

文章编号: 1672-3384 (2010) -01-0033-05

重度溃疡性结肠炎的治疗进展

【作者】 朱芳丽¹ 李秀荣² 张晓岚^{1*}

1 河北医科大学第二医院消化内科 (河北石家庄 050000)

2 河北医科大学第二医院骨科 (河北石家庄 050000)

【摘要】 重度溃疡性结肠炎治疗的基本原则为激素冲击疗法。随着对其发病机制理解的深入,涌现出不同的治疗方法和新型制剂,本文就其治疗进展进行综述。

【关键词】 重度溃疡性结肠炎; 肾上腺皮质激素; 免疫抑制药; 白细胞分离方法

【中图分类号】 R574.62; R453

【文献标识码】 A

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性结肠炎症,病变主要累及结肠黏膜和黏膜下层,是西方国家的常见病,近年我国发病率明显增加。重度 UC 是指慢性复发型活动期以及暴发型病例出现重型腹泻,脓血便伴腹痛、脱水、贫血等症状,往往继发感染^[1],是临床关注的重点,也是各国 UC 临床指南的主要内容,国内于 1978 年、1993 年、2000 年、2007 年拟订的诊疗规范建议均做了详细描述。

重度 UC 治疗的基本原则为激素冲击疗法,激素难以控制的病例一般采用此疗法,大约 2/3 的病例可获缓解。但不同病例对治疗的反应不同,预后差异很大,如何获得最佳的治疗效果成为临床医生关注的核心问题。随着对 UC 发病机制理解的深入,涌现出不同的治疗方法和新型制剂,本文仅就重度 UC 的治疗综述如下。

1 肾上腺皮质激素类药物 (glucocorticoids, GC)

肾上腺皮质激素类药物是治疗 UC 的一线药物。肾上腺皮质激素治疗 UC 始于 1957 年,其作用机制包括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 UC 临床症状迅速改善,对短期缓解症状有很好的效果。

1.1 传统肾上腺皮质激素类药物

有泼尼松、氢化可的松等。用药原则是首次剂量要足,如患者尚未服用过糖皮质激素,可口服泼尼松或泼尼松龙 40~60mg·d⁻¹,观察 7~10d。也可直接静脉给药,病情重、口服疗效不佳者,可静脉滴注氢化可的松 200~300mg·d⁻¹,或以氢化可的松 100mg 加入 100mL 液体中直肠滴注,优于保留灌肠;已使用糖皮质激素者,应静脉滴注氢化可的松 300mg·d⁻¹或甲泼尼龙 60mg·d⁻¹,待症状控制后数周至数月内将剂量逐渐减至 5~15mg·d⁻¹,其维持量因人而异。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或采取以下策略:①用氨基水杨酸来维持缓解;②使用隔日方案;③用灌肠给药方式来代替口服用药。长期应用肾上腺皮质激素可引起严重的不良反应,一些不良反应可能是不可逆的和威胁生命的。最常见不良反应有满月脸、电解质紊乱、骨质疏松及精神改变,其次有感染、葡萄糖不耐受、高血压等。

1.2 新型肾上腺皮质激素类药物

如布地奈德、二丙酸氯地米松、硫基可的松异戊酸脂等,生物利用度低,肠道滞留多,且多以灌肠给药,全身性不良反应少^[2]。布地奈德特点是水溶性,

* 通讯作者 E-mail: xiaolanzh@126.com

无内源性皮质醇抑制等缺点。首次通过肝脏时 90% 被代谢。用 2mg 加 100mL 水保留灌肠,治疗 UC 有效。二丙酸氯地米松,肝脏首过作用强、不良反应少,亦可灌肠治疗远端 UC,不影响患者血清皮质醇水平。巯基可的松异戊酸脂局部给药时,抗炎能力高于氢化可的松,尤其适用于远端 UC。另尚有氢化可的松泡沫剂,从直肠注入 5mL,与氢化可的松灌肠疗效相同,较灌肠方便,不妨碍患者日常生活。

1.3 促肾上腺皮质激素(ACTH)

ACTH 促进内源性皮质激素的产生,却无皮质激素的不良反应,理论上具有明显的优势。有报道每日或隔日 20 ~ 40U ACTH 静脉滴注可明显改善 UC 患者的症状,与环孢素合用则效果更佳。21 例激素治疗无效的 UC 患者,给予 ACTH 后 9 例(43%)完全缓解;12 例未缓解者加用环孢素,2 周内 11 例(92%)症状明显改善,7 例完全缓解。ACTH 对部分激素抵抗型 UC 患者同样有效^[3]。

2 抗菌药物

大量的试验和临床调查表明肠道菌群失调是诱发 UC 的重要因素,这为应用抗菌药物治疗 UC 提供了理论依据。中度患者可不使用抗菌药物。重度患者可肠外应用抗生素控制肠道继发感染,如硝咪唑类、喹诺酮类、氨苄西林或头孢菌素类抗生素等。实践证明,喹诺酮类、硝咪唑类药物联合氨基水杨酸类药物的复合疗法疗效最佳。青霉素类、氯霉素、克林霉素、妥布霉素等均可酌情选用。甲硝唑可抑制肠内厌氧菌、减轻 UC 症状;此外甲硝唑还有影响白细胞趋化性及免疫抑制作用,对 UC 有一定疗效。Gionchetti 等^[4]对利福霉素衍生物-利福昔明(rifaximin)治疗激素疗法无效的中、重度 UC 患者的疗效予以评价,研究表明利福昔明用于治疗激素无效的重症 UC 有效,且利福昔明抗菌谱广、安全、耐受性好,该药在胃肠道的吸收量极小,从而保证其局部抗菌作用。

3 免疫抑制药

免疫抑制药作为 UC 的二线治疗药物,适用于

静脉应用糖皮质激素 7 ~ 10d 后无效者。

3.1 较早期应用于治疗 UC 的免疫抑制药

有嘌呤类药物包括巯唑嘌呤(azathioprine, AZA)、巯嘌呤(mercaptopurine, 6-MP)和甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)。AZA 和 6-MP 通过抑制嘌呤核苷酸合成抑制细胞增殖,MTX 主要抑制二氢叶酸还原酶,阻碍 DNA 合成。 $2.0 \sim 2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 AZA,或 $1.0 \sim 1.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 6-MP 对激素依赖或维持缓解期 UC 治疗有效;6-MP 能使 65% 的慢性难治性 UC 患者获得临床缓解,但停用后 87% 的患者复发,因此缓解期维持治疗应长期使用;不能耐受者可改为 MTX,每周 15 ~ 25mg,肌肉注射^[5]。但这些药物起效较慢,毒性较大,最主要的不良反应是骨髓抑制,其次还包括急性胰腺炎、恶心、发热、肝炎和过敏反应等,因此这些药物的临床应用受到了限制。

3.2 环孢素(cyclosporin)

环孢素是一种具有强免疫抑制作用的脂溶性多肽,通过抑制 T 细胞 IL-2 的产生,影响免疫反应的诱导和进展,从而发挥作用。环孢素在重症 UC 的治疗中取得很好的效果,静脉用 $4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或口服 $4 \sim 9\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可成功地诱导缓解,即使较低剂量也有效且不良反应少。在监测血药浓度的情况下用小剂量的药物能保证疗效,并可减少不良反应的发生。一项随机、双盲、甲泼尼龙对照研究中,静脉用环孢素 $4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗严重发作的 UC 患者,用药 8d 的有效率(64% 比 53%)、一年维持缓解率(78% 对 37%)均优于甲泼尼龙,肾功能无明显下降,该研究表明对于严重的 UC 患者,环孢素是糖皮质激素安全、有效的替代治疗药物^[6]。另一项研究表明应用环孢素可使 2/3 的激素抵抗型重度 UC 患者免于手术治疗^[7]。环孢素主要用于对激素无效的重症 UC 患者,使其度过危险期,但应重视环孢素的不良反应如肾毒性、二重感染等,其微乳胶制剂口服疗效不亚于静脉给药且价廉、不良反应少。

4 英夫利昔(infliximab)

英夫利昔是一种抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的单克隆抗体, infliximab 的应用是近 10 年 UC 治疗最重要的事件, 目前它已经作为 UC 的二线治疗药物。英夫利昔分子序列中 75% 为人源性, 25% 为鼠源性。英夫利昔对 TNF- α 有很强的亲和力, 可与单核巨噬细胞和活化的 T 细胞膜结合型 TNF- α 结合或与血浆中游离的 TNF- α 结合, 并将其中和, 从而达到减少 TNF- α 的作用。其作用机制可能为中和 TNF- α 的促炎症作用而发挥药理作用, 溶解 TNF- α 并诱导活化的巨噬细胞和 T 淋巴细胞凋亡, 与 TNF- α 结合后也可抑制 Th1 型细胞因子分泌。现已证明, 英夫利昔对中至重度 UC 患者及对激素和免疫抑制药无反应或不能耐受的、且不宜接受手术治疗的 UC 患者均有效^[8]。英夫利昔还能有效推迟或者避免结肠切除术。在双盲、安慰剂对照的试验中, Jamerot^[9] 发现 71% 的激素抵抗患者在接受英夫利昔治疗后的 3 个月内避免了结肠切除, 而安慰剂组只有 33% 的患者避免了结肠切除 ($P=0.017$)。另有报道, 一例激素与免疫抑制药治疗无效的 48 岁女性重度 UC 患者, 应用英夫利昔治疗后成功避免了结肠切除术^[10]。分析诱导治疗中的剂量-疗效关系, 研究提示 $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为最佳的剂量, 更高的剂量并没有获得更好的疗效^[11-12]。有资料显示, 单次给药与在 0、2、6 周 3 次给药的方式相比, 在 10 周后两者的疗效仅有细微的差别, 但是, 有证据表明, 在短期内 3 次给药时 (第 0、2、6 周), 抗英夫利昔抗体 (ATI) 产生以及急性、延迟性超敏反应发生的可能性降低^[13]。所以, 推荐后者的给药方式。治疗缓解后每 8 周注射 $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 维持。少数患者对 infliximab 有不良反应, 如输液反应、产生人抗嵌合性抗体 (HACA)、迟发性变态反应、产生自身抗体、增加结核潜伏感染激活和其他感染的概率、发生药源性狼疮等。尽管大量研究指出, infliximab 治疗 UC 有一定疗效, 但要明确其可行性仍需解决一些问题, 如费用、药物

疗效的进一步明确, 具体治疗方案, 长期使用的不不良反应的评估等。

5 白细胞分离方法(leukocytapheresis, LCAP)

虽然目前有关 UC 的发病机制仍不甚明确, 但 UC 发病与免疫异常激活伴随中性粒细胞激活有关已是不争的事实。大量临床证据表明, UC 患者循环可溶性免疫复合物及外周血中性粒细胞和单核细胞数升高。因此新的治疗方法, 即选择性白细胞分离方法 (leukocytapheresis, LCAP) 应运而生。目前有两种白细胞分离装置 Cellsorba 和 Adacolumn。该方法最早应用于日本, 并取得一定疗效, 目前已逐渐被英国、澳大利亚、美国、加拿大等接受并开始应用研究, 并显示有一定临床疗效。LCAP 治疗多用于治疗中、重度, 且激素耐药或依赖的 UC 患者。Hanai 等^[14] 报道, 40 例重度 UC 患者经 10 次 LCAP 治疗后, 81% 的激素耐药患者和 88% 的未用激素患者得到缓解, 只有 4 例激素耐药者 (包括 1 例巨结肠、1 例在 LCAP 治疗过程中合并肠穿孔) 进行肠切除治疗, 证实 LCAP 可明显降低 UC 患者的结肠切除率。Hanai 等^[14-15] 通过比较还发现: LCAP 对于未用激素的患者起效更快, 因而建议对于中、重度 UC 患者疗程为 5 次, 但对于病程长、病情严重的患者可能需要增加 LCAP 次数。有报道对 20 例平均临床活动指数 (CAI) 为 8.6 的 UC 患者使用该装置, 发现使用 Adocolumn 的 LCAP 可减少早期或中等活动度的 UC 患者的激素用量, 尤其是尚未使用激素的患者大部分均可从该治疗受益而免于使用激素^[16]。也有报道显示, 早期应用 LCAP 对激素抵抗型 UC 患者有益 ($P<0.05$), 但对 CAI >11 的重度 UC 患者无显著意义 ($P=0.05$)^[17-18]。LCAP 治疗是相当安全的, 最常见 (发生率 $>1\%$) 的不良反应包括: 头痛、眩晕、腹痛、咽痛、乏力、发热、贫血加重、恶心、呕吐。症状均轻微并易于控制。目前尚无禁忌证的报道。

6 其他方法

6.1 抗凝药物

由于溃疡性结肠炎患者血液处于高凝状态,血栓形成的发生率明显升高。溃疡性结肠炎患者血中 von Willebrand 因子(vWF)、抗心磷脂抗体、凝血酶原片段、抗凝血酶复合物、D-二聚体、组织因子途径抑制剂及血小板球蛋白等血栓前状态指标高于健康对照者,并有肝素成功治疗难治性 UC 的报道,提示微血栓的形成可能是 UC 的重要发病机制之一^[19]。许多学者主张对 UC 患者应用抗凝药物如肝素进行治疗,特别是激素依赖型或抵抗型顽固性溃疡性结肠炎患者。作为 UC 辅助用药,低分子量肝素依诺肝素(enoxaparin),皮下注射 5mg,每周 1 次,可减少血栓形成的发生率^[20]。采用雾化吸入肝素,避免了长期注射给药带来的不方便,同时肝素进入肺内被内皮细胞摄取,逐渐释放,保持有效的血药浓度,安全、方便、效果更好。

6.2 干扰素

促炎和抗炎细胞因子失衡在炎症性肠病发病机制中起着重要的作用,干扰素通过改变这种失衡而发挥作用。Madsen 等^[21]比较皮下注射 IFN α -2 α (3MIU-9MIU)与泼尼松灌肠治疗左侧 UC 的疗效,结果显示 IFN α -2 α 能显著降低 Powell-Tuck 指数、炎症性肠病调查表 (IBDQ) 计分和组织学疾病活动性计分等反映疾病活动性的指标。IFN- γ 对激素难治性活动性 UC 可能是一种安全有效的治疗药物。

6.3 中医治疗

中医认为本病的病理特点是湿蕴大肠,阻滞气机,伤及血络,不只是结肠局部的病变,而是一种全身性疾病。目前多采用中药内服、中药保留灌肠、中药内服加灌肠法等,在给药途径上采用内外结合加之标本兼治的辨证思维,随证加减的灵活用药特点,在临床中收到治愈率高、复发率低和低毒副作用的良好效果。

6.4 其他

胰酶抑制药 (APC2059)、局部麻醉药 (罗派卡因、利多卡因)、高压氧治疗、短链脂肪酸 (SCFA)、血栓素合成酶抑制药 (ridogrel)、鱼油、蒙脱石、硫

糖铝及其微粒化混悬剂、色甘酸钠及酮替芬、益生菌制剂、钙通道阻滞药 (维拉帕米、硝苯地平、桂利嗪、氟桂利嗪)、超氧化物歧化酶 (SOD)、羟氯喹等均通过不同的机制对 UC 有一定的治疗作用,但缺乏多中心、大样本随机、对照、双盲的前瞻性研究。

7 结束语

虽然最近新的生物制剂和治疗方法不断出现,但所有生物制品的共同特征是仅对部分患者有效,重度 UC 的内科治疗成功率并无明显突破,如何提高激素抵抗患者治疗成功率仍是临床医生必须面对的问题。加强对现有治疗方案的认识,使我们的选择更具针对性,以降低结肠切除的概率。然而,这个问题的最终解决需要对 UC 发病机制更深入的理解,找到特异性更强的针对问题靶点的药物,并尽量降低药物的不良反应。

【参考文献】

- [1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 胃肠病学, 2007, 12(8): 488-495.
- [2] Cameorn EA, Binnie JA, Balmy K, et al. Oral prednisolone metasulphobenaolate in the treatment of active ulcerative colitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2003, 38: 535-537.
- [3] Okamura S, Aoki H, Ohashi S, et al. Efficacy of cyclosporin with corticotropin for refractory ulcerative colitis[J]. Hepatogastroenterology, 2003, 50(49): 91-94.
- [4] Gionchetit P, RiaacHo F, Momeli C, et al. Management of inflammatory bowel disease: does rifaximin offer any promise[J]. Chemotherapy, 2005, 11: 96-100.
- [5] 刘伟. 溃疡性结肠炎的药物疗法现状与前景[J]. 国外医学·消化系统疾病分册, 2003, 23(5): 261-263.
- [6] Dhaens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2001, 120(6): 1323-1329.
- [7] Sood A, Midha V, Sood N, et al. Cyclosporine in the treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis: a retrospective analysis 24 cases[J]. Indian J Gastroenterol. 2008, 27(6): 232-235.
- [8] Jarnerot G. Infliximab or cyclosporine for severe ulcerative colitis

- [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130: 286-287.
- [9] Jamerot G, Hertervig E, Frijs-Liby I. et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128: 1805-1811.
- [10] D'Idia C, Marcelo C, Geraldo E. et al. Infliximab to treat severe ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (14): 1771-1773.
- [11] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 1997, (337): 1029-1035.
- [12] D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial [J]. *Gastroenterology*, 1999, 116 (16): 1029-1034.
- [13] Comerford LW, Bickston SJ. Treatment of luminal and fistulizing Crohn's disease with Infliximab [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2004, 33: 387-406.
- [14] Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled pilot study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2003, 1: 28-35.
- [15] Hanai H, Watanabe F, Saniabadi AR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in severe active ulcerative colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47: 2349-2353.
- [16] Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, et al. Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid Naive patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study [J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49: 565-571.
- [17] Matsumoto T, Andoh A, Okawa K. Multivariate analysis for factors predicting rapid response of leukocytapheresis in patients with steroid-resistant ulcerative colitis: a multicenter prospective open-label study [J]. *Ther Apher Dial*, 2008, 12 (6): 484-490.
- [18] Sigurbjörnsson FT, Bjarnason I. Leukocytapheresis for the treatment of IBD [J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008, 5 (9): 509-516.
- [19] Hanauer SB. Review article: the long-term management of ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20 (Suppl 4): S97-S101.
- [20] Dotan I, Hallak A, Arber N, et al. Low-dose low-molecular weight heparin (enoxaparin) is effective as adjuvant treatment in active ulcerative colitis: a pilot study [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2001, 46 (10): 2239.
- [21] Madsen SM, Schlichting P, Davidsen B, et al. An open-label, randomized study comparing systemic interferon- α -2A and prednisolone enemas in the treatment of left-sided ulcerative colitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 (60): 1807-1815.

文章编号: 1672-3384 (2010) -01-0037-05

胃食管反流病的治疗进展

【作者】 赵洪川

卫生部中日友好医院消化科 (北京 100029)

【摘要】 胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是指胃内容物反流入食管引起不适症状和 (或) 并发症的一种疾病, 包括反流性食管炎 (RE) 和非糜烂性反流病 (NERD) 和 Barrett 食管 (BE)。GERD 治疗的目的是愈合食管炎, 快速缓解症状、减少复发、提高生活质量。虽然目前对 GERD 的自然病程知之甚少, 但是治疗方法不断改进并被深入研究。本文对近年 GERD 的治疗新进展包括药物治疗、内镜治疗和手术治疗方法进行综述。

【关键词】 胃食管反流病; 药物治疗; 内镜治疗; PPI

【中图分类号】 R571; R453

【文献标识码】 A

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是指胃内容物反流入食管引起不适症状和

(或) 并发症的一种疾病。临床上分为反流性食管炎 (RE)、非糜烂性反流病 (NERD) 和 Barrett 食管