

顽固性溃疡性结肠炎治疗的新方法

江学良, 崔慧斐

江学良, 中国人民解放军济南军区总医院消化科 山东省济南市 250031

崔慧斐, 山东大学药学院 山东省济南市 250014

江学良, 教授, 医学博士, 博士后, 主任医师, 主要研究溃疡性结肠炎和干细胞治疗。

中国博士后科研基金资助项目, No. 20070420213

益生生腹泻基金资助项目, No. IDF-2010-01

北京医学奖励基金会基金资助项目, No. XHYSJNJQZ-002

作者贡献分布: 江学良与崔慧斐对此文所作贡献均等; 本文写作由江学良与崔慧斐完成。

通讯作者: 江学良, 教授, 250031, 山东省济南市师范路25号, 中国人民解放军济南军区总医院消化科。

jiangxueliang678@126.com

收稿日期: 2011-03-14 修回日期: 2011-05-18

接受日期: 2011-06-02 在线出版日期: 2011-06-28

New treatments for refractory ulcerative colitis

Xue-Liang Jiang, Hui-Fei Cui

Xue-Liang Jiang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Hui-Fei Cui, College of Pharmacy, Shandong University, Jinan 250014, Shandong Province, China

Supported by: the China Postdoctoral Science Foundation, No. 20070420213; the Ipsen Foundation for Diarrhea Research, No. IDF-2010-01; and the Beijing Medical Award Foundation, No. XHYSJNJQZ-002

Correspondence to: Professor Xue-Liang Jiang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, 25 Shifan Road, Jinan 250031, Shandong Province, China. jiangxueliang678@126.com

Received: 2011-03-14 Revised: 2011-05-18

Accepted: 2011-06-02 Published online: 2011-06-28

Abstract

Traditional therapies have poor efficacy for hormone-dependent or -resistant ulcerative colitis. However, treatment with non-myeloablative cord blood stem cells and infliximab shows promising results in patients with refractory ulcerative colitis and represents a safe and effective approach to the management of refractory ulcerative colitis.

Key Words: Ulcerative colitis; Stem cells; Steroid resistance; Infliximab

Jiang XL, Cui HF. New treatments for refractory ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(18): 1871-1873

摘要

顽固性溃疡性结肠炎患者, 传统治疗效果不理想, 本文介绍应用干细胞治疗或者英夫利西作为过渡, 加用黏膜修复药物, 待病情完全缓解且可停用激素后, 继续以免疫抑制剂或者氨基水杨酸类药物维持。采用这种限时加速的序贯治疗, 可更快诱导缓解, 并维持更长时间缓解及内镜下黏膜愈合, 从而减少住院率和手术率, 为难治性溃疡性结肠炎患者治疗提供新的治疗手段。

关键词: 溃疡性结肠炎; 干细胞; 激素抵抗; 英夫利西

江学良, 崔慧斐. 顽固性溃疡性结肠炎治疗的新方法. 世界华人消化杂志 2011; 19(18): 1871-1873

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1871.asp>

0 引言

顽固性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)指诱导或维持缓解治疗失败, 通常为皮质激素抵抗或依赖的病例。皮质激素抵抗指泼尼松龙足量[0.75 mg/(kg·d)]应用4 wk不缓解; 皮质激素依赖指泼尼松龙减量至10 mg/d即无法控制发作(用药3 mo不能减至10 mg/d以下)或停药后3 mo复发者。对顽固性UC患者, 在皮质激素应用时要避免两个误区^[1-3], 一是小剂量激素长期维持治疗。这种情况主要见于皮质激素依赖的患者, 由于皮质激素减至一定剂量或者停用后患者病情复发, 因此, 许多临床医师经常给予所谓最低剂量维持治疗, 以期能达到维持缓解的目的。但是, 现有的循证医学证据表明, 皮质激素长期维持并不能降低复发, 而会增加药物不良反应; 二是大剂量激素“冲击疗法”, 这种情况主要见于皮质激素抵抗的患者, 虽然皮质激素在一定范围内有量效关系, 即随着激素用量增加, 皮质激素抗炎作用增强, 有的医师希望通过加大剂量以期达到更好治疗效果, 但由于激素抵抗型患者已经对皮质激素产生耐药, 加大剂量并不能显著改善临床症状, 而药物不良反应可能明显增加。鉴于顽固性UC患者, 传统治疗效果不理

■背景资料

顽固性UC患者的治疗仍然是临床上非常棘手和亟待解决的问题, 需要根据患者不同病情采用综合与个体化治疗, 这样才能使更多患者从痛苦走出来。

■同行评议者

任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科

■相关报道

现有的循证医学证据表明, 皮质激素长期维持并不能降低复发, 而会增加药物不良反应.

想, 并发症多, 严重危害患者健康, 需要寻找新的更加特异的治疗方法.

1 干细胞治疗

既往有报道, 合并白血病的UC患者, 在异基因骨髓移植后, 停用免疫抑制剂仍然长期缓解、没有复发, 提示骨髓来源的干细胞可能对严重的结肠黏膜上皮细胞损伤修复具有重要意义^[4]. 但传统的异基因骨髓移植, 需要配型、清髓和长期应用免疫抑制剂, 风险大, 费用昂贵. 我们用非清髓脐带血干细胞治疗激素抵抗型UC^[5,6], 从脐带血中提取CD34⁺、CD117⁺、CD133⁺、c-Kit⁺、Sca-1⁺干细胞(总数>1×10⁸个), 经股动脉插管至肠系膜下动脉, 缓慢注入, 随血循环到达病变结肠, 在结肠微环境中, 受诱导进行增殖和转分化为结肠黏膜干细胞和结肠黏膜上皮细胞, 增强机体对病损黏膜的修复能力, 促进溃疡愈合, 恢复其正常的生理功能. 临床初步观察表明, 对激素抵抗型UC可以使患者腹泻黏液血便症状消失, 病变的结肠黏膜逐渐恢复正常. 由于脐带血干细胞表面抗原性很弱, 非清髓治疗时不需要做配型, 避免了传统清髓治疗的风险, 而且, 干细胞的增殖和转分化在结肠组织微环境中可自行完成, 不必进行结肠黏膜干细胞(数量少, 缺乏特异标志)的分离和扩增, 具有安全、方便的优点. 脐带血干细胞数量多(总数>1×10⁸个), 干细胞再生能力较骨髓干细胞强, 临床治疗效果更好. 对脐血干细胞在UC治疗中的作用机制需要更深入研究, 从而为顽固性UC治疗提供新的思路^[7-9].

2 生物治疗

目前临床应用较多的是英夫利西(infliximab), 商品名类克(remicade), 是一种抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)人鼠嵌合体IgG1单克隆抗体, 通过拮抗UC免疫炎症发病通路中起关键作用的前炎症因子TNF- α 而起治疗作用. 国外已有随机对照研究肯定英夫利西对于中、重度活动性且传统治疗不能充分缓解的UC患者有诱导和维持缓解的良好疗效及使用的安全性^[10-12]. 2005经美国FDA批准正式用于UC治疗. 我国SFDA于2007年正式批准该药在我国上市, 主要用于克罗恩病(crohn disease, CD)的诱导缓解和维持治疗. 国内还缺少英夫利西治疗激素抵抗型UC患者多病例长时间随访报道. 因此, 我们借鉴国外的临床应用经验, 结合我国的实际情况, 对激素抵抗型UC患者应用英夫利西

治疗进行临床观察^[13]. 目前应用患者超过40例, 初步结果表明, 英夫利西治疗激素抵抗型UC患者起效快, 大部分患者1 wk内症状改善或者缓解, 如大便次数明显减少, 2 wk内大便次数基本正常. 而且临床有效率>85%, 缓解率>70%, 高于国外相关报道^[4,5]. 英夫利西治疗激素抵抗型UC另外一个优点是可以促进肠黏膜愈合, 而且与组织学缓解情况基本一致. 因此, 对顽固性UC患者, 早期积极应用生物治疗有望可更快诱导缓解, 长期应用可维持更长时间缓解及维持内镜下黏膜愈合并撤离激素, 从而减少住院率和手术率, 为难治性UC患者治疗提供新的治疗手段^[8]. 但要注意使用英夫利西可能发生的不良反应, 如药物输注反应、迟发型过敏反应(血清病样反应)、自身抗体及药物性红斑狼疮、感染等. 我们治疗的病例无1例出现英夫利西单抗治疗相关的严重并发症, 除与我们采取严格掌握适应证、按规定控制输液速度、加强监护等措施有关外, 另外一个重要原因与本组患者正在接受皮质类固醇激素治疗有关, 在开始英夫利西治疗时继续原来治疗, 等取得临床完全缓解后视临床反应将激素逐步减量至停用.

3 黏膜修复

如何修复损伤的肠黏膜, 是治疗顽固性UC的关键措施之一. 由于UC患者肠黏膜屏障的各个环节都存在不同程度损伤, 将肠黏膜屏障修复作为治疗顽固性UC新策略, 将为UC治疗提供新的思路^[14-16].

现有治疗UC的主要药物, 如美沙拉秦通过非特异性抗炎作用, 间接减轻炎症对肠黏膜屏障损伤, 而不能直接修复肠黏膜屏障. 因此, 联合直接修复肠黏膜药物有可能更迅速和长久缓解UC慢性腹泻症状. 研究表明, 思密达可以直接修复损伤肠黏膜^[17], 因为思密达是由双四面体氧化硅, 单八面体氧化铝组成的多层结构, 其特殊结构具有相当大的表面积(约100 m²/g), 对肠黏膜有很强的覆盖能力, 黏附于整个肠腔表面, 具有极高的定位能力, 对细菌、病毒及其毒素等攻击因子具有强大的吸附作用, 使其失去致病能力, 并能覆盖消化道黏膜与黏液蛋白结合, 增强黏膜屏障, 阻止病原微生物的攻击, 从而具有保护损伤的肠黏膜, 思密达能抑制肠道致病菌的传播, 保护肠黏膜免受由致病菌感染引起的组织学变化; 同时他能使肠黏膜凝胶增厚、黏液增多, 并延缓黏液的生存时间, 维护肠道正

常分泌, 减少水电解质流失, 增强肠黏膜的屏障作用; 因此他能消除病原, 起到止泻的作用, 且思密达不经肠道吸收入血, 故安全无不良反应。思密达联合美沙拉秦治疗UC, 既可以通过美沙拉秦抗炎作用减轻肠黏膜损伤, 又可以通过思密达直接修复损伤肠黏膜, 较单纯应用美沙拉秦治疗能更快修复损伤肠黏膜屏障。

4 限时加速的序贯治疗

采用生物治疗诱导和维持缓解的剂量和疗程, 国外临床研究证明, 在第0、2、6周给予英夫利西5 mg/kg作为诱导缓解; 随后每隔8 wk给予相同剂量作长程维持治疗。但长期使用英夫利西的耗费颇大, 不适合中国国情, 因此, 我们用干细胞治疗或者英夫利西作为过渡^[5,6,13], 加用黏膜修复药物, 待病情完全缓解且可停用激素后, 继续以免疫抑制剂或者氨基水杨酸类药物维持。采用这种序贯治疗方法, 患者8和30 wk临床疗效观察效果满意, 近期可以使患者临床症状缓解, 结肠黏膜愈合, 组织学改善, 疾病活动指数降低, 并停用皮质激素。虽然这一疗法长期维持缓解的疗效尚需进一步的临床研究去证实, 但可供目前临床实际工作参考。这种限时加速的序贯治疗, 对顽固性UC患者, 可更快诱导缓解, 并维持更长时间缓解及内镜下黏膜愈合, 并撤离激素, 从而减少住院率和手术率, 为难治性UC患者治疗提供新的治疗手段。

5 结论

顽固性UC患者的治疗仍然是临床上非常棘手和亟待解决的问题, 需要根据患者不同病情采用综合与个体化治疗, 这样才能使更多患者从痛苦走出来^[18,19]。

6 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 胃肠病学 2007; 12: 488-495
- 2 Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-16
- 3 江学良. 溃疡性结肠炎现代诊疗手册. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2006: 81-90
- 4 Okamoto R, Watanabe M. Molecular and clinical

basis for the regeneration of human gastrointestinal epithelia. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1-6

- 5 江学良, 孙自勤, 权启镇, 张智高, 刘长江. 非清髓脐带血干细胞治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎. 中华消化杂志 2009; 29: 47
- 6 江学良. 非清髓脐带血干细胞治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎临床研究. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 16-19
- 7 Mitsuyama K, Andoh A, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Seki R, Nishida H, Tsuruta O, Sata M. Mobilization of bone marrow cells by leukocytapheresis in patients with ulcerative colitis. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 271-277
- 8 Lanzoni G, Roda G, Belluzzi A, Roda E, Bagnara GP. Inflammatory bowel disease: Moving toward a stem cell-based therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4616-4626
- 9 Hayashi Y, Tsuji S, Tsujii M, Nishida T, Ishii S, Iijima H, Nakamura T, Eguchi H, Miyoshi E, Hayashi N, Kawano S. Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 326: 523-531
- 10 Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-463
- 11 Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-987
- 12 Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-339
- 13 江学良. 英夫利西治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎临床观察. 中华消化杂志 2010; 30: 564-565
- 14 Cummings JR, Jewell DP. Clinical implications of inflammatory bowel disease genetics on phenotype. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 56-61
- 15 Hyphantis TN, Triantafyllidis JK, Pappa S, Mantas C, Kaltsouda A, Cherakakis P, Alamanos Y, Manousos ON, Mavreas VG. Defense mechanisms in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2005; 40: 24-30
- 16 Kraus TA, Cheifetz A, Toy L, Meddings JB, Mayer L. Evidence for a genetic defect in oral tolerance induction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 82-88; discussion 81
- 17 江学良. 溃疡性结肠炎合理用药. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 1-163
- 18 Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9
- 19 江学良, 崔慧斐. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见的解析. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1141-1143

■同行评价

本文可读性和先进性较好, 具有较好的科学价值。

编辑 李军亮 电编 何基才