

· 临床研究 ·

# 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病 30 例临床分析

胡义亭, 苏少慧, 张建, 贾桂丛, 侯洪涛, 白云, 王玉珍

河北省人民医院消化科, 河北 石家庄 050051

**摘要:** **目的** 探讨英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的临床疗效。**方法** 选择 2013 年 2 月至 2016 年 9 月河北省人民医院收治的 30 例克罗恩病患者为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组 15 例。对照组给予英夫利昔单抗维持治疗, 观察组使用英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤的联合治疗方案。两组患者均于治疗前、治疗 30 周时, 进行实验室指标检测 [ 白细胞计数 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)、血沉 (ESR)、血红蛋白 (HGB)、白蛋白 (ALB) ] 及体质指数 (BMI) 测量, 使用克罗恩病活动指数 (CAI) 对病情进行评估, 以 CDAI < 150 分为缓解期, 统计临床缓解率, 采用克罗恩病简化内镜评分 (SES-CD) 对内镜下病变严重程度进行划分, 统计黏膜愈合率、深度缓解率及不良反应发生情况。**结果** 两组治疗后 WBC、CRP、ESR 值均明显低于治疗前, HGB、ALB、BMI 值均明显高于治疗前 ( $P < 0.01$ )。观察组治疗后 CRP、ESR 值明显低于对照组治疗后 ( $P < 0.01$ )。两组治疗后 CDAI 评分、SES-CD 评分均明显低于治疗前, 且两组的临床缓解率 (86.67% vs 80.00%)、黏膜愈合率 (60.00% vs 66.67%)、深度缓解率 (66.76% vs 53.33%)、不良反应发生率 (26.67% vs 20.00%) 均相当 ( $P > 0.05$ )。**结论** 英夫利昔单抗单药治疗或联合免疫抑制剂均可有效控制克罗恩病患者的炎性反应活动, 并有效维持临床缓解、黏膜愈合及深度缓解, 具有较好的远期疗效。联合治疗方案在控制炎性反应方面具有更好的治疗效果。

**关键词:** 英夫利昔单抗; 炎症性肠病; 克罗恩病; 免疫抑制剂; 硫唑嘌呤

中图分类号: R 574.62 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2018)09-1253-04

## Infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease: an analysis of 30 cases

HU Yi-ting, SU Shao-hui, ZHANG Jian, JIA Gui-cong, HOU Hong-tao, BAI Yun, WANG Yu-zhen

Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). **Methods** Thirty patients with Crohn's disease treated from February 2013 to September 2016 were randomly divided into observation group and control group ( $n = 15$ , each). Infliximab maintenance treatment was given in control group, and combined regimen of infliximab and azathioprine was given in observation group. Before and 30 weeks after treatment, laboratory indexes including white blood cell count (WBC), C reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), hemoglobin (HGB), albumin (ALB) and body mass index (BMI) were measured; Crohn's disease activity index (CAI) method was used to assess the disease, and remission was defined as a CDAI score < 150; simplified endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) was used to classify the severity of lesions under endoscopy and to evaluate the mucosal healing rate; deep-remission rate and adverse reaction incidence were calculated. **Results** After treatment, the levels of WBC, CRP and ESR significantly decreased, and the values of HGB, ALB and BMI significantly increased compared with those before treatment in both two groups (all  $P < 0.01$ ), and the values of CRP and ESR in observation group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, CDAI score and SES-CD score were significantly lower than those before treatment in both two groups, however, there were no statistical differences in clinical remission rate (86.67% vs 80.00%), mucosal healing rate (60.00% vs 66.67%), deep-remission rate (66.67% vs 53.33%) and adverse reaction rate (26.67% vs 20.00%) ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Both single-drug therapy of infliximab and combined therapy of infliximab and immune inhibitor can effectively control the inflammatory response activities, maintain valid clinical remission, mucosal healing and deep-remission and has a good long-term curative effect in patients with Crohn's disease. Combined therapy has a better therapeutic effect in controlling inflammatory response.

**Key words:** Infliximab; Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Immune inhibitor; Azathioprine

炎症性肠病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,其中,克罗恩病是累及全胃肠道的全壁层慢性肉芽肿性疾病,临床表现多样化,发病率逐年上升<sup>[1-2]</sup>。研究证实,在克罗恩病的发病机制中,肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  发挥重要的促炎性作用<sup>[3]</sup>,近年来,生物制剂抗-TNF 药物开始应用于克罗恩病的治疗中<sup>[4]</sup>。英夫利昔单抗为临床常用抗 TNF 药物,可控制患者肠道炎症水平。目前多推荐英夫利昔单抗联合免疫抑制剂的联合治疗方案。本研究旨在探讨英夫利昔单抗及联合免疫抑制剂方案在治疗克罗恩病效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究采用前瞻性临床研究法,选择 2013 年 2 月至 2016 年 9 月本院收治的炎症性肠病(克罗恩病)患者为研究对象,根据纳入及排除标准筛选出 30 例为受试者。纳入标准:符合 2012 年颁布的《炎症性肠病诊断与治疗共识》中炎症性肠病的诊断标准<sup>[5]</sup>;病情处于活动期;患者对此次研究知情同意,自愿接受治疗;本研究项目经院医学伦理委员会批准。排除标准:临床资料、随访资料不全;合并严重感染、病毒性肝炎或结核;合并心、肝、肾等重要脏器功能不全;合并恶性肿瘤、血液病、神经脱髓鞘病变;合并糖尿病的患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组** 30 例患者按照随机原则分为观察组和对照组,每组 15 例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较

项目	观察组( $n=15$ )	对照组( $n=15$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别(男/女,例)	10/5	9/6	-	1.0000*
病程(年, $\bar{x} \pm s$ )	$3.5 \pm 0.2$	$3.6 \pm 0.3$	1.0742	0.2919
病变部位(例)				
回肠末端	4	3		
结肠	1	1	0.1905	0.9092
回盲部	10	11		
疾病行为(例)				
非狭窄非穿透	8	7		
狭窄	6	5	1.1576	0.5626
穿透	1	3		
活动度(例)				
中度活动期	13	14		
重度活动期	2	1	-	1.0000*

注:\*为 Fisher 精确概率法检验。

**1.2.2 治疗方法** 对照组于治疗第 0、2、6 周时给予英夫利昔单抗(5 mg/kg)静脉滴注,随后每隔 8 周给予英夫利昔单抗(5 mg/kg)。观察组给予硫唑嘌呤(1~2 mg/kg, qd),第 0、2、6 周时给予英夫利昔单抗(5 mg/kg),随后每隔 8 周给予英夫利昔单抗(5 mg/

kg)。

**1.2.3 观察指标** (1)两组患者均于治疗前、治疗 30 周时进行实验室指标检测及体质指数(BMI)测量。全自动生化分析仪检测血中白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、血红蛋白(HGB)、白蛋白(ALB)水平。(2)两组治疗前后,使用克罗恩病活动指数(CDAI)对病情严重程度进行评价。该方法将稀便次数、腹痛程度、肠外表现、腹部包块等设为变量,总分=各分值之和,CDAI > 150 分为活动期;CDAI < 150 分为缓解期,并定义为临床缓解。(3)采用克罗恩病简化内镜评分(SES-CD)对内镜下病变严重程度进行划分,该方法主要从溃疡大小、溃疡覆盖面、是否狭窄、其他病变覆盖情况等参考指标对肠黏膜愈合状况进行评价。每个变量评分范围 0~3 分,将 SES-CD 评分 0~2 分定义为黏膜愈合。(4)统计深度缓解率,即临床缓解 CDAI < 150 分,同时 SES-CD 评分为 0~2 分的患者。(5)记录治疗期间不良反应发生情况

**1.3 统计学分析** 应用 SPSS 22.0 软件分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率率检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 实验室指标及 BMI** 两组治疗前 WBC、CRP、ESR、HGB、ALB、BMI 值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组治疗后 WBC、CRP、ESR 值均明显低于治疗前( $P < 0.01$ )。两组治疗后 HGB、ALB、BMI 值均明显高于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。观察组治疗后 CRP、ESR 值明显低于对照组治疗后( $P < 0.01$ )。见表 2。

**2.2 临床缓解情况** 观察组治疗后临床缓解 13 例,临床缓解率为 86.67% (13/15);对照组治疗后临床缓解 12 例,临床缓解率为 80.00% (12/15)。两组临床缓解率比较差异无统计学意义( $P = 1.0000$ )。治疗前后两组 CDAI 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组治疗后 CDAI 评分均明显低于治疗前( $P < 0.01$ )。见表 3。

**2.3 黏膜愈合情况** 观察组治疗后黏膜愈合例数 9 例,黏膜愈合率为 60.00% (9/15)。对照组治疗后黏膜愈合例数 10 例,黏膜愈合率为 66.67% (10/15)。两组治疗后黏膜愈合率比较差异无统计学意义( $P = 1.0000$ )。两组治疗前、治疗后 SES-CD 评分比较无明显统计学差异( $P > 0.05$ )。两组治疗后 SES-CD 评分均明显低于治疗前( $P < 0.01$ )。见表 4。

表 2 两组治疗前后实验室指标及体重指数变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	观察组( $n=15$ )				对照组( $n=15$ )				组间治疗前		组间治疗后	
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	$t/P$ 值	$t/P$ 值		
WBC( $\times 10^9/L$ )	7.5 $\pm$ 0.5	6.3 $\pm$ 0.3	7.9705	<0.01	7.8 $\pm$ 0.4	6.4 $\pm$ 0.8	6.0622	<0.01	1.8146/ >0.05	0.4533/ >0.05		
CRP(mg/L)	26.5 $\pm$ 1.1	1.8 $\pm$ 0.1	86.6089	<0.01	26.9 $\pm$ 2.2	3.5 $\pm$ 0.2	41.0253	<0.01	0.6298/ >0.05	29.4449/ <0.01		
ESR(mm/h)	30.1 $\pm$ 2.0	16.2 $\pm$ 1.0	24.0755	<0.01	30.5 $\pm$ 2.1	17.8 $\pm$ 1.4	19.4886	<0.01	0.5342/ >0.05	3.6018/ <0.01		
HGB(g/L)	112.6 $\pm$ 5.6	128.5 $\pm$ 3.5	9.3250	<0.01	109.4 $\pm$ 5.6	126.3 $\pm$ 6.2	7.8344	<0.01	1.5649/ >0.05	1.1968/ >0.05		
ALB(g/L)	35.6 $\pm$ 1.5	42.2 $\pm$ 2.7	8.2759	<0.01	36.5 $\pm$ 1.8	41.9 $\pm$ 2.3	7.1609	<0.01	1.4877/ >0.05	0.3276/ >0.05		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	17.8 $\pm$ 1.1	19.5 $\pm$ 1.4	3.6980	<0.01	18.0 $\pm$ 1.5	19.6 $\pm$ 1.8	2.6447	<0.05	0.4164/ >0.05	0.1698/ >0.05		

表 3 两组治疗前后 CDAI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
观察组	15	252.6 $\pm$ 15.6	76.5 $\pm$ 3.3	42.7735	<0.01
对照组	15	254.9 $\pm$ 16.3	78.8 $\pm$ 2.9	40.9616	<0.01
$t$ 值		0.3948	2.0277		
$P$ 值		>0.05	>0.05		

表 4 两组治疗前后 SES-CD 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
观察组	15	8.6 $\pm$ 0.7	0.4 $\pm$ 0.2	43.6236	<0.01
对照组	15	8.9 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.2	51.4393	<0.01
$t$ 值		1.2603	1.3693		
$P$ 值		>0.05	>0.05		

2.4 深度缓解率 治疗第 30 周时,两组患者均复查内镜。观察组深度缓解例数为 10 例,深度缓解率为 66.67% (10/15);对照组深度缓解例数为 8 例,深度缓解率为 53.33% (8/15)。两组深度缓解率比较差异无统计学意义( $P=0.7104$ )。

2.5 不良反应 观察组 WBC  $<4 \times 10^9/L$  1 例,上呼吸道感染 1 例,霉菌感染 1 例,肝功能异常血小板减低 1 例,不良反应发生率为 26.67% (4/15),对照组霉菌感染 1 例,皮疹 1 例,WBC  $<4 \times 10^9/L$  1 例,不良反应发生率为 20.00% (3/15)。两组不良反应发生率无统计学差异( $P=1.0000$ )。

### 3 讨论

炎症性肠病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,其中,克罗恩病是累及全胃肠道的全壁层慢性肉芽肿性疾病,常发生于青年期,临床表现多样化(包括消化道表现、全身性表现、肠外表现等),主要特征为疾病缓解及复发反复交替,尚无根治方法,患者需终生治疗。目前,克罗恩病的诊断尚缺乏“金标准”,应结合临床、影像学、内镜、病理学等检查结果进行综合分析,在治疗前及治疗过程中对疾病活动度及严重程度的准确判断将决定治疗方案以及对疗效和预后的评估<sup>[6]</sup>。近年来,生物制剂抗-TNF 应用于临床克罗恩病的治疗中<sup>[7]</sup>。考虑到在克罗恩病的发病机制中,TNF- $\alpha$  发挥重要的促炎性作用,英夫利昔单抗(临床常用抗 TNF 药物)可控制患者肠道炎症水平<sup>[8]</sup>,发挥有效治疗作用。目前多推荐英夫利昔单抗联合硫唑

嘌呤(免疫抑制剂)的联合治疗方案。

在实验室检查方面,血液生化、免疫学指标、炎症指标等均可用于克罗恩病活动度和疗效的评估,为诊断疾病活动度及治疗有效性的生物活性标志物<sup>[9]</sup>。克罗恩病疾病活动期常出现 ESR 水平升高,炎症早期常出现 CRP、WBC 明显升高,病情缓解后可迅速下降<sup>[10]</sup>。本研究结果也证实,使用英夫利昔单抗的对照组和使用联合治疗方案的观察组,治疗后 WBC、CRP、ESR 值均明显低于治疗前,提示两种治疗方案在控制克罗恩病的炎症反应方面均有较好的疗效。进一步统计发现,观察组治疗后 CRP、ESR 值明显低于对照组治疗后。可见,英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤的治疗方案在缓解炎症反应方面效果更加明显。与此同时,笔者还发现两组治疗后 HGB、ALB 水平及 BMI 值均显著高于治疗前,提示两种治疗方案均有助于改善患者的营养状态。

克罗恩病的主要治疗目标是保持临床缓解率,但研究发现,维持临床缓解率并不足以改变病程<sup>[10]</sup>。黏膜愈合作为新的治疗目标逐渐应用于临床,然而,部分患者的黏膜愈合情况与临床症状表现并不完全一致,因此深度缓解开始作为新的治疗目标成为该领域研究的热点<sup>[11]</sup>。深度缓解目前尚无统一定义,包括临床缓解和内镜下黏膜愈合,是将两者结合观察的复合指标,即将代表症状控制的临床缓解和反映疾病内镜下活动度的黏膜愈合指标相结合<sup>[12]</sup>。本研究发现,两组治疗后 CDAI 评分、SES-CD 评分均明显低于治疗前,且两组的临床缓解率及黏膜愈合率均相当,提示两种治疗方法在临床缓解和黏膜愈合方面均有较好的治疗作用和疗效。进一步对深度缓解情况进行统计发现,观察组深度缓解率为 66.67%,略高于对照组(53.33%),但两组深度缓解率差异无统计学意义,分析可能是由于入组样本数较少的原因。

在不良反应的统计中发现,英夫利昔单抗治疗克罗恩病的不良事件包括感染、过敏反应、骨髓抑制等,而硫唑嘌呤的不良反应包括血液系统损害、继发感染、骨髓抑制等。本研究中,观察组出现 WBC  $<4 \times 10^9/L$  1 例,上呼吸道感染 1 例,霉菌感染 1 例,肝功

能异常血小板减少 1 例,对照组出现霉菌感染 1 例,皮疹 1 例,WBC  $< 4 \times 10^9/L$  1 例。两组患者均未出现其他严重不良反应。

综上所述,英夫利昔单抗单药治疗或联合免疫抑制剂均可有效控制克罗恩病患者的炎性反应活动,并有效维持临床缓解、黏膜愈合及深度缓解,具有较好的远期疗效。而英夫利昔单抗联合免疫抑制剂的治疗方案在控制炎性反应方面及维持深度缓解方面具有更好的治疗效果。

## 参考文献

[1] Yokota Y, Shikano A, Kuda T, et al. Lactobacillus plantarum AN1 cells increase caecal L. reuteri in an ICR mouse model of dextran sodium sulphate-induced inflammatory bowel disease[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 56: 119 - 127.

[2] Limketkai BN, Wolf A, Parian AM. Nutritional interventions in the patient with inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2018, 47(1): 155 - 177.

[3] El-Matary W. Patient-reported outcome measures in inflammatory bowel disease[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(10): 536 - 542.

[4] Heimann TM, Swaminathan S, Greenstein AJ, et al. Incidence and factors correlating with incisional hernia following open bowel resection in patients with inflammatory bowel disease: A review of 1000

patients[J]. Ann Surg, 2018, 267(3): 532 - 536.

[5] 胡品津, 钱家鸣, 吴开春, 等. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)[J]. 内科理论与实践, 2013, 8(1): 61 - 75.

[6] Zhou Y, Xu ZZ, He Y, et al. Gut microbiota offers universal biomarkers across ethnicity in inflammatory bowel disease diagnosis and infliximab response prediction [J]. mSystems, 2018, 3(1): e00188 - e00117.

[7] Gupta E, Paul M, Jain P, et al. Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease [J]. J Lab Physicians, 2018, 10(1): 38.

[8] 刘芳, 李靖涛, 宋振梅, 等. 英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤对克罗恩病患者免疫功能和细胞因子的影响 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(4): 586 - 588.

[9] Xu S, Zou H, Zhang H, et al. Investigation of inflammatory bowel disease risk factors in 4 families in central China [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 1367 - 1375.

[10] 刘占举. 我国炎症性肠病的基础研究现状和临床转化挑战 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(2): 81 - 83.

[11] Nowacki TM, Bettenworth D. When to operate Crohn's disease patients with ileocaecal manifestation? [J]. Z Gastroenterol, 2018, 56(2): 165 - 167.

[12] Palma Rios H, Goulart A, Leão P. Abdominal catastrophe in Crohn's disease surgery [J]. Wounds, 2018, 30(1): E1 - E4.

收稿日期: 2018 - 03 - 10 编辑: 王国品

(上接第 1252 页)

[3] 张振芳. C 反应蛋白等因子与 COPD 合并肺动脉高压的关系 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2014.

[4] 周曦, 严峻海, 赵春柳, 等. 瑞舒伐他汀钙对慢性阻塞性肺疾病不同高分辨 CT 表型的疗效分析 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(12): 1759 - 1762.

[5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)(一) [J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(5): 484 - 491.

[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(11): 979 - 987.

[7] 何方李. 舒利迭治疗 COPD 伴有肺动脉高压患者的疗效观察 [J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(4): 333 - 334.

[8] 薛华, 李满祥, 施大为. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并肺动脉高压患者呼出气一氧化氮浓度变化及其临床意义 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(6): 158 - 160.

[9] 贾佳, 程德云. 慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压发病机制 [J]. 临床荟萃, 2016, 31(3): 345 - 348.

[10] 赵考昌, 陈国忠. 他汀类药物对慢性阻塞性肺疾病患者治疗作用的 Meta 分析 [J]. 海南医学, 2015, 26(2): 272 - 276.

[11] 张松, 李小波, 张蓉映, 等. 辛伐他汀对 COPD 合并肺心病患者肺功能肺动脉压力及 CRP 的影响 [J]. 浙江临床医学, 2017, 19(2): 298 - 299.

[12] 赵杰, 杨立民, 张震, 等. 半乳糖凝集素 3 在 COPD 和肺癌中的表达及其意义 [J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(8): 51 - 54.

[13] 南景龙, 贺文帅, 韩雪峰, 等. 瑞舒伐他汀治疗慢阻肺合并肺动脉高压的临床观察及机制研究 [J]. 中国老年保健医学, 2016, 14(1): 47 - 49.

[14] 田昌荣, 聂毛晓, 申潇竹. 瑞舒伐他汀钙对慢性阻塞性肺病急性发作期患者炎症因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17): 4297 - 4298.

[15] 周曦, 张柏膺, 严峻海. 他汀类药物对 AECOPD 患者炎症因子影响作用研究 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(10): 1770 - 1772.

[16] 毛琴, 方芳, 屈晓雯, 等. 慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压与炎症因子的关系及疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(35): 6936 - 6937.

[17] 潘阳新, 陈人生, 李艳丽, 等. 他汀类药物对慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症的影响 [J]. 慢性病学杂志, 2017, 18(2): 188 - 189, 192.

收稿日期: 2018 - 04 - 20 修回日期: 2018 - 05 - 03 编辑: 周永彬