

英夫利西单抗治疗炎症性肠病的临床分析

孙 杨, 罗 娟, 李敏丽, 崔 蓉, 刘文斌, 缪应雷

(昆明医科大学第一附属医院消化内科, 云南省消化疾病研究所, 云南 昆明 650032)

[关键词] 炎症性肠病; 英夫利西单抗治疗; 疗效

[中图分类号] R574.62 [文献标识码] A [文章编号] 2095-610X (2015) 02-0147-03

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (crohn's disease, CD)。目前研究认为主要由免疫反应介导, 并与遗传因素、环境因素密切相关。传统的治疗方法包括氨基水杨酸类、皮质激素及免疫调节剂等, 但临床治疗效果欠佳。肿瘤坏死因子 α (tumournecrosisfactor- α , TNF- α) 作为一种重要的促炎症因子和免疫调节因子, 与 IBD 的发病有着密切的关系。昆明医科大学第一附属医院消化内科在云南省开展英夫利西单抗对 IBD 的治疗, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

分析 2014 年 1 月至 12 月在昆明医科大学第一附属医院注射英夫利西单抗治疗 IBD 的 8 例患者档案资料。其中男 7 例, 女 1 例, 年龄最小 20 岁, 最大 47 岁, 平均 (33 ± 10.90) 岁, 瘻管 1 例, 肛周病变 4 例。7 例 CD 患者 (中度 6 例, 重度 1 例), 1 例中度 UC 患者。纳入标准: (1) 符合克罗恩病诊断标准^[1]; (2) 中至重度活动性 IBD, 对糖皮质激素治疗无效或激素依赖者, 和 (或) 免疫抑制剂治疗无效者, 或不能耐受上述药物治疗者; (3) 瘻管性 CD^[2]。

1.2 研究方法

所有患者均在常规治疗 IBD 用药无效时, 在第 0、2、6 周分别给予 5 mg/kg 英夫利西单抗静脉注射诱导治疗, 随后每 8 周给予 5 mg/kg 剂量静脉注射维持治疗。使用英夫利西单抗治疗短期 (<8 周) 及长期 (>8 周) 后分别进行 CDAI 或改良的

Mayo 评分、生化学指标、不良反应的评估。

1.3 观察指标

(1) 瘻道患者瘻道渗液量减少至少 50% 或瘻道闭合认为治疗有效; (2) CD 患者炎症活动程度以 Best CDAI 计算, <150 分为临床缓解, 151~220 分为轻度, 221~450 分为中度, >450 分为重度; (3) 生化学指标: 检测治疗前后白细胞 (WBC)、血小板 (PLT)、血红蛋白 (Hb)、血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP) 水平; (4) 不良反应: 观察患者有无输液反应、感染、脱髓鞘病变和神经系统障碍、心衰、肝肾功能损伤等不良反应。

1.4 统计学分析

全部调查资料采用 Excel 建立数据库、采用 SPSS 统计软件, 数据按照平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组样本间的比较用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状

8 例患者中 1 例 2 次治疗后脱组, 其余患者均完成英夫利西单抗至少 5 次注射治疗。临床症状较治疗前均有明显改善。

2.2 CD 患者 CDAI 评分

7 例 CD 患者 IFX 治疗 8 周后 CDAI 评分 (207.60 ± 58.11) 较治疗前 (313.52 ± 88.47) 明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。6 例 IFX 治疗 16 周后 CDAI 评分 (125.43 ± 56.06), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 UC 患者

1 例 UC 患者 IFX 治疗前改良的 Mayo 评分为 10 分, IFX 治疗 8 周、16 周后改良的 Mayo 评分分

[作者简介] 孙杨 (1986~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 住院医师, 主要从事消化内科临床工作。

[通讯作者] 缪应雷. E-mail:myldu@sina.com

别为6分及3分. 提示患者临床症状较前显著改善.

2.4 生化学指标

治疗前与使用英夫利西单抗诱导治疗后 8 周、16 周相比 WBC、PLT、HB 水平, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 使用英夫利西单抗诱导治疗 8 周、16 周后 ESR、CRP 水平与治疗前相比均明显降低,

表 1 IBD 患者第 1 次英夫利西治疗前后血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

治疗前后	WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	HB (g/L)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)
治疗前	6.28 \pm 3.32	331.63 \pm 103.15	117.88 \pm 19.65	18.75 \pm 6.80	25.60 \pm 15.45
治疗后 8 周	5.83 \pm 1.33	323.25 \pm 40.05	122.38 \pm 24.35	7.00 \pm 5.45*	3.53 \pm 3.51*
治疗后 16 周	5.91 \pm 1.46	326.81 \pm 38.63	126.53 \pm 22.43	6.34 \pm 4.38*	3.64 \pm 3.49*

与治疗前比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

溃疡性结肠炎和克罗恩病共称炎症性肠病, 均具有自身免疫的失衡. 西方国家发病率 UC 为 $10/10^5 \sim 20/10^5$ [9], CD 为 $5/10^5 \sim 10/10^5$ [10]. 近年来随着生活方式的变化, 我国发病率有逐年升高的趋势.

1998 年, FDA 批准了世界上第 1 个抗肿瘤坏死因子 α (Infliximab, 商品名为类克) 在美国上市, 用于治疗类风湿关节炎和克罗恩病. 它是 1 种人工合成的抗 TNF- α 单克隆抗体, 由 75% 人源性结构和 25% 鼠源性结构构成, 在体内与 TNF- α 特异性结合, 阻断 TNF- α 介导的炎性反应 [9]. 英夫利西单抗为抗 TNF- α 单抗, 对中重度顽固性 IBD、伴瘘管形成或糖皮质激素治疗无效者, 可有效地维持病情缓解, 促进肠黏膜溃疡愈合及瘘管闭合, 降低 IBD 患者住院时间、手术切除率和复发率 [6,7]. Chey 等对 16 个常规药物治疗无效的重度活动性 UC 患者使用 IFX, 14 人临床、内镜及组织学情况得以改善, 6 人避免了结肠切除术 [8].

本研究中, 在 7 例 CD 患者使用英夫利西单抗诱导治疗后 8 周及 16 周后 CDAI 评分较治疗前明显下降, 提示患者临床症状较前显著改善. 其中 5 例中度活动期患者经 16 周治疗后达到轻度活动期, 1 例重度活动期患者经首次治疗后达到中度活动期. 在后续 IFX 治疗中, 患者的临床症状得到进一步缓解. 在 8 例 IBD 患者生化学指标的研究中, CRP 及 ESR 水平较治疗后明显下降, 且患者临床症状较前均有缓解, 提示上述指标能在一定程度上反映病情活动的变化.

瘘管及肛周病变是 CD 常见的并发症之一, 也是世界公认的难治性病变, 英夫利西单抗的问世,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1.

2.5 不良反应

8 例患者中 1 例出现白细胞减少症, 1 例出现呼吸道感染, 予对症治疗后恢复正常. 未观察到英夫利西单抗输液反应、脱髓鞘病变和神经系统障碍、心衰、肝肾功能损伤等不良反应.

给克罗恩病瘘管的治疗带来曙光. ACCENT II 期临床试验 [9] 证实英夫利西单抗维持治疗能显著延迟瘘管的复发. Taxonera 等 [10] 对 69 例瘘管型 CD 患者接受英夫利西单抗治疗前后的住院和手术情况进行比较, 治疗 1 a 后, 患者的住院率由 62.3% 降至 37.7%, 平均住院天数由 11.5 d/a 降至 6.3 d/a, 手术率由 37.7% 降至 17.4%. 本研究中瘘管 1 例, 肛周病变 4 例, 使用 IFX 维持治疗后 1 例瘘管患者闭合, 余 3 例肛周病变患者临床症状有所改善, 生活质量明显提高. 因此, 笔者认为对传统治疗方案无效者, 早期规律给予英夫利西单抗可很好地控制疾病进展和复发.

尽管很多研究均证实英夫利西单抗对 IBD 患者有确切的疗效, 但其安全性一直受到广泛关注. 其常见的不良反应有: (1) 过敏反应, 有报道在输注英夫利西单抗的过程中会出现过敏反应、延迟的过敏反应 [11], 且多数出现在输液过程中或输液后 2 h 内, 症状包括荨麻疹、呼吸困难和支气管痉挛、喉头水肿、咽部水肿和低血压. 本研究中未出现过敏反应. (2) 感染: 使用英夫利西单抗治疗后最常见的感染为呼吸道和泌尿系感染. 此外, 英夫利西单抗的使用可增加激活潜在结核病的风险 [12]. 本研究中, 有 1 例患者发生呼吸道感染, 经治疗后缓解. 1 例患者出现白细胞减少, 予对症治疗后恢复正常. 8 例患者治疗前均排除潜在或活动期的结核病. (3) 诱发自身免疫疾病: 使用英夫利西单抗可能会诱导自身抗体的形成, 故应警惕药物性狼疮等免疫系统疾病的发生. (4) 癌变: TNF- α 对肿瘤的生长有一定抑制作用, 因此抗 TNF- α 药物是否增加癌变也是大家所关注的焦点, 目前多数研究尚未提供其能够诱发肿瘤的有力证据 [13,14], 可能与随访时间较短有关, 远期

前瞻性随访观察尚在进行中。(5) 其他: 使用英夫利西单抗治疗可导致脱髓鞘性疾病和神经紊乱发病率的上升; 且有加重心力衰竭的风险, 因此心功能Ⅲ、Ⅳ级的患者不推荐使用, 本研究中未发现心力衰竭表现者。

在本次回顾性研究中, 虽提示英夫利西单抗对中重度克罗恩病患者有较好疗效, 但因首次在云南省开始该项治疗技术, 研究过程中存在研究样本量较小、随访时间短, 药物联用等问题, 因而需进一步观察长期、大样本及不同药物联用时英夫利西单抗治疗 IBD 的临床疗效与安全性。

[参考文献]

- [1] 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 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 818 - 831.
- [2] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 英夫利西治疗克罗恩病的推荐方案 [J]. 中华消化杂志, 2011, 31(12): 822 - 824.
- [3] RNNBLOMA A, SAMUELSSON B S M, EKBOM C A. Ulcerative colitis in the county of Uppsala 1945 - 2007: Incidence and clinical characteristics [J]. J Crohns Colitis, 2010, 4(5): 532 - 536.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2): 139 - 145.
- [5] AMANO K. Anti-TNF- α chimeric antibody (infliximab) [J]. Nihon Rinsho, 2007, 65(7): 1 197 - 1 201.
- [6] RUTGEERTS P, VAN ASSCHE G, VERMEIRE S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease—seven years [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(4): 451 - 463.
- [7] Pharmacogenomics in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(3): 421 - 437.
- [8] CHEY W Y. Infliximab for patients with refractory ulcerative colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2001, 7(Suppl 1): s30 - s33.
- [9] SANDS B E, ANDERSON F H, BERNSTEIN C N, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease [J]. N Engl J Med, 2004, 350(9): 876 - 885.
- [10] TAXONERA C, RODRIGO L, CASELLAS F, et al. Infliximab maintenance therapy is associated with decreases in direct resource use in patients with luminal or fistulizing Crohn's disease. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(10): 950 - 956.
- [11] ALLY M R, BETTERIDGE J D, VEERAPPAN G R. Delayed hypersensitivity reaction with infliximab: unusual to occur after initial dose [J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(8): E1592 - 3.
- [12] LICHTENSTEIN G, COHEN R D, FEAGAN B G, et al. Safety of infliximab in Crohn's disease: Data from the 5000-patient TREAT registry [J]. Gastroenterology, 2004, 126(1): A54.
- [13] TURSI A1, ELISEI W2, PICCHIO M3, PENNA A4, et al. Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres [J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(5): 485 - 90.
- [14] HOMMES D W, OLDENBURG B, VAN BODEGRAVEN A A, et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease [J]. Neth J Med, 2006, 64(7): 219 - 229.

(2014 - 12 - 03 收稿)