

炎性肠病药物治疗的演进

【作者】 黄启阳 杨云生

解放军总医院消化科 (北京 100853)

【摘要】 随着对 IBD 的临床表现及其发病机制认识的深入、药物开发的进展、对 IBD 药物治疗临床证据的积累, IBD 药物治疗所使用的品种、方案和策略逐渐演进。遵循循证医学证据的临床指南的推荐意见仍然推荐“上阶梯”的药物治疗策略。

【关键词】 炎性肠病; 药物治疗; 治疗策略

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0013-04

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。药物治疗是 IBD 的首选疗法,外科手术则主要用于药物治疗无效或需外科处理的并发症的治疗。

1 炎性肠病治疗药物的开发与应用

20 世纪初叶,为了控制 UC 的主要症状——腹泻和出血,所使用的药物当时是收敛药、止血药和抗菌药,包括阿片、金缕梅酊、碘酊,并用硼酸、硝酸银、煤酚皂溶液甚至煤油灌肠,但疗效“远不能令人满意”^[1]。在 20 世纪上半叶,治疗 IBD 时还试用过甲状旁腺、肝、猪胃、猪肠的提取物等“生物制剂”^[2]。这些令今天的医生匪夷所思的疗法,反映了当时对疾病的认识和药物研发的局限。

1.1 柳氮磺胺吡啶和 5-氨基水杨酸制剂

在 20 世纪上半叶,人们认为 IBD 的发生与细菌感染有关,热衷于尝试使用抗菌药物。1935 年磺胺的发明,掀开了抗菌药物的现代篇章。为了治疗 IBD,人们尝试了各种磺胺类药物,包括磺胺吡啶、磺胺嘧啶、磺胺胍、对硝基苯磺胺等,疗效均令人失望^[2]。

瑞典风湿病学家 Svartz 注意到,UC 黏膜肌层下的结缔组织中的改变与类风湿性关节炎患者关节中的改变类似;当时他还认为,类风湿性关节炎和 UC 都与链球菌感染有关。1940 年,瑞典生化学家 Askelof 和 Willstaedt 与 Svartz 合作,将当时最流

行的抗菌药磺胺吡啶与能够治疗关节炎的 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)通过偶氮键化合,发明了柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SASP)^[3]。在随后的一、两年,证实了 SASP 对类风湿性关节炎和 UC 的治疗有效,对 UC 的治疗有效率达 75%~80%^[4]。此后,对 SASP 的疗效和安全性进行了更深入的研究,发现它不但对 UC 有效,而且对累及结肠的 CD 患者有效。迄今, SASP 仍是治疗 IBD 的一线药物。

不过, Svartz 当时并不知道,在 20 世纪 40 年代,已有临床研究提示,磺胺吡啶本身对 UC 的治疗无效。直至 1977 年, Azad-Khan 等^[5]研究发现,5-ASA 本身对炎性肠病有效,并可用于对磺胺过敏的患者。但是,5-ASA 的疗效取决于充足的用药量以及药物达到病变黏膜局部的能力。口服 5-ASA 后,绝大部分的 5-ASA 在上消化道被吸收。在 SASP 中,磺胺基起到载体的作用,到达结肠后,在肠道菌群的作用下,释放出所携带的 5-ASA。为了使 5-ASA 在 IBD 的主要病变部位——下消化道中释放,开发出了一系列 5-ASA 制剂,包括 5-ASA 的缓释或控释制剂,以及奥沙拉嗪(即奥柳氮钠, 5, 5'-偶氮二水杨酸钠)和巴沙拉嗪(即巴柳氮钠)。SASP 和 5-ASA 制剂除了口服给药,对直肠病变还可直肠局部给药。目前,5-ASA 制剂是治疗 UC、轻度和中度的 CD 的首选药物,并用于 IBD 缓解后的维持治疗。

1.2 抗生素

用 SASP 和 5-ASA 制剂治疗 IBD,并不是把它们当做抗菌药物,而是利用它们的抗炎和免疫调节功能。随着对肠道菌群认识的深入,人们认识到,抗生素可使肠道菌群失调,产生对抗生素不敏感的细菌或真菌,可引起二重感染。目前,在治疗 CD 的化脓性并发症时需使用抗生素,甲硝唑或环丙沙星可用于治疗 CD 的肛周疾病、肛瘘和活动性 CD,但是疗效尚有争议。

1.3 糖皮质激素

20 世纪 50 年代,促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和糖皮质激素的开发,并开始用于治疗 IBD,先后试用过 ACTH、可的松、氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙和甲基泼尼松龙。激素治疗取得了显著的疗效,使重症 UC 的病死率从 37% 降至 1%。Truelove 和 Witts 的经典研究证实,糖皮质激素能够有效地治疗活动性 UC^[6]。不过,长期应用激素会导致骨质疏松、股骨头坏死、糖尿病等多种不良反应,不适用于维持治疗。对应用激素治疗的 IBD 患者,使其逐渐撤除激素,是治疗的目标之一。但在使用激素治疗后,可发生激素治疗无效的“激素抵抗”现象或不能撤除药物的“激素依赖”现象。

1.4 免疫抑制药

糖皮质激素治疗 IBD 的机制主要在于其抗炎作用。另一类具有抗炎作用的药物是免疫抑制药。1962 年,澳大利亚的 Bean 首先将巯嘌呤 (6-mercaptopurine, 6-MP) 用于治疗 IBD^[7]。1966 年 Bowen 等使用巯嘌呤类似物硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 治疗了 10 例重症 IBD 患者,但由于剂量较高 (每日 $6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 导致了严重的毒性反应^[8]。随后的研究发现, AZA 的剂量降至每 2~3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时很少出现急性不良反应。大量的临床研究证实,免疫抑制药可用于 UC 和 CD 的治疗,能够诱导疾病的缓解,但起效较慢,与激素合用时有利于逐渐减少甚至停用激素。除了巯嘌呤和 AZA,甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 可用于不能耐受巯嘌呤或 AZA 的患者,用于 CD 的治疗;环孢菌素 A (cyclo-

sporin A, CSA) 可用于急性重度 UC 的治疗;他克莫司 (tacrolimus) 可用于其他治疗无效的 CD 的治疗。但由于它们的急、慢性毒性反应,免疫抑制药一般作为 IBD 的二线药物使用。

1.5 抗肿瘤坏死因子抗体

随着分子生物学的进展,针对潜在的治疗靶点,设计、开发出来越来越多的生物制剂,并积极地投入临床试验。早在 1997 年,就有临床试验提示,抗肿瘤坏死因子抗体能够诱导顽固性 CD 的缓解^[9]。翌年,美国食品药品监督管理局 (FDA) 即批准人-鼠嵌合抗 TNF- α 单克隆 IgG1 抗体英夫利昔单抗 (infliximab, IFX) 用于顽固性 CD 的治疗。迄今为止,除 IFX 之外, FDA 还批准了阿达木单抗 (adalimumab) 和赛妥珠单抗 (certolizumab) 用于对标准治疗无效的中、重度 CD 患者的治疗。阿达木单抗是完全人源化的抗 TNF- α 单克隆 IgG1 抗体,可用于 IFX 抵抗或不耐受的患者;赛妥珠单抗是人源化的抗 TNF 单克隆抗体的单价抗原结合片段 (Fab 片段)。英夫利昔单抗对 CD 瘘管形成的并发症治疗有效,还可用于对激素抵抗的顽固性重度 UC 的拯救治疗。英夫利昔单抗也可用于维持缓解的治疗。但该类药物有激活潜在的结核和乙型病毒性肝炎、引发淋巴瘤和加重充血性心力衰竭的风险。

治疗 IBD 的新药仍在不断开发中,其中多数为生物制剂,包括抗黏附分子制剂 (如抗 α_4 整合素 IgG4 抗体那他珠单抗)、抗细胞因子 (如抗 IL-12/23)、间充质干细胞等,有的已进入临床试验阶段。

2 炎症肠病的药物治疗方案

大多数治疗 IBD 的药物,是通过控制活动性 IBD 的病情得以发现的。今天, IBD 的药物治疗目标已不限于对活动性 IBD 的诱导缓解,而且包括 IBD 的维持治疗。IBD 的临床表现复杂,病变累及范围、病情严重程度各异,治疗方案的确立和选择需进行个体化的处置。

世界胃肠病组织 (WGO) 关于炎症肠病的诊断与处置的指南中推荐,根据炎症肠病的临床类型、病变分布及范围、疾病严重程度、活动性、肠外表现和并发症,选择药物治疗方案 (表 1)^[10-11]。

表 1 疾病状态和药物治疗总结

	远端 UC	广泛 UC	CD
轻度	5-ASA 直肠或口服 GCS 直肠	5-ASA 局部和口服	柳氮磺胺吡啶或其他 5-ASA 仅用于结肠疾病 甲硝唑或环丙沙星用于会阴部病变 BUD 用于回肠和(或)右半结肠疾病
中度	5-ASA 直肠或口服 GCS 直肠	5-ASA 局部和口服	GCS 口服 AZA 或 6-MP MTX 抗 TNF
重度	5-ASA 直肠和口服 GCS 口服或静脉 GCS 直肠	GCS, iv CSA, iv 或 英夫利昔单抗 iv	GCS 口服或 iv MTX sc 或 im 英夫利昔单抗 iv 或 阿达木单抗 sc 或 妥珠单抗 sc
难治性	GCS 口服或 iv + AZA 或 6-MP	GCS 口服或 iv + AZA 或 6-MP 或英 夫利昔单抗或 CSA	英夫利昔单抗 iv 阿达木单抗 sc 赛妥珠单抗 sc
静止期	5-ASA 口服或直肠 AZA 或 6-MP 口服	5-ASA 口服 AZA 或 6-MP 口服	AZA 或 6-MP 或 MTX
肛周			抗生素口服 AZA 或 6-MP 英夫利昔单抗 iv

注:5-ASA:5-氨基水杨酸;6-MP:6-巯基嘌呤;AZA:硫唑嘌呤;BUD:布地奈德;CSA:环孢菌素 A;GCS:糖皮质激素;im:肌肉注射;iv:静脉注射;MTX:甲氨蝶呤;sc:皮下注射;TNF:肿瘤坏死因子

3 炎性肠病药物治疗策略的进展

IBD 的传统药物治疗将所应用的药物划分为一线、二线和三线药物,不良反应比较小的 SASP 和 5-ASA 制剂是典型的一线药物;不良反应较多的糖皮质激素被保留用做二线药物,治疗对 5-ASA 无效的 IBD;6-MP 等免疫抑制药作为三线药物,用于激素抵抗或激素依赖的患者。在英夫利昔单抗用于临床后,昂贵的生物制剂成为三线甚至四线药物。现有的 IBD 治疗的指南中,仍遵循这一“上阶梯”(step-up)式的治疗策略。

然而,对于不能治愈的慢性活动性 IBD、特别是 CD 而言,IBD 的自然史往往从肠道的糜烂或溃疡发展至不能逆转的狭窄。已有医学家在进行尝试,首选现有的最有力的抗炎药物英夫利昔单抗等生物制剂,对 CD 或重症 UC 在其进展之前进行治疗,并以黏膜修复作为治疗的一项重要指标,以

求减少复发和并发症,降低手术率,提高生活质量。这一策略被称为“下阶梯”(top-down)式。

在英夫利昔单抗出现之前,即有首选免疫抑制药硫嘌呤(6-MP)治疗 CD 的“下阶梯”式疗法的临床试验。首选英夫利昔单抗的“下阶梯”治疗的临床证据正在逐渐积累。然而,多数被诊为 CD 的患者为轻度病变,无需进行免疫抑制治疗;目前尚无公认的方法能够甄别出常规“上阶梯”效果不佳、肠道病变逐渐进展的顽固性 CD 患者;IFX 等生物制剂仍相当昂贵。而且,这一策略与现有的临床指南有相悖之处,不完全符合国家相关管理机构对现有的生物制剂批准的适应证,因此,“下阶梯”式治疗策略只限于在临床试验中试用。

在最近的一个世纪中,IBD 的药物治疗随着对其发病机制的认识深入,化学药物、生物制剂的研发有了很大进展。但是,对 IBD 而言,更理想的药物应当是“下一个”。迄今为止,遵循循证医学证据的临床指南的推荐意见仍然推荐“上阶梯”的药物进行治疗策略。对于具体的患者而言,遵循循证医学原则的个体化处置,包括起始药物的选择以及药物的更替,仍是比较复杂的临床问题。对于潜在的顽固性 IBD 患者,“下阶梯”策略颇有合理之处,尚待积累更多的经验和证据。

【参考文献】

- [1] Allchin WH. Ulcerative Colitis. An address introductory to the subject[J]. Proc Roy Soc Med, 1909, 2:59-75.
- [2] Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease[J]. J Clin Gastroenterol, 1988, 10:286-97.
- [3] Svartz N. Sulfasalazine, II. Some notes on the discovery and development of salazopyrin[J]. Am J Gastroenterol, 1988, 83:497-503.
- [4] Svartz N. Salaropyrin - a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic result in rheumatoid arthritis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations on treatment with sulfanilamide preparations[J]. Acta Med Scand, 1942, 110:577-590.
- [5] Azad - Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine[J]. Lancet, 1977, 2:892-895.
- [6] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Report on therapeutic trial[J]. Br Med J, 1955, 2:1041-8.

- [7] Bean RHD. The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine[J]. Med J Aust, 1962, 1: 592-593.
- [8] Bowen GE, Irons CV, Rhodes JB, et al. Early experiences with azathioprine in ulcerative colitis; a note of caution[J]. JAMA, 1966, 195: 460-464.
- [9] 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. Crohn's Disease cA2 Study Group[J]. N Engl J Med, 1997, 337: 1029-1035.
- [10] Bernstein CN, Fried M, Krashinsky JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010[J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16: 112-124.
- [11] 薛林云, 欧阳钦. 世界胃肠病组织推荐的 IBD 全球实践指南[J]. 国际消化病杂志, 2010, 30: 195-199, 209.

抗肿瘤坏死因子抗体治疗炎性肠病的研究^{*}

【作者】 江学良 樊华
济南军区总医院消化内科(济南 250031)

【摘要】 随着抗肿瘤坏死因子抗体治疗研究的深入, 目前对肿瘤坏死因子抗体尤其是英夫利西单抗应用于 IBD 诱导和维持缓解治疗都有了新的评价和认识。然而长期用药安全性, 掌握停药和转变治疗时机以及如何寻求治疗和不良反应之间的平衡等问题仍需关注, 期待更多的患者从中受益。

【关键词】 抗肿瘤坏死因子抗体; 炎性肠病; 联合用药; 早期用药

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0016-05

炎性肠病(IBD) 是一种慢性肠道炎症性疾病, 虽然氨基水杨酸类药物(aminosalicylic acid) 可以控制轻、中度疾病, 但是仍有许多患者最终需要类固醇激素(steroid hormones) 控制症状, 激素类药物对克罗恩病(CD) 诱导缓解有很大作用, 但是对维持缓解无效^[1], 且不良反应较多。嘌呤代谢物和甲氨蝶呤常用于激素抵抗或依赖患者, 但是此类药物发挥作用起始时间缓慢, 且临床缓解率仅为 40% 左右。生物制剂以 IBD 免疫和炎症反应过程的不同环节为靶点, 主要制剂有: T 淋巴细胞激活抑制药、抗炎症因子、前炎症因子抑制药、生长因子等。其中抗肿瘤坏死因子(TNF- α) 单克隆抗体是近年来应用于 IBD 治疗的新型药物, 在控制疾病症状、促进黏膜愈合方面都显示了良好的效果, 目前应用最广泛的主要是英夫利西单抗(infliximab) 和阿达木单抗(adalimumab)。

1 抗肿瘤坏死因子抗体

抗肿瘤坏死因子抗体是目前应用最广泛的生物制剂之一, 英夫利西单抗是一种抗 TNF- α 人鼠嵌合体 IgG1 单克隆抗体, 由人体恒定区和鼠类可变区组成, 其中 75% 为人源性, 25% 为鼠源性, 是较早应用于临床的生物制剂, 至今在世界各地已应用 10 余年。其针对 CD 的免疫发病机制, 可阻断免疫反应级联链中的多个环节, 能与可溶性肿瘤坏死因子, 膜肿瘤坏死因子结合, 通过激活补体和抗体介导的细胞毒反应诱导炎症细胞溶解, 通过增加 BAX 向 BeP2 转化的比率促进活化 T 细胞凋亡, 从而诱导缓解、减少激素剂量并促进瘘管愈合。阿达木单抗是一种重组抗 TNF- α 人 IgG1 单克隆抗体, 该药已被 FDA 批准用于治疗 CD。

2 抗肿瘤坏死因子抗体对 IBD 的治疗作用

2.1 对 CD 诱导和维持缓解的治疗

* 基金项目: 北京医学奖励基金会项目(项目号 XHYSJNJQZ-002)