

· 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/

dL, 血谷丙转氨酶 46U/L, 谷草转氨酶 36U/L, 总蛋白 4.5g/dL, 白蛋白 2.1g/dL, 血沉 10mm/h, 蛋白电泳  $\gamma$  35.9%, ANCA (-), PPD (-)。会诊北京复兴医院的病理切片, 结果为“结肠粘膜重度急慢性炎症, 部分有全壁炎和溃疡形成, 未见肉芽肿, 淋巴结中度慢性炎, 不除外克罗恩病”。北京大学人民医院病理切片会诊结果“结肠粘膜急性和慢性炎症, 可见肉芽肿”。复查结肠镜提示吻合口附近肠道多发较大不规则溃疡, 伴多发内瘘形成, 病理为“结肠粘膜显急性和慢性炎症, 可见隐窝脓肿”。钡灌肠发现降结肠和小肠吻合处狭窄, 局部肠道粘连, 与小肠有 3 个通道相连。诊断为“克罗恩病复发伴肠瘘形成”, 给予柳氮磺胺吡啶 (SASP) 1g qid 及肠外营养、保肝治疗, 准备择期手术。大便减为 2~3 次/d, 为黄色成形便, 但体重无明显增加。

2001 年 11 月无诱因发热, 体温 38.7℃, 白细胞  $11.1 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞占 90.9%, 给予左氧氟沙星抗感染无效, 5d 后无诱因出现大量鲜血便, 血色素由 9.2g/dL 降为 2.9g/dL。先后给予凝血酶、垂体后叶素和奥曲肽 (施他宁) 止血及血液制品替代治疗无效, 血压降为 70/30mmHg, 心率 130 次/min。行急诊剖腹探查手术, 术中肠镜见空肠和降结肠多个内瘘形成, 吻合口近端回肠多发溃疡, 未见活动性出血灶, 行“原吻合口切除后再次吻合, 回肠末段切除, 空肠-降结肠瘘修补及空肠-空肠端端吻合术”。术后 5d 再次排 3 次鲜血便, 总量约 400mL, 给予环孢菌素 A (CysA) 125mg/d (3mg/kg), 静脉点滴, 并继续止血和营养支持。次日鲜血便停止, 血色素稳定, 1 周后大便转为黄绿色, 1~2 次/d, 伤口恢复良好, 逐渐恢复饮食。10d 后 CysA 改为口服, 250mg/d (6mg/kg), 同时加用 SASP 1g tid 治疗, 病情稳定, 血色素恢复至 9.7g/dL。1 月后 CysA 逐渐减量, 7 个月后停用。随诊期间患者体重逐渐增加 20kg, 血色素升至 12.5 g/dL, 监测血压稳定, 血转氨酶、肌酐和尿酸正常, 但复查大便潜血多次为阳性。

2002 年 10 月 (停 CysA 3 个月后) 无诱因再次出现腹泻、消瘦, 大便 5~6 次/d, 为黄糊便, 血沉 44mm/h, C 反应蛋白 10.7mg/dL, 给予强的松 30mg/d, 硫唑嘌呤 75mg/d, 美沙拉嗪 1g qid 治疗, 大便减为 3 次/d, 血沉降为 28mm/h, 12 月硫唑嘌呤减为 50mg/d。

2003 年 1 月中旬患者大便再次增加为 4~5 次/d, 伴脐周腹痛、腹胀, 体重下降 5kg, 腹平片提示

“不全肠梗阻”, 予禁食水及肠外营养支持。2 月 17 日排大量鲜血便 (约 1000mL), 再次行急诊剖腹探查术, 术中发现前次空肠-空肠吻合口远端 35cm 处小肠和周围肠管及回肠-结肠吻合口粘连, 并有多多个内瘘形成, 瘘口附近可见溃疡及结节状和息肉样增生组织, 未见活动性出血, 行“粘连松解、肠内瘘切除、肠管端端吻合术”, 术后伤口恢复良好, 腹痛、腹胀消失, 大便 1 次/d, 黄色成型, 继续用强的松 30mg/d, 硫唑嘌呤 50mg/d, 美沙拉嗪 1g tid 及肠内营养治疗, 体重逐渐上升, 但大便潜血时有阳性, 强的松逐渐减为 20mg/d, 余治疗未变。

2003 年 8 月无诱因逐渐出现胸闷、咳嗽, 咯少量白痰, 伴纳差、轻度盗汗, 无发热、腹痛、腹泻, X 线胸片发现双侧胸腔积液, 考虑“结核性胸膜炎”, 9 月 5 日再次入院。

## 2 诊断

吴东方 郝建宇 关玉盘 (北京朝阳医院)

2.1 本病例特点: ①青年男性, 慢性病程, 症状反复发作。②主要症状腹泻, 便血, 消瘦。腹泻为黄稀便, 多达 7~8 次/d。不伴腹痛、腹部肿块; 多次鲜血便, 量大; 消瘦, 发病后体重明显下降, 但治疗后体重可回升。③辅助检查: 钡灌肠示克罗恩病 (CD) 伴肠瘘形成, 结肠镜示结肠溃疡及术后吻合口溃疡, 术后病理考虑不除外 CD。④治疗反应: 用柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪、强的松、硫唑嘌呤、环孢菌素 A 症状可缓解, 但减量后复发。⑤多次手术后仍形成溃疡及肠瘘。⑥本次入院出现胸闷、咳嗽、咯少量白痰, 伴纳差、盗汗。胸片示双侧胸腔积液。

### 2.2 诊断及鉴别诊断

2.2.1 CD ①慢性起病、反复发作右下腹或脐周痛、腹泻, 可伴腹部肿块、肠瘘和肛门病变, 以及发热、贫血、体重下降、发育迟缓等全身症状。②影像学检查: 钡剂小肠造影或钡剂灌肠可见多发性、节段性炎症伴僵硬、狭窄、裂隙状溃疡、瘘管、假息肉形成及鹅卵石样改变等。③内镜检查: 节段性、非对称性粘膜炎症, 纵行或阿弗他溃疡、鹅卵石样改变, 可有肠腔狭窄和肠壁僵硬等, 病变呈跳跃式分布。④活检病理: 裂隙状溃疡、结节病样肉芽肿、固有膜底部和粘膜下层淋巴细胞聚集, 而隐窝结构正常, 杯状细胞不减少, 固有膜中量炎性细胞浸润以及粘膜下层增宽。⑤切除标本: 可见肠管局限性病变、跳跃式损害、鹅卵石样外观、肠腔狭窄、肠壁僵硬等特征; 镜下除以上病变外, 更可见透壁性

炎症、肠壁水肿、纤维化以及系膜脂肪包绕病变肠段等改变,局部淋巴结亦可有肉芽肿形成。根据本病例特点该病诊断应成立。

2.2.2 溃疡性结肠炎 ①有持续或反复发作的腹泻、粘液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状。可有关节、皮肤、眼、口及肝、胆等肠外表现。②结肠镜检查:病变多从直肠开始,呈连续性、弥漫性分布,表现为:a. 粘膜血管纹理模糊、紊乱,充血、水肿、质脆、有出血及脓性分泌物附着,亦常见粘膜粗糙,呈细颗粒状;b. 病变明显处可见弥漫性多发糜烂或溃疡;c. 慢性病变者可见结肠袋囊变浅、变钝或消失,假息肉及桥形粘膜等。③钡剂灌肠检查主要改变为:a. 粘膜纹理紊乱和(或)颗粒样改变;b. 肠管边缘呈锯齿状或毛刺样,肠壁有多发性小充盈缺损;c. 肠管短缩,袋囊消失呈铅管样。④粘膜病理学检查:有活动期和缓解期的不同表现。本病例从病变范围、并发症及病理活检结果应除外该病。

2.2.3 肠结核 ①临床可有腹痛、腹泻、腹部肿块及结核毒血症表现。②肠壁或肠系膜淋巴结找到干酪坏死性肉芽肿。③病变组织病理切片找到结核菌。④从病变处取材培养结核菌结果阳性。⑤从病变处取材动物接种有结核改变。该病例多次手术未证明有结核证据,故可能性不大,但本次入院有胸闷、咳嗽、咯少量白痰,伴纳差、盗汗等症状,胸片示双侧胸腔积液,应考虑合并结核感染。

2.2.4 白塞氏综合征 是一种慢性、复发性多系统疾病,主要表现复发性口腔溃疡、生殖器溃疡和葡萄膜炎,消化道临床表现、病理和内镜所见与 CD 非常相似,基本病理改变为血管炎。本病例多次病理并未提示该病,考虑可排除。

2.2.5 消化道肿瘤 根据病程及病理考虑肿瘤可能性不大,可行进一步检查排除。

### 3 治疗讨论

#### 3.1 方案一

吴东方 郝建宇 关玉盘 (北京朝阳医院)

据报道,CD 第一次手术后 1 年,60%~80% 的病人有内镜下复发,10%~20% 有临床症状,5% 有再次手术指征<sup>[1]</sup>。该患者病程十余年,已用柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪、强的松、硫唑嘌呤、环孢菌素 A 等多种药物治疗,并多次行手术治疗,虽有短暂疗效,仍反复发作,可考虑如下治疗。

3.1.1 Infliximab Infliximab 是一种嵌合型单克隆

抗体,可靶向 CD 发病机制中起重要作用的促炎因子人肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )。Infliximab 通过与巨噬细胞和 T 细胞表面的 TNF- $\alpha$  结合而拮抗 TNF- $\alpha$  的生物活性。临床试验显示,Infliximab 治疗复发的中至重度 CD 病人有效,可促进肠粘膜愈合和痿愈合。Infliximab 比大多数传统 CD 治疗药物起效迅速,且药物不良反应较小。推荐剂量 5mg/kg,2h 内静脉输注,可间隔 8 周重复给药以预防复发<sup>[2,3]</sup>。

3.1.2 免疫抑制剂 虽然激素治疗有效,但减量后复发,同时由于该病例可能合并结核,因此认为再用激素不太适合,可考虑应用免疫抑制剂,如 Tacrolimus (FK506)。FK506 多用于预防肝、肾移植后的排异反应,但有报道表明对激素抵抗的难控制的炎症性肠病是有效的。Baumgart DC 等<sup>[4]</sup>报道用 FK506 治疗 31 例激素依赖或激素抵抗的炎症性肠病(其中 6 例 CD)。Tacrolimus 0.1 mg/(kg·d),目标血药浓度控制在 4~6ng/mL,疗程 12 月,结果 90.3% 的病人有临床及实验室的应答,64.5% 好转。认为口服 FK506 在治疗难治性炎症性肠病上是安全有效的。Ierardi E 等<sup>[5]</sup>报道用 FK506 治疗 13 例激素抵抗的 CD,FK506 0.1~0.2 mg/(kg·d),目标血药浓度控制在 5~10ng/mL,平均治疗 27.3 月,结果 6 个月后 11 个病人 CD 活动指数评分(CDAI)明显下降。认为 FK506 可使 CD 病人短期及长期受益,在传统治疗失败时不失为一种选择。Ierardi E 等<sup>[6]</sup>报道成功治疗了 2 例合并会阴部痿的 CD 病人,应用 FK506 后 2 月,会阴部痿愈合,认为 FK506 可作为一长期治疗的药物而非过渡用药。

3.1.3 自体造血干细胞移植 有报道对重症 CD 可行自体造血干细胞移植<sup>(7)</sup>。

3.1.4 如不能除外合并结核感染,可予抗痨治疗。

#### 3.2 方案二

朱峰 刘晓红 姚方 (北京协和医院)

该患者诊断为克罗恩病(CD),病程较长,病情反复发作,用过多种药物(柳氮磺胺吡啶、艾迪沙、颇得斯安、强的松、硫唑嘌呤、环孢菌素 A 等),并多次行手术治疗,疗效不显著。有关该患者的药物治疗我院的看法如下:

3.2.1 柳氮磺胺吡啶(SASP) 不宜使用,因为该患者为重度反复发作的 CD 患者,SASP 仅适用于轻中度 CD 患者;SASP 由于需被结肠细菌分解后才发挥作用,故对该患者这种以小肠为主的病变疗效

不佳。因此 SASP 在治疗、维持缓解和预防复发方面均无较好作用,且磺胺成分还有潜在的副作用。

3.2.2 艾迪沙和颇得斯安 两者均为 mesalazine (5-ASA) 类药物,无磺胺副作用且口服后大部分从小肠吸收,理论上应对该患者的病情有一定的控制作用,可选择一种应用,但不能作为主要治疗药物,只起协同作用。从病史中看,2003 年患者出院后使用颇得斯安协同强的松和硫唑嘌呤共同治疗,有一定效果。

3.3.3 强的松 是治疗中重度 CD 的一线药物,缓解率约 60%。该患者有使用强的松的指征,从病史中也可看出强的松与硫唑嘌呤和颇得斯安合用对患者的病情活动有一定的控制作用。可继续应用。但要注意:①由于患者肝功能不太正常,应使用强的松龙代替强的松;②由于患者反复出现内瘘,且不能排除结核感染,一旦瘘管合并细菌感染或结核感染被证实,强的松应在抗感染的同时酌情减量甚至停用。

3.3.4 硫唑嘌呤 (6-MP) 6-MP 已证实对顽固性 CD 有良好效果,特别是有助于瘘管的愈合,且可减少激素用量,避免其副作用。只是 6-MP 起效较慢,通常要 6~8 周 (平均 3.1 月),故对急性期患者帮助不大。该患者可继续使用 6-MP,因为:①属于顽固 CD,对激素、SASP 等治疗无效;②可能存在结核感染,不能长期应用激素;③并发各种瘘管;④曾与强的松和颇得斯安合用,对病情控制似有一定疗效;⑤反复接受手术治疗,6-MP 可使病情稳定并防止复发。

3.3.5 环孢菌素 A 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,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,中重度 CD 对大剂量 CysA 的总有效率约为 67%。该患者应用 CysA 后,3~7d 内症状有明显缓解,随诊过程中,在停药后复发。表明 CysA 可以快速诱导应用激素无效的 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。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。因此,该患者在治疗早期使用 CysA 作为过渡是可行的,但目前不宜再重复 CysA 应用。

3.3.6 抗菌治疗 反复的瘘管形成,加之激素和免疫抑制剂的使用以及营养不良,极易造成合并细菌感染,且患者尚不能除外结核感染。因此,应根据病情酌情使用抗生素和抗结核治疗。

3.3.7 新近推出的治疗药物 Infliximab,一种 TNF- $\alpha$  的单克隆抗体。临床试验显示,Infliximab 治疗中至重度复发的 CD 病人有效,特别是有助于瘘的愈合。该药比大多数传统 CD 治疗药物起效迅速,且药物不良反应较小。

总之,CD 的治疗强调综合性,药物治疗只是其中的一个环节,不能过分依赖药物而忽视其他的治疗手段。

#### 参与个案讨论的医生:

北京协和医院消化内科刘晓红主任医师

朱峰副主任医师

姚方主治医师

北京朝阳医院消化内科关玉盘主任医师

郝建宇副主任医师

吴东方主治医师

## · 加油站 ·

## 现代生物制药名词解释

### 基因组药物

genomic derived drugs

指利用基因序列数据,经生物信息分析,高通量基因表达、高通量功能筛选和体内外药效试验,研究开发得到的新药先导物。其工作程序可简列如下:基因组序列→确定药物靶标→结构测定→三维蛋白质结构→配体接合部位→基于结构配体的设计→新药先导物。人类基因组和蛋白基因组将为新药开发提供大量新靶标。

### 生物新药

new biological drug

又称新生物技术药品。是利用重组 DNA 技术生产的药品。即将生物体内的生理活性物质的遗传基因分离出来,并通过大肠杆菌、酵母菌等宿主进行大量生产的药品(包括疫苗),如胰岛素、干扰素、白细胞介素-2 等。