

溃疡性结肠炎的药物治疗研究进展

范治国*(重庆北部新区第一人民医院,重庆 401121)

中图分类号 R969.3;R975*.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)46-4387-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.24

摘要 目的:为溃疡性结肠炎(UC)的药物治疗提供参考。方法:查阅国内外文献,对UC的药物治疗研究进展作一综述。结果与结论:UC是直肠和结肠的一种慢性非特异性炎症,病因尚不清楚。其药物治疗主要以氨基水杨酸制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂为主,近年来中药和生物方法在UC治疗中也取得一定进展。根据患者病情合理选择治疗方案,中西医结合、多途径给药对UC患者的治疗具有重要价值。

关键词 溃疡性结肠炎;药物治疗;生物学疗法;进展

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)作为一种病因尚不十分明确的慢性非特异性炎症,好发于青少年和中年人,发病机制可能是遗传易感性、环境因素、免疫系统紊乱等多因素相互作用结果^[1]。临床主要表现为腹泻、腹痛、黏液脓血便。病变位于大肠,呈连续性弥漫性分布,甚至累及全结肠及末段回肠,如长期得不到良好治疗还可发生癌变,UC患者结肠癌的发病风险高出正常人2.4倍^[2]。临床研究发现免疫因素和各类炎症介质在UC的发病中起着重要作用,因此抗炎和免疫调节是目前治疗的主要方法。近年来随着研究的不断深入,中药和各类生物制剂逐渐应用到临床治疗当中,对UC的治疗起到了重要的作用。笔者查阅国内外的文献,对UC的药物治疗研究进展作一综述。

1 氨基水杨酸制剂

氨基水杨酸制剂是轻、中度UC或重度经糖皮质激素治疗已缓解的患者的一线用药。UC患者病变部位活检提示,前列腺素E₂、花生四烯酸及其代谢产物、白三烯B₄(LTB₄)等炎症介质均升高。5-氨基水杨酸(5-ASA)作为UC的一线用药,通过抑制前列腺素的合成,干扰花生四烯酸、LTB₄等炎症介质的合成和释放来抑制和减轻炎症反应,还可以通过清除氧自由基、抑制肠系膜脂肪酸过氧化进一步提高治疗效果。临床常用的5-ASA制剂包括美沙拉嗪(Mesalazine)、奥沙拉嗪(Olsalazine)、巴柳氮(Balsalazine)等,可以有效克服5-ASA口服经上消化道过早吸收、病变部位有效浓度低的缺点,提高药物生物利用度。

1.1 柳氮磺胺吡啶(SASP)

SASP是由5-ASA和磺胺吡啶(SP)结合生成,是治疗UC的常规用药,能大部分到达结肠,进而被分解为5-ASA和SP。SP充当载体作用,分解后5-ASA直接与肠黏膜接触而发挥抗炎作用,对于轻、中度UC患者和重度经糖皮质激素治疗已缓解的患者具有良好效果。大剂量使用患者会出现恶心、呕吐、男性不育、粒细胞减少、自身免疫性溶血和再生障碍性贫血等严重并发症。临床常规用量为4 g/d,分4次口服,待完全缓解后仍以2 g/d的剂量长期维持治疗。

1.2 5-氨基水杨酸衍生物

*副主任药师。研究方向:医院药学、临床合理用药。电话:023-61212822。E-mail: fzg716716@yeah.net

5-ASA衍生物的疗效与SASP相仿,不存在统计学差异,优点是药品不良反应明显减少^[3]。目前临床广泛使用的包括美沙拉嗪、奥沙拉嗪、巴柳氮等。

1.2.1 美沙拉嗪。美沙拉嗪作为一种5-ASA化合物,是治疗轻、中度UC的一线用药,用于UC的诱导和维持治疗。美沙拉嗪在肠道细菌的作用下分解产生SASP,进而抑制肠黏膜释放白三烯、抑制白细胞产生和释放炎症介质、清除活性氧等损伤因子而发挥抗炎作用^[4]。临床上有多种美沙拉嗪制剂,主要区别在于活性美沙拉嗪到达肠道的方式不同。与SASP相比,美沙拉嗪的疗效和患者依从性方面优于SASP。对于轻度UC患者,2.4 g/d剂量即能达到理想效果。Siegel CA等^[5]的一个为期6周的双盲随机对照试验,研究不同剂量美沙拉嗪对轻、中度活动期UC的疗效。治疗3周后,试验组(4.8 g/d)活动性UC患者肠黏膜愈合率为65%,对照组(2.4 g/d)为58%,试验组虽高于对照组,但差异无统计学意义($P=0.219$);6周后,试验组达到80%,明显高于对照组68%($P=0.012$)。研究显示美沙拉嗪对轻、中度活动性UC疗效确切,而且具有很好的耐受性,口服美沙拉嗪4.8 g/d与常规2.4 g/d相比,可以提高中度活动性UC的治愈率,未见明显的临床不良反应,患者生活质量也得到一定提高^[6-8]。

1.2.2 奥沙拉嗪。奥沙拉嗪是以活性成分5-ASA替代SASP中无活性的磺胺吡啶,有效成分含量较高,胃、小肠分解吸收少,到达结肠药物浓度高,提高了局部药物浓度,降低了不良反应发生率。口服和灌肠效果均优于SASP。常规使用奥沙拉嗪口服3 g/d与SASP 4 g/d治疗4周后对比研究显示,两种药物治疗效果相近,但奥沙拉嗪的不良明显低于SASP组,适合长期维持治疗的患者,使用奥沙拉嗪灌肠治疗也取得较好疗效^[9]。缓解期的维持治疗常采用1 g/d进行,对于近期复发或合并直肠炎的患者建议采用2 g/d剂量维持治疗。

1.2.3 巴柳氮。巴柳氮属于5-ASA的前药,在结肠内偶氮还原酶的作用下分解释放出5-ASA,后者发挥抗炎的治疗效果,其作用效果与SASP相似。与SASP相比,巴柳氮的副作用明显减少,但二者在疗效和安全性方面不存在统计学差异^[4]。Green JRB等^[10]比较了巴柳氮(6.75 g/d)与对照组美沙拉嗪(2.4 g/d)在急性UC中的作用,通过第4、8、12周对比显示,巴柳氮在患者症状缓解和提高生活质量方面均优于美沙拉嗪

组,巴柳氮的起效更快^[6,10]。Levine DS等^[11]的研究也证实了这点,对于急性UC高剂量口服6.75 g/d巴柳氮与2.4 g/d相比起效更快、疗效更好,在耐受性和安全性方面没有明显差异。

1.3 4-氨基水杨酸

4-氨基水杨酸是5-氨基水杨酸的异构体,在UC的治疗上与5-ASA有同样的疗效,温忠慧等^[12]用1 g/d 4-ASA灌肠治疗UC与2 g/d SASP对照研究,治疗4周后两组疗效基本相同。

2 糖皮质激素类

肾上腺糖皮质激素适用于对氨基水杨酸制剂疗效不佳的轻、中度患者,对重度患者和急性爆发性患者效果较好。糖皮质激素能抑制前列腺素E、花生四烯酸、白三烯等炎症介质的形成和释放,降低机体炎症反应,同时能够调节机体免疫功能,进而缓解症状。使用糖皮质激素治疗,约50%的患者可达到完全缓解,30%部分缓解,10%左右的患者对治疗不敏感,长期来看可以大大降低患者死亡率。

糖皮质激素可以通过口服、静脉注射和灌肠等多种方式给药。对于轻、中度UC患者,优选口服泼尼松40~60 mg/d,2~4周后逐渐减量;重症患者先给予氢化可的松300~400 mg/d或甲泼尼龙40~60 mg/d静脉滴注,5~7 d后改为口服治疗,病情缓解后逐渐减量直至停用,减量过程中同时使用氨基水杨酸类替代激素维持治疗,维持治疗期间无需使用糖皮质激素。大剂量口服糖皮质激素对全身的副作用较大,会使患者出现满月脸、感染、瘀斑、多毛症等,长期使用还会引起高血压、糖尿病、股骨头坏死、白内障、青光眼等严重并发症。局部用药不仅可以减少其副作用,而且可以使药物与病灶直接接触,提高病灶局部药物的浓度和作用效果。新的类固醇激素如布地奈德(Budesonide)、二丙酸倍氯米松(Beclomethasone dipropionate)等,与传统类固醇激素相比效果更好,全身副作用更小,通过灌肠给药具有明显疗效。溃疡性结肠炎病变主要累及大肠,对于局限在直肠、乙状结肠的患者,局部应用布地奈德或二丙酸倍氯米松灌肠治疗效果良好。对于近端结肠受累或病变较广泛者,单独局部灌肠治疗效果有限,口服药物联合灌肠治疗疗效明显优于单独方式,具有重要价值^[13]。

3 免疫抑制剂

溃疡性结肠炎的发病与机体自身免疫功能紊乱相关。免疫抑制剂主要用于激素依赖性或激素难治性UC患者。6-巯嘌呤(6-MP)和其前体药物硫唑嘌呤(AZA)同属嘌呤抗代谢药物,主要通过抑制细胞免疫反应而发挥治疗作用。使用该类药物可以减少糖皮质激素类药物的用量,但由于其毒性较大,对骨髓造血功能和肾功能等影响严重,在临床上大剂量应用受到一定限制。对这类患者治疗剂量常为AZA 2.0~3.0 mg/(kg·d),6-MP 1.0~1.5 mg/(kg·d),在使用要注意监测,防止出现严重毒性反应。

巯基嘌呤甲基转移酶(TPMT)表型和基因型与6-MP的毒性具有相关性^[13],临床使用前筛查6-MP的遗传多态性对于合理选择使用剂量具有指导意义,可以防止发生骨髓抑制等严重副作用。Mahadevan U^[14]建议,TPMT活性正常患者使用标准剂量AZA和6-MP治疗,中间活性患者接受标准剂量的一半,而对于没有TPMT活性患者的不建议接受此类治疗。

Paoluzi OA等^[15]研究发现,对于不能耐受和抗AZA的患者可以换用甲氨蝶呤(MTX)12.5 mg/周治疗,60%患者能达到临床缓解,40%患者能得到改善。UC急性发作使用糖皮质激素无效者,可使用环孢素4 mg/d治疗,大部分患者可得到缓解,避免手术治疗。

他克莫司(Tacrolimus)是一种大环内酯类免疫抑制剂,治疗难治性UC的诱导缓解率约50%,约35%患者可得到部分缓解。口服和静脉注射均可取的较好疗效。常见的不良反应主要有震颤、高血压、高血糖、感染等,但都很少见,特别是肾功能损害,非常罕见^[16]。

4 抗菌药物

溃疡性结肠炎患者肠道菌群失调,对于轻、中度UC患者,在没有确定合并感染的情况下不应该使用抗菌药物。对于重症患者,特别是急性爆发性患者,在常规治疗的同时,适当口服抗菌药物对治疗具有积极意义。常规使用的抗菌药物包括甲硝唑、环丙沙星、妥布霉素、氯霉素等。对于活动期UC,短期使用抗菌药物可以提高诱导缓解率,但长期使用对UC的诱导和维持缓解与对照组相比未见明显差异^[17]。

5 生物学疗法

5.1 抗肿瘤坏死因子(TNF)- α

英夫利昔单抗(Infliximab)是一种人鼠嵌合体抗TNF- α 的单克隆抗体,可以诱导UC的临床缓解及维持治疗,主要应用于激素依赖性或激素抵抗性UC的治疗。临床试验显示,英夫利昔还对传统药物治疗失败的难治性中重度UC具有一定疗效,可以使患者避免结肠切除,一定程度上降低病死率。李懿璇等^[18]的研究显示,对于激素依赖和激素抵抗的中重度UC患者,英夫利昔具有良好的治疗效果,总有效率达到89.47%(17/19),临床缓解率达到52.63%(10/19),这一结果与Probert C等^[19]研究结果相似。

5.2 抗白细胞黏附分子

那他利珠(Natalizumab)是一种基因工程合成的IgG₁人-鼠嵌合性单克隆抗体,主要作用机制是抑制和阻断整合素 α 4信号,从而阻止炎性细胞从血液向病变肠道的迁移,达到抗炎的目的^[20]。与其作用类似的药物还有MAN-02,通过阻断整合素 α 4 β 7发挥作用。Feagen B等^[21]的研究显示,应用MAN-02,按2 mg/kg于第1天和第29天分别给药,44%的患者体内可产生相应抗体,体内 α 4 β 7结合位点减少,与对照组比较差异有统计学意义。

5.3 转录因子抑制剂

SASP和5-ASA都能非选择性抑制核转录因子(NF- κ B),NF- κ B能调节多种致炎因子及黏附分子的转录和表达,引起炎症反应。研究证实UC患者NF- κ B表达过度,因此选择性抑制NF- κ B可以达到治疗UC的目的。

6 中药治疗

中医采用中药汤液肛门给药保留灌肠方法,具有凉血、清热解毒、消肿止痛、止泻止血、祛腐生肌的功效。杨世权等^[22]用中药竹医灌注I号保留灌肠与SASP对照取得良好效果。朱勇等^[23]用锡类散保留灌肠,与美沙拉嗪1.0~2.0 g、治疗4周后对比,两组临床疗效相仿,中药还具有不良反应小、价格低廉

等优势,值得进一步推广。

7 其他疗法

临床上钙通道阻滞药、H₂受体阻滞药、思密达、氯喹、血栓素合成酶抑制剂、超氧化物歧化酶系自由基清除剂、色甘酸二钠等药物也被用于UC的治疗,经过规范化治疗患者取得了一定的效果,由于作用有限,一般不单独使用,多用于常规药物治疗的辅助用药,临床广泛推广应用受到一定限制。

UC作为一种复杂的肠道炎性疾病,越来越受到人们的关注,根据患者病情合理选择治疗方案,中西医结合、多途径给药对UC患者的治疗具有重要价值。随着研究的不断深入和分子生物学的发展,生物制剂逐渐广泛应用到临床治疗当中,提高了治疗效果,副作用也进一步减小,有望为UC的治疗带来新的希望。

参考文献

[1] Gionchetti P, Rizzello F, Habal F, et al. Standard treatment of ulcerative colitis[J]. *Dig Dis*, 2003, 21(2): 157.

[2] Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(6): 639.

[3] Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 17(10): 544.

[4] Nikfar, 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(6): 1 157.

[5] Siegel CA. Accidentally ASCENDING into comparative effective research for inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(6): 1 880.

[6] Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing-ASCEND I and II combined analysis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(6): 672.

[7] Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial[J]. *Can J Gastroenterol*, 2007, 21(12): 827.

[8] Ham M, Moss AC. Mesalazine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012, 5(2): 113.

[9] 韩英, 韩者艺, 郭学刚, 等. 奥沙拉嗪与SASP灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效对比观察[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2006, 15(2): 152.

[10] Green JRB, Holdsworth CD, Lobo AJ, et al. Balsalazide

is more effective and better tolerated than mesalazine in acute ulcerative colitis [J]. *Gastroenterol*, 1998, 114(1): B15.

[11] Levine DS, Riff DS, Pruitt R, et al. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalazine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97(6): 3 078.

[12] 温忠慧, 欧阳钦. 4-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎[J]. *中华内科杂志*, 1997, 36(7): 470.

[13] 魏红, 李智毅, 赵霞, 等. TPMT与ITPA遗传多态性与6-巯基嘌呤不良反应的关系[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(24): 2 062.

[14] Mahadevan U. Medical treatment of ulcerative colitis[J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2004, 17(1): 7.

[15] Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(10): 1 751.

[16] Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506)[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2002, 8(5): 317.

[17] Ohkusa T, Nomura T, Terai T, et al. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term followup[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(11): 1 334.

[18] 李懿璇, 李世荣, 李俊霞, 等. 英夫利昔单抗-类克在激素抵抗及激素依赖溃疡性结肠炎治疗中的应用[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(21): 1 987.

[19] Probert C, Hearing SD, Shreiber S, et al. Infliximab in steroid-resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(4): A-99.

[20] Lanzarotto F, Carpani M, Chaudhary R, et al. Novel treatment options for inflammatory bowel disease: targeting alpha 4 integrin[J]. *Drugs*, 2006, 66(9): 1 179.

[21] Feagan B, McDonald JWD, Greenberg G, et al. An ascending dose trial of a humanized $\alpha 4\beta 7$ antibody in ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(Suppl 1): A8 741.

[22] 杨世权, 彭良太, 向军, 等. 中药竹灌注 I 号保留灌肠辨病治疗溃疡性结肠炎临床研究[J]. *川北医学院学报*, 2012, 27(4): 345.

[23] 朱勇, 谢会忠. 锡类散与美沙拉嗪灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效比较[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(32): 3 700.

(收稿日期:2013-03-19 修回日期:2013-10-08)