

克罗恩病与溃疡性结肠炎的时间结构式治疗方案

【作者】 郑家驹

江苏省苏州市立医院/南京医科大学附属苏州医院 (苏州 215008)

【摘要】 本文主要对所谓的时间结构式治疗方案(或称限时性方案),即不同疾病严重度的克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)患者的病情评估与推荐治疗方案进行了介绍,以达到促进临床上规范治疗 IBD 的目的。

【关键词】 时间结构式治疗方案; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0006-04

炎性肠病(IBD)是一种特殊的慢性肠道炎症疾病,主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。迄今, IBD 仍缺乏有效的彻底治愈方法。目前临床上治疗 IBD 时,并未对患者作出预期的最适治疗目标,也未能作出治疗的具体时限^[1]。患者往往长期反复循环使用不能达到完全缓解的药物进行治疗。许多患者的肠道炎症处于长期中度活动状态,最终导

致无法控制的炎症与严重并发症^[1-2]。

1 IBD 的治疗目标

为了能及时评估病情,及时调整治疗方案与选择合适的治疗药物或药物组合进行治疗,达到最大限度地缓解病变,最大限度地减少类固醇(激素)依赖性,最新的治疗推荐提出了 IBD 具体的治疗目标,见表 1^[1,3]。

- [29] Floch MH, Walker WA, Guandalini S, et al. Recommendations for probiotic use 2008[J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42: S104- S108.
- [30] Boudeau J, Glasser AL, Julien S, et al. Inhibitory effect of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent - invasive *E. coli* strains isolated from patients with Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 8: 45- 56.
- [31] Borrueal N, Carol M, Casellas F, et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be down-regulated ex vivo by probiotic bacteria[J]. Gut, 2002, 51: 659- 664.
- [32] Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine - induced apoptosis in intestinal epithelial cells[J]. J Biol Chem, 2002, 277: 50959- 5065.
- [33] Jijon HB, Backer J, Diaz H, et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function[J]. Gastroenterology, 2004, 126: 1358- 1373.
- [34] Rioux KP, and Fedorak RN. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. J Clin Gastroenterol, 2006, 40: 260- 263.
- [35] Bartosch S, Woodmansey EJ, Paterson JC, et al. Microbiological effects of consuming a synbiotic containing *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, and oligofructose in elderly persons,

determined by real - time polymerase chain reaction and counting of viable bacteria[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40: 28- 37.

- [36] Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2003, 38: 165- 172.
- [37] Ng SC, Plamondon S, Kamm MA, et al. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16: 1286- 1298.
- [38] Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission [J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 43: 842- 848.
- [39] Czerucka D, and Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens [J]. Microbes Infect, 2002, 4: 733- 739.
- [40] Sheil B, McCaethy J, O'ahony L, et al Is the mucosal route of administration essential for probiotic function? Subcutaneous administration is associated with attenuation of murine colitis and arthritis [J]. Gut, 2004, 53: 694- 700.

表 1 IBD 的治疗目标

治疗目标	CD	UC
以往的治疗目标		
诱导与维持临床效应	✓	✓
诱导与维持临床缓解	✓	✓
现在的治疗目标		
不使用激素达到缓解	✓	✓
诱导与维持内镜下愈合	✓	✓
减少住院次数	✓	✓
减少手术次数	✓	✓
未来的治疗目标		
减少肠道病变	✓	×
预防并发症		
(狭窄, 瘘管与脓肿)	✓	×
预防结肠癌		
异型增生/癌肿	?	✓
维持胃肠正常生理学	✓	✓
减少严重感染/癌肿危险	✓	✓

新的 IBD 治疗目标设定了治疗效应及其评估时间,即所谓的时间结构式治疗方案 (time - structured treatment algorithm) 或称限时性方案 (time bound strategies) 要求能达到快速诱导效应,停用激素后,仍能维持缓解,获得并维持黏膜的完全愈合,避免并发症,避免住院或手术,预防疾病相关的死亡与改善患者生活质量^[1,4]。

2 克罗恩病

2.1 轻度 CD

左半结肠病变可口服氨基水杨酸盐(疗效报道不一致)。右半结肠/回肠病变可用布地奈德(中度也可使用)诱导缓解。4~8w 后评估,如无效(腹痛持续,仍有腹部绞痛或腹泻,并干扰生活质量),应调整为按中度肠(腔)道 CD (luminal CD) 接受泼尼松治疗^[1]。

2.2 中度肠(腔)道 CD

约 43% CD 患者需用激素才能控制症状^[1]:①

应接受高度有效的泼尼松治疗。②并设定一个评估激素治疗效应和鼓励激素依赖和激素抵抗患者早期使用免疫抑制药与英夫利西 (IFX) 或阿达木单抗 (ADA) 的时间框架 (a time frame)。③开始时泼尼松 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (最高可达 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 直至症状完全缓解后 (一般 1~4w), 开始递减剂量。递减方法为开始每周 5mg, 至每天 20mg 时可按每周 2.5~5mg 递减, 直至完全撤药^[1,5]。④患者对激素的效应因人而异, 应注意个体化调整, 如症状缓解快, 可递减快 (每周 5~10mg), 起效慢或曾复发快者, 递减要慢^[5]。⑤如对高剂量激素无反应, 则为激素抵抗患者, 需采用另外药物诱导缓解, 如使用 IFX 与 ADA。⑥激素递减过程中, 或减停 3 个月内复发为激素依赖患者, 可行第 2 次激素治疗 (减药中症状复发, 可迅速恢复前一次用药量, 控制症状后, 以更慢速度递减^[5])。⑦为了节省激素或维持缓解, 宜加用免疫调节药 [6-巯嘌呤 (6-MP) $1.0 \sim 1.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 或硫唑嘌呤 (AZA) $1.5 \sim 2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 或甲氨蝶呤 (MTX) 每周 25mg]。⑧对免疫抑制疗法有效者应在 12~16w (AZA) 或 12w (MTX, 一般 8w 发挥疗效) 时评估疗效; ⑨如有效, 疾病应得到缓解, 激素可撤停; 如未得到缓解, 应再次进行评估, 并进行 IFX 或 ADA 诱导与维持缓解治疗^[1]。

中度 CD 与 UC 的推荐治疗方案: 可使用 1~2 次类固醇, 对治疗有效的患者, 其治疗时间不 > 12~16w (最多 24w) 和免疫抑制疗法; 经 1 次类固醇治疗后, 如无效 (类固醇抵抗), 使用英夫利西或阿达木单抗 (仅用于 CD 的治疗) 合并免疫抑制疗法; 第 3 疗程不允许使用类固醇治疗。英夫利西的适应证: 在美国包括中到重度的活动性 CD 和 UC; 在欧洲包括重度活动性 CD 和中到重度活动性 UC。阿达木单抗的适应证: 在美国包括中到重度的活动性 CD, 在欧洲包括重度活动性 CD。

2.3 重度 CD

重度 CD 指病变广泛, 病情进展快, 对所用药

物无效或免疫抑制药后病变仍活动者^[1,6-9]。这些患者应使用抗 TNF 制剂进行快速诱导疗法 (IFX $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 于第 0, 2, 6 周输注, 或 ADA 160mg 0 周及 80mg 第 2 周皮下注射), 然后给予维持疗法。欧洲一大宗真实病例 ($n = 614$) 队列研究表明, IFX 长期治疗对维持改善转归 (平均随访约 5 年) 非常有效 (持续有效 63.4%, 无效 10.9%), 可减少手术或住院, 改变了疾病转归^[10]。另一研究表明, IFX 长期使用组 ($n = 734$, 随访 58 个月) 与使用传统药物组 ($n = 666$, 随访 144 个月) 相比, 两组间死亡率, 恶性病发生率及感染率 (包括结核) 均无差异 (而合并使用激素是唯一的 IFX 治疗增加个人感染率的独立危险因素)^[11]。这两组研究结论是, 适当选择后的 IBD 患者, IFX 治疗具有改善疾病长期转归的作用^[12]。当然, IFX 疗法并不是永远解决所有患者问题的方法, 并有一些相关的不良反应, 典型的是有较强的免疫抑制作用, 但在有经验医师细心观察与随访下可能得到限制^[13]。

某些重症患者已采用激素治疗, 病情仍加重, 则应住院进行静脉激素输注治疗; 如静脉输注激素 7 ~ 10d 仍无效, 则应使用抗 TNF 制剂 (IFX 或 ADA) 进行治疗。即使确定患者对于抗 TNF 制剂诱导疗法也无效, 也应给予 IFX 2 次输注 ($5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 第 0, 2 周) 或 ADA 一次负荷 (160mg 或 80mg) 用药。30% ~ 40% 患者对 ADA 呈延迟反应 (4w 后)。一般观察最初 12w 无效, 则应中止抗 TNF 制剂诱导疗法。

在以下情况时, IFX 或 ADA 应作为一线用药: 严重活动性病变 (血红蛋白 $\leq 10\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 广泛性小肠病变及瘘管) 或静脉用激素 3 ~ 4d 后仍无效者。

上述治疗无效时, 可试用泼尼松龙 (prednisolone) 合并抗代谢药治疗^[1]。

2.4 瘘管性 CD^[1,6-9]

2.4.1 简单肛周瘘管性 CD 开始试用抗生素 2 ~ 4w; 无效者 (继续排出分泌物及反复脓肿形成), 应

启用 IFX (单独使用, 或可与免疫调节药合用), 并予维持。

2.4.2 复杂性瘘管性 CD 应给予评估, 然后开始并维持 IFX 治疗。评估包括: MRI, 内镜下超声或麻醉下探子检查等。ADA 可作为一种替代性选择 (尚未被批准)。但肛周瘘管性疾病迄今第 2 大 CHAM 队列研究 ($n = 117$) 表明, ADA 第 0 周给予 80mg, 第 2 周 40mg, 第 4 周起隔周或每周 40mg, 续用 56w 后, 约 30% 或 33% 瘘管患者分别在 26 或 56w 时完全闭合。

国外一组随机双盲安慰剂对照的多中心研究表明, 他克莫司 (tacrolimus) 对肛周 CD 的瘘管具有改善作用 (但对瘘管闭合作用不明显, 且有一定肾毒性)^[1]。

嘌呤抗代谢药及 MTX 资料较少。

3 溃疡性结肠炎

3.1 轻度 UC

开始可用局部性或口服氨基水杨酸盐治疗; 部分患者则可能这两种方法联合应用后获益。如治疗 4w 后无效 (腹泻次数, 腹部绞痛, 里急后重与血便不减少), 应调整为按中度 UC 接受高度有效的泼尼松治疗^[1]。

3.2 中度 UC

约 34% UC 患者需用激素才能控制症状^[1]: ①应按照结构化随访 (structured follow-up) 来评估是否达到诱导缓解的治疗目标。②应先试用泼尼松治疗, 开始时 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (最高可达 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 直至解决症状 (一般 1 ~ 4w)。③然后按标准递减方式开始递减剂量; 一般开始递减每周 5mg, 达每天 20mg 时可按每周 2.5 ~ 5mg 递减, 直至完全撤药^[1,4]。④激素不应进一步延长治疗时间, 如 2 ~ 4w 治疗无效, 应确定为激素抵抗, 应改用静脉输注 IFX ($5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 于第 0, 2, 6 周输注) 及随后的维持治疗^[1,6-9]。⑤对口服泼尼松抵抗患者, 临床上往往给予静脉输注激素, 但并无证据表明有改善作

用。⑥激素递减过程中,如复发则应给予第 2 次激素治疗,但目前并无证据表明给予第 2 或第 4 次激素治疗(往往用药 1 年或更长)最终有效。⑦对泼尼松有效的患者,应予继续进行氨基水杨酸盐疗法维持缓解,但迄今并无研究证明美沙拉嗪具有维持激素诱导缓解作用。⑧MTX 的疗效尚待进一步肯定。⑨使用免疫抑制或抗 TNF 疗法的患者,氨基水杨酸盐与 MTX 也可作为化学预防目的而继续应用,但并无数据表明对化学预防有益。⑩如疾病为严重活动性或对激素无反应(steroid nonresponsive)则应接受 IFX 输注(第 0,2,6 周)及随后的 IFX 维持治疗。IFX 输注后 2~4w 应予评估,如无效,应按重症患者进行治疗。

对于长期反复(间隔较短时间)使用激素的患者,可推荐合并使用免疫抑制疗法(最常用的是 AZA $2.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, qd),但应 12w 后进行评估。如有效并取得缓解,则应给予激素递减与 AZA 或氨基水杨酸盐维持疗法。如使用 AZA 12w 无效,应改用静脉输注 IFX($5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 于第 0,2,6 周输注)及随后的维持治疗(输注 2 次后,应评估对 IFX 是否有效)。

3.3 重度 UC

应住院静脉输注泼尼松龙进行治疗 3~7d;如仍无效,则应使用 IFX 治疗^[1,6-9]。环孢菌素是静脉输注激素无效后的另一种替代性药物。强烈推荐在开始 7d 内应作出使用 IFX 或环孢菌素的决定。但无数据支持顺序疗法(先试以环孢菌素,无效后再给予 IFX,或先试以 IFX,无效后再给予环孢菌素)。如 IFX 或环孢菌素均未能诱导缓解,则外科干预是下一个选择。

【参考文献】

[1] Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28: 674-688.

[2] 夏冰. 重视对溃疡性结肠炎规范化的临床诊断与治疗[J]. 临床消化病杂志, 2007, 19: 3.

[3] Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers[J]. Gastroenterol, 2009, 135: 1442-1445.

[4] Panaccione R. Infliximab in inflammatory bowel disease: bring the future to your practice today[J]. Landmark data in early IBD patients: time to change your practice? BMJ_Schring_Plough_Satellite_contents, 2009 19: 9-12.

[5] Lang KA, Peppereorn MA. Medical therapy for Crohn's disease. In: Kirsner JB (ed.) Inflammatory Bowel Disease, 5th ed[M]. W. B. Saunders Company, Philadelphia London New York St. Louis, Syd. 2000: 557-577.

[6] Hanauer SB, Kane S. The pharmacology of anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB (ed.) Inflammatory Bowel Disease, 5th ed[M]. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Syd. 2000: 510-528.

[7] Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2004, 53: S5: V1-V16.

[8] Travis SPL, Stang EF, Lémann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management[J]. Gut, 2006, 55: S116-S135.

[9] Lichtenstein GR, Abreu MJ, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in inflammatory Bowel Disease[J]. Gastroenterol, 2006, 130: 935-939.

[10] Lichtenstein GR, Abreu MJ, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in inflammatory Bowel Disease[J]. Gastroenterol, 2006, 130: 940-987.

[11] Schnitzler F, Fidder M, Ferante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort[J]. Gut, 2009, 58: 492-500.

[12] Fidder M, Schnitzler F, Ferante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of Crohn's disease: a single-centre cohort study[J]. Gut, 2009, 58: 501-508.

[13] Schölmerich J. Balancing the risks and benefits of prolonged use of infliximab[J]. Gut, 2009, 58: 477-478.