

文章编号: 1672-3384(2005)-04-0045-04

## 当前克罗恩病瘻的药物治疗观念

20 世纪 30 年代, Crohn 等人在论文中描述过 Crohn (克罗恩) 病以及此病的并发症之一——肛周瘻。70 多年过去了, 人们对克罗恩病及其并发症肛周瘻及内瘻了解了许多。本文旨在回顾并评价对克罗恩病瘻的认识, 尤其是其临床药物治疗的观念。

据报道克罗恩病患者中有 1/3 会生成瘻。最初人们认为肛周瘻是由回肠末端的炎性病变从内部向下蔓延至肛周所致。现在已经明确肛周瘻不是由小肠产生的, 而是局部生成, 或是继发于肛门或直肠深部穿透的溃疡及肛腺脓肿。一种分类方法将瘻分成简单的低位贯通括约肌瘻、括约肌间瘻和浅表瘻, 及复杂的高位贯通括约肌瘻、括约肌上瘻或括约肌外瘻。多达 10% 的克罗恩病患者发病时的最初表现为肛周瘻。内瘻可分为 2 型: 肠段之间内部相连的内瘻, 如回肠-回肠、回肠-乙状结肠和胃-结肠瘻, 以及肠与其他器官间的内瘻, 如肠-膀胱瘻或腹壁瘻。有内瘻形成但可能没有任何症状表现。

麻醉下检查 (examination under anesthesia, EUA) 是瘻诊断的金标准, 再结合核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 或内窥镜超声检查 (endoscopic ultrasound, EUS) 技术则会提高诊断准确度。如果患者有肛周瘻却没有明显的肠道疾病, 就需作出鉴别诊断, 如放线菌病、结核或是外伤等。

绝大多数肛周瘻患者都有脓肿。对于浅表脓肿, 切开引流通常有效, 而对深部脓肿使用蘑菇形导管或无切割作用的泄液线作引流, 可以减少疼痛和不适。过去通常行临时造瘘术治疗活动性肛周疾病及活动性肠克罗恩病。虽然有人认为这种分流术会使患者痊愈, 但从文献上及作者的个人经验看

来, 这种改道治疗最多在短期内有效, 而从长远看还需行直肠切除术。随着较新的药物应用于临床, 临时造瘘术治疗会变得很少应用。然而当所有的药物疗效均不佳的时候, 仍然需要进行直肠切除术, 以提高患者的生活质量。

### 1 治疗药物

#### 1.1 5-氨基水杨酸 (mesalamine)

有好几个临床试验使用柳氮磺吡啶 (sulfasalazine) 或 5-氨基水杨酸治疗克罗恩病。虽然这些药物还未被美国 FDA 批准用于克罗恩病的治疗, 但好几项研究已显示了使用其高剂量 (3g 或以上) 治疗的效果。除这几项研究外, 没有人再提到 5-氨基水杨酸治疗内瘻或外瘻的疗效。在大多数情况下, 即使患者发生瘻管, 这些药也只是用作活动性肠病的治疗。

#### 1.2 皮质类固醇 (corticosteroids)

有研究显示, 新型类固醇制剂布地奈德 (budesonide) 对治疗克罗恩病有效, 但是这个安慰剂对照的试验中完全排除了伴瘻的患者。作者的经验表明, 在使用皮质类固醇的伴有内瘻的克罗恩病患者中, 有一小部分会发生脓肿而需手术干预, 且伴有肠腔脏器瘻的患者明显不能愈合。总之, 皮质类固醇不宜用于伴有内瘻或外瘻的克罗恩病患者。

#### 1.3 抗生素 (antibiotics)

已有好几个临床对照试验评价甲硝唑 (metronidazole) 治疗克罗恩病的效果。Ursing 和 Sutherland 研究结果显示甲硝唑对克罗恩病有一些疗效, 但是两个研究都未提及甲硝唑对瘻的疗效。Bernstein 等人的一项非对照研究中评估了 21 名伴有瘻的克罗恩病患者, 有 20 名患者观察到了初始临床疗效, 当用甲硝唑维持治疗时, 18 人中完全治愈的有 10 人。一篇随访的论文中, 治疗 3 个月以上的病人在

减少剂量后出现复发(6/6),但是病人通常会重新进行的甲硝唑治疗有反应。18人中只有5例患者成功停用甲硝唑而未复发。其他几个研究也证实了这种初步观察到的结果。但是至今完成的对照试验还没有显示甲硝唑对瘻的短期或长期确切疗效。此外,很多病人难以忍受甲硝唑引起的恶心、疲劳及周围神经病变等不良反应。而如果甲硝唑的剂量维持在750mg/d或更小时,则很少发生神经病变,且超过90%的患者正常,摄入酒精没有戒酒硫样反应。

由于甲硝唑的高毒性,已有几个研究评价了环丙沙星(ciprofloxacin)对活动性克罗恩病的治疗作用。Colombel等人在一项对照研究中将氨基水杨酸与环丙沙星作了对比研究,结果显示环丙沙星组56%完全缓解,氨基水杨酸组55%缓解,本项研究未评价对瘻的效果。Turunen等人的一项有10名瘻患者参加的非对照研究显示:使用1~1.5g环丙沙星治疗3个月,有70%会有效果。瘻复发频繁,但通常再次使用环丙沙星时会生效。Solomon对14名肛周疾病的患者联用环丙沙星和甲硝唑治疗作了回顾性分析,揭示3名患者完全治愈,85%患者得到改善。虽然还没有使用环丙沙星治疗伴有瘻形成的克罗恩病的对照试验,但现有一项研究正在进行中。

Present的经验是:抗生素对肛周疾病是有效的,通常不会治愈,但可以在很长时期内维持舒适感觉及提高生活质量。作者观察到了长期使用环丙沙星1年或更长时间的效果,而在试图撤药时导致了病情恶化。

#### 1.4 6-巯嘌呤或硫唑嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP/azathioprine)

第一个评价对克罗恩病瘻患者疗效的对照试验,是一项随机、双盲、以6-巯嘌呤对安慰剂的研究,研究时程达2年,其中1年后作交叉。接受6-MP治疗的患者中有9例(9/29,31%)瘻管闭合。安慰剂组只有1例(1/17,6%)瘻管闭合。另外,以6-MP治疗组有34%患者得到治愈,而

安慰剂组只有18%。由于数量太小,这些数据没有统计学意义,但可知使用6-MP有明显的治愈趋向。以非对照方式看,这些数据进一步显示出用6-MP治疗的患者有39%瘻完全闭合,26%有效,而35%无效。患者对这个药反应慢,需2~4个月见效,最长8个月时才起效。13名瘻管完全闭合的患者,其中的6例维持药物治疗,瘻管一直闭合,而停药的7名患者中只有2例保持瘻管闭合,其他5例又复发了。

随后有一篇荟萃分析报道,接受6-MP或硫唑嘌呤治疗的41名患者中有22名(54%)有效,而安慰剂组的29名患者中只有6名(20%)有效。瘻管治愈的集成比值比(pooled odds ratio)是4.44。6-MP或硫唑嘌呤对关闭瘻和维持瘻闭合都有效,且显示出了显著的长期安全性,没有任何生成瘤或感染的迹象。副反应大部分发生在治疗早期,主要为过敏性皮疹、发热或胰腺炎。一小部分硫唑嘌呤甲基转移酶缺乏的患者会发生白细胞减少,密切监测白细胞计数可预防这种并发症。毫无疑问,6-MP或硫唑嘌呤是试用于治疗肛周瘻的首选药。

#### 1.5 甲氨蝶呤(methotrexate)

几个对照的及无对照的研究观察了甲氨蝶呤治疗克罗恩病的疗效,结果虽然在减轻及维持缓解方面显示了疗效,但未评价对瘻的疗效。一项37例甲氨蝶呤的研究显示62%有效。16例伴有瘻的患者中,4例瘻完全闭合,5例部分显效。对瘻的总有效率是56%(9/16)。其中有几例用环孢素和(或)6-MP无效。有限的数据显示6-MP/硫唑嘌呤是治疗肛周瘻的首选药,可是,如果患者用药后无效或过敏,则应先试用甲氨蝶呤25mg肌注1周。

已知甲氨蝶呤的毒性反应有肝纤维化、肺炎、胃肠不适及对胎儿的毒性作用等。

#### 1.6 环孢素(cyclosporin)

环孢素已显示出治疗克罗恩病的疗效,它在较高剂量时才有效,而当口服剂量为5mg/(kg·d)或更小时,没有观察到任何疗效。以4mg/kg剂量静

脉给药显示了临床疗效和对瘻的治疗效果。在作者研究的 16 例中,有 14 例(88%)对即刻静脉注射有效,其中 7 例瘻完全闭合,7 例有中等程度的改善。起效的平均时间约为 7d,注射阶段均使用治疗量的环孢素。10 例用 6-MP 或硫唑嘌呤治疗失败的患者,有 9 例用环孢素有效。出院后,14 例中有 5 例(36%)复发,但是 64% 仍维持有效,并可以停掉类固醇。迄今为止,文献报道有 10 个无对照研究显示总的初始疗效是 83%。

环孢素使用较高剂量会观察到明显毒性,且不能长期维持有效,这就需要医师有使用这个药物的专门知识。所有患者在出院后要同时用 6-MP 或硫唑嘌呤作为维持治疗,如果过敏,则试用甲氨蝶呤胃肠外给药以维持环孢素的疗效。

#### 1.7 他克莫司(tacrolimus, FK506)

用他克莫司治疗伴瘻的克罗恩病的几个小型连续研究结果是:11 名患者使用剂量 0.15~0.31mg/(kg·d)治疗后病情均有所改善,11 例中有 7 例瘻管完全闭合。一个他克莫司治疗克罗恩肛周瘻的安慰剂对照试验显示了该药具有统计学意义的显著疗效。除常规使用外,其肾毒性会很高。低剂量他克莫司口服与其他药联合治疗还需进一步研究。

#### 1.8 Infliximab 及其他抗 TNF $\alpha$ 药剂

Infliximab 是一个嵌合单克隆抗体,已显示出治疗慢性活动性克罗恩病的疗效,它与 TNF $\alpha$ (肿瘤坏死因子 $\alpha$ )结合还影响肛周瘻的形成。美国和欧洲的 12 个中心参加了一项有关 infliximab 的随机双盲安慰剂对照试验,有 94 名患者入选,患者接受 5mg/kg infliximab 或 10mg/kg infliximab 与安慰剂对照,在 0、2 及 6 周时输注药物。研究的主要终点是在 2 次连续就诊时需引流的瘻的数目减少了 50% 或更多。观察到的几个次级终点中,最重要的是在至少连续 2 次就诊时,所有的瘻都闭合了。5mg/kg 是最有效的剂量,用药后 55% 的瘻闭合了,绝大部分瘻在第 3 次输注药物前就闭合了。不良事件与治疗无瘻试验所见的相似,包括输液反应、迟发过敏反应及抗双股 DNA 形成,少见狼疮样反应,

患者产生了抗嵌合抗体,从长远来看会引起过敏反应及疗效欠佳;并且观察到了潜伏的结核病的复发,这就需要在输注药物前先进行结核菌素检测及 X 线检查。

另一项长期研究以文摘形式报道了对 306 例瘻引流患者使用及维持 infliximab 治疗的效果。所有患者在 0、2、6 周时输注 5mg/kg 药物,治疗有效者则随机分组,以每 8 周 infliximab 5mg/kg 或安慰剂维持治疗。结果 69% 的患者在 14 周时对瘻有效,然后再随机分组作维持治疗。最终显示,infliximab 维持治疗的患者对治疗有反应的时间显著延长、瘻闭合率提高、瘻闭合时间延长,而且从克罗恩病活动指数及炎症性肠病的问卷调查表看也有所改善。

最近一项研究结果显示,联合应用免疫抑制剂治疗降低了对 infliximab 的免疫应答幅度。还有研究进行 infliximab 治疗克罗恩肛周瘻的成本-效用分析,结果显示,infliximab 比 6-MP 和甲硝唑联用贵得多。

CDP571 是一个抗 TNF $\alpha$  的人抗体,在 167 名患者参加的安慰剂对照试验中对其作了研究,结果是安慰剂组 15% 有效,而治疗组有 50% 的患者闭合的瘻达到或超过一半。

#### 1.9 其他药物

有几个非对照研究试用了一些药物治疗瘻。其中两个研究报告,沙立度胺(反应停,thalidomide)对克罗恩瘻显示了一些作用,但是其毒性作用限制了它的长期应用。还有报道说,全静脉营养液(TPN)及基础饮食也有一些疗效,然而,重新制定食谱后,肠静息状态无论延长多久也几乎不会使克罗恩瘻闭合。总之,这些药若要作为克罗恩瘻的标准治疗,必须先得到安慰剂对照数据。将来很可能会采用联合治疗。

## 2 药物治疗概况

瘻(包括内瘻及肛周瘻)的治疗需要消化内科和外科医师的密切合作。需要迅速缓解疼痛。有的脓肿需要切开引流并提倡同时使用抗生素,可以用甲硝唑或环丙沙星或二者联用。放置泄液线可使

更多的瘘用药物治疗。对于复杂瘘，应早期使用 6- $\text{MP}$  或硫唑嘌呤。虽然到现在为止还没有一项安慰剂对照试验评价药物治疗治愈内瘘的效果，但根据经验，6- $\text{MP}$  或硫唑嘌呤对内瘘的闭合还是有效的；一项非对照试验表明，抗生素及 6- $\text{MP}$  能使大约 40% 的肠腔-膀胱瘘闭合；直肠-阴道瘘通常难以治愈，但使用抗生素和免疫调节剂治疗可以降低引流量，并提高患者生活质量。外科介入治疗适用于复杂瘘，特别是那些伴有肠梗阻或症状持续存在而生活质量下降者。最近有文章提出了克罗恩肛周瘘的指导性治疗方案（见图 1）。应该指出，不能先用 infliximab 而后才试用那些我们有长期经

验的药物来治疗（例如 6-MP 或硫唑嘌呤）。安慰剂对照试验中，患者用 6-MP 或硫唑嘌呤或甲氨蝶呤效果良好，且疗效持续时间长，并几乎没有过敏反应。如果 6-MP 或硫唑嘌呤和（或）甲氨蝶呤治疗失败，则可使用 infliximab。通常在医院初始静脉给予环孢素，对于用 infliximab 过敏或治疗失败的患者用环孢素也是合适的。但必须强调治疗应个体化。

注：文献出处：Present DH. Crohn's Fistula：Current Concepts  
in Management. Gastroenterology 2003，124：1629～1635  
(中国中医研究院 北京广安门医院 谢燕霞 编译  
陆丽珠 审校)

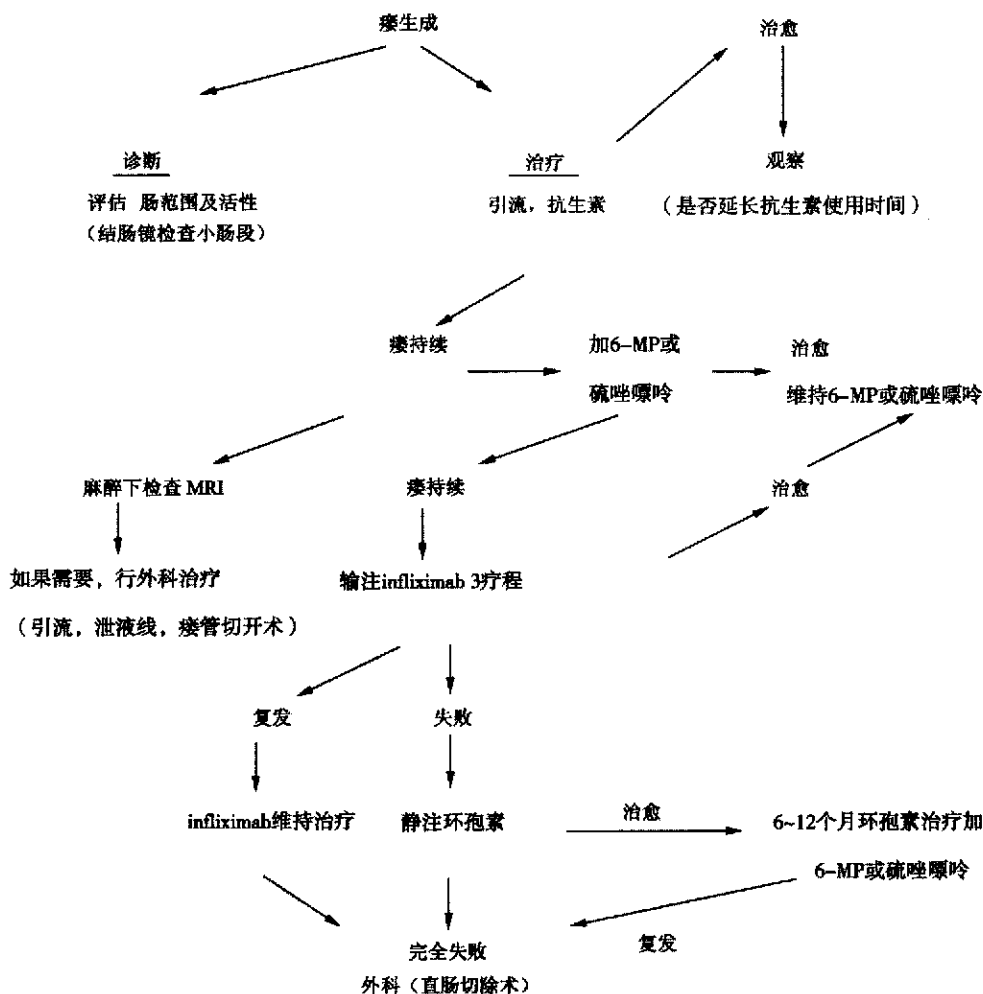


图1 克罗恩肛周瘻的诊断与治疗方案