

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00338

## 英夫利西单抗治疗克罗恩病的疗效观察

### Efficacy of infliximab in treatment of patients with Crohn's disease

孙怡燕<sup>1</sup>, 吴永发<sup>2</sup>, 徐 灿<sup>2\*</sup>, 邹多武<sup>2</sup>, 周国武<sup>2</sup>, 李兆申<sup>2</sup>

1. 江苏省江阴市人民医院消化内科, 江阴 214432

2. 第二军医大学长海医院消化内科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨英夫利西单抗治疗克罗恩病的疗效。**方法** 收集第二军医大学长海医院 2007 年 12 月至 2009 年 2 月符合诊断标准的克罗恩病患者 18 例, 使用英夫利西单抗进行治疗(5 mg/kg 静滴 0.2、6 周, 以后每 8 周 1 次, 维持 46 周), 2 周后观察疗效。**结果** 使用英夫利西单抗治疗 2 周后, 患者腹痛、腹泻等症状明显缓解, 全身营养状况改善迅速, 并发症如瘘管等均愈合良好, 未出现明显不良反应, 其中 CDAI 评分从  $321.5 \pm 34.5$  降为  $98.0 \pm 25.1$  ( $P < 0.05$ ); ESR(mm/h) 从  $43.6 \pm 18.6$  (25~76) 降为  $6.8 \pm 3.1$  ( $P < 0.05$ )。**结论** 英夫利西单抗治疗克罗恩病具有确切的近期疗效且有很好的安全性, 但远期疗效尚有待观察。

**[关键词]** 英夫利西单抗; 抗肿瘤坏死因子; 克罗恩病

**[中图分类号]** R 574.622

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 0258-879X(2010)03-0338-02

克罗恩病(Crohn disease, CD)是一种病因尚未完全明确的胃肠道慢性炎性肉芽肿性疾病, 好发于回盲部, 亦可在消化道全段任何部位出现, 累及管壁全层。临床上以腹痛、腹泻、腹胀、瘘管形成和肠梗阻为特点<sup>[1]</sup>。瘘管形成是克罗恩病的临床特征之一, 一般内科保守治疗效果不佳, 而通过手术切除病变肠段后亦容易复发, 严重影响了患者的生活质量。近年来 TNF- $\alpha$  拮抗剂英夫利西单抗(infliximab)广泛应用于治疗各种炎症性疾病, 并且取得了不错的疗效, 从而为治愈同类疾病如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)特别是克罗恩病带来了新的希望<sup>[2]</sup>。本研究收集了使用英夫利西单抗治疗中、重度克罗恩病患者 18 例, 现报告如下。

#### 1 资料和方法

1.1 临床资料 第二军医大学长海医院 2007 年 12 月至 2009 年 2 月间收治的入院患者, 共 18 例, 均符合下列标准: (1)根据 Mendeloff 诊断标准诊断为克罗恩病; (2)排除肠结核等感染性疾病; (3)CDAI(克罗恩病活动指数)  $> 220$ 。其中男性 10 例, 女性 8 例, 中位年龄 31.5 岁(18~45 岁); 5 例 CDAI  $> 450$ 。所有患者急性期均有明显的腹痛腹泻症状, 并发肠瘘 4 例、消化道出血 8 例、肠梗阻 2 例、腹腔脓肿 1 例。所有患者均正规使用美沙拉嗪 1 年以上; 15 例同时使用糖皮质激素, 其中 5 例泼尼松减量至 5 mg/d 即出现症状反复, 2 例使用糖皮质激素疗效不佳、8 例因出现激素不良反应如消化性溃疡、骨质疏松等或不能耐受而放弃继续使用激素; 5 例联合使用硫唑嘌呤, 均因白细胞明显减少而停药。

1.2 治疗方法 所有患者急性期均禁食, 全胃肠外营养, 静脉输注氟喹诺酮类抗生素联合甲硝唑 2 周。腹腔脓肿引流通畅后, 再使用英夫利西单抗(100 mg/瓶, Cilag AG, 瑞士), 辅以补充

静滴维生素等。英夫利西单抗 5 mg/kg 静滴 0.2、6 周, 以后每 8 周 1 次, 维持 46 周。使用 2 周后观察疗效。2 周前后均查血常规、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、腹部 CT 等, 并再次进行 CDAI 评分:  $< 150$  为静止期,  $\geq 150$  为活动期, 151~220 为轻度, 221~450 为中度,  $> 450$  为重度。

1.3 统计学处理 用 SPSS 11.0 软件, 组间比较采用 *t* 检验。

#### 2 结果

18 例患者均是在使用常规药物治疗效果不佳后予以英夫利西单抗治疗, 使用英夫利西单抗治疗 2 周后, 患者腹痛、腹泻等症状明显缓解, 全身营养状况改善迅速, 并发症如瘘管等均愈合良好(图 1), 未出现明显不良反应, 并且各项检验结果亦基本恢复正常(表 1)。其中 CDAI 评分从  $321.5 \pm 34.5$  降为  $98.0 \pm 25.1$  ( $P < 0.05$ ); ESR(mm/h) 从  $43.6 \pm 18.6$  (25~76) 降为  $6.8 \pm 3.1$  ( $P < 0.05$ )。

#### 3 讨论

TNF- $\alpha$  是强有力的促炎因子, 阻断 TNF- $\alpha$  被证明能有效治疗许多自身免疫性疾病和慢性炎症性疾病, 包括炎症性肠病<sup>[3]</sup>。英夫利西单抗是一种对抗 TNF 的嵌合性单克隆抗体, 与 TNF- $\alpha$  有很高的亲和力, 从而抑制其生物活性, 并可诱导分泌 TNF- $\alpha$  的免疫细胞凋亡。以往中、重度克罗恩病患者需使用糖皮质激素或免疫抑制剂诱导缓解症状, 但很多患者容易出现激素依赖或激素抵抗, 且用激素行长期维持治疗并不能减少复发, 还会产生骨质疏松、消化性溃疡、继发感染等不良反应; 而长期使用免疫抑制剂可能出现骨髓抑制等严重的不良反应, 且免疫抑制剂起效缓慢, 不利于迅速缓解急性期症状。

**[收稿日期]** 2009-07-31

**[接受日期]** 2009-12-10

**[作者简介]** 孙怡燕, 主治医师. 第二军医大学长海医院消化内科进修生. E-mail: Sunyiyanyan1975@126.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-65563449, E-mail: xxcc211@126.com

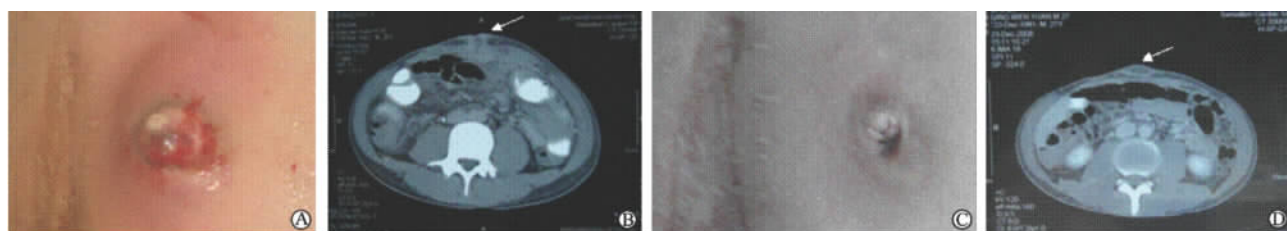


图1 治疗前后体表和 CT 影像图

A: 治疗前, 体表示脓肿破溃; B: 治疗前, 腹部 CT 提示近中线处见不规则软组织密度影向前突出, 肠管与包块分界不清, 结构紊乱, 横结肠可见扩张积气(箭头提示瘘管与外界相通); C: 治疗后, 体表示瘘管完全愈合; D: 治疗后, 腹部 CT 提示局部炎症消失, 瘘管愈合(箭头提示瘘管完全愈合, 与外界不相通)

表1 英夫利西单抗治疗克罗恩病用药前后比较

症状	用药前	用药 2 周后
腹痛	中~重度	缓解
排便次数	10 余次	1~2 次
血便	有	无
发热	38.5~39℃	无
体质量	减轻 5~10 kg	不再减轻或有所增加
并发症	有	改善
CDAI	230~470	<150
ESR $v/(mm \cdot h^{-1})$	25~76	<10
CRP $_{PB}/(mg \cdot L^{-1})$	23~29.2	<1

CDAI: 克罗恩病活动指数; ESR: 红细胞沉降率; CRP: C 反应蛋白

最新研究认为英夫利西单抗是治疗克罗恩病最有效的生物制剂<sup>[4]</sup>, 不仅对活动性病变, 且对维持治疗和瘘管愈合均有良好疗效<sup>[5-6]</sup>。英夫利西单抗能在短时间内缓解症状, 且能维持缓解病情。在一项随机临床对照研究中, 108 例克罗恩病患者随机接受英夫利西单抗或安慰剂治疗(无效患者可以接受开放式的英夫利西单抗的输注, 所有有效的患者最终将再次分组、每 8 周 1 次接受英夫利西单抗或安慰剂治疗), 结果显示英夫利西单抗治疗组临床缓解率明显高于安慰剂组(分别为 81% 和 17%), 观察 44 周后发现, 这种缓解效果可以通过反复使用英夫利西单抗维持<sup>[3]</sup>, 英夫利西单抗的出现给使用激素和(或)免疫抑制剂治疗症状控制不佳的患者带来了福音。英夫利西单抗的一般推荐剂量为 5 mg/kg 或 10 mg/kg, 静滴 0、2、6 周, 以后每 8 周 1 次, 维持 46 周, 约 58% 患者在使用 2 周后症状明显改善<sup>[7]</sup>。本组资料中 18 例患者病程较长(均超过 1 年), CDAI 均 > 220, 正规使用美沙拉嗪、激素或联合免疫抑制剂诱导缓解症状疗效不佳, 严重影响其生活质量, 按程序予以英夫利西单抗治疗 2 周后, 腹痛、腹泻症状迅速缓解, 全身营养状况明显改善, 并发症如瘘管等很快愈合, 各项检验结果基本恢复正常。其中 CDAI 评分从  $321.5 \pm 34.5$  降为  $98.0 \pm 25.1$  ( $P < 0.05$ ); ESR ( $mm/h$ ) 从  $43.6 \pm 18.6$  (25~76) 降为  $6.8 \pm 3.1$  ( $P < 0.05$ ), 表明英夫利西单抗治疗克罗恩病有确切疗效。

过敏反应、一过性肝酶异常、继发感染等是目前英夫利西单抗主要的不良反应, 近期有文献报道使用英夫利西单抗 1 年以上, 发生恶性肿瘤, 尤其是肝脾 T 细胞淋巴瘤的危险性增加<sup>[8]</sup>, 但部分患者在使用英夫利西单抗的同时, 配伍使用或曾经使用免疫抑制剂, 恶性肿瘤发病率与每年的基础流行病学资料相比无统计学差异<sup>[9]</sup>, 故 TNF- $\alpha$  抑制剂与恶性肿瘤的相关性尚不明确。本组资料中的 18 例患者使用后均未

发生明显不良反应, 尚需进一步临床观察。

英夫利西单抗在我国一直未得到广泛应用的原因可能与其费用昂贵有关(每支折合人民币约 6 630 元), 46 周费用约合人民币 12 万元~18 万元。但中、重度克罗恩病患者需长期服用美沙拉嗪、免疫抑制剂维持缓解, 急性期需多次住院, 且结合流行病学, 克罗恩病发病高峰年龄为 15~25 岁, 患者可能会因疾病丧失工作能力, 从而失去自身发展的机会。英夫利西单抗能快速缓解症状, 结合效价比, 费用接近, 值得推荐使用。

#### [参考文献]

- [1] Behm B W, Bickston S J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody for maintenance of remission in Crohn's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 23: CD006893.
- [2] Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort[J]. Gut, 2009, 58: 492-500.
- [3] Targan S R, Hanauer S B, van Deventer S J, Mayer L, Present D H, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group[J]. N Engl J Med, 1997, 337: 1029-1035.
- [4] Miheller P, Lakatos P L, Horváth G, Molnár T, Szamosi T, Czeglédi Z, et al. Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe—a Hungarian nationwide observational study[J]. BMC Gastroenterol, 2009, 9: 66.
- [5] Higashi D, Futami K, Egawa Y, Hirano K, Tomiyasu T, Ishibashi Y, et al. Infliximab treatment for anal fistula in patients with Crohn's disease[J]. Anticancer Res, 2009, 29: 927-933.
- [6] Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, et al. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6: 1212-1217.
- [7] Thayu M, Markowitz J E, Mamula P, Russo P A, Muinos W I, Baldassano R N. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005, 40: 220-222.
- [8] Moss A C, Fernandez-Becker N, Jo Kim K, Cury D, Cheifetz A S. The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28: 221-227.
- [9] Han P D, Cohen R D. Managing immunogenic responses to Infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease[J]. Drugs, 2004, 64: 1767-1777.

[本文编辑] 商素芳, 邓晓群