

· 论 著 ·

英夫利西单克隆抗体治疗重度活动性克罗恩病的 近期疗效与安全性

吉新强, 汪翰英, 韩树堂

南京中医药大学附属医院 江苏省中医院消化内镜中心, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨抗肿瘤坏死因子(TNF)- α 单克隆抗体英夫利西(IFX)治疗重度活动性克罗恩病(CD)的疗效与安全性。**方法** 从2015年5月至2018年1月在南京中医药大学附属医院接受IFX治疗的151例CD患者中,筛选出对传统药物治疗后未能完全缓解、手术治疗后复发或对药物不耐受的47例重度活动性CD患者的临床资料进行回顾性分析。以IFX 5 mg/kg剂量于第0、2、6周各静脉滴注1次,进行诱导缓解治疗;如疗效明显,可每隔8周再静脉滴注1次,进行维持缓解治疗。并对输注后14周内的临床疗效,包括实验室指标(血常规、C反应蛋白、白蛋白)、疾病活动度指数(CDAI)、简化内镜评分(结肠镜或者小肠镜)作出评估。**结果** 47例患者接受了IFX治疗,其中男35例,女12例,年龄(29.23 \pm 11.36)岁。9例患者IFX治疗1周后即感症状得到改善。治疗14周后,CADI评分治疗前47例重度,治疗后为35例轻度,3例无变化,9例中度;IFX治疗14周后,47例CD患者白细胞、血小板、红细胞沉降率、C反应蛋白降低,血红蛋白上升($P < 0.05$, $P < 0.01$);主观症状评分明显改善。41例患者行肠镜复查,示4例溃疡愈合,10例溃疡明显减少,24例末端回肠溃疡及1例横结肠溃疡明显变浅变小。治疗过程中未观察到不良输注反应;1例患者输注第1周出现严重贫血(三系列均减少),经过观察后1周后恢复正常。**结论** IFX可以有效诱导重度活动性CD患者实现临床缓解和黏膜愈合。IFX长期应用的安全性尚需进一步扩大样本研究。

关键词: 克罗恩病, 重度活动性; 肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体; 诱导缓解; 疾病活动度指标; 炎症指标; 血常规

中图分类号: R 574 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)01-0035-04

Short-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of severe active Crohn's disease

JI Xin-qiang, WANG Han-ying, HAN Shu-tang

*Digestive Endoscopy Center, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine,**Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China**Corresponding author: HAN Shu-tang, E-mail: shatanghanst@163.com*

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor - α (TNF- α) monoclonal antibody infliximab (infliximab) in the treatment of active Crohn's disease (CD). **Methods** From May 2015 to January 2018, 151 CD patients received IFX treatment in the Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine. Forty-seven patients with severe active CD who failed to complete remission after conventional drug therapy, recurrence after surgery or with drug intolerance were screened out, and their clinical data were analyzed retrospectively. For induction remission therapy IFX 5 mg/kg was given intravenously once at 0-, 2- and 6- week. If the obvious curative effect appeared, intravenous drip was given once every 8 weeks for remission maintenance therapy. Within 14 weeks after infusion, the clinical outcomes, laboratory parameters including blood routine, C-reactive protein (CRP), albumin, Crohn's Disease Activity Index (CDAI), simplified endoscopic score (colonoscopy or enteroscopy) were evaluated. **Results** Forty-seven patients (35 males, 12 females) received infliximab treatment, with an average age of (29.23 \pm 11.36) years old. After 1 week of treatment, the symptoms got improved in 9 patients. Among 47 cases of severe CDAI score before treatment, 35 cases were mild, 3 cases remained unchanged and 9 cases were moderate after 14 weeks of treatment. The levels of white

blood cell (WBC), platelet (PLT), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP decreased, and hemoglobin (Hb) increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the subjective symptom score was obviously improved. Colonoscopy examination for 41 patients showed that 4 cases of ulcer healed, 10 cases of ulcer decreased significantly, 24 cases of terminal ileal ulcer and 1 case of transverse colon ulcer became shallower and smaller. No infusion reaction was observed during the course of treatment, but severe anemia (all three series decreased) occurred in one patient at 1 week after infusion, who returned to normal after 1 week of observation. **Conclusion** IFX can effectively induce CD patients to achieve clinical remission and promote intestinal mucosal healing, however, the safety of IFX's long-term application requires further enlargement of sample size for researching.

Key words: Crohn's disease, severe activity; Anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody; Induced remission; Disease activity index; Inflammatory markers; Blood routine

Fund program: Project by National Pharmaceutical Clinical Research Base (JDZX2015086)

克罗恩病(Crohn disease, CD)是一种病因尚不明确的慢性非特异性肠道的炎症性疾病,与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)合称炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)。随着发病率的上升,给患者和社会带来了沉重的负担^[1]。对于轻中度活动的 CD,传统的氨基水杨酸制剂具有较好的疗效;但随着激素依赖及激素抵抗类型的 CD 病例不断增多,许多难治性 CD(包括重度活动的 CD)难以得到有效的控制^[2]。抗肿瘤坏死因子(TNF)- α 单克隆抗体是近年来出现的治疗 IBD 的新型生物学制剂,对难治或复杂的 CD 具有迅速诱导其缓解的作用^[3-4]。TNF- α 单克隆抗体类型包括多种,其中英夫利西单克隆抗体(infliximab, IFX)于 2007 年经我国批准用于 CD 的临床治疗,是我国最早用于 CD 治疗的该类药物,随着临床应用的增多,逐渐形成了规范化的治疗方案^[5]。本研究对 47 例使用 IFX 治疗的重度活动性 CD 的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨其对于重度活动性 CD 的疗效及安全性,从而为临床规范化治疗提供一定的参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 共收集 2015 年 5 月至 2018 年 1 月在南京中医药大学附属医院接受 IFX 治疗的 CD 患者 151 例的临床资料,根据诊断标准及 Best 等的疾病活动度指数(CDAI)算法^[6]进行诊断和活性评估,最终筛选出重度活动性 CD 患者共 47 例。纳入标准:(1)符合诊断标准,根据世界卫生组织推荐的 CD 诊断标准^[7]明确诊断为 CD;(2)采用 Best 等的 CDAI 算法^[6]评估为重度活动性 CD(> 450 分)患者;(3)经传统药物(5 氨基水杨酸、硫唑嘌呤、糖皮质激素等)或手术治疗后未能获得有效缓解或出现复发;(4)治疗疗程符合规范,即:在第 0、2、6 周以 IFX 5 mg/kg 剂量静脉注射,以后每 8 周给予相同剂量治疗,治疗满 14 周。排除标准:治疗前均经临床与

实验室检查,排除罹患明显感染(包括肺结核、病毒性肝炎或其他潜在感染)、器质性心脏损害、糖尿病及肝酶升高等患者。治疗前均向患者详细解释 IFX 治疗 CD 的适应证、剂量与用药方法、用药后定期检查的项目及可能发生的不良反应,征得患者和(或)家属的同意,签署知情同意书,以期获得较佳治疗依从性。研究获本院医学伦理委员会批准。

1.2 剂量与用药方法 根据文献^[5]及英夫利西单抗说明书,英夫利西单抗[infliximab, 商品名类克(Remicade),美国强生公司西安杨森制药有限公司]以 5 mg/kg 计算用药剂量,于 0、2、6 周各静脉滴注 1 次,进行诱导缓解治疗。如疗效明显,可每隔 8 周再静脉滴注 1 次,进行维持缓解治疗。

1.3 疗效指标与不良反应 治疗前评估资料采用第 1 次入院时 IFX 治疗前的相关资料,治疗后评估资料采用第 14 周 IFX 治疗后的相关资料。评估内容包括:(1)患者报告的情况(主观症状评估),患者向医生报告自我感觉状况(包括治疗对患者情绪、治疗信心进而对疗效产生的影响)。(2)医生评估的资料:包括 CADI 评分,血液实验室指标如血常规、红细胞沉降率(ESR)、血小板计数(PLT)、C 反应蛋白(CRP)、血清白蛋白(Alb)水平。疗效评价:以 CDAI < 150 分为疾病临床缓解,150 ~ 220 分为轻度活动,221 ~ 450 分为中度活动, > 450 分为重度活动。CD 简化内镜评分(SES-CD)评估内镜下表现^[5]:对 5 个肠段(直肠、乙状结肠及左半结肠、横结肠、右半结肠及回肠)有无溃疡(浅或深)、狭窄(溃疡性或非溃疡性)及溃疡或黏膜病变进行观察,评估其改善情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对样本 t 检验;不符合正态的采用中位数(第 25 百分位数 ~ 第 75 百分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,采用配对样本 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 47 例患者中,男 35 例,女 12 例;年龄(29.23 ± 11.36)岁;发病年龄(27.51 ± 10.63)岁;病程(1.72 ± 3.15)年。4 例为吸烟或曾吸烟者;16 例曾行病变肠段切除术;27 例有肛瘘史;病变部位局限于大肠 15 例,小肠 26 例,大、小肠均有病变 6 例。

2.2 主观症状改善情况 IFX 治疗后,患者的主观症状评估(主观感觉、情绪、疲劳、日常生活、学习与工作状态等)有较明显改善,9 例患者第 1 次滴注 IFX 后次日或 1~2 周内即感到症状明显改善。

2.3 临床诱导缓解情况 治疗前 CADI 47 例均为重度活动,完成 14 周的 IFX 治疗后,35 例为轻度活动,3 例无变化,9 例中度活动。

2.4 激素减量情况 47 例中 24 例患者在开始 IFX 治疗时仍在服用剂量不等的泼尼松($10 \sim 40$ mg/d),治疗 14 周后其中 15 例减量,5 例停用。

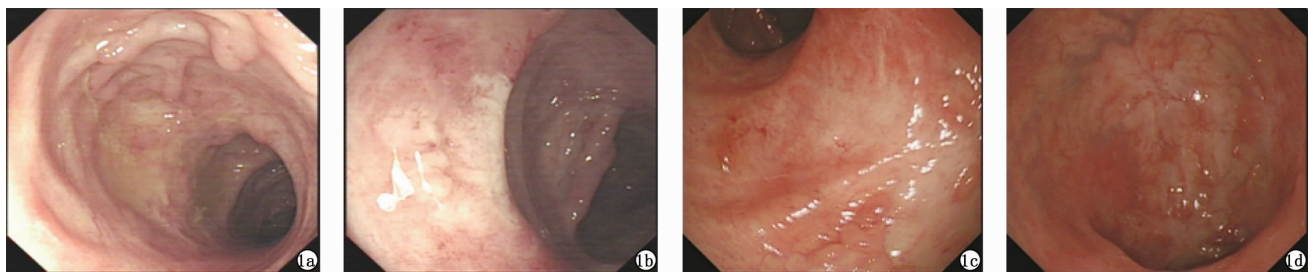
2.5 内镜表现改善情况 完成 14 周的 IFX 治疗后,其中 41 例患者进行了肠镜复查,结果显示 4 例溃疡愈合,10 例溃疡明显减少,24 例末端回肠溃疡及 1 例横结肠溃疡明显变浅变小。见图 1。

2.6 血液实验室指标变化 IFX 治疗 14 周后,47 例 CD 患者 WBC、PLT、ESR、CRP 降低,Hb 上升($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

2.7 不良反应 1 例患者于第 2 天滴注 IFX 后分别出现了眼、颈、肩背部皮肤瘙痒及感冒症状,未能确定是否与 IFX 的使用有关。1 例患者在第 1 周 IFX 滴注后时突发严重贫血(三系列均减少),而终止继续 IFX 维持缓解治疗,1 周后恢复正常;1 例患者诉有短暂性头痛及头晕。

3 讨论

有研究表明,IFX 是目前已获 FDA 认证的 7 种生物制剂中,4 种 TNF- α 中应用最早,也是疗效最为明显的一种。IFX 适用于传统治疗效果不佳的中、重度活动性 CD 或瘘管性 CD 患者^[8-9]。国外报道,应用 IFX 治疗活动性 CD 后(5 mg/kg, 单次静脉滴注),2 周的临床有效率达 58%,在联合 IFX 和硫唑嘌呤治疗的患者中可达到 43.9% ($47/107$)^[10]。另有研究证实在联合 IFX 治疗第 26 周,72.3% ($136/188$) 的 CD 患者达到临床缓解,47.9% ($90/188$) 达到黏膜愈合^[11]。有研究也指出,CD 患者早期采用 IFX 积极治疗可获得肠道病变的长期愈合与缓解^[12]。本研究应用 IFX 静脉滴注 14 周治疗对传统药物治疗疗效欠佳的 47 例 CD 患者,取得了较好的临床疗效,包括主观症状、简化 CADI、血生化指标及内镜表现等得到明显改善。IFX 滴注后,可较快产生治疗效应。例如,本组治疗前有腹痛者 15 例,10 例治疗 14 周后消失;有腹泻者 38 例,其中 34 例 14 周后大便次数减为 1~2 次/d,或大便由稀薄转为成形;20 例经 IFX 治疗 14 周后,激素应用剂量明显减少或停用;有肛瘘史者 27 例,其中 15 例未愈者在治疗后 14 周后均闭合;18 例体重下降者中,10 例治疗 14 周后体重有不同程度增长。以往,激素是治疗中、重度 CD 的一线药物,其治疗目的是使患者临床症状得到缓解,其后以免疫抑制剂维持长期缓解^[13-14]。而应用生物学制剂治疗 CD,目的就是促使肠道黏膜病变愈合。患者在治疗 14 周后结肠镜复查可见到黏膜损伤情况(溃疡、糜烂、假性息肉等)明显改善,其中 4 例达到愈合,35 例患者镜下肠道黏膜较治疗前明显改善。同时在使用 IFX



注:1a、1b:治疗前,传统治疗无效,肠镜见肠黏膜多发溃疡,铺石路样改变;1c、1d:治疗后,溃疡瘢痕形成,局部糜烂,假息肉形成。

图 1 一例男性 50 岁重度活动性 CD 患者治疗前后内镜下表现

表 1 血液实验室指标治疗前后比较 [$n = 47, M(P_{25} \sim P_{75})$]

项目	WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT($\times 10^9/L$)	血清 Alb(g/L)	ESR(mm/1h)	CRP(mg/L)
治疗前	6.41(5.20~8.41)	121.64 \pm 19.17	251.00(195.00~279.00)	39.60(35.30~43.90)	10.00(15.0~29.00)	9.00(2.15~29.80)
治疗后	5.47(4.86~6.30)	131.51 \pm 27.06	195.00(152.00~222.00)	32.30(39.00~44.00)	6.00(3.00~18.00)	3.21(1.62~6.75)
Z/t 值	3.889	0.616	5.286	2.360	3.704	4.310
P 值	0.000	0.000	0.000	0.018	0.000	0.000

治疗重度活动性 CD 患者之前也应注意到,生物学制剂治疗的机会感染、微生物感染等危险性比使用传统药物风险更大,一旦发生感染,不但需被迫终止治疗,而且可能造成严重后果,故在早期治疗之前,应严格把握患者的适应证。IFX 上市后发生的不良事件中较常见的为血液系统事件(三系减少等),本研究 1 例患者在第 1 周输注后出现严重贫血(三系均减少),经终止治疗观察 1 周后恢复正常。IFX 的治疗目的是促使肠道黏膜病变愈合,本研究入组患者大多属于反复求医均未获得良好效果患者,因此也说明对于难治性 CD 应用 IFX 治疗有很好的临床价值,也可作为临床规范化治疗 CD 提供一定的参考。

参考文献

- [1] 李冠炜,任建安.重视我国克罗恩病流行病学的研究[J].肠内与肠内营养,2017,24(3):135-137.
- [2] 吴高珏,龚镭,胥明,等.英夫利昔单抗联合肠内营养在治疗中重度克罗恩病中的临床优势[J].世界华人消化杂志,2013,21(22):2221-2227.
- [3] Clark M, Colombel JF, Feagan BC, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006[J]. Gastroenterology, 2007, 133(1):312-339.
- [4] Lémann, Marg Jy, Ducios B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial[J]. Gastroenterology, 2006, 130(4):1054-1061.
- [5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识(2017)[J].协和医学杂志,2017,8(4/5):239-243.
- [6] Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study [J]. Gastroenterology, 1976, 70(3):439-444.
- [7] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010[J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(1):112-124.
- [8] 方卫纲,陆星华.肿瘤坏死因子与克罗恩病[J].中华消化杂志,2002,22(4):236-238.
- [9] Stephanie G, Cohen-Mekelburg SA, Yeckeskel S, et al. Sa1725-Vedolizumab Compared with Infliximab for Perianal Fistula Closure in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6):S-370.
- [10] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease [J]. N Engl J Med, 2010, 362(15):1383-1395.
- [11] Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease-a SONIC post hoc analysis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(8):734-746.
- [12] 胡义亭,苏少慧,张建,等.英夫利昔单抗治疗炎症性肠病 30 例临床分析[J].中国临床研究,2018,31(9):1253-1256.
- [13] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial[J]. Lancet, 2002, 359(9317):1541-1549.
- [14] Sandborn WJ. Practical use of steroids in inflammatory bowel disease [M]//Adler G, eds. Falk Symposium 163: Chronic inflammation of live and gut, Berlin: Springer, 2008: 35.
- [7] 李阳春,栗力,曹月娟,等.糖尿病患者股-腘人工血管移植术后再闭塞的治疗[J].中华普通外科杂志,2017,32(2):167-168.
- [8] 姚晔,张文龙,李琼,等.股腘动脉双通路介入治疗股浅动脉慢性完全闭塞[J].介入放射学杂志,2016,25(11):1002-1006.
- [9] 张培华.临床血管外科[M].北京:科学出版社,2003:501-503.
- [10] 潘长玉,高妍.2型糖尿病下肢血管病变发生率及相关因素调查[J].中国糖尿病杂志,2001,9(6):323.
- [11] Sibé M, Kaladji A, Boirat C, et al. French multicenter experience with the GORE TIGRIS Vascular Stent in superficial femoral and popliteal arteries[J]. J Vasc Surg, 2017, 65(5):1329-1335.
- [12] Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions[J]. The Lancet, 2014, 384(9943):607-617.
- [13] Gurupatham S, Harlock J, Andrinopoulos T. Comparison of Superior Femoral Artery Angioplasty Combined With Open Femoral Endarterectomy to Open Surgical Bypass for Femoropopliteal Occlusive Disease[J]. J Vasc Surg, 2016, 64(5):1542-1543.
- [14] 符伟国,岳嘉宁.股腘动脉段病变支架内再狭窄的腔内治疗策略分析[J].中华外科杂志,2016,54(8):586-590.
- [15] Gaudino M, Niccoli G, Roberto M, et al. The Same Angiographic Factors Predict Venous and Arterial Graft Patency: A Retrospective Study[J]. Medicine, 2016, 95(1):e2068.

收稿日期:2018-11-18 修回日期:2018-11-29 编辑:王娜娜

收稿日期:2018-06-10 修回日期:2018-07-08 编辑:王娜娜

(上接第 34 页)