

重度溃疡性结肠炎糖皮质激素治疗反应及其影响因素分析

刘敏纹 韩 玮 梅 俏 刘晓昌 胡 静 许建明

摘要 目的 分析重度溃疡性结肠炎(SUC)糖皮质激素治疗反应及其可能的影响因素。方法 收集113例SUC患者的病例资料,根据SUC患者对糖皮质激素治疗的反应,将患者分为完全缓解组、部分缓解组和无效组。比较3组患者一般资料、病变部位、临床表现、实验室检查结果、内镜形态学特征及治疗转归,分析SUC糖皮质激素治疗反应及其可能的影响因素。结果 在113例SUC患者中,85%(96/113)的患者使用静脉糖皮质激素治疗,治疗第5~7天进行评估,完全缓解组、部分缓解组及无效组各占32.3%、26.0%、41.7%。部分缓解组和无效组患者一部分可通过延长糖皮质激素治疗的时间获得缓解,但转换治疗和手术风险增加。与完全缓解组比较,部分缓解组入院时腹泻次数 ≥ 10 次/d、既往有重症发作、激素治疗第3天仍有明显血便所占比例较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。无效组入院时腹泻次数 ≥ 10 次/d、既往有重症发作、治疗第3天大便次数 > 6 次、激素治疗第3天仍有明显血便、严重低蛋白血症(< 25 g/L)

所占比例及激素治疗前3d大便次数明显高于完全缓解组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与完全缓解组比较,部分缓解组及无效组内镜下严重病变发生率高,其中深凿样溃疡所占比例差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 部分缓解组和无效组患者部分可通过延长糖皮质激素治疗时间获得缓解,但将增加转换治疗和手术风险;结合临床、实验室、内镜形态学指标,可早期预测静脉糖皮质激素治疗反应。

关键词 溃疡性结肠炎;糖皮质激素类;疗效;内镜

中图分类号 R 574.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)05-0648-05

重度溃疡性结肠炎(severe ulcerative colitis, SUC)起病急,病情重,进展快,常常需要糖皮质激素诱导缓解,但仍有15%~57%的患者达不到临床缓解^[1]。如何评估SUC患者病情严重程度并预测糖皮质激素治疗效果是临床实践关注的问题,但有关临床研究报道较少。该研究拟总结分析安徽医科大学第一附属医院113例SUC患者临床、实验室、内镜形态学特征及治疗转归,分析糖皮质激素治疗反应及可能的影响因素。

2013-12-10 接收

作者单位:安徽医科大学第一附属医院消化内科,合肥 230022

作者简介:刘敏纹,女,硕士研究生;

许建明,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: xujm1017@163.com

Expressions of vascular endothelial growth factor, endostatin and microvessel density in pterygia tissues

Peng Chang¹, Jiang Zhengxuan², Liang Kun², et al

(¹Dept of Graduate School, Anhui Medical University, Hefei 230032; ²Dept of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the angiogenic imbalance in pterygium tissues of Chinese patients. **Methods**

Forty pterygia and thirty-five normal bulbar conjunctivas were obtained. Proangiogenic and antiangiogenic factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin were tested by immunohistochemical and western-blot. And microvessel density (MVD) was evaluated with immunoassaying for CD31. **Results** Our study revealed that the positive rate of VEGF significantly increased in the pterygium samples compared to the normal conjunctiva samples. Immunohistochemical staining of pterygium tissues indicated less intense staining of endostatin in pterygium comparing normal bulbar conjunctivas. And microvessel density was higher in the pterygium tissues than normal conjunctiva. **Conclusion** The finding of high levels of proangiogenic factors and low levels of antiangiogenic factors in pterygia confirm that both proangiogenic and antiangiogenic factors are known to play an important role in human pterygium pathogenesis.

Key words angiogenic balance; pterygia; vascular endothelial growth factor; endostatin

1 材料与方法

1.1 病例资料 根据我国炎症性肠病共识意见的诊断标准^[2],连续收集2001年1月~2013年2月安徽医科大学第一附属医院确诊为溃疡性结肠炎的住院患者,排除资料不全者,共有113例SUC患者纳入本研究。其中男68例,女45例;年龄15~74(41.70±14.33)岁。住院时间5~142 d,平均住院日15 d。有吸烟史的患者17例(15%)。既往有过重症发作的患者22例(19.5%)。既往使用过口服或静脉糖皮质激素治疗的患者43例(38%)。急性发作至入院的平均时间为24.6 d。急性发作诱因中,自行停药9例,激素减量4例,饮食不洁、饮酒7例,胎盘卒中1例,其余92例未发现明确诱因。

1.2 研究方法 建立溃疡性结肠炎住院资料收集表,重点调查糖皮质激素使用情况及治疗反应。对于使用糖皮质激素的患者,根据对糖皮质激素治疗的反应,将患者分为完全缓解组、部分缓解组及无效组。完全缓解定义为临床症状消失(排便次数≤2次/d;无黏液脓血;无腹痛、发热、体重下降及肠外表现);部分缓解定义为临床症状的改善(排便次数≤4次/d;有黏液脓血;或有腹痛;无全身性症状,如发热或体重下降);无效定义为经治疗无临床症状的改善^[3-4]。

同时调查分析3组患者的病变部位、临床症状(腹泻次数、血便情况)、实验室及内镜形态学特征(血红蛋白、红细胞沉降率、C-反应蛋白、血小板计数、纵行溃疡、不规则溃疡、假性息肉等),探讨糖皮质激素治疗反应可能的影响因素。其中,病变范围根据肠镜检查结果确定,采用蒙特利尔分类^[5]分为直肠、左半结肠、广泛结肠;溃疡性结肠炎严重程度分型根据改良 Truelove-Witts 评分^[6],临床分型分为初发型和慢性复发型^[7]。

1.3 统计学处理 应用SPSS 11.0统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的数据两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(两两比较采用LSD法),不符合正态分布的数据组间比较采用非参数检验,多组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 SUC 治疗概况 113例SUC患者中,单独使用5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)治疗的为17例(15%);糖皮质激素治疗96例,其中合

并5-ASA治疗的为53例(46.9%),单独应用糖皮质激素的为43例(38%)。联合灌肠治疗的为45例(39.8%);应用抗生素的为62例(54.9%);肠外营养23例(20.4%)。静脉用糖皮质激素[相当于泼尼松1 mg/(kg·d)]的平均时间为9.1 d(5~29 d),症状缓解后改口服强的松或甲泼尼龙治疗。

2.2 SUC 糖皮质激素治疗反应与转换治疗 96例使用糖皮质激素治疗的SUC患者,分别于静脉激素治疗第5~7天、第7~14天、超过14天的患者于静脉激素疗程结束时进行评估,根据对糖皮质激素治疗的反应,将患者分为完全缓解组、部分缓解组及无效组。静脉糖皮质激素治疗5~7 d内转换治疗的为3例;7~14 d内转换治疗的为6例,其中手术治疗2例;超过14 d转换治疗的为11例,其中6例选择手术治疗。部分缓解组及无效组一部分患者可通过延长糖皮质激素治疗的时间、加用免疫抑制剂、生物制剂或采用手术治疗等方法获得缓解。

2.3 SUC 糖皮质激素治疗反应的影响因素 使用糖皮质激素治疗的96例SUC患者于糖皮质激素治疗第5~7天根据临床反应进行疗效评估,完全缓解组、部分缓解组及无效组各占32.3%、26.0%、41.7%。3组的性别、年龄、住院时间比较差异均无统计学意义($P=0.593$, $P=0.400$, $P=0.317$)。3组入院时腹泻次数≥10次/d、既往有重症发作、治疗第3天大便次数>6次、治疗第3天仍有明显血便、严重低白蛋白血症(<25 g/L)、血小板计数 $>300 \times 10^9$ /L所占比例及激素治疗前3 d大便次数差异有统计学意义($P<0.05$)。与完全缓解组比较,部分缓解组中入院时腹泻次数≥10次/d、既往有重症发作、激素治疗第3天仍有明显血便所占比例及激素治疗第3天大便次数均高于完全缓解组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与完全缓解组比较,无效组中入院时腹泻次数≥10次/d、既往有重症发作、治疗第3天大便次数>6次、治疗第3天仍有明显血便、严重低蛋白血症(<25 g/L)、血小板计数 $>300 \times 10^9$ /L所占比例明显升高,激素治疗前3 d大便次数均明显高于完全缓解组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与无效组比较,部分缓解组中激素治疗第1、2天的大便次数较少,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.4 SUC 内镜形态学特征与激素疗效的关系 对96例使用糖皮质激素治疗的SUC患者内镜下病变特征进行分析,结果显示:内镜下严重病变包括广泛黏膜擦伤、深凿样溃疡、不规则溃疡、纵行溃疡。广

表1 96例SUC患者糖皮质激素治疗影响因素分析($\bar{x} \pm s$)

项目	完全缓解组(n=31)	部分缓解组(n=25)	无效组(n=40)	检验统计值	P值
年龄(岁)	43.52 ± 14.39	42.04 ± 13.42	39.00 ± 14.71	F = 0.924	0.400
性别(男/女)	17/14	17/8	25/15	$\chi^2 = 1.043$	0.593
住院时间(d)	14(7~29)	15(6~142)	20(7~65)	H = 0.317	0.317
广泛结肠病变[n(%)]	25(80.6)	22(88.0)	37(92.5)	-	>0.050
入院时腹泻≥10次/d[n(%)]	5(16.1)	10(40.0)*	21(52.5)**	$\chi^2 = 9.948$	0.007
既往有重症发作[n(%)]	2(6.5)	8(32.0)*	12(30.0)*	$\chi^2 = 7.061$	0.029
既往使用激素治疗[n(%)]	12(38.7)	12(48.0)	18(45.0)	$\chi^2 = 0.529$	0.768
治疗d1大便次数	5.03 ± 2.68	6.84 ± 4.54#	8.90 ± 3.59**	F = 10.105	0.000
治疗d2大便次数	4.39 ± 2.64	5.52 ± 2.28#	7.05 ± 2.99**	F = 8.620	0.000
治疗d3大便次数	3.03 ± 2.23	6.16 ± 3.65**	7.13 ± 3.78**	H = 27.775	0.000
治疗d3大便次数>6次[n(%)]	4(12.9)	9(36.0)	23(57.5)**	$\chi^2 = 14.853$	0.001
治疗d3仍有明显血便[n(%)]	10(32.2)	18(72.0)**	33(82.5)**	$\chi^2 = 20.074$	0.000
血红蛋白<90g/L[n(%)]	9(29.0)	8(32.0)	18(45.0)	$\chi^2 = 2.212$	0.331
血小板>300×10 ⁹ /L[n(%)]	11(35.5)	13(52.0)	26(65.0)*	$\chi^2 = 6.097$	0.047
白蛋白<25g/L[n(%)]	1(3.2)	4(16.0)	15(37.5)**	$\chi^2 = 12.918$	0.002
红细胞沉降率>40mm/h[n(%)]	15(48.4)	9(36.0)	15(37.5)	$\chi^2 = 1.158$	0.560
C-反应蛋白>45mg/L[n(%)]	6(19.3)	11(44.0)	18(45.0)	$\chi^2 = 5.788$	0.055

与完全缓解组比较:* P<0.05,** P<0.01;与无效组比较:#P<0.05

泛黏膜擦伤(假性息肉形成)定义为大片的黏膜缺损,残余的黏膜形成黏膜岛类似息肉(假性息肉);深凿样溃疡定义为境界清楚的溃疡,呈椭圆形,与周围黏膜相比深凹的溃疡;不规则溃疡是指地图样溃疡;纵行溃疡是指溃疡呈纵向延伸,见图1。与完全缓解组比较,部分缓解组及无效组内镜下严重病变发生率高(41.9% vs 67.7%),其中深凿样溃疡所占比例分别为3.2%、21.5%,两组差异有统计学意义(P=0.044)。见表2。

3 讨论

SUC患者首选静脉糖皮质激素治疗,由于糖皮质激素临床反应的差别,部分患者达不到临床缓解。Truelove et al^[6]研究显示:41%的患者可达到临床缓解,27%的患者部分缓解,32%的患者病情恶化最终需要手术或死亡。本研究显示,糖皮质激素治疗第5~7天完全缓解、部分缓解及无效的比例分别为32.3%、26.0%、41.7%。

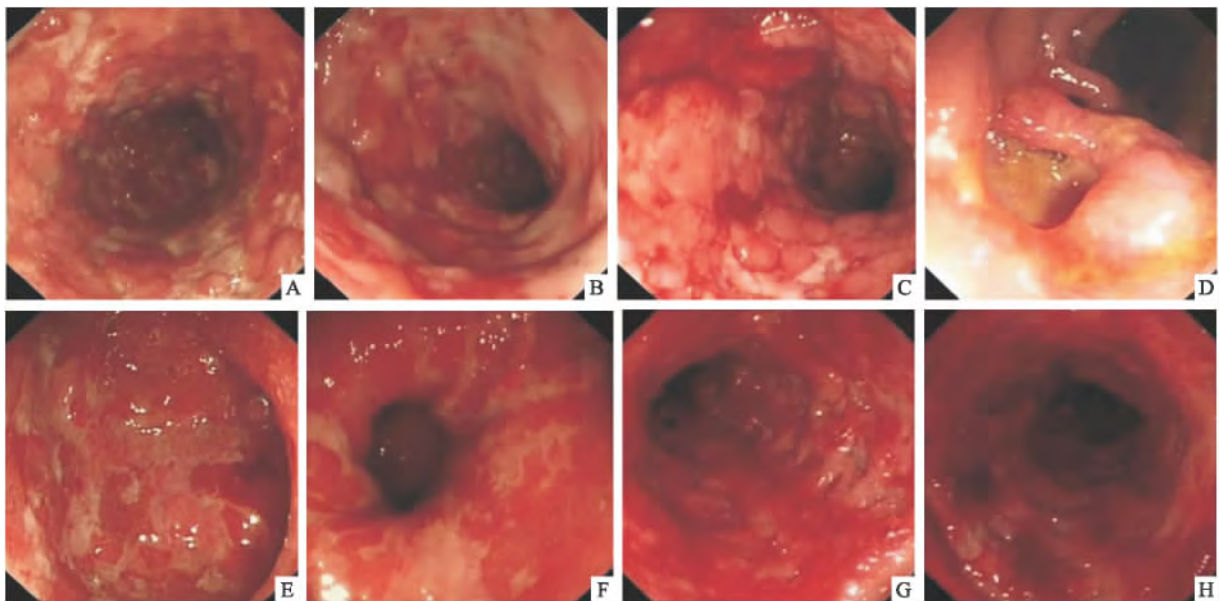


图1 SUC内镜下严重病变

A、B: 广泛黏膜擦伤;C、D: 深凿样溃疡;E、F: 不规则溃疡;G、H: 纵行溃疡

表2 SUC 内镜形态学特征与激素疗效的关系 [n(%)]

病变类型	完全缓解组 (n=31)	部分缓解组 (n=25)	无效组 (n=40)	部分缓解组+无效组 (n=65)	χ^2 值	P 值
广泛黏膜擦伤	10(32.2)	10(40.0)	18(45.0)	28(43.1)	1.027	0.311
深凿样溃疡	1(3.2)	4(16.0)	10(25.0)	14(21.5)	4.040	0.044
不规则溃疡	1(3.2)	2(8.0)	7(17.5)	9(13.8)	1.527	0.217
纵行溃疡	1(3.2)	0(0)	3(7.5)	3(4.6)	-	0.322
总计	13(41.9)	16(64.0)	28(70.0)	44(67.7)	5.773	0.016

根据我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见及亚太共识的推荐^[2,8] 静脉用足量激素治疗大约 5 d 仍然无效,应转换治疗方案。本研究显示 静脉激素治疗 5~7d 内完全缓解率仅为 32.3% (31/96), 延长至 14 d 内完全缓解率增加 30.6% (19/96), 超过 14 d 完全缓解率再增加 18.9% (7/96) 提示延长糖皮质激素治疗时间可以增加完全缓解率。然而,随着糖皮质激素治疗时间延长,转换治疗的比例和手术风险逐渐增加,其中 5~7 d 内转换治疗率 3.125% (3/96); 7~14 d 内转换治疗率 9.7% (6/62), 其中手术治疗 2 例; 超过 14 d 转换治疗率 29.7% (11/37), 其中 6 例手术治疗。表明延长糖皮质激素治疗时间虽然可以增加 SUC 的完全缓解率,但不恰当的拖延势必大大增加手术风险。因而,需探讨糖皮质激素疗效的影响因素,以利于早期判断疗效和及时转换治疗。

Ho et al^[9] 对 167 例 SUC 患者进行回顾性分析,发现糖皮质激素治疗前 3 d 平均排便次数、结肠扩张、低白蛋白血症是糖皮质激素治疗失败的独立预测因素。Bernal et al^[1] 研究显示:静脉糖皮质激素治疗第 3 天大便次数 >6 次/d、含有血便、广泛性结肠炎、营养不良与激素治疗失败有关,其中血便和大便次数 >6 次/d 对激素治疗抵抗有独立预测价值。Manosa et al^[10] 研究亦发现大便次数及血便情况、C-反应蛋白水平、血小板计数与激素治疗失败有关,其中血便有独立预测价值。Daperno et al^[11] 研究发现糖皮质激素难治组中中重度贫血患者占 68.9%, 明显高于有效组,全结肠累及是溃疡性结肠炎患者产生糖皮质激素依赖及抵抗的危险因素。国内有研究^[12-13] 发现,激素难治组与有效组比较,存在中重度腹痛、贫血、血小板增多、低白蛋白血症,可能预示糖皮质激素治疗反应相对较差。本研究对 96 例使用糖皮质激素的 SUC 患者进行回顾性分析,结果显示入院时大便次数 ≥ 10 次/d、既往有重症发作、治疗第 3 天大便次数 >6 次、治疗第 3 天仍有明显血便、低白蛋白血症、血小板计数升高可能与糖皮质激素治疗效果不佳有关。

Hirata et al^[14] 的研究发现激素抵抗组纵行溃疡及广泛黏膜擦伤发生率较激素有效组高。Daperno et al^[11] 的研究显示:糖皮质激素治疗无效的患者内镜下严重病变的发生率明显高于治疗有效组。本研究对 96 例 SUC 患者的内镜形态学表现进行总结分析,发现糖皮质激素治疗部分缓解组及无效组内镜下严重病变发生率较完全缓解组高,其中深凿样溃疡所占比例两组间比较差异有统计学意义。

综上所述,SUC 患者静脉糖皮质激素治疗存在部分缓解的反应类型,其中一部分患者可通过延长糖皮质激素的疗程获得完全缓解,但随着糖皮质激素疗程的延长,转换治疗和手术的风险增加。既往有重症发作、严重低蛋白血症、治疗第 3 天大便次数 >6 次、治疗第 3 天仍有明显血便、血小板升高、入院时腹泻次数 ≥ 10 次/d、内镜下发现严重病变,特别是深凿样溃疡,可能预示患者对静脉糖皮质激素治疗反应相对较差,对此类患者需及早考虑转换治疗,避免延误手术治疗时机。

参考文献

- [1] Bernal I, Mañosa M, Domènech E, et al. Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis [J]. Dig Dis Sci, 2006, 51(8): 1434-8.
- [2] 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(2012年·广州) [J]. 胃肠病学, 2012, 17(12): 763-81.
- [3] Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in crohn's disease [J]. Gut, 1994, 35(3): 360-2.
- [4] Faubion W A Jr, Loftus E V Jr, Harmsen W S, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A Population-Based Study [J]. Gastroenterology, 2001, 121(2): 255-60.
- [5] Satsangi J, Silverberg M S, Vermeire S, et al. The montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications [J]. Gut, 2006, 55(6): 749-53.
- [6] Truelove S C, Witts L J. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial [J]. Br Med J, 1955, 2(4947): 1041-8.
- [7] Stange E F, Travis S P, Vermeire S, et al. European evidence-

- based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis [J]. *Crohn's Colitis*, 2008, 2(1): 1-23.
- [8] Ooi C J, Fock K M, Makharia G K, et al. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(3): 453-68.
- [9] Ho G T, Mowat C, Goddard C J, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(10): 1079-87.
- [10] Manosa M, Cabre E, Garcia-Planella E, et al. Decision tree for early introduction of rescue therapy in active ulcerative colitis treated with steroids [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(12): 2497-502.
- [11] Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, et al. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis [J]. *Dig Liver Dis*, 2004, 36(1): 21-8.
- [12] 曹倩, 薛猛, 雷敏. 234例难治性溃疡性结肠炎患者临床特征及治疗分析 [J]. *中华消化杂志* 2011 9(31): 577-81.
- [13] 康颖, 郑萍. 糖皮质激素依赖或无效 UC 患者的临床特征和治疗分析 [J]. *胃肠病学* 2013 6(18): 363-7.
- [14] Hirata I, Murano M. Endoscopic diagnosis of refractory ulcerative colitis [J]. *Inflammopharmacology*, 2007, 15(1): 22-5.

Analysis of therapeutic effect and the correlative influencing factors of glucocorticoids treatment in patients with severe ulcerative colitis

Liu Minwen, Han Wei, Mei Qiao, et al

(Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To analyze therapeutic effect and the possible influencing factors of glucocorticoids treatment in patients with severe ulcerative colitis (SUC). **Methods** Medical records of 113 SUC in-patients from January 2001 to February 2013 in The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University were collected. According to the reaction to glucocorticoids treatment, SUC patients were divided into complete remission group, partial remission group and non-response group. The general data, lesion, clinical symptoms, laboratory findings, endoscopic morphological features and treatment outcome of these three groups were compared. The possible influencing factors of glucocorticoids treatment in patients with SUC were analyzed. **Results** Totally 113 SUC patients were enrolled, of which 85% (96/113) patients received glucocorticoids treatment. Assess the therapeutic effect of glucocorticoids treatment at day 5~7, complete remission group, partial remission group and non-response group took up 32.3%, 26.0%, 41.7% respectively. Part of partial remission group patients and non-response group patients could have remission through extending the period of glucocorticoids treatment, but with an increased risk of rescue therapies and surgical treatment. Compared with complete remission group, the proportion of partial remission group was higher in stool frequency ≥ 10 /day on admission, previous severe attack, blood in stools at day 3, with statistical significant difference ($P < 0.05$). The proportion of non-response group was higher in stool frequency ≥ 10 /day on admission, previous severe attack, stool frequency > 6 /day at day 3, blood in stools at day 3, severe hypoalbuminemia (< 25 g/L) and the number of stool frequency at day 1~3, with statistical significant difference ($P < 0.05$). In addition, compared with complete remission group, severe lesions were found with high frequency in the partial remission group and non-response group, especially punched out ulcer, with statistical significant difference between the two groups ($P = 0.044$). **Conclusion** Part of partial remission group and non-response group patients could have remission through extending the period of glucocorticoids treatment, but with an increased risk of rescue therapies and surgical treatment; rapid response to glucocorticoids treatment can be predicted by combing clinical symptoms, laboratory findings, and endoscopic morphological parameters.

Key words ulcerative colitis; glucocorticoids; treatment outcome; endoscopic