

溃疡性直肠炎治疗的最新进展

王明珠 谭诗云

摘 要 溃疡型直肠炎(UP)是溃疡性结肠炎的特殊类型,该病具有病程长、反复发作、迁延难愈、发生率高等特点,已经成为一个严重的公共卫生问题,由于缺乏病原学治疗,该病目前尚无法彻底根治,其治疗主要依赖阻止炎症过程(诱导缓解)及避免疾病扩展(维持治疗)。若该病治疗不及时或不恰当,将严重影响人们身心健康,困扰人们日常生活。因此,本文对 UP 临床药物治疗进展进行研究探讨,以期提高临床治疗效果。

关键词 溃疡性直肠炎 治疗 最新进展

中图分类号 R574

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.055

溃疡性直肠炎(UP)主要指在溃疡性结肠炎中,炎症仅局限于直肠部位的一类疾病^[1]。虽然其病因和发病机制尚不清楚,一般认为与溃疡性结肠炎(UC)一样,是由遗传易感个体对自身正常肠道菌群的异常免疫反应所引起,而黏膜通透性增加、屏障功能降低亦为重要发病因素^[2]。现在 UP 不仅在欧美国家为多发病,在亚洲国家的发生率也逐年上升;我国居民的发病年龄高峰在 30~39 岁,发生率有增加趋势^[3]。长期的流行病学研究表明,10 年内,多达一半的 UP 患者表现出向近端结肠发展甚至有些进展为广泛性结肠炎^[4]。由于尚缺乏特异性措施治疗本病,并发症亦较严重,世界卫生组织把它定为现代难治病。本文旨在利用现有的研究来对 UP 的治疗做一综述,以期在目前临床实践提供参考。鉴于专门针对溃疡性直肠炎治疗的文献较少,研究通常同时包括直肠炎及远端结肠炎。

一、溃疡性直肠炎活动期

1. 药物剂型:经直肠给药局部应用美沙拉嗪是治疗活动性直肠炎的一线选择^[5]。首先,由于这种方式可直接作用于炎症部位,与黏膜有足够的接触时间故可达到有效的药物浓度。此外,局部给药与血清药物浓度无关,故不良反应较罕见。药物的剂型可分为栓剂,灌肠剂和泡沫剂,据报道,栓剂似乎比灌肠剂更合适直肠炎的治疗,尽管灌肠剂可以到达脾曲,其最大的传播长度可达距肛缘 11~40cm^[6]。而泡沫状美

沙拉秦在治疗左半结肠炎、直肠炎方面疗效无明显区别^[7]。

2.5-氨基水杨酸:Marshall 等^[8]在 1995 年对 11 项(778 例患者)含活动性直肠炎或者远端结肠炎治疗疗效的研究进行荟萃分析,结果表明局部使用 5-ASA 其临床缓解率明显高于安慰剂组(31%~80% vs 7%~11%)。Watanabe 等^[9]做了一项随机双盲对照试验,该研究将 UP 患者随机分为试验组和对照组,分别给予 1g 美沙拉嗪栓剂和安慰剂,结果显示,试验组的内镜下缓解率要远高于对照组(83.8% vs 36.1%),且用美沙拉嗪栓剂治疗 3 天后出血率较安慰剂组明显下降。Marteau 等^[10]报道,相同剂量的美沙拉嗪栓剂每天 1 次(1 克/次)与每天两次(500 毫克/次)或每天 3 次疗效相同,且前者有更好的耐受性。多个研究均亦证实了诱导活动性远端疾病缓解,其局部给予美沙拉嗪栓剂的最佳剂量为 1g/d,更高剂量并没有进一步的影响,且增加了与此剂量相关的药物毒性不良反应^[9,11]。关于美沙拉嗪栓剂治疗 UP 的报道已较多,值得注意的是,Pontes 等^[12]做了一项随机双盲试验,首次报道了新药德沙拉秦钠治疗 UC 其症状缓解率要高于美沙拉嗪(46.2% vs 12.5%),尚未见该新药在 UP 治疗中的报道。Safdi 等^[13]报道美沙拉嗪栓剂及口服制剂联合用药对于距肛缘不超过 50cm 的远端结肠炎,其症状缓解率及疾病活动指数改变量比单独使用任何一种剂型都较显著。目前,尚未见专门的研究来评价美沙拉嗪栓剂及口服制剂联合用药治疗直肠炎的疗效。

3. 糖皮质激素:糖皮质激素保留灌肠法可有效诱导溃疡性直肠炎缓解^[14]。Mulder 等^[15]报道美沙拉嗪栓剂联合糖皮质激素灌肠剂治疗 UP 可能是有益

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(ZRZ0050)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者:谭诗云,博士生导师,电子信箱:shiyuntan1024@163.com

com

的,该研究指出二丙酸倍氯米松灌肠剂(3mg)与美沙拉嗪栓剂(2g)联合使用,其临床疗效、内镜下和组织学改善情况比单独使用两者中任何一种都更显著。与灌肠剂相比,糖皮质激素口服制剂具有代谢迅速及全身生物利用度低等特点,且较全身静脉滴注糖皮质激素伏作用少。Danese等^[16]报道一种新药布奈地德-MMX口服剂对于轻中度活动性UC患者不仅疗效好,且安全性高,并建议用于5-ASA治疗失败患者行静脉滴注糖皮质激素前。对于口服糖皮质激素治疗亦失败的患者,可静脉滴注糖皮质激素强化治疗,90%的患者可得到缓解。一般静脉滴注的药物剂量为强的松龙60mg/d或氢化可的松100毫克/次,每天4次,最多使用7~10天^[17]。虽然静脉滴注糖皮质激素已被广泛应用在UC的治疗,但在过去的60年中,并未见它们在直肠炎中应用的相关报道。

4. 重新评估:对氨基水杨酸制剂及激素治疗效果不佳的患者,在行下一步治疗前必须研究其治疗失败的原因。首先,应排除疾病是否向近端延伸以及是否存在二重感染,如难辨梭状芽孢杆菌和巨细胞病毒(CMV)。另外,需要排除其他方面的疾病,如肠易激综合征、克罗恩病、黏膜脱垂或癌症。最后,由一些少见的原因如疱疹、淋病或梅毒引起的深在性囊性直肠炎或性传播感染也应考虑在内。

二、难治性或者激素依赖型直肠炎

真正的难治性直肠炎治疗起来是极具挑战性的。可供选择的药物主要包括硫唑嘌呤类药物和抗肿瘤坏死因子。挽救治疗包括口服或静脉注射环孢素及口服或直肠给予他克莫司^[18]。van Dieren等^[19]报道,局部应用英夫利昔单抗对静脉注射诱导无反应的难治性直肠炎患者亦是有效的。如果不是急性发作,患者可能会受益于这些替代疗法,但其疗效是基于小样本非盲试验研究。

1. 硫唑嘌呤类药物:目前,没有前瞻性的试验评价硫唑嘌呤类药物对溃疡性结直肠炎患者的影响。然而,最近Park等^[20]做了一项回顾性研究,该研究对激素依赖型UC患者服用硫唑嘌呤治疗进行了为期3年的随访,根据患者服用硫唑嘌呤的时间分为耐受组(>6个月)和不耐受组(<6个月),结果表明,耐受组较不耐受患者有更高的治疗成功率(71.2% vs 25%),且差异有统计学意义($P=0.000$)。此外,Panaccione等对激素治疗效果不佳的中至重度溃结患者进行了一项随机对照试验,研究表明硫唑嘌呤和

英夫利昔单抗联合治疗有效率(39.7%)比单独使用两者中任何一种都高(单用英夫利昔单抗有效率22.1%,单用硫唑嘌呤有效率23.7%),且差异具有统计学意义。近日,Chande等评价了甲氨蝶呤在治疗溃疡性结直肠炎中的疗效,但研究表明其在诱导UC缓解中并没有表现出比安慰剂更大的优势。亦有研究表明,虽然硫唑嘌呤等免疫抑制剂可降低溃疡性结直肠炎的复发率,但仍有50%~80%的患者需要继续接受手术治疗。

2. 抗肿瘤坏死因子:Bouguen等对英夫利昔单抗治疗难治性直肠炎疗效的研究做了一项回顾性队列分析,研究表明英夫利昔单抗可诱导69%的患者做出临床反应以及使大约30%的患者缓解。Adibi等报道英夫利昔单抗可以减少远端结肠炎向近端扩展。Iizuka等报道了一个个案,有关英夫利昔单抗对行全结直肠切除回肠储袋肛管吻合术(IPAA)后并发难治性储袋炎疗效的研究,该报告暗示了英夫利昔单抗不仅可以明显改善难治性储袋炎患者的临床症状,而且减少了抗生素的使用。近日,Takako等亦报道了一例英夫利昔单抗成功治疗溃疡性直肠炎并发直肠阴道瘘的临床研究。值得注意的是,UP的患者大多数是已排除了抗肿瘤坏死因子影响的前瞻性随机对照试验。因此,就目前对英夫利昔单抗的研究而言,已具有许多关于抗肿瘤坏死因子治疗溃疡性直肠炎的有效证据。

3. 挽救治疗:对静脉注射糖皮质激素无效的患者,可给予环孢霉素A $2\sim4\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 静脉滴注,大部分患者可取得缓解;然而,由于不良反应较大,它的使用是有限的^[19]。两个试点研究评估了患者局部使用他克莫司软膏栓剂或灌肠剂在UP和远端结肠炎中的疗效,结果表明局部使用他克莫司治疗4~8周后2/3的患者有临床症状改善。Schmidt等对130例UC患者进行了一个回顾性分析中,其中包括18例直肠炎患者,结果表明口服他克莫司对激素治疗不佳的直肠炎患者是有效的。

4. 试验治疗:瑞巴派特,具有抑制中性粒细胞和促进上皮细胞再生的功能,其灌肠剂应用于直肠炎或远端结肠炎可显著改善患者的临床症状,内镜下和组织学表现。有研究提示择期阑尾切除术可能与临床症状改善或者完全缓解相关。此外,一些外用制剂也得到进一步研究,如表皮生长因子、依卡倍特钠、丁酸钠、三氧化二砷、罗哌卡因、碱式水杨酸铋和血栓素等。虽然这些药物已初显成效,但大多数研究都是小

样本非盲研究,并没有在更大数量的患者身上评价,且结果不具有重复性,因此,仍然缺乏确凿证据将它们应用于临床中。

5. 补充与替代治疗:补充替代治疗(CAM)在亚洲较为流行。最近,Ng 等对 14 项 UC 补充替代治疗的研究进行了系统回顾,研究表明芦荟凝胶、小麦(小麦草汁)、穿心莲提取物(hmpl-004)和外用锡类散在诱导缓解或反应方面要优于安慰剂。此外,姜黄素在维持缓解治疗中要优于安慰剂,而乳香树脂、车前子卵形种子同美沙拉嗪一样有效。Zhang 也报道了锡类散可明显改善难治性 UP 患者的临床症状、内镜下和组织学表现,且安全有效,在临床上可作为治疗轻中度活动性 UP 的另一药物选择。虽然补充与替代治疗的初步结果似乎是令人鼓舞的,但是补充替代治疗并没有大量应用于日常工作中,究其原因主要是研究结果不一,支持和反对 CAM 的研究均是小样本研究,结果不具有再现性。因此,中医药如想在 UP 的治疗上被认可,需要建立科学规范的临床研究。

三、手术治疗

UP 患者若无病变扩展在特殊情况下才考虑行结肠切除术。全结肠切除回肠储袋肛管吻合术(IPAA)其彻底切除了病变组织、效果肯定,是重建消化道的理想术式,已经成为国际公认的治愈 UC 的标准术式,适于大部分 UC 患者。国外统计,UP 患者约 20%~25% 进行了外科手术,而在我国的外科手术率长期维持在 5% 左右,其中急诊手术占大多数,选择择期手术的比例很低。IPAA 术后,可能会有一些并发症,诸如直肠残端封套炎、直肠出血,但总体来看是好的,90% 的患者对术后结果比较满意,因为它不仅消除了溃疡性结直肠炎患者的症状,并且提高了他们的生活质量。Wu 等对 IPAA 术后并发直肠残端封套炎的患者做了一项前瞻性队列研究,平均随访 6 年,发现 33.3% 的直肠残端封套炎患者对 5-ASA 类及糖皮质激素都有反应。Hahnloser 等对 1885 例行 IPAA 术治疗的患者进行了随访及总结,总随访 20 年,发现 91% 患者能继续从事原来的工作,值得一提的是患者的日常生活诸如运动、旅游、社交活动、性生活,在术后均有所改善。由于贮袋的制作技术要求较高,因此需有一定经验的医生来完成。

四、维持治疗

只有一小部分的患者能够停止长期治疗且不再复发。通过维持治疗可以预防疾病扩展及复发,所以

临床工作中,应该鼓励患者坚持维持治疗。然而,患者维持治疗的时间长短与患者能获得长期临床缓解的时间长短并不一致。来自于美国的一个数据库据表明,大多数直肠炎患者都没有继续维持治疗。据 Richter 等报道,有 70% 的直肠炎患者最初用美沙拉秦栓剂治疗,这些患者中甚至有 40%~50% 还会使用口服或静脉糖皮质激素治疗,但是诱导缓解后均并没有采取进一步的药物治疗。

一般情况下,口服 5-ASA 和柳氮磺胺吡啶用于 UC 的维持治疗。Feagan 等在一项 Cochrane 综述中报道,柳氮磺胺吡啶在维持治疗中具有一定的优势。最近的一项包括 7 个随机对照试验($n=555$ 例)的荟萃分析显示,美沙拉嗪栓剂可以有效预防远端结肠炎的复发。在这项研究中,美沙拉嗪 500mg,每天两次,似乎是最有效的维持治疗方案,在 12 个月内其累积复发率为 10% (95% CI: 0~21%)。没有专门的研究评价糖皮质激素栓剂对直肠炎维持治疗的疗效。仅有的一个随机对照临床试验表明,口服 6 个月泼尼松维持诱导缓解是无效的。更重要的是,累积剂量的糖皮质激素可能会引起不良反应。

临床试验表明,在 UC 维持治疗中使用巯基嘌呤可从中获益。服用巯基嘌呤的患者 1 年复发率(36%)显著低于安慰剂组(59%),差异有统计学意义($P=0.040$)。在最近的一项随机临床试验中,激素依赖型 UC 患者使用硫唑嘌呤治疗[2mg/(kg·d)]有较显著的临床和内镜下缓解率,但是,与单接受高剂量 5-ASA 口服制剂的患者相比,有更大比例的类型固醇撤退反应(53% vs 19%, $P=0.006$)。最后,有研究表明益生菌在 UC 治疗中也起着有利作用,可作为美沙拉嗪维持治疗的辅助治疗。

五、结直肠癌风险和监控

长期的溃疡性结直肠炎可以增加结直肠癌(CRC)的风险。虽然风险估计各不相同,但它与黏膜炎症程度、持续时间和严重程度相关。10 年前 Eaden 等的系统评价报告了溃疡性结直肠炎在 10、20、30 年内发生 CRC 的风险分别是 2%、8%、18%。最近 Jess 等的一项荟萃分析表明,10、15、20 年内溃疡性结直肠炎发生 CRC 的风险分别为 1%、0.4%~2.0%、1.1%~5.3%。引起这种变化趋势背后的原因可能是多因素的,包括定期监测的增加、治疗目标的改变(全黏膜愈合)和 5-ASA 的预防作用。Lopez 等,推论 5-ASA 不仅可以使结肠黏膜愈合,而且还可影响致癌分子通路,这些均有助于结直肠癌的预

防。对于病变仅局限于直肠者,目前尚没有 UP 可增大肠癌风险的报道。因此,根据最近的 ECCO 指南,在出现症状后每 6~8 年行一次结肠镜筛查,无近端延伸的患者不建议常规结肠镜检查。

综上所述,活动性直肠炎一线治疗是局部使用 5-ASA 类,在局部使用 5-ASA 治疗不理想的情况下,治疗可以加用口服 5-ASA 和(或)局部使用糖皮质激素。在中度 UP,以 5-ASA 栓剂和口服 5-ASA 为基础的联合治疗应被视为一线治疗。在重度 UP,主要是口服或静脉注射糖皮质激素治疗。对于难治性直肠炎,在治疗上推荐加用巯嘌呤和抗肿瘤坏死因子。关于补充替代治疗及试验治疗的疗效尚处于研究阶段,是否应用于临床尚需要进一步研究。而全结肠切除回肠储袋肛管吻合术(IPAA)可能是难治性直肠炎的最终治疗方案。UP 并不增加 CRC 的风险,因此,不推荐常规行内镜检查。

参考文献

- 1 Regueiro MD. Diagnosis and treatment of ulcerative proctitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2004;38(9):733-740
- 2 Ordas I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2012,380(9853):1606-1619
- 3 项平,徐富星,欧平安. 溃疡性结肠炎 486 例结肠镜检查的评价和分析[J]. 中华消化杂志, 1996;16(3):136-138
- 4 Kim B, Park SJ, Hong SP, et al. Proximal disease extension and related predicting factors in ulcerative proctitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2014,49(2):177-183
- 5 Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management[J]. J Crohn's Colitis, 2008,2(1):24-62
- 6 van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1996,10(3):327-332
- 7 Cortot A, Maetz D, Degoutte E, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left sided ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 2008,103(12):3106-3114
- 8 Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicilate therapy for distal ulcerative colitis: a Meta-analysis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1995, 9(3):293-300
- 9 Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, et al. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) supposi-

- tories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation - a placebo - controlled study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013,38(3):264-273
- 10 Marteau P, Florent C. Comparative, open, randomized trial of the efficacy and tolerance of slow-release 5-ASA suppositories once daily versus conventional 5-ASA suppositories twice daily in the treatment of active cryptogenic proctitis: French Pentasa Study Group[J]. Am J Gastroenterol, 2000,95(1):166-170
- 11 Andus T, Kocjan A, Muser M, et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2010,16(11):1947-1956
- 12 Pontes C, Vives R, Torres F, et al. Safety and activity of darsalazine sodium in patients with mild-to-moderate active colitis: Double-blind Randomized Proof of Concept Study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014,20(11):2004-2012
- 13 Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 1997,92(10):1867-1871
- 14 Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, et al. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1995,9(5):557-562
- 15 Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996,8(6):549-553
- 16 Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L, et al. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(10):1095-1103
- 17 Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management[J]. J Crohn's Colitis, 2012,6(10):991-1030
- 18 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy[J]. N Engl J, 1994, 330(26):1841-1845
- 19 van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe[J]. Inflamm Bowel Dis, 2009,15(2):193-198
- 20 Park SK, Yang SK, Ye BD, et al. The long-term efficacy of azathioprine in steroid-dependent ulcerative colitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2013,48(12):1386-1393

(收稿日期:2014-11-24)

(修回日期:2014-12-11)

关于审稿专家及作者提供银行卡号的启事

由于本单位财务规定,今后发放审稿费和稿费要通过银行转帐,希望审稿专家和作者及时登陆医学研究杂志网页 www.yxyjzz.cn, 通过专家审稿或者作者投稿版块登录,于个人信息设置中进入修改个人信息版块,在个人介绍中填写银行卡号、开户支行名称及卡主姓名,以便及时为您发放审稿费和稿费,或者将上述信息发到本杂志邮箱 yxyjzz@imicams.ac.cn。如未进行银行卡号登记则无法发放审稿费和稿费。联系电话:010-52328678(尹老师)。

《医学研究杂志》编辑部