

# 炎症性肠病合并自身免疫疾病临床特征及药物治疗\*

周玉玲,罗真春,刘 坤,姚勇刚<sup>△</sup>

(重庆市中医院急诊重症医学科·重庆市中医研究院,重庆 400020)

**摘要:**目的 探讨炎症性肠病(IBM)合并自身免疫疾病(AD)的临床特征及药物治疗情况。方法 选取医院2016年12月至2018年12月收治的IBM合并AD患者70例,同期选取单纯IBM患者90例,进行对比分析。将患者分为4组,溃疡性结肠炎(UC)组51例,克罗恩病(CD)组39例,CD+AD组28例,UC+AD组42例。结果 4组患者在年龄、性别、病变范围方面无明显差异( $P>0.05$ );CD+AD组和UC+AD组患者的病程均明显较CD组和UC组长( $P<0.05$ ),CD+AD组和UC+AD组重度活动期患者均明显较CD组和UC组高( $P<0.05$ ),轻度活动期患者均明显较CD组和UC组低( $P<0.05$ );CD+AD组和UC+AD组患者的肠外表现总发生率均明显较CD组和UC组高( $P<0.05$ );肠外表现发生率最高的是关节炎;主要使用氨基水杨酸制剂治疗,部分患者联合使用免疫制剂、糖皮质激素;病情非常严重或常规治疗无效果者,使用激素治疗,IBM+AD组患者激素的使用率明显比IBM组高。结论 IBM合并AD患者病情更严重,临床表现多种多样,早期进行合理的内科药物治疗有利于缓解病情。

**关键词:**炎症性肠病;自身免疫疾病;氨基水杨酸;激素;临床特征;药物治疗

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)15-0038-03

## Clinical Features and Drug Treatment of Inflammatory Bowel Disease Complicated with Autoimmune Disease

ZHOU Yuling, LUO Zhenchun, LIU Kun, YAO Yonggang

(Department of Emergency & Intensive Care Units, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Academy of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China 400020)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical features and drug treatment of inflammatory bowel disease(IBM) complicated with autoimmune disease(AD). **Methods** Totally 70 patients with IBM complicated with AD admitted to our hospital were selected from December 2016 to December 2018, and 90 patients with IBM were selected during the same period for contrastive analysis. The patients were divided into 4 groups: ulcerative colitis(UC) group(51 cases), Crohn's disease(CD) group(39 cases), CD+AD group(28 cases) and UC+AD group(42 cases). **Results** There was no significant difference in age, gender and lesion range among the four groups ( $P>0.05$ ), the course of disease in CD+AD group and UC+AD group was significantly longer than that in CD group and UC group ( $P<0.05$ ). The patients at severe active stage in CD+AD group and UC+AD group were significantly more than those in CD group and UC group ( $P<0.05$ ), while the patients at mild active stage in CD+AD group and UC+AD group were significantly fewer than those in CD group and UC group ( $P<0.05$ ). The total incidence of extra-intestinal manifestations in CD+AD group and UC+AD group was significantly higher than that in CD group and UC group ( $P<0.05$ ). The highest incidence of extra-intestinal manifestations was arthritis. In terms of treatment drugs, aminosalicic acid preparation was mainly used, immunotherapy agents and glucocorticoids were jointly used in some patients. Hormone treatment was used for patients with very serious illness or those who were ineffective in routine treatment, the use rate of hormones in IBM+AD group was significantly higher than that in IBM group. **Conclusion** Patients with IBM complicated with AD have more serious illness and various clinical manifestations, early rational medical treatment is helpful to alleviate the disease.

**Key words:** inflammatory bowel; autoimmune disease; aminosalicic acid; hormone; clinical features; drug treatment

\*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目[31800983]。

第一作者:周玉玲,女,大学本科,主治医师,研究方向为急危重症的治疗及转归,(电子信箱)35480830@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:姚勇刚,男,博士研究生,主治医师,研究方向为急危重症器官功能的保护及治疗,(电子信箱)7757011@qq.com。

三氯甲烷对乙酰乌头碱的分离有影响;曾尝试挥干三氯甲烷但重复性较差,试验过程应选择适宜的色谱柱。

### 参考文献:

- [1] 王晓东,袁小红,杨海君,等. 3,13-酯基中乌头碱衍生物的合成及其杀虫活性的研究[J]. 安徽农业科学,2009,37(21):9830-9832.
- [2] 姚婉霞,陈夏平,张艳丽. 三乙酰乌头碱镇痛作用及机制的初步研究[J]. 宁夏医学杂志,2014,36(5):388-390.
- [3] 王毓杰,曾陈娟,姚 喆. 铁棒锤及其炮制品中二萜生物碱化

学成分研究[J]. 中草药,2010,41(3):347-351.

- [4] WS-10001-(HD-0299)-2002. 国家药品化学药品地方标准上升国家标准[S].
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:通则0941.
- [6] 马新焕,郭 敏,乔 莉,等. 甘肃不同地域伏毛铁棒锤中乌头碱及3-乙酰乌头碱的含量分析[J]. 西部中医药,2016,29(8):16-17.

(收稿日期:2019-02-01)

炎症性肠病( IBD )是一种慢性、非特异性肠道炎症性疾病,会出现全身病症,主要表现为黏液血便、腹泻、腹痛等<sup>[1]</sup>。其全身性并发症会涉及泌尿生殖系统、肝胆胰、皮肤、骨骼肌肉系统、心脏系统、血液系统、神经系统、肺、眼等,临床表现不同,治疗方法也有差异<sup>[2]</sup>,包括溃疡性结肠炎( UC )、克罗恩病( CD )。自身免疫疾病( AD )是在自身免疫反应持续过久或超过生理限度发生的,由于机体对自身抗原发生免疫反应,从而损伤自身组织,产生一系列临床症状。IBD 与机体免疫应答失调有关,但目前发病机制尚不明确,未形成有效的治疗方案。本研究中探讨了 IBD 合并 AD 的临床特征及药物治疗情况,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合病理学和影像学标准;处于 AD 非活动期;入院前未使用过糖皮质激素治疗;入院前 3 个月病情稳定;患者签署知情同意书。

排除标准:严重心、肺疾病;重症感染;感染性结肠炎,其他非感染性结肠炎;由于非 IBD 原因行肠或胃切除术治疗。

病例选择与分组:选取医院 2016 年 12 月至 2018 年 12 月收治的 IBD 合并 AD 患者 70 例,选取同期单纯 IBD 患者 90 例。70 例 IBD 并 AD 患者中,有 28 例 CD 合并 AD 患者( CD + AD 组),42 例 UC 合并 AD 患者( UC + AD 组)。90 例单纯 IBD 患者中,39 例 CD 患者( CD 组),51 例 UC 患者( UC 组)。各组一般资料比较,差

异无统计学意义(  $P > 0.05$  ),具有可比性。详见表 1。

### 1.2 方法

收集所有患者的临床资料,包括患者病理资料、病程、临床类型、分期、治疗情况等,进行回顾性分析,比较临床流行病学特点。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察并比较患者的一般资料、临床特征、肠外表现、治疗方案和转归情况。缓解:患者临床症状有效控制;有效:患者临床症状有所改善;无效:患者临床症状无改变,甚至加重。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据。计数资料以率( % )表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{X} \pm s$  表示,行  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表 2 至表 5。IBD 患者的肠外表现主要有皮疹、口腔溃疡、关节炎、脂肪肝等。患者进行内科治疗主要使用氨基水杨酸制剂,IBD 合并 AD 的部分患者联合使用免疫制剂、糖皮质激素治疗。重度患者主要联合给药治疗,中度患者灌肠给药或静脉给药。轻度患者主要灌肠给药,病情非常严重的患者或常规治疗没有效果者给予激素治疗。治疗无效患者转为外科手术,死亡 1 例,缓解 4 例。IBD 组无效患者转为外科手术,治疗后缓解。

## 3 讨论

IBD 与多种因素有关,如微生物感染、环境、遗传、

表 1 各组患者一般资料比较

| 组别                    | 性别<br>(男/女,例) | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | 病变范围(例) |       |       |       |       |       |       |
|-----------------------|---------------|-----------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                       |               |                             | 结肠      | 回结肠   | 上消化道  | 末端回肠  | 直肠    | 左半结肠  | 广泛结肠  |
| CD 组( $n = 39$ )      | 21/18         | 37.47 $\pm$ 10.21           | 4       | 18    | 3     | 14    |       |       |       |
| CD + AD 组( $n = 28$ ) | 16/12         | 40.52 $\pm$ 14.36           | 2       | 11    | 3     | 12    |       |       |       |
| UC 组( $n = 51$ )      | 30/21         | 41.75 $\pm$ 13.02           |         |       |       |       | 7     | 35    | 9     |
| UC + AD 组( $n = 42$ ) | 25/17         | 43.58 $\pm$ 16.33           |         |       |       |       | 5     | 31    | 6     |
| $\chi^2$ 值            | 1.302         | 0.751                       | 0.293   | 1.054 | 0.187 | 1.562 | 0.127 | 1.102 | 0.256 |
| $P$ 值                 | 0.875         | 0.136                       | 0.615   | 0.189 | 0.334 | 0.105 | 0.563 | 0.087 | 0.138 |

表 2 各组患者临床特征比较[例( % )]

| 组别                    | 病程<br>( $\bar{X} \pm s$ ,年) | 疾病分期       |         | 活动期严重程度      |             |               | 临床类型     |          |           |                     |
|-----------------------|-----------------------------|------------|---------|--------------|-------------|---------------|----------|----------|-----------|---------------------|
|                       |                             | 活动期        | 缓解期     | 轻度           | 中度          | 重度            | 狭窄型      | 穿透型      | 非狭窄非穿透型   | 初发型 慢性复发型           |
| CD 组( $n = 39$ )      | 3.27 $\pm$ 1.25             | 37(94.87)  | 2(5.13) | 26(66.67)    | 11(28.21)   | 0(0)          | 4(10.26) | 7(17.95) | 28(71.79) |                     |
| CD + AD 组( $n = 28$ ) | 14.56 $\pm$ 5.83            | 28(100.00) | 0(0)    | 6(21.43)     | 13(46.43)   | 9(32.14)      | 3(10.71) | 6(21.43) | 19(67.86) |                     |
| UC 组( $n = 51$ )      | 3.35 $\pm$ 2.12             | 51(100.00) | 0(0)    | 31(60.78)    | 18(35.29)   | 2(3.92)       |          |          |           | 15(29.41) 36(70.59) |
| UC + AD 组( $n = 42$ ) | 16.78 $\pm$ 6.77            | 42(100.00) | 0(0)    | 11(26.19)    | 16(38.10)   | 15(35.71)     |          |          |           | 10(23.81) 32(76.19) |
| $\chi^2_1/\chi^2_2$ 值 | 7.624/8.267                 |            |         | 10.258/9.213 | 1.676/1.076 | 11.849/12.594 | 0.215    | 0.127    | 0.103     | 0.138               |
| $P_1/P_2$ 值           | 0.001/0.001                 |            |         | 0.001/0.001  | 0.072/0.112 | 0.001/0.001   | 0.946    | 0.859    | 0.921     | 0.710               |

注:  $\chi^2_1$  和  $P_1$  为 CD 组与 CD + AD 组比较,  $\chi^2_2$  和  $P_2$  为 UC 和 UC + AD 组比较。

表3 各组患者肠外表现比较[例(%)]

| 组别           | 皮疹          | 口腔溃疡        | 关节炎          | 脂肪肝         | 合计           |
|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| CD组(n=39)    | 0(0)        | 2(5.13)     | 3(7.69)      | 2(5.13)     | 7(17.95)     |
| CD+AD组(n=28) | 1(3.57)     | 2(7.43)     | 10(35.71)    | 3(10.71)    | 16(57.14)    |
| UC组(n=51)    | 1(1.96)     | 1(1.96)     | 2(3.92)      | 2(3.92)     | 6(11.76)     |
| UC+AD组(n=42) | 2(4.76)     | 2(4.76)     | 15(35.71)    | 3(7.14)     | 22(52.38)    |
| $t_1/t_2$ 值  | 0.028/0.029 | 0.264/0.050 | 6.490/13.529 | 0.149/0.029 | 9.436/16.178 |
| $P_1/P_2$ 值  | 0.867/0.864 | 0.608/0.823 | 0.012/0.001  | 0.699/0.864 | 0.002/0.001  |

注： $t_1$ 和 $P_1$ 为CD组与CD+AD组相比， $t_2$ 和 $P_2$ 为UC组与UC+AD组相比。

表4 IBD组和IBD+AD组患者治疗方案比较[例(%)]

| 治疗方案     | IBD组(n=90) | IBD+AD组(n=70) |
|----------|------------|---------------|
| 激素       | 7(7.78)    | 45(64.29)     |
| 微生物制剂    | 55(61.11)  | 40(57.14)     |
| 美沙拉嗪颗粒   | 48(53.33)  | 29(41.43)     |
| 免疫抑制剂    | 0(0)       | 47(67.14)     |
| 氨基水杨酸类栓剂 | 78(86.67)  | 31(44.29)     |
| 肠内营养剂    | 35(38.89)  | 25(35.71)     |
| 生物制剂     | 10(11.11)  | 24(34.29)     |
| 激素+免疫抑制剂 | 0(0)       | 12(17.14)     |
| 灌结灌肠液    | 41(45.56)  | 29(41.43)     |
| 外科手术     | 2(2.22)    | 3(4.29)       |

表5 IBD组和IBD+AD组患者转归情况[例(%)]

| 组别            | 缓解        | 有效        | 无效      |
|---------------|-----------|-----------|---------|
| IBD组(n=90)    | 33(36.67) | 56(62.22) | 1(1.11) |
| IBD+AD组(n=70) | 22(31.43) | 43(61.43) | 5(7.14) |

免疫等,病因未明,有终生复发倾向<sup>[3]</sup>。对于自身抗原,机体免疫系统发生免疫应答,从而损害机体组织,导致自身免疫疾病。自身免疫疾病涉及多个器官系统,消化道、内分泌、结缔组织、关节脊柱等。IBD发生自身免疫疾病的风险比非IBD的人群更高<sup>[4]</sup>。机体有某种免疫相关性疾病,同时发生其他免疫异常的风险也会加大,免疫相关性疾病有家族聚集性。IBD属免疫相关性疾病,其与自身免疫疾病有遗传重叠,包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病等<sup>[5]</sup>。IBD合并AD影响消化系统的整体功能,且累及肠外多个器官,病情严重,影响患者的正常生活和工作。

IBD多发于青壮年人群,本研究结果显示,CD组和CD+AD组,UC和UC+AD组患者的性别无差异,CD+AD组病程较CD组长,UC+AD组的病程较CD组长。UC是诱发直肠癌的高危因素,且病程越长,癌变的风险也越高,病程超过10年的IBD患者,要定期进行肠镜检查<sup>[6]</sup>。UC患者的左半结肠型发病率最高,CD组患者回肠型最多。UC+AD组和CD+AD组重度活动期比例均较UC组和CD组高( $P<0.05$ ),且UC+AD

组和CD+AD组的轻度活动期比例较UC组和CD组低( $P<0.05$ ),反映IBD合并AD患者大多为重度和中度,病情较严重。

AD可能出现强直性脊柱炎、免疫性甲状腺炎等。IBD的肠外表现通常涉及多个器官,复杂多样<sup>[7]</sup>。本研究中,合并AD患者的肠外表现发生率均较高,可能是由于合并AD会累及多个器官/系统,导致病情加重。由于肠外其他器官的病变,在免疫机制的作用下,出现自身免疫反应导致关节炎等疾病<sup>[8]</sup>。T细胞或特异型人原肌球蛋白5抗体,在激活肠道免疫反应下产生,经过肠外器官、机体循环,导致免疫炎症反应。说明可能由于IBD反复发作,针对结缔组织和肠道的刺激因子不断产生,引起肠外组织免疫炎症反应<sup>[9]</sup>。

治疗IBD的药物主要使用氨基水杨酸制剂,但对合并AD的疗效不理想,可使用免疫抑制剂联合激素治疗。本研究中,IBD+AD组患者激素使用率较IBD组患者高,可见对于常规治疗无效的患者使用免疫抑制剂或激素可有利于控制病情<sup>[10]</sup>。

综上所述,IBD合并AD患者多为重度和中度,病情更严重,累及多个肠外器官,肠外表现以关节炎居多,还有脂肪肝等多种临床表现,需及早进行药物治疗,以促进病情缓解。

#### 参考文献:

- [1] 姜 嫄. 炎症性肠病并发自身免疫疾病患者的临床特点与治疗[J]. 现代实用医学,2018,30(1):70-72.
- [2] 李 翌,徐 东,王紫倩,等. 肠道微生物在自身免疫性疾病中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2017,11(1):61-68.
- [3] 罗文捷,张启芳,赵 磊,等. 干细胞对炎症性肠病再生修复作用的研究进展[J]. 广西医学,2017,39(10):1560-1563.
- [4] 谢巧玉,林 霖. 炎症性肠病合并自身免疫病临床特征及药物治疗方案研究[J]. 中国现代医药杂志,2018,20(1):30-34.
- [5] 王革丽. 探讨美沙拉嗪与益生菌联合应用对炎症性肠病患者的治疗效果[J]. 中国现代药物应用,2017,11(22):108-109.
- [6] 王 雪. 炎症性肠病治疗中肠内外营养的临床效果研究[J]. 中国医药指南,2017,15(13):93-94.
- [7] 宋杨达,宋钦航,钟英强. 沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用[J]. 世界华人消化杂志,2017,25(25):2268-2274.
- [8] 谭 蓓,钱家鸣. 炎症性肠病规范化药物治疗[J]. 中国实用外科杂志,2017,37(3):217-221.
- [9] 郭雪坤,胡小玉. 炎症性肠病的发病机理与免疫治疗的研究进展[J]. 生命科学,2017,29(9):873-882.
- [10] 王仁萍,张 天,柴逸峰,等. 炎症性肠病相关的代谢通路扰动及其药物研发[J]. 药学进展,2017,41(4):270-277.

(收稿日期:2019-03-11)