

重度克罗恩病的内科治疗

【作者】 向琴 林军

武汉大学中南医院消化内科 武汉大学医学院消化系疾病研究中心

湖北省肠病医学临床研究中心 湖北省肠病重点实验室

(武汉市 430071)

【摘要】 克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种原因未明、可累及全消化道的慢性易复发的非特异性炎症性疾病, 是炎性肠病的一种。该病迄今尚无彻底治愈方法, 而发病率却呈逐年上升的趋势, 重度克罗恩治疗尤显棘手。全面的评估患者病情, 根据病情轻重、活动与否及患者个体情况, 制定合理的、个体化的综合治疗方案显得尤为重要。挑战传统“升阶治疗 (step-up)”的“降阶治疗 (top-down)”策略近年来日益得到关注, 然而判别哪些高危患者可能需要早期积极的降阶治疗是亟须解决的问题。促进肠道黏膜早期修复, 改变疾病的自然病程是重度 CD 治疗的最终目标。

【关键词】 重度克罗恩病; 病情评估; 综合治疗; 自然病程

【中图分类号】 R574.62; R453

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0040-05

炎性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 系特发性慢性炎症肠道疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。CD 是一种原因未明、可累及全消化道的慢性易复发的非特异性炎症疾病, 临床主要表现为腹痛、腹泻、发热、吸收不良、肠痿、肠梗阻等症状。CD 发病率在亚洲和南美洲 $<1/10$ 万 (但目前可能正处于上升期)^[1]。在我国发病率亦有上升的趋势, 推测我国 CD 的患病率为 $1.4/10$ 万人, 实际数字可能更高^[2-3]。该病迄今尚无彻底治愈方法, 近年来随着对其发病机制研究的不断深入, 治疗策略正发生变革。传统的药物治疗存在很大局限性, 生物制剂的问世给 CD 患者带来了新的治疗选择, 也引发了关于“升阶治疗 (step-up)”和“降阶治疗 (top-down)”治疗的争论。

1 全面病情评估

全面合理评估病情是制定 CD 治疗方案的前提。完整的 CD 诊断应包括临床类型、严重程度 (严重度、活动性)、病变范围、肠外表现和并发症。CD 约 40% 病例病变仅累及小肠, 30% 病变限于结肠, 30% 可同时见于小肠和结肠, 根据病变部位的不同主要分为小肠型、结肠型和回结肠型。肠腔损害可呈炎症型 (非狭窄、非穿透型)、狭窄型、穿透型。严重度、活动性反映病变严重程度, 二者常合并使用。严重度可参考临床表现, 无全身症状、腹部压痛、包块与梗阻者为轻度; 明显腹痛、腹泻、全身症状和并发症为重度; 介于其间者为中度。活动性除分为活动期与缓解期外, 还包括诱导或维持缓解治疗失败之慢性活动性 CD 或顽固性 CD。根据病变范围可将 CD 分为局限性和广泛性。局限性 CD 是指肠道病

[8] Yamaguchi T, Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation, a multicenter, prospective, randomized trial[J]. Stroke, 2000, 31: 817-821.

[9] Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention

of stroke inpatients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Internal Medicine, 2001, 40: 1183-1188.

[10] 心房颤动抗栓研究协作组. 华法林对非瓣膜病心房颤动抗栓的安全性性和有效性研究[J]. 中华内科杂志, 2006, 45: 800-803.

[11] Hirsh J, Fuster V, Ansell Jack, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 1633-1652.

变范围 $< 30\text{cm}$, 常见于回盲部病变, 也可见于单纯结肠或近端小肠病变。广泛性 CD 是指肠道病变范围 $> 100\text{cm}$ (指所有节段性病变的总和)^[4]。关节炎是最常见的肠外表现, 其他还包括强直性脊柱炎、坏疽性脓皮病、结节性红斑、虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜外层炎和原发性硬化性胆管炎 (PSC) 等。并发症包括肠出血、穿孔、狭窄或梗阻、炎性包块或脓肿、瘘管、肛周疾病和癌变等。CD 活动指数 (CDAI) 可正确估计病情和评价疗效, Harvey 和 Bradshaw 标准 (简化 CDAI) 较为简便实用; Best CDAI 算法 CDAI < 150 为缓解期, ≥ 150 为活动期 (150 ~ 219 为轻度、220 ~ 450 为中度、 > 450 为重度)。

2 CD 治疗的原则性意见

CD 处理的原则性意见: ①CD 治疗的目标与 UC 同为诱导和维持缓解, 防治并发症, 改善患者生活质量。②在活动期, 诱导缓解治疗方案的选择主要依据疾病的活动性、严重度、病变部位及对治疗的反应与耐受性来决定。在缓解期必须维持治疗, 防止复发。出现并发症应及时予以相应治疗。③与 UC 相比, CD 疾病过程中病情复杂多变, 疾病严重程度与活动性的评估不如 UC 明确, 临床缓解与肠道病变恢复常不一致, 治疗效果不如 UC。因而, 必须倍加重视病情演变的动态观察与分析, 尤须强调个体化的治疗原则。④尽管相当部分 CD 患者最终难以避免手术治疗, 但 CD 术后复发率高, 因此 CD 的基本治疗仍是内科治疗。应在 CD 治疗过程中慎重评估手术的价值和风险以及手术范围, 以求在最合适的时间施行最有效的手术。⑤对重症患者均应采用营养支持治疗, 可酌用要素饮食或全胃肠外营养, 以助诱导缓解。⑥所有 CD 患者必须戒烟, 注意营养支持、对症及心理治疗的综合应用。

3 CD 治疗策略的变化

在传统药物的基础上, 逐步建立了以糖皮质激素 (GCs)、免疫抑制药、生物制剂, 以及抗菌药物和肠内营养 (EN) 为代表的综合治疗措施, 包括近年来“降阶治疗”策略, 均给 CD 的诊治提供了更多的选择, 在一

定程度使该病的疗效得以改观。CD 的主流治疗策略是经典的“升阶治疗”方案^[5-6], 即对于轻、中度 CD, 首选不良反应较小的氨基水杨酸类制剂 (如 5-ASA); 若 5-ASA 无效, 再改用 GCs 诱导缓解 (如布地奈德或泼尼松)。维持治疗也多采用 5-ASA, 无效时可改用硫唑嘌呤 (AZA) 或巯嘌呤 (6-MP)。对于中、重度 CD, 则升级为全身 GCs 诱导缓解, 维持治疗采用 AZA 或 6-MP。对 GCs 抵抗或无效以及出现并发症者, 多采用手术治疗。自生物制剂英夫利西单抗 (IFX) 问世后, 对这部分病人可采用 IFX 治疗, 但该方案似乎并未改变 CD 的自然病程。随着病程的迁延, CD 病情变化中炎症活动的成分逐渐减少, 而肠道并发症的出现概率逐渐增加。考虑到传统药物控制 CD 炎症有一定疗效, 而针对并发症效果并不理想, 故增加初始治疗强度, 早期应用生物制剂和免疫抑制药是必要的。因而挑战传统治疗策略的“降阶治疗”策略日益得到关注。有证据表明^[7], 部分高危病人采用降阶治疗方案, 可促进病变黏膜愈合、降低并发症的发生率和手术率, 并延缓病变复发。判别哪些高危患者可能需要早期积极的降阶治疗是亟须解决的问题。流行病学研究发现, 约 50% 的 CD 患者始终为轻度病变而不需要免疫抑制药或生物制剂治疗, 盲目地将降阶治疗用于这些患者会得不偿失。另一个方面, 高昂的价格也限制其广泛应用。因此, 降阶治疗策略的提出, 虽是 CD 治疗理念的进步, 但其最终前景如何, 能否在 CD 的治疗领域带来革命性的突破, 尚有待今后更多高质量的研究来证实。

4 重度 CD 的内科治疗

重度 CD 治疗以控制症状和诱导缓解为主, 在完善病情评估基础上, 制定个体化治疗方案, 临床上多采用氨基水杨酸类、GCs、免疫抑制药和 (或) 生物制剂联合治疗, 并结合营养支持和抗菌药物等治疗措施。

4.1 活动期的治疗

4.1.1 重度回结肠型 CD 首先使用 GCs, 可口服泼尼松或泼尼松龙 $40 \sim 60\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 或静脉滴注氢化可的松 $300\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 、或甲泼尼龙 $48\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。GCs 诱导缓解作用快, 但无维持缓解作用。早期复发、激素治疗无效或激素依赖者, 需加用 AZA $1.5 \sim$

2.5mg·kg⁻¹·d⁻¹或 6-MP 0.75~1.5mg·kg⁻¹·d⁻¹;不能耐受者可改为甲氨蝶呤(MTX),每周 15~25mg 肌肉注射。免疫抑制药起效缓慢,有发生骨髓抑制等严重不良反应的危险,使用时应密切监测。有条件者可使用 IFX 5~10mg·kg⁻¹,控制发作一般需静脉滴注 3 次。

4.1.2 重度结肠型 CD 药物选择同重度回结肠型 CD。

4.1.3 中、重度小肠型 CD 使用 GCs(布地奈德最佳)和抗菌药物,推荐加 AZA 或 6-MP,不能耐受者可改为 MTX。上述治疗无效,则考虑 IFX 或手术治疗。营养支持治疗则作为重要辅助治疗措施。

4.1.4 IFX 适于难治性、中重度活动期 CD 诱导缓解、维持缓解的治疗,也可治疗儿童 CD。IFX 可减少 GCs 用量,促进瘘管愈合和黏膜愈合,改善生活质量,达到并维持临床缓解。阿达木(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab)、那他珠单抗(natalizumab)等生物制剂,同样对中重度 CD 有效,多项研究正逐渐验证中。

4.1.5 其他情况 累及胃十二指肠者治疗与小肠型 CD 相同,加用质子泵抑制药;肛门病变,如肛瘘时抗菌药物为一线治疗,AZA、6-MP、IFX 对活动性病变有良效,或加用脓肿引流、皮下置管等;其他部位瘘管形成者治疗与上述中、重度的诱导缓解方案相同,亦可考虑 IFX 与手术治疗,强调个体化方案。

4.2 缓解期的治疗

重度 CD 已诱导缓解后,即应后续维持缓解治疗。强调戒烟,戒烟是减少 CD 复发最有效的单独治疗措施。首次药物治疗取得缓解者,可用 5-ASA 维持缓解,药物剂量与诱导缓解的剂量相同。频繁复发及病情严重者在用 GCs、AZA 或 6-MP 诱导缓解后时,应继续以 AZA 或 6-MP 维持缓解;不能耐受者可改用小剂量 MTX。使用 IFX 诱导缓解者,推荐继续定期使用以维持缓解,可与其他药物如免疫抑制药联合使用。维持缓解治疗用药时间一般为 3~5 年甚至更长。

5 重度克罗恩病的治疗

5.1 营养支持治疗

已成为 CD 重要的治疗手段之一,包括肠外营养(PN)和 EN。全胃肠外营养和肠道内要素饮食不仅可增加机体营养的摄入,改善营养状态,还可使肠腔抗原负荷下降,减轻炎症反应,同时提高全身营养状况,有助于病变的恢复。在治疗 CD 的营养支持方式上,应首选 EN。PN 的治疗效果并不优于 EN,仅适用于那些有 EN 禁忌证的患者。在营养支持过程中,应注意避免过度喂养,以免加重临床症状和器官负担,影响营养物质的代谢^[8]。新近一项荟萃分析不仅再次证实了 EN 有助于缓解 CD 病情,并且指出,高热量组在诱导缓解方面似乎优于低热量组^[9],这与过去多数学者所认同的高糖类、高蛋白、低脂肪的 EN 一致。另有研究显示^[10-11]:要素饮食与整蛋白制剂未能显示出有明显的差异;脂肪酸对 CD 的炎症反应有一定的作用,低脂肪或低长链脂肪酸制剂有一定优越性。

5.2 抗菌药物治疗

甲硝唑和环丙沙星是 CD 常用的抗菌药物,可用于治疗 CD 并发症(肛周疾病、瘘管、炎性肿块、狭窄部位细菌过度生长)。荟萃分析显示,维持治疗的最佳数据来自甲硝唑^[1]。该药价格低廉,可在医疗资源匮乏时考虑使用(尽管味觉障碍和神经病变等不良反应可能会限制其使用)。目前关于抗菌药物在 IBD 中应用的对照试验较少,认为其对 CD 肛周病变、预防 CD 术后复发和囊袋炎有一定疗效,但对活动期 CD 的疗效尚存争议;而对活动期 UC 则不主张使用抗菌药物^[12]。

5.3 微生态制剂

可以有效改善肠道微环境,纠正肠道菌群失调,恢复机体正常菌群,下调免疫反应,达到控制肠道炎症及维持缓解的目的,且安全、几乎无不良反应,近 10 年来应用于临床并取得了良好效果。

5.4 干细胞移植

适用于重症 IBD,尤其是 CD^[13]。造血干细胞和骨髓间充质干细胞具有修复损伤及调节免疫的

治疗潜力,对于常规治疗无效的急性重症和难治性复发型 CD,进行造血干细胞移植治疗可能取得明显效果。

5.5 手术治疗

药物治疗的进步,虽能使 CD 的疗效明显提高,但目前仍不能代替外科手术,50% ~ 70% 的 IBD 最终仍需手术治疗。若药物治疗失败或有治疗并发症,70% ~ 75% 的 CD 患者需在某一时间点接受手术治疗以缓解症状^[1]。手术治疗是 CD 治疗的最后选择,适用于积极内科治疗无效而病情危及生命或严重影响生存质量者、有并发症(穿孔、梗阻、肠瘘、腹腔狭窄、腹腔脓肿等)需外科治疗者。部分 CD 患者可经手术达长期缓解,但手术治愈 CD 罕见,多数术后 5 年复发,术后 10 年多需再次手术^[14]。术后应予药物预防复发,一般选用氨基水杨酸类;硝基咪唑类抗菌药物有效,但长期使用不良反应多。AZA 或 6-MP 可用于易复发的高危患者。预防用药于术后 2 周开始,持续时间 ≥ 2 年。

仅肠管狭窄且不吸烟低危患者,术后一般无需药物治疗,6 ~ 12 个月复查肠镜,未发现炎症反应复发,每年复查肠镜不需治疗。对有吸烟史、合并肠穿孔、病变累及回肠至结肠或切除范围 $> 10\text{cm}$ 高危患者,术后 5-ASA $3 \sim 4\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 预防性治疗,6 ~ 12 个月复查肠镜,若无炎症反应复发,每年肠镜随访,不需治疗;若炎症复发,口服 6-MP $2.0 \sim 2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 6-MP $1.0 \sim 1.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 长期维持治疗,每年肠镜随访;若缓解后又复发,可使用生物制药 IFX 治疗^[14-15]。

6 疗效评估

近年来,改变疾病的自然病程已逐渐成为 CD 治疗的最终目标。临床研究中,内镜结果对于功效判断显得日益重要,综合黏膜修复、住院和手术需求等指标被认为可用来评判 CD 自然病程的改变^[16]。IFX 治疗 CD54 周时, $> 40\%$ 患者出现黏膜愈合(mucosal healing),较之对照组高出 2 倍,其随访过程中总住院率、随访率均比对照组低。黏膜愈合能否作为 CD 的常规疗效预测指标或新药实验

的主要疗效终点成为当前热点,令人关注。因此,正确的疗效评估对指导 CD 的进一步治疗及评价疾病预后与转归有重要意义。

近年来 CD 的治疗进展主要集中于新型免疫抑制药、生物治疗及干细胞移植治疗方面。然而对于少部分复发性难治性 CD 患者,目前的治疗方法仍难以达到令人满意的疗效。因此要在 CD 的病因机制研究上加大力量,以研制更多更好的药物,同时严格、客观地评价已有的治疗手段,不断推动 CD 的综合治疗方法向前发展!

【参考文献】

- [1] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. 2010 年世界胃肠病学组织关于炎症性肠病诊断和治疗的实践指南[J]. 胃肠病学, 2010, 5: 548-558.
- [2] 朱峰. 克罗恩病内科治疗与营养支持的作用[J]. 中华临床营养杂志, 2010, 18: 203-208.
- [3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 中华内科杂志, 2008, 47: 73-79.
- [4] Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis[J]. Gut, 2006, 55: i16- i35
- [5] Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99: 1371.
- [6] Hanauer SB. Review article: evolving concepts in treatment and disease modification in ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27: 15-21
- [7] D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial[J]. Lancet, 2008, 371: 660-667
- [8] 朱维铭. 对克罗恩病的新认识[J]. 肠外与肠内营养, 2008, 15: 131-132.
- [9] Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22: 1-8.
- [10] Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 24: CD000542

糖尿病血管内皮损伤的药物治疗

【作者】 刘小燕 陈美娟

泸州医学院药理教研室 (四川泸州 646000)

【摘要】 糖尿病血管并发症是糖尿病致死致残的主要原因,而血管内皮损伤是血管病变的基础。早期有效干预高糖性血管内皮损伤对于防治糖尿病血管并发症有积极意义。本文将对糖尿病血管内皮损伤的药物治疗最新进展进行综述。

【关键词】 糖尿病; 血管内皮损伤; 药物治疗

【中图分类号】 R587.1; R453

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0044-04

糖尿病是一组由遗传和环境因素相互作用,引起胰岛素分泌不足/和(或)作用的缺失,以高血糖为特征的代谢紊乱综合征。糖尿病血管病变在动脉粥样硬化(AS)的形成和发展过程中,它作为一个独立的危险因素会加速动脉硬化的进程,而血管内皮细胞的损伤是动脉粥样硬化发生的始环节。研究表明,高血脂、高血糖、胰岛素抵抗(IR)、氧化应激及炎症反应均可导致血管内皮受损,发生功能障碍^[1]。因此其治疗策略应该是改善糖脂代谢紊乱,同时改善血管内皮功能损伤。但目前临床治疗糖尿病及其并发症的主要措施只是降低血糖或直接针对并发症治疗,阻断内皮损伤进行性加重的药物或措施尚处于探索阶段。已有一些药物被证实对 2 型糖尿病(T2DM)血管内皮功能损伤具有保护作用。

1 他汀类药物

1.1 氟伐他汀

NO 是内皮来源的最重要的血管舒张因子,其来源主要通过细胞内的一氧化氮合酶(eNOS)催化

L-精氨酸脱羧基而产生。糖尿病时 eNOS 的活性降低或表达减少,从而使 NO 的合成和分泌减少^[2]。同时高血脂、高血糖、胰岛素抵抗均可导致氧化应激增加,氧自由基产生增多,易与 NO 结合,使其灭活增加,NO/ET(内皮素)比例失衡,这就导致 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能受损和促进动脉粥样硬化的形成。氟伐他汀可通过增加内皮 eNOS 和 NO 的活性,恢复 NO/ET 比例来改善糖尿病患者的内皮功能。Murata 等^[3]发现氟伐他汀通过对肺动脉内皮与 eNOS 紧密结合的小凹蛋白-1 的抑制,eNOS 从热休克蛋白(HSP90)解离,1177 位丝氨酸磷酸化,从而增强 eNOS 活性。

1.2 普伐他汀

胡智等^[4]发现普伐他汀通过降脂和减少 ET 水平,增加 NO 水平,恢复 NO/ET 比例,对糖尿病伴高脂血症患者血管内皮细胞发挥保护作用。

1.3 辛伐他汀

辛伐他汀通过减轻炎症反应,保护内皮细胞。2 型糖尿病患者口服辛伐他汀 8 周后,不但明显改

[11] 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.

[12] 张凤. 炎症性肠病的抗生素治疗[J]. 胃肠病学, 2010, 15: 568-570.

[13] Brittan M, Alison MR, Schier S, et al. Bone marrow stem cell-mediated regeneration in IBD: where do we go from here [J]. Gastroenterology, 2007, 32: 1171-1173

[14] Blum E, Katz JA. Postoperative therapy for Crohn's disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15: 463-472.

[15] 刘占举. 重视克罗恩病术后复发的预防和临床治疗 [J]. 中华消化杂志, 2010, 30: 505-506.

[14] Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease-evidence for and against current therapies [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25: 3-12.