

沙利度胺联合英夫利西治疗克罗恩病的临床研究

范春梅¹, 陈凤慧²

1. 延安市人民医院 消化内科, 陕西 延安 716000

2. 西电集团医院 急诊科, 陕西 西安 710077

摘要: **目的** 探讨沙利度胺联合英夫利西治疗克罗恩病的临床效果。**方法** 选取2015年5月—2018年5月延安市人民医院收治的182例克罗恩病患者, 随机分成对照组和治疗组, 每组各91例。对照组患者首次给予注射用英夫利西单抗3 mg/kg, 然后在首次给药后的第2、6周各给予一次相同剂量。治疗组在对照组基础上口服沙利度胺片, 50 mg/次, 2次/d。两组均连续治疗8周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后简化克罗恩病活动指数(CDAI)、血清指标的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为82.42%、92.31%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组一般情况评分、腹部包块评分、伴随疾病评分、腹痛评分、腹泻评分和总分较治疗前均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些评分均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清白蛋白(ALB)均显著增加, C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、辅助性T细胞(Th)17/调节性T细胞(Treg)比值、血管内皮生长因子(VEGF)均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组ALB高于对照组, CRP、ESR、TNF- α 、Th17/Treg比值、VEGF均低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 沙利度胺联合英夫利西治疗克罗恩病具有较好的临床疗效, 可改善患者营养状况, 减轻组织炎症损伤, 纠正Th17/Treg免疫失衡, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 沙利度胺片; 注射用英夫利西单抗; 克罗恩病; 简化克罗恩病活动指数; 白蛋白; C反应蛋白; 红细胞沉降率; 肿瘤坏死因子- α ; 辅助性T细胞(Th)17/调节性T细胞(Treg)比值; 血管内皮生长因子

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)11-2919-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.035

Clinical study of thalidomide combined with infliximab in treatment of Crohn's disease

FAN Chun-mei¹, CHEN Feng-hui²

1. Department of Gastroenterology, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

2. Department of Emergency, Xidian Group Hospital, Xi'an 710077, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of thalidomide combined with infliximab in treatment of Crohn's disease. **Methods** Patients (182 cases) with Crohn's disease in Yan'an People's Hospital from May 2015 to May 2018 were randomly divided into control (91 cases) and treatment (91 cases) groups. Patients in the control group were given Infliximab for injection 3 mg/kg for the first time, then given the same dosage at the second and sixth weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Thalidomide Tablets on the basis of the control group, 50 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of CDAI score, serum indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 82.42% and 92.31%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, general condition score, abdominal mass score, comorbidity score, abdominal pain score, diarrhea score and total score were significantly decreased in two groups, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, those scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ALB were significantly increased in two groups, but CRP, ESR, TNF- α , Th17/Treg, and VEGF were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-07-19

作者简介: 范春梅, 主治医师, 研究方向是胃肠胰腺疾病的诊疗。E-mail: fanchunmeihy@163.com

0.05)。After treatment, ALB in the treatment group was higher than that in the control group, but CRP, ESR, TNF- α , Th17/Treg, and VEGF were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Thalidomide combined with infliximab has significant clinical effect in treatment of Crohn's disease, and can improve the nutritional status of patients, and also can reduce tissue inflammatory injury, and correct Th17/Treg immune imbalance, which has a certain clinical application value.

Key words: Thalidomide Tablets; Infliximab for injection; Crohn's disease; CDAI score; ALB; CRP; ESR; TNF- α ; Th17/Treg; VEGF

克罗恩病属炎症性肠病,特点是病因不明、慢性、反复复发等。本病最常发生于青年期(高峰年龄为18~35岁),男女比约1.5:1。患者临床表现呈多样化,包括消化道表现(腹痛、腹泻等)、全身性表现(食欲不振、贫血、体质量减轻等)、肠外表现(外周关节炎、虹膜炎、脂肪肝等)^[1]。截至目前克罗恩病尚无法根治,若处理不当,随着病程迁延,患者可出现瘘管、肠腔狭窄、肛周病变、急性肠穿孔等并发症,更甚者发生癌变,严重降低患者生存质量及增加病死率。英夫利西为人-鼠嵌合型单克隆抗体,有阻断肿瘤坏死因子(TNF)生物学活性、促进肠黏膜屏障修复、免疫调节等作用,是目前治疗克罗恩病的常用药^[2]。沙利度胺是一种谷氨酸衍生物,具有免疫调控、抗炎、抑制血管生成等作用,近年来逐渐用于治疗克罗恩病^[3]。因此,本研究对克罗恩病采取沙利度胺联合英夫利西进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年5月—2018年5月延安市人民医院收治的182例克罗恩病患者,均满足克罗恩病的诊断标准^[4]。其中男105例,女77例;年龄18~65岁,平均年龄(39.5 $\pm$ 6.4)岁;体质量指数(BMI)17.9~28.3 kg/m²,平均BMI(22.8 $\pm$ 2.3) kg/m²;病程1~12年,平均病程(6.3 $\pm$ 1.9)年。

纳入标准 (1)入组前简化克罗恩病活动指数(CDAI) ≥ 5 分;(2)年龄18~65岁;(3)无腹部手术史;(4)受试者自愿签订知情同意书;(5)入组前未用药或停用免疫调节剂、激素等传统药物治疗时间 > 3 个月,生物制剂停药 > 6 个月。

排除标准 (1)合并对鼠源蛋白成分过敏、充血性心力衰竭、神经系统脱髓鞘病变、妊娠期、慢性或活动性感染、恶性肿瘤等英夫利西禁忌症患者;(2)过敏体质者或哺乳期妇女;(3)近期有生育计划的育龄妇女或男性患者;(4)肝肾功能不全者;(5)从事机器操作或驾驶员等危险工作者;(6)伴有自身免疫性疾病、精神疾病或心脑血管系统、

造血系统疾病者;(7)患有溃疡性结肠炎、感染性肠炎、放射性肠炎、肠结核或白塞病等其他类似疾病患者。

1.2 药物

沙利度胺片由常州制药厂有限公司生产,规格25 mg/片,产品批号150302、161005、170412;注射用英夫利西单抗由Cilag AG生产,规格100 mg/支,产品批号20150104、20170210。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将182例患者随机分成对照组和治疗组,每组各91例。其中对照组男55例,女36例;年龄19~65岁,平均年龄(39.8 $\pm$ 6.1)岁;BMI 18.3~27.9 kg/m²,平均BMI(22.5 $\pm$ 2.4) kg/m²;病程1~12年,平均病程(6.0 $\pm$ 1.8)年。治疗组男50例,女41例;年龄18~63岁,平均年龄(39.2 $\pm$ 6.6)岁;BMI 17.9~28.3 kg/m²,平均BMI(22.9 $\pm$ 2.0) kg/m²;病程2~11年,平均病程(6.4 $\pm$ 2.1)年。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采用相同的一般治疗(戒烟、卧床休息、营养支持等)。对照组患者首次给予注射用英夫利西单抗3 mg/kg,然后在首次给药后的第2、6周各给予一次相同剂量。治疗组在对照组基础上口服沙利度胺片,50 mg/次,2次/d。两组治疗8周后观察疗效。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

临床缓解:临床症状(腹痛、腹泻、腹部包块等)消失,发热、营养障碍、体质量减轻等全身情况明显好转,结肠镜和/或X线检查发现肠道病变基本恢复正常;有效:腹痛、腹泻等症状减轻,全身情况(食欲不振、贫血等)改善,结肠镜及X线检查示肠道病变好转;无效:以上症状、全身情况、结肠镜及X线检查结果未见改善。

总有效率=(临床缓解+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 简化CDAI评分标准^[4] 共包括5项评估内容,其中一般情况采取5级评分法(记为0~4分),

“腹部包块、腹痛均采用4级评分法(记为0~3分),伴随疾病每种症状记1分,腹泻稀便每日1次记1分;CDAI总分为各项目评分之和,得分越高则疾病活动性越强。

1.5.2 血清指标测定 治疗前后清晨对两组患者各采3管静脉血,4 mL/管,一份离心后收集血清标本用于分析白蛋白(ALB)、C反应蛋白(CRP)、TNF- α 、血管内皮生长因子(VEGF),其中ALB、CRP分别采用溴甲酚绿比色法、免疫透射比浊法测定,TNF- α 、VEGF运用酶联免疫法测定;另一管血液样本抗凝处理后室温保存,采用魏氏法测定红细胞沉降率(ESR);剩下一管选用流式细胞术分析外周血中辅助性T细胞(Th)17/调节性T细胞(Treg)比值。

1.6 不良反应

记录用药期间两组患者发生的不良反应包括泌尿系统感染、嗜睡、药物输注反应等。

1.7 统计学分析

采取统计软件SPSS 22.0处理数据,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组临床缓解32例,有效43例,无效16例,总有效率是82.42%;治疗组临床缓解45例,有效39例,无效7例,总有效率是92.31%,

两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组简化CDAI评分比较

治疗后,两组一般情况评分、腹部包块评分、伴随疾病评分、腹痛评分、腹泻评分和总分较治疗前均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组这些评分均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清ALB均显著增加,CRP、ESR、TNF- α 、Th17/Treg比值、VEGF均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组ALB高于对照组,CRP、ESR、TNF- α 、Th17/Treg比值、VEGF均低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中,对照组出现1例泌尿系统感染,1例血清病样反应,2例药物输注反应,不良反应发生率是4.4%;治疗组有2例胃肠道不适,2例泌尿系统感染,1例嗜睡,1例药物输注反应,不良反应率是6.6%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

克罗恩病是常见肠道疾病,其病因不明,可能与环境、微生物、遗传、免疫应答异常等因素密切

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	91	32	43	16	82.42
治疗	91	45	39	7	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组简化CDAI评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on simplified CDAI score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	简化 CDAI 评分					
			一般情况	腹部包块	伴随疾病	腹痛	腹泻	总分
对照	91	治疗前	2.41±0.63	1.86±0.57	3.26±0.76	1.93±0.62	4.35±1.21	13.84±3.26
		治疗后	0.98±0.22*	1.14±0.31*	1.34±0.40*	0.85±0.23*	1.27±0.38*	5.32±1.28*
治疗	91	治疗前	2.32±0.57	1.91±0.60	3.43±0.81	1.98±0.59	4.14±1.17	14.12±3.47
		治疗后	0.75±0.16*▲	0.83±0.21*▲	0.92±0.26*▲	0.62±0.15*▲	1.03±0.25*▲	3.96±0.93*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALB/(g·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	Th17/Treg 比值	VEGF/(pg·mL ⁻¹)
对照	91	治疗前	30.72 $\pm$ 6.59	19.64 $\pm$ 5.20	34.17 $\pm$ 8.32	33.26 $\pm$ 7.58	0.87 $\pm$ 0.12	410.65 $\pm$ 72.34
		治疗后	35.61 $\pm$ 7.15*	6.37 $\pm$ 1.64*	27.56 $\pm$ 6.70*	21.59 $\pm$ 4.67*	0.63 $\pm$ 0.10*	273.49 $\pm$ 57.17*
治疗	91	治疗前	32.14 $\pm$ 7.01	19.23 $\pm$ 4.87	32.35 $\pm$ 7.94	35.01 $\pm$ 7.12	0.84 $\pm$ 0.13	396.73 $\pm$ 69.52
		治疗后	42.63 $\pm$ 5.44*▲	4.82 $\pm$ 1.03*▲	21.40 $\pm$ 5.21*▲	16.47 $\pm$ 3.63*▲	0.55 $\pm$ 0.08*▲	227.54 $\pm$ 51.38*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

相关^[6]。此种炎症性肠病的临床特征为患者伴腹泻(但脓血便较少见)、少见直肠受累(好发于末端回肠、结肠及肛周)、可累及全消化道(但病变呈节段性或局灶性)、病理组织学特征明显(黏膜下层增厚、透壁性炎、非干酪样肉芽肿、肌间神经纤维增生、裂隙状溃疡、透壁性淋巴细胞增生等)、多见偏心性肠腔狭窄等。本病发作的诱因有过度疲劳、继发感染、精神刺激、饮食失调等。当前可用于治疗克罗恩病的药物种类包括激素、生物制剂、氨基水杨酸制剂、免疫抑制剂、抗生素类、干细胞移植、益生菌、沙利度胺等^[7]。其治疗的目标在于尽早诱导缓解(即控制疾病症状),维持临床缓解,对并发症进行防治,同时掌握手术指征及时机,改善患者生活质量。

英夫利西是一种抗 TNF- α 单克隆抗体,也是目前中国唯一批准用于克罗恩病治疗的生物制剂,可通过与跨膜性和可溶性 TNF- α 迅速结合,形成稳定复合物,阻断了 TNF- α 与受体结合,使 TNF- α 无法发挥其生物学活性,从而达到抗炎效果;此外本品还具有修复肠黏膜屏障功能、诱导单核-巨噬细胞与 T 细胞凋亡、增强 Treg 的免疫调节功能、正性调节炎症肠黏膜组织内炎症因子的表达等药理作用^[8]。沙利度胺属免疫调节剂,有抑制单核细胞合成释放 TNF- α 、增加 TNF- α 信使 RNA 降解、拮抗 TNF- α 活性、调节细胞黏附和迁移、抑制 VEGF 表达、减轻肠道黏膜损伤、维持 Th1/Th2 平衡等多种作用机制,已被广泛用于炎症性肠病的治疗^[9]。简化 CDAI 算法由 Harvey 和 Bradshaw 于 1980 年提出,本指标能对克罗恩病患者的临床活动性进行较为简便、有效的评估^[10]。本研究中治疗组治疗后总有效率(92.31%)较对照组(82.42%)显著增高,治疗后简化 CDAI 中各项目评分及总分较对照组同期均显著更低,两组患者药物不良反应均为轻微嗜睡、输注反应、泌尿系统感染等症状;提示克罗恩

病采用沙利度胺联合英夫利西治疗能有效缓解患者症状,降低疾病活动性,且安全性较高。

多数克罗恩病患者会受吸收不良、蛋白质丢失增加、摄入不足、能量需求增加等因素影响而造成机体营养缺失,表现为血中 ALB 降低^[11]。CRP 是一种反映机体创伤性或感染性损伤程度的急性蛋白,能反映克罗恩病活动性,且患者病情愈重血中 CRP 水平升高愈明显^[12]。ESR 是反映此类炎症性肠病活动性的一项常规指标,在克罗恩病活动期时 ESR 增快,呈现出病情越重 ESR 值越大^[13]。炎症反应在克罗恩病的发病过程中起着关键作用,TNF- α 作为促炎因子,主要可通过刺激细胞间黏附分子表达、诱导其他致炎因子[白介素(IL)-1、IL-6等]表达(以放大和增强炎症级联反应)、加速肠上皮细胞凋亡、增强白细胞趋化能力等方式,介导肠黏膜炎症损伤^[14]。Th17/Treg 免疫失衡(表现为平衡向 Th17 偏移)是克罗恩病患者重要的病理生理改变,其中 Th17 细胞能通过释放 IL-17、IL-23 等细胞因子进一步激发体内异常免疫反应,肠道的炎症免疫应答因自身免疫系统的错误识别而逐渐放大,而此时 Treg 细胞的免疫抑制功能又处于抑制状态,最终导致肠道组织炎症损伤^[15]。VEGF 属糖蛋白,主要由炎症细胞合成,其主要是通过增加血管通透性(造成蛋白从肠道丢失)、刺激内皮细胞有丝分裂与复制、调节毛细血管新生等途径,参与克罗恩病的发生发展^[16]。本研究中治疗组治疗后血清 ALB 水平较对照组同期均显著更高,ESR 值及血清 CRP、TNF- α 、VEGF 水平和外周血 Th17/Treg 比值均显著更低;可见沙利度胺联合英夫利西治疗克罗恩病的效果确切。

综上所述,沙利度胺联合英夫利西治疗克罗恩病具有较好的临床疗效,可改善患者营养状况,减轻组织炎症损伤,纠正 Th17/Treg 免疫失衡,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 程黎娜, 李学琴, 王修齐, 等. 克罗恩病临床特点及误诊原因分析 [J]. 华西医学, 2012, 27(9): 1322-1324.
- [2] 侯晓华, 付 好. 英夫利西在克罗恩病治疗中的应用 [J]. 国际消化病杂志, 2014, 34(6): 363-364.
- [3] 王 倩, 陈 宁, 刘玉兰. 沙利度胺治疗克罗恩病的研究进展 [J]. 中华消化杂志, 2013, 33(10): 715-717.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012 年·广州) [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 818-831.
- [5] 吴少祯, 吴 敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 299-300.
- [6] 巫协宁. 克罗恩病病因学研究进展与难治原因的剖析 [J]. 国际消化病杂志, 2005, 25(6): 400-402.
- [7] 吴 贞, 章 宏. 克罗恩病药物治疗进展 [J]. 国际消化病杂志, 2010, 30(3): 149-152.
- [8] 刘占举. 英夫利西单抗治疗克罗恩病的作用机制 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(12): 1065-1067.
- [9] 李 俊, 毛 蕾, 周雪婷, 等. 沙利度胺的药理学机制及其在炎症性肠病中的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(3): 387-389.
- [10] Harvey R F, Bradshaw J M. A simple index of Crohn's-disease activity [J]. *Lancet*, 315(8173): 876-876.
- [11] 沈 骏, 蔡 青, 冉志华, 等. 活动性炎症性肠病患者蛋白质和脂代谢的变化 [J]. 中华消化杂志, 2008, 28(5): 318-322.
- [12] 王蓓蓓, 高 翔, 陈旻湖, 等. 血清 C 反应蛋白水平在克罗恩病中的改变 [J]. 中华消化杂志, 2008, 28(10): 686-689.
- [13] 黄志梅, 刘焕云. 克罗恩病患者血清生化指标的相关性研究 [J]. 西南国防医药, 2013, 23(4): 369-371.
- [14] 戴向东, 牛凤丽, 郑 萍. 克罗恩病患者促炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 促炎作用的研究 [J]. 胃肠病学, 2003, 8(1): 33-34.
- [15] 吴万桂, 杨 剑, 张 杰. 克罗恩病患者外周血 Th17、Treg 比例变化及其临床意义 [J]. 山东医药, 2018, 58(24): 64-66.
- [16] 王 红. Crohn 病人的血清血管内皮生长因子水平升高 [J]. 国际儿科学杂志, 2000, 27(1): 51.