

英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗克罗恩病的临床疗效

王婷婷

(河南省安阳市人民医院 安阳 455000)

摘要:目的 探讨英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗克罗恩病的临床疗效。方法 将 2022 年 1 月至 2023 年 2 月医院收治的 98 例克罗恩病患者分为对照组和观察组,各 49 例。对照组采用硫唑嘌呤治疗,观察组采用英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗,两组均连续治疗 40 周。比较两组临床疗效、克罗恩活动指数(CDAI)评分、炎症介质水平、免疫功能、其他临床指标及不良反应发生情况。结果 观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后 CDAI 评分低于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后白细胞介素-12(IL-12)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平低于对照组,白细胞介素-10(IL-10)水平高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平低于对照组,CD8⁺ 水平高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)水平均低于对照组,血清蛋白(ALB)水平高于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗克罗恩病效果显著,可有效改善患者疾病活动指数,降低炎症介质水平,促进免疫功能恢复,且治疗期间不良反应发生率低。

关键词: 克罗恩病;英夫利西单抗;硫唑嘌呤;炎症介质;免疫功能

中图分类号:R574.62

文献标志码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2024.08.004

克罗恩病(CD)属于临床慢性炎症性恶性肉芽肿疾病,多发于回肠末端及其临近结肠部位,呈节段样分布,累及范围较大,可牵连口腔、肛门等部位。CD 患者症状以全身表现为主,如发热、乏力等,并伴有多种局部症状表现,如肛周脓肿、瘘管,部分还会累及口腔黏膜、关节等部位^[1-2]。当前临床对于该病的治疗主要以诱导目标、愈合黏膜、缓解患者病症为主,药物治疗以氨基水杨酸制剂硫唑嘌呤较为常见,但疗效仍有待进一步提高,部分重度患者治疗无效、复发率高^[3]。英夫利西单抗为国内首个被批准治疗 CD 的生物制剂,能够诱导中/高危患者类固醇皮质激素,调节免疫失衡,且具有跨模型、易溶性等优点^[4]。本研究旨在进一步探究英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗克罗恩病的临床疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将 2022 年 1 月至 2023 年 2 月收治的 98 例 CD 患者分为对照组和观察组,各 49 例。对照组男 29 例,女 20 例;年龄 19~67 岁,平均(37.23±4.23)岁;病变类型:穿透性 9 例,狭窄性 14 例,其他 26 例;病情严重程度:轻度 21 例,中度 16 例,重度 12 例;病变区域:回结肠 18 例,结肠 16 例,回肠 10 例,上消化道 5 例;体质指数(BMI)18~24 kg/m²,平均(20.36±0.33) kg/m²;病程

6 个月至 5 年,平均(2.93±0.47)年。观察组男 31 例,女 18 例;年龄 20~68 岁,平均(37.19±4.25)岁;病变类型:穿透性 9 例,狭窄性 15 例,其他 25 例;病情严重程度:轻度 23 例,中度 15 例,重度 11 例;病变区域:回结肠 18 例,结肠 15 例,回肠 12 例,上消化道 4 例;BMI 18~24 kg/m²,平均(20.41±0.35) kg/m²;病程 10 个月至 7 年,平均(3.02±0.52)年。两组一般资料均衡可比($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准(批号:ZHJ202201F-23 号)。

1.2 入选标准 纳入标准:符合《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[5]中 CD 诊断标准,经实验室检验、影像学、病理组织学及内镜检查确诊为 CD;患者临床症状表现基本符合以下 3 种情况,全身表现为体质量骤减、浑身乏力、食欲减退,部分患者伴有发热、贫血等症状,青少年患者存在发育迟缓等;消化道症状为腹胀、腹泻、腹痛,部分患者伴便血反应;肠外症状为眼部、关节、皮肤黏膜、肝胆等病变;所有患者资料齐全,均知情本研究并自愿签署知情同意书。排除标准:近期应用免疫抑制剂治疗;存在肺结核、病毒性肝炎或感染性疾病;存在严重器质性病变,如心脏病、肝肾功能障碍等;伴严重药物过敏体质;既往有肠道手术史;药物治疗依从性较差;治疗期间出现严重病情恶化现象;伴有恶性肿瘤。

1.3 治疗方法 两组患者入院后均行常规全静脉营养支持、抗感染等治疗,针对肠梗阻患者给予胃肠减压。同时,对照组患者采用硫唑嘌呤片(国药准字 H20003841)治疗,根据患者 BMI 及病情严重程度调整剂量,2.5 mg/(kg·d),1 次/d,或分次口服,以 8 周为一个疗程,连续治疗 40 周。观察组在对照组基础上加用注射用英夫利西单抗(国药准字 SJ20171001),初次使用时先给予患者 0.9%氯化钠注射液静脉滴注 10 min,再给予 5 mg/kg 注射用英夫利西单抗静脉滴注,随后于第 2 周、第 6 周重复以上给药步骤,后续每间隔 8 周以相同的方式巩固治疗,持续治疗至少 40 周。

1.4 观察指标 (1)临床疗效:治疗后患者克罗恩活动指数(CDAI)评分<150 分且较基线减少 70 分及以上,CD 相关症状、体征完全消失,大便常规结果显示转阴,且内窥镜见溃疡面大致愈合,皮肤黏膜恢复至正常状态,判定为显效;治疗后患者 CDAI 评分减少至 150 分以下,各症状、体征基本消失,大便常规结果显示已转阴,经内窥镜可见黏膜恢复但仍有轻度炎症表现,判定为有效;治疗后患者 CDAI 评分>150 分且较基线分增加 70 分以上,临床症状、体征改善不明显,大便常规结果未转阴,经内窥镜见溃疡面无改变或呈现加重现象,判定为无效。显效+有效=总有效。(2)CDAI 评分:分别于治疗前后对患者疾病活动程度进行评估,主要包括稀便次数与腹痛情况、全身健康状况、肠外表现总和、腹泻药物需求、腹部肿块、血细胞比容等维度,采用加权评分方式,依照所得分值对其疾病活动度进行评级,总分 600 分,最终评级包括缓解期、轻度活动期、中度活动期和重度活动期。缓解期评分≤150 分,150 分<轻度活动期评分≤220 分,220 分<中度活动期评分≤450 分,重度活动期评分>450 分。(3)炎症介质

水平:采集患者晨起空腹外周静脉血 4 mL,使用离心设备以 3 000 r/min 离心处理血液样本,离心 5 min 后获取上层血清,采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素 -12(IL-12)、白细胞介素 -10(IL-10)和肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)水平,检测试剂盒购自北京核海高技术有限公司。(4)免疫功能:采集患者晨起空腹外周静脉血 3 mL,使用离心设备以 3 000 r/min 离心处理血液样本,离心 5 min 后获取上层血清,采用流式细胞检测仪检测 T 淋巴细胞 CD4⁺、CD8⁺ 表达水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺,试剂盒购自上海碧迪医疗器械有限公司。(5)其他临床指标:采集患者晨起空腹外周静脉血 3 mL,使用离心设备以 3 000 r/min 离心处理血液样本,离心 5 min 后获取上层血清,放于低温储藏室备检,采用全自动生化分析仪检测血沉(ESR)、血清蛋白(ALB)和 C 反应蛋白(CRP)水平。(6)不良反应发生情况:如白细胞下降、肝功能异常、迟发性超敏反应、消化道不适等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验;计数资料用%表示,行 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	49	18(36.73)	22(44.90)	9(18.37)	40(81.63)
观察组	49	21(42.86)	26(53.06)	2(4.08)	47(95.92)
χ^2					5.018
<i>P</i>					0.025

2.2 两组炎症介质水平比较 观察组治疗后 IL-12、TNF- α 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组炎症介质水平比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-12		IL-10		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	145.34±24.46	95.32±13.45*	68.25±6.13	87.55±6.24*	29.34±3.64	19.54±2.42*
观察组	49	145.27±24.51	64.18±11.46*	68.34±6.17	99.93±8.63*	29.33±3.72	16.31±2.78*
<i>t</i>		0.014	12.336	0.072	8.137	0.013	6.134
<i>P</i>		0.989	0.000	0.942	0.000	0.989	0.000

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05。

2.3 两组免疫功能指标比较 观察组治疗后免疫

功能指标改善优于对照组(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	48.25± 4.65	44.75± 3.24*	36.34± 3.64	39.54± 3.42*	1.33± 0.35	1.13± 0.17*
观察组	49	47.34± 4.62	42.31± 3.98*	36.38± 3.52	41.93± 3.63*	1.30± 0.36	1.01± 0.15*
t		0.972	3.328	0.055	3.355	0.418	3.705
P		0.334	0.001	0.956	0.001	0.677	0.000

注:与同组治疗前比较,*P<0.05。

2.4 两组其他临床指标比较 观察组治疗后 ESR、CRP 低于对照组,ALB 高于对照组(P<0.05)。见表 4。

表 4 两组其他临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)		ALB(g/L)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	31.23± 4.26	18.54± 1.87*	27.25± 3.06	38.15± 3.70*	32.24± 3.30	18.62± 2.31*
观察组	49	31.16± 4.25	9.67± 1.93*	27.38± 3.04	47.29± 3.68*	32.35± 3.28	12.72± 2.02*
t		0.081	23.105	0.211	12.260	0.165	13.459
P		0.935	0.000	0.833	0.000	0.869	0.000

注:与同组治疗前比较,*P<0.05。

2.5 两组 CDAI 评分比较 观察组治疗后 CDAI 评分低于对照组(P<0.05)。见表 5。

表 5 两组 CDAI 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	49	239.36± 41.32	178.38± 21.68*
观察组	49	237.54± 42.07	163.87± 18.47*
t		0.216	3.566
P		0.829	0.001

注:与同组治疗前比较,*P<0.05。

2.6 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 6。

表 6 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	白细胞下降	肝功能异常	迟发性超敏反应	消化道不适	合计
对照组	49	0(0.00)	0(0.00)	1(2.04)	3(6.12)	4(8.16)
观察组	49	1(2.04)	1(2.04)	2(4.08)	2(4.08)	6(12.24)
χ ²						0.446
P						0.505

3 讨论

随着社会生活水平的提升,人们的饮食结构也发生了巨大改变,肠道疾病患病人数也逐年递增。CD 为一种胃肠道炎症疾病,与遗传、环境以及免疫等因素引发的长期慢性炎症反应有关,其中自身免疫缺陷及感染是 CD 发病的关键^[6-7]。患者临床表现以腹部疼痛、肿块、腹泻、肠道梗阻等为主,并伴有较高的瘘管形成风险,多数患者会出现体质量下降,儿童、青少年患者还会出现生长发育迟缓表现,少数患

者有贫血、低蛋白血症等症状^[8]。CD 发病后,患者免疫功能亢进状态会引发自我损伤,致使炎症反应不断加重,并累及病灶部位周围肠壁组织,导致疾病反复发作,出现恶性循环,使病情迁延难愈,轻者可影响机体吸收功能,重者可能引发全身免疫炎症反应,增加临床病死风险^[9-10]。

近年来,临床主要应用硫唑嘌呤治疗 CD,该药为一种非特异性免疫抑制剂,经口服后可被肠道迅速吸收,完全转化为硫肌昔酸,有效拮抗细胞内核苷酸、脱氧核苷酸(DNA)与蛋白质的合成,进而抑制免疫活化,在一定程度上修复受损肠壁等,但存在不良反应,临床整体疗效欠佳^[11-12]。游离 TNF-α 会与巨噬细胞、T 淋巴细胞膜产生结合作用,导致炎症介质水平过量,加重机体炎症反应,并激活免疫炎症反应链,致使免疫 T 细胞毒性上升,加剧肠道上皮组织损伤^[13-14]。本研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组,观察组治疗后 CDAI 评分、IL-12、TNF-α、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、ESR、CRP 均低于对照组,IL-10、CD8⁺、ALB 均高于对照组(P<0.05);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。表明英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗 CD,可有效改善患者疾病活动指数,降低炎症介质水平,促进其免疫功能恢复,且具有一定的安全性。英夫利西单抗属于人体 TNF-α 拮抗剂,能够发挥靶向作用,针对性作用于巨噬细胞与 T 淋巴细胞表面,通过阻断 CD 患者体液内 TNF-α 的生物活性,有效抑(下转第 68 页)

速炎症介质的清除,促使相关炎症代谢物排出,从而减轻局部炎症反应。本研究结果显示,干预后,研究组腰腿冷痛重着、转侧不利、肢体发凉评分均低于对照组 ($P < 0.05$);干预后,两组疼痛程度评分均下降,且研究组低于对照组 ($P < 0.05$);干预后,两组疼痛介质、炎症介质表达水平均降低,且研究组疼痛介质、炎症介质表达水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。提示电针穴位刺激联合中药熏蒸在 LDH 伴坐骨神经痛患者中应用效果显著。综上所述,电针穴位刺激联合中药熏蒸能够有效改善 LDH 伴坐骨神经痛患者临床症状,减轻疼痛程度,降低炎症介质、疼痛介质水平,具有一定的临床应用效果。

参考文献

- [1]邵曼茹.穴位埋线联合调理任督推拿法在腰椎间盘突出症患者中的应用[J].实用中西医结合临床,2023,23(3):63-66.
- [2]黄金珍,黄乳霞,华诚峰.中医护理对非手术治疗腰椎间盘突出症病人康复效果的影响[J].全科护理,2022,20(8):1081-1083.
- [3]陆征麟,牛淑芳,韩秋琼,等.黎医药熨疗法联合针刺治疗腰椎间盘突出型慢性坐骨神经痛急性期患者的临床效果及对患者血清致疼因子和炎症因子水平的影响[J].广西医学,2021,43(20):2425-2429.
- [4]中华医学会骨科学分会脊柱外科学组,中华医学会骨科学分会骨科康复学组.腰椎间盘突出症诊疗指南[J].中华骨科杂志,2020,40

(上接第 15 页)制其与其他受体结合,进而调节炎症介质表达水平,且英夫利西单抗能够激活补体于抗体依赖细胞,通过调节促凋亡蛋白基因转录以调整其比值,抑制炎症反应^[15-16]。同时,该药还具有跨膜性、易溶性优势,通过降低肠上皮组织细胞渗透性阻碍肠壁组织紧密蛋白表达,进而发挥抑制肠上皮细胞凋亡作用,修复受损肠壁,缓解临床症状^[17]。此外,该药还可加快肠道上皮愈合,有效纠正机体营养不良状态^[18]。英夫利西单抗不仅可对肠道瘘管产生闭合作用,还可有效阻断免疫级联的多个环节,延长患者缓解期。

参考文献

- [1]姜靓婧,陈璐,陈延方,等.维得利珠单抗治疗活动性克罗恩病疗效观察[J].中华消化杂志,2023,43(6):395-400.
- [2]张毅,周进.益肝扶脾方联合甲氨蝶呤对肝郁脾虚型克罗恩病中重度患者 IL-23/Th17 炎症通路的影响[J].四川中医,2021,39(11):112-115.
- [3]陈媛媛,魏娟,孙晓伟,等.5-氨基水杨酸和免疫抑制剂药物预防上消化道型克罗恩病复发的疗效与安全性分析[J].医学研究生学报,2021,34(3):252-257.
- [4]简嘉甫,刘思雪,武晖博,等.英夫利西单抗联合方案对广泛病变型克罗恩病患者的炎症指标和肠黏膜愈合的影响[J].新医学,2022,53(3):208-213.
- [5]中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组.中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J].中华内科杂志,2008,47(1):73-79.
- [6]张莉,薛亮,韩娟,等.吴门解毒通络外治法对克罗恩病肛瘘手术后创面和炎症因子的影响[J].安徽中医药大学学报,2023,42(6):28-32.

- (8):477-487.
- [5]林承宇,张清,谢瑞,等.腰椎间盘突出症合并神经根病变的诊疗:NASS 循证医学指南解读[J].海南医学院学报,2019,25(22):1745-1751.
- [6]国家中医药管理局.中医内科病证诊断疗效标准(十六)[J].湖北中医杂志,2003,25(10):57.
- [7]李琳,郭建.循经针刺联合隔姜灸对腰椎间盘突出症继发坐骨神经痛的临床研究[J].颈腰痛杂志,2023,44(2):242-244.
- [8]张萌芮,梁超,林明慧,等.刺络放血联合“通脊”电针治疗腰椎间盘突出症坐骨神经痛疗效及对患者功能恢复和疼痛的影响[J].陕西中医,2023,44(8):1141-1144,1149.
- [9]牛雪荣,雷海英.自拟中药三号方熏蒸配合核心稳定性训练对腰椎间盘突出症患者康复护理效果分析[J].护理实践与研究,2021,18(3):457-460.
- [10]张竞争,郭闯.中频脉冲电结合半导体激光治疗腰椎间盘突出症坐骨神经痛的临床效果[J].中国医药导报,2021,18(6):111-114.
- [11]董春力,赵元廷,曹毅,等.芍药甘草汤联合神经松动术治疗腰椎间盘突出症合并坐骨神经痛疗效研究[J].陕西中医,2023,44(9):1245-1247.
- [12]蒋丽,郭瑞齐,管仁伟,等.透骨草化学成分及药理作用研究进展[J].中国医药导报,2023,29(2):166-171.
- [13]王继坤,宋长红,关秀峰.伸筋草的化学成分及药理作用研究进展[J].化学工程师,2021,35(7):55-57.
- [14]李响,俱蓉,李硕.红花化学成分药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J].中国现代中药,2021,23(5):928-939.
- [15]张立颖,唐懿,张健,等.尺胫针加电针联合骨痹汤熏蒸对腰椎间盘突出症患者下肢感觉障碍改善、神经传导速度和血清 TLR4 信号通路的影响[J].针灸临床杂志,2023,39(7):25-30.
- [16]陈栋,黄跃鹏,潘鸿维,等.电针联合易罐疗法治疗腰椎间盘突出所致坐骨神经痛临床研究[J].新中医,2021,53(11):145-148.

(收稿日期: 2023-11-18)

- [7]何灏龙,张国山,肖山峰,等.艾灸“天枢”“上巨虚”对克罗恩病大鼠结肠代谢物及炎症因子的影响[J].针刺研究,2023,48(8):736-745.
- [8]Choe Young June, Han Kyoungdo, Shim Jung Ok. Treatment patterns of anti-tumour necrosis factor-alpha and prognosis of paediatric and adult-onset inflammatory bowel disease in Korea: A nationwide population-based study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2022, 56 (6): 980-988.
- [9]孙怡,周竞,郭娅静,等.隔姜灸对肿瘤坏死因子- α 介导克罗恩病肠上皮细胞凋亡途径的影响[J].针刺研究,2019,44(1):1-7.
- [10]苏慧慧.枳术丸联用西药对克罗恩病患者 Th1 细胞及 CD8⁺T 细胞平衡状态的影响[J].中国中西医结合杂志,2020,29(36):4038-4041.
- [11]许建勇,时艳,陈旸.硫唑嘌呤片结合微生态制剂对炎症性肠病患者的肠屏障功能、菌群及 IL-17BR 水平的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(8):569-574.
- [12]罗洪强,钟永根,封蔚莹.艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的疗效及其对细胞免疫功能的影响研究[J].中国全科医学,2019,22(21):2588-2592.
- [13]李青云,余海婷.英夫利西单抗治疗炎症性肠病的临床价值[J].实用中西医结合临床,2023,23(17):53-55,59.
- [14]张其润,张相安.英夫利西单抗用于结肠型克罗恩病的术后疗效观察[J].中国现代普通外科进展,2019,22(9):720-721,725.
- [15]刘玥,张梦慈,乔立超,等.英夫利西单抗联合挂线治疗克罗恩病肛瘘的长期疗效[J].中国普外基础与临床杂志,2019,26(4):412-417.
- [16]Kindra Dawn Clark-Snustad, An Singla, Scott David Lee. Efficacy of infliximab in Crohn's disease patients with prior primary-nonresponse to tumor necrosis factor antagonists [J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(7): 1952-1958.
- [17]侯秀峰.英夫利西单抗联合硫唑嘌呤在克罗恩病患者中的应用效果[J].中国医药指南,2021,19(3):89-90.
- [18]徐晓,陈涛,尹强龙.英夫利西单抗治疗小肠克罗恩病的效果及对克罗恩内镜简化评分、血常规、营养指标的影响[J].中国基层医药, 2022, 29(6): 889-894.

(收稿日期: 2024-01-12)