

炎症性肠病应用环孢菌素 A 治疗 7 例分析

朱峰 ( 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 北京 100730)

中图分类号:R516.1 文献标识码:B 文章编号:1672-3384(2003)-04-0046-04

炎症性肠病( IBD)包括溃疡性结肠炎( UC)和克罗恩病( CD),是以慢性反复性发作为特点的肠道炎症性疾病,前者仅累及结肠,后者整个胃肠道都可受累。两病在不同国家的发病率不同,西方国家的发病率较高,UC 约为  $2/10^5 \sim 10/10^5$ ,CD 约在  $6/10^5 \sim 10/10^5$ <sup>[1]</sup>,我国尚无权威的统计学数据,但发病率自 60 年代后逐渐增多<sup>[2]</sup>,而且多为青壮年发病,并发症多且重,严重影响生活和劳动能力。

IBD 的传统用药包括柳氮磺胺吡啶( SASP)或其有效成分 5-氨基水杨酸( 5-ASA)、激素、免疫抑制剂硫唑嘌呤( AZA)和 6-巯基嘌呤( 6-MP),但都有其局限性。近十几年来,国外对于环孢菌素 A( CysA)治疗 IBD 进行了多项临床研究,涉及不同剂型、用法、剂量、疗程和适应证,国内有关 CysA 用于临床治疗 IBD 鲜见报道,缺乏可借鉴的经验。

表 1 7 例 IBD 患者的一般临床资料

序号	病例号	性别	年龄 (岁)	病程	主诉	复发 次数	住院 次数	诊断	并发症	曾经治疗	用药后随 诊时间
例 1	C614341	男	47	2 年	腹泻、 脓血便	3	2	UC 重型 全结肠炎	贫血、营养不良、下肢 深静脉血栓、皮肤溃疡	SASP、激素	2 年 11 月
例 2	C652170	男	62	32 年	暗红血 便	>20	3	UC 重型 全结肠炎	贫血、消化道出血	SASP、激素	10 月
例 3	C446845	女	60	13 年	腹泻、 脓血便	9	5	UC 重型 全结肠炎	贫血、营养不良、不全 肠梗阻	SASP、5-ASA、 激素、AZA	1 年 4 月
例 4	C769077	男	30	1 年 7 月	血便	3	5	UC 重型 全结肠炎	贫血、营养不良、炎性 肠病关节炎	SASP、5-ASA、 激素、AZA	近 5 月
例 5	C726059	女	53	10 年	腹痛、 包块	>10	3	CD	不全肠梗阻、结肠间 痿、肛痿	5-ASA、激素、 手术	9 月
例 6*	C710293	男	43	3 年 8 月	腹痛、腹 泻、发热	4	3	CD	贫血、营养不良、不全 肠梗阻、小肠膀胱痿	SASP、激素、手 术	7 月
例 7*	C714734	男	29	12 年	腹泻、 消瘦	3	3	CD	贫血、不全肠梗阻、空 肠结肠痿、消化道大 出血	SASP、 5-ASA、手术	1 年 5 月

\*:本次入院前有肠道部分切除手术史

本组患者都具有以下特点:①UC 都为重度,全结肠炎,经足量 SASP(5-ASA)、激素和(或)AZA 治疗

自 2000 年以来,我们将 CysA 应用于 IBD 的治疗,至今共有 7 例患者,现将 7 例患者的临床资料总结如下,以期对 IBD 的治疗提供新的思路。

1 材料和方法

对 2000 年 1 月至 2002 年 12 月收治于北京协和医院,采用 CysA 治疗的 IBD 患者共 7 例进行回顾性分析,所有 UC 病例均符合我国 1993 年太原试行诊断标准<sup>[2]</sup>,CD 病例均符合北京协和医院临床诊断标准和病理诊断标准<sup>[2]</sup>。CD 的肠痿和肠梗阻并发症均通过手术证实。所有病例均为慢性病程,经足量激素、SASP 和(或)免疫抑制剂治疗仍有病情活动或激素减量后病情反复,之后都接受 CysA 治疗,并随诊一定时间,观察药物的疗效和副作用。

2 结果

2.1 一般临床资料见表 1

无效或激素减量后复发,有多种严重并发症,其中例 1 合并症罕见,包括双下肢深静脉血栓、皮肤溃疡,皮

肤溃疡活检病理提示有血管炎;②CD 患者入院后均因存在内瘘、不全肠梗阻和消化道出血而接受手术治疗,但术后仍有腹泻、发热、大便潜血持续阳性等提示病情活动的表现。

2.2 CysA 的用法及疗效

起始剂量:静脉 2~4mg/(kg·d),维持血药浓度 100~200ng/mL(小于 250ng/mL)。剂型改变:7~11d 后改为口服,起始剂量为 6~8mg/(kg·d)。CD 患者术后即开始静脉应用,UC 患者以先静脉滴注疗效快且较易控制治疗的血药浓度,但也可直接口服,总疗程 4~7 月。各例患者的具体用量、疗程及疗效结果详见表 2。

2.3 CysA 的副作用见表 2

7 例患者用药后定期监测血压、血常规、肝肾功

表 2 7 例 IBD 患者应用 CysA 治疗的用法、疗效和副作用

序号	CysA 用法	CysA 疗程	CysA 疗效	起效时间	CysA 血药浓度 (ng/mL)	副作用	伴随治疗
例 1	3mg/(kg·d) po × 3 月, 逐渐减量	7 月余	大便次数和性状改善,体重增加,但便潜血有时阳性	7d	103.5	无	强的松 40mg/d 始,减量至 15mg, 12.5mg 隔日交替维持
例 2	6.7mg/(kg·d) po × 1 月,逐渐减量	4 月	转为黄糊便 1 次/日,潜血阴性	3d	124.2~190.7	无	强的松 40mg/d 始,渐减量停药, 疗程 4 月
* 例 3	3mg/(kg·d) ivgtt. × 11d, 6mg/(kg·d) po × 3d, 4mg/(kg·d) × 6d, 停药	20d	大便次数和性状改善,腹痛缓解,但便潜血阳性	6d	160.8	1 周后血白细胞和血小板下降,3d 后听力下降,后发现外耳道皮下出血;用药 13d 后肝功能损伤*	强的松龙 30mg/d, 渐减量至 15mg, 10mg 隔日交替口服维持
例 4	3.6mg/(kg·d) ivgtt. × 7d, 7.1 mg/(kg·d) po × 7d, 3.6 mg/(kg·d) × 1 月,逐渐减量	近 4 月	大便次数和性状改善	5d	222.5(第 5d) 497(第 19d) 267.2(第 33d)	10d 后肝功能损伤,减量并保肝治疗 3d 后逐渐恢复,20d 后完全正常;3 月后血尿酸升高,停药 1 月后复查正常	强的松龙 50mg/d, 渐减量停用,疗程近 4 月
例 5	6.7mg/(kg·d) po × 1 月,逐渐减量	5 月	腹痛缓解,大便 1 次/日,成形,潜血阴性,体重增加	7d	49.2~165.8	1 周后转氨酶升高(100 U/L),保肝治疗 10d 后下降,1 月后正常	5-ASA 4g/d
** 例 6	3mg/(kg·d) ivgtt. × 7d, 6mg/(kg·d) po × 1 月, 逐渐减量	近 3 月	大便性状改善,体重增加	7d	未测	无	强的松 40mg/d, 逐渐减量
*** 例 7	3.2mg/(kg·d) ivgtt. × 10d, 6.3mg/(kg·d) po × 1 月,逐渐减量	7 月	血便停止,体重增加,但便潜血持续阳性	3d	223.9	无	5-ASA 3g/d

\* 患者患丙型肝炎后肝硬化,为失代偿期,有门脉高压,脾功能亢进,出现副作用初期 CysA 减量观察。  
\*\* 用药期间因上呼吸道感染自服肠溶阿司匹林,后下消化道大出血再次入院,手术证实复发。  
\*\*\* 停药 3 月后复发,表现为腹泻、消瘦,加用 AZA 和激素后缓解,4 月后再次因吻合口内瘘及消化道大出血手术,术后予 AZA、激素、5-ASA 治疗,症状缓解。

3 讨论

CysA 是一种较新的免疫抑制剂,它特异性作用于 T 淋巴细胞,通过抑制白介素-2 的释放、下调 T 细胞膜上的白介素受体而抑制 T 细胞的激活,并抑制

能、血尿酸及甘油三酯水平。1 例有骨髓抑制(14.3%),3 例有肝功能损害(42.9%),都发生于用药后的 1~2 周内,除例 3 肝功能恢复较慢外,其余均在停药/减量并对症治疗 1 月内恢复。例 3(合并肝硬化者)的骨髓抑制,表现为血白细胞和血小板下降,并有自发外耳道内皮下出血。3 例肝功能损害者,例 5 仅有血清转氨酶 2 倍升高,例 4 伴有转肽酶 2~3 倍升高,例 3 还有明显的双相胆红素升高(最高总胆红素 9.9mg/dL,直接胆红素 4.0mg/dL)。1 例(例 4)血尿酸轻度升高(14.3%),发生于用药 3 月后,停药 1 月后自行恢复。所有患者血压稳定,甘油三酯正常,虽未测肌酐清除率,但肌酐均正常,无明显的感觉异常和癫痫发作,用药期间无严重的感染并

发症。

毒性 T 淋巴细胞聚集和繁殖以及多种淋巴因子的释放。由于其作用的特异性和快速起效的特点,是器官移植后的主要免疫抑制剂,在多种自身免疫性疾病中也有较为广泛的应用。自 20 世纪 80 年代开始,国外

将其用于 IBD 的治疗,90 年代以来更进行了众多临床试验研究,取得了一定共识,但在许多方面也存在很大分歧。

国外报道重度 UC 激素治疗无效者急性期应用静脉 CysA 的有效率为 68% ~ 86% ( $4\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ )<sup>[3]</sup>,至于口服 CysA 的疗效,尽管有的非对照研究的结果显示 CysA 的微胶粒制剂(新山地明)对激素治疗无效或依赖的重症 UC 急性期也有明显疗效<sup>[4]</sup>,但目前研究结果有很大差异,总的认为疗效不理想<sup>[5]</sup>,而长期应用口服 CysA 复发率较高,一般推荐同时应用 AZA 或 6-MP 以达到维持缓解的目的<sup>[6]</sup>。我们这组重症 UC 患者中,2 例应用 CysA 的微胶粒制剂口服,2 例因病情较重,先用静脉制剂,之后改为口服微胶粒制剂,对急性期病情控制均有显著疗效,与国外研究的起效时间类似(静脉 3 ~ 14d,平均 7d<sup>[7]</sup>,口服 2 ~ 7d,平均 3.6d<sup>[4]</sup>)。其中例 4 为激素依赖型,拟行手术治疗,加用 CysA 后,病情稳定,激素很快减量,40d 后顺利手术;例 1 随诊 2 年 11 个月,例 2 随诊 10 个月,病情稳定,无复发迹象;例 3 是因激素治疗无效选用 CysA,用药仅 20d 即停药,其 UC 的症状缓解明显,停药后仅口服强的松  $30\text{mg}/\text{d}$  并逐渐减量,随诊 1 年 4 个月未复发。上述结果表明,静脉应用和口服 CysA(微胶粒制剂)对重症 UC 急性期有明显疗效,长期口服 CysA 可能对于维持缓解也有一定作用,但因病例数太少,而且所有患者均同时应用了激素,CysA 在维持治疗方面的地位尚有待进一步的临床研究。

小剂量 CysA 口服 [ $<5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ] 治疗慢性活动性 CD 没有明显效果,也不能有效地维持治疗,这一点已被 20 世纪 90 年代欧洲进行的 3 个大规模对照临床试验证实<sup>[8,9,10]</sup>。同时,也有很多临床研究表明,大剂量 CysA 口服 [ $>5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ] 和静脉应用 CysA [ $4\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ] 对于治疗活动期 CD 和促进 CD 肠瘘愈合有一定效果<sup>[11,12]</sup>,中重度 CD 对大剂量 CysA 的总有效率约为 67%<sup>[13]</sup>。我们这 3 例 CD 患者应用 CysA(静脉或大剂量口服)后,短期内症状都有明显缓解,起效时间 3 ~ 7d(平均 5.67d),随诊过程中,2 例在停药后或维持用药过程中复发。上述结果表明,CysA 可以快速诱导激素无效的 CD 患者症状缓解,但长期应用维持治疗的作用有限,与国外目前的结论一致<sup>[5]</sup>。因而 CysA 更适于作为 CD 的过渡治疗药物,为 AZA、6-MP 等慢作用药物起效争取时间,因为荟萃分析表明,上述药物于用药 17 周以后才能发挥最佳疗效,目前认为 CysA 重叠用药时间不少于 4 个月<sup>[13]</sup>。我们的患者仅用激素或 5-ASA 作为合并用

药,加之病程长、病情重、并发症多,可能是导致病情复发的主要原因。

CysA 用于治疗自身免疫疾病的血药谷浓度范围,250 ~ 350ng/mL(单克隆 RIA 法)为大剂量,100 ~ 250ng/mL 为小剂量<sup>[14]</sup>。而对于炎症肠病,目标浓度小于 200ng/mL 为小剂量,目标浓度大于 400ng/mL 为大剂量。国外文献研究用于重症 UC 和活动期 CD 的 CysA 通常大于 250ng/mL,甚至达到 400ng/mL<sup>[13]</sup>。我们有 6 例患者测定了血药浓度,除例 4 外,血药浓度均在中小剂量的范围内(103 ~ 223.9ng/mL),都取得了很好的疗效,尽管血药浓度测定的时间点没有固定(第一次用药后 3 ~ 10d,此后不定期),测定次数有限,也提示在药代学和药效学方面可能存在种族差异。

CysA 在我国 IBD 患者中应用的局限性一方面与其价格昂贵有关,另一方面由于它会引起多种较严重的副作用,主要的副作用包括肾脏损害、严重感染,其他有高血压、高甘油三酯血症、周围神经损害、多毛症、癫痫发作、齿龈增生等,长期应用还会导致淋巴瘤的发生率增加<sup>[5,15]</sup>。其中最为显著的是肾脏损害,有研究发现 CysA 治疗 IBD 过程中肾功能不全的发生率约为 23%,但绝大多数停药后可以恢复正常<sup>[15]</sup>,肾功能损害早期常以尿酸的升高为表现。我们这组患者中却以肝功能损害最多见(3 例,42.9%),尿酸升高仅 1 例(14.3%),而所有患者血肌酐水平正常,但因未测肌酐清除率,也未行肾穿刺活检,可能会遗漏潜在的肾功能损害。肝损害副作用发生时,例 4 血药浓度确实超过治疗范围,减量后血药浓度下降,肝功能恢复;例 5 和例 3 的血药浓度均在 200ng/mL 以下,提示副作用的产生可能存在个体敏感性差异,尤其例 3 肝功能损害明显,恢复较慢,可能与患者年龄大,有肝硬化的基础有关,同时出现的骨髓抑制,在 CysA 治疗中相对少见,也可能与肝硬化、门脉高压、脾功能亢进有关。7 例患者中除例 3 外均未产生严重的副作用,所有发生的副作用都为可逆性。尽管血药浓度和药物副作用发生的关系尚未明确,一般口服 CysA 很少监测血药浓度,我们的结果提示无论静脉应用还是大剂量口服 CysA,维持血药浓度  $<250\text{ng}/\text{mL}$  对于我国 IBD 患者既可以取得较好疗效,又可保证用药安全。

总而言之,重度 UC 激素治疗无效者,CysA 可以控制病情活动,避免(延迟)手术或帮助激素减量,为手术创造条件,但对于维持缓解的作用有待进一步研究。静脉应用 CysA 和大剂量 CysA 口服 [ $>5\text{mg}/(\text{kg}$

· d) ] 对于治疗活动期 CD 有一定效果, 但长期维持治疗预防复发的效果不明显, 推荐作为过渡治疗药物。长期应用 CysA 需注意其各种副作用, 尤其是肝、肾损害。血药浓度的高低和药物副作用发生的关系尚未明确, 但根据血药浓度调整药物剂量, 维持血药浓度在 250ng/mL 以下, 既可以取得较好疗效, 也可避免严重副作用的发生。

#### 参考文献

- [1] Stensen BB, MacDermott RP, Inflammatory Bowel Disease, In: YAMAD AT et al, eds, Textbook of Gastroenterology, Vol 2, Philadelphia, Lippincott, 1991:1558
- [2] 潘国宗, 曹世植主编. 现代胃肠病学. 科学出版社, 1998, 1152
- [3] Anderson RF, Walker JH, Karp LC, et al. Factors predictive of response to cyclosporine treatment for severe, steroid - resistant ulcerative colitis. Am J Gastroenterol, 2000, 95:2000 ~ 2008
- [4] Navazo L, Salata H, Morales S, et al. Oral Microemulsion Cyclosporine in the Treatment of Steroid - Refractory Attacks of Ulcerative and Indeterminate Colitis. Scand J Gastroenterol, 2001;36 (6), 610 ~ 614
- [5] Asher Kornbluth, David BS, Peter Salomon, Crohn's Disease, In: Mark Feldman, Bruce F. Scharschmidt, Marvin H. Sleisenger, eds, Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th Edition, Vol2, 科学出版社, 2001:1708 ~ 1734
- [6] Fernandez - Banares F, Bertran X, Esteve - Comas E, et al. Azathioprine is useful in maintaining long - term remission induced by intravenous cyclosporine in steroidrefractory severe ulcerative colitis. Am J Gastroenterol, 1996, 91: 2498 ~ 2499
- [7] Simon I, Daniel HP, Asher k, et al. Cyclosporine in severe ulcerative

colitis refractory to steroid therapy, N Engl J Med, 1994, 330 (26): 1841 ~ 1845

- [8] Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, et al. Low - dose cyclosporine for the treatment of Crohn's Disease. N Engl J Med, 1994, 330 (26): 1846 ~ 1851
- [9] Jewell DP, Lennard - Jones JE. Oral cyclosporine for chronic active Crohn's disease: A multicentre controlled trial. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1994, 6:499 ~ 505
- [10] Stange EF, Modigliani R, Pena AS, et al. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: A 12 - month study. The European Study Group. Gastroenterology, 1995, 109: 774 ~ 782
- [11] Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. Am J Gastroenterol, 1998, 93: 442 ~ 448
- [12] Hanaeur SB, Smith MB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with intravenous cyclosporine A. Am. J. Gastroenterol, 1993, 88: 646
- [13] William JS, William JT, George ML, Clinical response dose not correlate with intestinal or blood cyclosporine concentration in patients with Crohn's disease treated with high - dose oral cyclosporine, Am J Gastroenterol, 1996, 91: 37 ~ 44
- [14] Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6 - mercaptopurine, cyclosporine and methotrexate. Am J Gastroenterol, 1996, 91: 423 ~ 433
- [15] Sternthal M, George J, Kornbluth A, et al. Toxicity associated with the use of cysA in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Gastroenterology, 1996, 110: A1019

## 克罗恩病的个案治疗讨论

**克罗恩病:** 克罗恩 (crohn) 病是一个病因未明, 主要累及末端回肠和临近结肠的慢性炎症性急病, 但整个消化道均可累及, 呈节段性分布。本病与溃疡性结肠炎统称为炎症性肠病。临床以腹痛、腹泻、腹部包块、发热及肠瘘等为特点, 常伴有肠外损害。发作与缓解交替出现。重症者迁延不愈, 常有各种并发症, 愈后不良。

### 1 病例摘要

朱峰 刘晓红 姚方 (北京协和医院)

某某, 男性, 30 岁, 因反复腹泻、消瘦 13 年, 间断便血 1 年余入院。

患者 1989 年无诱因腹泻, 排黄糊便, 3 ~ 4 次/d, 无腹痛及腹部包块, 偶午后发热, 体温最高 37.5℃, 伴消瘦、乏力, 至 1992 年体重下降 > 10kg。北京复兴医院结肠镜提示“结肠溃疡, 升结肠和横结肠狭窄”。1993 年行“升结肠、横结肠和部分降结肠切除, 末端回肠和降结肠端端吻合术”, 术后病理提示“溃疡性结肠炎”。术后未用药物治疗, 大便正常, 体重逐渐恢复。

2001 年 2 月无诱因再次出现腹泻、消瘦, 大便为黄色稀水样, 7 ~ 8 次/d, 体重半月内下降 10kg, 北京大学人民医院复查结肠镜发现“吻合口小肠段溃疡形成”, 溃疡活检病理为“克罗恩病”, 给予美沙拉嗪 (1g tid 至 qid) 治疗 8 个月, 大便仍为 3 ~ 4 次/d, 体重进一步下降 15kg, 同时出现双下肢水肿。

2001 年 10 月转至北京协和医院, 入院查体: 体温 35.9℃, 身高 178cm, 体重 45kg, 极度消瘦, 重度营养不良, 中度贫血貌, 右侧腹部有长约 8cm 的手术瘢痕, 未及包块和压痛, 双足和踝部中度可凹性水肿。查血色素 9g/dL, 大便常规: 高倍视野镜下, 白细胞 8 ~ 12 个, 红细胞 0 ~ 2 个, 血钙 7mg/