

# 抗肿瘤坏死因子抗体预防克罗恩病术后复发的Meta分析

何孝明 黄宣 倪栋琼

**[摘要]** **目的** 评价抗肿瘤坏死因子抗体(anti-TNF)在预防克罗恩病术后复发的有效性以及安全性。**方法** 计算机检索Pubmed、Embase、Cochrane library、中国知网以及万方数据库中关于anti-TNF预防克罗恩病术后复发的随机对照试验,评价纳入研究质量,并用Revman 5.3软件进行统计学分析。**结果** 共纳入7个随机对照试验,计546例患者,其中anti-TNF组264例、对照组282例。Meta分析结果显示:anti-TNF用于克罗恩病术后内镜复发率的RR值为0.45(95%CI 0.31~0.67,  $P<0.05$ ),临床复发率的RR值为0.37(95%CI 0.18~0.75,  $P<0.05$ ),组织缓解率的RR值为4.39(95%CI 1.75~10.97,  $P<0.05$ ),内镜缓解率的RR值为4.12(95%CI 2.51~6.76,  $P<0.05$ );临床缓解率的RR值为1.43(95%CI 0.93~2.19,  $P>0.05$ );不良反应发生率的RR值为0.80(95%CI 0.61~1.06,  $P>0.05$ )。**结论** anti-TNF用于克罗恩病术后,内镜复发率和临床复发率明显下降,组织缓解率、内镜缓解率明显提高,临床缓解率和不良反应发生率无明显改善。

**[关键词]** 抗肿瘤坏死因子抗体; 英夫利西单抗; 阿达木单抗; 克罗恩病; 术后复发; 不良反应; Meta分析

## Anti-tumor necrosis factor antibody in preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: A meta analysis

HE Xiaoming, HUANG Xuan, NI Dongqiong. Department of Emergency, Zhejiang Medical & Health Group Hangzhou Hospital, Hangzhou 310022, China.

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor antibody (anti-TNF) in reducing postoperative recurrence of Crohn's disease. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) of anti-TNF in preventing postoperative recurrence of Crohn's disease in Pubmed, Embase, Cochrane library, CNKI and wanfang databases were searched by computer. The quality of the included studies was evaluated, and statistical analysis was performed with Revman 5.3 software. **Results** A total of 546 patients were included in 7 randomized controlled trials, including 264 in the anti-TNF group and 282 in the control group. Meta analysis results showed that the RR value of the endoscopic recurrence rate was 0.45 (95%CI 0.31-0.67,  $P<0.05$ ). The RR value of clinical recurrence rate was 0.37 (95%CI 0.18-0.75,  $P<0.05$ ). The RR value of tumor remission rate was 4.39 (95%CI 1.75-10.97,  $P<0.05$ ). The RR value of endoscopic remission rate was 4.12 (95%CI 2.51-6.76,  $P<0.05$ ). The RR value of clinical remission rate was 1.43 (95%CI 0.93-2.19,  $P>0.05$ ). The RR value of incidences of adverse reactions was 0.80 (95%CI 0.61-1.06,  $P>0.05$ ). **Conclusion** The endoscopic and clinical recurrence rates after anti-TNF antibody given in the patients with Crohn's disease are significantly reduced, the tissue and endoscopic remission rates are significantly increased, and there is no significant improvement of the clinical remission rate and the incidence of adverse reactions.

**[Key words]** anti-tumor necrosis factor antibody; infliximab; adalimumab; Crohn's disease; postoperative recurrence; adverse reaction; meta analysis

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.005.003

基金项目:国家自然科学基金(81673745)

作者单位:310022 浙江杭州,浙江省医疗健康集团杭州医院急诊科(何孝明);浙江中医药大学附属第一医院消化内科(黄宣、倪栋琼)

通讯作者:黄宣, Email: huangxuan1976@163.com

克罗恩病是一种累及整个肠道的慢性肉芽肿性疾病,具有终身复发倾向。虽然有多种药物已经被证实能有效治疗克罗恩病,仍有超过80%的克罗恩病患者在明确诊断后10年内需要进行手术治疗<sup>[1]</sup>。手术治疗也并不能完全阻止克罗恩病复发。研究表明,肠切除术后1年内和3年内克罗恩病的内镜复发率为73%和85%<sup>[2]</sup>,需要再次进行手术治疗。能预防克罗恩病术后复发的药物有甲硝唑、布地奈德、氨基水杨酸、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤等,但是这些药物对预防克罗恩病术后复发的效果不佳,且会引起一些不良反应,比如甲硝唑会引起胃肠道紊乱和周围神经病变,长期使用布地奈德会引起电解质紊乱、骨质疏松、感染。氨基水杨酸会引起胃肠道不适及慢性肝炎,6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤引起白细胞减少、骨髓抑制、肾毒性及胃肠反应等。有研究认为 anti-TNF 的效果优于这些药物<sup>[3]</sup>,但又有临床试验报道 anti-TNF 预防克罗恩病术后复发的效果并不优于硫唑嘌呤<sup>[3]</sup>,且 anti-TNF 增加机会性感染的风险,增加恶性肿瘤、肝炎及结核的发生率。因此,为客观公正地评价 anti-TNF 对预防克罗恩病术后复发的疗效和安全性,本次研究收集了与 anti-TNF 预防克罗恩病术后复发相关的随机对照试验进行 Meta 分析。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究设计:随机对照试验;②研究对象:具有明确诊断标准(如:病史/临床表现/结肠镜检查、钡剂造影、黏膜组织学检查等)或符合我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州会议)<sup>[4]</sup>诊断标准的炎症性肠病肠切除术后患者,年龄、性别不限;③干预措施:试验组肠切除术后使用 anti-TNF;对照组肠切除术后使用安慰剂或其他预防克罗恩病术后复发的药物;④结局指标:具有以下1个或1个以上的指标:内镜复发率、内镜缓解率、临床复发率、临床缓解率、组织缓解率、不良反应发生率。

1.1.2 排除标准 ①动物实验;②重复发表的文献;③数据不完整、无法利用的文献;④结局指标不明确的文献。

1.2 文献检索 计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane library、中国知网、万方数据库,检索日期为建库日期至2018年10月。英文检索词包括 crohn's disease、anti-tumor necrosis factor、anti-TNF、influx-

imab、adalimumab、golimumab、certolizumab pegol、postoperative、recur、recurrences、recrudescence、recrudescences、relapse、relapses,中文检索词包括抗肿瘤坏死因子抗体、克罗恩病、手术、复发。同时查阅纳入文献的参考文献,以补充可能会遗漏的随机对照试验。由两名研究员根据检索词分别进行独立检索,按照纳入标准和排除标准,首先根据标题和摘要进行初筛,排除不符合的文献,然后对可能纳入的文献进行全文阅读,筛选出纳入的文献,不确定或者存在争议的文献由第三者进行判断。

1.3 质量评价与风险偏倚 使用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版中推荐的随机对照试验质量评价标准<sup>[5]</sup>评价纳入研究的质量,评价标准包括:①随机方法是否正确;②是否做到隐蔽分组;③是否采用盲法;④数据结果是否完整;⑤选择性报告结果;⑥是否有其他影响真实性因素。根据以上标准将研究质量分为 A、B、C 三个等级:A 级为低度偏倚,完全满足上述标准,发生偏倚的可能性为最小;B 级为中度偏倚,其中一条或一条以上的标准为部分满足,有发生偏倚的中度可能性;C 级为重度偏倚,其中一条或一条以上标准为完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。

1.4 敏感性分析 将纳入研究逐一排除后,对剩余研究进行 Meta 分析,评价汇总敏感性与特异性,若结果变化不大,则说明纳入文献的稳定性好;若结果变化大,则说明纳入文献的稳定性差。

1.5 统计学方法 采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析,首先使用  $I^2$  进行异质性检验,如果  $I^2 \geq 50\%$ ,则认为存在异质性,可采用随机效应模型。如果  $I^2 < 50\%$ ,则认为不存在异质性,可采用固定效应模型。对内镜复发率、内镜缓解率、临床复发率、临床缓解率、组织缓解率、不良反应发生率采用相对危险度(relative risk, RR)和 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)进行 Meta 分析,并绘制森林图。

1.6 偏倚分析 分别以纳入 Meta 分析的内镜复发率、内镜缓解率、临床复发率、临床缓解率 RR 值为横坐标,以 SE(logRR) 为纵坐标绘制漏斗图,通过观察其对称性,评估发表偏倚的影响。

## 2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的特征 计算机检索共检索出 147 篇文章,通过阅读文献标题和摘要后排除不符合标准的文献 130 篇,重复文献 1 篇,重复实验 1 篇,文献数据不完整(仅为摘要)9 篇,最终

纳入7篇符合标准的随机对照试验文献<sup>[6-12]</sup>,纳入文献的基本特征见表1。

表1 纳入文献的基本特征

纳入文献	样本量 (anti-TNF组/对照组)	给药方法		结局观察时间	文献质量
		anti-TNF组	对照组		
Armuzzi等 <sup>[6]</sup>	11/10	IFX在第0、2、6周以5 mg/kg剂量静脉注射,之后每隔8周相同剂量维持	AZA片2.5 mg/kg口服,每日一次	1年	C
Regueiro等 <sup>[7]</sup>	11/13	IFX在第0、2、6周以5 mg/kg剂量静脉注射,之后每隔8周相同剂量维持	安慰剂在第0、2、6周以5 mg/kg剂量静脉注射,之后每隔8周相同剂量维持	1年	A
Regueiro等 <sup>[8]</sup>	147/150	IFX每隔8周以5 mg/kg剂量静脉注射	安慰剂每隔8周以5 mg/kg剂量静脉注射	208周	B
Savarino等 <sup>[9]</sup>	16/35	ADA在第0、2、4周分别予以160 mg、80 mg、40 mg皮下注射,之后每隔2周以40 mg剂量维持	AZA片2 mg/kg口服,每日一次;美沙拉秦片3 g口服,每日一次	2年	C
Yoshida等 <sup>[10]</sup>	15/16	IFX每隔8周以5 mg/kg剂量静脉注射	克罗恩常规药物治疗	36月	B
López-Sanromán等 <sup>[11]</sup>	45/39	ADA第0、2、4周分别予以160 mg、80 mg、40 mg皮下注射,之后每隔2周40 mg剂量维持	AZA片2.5 mg/kg口服,每日一次	52周	A
Fukushima等 <sup>[12]</sup>	19/19	IFX在第0、2、6周以5 mg/kg剂量静脉注射,之后每隔8周相同剂量维持	克罗恩常规药物治疗	2年	A

注: IFX: 英夫利西单抗; ADA: 阿达木单抗; AZA: 硫唑嘌呤。

2.2 疗效指标与结果分析

2.2.1 内镜复发率结果见图1

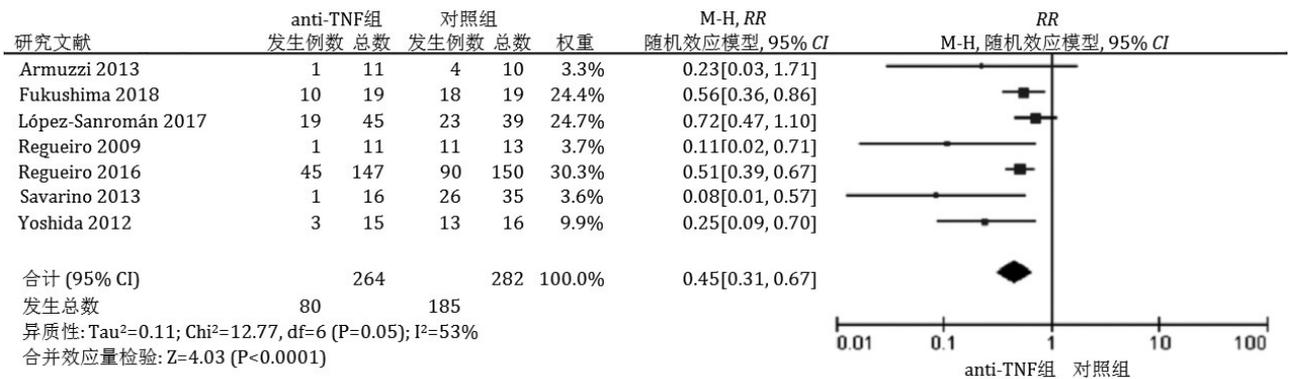


图1 anti-TNF组与对照组内镜复发率比较的森林图

由图1可见,7篇文献均报道了内镜复发率, RR值为0.45(95% CI 0.31~0.67, P<0.05)。

由图2可见,7篇文献均报道了临床复发率, RR值为0.37(95% CI 0.18~0.75, P<0.05)。

2.2.2 临床复发率结果见图2

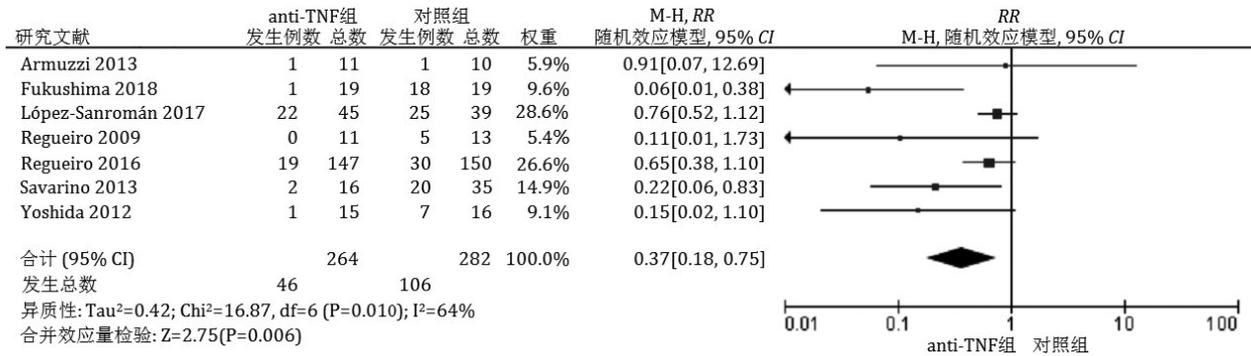


图2 anti-TNF组与对照组临床复发率比较的森林图

2.2.3 组织缓解率结果见图3

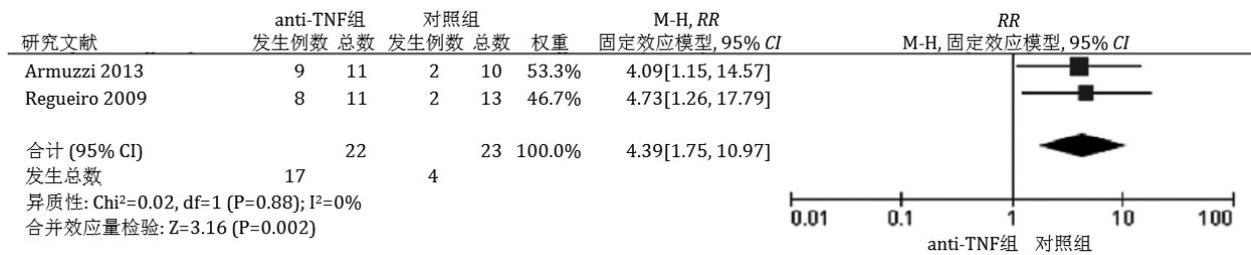


图3 anti-TNF组与对照组组织缓解率比较的森林图

由图3可见,7篇文献中共有2篇文献报道随访1年内的组织缓解率,RR值为4.39(95%CI 1.75 ~ 10.97, P<0.05)。

2.2.4 临床缓解率结果见图4

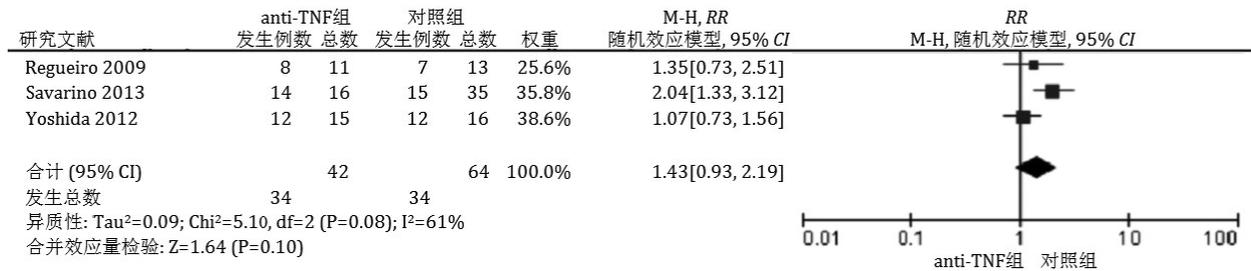


图4 anti-TNF组与对照组临床缓解率比较的森林图

由图4可见,7篇文献中共有3篇文献报道了临床缓解率,RR值为1.43(95%CI 0.93 ~ 2.19, P> 0.05)。

2.2.5 内镜缓解率结果见图5

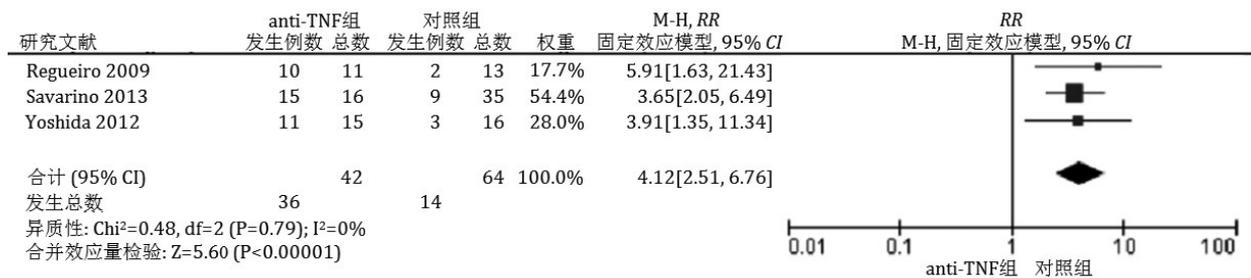


图5 anti-TNF组与对照组内镜缓解率比较的森林图

由图5可见,7篇文献中共有3篇文献报道了内镜缓解率,RR值为4.12(95%CI 2.51 ~ 6.76, P< 0.05)。

2.2.6 不良反应发生率结果见图6

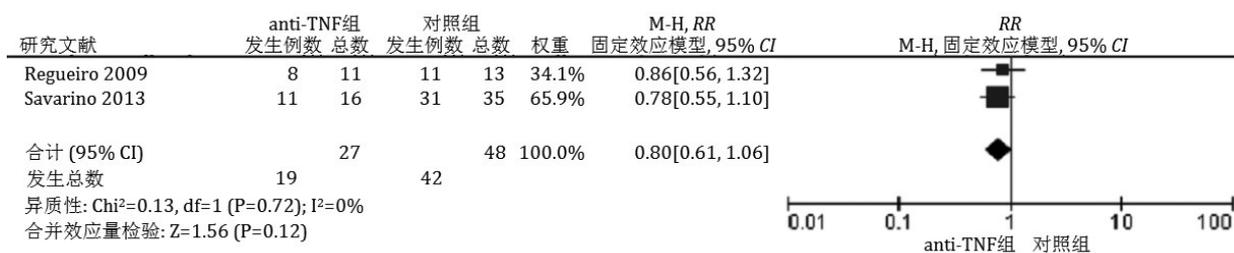


图6 anti-TNF组与对照组不良反应发生率比较的森林图

由图6可见,7篇文献中共有2篇文献报道了不良反应发生率,RR值为0.80(95%CI 0.61~1.06, $P>0.05$ )。

2.3 敏感性分析 逐一排除每一个文献后进行Meta分析,结果显示敏感性和特异性未见明显改变,表明纳入文献稳定性好。

2.4 发表偏倚分析 anti-TNF组与对照组的内镜复发率、内镜缓解率、临床复发率、临床缓解率的漏斗图不对称,提示可能存在发表偏倚。

### 3 讨论

自从Targan等<sup>[13]</sup>研究发现anti-TNF能有效治疗中重度克罗恩病以来,一些临床试验又陆续报道了anti-TNF在预防克罗恩病术后复发、病灶黏膜愈合等具有显著的效果<sup>[14]</sup>,且未增加术后不良反应的发生。anti-TNF作为预防克罗恩病术后复发的有效药物,被广泛推荐使用<sup>[15]</sup>。本次研究对anti-TNF预防克罗恩病术后复发的随机对照试验进行了Meta分析,进一步证实anti-TNF的有效性和安全性。

目前,临床上对anti-TNF预防克罗恩病术后复发的随机对照试验较少,本次研究中纳入了7个随机对照试验,Meta分析发现anti-TNF的内镜复发率和临床复发率降低,组织缓解率和内镜缓解率提高,临床缓解率和不良反应发生率无明显差异。鉴于其疗效佳、安全性高,且低剂量也能维持临床和内镜缓解,临床上认为anti-TNF可作为预防克罗恩病术后复发的首选药物。anti-TNF包括英夫利西单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗,而目前对预防术后复发的药物研究主要是前两者。在关于英夫利西单抗和阿达木单抗疗效比较的分析中发现,这两种药物在内镜复发率和临床复发率上没有明显地差异<sup>[16]</sup>。

本次Meta分析纳入的研究均为随机对照试验,诊断标准统一。但是同时也存在一些不足,①纳入文献量少,文献质量评价普遍不高,存在异质性,需要更高质量的随机对照试验来进一步证实anti-TNF

的有效性和安全性。②纳入的文献仅研究了英夫利西单抗和阿达木单抗对预防克罗恩病术后复发的作用,但并未包括赛妥珠单抗和戈利木单抗的作用,因此需要有更多关于赛妥珠单抗和戈利木单抗的随机对照试验来证明anti-TNF对预防克罗恩病术后复发的有效性及安全性。③7项研究中对内镜复发的定义较一致,而对临床复发的定义不一致,需要有统一的标准来定义临床复发。

综上所述,anti-TNF是预防克罗恩病术后复发的有效药物,且没有增加不良反应的发生。目前,anti-TNF在预防克罗恩病术后复发可以被优先考虑使用。

### 参考文献

- 1 Kjeldsen J, Nielsen J, Larsen MD, et al. Postoperative use of anti-TNF- $\alpha$  agents in patients with Crohn's disease and risk of reoperation—a nationwide cohort study [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2016, 22(3): 599–606.
- 2 Vaughn BP, Moss AC. Prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(5): 1147–1154.
- 3 López-sanromán A, Veramendoza I, Domènech E, et al. Adalimumab vs azathioprine in the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: A geteccu randomized trial [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(11): 1293–1301.
- 4 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州) [J]. *中华消化杂志*, 2012, 3(1): 796–813.
- 5 Higgins JT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. version 5.1.0 [J]. *Cochrane DB Syst Rev*, 2008, 5(2): S38.
- 6 Armuzzi A, Felice C, Papa A, et al. Prevention of post-operative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: An open-label pilot study [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(12): e623–e629.
- 7 Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection [J]. *Gastroenterol*, 2009, 136(2): 441–450.

- 8 Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7):1568-1578.
- 9 Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease—a randomized trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(11):1731-1742.
- 10 Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: A 3-year prospective randomized open trial[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(9):1617-1623.
- 11 López-Sanromán A, Vera-Mendoza, Domènech E, et al. Adalimumab vs azathioprine in the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence. A GETECCU randomised trial[J]. *J Crohn's Colitis*, 2017, 11(11):1293-1301.
- 12 Fukushima K, Sugita A, Futami K, et al. Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: A 2-year prospective randomized multicenter study in Japan[J]. *Surgery Today*, 2018, 48(Suppl 1):1-7.
- 13 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease[J]. *New Engl J Med*, 1997, 337(15):1029-1035.
- 14 Fuminao T, Daisuke Y, Syuntaro H, et al. Clinical efficacy of adalimumab in Crohn's disease: A real practice observational study in Japan[J]. *Bmc Gastroenterol*, 2016, 16(1):82.
- 15 Assa A, Bronsky J, Kolho KL, et al. Anti-TNF  $\alpha$  treatment after surgical resection for Crohn's disease is effective despite previous pharmacodynamic failure[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(5):1.
- 16 Preda CM, Fulger LE, Negreanu L, et al. Adalimumab versus Infliximab in treating post-operative recurrence of Crohn's disease: A national cohort study[J]. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2016, 108(10):642-647.

(收稿日期 2019-10-05)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第390页)

《废物管理条例》、《医疗卫生机构医疗废物管理办法》做好医疗废物的处置和管理。

4.11 宣传教育与风险沟通 普及 COVID-19 防控知识,加强重点人群健康教育,通过多种途径做好公众个人防护指导,减少人群中可能的接触或暴露。根据疫情防控进展和对 COVID-19 认识的加深,及时调整健康教育策略,组织科普宣传。积极开展舆情监测,及时向公众解疑释惑,回应社会关切,做好疫情防控风险沟通工作。

## 5 保障措施

5.1 加强组织领导 各地政府加强对本地疫情防控工作的领导,落实防控资金和物资,按照“预防为主、防治结合、科学指导、及时救治”的工作原则,全面做好 COVID-19 防控工作。

5.2 强化联防联控 加强部门间信息共享,定期会商研判疫情发展趋势。各级卫生健康行政部门负责疫情控制的总体指导工作。各级疾控机构负责开展病例监测、流行病学调查和密切接触者管理及实验室检测等工作。各级各类医疗机构负责病例的发现与报告、隔离、诊断、救治和临床管理,开展标本采集工作,做好院内感染防控。

5.3 加强能力建设 对医疗卫生机构的专业人员开展新冠肺炎专业技术培训,强化预防为主,关口前移。加强科学研究,发挥信息技术在传染病防控中的作用,广泛开展 COVID-19 传播特点、临床特征、策略评估等相关调查,为优化防控策略提供科学证据。在传染病预防和救治工作中,鼓励、支持发挥中医中药的作用。