

- 55 833 ~ 836
- [21] Ishii O , Yamada H , Ohya S , et al. Remission induction after pentoxifylline treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* ,1997 ,37 : 810 ~ 815
- [22] Dubost JJ , Soubrier M , Ristori JM , et al. An open study of the anti - TNF alpha agent pentoxifylline in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* ,1997 ,64 : 789 ~ 793
- [23] Kiely PD , Johnson D , Bourke BE. An open study of oxpentifylline in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* ,1998 ,37 : 1033 ~ 1035
- [24] Leirisalo - Repo M. Prognosis , course of disease and treatment of the spondyloar - thropathies. *Rheum Dis Clin North Am* , 1998 ,24 : 737 ~ 751
- [25] Sieper J , Braun J. New treatment options in ankylosing spondylitis : a role for anti - TNF - α therapy. *Ann Rheum Dis* 2001 , 60 : iii58 ~ iii61
- [26] Crew MD , Effros RB , Walford RL , et al. Transgenic mice expressing a truncated *Peromyscus leucopus* TNF - alpha gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. *J Interferon Cytokine Res* ,1998 ,18 : 219 ~ 225
- [27] Gratacos J , Collado A , Filella X , et al. Serum cytokine (IL - 6 , TNF - alpha , IL - 1 beta and INF - gamma) in ankylosing spondylitis : a close correlation between serum IL - 6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* ,1994 ,33 : 927 ~ 931
- [28] Bollow M , Fischer T , Reisschauer H , et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies : T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis - cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000 ,59 : 135 ~ 140
- [29] Braun J , Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* ,1996 ,8 : 275 ~ 297
- [30] Braun J , Brandt J , Listing J , et al. Biologic therapies in the spondyloarthritis : new opportunities , new challenges. *Curr Opin Rheumatol* 2003 ,15 : 394 ~ 407
- [31] Huang F , Gu J , Zhao W , et al. One - year open - label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* , 2002 ,47 : 249 ~ 254
- [32] 黄烽. 强直性脊柱炎治疗新探索. *中华风湿病学杂志* , 2003 ,7 : 385 ~ 387

文章编号 : 1672 - 3384(2005) - 04 - 0036 - 06

溃疡性结肠炎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】 R574.62 ; R453.9

【文献标识码】 B

1 维持缓解 : 临床问题

溃疡性结肠炎 (UC) 人群分布普查的资料证实该病有反复发作的特点。最近 Norwegian 等的一项研究证实 , 尽管大多数 UC 患者接受过柳氮磺吡啶 (SASP) 或美沙拉嗪 (mesalazine , 5 - ASA) 的维持缓解治疗 , 但其 1 年内复发率仍高达 50%^[1]。该研究追踪观察了 1 161 例丹麦患者 2 ~ 25 年 , 其中只有一半患者始终没有复发^[2]。通过对该研究结果的分析 , 明确了一些能够预示复发频率增加的危险因素。其中包括诊断当年和出现症状后的头 3 年

内复发的次数。以人群分布为基础的研究中发现 , 高龄患者更易复发。经糖皮质激素治疗后进入缓解期的患者也是复发高危人群^[3]。已有研究显示 , 吸烟与 UC 的发生及发展呈负相关^[4] , 而且尚未见到有关停止吸烟能够降低复发危险性的有效证据。因而 , 这方面的研究结果引发了人们探讨将尼古丁用于 UC 治疗。

临床研究资料还证明 , 未经治疗的 UC 患者近期预后差。在评估 5 - ASA 试验中 , 分在安慰剂组的 UC 患者 1 年期的复发率为 50% ~ 70%^[5]。该研

究结果强烈提示：长期维持治疗是 UC 患者亟待解决的大问题。

迄今对 UC 活动性尚缺乏公认的、确实可行的评价方法。目前最常用的评价指标^[6,7]即“病变活动性指数”(disease activity index, Mayo 临床积分)是一种综合评分系统,包括大便次数,是否便血,医师对病变活动程度的总体分级,乙状结肠镜下判定病变程度等。根据这个评价系统的标准,缓解的定义是:临床参数分值为 0,内镜检查其炎性病变完全消失。但是,临床实际诊疗中该定义却遇到许多问题,因为许多患者临床症状消失后内镜检查仍会继续存在轻微的异常。患者进入维持治疗研究,必须经内镜检查证实已完全缓解,因此,患者在进入维持缓解治疗分组时必定要经过高度筛选,缜密区别后被分为若干亚组。临床上有关复发的界定标准,不同医疗单位也存在很大差异,即变异性较大,主要依据是临床症状恶化,且内镜检查证实有明确的活动性病变。

2 维持缓解治疗的药物

2.1 5-氨基水杨酸盐

SASP 用于 UC 维持缓解治疗的第一个临床试验报告发表于 1965 年^[8]。尽管该试验结果认为最佳有效维持缓解剂量为 4g 每日一次^[9],但是,由于众所周知的 SASP 的不良反应是与剂量呈正比,因此推荐相对低剂量 2g 每日一次用于维持缓解治疗,以降低不良反应发生率。

自从确定了 5-ASA 为 SASP 的有效成分,相继研制开发了许多无磺胺组分的新型药物,如 asacol、5-ASA、颇得斯安、奥沙拉嗪等。临床上已将此类药物与安慰剂或 SASP 进行了许多随机对照研究(RCTs)。上述临床试验结果已在国际公认的循证医学刊物《Cochrane Reviews》上发表^[10],其摘要如下:①经 FDA 认可批准的所有 5-ASA 类药物均比安慰剂更有效地维持缓解。②目前尚无证据证明新的 5-ASA 制剂其疗效优于 SASP。事实上,如果仅考虑试验期限较短(观察时间不足 6 个月)的疗效,则 SASP 疗效优于新型的 5-ASA 类

药物。然而,这个结果也许与受试患者的选择有关,因为服用 SASP 作为对照试验组的患者只选择那些能够耐受 SASP 的患者。③新型 5-ASA 类药物与 SASP 相比,最显著的优势是不良反应发生率。该特点决定了大多数临床医生要选择 5-ASA 类作为维持缓解治疗的药物。

在对照试验中,就维持缓解治疗而言,5-ASA 的疗效优于安慰剂超过 30%,换算成 NNT 约等于 3。确切地说,从统计学角度考虑,若预防 1 例 UC 患者症状复发,需要对 3 例 UC 患者经过为期 1 年的治疗。与临床医学中许多其他的预防性干预方案相比,该预防方案较为有效。鉴于上述原因,5-ASA 的长期维持治疗是 UC 临床治疗的一个里程碑。持续维持治疗非常重要。Kane 等证实^[11]:服用 5-ASA 不足处方剂量 80% 的患者,复发的危险增加 5 倍。另外,该作者的另一项研究还表明^[12],男性、服用多种药物治疗、单身等因素,是不能坚持维持治疗的危险因素。尽管还没有研究评价是否特异性干预对改善维持治疗依从性的作用,但是,如果医生们对患者强调长期维持缓解治疗的重要性,则可能因影响患者的态度和行为而提高疗效。

上述对照试验研究结果表明,SASP 的疗效具有明确的线性量效关系^[9]。尽管人们认为新型 5-ASA 药物也存在着相似的量效关系,但迄今为止尚未得到证实。由于 5-ASA 类药物的耐受性好,依从性高,因此有可能观察大剂量 5-ASA 维持缓解治疗的效果,并且制订合理的用药方案。鉴于目前缺乏这方面的客观资料,大多数临床医生只能依照诱导缓解方案中所采用的 5-ASA 剂量作为维持缓解治疗的剂量。

另一个值得关注的问题,是各种 5-ASA 类药物的疗效是否有差异。尽管有人提出,由于此类药物中不同制剂的药代动力学的特点各异,因此其疗效很可能有差异^[13],但是上述观点缺乏客观的依据,因此令人质疑^[14-16]。大多数的药代动力学试验是在健康志愿者身上进行的,这些结果是否适用

于 UC 患者,值得考虑。而且,也没有令人信服的资料可以证明,由于某些药物确实可以到达病灶特异区域从而发挥不同的作用。Sandorn 和 Hanauer^[17]回顾了所有 5-ASA 类药物的药代动力学的实验数据,得出的结论是:不同的 5-ASA 类药物中,其药代动力学特点方面有相当多的重叠性。最后,也是最重要的一点:尚无确切证据表明药物释放、送达的区域性及特性不同与临床疗效差异之间存在相关性。

已经证实,局部应用 5-ASA 维持缓解治疗(灌肠剂、泡沫剂、凝胶剂)对左侧大肠病变的 UC 患者有效。这种治疗方式的不良反应发生率很低,而且对多数患者而言,可能比口服 5-ASA 类药物疗效更佳^[18]。

关于 5-ASA 类药物不良反应,消化内科医师相当熟悉^[19],所以本文不做赘述,只就某些特殊问题进行简要评述。如果选用 SASP,常见的不良反应包括头痛、消化不良、恶心和疲乏无力,上述不适可以通过逐步递增剂量而减轻。临床医生必须注意,SASP 可以导致男性患者不育,因为该类药物对精子生成具有可逆性不良影响。尽管新的 5-ASA 类药物耐受性很好,然而此类药物也会引起不常见的但是严重的过敏反应,例如肺炎、心包炎和间质性肾炎。此外,有些患者会发展成过敏性结肠炎,其临床表现为服用 5-ASA 治疗后出现更严重的腹泻。

2.2 糖皮质激素

与克罗恩病(CD)维持缓解治疗一样,低剂量、常规糖皮质激素对 UC 进行维持缓解阶段的治疗是无效的^[20]。对结肠局部有效的糖皮质激素制剂布地奈德用于维持缓解治疗的临床验证数据尚未见文献报告。

2.3 免疫抑制剂

绝大多数 UC 患者经过 5-ASA 和短效糖皮质激素的治疗都取得了满意的疗效。难治性患者常常选择结肠切除术。其原因是:临床医生和患者都认为,既然外科手术能够解决,也就没必要长期应用

免疫抑制剂治疗;另一个顾虑是:随着病程延长,结肠癌的危险也会随之增高,所以会选择手术治疗。基于上述原因,只有为数不多的随机对照研究(RCTs)对免疫抑制剂维持缓解治疗 UC 的疗效进行了评价。

2.3.1 嘌呤类抗代谢药 在临床实践中,嘌呤类抗代谢药是最常用的免疫抑制剂。6-巯基嘌呤(6-MP)和硫唑嘌呤(AZA)用于治疗 UC 的剂量与 CD 的维持缓解治疗剂量相同。最大的一项 RCT 试验对 AZA 的维持缓解效果进行了评价,该项试验以安慰剂为对照,研究结果表明:与安慰剂相比较,AZA 维持治疗 1 年并无显著疗效^[21]。但是,Hawthorne 等的研究却得出了相反的结论^[22]。该项研究对象为缓解期的 79 例 UC 患者,并且进行长期的 AZA 维持缓解治疗。通过对 AZA 治疗过程中退出的患者与继续接受 AZA 治疗的患者进行比较,从而评价 AZA 维持缓解治疗的效果。结果发现,在 1 年内退出 AZA 治疗的患者,其 UC 复发的危险性高于继续接受积极治疗的 UC 患者(59% 比 35%; $P=0.04$)。然而,显而易见,该试验设计本身就存在倾向于 AZA 的固有偏差,因为许多 UC 患者在随机分组开始前已经有了若干年的治疗效果。最近,另有一些 AZA 治疗的小样本 RCTs 已有文献报告,其结论中关于 5-ASA 和 AZA 的联合用药作为维持缓解治疗方案的疗效存在争议^[23,24]。

有关 6-MP 用于维持缓解治疗的 RCTs 尚未见文献报告。而且关于嘌呤类抗代谢药物作为维持缓解用药的对照观察的研究也为数甚少。但是,目前此类药物仍被用作对 5-ASA 和糖皮质类固醇激素治疗无效的 UC 患者的首选药物。

2.3.2 甲氨蝶呤

有关甲氨蝶呤治疗慢性、活动性 UC 的 RCT 研究资料很少。Oren 等^[25]将口服甲氨蝶呤(12.5mg/周)与安慰剂对照,67 例患者,疗程 9 个月。所有患者在入组之前的 12 个月中至少有 4 个月都曾接受过糖皮质激素和(或)免疫抑制剂治疗。与安慰剂组对照,治疗组患者获得缓解的比例、获

得缓解需要的时间均无统计学差异。患者缓解后的复发率两组亦无统计学差异。

因此,在诱导缓解和维持治疗中均不推荐使用目前所用剂量的甲氨蝶呤。一项更为重要的研究是对较大剂量甲氨蝶呤(12.5mg/周)的疗效进行评估。

2.3.3 环孢素(cyclosporin)

目前,根据几项小样本 RCTs 资料 and 一项大样本观察试验的结果,环孢素可用于重度结肠炎诱导缓解治疗^[26-28]。环孢素静脉给药见效的患者继续口服治疗的维持缓解用药尚未经 RCTs 评估。由于环孢素有致肾脏毒性的危险,因此不提倡长期大剂量口服环孢素[剂量 >5mg/(kg·d)]^[31]。基于上述原因,环孢素尚未用于维持缓解治疗。

2.4 Infliximab

迄今为止,尚无 RCTs 资料证明 infliximab 在 UC 的诱导或维持缓解治疗中的效果。此种单克隆抗体的临床应用的适应证还仅限于有协议的观察病例。

2.5 尼古丁

尼古丁透皮剂疗法作为 UC 维持缓解治疗的研究仅有一项 RCTs 报告^[29],该研究将 80 例 UC 患者随机分组,治疗组给予尼古丁透皮贴剂 15mg,对照组给予安慰剂,每天应用 16h,6 个月为一疗程,疗程结束时进行临床评价及内镜检查。结果发现,无论是临床症状、体征还是内镜下所见,治疗组的复发率与安慰剂组相比较并无统计学差异。此外,尼古丁治疗组患者不良反应发生率显著高于安慰剂对照组。最常见的不良反应是轻度头晕和恶心。

2.6 微生态制剂

关于炎症肠病(IBD)的发病机制中最为流行的观点是:IBD 是由于宿主对内源性微生物菌群的异常反应而导致的慢性炎症过程。因此,似乎有理由认为,通过改善宿主肠道菌群可以使此种病理性免疫反应下调^[30]。啮齿类动物实验已经证明了此种做法具有潜在意义^[31-32]。对人类的初步研究结果也有报道。Kruis^[33]将 120 例缓解期 UC 患者随机分

为两组,一组给予 5-ASA 1.5g 每日一次,另一组给予同样外型的药片,内含大肠埃希杆菌属尼斯尔菌株 1917 (*Escherichia coli strain Nissle 1917*, 一种非致病菌)。在为期 1 年的研究结束时,5-ASA 组的维持缓解率为 11.3%,微生态制剂组(大肠埃希杆菌属尼斯尔菌株 1917)为 16%($P>0.05$)。未见与治疗相关的严重不良反应。该项研究受到批评(尽管对照组采用较低剂量的 5-ASA,其复发率亦很低)。该试验设计不规范,未采用正式的非优效性对比,因此,用该试验结果评估微生态制剂在临床上治疗 UC 的疗效缺乏统计学意义。Rembacken^[34]等将 116 例活动性 UC 患者随机分组,分别给予 5-ASA 或大肠埃希杆菌菌株。两组患者均给予标准的诱导疗法并口服庆大霉素治疗 1 周。试验治疗连续进行 1 年。试验结束时,已进入缓解期而采用常规疗法维持缓解治疗组(5-ASA)复发率为 73%,微生态制剂组(大肠埃希杆菌菌株)为 67%($P>0.05$)。作者认为两个治疗方案疗效相等。关于微生态制剂大肠杆菌属尼斯尔菌株 1917 的第三个 RCT 结果以摘要的形式发表。该试验设计符合正规的非优效性研究^[33]。该项试验对象为 327 例病变静止期患者,随机入组,分别给予微生态制剂 200mg 每日一次或 5-ASA 500mg 每日 3 次,疗程 12 个月。复发率:微生态制剂组 45%,5-ASA 组 36%(绝对差异 9%),提示 5-ASA 疗效略优于微生态制剂,而且该结果符合研究者预先制定的等效标准。

总之,上述相对较大样本的初步研究结果提示,微生态制剂用于 UC 维持缓解治疗的效果仍有待于进一步研究和商榷。

3 结论

如何提高 IBD 维持缓解治疗的疗效,降低不良反应,一直是临床亟待解决的重要难题。对于多数 UC 患者而言,5-ASA 是安全并且较为有效的选择。然而,高危患者以及 5-ASA 治疗无效者需要采用其他维持治疗方案。目前在临床进行初步观察的微生态制剂和多种生物疗法具有应用前景。

中华医学会消化病学分会制订的《炎症性肠病诊断治疗规范的建议》中关于缓解期 UC 的处理原则是：症状缓解后，应继续维持治疗。维持治疗的时间尚无定论，但至少应维持 1 年。近年来愈来愈多的作者主张长期维持。一般认为类固醇激素无维持治疗效果，在症状缓解后应逐渐减量，尽可能过渡到用 SASP 维持治疗。SASP 的维持治疗剂量一般为口服 1~3g/d，亦可用相当剂量的新型 5-ASA 类药物。6-MP 或 AZA 等用于使用上述药物不能维持缓解或对类固醇激素依赖者。

【参考文献】

- [1] Moum B ,Ekbom A ,Vatn MH ,et al. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn 's disease. Results of a large prospective population - based study in southeastern Norway ,1990 ~ 1993. *Scand J Gastroenterol* ,1997 , 32 :1005 ~ 1012
- [2] Langholz E ,Munkholm P ,Davidsen M ,et al. Course of ulcerative colitis : Analysis of changes in disease activity over years . *Gastroenterology* ,1994 ,107 :3 ~ 11
- [3] Feutren G ,Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine - induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International kidney biopsy registry of cyclosporine in autoimmune diseases. N Engl J Med* ,1992 ,326 :1654 ~ 1660
- [4] Lashner BA. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* ,1995 ,24 :467 ~ 474
- [5] The Mesalamine Study Group. An oral preparation of mesalamine as long - term maintenance therapy for ulcerative colitis. (A randomized ,placebo - controlled trial)*Ann Intern Med* ,1996 , 124 :204 ~ 211
- [6] Sutherland LR ,Martin F. 5 - Aminosalicic acid enemas in treatment of distal ulcerative colitis and proctitis in Canada. *Dig Dis Sci* ,1987 ,32 (suppl. 12) :S64 ~ S66
- [7] Schroeder KW ,Tremaine WJ ,Ilstrup DM. Coated oral 5 - aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* ,1987 ,317 :1625 ~ 1629
- [8] Misiewicz JJ ,Lennard - Jones JE ,Connell AM ,et al. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* ,1965 ,i :185 ~ 188
- [9] Azad Khan AK ,Piris J ,Truelove SC ,et al. An optimum dose of sulfasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* ,1980 ,21 :232 ~ 240
- [10] Sutherland L ,Roth D ,Beck P ,et al. Oral 5 - aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis (Cochrane Review). In :*The Cochrane Library. Issue 4 ,2003. Chichester , UK :John Wiley & Sons ,Ltd. Cochrane Database Syst Rev , 2002(4) :CD000544*
- [11] Kane S ,Huo D ,Aikens J ,et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis . *Am J Med* 2003 ,114 :39 ~ 43
- [12] Kane SV ,Cohen RD ,Aikens JE ,et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001 ,96 :2929 ~ 2933
- [13] Pruitt R ,Hanson J ,Safdi M ,et al. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild - to - moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* , 2002 ,97 :3078 ~ 3086
- [14] Mc Donald JW. Balsalazide achieved symptomatic remission sooner than mesalamine for ulcerative colitis. *ACP J Club* , 2003 ,138 :71
- [15] Hanauer SB. Caution in the interpretation of safety and efficacy differences in clinical trials comparing aminosalicylates for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003 ,98 :215 ~ 216
- [16] Farrell RJ ,Peppercorn MA. Equimolar doses of balsalazide and mesalamine :Are we comparing apples and oranges ?*Am J Gastroenterol* 2002 ,97 :1283 ~ 1285
- [17] Sandborn WJ ,Hanauer SB. Systematic review :The pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro - drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ,17 :29 ~ 42
- [18] Marshall JK ,Irvine EJ. Putting rectal 5 - aminosalicylic acid in its place : The role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000 ,95 :1628 ~ 1636
- [19] Brimblecombe R. Mesalazine : A global safety evaluation. *Scand J Gastroenterol* ,1990 ,172(suppl.) :S66
- [20] Lennard - Jones JE ,Misiewicz JJ ,Connell AM ,et al. Prednisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Lancet* ,1965 ,191 :188 ~ 189
- [21] Jewell DP ,Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis :Final report on controlled therapeutic trial. *BMJ* ,1974 ,4 :627 ~ 630
- [22] Hawthorne AB ,Logan RFA ,Hawkey CJ ,et al. Randomized controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis.

- BMJ ,1992 ,305 :20 ~ 22
- [23] Sood A ,Kaushal V ,Midha V ,et al. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. J Gastroenterol ,2002 ,37 :270 ~ 274
- [24] Mantzaris GJ ,Petraki K ,Sfakianakis M ,et al. A prospective , randomized trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid - dependent ulcerative colitis. Am J Gastroenterol ,2004 Jun ,99 (6) :1122 ~ 1128
- [25] Oren R ,Arber N ,Odes S ,et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis :A double - blind ,randomized ,Israeli multicenter trial. Gastroenterology ,1996 ,110 :1416 ~ 1421
- [26] Lichtiger S ,Present DH ,Kornbluth A ,et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med ,1994 ,330 :1841 ~ 1845
- [27] D 'Haens G ,Lemmens L ,Geboes K ,et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology ,2001 ,120 :1323 ~ 1329
- [28] van Assche G ,D 'Haens G ,Noman M ,et al. Randomized , double - blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology ,2003 ,125 :1025 ~ 1031
- [29] Thomas GAO ,Rhodes J ,Mani V ,et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med ,1995 ,332 :988 ~ 992
- [30] Shanahan F. Probiotics and inflammatory bowel disease :From fads and fantasy to facts and future. Br J Nutr ,2002 ,88(suppl.) :S5 ~ S9
- [31] McCarthy J ,O 'Mahony L ,O 'Callaghan L ,et al. Double blind , placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. Gut ,2003 ,52 :975 ~ 980
- [32] Madsen KL. Inflammatory bowel disease :Lessons from the IL - 10 gene deficient mouse. Clin Invest Med ,2001 ,24 :250 ~ 257
- [33] Kruis W ,Fric P ,Pokrotnieks J ,et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut ,2004 Nov ,53 (11) :1617 ~ 1623
- [34] Rembacken BJ ,Snelling AM ,Hawkey PM ,et al. Nonpathologic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis.(a randomized trial)Lancet ,1999 ,354 :635

文章编号 :1672 - 3384(2005) - 04 - 0041 - 04

他克莫司治疗皮肤疾病进展

【作者】 曹梅 何焱玲

首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

【中图分类号】 R986

【文献标识码】 B

他克莫司 (tacrolimus , 商品名普乐可复 , 别名 FK506) 是从土壤中一种链霉菌株发酵产物中分离出来的大环内酯类抗生素。其分子式为 $C_{44}H_{69}NO_{12}H_2O$, 分子量为 822.05 , 大量动物实验与临床应用研究证明 , 它具有与环孢素 (cyclosporin , CsA) 相似的免疫抑制作用 , 免疫活性是环孢素的 10 ~ 100 倍 , 且毒副作用更少^[1]。该药最早用于器官移植 , 后来发现它对多种免疫相关性疾病有效 , 且局部外用较环孢素具有更好的透皮性^[2]。在皮肤科疾

病治疗中有相当好的前景 , 现综述如下。

1 药代动力学

大部分患者口服他克莫司后 , 血药浓度迅速上升 , 达到峰值 , 然后迅速下降 , 形成单峰曲线 , 提示吸收速度很快。部分患者口服后 , 血药浓度上升与下降速度均很慢 , 并不形成明显的单峰。说明他克莫司的药代动力学存在明显的个体差异^[3]。他克莫司主要在小肠上段吸收 , 且吸收并不完全 , 在血液中 , 他克莫司主要与红细胞结合 , 使全血中他克