

# 舒林酸治疗家族性腺瘤性息肉病患者结直肠腺瘤的长期疗效观察

李 军, 吕愈敏, 顾 芳, 李传凤, 张耀朋

## Long-term Effects of Sulindac on Familial Adenomatous Poliposis

LI Jun, LV Yur-min, GU Fang, LI Chuan-feng, ZHANG Yao-peng

Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

**Abstract Objective** To evaluate the long-term effect of sulindac in attempting to maintain the regression of colorectal adenomas and changing of pathology of familial adenomatous polyposis (FAP) patients.

**Methods** FAP patients who were diagnosed by family history and colonoscopy were treated with sulindac 400mg per day. The patients received colonoscopy examination regularly to assess number of polyps. Biopsies of remnant polyps were obtained. The type and dysplasia grade of biopsies were evaluated and compared with baseline. **Results** Eighteen patients of FAP received sulindac. The average age was (37.4 ± 9.8) years old. The average period of treatment was (65.3 ± 31.6) months. Compared with baseline, the average number of polyps reduced significantly at last follow-up ( $P < 0.01$ ). There were totally 200 adenoma biopsies obtained before the treatment. Among them, 86.5 % were tubular, while 13.0 % were tubulovillous adenoma and 0.5 % was villous adenoma. The dysplasia of grade , and were 40.0 %, 43.5 % and 11.5 %, respectively. After sulindac treatment, there were totaly 133 adenoma biopsies obtained. 97.7 % of adenoma biopsies were tubular adenoma, while 2.3 % were tubulovillous adenoma. There was significant difference compared with baseline ( $P < 0.01$ ). The dysplasia of grade , and were 48.9 %, 48.1 % and 3.0 % respectively, which had significant difference with baseline ( $P < 0.01$ ). However, 1 patient who took sulindac 100 mg/d by himself developed colonic cancer. **Conclusion** Long-term use of sulindac seems to be effective in maintaining the regression of colorectal adenoma of FAP patients and reducing dysplasia grade and tubulovillous adenoma of retained colorectal adenoma. These effects are associated with dosage. However, the effect of sulindac to regress the adenoma seems to be uncompleted. FAP patients who take sulindac need to receive colonoscopy regularly to find colorectal cancer.

**Key words**: Familial Adenomatous Polyposis; Sulindac; Chemoprevention

**摘 要**:目的 观察长期服用舒林酸对家族性腺瘤性息肉病(FAP)患者结直肠腺瘤消退的作用以及对结直肠中残存腺瘤组织病理学表现的影响。方法 根据家族史和结肠镜检确诊 FAP 患者,经患者同意后每天口服舒林酸 400 mg。患者定期复查结肠镜评价疗效,对残存息肉进行活检病理组织学检查。结果 18 例 FAP 患者接受舒林酸长期治疗,平均维持治疗时间为(65.3 ± 31.6)月。最后一次复查时息肉数目均较治疗前明显减少( $P = 0.02$ )。舒林酸治疗前 FAP 患者结直肠腺瘤活检标本中,管状腺瘤占活检腺瘤总数的86.5%,绒毛管状腺瘤占13.0%,绒毛状腺瘤占0.5%。异型程度为 级、级、级的腺瘤分别占40.0%、43.5%和11.5%。治疗后获得的腺瘤标本中,管状腺瘤占活检腺瘤总数的97.7%,绒毛管状腺瘤占2.3%。与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。异型程度为 级、级、级的腺瘤分别占48.9%、48.1%和3.0%,与治疗前相比异型程度显著下降( $P < 0.01$ )。但是,有1名患者自行将舒林酸减至每天 100 mg,一年后发生结肠癌。结论 舒林酸长期维持治疗可使家族性腺瘤性息肉病患者结直肠腺瘤保持长期显著消退状态,结直肠残存腺瘤异型程度下降,绒毛管状腺瘤减少。但是腺瘤消退与维持剂量有关,剂量过小无效,而且舒林酸对腺瘤的消退作用是不完全的,患者仍需定期复查肠镜,早期发现结肠癌。

**关键词**:家族性腺瘤性息肉病;舒林酸;化学预防

收稿日期:2007-11-22;修回日期:2008-03-18  
作者单位:100083 北京大学第三医院消化科  
作者简介:李军(1974-),女,博士,主治医师,主要从事肠道疾病的研究

中图分类号:R735.3<sup>+</sup>5;R735.3<sup>+</sup>7 文献  
标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)12-  
0888-04

0 引言

本课题组在以往的研究中证实舒林酸可以使家族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous poliposis, FAP) 患者结直肠腺瘤消退, 并且需要长期用药来维持疗效, 患者服用舒林酸的剂量需个体化<sup>[1]</sup>。但是其预防结肠癌变发生的疗效和机制仍需深入研究。本文进一步观察了长期服用舒林酸的 FAP 患者其结直肠腺瘤的消退情况、以及药物的安全性、并对结直肠残存腺瘤组织进行病理分析。

1 资料和方法

1.1 研究对象

1997 年 7 月以后在我科就诊的 FAP 患者, 经充分告知后同意服用舒林酸者纳入本研究。具体入选标准<sup>[1]</sup>为: 结肠息肉数目超过 100 个, 病理活检证实为腺瘤者, 而无论有无家族史。目前无癌变不愿手术, 或者行回肠直肠吻合术 (IRA) 术后 3 年以上保留直肠黏膜中息肉再发的 FAP 患者。排除标准<sup>[1]</sup>为: 年龄 < 15 岁或 > 75 岁; 有严重心、肝、肾功能障碍、凝血机制障碍、血液系统疾病、活动性消化性溃疡或胃肠出血史; 阿司匹林过敏; 妊娠或哺乳期妇女; 患有其他脏器恶性肿瘤者; 不能依从者等。

1.2 研究方法

符合入选标准的患者签署知情同意后, 开始每天服用舒林酸 400 mg (200 mg/Bid)。开始服药后每 3 月复查一次肠镜, 一年后每 6 ~ 12 月随访一次。肠镜固定由一人操作, 另一人计数, 并标明最大息肉。活检组织用 10 % 福尔马林固定, 石蜡包埋切片, HE 染色。根据 Jass 标准进行腺瘤分级。

如果连续两次复查, 药物无效或疾病进展, 或者出现严重的不良反应或并发症, 或者患者依从性差, 则考虑中止。

1.3 统计学方法

数据用  $\bar{x} \pm s$  (计量资料) 或百分率 (计数资料) 表示。药物对息肉数目的影响用 ANOVA 检验评价, 活检标本腺瘤的组织学分型和异型增生程度用独立样本非参数检验进行评价。使用 SPSS 10.0 软件进行数据分析。  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

从 1997 年 7 月开始, 共有 22 例 FAP 患者纳入本研究, 开始服用舒林酸。在研究中, 有 3 例患者 (男 1 例, 女 2 例) 属同一家族, 拒绝复查退出本研究, 另 1 例男性患者因发生壶腹癌而退出研究。因此在总结舒林酸对 FAP 患者结直肠息肉的疗效时,

未纳入这 4 例患者的数据。但在进行安全性分析时, 纳入这 4 例患者的数据。

截止到 2007 年 4 月, 有 18 例 FAP 患者接受舒林酸长期治疗, 其中男 10 例, 女 8 例, 平均年龄 (37.4  $\pm$  9.8) 岁 (24 ~ 55 岁)。平均维持治疗时间为 (65.3  $\pm$  31.6) 月 (5 ~ 108 月)。其中 3 人接受 IRA 手术, 男 2 例, 女 1 例, 平均年龄 (41.0  $\pm$  11.5) 岁 (32 ~ 54 岁), 平均维持治疗时间为 (91.7  $\pm$  12.1) 月 (78 ~ 101 月)。15 人未接受手术治疗: 男 8 例, 女 7 例, 平均年龄 (36.7  $\pm$  9.8) 岁 (24 ~ 55 岁)。平均维持治疗时间为 (60.0  $\pm$  32.0) 月 (5 ~ 108 月)。

2.2 舒林酸对 FAP 患者结直肠息肉消退作用的临床疗效

所有服用舒林酸的 FAP 患者, 在最后一次复查时息肉数目均较治疗前明显减少 (从治疗前 672  $\pm$  667 个降至 58  $\pm$  51 个,  $P = 0.02$ )。未接受手术治疗者, 治疗前结直肠息肉数目为 (783  $\pm$  676) 个, 最后一次复查时为 (66  $\pm$  53) 个, 与治疗前相比, 差异有统计学意义 ( $P = 0.001$ )。IRA 术后者, 治疗前结直肠息肉数目为 (112  $\pm$  163) 个, 最后一次复查时为 20 个, 有所下降 (因例数少, 未进行统计学分析)。

2.3 舒林酸对 FAP 结直肠残存腺瘤组织学表现的影响

舒林酸对不同类型结直肠残存腺瘤的影响, 见表 1; 对异型程度的影响, 见表 2。

表 1 舒林酸对结直肠残存腺瘤类型的影响<sup>a</sup> (n, %)

Tab 1 The effect of sulindac to the histology of retained colorectal adenoma<sup>a</sup> (n, %)

Histological type	Before treatment	After treatment
Tubular adenoma	173 (86.5)	130 (99.7)
Tubulovillous adenoma	26 (13.0)	3 (2.3)
Villous adenoma	1 (0.5)	0
Total	200	133

a: There was significant difference compared with baseline ( $P < 0.01$ )

表 2 舒林酸对结直肠残存腺瘤异型程度的影响<sup>a</sup> (n, %)

Tab 2 The effect of sulindac to the dysplasia of retained colorectal adenoma<sup>a</sup> (n, %)

Dysplastic Grade	Before treatment	After treatment
	80 (40.0)	65 (48.9)
	87 (43.5)	64 (48.1)
	33 (13.5)	4 (3.0)
Total	200	133

a: There was significant difference compared with baseline ( $P < 0.01$ )

## 2.4 不良反应和依从性

服药期间有 1 例患者自行将舒林酸减至每天 100 mg,一年后发生结肠癌。另 1 例患者在服药期间发现壶腹癌,考虑与患者存在十二指肠息肉有关,与服用舒林酸无关。

其他不良反应的报告很少,有 3 例(16.7%)患者在服药期间出现结肠黏膜散在多发小糜烂,但不影响患者继续服药,1 例患者初始服用舒林酸时有轻微的上腹部不适,继续服药过程中症状消失。维持治疗过程中 1 例患者出现上腹部不适、烧心、反酸,加用胃黏膜保护剂后症状消失。另有 2 例患者在服药期间曾出现过一过性血 BUN 轻度升高,但尿常规及血肌酐均正常,考虑血 BUN 升高与服用舒林酸无关。研究期间未见胃肠道出血、严重的过敏反应及肝肾功能严重损害。患者对该药的依从性很好。

## 3 讨论

家族性腺瘤型息肉病是一种常染色体显性遗传病,外显率为 95%,约 1/3 的患者没有家族史,为自发性突变基因形成的新病例。其表现为大肠内出现很多的腺瘤,一般规定以 100 个为本病与多发性腺瘤的分界线。出现息肉的平均年龄为 15 岁,20 岁后有大量的息肉出现,以远侧大肠为多。本病的主要危险是癌变,确诊结直肠癌的平均年龄为 39 岁,比一般人群早 15~20 年,至 44 岁时 50%~60% 有癌变,70 岁时几乎 100% 癌变。癌变往往为多中心的,患者死亡的平均年龄为 42 岁。目前的观点认为 APC 基因突变是导致 FAP 发生的原因。

结肠切除术是 FAP 患者的推荐治疗方法,但是,由于术后并发症的发生以及对患者生活质量的影响导致部分患者不愿进行手术,并且残余直肠内仍有发生直肠癌的可能,据估计,50 岁时直肠癌的累积发生危险为 10%,60 岁时为 29%<sup>[2]</sup>。因此需要研究新的方法来辅助治疗 FAP,预防结直肠癌的发生。

1983 年, Waddell 等发现舒林酸能使 FAP 患者结肠内的腺瘤消退,进一步的研究证实了舒林酸的这一作用,并提示应长期用药才能维持疗效<sup>[3-4]</sup>。但是长期维持治疗的剂量、疗效以及安全性至今尚无定论。

我科从 1997 年开始观察舒林酸对遗传性肿瘤性大肠息肉病大肠息肉的消退作用。发现 FAP 患者服用舒林酸 3 月开始起效,无论是否接受过 IRA 术,在服用舒林酸 12 月后全部患者息肉均明显消退。右半结肠腺瘤消退的效果优于左半结肠。在维

持治疗期间,患者肠道内息肉的数目基本稳定在原有消退的水平。少量残留腺瘤大小亦较用药前有明显减小<sup>[1,5]</sup>。本课题组对此进行进一步观察,发现在平均服药时间达到(65.3 ± 31.6)月(5~108 月)时,舒林酸仍然对 FAP 患者的结直肠腺瘤的数目具有明显的消退作用,这与 Cruz-Correa 等<sup>[6]</sup>的研究结果相符。

同时,本研究进一步证实舒林酸可以影响 FAP 患者结直肠腺瘤的类型。在服用舒林酸后,管状腺瘤所占的比例增加,而绒毛管状腺瘤的比例下降。与服药前相比,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。同时,舒林酸可以使结直肠腺瘤组织的异型程度下降,降低绒毛管状腺瘤的比例,减少异型程度高的腺瘤,可能是其预防癌变机制的一部分。这一结果与 Winde 等人<sup>[7]</sup>,以及 Cruz-Correa 等<sup>[6]</sup>的结果相符。

舒林酸能使 FAP 患者结直肠腺瘤消退的机制尚不完全清楚。本课题组在对舒林酸的作用机制研究中发现舒林酸不是通过抑制细胞增殖,而是通过抑制 Bcl-2 在结肠腺瘤细胞中的表达,增加腺瘤细胞凋亡使腺瘤消退<sup>[5]</sup>。舒林酸作为一种非甾体类消炎药,具有抑制环氧合酶-2(COX-2)活性的作用。而 COX-2 在结直肠肿瘤的发生发展中起重要作用<sup>[8]</sup>。本课题组研究显示,特异性 COX-2 抑制剂和舒林酸同样具有抑制 DMH 诱导的大鼠结肠畸变隐窝灶(aberrant crypt foci, ACF)形成的作用。提示对 COX-2 活性的抑制作用是舒林酸预防肿瘤的重要机制<sup>[9]</sup>。另有研究证实,舒林酸是 PPAR 的配体,本课题组研究显示,舒林酸与 PPAR 激动剂作用相同,均可抑制结肠癌细胞增殖、促进凋亡;两者作用可被 PPAR 拮抗剂拮抗,说明舒林酸的作用与激活 PPAR 有关<sup>[10]</sup>。动物试验也证实舒林酸通过 PPAR 途径抑制大鼠结肠肿瘤的形成(待发表)。还有研究证实与 p38 MAPK<sup>[11]</sup>、F- B、c-myc、p53<sup>[12]</sup>、beta-catenin<sup>[13]</sup>等有关。但仍需进行深入研究。

值得注意的是,1 例患者在将舒林酸减量后发生结肠癌,提示腺瘤的消退作用与舒林酸的剂量有关,剂量过小导致药物浓度下降,作用消失,不足以抑制腺瘤的发生发展,从而导致腺瘤复发、癌变。进一步提示舒林酸对腺瘤的抑制作用是暂时的,可逆的。同时提醒医生对于服用舒林酸的患者仍应进行定期肠镜检查,早期发现癌变,及早治疗。

由于大部分舒林酸的活性成分聚集在肠道中,因此舒林酸对全身的副作用相对较少。本研究中最常见的不良反应是结肠黏膜散在少量小糜烂。但不影响患者继续用药。本研究没有见到严重的不良

反应,如胃肠道出血、穿孔、严重的过敏或肝肾功能损害。提示长期维持使用舒林酸是安全的。

因此,舒林酸长期维持治疗可使家族性腺瘤性息肉病患者结肠残存腺瘤数目、异型程度下降,绒毛管状腺瘤的比例下降,可能具有延缓或预防结肠癌发生的作用。目前为止舒林酸还不足以取代手术,患者仍需定期复查肠镜,但可作为手术治疗的有益补充,这一点与国外作者的观点一致<sup>[14]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] 李军,吕愈敏,顾芳,等.舒林酸长期治疗家族性腺瘤性息肉病的临床研究[J].中华消化杂志,2005,25(3):153-156.
- [2] Nugent KP, Phillips RK. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: A cause for concern. [J]. Br J Surg, 1992,79(11):1204-1206.
- [3] Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis [J]. Gastroenterology, 1991,101(3):635-639.
- [4] Gardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis[J]. N Engl J Med, 1993,328(18):1313-1316.
- [5] 安燕芳,吕愈敏,叶嗣懋.舒林酸对家族性腺瘤性息肉病的疗效及作用机制的探讨[J].中华消化杂志,2000,20(4):243-245.
- [6] Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study[J]. Gastroenterology, 2002,122(3):

641-645.

- [7] Winde G, Schmid KW, Schlegel W, et al. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of a low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months[J]. Dis Colon Rectum, 1995,38(8):813-830.
- [8] Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis[J]. Biochim Biophys Acta, 2000,1470(2):M69-M78.
- [9] 李军,吕愈敏,金珠,等.塞来昔布对二甲胍诱导的大鼠畸变隐窝灶的预防作用[J].中华消化杂志,2004,24(3):151-153.
- [10] 李传凤,吕愈敏,倪菊华,等.体外过氧化物酶体增殖物激活受体在舒林酸抗结肠肿瘤机制中的作用[J].北京大学学报·医学版,2007,39(1):72-76.
- [11] Lim SJ, Lee YJ, Lee E. p38MAPK inhibitor SB203580 sensitizes human SNU-C4 colon cancer cells to exsulind-induced apoptosis[J]. Oncol Rep, 2006,16(5):1131-1135.
- [12] Nagamine M, Okumura T, Tanno S, et al. PPAR gamma ligand-induced apoptosis through a p53-dependent mechanism in human gastric cancer cells[J]. Cancer Sci, 2003,94(4):338-343.
- [13] Koornstra JJ, Rijcken FE, Oldenhuis CN, et al. Sulindac inhibits beta-catenin expression in normal-appearing colon of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and familial adenomatous polyposis patients [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005,14(7):1608-1612.
- [14] Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis [J]. Am J Gastroenterol, 2006,101(2):385-398.

[编辑:贺文;校对:周永红]

(上接第 887 页)

#### 参考文献:

- [1] 谢虹.子宫内膜癌发病相关因素的分析[J].临床和实验医学杂志,2007,6(2):108-109.
- [2] Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Haras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues [J]. Hum Pathol, 1990,21(6):607-612.
- [3] Ohno M, Nakamura T, Kunimoto Y, et al. Lymphogenesis correlates with expression of vascular endothelial growth factor-C in colorectal cancer [J]. Oncol Rep, 2003,10(4):939-943.
- [4] Staker SA, Achen MG, Jussila L, et al. Lymphangiogenesis and cancer metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2002,2(8):573-578.
- [5] Achen M G, Jeltsch M, Kukk E, et al. Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4) [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998,95(2):548-553.
- [6] Stacker S A, Caesar C, Baldwin M E, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics [J]. Nat Med, 2001,7(2):186-191.
- [7] Onogawa S, Kitadai Y, Taknaka S, et al. Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma [J]. Cancer Sci, 2004,95(1):32-39.
- [8] Niki T, Iba S, Tokunou M, et al. Expression of vascular endo-

thelial growth factors A, B, C, and D and their relationships to lymph node status in lung adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2000,6(6):2431-2439.

- [9] O-charoenrat P, Rhys-Evans P, Eccles SA. Expression of vascular endothelial growth factor family members in head and neck squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis[J]. Cancer, 2001,92(3):556-568.
- [10] 何建军,任予,王柯.乳腺癌周微淋巴管密度与腋淋巴结转移的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2007,17(5):551-557.
- [11] 方义湖,黄琼,邓红,等.微淋巴管和微血管密度对结肠癌的预后意义[J].临床与实验病理学杂志,2007,23(1):17-20.
- [12] Marc P, Pusztaszeri, Walter Seelentag, et al. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Flt-1 in normal human tissues [J]. Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2006,54(4):385-395.
- [13] Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis[J]. Cancer, 2003,98(2):413-423.
- [14] 汤红平,张雅洁,顾莹莹,等.VEGF-C 和 VEGF-D 在乳腺癌中的表达及其作用[J].肿瘤,2006,26(6):551-555.
- [15] 刘宝全,张雅芳,马晶,等.血管内皮生长因子 D 和血管内皮生长因子受体 3 在人结肠癌中的表达及淋巴道转移中的作用[J].解剖学报,2007,38(1):56-61.

[编辑校对:安凤]