

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.27.036

英夫利昔单抗辅助治疗克罗恩病伴不全性肠梗阻的临床分析

柳 堤 金士毛 孙 辉 杨怡莎 陆 健

(无锡市第二人民医院消化内科 江苏 无锡 214002)

摘要 目的:评价英夫利昔单抗辅助治疗克罗恩病伴不全性肠梗阻患者中的疗效和安全性。**方法:**选择 22 例克罗恩病伴不全性肠梗阻的患者,将其随机分为英夫利昔单抗治疗组及常规治疗组。常规治疗组患者予禁食或流质饮食、抗感染、补液维持水电平衡等内科常规治疗,并予美沙拉嗪、强的松、硫唑嘌呤长期口服。英夫利昔单抗治疗组在常规治疗的基础上,在治疗第 0、2、6、14、22、30 周给予英夫利昔单抗 5mg/kg。治疗 30 周时,检查和比较 2 组患者治疗前后的血象、肝功能、血沉、C 反应蛋白、记录 CD 疾病活动指数,行肠镜检查评价疗效。并记录治疗期间患者不良反应的发生情况。**结果:**治疗第 30 周末,英夫利昔单抗治疗组的临床总有效率和内镜下总有效率均显著高于常规治疗组 ($P<0.05$);且英夫利昔单抗治疗组血沉和 CRP 水平、CDAI 较第 0 周均显著降低 ($P<0.05$)。治疗期间英夫利昔单抗治疗组无严重不良反应发生。**结论:**在内科常规保守治疗的基础上,给予英夫利昔单抗辅助治疗可显著提高 CD 伴有不全性肠梗阻患者的疗效。

关键词:克罗恩病;不全性肠梗阻;英夫利昔单抗;临床疗效

中图分类号:R574 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)27-5331-03

The Clinical Analysis of Infliximab in Adjuvant Treatment of Crohn's Disease Complicated by Incomplete Intestinal Obstruction

LIU Di, JIN Shi-mao, SUN Hui, YANG Yi-sha, LU Jian

(Dept. of Gastroenterology, Second People's Hospital, Wuxi, Jiangsu, 214002, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy and safety of Infliximab in adjuvant treatment of Crohn's disease complicated by incomplete intestinal obstruction. **Methods:** 22 patients with Crohn's disease complicated with incomplete intestinal obstruction were enrolled, which were divided into 2 groups randomly, named GROUP Infliximab (GI) and GROUP Conserve (GC). Patients in GC were treated with fasting or liquid drinks, anti-inflammation, fluid resuscitation, water, electrolyte and acid-base balancing, and were received long-term oral medicine as mesalazine, prednisone and azathioprine. Patients in GI were treated with the same medicine as patients in GC, but added with Infliximab (5mg/kg) in week 0, 2, 6, 14, 22, 30. Each group was undertaken blood picture, hepatic function, erythrocyte sedimentation rate(ESR), C-reactive protein(CRP), and Crohn's disease activity index(CDAI) was recorded in week 0 and 30. All indexes were compared before and after treatment. All the patients underwent a colonoscopy in week 0 and 30 to evaluate the therapeutic effect. Adverse reactions of medicine were recorded during therapeutic term. **Results:** At the end of 30th week, the total clinical effective rate and endoscopic effective rate in GI were higher than those in GC ($P<0.05$). The level of ESR, CRP and CDAI in GI were decreased significantly than those at week 0 ($P<0.05$). No severe adverse reactions was encountered during all the therapeutic term. **Conclusion:** Based on treating in conventional manner, adjuvant treating with Infliximab can improve the curative effect of Crohn's disease complicated by incomplete intestinal obstruction.

Key words: Crohn's disease; Incomplete intestinal obstruction; Infliximab; Clinical efficacy

Chinese Library Classification: R574 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)27-5331-03

前言

克罗恩病是一种原因不明的消化道非特异性炎症性疾病,部分患者疾病反复发作,可发生肠梗阻、肠穿孔、腹腔脓肿、肠瘘、出血等并发症^[1]。英夫利昔单抗是首个正式用于克罗恩病治疗的新型生物制剂^[2],在中重度活动性克罗恩病、克罗恩病伴有瘘管形成等病例中,已有相当良好的治疗效果,但对伴有不全性肠梗阻的克罗恩病病例的效果,研究报道较少。本研究选取无

锡市第二人民医院消化内科 2007-2013 年收治的因不全性肠梗阻入院的克罗恩病病例 18 例,其中 9 例在常规治疗的同时,加用英夫利昔单抗辅助治疗,旨在评价英夫利昔单抗辅助治疗伴有不全性肠梗阻克罗恩病患者的有效性和安全性,为解除克罗恩病患者的肠梗阻症状,提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本实验入选 22 例患者,男性 13 例,女性 9 例;年龄 20~29 岁 9 例,30~39 岁 10 例,50~59 岁 3 例,均因不全性肠梗阻入院。所有病例均有 2 年或 2 年以上的克罗恩病史,伴有间歇性腹胀或腹痛、腹泻病史,长期低热者 1 例,间歇血便者 5 例,

作者简介:柳堤(1981-)男,硕士研究生,主要研究方向:炎症性肠病的发病机制和进展,E-mail: luddy8891@sina.com

(收稿日期:2013-12-17 接受日期:2014-01-15)

关节痛者 1 例。疾病活动指数中度活动期者 14 例,重度活动期 8 例。本研究方案经无锡市第二人民医院医院伦理委员会批准。入选患者均签署知情同意书。入院时检查腹部平片见肠管扩张、积气伴散在阶梯状液平。或经 CT 显示肠管局部增厚、狭窄,伴有肠腔积气积液。入院诊断均为克罗恩病伴不全性肠梗阻。

1.2 实验方法

1.2.1 分组 随机将患者分为英夫利昔单抗治疗组和常规治疗组。英夫利昔单抗治疗组 11 例中,男性 5 例,女性 6 例,平均年龄(36.5 ± 14.0)岁;常规治疗组 11 例中,男性 6 例,女性 5 例,平均年龄(34.5 ± 13.2)岁。二组患者的性别构成、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2.2 治疗方案 常规治疗组入院予禁食或流质饮食、抗感染、补液维持水电平衡等内科保守治疗,并按照最新共识意见^[3]予美沙拉嗪、强的松、硫唑嘌呤长期口服。英夫利昔单抗治疗组在内科常规治疗的同时,在入院后 24~48 h 内加用 5 mg/kg 英夫利昔采用英夫利昔单抗注射治疗,在实验的第 2、6、14、22、30 周分别予同等剂量英夫利昔治疗。

1.2.3 疗效评估 临床疗效评估:所有入组病人在入院第一天检验白细胞、血红蛋白、肝功能、血沉、C 反应蛋白、入院后第 2、6、14、22、30 周评估疾病活动指数(CDAI)。参考 Hanauer 等^[4]学

者的研究方法进行疗效的评估,CDAI 下降 $\geq 25\%$ 判断为临床有效,CDAI 下降在 10%-25%之间认为临床缓解,CDAI 下降 $< 10\%$ 认为临床无效。

内镜疗效评估:治疗第 30 周末行肠镜检查,评估患者肠道粘膜愈合情况。参考 Mary 等^[5]学者的研究方法进行患者肠道粘膜愈合情况的评估。溃疡消失判断为完全愈合,肠道溃疡总面积较治疗前减少 $\geq 75\%$ 、溃疡 < 3 个、溃疡直径 $< 0.5\text{cm}$ 判断为基本愈合,完全愈合与基本愈合统称为显效。愈合面积在 50%-75%之间称为有效,愈合面积 $< 50\%$ 称为无效。内镜下总有效率 = 显效 + 有效例数 / 总例数。

安全性评价:治疗期间对所有患者进行随访,记录不良反应发生情况。

1.3 统计学分析

各分组所得用 SPSS11.0 软件处理数据,两两比较采用 q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

如表 1 所示,英夫利昔单抗治疗组、常规治疗组的临床总有效率分别为 90.9%、54.5%,英夫利昔单抗治疗组较常规治疗组相比,其临床总有效率显著升高($P < 0.05$)。

表 1 两组患者的临床疗效比较

Table 1 Comparison of the clinical effects between two groups

GROPU	Cases	Effectiveness	Relieved	Ineffective	Total effectiveness
GROUP Infliximab(GI)	11	5	5	1	90.9%#
GROUP Conserve(GC)	11	2	4	5	54.5%

注:#与常规治疗组相比, $P < 0.05$ 。

Note: #compare the data in GROUP Conserve, $P < 0.05$.

如表 2 所示,比较实验前后各组中的实验室检查指标,英夫利昔单抗治疗组患者第 30 周白细胞 (white blood cell, WBC)、血沉(erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)、C 反应蛋白 (c-reactive protein, CRP) 水平均较治疗前显著降低,血红蛋白 (hemoglobin, HB)HB 较治疗前升高,ALT 无明显变化。与常规

治疗组相比,治疗后,英夫利昔单抗治疗组 CRP、CDAI 明显降低 ($P < 0.05$),而两组 ESR、HB 水平比较均无统计学差异 ($P > 0.05$)。此外英夫利昔单抗治疗组单剂治疗组患者的肠梗阻的平均缓解时间(4.53 ± 1.28 天)显著短于常规治疗组(10.52 ± 1.97 天)($P < 0.05$),肠梗阻的再发生率(1/11)较常规治疗组(4/11)降低。

表 2 两组患者治疗前后实验室检查比较

Table 2 Comparison of the laboratory tests data between two groups

Group	Cases	HB(g/L)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	ALT(U/L)	CDAI
GROUP Infliximab						
Pre-therapy	11	90.23 ± 3.43	30.03 ± 4.14	76.65 ± 12.08	23.97 ± 5.51	9.98 ± 1.15
Post-therapy	11	$108.02 \pm 2.85^{\#}$	$13.54 \pm 3.32^{\#}$	$15.23 \pm 5.65^{\#}$	26.38 ± 7.45	$3.5 \pm 0.52^{\#}$
GROUP Conserve						
Pre-therapy	11	100.26 ± 5.29	22.15 ± 5.04	23.53 ± 16.29	26.86 ± 7.66	10.16 ± 1.03
Post-therapy	11	98.63 ± 4.43	28.43 ± 4.29	$75.91 \pm 6.82^{\#}$	30.26 ± 5.45	$5.16 \pm 0.89^{\#}$

注:#与治疗前相比, $P < 0.05$ 。

Note: #compare with Pre-therapy, $P < 0.05$.

2.2 两组患者内镜下疗效的比较

如表 3 所示,治疗第 30 周末时复查结肠镜,结果显示英夫利昔单抗治疗组、常规治疗组的总有效率分别为 81.8%、45.5%,英夫利昔单抗治疗组的内镜下总有效率较常规治疗组显著升高($P < 0.05$)。

2.3 两组不良反应发生情况的比较

治疗过程中,英夫利昔单抗治疗组 1 例患者在治疗第 22 周、30 周出现输注反应,表现为全身多处皮肤发生斑片样红色皮疹,给予对症处理并降低输注速度,皮疹在 6 小时内完全消退,1 例患者在治疗第 16w 时白细胞降低至 $3.2 \times 10^9/\text{L}$,给予升

白细胞治疗后,白细胞数值升至正常,且在第 22w、30w 时复查 白细胞均为正常水平。

表 3 两组患者治疗第 30 周末内镜下疗效的比较(例)

Table 3 Comparison of the therapeutic effect by endoscopy at the end of 30th week between two groups(n)

Group	Cases	Completely healing	Equally healing	Effectiveness	Validness	Ineffectiveness	Effective rate
GI	11	2	4	6	3	2	81.8%#
GC	11	0	1	1	4	6	45.5%

注: # 与常规治疗组相比, $P < 0.05$ 。

Note: # compare with GROUP Conserve, $P < 0.05$.

3 讨论

克罗恩病(Crohn's Disease, CD)是一种原因不明的消化道慢性非特异性炎症性疾病,病变可累及消化道的各个部位,以末端回肠及其邻近结肠为主。CD 炎症累及肠壁全层,多为节段性分布,内镜下表现为“铺路石”样的粘膜桥及假息肉^[6]。CD 有终身复发倾向,部分患者迁延不愈,预后较差。由于该疾病呈慢性复发过程,肠壁可广泛纤维化,造成节段性的狭窄、回盲部的变形,从而导致肠梗阻的发生。

CD 的发病机制与免疫反应及相关细胞因子的关系密切,如促炎因子 IL-1、IL-6、TNF- α 等在 CD 的发病过程中,发挥了重要的促炎作用,并充当肠粘膜损伤的介质^[7]。TNF- α 是目前 CD 免疫学研究的热点,有研究^[8]表明 TNF- α 可促进炎细胞聚集在肠管局部炎症组织,导致该部位肠管的高度水肿,并参与肉芽组织的形成,进而导致肠梗阻的形成。英夫利西单抗(Infliximab, IFX)商品名类克(Remicade),是 TNF- α IgG1 单克隆抗体,可通过拮抗 CD 免疫炎症通路上的关键炎症因子 TNF- α ,发挥及其重要的治疗作用^[9]。目前,已有共识意见^[10]推荐英夫利昔单抗可应用于中重度活动性 CD、激素依赖或激素无效性 CD、瘻管性 CD、儿童 CD 等病例中,且有良好的治疗效果。

在我们的实验中,IFX 联合常规治疗对于缓解肠梗阻的效果,明显优于内科常规保守治疗,且肠梗阻的平均缓解时间早,临床有效率显著高于常规治疗组。更为惊喜的是,英夫利昔单抗组患者内镜有效率,也明显高于常规治疗组。多个临床研究^[11,12]显示,IFX 不仅能缓解难治性 CD 患者的临床症状,更能迅速诱导并长期维持肠道粘膜愈合的作用。Colombel^[13]等学者的研究认为,单独应用 IFX 治疗 CD,26 周时已有 30.1% 患者获得粘膜愈合,显著高于单独应用硫唑嘌呤。因此,IFX 对于 CD 患者肠道粘膜炎症的快速诱导缓解作用及粘膜愈合作用,是其能够缓解肠梗阻症状、并防止其复发的机制之一。本实验中,英夫利昔单抗治疗组肠梗阻的再发生率(1/11)较常规治疗组(4/11)降低,但并未显示出显著的统计学差异,考虑可能由于入选病例数量有限导致,有待于今后进一步加入实验病例数,以进一步证实英夫利昔治疗不全性肠梗阻的远期疗效。

有研究^[14]显示,虽然 IFX 对于 CD 有良好的缓解作用,但是作为生物制剂,其仍有不可忽视的副作用,如药物输注反应、迟发型变态反应、自身抗体及药物性红斑狼疮、感染、淋巴瘤及其他恶性肿瘤的发生率增高等不良反应及副作用。本研究中,英夫利昔单抗治疗组一例 56 岁女性患者在实验第 22 周、30 周使用英夫利昔期间,出现全身皮肤瘙痒、并发四肢及躯干红色皮疹,考虑为 IFX 导致的输注反应,给予葡萄糖酸钙、地塞米

松等对症治疗,患者症状消失、皮疹消退。Steenholdt 等^[15]研究认为,IFX 为 TNF- α 的人鼠嵌合的单克隆抗体,通过结合具有生物学活性的可溶性和膜结合型 TNF- α 受体,抑制 TNF- α 与炎性受体的结合。部分 CD 患者多次输注 IFX 后,机体可产生抗 IFX 的抗体,再次输注 IFX 后,易发生输注反应。输注反应多发生于药物输注期间及停止输注 2 小时内。对于曾发生过药物输注反应的患者,如必须输注 IFX,可在输注前 30 分钟予抗组胺药物或糖皮质激素等,可防止输注反应。对已发生输注反应者,可予暂停输注,或减慢输液速度。

Marchbian 等^[16]研究发现,输注抗 TNF- α 生物制剂可增高严重机会致病菌感染和肝脾相关 T 细胞淋巴瘤的发生率。本实验中,1 例女性患者在实验第 16w 时白细胞曾降低至 $3.2 \times 10^9/L$,给予药物升白细胞治疗后,白细胞水平恢复正常,且在 22w、30w 二次复查白细胞均在正常范围。英夫利昔单抗治疗组中其他 8 例患者,在整个实验过程中,白细胞均未低于 $4.0 \times 10^9/L$,未发生严重的肺部感染、尿路感染、肠道感染、肝功能损伤及恶性肿瘤等现象。有研究^[17]显示,长期服用硫唑嘌呤可导致白细胞降低、肝功能异常、严重感染等不良反应。故该患者一过性白细胞降低,可能与其服用硫唑嘌呤有关,或与其白细胞波动有关。而该患者长期的实验室指标的变化及并发症的发生,有待于进一步的观察。本实验结果提示 IFX 治疗的安全性较好。

综上所述,对于 CD 伴有不全性肠梗阻的患者,在常规内科常规保守治疗的基础上,加用 IFX 治疗后,可使患者不全性肠梗阻的症状缓解,梗阻缓解时间缩短,复发率降低,值得临床推广。但因本研究样本量较少,研究期限较短,未来仍需进行大样本、多中心临床试验进一步研究。此外,在临床治疗中,对于 IFX 导致的不良反应亦不容忽视,需要及时处理,且使用 IFX 的长期不良反应,还有待于进一步观察研究。

参考文献(References)

- [1] Louis E, Mary J Y, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped [J]. Gastroenterology, 2012, 142(1): 63-70. e5
- [2] Randall C, Vizuete J, Wendorf G, et al. Current and emerging strategies in the management of Crohn's disease [J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2012, 26(5): 601-610
- [3] 梁洁,周林,沙素梅,等.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J].胃肠病学,2012,17(12):763-781
- Liang Jie, Zhou Lin, Sha Su-mei, et al. The Consensus on Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease [J]. Gastroenterology, 2012,17(12):763-781

(下转第 5344 页)