

## 炎性肠病的治疗进展

肖元廷

(天津市天津医院, 天津 300211)

炎性肠病 (IBD) 包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD) 这两个亚型, 主要症状为腹泻、腹痛、便血、营养不良。IBD 病程长, 病情轻重不一, 常易反复发作, 在欧美国家 UC 的发病率约为 8/10 万, CD 发病率为 7.8/10 万, 发病年龄 15~40 岁, 30 岁为发病的高峰期<sup>[1]</sup>。大部分患者病情为轻、中度, 女性稍多于男性, 城市患病率多于农村。近年来, 我国 IBD 的发病率呈逐渐上升趋势。

IBD 的发病原因目前尚不完全清楚, 大多数学者认为, 精神因素、环境、遗传、持续肠道感染、肠壁黏膜的免疫调节和屏障异常等多种因素共同参与了 IBD 的发生, 其表现为: 肠道内膜组织慢性炎症, 导致溃疡、水肿、出血、体液和电解质丢失。肠道淋巴回流异常导致肠壁内膜水肿、淋巴管形成、免疫细胞迁徙紊乱和淋巴渗漏, 淋巴系统分泌的淋巴因子刺激周围脂肪组织增生, 并分泌出大量促炎细胞因子, 从而影响免疫功能和加重炎症反应。Sartor<sup>[2]</sup>研究表明, 注射硬化剂造成猪肠道淋巴管堵塞, 形成了与 IBD 相似的肠道病变。

IBD 主要发生于结肠, 常累及全部结肠, 局限于结肠黏膜, 以溃疡、糜烂为主。IBD 的病变范围广泛, 易迁延反复发作, 病程长, 难治愈。目前治疗上仍以抗炎及调节免疫反应为主, 辅以生物制剂、外科手术等方法。

### 1 IBD 的常规药物治疗

**1.1 氨基酸水杨酸类:** 代表药物为水杨酸偶氮磺胺吡啶, 起初给药后 UC 的缓解率达 80% 以上, 其作用机制是通过下调细胞分泌抗体功能和调节免疫反应, 抑制中性粒细胞和巨噬细胞的趋化, 增加肠上皮细胞热休克蛋白 (HSP) 的表达<sup>[3]</sup>。此外, 还能抑制花生四烯酸经环氧合酶和脂氧合酶途径的代谢, 抑制趋化物质的释放, 但恶心、呕吐、头痛、食欲不振等不良反应发生率较高。以后又有新型制剂亚萨科、莎尔福、奥沙拉嗪、美沙拉嗪等出现, 因其为缓释和控释剂型, 不良反应少、依从性高, 但这类药物的疗效也有限, 特别是对 CD, 对缓解中度至重度活动性 IBD 作用有限, 或初始有效, 但随着治疗时间的延长其疗效下降。

**1.2 糖皮质激素类:** 糖皮质激素为治疗中重度 IBD 较为有效的药物, 尤其对急性发作期疗效较好, 有效率达 90%, 其作用机制主要为: 非特异性抗炎作用可减少炎症早期引起的血管通透性增加, 抑制血管扩张和白细胞浸润, 抑制炎症后期血管增生及成纤维细胞和胶原沉积<sup>[4]</sup>。但长时间应用糖皮质激素易造成骨质疏松、骨坏死, 使感染风险增加, 且缓解期应用激素能否减少疾病的复发仍有争议。

**1.3 免疫抑制剂:** 由于激素的不良反应和缓解期疗效的不

确定性, 以及激素的依赖性, 可以使用免疫调节剂作为糖皮质激素诱导缓解期治疗和维持治疗, 常用的药物有 6- 巯基嘌呤 (6-MP) 及硫唑嘌呤 (AZA)、甲氨蝶呤及环孢素 A, 缺点是起效慢、骨髓抑制, 使免疫力低下, 可导致肺结核的播散, 增加 T 淋巴瘤发病的风险。作用机制为抑制 T 细胞的免疫反应和免疫性炎症反应<sup>[5]</sup>。随着治疗时间的延长其效果更加显著。

**1.4 生物制剂:** 肿瘤坏死因子 (TNF) 参与了肠道的炎症反应, 在 IBD 的发病机制中起重要作用, 而抗 TNF 制剂的开发和应用使 IBD 的治疗发生了革命性变化。由美国食品和药物管理局 (FDA) 批准的莫夫利昔单抗、阿达莫单抗, 主要用于治疗对其他疗法效果不好的中度至重度 IBD 患者, 能够减少肠穿孔和直肠阴道瘘的发生, 弥补糖皮质激素治疗的不足, 缓解临床症状, 促进肠道黏膜的愈合<sup>[6]</sup>。Feagan 等<sup>[7]</sup>研究表明, 应用莫夫利昔单抗和阿达莫单抗能显著改善患者的生活质量。

干扰素 (IFN) 也常被用来治疗活动性 IBD。Madsen 等<sup>[8]</sup>的研究结果显示, 应用 IFN 治疗 IBD 能显著改善临床症状, 不良反应为轻度或中度的感冒样症状和脱发<sup>[9]</sup>。

**1.5 其他药物:** 在 IBD 患者的急性期, 腹泻、腹痛、便血等可造成肠道细菌移位, 细菌产生的某些抗原参与了肠道黏膜的炎症反应, 可同时使用抗菌药物治疗<sup>[10]</sup>, 常用甲硝唑和喹诺酮类药物消除继发性肠道细菌感染, 加快炎症的消退。另外, 钙离子拮抗剂可用于消除肠道平滑肌的痉挛, 减少肠蠕动, 降低肠腔内压力, 抑制组织等化学介质的释放, 具有抗腹泻、腹痛, 扩张结肠供血动脉, 增加肠壁血运, 促进损伤细胞的修复。加用肠道黏膜保护剂如思密达、磷酸铝凝胶等保留灌肠, 药物可覆盖于肠内壁, 起到保护肠道黏膜、收敛和解除充血、促进炎症消退和溃疡的愈合的作用。

### 2 手术治疗

多数 IBD 患者经系统内科治疗基本能缓解和治愈, 但少数急性期患者可出现大出血、穿孔, 或长期反复发作造成肠道狭窄、肠梗阻及癌变, 仍需要外科干预, 这一比例在国内约为 3.1%, 在欧美约为 23%。可根据病变累及范围和程度选择: 部分结肠切除、全结肠切除术、全结肠直肠切除 + 回肠永久造瘘术、全结肠切除 + 回肠直结肠吻合术、全结肠直肠切除 + 回肠肛管吻合术 (IAA)、全结肠直肠切除 + 回肠储袋肛管吻合术 (IPAA) 及腹腔镜结肠直结肠吻合术等<sup>[11]</sup>。但手术的创伤大, 不管手术方式如何改进, 都会严重影响患者的生理功能, 使生活质量严重下降。

### 3 中医中药治疗

由于 IBD 的难治性和易复发, 我国有 14.25% 的患者求

助于传统的中医中药,并取得了一定的进展。各医家根据自己的临床经验认为:脾气亏虚为发病之本,湿热邪毒为致病之标,瘀血阻塞经络贯穿疾病的始终,肠内溃疡形成为局部的病理变化。而郭玉笔<sup>[12]</sup>将 IBD 辨证分型为湿热内蕴、脾胃虚弱、脾肾阳虚、肝郁脾虚、阴血亏虚、气滞血瘀。根据证型采用不同的辨治方法:湿热内蕴用清利湿热佐以理气行滞;脾胃虚弱以健脾化湿;肝郁脾虚予以抑肝扶脾,理气行滞;脾肾阳虚予以温肾暖脾,固涩止泻;气滞血瘀予以行气活血,健脾运湿。在分型确立的基础上,采用当归活血汤(由当归、生地黄、黄柏等组成)、健脾清胰汤(由党参、陈皮、焦白术等组成)、黄芪建中汤(由党参、熟附子、干姜等组成)、乌梅败酱方煎剂(由乌梅、黄连、茯苓等组成)、四逆汤(附子、干姜、甘草)<sup>[13]</sup>,其有效率能达到 90% 以上<sup>[14]</sup>。由于 IBD 最常见的发病部位是左半结肠,因此用中药汤剂灌肠可使药物直达病变部位,避免口服过程中消化酶与药物的相互作用,进一步提高疗效。王国田<sup>[15]</sup>用肠炎散(由珍珠、牛黄、红力参、琥珀等组成)肛门注入,李小朋等<sup>[16]</sup>用白头翁汤(由白头翁、黄连、黄柏、秦皮等组成)保留灌肠治疗,其有效率均达 95% 以上。还可以采用口服加保留灌肠治疗<sup>[17]</sup>。

#### 4 表皮细胞生长因子(EGF)阶梯免疫重组疗法

EGF 阶梯免疫重组疗法以生物学、分子遗传学、现代免疫学为理论基础,依据阶梯治疗的策略,在高清可视超声电子肠镜下,对结肠溃疡黏膜处进行靶向、毫厘点注射 EGF。利用 EGF 及 EGF 受体(EGFR)高亲和力的生物学作用,拮抗 TNF- $\alpha$  生物活性,刺激细胞有丝分裂活动和分化,促使上皮细胞快速增值与修复,重建肠道黏膜组织屏障,同时视患者个体差异的不同,辅以中医灌肠疗法,通过中医中药等多种策略,清除体内异常抗体、致病因子、自由基,提高人体自身免疫力,达到标本兼治的目的。但这一治疗方法正处于临床试验阶段,其临床治愈率和有效率有待进一步研究。

#### 5 结语

IBD 的病因、病理仍不是十分清楚,随着对免疫学、分子生物学、遗传基因学的进一步研究认识到,IBD 是一种多因素的疾病,一种和几种治疗方法不可能对所有患者都行之有效,应根据 IBD 的发展阶段(包括临床前阶段、早期阶段和慢性阶段)采取针对性的药物干预。随机对照临床研究表明,采用降阶治疗(开始就加用生物制剂,稳定后改用免疫制剂)比升阶梯(即开始用 5-氨基水杨酸制剂+激素,对激素依赖或抵抗者加用免疫抑制剂硫唑嘌呤等,对免疫制剂无效者采用生物制剂,如 TNF- $\alpha$  单抗治疗可能更为有效<sup>[18]</sup>)。不同患者对药物的敏感性、依从性不同,还需采取个体化的用药方案,并从精神上加以引导。中医中药治疗 IBD 具有改善炎症组织局部微循环,抑制局部炎性渗出,调节机体变态反应的作用,对促进炎症吸收、修复受损肠黏膜有明显作用,其疗效甚至高于西药,但有相当一部分资料缺乏严格的随机对照,影响了客观疗效的评价。但中西医结合不失为一种有效治疗 IBD 的方法。学术界普遍认为,中西医结合疗效优于单纯西药<sup>[19]</sup>。手术虽然从根本上切除了病灶,但结肠功能的缺失给患者带来严重的生活困难,目前仅是用来治疗其并

发症。由于 IBD 有癌变的风险,成人 UC 治疗指南明确提出,确诊 IBD 8~10 年后应每年或每两年进行结肠镜检查,并同时多点活检。而 EGF 阶梯治疗的出现也许为 IBD 的治疗指出了一条新的途径。

#### 参考文献

- [1] Loftus EV Jr. Progress in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2011, 7(2 Suppl 3): 3-16.
- [2] Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006, 3(7): 390-407.
- [3] Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study [J]. Gastroenterology, 2001, 121(2): 255-260.
- [4] Sziksz E, Pap D, Veres G, et al. Involvement of heat shock proteins in gluten-sensitive enteropathy [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(21): 6495-6503.
- [5] Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(7): 1604-1609.
- [6] Bickston SJ, Muniyappa K. Natalizumab for the treatment of Crohn's disease [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2010, 6(4): 513-519.
- [7] Feagan BG1, Coteur G, Tan S, et al. Clinically meaningful improvement in health-related quality of life in a randomized controlled trial of certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(8): 1976-1983.
- [8] Madsen SM, Schlichting P, Davidsen B, et al. An open-labeled, randomized study comparing systemic interferon-alpha-2A and prednisolone enemas in the treatment of left-sided ulcerative colitis [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(6): 1807-1815.
- [9] 田士军. 溃疡性结肠炎的药物疗法进展 [J]. 医学综述, 2009, 15(17): 2612-2615.
- [10] Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis [J]. Gut, 2006, 55(Suppl 1): i36-58.
- [11] Roses RE, Rombeau JL. Recent trends in the surgical management of inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(3): 408-412.
- [12] 郭玉笔. 溃疡性结肠炎的中医药辨证治疗分析 [J]. 光明中医, 2012, 27(4): 723-724.
- [13] 陈明祺, 鲁俊, 程璐, 等. 四逆汤对脓毒症大鼠炎症反应及免疫功能的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 188-192.
- [14] 王立娟, 刘旭, 张亚利, 等. 仲景方治疗溃疡性结肠炎研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(7): 124-128.
- [15] 王国田. 肠炎散肛内注入治疗溃疡性结肠炎 100 例 [J]. 浙江中医杂志, 2001, 36(5): 193.
- [16] 李小朋, 郭德良. 白头翁汤加灌肠治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎 78 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2012, 18(7): 49-50.
- [17] 王志新, 张志立, 宋胜利. 中药内服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效观察 [J]. 中西医结合研究, 2014, 6(3): 141-143.
- [18] Reinshagen M, 胡品津, 陈白莉. 炎症性肠病治疗策略: 逐步升级抑或逐步降阶法? [J]. 中华消化杂志, 2008, 28(12): 822-823.
- [19] 蒋波涛, 张朋, 李荣华, 等. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎的临床疗效评价 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(3): 7-10.

(收稿日期: 2014-12-11)

(本文编辑: 李银平)