

软便),降低血氨。单用乳果糖无效者可加用利福昔明,以期获得协同作用。对蛋白质耐受差者可给予支链氨基酸调节氨基酸代谢紊乱。因氟马西尼价格昂贵,建议在上述药物治疗无效时选用。如病人用所有药物均无效,又无手术禁忌证,可根据病人情况及医院条件考虑选用门-体分流栓塞术或肝移植术。随着对肝性脑病的发病机制的进一步研究,肝性脑病的治疗也将会有不断的发展。

参考文献

- [1] Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1999, 222: 99 ~ 112
- [2] Vallone R, Zeneroli ML, Venturini I, et al. Endogenous benzodiazepine-like compounds and diazepam binding in serum of patients with liver cirrhosis with and without overt encephalopathy. *Gut*, 1998, 42(3): 861
- [3] Maddison JE, Dodd PR, Johnston GAR, Farrell GC. Brain γ -aminobutyric acid receptor binding is normal in rats with thioacetamide induced hepatic encephalopathy despite elevated plasma γ -aminobutyric acid-like activity. *Gastroenterology*, 1987, 93: 1062 ~ 1063
- [4] Kaneko K, Kurumaji A, Watanabe A, et. Changes in high k^+ -evoked serotonin release and serotonin 2A/2C receptor binding in the

frontal cortex of rats with thioacetamide-induced hepatic encephalopathy. *J Neural Transm*, 1998, 105(1): 13

- [5] Yurdaydin C, Karavelioglu D, Onaran O, et al. Opioid receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 1998, 29(5): 796
- [6] Lee J, Lacomis D, Comu S, et al. Acquired hepatocerebral degeneration: MR and pathologic findings. *AJNR*, 1998, 19: 485 ~ 487
- [7] 金廷方, 岳云龙. 获得性肝性脑部变性的 MRI 表现. *中华放射学杂志*. 2003, 34(12): 841 ~ 843
- [8] Williams R, James OF, Warnes Tw, et al. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12: 203 ~ 208
- [9] Rose C, Michalak A, Rao KV, et al. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology*, 1999, 30(3): 636
- [10] Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology*, 1998, 28: 374 ~ 378
- [11] Sakurabayashi S, Seizi S, Yamamoto Y, et al. Embolization of portal-systemic shunts in cirrhotic patients with chronic recurrent hepatic encephalopathy. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1997, 20: 102 ~ 104

非甾体类抗炎药预防结直肠癌进展

李军 (北京大学第三医院 北京 100083)

中图分类号: R735.3

文献标识码: B

文章编号: 1672-3384(2003)-04-0024-04

结直肠癌的高发生率和死亡率使得对它的预防成为一个重要的公共卫生课题。化学预防对于那些具有结肠癌基因易感性的患者或对肿瘤的环境因素敏感的患者尤为重要。目前多种不同的结直肠癌化学预防药物正在进行不同阶段的试验,包括确定药物剂量和给药途径、明确毒性反应、确定观察参数,并以腺瘤复发作为临床试验终点。其中最具有前途的是非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。来自流行病学研究、临床和动物实验的结果证实 NSAIDs 可以阻止结直肠癌的发生和发展。

1 传统的 NSAIDs

目前的有关 NSAIDs 预防结直肠癌的流行病学证据,主要集中在阿司匹林上。大多数发表的流行病学研究显示,长期服用 NSAIDs 的人,与未服用者相比,其结直肠癌的发生率、死亡率下降^[1]。若连续服用 10 年或更长的时间,则效果更为明显^[2~4]。而对阿司匹林以外的 NSAIDs 药物预防结直肠癌的研究相对较

少。

更有力的证据来自对家族性腺瘤性息肉病(FAP)患者所作的临床观察。FAP 是由 APC 基因的丢失或失活所致的。患者在 10~30 岁之间结肠中出现成百上千的腺瘤,这些腺瘤中的一部分最终会发展为癌。双盲、安慰剂对照研究显示,NSAIDs 类药舒林酸可以减少这些患者结直肠腺瘤的大小和数目。

舒林酸的中文名称为顺-5-氟-2-甲基-1-[对-(甲亚磺酰基苄基)苄基]-3-醋酸,为一前体药,在肝脏中转化为硫化舒林酸和磺化舒林酸。由于大部分舒林酸的活性成分聚集在肠道中,因此对全身的副作用相对较少。

1983 年, Waddell 及其同事在使用舒林酸治疗一例 FAP 患者的结肠外表现——硬纤维瘤时,无意中发现患者结肠内的腺瘤消退^[5]。第一个关于 NSAIDs 对 FAP 患者大肠腺瘤的作用的研究是小规模、非盲法、非对照的短期试验。在服用舒林酸(300~400mg

/d)后,患者结直肠中的腺瘤明显消退。而当部分患者停药后,其腺瘤复发。对其他 NSAIDs 药物,如吲哚美辛的研究却没能发现腺瘤消退,提示这并不是 NSAIDs 普遍的作用^[6]。

随后对 FAP 患者进行的随机、安慰剂对照、双盲研究证实了舒林酸的疗效,并发现舒林酸对近端结肠的作用更为明显^[7]。但是同时发现停用舒林酸后,腺瘤数目增加。提示要保持息肉持续消退状态可能需要长期乃至终生服用舒林酸进行维持治疗^[8-10]。

我科从 1997 年开始观察舒林酸对遗传性肿瘤性大肠息肉病大肠息肉的消退作用。发现用药 3 个月时开始起效,观察 6、9、12 个月时腺瘤保持明显消退状态^[11]。腺瘤数目下降的最大幅度发生在治疗后 12 个月。右半结肠腺瘤先于左半结肠完全消退。少量残留腺瘤大小亦较用药前有明显减小。并发现其疗效与该药诱导凋亡作用有关。随访发现,舒林酸的最小维持剂量具有个体差异。

目前的证据尚未明确舒林酸使腺瘤长期消退的有效剂量,仍需要进行大量的深入研究来确定。近年来,偶尔可以见到 FAP 患者在服用小剂量舒林酸期间发生癌变的个例,提示舒林酸对结肠癌的预防作用可能是不完全的^[12-13]。应仔细确定舒林酸的维持剂量,避免癌变的发生。

NSAIDs 可能在肿瘤发生的早期起作用。有研究报道,阿司匹林和其他 NSAIDs 药物对结直肠腺瘤具有同样的预防作用,可以降低散发性大肠腺瘤的发生。我科观察了舒林酸对散发性结直肠腺瘤的疗效。36 例散发性结直肠腺瘤患者随机分为治疗组和对照组,治疗组口服舒林酸 400mg/d,对照组口服安慰剂 1 片/d。结肠镜观察治疗前和治疗 4 个月时腺瘤数目、最大直径及形态变化。结果,服药 4 个月后,治疗组完成试验的 16 例患者中,13 例腺瘤的最大直径缩小 $\geq 50\%$,有效率为 81.25%,而对照组只有 1 例腺瘤的最大直径缩小 $\geq 50\%$,有效率为 6.25% ($P < 0.001$)。治疗前后比较,治疗组腺瘤的平均直径分别为 (3.6 ± 2.2) mm 和 (2.4 ± 1.5) mm,接受治疗后腺瘤直径较治疗前明显缩小,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。对照组腺瘤的平均直径分别为 (4.6 ± 2.5) mm 和 (3.7 ± 2.2) mm,差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组在服药 4 个月后,腺瘤形态较治疗前变化明显,出现扁平隆起和红斑,9 个腺瘤消失,而对照组腺瘤形态无明显变化。另外,治疗后治疗组异型增生级别较治疗前明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。而对照组在治疗前后相比无差别。在观察

期间没有发现严重的不良反应。这一研究提示舒林酸可使散发性结直肠腺瘤缩小,并使腺瘤异型程度降低^[14]。Garcia 等人研究了阿司匹林和其他 NSAIDs 药物对结直肠腺瘤的预防作用,提示 NSAIDs 药物可以预防结直肠腺瘤的发生^[15]。

2 选择性 COX-2 抑制剂

研究证明,所有传统的 NSAIDs 在标准抗炎剂量时都有抑制 COX-1 和 COX-2 的作用。有益的抗炎与镇痛作用是对 COX-2 抑制的结果,但同时 COX-1 抑制则引起胃肠道毒性等副作用。基于这一认识导致新一代 NSAIDs——选择性 COX-2 抑制剂 (selective COX-2 inhibitor) 的产生,包括塞来昔布 (Celecoxib) 和罗非昔布 (Rofecoxib) 等。这类药物胃肠道反应较少。对选择性 COX-2 抑制剂预防肿瘤的作用也进行了一些研究,但迄今为止,相关的研究报道较少,并且没有长期、大样本的临床报道。

塞来昔布是目前唯一被 FDA 批准用于治疗 FAP 的选择性 COX-2 抑制剂。其依据是 Steinbach 等人所做的研究。这项双盲安慰剂对照研究共纳入 83 位 FAP 患者,其中 58 位患者接受结肠切除术,25 位未接受手术治疗。患者随机分成 3 组,分别接受 100mg 塞来昔布每日两次、400mg 塞来昔布每日两次、安慰剂治疗 6 个月。400mg 塞来昔布每日两次组中,患者大肠息肉数与基线期相比下降 28%,安慰剂组只下降 4.5%,二者相比有统计学差异 ($P = 0.03$)。而 100mg 塞来昔布组息肉数下降 11.9%,与安慰剂组比较,无明显的差异 ($P = 0.33$)^[16]。North 等人通过 MEDLINE 对 1995~2000 年 3 月间的文献进行检索,并做二次检索。检索词为塞来昔布、COX-2 抑制剂和家族性腺瘤性息肉病。分析显示阿司匹林和其他 NSAIDs 在总体人群中可降低结直肠癌的发病率。有限的临床研究显示,FAP 接受非阿司匹林 NSAIDs 治疗可降低息肉负荷。现有的临床研究显示塞来昔布可降低息肉负荷,但没有长期效果(超过 6 个月)的报道^[17]。由于对这类药物的研究时间较短,临床资料有限,对塞来昔布的长期疗效还需要进行进一步的研究。

3 PKG 抑制剂

磺化舒林酸 (sulindac sulfone, Exisulind) 是舒林酸的氧化代谢产物,但由于它不具有抑制 COX 活性,对前列腺素的合成没有已知的影响,所以不是一种 NSAIDs 药物。研究发现 Exisulind 可以抑制鼠结肠、乳腺、前列腺、膀胱和肺癌的生长,诱导肿瘤细胞凋亡。其作用机制包括:抑制 cGMP 磷酸二酯酶、激活

蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG), 降解细胞浆内的 β -catenin, 从而促进细胞分化和腺上皮凋亡。该药可能用于治疗 APC 基因相关的疾病 (FAP、散发性结肠癌等), 以及前列腺癌和乳腺癌。在一项包括 48 例 FAP 患者的 II / III 期临床试验中发现, 25 例患者息肉数目减少 50%, 持续用药可以维持这一疗效^[18]。由于 Exisulind 只诱导生长不正常的细胞发生凋亡, 而对正常细胞没有作用, 因此, 可以避免传统抗肿瘤药物的一些常见的副作用。但是在研究中发现, Exisulind 可以使患者的转氨酶升高。因此, 目前人们致力于开发 Exisulind 的类似物, 并已经取得一些进展^[19]。

4 氧化氮 - 释放舒林酸 (NO - releasing NSAIDs, NO - NSAIDs)

NO - NSAIDs 是传统的 NSAIDs 与 NO 释放基团通过化学键连接。理论上, 所有的 NSAIDs 均具有与 NO - 释放基团相结合的衍生物。NO - NSAIDs 同时具有 NO 和 NSAIDs 两种活性物质, NO 在胃粘膜中具有与 PGS 相同的特性, NO 可以增加粘膜血流, 胃上皮细胞粘液分泌, 在胃粘膜保护方面具有重要的作用。这些作用可以弥补由于 NSAIDs 对 COX - 1 的抑制所导致的 PGS 合成减少。有研究提示 NO 和 PGS 在保护粘膜方面具有协同作用^[20]。所以 NO - NSAIDs 不仅保持了传统 NSAIDs 的疗效, 研究还发现其药效甚至要强于与其相对应的传统 NSAIDs, 同时又减少了药物的副作用。目前还没有 NO - NSAIDs 预防结直肠癌的临床资料, 但是, 有关的细胞培养和动物实验均有报道。Williams 等人证实 3 种 NO - NSAIDs (NO - ASA, NO - ibuprofen 和 NO - sulindac) 可以在体外抑制人结肠癌细胞生长, 其作用强于各自的母体药物^[21]。在此之前, 已经有人证实 NO - ASA 可使 AOM 诱导的大鼠畸变隐窝灶的形成减少 85%, 而阿司匹林只减少 64%, 提示 NO - ASA 的预防作用更强^[22]。

5 NSAIDs 与其他药物合用

β - 羟基 - β - 甲基戊二酸单酰辅酶还原酶抑制剂 [3 - Hydroxy - 3 - methylglutaryl - coenzyme A (HMG - CoA) reductase inhibitors, HRI] 即他汀类降脂药, 广泛用于冠心病患者降低血胆固醇水平。在两项评价冠脉事件的大型临床试验中偶然发现, HRI 可以减少结肠癌的新发病例。在 Cholesterol And Recurrent Events (CARE) 试验中, 5 年随访发现, 普伐他汀组新发结肠癌的病例数下降 43%, 而普伐他汀和安慰剂组中均有 85% 的患者合并服用阿司匹林, 提

示普伐他汀可能具有预防大肠癌的作用, 或者与阿司匹林具有协同作用^[23]。另外, 在另一项研究中, 斯伐他汀组 5 年大肠癌的新发病例下降 19%^[24]。而在动物实验中发现普伐他汀和斯伐他汀可以使致癌剂诱发的大肠肿瘤减少 50% ~ 60%^[25]。另有研究证实洛伐他汀可以诱导结肠癌细胞凋亡, 并发现在 3 种结肠癌细胞中, 10 ~ 30 mmol / L 洛伐他汀可以使舒林酸诱导的凋亡作用增加 5 倍。这种作用可被甲醛戊酸 (mevalonate) or geranylgeranylpyrophosphate 所阻断, 而法尼焦磷酸 (Farnesylpyrophosphate) (100 micromol / L) 对其无效。提示其主要机制是抑制目的蛋白 geranylgeranylation。在 AOM 诱导的肿瘤发生大鼠模型中, 洛伐他汀与舒林酸合用使 ACF 数目明显下降。提示 HRI 可以增强 NSAIDs 的化学预防作用, 并且由于减少了药物的剂量, 副作用也相对降低^[26]。

舒林酸与表皮生长因子受体激酶抑制剂 EKI - 785 合用, 可使 Min 小鼠的肿瘤负荷减少 97%, 而且, 即使所使用的舒林酸剂量很小, 在单独使用时不足以产生预防作用, 但与 EKI - 785 合用时, 可将 Min 小鼠的肿瘤负荷减少 95%。舒林酸和另一种新开发的不可逆的表皮生长因子受体激酶抑制剂 EKI - 569 合用治疗 Min 小鼠, 约有一半的小鼠未发生肿瘤^[27]。

因此, NSAIDs 是非常有前途的预防结直肠癌的药物, 但是, 目前的研究还处于动物实验与临床观察阶段, 还需要进行大量的工作。

参考文献

- [1] Rosenberg L, et al. J Natl Cancer. Inst, 1991, 83:355 ~ 358
- [2] Thun MJ, et al. Cancer. Res, 1993, 53:1322 ~ 1327
- [3] Giovannucci E, et al. N Engl J. Med, 1995, 333:609 ~ 614
- [4] Collet JP, Sharpe C, Belzile E, et al. Colorectal cancer prevention by non - steroidal anti - inflammatory drugs: effects of dosage and timing. Br J Cancer, 1999, 81(1):62 ~ 68 Comment in: Br J Cancer, 1999, 81(1):1 ~ 2
- [5] Waddell W, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. J Surg Oncol. 1983, 24:83 ~ 87
- [6] Baron JA, Sandler RS. Annu Rev. Med, 2000, 51:511 ~ 523
- [7] Guldenschuh I, Hurlimann R, Muller A, et al. Relationship between APC genotype, polyp distribution, and oral sulindac treatment in the colon and rectum of patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum, 2001, 44:1090 ~ 1097
- [8] Okai T, Yamaguchi Y, Sakai J, et al. Complete regression of colonic adenomas after treatment with sulindac in Gardner's syndrome: a 4 - year follow - up. J Gastroenterol, 2001, 36:778 ~ 782
- [9] Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology, 1991, 101:635 ~ 639
- [10] Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial familial adenomatous

- polyposis. *N Engl J Med*, 1993, 328:1313 ~ 1316
- [11] 安燕芳, 吕愈敏, 叶嗣懋. 舒林酸对家族性腺瘤性息肉病的疗效及作用机制的探讨. *中华消化杂志*, 2000, 20(4):243 ~ 245
- [12] Cruz - Correa M, Hyland LM, Romans KE, et al. Long - term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology*, 2002, 122:1 ~ 5
- [13] Tonelli F, Valanzano R, Messerini L, et al. Long - term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? *J Surg Oncol*, 2000, 74:15 ~ 20
- [14] 钱跃清, 吕愈敏, 叶嗣懋. 舒林酸治疗散发性结直肠腺瘤的临床研究. *中华消化杂志*, 2001, 21(12):710 ~ 712
- [15] Garcia Rodriguez LA, Huerta - Alvarez C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long - term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population - based study. *Epidemiology*, 2000, 11(4):376 ~ 381
- [16] Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase - 2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 2000, 342(26):1946 ~ 1952
- [17] North GL. Celecoxib as adjunctive therapy for treatment of colorectal cancer. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(12):1638 ~ 1643
- [18] Thompson W J, Piazza G A, Li H, et al. Exisulind induction of apoptosis involves guanosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase inhibition, protein kinase G activation, and attenuated beta - catenin. *Cancer Res*, 2000, 60(13):3338 ~ 3342
- [19] Griffiths G J. Exisulind Cell Pathways. *Curr Opin Investig Drugs*, 2000, 1(3):386 ~ 391
- [20] Wallace JL. Nonsteroidal anti - inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology*, 1997, 112:1000 ~ 1016
- [21] Williams JL, Borgo S, Hasan I, et al. Nitric oxide - releasing non-steroidal anti - inflammatory drugs (NSAIDs) alter the kinetics of human colon cancer cell lines more effectively than traditional NSAIDs: implications for colon cancer chemoprevention. *Cancer Res*, 2001, 61(8):3285 ~ 3289
- [22] Bak AW, McKnight W, Li P, et al. Cyclooxygenase - independent chemoprevention with an aspirin derivative in a rat cancer? A model of colonic adenocarcinoma. *Life Sci*, 1998, 62:367 ~ 373
- [23] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, 335:1001 ~ 1009
- [24] Pederson TR, Berge K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering agents with simvastatin during 5 years in Scandinavian simvastatin survival study. *Arch Intern Med*, 1996, 156:3085 ~ 3092
- [25] Narisawa T, Morotomi M, Fukaura Y, et al. Chemoprevention by pravastatin, a 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl - coenzyme A reductase inhibitor, of N - methyl - N - nitrosourea - induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Jpn - J - Cancer - Res*, 1996, 87(8):798 ~ 804
- [26] Agarwal B, Rao CV, Bhendwal S, et al. Lovastatin augments sulindac - induced apoptosis in colon cancer cells and potentiates chemopreventive effects of sulindac. *Gastroenterology*, 1999, 117(4):838 ~ 847
- [27] Torrance CJ, Jackson PE, Montgomery E, et al. Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia. *Nat Med*, 2000, 6(9):1024 ~ 1028

炎症性肠病的药物治疗

黄雪彪 (北京大学第三医院 北京 100083)

中图分类号:R516.1

文献标识码:B

文章编号:1672 - 3384(2003) - 04 - 0027 - 06

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一类肠道慢性非特异性炎症性疾病。从致病机理、临床表现和组织学特征的异同角度看,这类疾病主要包括溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's Disease, CD)。迄今 IBD 的确切病因依然不明,研究认为遗传、免疫、感染等多种因素参与了致病、病理过程,已有一些发病学说用以阐明炎症性肠病的发病机理,如“特殊感染源学说”、“粘膜抗原暴露学说”、“宿主粘膜免疫系统对肠腔抗原反应学说”等。目前倾向于本病的发生是机体受环境中致病原作用,在特定遗传易感性存在条件下,宿主免疫应答、免疫调节等发生异常,出现对粘膜上皮等靶细胞异常免疫效应,从而产生肠粘膜及其周围组织炎症性病变。临床上,溃疡性结

肠炎是主要累及结肠的慢性非特异性炎症,病变发生于粘膜和粘膜下层,少数累及回肠末段,病变呈连续性分布,克罗恩病是一种可累及胃肠道各部位的慢性肉芽肿性炎症,呈节段性分布,以远段回肠及回盲部受累多见。

中华医学会消化分会在 2000 年成都全国炎症性肠病学术研讨会上提出的对炎症性肠病诊断治疗规范的建议中指出,溃疡性结肠炎在西方国家发病率为 35/10 万 ~ 100/10 万,我国累计报告逾 2 万例,克罗恩病发病率为 10/10 万 ~ 100/10 万,我国病例数在增加,因而对这类疾病进行有效规范的治疗已成为消化道疾病治疗学的重要内容。

炎症性肠病的治疗是在人们对其发病机理认识不断深化的过程中形成的,多年来已从西方医学和