

直肠给药制剂治疗溃疡性结肠炎的研究进展^Δ

万 军*,周丽莎,罗甜甜,张馨月,陈诗瑶,周 霞[#](西南交通大学生命科学与工程学院,成都 610031)

中图分类号 R943;R574.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)07-0887-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.07.21



摘要 溃疡性结肠炎(UC)病因复杂,是国际消化系统领域的疑难病症之一。近年来,直肠给药制剂在UC治疗的应用中发展迅速。本文综述了治疗UC的直肠给药制剂的剂型、作用机制以及临床应用情况,发现栓剂是直肠给药中最常用的剂型,新型栓剂具备生物利用度高、稳定性好的优势;灌肠剂能尽可能地使药物在肠道内保留,以达到稀释肠内毒素、清理肠道、减轻炎症等作用;凝胶剂可实现药物缓释效果,并能有效改善肠黏膜损伤。该类制剂的作用机制主要为抑制炎症细胞浸润、调节肠道微生物稳态、增加紧密连接蛋白表达等,以此发挥抗炎、调节肠道菌群、修复肠黏膜等功效。直肠给药剂型的多样性(如美沙拉嗪栓剂、连芍灌肠剂、负载治疗UC药物的温敏凝胶剂等)为临床治疗UC提供了广泛选择。

关键词 直肠给药;溃疡性结肠炎;药物制剂;作用机制;栓剂;灌肠剂;凝胶剂

Research progress on drug preparations of rectal administration for ulcerative colitis

WAN Jun, ZHOU Lisha, LUO Tiantian, ZHANG Xinyue, CHEN Shiyao, ZHOU Xia (School of Life Science & Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

ABSTRACT Ulcerative colitis (UC), which is characterized by a complex and multifactorial etiology, remains one of the challenging disorders in the international field of digestive system diseases. In recent years, rectal administration preparations have made rapid progress in UC therapeutic applications. This study systematically reviews the dosage forms, mechanisms of action, and clinical applications of rectally-administered preparations for the treatment of UC. It is found that suppositories are the most commonly used dosage forms for rectal administration. The newer suppositories have the advantages of high bioavailability and good stability. Enemas can retain the drug in the intestine as much as possible to achieve the effects of diluting intestinal toxins, cleansing the bowel, and reducing inflammation. Gels can achieve a drug-sustained-release effect and effectively improve intestinal mucosal damage. The mechanism of action of this type of preparation is mainly to inhibit inflammatory cell infiltration, regulate intestinal microbial homeostasis, and increase the expression of tight-junction proteins, so as to play anti-inflammatory, regulate the intestinal bacterial flora, repair the intestinal mucosa, and other efficacies. The diversity of rectal administration forms provides a wide range of choices for the clinical treatment of UC, such as Mesalazine suppositories, Lianshao enemas, and temperature-sensitive gels loaded with drugs for UC.

KEYWORDS rectal administration; ulcerative colitis; drug preparations; mechanism of action; suppository; enema; gel

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,病变呈连续性,可弥漫至直肠和结肠,是国际消化系统疑难病之一^[1]。现代医学认为,UC的发病机制包括环境、遗传、免疫等。治疗UC的途径主要包括口服给药(如美沙拉嗪肠溶片、泼尼松龙片、硫唑嘌呤片)、注射给药(如英夫利昔单抗注射剂等)及直肠给药(如柳氮磺吡啶灌肠剂、氢化可的松灌肠剂和中药保留灌肠等)。其中,直肠给药具有显著优势:经肛门给药后,超过半数的药物被肠黏膜吸收,避免了肝脏首过效应,降低了肝毒性并提高了生物利用度;同时,该

途径还可增大药物接触面积,保证其起效迅速^[2]。本文综述了近年来治疗UC的直肠给药制剂的剂型、药理作用机制及临床应用情况,旨在为UC的直肠给药治疗提供思路与借鉴。

1 直肠给药概述

1.1 直肠给药的发展历史

直肠黏膜结构与小肠黏膜相似,但直肠中的环境相对恒定且酶活性较低,有利于重复吸收^[3]。直肠给药后,药物经直肠黏膜吸收进入大循环,经被动扩散后,在较短时间内达到有效血药浓度,从而发挥治疗作用^[4]。东汉张仲景首创肛门栓治疗便秘^[5];唐代孙思邈开发了保留灌肠技术用于治疗疝症^[2];1763年,法国药剂师Lemery撰写的《通用药典》中首次出现了“suppositorium”一词,意为栓剂;20世纪后期,栓剂在欧洲的接受度较高,一些儿童用栓剂陆续上市,用于麻醉、解热镇痛等^[6]。

^Δ 基金项目 中央高校基本科研业务费专项资金项目(No. 202410613076);四川省科技计划项目(No.2024YFFK0163)

* 第一作者 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:新型药物递送系统。E-mail: wjun1013@swjtu.edu.cn

[#] 通信作者 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:药物新制剂与新技术。E-mail: zx8178@swjtu.edu.cn

随着制剂技术的发展,直肠给药的剂型和应用范围不断扩大,如康妇消炎栓可用于治疗部分妇科常见病,中药复方保留灌肠可治疗尿毒症、肠炎等。

1.2 直肠给药的特点

直肠给药是口服等非肠道药物治疗方式的有效替代方法,药物通过跨细胞(亲脂性药物穿透细胞膜)和旁细胞(亲水性小分子经过细胞间隙)途径吸收,兼具局部与全身治疗优势^[7]。基于上述吸收特性,直肠给药展现出独特的治疗价值——其可直接、迅速、准确地作用于结/直肠病灶,并能避免口服给药时胃肠道环境对药物的影响及首过效应。例如,凝胶灌肠剂能短时间到达结肠溃疡面,实现靶向治疗;栓剂进入直肠后可通过肠黏膜直接吸收,避免药物被肝脏吸收和代谢,从而提高药物的生物利用度。此外,直肠给药不需要吞咽,提高了老人和小孩的用药依从性及安全性。然而,直肠给药也存在局限性,如大分子药物吸收性差、栓剂难达高位结肠部位、灌肠剂滞留性差等^[4]。

2 治疗UC的直肠给药制剂剂型

2.1 栓剂

栓剂是直肠给药应用最为广泛的一种剂型,在妇科疾病及盆腔疾病(如UC)中的应用较多^[8]。随着新材料的出现,栓剂的种类不断丰富,相较于传统栓剂,新型栓剂(如中空栓、微囊栓等)具有生物利用度高、稳定性好等优点。栓剂根据药物性质不同,可选用水溶性或油性基质,其中水溶性基质以聚乙二醇类和甘油明胶类应用较多。罗俊永^[9]研制了适用于结肠远端及直肠部位的低分子肝素直肠栓剂,以聚乙二醇6000和聚乙二醇400(7:3, *m/m*)作水溶性基质,使水溶性药物低分子肝素缓慢释放以发挥局部抗炎作用,从而治疗UC。张健美等^[10]以半合成脂肪酸甘油酯为基质制备马勃栓剂,其在肠道内直达溃疡病灶,并可由结肠吸收至血液发挥全身作用。宋晋峰^[11]制备了含二硫键的中空介孔二氧化硅作为药物缓释载体,使其负载5-氨基水杨酸类药物,并在其表面修饰聚多巴胺和壳聚糖,使该纳米粒在具有较好生物黏附性的同时,具备pH和氧化还原双重响应能力,最终以混合脂肪酸甘油酯为基质制成双重响应栓剂型纳米递药系统。该递药系统在UC患者结肠部位的低pH、低氧化还原电位环境中具有较强的黏膜黏附性,能使药物在病灶部位特异性聚集,从而实现药物在结肠部位的滞留和缓释。

2.2 灌肠剂

灌肠剂是指由肛门注入直肠的溶液或混悬液,也是治疗UC的重要直肠给药剂型之一。使用灌肠剂进行保留灌肠治疗能尽可能地使药物在肠道内保留,以起到稀释肠内毒素、软化粪便、清理肠道、减轻炎症等作用^[12]。临床上治疗UC的灌肠剂多为中药复方,常采用煎煮法

制备,如连芍灌肠剂(含黄连、白芍、防风、甘草等)^[13]、白头翁汤(含白头翁、生甘草、白芍等)^[14]、青柏溃结汤(含大青叶、黄柏、炒薏苡仁等)^[15]等。Wu等^[16]开发了一种用于治疗UC的新型水凝胶灌肠剂,以1%的透明质酸(hyaluronic acid, HA)水溶液与含5 mg/mL美沙拉嗪(mesalazine, Me)、30 mg/mL羟基苯并三唑的二甲基亚砷溶液混合,在室温下反应过夜,合成HA-Me化合物,然后将该化合物(质量分数6.5%)与甲基纤维素(methyl cellulose, MC)(质量分数4.5%)、NaCl溶液(质量分数1%)混合,即得MC/HA-Me水凝胶灌肠剂。该灌肠剂携带负电荷,经电荷吸引到达带正电荷的肠黏膜受损部位,从而达到在患处直接释放药物的目的。

2.3 凝胶剂

凝胶剂是一种常用于治疗UC的直肠给药剂型,其独特的物理结构特性能够使药物缓慢释放,从而延长药效。然而,传统的直肠给药凝胶剂黏度过高,导致给药困难,为了解决这一问题,通过直肠给药治疗UC的温敏凝胶剂成为关注热点。这种凝胶剂在室温下呈液态,便于给药;进入体内后,由于体温的作用,能迅速转变为固态,紧密黏附在肠道炎症部位,从而实现药物的精准释放。通过选用适宜的原料药、凝胶基质与制备技术,温敏凝胶剂不仅能达到缓释长效的效果,还能有效改善肠黏膜损伤,促进炎症因子恢复平衡^[4]。杨东亮等^[17]选用布地奈德作为原料药,以20%泊洛沙姆407、4%泊洛沙姆188和0.4%羟丙基甲基纤维素为凝胶基质,采用冷溶法制备布地奈德脂质体温敏凝胶,结果显示该药物可在肠道溃疡面吸附滞留并对UC起治疗作用。唐杰^[18]以4%胍基壳聚糖和6%五水 β -甘油磷酸钠为基质制备负载盐酸小檗碱-海藻酸钙微球的直肠给药温敏凝胶用于UC治疗,其中海藻酸钙微球本身可促进药物在结肠部位快速释放,但经温敏凝胶包载后,形成了结肠靶向控释体系,可使药物释放速率显著减缓。

3 治疗UC的直肠给药制剂的药理作用机制

目前,UC的发病机制尚不明确,但业界普遍认为与肠道黏膜受损、肠道微生物群的稳态失衡、肠道免疫异常有关^[19]。临床上治疗UC的直肠给药制剂,其作用机制主要为抑制炎症细胞浸润、调节肠道微生物稳态、增加紧密连接蛋白表达等。

3.1 抑制炎症细胞浸润

肠道被认为是人体内最大的免疫器官,肠黏膜淋巴组织内的淋巴细胞可产生促炎因子[如白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-17等]和抑炎因子(如IL-2、IL-10等),从而调控肠道内的炎症反应。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, 又称Akt)/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路是参与炎症反应及细胞增殖、分化、死

亡的一条重要信号通路,对UC影响较大。刘兴隆等^[20]基于PI3K/Akt/NF- κ B信号通路对人参败毒散、榆瑞灌肠液内外合用干预UC大鼠的作用机制进行研究,结果表明,其机制可能为通过抑制该通路激活,调节该通路相关的基因和蛋白表达,从而实现抗炎、抗凋亡的作用,且内用、外用及内外合用的机制间存在部分差异,需进一步深入挖掘。郭子霞等^[21]采用马勃大黄栓对UC模型小鼠进行干预,结果表明,马勃大黄栓组小鼠相较于马勃栓组、大黄栓组,其血清中IL-1 β 、IL-6水平,结肠中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、Toll样受体4(Toll-like receptors 4, TLR4)、髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、NF- κ B的表达水平均降低,推断出其抗炎作用机制可能与抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路有关。

3.2 调节肠道微生物稳态

随着研究的不断深入,UC与肠道微生物群显现出显著的相关性。大量研究表明,肠道菌群与肠黏膜屏障的功能、肠道蠕动性等有关^[22]。传统中药复方在恢复肠道微生物群丰富度和多样性方面作用显著,如采用白头翁汤保留灌肠干预UC大鼠,相较于干预前,干预后大鼠肠道微生物群中普氏菌属、乳杆菌属等益生菌的丰度均回调^[23];溃结灌肠液II对UC小鼠的干预作用显著,其可能是通过增加约氏乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、阿克曼氏菌等益生菌的丰度,减少大肠杆菌、溃疡梭杆菌等致病菌的丰度来减轻肠道炎症反应^[24]。由于中药成分复杂、作用靶点较多,后续可运用高分辨质谱技术、组学技术、菌群测序等新技术开展进一步研究。

3.3 增加紧密连接蛋白表达

紧密连接是相邻细胞膜共同构成的一个液体无法穿透的屏障,由紧密连接蛋白(主要包括occludin、claudin等)颗粒形成的分支状封闭索网络组成。刘峰^[25]采用肠宁方灌肠干预UC大鼠,利用逆转录聚合酶链式反应技术检测大鼠结肠中occludin、ZO-1、claudin-2的基因表达量。结果表明,经肠宁方灌肠干预后,UC大鼠结肠中occludin及ZO-1的基因表达量均较未干预的UC大鼠显著升高,而claudin-2基因表达量较未干预的UC大鼠显著降低,提示肠宁方灌肠治疗UC可能与降低结肠黏膜紧密连接蛋白claudin-2的基因表达水平,升高结肠黏膜紧密连接蛋白occludin、ZO-1的基因表达水平有关。另有研究表明,芪附理中灌肠方可显著减轻UC大鼠肠黏膜的炎症,其通过调节claudin-1、claudin-2、ZO-1和F-actin蛋白的表达来恢复紧密连接的结构和功能稳定性,从而改善大鼠肠黏膜的炎症表现,促进疾病康复^[26]。

4 直肠给药制剂在UC中的临床应用

直肠给药剂型的多样性为临床治疗UC提供了广泛选择,其中栓剂是直肠给药应用得最为广泛的一种剂型,其次是灌肠剂。

4.1 栓剂的临床应用

蔡楚泉^[27]将70例左半UC患者随机分为对照组和观察组,对照组患者采用美沙拉嗪肠溶片1.0 g/次,3次/d,观察组患者在对照组基础上联用美沙拉嗪栓剂行塞肛治疗,0.5 g/次,2次/d;两组均持续用药1个月。该研究结果表明,观察组患者的临床总有效率(97.14% vs. 80.00%)和肠黏膜缓解率(20.00% vs. 2.86%)均高于对照组。王茵^[28]将64例UC患者随机分成观察组和对照组,依据UC程度(轻或中度),给予观察组患者圣瑜栓(主要由苦参、地榆等6味中药组成)1~2枚/次,给予对照组患者美沙拉嗪栓1~2枚/次,均为2次/d,两组均持续用药8周。该研究结果表明,观察组患者综合疗效的总有效率(93.75% vs. 96.77%)和中医证候疗效的总有效率(90.63% vs. 87.10%)与对照组相当。李会敏等^[29]将86例UC患者随机分为观察组和对照组,观察组患者使用美沙拉嗪栓剂纳肛联合康复新液保留灌肠治疗,对照组患者接受凝血酶保留灌肠治疗,结果显示,观察组患者的总有效率(88.37%)高于对照组(69.77%)。

4.2 灌肠剂的临床应用

白明正^[30]采用黄桂灌肠剂灌肠联合美沙拉嗪口服治疗激素抵抗型UC患者,结果表明,其总有效率为97.78%、激素撤退率为95.56%,均明显高于单用美沙拉嗪的患者(总有效率为86.67%、激素撤退率为82.22%)。洪子夫等^[31]将40例UC患者随机分为对照组和观察组,对照组患者采用美沙拉嗪口服治疗,观察组患者在对照组基础上辅以连芍灌肠剂灌肠,结果表明,观察组患者的临床有效率(94.7%)高于对照组(75.0%)。杨绍桦^[32]按照随机数字表法将UC患者分为对照组和观察组(各53例),对照组患者口服美沙拉嗪肠溶片1 g/次,4次/d+地塞米松磷酸钠注射液保留灌肠;观察组患者在对照组基础上联合磷酸铝凝胶保留灌肠;两组保留灌肠均为15~30 min/次,2次/d,持续2周。该研究结果显示,观察组患者的总有效率为92.45%,高于对照组的66.04%。

5 结语与展望

近年来,直肠给药制剂在UC治疗中的独特优势逐渐凸显。本研究发现,直肠给药制剂治疗UC的研究主要集中在中药复方灌肠剂和栓剂方面,其中中药联合传统UC治疗药物如美沙拉嗪的治疗效果更为显著;新剂型如温敏凝胶、pH响应型纳米递药系统及肠溶胶囊的出现,克服了传统制剂在黏附性、滞留性及靶向性方面的不足。临床治疗UC的直肠给药制剂主要包括氨基水杨酸类、皮质激素类、中药制剂、免疫抑制剂、生物制剂等,其通过抑制炎症细胞浸润、调节肠道微生物稳态、增加紧密连接蛋白表达等,以此发挥抗炎、调节肠道菌群、修复肠道黏膜等功效。此外,中药复方灌肠剂或栓剂的多组分协同效应,为UC的多靶点干预提供了新思路。未来,基于患者基因型、肠道微生物群特征或疾病分型

的个体化直肠给药方案有望精准提高疗效,或将成为UC治疗的重要方向。此外,可加强药物联合应用、作用机制以及新剂型的研究,开发新型直肠递药系统,以进一步解决传统剂型如灌肠剂因给药不便、需多次给药带来的患者依从性低等问题,提高药物的靶向性和滞留性,减少全身暴露和副作用;同时,在个体化与精准化治疗的基础上,开发数字化直肠给药系统,以实现给药剂量和给药频率的智能化调控,从而进一步展现直肠给药在UC治疗中的优势。

参考文献

[1] 周春慧,韩晓璐,李蒙,等.基于直肠给药系统的研究和最新进展[J].药学研究,2022,41(2):107-112.

[2] 李翠,张聪伟,刘力,等.基于“本体虚弱,湿瘀毒蕴”论治溃疡性结肠炎[J].河北中医,2024,46(7):1190-1193,1197.

[3] HUA S S. Physiological and pharmaceutical considerations for rectal drug formulations[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1196.

[4] 高洪朱,刘月,王宗岩.直肠给药制剂的临床研究进展[J].中国肛肠病杂志,2023,43(12):78-80.

[5] 史瑞,李军祥,沈洪,等.溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识:2023[J].中华中医药杂志,2024,39(1):288-296.

[6] JANNIN V, LEMAGNEN G, GUEROULT P, et al. Rectal route in the 21st century to treat children[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 73: 34-49.

[7] BIALIK M, KURAS M, SOBCZAK M, et al. Achievements in thermosensitive gelling systems for rectal administration[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5500.

[8] 李倩,吴春芝,李爽,等.中国栓剂的剂型研究与临床应用进展[J].华西药学杂志,2020,35(6):691-697.

[9] 罗俊永.低分子肝素结/直肠给药系统及其治疗溃疡性结肠炎机制的研究[D].济南:山东大学,2010.

[10] 张健美,张丹参,景永帅.马勃栓剂对小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用[J].中药材,2021,44(8):1951-1956.

[11] 宋晋峰.一种双响应缓释型纳米递药系统的设计及其初步药动、药效学研究[D].开封:河南大学,2023.

[12] 鲍炳州,卢灿省,朱超,等.中药灌肠治疗溃疡性结肠炎研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(86):91-93.

[13] 洪子夫.连芍灌肠剂治疗轻、中度UC临床疗效观察及实验研究[D].北京:中国中医科学院,2015.

[14] 庄绪军.美沙拉嗪结合白头翁汤灌肠用于溃疡性结肠炎治疗中的临床疗效探讨[J].中国实用医药,2024,19(1):129-131.

[15] 周晓丽,高宗跃,刘一帆,等.青柏溃结汤灌肠治疗溃疡性结肠炎的优势研究[J].吉林中医药,2024,44(2):192-196.

[16] WU P X, XIAO X F, OU M S, et al. Development of a novel enema smart hydrogel for ulcerative colitis (UC)

treatment[J]. Int J Pharma Med Biol Sci, 2024: 123-127.

[17] 杨东亮,马瑞丽,赵宇郁,等.布地奈德直肠用脂质体温敏凝胶制备工艺的研究[J].中南药学,2022,20(5):999-1004.

[18] 唐杰.载盐酸小檗碱-海藻酸钙微球的温敏凝胶直肠给药治疗溃疡性结肠炎的研究[D].天津:天津中医药大学,2022.

[19] PORTER R J, KALLA R, HO G T. Ulcerative colitis: recent advances in the understanding of disease pathogenesis [J]. F1000Res, 2020, 9: F1000 Faculty Rev-294.

[20] 刘兴隆,张培旭,熊佩宇,等.基于PI3K/Akt/NF- κ B通路探讨人参败毒散、榆瑞灌肠液内外合治干预溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜损伤的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(19):42-51.

[21] 郭子霞,张楠,邢媛,等.马勃大黄栓对小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用及机制研究[J].中南药学,2022,20(12):2701-2707.

[22] 张泽丹,王风云,张佳琪,等.基于肠道菌群探讨中药复方治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(6):3468-3471.

[23] 鲍炳州,朱超,吴生兵,等.基于16S rDNA测序技术探索白头翁汤灌肠对湿热型溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J].安徽中医药大学学报,2019,38(6):62-68.

[24] 陈鹏,马嘉泽,张加敏,等.溃结灌肠液II改善溃疡性结肠炎菌群结构和炎症机制的网络药理学筛查及实验验证[J].中医药导报,2022,28(9):25-34,52.

[25] 刘峰.肠宁方对溃疡性结肠炎大鼠血清IL-6、IL-10及紧密连接蛋白表达的影响[D].沈阳:辽宁中医药大学,2021.

[26] 程敬.芪附理中灌肠方对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜紧密连接蛋白功能调节机制的研究[D].成都:成都中医药大学,2022.

[27] 蔡楚泉.美沙拉嗪片剂联合其栓剂治疗左半溃疡性结肠炎的临床疗效[J].临床合理用药,2023,16(9):93-95.

[28] 王茵.圣瑜栓治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察[D].济南:山东中医药大学,2020.

[29] 李会敏,夏兴洲,王世超,等.美沙拉嗪栓剂联合康复新液保留灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎[J].湖北民族大学学报(医学版),2021,38(1):94-96.

[30] 白明正.黄桂灌肠剂灌肠联合美沙拉嗪治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎45例疗效观察[J].中国肛肠病杂志,2023,43(10):50-53.

[31] 洪子夫,贾菲,袁亮,等.连芍灌肠剂保留灌肠治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床效果[J].中国医药导报,2020,17(13):160-163.

[32] 杨绍桦.磷酸铝凝胶与地塞米松灌肠联合美沙拉嗪片治疗溃疡性结肠炎的效果[J].中国民康医学,2020,32(14):28-29,32.

(收稿日期:2024-10-08 修回日期:2025-03-13)

(编辑:胡晓霖)