

- 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

中医学各角度进行了不懈的探索,形成了较完善的治疗方案。总体上讲,炎症性肠病的治疗应遵循综合治疗的原则,药物治疗是重要的一环,较为成熟的药品包括 5-氨基水杨酸类、皮质类固醇激素类、免疫抑制剂,新近针对细胞因子的抗体等生物制剂又开辟了新型治疗理念。应当注意,由于炎症性肠病的确切病因未明,目前所使用的药物主要注重在抗炎、抑制局部免疫反应、抗感染方面发挥作用,这些药物在一定程度上是有效的,能使病变达到缓解或静止状况,但真正的病因治疗有待进一步深入研究。

1 常用药物概述

1.1 氨基水杨酸类 (Aminosalicylates)

上世纪 30 年代末, Svartz 等将磺胺吡啶与水杨酸结合研制出柳氮磺胺吡啶 (Sulfasalazine, SASP),发现该药对结肠炎有明确疗效,极大地推动了氨基水杨酸制剂治疗炎症性肠病的研究。现在已知这类药物的有效成分为 5-氨基水杨酸 (5-Aminosalicylic acid, 5-ASA)。SASP 在结构上是磺胺吡啶与氨基水杨酸经偶氮键相连,口服后在肠道细菌偶氮还原酶作用下分解,5-ASA 在结肠发挥效应,而其不良反应 (包括致敏反应、肝肾毒性等) 主要由磺胺吡啶所致。5-ASA 治疗炎症性肠病机制尚不完全明确,可能与①抑制脂氧化酶活性,减少白三烯 B4 (LB4) 合成;②抑制环氧化酶,降低前列腺素中某些与炎症效应有关的物质合成;③清除氧自由基;④抑制中性粒细胞的多种功能,如吞噬功能等有关。

近年国外开发出美沙拉嗪 (Mesalazine) 多种剂型。口服原药常受胃酸破坏以及大部分在空肠上段吸收,不能在远段小肠及结肠保持有效浓度,故在保持药效的制剂设计上进行了不少努力。实用的品种大体分 3 类:①5-氨基水杨酸的前体或二聚体,其口服后受肠道细菌偶氮还原酶作用释放活性成分,这点类似于 SASP,如 Sulfasalazine、Olsalazine (奥沙拉嗪) (Dipentum)、Balsalazine (巴柳氮) (Colazide)、Ipsalazine 等;②甲基丙烯酸盐包被的受肠道 pH 影响的缓释型,如 Asacol、Claversal、Mesasal、Salofalk (肠炎复)、Rowasa 等;③乙基纤维素小颗粒内的持续释放型,如 Pentasa (颇得思安)。除口服制剂以外,Rowasa 灌肠剂、Pentasa 灌肠液及二者的栓剂也常用于治疗远段结肠的病变。国内目前应用于临床的美沙拉嗪制剂有艾迪沙、颇得思安,巴柳氮即将投入使用。

几种 5-ASA 制剂特点与分类见表 1、表 2。

表 1 几种 5-ASA 制剂特点

产品名称	剂型	包被材料	材料商品名	释放所需 pH
Salofalk	包被片剂	甲基丙烯酸: 甲基丙烯 1:1	Eudragit L	>6
Claversal	包被片剂	甲基丙烯酸: 甲基丙烯 1:1	Eudragit L	>6
Asacolitin	包被片剂	甲基丙烯酸: 甲基丙烯 1:2	Eudragit S	>7
Pentasa		乙基纤维素	Surelease	*
Balsalazine		4-氨基苯甲酰-β- 丙氨酸 (4-ABBA)		

\*:经微粒扩散释放

表 2 5-ASA 制剂分类

药品分类	成分	释放部位	常用量 (g/d)
偶氮键			
柳氮磺胺吡啶	磺胺吡啶 + 5-ASA	结肠	3~6 (活动期) 2~4 (维持期)
奥沙拉嗪	5ASA 二聚体	结肠	1~3
巴柳氮	5ASA + 4ABBA	结肠	6.75
缓释型美沙拉嗪			
ASACOL	5ASA	回肠至结肠	2.4~4.8 (活动期)
CLAVERSAL MESASAL			
肠炎复 SALOFALK	5ASA	回肠至结肠	1.5~3
持续释放型美沙拉嗪			
颇得思安	5ASA	胃至结肠	2~4

美沙拉嗪制剂用于治疗轻中度炎症性肠病取得了肯定的疗效,众多的多中心对照研究都对此提供了充足的证据,Sninsky 等在一项多中心双盲对照研究中对 158 位 UC 患者应用 Asacol 1.6~2.4g/d,6 周后,总有效率超过对照组。我国的一组多中心随机对照研究比较了艾迪沙 (Etiasa) 与 SASP,治疗 4 周、8 周时无论从临床表现还是内镜组织学上看,前者有效率、显效率均显著高于对照组。

1.2 皮质类固醇激素类

肾上腺皮质激素具有多种生物学活性,治疗机体

免疫紊乱相关的疾病有显著疗效,20 世纪 40 年代末皮质类固醇激素制剂已开始在临床用于炎症性肠病的治疗,尤其是作为中重度 IBD 的首选用药。主要制剂品种包括氢化可的松、可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基氢化可的松、甲基泼尼松龙,以及长效的地塞米松等。同样,其确切的疗效机制既复杂也并不明确,以抗炎、抑制免疫为主,研究发现,糖皮质激素通过与特异性受体结合,再作用于细胞 DNA 片段上特异激素结合元件,减少 DNA 复制与分裂,抑制炎症性细胞的分化及其功能,减少炎症介质释放,从而达到抑制炎症与免疫反应的效力。

在应用皮质激素的同时应当考虑,由于炎症性肠病需要较长时间维持治疗,要重视皮质类固醇的副作用,如骨质疏松、高血压、糖尿病等,因为这些副作用带来的临床问题的严重性并不亚于其原发病。新型皮质激素制剂的研发给治疗的顺利实施带来曙光。新型品种包括布地奈德(Budesonide, Entocort)、疏氢可的松、丙酸倍氯米松等,其中布地奈德具有局部活性高、副反应小等优点,常用剂量 9mg/d。口服布地奈德控释剂能产生与泼尼松相同的效果,但副反应(包括对腺体的反馈性抑制作用)较其他同类品种小。

Kane 等在一项 201 篇双盲对照进行系统性综合评判中指出,布地奈德疗效明显优于空白对照组(RR 1.82, 95% CI 1.15 ~ 2.88),比 5-ASA 疗效好(RR 1.73, 95% CI 1.26 ~ 2.39),与传统皮质类固醇作用相当。

Mayo 医院的一项研究显示,给中重度 UC 患者应用皮质激素 30d, 84% 获得完全缓解,但一年后能维持这种效果的仅为 49%。

### 1.3 免疫抑制剂

免疫抑制剂主要用于治疗中重度对皮质激素反应不佳的难治性炎症性肠病。Bean 等于 1961 年首报 6-巯基嘌呤(Mercaptopurine, 6-MP)用于治疗溃疡性结肠炎。目前最多使用的传统免疫抑制剂是 6-MP 和硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA),氨甲喋呤也有应用的报道。

嘌呤类药物的作用机制是通过将 6-硫鸟嘌呤的代谢物并入 DNA 来抑制新的嘌呤合成而发挥作用的,其治疗 IBD 机制可能与抑制 T 细胞的增殖和抑制免疫应答有关。缺点是起效慢,平均起效时间是 3 ~ 6 月。约 2/3 的患者在服用 6-巯基嘌呤后可逐渐停止或显著减少皮质类固醇的应用。药物毒性值得重视。常用量为 6-MP 50mg/d 起至 2mg/(kg·d), AZA 50mg/d 至 2.5mg/(kg·d)。对难治性 UC 长期

治疗有效率约 60% ~ 70%。

环孢菌素 A(Cyclosporine CSA) 提取自一种真菌 *Beauveria nivea*, 常作为器官移植中免疫抑制性药物使用,为环 11 肽,作用于 Th 细胞活化过程的早期,阻断淋巴因子的基因转录,20 多项非对照研究提示 CSA 总体有效率为 68%。口服 CSA 效果不好,但其微粒剂(Neoral)口服吸收良好,对部分患者维持治疗有效。

Assche GV 等在新近的研究报道中对 73 例 IBD 患者应用环孢菌素 A 分两组进行治疗,分别为 2mg/kg 和 4mg/kg, 平均治疗 4d, 8d 时有效率分别为 85.7% 和 84.2%, 近期结肠手术率为 8.6% 和 13.1%, 血环孢菌素 A 平均浓度为  $(237 \pm 33)$  ng/mL 和  $(332 \pm 4)$  ng/mL, 4mg/kg 组高血压发生率显著增高。

他克莫司(tacrolimus, 又称 FK-506)有类环孢菌素作用,对儿童难治性 IBD 及成人广泛小肠病变患者治疗有效,且不良反应很小。他克莫司比环孢菌素的免疫抑制活性高 10 到 100 倍。麦考酚酸酯(商品名骁悉)可抑制淋巴细胞中肌苷单磷酸盐转化为鸟苷单磷酸,从而抑制具有细胞毒性的 T 细胞增殖及 B 细胞抗体的产生。500mg bid, 或 15mg/(kg·d), 用于 IBD 患者,临床症状可获改善,药物吸收与耐受性均较好。

一组对他克莫司治疗难治性溃疡性结肠炎所做的最大宗研究中,14 例患者静点 0.01 ~ 0.02mg/kg 他克莫司 1 周继之改口服 1 周,10 例于 14d 后病情改善。

## 2 治疗中的基本用药原则及常用疗法

### 2.1 用药方案

治疗炎症性肠病的药物品种众多,患者的病情和对治疗的敏感性、顺应性各不相同,因而治疗方案应个体化。研究认为有必要的治疗原则,国内推荐:轻度 UC 可选用柳氮磺胺吡啶(SASP) 或 5-氨基水杨酸(5-ASA)制剂,如美沙拉秦或奥沙拉秦。剂量: SASP 4 ~ 6g/d、美沙拉秦 4.8g/d、奥沙拉秦 3g/d, 每日 3 ~ 4 次给药。病变局限于直肠或远段结肠者,可用 5-ASA 栓剂塞肛,0.5 ~ 1g, 每日 2 次给药,缓解率达 93%。活动期轻中度 UC 应用 5-ASA, 部分可加用激素制剂。如强的松 30 ~ 40mg/d, 重度 UC 未用过激素者可用氢化可的松 300mg/d, 强的松 40 ~ 60mg/d, 也可用 ACTH, 如无效,可考虑加用免疫抑制剂。有条件的医院可用环孢菌素 A, 2 ~ 4mg/(kg·d), 注意毒副作用。缓解期用药: 至少维持 5-ASA 一年或以上。美国 ACG 推荐: ①治疗轻中度远段溃

疡性结肠炎,口服美沙拉嗪 2~4.8g/d,奥沙拉嗪 1.5~3g/d,SASP 4~6g/d 或美沙拉嗪灌肠 1~4g/d;对轻中度全结肠炎型口服美沙拉嗪 2~4.8g/d,奥沙拉嗪 2~3g/d,SASP 4~6g/d,泼尼松 40~60mg/d,6-MP 或 AZA 1.5~2.5mg/(kg·d)。维持治疗:远段结肠炎,美沙拉嗪口服 1.5~4g/d,SASP 2~4g/d,或美沙拉嗪灌肠 2~4g/d,每 3 天一次。②治疗重度溃疡性结肠炎,住院静脉用皮质类固醇,氢化可的松 300mg/d 或甲基泼尼松龙 48mg/d 7~10d,如无效,静脉用环孢菌素,4mg/(kg·d),或考虑手术切除。期间可加用 6-MP。

## 2.2 CD 用药原则

小肠性 CD 常以类固醇激素为第一线药物,而 5-ASA 制剂可用于结肠等 CD,部分缓释型 5-ASA 也常用于小肠型治疗。免疫抑制药物用于对激素等无效者,抗 TNF 单抗用于顽固性 CD、有瘘管形成和免疫抑制剂无效者。

## 2.3 用药要点

用药中应注意按病情程度、病变累及范围,结合患者实际身体状况制定个体化的用药方案,掌握分级、分期、分段原则。注意肠外并发症,可中西医结合,内外科协同,根据病情分期按一定原则调整用品种、剂量、用法。原则上活动期应用足量,激素减量不宜过快,5-ASA 制剂相应保持后减,免疫抑制剂由于起效较慢,常应用 3~6 月。警惕药物毒副作用。综合性治疗包括营养、抗感染、支持、心理及对症治疗。治疗的显效性和有效性要结合组织学及临床改善情况,溃疡性结肠炎以 Truelove 改良分级,而 CD 则以国际 CDKI 计算。事实上,由于 UC 以粘膜病变为主,易合并感染,抗感染治疗常属必要,而部分 CD 患者对生物疗法效果较好。

直肠或远段结肠病变明显者宜选用栓剂或灌肠治疗方式,如为全结肠或多节段性病灶合并直肠等受累者,可合并用肛门给药方式,例如氢化可的松琥珀酸钠盐灌肠液 100~200 mg,每晚 1 次保留灌肠。

## 2.4 几点提示

①基本用药时间要长(1~1.5 年不等),基本药物减量速度要慢。②药物选择、投药方式(静脉、口服、灌肠)应依病情和患者个体特异性决定。③轻、中度病例一般无需使用抗生素,重症伴中毒性巨结肠者应给予抗生素。④中重度 IBD 联合用药。⑤随时仔细观察药物不良反应。

## 3 新型生物分子疗法

从 20 世纪 90 年代开始,基于生物因子在炎症性

肠病中致病作用机理开始采用全新的生物制剂治疗炎症性肠病疗法。迄今已有约 70 余种生物制剂用于治疗。20 世纪 90 年代初,荷兰学者首先将 INF- $\alpha$  单抗用于顽固性 CD 取得突出的疗效,从而开辟了 CD 生物治疗的新纪元。迄今全球范围应用 15 000 多次,经过 10 年研究证实其针对 TNF- $\alpha$  这一促炎因子起到有效阻断作用,疗效在 70% 以上。由于有不同的遗传因素参与发病,比如对 CD 而言,主要的致病相关基因是位于 16q12 位上的 NOD2/CARD15 基因发生变异,最多见 Arg702Trp、Gly908Arg、Leu1007fsinsC,而 UC 则常见 ICAM-1、TNF、EBI3、IL12、CD4、MDR1 等基因多形性,加之 UC 常以粘膜病变为主,合并感染机会多,因而应用于治疗的细胞因子或单克隆抗体又侧重不同。相比较而言,生物制剂对 CD 疗效研究比较成熟,由于 CD 患者中有 20% 对激素或免疫抑制药物治疗失败,又有 20% 患者合并瘘管形成,这类疗法常效果良好。

### 3.1 用药基础

炎症性肠病,尤其是在活动性溃疡性结肠炎和克罗恩病患者,肠粘膜固有层及肠系膜淋巴结中淋巴细胞产生的白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平增加,增加程度与病变的活动性相关。应用外源性 Th<sub>2</sub> 因子(如 IL-4、IL-10)恢复 Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> 之间的平衡,使 IL-12、IFN- $\gamma$  生成减少,可使结肠炎症减轻,病理改善,因此认为 IL-4、IL-10 在克罗恩病的免疫发病过程中起保护作用。目前所用生物制剂主要针对粘膜 T 细胞紊乱所引起的炎症级联效应。

### 3.2 TNF 单抗及其临床应用

Infliximab(CDP571、etanercept、oncept):Infliximab(cA2)是美国 FDA 批准的第一个用于 IBD 治疗的生物制剂,是由 75% 人源性、25% 鼠源性(含有结合 TNF- $\alpha$  的 Fab)嵌合构成的 IgG1 单克隆抗体。可能的机制是通过结合跨膜或可溶性 TNF- $\alpha$ ,经补体介导和抗体依赖细胞介导的细胞毒作用诱导 T 淋巴细胞凋亡而产生免疫调节作用。

Infliximab 起效快,通常 2 周内就发挥作用,单次治疗后抗体可维持 30 周。但是大多数病人在抗体从血清中消失即 8~12 周后复发。每隔 8 周输注 Infliximab 可以维持疗效并达到 1 年缓解。Infliximab 是唯一能迅速控制 Crohn's 病瘘管的药物,但是连续 3 次输注(周 0、2、6)的效果不理想。复发的中数时间为 12 周。

最早的 Infliximab 治疗 CD 研究中,每 8 周给

10mg/kg, 4 次, 36 例对传统疗法无效的活动性 CD 患者中大多数在用药期间疗效良好, 以后 ACCENT I 研究中, 573 例活动期患者无论给予 5mg/kg 或 10mg/kg, 2 周后 58% 的患者 CDAI 下降 70 点, 50% 的患者疗效能维持 30 周, 35% 维持 54 周, 10mg/kg 组疗效并不优于 5mg/kg 组。

Feagan 等对 CDAI >220 并且用 GCS 治疗无效的 Crohn's 病患者给予 CDP571 治疗, 结果治疗组临床症状的缓解率(44%) 明显高于安慰剂组(22%,  $P = 0.05$ )。Sandborn WJ 等应用 CDP571 (每日 10mg/kg 或 20mg/kg) 治疗 169 例中重度克罗恩病, 治疗 2 周后 45% 患者出现症状缓解, 维持缓解时间为 24 周, 安全性好。

有报道用 5~20mg/kg Infliximab 治疗 8 例拟行结肠切除的重症 UC 患者, 结果有 5 例临床症状得到缓解。Chey 曾用 Infliximab 治疗了 17 例病人, 其中 7 例是准备作结肠切除的住院病人, 5mg/kg 治疗 6d, 有 16 例病人临床症状缓解并且可维持 2~10 周, 只

有 1 例病人最后做了结肠切除术。

Baert FJ Infliximab 治疗 13 例克罗恩病, 在治疗前后分别取结肠活检作组织评分, 观察其组织病理学方面的改善情况, 结果用药后组织学活动度总评分显著降低, 病灶中的中性粒细胞浸润几乎全部消失, 单核细胞浸润减少, 4 周后粘膜病灶基本恢复正常。

Hanauer 等在 ACCENT I 中的研究表明, 573 位患者静脉用 Infliximab 5mg/d, 58% 在用药 2 周就产生效果。ACCENT I 研究表明, Infliximab 用药 8 周, 10mg/d, 一年缓解率为 39%, 5mg/d 为 24%, 而安慰剂对照组为 17%。Accent II 的研究结果将显示长期反复输注 Infliximab 能否使瘻管完全闭合。

影响 Infliximab 疗效的一个主要原因是形成 HACA(人类抗嵌合性抗体)。

Infliximab 等的主要副作用包括上呼吸道感染、结核病增多、并发非何杰金淋巴瘤及狼疮等。

Infliximab 治疗中重度活动性 CD 的疗效见表 3。

表 3 Infliximab 治疗中重度活动性 CD 及其维持缓解的双盲对照研究

急性期研究	患者数目	Infliximab 剂量 (mg/kg)	临床有效率		临床缓解率	
			IIN	安慰剂	INF	安慰剂
Targan 1997	108(4 周)	5	81%	17%	48%	4%
		10	50%	17%	25%	4%
		20	64%	17%	25%	4%
Present 1999	94(18 周)	5	68%	26%	55%	13%
		10	56%	26%	38%	13%
Hanauer 2001	573(2 周)	5	58%	—	—	—
		5	62%	—	34%	—
维持						
Rutgeerts 1999	73(44 周)	10	62%	37%	53%	20%
Hanauer 2001	335(30 周)	5	51%	27%	39%	21%
		10	59%	27%	44%	21%

3.3 其他方面

整合素  $\alpha 4\beta 7$  和细胞粘附分子(Mad2CAM) 相互作用, 介导肠粘膜淋巴细胞的归巢。Natalizumab 是将鼠抗人  $\alpha 4$  整合素单抗可变区的抗原结合域移植到人 IgG4 抗体上, 初步研究表明其对活动性 CD 有效, 有关的 III 期临床试验正在进行。

此外, 两项研究应用重组人 IL-10 (rhIL-10) 治疗克罗恩病取得了较好的疗效, 对 329 例难治性克罗恩病患者应用不同剂量 rhIL-10, 每天皮下注射 8mg/kg rhIL-10 疗效最佳, 28 天后 46% 病人临床症状得到改善, 且耐受性好; 对 95 例轻、中度活动性克罗恩病病人进行了类似的研究, 发现每天静脉注射 5mg/kg rhIL-10, 28 天后 23.5% 的病人内窥镜下炎症改善, 且安全性、耐受性好, 副作用少, 有良好的应

用前景。

目前正在研究的生物制剂见表 4。

4 祖国医学对炎症性肠病治疗方法的研究

中医药在炎症性肠病治疗中有独特的地位及价值, 在 IBD 病因及机理不明情况下, 中医采用合理的辨证施治, 在不少病例的治疗中取得成功, 某些单剂中药材研究认为有明确抗氧化作用, 尤其是中药方剂对溃疡性结肠炎的治疗取得良好疗效, 比如参苓白术散、四君子汤、补中益气汤、白头翁汤、四逆散、少腹逐瘀汤、半夏泻心汤等。

中医在对炎症性肠病的辨证分型中常有以下分型: 脾虚(如脾气虚、脾阳虚、脾胃虚弱)、大肠湿热、脾肾阳虚、肝郁脾虚、血瘀肠络、寒热错杂、气滞湿阻、肺脾气虚等型。

用药手段以内服、灌肠、内服加灌肠、针灸、针药

结合、中西医结合等。且疗效肯定,副作用少。

表 4 目前正在研究的生物制剂

通用名	拓展名	分子构成	治疗 CD	治疗 UC	研制状况
促进 T 淋巴细胞凋亡					
Infliximab	Remicade	人/鼠嵌合抗 TNF $\alpha$	有效 III 期	无定论	欧美用于 CD II / III 期 UC
Etanercept	Enbrel	人重组 p75TNF 受体融合蛋白	无定论	未报道	欧洲在研究
CDP - 571	Humicade	人源性鼠抗人 TNF 单抗	有效 III 期	有效 II 期	II 期在进行
CDP - 870	无	人源性鼠抗人 TNF 单抗片段	有效 II 期	未报道	III 期用于自身免疫性疾病
Adalimumab (D2E7)	Humira	人抗人 TNF 单抗	未报道	未报道	II / III 期用于 CD
Onercept	无	人重组 p55TNF 结合蛋白	有效 I 期	未报道	II 期 用于 IBD
抑制 T 淋巴细胞增殖					
IL - 10	无	植物源 IL - 10	未报道	未报道	研究中
Ilodecakin	Tenovil	重组人 IL - 10	III 期研究不优于 标准激素治疗	有效 II 期	IBD 治疗研究终止
Oprelvekin	Neumega	重组人 IL - 11	未报道	未报道	自身免疫病研究终止
IL - 11	无	重组人 IL - 11	征募 II 期	征募 I 期	未报道
阻止 T 淋巴细胞的信息交流					
Alicaforsen (ISIS 2302)	无	ICAM - 1 m - RNA	II / III 期研究中 反义寡核苷酸	有效 II 期	IBD II / III 期研究中
Natalizumab Antegren		人源性鼠抗人	有效 II 期 $\alpha 4$ 整合素单抗	有效	III 期结论待发表
MLN02	无	人源性鼠抗人 $\alpha 4 \beta 7$ 整合素单抗	无效 II 期	有效 I 期	治疗 UC II 期研究中

(致谢:感谢北京大学第三医院吕愈敏教授。)

参考文献

[1] Katz S. Update in Medical Therapy of Ulcerative Colitis. J Clin Gastroenterol 2002, 34(4): 397 ~ 407

[2] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. Lancet 2002, 359: 1541 ~ 1549

[3] Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. Lancet 2002, 359: 331 ~ 340

[4] Schreiber S, Campieri M, Colombel JF, et al. Use of anti - tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease European guidelines for 2001 - 2003. Int J Colorectal Dis 2001, 16: 1 ~ 11

[5] 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议. Chin J Gastroenterol, 2001, 6(1): 56 ~ 59

[6] 韩英, 李世荣. Infliximab 在克罗恩病治疗中的现状及展望. 中国新药杂志, 2001, 10(3)

[7] Assche GV, Dhaens G, Noman M. et al. Randomized, double - blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterol. 2003, 125(4)

[8] Rutgeerts P, Deventer SV, Scheriber S. The expanding role of biological agents in the treatment of inflammatory bowel disease - focus on selective adhesion molecule inhibition. Aliment Pharmacol Ther 2003, 17: 1435 ~ 1450

[9] 周继华. 使用干扰素致严重反应一例. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(2): 58

[10] Jones GJ, Tri LM. Safety and tolerance of recombinant interferon alfa - 2a (Roferon - A) in cancer patients. Cancer, 1986, 57: 1709

[11] Janssen HL, Brouwer JT, Nevers F, et al. Fatal hepatic decompensation associated with interferon alfa. Br Med J, 1993, 306: 107

[12] Moriya K, Yasuda K, Koike K, et al. Induction of interstitial pneumonitis during interferon treatment of chronic hepatitis C. J Gastroenterol, 1994, 29: 514

[13] Reinhold U, Hattl C, Hering R, et al. Fatal rhabdomyolysis and multiple organ failure associated with adjuvant high - dose interferon alfa in malignant melanoma. Lancet, 1997, 349(2): 540

[14] 贾公孚等主编. 药害临床防治大全. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1490 ~ 1495

[15] Stratta P, Canavese C, Dogliani M, et al. Hemolytic uremic syndrome during recombinant alpha - interferon treatment for hairy cell leukemia. Renal Failure, 1993, 15(1): 559

[16] Andriani A, Bibas M, Callea V, et al. Autoimmune hemolytic anemia during alpha - interferon treatment in nine patients with hematological diseases. Haematologica, 1996, 81(6): 258

[17] Shrestha R, Mckinley C, Bilir BM, et al. Possible idiopathic thrombocytopenic purpura associated with natural alpha interferon therapy for chronic hepatitis C infection. Am. J Gastroenterol, 1995, 90: 1146

[18] Coroneos E, Petrussevska G, Varghese F, et al. Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with alpha - interferon therapy. Am J Kidney Dis, 1996, 28(11): 888

[19] Kurschel E, Metz - Kurschel U, Niederle N, et al. Investigations of the subclinical and clinical nephrotoxicity of interferon  $\alpha - 2b$  in patients with myeloproliferative syndromes. Renal Fail, 1991, 13: 87

[20] Sakane N, Yoshida T, Yoshioka K, et al. Reversible hypopituitarism after interferon - alfa therapy. Lancet, 1995, 345(5): 1305

[21] Spiegel RJ. Intron A (interferon alpha - 2b): clinical review and future directions. Sem Oncol, 1986, 13(suppl): 89