

英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的潜在风险

邱菁华 宋佳 郭金波 张晓岚

河北医科大学第二医院消化科 (石家庄 050000)

【摘要】 抗肿瘤坏死因子- α (anti-TNF- α) 是新型的能够有效治疗难治性炎症性肠病 (IBD) 的药物, 但也有许多不良反应, 需要小心监控治疗。其中英夫利昔单抗的应用最为广泛, 本文对其治疗 IBD 的潜在风险进行综述, 包括输液反应、恶性肿瘤、结核、感染、红斑狼疮等。

【关键词】 炎性肠病; 英夫利昔单抗; 不良反应; 风险

【中图分类号】 R574.62; R969.3

【文献标识码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.03.09

Potential risk of monoclonal antibody of infliximab for inflammatory bowel disease

Di Jing-hua, Song Jia, Guo Jin-bo, Zhang Xiao-lan. Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, China

【Abstract】 Anti-TNF- α is a new and an effective treatment option for refractory IBD, but it has many the potential side effects that necessitate careful monitoring of therapy. Monoclonal antibody of infliximab is most widely used, and the potential risks of the treatment for IBD are summarized in this paper, including infusion reaction, malignancy, tuberculosis, infection, lupus and so on.

【Key Words】 Inflammatory Bowel Disease; Infliximab; ADR; Risk;

肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是在炎症刺激下合成的致炎因子, 能加重肠黏膜损伤, 在炎性肠病 (IBD) 的发病中具有重要作用, 阻断 TNF- α 的生物合成或拮抗其功能已是 IBD 治疗的新选择。目前, 已有多种不同的 TNF- α 抑制药用于 IBD 的治疗, 包括 CDP571、英夫利昔单抗 (infliximab)、阿达木单抗、奥那西普、依那西普、分裂原活化蛋白激酶抑制药 CNI-1493 及沙立度胺 (反应停) 等, 其中英夫利昔单抗的应用最为广泛。

英夫利昔单抗是一种基因重组的人鼠嵌合 (75% 人序列和 25% 小鼠序列) 的 TNF- α 的免疫球蛋白 G1 亚类单克隆抗体, 可直接中和 TNF- α 、与巨噬细胞和 T 细胞表面表达的 TNF- α 高亲和力结合并通过抗体依赖性细胞

毒作用 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒作用 (CDC) 发挥药理作用^[1]。1998 年 5 月美国食品药品监督管理局 (FDA) 正式批准英夫利昔单抗用于治疗对常规保守治疗无效以及活动性瘻管形成的中重度克罗恩病 (CD 患者; 临床试验显示英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎 (UC) 亦有一定疗效。随着临床应用的展开, 人们也开始注意到英夫利昔单抗的潜在不良反应, 本文对其治疗 IBD 的潜在风险进行综述。

1 输液反应

由于英夫利昔单抗具有鼠源性成分, 可以诱导机体产生抗英夫利昔单抗抗体 (ATI), 从而介导输液反应的发生。研究表明, 英夫利昔单抗治疗的患者血清 ATI 升高, 英夫利昔单抗

通信作者: 张晓岚 E-mail: xiaolanzh@126.com 河北医科大学第二医院消化科, 河北省消化病重点实验室, 河北省消化病研究所

间断治疗的 CD 患者血清 ATI 增加的发生率为 30.0% ~ 61.0%，明显大于英夫利昔单抗连续治疗的患者 (7.0% ~ 10.0%)。与接受英夫利昔单抗治疗的 CD 患者一样，ATI 阳性的 UC 患者较阴性患者更容易发生输液反应；与 CD 不同的是，血清 ATI 阳性 / 不确定性的 UC 患者较 ATI 阴性患者更容易产生临床效应，且这种效应随用药时间延长而增强。此外，联合免疫抑制药治疗的 IBD 患者血清 ATI 水平升高的发生率低于单独使用英夫利昔单抗治疗的患者。研究表明当体内血清 ATI 水平升高大于 $8.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时，就会增加输液反应发生的风险及缩短药物作用的有效时间。

研究表明，英夫利昔单抗治疗的 CD 患者输液反应发生率为 16.0% ~ 21.0%，而安慰剂对照组为 9.0% ~ 17.0%，其中血清 ATI 升高患者的输液反应发生率 (16.0% ~ 30.0%) 是血清 ATI 正常患者 (8.0% ~ 16.0%) 的 2 倍。使用英夫利昔单抗治疗的 UC 患者输液反应发生率为 12% ~ 15%，稍高于安慰剂组 10% ~ 13%，而血清 ATI 升高患者的输液反应发生率 (35.7% ~ 50%) 是血清 ATI 阴性 / 不确定性患者 (9.7% ~ 9.8%) 的 4 ~ 5 倍。血清 ATI 升高将会导致输液反应增加，但并不会增加严重输液反应和其他类血清病发生的风险。

Crandall 等^[2]发现接受英夫利昔单抗治疗后，儿童输液反应发生率与成人相似，其中女童、免疫抑制药治疗小于 4 个月和先前发生的输液反应可能是英夫利昔单抗输液反应发生的风险因素。联合免疫抑制药治疗可减少 ATI 的发生，从而降低了此类患者输液反应的发生率，同时也延长了药物的作用时间。

输液反应通常发生在输注英夫利昔单抗期间或输毕后 2h 内，临床表现主要有颜面部潮红、恶心、头痛、头晕、胸痛、呼吸急促、注射部位刺激、发热、皮疹、瘙痒及低血压等，临床上通过减慢或停止输液，并给予组胺受体拮抗药和糖皮质激素等对症处理后多可缓解，一般无需中断英夫利昔单抗的治疗。

2 恶性肿瘤

TNF 阻滞药可降低体内 TNF 水平、缓解 CD 及 UC 的症状和体征；但是，如果体内 TNF 水平过低，则恶性肿瘤和严重感染的风险增加。截至 2009 年 10 月报告，有 16 例接受英夫利昔单抗治疗的年轻 IBD 患者发生了肝脾 T 细胞淋巴瘤 (HSTCL)，且此 15 例患者同时使用了嘌呤类似物治疗^[3-4]。值得注意的是，单独应用嘌呤类似物治疗 4 ~ 6 年的患者亦有 4 例发生了 HSTCL^[5]。然而，在 3 个随机对照试验中，952 例接受英夫利昔单抗治疗的患者中 2 例 (0.2%) 发生了淋巴瘤。在 40 例 CD 儿童患者的开放试验中，单独应用英夫利昔单抗和联合免疫调节药物的患者都没有淋巴瘤的发生^[6]。在大多数基于人口学的试验中，IBD 似乎并不会增加淋巴瘤的风险。目前，在接受英夫利昔单抗治疗的患者中，关于淋巴瘤的风险分析是混乱的，因为这些患者大多也联合应用免疫抑制药。虽然，IBD 的一些治疗药物增加了患淋巴瘤的相对风险，但绝对风险并不高。英夫利昔单抗联合嘌呤类似物则可能增加了患者患 HSTCL 的风险，其机制尚不清楚。因此，当英夫利昔单抗作为嘌呤类似物起作用的“桥梁”治疗时，应警惕这种风险。

英夫利昔单抗治疗的患者患其他恶性肿瘤的发生率也未见增加。Lees 等^[7]对 620 例接受英夫利昔单抗治疗的 IBD 患者长期随访观察发现，6 例发生了淋巴瘤以外的恶性肿瘤。Caspersen 等^[8]对 651 例接受英夫利昔单抗治疗的 IBD 患者的长期随访发现 4 例发生了恶性肿瘤。Sato 等报道了 1 例长期伴有肛周病变的 CD 在接受英夫利昔单抗治疗 3 个疗程后出现了癌胚抗原 (CEA) 水平升高 ($36.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 升至 $91.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)。根据目前的临床数据，尚不能说明给予英夫利昔单抗治疗后会增加 IBD 患者淋巴瘤及其他恶性肿瘤发病的风险，虽然尚未见对英夫利昔单抗是否会引起肿瘤扩散的报道，考虑到这种风险的严重性和可能程度，对合并肿瘤的患者使用英夫利昔单抗应更加谨慎并给予更多的关注。

3 结核病

有结核病史的 IBD 患者英夫利昔单抗治疗后有可能导致结核活动。Rutgeerts 研究小组调查了大约 40 万英夫利昔单抗治疗的患者,发现 350 例患者出现了结核活动。由于大多数患者是因为潜在结核灶的复发,故在应用英夫利昔单抗之前应进行详细询问病史、行结核菌素试验和胸片检查以排除结核感染;如存在则应给予抗结核治疗;如有必要,最好在抗结核治疗结束后 ≥ 2 个月再开始治疗;亦可在英夫利昔单抗治疗过程中,长期应用异烟肼或异烟肼联合利福平,但仍需临床医师严密监测。值得临床医生注意的是,英夫利昔单抗相关的结核多为肺外结核或播散性结核,结核病的平均发生时间为距离首次注射 123d 后。另外,此类患者的临床表现常常不典型,延误诊断或导致结核播散。在英夫利昔单抗治疗 IBD 之前,IBD 患者较普通人群似乎具有更高的结核风险,免疫抑制药物应用似乎是这种高风险的主要原因^[10]。而英夫利昔单抗治疗的患者往往联合应用免疫抑制药,因此,有可能高估英夫利昔单抗增加结核风险的评价。

4 感染

英夫利昔单抗是一种免疫抑制药,理论上会增加合并感染的风险。药物不良反应监测发现,合并感染的报道越来越多,所发生的感染几乎涉及全身所有器官,以呼吸道感染和泌尿系感染最常见。而严重感染包括肺炎、蜂窝织炎、脓肿、皮肤溃疡和败血症。致病菌包括细菌、病毒、真菌甚至寄生虫,病毒感染多见于带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒等的感染。机会性感染主要有诺氏放线菌病、巨细胞病毒感染、组织胞浆菌病、肺曲霉菌病等。

英夫利昔单抗治疗 CD 的 2 个随机对照试验 (ACCENT I、ACCENT II) 均证实,无论是发生感染且需要抗生素治疗的比例,还是严重感染的发生率,英夫利昔单抗组与安慰剂组比较均无统计学意义。Rutgeerts 等的研究 (ACT1 和 ACT2) 表明,在 UC 患者中,感染及严重感

染的发生率二者亦无差别。术前接受英夫利昔单抗治疗的 IBD 患者结肠切除术后感染发生率未发现增加^[11]。因此,英夫利昔单抗并未增加 IBD 患者发生感染及严重感染的风险^[12-13]。

在一项治疗登记包括了 6000 余例成人患者中,英夫利昔单抗治疗的发生感染主要与同时使用糖皮质激素和 IBD 的严重程度相一致^[14]。一项 133860 例英夫利昔单抗治疗 CD 患者队列分析的结果显示,联合免疫抑制药治疗可能是严重感染的危险因素^[15]。另有报道,1 例英夫利昔单抗治疗的 CD 女青年出现风湿热,后续出现的风湿热症状与使用英夫利昔单抗有关^[16]。总之,英夫利昔单抗不能用于有活动性感染的患者,而对有感染倾向的患者需严密观察,必要时给予积极抗感染治疗。

5 英夫利昔单抗诱生自身抗体与药物性狼疮

研究表明,长期英夫利昔单抗治疗的患者血清可出现抗核抗体 (ANA) 和抗双链 DNA (anti-dsDNA) 抗体,并发生自身免疫反应。可能是由于细胞溶解后暴露于免疫系统的 DNA 片段增多、形成抗原诱导的免疫反应^[17]。ACCENT I、ACCENT II、ACT1 和 ACT2 试验均表明,英夫利昔单抗治疗的 IBD 患者 anti-dsDNA 和 ANA 的产生率高于安慰剂治疗的患者; anti-dsDNA 和 ANA 抗体阳性的患者少数可发展为药物性狼疮。然而,药物诱导的狼疮样症状并未累及多个器官,目前也未见有诱导系统性红斑狼疮的报道。由英夫利昔单抗治疗引起的药物性狼疮表现一般为关节炎、多浆膜腔炎、蝶形红斑等,尚无发现肾脏或中枢神经系统受累,症状停药后可迅速缓解。

6 对妊娠的影响

英夫利昔单抗的应用越来越广,其对妊娠及胎儿的影响亦受到人们的关注。Katz 研究小组调查 96 例妊娠期 CD 患者妊娠期英夫利昔单抗治疗的妊娠结局,发现活产 67.0% (64/96)、流产 15.0% (14/96)、终止妊娠 19.0% (18/96),与普通人群及未接受英夫利昔单抗治疗的患者

比较差异均无统计学意义。Federico 等^[18]观察了 12 例妊娠期接受英夫利昔单抗的 IBD 患者, 仅有 1 例患者发生早产。在 64 例活产儿中, 2 例发生先天畸形, 分别为法洛四联症和肠扭转异常。Mahadevan 和 Lichtenstein 研究小组分别观察的 10 例、36 例妊娠期暴露于英夫利昔单抗的 CD 患者, 均未发现有胎儿发生先天畸形者。动物实验也未发现妊娠期接受英夫利昔单抗治疗会对胎儿造成损害。根据目前资料, 很难说明英夫利昔单抗是否具有致畸作用, 因此, 仍需观察更多的患者以回答此问题。目前关于英夫利昔单抗对妊娠影响的资料尚处于初步探索阶段, 只能提供临床参考, 确切的结论仍有待于积累更多的对照研究临床资料。有研究显示哺乳期 IBD 患者应用后乳汁会含有少量的英夫利昔单抗, 对新生儿肠道免疫与耐受的影响不能否定^[19]。

7 其他

近年研究报道英夫利昔单抗可以增加中枢神经系统脱髓鞘性疾病等神经系统疾病, 银屑病、血管炎等皮肤和皮下组织病, 间质性肺病等呼吸系统疾病, 血细胞减少等血液病的发生率, 加重已存在的中重度充血性心力衰竭、导致急性肝损伤的出现, 因此, 对于严重性并发症, 尤其是中重度心力衰竭应禁用。Lin 等^[20]进行的 1026 例英夫利昔单抗或联合免疫抑制药治疗的 CD 患者的荟萃分析显示, 联合免疫抑制药治疗的不良反应并没有增加。

总之, IBD 患者对英夫利昔单抗具有较好的耐受性, 但英夫利昔单抗具有某些严重的不良反应, 特别是具有肿瘤、严重感染的潜在风险, 长期使用的安全性须进一步研究。在选择治疗方案时应准确把握用药时机, 遵循降低风险、使患者获益的原则, 权衡每一位患者的利益-风险比。

【参考文献】

[1] 张烁, 姒健敏. 靶向肿瘤坏死因子治疗溃疡性结肠炎研究进展

[J]. 国际消化病杂志, 2008, 28(3): 214-216.

- [2] Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17(1):75-84.
- [3] Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007, 44(2): 265-267.
- [4] Siegel C, Hur C, Korzenik J, et al. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(8): 1017-1024.
- [5] Drini M, Prichard PJ, Brown JE, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma following infliximab therapy for Crohn's disease [J]. MJA. 2008, 189(8): 464-465.
- [6] Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy [J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15(3): 388-394.
- [7] Lees CW, Ali A, Thompson AI, et al. The safety profile of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29(3):286-297.
- [8] Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, et al. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(11):1212-1217.
- [9] Sato M, Ogawa H, Shibata C, et al. A case of anal cancer with rapidly rising CEA in longstanding perianal Crohn disease after infliximab administration [J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2010, 107(6):885-892.
- [10] Abera FN, Stettler N, Brensinger C, et al. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(9):1070-1075.
- [11] Ehteshami-Afshar S, Nikfar S, Rezaie A, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of infliximab on the rate of colectomy and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease [J]. Arch Med Sci, 2011, 7(6):1000-1112.
- [12] O'Donnell S, Murphy S, Anwar MM, et al. Safety of infliximab in 10 years of clinical practice [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(7):603-606.
- [13] Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. A Pooled Analysis of Infections, Malignancy, and Mortality in Infliximab- and Immunomodulator-Treated Adult Patients With Inflammatory Bowel Disease [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(7):1051-1063.
- [14] Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of Infection and Prevention in Pediatric Patients With IBD: ESPGHAN IBD Porto Group Commentary [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 54(6):830-837.

(下转第47页)

【参考文献】

- [1] 官东秀, 冯祚臻, 俸小平, 等. 伏立康唑药物不良反应文献分析[J]. 齐鲁药事, 2009, 28(8): 507-508.
- [2] 戴志初, 蔡绍曦, 赵海金, 等. 伏立康唑致精神障碍的临床特征和危险因素分析[J]. 浙江临床医学, 2012, 14(4):393-396.
- [3] 刘丽华, 何鑫, 张莉, 等. 伏立康唑致精神症状1例[J]. 中南药学, 2010, 8(5):398.
- [4] Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, et al. Hallucinations during voriconazole therapy[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(1):e7-e10.
- [5] Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(2):201-211.
- [6] Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. Voriconazole[J]. Clin Ther, 2003, 25(5):1321-1381.
- [7] Levê que D, Nivoix Y, Jehl F, et al. Clinical pharmacokinetics of voriconazole[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27(4):274-284.
- [8] Tsiodras S, Zafropoulou R, Kanta E, et al. Painful peripheral neuropathy associated with voriconazole use[J]. Arch Neurol, 2005, 62(1):144-146.
- [9] 周亚莉. 伏立康唑致肝功能异常1例[J]. 中国临床研究, 2011, 24(8):759-760.
- [10] Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(5):630-637.
- [11] Kadikoy H, Barkmeier A, Peck B, et al. Persistent photopsia following course of oral voriconazole[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(4):387-388.
- [12] 赵欣, 解卫平, 戴冠群, 等. 伏立康唑静脉滴注致黄视[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(2):124-125.
- [13] Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database[J]. Ann Pharmacother, 2007, 41(5):755-763.
- [14] Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, et al. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity[J]. Arch Dermatol, 2010, 146 (3):300-304.
- [15] Vöhringer S, Schrum J, Ott H, et al. Severe phototoxicity associated with long-term voriconazole treatment[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2011, 9(4):274-276.
- [16] Bernhard S, Kernland Lang K, Ammann RA, et al. Voriconazole-induced phototoxicity in children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(7):769-771.
- [17] 许湘军, 易新. 静滴伏立康唑致支气管痉挛1例[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2):124-125.
- [18] Gençer S, Ozer S, Demirhan G, et al. Angio-oedema as an unusual tolerable side effect of voriconazole therapy[J]. J Med Microbiol, 2008, 57(Pt 8):1028-1031.
- [19] 曾惠清, 郑亚黎, 吕智, 等. 伏立康唑致II型呼吸衰竭伴急性肾衰竭[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3):215-216.
- [20] 陈小容, 欧阳燕. 伏立康唑引起严重全身水肿1例[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(13):2362.
- [21] Rossier C, Dunet V, Tissot F, et al. Voriconazole-induced periostitis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(2):375-376.
- [22] Skiles JL, Imel EA, Christenson JC, et al. Fluorosis because of prolonged voriconazole therapy in a teenager with acute myelogenous leukemia[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(32):e779-782.
- [23] Lyoen M, Rostain F, Grimault A, et al. VFEND® (voriconazole)-associated hypoglycaemia without identified drug interaction[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2012, Jun 29. [Epub ahead of print].
- [24] Ghatak T, Singh RK, Baronia AK. Enteral voriconazole induced hypoglycemia: A potentially life threatening complication[J]. Indian J Pharmacol, 2012, 44(1):138-139.
- [25] 白红, 林海霞, 张承, 等. 伏立康唑注射液致严重低血糖反应1例[J]. 中国药业, 2012, 21(14):107.
- [26] Kim SH, Yim DS, Choi SM, et al. Voriconazole-related severe adverse events: clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(11):e753-758.

(上接第42页)

- [15] Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(17):2067-2073.
- [16] Abu-El-Haija M, Stasheff S, Atkins DL, et al. Rheumatic fever in a patient receiving infliximab therapy for Crohn disease [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 52(3):360-361.
- [17] Marhebian J, Arrighi H, Hass S, Tian H, Sandborn W. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease [J]. Am J gastroenterol, 2009, 104(10):2524-2533.
- [18] Argüelles-Arias F, Castro-Laria L, Barreiro-de Acosta M, et al. Is safety infliximab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2012, 104(2):59-64.
- [19] Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2011, 5(6):555-558.
- [20] Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(12):1100-1110.