

克罗恩病的规范化药物治疗

刘占举

刘占举, 同济大学附属第十人民医院消化内科 上海市 200072

刘占举, 教授, 主要从事炎症性肠病的免疫病理学和临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 30971358, No. 81061120521

通讯作者: 刘占举, 教授, 主任医师, 200072, 上海市延长中路301

号, 同济大学附属第十人民医院消化内科. zhanjuli@yaho.com

收稿日期: 2012-05-15 修回日期: 2012-06-15

接受日期: 2012-06-23 在线出版日期: 2012-07-08

Standardized medical therapy for Crohn's disease

Zhan-Ju Liu

Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Correspondence to: Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China. zhanjuli@yaho.com

Received: 2012-05-15 Revised: 2012-06-15

Accepted: 2012-06-23 Published online: 2012-07-08

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disease of the digestive tract. Its etiology and pathogenesis are still elusive. Abnormal intestinal immune response, dysregulation of intestinal microflora, defects of intestinal mucosal barrier, and persistent intestinal infection may be involved in the pathogenesis of this disease. Therapeutic strategies should be typically based on disease severity, affected extent, complications, and postoperative status. The therapeutic purposes are to control the clinical symptoms, induce remission, enhance endoscopic mucosal healing, restore intestinal physiological function, postpone surgical intervention, and prevent postoperative recurrence and disability. This paper highlights current strategies and novel approaches for medical therapy in CD patients.

Key Words: Crohn's disease; Medical therapy; Standardization

Liu ZJ. Standardized medical therapy for Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(19): 1701-1704

摘要

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是发生在消化
www.wjgnet.com

系的原因不明的慢性复发性炎症疾病,其病因和发病机制可能与肠道异常免疫应答、肠道微生态调节异常、肠黏膜屏障缺损、持续肠道感染等有关。对CD的药物治疗决策原则上建立在疾病的进展程度、病变累及范围、合并症以及术后状态等,目的是控制临床症状,诱导缓解,促使内镜下黏膜愈合,恢复肠道生理功能,延缓手术治疗,预防复发和致残出现。本文重点阐述当前对CD患者的药物治疗方案以及新的治疗措施。

关键词: 克罗恩病; 药物治疗; 规范化

刘占举. 克罗恩病的规范化药物治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20(19): 1701-1704

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1701.asp>

0 引言

近年来,来自欧美国家对克罗恩病(Crohn's disease, CD)临床荟萃分析和治疗指南不断涌现^[1-6],不同程度地影响了国内临床医生对CD的诊治。而国人CD患者发病率不高,来自多中心的大宗病例标准化治疗报道匮乏,大多是单一中心的少量病例报道,同时因临床设计方案混乱,致使结论不一致,夹杂着经验主义,这对广大消化内、外科医生产生了很大的冲击,甚至茫然。本文在近年来欧美一些CD治疗荟萃分析和指南性建议的基础上,结合临床治疗体会,阐述当前药物治疗CD的临床策略。

CD是发生在消化系的原因不明的慢性复发性炎症疾病,可发生于从口腔至肛门整个胃肠道黏膜,主要在回肠末端和升结肠部位为主,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成为病理学特征改变。其发病机制可能与肠腔内细菌抗原诱导肠道黏膜固有和获得性免疫系统应答异常有密切关系。肠黏膜组织内异常免疫应答主要特征是肠黏膜组织内有分泌大量分泌Th1型(如IFN- γ 、TNF)和Th17型细胞因子(如IL-17A)的CD4⁺ T细胞,以及高水平IL-12和IL-23的巨噬细胞/树突状细胞浸润等。这些免疫细胞在炎症状态下还可表达高水平的细胞因子和趋化因子受体(如CCR5、CCR9)、整合素

■背景资料

近年来国内克罗恩病(CD)患者逐年增多,但临床上仍无标准化药物治疗方案。随着对CD发病机制的深入认识,规范化药物治疗具有重要意义。

■同行评议者

杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学上海医院

■研发前沿

规范化药物治疗CD是临床研究热点,根据CD患者的疾病临床分期、病变累及范围、合并症等选择药物治疗是重要的理论基础。

(如 $\alpha 4\beta 7$ integrin)、黏附分子和辅助信号分子等,进一步诱导血液循环中白细胞向肠黏膜组织内移动、归巢和聚集,促使局部炎症应答^[7,8]。另外,肠黏膜组织内固有性免疫应答调节功能异常或缺失在疾病发生过程中也起着重要作用。

随着对CD发病机制的深入研究,临床治疗方案也发生了新的转变,从传统的抗炎药物选择,逐步过渡到使用免疫抑制剂和生物制剂治疗。对CD的药物治疗决策原则上建立在疾病的进展程度(如活动期、缓解期;轻、中、重度),病变累及范围、合并症(如瘘管、脓肿、肠管狭窄、梗阻、穿孔),以及手术后药物预防复发等^[9,10]。目的主要是控制临床症状,诱导缓解,促使内镜下黏膜愈合,肠黏膜解剖组织学结构恢复和功能恢复,延缓手术治疗,避免肠道功能丧失、致残和失去工作能力的风险,长期坚持药物维持治疗,预防复发和致残出现。

1 活动期治疗

目前临床上对活动期CD治疗有升台阶(step-up)和降台阶(step-down)方案,其目的是快速诱导临床症状缓解。常规step-up治疗优点在于价格低廉,而缺点是疗效差、诱发感染、疾病进展高风险、不能避免手术干预、诱发淋巴瘤以及生物治疗(如抗TNF抗体, Infiximab, IFX)延迟等。然而,在疾病早期采用step-down治疗优点是高效、降低疾病相关并发症发生率、提高黏膜愈合率、降低手术干预风险或避免肠道致残风险、住院时间缩短,而缺点是可能诱发感染和费用高。临床上,评估特定药物的疗效,一般指药物治疗2 wk以上,临床症状完全消失, CDAI \leq 150, 内镜下黏膜完全愈合,停药至少6 mo无症状复发。对于病情复发一般指临床症状出现, CDAI \geq 150, 内镜/影像学检查有肠黏膜炎症改变。

氨基水杨酸(5-ASA)/柳氮磺吡啶(SASP): 5-ASA治疗活动性CD的效果仍有争议,有报道4 g/d有降低活动性肠道炎症作用,但疗效仍不肯定。英国胃肠病学学会建议其疗效是有限的,使用SASP(4-6 g/d)仅对轻度结肠病变的CD患者有一定效果,但欧洲克罗恩病和溃疡性结肠炎组织(ECCO)和美国胃肠病学院(ACG)已不推荐使用。笔者临床观察发现,5-ASA对部分活动性CD患者有效,仍需要随机对照试验(RCT)。

抗生素: 甲硝唑、环丙沙星或利福昔明对活动性CD病情缓解有效,尤其是CD继发有感染(如脓肿形成、瘘管内感染、贮袋炎)和肠内细

菌过度生长,并能促使肛周瘘管闭合。但因长期使用引起胃肠道不适和其他不良反应,许多患者不能长期坚持。抗瘘治疗没有足够的证据,不提倡使用。

糖皮质激素: 可迅速控制活动性CD病情缓解,普通糖皮质激素(如氢化考的松、强的松、甲强龙)比布地奈德(Budesonide)更有效地诱导中、重度小肠型或结肠型CD症状缓解,但其相关不良反应多(如感染、血脂增高、向心性肥胖、骨质疏松),黏膜愈合率低,甚至引起死亡。强的松一般采用开始剂量为40 mg/d,连续2-3 wk,然后减量5 mg/wk,直至停用。若强的松无效或不应答,或治疗过程中复发(包括1年内超过2次需使用激素来控制症状复发,或强的松降至15 mg后复发,或停用6 wk后复发),考虑升级治疗(包括免疫抑制剂、IFX、外科手术)。

免疫抑制剂: 对于活动性CD患者,若出现糖皮质激素依赖或者无效,则考虑使用甲氨蝶呤(MTX, 15-25 mg/wk, im)可有效控制活动期CD患者病情,并能预防缓解期复发。应注意消化系(恶心、呕吐、腹泻、腹痛、消化不良、口角炎)、骨髓抑制、肝功能损伤、头疼、骨骼疼痛和肺炎等不良反应,建议每4 wk复查血常规、肝功能。若出现WBC降低,立即补充叶酸(5 mg/wk)。MTX有致畸效应,怀孕期间忌用。硫唑嘌呤(AZA)和6-巯基鸟嘌呤(6-MP)因起效慢,不推荐单独用于活动性CD患者诱导病情缓解,但常与糖皮质激素联合用于提高疗效。另外,有报道使用他克莫司[Tacrolimus, 0.1-0.2 mg/(kg·d), po]对活动性CD有一定疗效,而环孢霉素(CsA)对活动性CD患者均无效,不建议使用。

生物制剂: 近年来临床上使用IFX可有效治疗活动性CD,诱导病情缓解,促使瘘管愈合。对于瘘管合并有脓肿形成,一定要在彻底引流(经MRI检查确诊,并与肛肠外科医生密切合作)基础上,在有效抗生素使用下,可考虑使用IFX治疗。目前大多学者认为在肠道出现不可逆转破坏前尽早采取有效干预,一般2年病史内使用IFX治疗,收益最大,联合IFX+AZA比单用效果更好,但在使用过程中一定要检测抗IFX抗体,观察有无感染(如结核菌、李斯特菌、霉菌、病毒)、淋巴瘤、药物性狼疮,神经脱髓鞘疾病等不良反应出现^[11]。

总之, (1)对于早期活动性CD病变,若无肠损伤致残风险(<2年病史,无使用免疫抑制剂或IFX治疗,无肠管狭窄、瘘管、脓肿、穿孔等肠道严重破坏),可以使用糖皮质激素治疗,待症状缓解

■相关报道

近年来,欧美一些国家对CD临床治疗发表了相关的共识意见和指南,对中国医生有一定的参考价值。

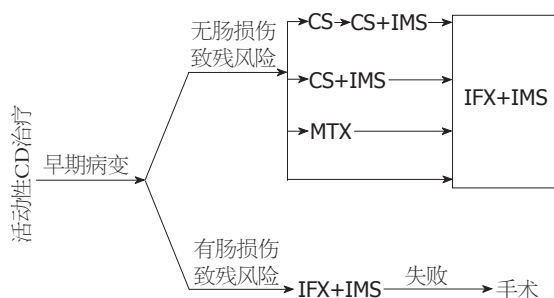


图1 早期活动性CD病变临床治疗措施。CS: 糖皮质激素; IMS: 免疫抑制剂; MTX: 甲氨蝶呤; IFX: 英夫利昔单抗。

后使用免疫抑制剂维持治疗, 或使用肌注MTX治疗, 或者使用IFX或联合AZA治疗^[12], 见图1; (2)对于早期活动性病变合并有肠损伤致残风险可能(<40岁、病变累及小肠和结肠范围广, 肛周和/或直肠病变, 肠道深溃疡, 待手术切除, 狭窄和/或穿孔可能), 直接选择IFX联合AZA治疗, 若治疗失败则选择手术治疗, 见图1; (3)对于早期活动性病变, 合并有严重高风险致残病变, 如肠管狭窄、梗阻、穿孔、癌变、脓肿(大, 有明显感染征象)、内科药物无效、瘘管长期不愈合(药物无效)、严重影响生活质量(营养差、免疫抑制、免疫抑制剂严重不良反应), 建议手术治疗, 见图2; (4)近年来国外临床观察发现, 接受IFX治疗失败的部分CD患者可改用其他类型的抗TNF抗体(如Adalimumab)治疗, 使病情得到缓解。

2 缓解期治疗

为了预防缓解期病情复发, 生活上要戒烟, 同时避免过多肉类高脂肪食物, 提倡更多维生素和水果。近年来大量临床荟萃分析显示5-ASA药物对缓解期维持疗效不肯定, 不主张推荐使用。有报道一些抗生素(如甲硝唑)对缓解期患者病情有一定效果, 但因长期使用出现胃肠道等不良反应, 影响长期使用。糖皮质激素(包括布地奈德)亦因诱发多种不良反应不推荐维持期治疗。对于CD病情缓解后, 大多学者提倡使用足量AZA[2.0-2.5 mg/(kg·d)]或6-MP[1.0-1.5 mg/(kg·d)]进行维持期治疗, 注意定期检测骨髓造血功能、肝肾功能损伤, 诱发淋巴瘤、以及诱发感染等并发症, 一般可以持续3-5年。对于AZA/6-MP不良反应检测, 一般推荐开始2 mo内每2-4 wk测定WBC水平, 然后4-8 wk测定一次WBC。AZA骨髓抑制与TPMT缺乏和硫鸟嘌呤核苷酸(thioguanine nucleotide)代谢物有关。但TPMT基因在大多人群稳定, 不建议测定该酶活性和基因多态性。另外, 对于不耐受AZA和6-MP

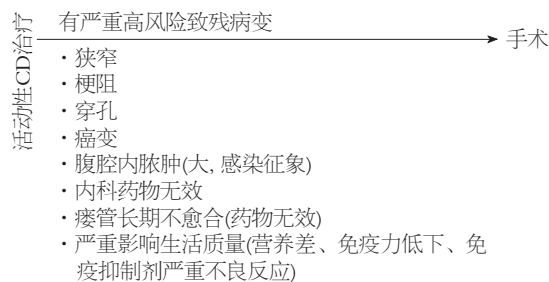


图2 活动期CD临床治疗措施。

患者, 建议使用MTX(15 mg/wk, im), 对CD缓解后维持治疗也有良好疗效。IFX对维持治疗亦显示有良好疗效, 联合AZA或6-MP可提高临床疗效, 并能维持瘘管闭合状态, 预防瘘管复发。另外, 营养支持和益生菌对维持期复发无效果。

3 术后复发的预防和治疗

CD术后复发是指手术切除病变肠管后, 肠黏膜炎症再次发生。对于CD患者接受手术治疗后应采取预防复发和临床治疗两个部分, 前者是指对术后采取一系列生活调理和必要的药物干预来预防肠黏膜炎症出现, 目的是避免或延缓炎症复发; 后者是指术后临床症状或内镜下黏膜炎症复发采取必要的药物治疗^[10]。目前仍无标准化术后预防和临床治疗方案, 生活上应立即戒烟。对于首次手术治疗者, 若仅为肠管病变、无吸烟的低危患者, 术后无需要任何治疗, 6-12 mo复查结肠镜, 若未发现炎症复发, 每年内镜检查随访, 不需治疗。对于有吸烟史、合并肠穿孔、病变累及回肠和结肠、切除范围>10 cm的高危患者, 尽管5-ASA在循证医学上对预防复发的证据有争议, 仍推荐使用5-ASA(2 g/d)作预防性治疗, 6-12 mo后复查结肠镜, 若未见炎症复发, 每年内镜检查随访, 不需治疗; 若发现肠黏膜炎症复发, 则改为口服足量的AZA[2.0-2.5 mg/(kg·d)]或6-MP[1.0-1.5 mg/(kg·d)]长期维持治疗, 每年结肠镜随访。对于再次手术治疗患者, 使用AZA或者6-MP治疗, 6-12 mo复查结肠镜检查, 若无复发, 继续维持治疗, 每年结肠镜随访; 若内镜下复发, 则采用类克治疗, 若仍无效则建议手术治疗。临床研究发现激素、益生菌对术后复发的预防无效。尽管报道术后连续使用抗生素, 如甲硝唑(20 mg/kg, 3 mo)或奥硝唑(1 g/d, 1年), 对预防术后复发有一定效果, 但长期使用出现严重胃肠道等不良反应, 长期使用受限。

4 特殊情况下治疗

4.1 瘘管 临床观察发现IFX对瘘管的闭合有较好

■创新盘点

本文详细分析了当前对CD患者规范化药物治疗方案, 对CD临床治疗有重要的指导价值。

同行评价

文章思路明确、科学规范,具有重要的临床实用性和应用价值。

的疗效,可以促使瘘管愈合,维持瘘管闭合状态,并能够预防瘘管复发。抗生素(如甲硝唑、环丙沙星)对改善瘘管引起的症状有帮助作用,尤其是肛周瘘管合并脓肿感染,但不能促使瘘管愈合。因长期使用抗生素会引起不良反应,致使不能久用。另外,嘌呤类药物对瘘管愈合有一定的促进作用。有报道使用他克莫司对肛周瘘管愈合有效,但仍需进一步RCT。若内科治疗效果无效,则需外科治疗。

4.2 肠外并发症 关节炎和骨结节痛可以使用对乙酰氨基酚、SASP、5-ASA、COX2抑制剂塞来昔布、糖皮质激素、MTX、NSAID、IFX治疗。若出现骨质疏松,可以使用钙剂、VitD和糖皮质激素治疗。皮肤病变(如结节性红斑、坏疽性脓皮病等)可以使用糖皮质激素、AZA或他克莫司治疗,若无效可改用IFX治疗。若出现巩膜炎、结膜炎、虹膜炎、或葡萄膜炎,建议使用糖皮质激素治疗(局部或静脉),可成功阻止失明和角膜穿孔,若无效改用IFX治疗。熊去氧胆酸对合并的原发性硬化性胆管炎、胆囊炎有一定效果,可以改善肝功能损伤,降低结肠癌发生。

4.3 孕妇 在活动期病变时,孕妇服用药物对胎儿的生长发育有明显影响,提倡在CD病情缓解后怀孕。一般地,5-ASA对怀孕期间和哺乳期胎儿的生长是安全的,而SASP可引起新生儿溶血,以及叶酸吸收障碍,应慎用。甲硝唑和环丙沙星对胎儿发育影响不大,但四环素和磺胺类药物应禁用。糖皮质激素类药物对孕妇一般是安全的,但有小部分可通过胎盘进入胎儿体内或进入乳汁内,可能会影响胎儿发育。免疫抑制剂(AZA、6-MP、CsA)可能会引起早产、先天性缺陷,应慎用。相反,MTX有致畸作用,应禁用。近期欧美临床观察发现怀孕期间使用IFX治疗一般是安全的,致畸、死胎和早产发生率没有明显变化。

5 结论

近年来,随着消化内镜、影像学、免疫病理学等技术在临床上开展应用,对CD诊断有很大的帮助作用。对于CD临床治疗,应根据患者的疾病分期、病变累及范围、有无合并症以及是否接受手术干预等来合理选择药物,控制临床症状,诱导缓解,促使内镜下黏膜愈合,恢复肠道生理功能等。通过有效的药物维持治疗,预防疾病复发。

6 参考文献

1 Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN,

Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P; American College of Gastroenterology IBD Task Force. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (Suppl 1): S2-S25; quiz S26

2 Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607

3 Cottone M, Renna S, Orlando A, Mocciaro F. Medical management of Crohn's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2505-2525

4 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62

5 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Elia-kim R, Fedail S, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair AW, Malfertheiner, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124

6 Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101

7 刘占举. 炎症性肠病肠黏膜组织内T细胞分化异常和靶向治疗. *同济大学学报(医学版)* 2010; 31: 3-6

8 Liu ZJ, Yadav PK, Su JL, Wang JS, Fei K. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5784-5788

9 刘占举. 克罗恩病临床诊治策略. *中华消化杂志* 2011; 31: 194-196

10 刘占举. 重视克罗恩病术后复发的预防和临床治疗. *中华消化杂志* 2010; 30: 1-2

11 Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, Loftus EV, Ouyang Q, Panes J, Siegel CA, Sandborn WJ, Travis SP, Colombel JF. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1594-1602; quiz 1593, 1603

12 Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* 2011; 60: 1754-1763