

溃疡性结肠炎治疗进展

杨蔚峰, 邹尤宝

(广西钦州市第一人民医院消化内科, 广西 钦州 535000 E-mail:14473275@qq.com)

摘要: 溃疡性结肠炎(UC)在中国消化系统疾病是常见的,其病因和发病机制虽未完全明确,但是目前已发现其与遗传、感染、肠道黏膜屏障功能、环境、免疫因素等相关。现治疗 UC 的方法众多,同时随着对 UC 病因及发病机制的深入探索,不断有新的治疗方法出现,UC 难治疗的情况随时间推移在不断改善。本文就 UC 近年来的治疗进展作一系统总结。

关键词: 结肠炎; 溃疡性; 治疗; 进展

中图分类号: R574.621 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2017)02-0143-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.02.021

1 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的西药治疗

1.1 氨基水杨酸类药物(5-aminosalicylic acid, 5-ASA) 氨基水杨酸制剂用于 UC 的治疗已有 50 余年的历史。迄今 5-ASA 局部及口服的联合应用已成为治疗轻-中度 UC 的一线治疗方案^[1],也是维持治疗和缓解 UC 最有效的药物。目前 5-ASA 主要包括柳氮磺胺吡啶、5-ASA 类药物的改进剂型等。柳氮磺胺吡啶能在大肠还原生成 5-ASA 及磺胺吡啶,主要通过 5-ASA 在炎性病变处发挥药理作用而对 UC 产生治疗作用。大部分专家推荐诱导缓解期使用剂量为 3~4 g/d,而后在维持期使用剂量减半^[2]。为了增强治疗的效果,现临床上逐渐出现了 5-ASA 改进制剂,5-ASA 改进制剂主要致力于减少 5-ASA 被小肠吸收和代谢的可能性,提高结肠内浓度,改善了疗效,临床使用较广泛的有美沙拉嗪肠溶片、美沙拉嗪缓释片等。

1.2 皮质醇类药物 在多数内科治疗效果不佳时,皮质类固醇是治疗中度到重度的 UC 的主要药物,即使对重度 UC 也有 50% 缓解率,因而能显著降低突发性重度 UC 的病死率。皮质类固醇药物分系统性作用类和局部作用类,系统性作用类药物有泼尼松、甲基泼尼松龙等;局部作用类药物如布地奈德用于治疗远端的 UC,可明显改善复发情况。新型的局部作用类药物如二丙酸倍氯米松是一种主要用于治疗轻中度活动期 UC 的皮质类固醇激素,一项 meta 分析表明二丙酸倍氯米松治疗 UC 的效果优于传统糖皮质激素^[3]。

1.3 免疫抑制剂 临床上用于治疗 UC 的免疫抑制剂主要包括:① 硫嘌呤类药物。目前临床上使用最广泛的药物有硫唑嘌呤(AZA)和 6-巯基嘌呤(6-MP),但近年来,有相关研究^[4]报道在 UC 患者中,接受硫唑嘌呤

类药物治疗者的淋巴瘤风险约为未接受该类药物治疗者的 4 倍,且风险随连续治疗年数的增加而增大,而停止使用该类药物能降低 UC 患者淋巴瘤风险,因此综合现有研究,该类药物的使用利弊在未来有待进一步研究。② 神经钙调蛋白抑制剂类药物。主要有环孢素 A(CsA)、他克莫司,国内有关共识性意见提倡在重度 UC 经糖皮质激素治疗 7~10 d 无效后,可考虑应用 CsA 治疗,同时国外亦有相关研究^[5]报道 CsA 主要用于激素效果欠佳的重症或难治性 UC 患者,其被推荐作为重症或难治性 UC 的首选药物。

1.4 生物治疗 生物治疗主要包括:抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 抗体包括英夫利西单抗(infliximab, IFX)、阿达木单抗(adalimumab)等,据相关报道显示, TNF- α 抗体在 UC 治疗中具有十分显著的使用效果^[6]。抗白细胞黏附治疗主要是维多珠单抗(vedolizumab, VDZ),国外临床试验中,UC 患者使用 VDZ 进行 4~6 周的治疗后,直肠病理活检可见炎症病理缓解^[7],且有相关研究显示 VDZ 可显著缓解 UC 患者症状,在应用 VDZ 后,激素依赖型 UC 患者可减少乃至停用激素,而使症状得到控制^[8]。此外目前临床上出现的生物治疗制剂还有 T 细胞增殖抑制剂、T 细胞激活抑制剂、生长因子等,但现阶段这些相关研究在国内外仍较少,相关研究结果可在未来继续追踪。

1.5 微生态制剂 常见的微生态制剂有益生菌、益生元和合生元等,微生态制剂治疗 UC 的作用机制可能涉及受体竞争、释放抗菌物质抑制肠腔病原体的生长、诱导加强黏膜屏障功能等,临床上常用的有美常安及丽珠肠乐等,一项 meta 分析表明在标准方案(SASP、5-ASA 或糖皮质激素)治疗的基础上使用微生态制剂

治疗 UC 的效果优于单用标准方案^[9]。

1.6 抗生素 目前在临床上应用抗生素治疗 UC 患者仅限于重症患者或合并细菌感染患者,因肠道有害菌多属厌氧型且种类繁多,使用抗生素时推荐采用抗厌氧菌药物及广谱抗生素。最近, Khan 等^[10]的一项 Meta 分析显示,抗生素在合并细菌感染的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的诱导缓解及维持治疗中具有显效作用,该研究通过分析显示,抗生素组缓解率高于安慰剂组(未缓解者 $RR = 0.64$, $95\% CI : 0.43 \sim 0.96$),但是各试验之间存在异质性($I^2 = 69\%$),且使用了不同的抗生素种类。

1.7 抗抑郁药物 UC 患者具有容易出现抑郁、焦虑等负性情绪的特性,这些负性情绪能通过影响神经内分泌系统、免疫系统进一步加重 UC 炎症损伤及溃疡形成,陶蕾等^[11]研究结果显示在 UC 治疗过程中,加用抗抑郁药物,可以明显改善临床症状,提高 UC 的治疗效果。

2 UC 的粪便菌群移植(FMT)治疗

2013年4月 FMT 因用于治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌感染(CDI),而且首次被列入临床指南。2013年5月 FDA 将 FMT 作为一种未经批准的研究性新药进行监管。Khan 等^[10]研究发现,经过为期6周的治疗后,FMT 组与安慰剂组(水)的活动期炎症性肠病缓解率依次为 24%、5%,差异有统计学意义,说明 FMT 对 IBD 具有治疗效果。近年来国内亦有学者^[12]对 9 例 UC 患者进行 FMT 治疗,结果证明 FMT 降低了 UC 病人疾病活动度。

3 UC 的中医治疗

中医在 UC 治疗方面有其独特的优势,包括中药内服治疗,中药或中西药联合保留灌肠治疗^[13],中药内服加灌肠治疗,艾灸、针灸、中药栓剂纳肛、穴位埋线等特色疗法治疗等,主要以补脾益肾、清热利湿、凉血止痢为主,不仅治疗效果显著,且不良反应较少,比单纯西医治疗有更显著的疗效^[14]。

4 UC 的相关细胞治疗

细胞治疗目前主要包括:①干细胞治疗:既往研究表明引起 UC 患者弥漫性损伤的结肠黏膜无法有效再生和修复的可能原因是患者体内结肠黏膜干细胞减少,随着时间的推移,越来越多的干细胞治疗手段应用于 UC^[15]。虽然干细胞治疗为 UC 的治疗提供了新的导向,但其作用机制仍需进一步研究。②白细胞分离法(LCAP):最近,在日本及西方发达国家有许多强调

LCAP 在治疗成人和儿童 UC 方面疗效的报道^[16]。其机制可能为 LCAP 去除炎症细胞或使之失去活性,然后通过调控免疫系统细胞因子使免疫力恢复,同时通过激发间质祖细胞来修复肠道黏膜^[17]。也曾有报道^[18]通过临床实验证实其治疗有效,但却发现容易在短期内复发,因此 LCAP 治疗 UC 患者在临床上的实用性尚待商榷。

5 UC 的手术治疗

UC 的手术分为急诊手术和择期手术。在 UC 患者内科治疗过程中效果良好,约有 80% 的患者无需手术治疗。急诊手术主要是切除已发生病变的肠段,同时尽量避免并发症的发生,可选择的术式是全结肠切除-回肠造口。癌变风险、难治性 UC、肠外病变存在致残性以及引起儿童生长迟缓等都是择期手术的指征,而难治性 UC 是 UC 择期手术中最常见的原因。择期手术可供选择的术式较多,主要包括:全结直肠切除-回肠造口术、全结直肠切除-回肠储袋肛管吻合术(itempouch-anal anastomosis, IPAA)、全结肠切除-回直肠吻合术(IRA)等^[19]。

6 UC 的其他治疗

现 UC 的其他治疗方式主要包括:①高压氧(HBO)治疗,大量研究^[20-21]证实了在使用 HBO 治疗 UC 过程中效果显著,可能原因是 HBO 改善结肠局部氧供、抑制结肠内微需氧菌及厌氧菌的生长繁殖等机制达到促进炎症反应吸收及促进溃疡面愈合的作用。②钙离子拮抗剂,如地尔硫卓作为钙离子拮抗剂应用于 UC 的治疗中,具有减轻肠道平滑肌的痉挛、抑制组胺释放等效果^[22]。③许多新的药物如巴西红蜂胶醇提取物^[23]、芍药醇^[24]、吡啶类化合物^[25]等在临床试验或动物模型的研究结果均证明了对 UC 具有治疗作用,但现阶段这些药物在 UC 治疗作用的具体研究仍较少,在未来的应用如何有待考究。

7 总结

UC 是较常见的消化系统疾病之一,且其发病率随着时间的推移呈逐年上升趋势,对患者的生活质量具有严重的影响。虽然目前使用传统的治疗药物如免疫抑制剂、糖皮质激素、氨基水杨酸制剂等在治疗过程中存在容易复发、不良反应重等缺点,但我们可以通过利用个体差异给药等方式弥补其缺点,且随着相关研究如 FMT、HBO、LCAP、干细胞分离及更多新治疗方式的出现,在未来将会使溃疡性结肠炎患者得到更加系统完善的治疗。

参考文献:

- [1] Manz M, Michetti P, Seibold F, et al. Treatment algorithm for moderate to severe ulcerative colitis[J]. *Swiss Medical Weekly*, 2011, 141: w13235.
- [2] 程华, 李雪梅, 杨爱萍, 等. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对 ESR, PLT, D-二聚体影响的多中心研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(9): 134-136, 139.
- [3] 王锦, 高青. 二丙酸倍氯米松和传统糖皮质激素灌肠治疗溃疡性结肠炎: Meta 分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23(7): 774-778.
- [4] Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 1007-1015.
- [5] Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2011, 45(2): 107-112.
- [6] 黄宣, 吕宾, 张烁. 抗肿瘤坏死因子 α 制剂治疗溃疡性结肠炎的荟萃分析[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(6): 499-504.
- [7] Entyvio[EB/OL]. [2014-05-30 /2014-06-12]. <http://www.rxlist.com/entyvio-drug.htm>.
- [8] Rutgeerts P. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(8): 699-710.
- [9] 陈瑞红, 李远发, 杨新, 等. 微生态制剂对溃疡性结肠炎疗效的系统评价[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(4): 221-225.
- [10] Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2011, 106(4): 661-673.
- [11] 陶蕾, 孙晓红, 孙成英, 等. 帕罗西汀辅助常规药物治疗老年溃疡性结肠炎的增效作用观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2016, 21(4): 576-578.
- [12] 韦瑶, 龚剑峰, 朱维铭, 等. 粪便菌群移植治疗溃疡性结肠炎 9 例临床分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2014(10): 970-973.
- [13] 曹英芳. 中西医保留灌肠治疗溃疡性结肠炎效果观察及护理[J]. *右江民族医学院学报*, 2011, 33(2): 250-251.
- [14] 金芳丽, 李毅平. 溃疡性结肠炎的中医治疗进展[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(6): 18-21.
- [15] 孙荔, 孙涛, 朱文娅. 干细胞治疗溃疡性结肠炎概述[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2015, 24(11): 1409-1411.
- [16] Helmy A, Abdulla M, Kagevi I, et al. Leukocyte apheresis in the management of ulcerative colitis[J]. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 2009, 15(4): 283-287.
- [17] Mitsuyama K, Yamasaki H, Kuwaki K, et al. Recent understanding of leukocytapheresis (LCAP) for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2009, 15(18): 2110-2119.
- [18] Takemoto K, Kato J, Kuriyama M, et al. Predictive factors of efficacy of leukocytapheresis for steroid-resistant ulcerative colitis patients[J]. *Digestive & Liver Disease Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology & the Italian Association for the Study of the Liver*, 2007, 39(5): 422-429.
- [19] 兰平, 练磊. 溃疡性结肠炎的手术治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(3): 159-161.
- [20] Dokras A, Clifton S, Futterweit W, et al. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis[J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2011, 117(1): 225-230.
- [21] Azziz R. Polycystic ovary syndrome: what's in a name? [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 99(4): 1142-1145.
- [22] 傅永锦, 张小牧, 连大卫, 等. 肠炎清对溃疡性结肠炎模型大鼠中分泌型免疫球蛋白 A 和 P 选择素的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(3): 148-152.
- [23] Barbosa Bezerra G, de Menezes de Souza L, Dos Santos AS, et al. Hydroalcoholic extract of Brazilian red propolis exerts protective effects on acetic acid-induced ulcerative colitis in a rodent model[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2017, 85: 687-696.
- [24] Zong SY, Pu YQ, Xu BL, et al. Study on the physicochemical properties and anti-inflammatory effects of paeonol in rats with TNBS-induced ulcerative colitis[J]. *International Immunopharmacology*, 2017, 42: 32-38.
- [25] Sugimoto S, Naganuma M, Kanai T. Indole compounds may be promising medicines for ulcerative colitis[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2016, 51(9): 853-861.

收稿日期: 2017-02-06; 修回日期: 2017-04-30