

## 溃疡性结肠炎临床治疗的研究进展

张羽<sup>1</sup>, 刘彦琦<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059;  
2. 内蒙古医科大学附属医院 消化内科)

**摘要:** 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作侵袭结直肠的慢性非特异性炎症。其发病机制是多因素的,包括遗传易感性、上皮屏障缺陷、免疫反应失调和环境因素。溃疡性结肠炎病变范围广,通常发生于直肠、降结肠,甚至可以延伸到整个结肠。主要症状为腹痛、腹泻及黏液脓血便,结肠镜检查和组织病理学检查可诊断。治疗的目的是诱导并维持缓解,即症状的消失和内窥镜下病变的愈合。而目前,随着UC的治疗手段正在扩大,未来几年,生物制剂以及具有新靶点的药物数量将迅速增加。一些非药物治疗,例如粪菌移植、白细胞吸附治疗等也逐渐被认知。对于一些重度UC,包括癌症、癌症风险(不典型增生)、狭窄、药物治疗无效等也可以手术治疗。本文就现有UC常见的治疗方案进行综述。

**关键词:** 溃疡性结肠炎;药物剂型;治疗;综述

中图分类号:R574.6

文献标识码:A

文章编号:1673-9388(2021)02-0153-04

DOI: 10.19891/j.issn1673-9388.(2021)02-0153-04

## RESEARCH PROGRESS IN CLINICAL TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS

ZHANG Yu, LIU Yan-qi

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 china)

**Abstract:** Ulcerative colitis (UC) is a chronic, nonspecific inflammation that attacks the colorectum repeatedly. The pathogenesis is multifactorial, including genetic susceptibility, epithelial barrier defects, immune response disorders, and environmental factors. Ulcerative colitis has a wide range of lesions, usually occurring in the rectum, descending colon, and may extend throughout the colon. The main symptoms were abdominal pain, diarrhea and mucous pus and blood stools, which could be diagnosed by colonoscopy and histopathological examination. The goal of treatment is to induce and maintain remission, i.e. absence of symptoms and endoscopic healing of the lesion. Now, as the treatment options for UC are expanding, the number of biologics and drugs with new targets will increase rapidly in the coming years. Some non-pharmacological treatments, such as faecal bacteria transplantation and leukocyte adsorption therapy, have also been gradually recognized. For some severe UC, including cancer, cancer risk (atypical hyperplasia), stenosis, and failure to respond to drug therapy, surgical treatment can also be performed. This article reviews the existing common treatment plans for UC.

**Key words:** ulcerative colitis; drug dosage form; treatment; review

收稿日期: 2020-10-18; 修回日期: 2021-02-04

作者简介: 张羽(1991-), 男, 内蒙古医科大学2018级在读硕士研究生。

通讯作者: 刘彦琦, 主任医师, E-mail: 109307436@qq.com 内蒙古医科大学附属医院消化内科, 010050

## 1 药物治疗

### 1.1 氨基水杨酸类

5-氨基水杨酸(5-ASA)是轻中度活动性溃疡性结肠炎(UC)患者维持缓解的基础用药,可以栓剂,灌肠剂或口服制剂的形式给药。在大约30%的溃疡性结肠炎患者中,该疾病以溃疡性直肠炎开始<sup>[2,3]</sup>。对于局限在直肠乙状结肠区域的患者,运用5-ASA局部用药是治疗的佳方案。如果对美沙拉嗪无效,则应先将局部类固醇和5-ASA联合使用,然后再改用口服疗法。柳氮磺吡啶(SASP)作为最早应用于临床治疗的5-ASA,但耐受性较差。美沙拉嗪(Mesalazine)是5-ASA的特殊制剂,耐受性较好,被广泛运用于临床。目前新型美沙拉嗪有4种剂型,分为缓释型、慢释型、可控慢释型、延长释型,口服后,大部分在回肠及结肠释放,疗效好,作用时间长,毒副作用小<sup>[4-6]</sup>。另外,有研究表明与单独口服美沙拉嗪相比,联合疗法可提高粘膜愈合率并减少停止直肠出血所需的时间,对于患者而言,快速缓解症状尤为重要,因此从开始治疗到明显缓解症状的间隔时间会直接影响患者的生活质量。

### 1.2 糖皮质激素类

糖皮质激素是溃疡性结肠炎诱导缓解的一线疗法。虽然糖皮质激素可以改善症状,但它们具有明显的副作用,所以局部作用较全身作用副作用小在临床上更可取。第一代皮质类固醇(如泼尼松)与许多潜在的安全隐患有关,包括严重感染,骨骼疾病,类固醇功能发展和死亡风险增加的风险,且口服后约90%的药物通过首关消除经肝代谢而具有较低的全身生物利用度<sup>[7]</sup>。布地奈德对糖皮质激素受体的亲和力比地塞米松,泼尼松和氢化可的松分别高约8.5倍,15倍和195倍<sup>[8]</sup>。作为第二代口服皮质类固醇激素,旨在将活性药物输送到整个结肠。布地奈德-MMX<sup>®</sup>胶囊旨在将口服给药的药物靶向远端结肠,该递送系统利用由pH值决定的外部包衣,该包衣由亲水性和惰性聚合物基质组成,该包衣使活性药物通过胃肠道到达回肠,此胶囊的外层在pH>7.0时开始溶解。因此,相对于传统的皮质类固醇,该活性药物被均匀地递送整个结肠的长度,从而减少全身吸收,所以,布地奈德MMX对诱导轻度至中度UC的缓解,特别是用于5-ASA治疗失败或在5-ASA治疗期间复发的患者有着很好的疗效。

### 1.3 免疫抑制剂

免疫抑制剂一般适用于维持缓解,不能用于诱导缓解。硫唑嘌呤是特异的核糖核酸合成克制剂,可以克制T细胞的免疫反映从而具备抗炎能力。中度至重度溃疡性结肠炎患者应使用硫唑嘌呤或生物制剂药物治疗,或同时使用两者。硫唑嘌呤(硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤)可用于类固醇依赖性或非SASP不能耐受的轻度至中度疾病的患者,以维持缓解,具有疗效高、安全性高等优势,并可以降低患者对激素类药物的依赖,提高患者的生存质量。其在溃疡性结肠炎医治中的地位仍在研究中。

甲氨蝶呤是二氢叶酸的类似物,可抑制二氢叶酸还原酶和叶酸依赖性酶,这对于嘌呤和嘧啶合成,多胺的形成以及DNA,RNA,磷脂和蛋白质的甲基化至关重要,这些作用在高剂量的甲氨蝶呤下发生,而不是在低剂量下发生,因为低剂量的甲氨蝶呤没有细胞毒性或抗增殖作用,而是一种免疫抑制作用<sup>[9]</sup>,其可以减少人体的免疫反应,并可以减轻与溃疡性结肠炎有关的炎症,特别适用于UC合并有关节症状的患者。

### 1.4 抗生素及益生菌

关于抗菌素治疗UC的疗效一直存在矛盾。在许多UC患者的结肠黏膜中检测到艰难梭杆菌<sup>[10]</sup>,选用阿莫西林,四环素和甲硝唑两个星期抗生素联合疗法对抗艰难梭杆菌感染的UC患者被证明是有效的<sup>[11,12]</sup>。对于UC,虽然广谱抗生素可能对重度UC或伴有严重并发症的患者有帮助,但对非严重溃疡性结肠炎并未表现出一致治疗益处。

益生菌是活的非病原微生物,包括乳酸杆菌,双歧杆菌,肠球菌和一些酵母菌,它们可以使宿主受益并通过多种机制影响肠道菌群的结构和功能。益生菌和益生元已普遍用于预防和医治UC,益生菌也具有诱导缓解的能力。在一项研究中,局部应用罗伊氏乳杆菌明显减轻了小儿UC患者的直肠粘膜炎症。有研究显示,含益生元的发芽大麦食品与一线治疗药物共同降低UC的临床活性,并维持缓解。

### 1.5 生物制剂

生物制剂的出现极大地改变了UC的治疗前景,生物制剂已用于治疗常规治疗失败的中重度UC患者。TNF- $\alpha$ 是一种炎症细胞因子,参与宿主防御,炎症,细胞凋亡,淋巴细胞刺激,骨骼代谢,TB淋巴细胞相互作用,淋巴器官发育和免疫细胞功能激活等。TNF- $\alpha$ 是介导肠道炎症的最重要的细胞

因子, 英夫利昔单抗是一种抗肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 单克隆抗体, 是治疗UC的第一种生物制剂。在过去十年中, 英夫利昔单抗和阿达木单抗(抗TNF- $\alpha$ 药物)已用于中度至重度UC, 并且已被证明在诱导和维持缓解方面有效, 临床反应和粘膜愈合的显著增加<sup>[13]</sup>。最近的研究表明, 戈利木单抗, 托法替尼以及维多珠单抗均在UC中取得了良好的临床缓解和缓解率。

## 2 非药物治疗

### 2.1 高压氧治疗

目前, 高压氧治疗在难治性IBD及早中晚期IBD均能实现较高的治疗价值, 高压氧治疗主要通过降低促炎细胞因子的浓度, 并降低了炎症和氧化应激的生物标志物以达到维持和缓解IBD的病情, 且极少发生不良事件。其主要机制提高患者血氧分压, 扩大氧弥散半径, 让患者的肠黏膜氧供得到改善, 从而加速细胞增生, 加快溃疡面愈合。另外高压氧可让患者血管收缩, 降低毛细血管通透性, 从而降低渗出改善肠壁水肿, 提升炎症细胞的吸收。

### 2.2 粪菌移植

人体肠道由庞大, 多样且动态的微生物群组成, 由超过100万亿种微生物组成, 是人体细胞总数的十倍<sup>[14]</sup>。正常肠微生物群组成的失衡, 称为营养不良, 是溃疡性结肠炎(UC)发病机理的基础。粪便菌群移植(FMT)是将粪便从健康的供体中注入受者的肠道, 这种方法试图恢复患有慢性胃肠道感染和UC的患者肠道菌群的组成和功能<sup>[15]</sup>。FMT于1985年首次使用, 当时在艰难梭菌感染(CDI)的治疗中失败, 此后, 通过CDI应用<sup>[16]</sup>获得的功效已引起人们对FMT的更多关注, FMT被越来越多地用于治疗IBD, 尤其是UC, 并取得了一定的效果。

### 2.3 白细胞吸附治疗

活动性UC与大量白细胞浸润到肠粘膜中有关。因此, 通过血液分离术去除活化的循环白细胞具有改善UC的潜力。白细胞吸附治疗是一种用于活动性UC的新型非药物方法, 其目的是从循环系统中机械去除白细胞。当前数据表明, 白细胞穿刺术对于改善UC患者的反应和缓解率具有良好的耐受性和安全性。虽然皮质类固醇疗法仍然是活动性UC治疗的主要手段, 然而, 长期高剂量的皮质类固醇通常会产生严重副作用。白细胞穿刺术可以

代替皮质类固醇激素, 把类固醇激素引起的不良事件的风险降到最低<sup>[17]</sup>。多项研究表明, 白细胞穿刺术对未接受过激素治疗的活动性UC患者有很好的疗效。

## 3 结语

我国UC发病率呈逐年上升趋势。在UC的诊疗中, 传统药物治疗, 对UC的活动期疾病能较好地控制, 但复发率较高, 不良反应多, 选择局限性大, 随着研究不断深入, 越来越多的治疗方案呈现在临床治疗, 更多个体化, 针对性的治疗方式深入临床, 以更多的选择改善病情、降低复发率, 提高患者生活质量, 同时也为未来疾病的诊治提供思考方式。

## 参考文献

- [1]HDivik ML, Moum B, Solberg IC, et al. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study[J]. Gut, 2013;62:368 - 375
- [2]Bello C, Belaiche J, Louis E, et al. Evolution and predictive factors of relapse in ulcerative colitis patients treated with mesalamine after a course of corticosteroids[J]. Crohns Colitis, 2011; 5: 196 - 202
- [3]Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, et al. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di studio per le malattie infiammatorie intestinali (GSMII)[J]. Am J Gastroenterol 2000; 95: 469 - 473
- [4]程军, 李鹏. 美沙拉嗪在溃疡性结肠炎治疗中疗效的研究[J]. 天津医科大学学报, 2007;13:419-421
- [5]向莉琳, 邓伟强, 颜彪华. 美沙拉嗪治疗156例溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2007;23:2593
- [6]郑家驹. 水杨酸类制剂在炎症性肠病中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2007;27:1422-1426
- [7]Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S, et al. 布地奈德(一种选择性糖皮质激素)的药代动力学和代谢. Eur J 呼吸系统疾病补充品[J], 1982; 122:86-95
- [8]Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. 评论文章: 将布地奈德-MMX纳入轻度至中度溃疡性结肠炎的治疗算法[J]. 食品药理学, 2014; 39:1095-1103
- [9]Herrlinger KR, Cummings JR, Barnardo MC, et al. Pharmacologic study of methotrexate in inflammatory bowel disease[J]. Pharmacogenomics and Genomics, 2005; 15 (10): 705-711
- [10]Ohkusa T, Sato N, Ogihara T, et al. Fusobacterium varium localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002;17:849 - 853

- [11]Ohkusa T, Nomura T, Terai T, et al. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up[J]. Scand J Gastroenterol. 2005;40:1334 - 1342
- [12]Nomura T, Ohkusa T, Okayasu I, et al. Mucosa-associated bacteria in ulcerative colitis before and after antibiotic combination therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther,2005;21:1017 - 1027
- [13]Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med,2005;353:2462 - 2476
- [14]Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract[J]. Annu Rev Microbiol,1977;31:107 - 133
- [15]Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation[J]. Gastroenterology, 2013;145:946 - 953
- [16]Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2011;9:1044 - 1049
- [17]Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis[J]. N Engl J Med. 2011;365:1713 - 1725

(上接第 152 页)

- dit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2008;25(3):241-258
- [2]Chaloupka K, Malam Y, Seifalian AM. Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. Trends Biotechnol. 2010 ;28(11):580-588
- [3]Ip M, Lui SL, Poon VKM, Lung I, et al. Antimicrobial activities of silver dressings: an in vitro comparison. J Med Microbiol. 2006 ;55(01):59-63
- [4]Roe D, Karandikar B, Bonn-Savage N, et al. Antimicrobial surface functionalization of plastic catheters by silver nanoparticles. J Antimicrob Chemother. 2008;61 (4): 869-876
- [5]Wong K K Y , Liu X . Silver nanoparticles—the real “silver bullet” in clinical medicine?[J]. Med.chem.commun, 2010; 1 (2):125-131
- [6]金蕾,夏淑华. 纳米银妇女外用抗菌凝胶治疗细菌性阴道炎 78 例临床分析[J]. 中外妇儿健康,2010;18(11):20-21
- [7]罗晓青,罗新,卓静. 纳米银抗菌器治疗细菌性阴道病的临床疗效[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2010;6(06): 425-426
- [8]付晓敏,沈月寒,董小燕,等. 纳米银治疗阴道炎的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2007(20):2832-2833
- [9]周玉海. 纳米银治疗萎缩性阴道炎临床效果观察[J]. 中国妇幼保健,2010;25(02):275-276
- [10]李超,庞海燕,贾慧萍,等. 纳米银治疗萎缩性阴道炎临床效果观察[J]. 中外妇儿健康,2011;19(08):111
- [11]刘英姿. 伊曲康唑联合纳米银抗菌凝胶治疗念珠菌性阴道炎 86 例疗效观察[J]. 中国医疗前沿,2009;4(19):44-45
- [12]冉海春,史天霞. 纳米银美尔联合制霉菌素治疗复发性 VVC 20 例疗效分析[J]. 中国热带医学,2009;9(12):2257
- [13]宋志秀,陈丽霞,丰英. 纳米银抗菌水凝胶治疗淋菌性阴道炎的临床研究[J]. 中国现代医生,2010;48(22):150+160
- [14]罗爱凤,陈太德,洗春儿. 纳米银抗菌水凝胶配合阴道臭氧灌洗治疗慢性宫颈炎临床应用研究[J]. 中国医药指南, 2009;7(14):67-68
- [15]袁炬.LEEP 刀联合纳米银治疗 40 例慢性宫颈炎临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗,2014;25(17):4002-4003
- [16]岳明桂,李跃文,李晓宏.LEEP 术联合纳米银、保妇康栓治疗 208 例宫颈病变的临床观察[J]. 中国实用医药,2009; 4(01):127-128
- [17]倪海燕,张东生,杜益群.As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 磁性纳米微球的制备及其联合磁流体热疗对宫颈癌治疗的体外实验研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2006(04):271-274+ 298
- [18]徐芬,查玉平,王国秀,等. 纳米 TiO<sub>2</sub>-Cu<sub>2</sub>O 复合材料可见光催化杀伤人宫颈肿瘤细胞研究[J]. 化学学报,2009; 67(09):957-963
- [19]李立杰,王陆颖,肖松舒,等. 纳米雄黄对人宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中南大学学报(医学版),2015;40 (10):1068-1075
- [20]何肇晴,曹翠琴,李霞,等. 多柔比星葡聚糖纳米粒对卵巢癌细胞 SKOV3 的杀伤作用及研究[J]. 癌症进展,2009;7 (03):335-338+334
- [21]仇艳华,张国桃,郑东辉. 多西紫杉醇载药纳米微球的制备、表征以及对人卵巢癌 SKOV3 细胞的体内外抗肿瘤效果评价[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2010;30 (11):1551-1555
- [22]付莉,冯卫,彭芝兰,等. 羟基磷灰石纳米粒子对卵巢癌作用的体外实验研究[J]. 中国生物医学工程学报,2007(04): 584-587+609
- [23]陈敏. GnRH 受体靶向介孔硅纳米复合物构建及其对顺铂耐药卵巢癌抑制作用的研究[D]. 福建中医药大学,2019
- [24]马岚,闫国珍,何俊峰,等. 载紫杉醇靶向卵巢癌的纳米级脂质微泡的制备及其特性研究[J]. 包头医学院学报, 2017; 33(09):129-131
- [25]关文芳. 不同宫内节育器的放置对避孕效果及子宫出血的影响分析[J]. 中外女性健康研究,2017(05):83+88