

# 他克莫司治疗溃疡性结肠炎的研究进展

张春玲<sup>1</sup>,徐硕<sup>2</sup>,王颖<sup>1</sup>(1. 北京卫生职业学院药学系,北京 102433; 2. 北京医院药学部,国家老年医学中心,药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室,北京 100730)

**摘要:**他克莫司是一种临床常用的免疫抑制剂,溃疡性结肠炎是一种慢性的非特异性炎性肠病,近年来,不断有文献报道将他克莫司应用于溃疡性结肠炎的治疗,但目前国内尚未见相关研究和系统综述。笔者检索相关文献,对他克莫司治疗溃疡性结肠炎的可能作用机制和临床研究进行了综述。细胞因子和炎性递质在溃疡性结肠炎的发生、发展中具有重要的作用,他克莫司治疗溃疡性结肠炎可能和其具有抑制T细胞增殖、抑制肠道上皮细胞的分泌、抑制细胞因子活化等药理作用有关。他克莫司治疗溃疡性结肠炎的临床研究从1998年开始,包括前瞻性研究、回顾性研究以及和抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )药物的临床比较研究等。文献研究显示,他克莫司不但对于中、重度溃疡性结肠炎的短期诱导治疗具有较为确切的疗效,和英夫利昔单抗等抗TNF- $\alpha$ 药物相当,而且对于长期维持治疗也有较大的应用价值。本研究可为他克莫司的临床新应用和溃疡性结肠炎的治疗提供参考。

**关键词:**他克莫司;溃疡性结肠炎;作用机制;临床研究

**doi:**10.11669/cpj.2019.07.002      **中图分类号:**R969.3      **文献标志码:**A      **文章编号:**1001-2494(2019)07-0521-05

## Research Advances on the Treatment of Ulcerative Colitis with Tacrolimus

ZHANG Chun-ling<sup>1</sup>, XU Shuo<sup>2</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>(1. Pharmacy Department, Beijing Health Vocational College, Beijing 102433, China; 2. Department of Pharmaceutical Science, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing Key Laboratory of Drug Clinical Risk and Personalized Medication Evaluation, Beijing 100730, China)

**ABSTRACT:** Tacrolimus, a regularly used immunosuppressant, was reported to apply on the treatment of a chronic nonspecific inflammatory bowel disease ulcerative colitis in recent years. However, no study was conducted in China, and even no review was published in domestic journals. This paper reviewed the related research progress in this area, and summarized the possible mechanism and clinical researches. Inflammatory cytokines and transmitters play important role in the occurrence and development of ulcerative colitis, and the possible mechanism for the treatment of ulcerative colitis was the inhibition of T cell proliferation, the secretion of intestinal epithelial cells, and the activation of cytokines. The clinical researches started from 1998 and included prospective studies, retrospective studies, and comparative studies with anti-TNF- $\alpha$  agents. The studies indicated that tacrolimus was not only effective in the short-term induction therapy as well as anti-TNF- $\alpha$  agents, such as infliximab, but also valuable in the long-term maintenance therapy of ulcerative colitis. This review can provide references for the new use of tacrolimus as well as the new treatment of ulcerative colitis.

**KEY WORDS:** tacrolimus; ulcerative colitis; mechanism; clinical research

他克莫司(tacrolimus, FK506)是从链霉菌属放线菌(*Streptomyces tsukubaensis*)中分离出的一种大环内酯类钙调磷酸酶抑制剂,临床上主要用于预防肝脏或肾脏移植术后的移植物排斥反应、治疗肝脏或肾脏移植术后应用其他免疫抑制药物无法控制的移植物排斥反应,是目前用于预防移植排斥反应的一线用药。他克莫司的作用机制类似于环孢素,主要作用于辅助性T细胞,抑制IL-2的合成,同时还可抑制IL-2受体的表达,但不影响抑制性T细胞的活化。其抑制T淋巴细胞增殖反应的作用比环孢素强50~100倍<sup>[1]</sup>。

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性的非特异性炎性肠病,病变部位主要局限于结肠黏膜和黏膜下层<sup>[2]</sup>。迄今为止,对于溃疡性结肠炎确切的病因及发病机

制,学术界还没有一个明确的结论。目前的主流理论认为UC的发生可能是外源性物质引起的宿主反应、基因和免疫三者相互作用的结果<sup>[3-4]</sup>。而UC发生的免疫学机制,以免疫调节异常导致的组织损伤持续放大学说最受关注<sup>[5]</sup>。该学说认为,外源性物质作用于黏膜免疫活性细胞(包括T淋巴细胞、B淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、NK细胞、肥大细胞等),刺激免疫细胞产生细胞因子,造成促炎与抗炎因子的失调,从而引发UC的发生与发展<sup>[6]</sup>。临床上,根据疾病的发展程度,将UC分为轻度、中度和重度。目前,轻度UC的一线临床用药为柳氮磺胺吡啶,中重度或柳氮磺胺吡啶不敏感的UC则常采用糖皮质激素进行治疗,其他治疗药物还包括对氨基水杨酸钠、英夫利昔单抗、环孢素、巯基嘌呤等,

作者简介:张春玲,女,高级讲师      研究方向:社会药学      Tel:(010)63209077      E-mail:bwzhangchunling@163.com

近年来,他克莫司作为替代药物在这一领域的临床研究越来越多,引起了广泛关注<sup>[7,9]</sup>。

目前,对于他克莫司治疗 UC 的研究国外已有较多文献报道,但国内文献既未见相关研究,也没见相关系统综述。笔者通过回顾他克莫司治疗 UC 的研究进展,从作用机制、临床研究等方面进行系统综述,为他克莫司的临床新应用和 UC 的临床治疗提供参考。

## 1 他克莫司治疗 UC 的可能作用机制

细胞因子和炎性递质在 UC 的发生、发展中具有重要的作用。研究发现<sup>[2,4,5,7]</sup>,活动期 UC 肠上皮细胞的变化可改变免疫反应及淋巴细胞群,导致 T 细胞及 B 细胞产生 IgG 增多。当黏膜免疫系统受到激活,肠组织与血循环内 IL-1、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  细胞因子明显增加,其增加程度与疾病呈正相关。IL-1、IL-2、IL-6 在传递信息,激活与调节免疫细胞,介导 T、B 细胞活化、增殖及炎症反应中起重要作用;TNF- $\alpha$  是由激活的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞分泌,具有诱导 T 细胞毒性,参与免疫调节及引起组织炎症等生理功能。

他克莫司恰好具有抑制 T 细胞增殖、抑制肠道上皮细胞的分泌、抑制细胞因子活化等药理作用<sup>[10]</sup>,所以能针对性地拮抗 UC 的发生,这就是其治疗 UC 的可能作用机制和理论基础。其可能路径如下:①他克莫司进入细胞后可与细胞性蛋白质(FKBP12)相结合,形成复合物<sup>[11]</sup>,该复合物能使钙调磷酸酶失活,从而抑制下游细胞核转录因子-活化 T 细胞核因子(NFAT)介导的 IL-2 基因的转录<sup>[12]</sup>;②他克莫司抑制肠道上皮细胞、NKT 细胞的分泌以及 NF- $\kappa$ B 因子的活化。肠道上皮细胞能够分泌许多促炎细胞因子和趋化因子<sup>[13]</sup>,而活化的 NF- $\kappa$ B 可以调节 IL-1、IL-2、IL-6、IL-10、IL-12、TNF- $\alpha$  的分泌及黏附因子 ICAM-1 的表达<sup>[14-15]</sup>,从而引起炎症反应。

## 2 他克莫司治疗 UC 的临床研究

### 2.1 前瞻性研究

早在 1998 年,Fellermann 等<sup>[16]</sup>就开展了他克莫司治疗激素不敏感的急性炎症性肠病的前瞻性临床实验研究,在总共 11 个病例中包含了 6 例重度 UC 患者。这 6 例患者尽管都在接受激素(泼尼松)治疗,并联合应用了 5-氨基水杨酸、硫唑嘌呤等药物,但症状始终没有缓解,患者停止其他药物,统一改为静脉输注他克莫司 0.01~0.02 mg·kg<sup>-1</sup>同时口服激素 1 mg·kg<sup>-1</sup>,7 d 后改为口服他克莫司 0.1~0.2 mg·kg<sup>-1</sup>同时口服激素 1 mg·kg<sup>-1</sup>,激素剂量根据症状改善情况逐步消减,等激素完全停止后又对他克莫司的口服剂量进行逐步消减。他克莫司最长口服 16 个月,平均 7 个月。结果显示,在他克莫司注射给药期间,4 例患者的症状完全缓解,1 例中度缓解,1 例实验期间做了直肠切除术。他克莫司口服给药期间,1 例在 5 个月复发,2 例分别在 6、7 个月加重。该研究只是一个初步的前瞻性开放研究,样本量较少,而且 UC 也不是唯一的临床病症,但由于开展得比较早,具有一定的指导意义。

为了进一步比较注射和口服他克莫司对 UC 的有效性和安全性,Fellermann 等<sup>[17]</sup>在 2002 年的后续研究中扩大了研究的样本量,入组了 38 例 UC 患者(33 例重度、5 例中度),注射组( $n=18$ )注射给予他克莫司 0.01~0.02 mg·kg<sup>-1</sup>,14 d 后改为口服 0.1~0.2 mg·kg<sup>-1</sup>;口服组( $n=20$ )一直口服他克莫司 0.1~0.2 mg·kg<sup>-1</sup>;期间同时给予激素、硫唑嘌呤、巯基嘌呤,缓解后激素逐步减量;治疗期平均为 7.6 个月,平均观察期为 16.2 个月。结果显示,14 d 后有 18 例症状改善,1 个月后有 13 例完全缓解。口服组和注射组疗效和安全性相当,不良反应都较轻,主要为震颤、高血糖、高血压和感染。Hogenauer 等<sup>[18]</sup>也曾比较过口服他克莫司和注射环孢素对 UC 的疗效,研究结果类似,认为口服他克莫司是一个有效替代方案,所以之后的研究多以口服作为给药途径。

第一个随机、双盲、对照的临床试验出现在 2006 年。Ogata 等<sup>[19]</sup>将 65 例 UC 重症患者(最终完成实验的有效病例 60 例)随机分为 3 组,高浓度组、低浓度组和安慰剂组。高浓度组、低浓度组初始剂量 0.1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>分 2 次口服,根据血药浓度调整剂量,使高、低剂量组用药后 12 h 的血药浓度分别维持在 10~15 和 5~10 ng·mL<sup>-1</sup>。双盲治疗周期为 2 周,揭盲后 58 例患者继续治疗 8 周。结果显示,2 周后,高浓度组、低浓度组、安慰剂组疾病活动指数(disease activity index,DAI)改善比例(改善程度 $\geq 4$ 分)分别为 68.4%、38.1%和 10%,高浓度组中 20% 的患者出现临床缓解、78.9% 患者出现黏膜愈合;10 周后,安慰剂组 DAI 改善比例大幅上升至 57.9%,高浓度组、低浓度组则分别为 57.9%和 50.0%,但给药组,特别是高浓度组的肠道蠕动、便血、肠镜检查结果等参数的改善上要显著好于安慰剂组。因此研究建议血药浓度维持在 10~15 ng·mL<sup>-1</sup>治疗 2 周。不良反应主要包括手指震颤、头疼等。

时隔 6 年,Ogata 课题组<sup>[20]</sup>又对口服他克莫司安全性和有效性进行了一项多中心的临床研究,同样采用随机、双盲、对照的实验设计。研究纳入 62 例不住院 UC 患者,分为给药组(他克莫司血药浓度维持在 10~15 ng·mL<sup>-1</sup>)和安慰剂组,研究设计类似于上一个研究。结果显示,2 周和 12 周后,给药组临床缓解率和黏膜愈合率等指数均好于安慰剂组,激素剂量也能大幅降低,恶心、头疼、麻木感、痛经等不良反应都比较轻微。

2008 年,Yamamoto 等<sup>[21]</sup>对他克莫司治疗 UC 的长期预后进行了研究。纳入难治性 UC 患者 27 例,口服给予他克莫司 0.1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(4 例先静脉给药再转换为口服给药),调整剂量,使诱导缓解期间的血药浓度维持在 10~15 ng·mL<sup>-1</sup>,临床缓解后,血药浓度维持在 5~10 ng·mL<sup>-1</sup>,平均治疗时间 11 个月(1~39 个月),平均随访时间 17 个月(2~65 个月),采用 Truelove Witts 评分法评价临床疗效。结果显示,30 d 的临床起效率(clinical response)为 77.8%,临床缓解率(clinical remission)为 70.4%;使用激素的 19 例患者中,有 18 例停止使用或用量逐渐减少;65 个月无需切除结肠比例约为 62.3%;主要不良反应包括震颤(25.9%)、肾

功能损害(18.5%)、感染性疾病(14.8%)、潮热(11.1%)等,未见致命性不良反应。

鉴于之前的研究都同时应用了激素,2013年,Inoue等<sup>[22]</sup>考察了不用激素时他克莫司治疗UC的有效性。实验纳入活动期的中、重度UC患者10例,空腹口服他克莫司 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,调整剂量,使诱导缓解期间的血药浓度维持在 $10\sim 15\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,临床缓解后,血药浓度维持在 $5\sim 10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,采用Lichtiger评分法,对不良反应的发生率和长期疗效进行评估。结果显示,他克莫司治疗4周、12周的临床缓解率分别为72.7%和90%,平均随访10.4个月,临床缓解率维持在72.7%;治疗期间,患者的血清肌酐和血糖水平没有显著升高。这个研究表明,排除激素因素,他克莫司对UC也是安全和有效的。

在上述研究的基础上,近几年的研究也在不断涌现。Kawakami等<sup>[23]</sup>通过一项前瞻性、多中心、观察性研究,对他克莫司在快速诱导治疗溃疡性结肠炎中的作用进行评价。纳入49例激素难治性UC患者,口服他克莫司每日1次,每次 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,调整剂量使前2周的血药浓度水平为 $10\sim 15\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,采用Lichtiger's临床活动指数(clinical activity index, CAI)进行评价。结果显示,2周和4周的临床缓解率分别为31.4%和75.6%,治疗耐受性良好。

## 2.2 回顾性研究

随着他克莫司治疗UC在临床的逐步应用,回顾性研究也开始出现,但早期的回顾性研究往往不是单纯地针对UC的研究,而是针对炎症性肠病的研究。2006年,Baumgart等<sup>[24]</sup>对他克莫司治疗激素依赖型炎症性肠病的疗效和安全性进行回顾研究,其中就包含了40个UC病例。平均治疗期为25.2个月,长期平均随访期达39个月,结果发现,他克莫司对难治性炎症性肠病是安全有效的。Benson等<sup>[25]</sup>采用单中心经验研究方法,纳入32例难治性UC与15例Crohn's病患者,口服给予他克莫司 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 分2次服药,调整剂量使血药浓度维持在 $10\sim 12\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,结果显示,29周的UC临床起效率为68.75%,临床缓解率为9.37%。

从2013年开始出现较多的专门针对他克莫司治疗UC的回顾性分析研究。德国学者Schmidt等开展了一项针对他克莫司短期治疗中、重度UC的有效性和安全性的回顾性研究<sup>[26]</sup>,纳入来自3个中心的UC患者共130例,其中全结肠炎75例,左半结肠炎35例,直肠炎18例,炎症部位不明2例,采用口服他克莫司 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (少量患者先注射给予 $0.01\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,但很快转换为口服),巯唑嘌呤和巯基嘌呤等之前服用的药品继续服用,激素用量根据个体差异逐步减量。12周后,用于评价UC疾病活动程度的Lichtiger评分中位数由13降到3,临床缓解率达到72%,嘌呤硫醇类药物同时使用能提高短期缓解率。

Ikeya等<sup>[27]</sup>回顾了2009~2013年间的44例应用他克莫司治疗的UC患者。起始剂量为他克莫司 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 分2次口服,必要时调整剂量使血药浓度保持在 $10\sim 15\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,临床缓解的患者则维持血药浓度保持在 $5\sim 10$

$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。治疗12周后,临床起效率86.4%,临床缓解率65.9%;27例同时使用激素的患者有21例停止了使用,平均激素用量从 $27.5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 下降到 $3.2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ;黏膜修复率43.8%,在临床缓解患者中的修复率为60.9%。中、长期维持治疗中,6、12、24个月的无复发率分别为66%、56%和50%。Miyoshi等<sup>[28]</sup>也对中、长期维持治疗开展过类似的回顾性研究,其研究结果也基本相同。由此可见,口服他克莫司在UC的中长期维持治疗也具有临床价值。

Boschetti等<sup>[29]</sup>对门诊难治性UC患者口服他克莫司12周诱导后(血药浓度 $10\sim 15\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )进行维持治疗(血药浓度水平 $5\sim 10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )的情况进行回顾性分析。30例患者中,治疗4周的临床缓解率为47%,起效率为70%,1年治疗中的总体不良事件为14例(46%),主要为手指震颤和泌尿系感染。同样,Hiraoka等<sup>[30]</sup>纳入门诊难治性UC患者24例,口服给予他克莫司 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 分2次给药,根据血药浓度调整剂量,结果显示,临床总起效率和缓解率为79%,7例患者出现不良事件(4例恶心,2例头痛,1例血清肌酐水平升高),但均能坚持继续治疗。

Olmedo-Martín等<sup>[31]</sup>则回顾分析了口服他克莫司治疗中、重度难治性UC的中、长期疗效及安全性。纳入34例患者,以Lichtiger指数评分法进行评价,评分 $<3$ 被定义为临床缓解,评分 $<10$ 且降低值 $>3$ 被定义为临床有效。结果显示,6个月的总临床缓解率和有效率为82%;在平均65个月随访期间,7例患者需接受结肠切除术,9例患者需要用英夫利昔单抗治疗。Kaplan-Meier分析显示,54个月内,75%的患者无需结肠切除术和额外序贯抢救治疗,53%的患者出现不良反应,但无需停止治疗,也未发现严重感染。

Kawamura等<sup>[32]</sup>报告了5例老年患者口服他克莫司治疗难治性UC而导致他克莫司血药浓度升高的案例。研究对象为5名65岁患有难治性UC的患者,在他克莫司治疗开始时,中位病程3个月,UC类型为全结肠炎4例,左侧结肠炎1例。在2例患者中使用标准诱导疗法,剂量为 $0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,其余3例患者采用快速诱导治疗,剂量为 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。1周后,4例患者的血药浓度超过目标浓度 $15\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。2周后,患者CAI和内镜指标均有好转,并有2例患者完全缓解。研究结果表明,在老年难治性UC患者中,他克莫司作为缓解诱导治疗是有效的,但由于老年患者他克莫司血药浓度容易升高,因此需要经常监测以剂量。

## 3 他克莫司和抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )药物的临床比较研究

近年来,以英夫利昔单抗和阿达木单抗为代表的抗TNF- $\alpha$ 药物在UC的治疗中得到广泛的应用。Yamamoto等<sup>[33]</sup>对他克莫司和抗TNF- $\alpha$ 药物治疗UC进行了比较研究,纳入100例类固醇依赖性或非依赖性中重度活动性UC患者,50例患者接受口服他克莫司 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗,另50例接受抗TNF- $\alpha$ 药物治疗(英夫利昔单抗40例,阿达木单抗10例)。结果显示,12周后他克莫司组与抗TNF- $\alpha$ 药物组的

临床缓解率分别为 40% 和 28% ; 两者均为治疗中、重度活动性 UC 安全有效的药物, 对于急性重症 UC 患者, 推荐使用他克莫司, 抗 TNF- $\alpha$  药物更适用于不太严重的 UC; 有必要进一步通过随机对照试验对结果进行确认。

部分学者对他克莫司和抗 TNF- $\alpha$  药物治疗 UC 进行了回顾性比较研究。Endo 等<sup>[34]</sup>对比了他克莫司和英夫利昔单抗治疗的短期和长期疗效和安全性, 他克莫司组 (47 例) 同时服用他克莫司和巯基嘌呤, 他克莫司起始剂量为  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  分 2 次服用, 之后根据血药浓度调整剂量, 巯基嘌呤则根据白细胞计数 (每微升维持在 3 000 ~ 5 000 个) 调整剂量, 3 个月后, 对于临床未缓解患者继续使用, 对于临床缓解患者停止使用他克莫司, 单纯接受巯基嘌呤治疗; 英夫利昔单抗组 (48 例) 分别在第 0、2、6 周注射给予  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 维持治疗为每 8 周注射给予  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 巯基嘌呤给药同他克莫司组, 临床缓解患者根据医生的决定停止使用英夫利昔单抗, 单纯接受巯基嘌呤治疗。结果显示, 2 个月时, 两组在结肠切除率 (14.9% vs 8.3%)、临床缓解率 (55.3% vs 68.8%)、临床起效率 (68.1% vs 81.3%) 方面无显著差异, 提示两组在短期治疗中无明显差别; 在最长 18 个月的考察中, 他克莫司组的复发率要高于英夫利昔单抗组, 他克莫司的不良事件较多, 但两组在严重不良事件方面无差异, 提示他克莫司长期预后不如英夫利昔单抗。其他的针对他克莫司和英夫利昔单抗的短期对比研究结果也类似。Nuki 等<sup>[35]</sup> 纳入 46 例 UC 患者, 他克莫司组 21 例, 英夫利昔单抗组 25 例, 10 周后, 两组的临床缓解率 (67% vs 76%) 和临床起效率 (86% vs 92%) 无差异, 在 41 例临床治疗起效的病例中, 两组间出现复发的风险也无差异。虽然未观察到严重的不良事件, 但使用他克莫司治疗的不良事件发生率高于使用英夫利昔单抗治疗的患者。Matsumoto 等<sup>[36]</sup> 在一项基于内镜检查结果的单中心、开放标签队列研究中也显示, 12 周时他克莫司组和抗 TNF- $\alpha$  药物组 (英夫利昔单抗和阿达木单抗) 的临床缓解率 (55% vs 57%) 无统计学差异。

对于他克莫司和英夫利昔单抗的有效性和安全性比较还有相关综述和 Meta 分析的报告。Takeuchi 等<sup>[37]</sup> 对 5 项研究进行综述, 提示他克莫司和英夫利昔单抗的严重不良事件发生率无显著差异, 短期临床缓解率、有效率和结肠切除率也相似。他克莫司通常在 12 周被撤回, 因此长期疗效往往难以评价, 而英夫利昔单抗组的大多数患者能够维持长期的临床缓解。Liu 等<sup>[38]</sup> 的 Meta 分析纳入 6 项研究, 438 例患者, 结果也提示短期治疗中他克莫司和英夫利昔单抗在临床起效率 (72.1% vs 76.9%)、临床缓解率 (52.4% vs 48.8%)、3 个月结肠切除率 (10.1% vs 12.4%) 之间均无显著差异, 他克莫司的不良事件多于英夫利昔单抗, 但两者都是治疗中、重度 UC 的安全有效药物。

#### 4 结 语

UC 因其长期性和复发性给患者带来了巨大的痛苦, 探索其治疗用药一直是医学界的热点。从国外的研究进展来

看, 他克莫司不但对于中、重度 UC 的短期诱导治疗具有较为确切的疗效, 和英夫利昔单抗等抗 TNF- $\alpha$  药物相当, 而且对于长期维持治疗也有较大的应用价值。目前, 他克莫司治疗 UC 的新适应证已在日本获批, 欧美国家也在不断开展相关研究, 其应用前景值得期待。国内虽还未见相关报道, 期望国内医学界也尽快开展相关研究, 为 UC 的治疗和他克莫司的新应用提供依据。

#### REFERENCES

- [1] LI J. *Clinical Pharmacology* (临床药理学) [M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 390-391.
- [2] BAUMGART D C, SANDBORN W J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies [J]. *Lancet*, 2007, 369(9573): 1641-1657.
- [3] ELLINGHUS D, BETHUNE J, PETERSEN B S, et al. The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis—status quo and beyond [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 50(1): 13-23.
- [4] CONRAD K, ROGGENBUCK D, LAASS M W. Diagnosis and classification of ulcerative colitis [J]. *Autoimmu Rev*, 2014, 13(4-5): 463-466.
- [5] HANAI H, IIDA T, IKEYA K, et al. A new paradigm in ulcerative colitis: regulatory T cells are key factor which induces/exacerbates UC through an immune imbalance [J]. *Mol Immuno*, 2013, 54(2): 173-180.
- [6] DE T L, DI N A, MAGAGNA S, et al. Altered chemokine signalling in endothelial progenitor cells from acute ulcerative colitis patients [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015(45): 843980.
- [7] PARK S C, JEEN Y T. Current and emerging biologics for ulcerative colitis [J]. *Gut & Liver*, 2015, 9(1): 18-27.
- [8] RENNA S, COTTONE M, ORLANDO A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(29): 9675-9690.
- [9] MEIER J, STURM A. Current treatment of ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(27): 3204-3212.
- [10] MILLER J L, ERICSON S G. Cyclosporin A and tacrolimus (FK506) differentially alter T-cell receptor expression *in vivo* [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2007, 29(1): 105-118.
- [11] NAKANOT K, ANDOH T, TAYAMA M, et al. Effects of topical application of tacrolimus on acute itch-associated responses in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(4): 752-754.
- [12] YU J, HE S, LIU P, et al. Interleukin21 promotes the development of ulcerative colitis and regulates the proliferation and secretion of follicular T helper cells in the colitides microenvironment [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1049-1056.
- [13] VAN DIEREN J M, VAN DER WOUDE C J, LAMBERS M E H, et al. Possible mechanism of action of tacrolimus in IBD: inhibition of NKT cell-and intestinal epithelial cell-activation [J]. *Eur J Gastroen Hepat*, 2006, 18(1): A28.
- [14] VAN DIEREN J M, KUIPERS E J, SAMSOM J N, et al. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD [J]. *Inflammy Bowel Dis*, 2006, 12(4): 311-327.
- [15] MIZOSHITA T, TANIDA S, TSUKAMOTO H, et al. Colon mucosa exhibits loss of ectopic MUC5AC expression in patients with ulcerative colitis treated with oral tacrolimus [J]. *ISRN Gastroenterol*, 2013, 2013: 1-7.
- [16] FELLERMANN K, LUDWIG D, STAHL M, et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506) [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998,

- 93(10):1860-1866.
- [17] FELLERMANN K, TANKO Z, HERRLINGER K R, *et al.* Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506)[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2002, 8(5):317-324.
- [18] HOGENAUER C, WENZL H H, HINTERLEITNER T A, *et al.* Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(4):415-423.
- [19] OGATA H, MATSUI T, NAKAMURA M, *et al.* A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis[J]. *Gut*, 2006, 55(9):1255-1262.
- [20] OGATA H, KATO J, HIRAI F, *et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(5):803-808.
- [21] YAMAMOTO S, NAKASE H, MIKAMI S, *et al.* Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(5):589-597.
- [22] INOUE T, MURANO M, NARABAYASHI K, *et al.* The efficacy of oral tacrolimus in patients with moderate/severe ulcerative colitis not receiving concomitant corticosteroid therapy[J]. *Intern Med*, 2013, 52(1):15-20.
- [23] KAWAMI K, INOUE T, MURANO M, *et al.* Effects of oral tacrolimus as a rapid induction therapy in ulcerative colitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(6):1880-1886.
- [24] BAUMGART D C, PINTOFFL J P, STURM A, *et al.* Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease-a long-term follow up[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(5):1048-1056.
- [25] BENSON A, BARRETT T, SPARBERG M, *et al.* Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease;a single center experience[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(1):7-12.
- [26] SCHMIDT K J, HERRLINGER K R, EMMRICH J, *et al.* Short-term efficacy of tacrolimus in steroid-refractory ulcerative colitis-experience in 130 patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(1):129-136.
- [27] IKEYA K, SUGIMOTO K, KAWASAKI S, *et al.* Tacrolimus for remission induction in ulcerative colitis; mayo endoscopic subscore 0 and 1 predict long-term prognosis[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(5):365-371.
- [28] MIYOSHI J, MATSUOKA K, INOUE N, *et al.* Mucosal healing with oral tacrolimus is associated with favorable medium-and long-term prognosis in steroid-refractory/dependent ulcerative colitis patients[J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(12):e609-e614.
- [29] BOSCHETTI G, NANCEY S, MOUSSATA D, *et al.* Tacrolimus induction followed by maintenance monotherapy is useful in selected patients with moderate-to-severe ulcerative colitis refractory to prior treatment[J]. *Dig Liv Dis*, 2014, 46(10):875-880.
- [30] HIRAOKA S, INOKUCHI T, TAKEI D, *et al.* Tacrolimus therapy for outpatients with refractory ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4):870-871.
- [31] OLMEDO-MARTÍN R V, AMO-TRILLO V, GONZÁLEZ-GRANDE R, *et al.* Medium to long-term efficacy and safety of oral tacrolimus in moderate to severe steroid refractory ulcerative colitis[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2017, 109(8):559-565.
- [32] KAWAMURA H, MATSUMOTO S, NAKAMURA N, *et al.* Rapid induction therapy with oral tacrolimus in elderly patients with refractory ulcerative colitis can easily lead to elevated tacrolimus concentrations in blood;a report of 5 cases[J]. *Am J Case Rep*, 2017, 18:405-409.
- [33] YAMAMOTO T, SHIMOYAMA T, UMEGAE S, *et al.* Tacrolimus vs anti-tumor necrosis factor agents formoderately to severely active ulcerative colitis;a retrospective observational study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(6):705-716.
- [34] ENDO K, ONODERA M, SHIGA H, *et al.* A comparison of short-and long-term therapeutic outcomes of infliximab-versus tacrolimus-based strategies for steroid-refractory ulcerative colitis[J]. *Gastroenterol Res Prac*, 2016, 2016:1-11.
- [35] NUKI Y, ESAKI M, ASANO K, *et al.* Comparison of the therapeutic efficacy and safety between tacrolimus and infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis;a single center experience[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(6):700-705.
- [36] MATSUMOTO S, KAWAMURA H, NISHIKAWA T, *et al.* Tacrolimus versus anti-tumor necrosis factor agents for steroid-refractory active ulcerative colitis based on the severity of endoscopic findings;a single-center, open-label cohort study[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2017, 10:249-258.
- [37] TAKEUCHI K, SHIMOYAMA T, YAMAMOTO T. Comparison of safety and efficacy of tacrolimus versus infliximab for active ulcerative colitis[J]. *Dig Dis*, 2018, 36(2):106-112.
- [38] LIU Y J, FAN H, ZHEN W W, *et al.* Pooled analysis of the comparative efficacy between tacrolimus and infliximab for ulcerative colitis[J]. *Medicine*, 2018, 97(32):1-7.

(收稿日期:2018-11-09)