

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.18.023

英夫利西单抗联合 IPAA 治疗溃疡性结肠炎临床观察*

李圣强¹, 刘 春², 康英杰¹

(1. 河北以岭医院, 河北 石家庄 050091; 2. 河北省保定市竞秀区医院, 河北 保定 071051)

摘要:目的 探讨英夫利西单抗联合回肠贮袋肛管吻合术(IPAA)治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。方法 选取河北以岭医院2019年1月至2021年10月收治的溃疡性结肠炎患者126例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各63例。两组患者均予对症治疗及IPAA治疗,观察组患者术后加用注射用英夫利西单抗5 mg/kg缓慢(≥ 2 h)静脉滴注。结果 观察组总有效率为92.06%,显著高于对照组的77.78% ($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗后的腹泻、腹痛、便血消退时间及住院时间均显著缩短;细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达水平均显著降低;T淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平及 CD_4^+/CD_8^+ 均显著升高, CD_8^+ 水平显著降低($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(12.70%比7.94%, $P > 0.05$)。结论 英夫利西单抗联合IPAA治疗溃疡性结肠炎,可缩短腹泻、腹痛、便血症状消退时间,降低ICAM-1, MCP-1, VCAM-1的表达水平,改善T淋巴细胞亚群水平。

关键词: 英夫利西单抗; 回肠贮袋肛管吻合术; 溃疡性结肠炎; 抗炎作用; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R975

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)18-0091-03

Clinical Observation of Infliximab Combined with IPAA in the Treatment of Ulcerative Colitis

LI Shengqiang¹, LIU Chun², KANG Yingjie¹

(1. Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050091; 2. Baoding Jingxiu District Hospital, Baoding, Hebei, China 071051)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of infliximab combined with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) in the treatment of ulcerative colitis. **Methods** A total of 126 patients with ulcerative colitis admitted to the Hebei Yiling Hospital from January 2019 to October 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random lottery method, with 63 cases in each group. The patients in the two groups were given symptomatic treatment and IPAA treatment, on this basis, the patients in the observation group were slowly (≥ 2 h) given 5 mg/kg of infliximab intravenously after the operation. **Results** The total effective rate in the observation group was 92.06%, which was significantly higher than 77.78% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the regression time of diarrhea, abdominal pain, hematochezia and the length of hospital stay in the observation group were significantly shorter, the expression levels of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in the observation group were significantly lower, the levels of T lymphocyte subsets including CD_3^+ , CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ in the observation group were significantly higher, while the level of CD_8^+ in the observation group was significantly lower ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (12.70% vs. 7.94%, $P > 0.05$). **Conclusion** Infliximab combined with IPAA in the treatment of ulcerative colitis can shorten the regression time of diarrhea, abdominal pain and hematochezia, reduce the expression levels of ICAM-1, MCP-1 and VCAM-1, and improve the levels of T lymphocyte subsets.

Key words: infliximab; ileal pouch-anal anastomosis; ulcerative colitis; anti-inflammatory effect; clinical efficacy

流行病学调查研究结果显示,溃疡性结肠炎发病率呈逐年升高趋势^[1]。对于溃疡性结肠炎严重患者,多

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20211324]。

第一作者:李圣强,男,大学本科,主治医师,研究方向为普外科学,(电子信箱)lishengqiang202110@163.com。

- [6] 张东升,郑家伟,张陈平,等. 口腔癌合并全身系统性疾病患者的多学科协作诊疗模式专家共识[J]. 华西口腔医学杂志, 2020,38(6):603-615.
- [7] 白日兰,崔久菟. 实体肿瘤免疫相关疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(7):663-668.
- [8] 孟路华,冯 蕾,刘 振. 天然产物通过增加活性氧抗肿瘤的研究进展[J]. 中国药房,2019,30(8):1148-1152.
- [9] 曾建伟,张珍丽,李西海,等. Box- Behnken 响应面法优选牛至中百里香酚与香芹酚的提取工艺[J]. 中国药杂志, 2020,55(11):28-33.

- [10] YOUNIS NS, ELSEWEDY HS, SOLIMAN WE, et al. Geraniol isolated from lemon grass to mitigate doxorubicin-induced cardiotoxicity through Nrf2 and NF- κ B signaling[J]. Chem Biol Interact, 2021, 347:109-599.
- [11] WANG Z, SUN X, FENG Y, et al. Dihydromyricetin reverses MRP2-induced multidrug resistance by preventing NF- κ B-Nrf2 signaling in colorectal cancer cell[J]. Phytomedicine, 2020,82(12):153-164.

(收稿日期:2021-08-23;修回日期:2022-02-21)

采取回肠贮袋肛管吻合术(IPAA)治疗^[2]。为进一步提高疗效,术后仍需给予相应的辅助治疗药物。英夫利西单抗主要通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达而发挥良好的抗炎作用,对风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎等各类炎性疾病疗效较好^[3]。为此,本研究中探讨了英夫利西单抗联合IPAA治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会消化病分会《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南》诊断标准^[4],经肠镜检查、粪便检查确诊;有IPPA手术适应证;对本研究拟用药物无禁忌证;精神状态良好,能配合治疗方案实施;基础资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:合并其他肠道疾病;有手术禁忌证及术后出现严重并发症;对本研究拟用药物严重过敏、禁忌证;观察指标数据不完整;未严格执行治疗方案;中途因各种原因自愿退出。

病例选择与分组:选取河北以岭医院2019年1月至2021年10月收治的溃疡性结肠炎患者126例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各63例,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1(ASA为美国麻醉医师协会)。

表1 两组患者一般资料比较($n = 63$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 63$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	ASA分级(例)		病灶位置(例)		
			I期	II期	升结肠	乙状结肠	降结肠
观察组	33/30	36.28 $\pm$ 9.98	28	35	19	33	11
对照组	30/33	37.12 $\pm$ 9.29	26	37	20	27	16
χ^2/t 值	0.286	0.823	0.129		1.551		
P 值	0.593	0.482	0.719		0.460		

1.2 方法

两组患者均给予常规营养支持、抗感染及补液等对症治疗;并行IPAA治疗,术前全身麻醉,麻醉起效后切开患者的右侧腹直肌,逐层切开腹壁组织,直视条件下探查结肠状况,确认病灶位置后切除,离断结肠系膜组织和供血动脉,并于储袋底端置入吻合器底钉座,以吻合器吻合回肠储袋-肛管。留置引流导管后关闭并缝合腹腔,完成手术操作,术后进行常规抗感染治疗。观察组患者术后加用注射用英夫利西单抗(瑞士Cilag AG公司,进口药品注册证号S20171001,规格为每瓶100 mg)5 mg/kg,加入氯化钠注射液250 mL,缓慢(≥ 2 h)静脉滴注,首次给药后的第2,6,12周同法再次给药。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)症状缓解时间,记录患者治疗后腹泻、腹痛、便血症状消退时间及住院时。2)炎性因子水平,采集治疗前后患者空腹静脉血约3 mL,离心、分离得血清,采用以酶联免疫吸附法检测细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平,检测试剂盒均购于美国Cell Signaling公司,严格按说明书操作。3)T淋巴细胞亚群水平,取上述血清样本,采用流式细胞术检测CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺水平,并计算CD₄⁺/CD₈⁺。

疗效判定标准^[5]:显效,表观症状完全消退,肠镜检查示病灶吸收;有效,表观症状显著改善,肠镜检查示结肠病灶大部分吸收;无效,表观症状及肠镜检查结果均未改善。总有效=显效+有效。

安全性:统计两组患者治疗期间恶心呕吐、皮疹、发热、血压异常等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 63$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 63$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	33(52.38)	25(39.68)	5(7.94)	58(92.06)
对照组	27(42.86)	22(34.92)	14(22.22)	49(77.78)
χ^2 值				5.020
P 值				0.025

表3 两组患者症状缓解时间及住院时间比较($\bar{X} \pm s$, d, $n = 63$)

Tab. 3 Comparison of symptom relief time and length of hospital stay between the two groups ($\bar{X} \pm s$, d, $n = 63$)

组别	腹泻消退	腹痛消退	便血消退	住院时间
观察组	2.87 $\pm$ 0.65	3.19 $\pm$ 0.71	3.98 $\pm$ 0.90	6.85 $\pm$ 1.58
对照组	3.39 $\pm$ 0.74	4.02 $\pm$ 0.83	4.80 $\pm$ 0.98	8.02 $\pm$ 1.75
χ^2 值	4.190	6.031	4.892	3.939
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

溃疡性结肠炎是肠道常见的炎性疾病,临床表现为腹泻、腹痛、下腹坠胀、便血等症状。常规治疗虽可缓解病情,但难以根治^[6]。轻症患者可采用药物治疗,对于重症(如溃疡处出现糜烂)患者,单纯的药物治疗疗效欠佳。此时,手术治疗是最直接有效的方式。IPAA是治疗溃疡性结肠炎常用的手术方法,且疗效较好^[7]。为使患者术后能尽快康复,并进一步提高疗效,术后加予相

表4 两组患者T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s, n = 63$)

Tab. 4 Comparison of T lymphocyte subsets levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 63$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ / CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44.12 ± 8.31	52.87 ± 5.03*	45.89 ± 6.56	53.09 ± 5.41*	32.98 ± 5.31	27.65 ± 3.01*	1.33 ± 0.33	1.90 ± 0.29*
对照组	46.09 ± 8.25	47.02 ± 5.63*	43.12 ± 7.89	49.89 ± 5.05*	31.56 ± 5.43	29.98 ± 3.12*	1.25 ± 0.32	1.76 ± 0.28*
t值	1.211	4.243	1.298	3.987	1.509	4.097	0.987	4.498
P值	0.224	0.000	0.209	0.000	0.104	0.000	0.382	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 4 - 5).

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, \text{ng} / \text{L}, n = 63$)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{ng} / \text{L}, n = 63$)

组别	ICAM-1		MCP-1		VCAM-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	146.87 ± 23.23	62.67 ± 7.71*	71.21 ± 11.23	31.41 ± 4.98*	25.78 ± 6.87	9.93 ± 2.03*
对照组	149.23 ± 25.82	69.03 ± 8.16*	73.99 ± 8.10	36.76 ± 5.98*	28.92 ± 7.09	12.29 ± 3.14*
t值	1.298	5.283	1.221	3.982	1.409	5.383
P值	0.211	0.000	0.245	0.000	0.161	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 63$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n = 63$]

组别	恶心呕吐	皮疹	发热	血压异常	合计
观察组	2(3.17)	2(3.17)	2(3.17)	2(3.17)	8(12.70)
对照组	2(3.17)	1(1.59)	1(1.59)	1(1.59)	5(7.94)
χ^2 值					0.772
P值					0.380

应药物十分必要。

本研究中,观察组患者的临床疗效较对照组明显提升。英夫利西单抗可与TNF- α 的可溶形式和透膜形式以高亲和力结合,抑制TNF- α 与受体结合,从而使TNF- α 失去生物活性,增加内皮层通透性和内皮细胞及白细胞表达粘黏分子,从而增强白细胞迁移并进一步诱生急性期反应物和其他肝脏蛋白质及诱导滑膜细胞和/或软骨细胞产生组织降解酶,进而减少炎性细胞向病灶部位的浸润转移,有效降低机体的炎性反应水平^[8]。本研究中,观察组治疗后的症状消退时间明显缩短,表明英夫利西单抗可通过有效抑制机体的炎性反应促进症状缓解。

溃疡性结肠炎的发生发展过程伴随着多种炎性反应介质水平的升高,ICAM-1,MCP-1,VCAM-1是该病发生过程中常见的炎性因子。ICAM-1属细胞黏附分子,对免疫应答及炎性反应过程有促进作用^[9]。MCP-1是趋化细胞因子家族中的重要组成部分,主要由单核巨噬细胞和成纤维细胞分泌,可趋化单核巨噬细胞,进而通过参与抗原呈递和吞噬、细胞迁徙及调节免疫平衡

等途径参与机体的炎性反应,且呈高表达。VCAM-1主要在血管内皮细胞中表达,当其水平升高时,能在白细胞-内皮细胞信号传导中发挥作用^[10]。本研究中,观察组患者治疗后的ICAM-1,MCP-1,VCAM-1水平明显低于对照组,表明英夫利西单抗能有效抑制炎性因子的表达。免疫功能水平降低是溃疡性结肠炎发病的重要因素,本研究中,观察组患者治疗后的T淋巴细胞亚群CD₃⁺和CD₄⁺水平及CD₄⁺ / CD₈⁺均明显高于对照组,CD₈⁺水平明显低于对照组,表明英夫利西单抗能改善患者的免疫功能。

综上所述,英夫利西单抗联合IPAA治疗溃疡性结肠炎,可缩短症状消退时间,降低ICAM-1、MCP-1、VCAM-1的表达水平,改善T淋巴细胞亚群水平。

参考文献

[1] 黄美惠,张志谦,耿学斯. 溃疡性结肠炎的外科治疗进展[J]. 中国现代普通外科进展,2020,23(1):84-87.
[2] 郭月桂,许伟民,朱怡莲,等. 溃疡性结肠炎患者全结直肠切除-回肠储袋肛管吻合术后发生肠梗阻的相关因素分析[J]. 中华炎性肠病杂志,2019,3(4):321-325.
[3] 杨俊,金玉,潘迪,等. 英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎的效果及对炎症因子水平的影响[J]. 中国医药导报,2017,14(15):148-151.
[4] 陈治水,危北海,张万岱,等. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,19(1):61-65.
[5] 张声生,沈洪,郑凯,等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志,2017,32(8):3585-3589.
[6] 蔡泽荣,黄旭明,宋振,等. 全结直肠切除联合回肠储袋肛管吻合术治疗溃疡性结肠炎的安全性及功能评价[J]. 中华炎性肠病杂志,2019,3(4):326-330.
[7] 王涛,赵育弘,张文雅,等. 血清标志物在需手术治疗的新生儿坏死性小肠结肠炎患儿中的变化[J]. 安徽医学,2020,41(3):277-280.
[8] 孙妍,曹勇,谭悦,等. 英夫利昔单抗治疗中重度溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中国医师杂志,2019,21(7):1059-1062.
[9] 张喆,郑长清,秦芳芳,等. 英夫利昔单抗治疗类固醇难治性溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 广西医学,2020,42(8):945-949.
[10] 陈文熙,晨迪,沈爱宗. 英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎的成本-效用分析[J]. 中国药房,2020,31(22):2750-2756.

(收稿日期:2021-09-30;修回日期:2022-01-17)