

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.052

◇ 专论 ◇

白细胞吸附疗法在重症炎症性肠病中的应用进展

何彩玲¹,高苏俊²作者单位:¹扬州大学医学院吴登云实验班2014级,江苏扬州 225001;²江苏省苏北人民医院消化内科,江苏扬州 225001

通信作者:高苏俊,男,副主任医师,研究方向为炎症性肠病及胃肠道肿瘤相关疾病,E-mail:woodsjsjgao@163.com

摘要:炎症性肠病(IBD)是一种以反复发作的、多种免疫因子参与的慢性肠道炎症,其发病率在逐年增加。其发病机制可能与机体免疫反应、肠道炎症活动、肠道功能紊乱、精神状态、遗传等因素有关。目前主要的治疗方式以营养疗法、药物治疗、单克隆抗体相关的生物治疗、免疫抑制剂疗法为主,因发病机制仍不十分明确,这些疗法都不能完全有效地控制炎症的发展。近年来研究发现,血液中的白细胞(中性白细胞和单核细胞)的激活在 IBD 的发生与发展中起着至关重要的作用,因此,有效地清除血液中激活的白细胞,中断炎症反应链,可以达到控制疾病进展的目的。许多研究者将白细胞免疫吸附疗法应用于对重症炎症性肠病(SIBD)病人的治疗,并取得了一定的效果。这是对目前 IBD 治疗的补充,也是一种研究思路,但其吸附效果、疗效、不良反应等还有待进一步研究。

关键词:免疫吸附技术; 结肠炎,溃疡性; Crohn 病; 单核细胞; 中性白细胞; 白细胞吸附疗法; 炎症性肠病

Application of leukocyte adsorption therapy in severe inflammatory bowel disease

HE Cailing¹, GAO Sujun²Author Affiliations: ¹Wu Dengyun Experimental Class 2014 Batch, School of Medicine, Yangzhou University,Yangzhou, Jiangsu 225001, China; ²Department of Digestive Medicine, Northern

Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic colon inflammation which attacks recurrently with the involvement of many immune factors. The number of patients with these diseases is increasing by years, and the pathogenesis is likely to be related to the body's immune response, activation of colonic inflammation, intestinal dysfunction, mental state and inherent cause. The main therapies are nutritional therapy, drugs, biotherapy related to monoclonal antibody and immunosorbent therapy. Since the pathogenesis is still not clear, all of these methods cannot inhibit the inflammation progressing completely. According to recent studies, activation of white cells in serum, especially neutrophils and monocytes, has an essential effect in the progressing of IBD. Therefore, effective clearance of the activated white cells and cutoff of the reflection chain of inflammation can contribute to inhibiting the progressing of the disease. Many researchers have applied the leukocyte adsorption therapy to severe inflammatory bowel disease and achieved certain effects. Leukocyte adsorption therapy is a supplement to current therapies of IBD and also a research track, whose adsorption effect, efficacy and adverse reactions are to be further studied.

Key words: Immunosorbent techniques; Colitis, ulcerative; Crohn disease; Monocytes; Neutrophils; Leukocyte adsorption therapy; Inflammatory bowel disease

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是临床上常见的消化道疾病,主要包括溃疡性结肠炎(uclerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),具有反复发作的特点,其机制尚未完全明确。目前主要认为其可能与机体免疫反应、肠道炎症活动、肠道功能紊乱、精神状态、遗传等因素有关^[1]。也有学者认为血液中的白细胞(中性白细胞和单核细胞)的激活在 IBD 的发生与发展中起着至

关重要的作用^[2]。在我国,IBD 发病率呈上升趋势,且发病越来越年轻化,甚至有儿童发病,如若控制不理想,将有很大的可能性进展为重症炎症性肠病(SIBD),严重影响病人的生活,重者可导致多器官功能障碍综合征,甚至死亡^[-3-4]。目前主要的治疗方式仍以营养疗法、药物治疗、单克隆抗体相关的生物治疗、免疫抑制剂疗法为主,这些疗法都不能完全有效地控制炎症的发展,甚至部分病人常发展

至需要外科手术干预^[5]。传统的疗法如 5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂对于轻中度的炎症控制效果较好,但对于 SIBD,往往因为其全身并发症及免疫耐受而让医生举步维艰^[6]。最新的生物制剂,如英氟利昔单抗等可以较好的促进黏膜修复,给 SIBD 带来福音,可其存在同样的免疫抑制后效应,如增加感染的风险,诱导乙肝、丙肝的激活与爆发,潜在的诱导淋巴瘤等肿瘤的发生等^[7]。因此,近年来,较多医生把目光投向了白细胞免疫吸附疗法。其是在体外利用抗体-抗原免疫反应或利用吸附材料除去血浆中致病因子的技术,是一种选择性清除体内抗体的治疗方法,在免疫系统疾病治疗中是一个新的研究方向,是近几年治疗自身免疫性疾病的新方法。溃疡性结肠炎的发生、发展甚至加重都与白细胞介导的炎症反应密不可分,致炎因子激活白细胞的炎症反应,产生的细胞因子又去诱导更多炎症相关的细胞因子产生,产生级联放大反应,诱导炎症的进展和加重^[8]。因此,通过有效的方法来去除致炎白细胞,可以遏制炎症的进展加重,进而达到治愈 IBD 的目的。笔者将对白细胞免疫吸附疗法在 SIBD 中的研究进展作一综述。

1 SIBD 的特点

SIBD 是一种病因尚未完全明确的,病变波及黏膜及黏膜下层的肠道炎症性疾病,是一种致死性疾病,主要有内科疗效差、病死率高、预后差的特点。

2 IBD 的发生及加重的白细胞因素

IBD 的发生机制尚未完全明确,但与白细胞介导的炎症级联放大反应有重要关系,与细胞因子及免疫细胞的诱导密不可分。细胞因子主要是由免疫细胞分泌产生的以调节功能为主的小分子肽,并发挥免疫调节作用,在体内是主要的相互作用的介质,在机体防御疾病和维持生理平衡具有重要意义。其中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-22、IL-33、IL-27 等具有重要意义。

2.1 TNF- α 的作用 TNF- α 除了能诱导肿瘤组织出血性坏死以及体外直接杀伤某些肿瘤细胞外,还有许多其他活性,如在炎症的发生中主要起到诱导中性白细胞聚集、调节中性白细胞和巨噬细胞增生、成熟和活化,并促进其粘附、游走和脱颗粒,由此刺激血管内皮细胞和单核细胞产生细胞因子,从而产生级联反应,最后引起炎症损伤;TNF- α 的升高与病变范围和病变严重程度有关,即与引起 SIBD 有关^[9]。

2.2 IL-6 的作用 IL-6 是一种多功能单链糖蛋白的细胞因子,IL-6 能直接参加炎症反应与炎症的损

伤过程,从而刺激细胞生长、促进细胞分化;其作用主要为促进 T 细胞增殖、刺激细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL) 反应,促进 B 细胞活化增生和分化为浆细胞,促进免疫蛋白的产生,诱导急性期反应蛋白的产生,促进造血干细胞进入 G1 期,促进单核细胞、粒细胞、巨噬细胞的增生;在 IBD 中 IL-6 的信号转导与 T 细胞对凋亡的抵抗而引起的 T 细胞过多积累和黏膜慢性炎症加重的作用有关,IL-6 也可以促进巨噬细胞、中性白细胞的分泌、增殖,过度表达常诱发或加重 IBD 的发生即与 SIBD 的发生有密切的关系^[10]。

张晓杰等^[11]的研究发现,IL-1、IL-6 和 TNF- α 在 UC 病人外周血中显著提高,他们将 67 例 UC 患儿组成观察组与 60 名健康儿童组成对照组进行对照试验,结果观察组 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平明显高于对照组的水平,并且在观察组中,重症病儿的 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的水平也高于轻中度病人。说明 IL-6 和 TNF- α 在 IBD 中发挥着重要作用,并且与疾病的加重有着密切的关系。

2.3 IL-33 及 IL-35 的作用 有学者^[12]认为在 IBD 病人血清中 IL-33 及其受体 STA2 (signal transducer and activator 2) 水平是疾病活动的指标,也与疾病的严重程度有密切的关系,同时两者是上皮细胞炎症反应平衡的关键因素。有研究^[9]显示 IL-35 浓度与 IBD 的加重呈负相关,说明在 IL-35 在肠道免疫中起着保护的作用,而 TNF- α 则与 IL-35 呈负相关,IBD 病人血清 IL-35 的浓度表达降低,对 IL-35 的测定可成为评估 IBD 疾病活动的新指标。

2.4 其他相关的细胞因子 IL-22 是 IL-10 相关因子的一个新型,近年来研究^[13]发现 IL-22 在肠道炎症组织中大量表达,说明 IL-22 与 IBD 有着密切的关系,IL-22 在活动性 IBD 病人的受损黏膜表达,IL-22 可刺激人类结肠上皮成纤维表达炎症性介质,并且 IL-22 还能激活转录核因子和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 刺激炎症因子的表达而促进炎症反应,通过聚合酶链式反应 (PCR) 及酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定,因为 IL-22 的刺激,介导炎症的 TNF- α 和 IL-8 的表达明显增高,从而加速并有可能扩大炎症。有学者^[14]认为 IL-27 与 IBD 有着密切的关系,IL-27 是近来研究发现的属于 IL-12 家族成员的细胞因子,主要由抗原提呈细胞产生,IL-27 对 Treg (调节性 T 细胞) 具有调节作用,一旦 Treg 与 Th17 失衡或 Treg 缺乏,会导致正常菌群和食物性抗原的刺激而引起结肠黏膜的炎症反应,严重者可引起肠黏膜损伤和 IBD 的

发生。同样 IL-33 也可以激活白细胞而产生炎症因子,促进炎症的发生^[15]。

3 炎症性肠病的发生

IL-6 可促进巨噬细胞、中性白细胞的增殖分泌,过度表达可诱发或加重 IBD 的发生,且 UC 病人血清 IL-6 浓度升高、病变范围越大病变越严重;TNF- α 的升高和病变严重程度有密切的关系,其浓度与 IBD 病重程度有关,在炎症的发生中主要起到诱导中性白细胞聚集、调节中性白细胞和巨噬细胞增生、成熟和活化,并促进其粘附、游走和脱颗粒,由此刺激血管内皮细胞和单核细胞产生细胞因子,从而产生级联反应,最后引起炎症损伤^[10]。在发生机制中还提到 IL-33 及其受体在 IBD 的发生中可增强肠黏膜 Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-13,从而扩大炎症反应,加速病情的发展^[13]。有研究发现^[16] IL-21 能刺激肠黏膜的 IL-2R 诱导合成巨噬细胞炎症蛋白合成体 (macrophage inflammatory protein, MIP)-3 α ,从而介导炎症反应,刺激 Th17 细胞分化和分泌 IL-17,最终引起炎症的加重。

4 白细胞免疫吸附疗法在 SIBD 治疗中的应用

4.1 白细胞选择性吸附疗法的发展 20 世纪 80 年代始,白细胞吸附技术正式替代离心法应用于难治性免疫紊乱相关疾病,从全血交换到非选择性血浆置换,再到选择性血浆净化和白细胞选择性吸附疗法,都得到很大的发展。1980 年有学者应用离心式血液分离法治疗 IBD,虽然取得很好的效果但是其昂贵的费用使其在临床应用受到限制,随后也有改进的方法使其成本大大降低,但是随之而来的问题是血管通路和贫血等并发症。20 世纪 90 年代有研究研制成功滤器型的白细胞吸附器 Cellsorba 和 Adacolumn,使吸附的效率提高了 4 倍,2000 年以后,日本的 Ministry of Health and welfare 已经使用 Adacolumn 来治疗 UC 病人,其效果也得了证实。目前选择性白细胞吸附疗法的基本治疗的时间和吸附频率尚未有标准的规定,通常每次以 30 mL/min 的流速持续 60 min 为 1 次,然后持续 5 个连续的治疗^[17]。白细胞选择性吸附疗法具有良好的耐受性、安全性和稳定性等优点,大量长期的使用糖皮质激素会引起严重的副作用,而白细胞吸附疗法可减少激素的使用^[18]。该法具有安全有效,副作用轻微,作用稳定的特点,典型的反应主要为轻度的疲劳、头痛和发烧等^[19]。现在白细胞吸附疗法应用于儿童 IBD 尚未成熟,因为儿童的体质和承受能力与成年人有着很大的区别,所以临床应用也较少,不过也有研究表明白细胞吸附疗法应用于儿童 IBD 具

有良好的疗效,但数据较少,仍需要更多的研究和临床试验的观察^[18-20]。近几年来用白细胞吸附法治疗,白细胞吸附疗法是利用新型体外吸附柱 (G-1 Adacolum),其内填以醋酸纤维素珠作为介质,以吸附粒细胞、单核细胞和巨噬细胞为主,利用物理和生物学结合的原理,将激活的致炎的白细胞选择性的清除掉^[21],因此达到治疗的效果。

4.2 白细胞吸附疗法的临床应用 白细胞吸附疗法的应用研究目前尚不多,但诸多研究表明其对中至重度 IBD 的疗效有着潜在良好的效果:相关研究^[22]发现活动性溃疡性结肠炎的发生与多种免疫细胞及其释放的细胞因子如 CD4、CD16 阳性细胞和 IL-6、IL-12、IL-23 等的浓度升高密切相关,然而经过白细胞吸附疗法的治疗后,这些因素得到了很大的改善。Yoshino T 等^[23]研究发现,白细胞吸附疗法和激素治疗的结果中,白细胞吸附疗法治疗结果为有 77% 的病人可达到无激素治疗的疗效,而激素治疗组中只有 14% 的人可达到同样的效果;并且第 2、6、12 周中,白细胞吸附疗法组的缓解率分别为 17.1%、54.4%、74.3%,而激素治疗组中对应的缓解率分别为 25.7%、51.4%、48.6%;说明在临床治疗上 GMA (granulocyte and monocyte adsorption apheresis,选择性吸附粒细胞和单核粒细胞) 治疗效果比激素治疗效果更好,同时也反映了相比之下,白细胞吸附疗法的治疗效果比较缓慢而稳定。Yoshimura Naok 等^[24]的研究发现活动性 CD 病人的加强白细胞吸附疗法和非加强白细胞吸附疗法的疗效有所差别,他们将 104 名病人中活动指数为 200~450 的 CD 病人 55 名进行白细胞加强吸附治疗,每周进行两次治疗,49 名活动性指数小于 150 的病人每周进行一次治疗,结果加强治疗和非加强治疗组临床缓解率分别为 35.2% 和 35.6% 差异无统计学意义,但是加强治疗组达到缓解的时间大大缩短,且无明显加重的副作用,说明免疫吸附疗法是安全而有效的,并且大多数病人是可以承受其副作用的。关于 GMA 在 SIBD 中治疗的长期的安全性和效果仍需要更多的临床观察和试验数据的支持。

4.3 白细胞吸附疗法的整体评价 SIBD 的治疗多用激素治疗,有的病人出现严重的依赖性,甚至激素治疗无效,并出现严重的并发症。而免疫吸附法可避免这些问题,多数研究表明白细胞选择性吸附疗法具有良好的耐受性、安全性和稳定性,副作用轻,疗效好等^[20-22,24-25]。大量长期的使用糖皮质激素会引起严重的副作用,而白细胞吸附疗法可减少激素的使用。白细胞吸附疗法安全有效,副作用轻

微,作用稳定,典型的反应主要为头昏、恶心、头痛、脸红和发烧,日本有学者研究发现,120 个 UC 病人随机平分成两组,一组接受白细胞吸附疗法,一组接受传统药物的治疗,结果白细胞吸附治疗组中有 8% 的人出现副作用,而传统治疗组中则有 43% 的人出现不良反应^[25]。同样的在 Ruuska 等^[20]和 Shimazu 等^[21]的研究中都表明白细胞免疫吸附疗法副作用并不严重,说明其安全性是可靠的。但是白细胞吸附疗法也有一定的局限性,有学者^[17]研究的数据表明白细胞吸附疗法的疗效虽然稳定但出现较迟,对于一些急性重症病患可考虑其他治疗方案;另一局限就是成本太贵,一次治疗费用是 1 300 美元。虽然白细胞吸附疗法有其局限性,但在 SIBD 的治疗中仍然有着潜在的应用前景。

5 展望

白细胞吸附疗法是一种安全有效的治疗 SIBD 方法,其适应证广,对于处于活动期的 IBD 均有效果。而对于 SIBD,激素依赖或激素治疗无效,常常是医生在临床工作中最为棘手的问题,长期使用激素及免疫抑制剂也大大降低了病人的生活质量及依从性。白细胞吸附疗法另辟蹊径,从清除过多的致炎因子的角度来治疗 IBD,突破了这一瓶颈,从 IBD 发病的细胞源头来控制疾病发展,使 IBD 的缓解和根治成为可能,无疑是上述疗法失败后首选的补救治疗方案。虽然其成本较高,且远期的治疗效果和安全性也是有待更多的研究来验证,但从目前取得的成效来看,其优越性较为显著,存在广阔的应用前景,有望可以在临床上掀起新一波的研究热潮。

参考文献

- [1] RDAS I, ECKMANN L, TALAMINI M, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2012, 380(9853): 1606-1619.
- [2] 胡品津, 钱家鸣, 吴开春, 等. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)[J]. 内科理论与实践, 2013, 8(1): 61-75.
- [3] 吴静, 牛俊坤, 缪应雷. 儿童炎症性肠病生长发育受损的病因及治疗进展[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(2): 221-228.
- [4] KAPPELMAN MD, MOORE KR, ALLEN JK, et al. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(2): 519-525.
- [5] 郑家驹. 炎症性肠病的药物治疗[J]. 胃肠病学, 2012, 17(12): 756-762.
- [6] RESLAND T, BEMELMAN WA, SAMPIETRO GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2015, 9(1): 4-25.
- [7] 宋杨达, 刘思雪, 钟英强. 生物制剂治疗炎症性肠病的进展与风险[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(19): 2964-2973.
- [8] 张婷, 崔伯塔, 张发明. 细胞因子在炎症性肠病治疗中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(7): 724-728.
- [9] 唐文静, 王婷婷, 汪良芝. IL-35 在炎症性肠病中的表达及临床价值[J]. 中国医药生物技术, 2016, 11(2): 142-144.
- [10] 唐齐林, 王为. TNF- α 、IL-6 在炎症性肠病发病机制中的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(7): 1174-1176.
- [11] 张晓杰, 王莹. 儿童溃疡性结肠炎血清 IL-1、IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平变化[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(20): 3413-3415.
- [12] 刘凯, 杨学忠, 胡茜. 白细胞介素-33 及其受体 ST2 在小儿炎症性肠病中的免疫调节作用[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, 6(10): 43-45. DOI:10.3969/j.issn.1674-7372.2014.10.017.
- [13] 孟娅, 王烜. 白介素-22 在炎症性肠病中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(16): 2258-2264.
- [14] 周力为, 马娜, 李展, 等. 白介素-27 与炎症性肠病关系的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(4): 549-557.
- [15] 孙科明, 孙华文. 白介素-33 在克罗恩病中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2016, 13(7): 36-38.
- [16] 林文敏, 梁世娇, 张卫. 炎症性肠病发病的 Th17 细胞因子作用机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2015, 12(13): 36-39.
- [17] 王海秀, 江学良. 选择性白细胞吸附疗法在治疗炎症性肠病中的应用[J]. 医学新知杂志, 2015, 25(4): 237-245.
- [18] SHIRAKI M, YAMAOTO T. Steroid-sparing strategies in the management of ulcerative colitis: efficacy of leukocytapheresis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(41): 5833-5838.
- [19] YAMAMOTO T, UMEGAE S, MATSUMOTO K. Daily granulocyte and monocyte adsorptive apheresis inpatients with active colitis: a prospective safety and feasibility study[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(8): 1003-1009.
- [20] RUUSKA T, KUSTER P, GRAHNQUIST L, et al. Efficacy and safety of granulocyte, monocyte/macrophage adsorptive in pediatric ulcerative colitis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2016, 22(17): 4389-4396.
- [21] SHIMAZU K, FUKUCHI T, KIM I, et al. Efficacy and usefulness of new single-needle intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in active ulcerative colitis patients without corticosteroids and biologics[J]. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2016, 20(4): 383-389.
- [22] SÁEZ-GONZÁLEZ E, MORET I, ALVAREZ-SOTOMAYOR D, et al. Immunological mechanisms of adsorptive cytopheresis in inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(6): 1417-1425.
- [23] YOSHINO T, NAKASE H, MATSUURA M, et al. Effect and safety of granulocyte-monocyte adsorption apheresis for patients with ulcerative colitis positive for cytomegalovirus in comparison with immunosuppressants[J]. Digestion, 2011, 84(1): 3-9.
- [24] YOSHIMURA N, YOKOYAMA Y, MATSUOKA K, et al. An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15: 163.
- [25] SHIRAKI M, YAMAMOTO T. Steroid-sparing strategies in the management of ulcerative colitis: efficacy of leukocytapheresis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(41): 5833-5838.

(收稿日期: 2017-07-18, 修回日期: 2019-02-16)