

英夫利西治疗重度溃疡性结肠炎2例

赵丽珍, 王思平, 李红

■背景资料

国外研究表明, 英夫利西 (IFX) 对于中重度且传统治疗不能充分缓解的 UC 患者有诱导和维持缓解的良好疗效且临床安全性好, 国内在此方面的研究尚处于起步阶段。

赵丽珍, 王思平, 李红, 中国人民解放军总医院健康医学中心 北京市 100853

作者贡献分布: 此课题由李红设计; 研究过程由李红、王思平及赵丽珍协作完成; 本论文写作由赵丽珍完成, 李红及王思平指导写作。

通讯作者: 李红, 副主任医师, 100853, 北京市复兴路28号, 中国人民解放军总医院健康医学中心。lihongam@hotmail.com

电话: 010-68295592 传真: 010-68295653

收稿日期: 2011-04-18 修回日期: 2011-06-23

接受日期: 2011-06-28 在线出版日期: 2011-08-18

Treatment of ulcerative colitis with infliximab: an analysis of 2 cases

Li-Zhen Zhao, Si-Ping Wang, Hong Li

Li-Zhen Zhao, Si-Ping Wang, Hong Li, Health Science Center, The Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Correspondence to: Hong Li, Health Science Center, The Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China. lihongam@hotmail.com

Received: 2011-04-18 Revised: 2011-06-23

Accepted: 2011-06-28 Published online: 2011-08-18

Abstract

AIM: To assess the feasibility, safety, and efficacy of infliximab in patients with severe ulcerative colitis (UC).

METHODS: Two patients with severe UC were treated with infliximab. The safety and efficacy of infliximab were evaluated, and relevant literature was reviewed.

RESULTS: The first patient underwent induction therapy with infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6 and maintenance therapy with infliximab every 8 weeks. Complete bowel healing was achieved after five infliximab infusions. The second patient, who initially did not respond to infusions with infliximab 5 mg/kg, was subsequently treated with a higher dose (10 mg/kg) of infliximab. Mucosal healing was achieved after five times of infliximab treatment. No infliximab-associated adverse events occurred in both patients. It has been reported in recent years that infliximab is effective for the induction and

maintenance of clinical remission in patients with moderate to severe UC. If attenuation of the response to 5 mg/kg dose occurs, increasing the dose of infliximab can get re-achievement of response. However, serious side effects of infliximab including opportunistic infections were reported, necessitating careful monitoring of therapy.

CONCLUSION: Infliximab is safe and effective in patients with severe UC and represents a new useful alternative modality for the treatment of severe UC.

Key Words: Infliximab; Ulcerative colitis; Therapy

Zhao LZ, Wang SP, Li H. Treatment of ulcerative colitis with infliximab: an analysis of 2 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(23): 2496-2500

摘要

目的: 探讨英夫利西治疗重度溃疡性结肠炎 (UC) 的安全性和有效性。

方法: 报道2例重度UC治疗中英夫利西的用法、疗效及安全性, 并复习近年国内外相关文献。

结果: 1例患者在接受3次英夫利西5 mg/kg诱导缓解后并以相同剂量每8 wk 1次维持治疗, 输注5次后达到黏膜愈合。另1例患者应用英夫利西5 mg/kg效果欠佳, 加量至10 mg/kg后效果明显好转, 输注5次后达到黏膜愈合。2例患者均未发生英夫利西相关的副反应。文献复习显示英夫利西可诱导中重度UC的临床缓解, 治疗效果衰减的患者增加剂量可重新建立疗效反应。英夫利西有诱发机会性感染等多种副反应的风险, 治疗期间应严密监测、积极预防。

结论: 英夫利西治疗重度UC是安全和可行的, 可作为治疗重度UC的选择方案之一。

关键词: 英夫利西; 溃疡性结肠炎; 治疗

赵丽珍, 王思平, 李红. 英夫利西治疗重度溃疡性结肠炎2例. 世

■同行评议者

刘莹, 副主任医师, 首都医科大学
附属北京友谊
医院消化科

界华人消化杂志 2011; 19(23): 2496-2500
http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2496.asp

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性结肠炎症, 病变主要累及结肠黏膜和黏膜下层. 本病在西方国家常见, 发病率每年为(79-268)/10万^[1]. 随着我国人民营养状况、生活环境和生活方式的改变, 近20年UC的发病率也明显升高^[2-4], 据推测中国UC的患病率为11.6/10万^[5]. 我院近16年来UC的患病率也呈现增高趋势^[6]. 重度UC是指慢性复发型活动期以及暴发型病例出现重型腹泻、脓血便伴腹痛、脱水、贫血等症状; 因其症状重, 疗效差, 成为临床治疗的难点之一^[7]. 国外研究表明, 英夫利西(infliximab, IFX)对于中重度且传统治疗不能充分缓解的UC患者有诱导和维持缓解的良好疗效且临床安全性好^[8,9], 国内在此方面的研究尚处于起步阶段. 我们近期应用英夫利西治疗2例重度UC患者, 疗效满意, 现结合经治病例, 并综合复习相关文献, 探索适合我国重度UC的英夫利西治疗方案.

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国解放军总医院特需消化内科2009-2010年应用英夫利西治疗重度溃疡性结肠炎患者2例. 2例患者一般情况: 男1女1; 年龄33岁和55岁; 病程分别为7年和8年. 临床表现为反复腹痛、腹泻, 伴黏液血便, 经多次应用5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂治疗, 症状反复发作并逐渐加重, 2例患者均合并中度贫血及营养不良, Sutherland疾病活动指数(DAI)总分为11-12分. 其中1例既往有陈旧性肺结核及慢性乙型肝炎病史.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 2例患者均在5-氨基水杨酸制剂(美沙拉嗪4.0 g/d)、皮质类固醇激素(甲泼尼龙48 mg/d)及免疫抑制剂(硫唑嘌呤2 mg/kg)用量维持不变基础上, 检查抗核抗体谱除外自身抗体异常, 检查肺CT、PPD试验及结核相关化验除外活动性肺结核后, 开始使用英夫利西5 mg/kg输注, 以0、2、6 wk输注3次, 以后每8 wk输注1次维持治疗, 取得临床完全缓解后将激素逐步减量至停用. 输注5次后病变部位达到黏膜愈合, 硫唑嘌呤及美沙拉嗪亦缓慢减量, 以硫唑嘌呤1.5 mg/kg及美沙拉嗪2 g/d维持治疗.

1.2.2 Sutherland疾病活动指数(DAI): 总分之和<2分为症状缓解; 3-5分为轻度活动; 6-10分为中度活动; 11-12分为重度活动.

1.2.3 临床症状评估: (1)完全缓解: 治疗后排便每日0-2次, 无肉眼血便和镜下红细胞; (2)部分缓解: 治疗后排便每日3-4次, 无肉眼血便, 镜下红细胞<10个/高倍镜; (3)无变化: 治疗后每日排便5次以上, 肉眼可见血便.

1.2.4 总疗效评价: 参照中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组标准^[7]. (1)完全缓解: 临床症状消失, 结肠镜检查黏膜大致正常; (2)有效: 临床症状基本消失, 结肠镜复查黏膜轻度炎症反应或假息肉形成; (3)无效: 经治疗后临床症状、内镜及病理检查无改善.

1.2.5 不良事件: 试验期间应如实填写不良事件记录表. 记录不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归.

2 结果

2例患者均使用英夫利西5次(0、2、6、8、16、22 wk), 均在2 wk内腹痛、腹泻消失, 大便1-2次/d, 为黄色成形便, 达到临床完全缓解, 此后甲泼尼龙片即逐渐减量直至停药. 其中1例以5 mg/kg输注1次(0 wk), 症状未见明显缓解. 于第2次输注时加量至10 mg/kg(2 wk), 输注当日患者即自觉症状明显缓解, 此后以10 mg/kg维持治疗.

治疗后8 wk及24 wk复查肠镜, 2例患者均在24 wk达到黏膜愈合(图1, 2), DAI由治疗前11-12分降为1-2分, 总疗效评价为完全缓解, 贫血及低蛋白血症等逐渐改善, 硫唑嘌呤及美沙拉嗪缓慢减量, 以硫唑嘌呤1.5 mg/kg及美沙拉嗪2 g/d维持治疗. 病例分别随访30 wk和1年, 症状无复发.

治疗及随访期间, 定期监测肺CT及抗核抗体谱均正常. 其中1例因慢性乙型肝炎, 治疗期间坚持服用口服恩替卡韦片0.5 mg/d, 监测HBV DNA定量正常. 2例患者均无不良事件发生.

3 讨论

UC为原因不明的慢性非特异性肠道炎症. 目前, UC已成为我国的主要肠道疾病和慢性腹泻的主要原因. 由于治疗缺乏特异性, 导致病程迁延, 反复发作, 局部(癌变、大出血、肠穿孔等)和全身(多器官累及)并发症增多. 重度UC死亡率较高, 严重危害患者的健康. UC的传统治疗药物有3大类: 氨基水杨酸类药物、肾上腺皮质激素和

■研究前沿

UC为原因不明的慢性非特异性肠道炎症. 目前, UC已成为我国的主要肠道疾病和慢性腹泻的主要原因. 由于治疗缺乏特异性, 导致病程迁延, 反复发作, 局部(癌变、大出血、肠穿孔等)和全身(多器官累及)并发症增多.

■相关报道

有研究表明, 诱导治疗中5 mg/kg为最佳剂量-疗效关系, 更大的剂量并不能获得更好的疗效。

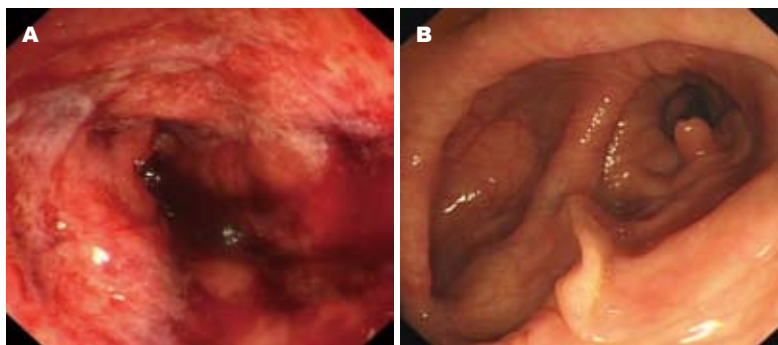


图 1 55岁男性英夫利西治疗前后肠镜下表现. A: 英夫利西治疗前; B: 英夫利西治疗24 wk后.

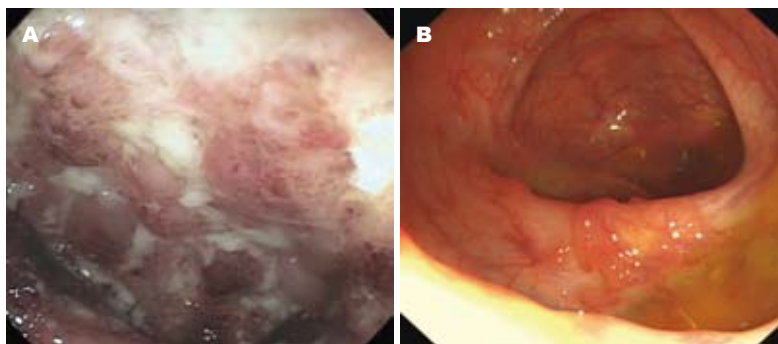


图 2 33岁女性英夫利西治疗前后肠镜下表现. A: 英夫利西治疗前; B: 英夫利西治疗24 wk后.

免疫抑制剂. 氨基水杨酸类药物的非特异性抗炎, 只能暂时控制和缓解症状, 不能从根本上治愈该病, 长期应用不良反应增多, 停药后容易复发(1年复发率>50%). 皮质类固醇或免疫抑制等治疗会导致继发性的健康问题, 部分激素耐药或抵抗的难治性患者效果更不理想.

重度UC治疗的基本原则为激素冲击疗法, 但激素依赖或抵抗型溃疡性结肠炎的治疗效果不理想, 并发症多, 需要寻找更为特异的治疗方法. 英夫利西为肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)单抗, 通过与多种免疫反应细胞中的促炎因子TNF- α 的结合, 封闭其促炎效应、并促进炎细胞凋亡, 发挥抗炎作用^[10]. 2005年2个大规模的随机、安慰剂对照试验ACT I和ACT II发现英夫利西对于激素抵抗或依赖的UC患者治疗有效, 美国食品药品监督管理局随即批准其用于中重度活动UC的治疗^[11]. 英夫利西应用的一般反应率达70%, 缓解率近50%, 较对照组高出30%左右; 可使患者激素减量, 降低住院率与手术率, 提高生活质量^[8,9].

2007年英夫利西被批准在国内上市, 主要用于克罗恩病(crohn disease, CD)的诱导缓解和维持治疗. 应用英夫利西治疗UC的经验和报道较少. 江学良等^[12]应用英夫利西治疗13例皮质激素抵抗型UC患者, 大部分患者1 wk内症状缓解, 排便次数明显减少, 2 wk内排便次数基本正常. 治疗后8 wk, 13例患者中7例达到肠镜下完全缓解,

5例部分缓解. 李世荣等^[13]应用英夫利西治疗7例CD和7例UC患者, 对比观察治疗效果, 证实英夫利西治疗难治性CD和UC具有相同的疗效. 我们应用英夫利西治疗重度UC也取得了满意的效果.

有研究表明, 诱导治疗中5 mg/kg为最佳剂量-疗效关系, 更大的剂量并不能获得更好的疗效^[14]. 但在治疗过程当中, 一些复发的患者可产生耐药性, 增加剂量可使治疗效果衰减的患者重新建立起疗效反应. 在Accent II研究中, 一些治疗失败的患者, 增加英夫利西治疗剂量可使61%的患者重新起效^[15]. 在一项英夫利西治疗不定型结肠炎的回溯性研究中, 70%(14/20)的患者对5 mg/kg英夫利西治疗有反应, 14例患者中有4例由于治疗效果衰减, 增大剂量至10 mg/kg可重新达到良好的治疗效果^[16]. 本文1例在增加剂量后疗效明显增加. 因此, 根据患者的个体情况, 适当灵活的控制治疗剂量可能会有更好的收益. 黏膜愈合是取得UC远期治疗效果的关键因素^[17], 李世荣等^[13]认为应用英夫利西至少4次以上方能达到黏膜愈合的目标. 我们2例患者均为应用5次后复查肠镜, 达到黏膜愈合. 国外研究表明^[8,9], 应用英夫利西可促进激素尽快减量, 并减少UC患者手术治疗率. 而且诱导缓解后以每8周1次的系统维持治疗效果好于阶段性疗法, 更能降低住院率及手术率^[18]. 但囿于经济原因, 目前国内患者很难达到系统维持治疗. 因此, 我们在英夫利西治疗病情完全缓解后以免

疫抑制剂及美沙拉嗪维持治疗, 随访期间未再复发(最长1年). 此种以英夫利西为过渡的序贯治疗方案可能更适合目前我国国情, 但尚需临床大样本研究及长期随访证实.

英夫利西治疗自身免疫性疾病时, 也干扰了机体的免疫功能, 因此应密切关注其应用过程中的安全性问题. 主要的不良事件有严重感染、恶性肿瘤可能、视神经炎、脱髓鞘病变、抗核抗体生成等. 因此用药前需严格评估病情、排除潜在与活动性结核及各种感染, 用药过程中应注意各种不良反应特别是药物过敏、心功能衰竭和神经系统障碍等.

英夫利西有激活隐匿性结核病的危险. 美国胸科学会建议, 所有拟行英夫利西治疗的患者在治疗前均应行胸部X线(或肺CT)和PPD试验^[9]. 我国是结核病的高发国家之一, 故在使用此类药物前更需高度关注结核感染的筛查, 以及治疗过程中的定期监测.

英夫利西的免疫抑制作用, 可能使病毒性肝炎患者用药后进入活动期^[20], 但这一观点尚存争议. 因此建议在使用英夫利西前评估肝功能, HBV DNA $\geq 10^6$ 拷贝/L者, 先予抗病毒治疗至转氨酶恢复正常, HBV DNA降至 $<10^6$ 拷贝/L才开始英夫利西治疗, 治疗期间继续用抗病毒治疗, 并定期监测肝功能. 本文中第1例病例患者既往曾患肺结核, 且合并慢性乙型肝炎. 在英夫利西治疗前严密筛查, 治疗中和治疗后密切监测, 未引发结核和慢性乙型肝炎复发. 因此, 应用英夫利西过程中提高警惕, 动态监测可能出现的各种特异性或非特异性感染, 是顺利治疗的前提和保证.

我们的初步经验证实, 使用英夫利西能缓解激素抵抗型重度UC患者的症状, 促进黏膜愈合. 因此, 对激素抵抗型重度UC患者, 如条件允许, 应尽早应用英夫利西可有望更快诱导缓解病情, 从而缩短治疗时间、减少住院率及手术率.

4 参考文献

- Farrokhvar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 2-15
- Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161
- Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis* 2010; 11: 76-82
- Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, Ng SS, Leung WK, Wu JC, Wong VW, Chan FK, Sung JJ. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese popu-

- lation. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 647-654
- Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, Goh KL, Ling KL, Hilmi I, Lim WC, Kelvin T, Gibson PR, Gearry RB, Ouyang Q, Sollano J, Manatsathit S, Rerknimitr R, Wei SC, Leung WK, de Silva HJ, Leong RW. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 453-468
- 石卉, 万军, 肖琰, 常青, 宫媛, 王昌正. 溃疡性结肠炎住院患者525例临床特征分析. *中华内科杂志* 2011; 50: 40-43
- 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. *中华内科杂志* 2008; 47: 73-79
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811
- Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-1197
- Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN, Kale-Pradhan PB. A review of infliximab use in ulcerative colitis. *Clin Ther* 2008; 30: 223-230
- 江学良. 英夫利西治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎临床观察. *中华消化杂志* 2010; 30: 564-565
- 李世荣, 陆晓娟, 盛剑秋, 范如英, 李恕军, 赵晓军. 溃疡性结肠炎和克罗恩病的英夫利西(类克)治疗效果比较. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 644-646
- D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-1034
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885
- Papadakis KA, Treyzon L, Abreu MT, Fleshner PR, Targan SR, Vasiliasukas EA. Infliximab in the treatment of medically refractory indeterminate colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 741-747
- Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412-422
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-1260; quiz 1520
- Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliasukas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease pa-

■同行评价

本文立题较好, 有重要的临床借鉴价值.

tients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 309-313

20 Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné

M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-1365

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。