

沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用

宋杨达, 宋钦航, 钟英强

背景资料

沙利度胺, 作为一种古老的药物, 随着对其机制的深入研究, 发现其对多种免疫性疾病包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)也具有较好的效果。相比于昂贵的生物制剂, 廉价而又方便的沙利度胺似乎是一个很好的替代品, 因而其不断地吸引着消化科医师探索沙利度胺治疗IBD的效果和机制。

宋杨达, 宋钦航, 钟英强, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科广东省广州市 510120

钟英强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事炎症性肠病的研究。

基金项目: 广东省自然科学基金, No. 2014A030313020.

作者贡献分布: 本文综述由宋杨达完成; 宋钦航收集资料; 钟英强负责审核。

通讯作者: 钟英强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 510120, 广东省广州市沿江西路107号, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科。zhongyingqiang@126.com

收稿日期: 2017-05-01

修回日期: 2017-05-31

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-08

Thalidomide for treatment of inflammatory bowel disease: Clinical applications and mechanisms

Yang-Da Song, Yi-Hang Song, Ying-Qiang Zhong

Yang-Da Song, Yi-Hang Song, Ying-Qiang Zhong, Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2014A030313020.

Correspondence to: Ying-Qiang Zhong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, 107 Yanjiang West Road, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. zhongyingqiang@126.com

Received: 2017-05-01

Revised: 2017-05-31

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-08

同行评议者

贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic inflammatory gastrointestinal diseases with unknown etiology. So far, its main therapies are still limited in several conventional drugs. Thalidomide is an old drug and was once withdrawn from the market for its teratogenicity. But years later, the discovery of its immunomodulatory and anti-angiogenic effects has prompted renewed interest in this drug. As it is easier to administer and cheaper than biologics, thalidomide seems to be a new therapeutic option for several chronic inflammatory diseases including IBD. The most important side effects of thalidomide are teratogenicity and peripheral neuropathy. This review will discuss the mechanisms, efficacy, and safety of thalidomide in the treatment of IBD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Thalidomide; Inflammatory bowel disease; Medication

Song YD, Song YH, Zhong YQ. Thalidomide for treatment of inflammatory bowel disease: Clinical applications and mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2268-2274 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2268.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2268>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因未明的慢性肠道炎症疾病, 目前其治疗仍然以几类传统药物为主。沙利度胺是一种古老的药物, 并且曾经由于其致

畸性而被召回并退出市场。但是几年后, 随着沙利度胺被发现具有免疫调节和抗血管生成的作用, 人们开始对这种药物重新有了兴趣。与生物制剂相比, 沙利度胺给药方便且价格实惠, 使得他似乎可以成为多种慢性炎症性疾病包括IBD的治疗新方法。沙利度胺最重要的不良反应为其致畸性和外周性神经炎。本文就沙利度胺治疗IBD的机制、效果和安全性作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 沙利度胺; 炎症性肠病; 药物治疗

核心提要: 随着研究的深入, 人们发现沙利度胺具有免疫调节和抗血管生成的作用, 同时对多种免疫性疾病包括炎症性肠病也具有良好的效果。但同时关于沙利度胺用药的安全性也是一个目前可能制约其大规模应用和临床医师应该重点关注的问题。

宋杨达, 宋钦航, 钟英强. 沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2268-2274
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2268.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2268>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因未完全清楚的肠道慢性非特异炎症性疾病, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和中间型炎症性肠病^[1]。治疗IBD的传统药物包括氨基水杨酸类制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂, 然而仍有部分患者无法达到肠道黏膜愈合。进入新世纪以来, 以英夫利昔单抗(infliximab)为代表的生物制剂给IBD患者带来了新的福音, 然而与此同时, 生物制剂昂贵的价格及其应用的禁忌证也使其应用受到了一定的限制。

沙利度胺(thalidomide), 商品名为“反应停”, 化学名称为 α -酞胺哌啶酮(α -N-phthalimidoglutaramide), 是一种谷氨酸的衍生物, 其作为一种外消旋体, 由R(+)和S(-)对映体等比例混合而成, 其中S(-)异构体决定其抗肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的作用^[2], 而R(+)则与其镇静催眠作用有关^[3]。沙利度胺最初于20世纪50年代被合成用于治

疗失眠和妊娠反应, 但不久之后由于许多孕妇在妊娠早期服用该药后出现胎儿发生海豹肢或无肢畸形, 而在1961年退出市场。然而几年之后, 以色列皮肤病专家Sheskin^[4]偶然间发现沙利度胺对于麻风结节性红斑有良好疗效, 于是人们开始探索沙利度胺对于其他免疫性疾病的效果及机制。1979年, Waters等^[5]首次报道用沙利度胺治疗1例激素治疗无效的成人UC患者。相比于昂贵的生物制剂, 廉价而又方便的沙利度胺似乎是一个很好的替代品, 因而其不断地吸引着消化医师探索沙利度胺治疗IBD的效果和机制。本文现就沙利度胺治疗IBD的机制与临床应用作一综述。

1 沙利度胺治疗IBD的机制

IBD是一种在遗传易感的背景下, 在环境因素的作用下引起的肠道黏膜、小血管以及神经丛的免疫炎症, 沙利度胺治疗IBD的可能机制主要是通过以下几个方面。

1.1 免疫调节 一方面, 沙利度胺可以抑制干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和白介素12(interleukin 12, IL-12)的产生^[6-8], 从而抑制T细胞向辅助T细胞(T helper cells 1, Th1)分化, 但不引起T淋巴细胞的凋亡, 而CD被认为是一类Th1细胞相关的疾病^[9-11]。另一方面, 沙利度胺也可诱导加强IL-4的合成, 而诱导T细胞向Th2细胞分化^[6,12], 而UC认为是Th2异常增殖为主, 因此, 理论上来说, 沙利度胺治疗CD较UC效果好, 但事实上, 在临床上, 对两者的治疗效果均较佳, 这说明沙利度胺更重要的通过调节Th1/Th2的平衡作用而发挥治疗IBD的作用。与糖皮质激素无选择性地抑制多种细胞因子的表达不同, 沙利度胺可选择性地抑制TNF- α 、IL-6和IL-12的mRNA表达^[13], 因而对机体的整体免疫系统的影响相对较小。

1.2 抗炎作用 沙利度胺除了可直接抑制TNF- α 的合成外^[14,15], 还可促进TNF- α mRNA的降解^[16]。另一方面, 沙利度胺也可在TNF- α /核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的下游, 通过抑制I- κ B激酶(I- κ B kinase)的活性, 从而阻止NF- κ B的激活, 限制炎症的过度反应^[17], 因而沙利度胺具有抗炎作用。

1.3 抗血管生成 沙利度胺可通过减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子的合成, 来发

■ 研究前沿

目前关于沙利度胺治疗IBD的临床研究数据多来自非严格控制的病例报道或者是回顾性研究, 而来自可信度高的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究则相对较少, 而且还是主要在儿科IBD的领域。因此, 仍需要更多的高质量RCT研究以证实沙利度胺对于IBD的疗效与不良反应。

■ 相关报道

1965年, 以色列皮肤科专家 Sheskin 偶然间发现沙利度胺对于麻风结节性红斑有良好疗效, 于是人们开始重新审视沙利度胺这一引起“反应停事件”风波的药物, 探索沙利度胺对于其他免疫性疾病的效果和机制, 以及其用药的安全性。

发挥抗血管生成的作用^[18]。多项研究^[19-21]已证实VEGF的过度表达是IBD发病过程中慢性炎症化的重要机制。VEGF可以促进血管生成, 增加血管的通透性, 易化炎症细胞的迁移浸润, 并与CD的肠道出血相关^[22-24]。在体外实验中发现, 沙利度胺可以抑制VEGF的产生, 使人类肠道微血管内皮细胞(human intestinal microvascular endothelial cells, HIMEC)增殖和成血管作用受阻^[25]。而HIMEC是IBD中与炎症浸润和血管生成相关的一类细胞。因此认为沙利度胺可以通过抗血管生成作用而用于治疗IBD。

1.4 抗黏附分子 沙利度胺可下调细胞黏附分子的水平, 降低白细胞表面整合素亚基的合成, 从而抑制白细胞的移行和黏附, 减轻炎症反应^[26]。Lienenlücke等^[27]在动物实验中发现, 沙利度胺可抑制血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达, 一种白细胞移行和黏附的关键分子, 从而减轻炎症反应。目前已有针对黏附分子的单抗, 如Natalizumab用于治疗IBD, 并取得不错的效果^[28]。因此推测沙利度胺同样可以通过此机制而应用于IBD的治疗。

1.5 维持肠道屏障 研究^[29,30]提示TNF和IFN- γ 均可导致细胞紧密连接的破坏和肠道上皮细胞的凋亡, 这些都与IBD相关的肠道屏障功能受损有关。而沙利度胺则可通过抑制TNF和IFN- γ , 来保护肠道屏障的完整, 促进IBD患者肠黏膜屏障的重建。

2 沙利度胺治疗IBD的临床应用

据欧洲克罗恩病和结肠炎组织2014年发布的儿童CD治疗指南中提出, 沙利度胺可用于抗TNF- α 制剂无效或不耐受CD患者的替代治疗^[31]。关于沙利度胺治疗IBD的作用效果, 纵观到目前为止的多个临床试验总结如下。

2.1 沙利度胺诱导IBD缓解作用 1999年, Ehrenpreis等^[32]在一项前瞻性试验纳入22例中重度激素依赖的CD患者, 其中13例伴瘘管形成, 以沙利度胺200-300 mg/d治疗, 至第4周, 临床应答和缓解率分别为55%(12/22)和27%(6/22); 至第12周, 临床应答和缓解率则分别为64%(14/22)和41%(9/22), 同时瘘管愈合率达38%(5/13)。

同年, 另一项前瞻性试验^[33]发现低剂量的

沙利度胺(50-100 mg/d)对于激素依赖的成人CD也有着良好的效果, 在第12周, 有70%(7/10)患者临床应答(CD活动指数CDAI下降 ≥ 100 分), 且所有激素依赖的患者最后激素的用量均可逐渐减少, 其中有4例最终可停激素^[34]。

2002年, Bariol等^[34]在一项前瞻性试验纳入10例成人IBD患者, 其中6例CD, 4例UC, 以沙利度胺100-400 mg/d治疗, 至第12周, CD和UC临床应答率分别为83%(5/6)和50%(2/4)。

2006年, Lazzerini等^[35]在一项沙利度胺治疗儿童和青少年难治性IBD的临床试验中, 纳入28例中重度难治性IBD患者, 其中19个CD, 9个UC病例。在第12周, 沙利度胺治疗组总缓解率可达75%(21/28), 其中沙利度胺似乎对CD更有效(CD组缓解率为89%, UC组为44%)。80%(16/20)的激素依赖患者可停用激素。

2013年Lazzerini等^[36]首次进行了沙利度胺治疗儿童难治性CD的多中心、双盲、随机、安慰剂对照的临床研究, 共纳入56例儿童CD患者, 随机分为沙利度胺组[1.5-2.5 mg/(kg·d)]和安慰剂组。在第8周的缓解率比较: 沙利度胺组为46.4%(13/28), 而安慰剂组仅为11.5%(3/26), $P = 0.01$ 。接着该研究对安慰剂组中未达到缓解的CD患者再给予沙利度胺治疗, 结果在后续的8 wk, 有52.4%(11/21)的患者达到临床缓解。

2016年, Liew等^[37]进行了多中心的回顾性观察研究, 纳入了77例成人CD患者, 研究了沙利度胺对于难治性CD的诱导缓解效果。结果显示, 在第3、6、9和12个月, 服用沙利度胺的患者临床缓解率分别可达: 33%、47%、51%和54%。

上述几个研究均提示沙利度胺对于IBD有着平均超过50%的诱导缓解率, 并且对于激素依赖的IBD同样有作用, 可以有效地减少激素的用量。

在中山大学孙逸仙纪念医院消化内科应用小剂量[1.5 mg/(kg·d)]沙利度胺与美沙拉嗪(1.5-2.0 g/d)或硫唑嘌呤[2 mg/(kg·d)]组合治疗反复发作或持续性的IBD 300多例, 3 mo后均取得黏膜愈合的效果, 患者接受性良好。

2.2 沙利度胺维持IBD缓解作用 2002年, Sabate等^[38]进行了一项纳入15例CD患者的研究, 肯定了沙利度胺对于英夫利昔单抗诱导缓解的难治性CD的维持效果, 在末次英夫利昔单抗注射治疗后, 沙利度胺50-100 mg/d维持治疗的

CD缓解率在第3、6和12个月分别为: 92%、83%和83%。且其中7例伴瘘管的CD患者也得到了瘘管和内镜下黏膜的愈合。

2013年Lazzerini等^[36]进行的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究同样对沙利度胺长期维持CD临床缓解的效果进行了研究, 结果发现沙利度胺组的维持临床缓解时间平均为181.1 wk, 明显高于安慰剂组的6.3 wk, $P < 0.001$, 肯定了沙利度胺对于儿童CD诱导缓解和维持的功效。

2015年, Lazzerini等^[39]在一项随机、双盲、安慰剂对照试验中, 纳入26例难治性UC儿童患者, 研究了沙利度胺对于难治性UC的诱导和维持效果。结果显示, 在第8周, 临床缓解率比较: 沙利度胺组为83.3%(10/12), 而安慰剂组为18.8%(2/11), RR值为4.5, $P = 0.005$ 。其中安慰剂无效者, 再额外进行8 wk的沙利度胺治疗, 结果有72.7%(8/11)患者达到临床缓解。在维持缓解方面, 沙利度胺与安慰剂组的持续无复发状态时间分别为135 wk和8 wk, $P < 0.0001$ 。

以上研究肯定了沙利度胺对于IBD的长期维持缓解作用, 可以有效地防止症状的复发, 同时促进患者肠道黏膜的愈合。

在中山大学孙逸仙纪念医院应用沙利度胺组合方案取得黏膜愈合后仍按原方案维持治疗, 均可取得长期(2-5年)的缓解, 且剂量可根据肠镜下黏膜长期愈合的情况下, 仍可减量维持。

2.3 沙利度胺治疗CD型肛瘘或瘘管作用 2007年, Plamondon等^[40]在一项研究中证实了沙利度胺对传统治疗无效且伴活动性瘘管CD患者的效果, 在第12个月, 有60%(9/15)的患者达到临床应答(即瘘管范围缩小 $>50\%$), 有26.7%(4/15)的患者瘘管完全闭合, 达到临床缓解。

另一方面, 伴随迁延不愈的瘘管或肛瘘的难治性CD常常需要用到以抗TNF- α 为代表的生物制剂治疗, 但是仍有部分患者对生物制剂继发失效或不耐受, 因此有人试用沙利度胺治疗生物制剂治疗失败后的CD患者。

早在1999年, Ehrenpreis等^[32]在一项沙利度胺治疗CD瘘管患者的前瞻性试验中便意外发现, 经英夫利昔单抗治疗失败的患者在沙利度胺治疗后可达临床应答, 同时瘘管也得到愈合。

2012年, Felipez等^[41]研究了沙利度胺

对于抗TNF- α 生物制剂治疗失败的CD的效果, 该研究纳入12例经英夫利昔和阿达木单抗(adalimumab)治疗失败后的儿童CD患者, 结果发现使用沙利度胺后, 临床缓解率达83.3%(10/12), 71.4%(5/7)的患者瘘管得到完全闭合。其他实验室指标如ESR、CRP、白蛋白和血小板等也有显著改善。

2014年, Scribano等^[42]以50-140 mg/d的沙利度胺治疗2例生物制剂治疗无效, 且伴瘘管的CD患者, 2例CD患者均在沙利度胺治疗后, 达到瘘管的闭合和内镜下黏膜愈合。且2例患者自开始沙利度胺治疗以来, 已维持无复发分别达4年和7年。

综上, 沙利度胺对CD型肛瘘或瘘管有良好的效果, 且可作为生物制剂治疗失败后的挽救治疗。

在中山大学孙逸仙纪念医院消化内科应用沙利度胺[1.5 mg/(kg·d)]与硫唑嘌呤[2 mg/(kg·d)]和甲硝唑(0.2 g, tid)组合治疗CD型肛瘘7例, 2-3 mo后均取得瘘管闭合的效果。

3 沙利度胺治疗IBD应注意事项

沙利度胺最严重的不良反应为致畸性, 所以妊娠者应禁止使用, 这种致畸性与药物剂量无关, 那怕就服用1粒也会引起, 因此用药前应常规做妊娠实验, 阴性者才可使用, 在用药期间应严格避孕, 需要进行夫妻双方的教育, 包括有生殖要求的男性患者。用药后需要生育者需要停药半年至1年后才安全。

其次为周围神经炎, 同时也是患者停药的最常见原因, 其发生具体机制尚未明确, 有观点提出可能与微血管损伤, 缺血缺氧导致的神经纤维细胞的损伤有关^[43], 发生率在各个研究中差异较大(从10%到66%不等)^[44,45], 总体平均发生率约为20%, 主要表现为对称性的感觉运动异常如手足麻木、刺痛、肌无力、如踩棉花样感觉等。神经传导检查表现为多神经的轴突缺失, 肌电图提示为周围神经源性损害。关于沙利度胺的使用剂量和周围神经炎发生的关系尚未有明确的定论, 不过多个研究均提示沙利度胺相关的周围神经炎一般只出现在用药疗程较长, 累计剂量较高(常 >30 g)的情况下^[46-48], 当然这也可能与个人对药物的易感性差异有关^[37]。沙利度胺相关的周围神经炎大多在减量或停药后可恢复正常, 不过也有报道^[44]

■创新盘点

本文就沙利度胺在IBD中的应用作一综述, 简要地总结了沙利度胺治疗IBD的可能机制、治疗效果以及讨论了其药物的不良反应和安全性。同时还讨论了沙利度胺相对其他IBD的治疗药物的优劣势, 以供临床医师充分考虑选择。

■应用要点

与生物制剂相比, 沙利度胺可直接口服和价格低廉, 且对于诱导和维持IBD的缓解具有一定的效果, 这是其应用的优势。尽管沙利度胺也有多种的不良反应, 但综合考虑其发生率、严重度和临床疗效来看: 大约90%以上的患者可以在耐受的情况下安全用药达12 wk, 而在达到临床缓解后, 即可减量至最低维持剂量, 从而最大程度地降低其不良反应的发生。

称有些患者停药后神经炎损伤仍在进展。

中山大学孙逸仙纪念医院应用沙利度胺组合方案治疗1例经历了3次肠道手术切除后伴腹壁、膀胱瘘的CD患者8 mo(剂量为50 mg/d), 发生双下肢周围神经炎, 停药并给予甲钴胺片治疗3 wk后可完全恢复。另有10多例IBD患者发生轻微的非持续性手麻或脚麻者, 经密切观察1-2 mo, 无明显加重者, 可辅助甲钴胺片治疗1-2 mo, 不需要停药或适当减量。

其他常见的不良反应为嗜睡, 发生率比较高, 平均约32%, 采取晚上服药可一定程度减少嗜睡感。多与使用大剂量有关[如3 mg/(kg·d)], 一般使用小剂量[1.0-1.5 mg/(kg·d)], 较少发生, 即使有也可耐受。

其他不良反应还包括: 便秘、皮疹、乏力、头痛、月经量减少, 但闭经罕见, 中性粒细胞减少症和深静脉血栓等, 发生率从0.5%到12.0%不等^[49], 但在中山大学孙逸仙纪念医院应用沙利度胺组合方案治疗的300多例IBD中, 没发现有中性粒细胞减少症和深静脉血栓发生。因此, 应用小剂量沙利度胺治疗IBD是相对安全的, 且患者的耐受性良好。

鉴于沙利度胺可引起的多种不良反应, 临床医师在用药前, 应当认真告知患者服用该药可能出现的不良反应风险, 尤其是周围神经炎, 医师应嘱患者定期复诊并询问有无麻木、刺痛、无力感等神经炎的先兆症状, 必要时应行肌电图等电生理检查。另外, 在用药期间, 应该避免妊娠, 以免出现胎儿畸形。

总体而言, 与其他免疫抑制剂相比, 虽然沙利度胺的不良反应发生率较高, 但大多为轻度, 且多数经减量或停药后可逆转, 因此沙利度胺的应用只要在密切的监测下还是比较安全的。

4 结论

沙利度胺作为一种曾经风靡一时的药物, 如今又有了新的应用可能。与生物制剂相比, 可直接口服和价格低廉, 这是其应用的优势。尽管沙利度胺也有多种的不良反应, 但综合考虑其发生率、严重度和临床疗效来看: 早期的(用药12 wk以前)严重不良反应发生率约6.7%, 晚期的(用药12 wk以后)严重不良反应发生率约21.6%^[50]。而沙利度胺起效时间一般在4-12 wk, 这意味着大约90%以上的患者可以在耐受的

情况下安全用药达12 wk, 而在达到临床缓解后, 即可减量至最低维持剂量, 从而减少药物累积剂量相关的不良反应(如周围神经炎)的发生。

然而, 目前关于沙利度胺治疗IBD的临床研究数据多来自非严格控制的病例报道或者是回顾性研究, 而来自可信度高的RCT研究则相对较少, 而且还是主要在儿科IBD的领域。因此, 目前认为沙利度胺只推荐作为二线治疗药物。仍需要更多的RCT研究以证实沙利度胺对于IBD的疗效与不良反应。

5 参考文献

- 1 钟英强, 黄光荣, 陈其奎, 朱兆华. 肠道溃疡性疾. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 197-204
- 2 Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp Eye Res* 1997; 64: 971-978 [PMID: 9301478 DOI: 10.1006/exer.1997.0292]
- 3 Höglund P, Eriksson T, Björkman S. A double-blind study of the sedative effects of the thalidomide enantiomers in humans. *J Pharmacokinet Biopharm* 1998; 26: 363-383 [PMID: 10214558 DOI: 10.1023/A:1021008016719]
- 4 Sheskin J. Thalidomide In The Treatment Of Leprea Reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303-306 [PMID: 14296027 DOI: 10.1002/cpt.196563303]
- 5 Waters MF, Laing AB, Ambikapathy A, Lennard-Jones JE. Treatment of ulcerative colitis with thalidomide. *Br Med J* 1979; 1: 792 [PMID: 435799 DOI: 10.1136/bmj.1.6166.792]
- 6 McHugh SM, Rifkin IR, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ, Lockwood CM, Ewan PW. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 160-167 [PMID: 7851006 DOI: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb05527.x]
- 7 Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, Ma X, Wahl L, Flockhart DA, Trinchieri G, Karp CL. Inhibition of IL-12 production by thalidomide. *J Immunol* 1997; 159: 5157-5161 [PMID: 9366446]
- 8 Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 196-200 [PMID: 11788559 DOI: 10.1136/gut.50.2.196]
- 9 Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, Carramanzana NM, Deem RL, Shealy D, Targan SR. A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol* 1997; 159: 6276-6282 [PMID: 9550432]
- 10 Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Beccchio A, Giannarini L, Maggi E, Pupilli C, Tonelli F, Romagnani S. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J*

- Pathol* 1997; 150: 823-832 [PMID: 9060820]
- 11 Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173 [PMID: 2523712 DOI: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045]
 - 12 Laffitte E, Revuz J. Thalidomide: an old drug with new clinical applications. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 47-56 [PMID: 14680461 DOI: 10.1517/14740338.3.1.47]
 - 13 Rowland TL, McHugh SM, Deighton J, Dearman RJ, Ewan PW, Kimber I. Differential regulation by thalidomide and dexamethasone of cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1998; 40: 11-20 [PMID: 9776474 DOI: 10.1016/S0162-3109(98)00010-1]
 - 14 Tavares JL, Wangoo A, Dilworth P, Marshall B, Kotecha S, Shaw RJ. Thalidomide reduces tumour necrosis factor- α production by human alveolar macrophages. *Respir Med* 1997; 91: 31-39 [PMID: 9068814 DOI: 10.1016/S0954-6111(97)90134-7]
 - 15 Peterson PK, Hu S, Sheng WS, Kravitz FH, Molitor TW, Chatterjee D, Chao CC. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor- α production by lipopolysaccharide- and lipoarabinomannan-stimulated human microglial cells. *J Infect Dis* 1995; 172: 1137-1140 [PMID: 7561198 DOI: 10.1093/infdis/172.4.1137]
 - 16 Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor α by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177: 1675-1680 [PMID: 8496685 DOI: 10.1084/jem.177.6.1675]
 - 17 Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, Baldwin AS. Inhibition of NF- κ B activity by thalidomide through suppression of IkappaB kinase activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 22382-22387 [PMID: 11297551 DOI: 10.1074/jbc.M100938200]
 - 18 D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-4085 [PMID: 7513432 DOI: 10.1073/pnas.91.9.4082]
 - 19 Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27-31 [PMID: 7584949 DOI: 10.1038/nm0195-27]
 - 20 Koutroubakis IE, Tsiolakidou G, Karmiris K, Kouroumalis EA. Role of angiogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 515-523 [PMID: 16775497 DOI: 10.1097/00054725-200606000-00012]
 - 21 Junquera F, Saperas E, de Torres I, Vidal MT, Malagelada JR. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1070-1076 [PMID: 10201485 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01017.x]
 - 22 Griga T, May B, Pfisterer O, Müller KM, Brasch F. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 116-123 [PMID: 11941933]
 - 23 Griga T, Tromm A, Spranger J, May B. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 504-508 [PMID: 9648990 DOI: 10.1080/00365529850172070]
 - 24 Bousvaros A, Leichtner A, Zurakowski D, Kwon J, Law T, Keough K, Fishman S. Elevated serum vascular endothelial growth factor in children and young adults with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 424-430 [PMID: 10063933 DOI: 10.1023/A:1026635308127]
 - 25 Rafiee P, Stein DJ, Nelson VM, Otterson MF, Shaker R, Binion DG. Thalidomide inhibits inflammatory and angiogenic activation of human intestinal microvascular endothelial cells (HIMEC). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G167-G176 [PMID: 19926820 DOI: 10.1152/ajpgi.00385.2009]
 - 26 Ginsburg PM, Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Thalidomide treatment for refractory Crohn's disease: a review of the history, pharmacological mechanisms and clinical literature. *Ann Med* 2001; 33: 516-525 [PMID: 11730158 DOI: 10.3109/07853890108995961]
 - 27 Lienenlücke B, Stojanovic T, Fiebig T, Fayyazi A, Germann T, Hecker M. Thalidomide impairment of trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in the rat - role of endothelial cell-leukocyte interaction. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1414-1423 [PMID: 11498529 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704193]
 - 28 Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659, quiz 660 [PMID: 21407183 DOI: 10.1038/ajg.2011.73]
 - 29 Su L, Nalle SC, Shen L, Turner ES, Singh G, Breskin LA, Khramtsova EA, Khramtsova G, Tsai PY, Fu YX, Abraham C, Turner JR. TNFR2 activates MLCK-dependent tight junction dysregulation to cause apoptosis-mediated barrier loss and experimental colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 407-415 [PMID: 23619146 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.011]
 - 30 Nava P, Koch S, Laukoetter MG, Lee WY, Kolegraff K, Capaldo CT, Beeman N, Addis C, Gerner-Smidt K, Neumaier I, Skerra A, Li L, Parkos CA, Nusrat A. Interferon- γ regulates intestinal epithelial homeostasis through converging beta-catenin signaling pathways. *Immunity* 2010; 32: 392-402 [PMID: 20303298 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.001]
 - 31 Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheeën P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-1207 [PMID: 24909831 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005]
 - 32 Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label

■名词解释

沙利度胺相关性周围神经炎：一种由沙利度胺所致的严重不良反应，同时也是患者不耐受或停药的最常见原因，总体平均发生率约为20%，主要表现为对称性的感觉运动异常如手足麻木、刺痛、肌无力、如踩棉花样感觉等。神经传导检查表现为多神经的轴突缺失，肌电图提示为周围神经源性损害。

同行评价

本文综述了沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用, 总体来看, 本文立意新颖, 语言通畅, 逻辑性强, 引用外文文献全面, 对临床有较好的指导意义和实用价值。

- 33 trial. *Gastroenterology* 1999; 117: 1271-1277 [PMID: 10579967 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70276-3]
- 34 Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, Hassard PV, Papadakis KA, Yang H, Zeldis JB, Targan SR. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 1278-1287 [PMID: 10579968 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70277-5]
- 35 Bariol C, Meagher AP, Vickers CR, Byrnes DJ, Edwards PD, Hing M, Wettstein AR, Field A. Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 135-139 [PMID: 11966942 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02564.x]
- 36 Lazzerini M, Martellosi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, Ventura A. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 419-427 [PMID: 17269997 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03211.x]
- 37 Lazzerini M, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2164-2173 [PMID: 24281461 DOI: 10.1001/jama.2013.280777]
- 38 Liew WK, Pacak CA, Visyak N, Darras BT, Bousvaros A, Kang PB. Longitudinal Patterns of Thalidomide Neuropathy in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2016; 178: 227-232 [PMID: 27567409 DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.07.040]
- 39 Sabate JM, Villarejo J, Lemann M, Bonnet J, Allez M, Modigliani R. An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1117-1124 [PMID: 12030953 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01273.x]
- 40 Lazzerini M, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of Thalidomide on Clinical Remission in Children and Adolescents with Ulcerative Colitis Refractory to Other Immunosuppressives: Pilot Randomized Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1739-1749 [PMID: 26185909 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000437]
- 41 Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 557-567 [PMID: 17305756 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03239.x]
- 42 Felipez LM, Gokhale R, Tierney MP, Kirschner BS. Thalidomide use and outcomes in pediatric patients with Crohn disease refractory to infliximab and adalimumab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 28-33 [PMID: 21681114 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318228349e]
- 43 Scribano ML, Cantoro L, Marrollo M, Cosentino R, Kohn A. Mucosal healing with thalidomide in refractory Crohn's disease patients intolerant of anti-TNF- α drugs: report of 3 cases and literature review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 530-533 [PMID: 24667589 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000122]
- 44 Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, Wojciechowicz J, Hus M. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 2015; 33: 113-119 [PMID: 25399783 DOI: 10.1002/hon.2149]
- 45 Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 969-979 [PMID: 8959957 DOI: 10.1016/S0190-9622(96)90122-X]
- 46 Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872-1875 [PMID: 12499476]
- 47 Fleming FJ, Vytopil M, Chaitow J, Jones HR, Darras BT, Ryan MM. Thalidomide neuropathy in childhood. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 172-176 [PMID: 15694139 DOI: 10.1016/j.nmd.2004.10.005]
- 48 Cavaletti G, Beronio A, Reni L, Ghiglione E, Schenone A, Briani C, Zara G, Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P, Plasmati R, Pastorelli F, Frigo M, Piatti M, Carpo M. Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study. *Neurology* 2004; 62: 2291-2293 [PMID: 15210898 DOI: 10.1212/WNL.62.12.2291]
- 49 Fullerton PM, O'Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968; 31: 543-551 [PMID: 4303800 DOI: 10.1136/jnnp.31.6.543]
- 50 Yang C, Singh P, Singh H, Le ML, El-Matary W. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1079-1093 [PMID: 25858208 DOI: 10.1111/apt.13181]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

