

克罗恩病的药物治疗进展

郭翔廷¹综述,刘占举²审校(1. 同济大学医学院,上海 200092;2. 上海市第十人民医院消化科 200072)

【关键词】 克罗恩病; 药物治疗; 进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.02.049 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)02-0247-02

克罗恩病(CD)是一种病因不明确的非特异性胃肠道炎性肉芽肿疾病,可累及胃肠道任何部位,多见于末端回肠和右半结肠;临床表现以腹痛、腹泻、体质量下降、瘘管、肠梗阻为特点。CD 以肠壁穿透性炎症细胞浸润、裂隙样溃疡伴有非干酪样肉芽肿形成为病理学特征改变,故 CD 病程初期多以炎性反应表现为主,而在其反复发作和缓解的病程进展中,可逐渐出现穿孔、肠道狭窄、梗阻、瘘管形成等并发症。CD 主要治疗原则是控制活动期病情、防治并发症、提高生活质量^[1]。随着对 CD 发病机制的深入研究和新药物的研究,CD 的治疗方式发生了不少改变。本文就近年来克罗恩病的药物治疗进展综述如下。

1 水杨酸制剂

水杨酸制剂作为治疗轻、中度 CD 患者传统的一线药物,具有较为悠久的历史,主要包括柳氮磺吡啶(SASP)和美沙拉嗪(5-ASA)。SASP 的化学结构重点在于 5-ASA 与 SP 以重氮键结合,在大肠内经过细菌作用,重氮键被打开,分解为 5-ASA 和 SP^[2]。其中,5-ASA 作抗炎的活性成分,作用于局部病变灶,而作为载体的 SP 亦产生不良反应,包括恶心、呕吐、头痛、支气管痉挛、皮疹、肝、肾功能损伤、白细胞减少、溶血性贫血、周围神经病等。SASP 因口服后除部分被空肠吸收外,其余部分均在结肠部降解生成抗炎活性成分 5-ASA,因此对于病变局限于结肠的轻、中度患者具有较好的疗效,但其缓解维持效果较差。而 5-ASA 作为新开发的单纯 5-ASA 制剂,结构上去除了载体 SP,使未被乙酰化的原形物质直接作用于病变黏膜,但 5-ASA 在口服摄入时,几乎全部在上消化道被吸收。为了使有效成分不被上消化道完全吸收而到达回肠、大肠发生作用,开发出多种 5-ASA 控释制剂,该剂型中由乙基纤维素包被的有效成分微粒能在回肠末端和结肠的中性、碱性环境下开始溶解,定位释放药物分子,因此适用于轻度回结肠型患者,但其对于诱导回肠或结肠活动性 CD 缓解的疗效较弱。

2 糖皮质激素

糖皮质激素对控制病情活动有较好疗效,但不能用于维持治疗,多用于各型中、重度患者,以及对氨基水杨酸制剂无效的轻、中度患者,主要包括传统糖皮质激素(如泼尼松、氢化可的松)和新型糖皮质激素(布地奈德)。传统糖皮质激素是诱导中、重度 CD 缓解的首选药物,60%~80%的患者在使用泼尼松后 10~14 d 开始显效^[3],但是在长期服用过程中,会出现肾上腺皮质功能不全、骨质疏松症、高血压、糖尿病、消化性溃疡、感染、精神障碍等严重并发症。为了减少不良反应发生,研究人员开发出生物活性高、受体亲和力强,吸收后能够在肝脏迅

速代谢,几乎不进入大循环的新型糖皮质激素,布地奈德便是其中的典型代表。该制剂针对病灶部位,在末端回肠、升结肠缓慢释放,由于 90% 的药物成分经肝脏代谢,因此全身不良反应明显降低。Bernstein 等^[4]采用盲法对照试验比较布地奈德和强的松疗效,结果表明,强的松诱导 CD 缓解的疗效强于布地奈德,但布地奈德组不良反应发生率明显低于强的松组($P<0.05$)。激素的使用一般采用逐渐撤减方案,同时要根据患者对于治疗的反应合理调整激素的减量速度,而对于部分患者在治疗过程中表现为病情反复、激素无效或者依赖,还可考虑适当加用免疫抑制剂进行联合治疗。

3 免疫抑制剂

免疫抑制剂多适用于难治、激素治疗无效或依赖、或伴有复发性瘘管患者,常见免疫抑制剂包括:硫唑嘌呤(AZA)、6-巯基嘌呤(6-MP)及甲氨蝶呤(MTX)等,其通过阻断淋巴细胞增殖、激活及反应细胞机制,抑制趋化中性粒细胞发生作用。AZA 进入人体后转化为 6-MP 从而发挥其免疫抑制作用,亦可直接应用 6-MP,因其起效缓慢,主要用于维持缓解,如应用于活动性 CD 患者时常与糖皮质激素联用来提高疗效^[5]。MTX 为叶酸合成抑制剂,能够有效控制活动期 CD 患者病情,并能预防缓解期复发,可用于糖皮质激素依赖或者无效者的治疗,也可用于对嘌呤类似物抵抗的 CD 患者。免疫抑制剂易产生消化系统不良反应(包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、口角炎、消化不良等)、肝损伤、骨髓抑制、骨骼疼痛等不良反应,使用时必须定期复查血常规、肝功能。

4 生物制剂

随着对 CD 发病机制的深入研究,临床治疗用药的选择也发生了新的转变,从传统的抗炎药物,逐步过渡到使用生物制剂。目前所用的生物制剂主要针对炎症发病机制中某一具体步骤进行靶向治疗,根据其作用机制可分为抗肿瘤坏死因子(TNF)单克隆抗体、抑制炎症分子迁移和黏附药物、抗炎性细胞因子药物:(1)抗 TNF 单克隆抗体主要通过拮抗 TNF- α 及诱导 T 细胞凋亡发挥作用,以英夫利昔(IFX)和阿达木单抗(ADA)为代表。IFX 是一种小鼠抗人 TNF- α 嵌合型 IgG1 抗体,其疗效无剂量效应,是目前疗效较为确切、应用较为广泛的抗 TNF- α 抗体。Akobeng 等^[6]通过临床研究证实,IFX 对活动性中、重度,或伴有瘘管,或传统药物治疗无效患者显示有良好疗效。但是使用 IFX 后会增加感染发生率,尤其是联合使用免疫抑制剂者,同时由于 IFX 本身存在免疫原性,在治疗过程中可能出现输液反应、超敏反应,因此,肺炎、肺结核、肠梗阻、视神经炎等患者禁用。ADA 是完全重组人源性 IgG1 型

TNF- α 单克隆抗体,具有良好的耐受性和安全性,与 IFX 不同的是,ADA 给药方便,而且其疗效与剂量呈依赖性,可以成为对 IFX 无响应或不能耐受 IFX 患者的替代药物^[7]。Papadakis^[8]观察了 15 例长期接受 IFX 治疗逐渐无相应的活动性 CD 患者,通过接受超过 6 个月的 ADA 治疗,取得良好效果,并能大幅度减少或停止糖皮质激素的使用剂量。(2)抑制炎症分子迁移和黏附药物通过黏合整联蛋白- $\alpha 4$,阻断白细胞自身黏附分子与血管壁内皮细胞受体相结合,抑制白细胞的黏附及向肠道的迁移,从而有效改善炎症反应,其代表物为那他珠单抗(Natalizumab)。Natalizumab 是重组人源型抗整联蛋白- $\alpha 4$ 的 IgG4 单克隆抗体,属于选择性黏附分子抑制剂。Kane^[9]研究显示 Natalizumab 给药 1 周后,循环血液中的白细胞总数(包括单核细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)因 Natalizumab 阻止其向血管外的迁移而升高,而血清中血管细胞黏附分子的水平明显下降,同时循环血液中中性粒细胞的数量未受明显影响。Daniel 等^[10]通过随机、对照试验评价 Natalizumab 治疗 CD 的疗效,结果显示,在治疗第 4、8、12 周时,Natalizumab 治疗组对于 CDAI 评分下降的改善与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。通常不良反应有发热、头痛等,部分患者会产生 Natalizumab 抗体^[11]。(3)抗炎性细胞因子药物多属于人源化抗体,通过阻断细胞因子信号传导通路来改善炎症反应,根据其作用靶点不同,可分为抗白细胞介素(IL)-6 单抗(Tocilizumab)、抗 IL-12 单抗(Ustekinumab)、抗 INF- γ 单抗(Fontolizumab)。此外还有部分抗炎性细胞因子药物因未见临床大量使用报道而无法一一列举。

值得一提的是,虽然生物制剂的早期介入对病程改变有积极影响,但经典的免疫抑制剂治疗在长期维持缓解中的作用依然无可替代,许多专家基于 IFX 与免疫抑制剂联合应用治疗 CD 取得的临床研究结果,提倡应在中、重度 CD 患者的早期治疗中将抗 TNF 单克隆抗体与免疫抑制剂联合应用,以此来增强疗效。

5 抗菌药物和益生菌

微生物感染被认为是 CD 发生的潜在因素,对于并发感染、重症患者以及伴有腹腔、肠间、肛周脓肿、瘘管等并发症的 CD 患者,应积极采取抗菌治疗。临床最常用的是甲硝唑和喹诺酮类药物(环丙沙星),前者可抑制肠内厌氧菌的生长,并且具有免疫抑制、影响白细胞趋化的作用,对肛周病变具有良好的效果;而环丙沙星对瘘有效^[12]。因两者长期服用不良反应较多,因此临床上一般与其他治疗药物联合短期使用。而对于并发干扰加剧时,常联合多种广谱抗菌药物治疗。

CD 患者肠道内有害菌繁殖过量导致菌群失调,而益生菌定植于人体肠道,可通过竞争性排斥杂菌,调整微生态失调,防治腹泻,部分代谢产物还可刺激机体的非特异性免疫功能,增强人体免疫力,对维持 CD 缓解期起到协同作用,多用于 CD 缓解期的维持治疗^[13]。

6 中 药

中医认为 CD 多由感受外邪、情志不畅、饮食不节以及久病体虚所致,多为虚实夹杂,且挟有兼证或合证,而气血壅滞、湿邪内蕴、脾肾亏虚是 CD 发病的关键所在^[14]。在治疗上,根据辨证分型不同,可采用不同药物组方,如锡类散、青黛粉、云

南白药、白头翁汤,以及一些单味药如白头翁根、黄连根、黄柏、黄芩等。中药对于防治该病的主要意义还在于与西药联合应用,以此来缓解患者的临床症状,目前中医对于本病的基础研究较少,其作用机制还不明确。

在 CD 治疗上,规范合理用药方法是对 CD 患者最直接且有效的手段,但是在临床上也常常因药物治疗不当而采用手术介入性治疗,给患者带来很大的预后困难。因 CD 病变可呈进行性发展或反复急性发作,在手术治疗过程中,一般需要重复两次或以上的手术,而且多次手术所带来的康复影响较大,常常易发生短肠综合征等伴随的后遗症,是目前 CD 治疗面临的首要问题。

CD 又是肠道肿瘤癌前病变最主要的病因,比一般肠道瘤性息肉癌变概率都高出好几倍,尤其多见于长期伴随 CD 的患者。CD 起病距发生癌变平均时间为 27 年;距短路手术时间为 13 年。但其癌变无明显特异性症状,因此发现较晚,预后极差,应提高警惕并作必要的检查,以便及时得到合理的治疗处理。

在所有的治疗方法中,CD 治疗的目的是控制病情活动,缓解症状及防治并发症。治疗药物的选择应根据其发病部位、活动性、病程及有无并发症而定,并根据患者既往用药史、不良反应情况及有无肠外表现等制订个体化治疗方案^[15]。近年来,CD 的治疗正在从传统药物治疗逐渐向免疫调节生物治疗转变,大量临床研究结果显示了生物制剂治疗 CD 的优越性和安全性,这就为医生合理制订临床用药方案提供了更多选择,相信随着对 CD 发病机制及药物作用靶点研究的深入,科学、合理的药物治疗必将给患者带来更大的福音。

参考文献

- [1] Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis [J]. J Crohns Colitis, 2010, 4(1): 7-27.
- [2] 韩英. 克罗恩病内科治疗的新进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 8(11): 1269-1272.
- [3] Murakami Y, Matsui T, Hirai F, et al. Efficacy of azathioprine in mild or moderate relapse in Crohn's disease: clinical and endoscopic evaluation [J]. Dig Endosc, 2010, 22(1): 25-32.
- [4] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010 [J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(1): 112-124.
- [5] Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial [J]. Gastroenterology, 2004, 127(3): 723-729.
- [6] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004(1): CD003574.
- [7] Li Y, Lopez R. Adalimumab therapy in (下转第 251 页)

- dence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(2): 178-188.
- [16] Kahlert P, Al-Rashid F, Weber M, et al. Vascular access site complications after percutaneous transfemoral aortic valve implantation [J]. Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen, 2009, 34(5): 398-408.
- [17] Wijesinghe N, Ye J, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve stenosis [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(11): 1122-1125.
- [18] Seiffert M, Franzen O, Conradi L, et al. Series of transcatheter valve-in-valve implantations in high-risk patients with degenerated bioprostheses in aortic and mitral position [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 76(4): 608-615.
- [19] Webb JG, Wood DA, Ye J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves [J]. Circulation, 2010, 121(16): 1848-1857.
- [20] Rodés-Cabau J, Dumont E, Doyle D. "Valve-in-valve" for the treatment of paravalvular leaks following transcatheter aortic valve implantation [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009, 74(7): 1116-1119.
- [21] Spargiask K, Bouboulis N, Halapas A, et al. Transaortic aortic valve replacement using the Edwards Sapien-XT Valve and the Medtronic Core Valve; initial experience [J]. Hellenic J Cardio, 2014, 55(4): 288-293.
- [22] Kim CA, Rasania SP, Afilalo J, et al. Functional status and quality of life after transcatheter valve replacement; a systematic review [J]. Ann Intern Med, 2014, 160(4): 243-254.
- [23] Kapadia SR, Svensson LG, Roselli E, et al. Single center TAVR experience with a focus on the prevention and management of catastrophic complications [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 84(5): 834-842.
- [24] Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis [J]. N Engl J Med, 2014, 370(19): 1790-1798.
- [25] Le Ven F, Freeman M, Webb J, et al. Impact of low flow on the outcome of high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement [J]. JACC, 2013, 62(9): 782-788.
- [26] Schoenhagen P, Zimmermann M, Falkner J. Advanced 3-D analysis, client-server systems, and cloud computing-Integration of cardiovascular imaging data into clinical workflows of transcatheter aortic valve replacement [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2013, 3(2): 80-92.
- [27] Mazilu D, Li M, Kocaturk O, et al. Self-expanding stent and delivery system for aortic valve replacement [J]. J Med Device, 2012, 6(4): 410061-410069.
- [28] Vaitkus PT, Wang DD, Greenbaum A, et al. Assessment of a novel software tool in the selection of aortic valve prosthesis size for transcatheter aortic valve replacement [J]. J Invasive Cardiol, 2014, 26(7): 328-332.

(收稿日期: 2014-06-22 修回日期: 2014-10-24)

(上接第 248 页)

- Crohn's disease of the ileal pouch [J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(12): 2232-2239.
- [8] Papadakis KA. Safety and efficacy of ada limumab in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab [J]. Gastroenterology, 2011, 100(1): 75-79.
- [9] Kane SV. Natalizumab for moderate to severe Crohn's disease in clinical practice; the Mayo Clinic Rochester experience [J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(12): 2203-2208.
- [10] Daniel CB, William JS. Crohn's disease [J]. Lancet, 2012, 380(9853): 1590-1605.
- [11] Roth L, Macdonald JK, McDonald JW, et al. Sargramostim (GM-CSF) for induction of remission in Crohn's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(11): CD008538.
- [12] 孟增果, 陈漪静. 克罗恩病的药物治疗进展 [J]. 中国伤残医学, 2013, 21(7): 434-435.
- [13] 崔英. 微生态疗法与炎症性肠病 [J]. 中国实用内科杂志, 2012, 26(13): 974-976.
- [14] 何家鸣, 陈延. 克罗恩病的中医研究进展 [J]. 中医学报, 2012, 40(4): 141-143.
- [15] Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease; current management [J]. Gut, 2012, 55(11): i16-i35.

(收稿日期: 2014-03-12 修回日期: 2014-08-22)

欢迎投稿

欢迎订阅