口服或肌注 15~25mg/周为合理剂量, 且有统计显示, 肌肉注射疗程 12 周较口服制剂 18 周要好。

CSA 对 IBD 的治疗亦作为第二线药物, 因其起效迅速而特别适用于重症及难治性 IBD, 一般使用 2~3 周即可见效, 便血可减少或停止。它可推迟 IBD 患者的手术时间, 但不能降低其手术率。IBD 患者的 CSA 药动学与正常人无明显差异, 但生物利用度低 (<50%), 对结肠通过快的患者应考虑静脉给药, 口服起始量为 8~10mg/(kg·d) 为宜, 静脉为 4mg/(kg·d)。

他克莫司 (FK506) 对重症及激素耐药的 IBD 患者适用, 可制止 UC 中毒性结肠扩张的发展。常用口服剂量为 0.1μg/(kg·d), 然后调节剂量至血药浓度为 10~15μg/mL^[3], 也可静脉滴注 7~10d, 然后口服, 最长可用 16 个月, 同时口服 AZA 和 5-ASA。Fellermann^[4] 等的报道指出, 在维持缓解方面, FK506 似优于 CSA。

1.2 AIH

AIH 是一种特殊类型的慢性肝炎, 由特异性自身抗原表达或细胞、细胞浆等非特异性自身抗原表达引起自身肝组织损伤。自 20 世纪 60 年代起, 人们便试用免疫抑制性药物如巯嘌呤、AZA 及 GCS 等治疗 AIH, 目前免疫抑制性治疗对 AIH 的疗效已得到肯定, 并证明可改善其预后^[5]。GCS 仍是治疗 AIH 最主要的免疫抑制剂, 它对三型 AIH 均有效, 单用或低剂量联合应用 AZA 是 AIH 的主要治疗方法。应当注意的是, 由于免疫抑制剂可能加重病毒性肝炎患者的病情, 所以 AIH 与它的鉴别十分重

要；另外，当 AIH 患者出现对免疫抑制剂抵抗时，需行内镜逆行胰胆管造影（ERCP）以除外原发性硬化性胆管炎（PSC）^[6]。

所有类型的 AIH 治疗首选强的松联合 AZA，这种疗法与单用两倍剂量的强的松同样有效，但不良反应明显降低（10%对40%），尤其适用于不能耐受大剂量激素者，如绝经期后、骨质疏松或椎体压缩、糖尿病、高血压、肥胖、情绪不稳定或抑郁者；而大剂量单一激素治疗的方案常用于 AZA 不能耐受者，如伴有严重血细胞减少、妊娠、恶性肿瘤活动期、短程试验性治疗及硫代嘌呤甲基转移酶缺陷的患者。具体治疗方案见表1。

经治疗出现下述情况时可停止治疗：①病情明显缓解，即症状消失，谷草转氨酶（AST）≤正常值的2倍，肝组织学恢复正常或仅轻微异常；②不完全反应，即症状有改善，但治疗延长至3年以上仍不能达到缓解标准；③出现药物毒性反应，如外源性肥胖、满月脸等容貌改变，痤疮、糖尿病、情绪紊乱及多毛症等；④治疗失败，即治疗期间病情恶化，AST和（或）血清胆红素比治疗前增加67%以上，肝组织学活动或恶化，如出现腹水或肝性脑病。

由于经免疫抑制剂治疗，肝组织学上的改善往往落后临床及肝脏生化学改善3~6个月，所以必须经肝活检以确认缓解和治疗终点，防止过早停药致病情恶化。一般认为，门脉周围区炎症无活动或仅轻度活动，可作为组织学上的治疗终点。另外，在维持病情缓解方面，单用 AZA 2mg/(kg·d) 的方法已被广泛用于临床实践^[7]。

有统计显示，强的松与 AZA 联用或强的松单

用，5~10年生存率分别为94%和90%，但并非对所有病例都有效，有9%患者无效，13%患者在用药至少半年后部分有效，19%患者因药物毒性而终止治疗。在未经治疗者，5年病死率为50%，10年病死率为90%^[8]。

其他免疫抑制剂如 CSA、FK506 等在 AIH 治疗中的作用尚处于临床试验阶段，需进一步验证。

1.3 PBC

PBC 是一种累及小叶内和间隔胆管的慢性肝病，其特征为免疫介导的胆管进行性炎症性破坏，伴门脉周围炎症，继而纤维化，最后演变为肝硬化。其病因未明，但大量证据显示它与自身免疫有关，因此其主要的治疗策略为免疫调节。目前，具有免疫调节、细胞保护作用的熊去氧胆酸（UDCA）是唯一被认为对 PBC 具有肯定疗效的药物。对于其他免疫抑制剂治疗的研究显示：秋水仙碱和 MTX 的治疗效果较为肯定，且趋向于与 UDCA 联合给药。

应用 GCS 治疗 PBC 已有多数，然而总体疗效不佳。临床研究显示^[9]，它能减轻部分患者的瘙痒症状，以及降低血清球蛋白和碱性磷酸酶的水平，但不能改善肝脏病理组织学和患者的预后，并可引起骨质疏松等并发症，因此现已不主张应用。

秋水仙碱或 MTX^[10-15]应用于 PBC 的治疗时，对进展期的患者益处不大，而对早期的 PBC 患者可较好地改善其临床症状，显著地降低肝脏疾病的血清生化指标，包括碱性磷酸酶、转氨酶、白蛋白、胆红素和胆固醇，亦可明显减轻肝脏组织的炎症反应。与 UDCA 联合应用可提高疗效。但它们仅可缓解 PBC 的进程，并不能完全阻止病程的发展。

其他对 AZA、CSA 等免疫抑制剂的研究显示，

表1 AIH 治疗方案

给药时间	联合治疗方案		强的松方案
	强的松 (mg/d)	硫唑嘌呤 (mg/d)	强的松 (mg/d)
第一周	30	50	60
第二周	20	50	40
第三、四周	15	50	30
维持至治疗终点	10	50	20

其总体疗效有限,已较少用于PBC的治疗。

1.4 PSC

PSC是以肝内外胆管进行性的炎症、梗阻和纤维化及最终发展为肝硬化为特征的慢性胆管性肝病,目前认为PSC主要是以自身免疫为发病基础的疾病,药物治疗与PBC基本相同,单独应用各种免疫抑制药物的疗效多不肯定。

GCS非特异的抗炎作用能使PSC患者的胆管炎症减轻,管径扩大,同时还有利胆作用,因而有助于降低血清胆红素。早期用药可抑制本病的发展,但到目前为止尚缺乏严格的对照研究。另外,由于药物的潜在不良反应以及个别报道称应用皮质激素后患者的死亡率更高,因此其疗效尚难肯定。但多数学者仍然认为它是治疗PSC的主要药物。用法可为:泼尼松20mg/d,连服15~30d,如症状及生化指标改善,可按此剂量再服30d,然后逐渐减量并隔日服药,具体疗程因人而异^[16]。

其他一些对MTX、秋水仙碱、环孢素、AZA等的研究观察,均未能证明这些药物对PSC有肯定疗效。

2 常用的免疫抑制剂

2.1 GCS

常用的有泼尼松龙(强的松龙)、泼尼松(强的松)等。主要作用机制为:降低毛细血管通透性,稳定细胞及溶酶体膜,调节免疫功能,减少巨噬细胞及中性白细胞进入炎症区,阻止细胞膜磷脂中的结合花生四烯酸转化为游离花生四烯酸,而使白三烯、前列腺素、血栓素等引起的炎症反应介质减少,抑制疾病的炎症反应,使临床症状缓解。GCS的毒性作用与其剂量和疗程长短有关,常见的有满月脸、电解质紊乱、骨质疏松、精神改变及感染等。

2.2 抗代谢药

2.2.1 AZA及6-MP二者为特异的核糖核酸合成抑制药物,主要通过抑制T细胞亚群的增殖和激活,阻断细胞反应机制,抑制中性粒细胞的趋化而发挥抗炎作用。AZA和6-MP的副作用有白细胞减少、胰腺炎(3.3%)、骨髓抑制(2%)、感染(7%)和过

敏反应(2%)等。其所致胰腺炎和肝炎均为自限性,停药后可消退^[1]。一般服用2~3个月后应定期复查血常规,至于是否会发生骨髓抑制,取决于患者体内的AZA和6-MP灭活剂——硫嘌呤S-甲基转移酶(TPMT)的活性^[2]。长期服用AZA是否会增加肿瘤发生率尚不明确。

2.2.2 MTX为二氢叶酸还原酶抑制剂,大剂量时常用于各种肿瘤的治疗方案,小剂量时可作为一种免疫抑制剂和(或)抗炎因子,主要通过影响IL-1的活性而具有免疫调节和潜在的抗炎作用。多数患者能较好地耐受MTX,其主要不良反应为:约15%的患者会出现严重的间质性肺炎,但停药后可以逆转。应用MTX治疗期间每2~4周需检测肝酶谱及全血细胞计数,以防肝毒性及骨髓抑制。

2.3 T淋巴细胞抑制药

2.3.1 CSA为一种亲脂性肽,主要因其抑制T细胞产生IL-2,使之失去对Th细胞的刺激作用,从而抑制免疫性炎症,它尚可抑制IL-3、IL-4、IL-6、IFN- γ 等。该药副作用较大,包括肾毒性、高血压、条件致病菌感染、癫痫发作及低胆固醇血症等。服药前肌酐清除率低于正常范围和血清胆固醇小于1.2g/L者应禁用CSA,以免发生肾毒性和癫痫。

2.3.2 FK506为一种新型免疫抑制剂,是从土壤链霉中提取出的一种新的大环内酯类抗生素。它的作用机制类似环孢素,但免疫活性是后者的50倍,且不良反应少,有起效快和口服吸收好的优点。

3 其他

秋水仙碱:其免疫治疗机制尚未完全明了,体外实验研究表明,它能调节巨噬细胞、单核细胞和淋巴细胞因子的生成。在治疗浓度下它可减少中性粒细胞表面L-选择素的表达,进而抑制中性粒细胞向炎症部位趋化。

总之,由于免疫功能紊乱在许多消化系统疾病发病中的作用逐渐被认识,以及新型免疫抑制剂的不断出现,应用免疫抑制剂治疗消化系统疾病的研究正在受到人们的重视,也是今后消化科医生的研究方向之一。

【参考文献】

- [1] Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1998, 115: 813-821
- [2] Corominas H, Domenech M, Gonzalez D, Diaz c, Roca M, Garcia-Gonzalez MA, Pena S, Baiget M. Allelic variants of the thiopurine S-methyltransferase deficiency in patients with ulcerative colitis and in healthy controls. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 2313-2317
- [3] Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, Parker Hartihan L, Daum F, et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr*, 2000, 137: 794-799
- [4] Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol*, 1998, 93: 1860-1866
- [5] Medina -J, Garcia Buey -L, Moreno-Otero R. Immunopathogenic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003 Jan, 17 (1): 1-16
- [6] Abdo -A-A, Bain -V-G, Kichian -K, Lee -S-S. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: A sequential syndrome. *Hepatology*, 2002 Dec, 36 (6): 1393-1399
- [7] Heneghan -M-A, McFarlane -I-G. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2002 Jan, 35 (1): 7-13
- [8] 韩玉坤, 陈菊梅. 自身免疫性肝炎临床研究现状. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12 (3): 180-181
- [9] Mitchison HC, Palmer JM, et al. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 1992, 15: 336-344
- [10] Kaplan MM, Alling DW, et al. A controlled trial of colchicines for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 1986, 91: 1327-1334
- [11] Warnes TW, Smith A, Lee FI, Haboubi NY, et al. A controlled trial of colchicine in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 1987, 5: 1-7
- [12] Bodenheimer H Jr. Schaffner F, Pezzullo J. Evaluation of colchicine therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1988, 95: 124-129
- [13] Lindor KD, Dickson ER, Jorgensen RA, et al. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for patients with primary biliary cirrhosis: the results of a pilot study. *Hepatology*, 1995, 22: 1158-1162
- [14] Kaplan MM, Knox TA. Treatment of primary biliary cirrhosis with low-dose weekly methotrexate. *Gastroenterology*, 1991, 101: 1332-1338
- [15] Bergasa NV, et al. Treatment of primary biliary cirrhosis with low-dose methotrexate. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91 (2): 295-300
- [16] 黄杰安, 沈磊. 原发性硬化性胆管炎. 余保平, 王伟岸主编. *消化系统疾病免疫学*. 北京: 科学出版社, 2000: 443-444

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0033-06

纤维肌痛综合征的药物治疗进展

【作者】 刘湘源 黄烽
解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R593.2

【文献标识码】 B

纤维肌痛综合征(fibromyalgia syndrome, FMS)是一种主要表现为肌肉骨骼疼痛和发僵,并在特殊部位有压痛点的非关节性风湿病。据统计,美国总共有600万~1000万患者^[1],是仅次于骨性关节炎和类风湿关节炎的常见风湿病。本病也是引起慢性

广泛性肌肉疼痛最常见的原因^[1]。目前,关于本病治疗方法的研究取得了一些进展,现综述如下。

1 教育

随机临床试验发现,对FMS患者进行合适的教育可大大改善患者疼痛、睡眠障碍和疲乏感,增