

一例抗肿瘤坏死因子单抗治疗 重度溃疡性结肠炎的病例分析

北京大学第一医院药剂科
向倩 谢秋芬



现病史

2013.04.10

排便次数增多
4次/天
血量增多

CRP(+), p-ANCA(+)

04.13中医院美沙拉嗪缓释颗粒1gQid、中药治疗→05.04排便次数增至6~7次/天→加用泼尼松30mg×7d→排便增至10次/天，血量增多→激素加量40mg×15d→10天前调整为美沙拉嗪肠溶片1gTid、美沙拉嗪栓剂0.5gBid、泼尼松40mgQd

2013.05.31我院

不成形脓血便
10余次/天
伴里急后重
腹痛、便后缓解
情绪焦虑
1月余午后发热(持续2w)

> 体格检查:
T37.8°C, P102次/分, R15次/分,
BP120/60mmHg, 其余无特殊
> 辅助检查:
CRP 30mg/L↑, ESR 12mm/h,
HGB 145g/L
便球杆比失调
腹部B超: 盲肠、升结肠、乙状
结肠至直肠肠壁增厚性改变

基本情况

患者: 李XX
性别: 男
民族: 汉
年龄: 37岁
身高: 170cm 体重: 58kg
BMI: 20.01kg/m² BSA: 1.70m²
入院时间: 2013.05.31
主诉: 腹痛、血便9月余



既往史

- ✓ 1年前因上腹不适, 多次查胃镜, 提示胃窦息肉、浅表性胃炎、胃窦溃疡等。
- ✓ 2月余前行痔疮手术。
- ✓ 否认高血压、糖尿病、冠心病、脑血管病、肝炎、结核、肾病病史。否认外伤、输血史。预防接种史不详。

个人史

- ✓ 生于山西, 久居当地。否认疫区、疫水接触史。公务员, 否认毒物、放射性物质接触史。
- ✓ 曾吸烟5年, 每日20根, 已戒2年, 偶饮酒。

婚育史

已婚, 育有一子一女, 爱人及子女体健。

家族史

父母体健。否认家族遗传病史及类似病史。



现病史

2012.08.10

脐周绞痛, 腹胀
暗红色粘液便
3次/天
总量500~600ml

肠镜: UC(全结肠)

08.26和平医院地塞米松3mg×10d→无改善→4.5mg×7d→好转, 1次/d→4.5mg×10d→出院→泼尼松15mgBid→无异常→11.27激素规律减量(5mg/w)→减至15mgQd时

2012.12.29

大便末端见
暗红色血便
量约5~10ml

肠镜: UC活动(直肠)

泼尼松20mgQd、益生菌、谷氨酰胺→无改善→中医院改为中药, 激素减量(5mg/w), 柳氮磺吡啶4粒Qid→效果不佳→出院后停中药及激素→出现红斑、脱屑等→2013.02.22停柳氮磺吡啶

2013.03.06

脐周绞痛
脓血便
3~4次/天
总量500ml
3.19症状加重

UC活动

附属医院美沙拉嗪缓释颗粒(艾迪莎)1gQid、奥美拉唑20mgQd、复合维生素→同日行痔疮手术, 术后奥硝唑、庆大霉素灌肠7d→好转, 2次/d→继续灌肠2w

药物、食物过敏史

药物不良反应及处置史

患者约于2012年12月就诊中医院时, 开始加用柳氮磺吡啶4粒Qid, 口服1个多月, 后患者的脸部、头部及后背出现红斑, 并伴有脱屑, 程度自诉尚可忍受。后就诊于当地某老中医, 考虑为柳氮磺吡啶副作用, 嘱停用。



入院诊断

1. 溃疡性结肠炎
全结肠型 初发型 重度 活动期
2. 浅表性胃炎
3. 胃窦息肉
4. 胃窦溃疡

改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型

严重程度分型*	排便 (次/d)	便血	脉搏 (次/min)	体温 (°C)	血红蛋白	ESR (mm/1 h)
轻度	<4	轻或无	正常	正常	正常	<20
重度	≥6	重	>90	>37.8	<75% 正常值	>30

注: 中度为介于轻、重度之间

炎症性肠病诊断和治疗的共识意见 (2012年广州)

北京大学第一医院药剂科

问题...

1. 该患者无法耐受柳氮磺吡啶, 为何仍可使用其他氨基水杨酸制剂如美沙拉嗪等?

2. 初始药物治疗方案中激素的用量35mgQd是否合适? 足量了吗?

北京大学第一医院药剂科

入院评估

药物治疗不规范

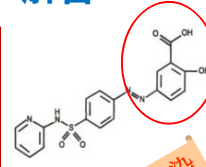
- 未按治疗原则
- 激素未至足量
- 口服剂型效果欠佳

不排除合并感染

- 症状仍然加重
- 真菌、结核杆菌、难辨梭状芽胞杆菌等

北京大学第一医院药剂科

解答...



柳氮磺吡啶 (SASP)

结构特点: 5-ASA (美沙拉嗪) 和磺胺吡啶的偶氮化合物 (前者发挥治疗作用, 后者作为载体导致主要副作用)

ADR: 最常见恶心、厌食、体温上升、红斑及瘙痒、头痛、心悸等, 严重如骨髓抑制、多形性红斑、脱落性皮炎等

激素 vs 感染

糖皮质激素

中度UC: 泼尼松0.75~1mg/kg·d给药
 重度UC: 首选静脉用激素如甲泼尼龙40~60mg/d或氢化可的松300~400mg/d, 剂量再大不会增加疗效, 但不足会降低疗效。
 Baron等: 泼尼松40mg和60mg两组之间疗效无统计学差异

徐欣昌, 鲁春燕. 临床药物治疗案例解析丛书·消化系统疾病[M]. 北京, 人民卫生出版社, 2012. 213-255.

何兴祥, 又文夫, 陈强. 循证消化病学[M]. 清华大学出版社, 2008. 112-133

北京大学第一医院药剂科

初始药物治疗方案

原则: 分级、分期、分段

▶ 活动期、重度: 控制炎症、缓解症状

1. 一般治疗: 易消化、富含营养、足够热量的食物
低渣饮食
2. 激素: 抗炎和抑制免疫
泼尼松35mgQd, po
3. 氨基水杨酸制剂: 抑制前列腺素和白三烯合成
美沙拉嗪缓释颗粒 (艾迪莎) 1gQid, po
美沙拉嗪栓剂 (莎尔福) 0.5gQn, 肛塞
4. 益生菌制剂: 调节肠道菌群
地衣芽孢杆菌活菌胶囊 (整肠生) 2粒/500mgTid, po
双歧杆菌三联活菌胶囊 (培菲康) 2粒/420mgTid, po

炎症性肠病诊断和治疗的共识意见 (2012年广州)

北京大学第一医院药剂科

初始药物治疗监护计划

有效性

- 观察症状和体征: 腹泻次数、便血量、腹痛程度、体温、脉搏等生命体征
- 评估活动性指标: CRP、ESR、HGB等
- 复查肠镜等

安全性

- ✓ 定期监测肝肾功能、电解质、血糖
- ✓ 警惕美沙拉嗪潜在的ADR如腹泻, 或头痛、胃肠胀气、肾损害等
- ✓ 警惕激素引起的出汗、精神兴奋、感染、消化道溃疡等
- ✓ 禁用抗胆碱药、止泻药、NSAIDs、阿片类等

精神因素

- ◆ 保持乐观的生活态度和健康的生活方式
- ◆ 避免精神紧张、失眠、过度劳累

李俊晓, 国坤培, 王化虹, 等. 缓解期溃疡性结肠炎患者生存质量特点及影响因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(12): 961-964.

北京大学第一医院药剂科

药物治疗日志

北京大学第一医院药剂科
Department of Pharmacy, Peking University First Hospital

06.06入院D7

S 粘液脓血便
腹泻次数增至20余次/d
量约500-600ml
仍伴下腹绞痛、便后缓解等

O 查体: HR96bpm, 昨日体温最高38°C, 今日最高37.5°C
06.01难辨梭菌毒素A检测:
2.20↑; 阳性球菌/阴性杆菌1:8;
奇异变形杆菌5%, 肠杆菌科细菌95%
06.04 ANCA(IIF): (+)P型
06.05便常规: 镜检WBC、RBC较前减少

A 1. 规范药物治疗下, 腹泻次数继续增加, 今日明确难辨梭状芽胞杆菌感染, 考虑肠道感染加重病情, 需予治疗, 并复查PCT结果
2. 体温稍高, 密切关注

P 1. 今日起暂停利福昔明, 给予去甲万古霉素(万迅) 0.4g Bid, 0.9%盐水10ml Bid口服 (06.06~)
2. 暂停昨日起给予的地塞米松 2mg+0.9%盐水50ml, 灌肠Qn (06.05~)
3. 必要时对症物理降温
4. 其余治疗同前

北京大学第一医院药剂科
Department of Pharmacy, Peking University First Hospital

06.03入院D4

S 粘液脓血便
10余次/天
量约500-600ml
间断下腹绞痛、肛门坠胀感
便前腹痛、便后缓解
体温稍高时稍畏寒

O 查体: HR88bpm, 体温最高37.9°C
06.01便常规: 红色不成形便;
便潜血: 阳性
06.03 CRP 28.40mg/L↑
06.03 PCT定量 0.100ng/ml
其余无特殊

A 1. UC重度、活动期明确, 当前药物治疗后症状未改善
2. PCT稍许升高, 结合症状及既往治疗效果, 不排除肠道感染
3. 可尽快完善肠镜, 明确病变程度
4. 肛门坠胀感不排除与痔疮有关

P 1. 今日起暂加用利福昔明 200mg Tid (06.03~), 注意疗程、与活菌制剂错开服用
2. 明日对患者禁食、补充肠内营养粉剂(安素, 06.04~)
3. 必要时物理降温
4. 其余治疗同前

北京大学第一医院药剂科
Department of Pharmacy, Peking University First Hospital

难辨梭状芽胞杆菌的治疗

2013年美国艰难梭菌感染的诊断、治疗、预防指南

分级	标准	治疗
轻度到中度	腹泻	甲硝唑 500 mg 口服 3次/日 10天; 如患者不耐受, 万古霉素 125 mg 口服 4次/日 10天

去甲万古霉素 0.4g Bid

2012年万古霉素临床应用剂量中国专家共识

初始治疗首选甲硝唑500mg Tid, 疗程10-14d, 但重症患者可首选万古霉素口服, 125 mg Qid, 疗程10-14 d.
严重复杂者推荐万古霉素(500 mg Qid)口服给药(若发生肠梗阻也可直肠给药), 单用或联合甲硝唑(500mg Q8h)静脉滴注, 或500mg溶于100ml 0.9%氯化钠溶液, Q6h保留灌肠。

北京大学第一医院药剂科
Department of Pharmacy, Peking University First Hospital

抗菌药物——利福昔明

- 重度患者可肠外应用抗生素控制肠道继发感染
- 硝基咪唑类、喹诺酮类+氨基水杨酸类: 最佳
- 利福霉素衍生物, 抗菌谱广, 口服不易被肠道吸收, 安全性、耐受性好, 具有治疗优势
- Pimentel等、Gionchetti等: 利福昔明临床研究
 - ✓ 不能耐受激素治疗的UC患者
 - ✓ 合并静脉用激素的中重度UC患者
 - ✓ 激素无效的重症UC

Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic(rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Am J Med* 2006; 145: 357-363.
Gionchetti P, Riazzi Ho F, Mombelli C, et al. Management of inflammatory bowel disease: does rifaximin offer any promise[J]. *Chemotherapy*, 2005, 11: 96-100.

冉志华, 刘文忠. 炎症性肠病[M]. 人民卫生出版社, 2010. 373-381.

北京大学第一医院药剂科
Department of Pharmacy, Peking University First Hospital

06.17入院D18

S 粘液脓血便较前好转
腹泻减至5-6余次/d
仍伴下腹绞痛等

O 查体: HR90bpm, T由最高38.2°C降至正常
06.06 PCT 0.41ng/ml
06.13肠镜: 诊断溃疡性结肠炎(直肠、乙状结肠可见较深大溃疡, 并有假息肉形成; 肝曲、升结肠及回盲部粘膜充血增生并有溃疡, 假息肉形成)

A 1. 患者腹泻症状有所好转, 体温已至正常, 未见明显波动, 但仍腹痛
2. 口服去甲万古霉素已12d, 复查相关感染指标, 明确控制情况。

P 1. 今日起暂停去甲万古霉素。
2. 停用美沙拉嗪栓剂0.5g Qn, 换为地塞米松2mg+0.9%盐水50ml, 灌肠Qn (06.17~)
3. UC患者行肠镜检查时不能使用阿托品
4. 其余治疗同前

北京大学第一医院药剂科
Department of Pharmacy, Peking University First Hospital

06.21入院D22

S 粘液脓血便较前好转
3~4余次/日
量约100ml
间断下腹绞痛
诉近日胃部不适

A

- 患者既往胃溃疡等，注意激素副作用。
- 患者目前无发热，腹泻较前明显好转，泼尼松35mgQd已使用20d。
- ALT升高，注意观察。

O

查体：HR98bpm，T最高37.1°C
06.18 CRP 3.23mg/L
06.18 ESR 9mm/h
06.18血常规：HGB 122g/L↓；
06.18生化：ALT 50IU/L↑
06.20 病毒、结核杆菌、呼吸道病原体抗体 (-)

P

- 06.18起加用**铝碳酸镁片**（达喜）**0.5gTid**，注意与活菌制剂错开服用
- 06.20起将**泼尼松**减至**30mgQd**，根据患者症状及体征等可以5mg/w减量
- 其余治疗同前

北京大学第一医院药剂科

转换治疗方案选择：二线治疗

目前有专家主张早期应用TNF-α单抗

激素无效或依赖、不能用SASP或手术治疗中重度患者

中重度患者及对激素和免疫抑制剂无反应或不能耐受且不宜手术治疗的患者

免疫抑制剂

1. 嘌呤类 (AZA/6-MP)
起效较慢，毒性较大如骨髓抑制等

2. 环孢素：重度抢救
起效快，短期有效，整体预后无改观，肾毒性、二重感染等

生物制剂

TNF-α单抗
诱导缓解和维持治疗均有效，价格昂贵，易感染

1. 英夫利昔单抗(2005)
2. 阿达木单抗(2012)
3. 戈利木单抗(2013)

氨基水杨酸
激素

炎症性肠病诊断和治疗的共识意见 (2012年广州)
何兴祥, 文卓夫, 陈昆. 循证消化病学[M]. 清华大学出版社, 2008. 112-133

北京大学第一医院药剂科

07.01入院D32

S 大便次数减至2~3余次/d
便血量减少至约60ml
仍伴腹痛，便前及便中明显，便后缓解

A

- 规范治疗下症状明显好转，但腹痛仍然不能缓解，考虑当前药物治疗方案是否需要调整
- 转氨酶仍处于上升趋势

O

查体：近日HR64~100bpm，T 36.5~37.2°C
06.24&27血常规：HGB 118~120g/L↓
06.27生化：ALT 74IU/L↑
06.27 ESR 5mm/h
06.27便潜血：阳性
06.13病理活检：考虑IBD (UC)
07.01小肠CT：考虑IBD，UC可能性大（降结肠远端、乙状结肠及直肠改变，升结肠、结肠肝曲管壁稍厚）

P

- 今日起加用**水飞蓟宾葡甲胺片150mgTid** (07.01~)
- 待全科查房后讨论药物治疗方案调整
- 其余治疗同前

北京大学第一医院药剂科

07.07入院D38

S 近两日大便2次/d
带少量粘液脓血
仍有腹痛

A

- 患者症状已明显好转，但仍有腹痛，可考虑换用5-ASA的不同剂型
- 复查大便寄生虫及阿米巴、艰难梭状芽孢杆菌，待除外感染后，拟使用生物制剂。

O

查体：HR78bpm，T36.8°C
07.03便常规：黄色半成形便；便潜血：双法阳性。

P

- 今日起停用**美沙拉嗪缓释颗粒**（艾迪莎）**1gQid**，换为**美沙拉嗪缓释片**（颇得斯安）**1gQid** (07.07~)
- 其余同前其余治疗同前。

北京大学第一医院药剂科

07.03 入院D34 全科查房

存在问题

已用**激素、美沙拉嗪缓释颗粒、美沙拉嗪栓剂**，加抗生素治疗肠道感染后症状好转，但腹痛仍不缓解

既往激素可部分缓解，**柳氮磺吡啶**效果好，但因副作用无法耐受

解决方案

既往对柳氮磺吡啶治疗效果佳，可考虑换用**美沙拉嗪的不同剂型**，加强肠道吸收

肠道管腔狭窄、肠壁炎症水肿增厚对激素反应不好，可**优先选用生物制剂**，改善肠道病变

北京大学第一医院药剂科

美沙拉嗪不同剂型的异同点

商品名称	剂型	释放特点	价格
甲基丙烯酸酯控释PH值依赖：回肠末端和结肠			
艾迪莎 (Etiasa)	0.5g/片，缓释颗粒/栓剂	受胃排空时间和肠道PH的显著影响，崩解释药点不固定	PH≥6 颗粒剂约56元/天 (1gQid)
莎尔福 (Salofalk)	0.5g/片，栓剂/灌肠剂		PH≥6 栓剂约24元/天 (0.5gQn)
亚沙可 (Asacol)	0.4g/片		PH≥7 /
乙基纤维素半透膜控释时间依赖：远段空肠、回肠及结肠			
颇得斯安 (Pentasa)	0.5g/片，栓剂1.0g/栓	不受PH显著影响，持续缓慢释放，个体差异小，但结肠靶向性差	缓释片约72元/天 (1gQid)

炎症性肠病诊断和治疗的共识意见 (2012年广州)
傅荣东, 徐惠南, 张瑜. 5-氨基水杨酸与其结肠靶向制剂[J]. 上海医药, 1999, 20(4): 29-30

北京大学第一医院药剂科

07.10入院D41

S 近两日大便1-2次/d
带少量粘液脓血
仍有腹痛

O 查体: HR90bpm, T36.7°C
07.07便查寄生虫及阿米巴
滋养体未见;
复查艰难梭状芽孢杆菌培
养阴性, 毒素A阴性;
便培养未见病原菌生长。

A 患者复查结果可除外
感染, 已向患者及家属交
待诊疗方案及花费, 患者
及家属治疗态度积极, 担
心免疫抑制剂副作用, 表
示理解并同意使用生物制
剂。

P 1. 今日静脉滴注**英夫利昔单抗300mg+0.9%盐水250ml**
2. 输注单抗前肌注**盐酸苯海拉明20mg**
3. 其余治疗同前

北京大学第一医院药剂科

07.12 入院D43: 出院

- 患者未诉特殊不适, **腹痛较前好转**。
- 查体: HR85bpm, 体温正常, 肠鸣音2次/分, 其余同前。

出院诊断

- 溃疡性结肠炎
全结肠型 初发型 重度 活动期
- 难辨梭状芽孢杆菌感染
- 浅表性胃炎
- 胃窦息肉
- 胃窦溃疡

北京大学第一医院药剂科

英夫利昔单抗IFX

人-鼠嵌合型IgG1单克隆抗体 (序列: 25%鼠, 75%人)
ACT-I和ACT-II临床试验证实疗效

药
学
监
护

剂量疗程

- 诱导缓解: 5mg/kg, 第0,2,6周 (下次为07.23或24)
- 长程维持: 相同剂量, 每隔8周
- 失去反应者可增至10mg/kg

给药方式

- 静脉滴注, 用NS稀释至250ml;
- 输液时间 ≥2h;
- 输液装置上配有一个内置的、无菌、无热原、低蛋白结合率的滤膜

合并用药

- 糖皮质激素: 若使用IFX前正接受激素治疗者, 仍继续原治疗, 完全缓解后逐步减量
- 免疫抑制剂: 开始治疗1年, 与AZA联用可提高IFX临床缓解率, 但长期合用增加机会感染和淋巴瘤风险

炎症性肠病诊断和治疗的共识意见 (2012年广州)
英夫利昔治疗克罗恩病的推荐方案 (2011年)
Rutgeerts P, Sandborn W J, Feagan B G, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. New England Journal of Medicine, 2005, 353(23): 2462-2476.
何兴祥, 文卓夫, 陈慧. 炎症性肠病[M]. 清华大学出版社, 2008: 112-133
冉志华, 刘文忠. 炎症性肠病[M]. 人民卫生出版社, 2010: 409-415.

北京大学第一医院药剂科

出院带药指导

用药依从性
心理指导

治疗目的	药物及用量	患者教育
诱导缓解	泼尼松25mgQd	早晨顿服, 缓慢减停 (每2周减5mg→每2周减2.5mg→每2周减1.25mg→至5mgQd), 警惕消化道溃疡、骨质疏松等
诱导缓解 维持治疗	美沙拉嗪缓释片 1gQid 地衣芽孢杆菌活菌胶囊2粒Tid 双歧杆菌三联活菌胶囊2粒Tid	可掰开但不可嚼碎, 维持至少3-5年, 复查血尿便、肝肾功能, 警惕头痛、皮疹等 饭后半小时冷、温水服用, 与制酸药、抗菌药等错时分开服用, 适宜冷藏保存
保护胃黏膜	铝碳酸镁片0.5gTid	咀嚼后服用, 服药后1-2小时内应避免服用其他药物
保肝治疗	水飞蓟宾葡甲胺片 150mgTid	定期复查肝功能, 转氨酶降至正常后可停用
营养支持	肠内营养粉剂	症状缓解时可逐渐转为低渣饮食 (柔软、易消化、富含营养、有足够热量)

北京大学第一医院药剂科

英夫利昔单抗 IFX

药
学
监
护

疗效观察

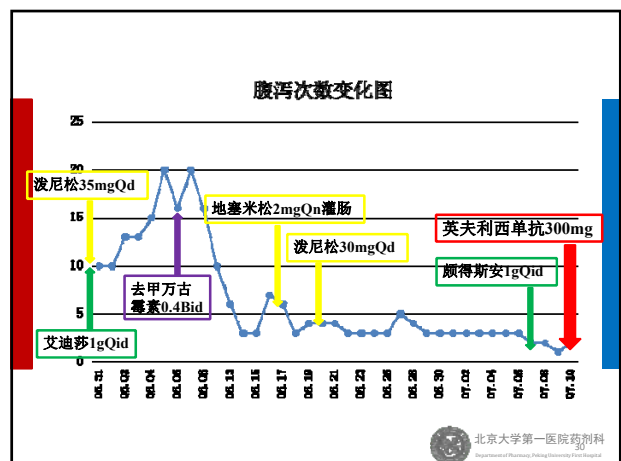
- 症状、体征: 便血次数、体温、脉搏等
- 疾病活动指标: ESR, CRP, HGB等
- 肠镜检查: 宜在诱导缓解第3次给药后4周进行, 并在维持治疗过程中每年进行1次。

监测ADR

- 防治感染: 评估危险因素, 禁用于严重感染活动期患者
- 警惕急性输液反应: 3-10%, 抗IFX抗体多数出现在输液过程中或停止输液2h内, 可采取预防性措施 (如使用对乙酰氨基酚或抗组胺药), 放慢输液速度
- 迟发性超敏反应 (血清样反应): 1-2% 多发生在给药后3-14d, 表现为肌肉痛、发热、荨麻疹、瘙痒等, 多自行消退, 必要时可短期激素治疗, 若过敏严重或多次出现可换阿达木单抗 (纯人源单抗)
- 药物性红斑狼疮: 1% 一般停药后迅速缓解, 故出现时应停药

炎症性肠病诊断和治疗的共识意见 (2012年广州)
英夫利昔治疗克罗恩病的推荐方案 (2011年)
何兴祥, 文卓夫, 陈慧. 炎症性肠病[M]. 清华大学出版社, 2008: 112-133
冉志华, 刘文忠. 炎症性肠病[M]. 人民卫生出版社, 2010: 409-415.

北京大学第一医院药剂科



后续跟踪

英夫利昔单抗治疗：输注过程中均未出现任何不适

- 至今已行8次：第0周(2013.07.10)→第2周(2013.07.25)→第6周(2013.08.22)→8周后(2013.10.17)→8周后(2013.12.18)→8周后(2014.02.13)→8周后(2014.04.18)→8周后(2014.06.17)

激素治疗：激素对于缓解期无效，按缓慢减量规律已停用

- 泼尼松35mg/d→30mg/d(每2周减5mg)→20mg/d(每2周减2.5mg)→15mg/d(每2周减1.25mg)→5mg/d→2014.01.27停用

总体评价：间断处于UC缓解期和轻度活动期的交替阶段

- 后期复查转氨酶已正常(2013.10.17)，肠镜提示病变范围较前明显减轻，考虑TNF- α 单抗、美沙拉嗪制剂(肠溶片、灌肠液)等治疗有效。



北京大学第一医院药剂科
Department of Pharmacy, Peking University First Hospital

总结

- 1 柳氮磺吡啶的不良反应？
- 2 合并感染时激素的用量选择？
- 3 难辨梭状芽胞杆菌的治疗？
- 4 UC的二线治疗方案选择？
- 5 5-ASA（美沙拉嗪）不同剂型的异同点？
- 6 TNF- α 单抗（英夫利昔）的药学监护？



北京大学第一医院药剂科
Department of Pharmacy, Peking University First Hospital

谢谢

欢迎批评指正



北京大学第一医院药剂科
Department of Pharmacy, Peking University First Hospital