

沙利度胺治疗炎症性肠病的不良反应分析

彭翔 邝敏 张敏 何欢 张媛琪 陈俊榕 苏明丽 高翔 胡品津

【摘要】 目的 分析炎症性肠病患者中应用沙利度胺的药物不良反应 (ADR)。**方法** 随访 102 例服用沙利度胺的炎症性肠病患者所有 ADR, 并分析其种类、程度、发生时间及神经毒性剂量关系。**结果** 102 例患者服用沙利度胺的疗程 18 (8~36) 个月, 实际用药剂量为 50 (25~125) mg/d。沙利度胺累积剂量克罗恩病患者为 27 (6~54) g, 溃疡性结肠炎患者为 18 (12~36) g。102 例患者中有 79 例出现 ADR, 位居前 3 位的依次为嗜睡 52.94% (54/102)、手足麻木 36.27% (37/102) 和便秘 30.39% (31/102), 其中 60.75% (48/79) 为轻度, 16.45% (13/79) 因 ADR 停药。出现外周神经不良反应与未出现患者在服用沙利度胺最大剂量上无明显差异 ($P>0.05$), 而与累积剂量相关 ($P<0.05$)。**结论** 沙利度胺在炎症性肠病治疗过程中 ADR 发生率高, 但大多数为轻度, 且 ADR 在停药后可逆转, 可在密切监测下安全用药。

【关键词】 沙利度胺; 炎症性肠病; 药物不良反应

Analysis of adverse drug reactions of thalidomide in treatment of inflammatory bowel disease Peng Xiang, Zhi Min, Zhang Min, He Huan, Zhang Yuanqi, Chen Junrong, Su Mingli, Gao Xiang, Hu Pinjin. Department of Gastroenterology, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China

Corresponding author, Zhi Min, E-mail: Merryzhi@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the adverse drug reactions (ADR) of thalidomide in the treatment of inflammatory bowel disease. **Methods** All ADR in patients with inflammatory bowel disease were collected after thalidomide treatment during follow-up. The type, severity, time of incidence and the neurotoxicity-dosage relationship were investigated. **Results** One hundred and two patients were treated with thalidomide. The mean duration of thalidomide treatment was 18 (8-36) months. The mean actual drug dose was 50 (25-125) mg per day. The cumulative dose of thalidomide was 27 (6-54) g in patients with Crohn's disease, and 18 (12-36) g in those with ulcerative colitis. In total, 79 of 102 cases presented with ADR. The most common ADR were somnolence 52.94% (54/102), limb numbness 36.27% (37/102) and constipation 30.39% (31/102). In total, 60.75% (48/79) of patients had mild ADR and 16.45% (13/79) discontinued the use of medication due to the incidence of ADR. The maximal dosage of thalidomide did not significantly differ between patients with and without neuropathy ($P>0.05$), whereas it was correlated with the cumulative dose ($P<0.05$). **Conclusions** The incidence of ADR of thalidomide in treating inflammatory bowel disease is high. A majority of ADR are mild and can be restored after terminating the use of thalidomide. Thalidomide administration is a safe therapy of inflammatory bowel disease under close monitoring.

【Key words】 Thalidomide; Inflammatory bowel disease; Adverse drug reaction

沙利度胺的化学名称为 α -酞胺哌啶酮, 是一种合成性谷氨酸衍生物, 上世纪 50 年代因其镇静及镇吐作用被广泛应用于失眠及妊娠, 后出现海豹儿畸形事件而退出市场。但是沙利度胺的药理作用是非常广泛的, 除了对神经系统具有镇静作用, 研

究人员还将其用于皮肤病、风湿疾病以及癌症的治疗研究。新近研究显示, 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。沙利度胺及其衍生物的免疫调节主要是通过抑制 TNF- α 、NF- κ B 发挥作用。国内外已有研究将其应

用于难治性克罗恩病的治疗，显示其在诱导和维持难治性克罗恩病的缓解方面均有一定疗效。但在治疗过程中，其用药安全性及药物不良反应(ADR)也应受到关注。本研究旨在分析炎症性肠病患者应用沙利度胺的相关 ADR，为临床安全用药提供指导。

对象与方法

一、研究对象

2012 年 11 月至 2015 年 2 月在中山大学附属第六医院炎症性肠病中心确诊、规律随访的使用沙利度胺的炎症性肠病患者 102 例。入选标准：根据患者症状、体征、影像学、内镜、病理及手术等确诊为炎症性肠病。患者首次服用沙利度胺剂量从 25 mg/d 逐渐增加至 150 mg/d，且服用沙利度胺时间 ≥1 个月。

二、研究方法

收集患者性别、年龄、手术史、联合用药情况，记录沙利度胺使用剂量、疗程，通过门诊随访及电话随访等方式记录患者用药过程中所有发生的 ADR，评估 ADR 种类、程度、发生时间及神经药物毒性与剂量关系。药物不良反应定义为用药期间出现的药物对患者造成的损害，包括患者自己感知的不适及监测化验指标异常，并除外用药前已有的

表 1 102 例炎症性肠病既往药物使用情况 例						
疾 病	例数	硫唑嘌呤	甲氨蝶呤	英夫利昔	环孢素	糖皮质激素
克罗恩病	98	62	7	2	1	69
UC	4	0	0	0	2	4

二、102 例炎症性肠病患者 ADR 情况

大多数患者出现两个及两个系统以上的不良反应，位居前 3 位的 ADR 依次为嗜睡 52.94% (54/102)、手足麻木 36.27% (37/102) 和便秘 30.39% (31/102)，其他依次为皮炎 (21 例)、记忆力下降 (18 例)、脱发 (13 例)、眩晕 (9 例)、水肿 (9 例)、躁动 (8 例)。此外沙利度胺治疗过程中出现的可疑 ADR 还有血栓形成、白细胞减少、食欲下降等。

三、102 例炎症性肠病患者 ADR 程度

102 例患者中 60.75% (48/79) 为轻度，可耐受，未对用药剂量及疗程造成影响；中度占 22.78% (18/79)，包括便秘 6 例、手足麻木 4 例、嗜睡 3 例、记忆力下降 2 例、躁动 2 例、皮炎 1 例；重度占 16.45% (13/79)，包括手足麻木 5 例、便秘 4 例、皮炎 1 例、肝功能异常 1 例、深静

脉血栓 1 例，记忆力下降 1 例，最终导致沙利度胺停药。出现重度 ADR 的 13 例患者均为克罗恩病患者，停药后相关 ADR 得到一定程度缓解。

三、统计学处理

应用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布计量资料以中位数 (范围) 表示，比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、102 例炎症性肠病患者一般资料

102 例患者中男 76 例、女 26 例；98 例为克罗恩病 (66 例为回结肠型，18 例为小肠型，14 例为结肠型) 患者，5 例为溃疡性结肠炎 (UC) 患者 (均为全结肠型)，发病年龄为 (34.59 ± 12.72) 岁，服用沙利度胺疗程为 18 (8 ~ 36) 个月。12 例患者既往有肠道手术史，既往其他免疫抑制剂使用率 70.59% (72/102)，激素治疗率 71.57% (73/102)，见表 1。

沙利度胺目标剂量 100 ~ 150 mg/d，实际用药剂量 50 (25 ~ 125) mg/d。沙利度胺累积剂量克罗恩病患者为 27 (6 ~ 54) g，而 UC 患者为 18 (12 ~ 36) g。102 例患者中共有 79 例出现 ADR，发生率为 77.45%，其中 13 例患者因 ADR 而停药。

四、102 例炎症性肠病患者 ADR 出现时间

大部分患者 ADR 出现在服用沙利度胺后的半年内，发生率位居前 3 位的 ADR 发生时间分别为嗜睡 0.3 (0.2 ~ 0.4) 个月、手足麻木 5.5 (3.5 ~ 8.0) 个月、便秘 0.5 (0.3 ~ 1.0) 个月。

五、102 例炎症性肠病患者神经毒性的剂量-效应关系

在 102 例炎症性肠病患者中共有 37 例出现手足麻木，部分伴有末梢感觉障碍，考虑与沙利度胺的神经毒性相关。患者出现手足麻木等外周神经不良反应的沙利度胺剂量为 30 (18 ~ 54) g。出现外周神经不良反应与未出现患者在服用沙利度胺最大剂量上无明显差异 [75 (50 ~ 125) vs. 50 (25 ~

100) g/d, $P > 0.05$], 而与累积剂量相关 [30 (18~54) *vs.* 15 (6~30) g, $P < 0.05$]。

讨 论

沙利度胺是 20 世纪 50 年代欧洲推出的一种镇静、止吐剂, 为一种合成性谷氨酸衍生物, 被称为 α -酞胺哌啶酮。随后, 因其致畸作用及神经毒性等副作用而下市。以色列皮肤专家 Sheskin (1965 年) 偶然间发现沙利度胺对于麻风结节红斑 (ENL) 有良好疗效。1998 年, FDA 批准沙利度胺用于 EN 的治疗, 随后的研究显示由于其抗血管生成及免疫调节作用, 而被用于治疗恶性肿瘤、风湿结缔组织疾病^[1]。近期研究发现, 沙利度胺在治疗难治性炎症性肠病中有重要作用^[2-3]。因此在我们的研究当中, 主要探讨沙利度胺在治疗炎症性肠病中需要警惕的不良反应。

本研究纳入患者均确诊为炎症性肠病患者, 其中大部分为难治性克罗恩病, 在服用沙利度胺前曾接受过多种免疫抑制治疗, 并曾予激素诱导缓解, 因药物不能维持或不良反应而开始服用沙利度胺。因此, 近些年来沙利度胺治疗炎症性肠病的相关研究主要集中在炎症性肠病领域^[4]。与其他免疫系统领域, 如白塞病、SLE 等中的应用相比, 沙利度胺在炎症性肠病中的应用起步较晚, 使用时间短, 国内鲜见报道。在肿瘤患者中应用沙利度胺出现血栓栓塞的发生率列为第二位, 但在我们 102 例患者中仅出现 1 例, 考虑与肿瘤本身高凝倾向有关^[5-6]。Lazzerini 等^[7]对炎症性肠病的研究中最常见的 ADR 为外周神经炎, 而我们研究中为第 2 位。其他常见的不良反应为皮炎、便秘。其他少见的不良反应包括高血压、眩晕、躁动、幻觉、白细胞减少等亦有报道^[8-9]。本研究位居前 5 位的 ADR 依次为嗜睡、手足麻木、便秘、皮炎、记忆力下降, 与其他研究基本相符。

本研究中虽然高达 77.45% (79/102) 的患者出现沙利度胺相关 ADR, 但多为轻度。导致停药 of ADR 包括手足麻木、便秘、皮炎、肝功能异常、深静脉血栓, 记忆力下降, 停药后均有好转。在国内外其他研究报道中, 外周神经炎为导致沙利度胺停药的主要原因, 其多因为肌电图异常且不良反应呈进行性发展。本研究中因外周神经炎停药的 1 例患者, 停药后手足麻木症状未继续进展, 这也与其他研究结果相似。我们研究亦显示, 服用沙利度胺累积剂量可能与其出现外周神经炎相关。由此可

见, 周围神经炎可能是影响沙利度胺长期治疗的主要因素。在沙利度胺治疗 IBD 的相关研究中, 周围神经炎出现的中位时间为 5.5 个月, 与其他研究基本一致^[4]。

综上所述, 沙利度胺在炎症性肠病治疗过程中 ADR 发生率高, 但大多数为轻度, 且 ADR 在停药后可逆转, 可在密切监测下安全用药。

参 考 文 献

- [1] Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25 (5): 557-567.
- [2] Lazzerini M, Martelossi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 310 (20): 2164-2173.
- [3] Felipez LM, Gokhale R, Tierney MP, Kirschner B. Thalidomide use and outcomes in pediatric patients with Crohn disease refractory to infliximab and adalimumab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54 (1): 28-33.
- [4] Sabate JM, Villarejo J, Lemann M, Bonnet J, Allez M, Modigliani R. An open-label study of thalidomide of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16 (6): 117-1124.
- [5] Priolo T, Lamba LD, Giribaldi G, De Negri E, Grosso P, De Grandis E, Veneselli E, Buoncompagni A, Viola S, Alpighiani MG, Gandullia P, Calevo MG. Childhood thalidomide neuropathy: a clinical and neurophysiologic study. *Pediatr Neurol*, 2008, 38 (3): 196-199.
- [6] 黄涛, 李芳玲, 贺今, 林晓英. 沙利度胺联合司坦唑醇治疗中低危骨髓增生异常综合征疗效观察. *新医学*, 2009, 40 (1): 24-26.
- [7] Lazzerini M, Martelossi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, Ventura A. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25 (4): 419-427.
- [8] Zheng CF, Xu JH, Huang Y, Leung YK. Treatment of pediatric refractory Crohn's disease with thalidomide. *World J Gastroenterol*, 2011, 17 (10): 1286-1291.
- [9] Deng X, Zhang J, Huang F, Huang F. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept. *Rheumatol Int*, 2013, 33 (6): 1409-1413.

(收稿日期: 2016-09-06)

(本文编辑: 杨江瑜)