

## 布地奈德治疗炎性肠病的机制与疗效

【作者】 白文元<sup>1\*</sup> 刘娜<sup>2</sup>

1 河北医科大学第二医院消化内科 (河北石家庄 050000)

2 河北省人民医院消化内科 (河北石家庄 050000)

【摘要】 炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),近年来在我国的发病率均呈明显的上升趋势。目前 IBD 发病机制不明,虽然治疗方法众多,但尚无特效治疗方法。布地奈德是一种新型激素制剂,安全性好,全身不良反应小,作为炎性肠病的治疗用药应用前景广阔,应当引起临床医生的足够重视。

【关键词】 布地奈德; 炎性肠病; 激素; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0037-04

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症疾病,

治疗棘手,一直是消化科的难题<sup>[1]</sup>。糖皮质激素在 IBD 的治疗中占有重要地位,而布地奈德作为一种

\* 白文元(1955-),男,教授,从事消化疾病的临床研究,主要研究方向:胃食管反流病和消化道肿瘤。

- [3] Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment[J]. Gastroenterology, 1984, 86: 249-266.
- [4] Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54: 1157-1170.
- [5] Singer MV, Schmauser H, Schenfeld G. Efficacy and tolerability of olsalazine (dipentum) in the treatment of patients with ulcerative colitis - results of a field study[J]. Hepatogastroenterology, 2006, 53: 317-321.
- [6] Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, et al. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group[J]. Gastroenterology, 1998, 114: 15-22.
- [7] 刘占举, 唐美爱, 杨玉秀, 等. 巴柳氮钠治疗活动性溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中华消化杂志, 2007, 27: 295-298.
- [8] Wiggins JB, Rajapakse R. Balsalazide: a novel 5-aminosalicylate prodrug for the treatment of active ulcerative colitis[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5: 1279-1284.
- [9] Tursi A. Balsalazide in treating colonic diseases[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5: 1555-1563.
- [10] Cassano R, Trombino S, Cilea A. L-lysine pro-drug containing trans-ferulic acid for 5-aminosalicylic acid colon delivery: synthesis, characterization and in vitro antioxidant activity evaluation[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2010, 58: 103-105.
- [11] Joo K, Lee Y, Choi D. An anti-inflammatory mechanism of tau-

rine conjugated 5-aminosalicylic acid against experimental colitis; taurine chloramine potentiates inhibitory effect of 5-aminosalicylic acid on IL-1 $\beta$ -mediated NF- $\kappa$ B activation[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 618: 91-97.

- [12] Lichtenstein GR, Kamm MA. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis - methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28: 663-673.
- [13] Lim WC, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 12: CD008870.
- [14] Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27: 11-18.
- [15] Kamm MA, Sandborn WJ, Cassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2007, 132: 66-75.
- [16] Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, et al. MMX mesalamine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27: 1094-1102.
- [17] Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study[J]. Gut, 2005, 54: 960-965.

新型糖皮质激素制剂,具有高度局部活性和肝脏首过效应,对于炎性肠病的治疗研究较少。

## 1 糖皮质激素在炎性肠病治疗中的应用

炎性肠病主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn disease, CD)。前者是一种慢性非特异性结肠炎症,病变主要累及结肠黏膜和黏膜下层,范围多自远段结肠开始,可逆行向近段发展,甚至累及全结肠及末段回肠,呈连续性分布,临床主要表现为腹泻、腹痛和黏液脓血便;后者为一种慢性肉芽肿性炎症,病变可累及胃肠道各部位,以末段回肠及其邻近结肠为主,呈穿壁性炎症,多呈节段性、非对称性分布,临床主要表现为腹痛、腹泻、瘘管、肛门病变等<sup>[2]</sup>。两者均可合并不同程度的全身症状。

自 Truelove 应用泼尼松龙治疗 UC 取得良好效果以来,使用糖皮质激素治疗 IBD 已有 50 年的历史,至今仍是治疗 IBD 的重要药物之一<sup>[3]</sup>。口服肾上腺糖皮质激素可以快速诱导 UC 缓解,而且对氨基水杨酸无效的中、重度 UC 也有疗效。对于口服激素无效的难治性 UC 可改用静脉注射甲基泼尼松龙,或者氢化可的松。而且,糖皮质激素是治疗和诱导 CD 缓解作用最快,疗效较好的药物<sup>[4]</sup>。炎性肠病激素治疗的适应证:重症 IBD 或者急性发作期;小肠型 CD;不能耐受 5-氨基水杨酸 (5-Aminosalicylate, 5-ASA) 制剂或者应用 6~8w 无效的轻、中度 IBD;IBD 的肠外并发症等。2007 年济南《对我国炎性肠病诊断治疗规范的共识意见》关于 IBD 的激素治疗意见:对于疑似 UC 的患者,可以按照 UC 治疗,建议先不用糖皮质激素。轻度活动期 UC,可选用 5-ASA 或糖皮质激素,每晚 1 次保留灌肠;中度患者对于水杨酸类制剂反应不佳者适当加量或改服糖皮质激素;重度患者建议口服或者静脉使用激素治疗。对于 CD,轻、中度可以口服足量水杨酸偶氮磺胺吡啶 (salicylazosulfapyridine, SASP)、5-ASA 或者糖皮质激素,重度首选糖皮质激素 (布地奈德最佳)。

### 1.1 溃疡性结肠炎

UC 的治疗,主要取决于病变的解剖部位和疾病严重程度,也需要考虑给药途径。皮质类固醇是中、重度或氨基水杨酸盐治疗无效患者的主要治疗药物,但对 UC 的长期维持治疗无效。群体调查及荟萃分析研究均表明,口服或静脉激素疗法可使 50% UC 患者获得完全缓解,仅 16% 患者可能无效。但 1 年后,仅一半患者可保持缓解。大剂量地塞米松脉冲治疗是否比常规静脉激素疗法更有效,尚待明确。最近的治疗经验指出,凡需要使用激素治疗的患者,诱导缓解后采用标准剂量美沙拉秦维持缓解的预后相对较差。局部美沙拉秦制剂联合皮质类固醇治疗可能发挥协同作用。静脉用皮质激素治疗重症 UC 无效者应该转外科手术治疗,或者应用静脉环孢菌素。

### 1.2 克罗恩病

目前较一致的看法认为,泼尼松及回肠控释性布地奈德 (budesonide, Bud) 诱导轻、中度活动性回肠或回结肠 CD 缓解的疗效均明显优于安慰剂、SASP 或美沙拉秦。传统使用的皮质类固醇制剂,在长期使用而无不良反应的剂量下,对 CD 维持缓解无效,但布地奈德 (每天 6mg) 连用 6 个月可使药物诱导缓解后患者延长复发的时间,但 1 年后可能仍无效。布地奈德对于回肠型和回结肠型 CD 的诱导缓解显示出卓越效果,并且不良反应很小。对于中、重度活动性 CD 患者,皮质激素仍然是一线治疗药物。

## 2 糖皮质激素治疗 IBD 的机制

糖皮质激素 (glucocorticosteroid, GCS) 是单一最为有效的抑制急性活动性炎症的药物,近期疗效好,有效率可达 90%,它能够控制炎症、抑制自身免疫反应、减轻中毒症状以及抗休克,对代谢、造血、神经系统和组织愈合都有作用。其主要通过阻断花生四烯酸多个代谢途径,可阻止细胞磷脂中花生四烯酸转化为游离花生四烯酸,使白三烯 (leukotriene, LT) 及氧自由基等炎症介质生成减少,降低中性粒细胞趋化活性,减轻 IBD 的炎症反应,改善毒性表现。维持前列腺素 (prostaglandin, PG) 与

LT 的精确平衡,减少白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 等炎症介质生成,从炎症瀑布的多个环节减轻炎症反应,并缓解中毒症状;其阻断花生四烯酸代谢的途径亦与 ASA 有所不同,主要在其上游且更为广泛,从而起到更为全面的抗炎作用。分子药理学研究显示,GCS 具有亲脂性,弥漫入靶细胞膜,并通过与 GCS 受体 (GR) 结合而发挥作用。现已证实有两种激素受体 (GR $\alpha$ 、GR $\beta$ ),激素在胞质内与 GR $\alpha$  结合后在胞核内形成二聚体与激素受体元件 (glucocorticoid receptor element, GRE) 及核蛋白的结合,改变了激素诱生性基因的转录,抑制各种细胞因子和炎症介质、抑制转录因子如 AP21、NF- $\kappa$ B 和 STAT 等信号传导与激活,控制一系列炎症级联反应,从而起到抗炎和抑制免疫的作用。而 GR $\beta$  则竞争性地与 GRE 结合,抑制 GR $\alpha$  的转录激活,抵消 GCS 的上述作用,其表达与 GCS 的作用呈负相关。药效学研究力图使药物在局部吸收减少,达到肠道最大效应,或在肝脏首过清除增加,减少全身不良反应。常用药物有泼尼松、泼尼松龙、氢化可的松、促肾上腺皮质激素等。激素类药物一般根据病变部位和程度选用,对侵及小肠或完全末端病变者 GCS 特别有效;回结肠炎时 GCS 配伍 SASP 有效;轻中度病变时用泼尼松口服或再加保留灌肠;病变限于直肠乙状结肠者,用栓剂或灌肠剂。皮质类固醇无维持治疗效果,不宜长期使用<sup>[5]</sup>。在症状缓解后应逐渐减量,过渡至用 5-ASA 维持治疗。其不良反应与药物剂量及用药时间相关。长期使用易产生如情绪改变、痤疮、皮下脂肪重新分布、高血压、上消化道出血、穿孔、二重感染、骨质疏松、内分泌改变等不良反应<sup>[6]</sup>。

### 3 布地奈德的作用特点及其机制

近年上市的新型糖皮质激素布地奈德,是一种 16 $\alpha$ -羟泼尼松龙,分子质量大,在肠道局部浓度高,是一具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素。它能增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性,抑制免疫反应和降低抗体合成,从而使组胺等过敏

活性介质的释放减少和活性降低,并能减轻抗原抗体结合时激发的酶促过程,抑制支气管收缩物质的合成和释放而减轻平滑肌的收缩反应,具有抗炎、抗过敏、止痒及抗渗出的作用。它的特点是水溶性,无内源性皮质醇抑制等缺点。轻、中度结肠克罗恩、溃疡性结肠炎局限在乙状结肠者可用该药灌肠。急性、亚急性和长期毒性研究发现,布地奈德的全身作用,如体重下降、淋巴组织及肾上腺皮质萎缩,比其他糖皮质激素弱或相当<sup>[7]</sup>。体外实验表明,其对糖皮质激素受体的亲和性比氢化可的松高 100 倍,比泼尼松龙强 15 倍,该药的口服及灌肠剂首次通过肝脏时 90% 被代谢,只有 10% 进入体循环,且有 pH 调节的控释剂型,使其在小肠浓度提高,循环中皮质醇浓度低,使激素的全身不良反应大为减少。它主要通过肝脏细胞色素 P450 3A4 酶生物转化,代谢产物分别为 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙和 6 $\beta$ -羟基 Bud,两者活性均不到 Bud 的 1%。已知通过口服或直肠给药时,它可以和其他类固醇一样,有效地减少肠胃道的局部炎症<sup>[8]</sup>。用 2mg 加 100ml 盐水保留灌肠,其局部药物浓度高于全身。在防止炎性肠病复发的长期治疗中,布地奈德的此种特性是十分有效的<sup>[9]</sup>。

目前布地奈德还有 2 种 pH 敏感型肠溶制剂: Entocort<sup>TM</sup> (AstroZeneca, Sweden) 和 Budenofalk (Falk Pharma, Germany)。Entocort<sup>TM</sup> 是用乙基纤维素和 EudragitRL100-55 包衣的微丸,当 pH > 5.5 时药物开始释放;Budenofalk 则是用 EudragitRL 包衣制成直径为 1mm 的微丸,药物在 pH > 6.4 时释放,有利于发挥在回肠、结肠的抗炎作用,降低全身不良反应。另外 IBD 的治疗还有多种局部治疗剂,如灌肠剂、泡沫剂及栓剂,药代动力学和药效学研究表明,局部释放到靶向部位的药物可有效的发挥抗炎作用,较灌肠方便,不妨碍患者日常生活,而且大大减轻了全身的不良反应<sup>[10]</sup>。然而,新型糖皮质激素的局部给药虽然解决了激素全身不良反应的问题,但只适用于脾区以下的远端结肠和直肠病变,对近侧结肠和小肠病变仍需要全身用药。针对这一问

题,正在研究口服皮质激素控释制剂,以期达到肠道局部浓度高于全身浓度,从而达到减少用量和减少全身不良反应的目的。它的问世将是皮质激素治疗 IBD 的一次飞跃。

#### 4 布地奈德治疗 IBD 的疗效

近年来研究表明,目前布地奈德已经被用于哮喘、过敏性鼻炎、炎性肠病包括 UC 和 CD 及回肠囊袋炎的治疗,局部用于远端 UC 治疗的制剂分别有灌肠剂和泡沫剂两种。有一项大型临床研究已经证实,布地奈德泡沫剂与其灌肠剂在治疗活动性 UC 或直肠乙状结肠炎的疗效方面无显著性差异,两种制剂对患者都是安全的。研究表明,布地奈德与传统糖皮质激素直肠局部用药治疗远端 UC 的疗效相似,但由于其局部药物浓度高于全身,对机体内源性皮质醇的抑制程度比传统糖皮质激素较轻,全身不良反应小。故在应用上更优于后者,对患者更有益<sup>[11]</sup>。Thomsen 对比研究口服布地奈德与 5-氨基水杨酸治疗轻、中度的活动期 CD,表明 Bud 组的缓解率显著高于 5-ASA 组,而 Bud 对严重患者治疗的缓解率更高。布地奈德也可延长 CD 治疗好转后的维持缓解期,然而其疗效并不持久。现有资料证实,布地奈德与传统糖皮质激素对不同受累部位的 CD 的疗效有别<sup>[12]</sup>。当病变位于末端回肠和(或)回盲部和(或)升结肠,布地奈德与泼尼松疗效相当;对病变仅累及结肠的患者,泼尼松疗效明显高于布地奈德;对特别严重的患者两种药物疗效均降低;而布地奈德的全身不良反应显著降低<sup>[13]</sup>。

综上所述,糖皮质激素在 IBD 的治疗中占有重要地位,而布地奈德作为一种新型糖皮质激素制剂,对重型活动期患者或轻中型急性发作期患者可较快缓解病情,不良反应小,是治疗 IBD 的一种较好的选择方案,值得广大临床医师使用不断总结经验。

#### 【参考文献】

[1] Reenaers C, Louis E, Belaiche J. Current directions of biologic therapies in inflammatory bowel disease[J]. Therap Adv Gastroenterol,

2010,3;99-106.

- [2] Bassotti G, Villanacci V, Nascimbene R, et al. Enteric neuroglial apoptosis in inflammatory bowel diseases[J]. Crohns Colitis, 2009, 3: 264-270.
- [3] Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single - center study [J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15: 29-34.
- [4] Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, et al. Review article: the management of refractory Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16: S40-S47.
- [5] Florin TH. Resistance to glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol Hepatol. 2003, 18: 613-615.
- [6] Elloumi H, Ben Abdelaziz A, Derbel F, et al. Predictive factors of glucocorticosteroid treatment failure in severe acute idiopathic colitis [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2005, 68: 226-229.
- [7] Fredin MF, Ulfhammer E, Rhedin M, et al. Anti - inflammatory effects of budesonide in intestinal epithelial cells [J]. Pharmacol Res, 2005, 52: 422-428.
- [8] Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P, et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease [J]. Gut, 2001, 48: 186-190.
- [9] Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's disease [J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43: 803-821.
- [10] Lindgren S, Löfberg R, Bergholm L, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis [J]. Scand J Gastroenterol, 2002, 37: 705-710.
- [11] Gustafsson B, Miller - Larsson A, Persson CG. Topical and oral anti - inflammatory activity of budesonide compared with oral prednisolone in an animal model using allergen - induced gut mucosal exudation of plasma as a marker [J]. Scand J Gastroenterol, 2001, 36: 1062-1066.
- [12] Lundin PD, Edsbäcker S, Bergstrand M, et al. Pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in children and adults with active Crohn's disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17: 85-92.
- [13] Sandborn WJ, Löfberg R, Feagan BG, et al. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double - blind, placebo - controlled trials [J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100: 1780-1787.