



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.021

· 继续教育园地 ·

## 生物制剂对溃疡性结肠炎合并肠道巨细胞病毒感染影响的研究进展

郭文娟 杜时雨

**【摘要】** 溃疡性结肠炎是一种非特异性慢性复发性肠道疾病,中重度患者的治疗经常需要糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂,同时疾病活动的消耗导致机体免疫力降低,上述因素均可导致机会性感染的风险增加。肠道巨细胞病毒是一种机会性致病病毒,是溃疡性结肠炎患者常见的机会性感染病毒。目前炎症性肠病(IBD)的治疗进入生物制剂时代,该类药物可更好地控制病情,但也可增加机会性感染的风险。因此,本文就生物制剂对溃疡性结肠炎合并巨细胞病毒感染的影响作一综述,旨在为临床诊治提供参考。

**【关键词】** 生物制剂; 溃疡性结肠炎; 巨细胞病毒

**【中图分类号】** R574 **【文献标识码】** A

溃疡性结肠炎(UC)是一种由遗传、环境、免疫等因素引起的非特异性慢性复发性肠道疾病<sup>[1]</sup>,病变主要累及结肠,表现为黏液脓血便、腹泻、腹痛等症状,也可伴随肠道外症状,如关节炎、坏疽性脓皮病等。中重度 UC 的治疗经常需要糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂<sup>[2]</sup>,同时疾病本身的消耗导致机体免疫力降低,常会并发肠道巨细胞病毒(CMV)感染。CMV 属于  $\beta$  疱疹病毒科,为双链线性 DNA 病毒,人类是唯一的自然宿主,可引起一系列疾病,从无症状感染到严重靶器官损伤<sup>[3]</sup>。

CMV 病毒感染人体后可潜伏在宿主体内,当机体免疫力降低时引起脏器损伤,如结肠炎、肺炎、肝炎、脑膜脑炎等。

目前炎症性肠病(IBD)的治疗进入生物制剂时代,但解决随之出现的合并感染问题也已迫在眉睫<sup>[4-5]</sup>。2007 年我国引进首个生物制剂英夫利昔单抗克隆抗体(IFX),2020 年我国批准阿达木单抗克隆抗体(ADA)、乌司奴单抗克隆抗体(UST)、维得利珠单抗克隆抗体(VDZ)用于 IBD 的治疗<sup>[6]</sup>。本文就生物制剂对 UC 合并肠道 CMV 感染的影响进行综述。

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7202181)

作者单位:100029 北京,中日友好医院消化内科

通讯作者:杜时雨,E-mail:dushiyu1975@126.com

### 一、UC 合并 CMV 感染的流行病学

CMV 在人群中的感染率高,但多为潜伏性感染,终生伴随。当机体由于基础疾病或医源性因素引起免疫力降低时,病

综上所述,成人发病的 LCC 具有典型的影像学 and 病理学特点,囊变出血往往是导致疾病进展的重要因素,囊变切除术应作为作为首选的治疗方式。

### 参 考 文 献

- [1] Labrune P, Lacroix C, Goutières F, et al. Extensive brain calcifications, leukodystrophy, and formation of parenchymal cysts: a new progressive disorder due to diffuse cerebral microangiopathy[J]. *Neurology*, 1996, 46(5): 1297-1301.
- [2] Osman O, Labrune P, Reiner P, et al. Leukoencephalopathy with calcifications and cysts(LCC): 5 cases and literature review[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2020, 176(3): 170-179.
- [3] Corboy JR, Gault J, Kleinschmidt-DeMasters BK. An adult case of leukoencephalopathy with intracranial calcifications and cysts[J]. *Neurology*, 2006, 67(10): 1890-1892.
- [4] Li Z, Han K, Yao W, et al. Adult-Onset Leukoencephalopathy with Calcifications and Cysts: Focusing on Hemorrhagic Propensity and Cysts Development[J]. *World Neurosurg*, 2016, 85: 366, e9-e13.
- [5] Stephani C, Pfeifenbring S, Mohr A, et al. Late-onset leukoencephalopathy with cerebral calcifications and cysts: case report and review of the literature[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16: 19.
- [6] Jenkinson EM, Rodero MP, Kasher PR, et al. Corrigendum: Mutations in SNORD118 cause the cerebral microangiopathy leukoencephalopathy

with calcifications and cysts[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 317.

- [7] Ma Y, Zhang X, Cheng C, et al. Leukoencephalopathy with calcifications and cysts: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(29): e7597.
- [8] 洪柳, 孟宇宏, 路平, 等. 伴钙化和囊变的脑白质病临床病理观察[J]. *诊断病理学杂志*, 2014, 21(10): 622-625, 629.
- [9] Picchi E, Ferrazzoli V, Pizzicannella G, et al. Neuroimaging findings in leukoencephalopathy with calcifications and cysts: case report and review of the literature[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(11): 4471-4487.
- [10] 李信响, 张承志, 王青, 等. 不同 MRI 序列对各期脑实质型囊虫病检出价值的研究[J]. *放射学实践*, 2017, 32(2): 131-134.
- [11] 李永丽. 伴钙化与囊变的脑白质病 MRI 影像学表现[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(9): 833-835.
- [12] 冯文, 郑宏伟, 陈昌平, 等. 脑包虫病、囊虫病临床特征分析[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(9): 187-188.
- [13] Tamura R, Ohira T, Emoto K, et al. Leukoencephalopathy, cerebral calcifications, an-d cysts: A clinical case involving a long-term follow-up and literature review[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 373: 60-65.
- [14] Novo J, Lin D, Shanks M, et al. A 55-year-old female with leukoencephalopathy with cerebral calcifications and cysts: Case report and radiopathologic description[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(11): 1440-1444.

(收稿日期:2022-09-13)

(本文编辑:高婷)

毒可再次激活,引起特定器官疾病。以血清 CMV IgG 阳性为依据,人群中感染率为 45%~100%,且南美洲、亚洲、非洲的感染率高于欧美地区<sup>[7]</sup>,我国武汉的数据显示,人群中 CMV 感染率为 50.69%,与国外的数据一致<sup>[8]</sup>。一项 Meta 分析研究结果显示,IBD 患者 CMV 感染率和对照人群比较差异没有统计学意义(69.6%比 51.8%, $P=0.59$ ),但当以血清 CMV DNA(42.5%比 26.4%, $OR=4.99$ )或血清 CMV 抗原血症(40.4%比 6.6%, $OR=7.4$ )阳性为依据时,UC 组 CMV 再激活率高于对照人群<sup>[9]</sup>。在急性重度 UC 患者中,肠道 CMV 感染率高达 21%~34%,在糖皮质激素抵抗的 UC 患者中,肠道 CMV 感染率为 33%~36%<sup>[10]</sup>。

## 二、UC 合并肠道 CMV 感染的诊断

临床医生面临的问题是如何鉴别 UC 复发和 UC 合并肠道 CMV 感染。由于两者有着相似的临床症状,如发热、腹泻、便血、腹痛、体重减轻等,从临床表现方面难以鉴别两者;而内镜方面,尽管深凿样溃疡、不规则溃疡、鹅卵石样改变等征象均有助于预测肠道 CMV 感染,但却不能以此来确诊肠道 CMV 感染<sup>[11]</sup>。

此外,区分 CMV 活动性感染和肠道 CMV 感染也很重要。CMV 活动性感染指血液 CMV-DNA、CMV-IgM 抗体及 CMV-pp65 三者中有 1 项以上检测结果为阳性,但 CMV 活动性感染并不意味着有肠道受累,实际上,只有部分 CMV 活动性感染者会累及肠道。当前,肠道 CMV 感染诊断的金标准仍为结肠黏膜组织 HE 染色阳性伴免疫组织化学法(IHC)和(或)结肠黏膜组织 CMV-DNA PCR 阳性<sup>[12]</sup>。问题在于,虽然 HE 和 IHC 染色法特异性高达 92%~100%,但敏感性不稳定,据一项 Meta 研究显示,HE 染色敏感性最低甚至只有组织 PCR 的 4.7%,其结果高度依赖于病理医生的阅片水平;IHC 的敏感性略好,但也只有组织 PCR 的 23.0%<sup>[13]</sup>。也有研究报道 IHC 的敏感性可达到 90%以上,但此结果显然不具备普遍性<sup>[10]</sup>。

组织 CMV-DNA PCR 检测也有局限性,其结果中可能包含的潜伏 CMV 会造成假阳性。针对这一情况,有研究者建议应用组织 CMV-DNA 定量检测代替定性检测<sup>[14]</sup>。目前结肠黏膜组织 CMV-DNA 定量检测的临界值尚未确定,有研究提出以 250 copies/mg 为病毒载量临界值,同时对于病理取材部位加以限定,由于溃疡的基底部和边缘病毒载量高,建议在上述部位取材<sup>[15]</sup>。

## 三、生物制剂对 UC 合并肠道 CMV 感染的影响

目前国内批准用于治疗 IBD 的抗肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  单克隆抗体药物包括 IFX 和 ADA,通过结合可溶性及跨膜性 TNF- $\alpha$ ,从而发挥阻断炎症、改善 IBD 病情的作用。2019 年美国胃肠病学院(ACG)建议中重度活动性 UC 患者将生物制剂(含抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体、抗整合素单克隆抗体)和糖皮质激素作为平行选择。因此,IFX 在急性活动期 UC 治疗中的应用越来越广泛,已有关于抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体与肠道 CMV 感染的研究报道<sup>[16]</sup>。

一项回顾性对照研究显示应用免疫抑制剂(硫唑嘌呤、甲氨

蝶呤)、年龄 > 30 岁是 IBD 合并 CMV 感染的危险因素,应用抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体并不增加 CMV 结肠炎的风险<sup>[17]</sup>。纳入了含 16 项研究的 Meta 分析也显示相似结果,暴露于糖皮质激素和硫唑嘌呤可增加肠道 CMV 感染风险,但 TNF- $\alpha$  拮抗剂的应用并不增加肠道 CMV 感染的风险<sup>[18-19]</sup>。Pillet 等<sup>[20]</sup>的前瞻性观察研究显示,抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体并不增加肠道 CMV 感染风险;并且该研究对 20 例肠道 CMV-DNA 阳性患者予抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体治疗 8 周后,其中 11 例肠道 CMV-DNA 载量稳定、2 例降低、4 例转为阴性,因此认为在肠道 CMV-DNA 阳性患者中,予抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体治疗并不加重肠道 CMV 的载量。这可能是由于 CMV 病毒的复制需要促炎因子 TNF- $\alpha$ ,而抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体降低了促炎因子 TNF- $\alpha$  含量。因此,从机制上讲,TNF- $\alpha$  拮抗剂对抑制 CMV 病毒的复制有一定作用<sup>[21]</sup>。

VDZ 是重组人源化 IgG1 单克隆抗体,可特异性地拮抗  $\alpha 4\beta 7$  整合素,阻断 T 淋巴细胞表面活化的  $\alpha 4\beta 7$  整合素与其配体肠道血管内皮细胞表达的黏膜地址素细胞黏附分子 1(MAdCAM-1)的结合,阻止 T 淋巴细胞迁徙到肠道炎症区域,减轻肠道局部炎症反应<sup>[22]</sup>。VDZ 为肠道高选择性的新型生物制剂,靶向肠道并具有组织特异性,因此理论上其诱发全身机会性感染风险较其他生物制剂低。目前对于 VDZ 与肠道 CMV 感染的相关研究少,仅有少量个案报道。Bonfantini 等<sup>[23]</sup>报道了 1 例 UC 合并原发性硬化性胆管炎患者既往应用 IFX、ADA、戈利木单抗治疗无效,在联合应用 VDZ 及硫唑嘌呤 4 个月后出现了原发性 CMV 感染,予更昔洛韦治疗后患者病情缓解,由于该患者联合应用了硫唑嘌呤,猜测 CMV 感染与免疫抑制剂和生物制剂的联用有关。Rawa-Golebiewska 等<sup>[24]</sup>报道了一例糖皮质激素依赖性全结肠型的 UC 患者,肠道组织 CMV 免疫组化检测为阳性,仅予 VDZ 诱导治疗后,肠道组织 CMV 免疫组化检测为阴性。Hommel 等<sup>[25]</sup>报道 1 例 UC 合并 CMV 肠炎患者,在抗病毒治疗 1 周后,予 VDZ 诱导及维持治疗,肠道组织 CMV-DNA 值维持在稳定的低水平状态(11~18 IU/100 000 个细胞)且 CMV 免疫组化检测结果为阴性。因此该文章认为,对于活动期 UC 合并肠道 CMV 感染,在抗病毒治疗前提下,应用 VDZ 可能是安全的。但仍需大样本研究以证实 VDZ 在 UC 合并肠道 CMV 感染中的安全性。关于 VDZ 是如何影响肠道 CMV 感染的机制,目前尚无明确定论。有研究显示,VDZ 对肠道 T 淋巴细胞丰度仅有轻微影响,但可显著影响先天免疫,特别是肠道巨噬细胞数量。有学者推测通过阻止已感染 CMV 的单核细胞招募到肠道黏膜,从而减轻肠道 CMV 感染<sup>[26]</sup>。

UST 是一种人源化 IgG1 $\kappa$  单克隆抗体,可与人 IL-12、IL-23 的 p40 蛋白亚单位特异性结合,从而阻断 Th1 和 Th17 细胞增殖而发挥抑制炎症作用。UNIFI 研究是一项全球 III 期临床随机对照试验(RCT)研究,在既往接受生物制剂或传统治疗失败的中重度 UC 患者中评价 UST 治疗的疗效及安全性。该研究纳入了 961 例中重度 UC 患者,其中 348 例患者予乌司奴单抗治疗维持治疗,仅有 2 例患者在维持治疗中出现了肠道 CMV 感染<sup>[27]</sup>。

托法替布是一种全新的小分子口服制剂,对 JAK 激酶具有靶向性,主要通过 JAK1 和 JAK3 的 ATP 结合位点作用,抑制激酶的磷酸化,阻断细胞内炎症通路而发挥抗炎作用。2018 年

美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准该药物用于治疗 UC。托法替布 III 期临床试验 OCTAVE induction2 纳入了 541 例活动性 UC 患者,其中 429 例接受托法替布治疗,仅有 1 例患者出现肠道 CMV 感染<sup>[27]</sup>。

#### 四、UC 合并 CMV 感染的治疗进展

2021 年欧洲克罗恩病和结肠炎组织提出,对于肠道 CMV 再激活的 IBD 患者,不应停止免疫抑制剂的治疗,但糖皮质激素应逐渐减停。对于糖皮质激素难治性 IBD 合并肠道 CMV 感染患者,应予抗病毒治疗。对于有症状的全身 CMV 感染,建议停止免疫抑制剂治疗。治疗方面,建议予静脉注射更昔洛韦 5 mg/kg、每日 2 次治疗 5~10 天后,随后予缙更昔洛韦每日 900 mg 口服,直至 2~3 周的疗程终止。如患者对静脉注射更昔洛韦反应佳,可考虑早期更换为缙更昔洛韦。对于更昔洛韦不耐受或耐药的患者,可予膦甲酸钠治疗,但需警惕肾功能损伤<sup>[28]</sup>。

对于生物制剂是否停用,目前指南没有给出明确结论。但部分研究显示,与免疫抑制剂相比,如抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体引起肠道 CMV 再激活的风险低;VDZ 在抗 CMV 病毒治疗的前提下,有成功治疗糖皮质激素抵抗 UC 合并肠道 CMV 感染的报道<sup>[24-25]</sup>。UST、托法替布对肠道 CMV 感染的报道仅为临床试验中的个例报道,数据有限。因此,不同生物制剂在 UC 合并肠道 CMV 感染治疗中的安全性仍需大样本研究进一步证实。

#### 五、总结

UC 合并肠道 CMV 感染使患者病情复杂,免疫抑制剂在机制上有加重肠道 CMV 感染的风险,随着生物制剂越来越广泛的应用到 IBD 领域,给我们提供了新的治疗选择。对于 UC 患者,如存在肠道低载量/水平 CMV 感染、CMV 潜伏感染或 CMV 再激活的高危因素(如高龄、糖皮质激素、免疫抑制剂的应用史),生物制剂(如 TNF- $\alpha$  拮抗剂、VDZ)较糖皮质激素或免疫抑制剂似乎更有优势。但由于生物制剂在 UC 合并肠道 CMV 感染中应用的报道较少,且多为回顾性、小样本的研究。因此,需要前瞻性大样本的研究为临床提供依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(4): 643-654.
- [2] 郎晓猛, 要翠翠, 杨倩, 等.《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识》解读[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5): 449-452.
- [3] Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, et al. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2005, 79(4): 381-386.
- [4] 李昕, 王静, 张晓岚. 英夫利西单抗加速诱导治疗急性重度溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中华炎症肠病杂志*, 2023, 7(1): 60-65.
- [5] 刘新宇, 田博文, 石钰洁, 等. 急性重度溃疡性结肠炎使用英夫利西单抗加速治疗与标准治疗比较的 Meta 分析[J]. *中华炎症肠病杂志*, 2023, 07(2): 135-143.
- [6] 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心, 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(6): 366-378.
- [7] Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection[J]. *Rev Med Virol*, 2010, 20(4): 202-213.
- [8] Yi F, Zhao J, Luckheeram RV, et al. The prevalence and risk factors of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease in Wuhan, Cen-

- tral China[J]. *Virol J*, 2013, 10:43.
- [9] Lv YL, Han FF, Jia YJ, et al. Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease, especially steroid-resistant inflammatory bowel disease? A meta-analysis[J]. *Infect Drug Resist*, 2017, 10: 511-519.
- [10] Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(12): 2857-2865.
- [11] Yang H, Zhou W, Lv H, et al. The Association Between CMV Viremia or Endoscopic Features and Histopathological Characteristics of CMV Colitis in Patients with Underlying Ulcerative Colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(5): 814-821.
- [12] 杨红, 冉志华, 刘玉兰, 等. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(4): 217-226.
- [13] Tandon P, James P, Cordeiro E, et al. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Tests and Histopathology for Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(4): 551-560.
- [14] Paul M, Gupta E, Jain P, et al. Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Lab Physicians*, 2018, 10(1): 38-43.
- [15] Roblin X, Pillet S, Oussalah A, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(11): 2001-2008.
- [16] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 384-413.
- [17] Mccurdy JD, Jones A, Enders FT, et al. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(1): 131-137, e7.
- [18] Shukla T, Singh S, Tandon P, et al. Corticosteroids and Thiopurines, But Not Tumor Necrosis Factor Antagonists, are Associated With Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(5): 394-401.
- [19] 王阳, 江学良, 郭玉婷, 等. 英夫利西单抗治疗溃疡性结肠炎的有效性及安全性[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(1): 50-52.
- [20] Pillet S, Jarlot C, Courault M, et al. Infliximab Does Not Worsen Outcomes During Flare-ups Associated with Cytomegalovirus Infection in Patients with Ulcerative Colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(7): 1580-1586.
- [21] Matsumura K, Nakase H, Kosugi I, et al. Establishment of a novel mouse model of ulcerative colitis with concomitant cytomegalovirus infection; in vivo identification of cytomegalovirus persistent infected cells[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(9): 1951-1963.
- [22] Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(12): 1437-1444.
- [23] Bonfanti E, Bracco C, Biancheri P, et al. Fever During Anti-integrin Therapy: New Immunodeficiency[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2020, 7(3): 1288.
- [24] Rawa-Gołębiewska A, Lenarcik M, Zagorowicz E. Resolution of CMV Infection in the Bowel on Vedolizumab Therapy[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(9): 1234-1235.
- [25] Hommel C, Pillet S, Rahier JF. Comment on: 'Resolution of CMV Infection in the Bowel on Vedolizumab Therapy'[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1): 148-149.
- [26] Zeissig S, Rosati E, Dowds CM, et al. Vedolizumab is associated with changes in innate rather than adaptive immunity in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2019, 68(1): 25-39.
- [27] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13): 1201-1214.
- [28] Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(6): 879-913.

(收稿日期:2023-05-16)

(本文编辑:高婷)