

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.35.019

英夫利昔联合甲氨蝶呤治疗克罗恩病的研究进展*

王 雯,张峰睿 综述,缪应雷[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院消化内科,昆明 650032)

[摘要] 克罗恩病(CD)是一种累及消化道的慢性非特异性炎症性疾病。该病病因不明,病程反复,迁延不愈,治疗难度大。糖皮质激素、生物制剂、免疫抑制剂是目前主要的治疗药物,但仍有部分患者治疗效果欠佳,且容易伴发诸多药物不良反应,有必要探寻更佳的疾病管理方案。近年的研究开始关注英夫利昔(IFX)与免疫抑制剂的联合疗法,常见的免疫抑制剂包括硫唑嘌呤(AZA)、6-巯基嘌呤(6-MP)、甲氨蝶呤(MTX)等。其中,AZA和6-MP的应用最为广泛,但对于硫嘌呤类药物无效或不耐受的患者而言,IFX联合MTX是一种可供选择的后续用药方案,拥有巨大的治疗潜力和临床价值。本文就IFX联合MTX治疗CD的研究进展作一综述。

[关键词] crohn;英夫利昔;甲氨蝶呤;药物疗法,联合

[中图分类号] R574

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)35-4517-03

克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)是炎症性肠病(IBD)的两种主要类型。因仅在过去150年间开始流行^[1],IBD被认为是一类新型疾病。1932年有学者首次对CD进行了报道^[2]。CD是一种反复发作的系统性炎症性自身免疫性疾病,主要累及胃肠道,好发于回肠末端和右半结肠,通常表现为腹痛、腹泻、体质量下降、腹部包块、肠梗阻等,可同时伴有肠外表现和免疫紊乱。CD的发病机制尚未完全明确,遗传易感性、免疫、环境、肠道微生态是目前最主要的研究热点^[3]。CD的患病率为(3~20)/10万^[4],既往多见于发达国家,主要集中在北美和西欧。近年来,亚洲和南美的患病率有上升的趋势^[5],我国也呈现出相似的增长态势。

CD难治愈,易复发,糖皮质激素是目前一线治疗的基石,但仍有部分患者无法诱导缓解,或是在诱导缓解后不能维持缓解,病情反复发作,并且长期用药后易出现药物不良反应。尽管硫唑嘌呤(AZA)、6-巯基嘌呤(6-MP)、甲氨蝶呤(MTX)、抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)单抗对激素依赖型、激素抵抗型CD有效,却仍有一半以上的患者无法诱导缓解或长期维持缓解^[6],亟需探寻更好的治疗、管理方案。

近年来,抗TNF- α 单抗联合免疫抑制剂被越来越多地应用于自身免疫性疾病的治疗^[6]。有研究指出英夫利昔(IFX)联合MTX治疗类风湿性关节炎(RA)疗效满意^[7],这同时也为CD的治疗提供了新的可能。其次,对于AZA和6-MP治疗无效或不耐受的CD患者而言,MTX可作为其后续治疗的另一选择^[8-9]。本文就IFX联合MTX治疗CD的临床优势

与临床应用总结如下,旨在为临床医师提供新的治疗思路。

1 IFX

1998年,IFX被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗CD,是一种人-鼠嵌合型抗TNF- α IgG1单克隆抗体,其构成包括75%人源性成分和25%鼠源性成分。CD的发病机制尚未完全明确,促炎细胞因子TNF- α 被普遍认为参与其中,具体包括:(1)TNF- α 通过刺激细胞间黏附分子的表达来增加T淋巴细胞、中性粒细胞在炎症局部的聚集和活化;(2)TNF- α 通过促进其他促炎细胞因子的生成来增强、放大炎症级联反应;(3)TNF- α 通过触发成纤维细胞和巨噬细胞蛋白酶的释放来引起肠道损伤。

IFX治疗CD的机制包括:(1)IFX对可溶性TNF- α 及巨噬细胞、T淋巴细胞表面的TNF- α 具有高度特异性的亲和力,可作为中和剂与TNF- α 靶向结合,抑制TNF- α 与其受体的结合,拮抗其生物活性,阻断炎症反应;(2)IFX能激活抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和补体依赖的细胞毒作用(CDC),引起活化T淋巴细胞和固有层淋巴细胞的凋亡;(3)IFX能下调血清和固有层中促炎细胞因子的分泌,如IL-1、IL-6、IL-18、IFN- γ 等;(4)IFX能使趋化因子和黏附分子的表达减少,从而抑制炎症细胞向炎症部位的迁移;(5)IFX能调节促凋亡蛋白基因的转录,减少肠上皮细胞的凋亡;(6)IFX能抑制TNF- α 对肠上皮细胞紧密连接蛋白表达、分布的影响,降低肠上皮通透性,保护肠黏膜屏障^[10-11]。

IFX作为一种新型生物制剂,耐受性良好,但其

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660100,81670501);云南省科技厅资助项目(2014NS123,2016FA033,2017HC005);昆明市科技局资助项目(2015-3-A-02243);昆明医科大学资助项目(CXTD201611)。 作者简介:王雯(1991-),在读硕士,主要从事炎症性肠病方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:myldu@sina.com。

不良反应也不容忽视^[12],主要包括感染、输液反应、恶性肿瘤、结核、药物性狼疮。IFX 对孕期的影响还处于探索阶段,美国 FDA 批准其作为孕期 B 类用药,ECCO 指南建议妊娠末 3 个月不使用 IFX。

2 MTX

MTX 是一种叶酸拮抗药物,自上世纪 90 年代以来作为一个免疫抑制剂被越来越多地应用于自身免疫性疾病,如 RA、银屑病^[13]。目前,MTX 作为二线药物被用于 AZA、6-MP 治疗无效或不能耐受的 IBD 患者的治疗^[8-9]。

MTX 治疗 CD 的机制包括:(1)MTX 能抑制二氢叶酸还原酶的活性,使二氢叶酸不能还原为具有生理活性的四氢叶酸,最终导致 DNA、RNA、部分蛋白质合成受阻,进而抑制外周活化的 T 淋巴细胞,发挥免疫抑制和抗炎作用;(2)MTX 能上调抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF- β 的表达,同时下调促炎细胞因子 IL-32 和 TNF- α 的表达,促进黏膜愈合;(3)低剂量的 MTX 可以诱导 T 淋巴细胞的凋亡,抑制炎症介质的释放,如组胺等;(4)MTX 在细胞内的代谢产物多聚谷氨酸化 MTX 也被认为具有抗炎效应,其药理作用与 MTX 相同^[14-15]。

MTX 的不良反应^[13-17]常发生在胃肠道,如恶心、厌食,以及少数胃炎、腹泻。更加严重的不良反应包括肝脏毒性、肝纤维化、肝硬化、骨髓抑制及少数过敏性肺炎、机会性感染。MTX 经肾脏代谢,其毒性会影响肾脏功能或导致脱水症。MTX 可致流产、胎儿畸形,是目前唯一一个完全禁用于妊娠期和哺乳期女性的免疫抑制剂。尚无有关长期使用 MTX 导致淋巴瘤或其他恶性肿瘤风险升高的报道。MTX 用药期间应监测血药浓度、血常规、肝功能,并每天补充叶酸 1~5 mg 以预防因细胞内叶酸消耗导致的一系列高同型半胱氨酸血症、巨幼细胞性贫血,同时可有效改善胃肠道症状。

3 IFX 与 MTX 联合用药的优势

2014 年,FEAGAN 等^[6]进行的 COMMIT 试验是一项为期 50 周的随机、双盲、对照试验,旨在评估 IFX 与 MTX 联合用药较 IFX 单独用药治疗 CD 的优越性。该研究表明 IFX 与 MTX 联合治疗 CD 并不优于 IFX 的单独使用。尽管试验结果与预期不符,但联合用药能有效减少抗 IFX 抗体的生成,提高 IFX 的血药浓度。IFX 与 MTX 联合治疗组和 IFX 与安慰剂联合治疗组抗 IFX 抗体的生成率、IFX 血药浓度的中值分别为 4% 和 20% ($P=0.01$)、6.35 $\mu\text{g/mL}$ 和 3.75 $\mu\text{g/mL}$ ($P=0.08$),差异显著。另外的一些报道也指出 IFX 联合 MTX 治疗 CD 有效,却并不比 IFX 单独使用疗效更好,但联合用药能减少药物不良事件的发生^[17-19]。

2015 年,林梦娟等^[20]的一项 Meta 分析纳入了 8 项随机对照研究,1 286 例研究对象,其中 IFX 组 517

例,免疫抑制剂组 344 例,联合用药组 425 例。Meta 分析结果显示,IFX 联合 AZA 或 6-MP 或 MTX 用于 CD 活动期和缓解期较单药治疗具有更好的临床疗效,更能促进黏膜愈合及改善生化指标,且不良反应的发生率无明显增加。

IFX 与 MTX 联合用药的优势概括如下:(1)IFX 结构中的鼠源性成分使其获得免疫原性,可诱导机体产生抗 IFX 抗体,降低 IFX 的血药浓度,导致 IFX 的治疗失应答,这是 IFX 使用中关注的重点问题。MTX 可抑制 IFX 的免疫原性^[21],提高血清中 IFX 的药物浓度^[22],延长 IFX 的作用时间;(2)IFX 与 MTX 联合用药安全性好,可减少药物不良反应的发生^[17-19,23],如因抗 IFX 抗体的产生而导致的输液反应;(3)IFX 与 MTX 在抑制细胞凋亡方面可能具有协同作用^[15];(4)MTX 价格低廉,疗效明确,可作为 AZA、6-MP 治疗失败的替代药物进行后续治疗^[8-9]。

4 IFX 与 MTX 联合用药的临床应用

4.1 瘘管 瘘管在 CD 患者中很常见,发病率为 17%~43%^[24]。瘘管发生后,瘢痕形成、肛门持续性排液及大小便失禁接踵而至,大大增加了 CD 的治疗难度。对于常规药物和手术治疗后仍不能痊愈的瘘管型 CD 患者,可予以 IFX 与 MTX 联合治疗。SCHROEDER 等^[25]的研究结果表明,IFX 联合 MTX 治疗瘘管型 CD 有效且安全性好,但仍需开展进一步的大规模随机对照试验。

4.2 手术 随着 CD 病程的进展及反复发作,很大一部分患者不可避免地要面临肠切除手术,有数据显示 CD 患者确诊 5 年内的肠切除率高达 61%^[26]。然而,CD 术后易复发,相关术后治疗尚无疗效明确的药物。SORRENTINO 等^[27]的研究结果表明,IFX 联合低剂量 MTX 能有效预防 CD 术后复发,但还需多中心随机对照试验来进一步证实。

4.3 生育 CD 的两个发病高峰分别为 20~30 岁和 50 岁左右^[2],CD 患者的平均年龄约为 30 岁,大部分患者在确诊时正值生育年龄。IFX 被美国 FDA 批准作为孕期 B 类用药。MTX 可致胎儿畸形、增加流产风险,因此禁用于妊娠期和哺乳期女性患者。然而,这并不代表 IFX 与 MTX 完全不适用于生育期 CD 患者。有报道^[28]1 例使用 IFX 联合 MTX 治疗的 44 岁男性 CD 患者的妻子顺利产下 1 名健康的婴儿。这一成功案例为 CD 患者生育问题指出了新的研究方向。

5 展 望

综上所述,IFX 联合 MTX 治疗 CD 有效,且 MTX 能减少机体抗 IFX 抗体的产生,提高 IFX 的血药浓度,延长 IFX 的作用时间,适用于 AZA、6-MP 治疗无效或不耐受的患者,对瘘管型 CD、CD 术后、CD 生育期患者的临床治疗具有重要意义,应用前景广阔。然而,现有研究数量少,规模小,未来需要更多高质量的大型随机对照试验继续深入探讨 IFX 与 MTX

联合用药的临床价值,以更好地应用于 CD 治疗的临床实践。

参考文献

- [1] HODSON R. Inflammatory bowel disease[J]. *Nature*, 2016,540(7634):S97.
- [2] FEUERSTEIN J, CHEIFETZ A. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017,92(7):1088-1103.
- [3] BAUMGART D, SANDBORN W. Crohn's disease[J]. *Lancet*, 2012,380(9853):1590-1605.
- [4] MOLODECKY N, SOON I, RABI D, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2012,142(1):46-54.
- [5] NG S, BERNSTEIN C, VATN M, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2013,62(4):630-649.
- [6] FEAGAN B, MCDONALD J, PANACCIONE R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2014,146(3):681-688.
- [7] SINGH J, FURST D, BHARAT A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012,64(5):625-639.
- [8] HAISMA S, LIJFTOGT T, KINDERMANN A, et al. Methotrexate for maintaining remission in paediatric Crohn's patients with prior failure or intolerance to thiopurines: a multicenter cohort study[J]. *J Crohns Colitis*, 2015,9(4):305-311.
- [9] HOJSAK I, MIÓAK Z, JADREÓIN O, et al. Methotrexate is an efficient therapeutic alternative in children with thiopurine-resistant Crohn's disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015,50(10):1208-1213.
- [10] 周笑甜,冉志华. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2009,14(11):691-694.
- [11] EBERT E. Infliximab and the TNF-alpha system[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009,296(3):G612-620.
- [12] 邸菁华,宋佳,郭金波,等. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的潜在风险[J]. *临床药物治疗杂志*, 2013,11(3):39-47.
- [13] MIHELLER P, KISS L, MANDEL M. Methotrexate: should we start using it in clinical practice[J]. *Curr Drug Targ*, 2013,14(12):1480-1489.
- [14] NIELSEN O, BJERRUM J, HERFARTH H, et al. Recent advances using immunomodulators for inflammatory bowel disease[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013,53(6):575-588.
- [15] 徐蕾,杨婉花. 甲氨蝶呤治疗克罗恩病的研究进展[J]. *中国药房*, 2017,28(6):857-860.
- [16] HERFARTH H, LONG M, ISAACS K. Methotrexate: underused and ignored? [J]. *Dig Dis*, 2012,30 Suppl 3:112-118.
- [17] CHANDE N, MARSHALL J, SEOW C, et al. New applications for traditional drugs in inflammatory bowel disease: what do cochrane reviews tell us? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015,21(12):2948-2957.
- [18] KHANNA R, BRESSLER B, LEVESQUE B, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015,386(1006):1825-1834.
- [19] NARULA N, PEYRIN-BIROULET L. Combination therapy with methotrexate in inflammatory bowel disease: time to COMMIT? [J]. *Gastroenterology*, 2014,146(3):608-611.
- [20] 林梦娟,余保平. 英夫利昔和免疫抑制剂联合治疗克罗恩病的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2015,24(9):1066-1072.
- [21] GABBANI T, DEIANA S, LUNARDI S, et al. Safety profile of methotrexate in inflammatory bowel disease[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016,15(10):1427-1437.
- [22] HERFARTH H H. Methotrexate for inflammatory bowel diseases-New developments[J]. *Dig Dis*, 2016,34(1/2):140-146.
- [23] O'MEARA S, NANDA K, MOSS A. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014,20(1):1-6.
- [24] SCHWARTZ D, PEMBERTON J, SANDBORN W. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease [J]. *Ann Intern Med*, 2001,135(10):906-918.
- [25] SCHRÖDER O, BLUMENSTEIN I, SCHULTE-BOCKHOLT A. Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004,19(3):295-301.
- [26] BOUGUEN G, PEYRIN-BIROULET L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? [J]. *Gut*, 2011,60(9):1178-1181.
- [27] SORRENTINO D, TERROSU G, AVELLINI C. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease[J]. *Arch Int Med*, 2007,167(16):1804-1807.
- [28] LAMBOGLIA F, D'INCÀ R, OLIVA L. Patient with severe Crohn's disease became a father while on methotrexate and infliximab therapy[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009,15(5):648-649.