

· 个案报道 ·

注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白治疗强直性脊柱炎疑似克罗恩病 1 例

邓子云^{1,2}, 沈祥国¹, 徐 灿¹, 田 涇¹ (1. 海军军医大学附属长海医院, 上海 200433; 2. 安徽医科大学第一附属医院高新院区, 安徽 合肥 230088)

[关键词] 注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白; 炎症性肠病; 克罗恩病; 强直性脊柱炎; 药物副反应报告系统

[中图分类号] R994.11 [文献标志码] B [文章编号] 1006-0111(2020)03-0286-03

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.201911045

1 病例资料

患者, 男, 43岁, 强直性脊柱炎7年, 未予正规治疗, 2018年9月开始注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白(益赛普)皮下注射治疗: 第1个月25 mg biw, 第2个月25 mg qw, 第3个月以后25 mg qow, 病情缓解, 患者无炎症性肠病的个人或家族史。2019年6月患者无明显诱因出现低热, 未予治疗, 休息1周后自行好转。7月1日再次出现发热, 患者停用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白, 最高体温37.5℃, 无乏力、寒战、盗汗, 无腹痛、腹泻、便血, 无咳嗽、咳痰, 于上海市第七人民医院就诊, 血常规: 白细胞计数 $12.50 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $9.94 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比79.5%, 予抗炎治疗后退热, 之后低热间断出现, 复查血常规均提示白细胞、中性粒细胞、C反应蛋白偏高。7月18日于长海医院查下腹部CT: 回肠末段管壁增厚伴渗出, 与膀胱上臂分界不清, 建议进一步检查。患者期间有反复尿频、尿急症状, 7月24日于长海医院经肛小肠镜检查示: 回盲瓣、小肠多发溃疡(克罗恩病可能), 同时活检取病理送检, 病理报告回示: (回肠末端)溃疡伴黏膜慢性炎症。7月30日行直肠彩超: 直肠腔内可见区域未见明显异常回声; 结核感染T细胞斑点试验(TSPOT)阴性; 自身抗体谱未见明显异常。8月22日于长海医院行小肠三维CT: 回肠多段管壁增厚, 管腔狭窄, 符合克罗恩病。患者被确诊为克罗恩病(CD), 期间予以全肠内营养治疗, 发热及尿频、尿急等症状完全消失, 一般情况改善。由于在

重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白治疗期间开始出现肠道症状, 2019年8月20日风湿科会诊, 停用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白, 在排除机会感染等禁忌后, 分别于9月4日、9月22日、10月24日行英夫利西单抗(400 mg 静脉滴注)治疗, 患者经治疗后临床指标恢复正常, 肠道症状明显改善, 目前仍继续英夫利西单抗治疗。

2 讨论

2.1 强直性脊柱炎与炎症性肠病

强直性脊柱炎(AS)患者中有5%~10%伴有炎症性肠病(IBD), 约50%的AS患者可有内镜或组织学的肠道炎症表现, 且CD比溃疡性结肠炎(UC)更为常见^[1]。在对AS患者的随访研究显示, 有6%的患者可发展成IBD, 而在组织学上有肠道慢性炎症病变的AS患者, 15%~25%会发展为临床症状明显的CD^[2], 而有IBD个人史或家族史的AS患者, 接受肿瘤坏死因子- α (TNF- α)受体抗体融合蛋白治疗的患者引起IBD的风险会增加10倍^[3]。

2.2 TNF- α 受体抗体融合蛋白治疗AS期间的反常应答触发IBD

TNF- α 是一种有效的促炎细胞因子, 是炎症过程的重要调节因子, 包括诱导细胞因子产生, 黏附分子表达和促炎细胞活化等^[4]。几种自身免疫性TNF- α 受体抗体融合蛋白疾病的发病机制包括类风湿关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)、幼年特发性关节炎(JIA)、IBD, 牛皮癣和银屑病关节炎(PsA)都与炎症部位的TNF- α 水平明显升高相关^[5]。TNF- α 抑制剂可以中和TNF- α 诱导的信号转导, 能够诱导产生TNF- α 的免疫细胞的凋亡, 并能够减少其他免疫细胞产生的下游炎症相关因子的水平^[6]。

[作者简介] 邓子云, 硕士, 主管药师, Email: ziyun0225@163.com

[通讯作者] 田 涇, 博士研究生, 主管药师, Email: smmutj@126.com

TNF- α 抑制剂包括单克隆抗体(英夫利昔单抗、阿达木单抗等)、聚乙二醇人源化 Fab 片段(赛妥珠单抗)、与人 IgG1 结合的人 p75 TNF- α 可溶性受体蛋白的重组二聚体(TNF- α 受体抗体融合蛋白)^[7]。TNF- α 受体抗体融合蛋白治疗强直性脊柱炎时,成人推荐剂量为每次 25 mg ih biw,每次间隔 3~4 d。长期的随访研究证实了 TNF- α 受体抗体融合蛋白治疗 AS 的安全性和有效性^[8]。

TNF- α 抑制剂最常见的不良反应是注射或输注部位的轻度至中度瘙痒、疼痛、肿胀和发红。然而, TNF- α 抑制剂还可能诱发多种疾病,包括自身免疫或自身炎症性疾病,包括牛皮癣、化脓性汗腺炎、IBD、葡萄膜炎、结节病和其他肉芽肿性疾病(环状肉芽肿、间质性肉芽肿性皮炎)、肺结节病、血管炎、白癜风和脱发等^[7]。

本例患者强制性脊柱炎 7 年,既往无 IBD 个人或家族史,尽管 AS 疾病发展过程中有新发 IBD 的风险,但 TNF- α 抑制剂的反常应答也应被认为是触发 IBD 发病的原因^[9]。所有 TNF- α 抑制剂已被广泛用于 AS 的治疗。而与单克隆抗体不同, TNF- α 受体抗体融合蛋白对 IBD 无效。英夫利昔单抗与可溶性 TNF- α 的单体和三聚体结合,而 TNF- α 受体抗体融合蛋白仅与三聚体结合。前者与可溶性 TNF- α 形成稳定的复合物,而后者形成相对不稳定的复合物。两者结构差异及与可溶性 TNF- α 结合特性的差异,使得两者虽可结合并中和可溶性 TNF- α ,但对表达跨膜 TNF- α 的细胞(巨噬细胞和 T 细胞)的清除作用不同,单克隆抗体制剂的清除作用似乎更强^[10-11]。这可能是 TNF- α 受体抗体融合蛋白引起 CD 的原因,但具体的机制还有待进一步研究。

该患者使用 TNF- α 受体抗体融合蛋白半年,无其他用药史,无 IBD 个人史及家族史,与 CD 之间存在明确的时间关系,同时有 TNF- α 受体抗体融合蛋白治疗 AS 期间诱发 CD 的类似不良反应报道^[12],综合分析认为该患者新发 CD 疑由注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白引起。

2.3 CD 合并 AS 治疗

一项评估风湿性关节炎(主要为 AS 或相关 SpA)患者应用 TNF- α 抑制剂治疗后新发 IBD 的研究中,在治疗期间出现新发 IBD 主要类型为 CD(94%),UC 则不常见(6%)。大多数(87.5%)出现肠道症状的患者是接受 TNF- α 受体抗体融合蛋白治疗的。在停用 TNF- α 抑制剂或改用单克隆抗体药物后,所有报告患者的肠道症状均明显缓解^[13]。

同时 Tolu 等^[12]分析了 2000—2018 年间使用 TNF- α 抑制剂治疗 AS 期间出现新发 IBD 病例,几乎所有报告的患者在停止使用 TNF- α 抑制剂或改用单克隆抗体药物对 IBD 及 AS 进行治疗,均得到了令人满意的临床结局。

3 小结

随着生物制剂研究的发展, TNF- α 抑制剂已经成为 AS 及 IBD 等自身免疫性疾病的主要治疗手段,同时治疗 AS 时,与 TNF- α 抑制剂相关的肠病患者的数量可能将会增加。该病例提示我们,对于 AS 患者,使用注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白时,应提高警惕,尤其是有 IBD 病史的患者,在药物使用过程中出现肠道症状时,应进行肠镜检查,保证用药安全。目前该患者换用英夫利昔单抗治疗后,取得了较好的疗效。

【参考文献】

- [1] RUDWALEIT M, BAETEN D. Ankylosing spondylitis and bowel disease[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006, 20(3): 451-471.
- [2] SMALE S, NATT R S, ORCHARD T R, et al. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(12): 2728-2736.
- [3] BRAUN J, BARALIAKOS X, LISTING J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 57(4): 639-647.
- [4] MOUDGIL K D, CHOUBEY D. Cytokines in autoimmunity: role in induction, regulation, and treatment[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(10): 695-703.
- [5] LI P, ZHENG Y, CHEN X. Drugs for autoimmune inflammatory diseases: from small molecule compounds to anti-TNF biologics[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 460.
- [6] NIELSEN O H, AINSWORTH M A. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 754-762.
- [7] TOUSSIROT É, AUBIN F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview[J]. *RMD Open*, 2016, 2(2): e000239.
- [8] BRANDT J, LISTING J, HAIBEL H, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(3): 342-348.
- [9] ÜSKÜDAR CANSU D, ÜSKÜDAR TEKE H, TEMEL T, et al. Do anti-TNF agents increase the risk of inflammatory bowel disease evolution in patients with ankylosing spondylitis? real

- life data[J]. *J Natl Med Assoc*, 2019, 111(3): 262-269.
- [10] HORIUCHI T, MITOMA H, HARASHIMA S, et al. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(7): 1215-1228.
- [11] SCALLON B, CAI A, SOLOWSKI N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 301(2): 418-426.
- [12] TOLU S, REZVANI A, HINDIOGLU N, et al. Etanercept-induced Crohn's disease in ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(11): 2157-2162.
- [13] TOUSSIROU É, HOUVENAGEL É, GOËB V, et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series[J]. *Joint Bone Spine*, 2012, 79(5): 457-463.
- [收稿日期] 2019-11-12 [修回日期] 2020-03-22
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 285 页)

- [4] WU D, PAN J Z, CHEN J C, et al. Dynamics research of time-temperature indicating system based on alkaline lipase[J]. *Appl Mech Mater*, 2013, 469: 422-427.
- [5] 张雪娇, 彭菁, 潘磊庆, 等. 食品质量指示器的研究与应用进展[J]. *肉类工业*, 2019(1): 33-44.
- [6] 艾志录, 潘治利, 谢新华, 等. 扩散型时间-温度指示剂及该指示卡的制备方法: CN101718597A[P]. 2010-06-02.
- [7] 谢新华, 徐超, 艾志录, 等. 低温扩散型时间-温度指示卡的制备方法: CN201510701169. 4[P]. 2016-02-03.
- [8] LEE B S, SHIN H S. Polymer-based time-temperature Indicator for high temperature processed food products[J]. *Food Sci Biotechnol*, 2012, 21(5): 1483-1487.
- [9] 郑伟洲, 卢立新. 时间温度指示器在低温流通食品包装上的研究现状及其应用[J]. *包装工程*, 2010, 31(23): 105-109.
- [10] 王斌, 苏喜生, 于吉平, 等. 一种聚合型时间-温度指示剂及其在军用食品中的应用: CN103940522A[P]. 2014-07-23.
- [11] ANBUKARASU P, SAUVAGEAU D, ELIAS A L. Time-temperature Indicator based on enzymatic degradation of dye-loaded polyhydroxybutyrate[J]. *Biotechnol J*, 2017, 12(9): 1-9.
- [12] 冯钦, 钱静, 刘婧. 固定化淀粉酶时间-温度指示剂性能的研究[J]. *包装工程*, 2014, 35(7): 60-65, 138.
- [13] 吴秋明. 应用脲酶开发货架寿命指示体系的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2005.
- [14] 宁鹏, 徐幸莲, 费英, 等. 碱性脂肪酶型时间-温度指示卡指示剂的研究[J]. *江西农业学报*, 2008, 20(8): 85-87.
- [15] 谷雪莲, 刘宝林, 华泽钊, 等. 电子式时间-温度指示器监测牛乳货架期的实验研究[J]. *食品科学*, 2006, 27(10): 508-510.
- [16] 王琳, 孟晶晶, 李园锦, 等. 固定化糖化酶型时间-温度指示器在酸奶质量检测上的应用[J]. *包装学报*, 2018, 10(1): 46-53.
- [17] KIM K, KIM E, LEE S J. New enzymatic time-temperature integrator (TTI) that uses laccase[J]. *J Food Eng*, 2012, 113(1): 118-123.
- [18] ZHANG X S, SUN G G, XIAO X Q, et al. Application of microbial TTIs as smart label for food quality: Response mechanism, application and research trends[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2016, 51: 12-23.
- [19] 谢勇, 张诗浩, 曾慧, 等. 时间温度指示器的研究与应用[J]. *包装学报*, 2018, 10(6): 23-32.
- [20] 闫文杰, 李兴民, 安媛, 等. 一种微生物型时间-温度指示器的制作方法: CN201010198562. 3[P]. 2010-12-01.
- [21] 卢立新, 贾增芹, 蔡莹. 微生物型低温流通物品时间温度指示器: CN102507576A[P]. 2012-06-20.
- [22] 张小栓, 孙格格, 肖新清, 等. 一种用于鲜食葡萄品质感知的微生物型时间温度指示器: CN104964968A[P]. 2015-10-07.
- [23] 舒俭德. 疫苗热标签[J]. *中国生物制品学杂志*, 2010, 23(11): 1275-1276.
- [24] 万正刚, 陈蕴智, 张正健. 时间-温度指示器在疫苗运输包装中的应用[J]. *包装工程*, 2016, 37(3): 100-102, 120.
- [25] 颜晓乐. 从“山东疫苗事件”探析我国医药冷链物流发展策略[J]. *重庆科技学院学报(社会科学版)*, 2016(9): 44-47.
- [26] 吕长鑫, 孙炳新, 冯叙桥. 时间温度指示器(TTIs)在食品包装中的应用研究现状[J]. *食品与营养科学*, 2012, 1(2): 5-9.
- [27] 温长康, 周春宁, 江琳, 等. 25℃与37℃恒温状态下某二价口服脊髓灰质炎减毒疫苗专用热敏标签失效时间研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51(3): 248-251.
- [28] 王瑶瑶, 徐文, 黄响, 等. 疫苗温度控制标签在疫苗冷链储运中的应用[J]. *生物产业技术*, 2018(4): 90-93.
- [收稿日期] 2019-12-17 [修回日期] 2020-02-03
[本文编辑] 李睿旻