

溃疡性结肠炎的药物治疗

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:R574.1

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-04-0007-03

溃疡性结肠炎是一种原因不明的慢性结肠炎,病变主要限于结肠的粘膜,表现为炎症或溃疡,多累及直肠和远端结肠,但可向近端扩展,以至遍及整个结肠。其发病机理目前还不十分清楚,主要与感染、自身免疫、精神、过敏反应等因素有关。溃疡性结肠炎的治疗包括一般治疗、药物治疗及手术治疗。目前对于溃疡性结肠炎的药物治疗主要包括 5-氨基水杨酸制剂、皮质类固醇制剂、免疫抑制剂、抗生素及中药制剂。其药物的选择主要根据患者的疾病严重程度及对药物的耐受性而定,轻度主要选择 5-氨基水杨酸制剂,中度在 5-氨基水杨酸制剂基础上可以加用激素,重度患者采用激素冲击治疗后给予 5-氨基水杨酸制剂维持治疗。

1 5-氨基水杨酸制剂(5-ASA)

溃疡性结肠炎患者结肠粘膜活检显示,前列腺素 E_2 (PGE_2) 升高,在炎症性肠病缓解期 PGE_2 浓度回归正常,提示其发病机理与炎症反应的化学介质有关,主要是花生四烯酸代谢产物,还有证据表明白三烯 B_4 (LTB_4) 是炎症性肠病的主要炎症介质。5-ASA 可能通过抑制环氧化酶途径阻断前列腺素的合成,或通过抑制脂质氧化酶途径干扰花生四烯酸代谢;还可降低溃疡性结肠炎患者直肠腔内 LTB_4 浓度,抑制肠巨噬细胞的移动,抑制外周血和肠淋巴细胞产生免疫球蛋白,从而减轻炎症。此外 5-ASA 还可通过清除氧自由基或抑制脂肪酸过氧化达到治疗效果。正常情况下,5-ASA 经过上消化道时被很快吸收,到达远端肠管的病变部位时,不能达到有效浓度,因此必须采取相应的措施,避免 5-ASA 的过早吸收,从而达到治疗溃疡性结肠炎的目的。

1.1 柳氮磺胺吡啶(SASP)

SASP 治疗溃疡性结肠炎已多年,口服 4~6g/d,64%~77% 患者有效,症状缓解后以 2g/d 维持至少 1 年,89% 的患者可保持无症状,用量大时疗效提高,但副作用亦增加。SASP 是由磺胺吡啶和 5-氨基水杨酸(5-ASA)通过偶氮键相连而成,

SASP 到结肠后被肠内细菌偶氮还原酶裂解为 5-ASA 和磺胺吡啶。近 10 年来,大量的临床和基础研究表明 5-ASA 是柳氮磺胺吡啶的有效治疗成分,磺胺吡啶只是作为 5-ASA 的载体,将其运至结肠而已。SASP 的大部分副作用均由磺胺吡啶产生,10%~40% 出现恶心、消化不良、头痛、白细胞下降等不良反应,因此将 5-ASA 直接应用于溃疡性结肠炎和克罗恩病患者成为新的选择。

1.2 5-ASA 缓释剂(美沙拉嗪)

主要有两种剂型,艾迪沙核心为 5-ASA 和赋形剂颗粒,外包被 pH 依赖的多聚体聚甲基丙烯酸酯(Eudragit-L 和 Eudragit-S)。Eudragit-S 在 $pH > 7$ 的介质中开始溶解,Eudragit-L 在 $pH > 5.5$ 的介质中溶解,控制两种多聚体的配比,就可以准确控制 5-ASA 核心的释放位点,使得 5-ASA 通过上消化道,以有效浓度到达远端肠管。颇得斯安核心为美沙拉嗪,包被物质是纤维素衍生物,通过加入不同的基团,可以控制在不同的 pH 介质下的溶解。美沙拉嗪缓释剂与 SASP 相比疗效无显著差异,但耐受性比较好。Miner 等研究美沙拉嗪口服每日 4g,1 年维持缓解率 64%。采用肠道给药如灌肠、栓剂、泡沫剂能增加药物与病变部位的接触面积且减少副作用。Biddlw 等研究灌肠治疗缓解率达 80%,以 1g/d 维持缓解 1 年,86% 未复发,且除肛管刺激外无其他副作用。Albasio 等发现灌肠与口服相结合效果更好,可将极易复发的患者症状控制于正常水平。栓剂小剂量(1g,3 次/周)维持缓解效果明显高于对照组,复发者增至 1g/d 多数有效^[1]。在预防复发中,灌肠给药不同剂量间隔表现出剂量-疗效关系,每夜和隔一夜给药均有较好疗效,给药频率下降时易复发。在灌肠给药剂量上,Campied 等试验结果表明对轻到中度患者灌肠每日 1g 与 2g、4g 差异不大,但 4g 比 2g 分布广泛^[2]。5-ASA 的不良反应多见腹泻、过敏反应、心包炎、胰腺炎、肾毒性、骨髓抑制等,与剂量有关。

1.3 奥柳氮

由两分子 5-ASA 以偶氮键连接而成,在结肠内细菌的作用下起效。0.99g 奥柳氮相当于 1g 美沙拉嗪。对于轻、中度活动性溃疡性结肠炎患者进行 12 周的治疗,3g/d 奥柳氮与 3g/d 美沙拉嗪的治疗效果与耐受情况相似。在缓解的维持治疗中,对于左半结肠或远端溃疡性结肠炎患者口服奥柳氮 1g/d 优于口服缓释美沙拉嗪 1.2g/d^[3]。奥柳氮有一较特殊的副作用是可能导致回肠分泌性腹泻,但正因为这种回肠分泌作用可以让大便带有更多的水分而使结肠粘膜能更好地与 5-ASA 接触,从而赋予奥柳氮更好的治疗效果。

1.4 巴柳氮

由 5-ASA 与 4-氨基苯甲酸-β-丙氨酸以偶氮键连接而成,在结肠细菌作用下释放 5-ASA。目前它被认为是氨基水杨酸类制剂中疗效好和较有前途的一个。Prakash^[4]对巴柳氮的回顾总结认为:急性溃疡性结肠炎患者口服 6.75g/d,较口服缓释美沙拉嗪 2.4g/d 在 8 周和 12 周后能更好地诱导缓解疗效,相当于 3g/d SASP;在临床长期维持缓解期的治疗中,巴柳氮 2g/d 与 SASP 2g/d 等效,6g/d 与美沙拉嗪 1.5g/d 等效;患者对巴柳氮的耐受性显著优于 SASP,70% SASP 不耐受患者能够耐受巴柳氮治疗。

2 激素

激素类药物是治疗溃疡性结肠炎的经典药物,在当今临床仍是主要控制手段。激素能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。能阻滞白三烯、前列腺素、血栓素等形成,降低炎症反应,从而使溃疡性结肠炎临床症状迅速改善,对短期缓解症状有很好的效果。一般活动性溃疡性结肠炎口服强的松 40~60mg/d;病情重、口服疗效不佳者,可静脉滴注琥珀酸氢化考的松 200~300mg/d,或以琥珀酸氢化考的松 100mg 加入 100mL 液体中直肠滴注,优于保留灌肠。糖皮质激素长期应用,易生副作用,故待症状好转后应逐渐减量,经 2~3 个月停药,溃疡性结肠炎缓解率约为 55.7%~88.2%。长期持续应用糖皮质激素维持治疗,并不能防止复发。一般维持半年左右停药,在停药过程中应给予 5-ASA 类药物以防止复发。新的皮质甾醇类如丁地去炎松、二丙酸氯地米松、强的松龙间碘苯酸、巯基可的松异戊酸脂,生物利用度低,肠道遗留多且多以灌肠给药,全身性副作用低。正在试验中的丁地去炎松 β-D 葡萄糖醛酸,以前体药形式进入体内,

在盲肠、结肠糖苷酶的作用下裂解为丁地去炎松发挥作用,系统吸收少,局部浓度高。该药极具潜在的优势,若能将激素类药物副作用降低至最低限度,则不仅是临床发作期的控制药,也可能成为良好的维持治疗药。

3 免疫抑制剂

氨基水杨酸类和皮质甾醇类能有效控制多数病人病情,但大约 10%~15% 为难治性的溃疡性结肠炎,需要免疫抑制剂的治疗,可能与溃疡性结肠炎的自身免疫性病因相关,也可能与药物的抗炎作用有关^[5]。这类病人往往伴有贫血、衰竭症状,给免疫抑制剂的使用带来困难,只能有选择地应用,并同时配合输血、输液支持治疗。6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤对减少激素用量、减轻炎症症状有效率达 87%,尤其适用于甾体依赖型患者。药热、皮疹等过敏反应和骨髓抑制、感染、肝功能异常等剂量依赖性副作用发生率低且多为可逆性,通过剂量调整或停药可恢复。这类药最严重的不良反应为引发肿瘤,然而研究表明用药病人肿瘤发生率并不比未用药的对照组高。

近年新型免疫抑制剂 cyclosporin (CSA) 开始应用于临床并证实十分有效,起效较 AZA 和 6-MP 快。平均 5~8d 即可见效。急性期静注剂量 4~8mg/(kg·d),慢性期口服 6~8mg/(kg·d),血药浓度一般在 600~800ng/mL。CSA 能抑制 T 细胞介导的免疫反应,使 T 辅助细胞分泌的 IL-2、IL-3、IL-4、γ-INF、TNF-α 减少。目前主要用于皮质类固醇激素治疗无效的急性暴发性溃疡性结肠炎患者,能迅速缓解症状,帮助患者渡过危险期,以避免手术或作为一个桥梁待患者情况好转后再择期手术。CSA 剂量 4mg/(kg·d)。短期有效率分别为 91%、86%、79% 和 56%,长期有效率分别为 53%、58%、50% 和 40%。近期还有报道 CSA 对慢性难治性和激素依赖型溃疡性结肠炎有效^[6]。CSA 灌肠效果好,CSA 500mg/mL 灌肠 5mL,血药浓度小于 63ng/mL。为了在妊娠期间避免手术,当溃疡性结肠炎严重时可采用 CSA 治疗。剂量调整至血药浓度 40~60ng/mL,对母体及胎儿无副作用。CSA 明显的副作用最主要的是肾毒性,其他还包括高血压、牙龈增生、多毛症、肝损伤、电解质紊乱、机会感染和癌变等。

甲氨蝶呤是又一甾醇类替代性药物,在 70%~80% 的患者中能够显著减少甾酸类药物用量。Kamel 等药物代谢动力学研究表明,甲氨蝶呤肌注与口服

药物动力学相似,口服给药对药物效果并无明显影响。小剂量使用副反应轻微,但因研究样本都比较小,安全性还有待进一步研究。甲氨蝶呤长期间歇性小剂量口服对重症溃疡性结肠炎有较好的维持缓解效果。

4 抗生素

对伴有并发感染者,应有针对性选用抗生素,但不宜作为常规用药,以免改变患者对 SASP 的疗效和反应。甲硝唑可抑制肠内厌氧菌、减轻溃疡性结肠炎症状。另外甲硝唑有影响白细胞趋化性及某些免疫抑制作用,对溃疡性结肠炎有一定疗效。但用量大、用时较长,易发生胃肠反应。

5 其他药物

5.1 可乐定 (Clonidine)

有抑制肾素及一些神经介质释放作用,口服 0.15~0.225mg/次,每日 3 次,对溃疡性结肠炎有疗效。

5.2 钙通道阻滞剂

维拉帕米、硝苯地平具有止泻、止痛和抑制分泌等作用。桂利嗪 50mg,每日口服 4 次,亦有较好疗效。

5.3 H₂ 受体阻滞剂

通过抑制肠壁肥大细胞释放组织胺,减少溃疡性结肠炎便次等症状。

5.4 氯喹

能减慢抗原反应,促使肠上皮细胞功能恢复正常,可使溃疡性结肠炎症状减轻。

5.5 色甘酸二钠

能稳定肥大细胞膜,阻止脱颗粒,抑制组织胺、5-羟色胺、慢反应物质等介质释放,减轻抗原-抗体反应对肠壁损伤。200mg/次,每日 3 次,餐前服;或 600mg 保留灌肠,有报道与强的松 20mg 疗效相似。

5.6 微生态制剂

溃疡性结肠炎的发病是复杂的、多环境、多因素的相互作用的结果。报道温和气单胞菌引起溃疡性结肠炎,但更多的报道倾向于感染只是本病的诱发因素或继发于溃疡性结肠炎之后。黄永年等^[7]认

为肠道正常存在的细菌,只要是由于某种原因某种细胞或菌体成分进入了血液,就有可能造成溃疡性结肠炎。Risberg^[8]等认为肠菌的组成或活性改变可能使肠粘膜更容易受到损伤。肠道微生态制剂可以有效改善肠道内环境,促进溃疡愈合,达到治疗目的。

随着对溃疡性结肠炎发病机理研究的进一步深入,更多的药物被用于治疗溃疡性结肠炎。短链脂肪酸用于治疗溃疡性结肠炎的机理并非简单的提供能量,其对肠道结构、功能、基因表达均有影响,但要保证药物与肠粘膜的充分接触,短链脂肪酸与氨基水杨酸类合用效果更好。短链脂肪酸的有效部分可能主要为丁酸。与其他药物相比短链脂肪酸最大的优势是它无毒性。研究发现肝素可消除溃疡性结肠炎的症状,降低炎性因子的水平,但临床结果还有待验证。炎性介质生成抑制剂的研究和应用为未来的治疗提供了新途径。白细胞活化抑制剂 OPC-6535 在肠腔炎症面积、结肠厚度、腹泻发生、白细胞浸润方面优于强的松龙和 SASP。白细胞介素-4、8、10 也能阻止炎症的发生和降低甾醇用量,但不能逆转已发生的结肠炎。药物以脂质体包裹,降低系统药物吸收,增加肠粘膜对脂质体的吸收,还可延长药物的释放。用脂质体制作缓释制剂已成为治疗炎症性肠炎制剂的发展趋势。

参考文献

- [1] Martequ P, Crand J, et al. Gut, 1998, 42(2): 195~200
- [2] Campieri M, Corbelli, et al. Dis Dis Sci. 1992, 37: 1890~1897
- [3] Sutherland L, Roth D, Beck P, et al. The use of oral 5-aminosalicylic in the induction of remission in ulcerative colitis. The Cochran library The Cochran Collaboration. Updatesoftware, 1998(4)
- [4] Paraksh A, Spencer CM. Balsalazide. Drugs, 1998, 56(1): 83~89
- [5] Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: Azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine and methotrexate. Am J Gastroenterol, 1996, 91(3): 422~433
- [6] Yoon C, Kornbluth A, George J, et al. Is cyclosporine as effective in chronic ulcer colitis. Z Gastroenterol, 1998, 36(4): 287~293
- [7] 黄永年, 张元德, 邢玉馥, 等. 大鼠溃疡性结肠炎模型的建立与观察. 白求恩医科大学学报, 1995, 21(4): 358
- [8] Risberg D, et al. Increased surface hydrophobicity in the entire gastrointestinal tract of germ-free rats. Gut, 1995, 37(supple 2): A33

(上接第 6 页)

- [20] Savarino V, Zentilin P, Pivari M, et al. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(7): 893~900
- [21] M. H. M. Houben, D. Van. Beek, G. N. J. Tytgat, et al. A systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy - the impact of anti-

microbial resistance on eradication rates. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13(8): 1047~1055

- [22] 刘文忠, 吕宝妹, 萧树东, 等. 克拉霉素、呋喃唑酮合剂并兰索拉唑和胶体次枸橼酸铋短程三联疗法根除幽门螺杆菌的研究. 胃肠病学, 1996, 1(1): 11~13