

· 临床论著 ·

雷公藤多苷抑制炎症性肠病炎症活动的临床研究

钦丹萍¹ 王耀东¹ 倪桂宝² 张春丽² 毛玉萍² 方国栋¹ 徐立宇¹
胡小玉¹ 乔樵¹ 朱曙东¹ 杨强³ 岑刚³

摘要 **目的** 观察雷公藤多苷(TWP)对炎症性肠病(IBD)炎症活动的疗效。**方法** 选择类固醇激素抵抗或依赖或使用其他免疫抑制剂后出现不良反应不能耐受的 IBD 患者 32 例,包括克罗恩病(CD)19 例,溃疡性结肠炎(UC)13 例。在原有氨基水杨酸治疗基础上(4 g/d)给予 TWP 口服治疗(60 mg/d),疗程 24 个月,观察临床表现、内镜下黏膜病变(SES-CD、MES 评分)、组织炎症及纤维化、血液指标的变化;并对 TWP 治疗后 IBD 患者的黏膜愈合、应答程度及不良反应进行分析。**结果** TWP 治疗后:(1) IBD 患者腹痛、腹泻、便血、里急后重等症状显著改善($P < 0.05$)。(2) IBD 患者内镜下 SES-CD、MES 评分较治疗前显著下降($P < 0.01$),CD 患者内镜下黏膜愈合 7 例(36.84%),UC 患者内镜下黏膜愈合 8 例(61.54%)。(3) 黏膜炎症损伤评分和黏膜纤维化评分均下降($P < 0.05$);共有 11 例患者达到显微镜下黏膜愈合。(4) CD、UC 患者 ESR、CRP、PLT 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),ALB 水平升高($P < 0.05$);UC 患者 ALB 水平升高($P < 0.05$)。(5) 32 例 IBD 患者中,完全应答患者 25 例,部分应答 7 例。(6) 激素依赖患者(21 例),应用 TWP 12 周顺利停用激素,并对 TWP 治疗具有应答反应。(7) 有 12 例次出现与 TWP 相关的不良反应,生殖腺抑制 10 例,轻度骨髓抑制 1 例、轻度肝功能损害 2 例,TWP 减量后恢复正常。**结论** TWP 可明显缓解 IBD 临床表现,抑制炎症活动,促进黏膜愈合,并对黏膜纤维化可能具有某种抑制作用,同时 TWP 对激素依赖患者能使激素顺利减量至停用,并使其获得对治疗的应答与缓解。

关键词 炎症性肠病;雷公藤多苷;炎症活动;黏膜愈合

Tripterygium wilfordii Polyglycoside Inhibited Inflammation Activity of Inflammatory Bowel Disease Patients QIN Dan-ping¹, WANG Yao-dong¹, NI Gui-bao², ZHANG Chun-li², MAO Yu-ping², FANG Guo-dong¹, XU Li-yu¹, HU Xiao-yu¹, QIAO Qiao¹, ZHU Shu-dong¹, YANG Qiang³, and CEN Gang³
1 Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006); 2 Department of Pathology, First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou (310006); 3 First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of *Tripterygium wilfordii* Polyglycoside (TWP) on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease (IBD) patients. **Methods** Totally 32 IBD patients, 19 Crohn's disease (CD) and 13 ulcerative colitis (UC), with steroid hormones resistance or dependence or taking other immunosuppressive agents with intolerable side effects, were recruited. They took TWP (60 mg per day) on the basis of primary aminosalicylic acid treatment (4 g per day). The treatment course was 24 months. Clinical manifestations, endoscopic mucosal lesions (SES-CD, MES score), tissue inflammation and fibrosis, changes of blood indicators were observed. Mucosal healing, response level, and toxic adverse reactions were analyzed in TWP treated IBD patients. **Results** After TWP treatment, (1) The symptoms of IBD patients, including abdominal pain, diarrhea, hematochezia, tenesmus,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81273903; No. 81673798)

作者单位: 1. 浙江中医药大学附属第一医院消化内科(杭州 310006); 2. 浙江中医药大学附属第一医院病理科(杭州 310006); 3. 浙江中医药大学第一临床医学院(杭州 310053)

通讯作者: 钦丹萍, Tel: 0571-87068001, E-mail: qindp19841@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180606.133

and other symptoms were significantly improved ($P < 0.05$); (2) The scores of endoscopic SES-CD and MES were significantly decreased more than before treatment ($P < 0.01$). Seven cases of CD patients achieved endoscopic mucosal healing (36.84%), and 8 cases of UC patients achieved endoscopic mucosal healing (61.54%); (3) The score of mucosal inflammation injury and mucosal fibrosis score in IBD patients decreased ($P < 0.05$). Totally 11 patients achieved microscope mucosal healing. (4) The levels of ESR, CRP, and PLT decreased ($P < 0.05, P < 0.01$), the level of ALB increased ($P < 0.05, P < 0.01$) in CD and UC patients. The level ALB increased in UC patients ($P < 0.05$). (5) Of all 32 IBD patients, 25 patients had complete response to TWP after treatment, and 7 had partial response. (6) Hormone dependent patient (21 patients) successfully discontinued hormone after taking TWP for 12 weeks and had complete response to TWP treatment. (7) TWP associated adverse reactions occurred in 12 cases, gonadal suppression in 10 cases, mild bone marrow suppression in 1 case, mild liver damage in 2 cases. But they recovered after reducing the dosage of TWP. Conclusions TWP could relieve clinical manifestations of IBD, inhibit inflammatory activity, and promote mucosal healing. It also could inhibit the formation of mucosal fibrosis to some extent. Meanwhile, TWP could help steroid dependent patients to reduce the dosage of hormone smoothly until discontinuation, and get the response and remission to TWP.

KEYWORDS inflammatory bowel disease; *Tripterygium wilfordii* Polyglycoside; inflammatory activity; mucosal healing

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis, UC), 临床表现复杂, 并发症繁多, 如消化道出血、穿孔以及梗阻等^[1,2], 对 IBD 炎症活动的控制至今仍是临床难题。中药雷公藤多苷 (*Tripterygium wilfordii* polyglycosidum, TWP) 是从卫矛科植物雷公藤中提取精制而成的一种水-氯仿提取物, 具有免疫调节作用, 临床多用于自身免疫性疾病, 作用强, 维持时间久^[3], 与糖皮质激素比较, TWP 无严重副反应和依赖性, 停药后亦无反跳和戒断症状, 对复发病情仍然有效等优势; 与硫唑嘌呤 (Azathioprine, AZA) 等免疫抑制剂比较, 具有疗效相当而副反应低的优势^[4]。目前缺乏 TWP 治疗 IBD 的临床资料, 国内外 IBD 治疗指南中对免疫抑制剂的选择推荐 AZA 等药物, 缺乏对 TWP 的认知。因此, 本研究观察 TWP 对 IBD 炎症活动的作用, 为临床进一步的应用积累资料。

资料与方法

1 诊断标准 IBD (包括 CD 和 UC) 诊断参照中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组 2007 制定的《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》中的标准^[5]

2 纳入标准 (1) 符合 IBD 诊断标准 (包括 CD 或 UC); (2) 年龄 18 ~ 80 岁; (3) 服用过氨基水杨酸类制剂病情仍然不能控制, 并且存在类固醇激素抵抗

或依赖 (简称激素抵抗、激素依赖)。激素抵抗: 泼尼松用量达 $0.75 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 治疗超过 4 周, 病变仍处于活动期; 激素依赖: 激素治疗 3 个月后, 泼尼松减量至 10 mg/d 疾病复发或停用激素 3 个月内疾病再活动^[5]; (4) 使用其他免疫抑制剂后出现副反应限制继续应用患者。 (5) 签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 处于哺乳期、妊娠或准备妊娠时期患者; (2) 合并有心脑血管、肝、肾、血液系统及神经系统等严重的原发性疾病患者; (3) 有消化道穿孔、梗阻、中毒性巨结肠等严重并发症患者。

4 剔除标准 (1) 观察期间同时服用其他可能影响本药疗效的药物或治疗方法患者; (2) 未达到治疗疗程, 转换治疗方案或资料收集不全, 影响临床评估患者。

5 病例来源 本研究病例来自浙江中医药大学附属第一医院 2008 年 9 月—2016 年 12 月消化内科门诊与病房中符合纳入标准并满足观察疗程的 IBD 的患者。本研究已通过浙江中医药大学附属第一医院伦理学委员会批准 (审批号: 2017-ZX-050-01)。

6 治疗方法 采取加用 TWP 治疗前后自身对照试验的方法进行。对类固醇激素抵抗或使用其他免疫抑制剂后出现不良反应不能耐受的患者, 在原氨基水杨酸治疗 (4 g/d) 基础上加用 TWP (每片 10 mg , 浙江得恩德制药厂, 批号: 1307102B); 而对于激素依赖患者, 加用 TWP 后, 激素剂量逐渐减量至停药, 减量过程控制在 12 周左右。TWP 服用方法及疗程: TWP

每次 20 mg,每天 3 次,疗程 24 个月;获得黏膜缓解,疗程已至 24 个月患者,可酌情停用 TWP。TWP 的减量:患者用药期间出现不良反应:如肝功能损伤(ALT 升高大于正常值上限),白细胞下降($<3.5 \times 10^9/L$)等;或出现药物过敏反应等,给予药物减量。TWP 的中止:患者使用 TWP 时间大于 12 周,临床表现不缓解或病情加重,或者患者使用 TWP 大于 48 周,内镜观察缓解不明显,可考虑调整治疗方案。

7 观察指标及方法

7.1 临床表现观察 观察腹痛、腹泻、里急后重、便血等主要临床表现,结合 Truelove 和 Witts 分型标准及简化 CDAI 评分^[5]拟定轻、中、重度评分(表 1)。每两周记录 1 次上述症状情况。

表 1 IBD 患者临床表现轻重分级				
表现	正常(0 分)	轻度(1 分)	中度(2 分)	重度(3 分)
腹泻	无	每日 <3 次	每日 3~6 次	每日 >6 次
腹痛	无	偶发,轻度腹痛	隐痛或胀痛,每日发作数次	剧痛或绞痛,反复发作
便血	无	隐血阳性或少量便血	便血为主	全部便血
里急后重	无	偶感	腹泻时伴有	持续坠胀、难忍

7.2 内镜及组织病理学检查 分别于治疗前及治疗 6、12、24 个月随访内镜,记录治疗前与研究终点的评分进行比较分析。

7.2.1 消化道黏膜病变评分 (1)内镜评分:CD 采用简化内镜下评分(simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD)标准^[6];UC 采用 Mayo 内镜评分(Mayo endoscopy subscores, MES)标准^[7]。(2)内镜下黏膜愈合标准:将内镜下活动性炎症消失,黏膜无糜烂或溃疡存在,同时黏膜血管纹理清晰可见/无自发性出血或接触性出血定义为内镜下黏膜愈合^[8]。

7.2.2 组织病理学评分 (1)黏膜炎症损伤评分:采用苏木精-伊红染色(HE 染色法)进行黏膜炎症损伤评分。评分标准参考 Geboes 标准^[9]制定:3 分:大量炎症细胞浸润;2 分:中量炎症细胞浸润;1 分:少量炎症细胞浸润;0 分:无明显炎症细胞浸润。(2)黏膜纤维化评分:采用 MASSON 染色法判定纤维化程度。参考 Lawrance IC 等^[10]制定的标准显微镜下观察并判断胶原纤维增生的程度:胶原纤维明显增多、组织结构明显改变为“+++”(3 分);胶原纤维明显增多为“++”(2 分);胶原纤维轻度增多为“+”(1 分);无明显胶原纤维增生为“-”(0 分)。(3)显微镜下黏膜愈合标准:在内镜下黏膜愈合的基础上,将

病理组织中炎症细胞(主要为中性粒细胞)仅见少量或消失定义为显微镜下黏膜愈合^[11]。

以上组织病理学评分由两位病理专业主任医师独立完成。

7.3 血液指标监测

7.3.1 动态监测血清疾病活动指标 红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、血小板(PLT)。在病情稳定情况下每月复查 1 次上述指标。选取治疗前和研究终点指标进行比较分析。

7.3.2 动态检测营养状态指标 血红蛋白(HGB)、白蛋白(ALB)。在病情稳定情况下每月复查 1 次上述指标。选取治疗前和研究终点指标进行比较分析。

8 TWP 治疗应答程度评价 治疗期间,根据患者临床表现及内镜下评分改变情况,参考 SES-CD 及 MES 标准^[12,13],自拟 TWP 治疗应答程度分类:(1)完全应答:在应用 TWP ≥ 8 周后,患者临床表现及内镜下评分均好转(SES-CD 评分下降 5~6 分,MES 评分下降 ≥ 2 分);(2)部分应答:在应用 TWP ≥ 8 周后,患者临床表现及内镜下评分均有所减轻(SES-CD 评分下降 <5 分,MES 评分下降 1 分);(3)无应答:在应用 TWP ≥ 8 周后,患者临床表现及内镜下评分未见改善。

9 不良反应评价 研究期间记录 TWP 相关不良反应,包括生殖腺抑制、骨髓抑制、肝肾功能损害等。建议男性患者行精子活力检测,女性患者于服用 TWP 12 周后行雌二醇水平测定。

10 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,其中计数资料采用 χ^2 检验,计量资料均以均数 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布用配对 t 检验,不符合正态分布则采用配对设计的秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 本研究共收集符合纳入条件患者 35 例,其间失访患者 1 例,未达到 TWP 治疗疗程而转换治疗方案患者 2 例,最终达到治疗终点并完成研究的患者 32 例,包括 CD 19 例(男 12 例,女 7 例)、UC 13 例(男 6 例,女 7 例);其中激素抵抗 9 例、激素依赖 21 例、使用其他免疫抑制剂后出现不良反应不能耐受 2 例,将该 32 例患者进行统计分析。

2 临床表现改善情况(表 2) 治疗后较治疗前 CD、UC 患者腹泻、腹痛、便血评分降低($P < 0.05$,

$P < 0.01$); UC 患者里急后重评分亦降低 ($P < 0.05$)。

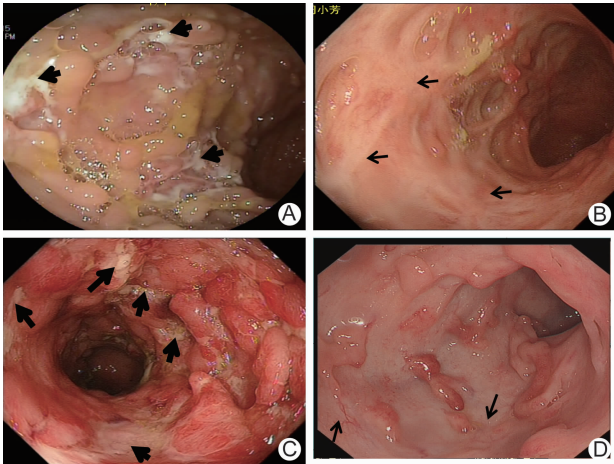
表 2 CD 及 UC 患者治疗前后临床表现
评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

患者	时间	例数	腹泻	腹痛	便血	里急后重
CD	治疗前	19	1.74 ± 0.71	2.67 ± 0.58	1.27 ± 1.13	—
	治疗后	19	1.11 ± 0.31 **	1.17 ± 0.50 *	0.42 ± 0.49 **	—
UC	治疗前	13	2.46 ± 0.63	2.00 ± 1.18	1.31 ± 0.82	2.08 ± 0.47
	治疗后	13	1.08 ± 0.27 **	0.38 ± 0.49 *	0.62 ± 0.49 *	0.54 ± 0.50 *

注: CD 具有“直结肠赦免”现象, 临床上患者出现里急后重表现较少见, 故在本研究中未将其列入评分比较中; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 内镜评分改善情况

3.1 内镜评分(图 1) TWP 治疗后, CD 患者内镜下评分显著降低(4.58 ± 1.04 vs. 1.37 ± 0.58 , $P < 0.01$), 表现为溃疡数量、大小及分布面积均缓解或减少; UC 患者内镜下评分亦显著降低(2.77 ± 0.58 vs. 0.62 ± 0.49 , $P < 0.01$)。表现为黏膜溃疡、糜烂、充血等缓解或明显改善。



注: A 为重度、回结肠型 CD, 治疗前, 降结肠病灶黏膜呈增生性改变, 散在多处纵行溃疡(“↑”所指处); B 为治疗后, 病灶溃疡愈合、瘢痕形成, 黏膜增生较前减少(“↑”所指处); C 为重度、慢性持续性 UC, 治疗前, 乙状结肠黏膜弥漫性连续性充血水肿, 多处黏膜糜烂及溃疡分布, 伴黏膜增生(“↑”所指处); D 为治疗后, 病灶黏膜炎症缓解、溃疡消失, 黏膜可见血管纹理(“↑”所指处)

图 1 TWP 治疗前后 IBD 患者内镜结果

3.2 内镜下黏膜愈合情况 CD 患者内镜下黏膜愈合 7 例, 黏膜愈合率 36.84% (7/19); UC 患者内镜下黏膜愈合 8 例, 黏膜愈合率 61.54% (8/13)。

4 组织病理学结果

4.1 黏膜炎症损伤及纤维化评分(图 2, 表 3)

CD 及 UC 患者黏膜炎症损伤评分、黏膜纤维化评分均明显降低($P < 0.05$)。显微镜下表现为黏膜炎症细

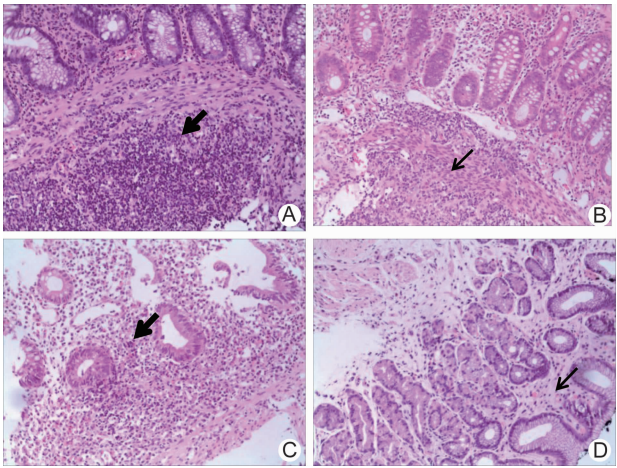
胞浸润程度减轻, 数量减少。

表 3 CD 及 UC 患者治疗前后组织病理学评分比较
(分, $\bar{x} \pm s$)

患者	例数	时间	黏膜损伤评分	纤维化评分
CD	19	治疗前	2.60 ± 0.49	2.60 ± 0.49
		治疗后	1.20 ± 0.40 *	1.10 ± 0.30 **
UC	13	治疗前	2.40 ± 0.48	2.00 ± 0.63
		治疗后	1.00 ± 0.63 *	0.90 ± 0.30 *

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4.2 显微镜下黏膜愈合情况(图 2) 19 例 CD 患者中, 5 例患者达到显微镜下黏膜愈合, 中性粒细胞仅见少量或消失; 13 例 UC 患者中, 6 例患者达到显微镜下黏膜愈合, 中性粒细胞仅见少量或消失。



A 为 CD 患者治疗前, 病灶肠组织黏膜层中有大量炎症细胞浸润(“↑”所指处); B 为 CD 患者治疗后, 肠组织黏膜层中炎症细胞浸润明显减少(“↑”所指处); C 为 UC 患者治疗前, 结肠黏膜层中有大量炎症细胞浸润(“↑”所指处); D 为 UC 患者治疗后, 结肠黏膜层中炎症细胞浸润明显减少(“↑”所指处)

图 2 TWP 治疗前后 IBD 患者黏膜炎症损伤病理变化
(HE, $\times 100$)

5 血液指标改善情况(表 4) CD 患者 ESR、CRP、PLT 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), ALB 水平升高($P < 0.05$); UC 患者 ESR、CRP、PLT 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), HGB、ALB 水平升高($P < 0.05$)。

6 TWP 治疗应答程度评价 TWP 治疗后完全应答患者 25 例, 部分应答患者 7 例。在随访期间, 1 例部分应答患者在治疗期间因小肠仍有溃疡存在转为生物制剂治疗; 1 例患者疾病处于缓解期, 但疤痕纤维化导致狭窄, 出现肠梗阻, 转外科行狭窄肠段切除治疗。

表 4 CD 及 UC 患者治疗前后血液指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

患者	时间	例数	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	HGB(g/L)	ALB(g/L)
CD	治疗前	19	30.16 $\pm$ 16.84	38.35 $\pm$ 31.44	6.38 $\pm$ 1.86	385.16 $\pm$ 144.78	105.47 $\pm$ 14.68	33.88 $\pm$ 4.53
	治疗后	19	12.37 $\pm$ 16.71 **	29.92 $\pm$ 28.86 **	6.31 $\pm$ 1.72	219.37 $\pm$ 70.91 *	122.53 $\pm$ 12.67	43.73 $\pm$ 1.56 *
UC	治疗前	13	26.46 $\pm$ 17.74	31.04 $\pm$ 23.88	6.97 $\pm$ 2.32	290.54 $\pm$ 96.04	101.92 $\pm$ 14.74	36.80 $\pm$ 0.80
	治疗后	13	3.77 $\pm$ 3.83 **	2.25 $\pm$ 1.53 *	5.84 $\pm$ 1.51	164.46 $\pm$ 26.10 *	122.00 $\pm$ 11.95 *	44.16 $\pm$ 2.82 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

6 激素依赖患者停用激素情况 纳入本研究的激素依赖患者 21 例,在应用 TWP 12 周顺利停用激素,并获得对 TWP 治疗的应答与缓解。

7 不良反应评价指标 32 例 IBD 患者在 TWP 治疗中共发现 12 例次出现与 TWP 相关的不良反应,个别患者有 2 个不良反应重叠。

生殖腺抑制:女性患者共 14 例,未绝经女性患者 11 例;未绝经患者中 10 例于 TWP 治疗 3 个月后行雌二醇水平检测,1 例因个人原因未行雌二醇检测,其中 8 例出现雌二醇水平下降(72.7%),这 8 例中 1 例患者仅出现雌二醇水平下降而未见月经紊乱(9.1%),另 7 例出现雌二醇水平下降同时伴随月经紊乱甚至闭经(63.6%);7 例月经紊乱、闭经患者中,月经紊乱 2 例(18.2%),闭经 5 例(45.5%),闭经最早出现于用药 3 个月后;5 例闭经患者中,4 例患者停药后月经分别在 2~3 个月后恢复,其中 2 例因妊娠需要成功怀孕,这 2 例患者 TWP 60 mg/d 应用均超过 2 年,4 例停药后月经恢复患者年龄分别为 25、30、36、34 岁;另 1 例 42 岁患者随访 1 年余闭经未恢复。

男性患者共 18 例,3 例行精子活力检测,均出现精子缺失。其中 1 例患者病情缓解疗程满 2 年后,因生育要求停用 TWP,3 个月后精子数量及精子活力恢复,并使配偶怀孕并产下一健康男婴。

骨髓抑制:本组患者均以 TWP 联合 5-ASA 治疗,骨髓抑制副反应发生少见,仅 1 例女性患者先前服用 AZA 产生极重度骨髓抑制(白细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$),停药后改用 TWP 治疗,服用 TWP 60 mg/d 后出现白细胞下降(最低降至 $3.0 \times 10^9/L$),属轻度骨髓抑制,当 TWP 减量至 45 mg/d 后,白细胞回升至 $3.8 \times 10^9/L$,在以后的随访中未见白细胞计数再次下降。

肝功能损伤:共 2 例出现肝功能轻度异常,ALT 均小于 2 倍正常值上限,均予 TWP 减量至 45 mg/d 后 ALT 降至正常。

讨 论

IBD 发病与遗传、免疫、环境、感染等因素相关,而免疫异常是重要的发病机制^[14]。IBD 中的 CD 和

UC,两者临床表现上均可出现腹痛、腹泻、便血、体重减轻等症状。CD 发病部位可在消化道各个部位,以回肠末端多见,病变累及黏膜全层;UC 发病部位在直肠和结肠,病变侵及黏膜和黏膜下层。

中药雷公藤具有清热解毒、舒筋活血等功效,TWP 是雷公藤的主要活性成分。药理学及临床研究表明,TWP 具有抗炎、抗肿瘤及免疫调节等作用,已用于治疗自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等^[15]。而 IBD 亦是一种免疫相关疾病^[14],将 TWP 用于治疗 IBD 符合药理学认识。我们前期研究也表明 TWP 具有抗炎作用,其对 LPS 所致的细胞炎症因子具有抑制作用^[16],对 TNBS 诱导的 UC 大鼠结肠炎症具有显著抑制作用,其抗炎作用与 AZA 相当^[17,18]。

本研究结果显示,在临床表现中,TWP 对 IBD 患者腹痛、腹泻、便血症状具有改善作用;在内镜评分上,TWP 治疗前后内镜下 SES-CD、MES 评分显著改善;在组织病理方面,TWP 治疗后 IBD 患者炎症损伤程度减轻,CD 及 UC 患者黏膜纤维化评分均改善,而以 CD 改善较为显著。这些均显示 TWP 能抑制炎症活动,并对纤维化过程可能具有某种程度的抑制作用,已有研究显示 TWP 中有效成分—雷公藤内酯醇可抑制肠浆膜细胞 ICAM-1 表达,减轻炎症细胞局部聚集,减缓纤维化的发生^[19],可抑制组织内 TNF- α 水平,降低 IL-6 等细胞因子,并降低组织纤维化水平^[20]。限于本研究病例的样本量,TWP 的这种作用在临床中是否能降低肠腔狭窄率仍有待进一步大样本研究。

IBD 治疗目标是黏膜缓解,目前达到临床症状缓解的 IBD 患者越来越多^[21],但是在获得临床症状缓解的 IBD 患者中,往往存在不同程度的黏膜损伤和黏膜炎症^[22]。因此在获得临床缓解的基础上,内镜及显微镜下黏膜愈合成为了新的治疗目标。

本研究结果显示 TWP 治疗 IBD 能获得内镜下黏膜愈合,同时研究显示了一些患者的黏膜炎症缓解接近于黏膜愈合,但在局部的黏膜区域还有少许的炎症存在,对这部分患者 TWP 治疗满 2 年后给予继续维持可能是获取进一步缓解的途径,当然,与其他生物制

剂的联合应用也可能是另一种获取进一步疗效的方法。

目前临床研究发现获得内镜下黏膜愈合患者的显微镜下黏膜仍可能有不同程度的炎症^[23],部分患者也会出现症状反复,因此,达到显微镜下黏膜愈合才能获得深度缓解,而黏膜内炎症细胞(主要为中性粒细胞)消退是显微镜下黏膜愈合的重要表现^[11]。本研究,由于人体标本取材上不能做到取材深度完全一致,黏膜肌层组织较少取到,故以黏膜层炎症细胞浸润程度为标准进行黏膜炎症损伤评分,评分结果显示 TWP 治疗能改善黏膜炎症,同时研究还显示 TWP 治疗具有显微镜下黏膜愈合作用,可以使部分 IBD 获得深度缓解,但是应用 TWP 达到何种剂量及疗程可以获得更广泛的深度缓解尚有待进一步研究,在 CD/UC 中、不同肠段、性别、年龄对达到深度缓解的影响也同样有待进一步资料丰富和总结。

在血液指标上,本研究结果显示 TWP 对于 IBD 患者实验室指标具有改善作用,包括降低炎症活动指标 ESR、CRP、PLT,提升营养状况指标 HGB、ALB。这些指标中,除 CD 患者治疗后上升的 HGB 与治疗前比较未显示统计学差异外,其余指标治疗前后的差异均有统计学意义,这些指标的改善同样反映出了 TWP 对 IBD 具有较好疗效。

本研究所采用的应答程度是对 TWP 治疗后获取临床效应状况的评价,而黏膜愈合是对 TWP 治疗后达到治疗目标状况的评价,两者在评价上趋势一致但并非完全等同。在 TWP 治疗后的患者应答与转归上,本研究在 TWP 应用达到 8 周后获得完全应答患者 25 例,部分应答 7 例,并在随访期中保持稳定,提示 TWP 治疗 8 周是获取疗效的一个评价窗口期。本研究中激素依赖患者在 TWP 治疗 12 周左右均顺利减量至停用激素,并获得对 TWP 治疗的应答,该结果与文献^[24]研究一致,提示 TWP 治疗 12 周左右是激素减量至停用的合理过渡窗口,并且 TWP 能维持撤离激素后对病情的缓解。

本研究中男女性均出现生殖腺抑制,但均有停药后功能恢复,并正常生育患者,提示停用 TWP 后男女生殖腺抑制情况可以得到恢复,但本研究中确有 1 例患者月经未恢复,该患者年龄 42 岁,而其他恢复月经患者年龄更轻,提示月经恢复与患者年龄、自身卵巢功能可能具有相关性,值得进一步总结。

本研究中仅 1 例患者出现轻度骨髓抑制,该患者为老年女性,前期服用 AZA 出现骨髓抑制,后转用 TWP,在服用 TWP 期间出现白细胞计数轻度下降,

TWP 减量至 45 mg/d 后,WBC 升至正常范围并至本研究终点一直保持稳定;更为重要的是在本研究中,所有患者 TWP 均与 5-氨基水杨酸类联用,但均未发现骨髓抑制的发生或加重,提示在治疗剂量范围的 TWP 不易引起骨髓抑制,TWP 与 5-氨基水杨酸类联用方案不引起或不增加骨髓抑制副反应。

在本研究中,2 例患者应用 TWP 60 mg/d 后出现轻度肝功能损害,将 TWP 减量至 45 mg/d 后肝功能均恢复正常,并至本研究终点时一直保持正常水平,提示在治疗剂量范围内,TWP 肝毒性低。但在临床应用 TWP 时仍需注意定期检测肝功能水平,以防严重肝功能损害的发生。

综上所述,TWP 作为免疫抑制剂,可抑制 IBD 炎症活动,并对黏膜纤维化可能具有某种抑制作用,提示我们在临床中当患者出现激素抵抗或依赖或使用其他免疫抑制剂具有限制时,可选择 TWP 作为免疫抑制剂使用,结合文献与既往研究^[4],其疗效与 AZA 相当,且对骨髓抑制低,其突出优势体现在 TWP 与 5-氨基水杨酸(5-ASA)联用时无明显的骨髓抑制发生,因此,TWP 有着更宽泛的临床应用范畴。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 樊华,郑萍. 克罗恩病与肠壁纤维化[J]. 中华消化杂志, 2008, (28): 1, 66-68.
- [2] Li C, Flynn RS, Grider JR, et al. Increased activation of latent TGF- β_1 by $\alpha V\beta 3$ in human Crohn's disease and fibrosis in TNBS, colitis can be prevented by cilengitide [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(13): 2829-2839.
- [3] 宋芹,芦济洲,李健,等. 雷公藤多苷对白血病患者血清白细胞介素-1 β 、白细胞介素-2、肿瘤坏死因子- α 及干扰素- γ 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(6): 598-600.
- [4] 唐礼功,李炎唐,赵海璐. 雷公藤多苷与硫唑嘌呤的毒副作用和免疫抑制作用比较[J]. 中国中西医结合杂志, 1995 年基础理论研究特集: 222-224.
- [5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组, 欧阳钦, 胡品津, 等. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007 年, 济南)[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(8): 545-550.
- [6] Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD [J]. Gastrointest Endosc, 2004, 60(4): 505-512.

- [7] Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis [J]. *Gastroenterology*, 1987, 92(6): 1894–1898.
- [8] Sandborn WJ. Mucosal healing in inflammatory bowel disease [J]. *Rev Gastroenterol Disord*, 2008, 8(4): 271–272.
- [9] Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis [J]. *Gut*, 2000, 47(3): 404–409.
- [10] Lawrance IC, Wu F, Leite AZ, et al. A murine model of chronic inflammation-induced intestinal fibrosis down-regulated by antisense NF-kappaB [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6): 1750–1761.
- [11] Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, et al. Deep remission: a new concept? [J]. *Dig Dis*, 2012, 30(Suppl 3): 107–111.
- [12] Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the non-invasive components of the Mayo Score to assess clinical response in ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(12): 1660–1666.
- [13] Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, 翟惠虹. 制定并确认一种新型简化的内镜下克罗恩病活动度评分标准: SES-CD [J]. *世界核心医学期刊文摘(胃肠病学分册)*, 2005, (5): 17–18.
- [14] Kelsen J, Dawany N, Conrad M, et al. A diagnostic approach of immune dysregulation on very early-onset IBD [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(Suppl 1): S1.
- [15] 刘为萍, 刘素香, 唐慧珠, 等. 雷公藤研究新进展 [J]. *中草药*, 2010, 41(7): 1215–1218.
- [16] Qin D, Zhou Y, Zhang S, et al. Anti-inflammation of *Tripterygium wilfordii* Polycoride on macrophages and its regulation to inflammation via TLR4/NF- κ B [J]. *Chin Herbal Med*, 2015, 7(2): 155–161.
- [17] 钦丹萍, 孙佩娜, 周毅骏, 等. 雷公藤多苷对溃疡性结肠炎大鼠模型炎症及 TLR4/MyD88 信号通路的作用 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(8): 1444–1449.
- [18] 钦丹萍, 张绍珠, 周毅骏, 等. 雷公藤多苷对三硝基苯磺酸/乙醇溃疡性结肠炎大鼠炎症性反应的作用 [J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(9): 626–629.
- [19] 陶庆松, 任建安, 黎介寿. 雷公藤内酯醇抑制克罗恩病肠道浆膜纤维细胞黏附分子的表达 [J]. *肠外与肠内营养*, 2007, 14(2): 70–72.
- [20] 吴茸, 王栋, 张志刚, 等. 雷公藤甲素对炎症性肠病模型小鼠吻合口纤维化及肿瘤坏死因子- α /微小 RNA-155 轴的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(9): 2182–2184.
- [21] Peyrin-Biroulet L, Lemann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(8): 870–879.
- [22] Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, et al. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(9): 1634–1640.
- [23] Korelitz BI. Mucosal healing as an index of colitis activity: back to histological healing for future indices [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(9): 1628–1630.
- [24] 袁作武, 钟明, 周祖山. 雷公藤制剂合中药辨证治疗激素依赖性类风湿关节炎临床研究 [J]. *风湿病与关节炎*, 2012, 1(4): 8–10, 14.
- (收稿: 2017–04–18 在线: 2018–07–02)
- 责任编辑: 李焕荣
- 英文责编: 张晶晶