

炎症性肠病患者应用英夫利西单抗干预对肠道菌群平衡及炎性因子水平的影响

胡兴萍¹ 廖述利¹ 詹雅珍¹

[摘要] 目的:探讨英夫利西单抗对炎症性肠病患者肠道菌群分布及血清炎性因子水平的影响。方法:将2020年全年绍兴市中心医院医共体总院收治经多项检查结果诊断为炎症性肠病患者128例,按照随机数字表法分为常规组($n=64$)和英夫利西单抗组($n=64$),常规组给予常规治疗,英夫利西单抗组给予常规治疗联合英夫利西单抗,12周为1个疗程,观察治疗前后患者血清炎性因子水平、肠道菌群水平、免疫功能各项指标。结果:治疗后英夫利西单抗组患者血清炎性因子IL-8、IL-17及TNF- α 水平低于常规组($P<0.05$);IL-10水平高于常规组($P<0.05$)。英夫利西单抗组肠球菌和大肠埃希菌数量较治疗前低($P<0.05$);英夫利西单抗组肠球菌和大肠埃希菌数量低于常规组($P<0.05$)。英夫利西单抗组乳酸菌和双歧杆菌数量较治疗前升高($P<0.05$);英夫利西单抗组乳酸菌和双歧杆菌数量高于常规组($P<0.05$)。治疗后患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高($P<0.05$),CD8⁺显著降低($P<0.05$);英夫利西单抗组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺指标值高于常规组($P<0.05$);英夫利西单抗组CD8⁺指标值低于常规组($P<0.05$)。结论:英夫利西单抗可帮助患者肠道菌群恢复平衡,降低血清炎性因子水平,提高患者的免疫功能,且未增加不良反应发生情况。

[关键词] 炎症性肠病;英夫利西单抗;肠道菌群分布;炎性因子

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.05.02

[中图分类号] R575.1 **[文献标志码]** A

Influence of infliximab on intestinal flora changes and serum inflammatory factors in patients with inflammatory bowel disease

HU Xingping LIAO Shuli ZHAN Yazhen

(Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing, Zhejiang, 312000, China)

Corresponding author: HU Xingping, E-mail:917777076@qq.com

Abstract Objective: To explore the influence of infliximab on intestinal flora changes and serum inflammatory factors in patients with inflammatory bowel disease. **Methods:** A total of 128 patients were diagnosed with inflammatory bowel disease in Shaoxing Central Hospital in 2020. According to the random number table method, they were divided into conventional group($n=64$) and infliximab group($n=64$). The conventional group received

¹绍兴市中心医院医共体总院消化内科(浙江绍兴,312000)
通信作者:胡兴萍,E-mail:917777076@qq.com

- [16] 刘小红,杨宗利.麻黄杏仁不同配伍比例止咳平喘的效果研究[J].临床医学研究与实践,2019,4(22):8-9,12.
- [17] 马跃东.大黄川芎汤鼻饲对危重患者胃肠道的保护作用[J].中国民间疗法,2020,28(9):57-59.
- [18] 李娟娟,王凤云,唐旭东,等.基于数据挖掘从脾论治功能性消化不良的组方用药规律研究[J].世界中医药,2019,14(12):123-126.
- [19] Takemoto E, Yoo J, Blizzard SR, et al. Preoperative prealbumin and transferring: Relation to 30-day risk of complication in elective spine surgical patients[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(9):14741.
- [20] Loftus TJ, Brown MP, Slis JH, et al. Serum Levels of Prealbumin and Albumin for Preoperative Risk Stratification[J]. Nutr Clin Pract, 2019, 34(3):340-348.
- [21] Kitazawa T, Kaiya H. Regulation of Gastrointestinal Motility by Motilin and Ghrelin in Vertebrates[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2019, 17(10):278.
- [22] 付嘉明,梁群.补中益气汤联合西医常规疗法对脓毒症继发胃肠功能障碍患者胃肠功能及预后的影响[J].上海中医药杂志,2020,610(11):66-69.
- [23] Zhao D, Dai W, Tao H, et al. Polysaccharide isolated from Auricularia auricular-judae (Bull) prevents dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through modulating the composition of the gut microbiota[J]. J Food Sci, 2020, 85(9):2943-2951.

(收稿日期:2021-12-22)

引用本文:胡兴萍,廖述利,詹雅珍.炎症性肠病患者应用英夫利西单抗干预对肠道菌群平衡及炎性因子水平的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30(5):313-316. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.05.02.

conventional treatment, and the infliximab group received conventional treatment combined with infliximab, 12 weeks as a course. The levels of serum inflammatory factors, the numbers of enterococcus and Escherichia coli, lactic acid bacteria and bifidobacteria, and various indexes of immune function were observed before and after taking corresponding treatment measures. **Results:** After taking corresponding measures, the levels of serum inflammatory factors IL-8, IL-17 and TNF- α in infliximab group were lower than those in conventional group ($P < 0.05$). The level of IL-10 was higher than that of conventional group ($P < 0.05$). The number of enterococcus and Escherichia coli in infliximab group was lower than that before taking corresponding measures ($P < 0.05$); The number of enterococcus and escherichia coli in infliximab group was lower than that in conventional group ($P < 0.05$). The number of lactic acid bacteria and bifidobacteria in infliximab group was increased compared with that before taking corresponding measures ($P < 0.05$); The number of lactic acid bacteria and bifidobacteria in infliximab group was higher than that in conventional group ($P < 0.05$). CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ increased ($P < 0.05$), while CD8⁺ decreased significantly ($P < 0.05$). The index values of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in infliximab group were higher than those in conventional group ($P < 0.05$). CD8⁺ index value of infliximab group was lower than that of conventional group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Infliximab helps restore balance to the patient's intestinal flora, decreases serum levels of inflammatory factors and improves the patient's immune function without increasing the incidence of adverse reactions.

Key words inflammatory bowel disease; infliximab; intestinal flora changes; serum inflammatory factors

炎症性肠病是一种主要累及消化道的慢性炎症性疾病,我国流行病学调查显示^[1],炎症性肠病的发病率为 1.77/10 万~3.14/10 万,且近年来其发病率呈快速上升趋势。临床上,传统治疗方法对炎症性肠病的临床症状有缓解作用,难以根治,临床效果不佳^[2]。研究发现,免疫调节生物治疗是炎症性肠病新的首选治疗方案,其中以英夫利西单抗为代表的免疫调节生物制剂取得显著临床疗效^[3]。本研究对炎症性肠病患者给予静脉滴注英夫利西单抗,并探讨其疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2020 年全年我院收治经多项检查结果诊断为炎症性肠病的患者 128 例,按照随机数字表法分为常规组($n=64$)和英夫利西单抗组($n=64$)。常规组男 40 例,女 24 例;年龄 63~80 岁,平均(71.26 $\pm$ 5.38)岁;病程 0.5~6 年,平均(4.02 $\pm$ 1.21)年。英夫利西单抗组男 39 例,女 25 例;年龄 65~81 岁,平均(72.37 $\pm$ 6.21)岁;病程 1.0~6.5 年,平均(4.17 $\pm$ 1.38)年。2 组患者基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审批。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①均符合《中国炎症性肠病病理诊断专家指导意见》^[4]和《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)》中关于炎症性肠病的诊断标准;②同意参与本次研究者。

1.2.2 排除标准 ①合并有严重心脑血管疾病者;②合并患有严重脏器功能异常及障碍或伴有恶性肿瘤者;③合并患有精神障碍或心理疾病且不能积极配合者;④对鼠源蛋白或本品其他成分过敏的患者。剔除不依从本研究干预方法的患者或不同意参与本次研究者。

1.3 方法

常规组:抗感染、维持电解质平衡,营养支持(补充钾、蛋白质),口服柳氮磺吡啶片,2 片/次,4 次/d,12 周为疗程;英夫利西单抗组:在常规组的基础上联合静脉滴注英夫利西单抗,5 mg/kg,溶于 250 mL 0.9%氯化钠注射液中,分别于开始第 1 周、2 周、6 周进行诱导治疗,1 次/d,诱导期治疗 8 周,维持期治疗 4 周。

1.4 观察指标

1.4.1 血清炎症因子水平情况 采用酶标仪(使用前预热 30 min),微量加液器、吸头、蒸馏水或去离子水,滤纸。按 1:30 的比例配制洗液备用。分别于治疗前后抽取患者肘静脉血 6 mL,室温自然凝固,1000 $\times g$ 离心 15 min,取上清待测。-70 $^{\circ}\text{C}$ 保存,避免反复冷冻。标准品组、待测样本组各孔中加入 50 μL 的酶标溶液(空白对照孔除外),采用酶联免疫吸附分析法测量 IL-8、IL-10、IL-17 及 TNF- α 指标值。

1.4.2 肠道菌群变化情况 取治疗前后新鲜粪便 5~15 g,按 10 倍系列稀释法稀释后,置于肠道菌群琼脂培养液中进行培养,反应条件为 95 $^{\circ}\text{C}$ 3 min;95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 45 s,27 个循环;72 $^{\circ}\text{C}$ 10 min。琼脂糖凝胶电泳浓度为 2%,电压为 5 V/cm,时间为 30 min。所述荧光定量检测采用 quantifluor-tm-st 蓝色荧光定量系统观察和检测肠球菌、大肠埃希菌、乳杆菌、酵母菌、消化球菌菌群数量变化。

1.4.3 免疫功能情况 采用流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 免疫功能各指标情况。

1.4.4 安全性 观察并比较 2 组不良反应发生情况,包括:呼吸困难、面色潮红、皮疹、头痛眩晕、便秘、乏力、肌肉痛、低血压等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 对数据进行分析,计数资料行 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清炎性因子水平情况

与治疗前比较,治疗后血清炎性因子 IL-8、IL-17 及 TNF- α 水平降低($P < 0.05$),IL-10 水平升高($P < 0.05$);治疗后英夫利西单抗组血清炎性因子 IL-8、IL-17 及 TNF- α 水平低于常规组($P < 0.05$);IL-10 水平高于常规组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 肠道菌群变化情况

治疗后,英夫利西单抗组肠球菌和大肠埃希菌数量较治疗前低($P < 0.05$);英夫利西单抗组肠球菌

和大肠埃希菌数量低于常规组($P < 0.05$)。治疗后,英夫利西单抗组乳酸菌和双歧杆菌数量较治疗前升高($P < 0.05$);英夫利西单抗组乳酸菌和双歧杆菌数量高于常规组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 免疫功能情况

与治疗前比较,治疗后患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高($P < 0.05$),CD8⁺ 显著降低($P < 0.05$);英夫利西单抗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 指标值高于常规组($P < 0.05$);英夫利西单抗组 CD8⁺ 指标值低于常规组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 安全性

2 组不良反应总发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 血清炎性因子水平情况 ng/L, $\bar{X} \pm S$

组别	例数	时间	IL-8	IL-10	IL-17	TNF- α
常规组	64	治疗前	39.85 $\pm$ 5.76	25.85 $\pm$ 4.66	407.75 $\pm$ 61.25	86.84 $\pm$ 17.81
		治疗后	26.35 $\pm$ 4.13 ¹⁾	50.23 $\pm$ 6.14 ¹⁾	207.75 $\pm$ 42.23 ¹⁾	61.26 $\pm$ 14.29 ¹⁾
英夫利西单抗组	64	治疗前	38.75 $\pm$ 5.71	26.38 $\pm$ 4.75	405.28 $\pm$ 60.28	88.16 $\pm$ 15.83
		治疗后	16.64 $\pm$ 2.63 ¹²⁾	65.28 $\pm$ 7.23 ¹²⁾	112.38 $\pm$ 30.16 ¹²⁾	45.27 $\pm$ 10.23 ¹²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与常规组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 肠道菌群变化情况 IgN/g, $\bar{X} \pm S$

组别	例数	时间	肠球菌	大肠埃希菌	乳杆菌	双歧杆菌	酵母菌	消化球菌
常规组	64	治疗前	7.31 $\pm$ 0.83	7.25 $\pm$ 0.73	4.12 $\pm$ 0.42	7.24 $\pm$ 0.71	2.30 $\pm$ 0.24	4.85 $\pm$ 0.52
		治疗后	6.95 $\pm$ 0.68	7.05 $\pm$ 0.70	5.35 $\pm$ 0.60 ¹⁾	7.85 $\pm$ 0.83 ¹⁾	2.26 $\pm$ 0.21	4.64 $\pm$ 0.49
英夫利西单抗组	64	治疗前	7.30 $\pm$ 0.85	7.28 $\pm$ 0.75	4.13 $\pm$ 0.44	7.26 $\pm$ 0.72	2.33 $\pm$ 0.26	4.90 $\pm$ 0.54
		治疗后	6.36 $\pm$ 0.56 ¹²⁾	6.58 $\pm$ 0.64 ¹²⁾	6.21 $\pm$ 0.65 ¹²⁾	8.35 $\pm$ 0.86 ¹²⁾	2.25 $\pm$ 0.20	4.59 $\pm$ 0.46

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与常规组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 免疫功能情况 $\bar{X} \pm S$

组别	例数	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
常规组	64	治疗前	62.33 $\pm$ 3.85	33.71 $\pm$ 1.89	26.53 $\pm$ 1.33	1.27 $\pm$ 0.28
		治疗后	66.83 $\pm$ 2.95 ¹⁾	36.87 $\pm$ 1.37 ¹⁾	24.25 $\pm$ 1.26 ¹⁾	1.52 $\pm$ 0.22 ¹⁾
英夫利西单抗组	64	治疗前	61.78 $\pm$ 3.75	33.49 $\pm$ 2.05	26.68 $\pm$ 1.41	1.25 $\pm$ 0.27
		治疗后	69.64 $\pm$ 2.24 ¹²⁾	40.32 $\pm$ 1.74 ¹²⁾	22.65 $\pm$ 1.12 ¹²⁾	1.78 $\pm$ 0.20 ¹²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与常规组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 2 组不良反应发生情况比较 例

组别	呼吸困难	面色潮红	头痛	皮疹	便秘	低血压	总发生率/%
常规组	1	2	1	2	1	1	12.50
英夫利西单抗组	1	2	2	3	2	1	17.19

3 讨论

正常生理状态下的肠道细菌处于动态平衡,当人体抵抗力下降,将导致肠道菌群改变^[6]。研究发现,炎症性肠病患者存在肠道菌群失调现象,主要体现在致病菌数量的增加和肠道菌群的正常比例

的改变^[7]。杨文宏等^[8]发现,肠道菌群失调可造成肠黏膜屏障功能减退,降低机体免疫防御力,促使致病菌直接侵袭和损伤肠上皮细胞,导致肠道炎症反应。本研究选择的炎性因子中 IL-8、IL-17 及 TNF- α 均通过促进炎性递质释放引起肠道炎症反

应,造成肠黏膜的损伤;IL-10通过抑制单核巨噬细胞与中性粒细胞从而抑制炎症细胞因子聚集于炎症病灶中。李梦莹等^[9]研究发现,炎症性肠病患者IL-8、IL-17及TNF- α 呈高表达,而IL-10呈低表达,且与炎症性肠病的严重程度呈相关性。因此,在评价炎症性肠病的治疗效果时,应将肠道菌群改变和血清炎症因子水平纳入。本研究与治疗前比较,治疗后血清炎症因子IL-8、IL-17及TNF- α 水平降低($P<0.05$),IL-10水平升高($P<0.05$);治疗后英夫利西单抗组血清炎症因子IL-8、IL-17及TNF- α 水平低于常规组($P<0.05$);IL-10水平高于常规组($P<0.05$)。英夫利西单抗组肠球菌和大肠埃希菌数量较治疗前低($P<0.05$);英夫利西单抗组肠球菌和大肠埃希菌数量低于常规组($P<0.05$)。英夫利西单抗组乳酸菌和双歧杆菌数量较治疗前升高($P<0.05$);英夫利西单抗组乳酸菌和双歧杆菌数量高于常规组($P<0.05$)。提示英夫利西单抗组可促进患者肠道菌群恢复平衡,降低血清炎症因子水平。分析原因:英夫利西单抗可通过减少抗体的产生发挥抗炎作用,从而促进肠道菌群结构恢复,减少肠道黏膜损伤,使炎症性肠病得以根治^[10]。

研究发现,T淋巴细胞参与了黏膜炎症的多种免疫反应,在炎症性肠病的发生和发展中发挥重要作用^[11]。其中CD4⁺T淋巴细胞被认为是介导宿主保护和稳态的关键,过度激活对病原体的防御不足,从而导致慢性炎症的发生;CD8⁺T淋巴细胞可特异性杀伤靶细胞,发挥细胞毒性作用^[12-13]。刘巍^[14]分析了英夫利西单抗对炎症性肠病活动期免疫功能进行分析,治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高幅度明显大于常规组($P<0.05$),且对炎症性肠病患者的中医证候积分有改善作用。本研究同样分析了英夫利西单抗对炎症性肠病患者的免疫功能,治疗后患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高($P<0.05$),CD8⁺显著降低($P<0.05$);英夫利西单抗组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺指标值高于常规组($P<0.05$);英夫利西单抗组CD8⁺指标值低于常规组($P<0.05$)。提示英夫利西单抗组可显著降低炎症性肠病患者的血清炎症因子水平。生活在肠道中的细菌由500~1000个不同物种组成。它们构成了肠道菌群,在消化和预防感染中发挥关键作用。与从外部侵入的病原体不同,它们是无害的,并被免疫系统耐受。近期也有研究证明了,免疫球蛋白在人体免疫系统中为微调人类机体和肠道菌群之间的平衡也起着重要作用。免疫球蛋白是免疫系统的一部分,并根据锁和钥匙原理非常特异地识别外源性病原体。2组不良反应总发生率差异无统计学意义($P>$

0.05),表明英夫利西单抗具有一定安全性,未给患者带来二次伤害。

综上,英夫利西单抗可帮助患者肠道菌群恢复平衡,降低血清炎症因子水平,提高患者的免疫功能,且未增加不良反应发生情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陆游,陶丁霞,和明丽.炎症性肠病患者血清脂肪细胞因子、内酯素、IL-33表达及与肠道菌群的相关性[J].现代消化及介入诊疗,2021,26(1):85-90.
- [2] 赵新艳.英夫利西单抗联合硫唑嘌呤片治疗炎症性肠病的疗效观察[J].现代诊断与治疗,2019,30(22):3924-3925.
- [3] 陶维国,陈祎阳,梁超,等.参苓白术散联合英夫利西单抗治疗老年炎症性肠病的疗效及对炎症因子、肠黏膜屏障和免疫功能的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(22):5513-5516.
- [4] 中华医学会消化病分会炎症性肠病学组病理分组.中国炎症性肠病病理诊断专家指导意见[J].中华炎症性肠病杂志,2021,5(1):5-20.
- [5] 中华医学会消化病分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.
- [6] Hedin CR, van der Gast CJ, Stagg AJ, et al. The gut microbiota of siblings offers insights into microbial pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Gut Microbes, 2017, 8(4): 359-365.
- [7] 陈香,李兴华.英夫利西单抗对炎症性肠病患者肠道菌群的影响[J].现代仪器与医疗,2016,22(2):39-41.
- [8] 杨文宏,王维维.肠道菌群及炎症因子联合检测在炎症性肠病患者中的诊断价值研究[J].中国实验诊断学,2020,24(1):31-34.
- [9] 李梦莹,舍玲.美沙拉嗪联合益生菌对炎症性肠病的疗效及血清炎症因子的影响[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(A5):123,128.
- [10] 常书振,耿献辉,王智峰,等.英夫利西单抗对炎症性肠病患者肠道菌群分布及血清IL-6、IL-17、TNF- α 水平的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(1):78-91.
- [11] 王晖,黄海涛,梁三红,等.英夫利西单抗联合硫唑嘌呤片对炎症性肠病患者T淋巴细胞的影响[J].实用药物与临床,2017,20(9):1039-1042.
- [12] 徐振江,徐洪雨.T淋巴细胞亚群在炎症性肠病中作用的研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(4):454-458.
- [13] Mowat AM. To respond or not to respond-a personal perspective of intestinal tolerance[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(6): 405-415.
- [14] 刘巍.中英夫利西单抗联合中药治疗炎症性肠病活动期的临床疗效及对免疫功能的影响分析[J].河北医学,2020,26(1):150-154.

(收稿日期:2021-12-17)