

炎症性肠病内科治疗进展

周星璐 潘文胜

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)出现于20世纪50年代,在全世界范围内的发病率正在逐年升高,因而也引起了越来越多的研究者和临床医师的关注。大量关于其发病机制的研究,对治疗产生了积极的推进作用。外科手术通常只是针对难治性或严重并发症的IBD,以往传统药物如氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等仍是目前的主流。同时IBD的治疗正在步入免疫调节的生物学时代,新型生物制剂的到来为IBD的治疗提供了新的策略。现就目前IBD外科手术以外的内科治疗手段以及最新治疗观点进行阐述,以供临床参考。

一、经典四类药物

1. 氨基水杨酸:是目前轻-中度IBD诱导缓解和维持缓解的主要药物^[1],尤其在维持缓解中发挥主要作用。包括传统的柳氮磺吡啶(SASP)和其他各种类型5-氨基水杨酸(5-ASA)制剂。5-ASA不同制剂作用部位不同,如pH依赖性释放型作用于末端小肠和结肠,时间控释型作用于全小肠和结肠;栓剂作用范围约10 cm,泡沫剂型可达15~20 cm,灌肠液可至结肠脾曲。故临床上可根据病变范围的不同选择适合的制剂。SASP与各5-ASA制剂相比疗效相似^[2],但不良反应多见,发生率可达5%~30%^[3],然而目前没有证据证明任何其他制剂在轻-中度活动性结肠型克罗恩病(Crohn's disease, CD)中的疗效能优于SASP^[4]。对于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC),推荐口服和直肠5-ASA联合用药,会比单用口服制剂在轻-中度活动性UC的诱导缓解上效果更佳,间断直肠5-ASA比口服5-ASA在静止期UC的预防复发上效果更好^[5]。在UC的维持缓解治疗中,局部5-ASA治疗要优于激素治疗^[6],且采用各种5-ASA药物进行维持治疗或可大幅度降低结直肠癌发生率^[7]。目前国内指南推荐诱导缓解剂量为美沙拉嗪2~4 g/d,增大剂量效果可能不会

相应增加,顿服与分次给药的疗效相当,甚至更优^[7],且患者依从性更佳。一般需要经过2~4周时间来判断氨基水杨酸是否对患者有效。建议对于初发、轻症远段结肠炎患者,症状完全缓解后可停药观察,其余病例都需要维持治疗,至少3~5年甚至终生用药,维持量一般为原氨基水杨酸诱导剂量的全量或半量^[8]。

2. 糖皮质激素:是急性发作期、对足够剂量的氨基水杨酸无反应时的主要用药,可以迅速达到症状缓解,其诱导缓解率高于SASP,但全身性不良反应限制其不宜长期应用和作为缓解期维持治疗用药^[7]。直肠制剂通常用于5-ASA局部用药不耐受的UC患者,轻者可采用氢化可的松或布地奈德每晚保留灌肠1次。症状较轻经口服氨基水杨酸无效的患者或中-重度IBD患者可口服泼尼松或泼尼松龙,按泼尼松0.75~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹(其他类型的激素剂量按上述泼尼松剂量折算)约30~60 mg/d给药。布地奈德为局部作用激素主要作用于回盲部,口服用药时全身不良反应显著少于全身作用激素。重症患者需考虑静脉给药如氢化可的松300~400 mg/d或甲泼尼龙40~60 mg/d。UC疗程较短,CD相对较长,一般用药8~12周症状控制之后逐渐减量,推荐每周减5~10 mg,直至20 mg/d,然后以每周2.5 mg的速度减量^[7],快速减量会导致早期复发^[9]。对于激素无效、激素依赖或静脉足量激素治疗大约5 d仍然无效者,需要转换治疗方案^[10]。

3. 免疫抑制剂:环孢素(cyclosporine, Cs)A主要用于上述激素无效或依赖的重症或难治性UC患者,静脉途径起效快,短期有效率可达60%~80%^[11],可明显降低手术率和激素依赖患者的复发率^[11],因而NICE推荐CsA作为难治性急性重症UC的一线治疗药物。但CsA可能的肾毒性、震颤等不良反应限制其使用超过6个月,一般临床上多以2~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹静脉治疗7~10 d症状明显缓解后,即逐渐以口服制剂过渡,并使用硫嘌呤类药物维持治疗。硫嘌呤类免疫抑制剂中最常用的是硫唑嘌呤(AZA)和6-巯嘌呤(6-MP),两者作用相当,因起效时间约需2~3个月,故不用作活动性病变的单一用药,不论在UC还是CD,两者均对氨基水杨酸失败或不能耐受和激素依赖者的维持缓解有效^[12-13],且对激素诱导缓解后的维持治疗较氨基水杨酸更佳。AZA、6-MP与激素的联合使用,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.16.005

基金项目:卫生行业科研专项项目资助(200802112);浙江省自然科学基金(Y12H160121, Y208001);浙江省科技厅重大科技专项资助(2009C03012-5);浙江省医药卫生科学研究基金(2008A094, 2011KYA167, 2012KYB232)

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院消化内科
通讯作者:潘文胜, Email: wspan223@yahoo.com

可明显减少激素用量和撤药时间,从而降低长期激素使用所致的副反应。国内 AZA 使用较多,亚裔人种推荐剂量一般偏低如 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程一般至少 4 年^[14]。对于硫嘌呤类药物无效或不能耐受者,可考虑换用甲氨蝶呤 (MTX)^[15]。他克莫司 (Tacrolimus) 为一种钙调素抑制剂,同环孢素作用机制相似,目前也有部分临床试验证明其对上述免疫抑制剂甚至英夫利昔无效的难治性 UC、有瘘管的 CD 有效^[16],且由于口服给药途径,患者依从性较环孢素高。免疫抑制剂最大的限制为其骨髓抑制、肝肾功能损害、淋巴瘤等不良反应,使用期间需密切监测相应指标。

4. 生物制剂:目前应用于临床的主要为抗 TNF- α 单抗,如英夫利昔 (infliximab)、阿达木单抗 (adalimumab, Humira)、赛妥珠单抗 (certolizumab, 或 CDP-870)。大规模临床试验也证明了上述 3 种制剂在难治性、顽固性或是伴有瘘管形成及免疫抑制剂无效的 IBD 患者的诱导缓解和维持治疗均有良好疗效,因而被 FDA 批准上市。目前没有三者之间疗效对比的研究,但已有临床试验显示阿达木、赛妥珠对部分英夫利昔无效的患者有效。我国目前对英夫利昔的推荐使用剂量为 5 mg/kg , 分别于第 0、2、6 周静脉输注,以后每隔 8 周给予一次相同剂量,对疗效不佳者,可考虑调整剂量为 10 mg/kg 。规律且有计划的给药比间断给药有更高的缓解率。随着 IBD 分子机制研究的不断深入,越来越多的新型靶向药物不断问世,如选择性细胞黏附分子抑制剂那他利珠 (Natalizumab), 为抗整合素 $\alpha 4$ 单克隆抗体,已被批准用于治疗免疫抑制剂或 TNF 抑制剂治疗失败或不耐受的难治性 CD; 另有抗 IFN- γ 抗体 fontolizumab、抗 CD3 单克隆抗体 visilizumab、抗 IL-12 抗体等。生物制剂的到来,带给 IBD 患者更多崭新而有效的治疗选择,但仍有部分学者对其安全性问题进行担忧,如用药过程中的机会感染,特别是结核复燃、肝炎爆发、恶性肿瘤如淋巴瘤,特别是青少年肝脾非霍奇金淋巴瘤等,虽然大样本荟萃分析显示英夫利昔的使用与恶性肿瘤的发生率无明显相关性^[17],但仍不能忽视,建议临床医师用药前需与患者及家属交代风险,仔细排除可能存在的潜伏性肺和肺外结核病灶、乙型肝炎携带者需在抗 TNF- α 同时抗病毒治疗,并密切监测肝酶和病毒水平^[18],一旦发现有肿瘤迹象必须停药,以避免严重不良反应的发生。

二、治疗目标与治疗策略

传统的 IBD 治疗方案中,除了部分轻症患者对氨基水杨酸有效外,43%的 CD 和 34%的 UC 需要加用糖皮质激素来控制症状^[19],激素的短期疗效是显著的,

然而长期效果令人失望,研究显示激素诱导缓解后的一年复发率约为 43%^[20],因而激素诱导的临床缓解并不能真正预测长期的疾病预后,而黏膜愈合才是长期临床缓解的重要预测指标^[21]。GETAID 试验^[22]证实黏膜愈合率与临床活动指标和疾病严重性之间的相关性较差且激素并不能诱导黏膜愈合。由此 IBD 治疗目标也从单纯的临床症状的缓解逐渐转变为达到深度和持久的缓解和阻止疾病进展以及肠道损害^[23],从而改变疾病的自然病史。而所谓的深度愈合即包括临床症状的缓解、生物学标志物的正常和黏膜愈合^[24]。

有学者^[25]对 CD 的自然病程回顾,认为 80% CD 患者在诊断初期炎症尚不严重或无明显并发症,但 20 年以后约 80% CD 合并至少一种并发症并需要接受手术治疗。如此,接受传统升阶梯 (step-up) 治疗的患者多数在调整到真正合适的能控制其症状的药物之前可能错过了治疗的最佳时机。因而“降阶梯 (top-down)”治疗策略应运而生,即一经诊断明确就给予强效药物如单用生物制剂、免疫抑制剂或两者联用以迅速控制症状,之后逐步改用相对较弱的药物维持。儿童 CD 中有报道,与对照组相比,早期应用 6-MP 可以显著降低激素使用量并且延长维持缓解的时间^[26]。有学者^[27]更直接的对比了传统升阶梯治疗方式与降阶梯策略,结果显示,降阶梯组在治疗的第 6、12 个月时的不需要激素或手术切除的临床缓解率明显高于前者,且 24 个月时的黏膜愈合率为 73%,与传统升阶梯组 (30%) 相比有明显统计学差异。SONIC^[28]研究观察了单用 IFX、AZA 和两者联用在初发活动性 CD 患者中的疗效,第 50 周时,不需要激素维持的临床缓解率分别为 44.4%、24.1%、46.2%,第 26 周时的黏膜愈合率分别为 30%、16%、44%,由此证明初始治疗的强度越强,相应的临床结局越好,黏膜愈合率越高。然而由于经济、药物副作用等的因素限制,并且仍有部分 IBD 特别是 UC 患者可以终身处于轻症阶段,早期强效治疗对其显然为过度医疗,因而降阶梯治疗目前仍有争议。于是如何筛选出预后不良的 IBD 患者便成为众多研究的目标,发病年龄小、有肠腔狭窄/穿透的表型、合并肛周病变、广泛性病变 (病变受累肠段累计 > 100 cm)、激素依赖/抵抗、有内镜下严重病灶等被认为是预后不良的临床预测指标^[29];血清学指标如 ASCA、pANCA、抗 OmpC、抗 I²、抗 CBir1 等^[30]和基因学指标如 NOD2/CARD15 等也被证明可能预测疾病对药物的反应以及是否合并并发症等,但目前仍未应用于临床。

三、选择性用药

1. 抗生素:多用在 IBD 的感染性并发症例如腹腔

内、肝脏、肛周脓肿、各种类型瘘管、中毒性巨结肠等的抗感染治疗。除此之外可能还有另外独特的作用,例如减少肠腔内和黏附于肠腔黏膜的细菌浓度,选择性降低有害细菌与有益共生菌群的比例等^[31]。临床上,甲硝唑和环丙沙星使用最广泛,多项实验证实,甲硝唑和环丙沙星在 CD 和贮袋炎中疗效明显,但在 UC 中则尚不确切。常规剂量为甲硝唑 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,环丙沙星 500 mg bid 口服治疗,疗程根据不同情况,持续 2~52 周不等^[32]。

2. 营养支持治疗:营养不良在 IBD 患者中很常见,约 85% 的 CD 患者及 65% 的 UC 患者在确诊时存在体质质量 (BMI) 下降^[33],活动期 CD 住院患者负氮平衡者 >50%^[34],低蛋白血症者占 25%~80%。IBD 患者营养不良原因有多方面,包括饮食摄入减少、营养吸收不良、肠道流失增加、药物(尤其是糖皮质激素)、手术和感染等造成的高分解代谢等。不仅表现为蛋白质-能量营养不良, BMI 下降,严重影响 IBD 患儿的生长发育,同时也致免疫功能下降、手术伤口愈合不良、黏膜愈合缓慢,同时还常伴有微量元素、维生素的缺乏,造成骨质疏松、贫血等情况。而营养治疗特别是肠内营养 (EN) 可以减少食物中某些抗原对肠道的刺激,因其含有抗氧化物质如谷胱甘肽,维生素 A、C、E,微量元素硒、锌、铜等可以抑制肠道氧化应激反应从而调节肠道免疫反应,改变多不饱和脂肪酸 (n-6/n-3 脂肪酸) 的摄取,增强黏膜屏障功能,调节肠道微生物菌群比例^[35]等。EN 在儿童 CD 中诱导缓解率比糖皮质激素更高^[36],并且更安全无不良反应,故其作为儿童 CD 的一线治疗方案这一观点已得到公认。EN 用于成人维持缓解也在较多临床试验中获得了成功^[37]。但当存在严重恶心呕吐、肠梗阻、有难治性瘘管、重症 CD 等情况时建议暂时使用肠外营养,特别是全肠外营养 (TPN) 使肠道得到休息,回顾性研究证明其对传统治疗无效的 CD 患者的缓解率达 63%~89%^[38]。虽然目前尚无足够强的证据支持 EN 或 PN 可作为成人激素的替代治疗,但作为有效的辅助治疗是可以肯定的。

3. 益生菌:从某种程度也被认为是营养支持的一部分。宿主对内源性微生物群的异常反应所触发和持续的肠道炎症是 IBD 发病机制的一个比较流行的理论^[39],并且已有一系列临床、基础研究证实了细菌生态系统的失调与 IBD 肠道黏膜炎症之间的相关性,因而通过提供某些益生菌群调节宿主细菌来下调病理性免疫反应的设想是合理的^[40]。有学者^[41]的荟萃分析显示,大肠埃希菌 Nissle1917 对 UC 患者的诱导缓解和维持缓解的疗效均与美沙拉嗪相仿, VSL#3 可有效预防贮袋炎的急性发作和预防复发,而在 CD 中尚无临床研究

支持益生菌有效。有学者^[42]也推荐大肠埃希菌 Nissle1917 用于非活动性 UC 的维持治疗, VSL#3 用于慢性贮袋炎的维持治疗以及 UC 的诱导缓解。益生菌的作用机制较多,如通过抑制细菌黏附、转位或产生抗细菌物质来拮抗致病菌,增强上皮细胞间紧密连接和黏膜屏障功能,此外直接或间接的调节黏膜免疫系统^[40,43]。目前益生菌种类繁多,选择适合的时机和有效的菌种能更好地发挥益生菌的独到作用。

期待着随着 IBD 研究的不断深入和大规模高质量临床试验的不断开展,能有更加疗效确切的药物应用于临床。同时建议,临床医师能对病情进行全面评估,主要根据病情活动性程度和病变累及范围来制定个体化治疗策略,依照指南规范化用药,权衡利弊,最大程度发挥药物疗效同时降低其副反应,掌握最适撤药时机,唯有如此,才能使 IBD 患者受益最大化。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012 年, 广州). 中华消化杂志, 2012, 32: 796-813.
- [2] Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 601-616.
- [3] 郑家驹. 顺序性治疗途径在炎症性肠病中的应用. 中华消化杂志, 2012, 32: 872-875.
- [4] Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD008870.
- [5] Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 167-176; author reply 177.
- [6] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 112-124.
- [7] Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2011, 60: 571-607.
- [8] Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD000544.
- [9] BARON JH, CONNELL AM, KANAGHINIS TG, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*, 1962, 2: 441-443.
- [10] Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, et al. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25: 453-468.
- [11] Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45: 107-112.
- [12] Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD000067.
- [13] Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD000478.
- [14] Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's

- disease: Current management. *J Crohns Colitis*, 2010, 4: 28-62.
- [15] Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: CD003459.
- [16] Ng SC, Chan FK, Sung JJ. Review article: the role of non-biological drugs in refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33: 417-427.
- [17] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6: 644-653.
- [18] Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis*, 2007, 39: 397-408.
- [19] Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28: 674-688.
- [20] Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*, 1994, 35: 360-362.
- [21] Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2010, 138: 463-468; quiz e10-1.
- [22] Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology*, 1990, 98: 811-818.
- [23] Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut*, 2011, 60: 1754-1763.
- [24] Cohen BL, Torres J, Colombel JF. Immunosuppression in inflammatory bowel disease: how much is too much. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28: 341-348.
- [25] Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2002, 8: 244-250.
- [26] Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2000, 119: 895-902.
- [27] D'Haens G, Baert F, van AG, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*, 2008, 371: 660-667.
- [28] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1383-1395.
- [29] Cohen BL, Torres J, Colombel JF. Immunosuppression in inflammatory bowel disease: how much is too much. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28: 341-348.
- [30] Tamboli CP, Doman DB, Patel A. Current and future role of biomarkers in Crohn's disease risk assessment and treatment. *Clin Exp Gastroenterol*, 2011, 4: 127-140.
- [31] Hammer HF. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Dig Dis*, 2011, 29: 550-553.
- [32] Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*, 2004, 126: 1620-1633.
- [33] Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13: 620-628.
- [34] Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr*, 2006, 25: 260-274.
- [35] Ioannidis O, Varnalidis I, Paraskevas G, et al. Nutritional modulation of the inflammatory bowel response. *Digestion*, 2011, 84: 89-101.
- [36] Orenstein SR. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2007, 9: 205-207.
- [37] Verma S, Kirkwood B, Brown S, et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*, 2000, 32: 769-774.
- [38] 朱水津. 炎症性肠病的营养治疗. *医学综述*, 2012, 18: 3624-3626.
- [39] Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007, 448: 427-434.
- [40] 冉志华. 益生菌制剂在炎症性肠病中的应用. *中国实用内科杂志*, 2007, 27: 1414-1417.
- [41] Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45 Suppl: S139-144.
- [42] Jonkers D, Penders J, Masclee A, et al. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs*, 2012, 72: 803-823.
- [43] Hering NA, Fromm M, Schulzke JD. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics. *J Physiol*, 2012, 590: 1035-1044.

(收稿日期: 2013-05-06)
(本文编辑: 马超)