

炎症性肠病的治疗与管理进展

冯 巩¹ 弥 曼¹ 李雪萍¹ 刘曼玲¹ 范立萍¹ 牛春燕²

1.西安医学院研究生处,陕西西安 710021;2.厦门大学附属翔安医院消化内科,福建厦门 361101

[摘要] 炎症性肠病(IBD)是一类具有终生复发倾向的肠道慢性炎症性疾病,需要长期用药,且费用昂贵。本文结合最新 IBD 的治疗与管理研究进展,从几个关键点出发,涉及 IBD 的 5-氨基水杨酸(5-ASA)的优化治疗方案、生物制剂与免疫调节治疗方案、心理治疗方案、肠道菌群治疗方案、以及 IBD 管理中的 5S 原则,旨在增强基层医师对 IBD 的认识,提高基层医师对 IBD 的治疗与管理水平。

[关键词] 炎症性肠病;治疗;管理;基层

[中图分类号] R574 [文献标识码] A [文章编号] 1673-7210(2019)03(b)-0039-04

Progress in the treatment and management of inflammatory bowel disease

FENG Gong¹ MI Man¹ LI Xueping¹ LIU Manling¹ FAN Liping¹ NIU Chunyan²

1.Graduate School of Xi'an Medical University, Shaanxi Province, Xi'an 710021, China; 2.Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital, Affiliated to Xiamen University, Fujian Province, Xiamen 361101, China

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease of the intestine with a tendency to relapse for life, which requires long-term medication and the cost is expensive. Based on the latest research progress in the treatment and management of IBD, this paper starts from several key points, involving the optimized treatment of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) of IBD, biological agents and immunomodulatory therapy, the psychotherapy scheme, the intestinal microflora treatment scheme, and 5S principles in IBD management, in order to enhance the understanding of IBD and improve the level of treatment and management of IBD among grass-roots physicians.

[Key words] Inflammatory bowel disease; Treatment; Management; Grass-roots

炎症性肠病(IBD)是一类有终生复发倾向的疾病,并且其病程长、并发症多、致残率高、病死率高、需要长期用药,且费用昂贵。我国流行病学资料^[1]显示,黑龙江省大庆市 IBD 的标化发病率为 1.77/10 万,广东省中山市的 IBD 标化发病率为 3.14/10 万,Ng 等^[2]的流行病学调查反映了亚太地区 IBD 的发病率情况,其中澳大利亚标化发病率为 25.54/10 万,中国香港为 2.62/10 万,中国澳门为 2.24/10 万,新加坡则为 0.97/10 万。近 20 年来,我国 IBD 的发病率和就诊率不断增加,IBD 病情复杂,在漫长的病程中病情多变^[3],基层医师对该类慢性疾病的认识尚有不足。本文结合最新 IBD 的治疗与管理研究进展,从几个关键点出发,主要涉及 IBD 的药物治疗、心理治疗、肠道菌群治疗方案、以及 IBD 管理中的 5S 原则,以期为提高基层医师对炎症性肠病的治疗与管理水平提供参考。

[基金项目] 陕西省普通高等学校优势学科建设项目(陕教位[2014]3 号)。

[通讯作者] 弥曼(1960.6-),女,博士,教授,全科医学研究所所长;研究方向:合理用药及医学教育。牛春燕(1969.12-),女,博士,教授,主任医师;研究方向:消化内科疾病基础及临床研究。

1 药物治疗

1.1 5-氨基水杨酸的优化治疗方案

5-氨基水杨酸(5-ASA)无论在诱导期和维持期,都是溃疡性结肠炎(UC)的首选治疗药物。对于活动期轻中度 UC 结肠患者,口服美沙拉秦(剂量在 2.0~4.8 g/d)作为一线药物诱导缓解^[4]。对于维持期,以氨基水杨酸维持用原诱导期缓解剂量的全量或半量,剂量一般为 2~3 g/d,并补充叶酸,维持疗程为 3~5 年或长期维持^[5]。对于年龄<40 岁的广泛结肠型 UC 患者,使用美沙拉秦 4.8 g/d 较 2.4 g/d 具有更高的缓解率和更长的缓解时间^[6],对于既往使用 5-ASA(2.4 g/d)疗效欠佳的患者,调整 pH 依赖 5-ASA 剂量至 4.8 g/d 较 3.6 g/d 改善症状作用更佳^[7]。对于 UC 的停药时机,在一些特定的 UC 患者中,可考虑停止治疗,如:病变范围局限(如直肠乙状结肠炎)、疾病缓解多年、无全身激素治疗史^[8]。然而,对于有 UC 复发高危因素患者,5-ASA 减量或停药需谨慎。高危因素^[9]包括:诊断为左半结肠或广泛结肠者;有频发复发病史者;发病年龄过小;疾病缓解时间过短;Mayo 内镜评分为活动期。5-ASA 治疗克罗恩病(CD)的效果有限,尚存在争议。虽然证据有限,但广泛被使用。5-ASA 对诱导缓解无

获益,对维持缓解无获益,对治疗回盲肠 CD 的作用有限^[10]。美沙拉秦颗粒剂对远端结肠炎诱导缓解优于美沙拉秦片剂,此外,颗粒比片剂更能提高患者的依从性,美沙拉秦每日一次给药与分次给药同样有效^[11]。

1.2 生物制剂与免疫抑制剂治疗方案

1.2.1 生物制剂

生物制剂种类较多,如单克隆抗体、小分子抑制剂,其作用机制为针对炎症网络的某一靶点,采用免疫抑制剂治疗,其主要为非特性抗炎药物。单克隆抗体主要有英夫利昔单抗、阿达木单抗、维多珠单抗、优特克单抗等;小分子抑制剂主要有托法替尼、菲尔替尼、SMAD7 抑制剂、磷酸二酯酶 4 抑制剂等。

英夫利昔单抗仍然是我国目前唯一批准用于 CD 治疗的生物制剂,以基于重量的剂量(标准:5 mg/kg)作为静脉输注给药。阿达木单抗是人 IgG1 单克隆抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的抗体,与英夫利昔单抗相反,它的给药方式是每 2 周皮下注射 1 次,不考虑体重,固定剂量(标准维持剂量:40 mg)。维多珠单抗是可特异性地与 $\alpha 4\beta 7$ 整合素二聚体结合的人源性单克隆抗体,通过特异性靶向,阻断 $\alpha 4\beta 7$ 和黏液细胞黏附分子-1(MAdCAM-1)的结合,进而选择性阻断肠道淋巴细胞的迁移过程而发挥抗炎作用^[12]。优特克单抗为白细胞介素-12(IL-12)和白细胞介素-23(IL-23)的单克隆抗体,通过拮抗 IL-12 及 IL-23 与相应受体结合而抑制炎症反应^[13]。

托法替尼与菲尔替尼主要抑制细胞内的非受体酪氨酸蛋白激酶(JAKS)从而阻断下游的促炎因子包括 IL 及 γ 干扰素(IFN- γ)^[14]。磷酸二酯酶-4(PDE-4)可抑制 PDE 引起的细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的增加,实际上是下调了促炎细胞因子如 IFN- γ 、肿瘤坏死因子、IL。阿普斯特是一种磷酸二酯酶 4 抑制剂,这种药物目前正在相关研究。最近的一项一期研究^[15]表明,12 周后,相对于安慰剂,预先按照每日 2 次(30 mg)给予阿普斯特,可改善临床缓解、生物标志物水平和促进黏膜愈合。

目前,仅英夫利昔单抗于 2007 年经我国国家食品药品监督管理局正式批准应用于 CD 治疗^[16]。抗 TNF- α 单克隆抗体用于激素和免疫抑制剂治疗无效或激素依赖者或不能耐受上述药物治疗者^[17]。此外,对于有 2 个或以上高危因素的患者,宜在开始治疗时就考虑直接予以抗 TNF- α 单克隆抗体(单独应用或与硫唑嘌呤联用)^[18]。其中高危因素包括合并肛周病变、广泛性病变(病变累及肠段累计>100 cm)、食管胃十二指肠病变、发病年龄小、首次发病即需要激素治疗

等。英文利昔单抗仍然是我国目前唯一批准用于 CD 治疗的生物制剂^[1]。

1.2.2 免疫调节治疗方案

免疫调节既可以诱导疾病缓解,又可以维持缓解。在我国,由于大部分患者长期使用生物制剂的可能性小,生物制剂与免疫抑制剂联合应用,可以提高其治疗效果,即免疫抑制剂可以提高血清生物制剂药物浓度,帮助减少抗体产生以等。早期药物浓度可以预测长期疗效,故推荐治疗早期采取联合应用,大部分患者首选嘌呤类药物联用,推荐一开始足剂量地联合应用,联合应用达到深度缓解后(6 个月以上)可以考虑停用或减量使用免疫抑制剂^[19]。

2 心理治疗方案

IBD 患者往往合并有心理障碍,包括焦虑、抑郁、睡眠障碍等。肠道渗漏导致细菌及其抗原移位,继而引起肠道屏障失调的潜在神经精神症状。近来,Regueiro 等^[20]提出了 CBT(认知行为治疗)方法,可用于治疗 IBD 慢性疼痛的情感、认知、行为和生理方面。见表 1。

表 1 IBD 患者心理问题管理

治疗目标	行为干预类型	精神药理学干预
焦虑	CBT、催眠、意念冥想	SSRI、SNRI、米氮平、丁螺环酮
抑郁	CBT、意念	SSRI、SNRI、米氮平、丁螺环酮
阿片类药物误用	协作治疗	丁丙诺啡
慢性 IBS 样疼痛	CBT、催眠、意念冥想	TCA、SNRI
睡眠障碍	CBT	TCA、米氮平、曲唑酮

注:IBD:炎症性肠病;CBT:认知行为治疗;SNRI:5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂;SSRI:选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂;TCA:三环类抗抑郁药

3 肠道菌群治疗方案

近年来,有越来越多证据表明,肠道菌群在 IBD 的发病机制中发挥关键作用,而通过粪菌移植(FMT)可以改善 IBD 患者症状。D'Odorico 等^[21]的研究指出,针对活动性溃疡性结肠炎患者,通过粪便菌群移植可诱导缓解;Paramsothy 等^[22]的一项随机对照研究则指出,通过 FMT 可以治疗活动性溃疡性结肠炎;最近,欧洲、美国、中国陆续发布了关于 FMT 临床应用的共识意见或指南^[23-25]。在临床实践 FMT 的欧洲共识大会^[24]中指出,FMT 对于 IBD、肥胖、代谢综合征和糖尿病的治疗有潜力,但需要更多实验。未来发展趋势可能不是 FMT,而是细菌、微生物移植。

4 治疗药物检测

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)正被越来越多地用于帮助优化 IBD 的治疗与管理,尤其是抗肿瘤坏死因子治疗药物和别嘌呤醇^[26]。TDM

主要包括检测抗肿瘤坏死因子药物谷浓度以及药物抗体的产生,英文利昔单抗谷浓度低而抗英文利昔单抗抗体水平高,建议英文利昔单抗联合免疫抑制剂或同类药物转换治疗;英文利昔单抗谷浓度低且抗英文利昔单抗抗体水平低,建议强化英文利昔单抗剂量;英文利昔单抗谷浓度高而抗英文利昔单抗抗体水平低,建议跨类别转换治疗^[1]。

硫代嘌呤代谢物试验主要包括活性核苷酸代谢产物 6-硫代鸟嘌呤核苷酸(6-TGN)和 6-甲基巯基嘌呤(6-MMP)。6-TGN 水平高于 $235 \text{ pmol} \times 10^8$ 红细胞,已被证实与临床缓解相关;而 6-MMP 水平已被证明与疗效无相关性,但可能与肝毒性相关,尤其是当其水平超过 $5700 \text{ pmol} \times 10^8$ 红细胞^[27]。因此,当利用 TDM 监测硫嘌呤类药物时,其目的是达到 6-TGN 的治疗水平同时避免更高的 6-MMP 水平。

5 IBD 管理中的 5S 原则

Toshifumi 等^[28]于 2013 年在日本东京第二次 IBD 专家会议上提出 5S 原则,旨在优化 IBD 的管理。它包括 5 个方面,即疾病阶段评估、疾病分层、设定疾病治疗目标、选择治疗方案、治疗效果监测,这对 IBD 疾病的管理十分具有借鉴意义。其中,疾病阶段评估包括分型、分段、分度、分期以及相关检测指标。疾病分层以 CD 为例,则是识别出具有高危因素的患者,这些患者在未来 3 年内有 73%~100% 的概率进展成为急性重型 CD,其识别方法是借助于牛津大学指标评分模型^[29]。模型包括 3 个指标,分别为疾病部位、C-反应蛋白(CRP)、血红蛋白(Hb),凡是累及部位达到或超过回结肠、CRP>10 mg/L、Hb<14 g/dL(男性)或<12 g/dL(女性)则各记为 1 分。患者 3 个指标的分数之和超过 3 分,其则被认为是具有高危因素。疾病治疗目标方面,近年来,IBD 治疗目标从单纯症状缓解发展到实现临床和内镜下缓解,并进一步实现黏膜愈合,无需依赖于类固醇激素。实现治疗目标需要选择最合适的治疗策略,例如常规的护理、加速升阶梯或早期降阶梯的方案。优化治疗方案方面,可以从药物种类、剂量、治疗方案、患者依从性、联合治疗等角度入手。治疗效果监测方面,如若能使用优化的监测手段,则能改善 IBD 的管理决策。然而,目前仍然需要开发有效的非侵入性监测技术^[30]。

总之,IBD 是一种终身性疾病,该病的追踪和随访都非常重要,故需要更多的努力。在诊断、治疗、管理方面,主张多学科协作参与制订 IBD 患者的治疗方案,包括传统中医药治疗,患者健康教育和管理。IBD 患者的维持治疗、缓解期管理、生活质量的改善对基

层医师和全科医师来说是一个挑战,需要更加精确掌握和熟练应用。

[参考文献]

- [1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)[J].中华消化杂志,2018,38(5):292-311.
- [2] Ng SC,Zeng Z,Niewiadomski O,et al. Early Course of Inflammatory Bowel Disease in a Population-Based Inception Cohort Study From 8 Countries in Asia and Australia [J]. Gastroenterology,2016,150(1):86-95.
- [3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.建立全国通用的炎症性肠病诊治过程的关键性质量控制指标的共识意见[J].中华炎症肠病杂志,2017,1(1):12-19.
- [4] Bressler B,Marshall JK,Bernstein CN,et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis;the Toronto consensus [J]. Gastroenterology,2015,148(5):1035-1058.
- [5] 张玉洁,梁洁,吴开春.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)溃疡性结肠炎部分解读[J].中华消化杂志,2018,38(5):312-314.
- [6] Roberta P,Claudio C,Andrea C,et al. A randomized trial comparing 4.8 vs. 2.4 g/day of oral mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis [J]. Dig Liver Dis,2015,47(11):933-937.
- [7] Suzuki Y,Iida M,Ito H,et al. Efficacy and safety of two pH-dependent-release mesalamine doses in moderately active ulcerative colitis;a multicenter,randomized,double-blind,parallel-group study [J]. Intest Res,2016,14(1):50-59.
- [8] Doherty G,Katsanos KH,Burisch J,et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ('Exit Strategies') in Inflammatory Bowel Disease [J]. J Crohns Colitis,2017,12(1):17-31.
- [9] Osterman MT,Aberra FN,Cross R,et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2014,12(11):1887-1893.
- [10] Esser D,Cornillie F,Diamond RH,et al. On the updated ECCO consensus guidelines for medical management of Crohn's disease [J]. J Crohns Colitis,2011,5(2):165-166.
- [11] Derijks LJJ,Wong DR,Hommes DW,van Bodegraven AA. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease [J]. Clin Pharmacokinet,2018,57(9):1075-1106.
- [12] Kempster SL,Kaser A. $\alpha 4\beta 7$ integrin;beyond T cell trafficking [J]. Gut,2014,63(9):1377-1379.

- [13] Coskun M, Vermeire S, Nielsen OH. Novel Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(2): 127-142.
- [14] Danese S, Grisham MB, Hodge J, *et al.* JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(3): 155-162.
- [15] Danese S, Neurath M, Kopon A, *et al.* OP006 Apremilast for active ulcerative colitis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled induction study [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(suppl_1): S004-S004.
- [16] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识(2017)[J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(4/5): 239-243.
- [17] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗炎症性肠病的专家共识(2017)[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(9): 577-580.
- [18] Gomollón F, Dignass A, Annese V, *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(1): 3-25.
- [19] Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, *et al.* Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(6): 1118-1124.
- [20] Regueiro M, Greer JB, Szigethy E. Etiology and Treatment of Pain and Psychosocial Issues in? Patients With Inflammatory Bowel Diseases [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(2): 430-439.
- [21] D'Odorico I, Di BS, Monticelli J, *et al.* Role of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease [J]. *J Dig Dis*, 2018, 19(6): 322-334.
- [22] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, *et al.* Multi-donor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10 075): 1218-1228.
- [23] Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, *et al.* Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 110-118.
- [24] König J, Siebenhaar A, Högenauer C, *et al.* Consensus report: faecal microbiota transfer-clinical applications and procedures [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 45(2): 222-239.
- [25] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, *et al.* European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 569-580.
- [26] Ding NS, Hart A, De CP. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease-algorithm for practical management [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(1): 30-51.
- [27] Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(3): 305-353.
- [28] Hibi T, Panaccione R, Katafuchi M, *et al.* The 5C Concept and 5S Principles in Inflammatory Bowel Disease Management [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(11): 1302-1308.
- [29] Cesarini M, Collins GS, Rönnblom A, *et al.* Predicting the Individual Risk of Acute Severe Colitis at Diagnosis [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(3): 335-341.
- [30] He Y, Mao R, Chen F, *et al.* Thalidomide induces clinical remission and mucosal healing in adults with active Crohn's disease: a prospective open-label study [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10(5): 397-406.

(收稿日期: 2018-09-20 本文编辑: 王 蕾)