

英夫利昔单抗治疗肠白塞病1例并文献复习

王一娜, 李 璿, 古洁若

背景资料

白塞病(Behcet's disease, BD)可累及多个系统, 其中肠白塞可伴发溃疡出血、肠穿孔、瘘管形成、食道狭窄等并发症, 严重者导致死亡。该病的发病率有逐年升高趋势, 但目前尚无根治方法。常用药物有柳氮磺胺吡啶、糖皮质激素、免疫抑制剂。

王一娜, 李璿, 中山大学附属第三医院特诊医疗中心 广东省广州市 510630

古洁若, 中山大学附属第三医院风湿免疫科 广东省广州市 510630

王一娜, 主治医师, 主要从事风湿免疫领域方面的研究。

作者贡献分布: 本文临床资料收集、资料分析和论文撰写由王一娜完成; 文献检索由王一娜与李璿完成; 审校由古洁若完成。

通讯作者: 古洁若, 教授, 510630, 广东省广州市天河区路600号, 中山大学附属第三医院风湿免疫科。 gujieruo@163.com

收稿日期: 2016-01-11

修回日期: 2016-02-04

接受日期: 2016-02-22

在线出版日期: 2016-03-18

Treatment of intestinal Behcet's disease with infliximab: A case report and literature review

Yi-Na Wang, Tang Li, Jie-Ruo Gu

Yi-Na Wang, Tang Li, VIP Medical Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Jie-Ruo Gu, Department of Rheumatology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jie-Ruo Gu, Professor, Department of Rheumatology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, 600 Tianhe Road, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. gujieruo@163.com

Received: 2016-01-11

Revised: 2016-02-04

Accepted: 2016-02-22

Published online: 2016-03-18

同行评议者

黄志刚, 副教授, 主任医师, 上海同济大学附属东方医院消化科

Abstract

Behcet's disease (BD) is a kind of systemic chronic vascular inflammatory disease. BD often affects the stomach and intestinal tract, resulting in gastrointestinal bleeding, perforation and ulcers. Tumor necrosis factor α (TNF- α) antagonists can relieve the symptoms of refractory BD patients, and infliximab as a TNF- α antagonist in the treatment of intestinal Behcet's disease is rarely reported. Here we report the diagnosis and treatment of a patient with intestinal Behcet's disease, and the efficacy and safety of infliximab in the treatment of intestinal Behcet's disease are analyzed.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Behcet syndrome; Intestinal BD; Infliximab

Wang YN, Li T, Gu JR. Treatment of intestinal Behcet's disease with infliximab: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(8): 1302-1306 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1302.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i8.1302>

摘要

白塞病(Behcet's disease, BD)是一种全身性、慢性、血管炎性疾病。BD累及胃肠道伴有胃肠道出血、穿孔、溃疡等称为肠BD。有研究认为, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)抑制剂可以缓解难治性BD患者的病情, 但英夫利昔单抗作为TNF- α 抑制剂治疗肠BD少有报道。本文结合1例肠BD患者的诊治过程, 分析英夫利昔

单抗治疗肠BD的疗效及安全性.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 贝赫切特综合征; 肠白塞病; 英夫利昔单抗

核心提示: 白塞病(Behcet's disease, BD)属于临床少见病, 肠BD的临床表现复杂多样, 易误诊为其他消化系疾病. 目前该病尚无一致公认的根治方法, 且复发率高. 本文结合1例英夫利昔单抗治疗的肠BD患者, 观察疗效, 探讨肠BD的有效治疗方法.

王一娜, 李塘, 古洁若. 英夫利昔单抗治疗肠白塞病1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(8): 1302-1306 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1302.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i8.1302>

0 引言

白塞病又称贝赫切特病(Behcet's disease, BD), 于1937年由土耳其医生Behcet首次报告, 是一种以口腔溃疡、外阴溃疡、皮肤损害及眼炎为临床特征的慢性疾病, 可累及多个系统, 病情呈反复发作和缓解交替过程. 根据其内脏的系统损害不同BD可分为胃肠型、神经型、血管型. 其中胃肠型是指有胃肠道溃疡、出血、穿孔等. 胃肠型出现在10%-15%的患者, 其发病呈显著的地区性差异^[1]. 病变可累及全消化系的任何部位, 回盲部最为常见, 其次为升结肠、降结肠、胃、食道等. 重者可伴发溃疡出血、肠穿孔、腹膜炎及瘘管形成、食道狭窄等并发症, 甚至导致死亡. 关于肠BD的报道逐年增多, 并有研究^[2]显示: BD的发病率也较以往有明显升高. 目前该病仍无根治方法, 本文结合1例肠BD患者的诊治过程, 复习英夫利昔单抗(infliximab, IFX)治疗肠BD的文献报道, 探讨肠BD的有效治疗方法.

1 病例报告

女, 52岁, 因“反复口腔溃疡10年, 右下腹痛、腹泻5 mo”于2014-09-15入住中山大学附属第三医院. 10年前患者无明显诱因反复出现口腔溃疡, 起初平均每年出现口腔溃疡2-3次, 每次2-3个, 大小1 cm的浅溃疡, 3 d内可愈合, 随着病情进展, 溃疡数量逐渐增加, 溃疡1 mo方能愈合. 患者5 mo前出现右下腹

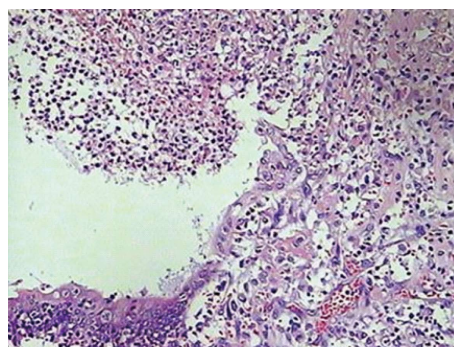


图1 HE染色检测($\times 200$). 溃疡病变, 黏膜充血水肿脱落, 表面覆盖炎性渗出物, 血管和淋巴管扩张, 溃疡边缘局部见静脉性血管炎改变.

痛、呈阵发性绞痛, 伴腹胀、腹泻, 为黄色稀便, 3-4次/d. 在珠江医院就诊, 因出现“肠梗阻”于2014-06-13行“部分小肠切除术”, 切除小肠约90 cm, 术后病理示: 小肠多发性溃疡伴穿孔、急性化脓性炎(图1), 诊断“肠白塞病”, 术后给予甲强龙冲击治疗、血浆置换400 mL/d, 7 d, 6 wk后改用“美卓乐”40 mg qd、联合硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶. 随后患者就诊于“北京协和医院”, 诊断同前, 治疗方案调整为美卓乐、反应停、环磷酰胺、柳氮磺胺吡啶联合治疗, 患者病情仍有反复, 为进一步治疗于2014-09-15住入中山大学附属第三医院.

体格检查: 体温: 36.8 °C, 脉搏: 70 次/min, 呼吸: 18 次/min, 血压: 127/81 mmHg. 一般情况尚可, 心肺查体未见异常, 腹部平坦, 触诊全腹软, 右下腹压痛(+), 无反跳痛, 肝、脾肋下未触及, 肠鸣音5 次/min.

辅助检查: 白细胞计数 $3.64 \times 10^9/L$, 血红蛋白120 g/L, 血小板计数 $130 \times 10^9/L$, C反应蛋白: 66.3 mg/L, 血沉: 52 mm/h, 抗核酸抗原抗体、类风湿因子、ENA抗体多肽谱、均为阴性. ANCA-PR3 8 AU/mL, ANCA-MPO 35 AU/mL, 免疫球蛋白正常. 腹部彩超未见异常. 肠镜示: 结肠散在多个大小不等类圆形溃疡, 表面被白苔(图2). 诊断: 肠BD.

治疗: 入院后予美卓乐38 mg/d, 环磷酰胺0.1 qod, 反应停0.1 qd, 柳氮磺胺吡啶0.5 tid, 排除了肝炎、结合等感染性疾病后于2014-09-22予类克200 mg静脉滴注, 患者病情明显好转, 无腹痛、腹泻, 无发热, 无口腔溃疡, 随后出院, 定期门诊随访. 自2014-09-22/2015-09-01已予类

■ 研究前沿

肠BD无有效的根治方法, 易复发, 治疗难度大, 目前研究的热点及重点在于探索寻求更有效的治疗方法及解决易复发的难题.

■ 相关报道

目前有研究证实活跃的BD患者外周血中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)量明显增加, 有研究发现, 英夫利昔单抗能快速治疗难治性肠道BD, 且未出现明显的不良反应, 证实了英夫利昔单抗的有效性与安全性.

■创新盘点

英夫利昔单抗主要用于类风湿关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩病的治疗, 本文中用来治疗肠BD并取得确切疗效是创新之处, 可为今后在肠白塞治疗方面提供更多的借鉴。

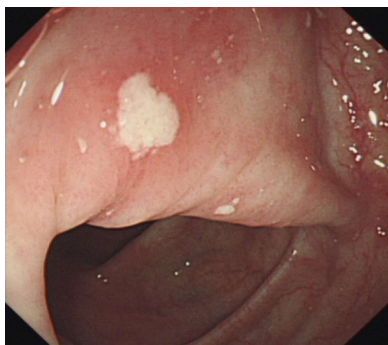


图2 结肠散在多个大小不等类圆形溃疡, 表面被白苔。

克200 mg/次, 共8次, 美卓乐已减量至4 mg qd, 目前患者病情稳定, 无口腔溃疡、无外阴溃疡, 无腹痛、腹泻, 无发热、无关节肿痛, 实验室检查指标均正常。

2 讨论

BD病因至今不明, 现有资料认为与遗传、环境、免疫紊乱、感染、血管内皮细胞功能异常等因素有关, 而链球菌、病毒、及结核感染可能是其诱因^[3]。肠白塞最常见的症状包括腹痛、恶心、呕吐、腹泻和消化道出血。肠BD的症状多不典型, 临床表现复杂多样, 同时又缺乏特异性实验室检查, 易误诊为其他消化系统疾病。目前肠BD诊断尚无统一的标准, 诊断方面除需具备BD诊断标准外, 同时还应具备内镜下的改变: 小肠及结直肠的炎症反应、溃疡性病灶; 回肠末端有典型的椭圆形溃疡, 并排除其他消化系统疾病。BD累及肠道有两种形式的病变: 中性粒细胞性静脉炎导致黏膜炎症和溃疡形成; 大血管病变(如肠系膜动脉), 可导致肠缺血和梗死。目前该病尚无一致公认的根本方法, 且复发率高, 治疗的目标是维持患者临床缓解、减少复发、尽量降低手术干预几率。因本病临床表现多样, 治疗方案主张个体化。一般治疗: 在活动期, 应予流质饮食、充分休息、限制活动, 待病情稳定后改为富营养的少渣饮食。急性期伴有剧烈腹痛、便血者要禁食, 给予肠外中心静脉营养或肠内营养。注意维持水、电解质、酸碱平衡, 加强支持治疗^[4]。药物治疗: 肠BD经治疗复发率仍较高, 有研究指出肠BD经治疗缓解后2年累积复发率为25%^[5]、5年复发率高达43%-49%^[6]。柳氮磺胺吡啶是治疗本病的常用药物。糖皮质激素在炎症明显时或氨基水

杨酸制剂疗效不佳时使用。免疫抑制药用于糖皮质激素治疗效果不佳或者对糖皮质激素产生依赖的慢性活动性病例。其他治疗药物还有: 秋水仙碱、沙利度胺、苄星青霉素G、干扰素- α 、甲氨蝶呤、巯嘌呤类药物。当发生肠穿孔或有瘘管形成、肠梗阻则需手术治疗。由于术后复发率高, 因而应该慎重掌握手术的适应证。

目前已经有研究证实活跃的BD患者外周血中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)量明显增加^[7]。另有研究^[8]指出BD患者胃肠道的病变部位有TNF- α mRNA表达, 并且能通过治疗来调节。2006-05召开的一个专家会议^[9]在TNF- α 单抗治疗BD方面达成了共识。英夫利昔单抗, 人鼠嵌合单克隆抗体, 通过与可溶性膜结合型TNF- α 的前体相结合从而中和TNF- α 的生物活性, 有研究^[10,11]认为, 英夫利昔单抗能快速治疗难治性肠道BD, 并能维持肠道BD患者长期缓解且耐受性良好。该患者接受英夫利昔单抗治疗后病情迅速好转, 且未出现明显的不良反应, 证实了英夫利昔单抗的疗效及其良好的耐受性。英夫利昔单抗治疗肠道BD目前尚无标准剂量, 常用剂量为3 mg/kg, 1次/8 wk, 疾病反复时剂量可增加至200 mg或治疗期间可从8 wk缩短至6 wk。在使用英夫利昔单抗之前应注意排除充血性心力衰竭、感染(肺结核等)、恶性肿瘤及其他免疫异常性疾病(如脱髓鞘性疾病)等。

Vallet等^[12]对124例难治性BD(其中包括肠BD)患者进行了一项多中心的研究, 结果显示: TNF- α 单抗治疗肠BD效果好, TNF- α 单抗单药治疗与联合免疫抑制剂治疗, 在疗效方面无显著差异。TNF- α 单抗治疗后复发率显著降低并且激素用量明显减少, 从而减少了长期应用大剂量激素所带来的不良反应。结合本例患者, 使用英夫利昔单抗后患者美卓乐用量明显减少, 目前维持在4mg qd, 病情控制良好。Naganuma等^[11]报道, 英夫利昔单抗治疗6例暴发性肠BD患者, 他们都是激素依赖性与难治性的。应用英夫利昔单抗治疗后均能获得缓解, 其中有1例维持缓解达3年, 提示对于重症肠道BD, 英夫利昔单抗能达到诱导和维持缓解的效果。

本文1例患者同样表明, 对于传统的治疗

■应用要点

本文中肠BD患者用传统的治疗方法无效, 病情反复, 给予英夫利昔单抗能获得良好的疗效, 并且耐受性好, 维持缓解时间长。提示英夫利昔单抗在治疗肠BD方面是非常有前途的一种药物。

无效的难治性肠BD患者, 英夫利昔单抗能获得良好的疗效, 并且耐受性好, 维持缓解时间长。

韩国Lee等^[13]开展了一项多中心的回顾性研究, 收集了28例分别来自8家3级医院的患者资料, 每例患者至少用过1次英夫利昔单抗, 分别在2、4、30、54 wk进行病情评估, 结果发现, 有效率分别为75%、64.3%、50%和39.1%, 缓解率分别为32.1%、28.6%、46.2%和39.1%。经过进一步的多因素分析发现, 诊断时的年龄(≥ 40 岁), 女性, 病程较长(≥ 5 年), 免疫抑制剂合用, 在4 wk内缓解是持续应答的5个预测因素。在该研究中有1例严重的感染, 但没有恶性肿瘤或死亡。由此可见英夫利昔单抗的耐受性良好, 此外, 与持续应答有关的5个预测因素可能有助于选择适合应用英夫利昔单抗治疗的患者。本文此例患者系女性, 年龄 >40 岁, 病程 >5 年, 合用免疫抑制剂, 使用英夫利昔单抗4 wk内缓解, 完全符合5个预测因素, 因而应用英夫利昔单抗是最佳选择。目前该患者已经随诊50 wk, 病情稳定, 无复发。

复习了迄今最新的关于肠BD治疗方面的文献, 我们发现抗TNF- α 单克隆抗体是一种非常具有前途的治疗肠白塞的药物。但是, 仍有几个问题有待解决。肠BD患者基因组的分析, 以及确定抗TNF- α 单克隆抗体的作用机制, 有利于深入了解本病的发病机制。临床上, 有必要制定全球统一的诊断标准和疾病的活动指数。抗TNF- α 单克隆抗体可能会改变疾病的预后, 尽管并不是所有的肠BD患者都要用, 最重要的是要识别高危患者并监测疾病活动程度。目前英夫利昔单抗治疗肠白塞仍缺乏大型的前瞻性临床研究证据, 需要包括风湿科、消化科、胃肠外科、放射科等多学科的努力才能制定出适合肠道BD患者的治疗方案。

3 参考文献

- 1 Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 144-154 [PMID: 10730919 DOI: 10.1097/00004836-200003000-00006]
- 2 Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behcet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 600-604 [PMID: 19405011 DOI: 10.1002/art.24423]

- 3 Hirohata S, Kikuchi H. Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 139-146 [PMID: 12723980]
- 4 Hur H, Min BS, Kim JS, Soh MB, Kim JS, Lee KY, Yoon-Ah P, Baik SH, Sohn SK, Chang HC, Kim JH, Kim WH, Kim NK. Patterns of recurrence and prognosis in patients with intestinal Behcet's disease who underwent a bowel resection. *J Korean Soc Coloproctol* 2008; 24: 166-174 [DOI: 10.3393/jksc.2008.24.3.166]
- 5 Chung MJ, Cheon JH, Kim SU, Park JJ, Kim TI, Kim NK, Kim WH. Response rates to medical treatments and long-term clinical outcomes of nonsurgical patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e116-e122 [PMID: 20054283 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c8a50f]
- 6 Choi IJ, Kim JS, Cha SD, Jung HC, Park JG, Song IS, Kim CY. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behcet's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 692-700 [PMID: 10826433 DOI: 10.1007/BF02235590]
- 7 Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2006; 155: 350-356 [PMID: 16882174 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07348.x]
- 8 Kappen JH, Dik WA, Dingjan GM, van Daele PL, Hooijkaas H, van Hagen PM, van Laar JA. Cytokines in the colon of a patient with Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 412 [PMID: 19735581 DOI: 10.1186/ar2784]
- 9 Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol* 2007; 42: 737-745 [PMID: 17876543 DOI: 10.1007/s00535-007-2090-4]
- 10 Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of combination therapy of anti-TNF- α antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behcet's disease. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 184-191 [PMID: 21052764 DOI: 10.1007/s10165-010-0370-y]
- 11 Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, Ochiai H, Hasegawa H, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1259-1264 [PMID: 18393375 DOI: 10.1002/ibd.20457]
- 12 Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, Salvarani C, Lambert M, Bielefeld P, Seve P, Sibilia J, Pasquali J, Fraison J, Marie I, Perard L, Bouillet L, Cohen F, Sene D, Schoindre Y, Lidove O, Le Hoang P, Hachulla E, Fain O, Mariette X, Papo T, Wechsler B, Bodaghi B, Rigon MR, Cacoub P, Saadoun D. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behcet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun* 2015; 62: 67-74 [PMID: 26162757 DOI: 10.1016/j.jaut.2015.06.005]
- 13 Lee JH, Cheon JH, Jeon SW, Ye BD, Yang SK,

■名词解释

肠白塞病(肠BD): 是一种全身性、慢性、血管炎性疾病。BD累及胃肠道伴有胃肠道出血、穿孔、溃疡等称为肠BD, 为BD的特殊类型。

■同行评价

肠BD症状不典型, 临床表现复杂多样, 同时又缺乏特异性实验室检查, 易误诊为其他消化系统疾病, 治疗上有一定难度, 容易反复, 本文中临床病案报道打破了传统的治疗方法, 应用英夫利昔单抗治疗肠BD并取得良好疗效是创新之处, 并针对文献复习进行了详尽讨论, 对临床诊治该病起到良好的借鉴作用。

Kim YH, Lee KM, Im JP, Kim JS, Lee CK, Kim HJ, Kim EY, Kim KO, Jang BI, Kim WH. Efficacy of infliximab in intestinal Behçet's disease: a Korean

multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1833-1838 [PMID: 23702810 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828f19c9]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.