

炎症性肠病与传统代谢因素及代谢性药物的联系及展望

Association and Prospect between Inflammatory Bowel Disease and Traditional Metabolic Factors and Metabolic Drugs

郑禄 顾毅杰 夏婷婷*

Lu Zheng Yijie Gu Tingting Xia*

苏州大学附属第一医院 中国·江苏 苏州 215000

The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China

摘要: 近年来有研究表明, 代谢性药物如调脂药物, 降压药物以及降糖药物对炎症性肠病有潜在的预防及治疗作用。论文阐述了炎症性肠病与传统代谢因素之间的相互作用, 并探讨了不同类别的调脂药, 降压药以及降糖药潜在的对相关人群罹患炎症性肠病的预防作用以及对炎症性肠病患者的治疗作用。

Abstract: In recent years, studies have shown that metabolic drugs such as lipid-regulating drugs, antihypertensive drugs and hypoglycemic drugs have potential preventive and therapeutic effects on inflammatory bowel diseases. The paper elaborates on the interaction between inflammatory bowel disease and traditional metabolic factors, and explores the potential preventive effects of different categories of lipid-lowering drugs, antihypertensive drugs, and hypoglycemic drugs on related populations suffering from inflammatory bowel disease, as well as their therapeutic effects on patients with inflammatory bowel disease.

关键词: 炎症性肠病; 血压; 血脂; 血糖

Keywords: inflammatory bowel disease; blood pressure; blood lipid; blood glucose

DOI: 10.12346/pmr.v5i5.9138

1 引言

炎症性肠病是一组原因不明的终身性的肠道炎症性疾病。主要包括了溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。在发达国家, IBD 发病率稳超 0.3%; 在发展中国家及地区, IBD 发病率逐年上升, 如中国台湾, CD 和 UC 的年度百分比变化分别达 4.0% 及 4.8%。此外, 一项研究表明, IBD 患者的医疗费用是非 IBD 患者的三倍多^[1]。炎症性肠病正成为全球卫生经济的巨大负担。而除了炎症性肠病本身的影响, 欧洲克罗恩病和结肠炎组织提出了关于 IBD 肠外表现的共识指南。其中, IBD 患者发生缺血性心脏病和脑血管意外的风险略有增加。此外, IBD 与传统代谢因素如血脂、血压和血糖的关系也不可忽视。因此, 为 IBD 患者挑选合适的代谢药物是至关重要的。同时, 也有一些研究显示代谢药物或许对 IBD 的预防及治疗有利。在本综述中, 我们讨论了炎症性肠病与传统代谢因素的关系以及传统代谢药物对炎症性肠病潜在的作用。

2 炎症性肠病与心血管疾病

一项包括了 26,852 名 CD 患者和 50,288 名 UC 患者的荟萃分析对患者进行了 5 年的随访, 结果提示无论是否对高血压、血脂异常和糖尿病等变量进行调整, IBD 患者发生心梗和卒中的风险似乎均高于一般人群。此外, 除了急性心血管事件, 动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化心脏病在 IBD 人群中的发病率似乎也有所升高。一项纳入了 52 名门诊 IBD 患者的病例对照研究通过多变量回归分析表明, IBD 患者出现动脉粥样硬化的风险较对照组高 6.45 倍。但目前仍缺乏确切可靠的证据。

3 炎症性肠病与传统代谢因素的关系

3.1 炎症性肠病与血脂

IBD 与血脂之间存在着密切联系。对 393 名未服用他汀类药物的 IBD 患者进行回顾性分析发现, IBD 患者的

【作者简介】郑禄 (1997-), 男, 中国浙江绍兴人, 硕士, 医师, 从事内科学研究。

【通讯作者】夏婷婷 (1984-), 女, 中国江苏苏州人, 博士, 副主任医师, 从事内科学研究。

HDL-C水平偏低,而LDL-C水平偏高。此外,纳入了197例IBD患者的横断面研究发现IBD人群的LPL水平升高,ApoC3水平降低。IBD患者的血脂异常可能受全身炎症和相关药物的双重影响。有前瞻性队列研究表明接受了为期10周的系统治疗后的IBD患者出现了不同程度的血脂变化,其中,泼尼松和托法替尼显著提高了血脂水平,而其他药物治疗法则没有显著变化。然而另一项回顾性队列研究表明接受免疫调节剂、氨基水杨酸盐或皮质类固醇药物治疗的新发IBD患者发生高脂血症的风险明显低于未接受此类药物治疗的患者。这似乎是矛盾的,IBD的新发与否以及IBD药物治疗的时期或许对血脂变化有着重要影响。不仅IBD患者易合并血脂异常,血脂异常也可能增加IBD风险。在对芬兰3551名儿童青少年进行为期34年的随访中,共有49例罹患IBD,多变量分析表明,较低的儿童期HDL-C水平与罹患IBD相关。这在UC患者中得到了类似的结论,合并持续血脂异常的UC患者有更严重的疾病活动程度和较差的预后。

3.2 炎症性肠病与血压

目前仅有少量的研究报道了IBD与血压之间的联系,IBD患者患高血压的风险似乎较非IBD患者有所上升,但经过多变量分析后,这种相关性变得不再显著。上皮钠通道的失衡或许是影响IBD患者血压变化的机制之一。已有研究发现UC患者的结肠标本中,上皮钠通道的表达下调。细胞及动物实验也证实了促炎因子对结肠钠通道的抑制作用。尽管如此,我们需要更多的流行病学证据来说明IBD与血压之间的相关性。

3.3 炎症性肠病与血糖

观察性研究发现,IBD患者罹患糖尿病的风险升高,特别是其亚型CD。一项纳入了32例CD患儿及18例UC患儿的观察性研究显示,儿童期IBD患者发生胰岛素抵抗的风险升高^[2]。然而,另一项病例对照研究发现,UC患者更容易合并胰岛素抵抗,而CD患者发生胰岛素抵抗的风险无明显升高。此外,IBD相关的药物影响着血糖变化,如皮质类固醇的使用会导致高血糖的风险显著增加,英夫利昔单抗有望改善患者的胰岛素抵抗,阿达木单抗有潜在的降血糖作用等。但无论如何,IBD患者与高血糖似乎存在某种关联,IBD可能增加罹患糖尿病的风险,糖尿病也会对IBD患者的疾病进展产生影响,这已经在结肠炎小鼠模型中得到了证实。经过饮食诱导的肥胖小鼠再以链脲佐菌素诱导,从而获得糖尿病肥胖小鼠模型,该模型与正常血糖的肥胖小鼠相比有更高的疾病活动程度。不仅如此,一项多中心的病例对照研究通过多变量分析显示,糖尿病会导致使用免疫调节剂的IBD患者的感染风险增加两倍。因此,选择合理的IBD治疗方案、适当监测并控制血糖或许有利于患者对IBD的管理。

4 传统代谢药物对炎症性肠病潜在的作用

4.1 血脂药与炎症性肠病

目前普遍认为他汀类药物,即HMGCR抑制剂,在降低胆固醇,调节内皮功能,改善炎症及免疫调节等方面发挥作用^[3]。而IBD作为一组全身慢性炎症性疾病,或许可以从他汀类药物中获益。一项纳入了7,637例CD患者和15,652例UC患者的大规模的病例对照研究通过多变量回归分析发现,与不使用他汀类药物相比,使用他汀类药物可以降低一般人群罹患CD的风险,但不降低UC的发病风险。然而另一项纳入了13,626例他汀药物使用者与29,812例他汀药物未使用者的病例对照研究通过创建倾向评分匹配队列发现,使用他汀类药物无法显著改变一般人群患IBD的风险。在结肠炎小鼠模型中,辛伐他汀和瑞舒伐他汀显示出了抗炎和抗氧化作用。此外,一项最终纳入了10例CD患者的单中心临床试验显示出了阿托伐他汀良好的抗炎作用^[4]。

除了HMGCR抑制剂,有研究发现处于疾病活动期的UC患者的血清PCSK9水平升高,且PCSK9水平与疾病活动度呈正相关^[5]。动物实验也证实了这一点。2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的结肠炎大鼠体内促炎因子水平如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、细胞间粘附分子-1和单核细胞趋化蛋白-1以及PCSK9水平升高,而结肠内使用PCSK9抑制剂则通过激活Toll样受体/NF- κ B通路来减少促炎因子的分泌。作为新型的降脂药物靶点,PCSK9在炎症性肠病中也表现出潜在的有利作用。

4.2 血压药与炎症性肠病

血管紧张素II通过启动还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、活性氧、核因子- κ B的炎症级联反应来达到促炎作用。IBD患者的结肠活检标本也证实了血管紧张素II的升高。ACEI和ARB类药物或许对IBD有潜在的治疗作用。一项动物实验提供了支持性证据。该实验证实,替米沙坦改善了三硝基苯磺酸诱导的结肠炎大鼠的疾病活动指数,组织病理学评分及组织宏观评估。在分子层面,替米沙坦通过调节结肠炎症、氧化应激和细胞凋亡来改善大鼠的肠道炎症。另外,一项将111例口服ACEI或ARB类药物的IBD患者与未口服该药物的IBD患者按照1:1配对的回顾性队列研究显示,IBD患者在口服ACEI或ARB类药物期间的住院率、手术率及皮质类固醇使用率较低。然而,该研究的治疗组个体在口服药物前后的结局并没有显著异常。我们需要更多的研究来探索血压代谢药物应用于IBD患者的利弊。

4.3 血糖药与炎症性肠病

二甲双胍是常见的降糖药物之一,回顾性队列研究发现,二甲双胍可以降低2型糖尿病患者的IBD发病率^[6]。结肠炎小鼠的动物实验显示出二甲双胍激活抗炎通路的作用。噻唑烷二酮类药物如吡格列酮和罗格列酮,同样也是目前常见的降糖药物之一。研究发现,此类药物与糖尿病患者的IBD发病风险无明显相关。然而一项双盲的临床随机对照试验表

明在持续口服了 12 周 4mg 罗格列酮之后, 轻至中度的活动性 UC 患者得到了改善。由于较少的病例数以及各种混杂因素的偏倚, 仍需对噻唑烷二酮类药物进行更深入的探索。此外, DDP-4 抑制剂如利格列汀等药物也获得了矛盾的结论。一项共纳入 552,413 例糖尿病患者的多中心前瞻性队列研究发现, DDP4 抑制剂增加了糖尿病患者的 IBD 风险, 且风险比在三至四年后达到最高 (HR, 2.90, 95% 置信区间为 1.31~6.41)。另外一项前瞻性队列研究表明, DDP4 抑制剂短期内 (1.09~1.69 年) 不会增加糖尿病患者的 IBD 风险。然而在结肠炎小鼠实验中, 利格列汀通过抑制 IL-6/JAK2/STAT3、HMGB1/RAGE/NF- κ B 和 Nrf2/HO-1 三条炎症通路显示了很好的治疗作用。

5 结论及展望

炎症性肠病正成为全球卫生经济的巨大负担, 探索治疗 IBD 的新型、经济的药物是非常有必要的。IBD 与传统代谢因素及心血管疾病关系密切, 代谢性药物显示出了对 IBD 的潜在的预防及治疗作用。然而由于缺乏大样本量的观察性研究, 各种混杂因素的影响, 以及临床随机对照试验的难以开展等问题, 代谢性药物与 IBD 的关联仍难以明确。未来更多的研究应当着力于探索代谢性药物用于预防及治疗 IBD 的药理作用, 代谢途径, 时间剂量效应, 以及可能的不良副

反应等。

参考文献

- [1] Park K T, Ehrlich O G, Allen J I, et al. The Cost of Inflammatory Bowel Disease: An Initiative From the Crohn's & Colitis Foundation[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2019,26(42).
- [2] Chouliaras G, Panayotou I, Margoni D, et al. Circulating leptin and adiponectin and their relation to glucose metabolism in children with Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Pediatric Research*, 2013,74(4):420-426.
- [3] Wang C Y, Liu P Y, Liao J K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2008,14(1):37-44.
- [4] Grip O, Janciauskiene S, Bredberg A. Use of atorvastatin as an anti-inflammatory treatment in Crohn's disease[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2010,155(7):1085-1092.
- [5] Marinelli C. et al. Serum Levels of PCSK9 Are Increased in Patients With Active Ulcerative Colitis Representing a Potential Biomarker of Disease Activity: A Cross-sectional Study[J]. *J Clin Gastroenterol* 2022,5(6):787-793.
- [6] Tseng C H. Metformin Use Is Associated with a Lower Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *J Crohns Colitis*, 2021(15): 64-73.