本文引用:郭晓鹤,蒯君,朱艳丽,等.沙利度胺联合美沙拉嗪和强的松治疗难治性溃疡性结肠炎疗效观察[J].新乡医学院学报,2021,38(6):585-588. DOI:10.7683/xxyxyxb.2021.06.019.

【临床研究】

沙利度胺联合美沙拉嗪和强的松治疗难治性溃疡性结肠炎疗效观察

郭晓鹤, 蒯 君, 朱艳丽, 杨 芳, 秦 蕾, 杨 艳, 徐泽静, 秦咏梅
(新乡医学院第一附属医院消化内科,河南 卫辉 453100)

摘要: **目的** 探讨沙利度胺联合美沙拉嗪和强的松治疗难治性溃疡性结肠炎(RUC)的临床效果。**方法** 选择2013年9月至2018年12月新乡医学院第一附属医院收治的68例RUC患者为研究对象,根据治疗方案的不同将患者分为对照组($n=48$)和观察组($n=20$)。2组患者均给予口服美沙拉嗪肠溶片(每次1 g,每日3次)联合强的松片(第1周按照0.75 mg·kg^{-1}·d^{-1}给予,随后每周减量5 mg);在此基础上,观察组患者给予口服沙利度胺片,每日100 mg,睡前一次口服;2组患者均治疗12周。治疗12周后对2组患者的临床疗效进行判定,并计算总有效率。采用改良Mayo评分系统中的内镜评分标准评估2组患者治疗前及治疗12周的结肠内镜下表现。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。观察2组患者治疗期间血常规、尿常规、肝功能、肾功能、神经系统等不良反应发生情况,并计算不良反应发生率。**结果** 对照组和观察组患者的总有效率分别为35.42%(17/48)、60.00%(12/20),观察组患者的总有效率显著高于对照组($\chi^2=19.854$, $P<0.05$)。治疗前2组患者的Mayo评分及血清VEGF、TNF-α水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者治疗后的Mayo评分及血清VEGF、TNF-α水平均显著低于治疗前($P<0.05$);治疗后观察组患者的Mayo评分及血清VEGF、TNF-α水平均显著低于对照组($P<0.05$)。对照组和观察组患者治疗期间不良反应发生率分别为33.33%(16/48)和30.00%(6/20),2组患者不良反发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=2.335$, $P>0.05$)。**结论** 沙利度胺联合美沙拉嗪和强的松治疗RUC效果显著,沙利度胺可能通过降低血清TNF-α和VEGF水平在RUC治疗中发挥作用。

关键词: 难治性溃疡性结肠炎;沙利度胺;安全性评价;临床观察
中图分类号: R574.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)06-0585-04

Effect of thalidomide combined with mesalazine and prednisone in the treatment of refractory ulcerative colitis

GUO Xiaohe, KUAI Jun, ZHU Yanli, YANG Fang, QIN Lei, YANG Yan, XU Zejing, QIN Yongmei
(*Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*)

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of thalidomide combined with mesalazine and prednisone in the treatment of refractory ulcerative colitis (RUC). **Methods** A total of 68 patients with RUC admitted to the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from September 2013 to December 2018 were selected as the research objects. According to the different treatment plans, the patients were divided into the control group ($n=48$) and observation group ($n=20$). The patients in the two groups were given oral mesalazine enteric-coated tablets (1 g each time, 3 times once a day) combined with prednisone tablets (0.75 mg·kg^{-1}·d^{-1} was given in the first week, followed by a weekly reduction of 5 mg); on this basis, patients in the observation group were given thalidomide treatment 100 mg daily, once before going to bed; the patients in the two groups were treated for 12 weeks. After 12 weeks of treatment, the clinical efficacy of patients in the two groups was judged, and the total effective rate was calculated. The colonoscopy performance of patients in the two groups was evaluated by endoscopic scoring standard of the modified Mayo scoring system before treatment and 12 weeks after treatment. The serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels of patients in the two groups was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The occurrence of adverse reactions such as blood routine, urine routine, liver function, renal function and nervous system during the treatment of patients in the two groups was observed, and the incidence of adverse reactions was calculated. **Results** The total effective rate of patients in the control group and observation group was 35.42% (17/48) and 60.00% (12/20), respectively; the total effective rate of the patients in the observation group

DOI: 10.7683/xxyxyxb.2021.06.019
收稿日期: 2020-05-13
基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目(编号:201702129);新乡医学院第一附属医院青年基金项目(编号:QN-2017-B019)。
作者简介: 郭晓鹤(1981-),女,河南新乡人,硕士,副主任医师,研究方向:炎症性肠病的诊治及基础研究。
通信作者: 秦咏梅(1968-),女,河南新乡人,硕士,主任医师,研究方向:慢性肝病、炎症性肠病的诊治及基础研究;E-mail:yongmeiqin120@163.com。

was significantly higher than that in the control group ($\chi^2 = 19.854$, $P < 0.05$). There was no statistical difference in the Mayo score and the levels of serum VEGF and TNF-α of patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$); the Mayo score and levels of serum VEGF and TNF-α of patients in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$); after treatment, the Mayo score and the levels of serum VEGF and TNF-α of patients in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions during treatment in the control group and observation group were 33.33% (16/48) and 30.00% (6/20), respectively. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions of patients between the two groups ($\chi^2 = 2.335$, $P > 0.05$). **Conclusion** The thalidomide combined with mesalazine and prednisone has a significant effect in the treatment of RUC. Thalidomide may play a role in RUC treatment by reducing serum TNF-α and VEGF levels.

Key words: refractory ulcerative colitis; thalidomide; safety evaluation; clinical observation

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。IBD 是一种非特异性慢性肠道炎症性疾病,易反复发作。难治性溃疡性结肠炎(refractory ulcerative colitis, RUC)即 UC 患者对激素类药物治疗无效或者依赖。轻中度 UC 患者应用氨基水杨酸制剂如美沙拉嗪就可以控制病情,但 RUC 患者应用美沙拉嗪和激素类药物强的松进行治疗依然不能控制病情,尚需要寻求新的治疗药物。有研究显示,沙利度胺因其抗血管生成及免疫调节作用被广泛用于肿瘤和免疫相关疾病的治疗[1]。也有一些临床实践研究发现,沙利度胺能有效缓解 UC 患者的消化道症状[2-4]。临床工作中发现,目前很多 RUC 患者应用美沙拉嗪和激素进行治疗效果仍不理想。本研究旨在探讨沙利度胺联合美沙拉嗪和强的松对 RUC 的治疗效果,以期为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 9 月至 2018 年 12 月新乡医学院第一附属医院收治的 68 例 RUC 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 2018 版》中关于 RUC 的诊断标准[5-6];(2)经临床、结肠镜、X 线钡餐及组织学检查诊断为 RUC;(3)年龄 25 ~ 75 岁。排除标准:(1)伴有其他严重疾病;(2)有肠道手术史;(3)需要使用全肠外营养的患者;(4)有恶性肿瘤病史;(5)有接受抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)药物治疗史者;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)近半年内接受过免疫抑制剂治疗;(8)对沙利度胺过敏者;(9)临床资料不全者。根据治疗方法不同将患者分为对照组($n = 48$)和观察组($n = 20$)。对照组:男 29 例,女 19 例;年龄 22 ~ 45(33.90 ± 1.75)岁;病程 3 ~ 84(28.14 ± 3.93)个月。观察组:男 12 例,女 8 例;年龄 17 ~ 56(33.55 ± 7.34)岁;病程 7 ~ 120(27.36 ± 3.55)个月。2 组患者的性别、年龄、病程比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经新乡医学院第一附属医院伦理委员会批准,所有患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患者均给予口服美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字 H19980148)联合强的松片(天津市津津药业有限公司,国药准字 H12020036)。美沙拉嗪肠溶片每次 1 g,每日 3 次;强的松片第 1 周按照 0.75 mg · kg^{-1} · d^{-1}给予,随后每周逐渐减量(每周减 5 mg)。在此基础上,观察组患者给予沙利度胺片(江苏常州制药厂有限公司,国药准字 H32026129),每次 100 mg,每日 1 次,睡前口服。2 组患者均治疗 12 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 2 组患者治疗 12 周后进行疗效判定。显效:患者腹泻、腹痛等症状完全消失,结肠镜检查见黏膜恢复正常;有效:患者临床症状明显改善,经结肠镜检查见肠道黏膜存在假息肉和轻度炎症;无效:患者临床症状无明显改善,结肠镜检查见肠道黏膜溃疡性炎症无明显改善。总有效率 =(显效例数 + 有效例数)/总例数 × 100%。

1.3.2 结肠内镜下表现 通过改良 Mayo 评分系统中的内镜评分标准评估 2 组患者治疗前及治疗 12 周的结肠内镜下表现。依据结肠内镜下表现进行评分,0 分:结肠黏膜正常或无活动性病变;1 分:轻度病变(红斑、血管纹理减少、轻度易脆);2 分:中度病变(明显红斑、血管纹理缺乏、易脆、糜烂);3 分:重度病变(自发性出血,溃疡形成)[7]。

1.3.3 血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、TNF-α 水平检测 分别于治疗前及治疗 12 周后采集 2 组患者晨起空腹静脉血 3 mL,1 000 r · min^{-1}离心 5 min,取上层血清待用。采用酶联免疫吸附试验检测血清 VEGF、TNF-α 水平,试剂盒购自广州聚研生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 不良反应 观察 2 组患者治疗期间血常规、尿常规、肝功能、肾功能、神经系统等不良反应发生情况,并计算不良反应发生率。不良反应发生率 = 不良反应例数/总例数 × 100%。

1.4　统计学处理　应用 SPSS 24.0 软件进行数据统计与分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用重复测量校正 χ^2 检验;计数资料以例数和百分率表示,两两比较采用 χ^2 检验;$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2 组患者临床疗效　对照组患者显效 10 例,有效 7 例,无效 31 例,总有效率为 35.42%(17/48);观察组患者显效 4 例,有效 8 例,无效 8 例,总有效率为 60.00%(12/20)。观察组患者的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义(χ^2 = 19.854,$P<0.05$)。

2.2　2 组患者结肠内镜评分比较　对照组和观察组患者治疗前结肠内镜 Mayo 评分分别为 9.47 ± 1.38 和 9.84 ± 1.12。对照组和观察组患者治疗后结肠内镜 Mayo 评分分别为 6.89 ± 1.27 和 5.28 ± 1.33。治疗前 2 组患者的 Mayo 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者治疗后的 Mayo 评分均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组患者的 Mayo 评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3　2 组患者血清 VEGF、TNF-α 水平比较　结果见表 1。治疗前 2 组患者血清中 VEGF、TNF-α 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者治疗后血清中 VEGF、TNF-α 水平均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组患者血清中 TNF-α、VEGF 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1　2 组患者治疗前后血清 VEGF 和 TNF-α 水平比较

Tab.1　Comparison of serum VEGF and TNF-α levels before and after treatment between the two groups　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF/(μg·L^{-1})	TNF-α/(μg·L^{-1})
对照组	48		
治疗前		107.46 ± 7.68	103.75 ± 6.99
治疗后		63.55 ± 6.83[a]	65.79 ± 8.35[a]
观察组	20		
治疗前		109.57 + 8.45	102.84 ± 6.46
治疗后		52.49 ± 8.67[ab]	54.72 ± 6.73[ab]

注:与治疗前比较[a]$P>0.05$;与对照组比较[b]$P<0.05$。

2.4　2 组患者不良反应比较　2 组患者治疗期间血常规、尿常规、肝功能、肾功能、神经系统均未见异常。对照组患者在治疗期间有 12 例出现轻度嗜睡、3 例便秘、1 例便血,不良反应发生率为 33.33%(16/48);观察组患者在治疗期间有 3 例出现轻度嗜睡、2 例便秘、1 例便血,不良反应发生率为 30.00%(6/20)。2 组患者均未给予特殊处理,不良反应自行缓解。2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义(χ^2 = 2.335,$P>0.05$)。

3　讨论

IBD 包括 UC 和克罗恩病(Crohn′s disease,CD),其发病机制复杂,病因尚不明确,可能受遗传、环境、免疫调节功能失常、肠道感染等多种因素影响[8]。沙利度胺曾因可致胎儿畸形,被迫退出市场[9],直到 1997 年 1 例激素治疗无效的 CD 患者经沙利度胺治疗后症状获得改善,该药再次被医生接受[10]。有研究报道,沙利度胺具有免疫调节、抗炎、抗血管生成、抗肿瘤作用[11]。沙利度胺属于免疫调节剂,在抑制体内碱性成纤维细胞生长因子、VEGF 水平等方面效果显著[12]。近年来,沙利度胺主要应用于免疫相关性肠病的治疗[13-15]。有研究发现,将沙利度胺用于治疗 CD 可取得较好效果,且安全性高,毒副作用小[16-17]。但目前少有沙利度胺治疗 RUC 的研究报道。

本研究发现,治疗后观察组患者结肠内镜 Mayo 评分显著低于对照组,说明沙利度胺可能在肠道黏膜愈合方面有一定的疗效。近年已有研究证实,活动期 IBD 患者血清 TNF-α、VEGF 水平显著高于缓解期 IBD 患者[18],说明 TNF-α 和 VEGF 在 IBD 的发病机制中发挥重要的作用。本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组;2 组患者治疗后血清中 VEGF、TNF-α 水平均显著低于治疗前;治疗后观察组患者的血清 TNF-α、VEGF 水平均显著低于对照组;提示沙利度胺联合美沙拉嗪和强的松治疗 RUC 有明显的临床效果。

沙利度胺的不良反应一般在患者服用疗程大于半年时发生,轻度不良反应例如嗜睡、便秘等可通过减量或停药缓解症状[19];少数患者不良反应表现为致畸性和周围神经病变,主要与服用疗程有关,部分在停药后可恢复正常,有些不良反应为不可逆性,可给予对症治疗缓解症状。PENG 等[20]报道,沙利度胺可能导致育龄女性 IBD 患者卵巢储备能力下降,该作用可能会随着药物的停用消失。本研究中,2 组患者治疗期间的不良反应均表现为轻度嗜睡、便秘、便血,均未给予特殊处理,自行缓解,2 组患者不良反发生率比较差异无统计学意义;提示多数患者可以在严密监测下安全使用沙利度胺。

综上所述,沙利度胺可能通过降低血清中 TNF-α 和 VEGF 水平在 RUC 治疗中发挥作用,其价格低廉,相对安全,更具临床优势,有望成为继氨基水杨酸制剂后的一种新的治疗 RUC 的药物。但本研究样本量较小,随访时间短,且未对育龄女性卵巢储备功能进行监测,有待进一步大样本的研究。沙利度胺在肿瘤治疗方面有一定的疗效,但其是否能延缓 RUC 发展为结肠癌有待进一步研究。对于 RUC 以及类固

醇依赖性的患者,低剂量(1.3 mg·kg^{-1}·d^{-1})硫唑嘌呤可有效维持疾病缓解[21]。本研究未与免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等药物进行对比研究,有待进一步研究来进行对比,为临床提供更好的治疗办法。

参考文献:

[1] PLAMONDON S, NG S C, KAMM M A. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(5): 557-567.

[2] LAZZERINI M, MARTELOSSI S, MARCHETTI F, *et al*. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(4): 419-427.

[3] DIAMANTI A, KNAFELZ D, PANETTA F, *et al*. Thalidomide as rescue therapy for acute severe ulcerative colitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(12): 1690-1693.

[4] LAZZERINI M, MARTELOSSI S, MAGAZZÙ G, *et al*. Effect of Thalidomide on clinical remission in children and adolescents with ulcerative colitis refractory to other immunosuppressives: pilot randomized clinical trial[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(8): 1739-1749.

[5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中华医学会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.

[6] 欧阳钦, 胡品津, 钱家鸣, 等. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 现代消化及介入诊疗, 2008(2): 139-145.

[7] 沈骏, 冉志华, 童锦禄, 等. 炎症性肠病内镜分级和评分标准的一致性研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25(5): 239-244.

[8] 郑秀霞, 王承党. 沙利度胺的药理特点及其在溃疡性结肠炎中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(3): 153-156, 169.

[9] SPEIRS A L. Thalidomide and congential abnormalities[J]. *Lancet*, 1962, 1(7224): 303-305.

[10] WETTSTEIN A R, MEAGHER A P. Thalidomide in Crohn's disease[J]. *Lancet*, 1997, 350(9089): 1445-1446.

[11] 卜玉杰. 沙利度胺治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(11): 162-163.

[12] RAFIEE P, STEIN D J, NELSON V M, *et al*. Thalidomide inhibits inflammatory and angiogenic activation of human intestinal microvascular endothelial cells (HIMEC)[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(2): G167-G176.

[13] 陈邓林, 谢贤和, 高允锁. 沙利度胺联合化疗治疗中国晚期非小细胞肺癌患者的随机对照试验 Meta 分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(22): 1818-1823.

[14] 俞珊, 季晖. 沙利度胺联合用药抗肿瘤研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(2): 230-236.

[15] 马芳, 黄学惠. 沙利度胺的抗肿瘤作用及临床用途研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(9): 1799-1802.

[16] 陈琼. 沙利度胺治疗儿童克罗恩病的临床观察[D]. 衡阳: 南华大学, 2017.

[17] 梁国庆. 沙利度胺治疗难治性克罗恩病的临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(23): 5344-5345.

[18] MURCH S H, BRAEGGER C P, WALKER-SMITH J A, *et al*. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 1993, 34: 1705-1709.

[19] 宗娟娟, 林璐, 苏莎. 沙利度胺治疗顽固性复发性阿弗他溃疡的疗效[J]. 南昌大学学报(医学版), 2014, 54(10): 71-72.

[20] PENG X, ZHI M, WEI M, *et al*. Thalidomide results in diminished ovarian reserve in reproductive age female IBD patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21): e6540.

[21] SHI H Y, CHAN F K, LEUNG W K, *et al*. Low-dose azathioprine is effective in maintaining remission in steroid-dependent ulcerative colitis: results from a territory-wide Chinese population-based IBD registry[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(4): 449-456.

(本文编辑:郭 潇)

发表学术论文“五不准”

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会联合印发《发表学术论文“五不准”》(科协发组字〔2015〕98 号,2015 年 11 月 23 日)

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。

5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。