

难治性远端溃疡性结肠炎的临床表现和治疗

汪玉兰, 李 鹏, 刘朋伟

■背景资料

难治性远端溃疡性结肠炎是临床存在的一大难题, 其难治的原因和最佳的治疗方案一直存在争论。

汪玉兰, 李鹏, 刘朋伟, 皖南医学院弋矶山医院消化内科 安徽省芜湖市 241001

汪玉兰, 主任医师, 主要从事炎症性肠病的临床研究。

作者贡献分布: 文献检索、数据收集、论文撰写由汪玉兰完成; 部分数据收集、数据分析由汪玉兰、李鹏及刘朋伟完成。

通讯作者: 汪玉兰, 主任医师, 241001, 安徽省芜湖市赭山西路2号, 皖南医学院弋矶山医院消化内科。

wangyulan2611@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-11-05 修回日期: 2013-01-20

接受日期: 2013-01-30 在线出版日期: 2013-02-18

Refractory distal ulcerative colitis: Clinical manifestations and treatment

Yu-Lan Wang, Juan Li, Peng-Wei Liu

Yu-Lan Wang, Juan Li, Peng-Wei Liu, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Correspondence to: Yu-Lan Wang, Chief Physician, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China. wangyulan2611@yahoo.com.cn

Received: 2012-11-05 Revised: 2013-01-20

Accepted: 2013-01-30 Published online: 2013-02-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical features and treatment of distal ulcerative colitis (DUC) and to analyze probable reasons and optimal therapeutic regimens for refractory DUC.

METHODS: Clinical data for 145 DUC patients who were treated at the Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College from January 2005 to December 2011 were retrospectively analyzed. Based on the response to traditional treatments, the patients were divided into either an effective group or a refractory group. The two groups were compared in clinical and laboratory examination results to analyze probable reasons and optimal therapeutic regimens for refractory DUC.

RESULTS: Of 145 DUC patients, 117 were eligible for evaluation, and 26 of 117 patients were confirmed to have refractory DUC. The percentages of patients with abdominal distention and abdominal pain or elevated white blood cell

count differed significantly between the refractory group and effective group (42.3% vs 22.0%, $P = 0.038$; 30.8% vs 12.1%, $P = 0.035$), while no significant differences were found in bloody stools, diarrhea, extraintestinal manifestations, C-reactive protein, blood sedimentation between the two groups (all $P > 0.05$). Of all 117 cases, 43 were found to have rectitis (including 10 refractory cases), and 74 were found to have sigmoiditis (including 16 refractory cases). No significant difference was found between the two groups in the location of the lesions ($P > 0.05$). Of 26 refractory cases, only 1 was treated by surgery, and the others were treated by intravenous hormone therapy, addition of new dosage form of 5-ASA, or proper laxatives to gain relief.

CONCLUSION: Diarrhea and bloody stools are the most common clinical symptoms of DUC. Significantly elevated leukocyte count can be expected to be an important factor for evaluating treatment outcome of DUC. Refractory DUC can be treated by intensification therapy, addition of new dosage form of 5-ASA, proper laxatives, or surgery to gain relief.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Refractory distal ulcerative colitis; Distal ulcerative colitis; Clinical analysis; 5-ASA

Wang YL, Li J, Liu PW. Refractory distal ulcerative colitis: Clinical manifestations and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 454-458 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/454.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.454>

摘要

目的: 分析难治性远端溃疡性结肠炎的可能的发病原因及治疗方案。

方法: 收集我院2005-01/2011-12溃疡性结肠炎中145例DUC患者资料进行回顾性分析。根据对传统治疗的反应, 分为有效组和难治组。比较两组患者的临床和实验室检查结果, 分析难治DUC可能的原因及进一步治疗方案。

■同行评议者

许玲, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

结果: 145例远端溃疡性结肠炎患者, 其中117例符合条件纳入组, 117例中有26例[22.2%(26/117)]患者难治。与有效组相比, 难治组患者腹痛腹胀明显[42.3%(11/26) vs 22.0%(20/91), $P=0.038$]、白细胞数明显增高[30.8%(8/26) vs 12.1%(11/91), $P=0.035$], 而血便、腹泻、肠外表现、C反应蛋白及血沉两组之间无明显差异($P>0.05$)。117例入组患者内镜下表现为直肠炎43例其中10例难治, 直乙状结肠炎74例中16例难治, 病变部位差异无统计学意义($P>0.05$)。26例难治患者仅1例行外科手术, 其余的通过激素静脉治疗、加用5-ASA新型剂型、适当的泻药等获得缓解。

结论: 远端溃疡性结肠炎患者腹泻和血便是临床最常见症状, 难治组白细胞数较有效组明显增高, 其有望成为评估DUC治疗转归的指标之一。难治性DUC患者可通过强化治疗、加用5-ASA的新型剂型、适当的泻药、手术等方法获得缓解。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 难治性溃疡性结肠炎; 远端溃疡性结肠炎; 临床分析; 5-ASA的新型制剂

汪玉兰, 李鹏, 刘朋伟. 难治性远端溃疡性结肠炎的临床表现和治疗. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 454-458 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/454.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.454>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因未明, 以结肠直肠黏膜弥漫性炎性损害为特征的慢性非特异性肠道炎性疾病。远端溃疡性结肠炎(distal ulcerative colitis, DUC)是指UC内镜下病变仅仅累及直肠或者直乙状结肠, 在我国DUC约占UC的41.2%^[1], DUC的传统治疗是指口服氨基水杨酸制剂和局部应用皮质激素类药物, 但部分患者对传统治疗反应不佳, 或激素撤药后疾病复发且再次治疗无效、激素撤药后症状改善持续时间有限或治疗过程中病变向近端发展^[2], 被称为难治性远端溃疡性结肠炎(refractory distal ulcerative colitis, RDUC)。本文通过对我院2005-01/2011-12住院的溃疡性结肠炎中145例DUC患者资料进行回顾性分析, 总结RDUC患者临床特征和进一步治疗的措施。

1 材料和方法

1.1 材料 以皖南医学院弋矶山医院2005-01/2011-

12住院的溃疡性结肠炎中145例DUC患者为研究对象, 收集他们的基本资料及随访资料。

1.2 方法 统一依据2007年济南会议对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见^[3]规范诊断标准, 重新审定各个病案并纳入。调查其一般资料, 结肠镜下病变部位, 临床症状(腹胀腹痛、腹泻、血便、肠外表现)及实验室检查结果(血红蛋白、血沉、C反应蛋白)。根据对传统治疗(口服氨基水杨酸制剂和局部应用皮质激素类药物)的反应分为有效组和难治组。符合下列情况之一者归为难治组: (1)经以上治疗6-8 wk后症状不能缓解; (2)激素撤药后疾病复发且再次治疗无效、激素撤药后症状改善持续时间有限(撤药后6 wk内复发)或治疗过程中病变向近端发展^[2]。对于难治性远端溃疡性结肠炎患者, 进一步调查其补救治疗的方案及效果。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行分析, 计数资料以例数和百分比进行描述, 组间率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 2005-01/2011-12在皖南医学院弋矶山医院确诊为DUC患者145例纳入分析的病例中, 男83例, 女62例, 年龄15-73岁(平均年龄 43.0 ± 14.7 岁)。145例患者中117例(80.7%)接受传统治疗(口服氨基水杨酸制剂和局部应用皮质激素类药物), 其中难治组和有效组分别占22.2%(26/117)和77.8%(91/117), 两组性别, 年龄差异均无统计学意义($P>0.05$), 入组的117例均为轻中度患者。26例难治性DUC患者占总DUC患者比例为17.9%(26/145), 通过调整治疗方案获得缓解。

2.2 临床表现 难治组中有11例(42.3%)临床有明显的腹胀腹痛, 疼痛部位不固定, 特别是胀痛, 部位较高; 有效组患者20例(22.0%)腹痛, 疼痛部位基本在左下腹, 排便后可以缓解, 腹胀腹痛的发生两组间有显著差异($P<0.05$)。两组腹泻发生率均较高, 难治组高达76.9%, 多为黏液脓血便, 3-10次/d不等, 大便量少。肉眼血便发生率也高, 难治组中有18例(69.2%), 有效组54例(59.3%)。在本组DUC患者中, 肠外表现的发生率低, 且两组间无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.3 内镜及实验室检查 难治组和有效组中分别有30.8%(8/26)和12.1%(11/91)的患者外周血白细胞数增高, 两组间差异有统计学意义($P=0.035$), 可能由于难治组结肠黏膜炎症反应

■ 相关报道

江学良《重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗》阐述了UC的治疗应遵循规范化和个体化相结合的原则, 给临床工作指出了探索的方向。

■创新盘点

远端溃疡性结肠炎患者难治的影响因素多,除了炎症因素,还有肠道动力以及生理因素,在规范化治疗的基础上进行个体化治疗是我们的原则。

表 1 难治组和有效组患者临床特征对比 $n(\%)$

分组	<i>n</i>	年龄(岁)	腹胀腹痛	腹泻	血便	肠外表现
难治组	26	44.0 ± 14.4	11(42.3)	20(76.9)	18(69.2)	3(11.5)
有效组	91	43.0 ± 13.6	20(22.0)	54(59.3)	54(59.3)	9(9.9)
<i>P</i> 值			0.038	0.101	0.361	0.809

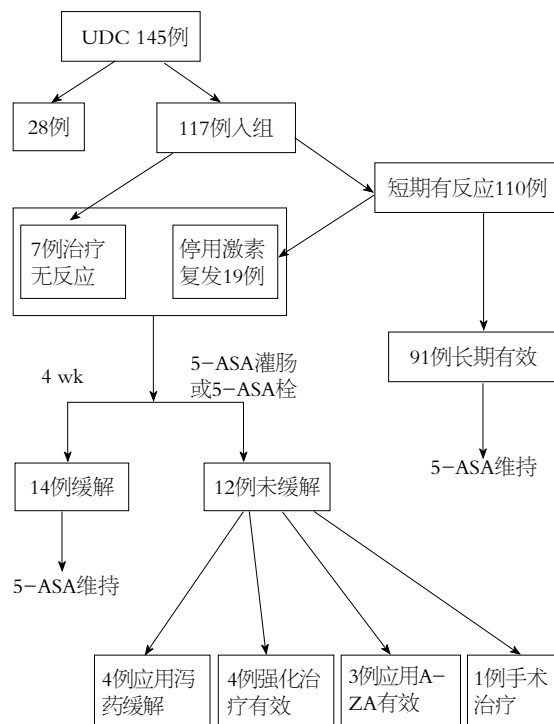


图 1 远端溃疡性结肠炎患者的治疗及随访情况。

严重,病程长有关。难治组和有效组中分别有34.6%(9/26)和35.2%(32/91)的患者红细胞沉降率不同程度的增高,两组间差异无统计学意义($P = 0.959$)。难治组和有效组中分别有26.9%(7/26)和24.2%(22/91)的患者C-反应蛋白增高,两组间差异无统计学意义($P = 0.775$)。117例患者内镜下表现为43例直肠炎10例难治和74例直乙状结肠炎16例难治,内镜下病变部位比较23.3%(10/43)和21.6%(16/74),无统计学意义($P = 0.838$),病理组织学由于部分缺乏病理特征的描述,未能进行两组对比。

2.4 难治病例的进一步治疗 入组的117例DUC患者中有7例接受传统治疗(5-ASA 4 g/d分次口服和氢化可的松200 mg/d灌肠),6 wk后,患者的临床症状没能缓解;110例治疗有效,其中19例治疗6 wk激素撤药后疾病复发或撤药后症状改善持续时间<6 wk。给予这26例难治病例美沙拉嗪灌肠剂1 g/d或栓剂1 g/d治疗,4 wk后有14例缓解;4例腹部X线检查发现近端结肠运动异常,口

服乳果糖3袋/d获得缓解;4例通过静脉激素(氢化可的松300 mg/d)强化治疗有效,3例应用硫唑嘌呤(AZA, 100 mg/d)有效并以AZA维持。1例行结肠切除术(图1)。

3 讨论

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括UC和克罗恩病(Crohn disease, CD),近年来我国IBD发病率逐年升高,引起临床医生的广泛关注。由于IBD的病因和发病机制目前仍不完全清楚,因此治疗缺乏特异性,如何减少复发以及提高难治性患者的疗效是临床难题^[4]。UC根据其内镜下病变的部位分为直肠炎、直乙状结肠炎、左半结肠(脾曲以远)炎、广泛结肠(脾曲以近)炎、全结肠炎。远端溃疡性结肠炎DUC指的是病变位于直肠或直乙状结肠黏膜。我国的3 100例UC大样本调查^[1]结果显示,DUC发生率占UC的41.2%;国外的一项1161例UC患者的调查中,48%远端结肠炎,32%左侧结肠炎,其他为全结肠炎和尚未确定范围^[5]。难治性远端结肠性溃疡的发生率约为20%。故难治性远端溃疡性结肠炎是我们临床工作不能回避的问题。我们的资料分析显示,DUC患者临床腹泻和血便非常常见,且难治组和有效组没有明显差异,部分实验室检查差异也不明显,不太容易在治疗开始预测治疗效果,给选择治疗方案带来困难,难以避免难治性病例的发生。

远端结肠疾病难治的生理因素是细胞的表面类固醇激素受体的表达不同,糖皮质激素受体或者表达为有活性的 α 链,或者表达为 β 链(是一种细胞内糖皮质激素拮抗物)。国外学者一项研究表明^[6],12例对糖皮质激素反应差的患者中10例 β 链mRNA表达,而在反应良好的11例病例中仅有1例 β 链mRNA表达。直肠的低顺应性也是远端结肠炎难治的另一生理因素,慢性炎症所致的直肠顺应性降低可以产生持续的症状,即使在炎症消失后仍能持续,使得患者在低便量时引发便意,从而使大便频率增加,导致在局部治疗时,药物与黏膜接触时间缩短,这也是DUC

患者腹泻常见的原因。

活动性DUC的初始治疗,口服氨基水杨酸和局部应用糖皮质激素。我们选入组的117例均经过6-8 wk上述治疗,有7例症状不缓解;另有19例初始治疗有效,在停用糖皮质激素后症状再发或停药后6 wk内症状再发。26例中有14例通过增加直肠或直乙状结肠5-ASA应用后获得缓解。国外有大量的关于5-ASA药物浓度与临床疗效关系的资料, Frieri等^[7]研究得出肠黏膜5-ASA浓度与溃疡性结肠炎内镜下和组织学活动度呈负相关,提示肠黏膜5-ASA药物浓度不足影响了疾病的治疗效果;在一组研究中,显示使用柳氮磺胺吡啶时患者肠黏膜5-ASA浓度高于使用美沙拉嗪时的浓度^[8],而另有资料得出相反结论^[9],但是,在这些研究中可以肯定的是,局部应用5-ASA可以提高肠道黏膜5-ASA浓度^[8,9]; Frieri等^[10]另一项关于难治性结肠疾病的研究表明,同时将口服和局部5-ASA剂量加倍可使组织5-ASA浓度增加100倍,其复发率降为10%。国内学者研究亦显示,5-ASA增加剂量维持可有效降低UC的复发率^[11]。对难治性远端结肠炎患者应着力于提高肠黏膜5-ASA浓度,通过增加5-ASA剂量和给药方式影响着治疗的效果。在我们的资料中有14/26患者通过美沙拉嗪灌肠剂1 g/d或美沙拉嗪栓剂1 g/d治疗4 wk获得缓解,由于随访时间不足,我们没能对维持治疗患者DUC复发情况进一步统计,这有待于我们后期进一步随访研究。

远端溃疡性结肠炎患者近端肠运动的异常引起临床工作者的广泛关注,运动紊乱表现为自口至肛门传输时间的延迟,未受累结肠传输时间延长,而有炎症累及的远端结肠传输加快,提示小肠和非病变结肠生理功能发生改变,这可能是通过神经内分泌或神经免疫途径导致的,并可影响口服药物向远端结肠的传递^[12]。Hebden等^[13]应用闪烁扫描法发现,12例活动性远端结肠炎患者中,91%的患者标记过的树脂包仍存留在非病变的近端结肠,仅9%患者树脂包到达远端结肠,在22例健康对照的受试者中,31%树脂包在远端结肠。这有力的解释了远端结肠炎部分患者存在近端结肠运动障碍。因此,如果患者经常规治疗后腹痛腹胀症状不能缓解或结肠镜显示炎症持续存在,应给予腹部X线平片检查以明确各段结肠的运动情况。在考虑到远端腹泻和近端便秘这一矛盾之后,可适当给予泻药治疗,临床可起到一定的治疗效果。

张烁等^[14]对难治性IBD的研究表明,26例难治性IBD患者与25例对照组在临床症状、内镜表现和病变部位相比,差异无明显统计学意义,而难治组较有效组C反应蛋白、血沉水平明显升高。我们研究结果亦表明,难治组与有效组的患者相比,部分临床症状、内镜下病变部位无明显统计学差异。在我们的资料中,C反应蛋白、血沉水平两者之间无明显差别,这可能与入组患者的标准不同有关。此外,我们发现DUC难治组患者白细胞升高较有效组明显,这可能与难治组肠黏膜的炎症反应更严重,病程长有关。白细胞聚集可以释放大量的炎症介质,包括前列腺素、白细胞三烯、血小板活化因子、氧自由基和细胞因子等,从而导致更广泛的肠黏膜损害,这可能是导致治疗缓解更加困难的原因之一。对于DUC患者难治组与有效组间白细胞升高程度是否存在差别,目前尚无文献报道。本研究首次发现难治型DUC白细胞升高更明显,其有望成为评估患者治疗效果的重要指标之一。

难治性DUC患者病例数少,治疗流程长,患者的依从性差,收集病例难度大。Vernia等^[15]的多中心临床试验研究,将51例难治性DUC患者随机分为两组,实验组25例行5-ASA与丁酸盐治疗,对照组26例应用5-ASA与盐溶液治疗,得出前者对难治性DUC的治疗效果明显优于后者的结论;张烁等^[14]对26例难治性IBD的研究,得出IBD患者的临床症状和内镜表现不能预测临床治疗效果。我们对26例难治性DUC患者进行回顾性临床研究,探讨其难治的原因以及进一步治疗的方案,期望对临床工作有一定的指导意义。当然本研究并非大规模的临床研究,不能据此得出有效的诊疗方案。对于难治性DUC的临床特征和推荐性的治疗方案的得出,尚需要一定样本量的前瞻性研究。

总之,DUC临床最常见的症状腹泻和血便,这两大症状可能不能预示规范化治疗的效果;白细胞数升高可能与患者的治疗效果相关,其有望成为评估患者治疗效果的指标之一;DUC患者难治的影响因素多,临床应结合患者的具体情况,在规范化治疗的基础上个体化治疗。

4 参考文献

- 1 中国炎症性肠病协作组,王玉芳,欧阳钦. 3100例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析. 中华消化杂志 2006; 26: 368-372
- 2 Griffin MG, Miner PB. Review article: refractory distal colitis -- explanations and options. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 39-48 [PMID: 8871442 DOI:

■同行评价

难治性远端溃疡性结肠炎的临床特征和治疗方法的调查研究,是就临床实际问题而开展的研究,有利于治疗方法的确立或更新,有利于提高临床疗效。

- 10.1111/j.1365-2036.1996.tb00175.x]
- 3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华内科杂志 2008; 47: 73-79
 - 4 江学良. 重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1081-1082
 - 5 Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11 [PMID: 8020674]
 - 6 Honda M, Orii F, Ayabe T, Imai S, Ashida T, Obara T, Kohgo Y. Expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 118: 859-866 [PMID: 10784585]
 - 7 Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, Caprilli R. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47: 410-414 [PMID: 10940280 DOI: 10.1136/gut.47.3.410.]
 - 8 Naganuma M, Iwao Y, Ogata H, Inoue N, Funakoshi S, Yamamoto S, Nakamura Y, Ishii H, Hibi T. Measurement of colonic mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis: comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 221-225 [PMID: 11515848 DOI: 10.1097/00054725-200108000-00007]
 - 9 Hussain FN, Ajjan RA, Kapur K, Moustafa M, Riley SA. Once versus divided daily dosing with delayed-release mesalazine: a study of tissue drug concentrations and standard pharmacokinetic parameters. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 53-62 [PMID: 11136278 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00891.x]
 - 10 Frieri G, Pimpo M, Galletti B, Palumbo G, Corrao G, Latella G, Chiaramonte M, Caprilli R. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 92-96 [PMID: 15733520 DOI: 10.1016/j.dld.2004.09.017]
 - 11 沈娟, 李俊霞, 王化虹, 李懿璇, 田雨, 刘新光. 5-氨基水杨酸维持治疗溃疡性结肠炎114例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 416-420
 - 12 Rao SS, Read NW, Brown C, Bruce C, Holdsworth CD. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 93: 934-940 [PMID: 3653643]
 - 13 Hebden JM, Blackshaw PE, Perkins AC, Wilson CG, Spiller RC. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 155-161 [PMID: 10651655 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00697.x]
 - 14 张烁, 吕宾, 晁冠群, 郭贇, 孟立娜, 张璐. 难治性炎症性肠病临床特征分析. 胃肠病学 2008; 13: 544-547
 - 15 Vernia P, Annese V, Bresci G, d'Albasio G, D'Inca R, Giaccari S, Ingrosso M, Mansi C, Riegler G, Valpiani D, Caprilli R. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 244-248 [PMID: 12641543 DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01130.x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

2012 年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2012-01-01/2012-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1539篇,退稿887篇,退稿率57.63%,发表文章652篇,所有文章均经过编委专家同行评议。其中,发表述评34篇(5.21%),基础研究94篇(14.42%),临床研究61篇(9.36%),焦点论坛20篇(3.07%),文献综述114篇(17.48%),研究快报86篇(13.19%),临床经验222篇(34.05%),病例报告21篇(3.22%);文章作者分布遍及全国各地,绝大多数来自高等院校及附属医院。在此,特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家,你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献;也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章,为科学知识的传播做出贡献!(《世界华人消化杂志》编辑部)



百世登
Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Room 1701, 17/F, Henan Building,

No. 90 Jaffe Road, Wanchai, Hong Kong, China

Fax: +852-31158812

Telephone: +852-58042046

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

