

# 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)

中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组

我国自1956年开始认识IBD之后,相继于1978年、1993年、2001年、2007年和2012年分别制定了中国IBD诊断和治疗的共识意见,这些共识意见的颁布和推广极大地规范了我国IBD的临床诊治行为并提高了治疗水平。我国流行病学资料显示黑龙江省大庆市IBD的标化发病率为1.77/10万,广东省中山市的IBD标化发病率为3.14/10万<sup>[1-2]</sup>,不难看出IBD在我国仍属少见病,但近20余年来其就诊人数呈快速上升趋势<sup>[3]</sup>。同时随着对IBD认识的加深,我国临床和基础研究更趋标准化和规范化,因而可用于制定共识指南的中国疾病人群数据也越来越多。鉴于此,IBD学组在借鉴国外最新共识的基础上,结合本国研究成果和实际情况,对我国2012年IBD诊断和治疗共识意见进行了修订<sup>[4-8]</sup>。力求使新的共识意见更能反映当前进展,内容更为深入、全面,更具临床指导价值。

本共识主要是针对成人IBD的诊治意见,关于机会性感染、生物制剂方面的问题已经在2017年发布了相关的共识意见<sup>[9-10]</sup>。

采用国际通用的Delphi程序进行本次共识修订<sup>[11]</sup>。具体步骤如下:(1)IBD专家分为4个工作组,每组组长进行文献检索、筛选、评价,确定共识意见中要修改解决的问题(patients-intervention-comparison-outcome, PICO);(2)各工作组成员通过网络或会议进行讨论;(3)IBD学组全体委员在会议上针对每个工作组提出的PICO问题进行讨论,之后23位教授通过面对面计票器投票,21位教授通过电子邮件投票;(4)由4个工作组组长分别撰写各自负责部分的全文,由总负责人进行汇编,由病理学和影像学方面的专家审阅相关辅助检查部分,并请循证医学领域专家审阅方法学部分后定稿,达成本共识意见。本共识中投票意见的推荐等级分为3级指标(A级、B级、C级),达到A级和B级指标的意见加入共识中,C级指标放弃,具体评分指标和推荐指标见表1和表2。

本共识意见分为4部分,UC诊断、CD诊断、UC治疗、CD治疗,兹将全文发表如下。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.005

基金项目:卫生部行业专项基金(201002020);国家支撑项目基金(2015BA13B07);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-12M-3-001)

通信作者:钱家鸣,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科,Email: qianjiaming1957@126.com;吴开春:空军军医大学(第四军医大学)西京医院消化内科,Email: kaicwu@fmmu.edu.cn

本文首次发表在《中华消化杂志》,2018,38(5):292-311。

表1 推荐等级评分指标标准

评分指标	标准
a	完全赞同(必不可少,最起码的要求)
b	部分赞成,推荐(应该做到,但未达到必不可少的高度)
c	视情况而定
d	不赞成(删去,不合理、不必要、不合国情、不可操作、不可评估、不必放在本共识意见中)

表2 推荐等级标准

推荐指标	标准
A级	3/4及以上投票完全赞同(a)
B级	3/4及以上投票完全或部分赞同(a+b)
C级	未达上述指标删去

## 第一部分 IBD 诊断

### UC

#### 一、诊断标准

UC缺乏诊断的金标准,主要结合临床、实验室检查、影像学检查、内镜检查和组织病理学表现进行综合分析,在排除感染性和其他非感染性结肠炎的基础上进行诊断<sup>[12]</sup>。若诊断存疑,应在一定时间(一般是6个月)后进行内镜及病理组织学复查。

#### (一)临床表现

UC最常发生于青壮年期,根据我国资料统计,发病高峰年龄为20~49岁,性别差异不明显(男女比约为1.0:1~1.3:1)<sup>[3,13]</sup>。临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛,里急后重和不同程度的全身症状,病程多在4~6周以上。可有皮肤、黏膜、关节、眼、肝胆等肠外表现。黏液脓血便是UC最常见的症状。不超过6周病程的腹泻需要与多数感染性肠炎相鉴别<sup>[4]</sup>。

#### (二)结肠镜检查

结肠镜检查并黏膜活组织检查(以下简称活检)是UC诊断的主要依据。结肠镜下UC病变多从直肠开始,呈连续性、弥漫性分布。轻度炎症反应的内镜特征为红斑、黏膜充血和血管纹理消失;中度炎症反应的内镜特征为血管形态消失、出血黏附在黏膜表面、糜烂,常伴有粗糙呈颗粒状的外观及黏膜脆性增加(接触性出血);重度炎症反应内镜下则表现为黏膜自发性出血及溃疡。缓解期可见正常黏膜表现,部分患者可有假性息肉形成,或瘢痕样改变。对于病程较长的患者,黏膜萎缩可导致结肠袋形态消失、肠腔狭窄,以及炎(假)性息肉<sup>[14]</sup>。伴巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染的UC

患者内镜下可见不规则、深凿样或纵行溃疡,部分伴大片状黏膜缺失<sup>[15]</sup>。

内镜下黏膜染色技术能提高内镜对黏膜病变的识别能力,结合放大内镜技术通过对黏膜微细结构的观察和病变特征的判别,有助于 UC 诊断,有条件者还可以选用共聚焦内镜检查<sup>[16]</sup>。如出现了肠道狭窄,结肠镜检查时建议进行多部位活检以排除结直肠癌。如果不能获得活检标本或内镜不能通过狭窄段时,应完善 CT 结肠成像检查。

### (三)黏膜活检

建议多段、多点取材。组织学上可见以下主要改变。活动期:(1)固有膜内有弥漫性、急性、慢性炎性细胞浸润,包括中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞等,尤其是上皮细胞间有中性粒细胞浸润(即隐窝炎),乃至形成隐窝脓肿;(2)隐窝结构改变,隐窝大小、形态不规则,分支、出芽,排列紊乱,杯状细胞减少等;(3)可见黏膜表面糜烂、浅溃疡形成和肉芽组织。缓解期:(1)黏膜糜烂或溃疡愈合;(2)固有膜内中性粒细胞浸润减少或消失,慢性炎性细胞浸润减少;(3)隐窝结构改变可保留,如隐窝分支、减少或萎缩,可见帕内特细胞(Paneth cell)化生(结肠脾曲以远)。

UC 活检标本的病理诊断:活检病变符合上述活动期或缓解期改变,结合临床,可报告符合 UC 病理改变,宜注明为活动期或缓解期。如有隐窝上皮异型增生(上皮内瘤变)或癌变,应予注明。隐窝基底部浆细胞增多被认为是 UC 最早的光学显微镜下特征,且预测价值高<sup>[17]</sup>。

组织学愈合不同于内镜下愈合。在内镜下缓解的病例,其组织学炎症反应可能仍持续存在,并且与不良结局相关,故临床中尚需关注组织学愈合<sup>[18-20]</sup>。

### (四)其他检查

无条件行结肠镜检查的单位可行钡剂灌肠检查。检查所见的主要改变:(1)黏膜粗乱和(或)颗粒样改变;(2)肠管边缘呈锯齿状或毛刺样改变,肠壁有多发性小充盈缺损;(3)肠管短缩,袋囊消失呈铅管样。

肠腔狭窄时如结肠镜无法通过,可应用钡剂灌肠检查或 CT 结肠成像检查,从而显示结肠镜检查未及部位<sup>[21]</sup>。

### (五)手术切除标本病理检查

大体和组织学改变见上述 UC 的特点。手术标本见病变局限于黏膜及黏膜下层,肌层及浆膜侧一般不受累。

诊断要点:在排除其他疾病(详见下述“三、鉴别诊断”部分)的基础上,可按下列要点诊断:(1)具有上述典型临床表现者为临床疑诊,安排进一步检查;(2)同时具备上述结肠镜和(或)放射影像学特征者,可临床拟诊;(3)如再具备上述黏膜活检和(或)手术切除标本组织病理学特征者,可以确诊;

(4)初发病例如临床表现、结肠镜检查 and 活检组织学改变不典型者,暂不确诊 UC,应予密切随访。

## 二、疾病评估

UC 诊断成立后,需全面估计病情和预后,制定治疗方案。

### (一)临床类型

可分为初发型和慢性复发型<sup>[4]</sup>。初发型指无既往病史而首次发作,该类型在鉴别诊断中应特别注意,因其亦涉及缓解后如何进行维持治疗的考虑;慢性复发型指临床缓解期再次出现症状,临床上最常见,以往曾所称之为暴发性结肠炎(fulminant colitis),因概念不统一而易造成认识的混乱,2012 年我国 IBD 共识已经建议弃用,并将其归入重度 UC 中<sup>[8]</sup>。

### (二)病变范围

推荐采用蒙特利尔分型<sup>[22]</sup>,见表 3。该分型特别有助于癌变危险性的估计和监测策略的制定,亦有助于治疗方案的选择。

表 3 溃疡性结肠炎病变范围的蒙特利尔分型

分型	分布	结肠镜下所见炎性病变更及的最大范围
E1	直肠	局限于直肠,未达乙状结肠
E2	左半结肠	累及左半结肠(脾曲以远)
E3	广泛结肠	广泛病变累及脾曲以近乃至全结肠

### (三)疾病活动性的严重程度

UC 病情分为活动期和缓解期,活动期 UC 按严重程度分为轻、中、重度。改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型标准<sup>[23]</sup>易于掌握,临床上非常实用,见表 4。改良 Mayo 评分更多用于临床研究的疗效评估[详见下述“六、疗效标准”之“(二)疗效评定”中的“2. 改良 Mayo 评分”部分]。

### (四)肠外表现和并发症

肠外表现包括关节损伤(如外周关节炎、脊柱关节炎等)、皮肤黏膜表现(如口腔溃疡、结节性红斑和坏疽性脓皮病)、眼部病变(如虹膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎等)、肝胆疾病(如脂肪肝、原发性硬化性胆管炎、胆石症等)<sup>[24]</sup>、血栓栓塞性疾病等。

并发症包括中毒性巨结肠、肠穿孔、下消化道大出血、上皮内瘤变,以及癌变<sup>[3,13,25]</sup>。

## 三、鉴别诊断

### (一)急性感染性肠炎

多见于各种细菌感染,如志贺菌、空肠弯曲杆菌、沙门菌、产气单胞菌、大肠埃希菌、耶尔森菌等。常有流行病学特

表 4 改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型

严重程度分型	排便次数(次/d)	便血	脉搏(次/min)	体温(℃)	血红蛋白	红细胞沉降率(mm/h)
轻度	< 4	轻或无	正常	正常	正常	< 20
重度	≥ 6	重	> 90	> 37.8	< 75% 的正常值	> 30

注:中度介于轻、重度之间

点(如不洁食物史或疫区接触史),急性起病常伴发热和腹痛,具有自限性(病程一般为数天至1周,不超过6周);抗菌药物治疗有效;粪便检出病原体可确诊。

#### (二)阿米巴肠病

有流行病学特征,果酱样粪便,结肠镜下见溃疡较深、边缘潜行,间以外观正常的黏膜,确诊有赖于从粪便或组织中找到病原体,非流行区患者血清阿米巴抗体阳性有助于诊断。高度疑似病例采用抗阿米巴治疗有效。

#### (三)肠道血吸虫病

有疫水接触史,常有肝脾大。确诊有赖于粪便检查见血吸虫卵或孵化毛蚴阳性。急性期结肠镜下可见直肠、乙状结肠黏膜有黄褐色颗粒,活检黏膜压片或组织病理学检查见血吸虫卵。免疫学检查有助于鉴别。

#### (四)其他

肠结核、真菌性肠炎、抗菌药物相关性肠炎(包括假膜性肠炎)、缺血性结肠炎、放射性肠炎、嗜酸粒细胞性肠炎、过敏性紫癜、胶原性结肠炎、肠白塞病、结肠息肉病、结肠憩室炎和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染合并的结肠病变应与UC鉴别。还需注意结肠镜检查发现的直肠轻度炎症反应改变,如不符合UC的其他诊断要点,常为非特异性,应认真寻找病因,观察病情变化。

(五)UC合并难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*, *C. diff*)或CMV感染

重度UC或在免疫抑制剂维持治疗病情处于缓解期的患者出现难以解释的症状恶化时,应考虑到合并*C. diff*或CMV感染的可能。确诊*C. diff*感染可行粪便毒素试验(酶联免疫测定毒素A和毒素B)、核苷酸PCR、谷氨酸脱氢酶抗原检测等<sup>[26]</sup>。确诊CMV结肠炎可予结肠镜下黏膜活检行HE染色找巨细胞包涵体、免疫组织化学染色和CMV DNA实时荧光定量PCR。特征性的内镜下表现和外周血CMV DNA实时荧光定量PCR > 1200 拷贝/ml时,临床上要高度警惕CMV结肠炎。具体详见《炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见》<sup>[9]</sup>。

#### (六)UC与CD鉴别

详见CD“三、鉴别诊断”部分。

#### 四、诊断步骤

##### (一)病史和体格检查

详细的病史询问应包括从首发症状开始的各项细节,特别注意腹泻和便血的病程;近期旅游史、用药史(特别是NSAID和抗菌药物)、阑尾手术切除史、吸烟、家族史<sup>[27]</sup>;口、皮肤、关节、眼等肠外表现和肛周情况。体格检查应特别注意患者一般状况和营养状态,并进行细致的腹部、肛周、会阴检查和直肠指检。

##### (二)常规实验室检查

强调粪便常规检查和培养不少于3次。根据流行病学特点,进行排除阿米巴肠病、血吸虫病等的相关检查。常规检查包括血常规、血清白蛋白、电解质、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)等。有条件的单位可行粪便钙卫蛋白和血清乳铁蛋白等检查作为辅助指标<sup>[28]</sup>。

##### (三)结肠镜检查(应进入末端回肠)并活检

结肠镜检查并活检是建立诊断的关键。结肠镜检查遇肠腔狭窄,镜端无法通过时,可应用钡剂灌肠检查、肠道超声检查、CT结肠成像检查显示结肠镜检查未及部位。

##### (四)下列情况考虑行小肠检查<sup>[4]</sup>

病变不累及直肠(未经药物治疗者)、倒灌性回肠炎(盲肠至回肠末端的连续性炎症反应),以及其他难以与CD鉴别的情况。小肠检查方法详见CD诊断部分。左半结肠炎伴阑尾开口炎症反应改变或盲肠红斑改变在UC中常见,部分患者无需进一步行小肠检查<sup>[4]</sup>。小肠影像学检查包括全消化道钡餐、计算机断层扫描小肠成像(computer tomography enterography, CTE)、磁共振小肠成像(magnetic resonance imaging enterography, MRE)、胶囊内镜、肠道超声检查等,上述检查不推荐常规使用。对于有诊断困难者(直肠赦免、症状不典型、倒灌性回肠炎),应在回结肠镜检查的基础上考虑加做小肠检查。

##### (五)重度活动期UC患者检查的特殊性

以常规腹部X线平片了解结肠情况。缓行全结肠镜检查,以策安全。但为诊断和鉴别诊断,可行不做常规肠道准备的直肠、乙状结肠有限检查和活检,操作应轻柔,少注气。为了解有无合并*C. diff*和(或)CMV感染,行有关检查[(详见“三、鉴别诊断”中的“(五)UC合并*C. diff*或CMV感染”部分或《炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见》<sup>[9]</sup>]。

#### 五、诊断举例

UC(慢性复发型、左半结肠、活动期、中度)。

#### 六、疗效标准

结合临床症状和内镜检查作为疗效判断标准。

##### (一)缓解的定义

完全缓解是指完全无症状(排便次数正常且无血便和里急后重)伴内镜复查见黏膜愈合(肠黏膜正常或无活动性炎症反应)。关于UC患者黏膜愈合的定义,目前尚未达成共识<sup>[29,31]</sup>。

##### (二)疗效评定

1. 临床疗效评定:适用于临床工作,但因无量化标准,不适用于科研。(1)缓解:临床症状消失,结肠镜复查见黏膜大致正常或无活动性炎症反应。(2)有效:临床症状基本消失,结肠镜复查见黏膜轻度炎症反应。(3)无效:临床症状、结肠镜复查均无改善。

2. 改良 Mayo 评分<sup>[29]</sup>:适用于科研,亦可用于临床,见表5。

##### (三)复发的定义

自然或经药物治疗进入缓解期后,UC症状再发,最常见的是便血,腹泻亦多见。可通过结肠镜检查证实。临床研究应选取某一评分系统进行定义。

1. 复发的类型:复发可分为偶发(发作≤1次/年)、频发(发作2次/年)和持续型(UC症状持续活动,不能缓解)。

2. 早期复发:经治疗达到缓解期开始计算至复发的时间 < 3个月。

表 5 评估溃疡性结肠炎活动性的改良 Mayo 评分系统

项目	0分	1分	2分	3分
排便次数 <sup>a</sup>	正常	比正常增加 1~2 次/d	比正常增加 3~4 次/d	比正常增加 5 次/d 或以上
便血 <sup>b</sup>	未见出血	少于半数时间出现便中混血	大部分时间内为便中混血	一直存在出血
内镜发现	正常或无活动性病变	轻度病变(红斑、血管纹理减少、轻度易脆)	中度病变(明显红斑、血管纹理缺乏、易脆、糜烂)	重度病变(自发性出血, 溃疡形成)
医师总体评价 <sup>c</sup>	正常	轻度病情	中度病情	重度病情

注:<sup>a</sup>每位受试者作为自身对照,从而评价排便次数的异常程度;<sup>b</sup>每日出血评分代表 1 d 中最严重的出血情况;<sup>c</sup>医师总体评价包括 3 项标准,受试者对于腹部不适的回顾、总体幸福感和其他表现,如体格检查发现和受试者表现状态;评分 $\leq 2$ 分且无单个分项评分 $> 1$ 分为临床缓解;3~5 分为轻度活动;6~10 分为中度活动;11~12 分为重度活动;有效定义为评分相对于基线值的降幅 $\geq 30\%$ 以及 $\geq 3$ 分,而且便血的分项评分降幅 $\geq 1$ 分或该分项评分为 0 或 1 分<sup>[32]</sup>

(四)与糖皮质激素(以下简称激素)治疗相关的特定疗效评价

1. 激素无效:经相当于泼尼松剂量达 $0.75 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗超过 4 周,疾病仍处于活动期。

2. 激素依赖:(1)虽能维持缓解,但激素治疗 3 个月后退尼松仍不能减量至 $10 \text{ mg/d}$ ;(2)在停用激素后 3 个月内复发。

## CD

### 一、诊断标准

CD 缺乏诊断的金标准,需结合临床表现、实验室检查、内镜检查、影像学检查和组织病理学检查进行综合分析并密切随访<sup>[33]</sup>。

#### (一)临床表现

CD 最常发生于青年期,根据我国统计资料,发病高峰年龄为 18~35 岁,男性略多于女性(男女比约为 1.5:1)<sup>[34-35]</sup>。临床表现呈多样化,包括消化道表现、全身性表现、肠外表现和并发症。消化道表现主要有腹泻和腹痛,可有血便;全身性表现主要有体质量减轻、发热、食欲不振、疲劳、贫血等,青少年患者可见生长发育迟缓;肠外表现与 UC 相似(详见 UC 诊断部分);并发症常见有瘘管、腹腔脓肿、肠腔狭窄和肠梗阻、肛周病变(肛周脓肿、肛周瘘管、皮赘、肛裂等),较少见的有消化道大出血、肠穿孔,病程长者可发生癌变。

腹泻、腹痛、体质量减轻是 CD 的常见症状,如有这些症状出现,特别是年轻患者,要考虑本病的可能,如伴肠外表现和(或)肛周病变应高度疑为本病。肛周脓肿和肛周瘘管可为少部分 CD 患者的首诊表现,应予注意<sup>[36]</sup>。

#### (二)实验室检查

评估患者的炎症反应程度和营养状况等。初步的实验室检查应包括血常规、CRP、ESR、血清白蛋白等,有条件者可做粪便钙卫蛋白检测。抗酿酒酵母菌抗体(anti-saccharomyces cerevisia antibody, ASCA)或抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)不作为 CD 的常规检查项目。

#### (三)内镜检查

1. 结肠镜检查:结肠镜检查和黏膜组织活检应列为 CD 诊断的常规首选检查项目,结肠镜检查应达末段回肠。早期 CD 内镜下表现为阿弗他溃疡,随着疾病进展,溃疡可逐渐增

大加深,彼此融合形成纵行溃疡。CD 病变内镜下多为非连续改变,病变间黏膜可完全正常。其他常见内镜下表现为卵石征、肠壁增厚伴不同程度狭窄、团簇样息肉增生等。少见直肠受累和(或)瘘管开口,环周及连续的病变<sup>[37]</sup>。

必须强调的是,无论结肠镜检查结果如何(确诊 CD 或疑诊 CD),均需选择有关检查(详见下述)明确小肠和上消化道的累及情况,以便为诊断提供更多证据及进行疾病评估。

2. 小肠胶囊内镜检查(small bowel capsule endoscopy, SBCE):SBCE 对小肠黏膜异常相当敏感<sup>[38]</sup>,但对一些轻微病变的诊断缺乏特异性<sup>[39]</sup>,且有发生滞留的危险。主要适用于疑诊 CD 但结肠镜及小肠放射影像学检查阴性者<sup>[39]</sup>。SBCE 检查阴性倾向于排除 CD,阳性结果需综合分析并常需进一步检查证实。

3. 小肠镜检查:目前我国常用的是气囊辅助式小肠镜(balloon-assisted enteroscopy, BAE)。该检查可在直视下观察病变、取活检和进行内镜下治疗,但为侵入性检查,有一定的并发症发生风险。主要适用于其他检查(如 SBCE 或放射影像学)发现小肠病变或尽管上述检查阴性而临床高度怀疑小肠病变需进行确认及鉴别者,或已确诊 CD 需要 BAE 检查以指导或进行治疗者<sup>[39]</sup>。小肠镜下 CD 病变特征与结肠镜所见相同。

4. 胃镜检查:少部分 CD 病变可累及食管、胃和十二指肠,但一般很少单独累及。原则上胃镜检查应列为 CD 的常规检查项目,尤其是有上消化道症状、儿童和 IBD 类型待定(inflammatory bowel disease unclassified, IBDU)患者<sup>[40]</sup>。

#### (四)影像学检查

1. CTE/MRE:CTE 或 MRE 是迄今评估小肠炎性病变的标准影像学检查,有条件的单位应将该检查列为 CD 诊断的常规检查项目<sup>[41]</sup>。该检查可反映肠壁的炎症反应改变、病变分布的部位和范围、狭窄的存在及其可能的性质(炎性或纤维性狭窄)、肠腔外并发症,如瘘管形成、腹腔脓肿或蜂窝织炎等<sup>[42]</sup>。活动期 CD 典型的 CTE 表现为肠壁明显增厚( $> 4 \text{ mm}$ );肠黏膜明显强化伴有肠壁分层改变,黏膜内环和浆膜外环明显强化,呈“靶征”或“双晕征”;肠系膜血管增多、扩张、扭曲,呈“木梳征”;相应系膜脂肪密度增高、模糊;肠系膜淋巴结肿大等<sup>[21]</sup>。

MRE 与 CTE 对评估小肠炎性病变的精确性相似,前者

较费时,设备和技术要求较高,但无放射线暴露之虑,推荐用于监测累及小肠患者的疾病活动度<sup>[43]</sup>。

CTE 或 MRE 可更好地扩张小肠,尤其是近段小肠,可能更有利于高位 CD 病变的诊断。

肛瘘行直肠磁共振检查有助于确定肛周病变的位置和范围,了解瘘管类型及其与周围组织的解剖关系。

2. 钡剂灌肠及小肠钡剂造影:钡剂灌肠已被结肠镜检查所代替,但对于肠腔狭窄无法继续进镜者仍有诊断价值。小肠钡剂造影敏感性低,已被 CTE 或 MRE 代替,但对无条件行 CTE 检查的单位则仍是小肠病变检查的重要技术。该检查对肠狭窄的动态观察可与 CTE/MRE 互补,必要时可两种检查方法同用。X 线所见为多发性、跳跃性病变,病变处见裂隙状溃疡、卵石样改变、假息肉、肠腔狭窄、僵硬,可见瘘管。

3. 经腹肠道超声检查:可显示肠壁病变的部位和范围、肠腔狭窄、肠瘘及脓肿等<sup>[44]</sup>。CD 主要超声表现为肠壁增厚(≥4 mm);回声减低,正常肠壁层次结构模糊或消失;受累肠管僵硬,结肠袋消失;透壁炎症反应时可见周围脂肪层回声增强,即脂肪爬行征;肠壁血流信号较正常增多;内瘘、窦道、脓肿和肠腔狭窄;其他常见表现有炎性息肉、肠系膜淋巴结肿大等。超声造影对于经腹超声判断狭窄部位的炎症反应活动度有一定价值。由于超声检查方便、无创,患者接纳度好,对 CD 的初筛及治疗后疾病活动度的随访有价值,值得进一步研究。

(五)病理组织学检查<sup>[45]</sup>

1. 取材要求:黏膜病理组织学检查需多段(包括病变部位和非病变部位)、多点取材。外科标本应沿肠管的纵轴切开(肠系膜对侧缘),取材应包括淋巴结、末段回肠和阑尾。

2. 大体病理特点:(1)节段性或者局灶性病变;(2)融合的纵行线性溃疡;(3)卵石样外观,瘘管形成;(4)肠系膜脂肪包绕病灶;(5)肠壁增厚和肠腔狭窄等特征。

3. 光学显微镜下特点:外科手术切除标本诊断 CD 的光学显微镜下特点:(1)透壁性(transmural)炎;(2)聚集性炎症反应分布,透壁性淋巴细胞增生;(3)黏膜下层增厚(由于纤维化-纤维肌组织破坏和炎症反应、水肿造成);(4)裂沟(裂隙状溃疡, fissures);(5)非干酪样肉芽肿(包括淋巴结);(6)肠道神经系统的异常(黏膜下神经纤维增生和神经节炎,肌间神经纤维增生);(7)相对比较正常的上皮-黏液分泌保存(杯状细胞通常正常)。内镜下黏膜活检的诊断:局灶性的慢性炎症反应、局灶性隐窝结构异常和非干酪样肉芽肿是公认最重要的在结肠内镜活检标本上诊断 CD 的光学显微镜下特点。

4. 病理诊断:CD 的病理学诊断通常需要观察到 3 种以上特征性表现(无肉芽肿时)或观察到非干酪样肉芽肿和另一种特征性光学显微镜下表现,同时需要排除肠结核等。相比内镜下活检标本,手术切除标本可见到更多的病变,诊断价值更高。

5. 诊断要点:在排除其他疾病(见下述“三、鉴别诊断”部分)的基础上,可按下列要点诊断:(1)具备上述临床表现者

可临床疑诊,安排进一步检查;(2)同时具备上述结肠镜或小肠镜(病变局限在小肠者)特征以及影像学(CTE 或 MRE,无条件者采用小肠钡剂造影)特征者,可临床拟诊;(3)如再加上活检提示 CD 的特征性改变且能排除肠结核,可做出临床诊断;(4)如有手术切除标本(包括切除肠段及病变附近淋巴结),可根据标准做出病理确诊;(5)对无病理确诊的初诊病例随访 6~12 个月以上,根据对治疗的反应及病情变化判断,对于符合 CD 自然病程者可做出临床确诊<sup>[35]</sup>。如与肠结核混淆不清但倾向于肠结核者,应按肠结核进行诊断性治疗 8~12 周,再行鉴别。

世界卫生组织曾提出 6 个诊断要点的 CD 诊断标准,该标准最近再次被世界胃肠组织(World Gastroenterology Organization, WGO)推荐<sup>[46]</sup>,可供参考,见表 6。

表 6 世界卫生组织推荐的克罗恩病诊断标准

项目	临床表现	放射影像学检查	内镜检查	活组织检查	手术标本
①非连续性或节段性改变	-	阳性	阳性	-	阳性
②卵石样外观或纵行溃疡	-	阳性	阳性	-	阳性
③全壁性炎症反应改变	阳性	阳性	-	阳性	阳性
④非干酪性肉芽肿	-	-	-	阳性	阳性
⑤裂沟、瘘管	阳性	阳性	-	-	阳性
⑥肛周病变	阳性	-	-	-	-

注:具有①、②、③者为疑诊;再加上④、⑤、⑥3者之一可确诊;具备第④项者,只要加上①、②、③者之2项亦可确诊,“-”代表无此项表现

二、疾病评估

CD 诊断成立后,需要进行全面的疾病病情和预后的评估并制订治疗方案。

(一)临床类型

推荐按蒙特利尔 CD 表型分类法进行分型<sup>[22]</sup>,见表 7。

表 7 克罗恩病的蒙特利尔分型

项目	标准	备注
确诊年龄(A)		
A1	≤16 岁	-
A2	17~40 岁	-
A3	>40 岁	-
病变部位(L)		
L1	回肠末段	L1+L4 <sup>b</sup>
L2	结肠	L2+L4 <sup>b</sup>
L3	回结肠	L3+L4 <sup>b</sup>
L4	上消化道	-
疾病行为(B)		
B1 <sup>a</sup>	非狭窄非穿透	B1p <sup>c</sup>
B2	狭窄	B2p <sup>c</sup>
B3	穿透	B3p <sup>c</sup>

注:<sup>a</sup>随着时间推移,B1 可发展为 B2 或 B3;<sup>b</sup>L4 可与 L1、L2、L3 同时存在;<sup>c</sup>p 为肛周病变,可与 B1、B2、B3 同时存在;“-”为无此项

(二)疾病活动性的严重程度

临床上用克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评估疾病活动性的严重程度并进行疗效评价。Harvey 和 Bradshaw<sup>[47]</sup>的简化 CDAI 算法较为简便,见表 8。Best 等<sup>[48]</sup>的 CDAI 算法被广泛应用于临床和科研,见表 9。

表 8 简化克罗恩病活动指数算法

项目	0分	1分	2分	3分	4分
一般情况	良好	稍差	差	不良	极差
腹痛	无	轻	中	重	-
腹部包块	无	可疑	确定	伴触痛	-
腹泻	稀便每日 1 次记 1 分				
伴随疾病*	每种症状记 1 分				

注:“-”为无此项; \*伴随疾病包括关节炎、虹膜炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、阿弗他溃疡、裂沟、新瘻管和脓肿等; ≤4 分为缓解期, 5~7 分为轻度活动期, 8~16 分为中度活动期, >16 分为重度活动期

表 9 Best 克罗恩病活动指数算法

变量	权重
稀便次数(1周)	2
腹痛程度(1周总评,0~3分)	5
一般情况(1周总评,0~4分)	7
肠外表现与并发症(1项1分)	20
阿片类止泻药(0,1分)	30
腹部包块(可疑2分,肯定5分)	10
血细胞比容降低值(正常*:男0.40,女0.37)	6
100 × (1-体质量/标准体质量)	1

注: \*血细胞比容正常值按国人标准; 总分为各项分值之和; 克罗恩病活动指数 <150 分为缓解期, ≥150 分为活动期, 其中 150~220 分为轻度, 221~450 分为中度, >450 分为重度

内镜下病变的严重程度及炎性标志物如血清 CRP 水平,亦是疾病活动性评估的重要参考指标<sup>[49]</sup>。内镜下病变的严重程度可以通过溃疡的深浅、大小、范围和伴随狭窄情况来评估。精确的评估则采用计分法,如克罗恩病内镜严重程度指数(Crohn's disease endoscopic index of severity, CDEIS)<sup>[50]</sup>或克罗恩病简化内镜评分(simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD)<sup>[51]</sup>,由于耗时,主要用于科研。高水平血清 CRP 提示疾病活动(要除外合并病原体感染),是指导治疗及疗效随访的重要指标<sup>[52]</sup>。

(三)肠外表现和并发症:详见“一、诊断标准”中的“(一)临床表现”部分。

三、鉴别诊断

与 CD 鉴别最困难的疾病是肠结核(附件 1)。肠白塞病系统表现不典型者鉴别亦会相当困难。其他需要鉴别的疾病还有感染性肠炎(如 HIV 相关肠炎、血吸虫病、阿米巴病、耶尔森菌感染、空肠弯曲菌感染、C.diff 感染、CMV 感染等)、缺血性结肠炎、放射性肠炎、药物性(如 NSAID)肠病、嗜酸粒细胞性肠炎、以肠道病变为突出表现的多种风湿性疾病

(如系统性红斑狼疮、原发性血管炎等)、肠道恶性淋巴瘤、憩室炎、转流性肠炎等。

UC 与 CD 鉴别:根据临床表现、内镜和病理组织学特征不难鉴别,见表 10。血清学标志物 ASCA 和 ANCA 的鉴别诊断价值在我国尚未达成共识<sup>[53-54]</sup>。对患有结肠 IBD 一时难以区分 UC 与 CD 者,即仅有结肠病变,但内镜及活检缺乏 UC 或 CD 的特征,临床可诊断为 IBDU。而未定型结肠炎(indeterminate colitis, IC)是指结肠切除术后病理检查仍然无法区分 UC 和 CD 者<sup>[22]</sup>。

表 10 溃疡性结肠炎和克罗恩病的鉴别

项目	溃疡性结肠炎	克罗恩病
症状	脓血便多见	有腹泻但脓血便较少见
病变分布	病变连续	呈节段性
直肠受累	绝大多数受累	少见
肠腔狭窄	少见,中心性	多见,偏心性
内镜表现	溃疡浅,黏膜弥漫性充血 水肿、颗粒状,脆性增加	纵行溃疡、卵石样外观,病变 间黏膜外观正常(非弥漫性)
活组织检查	固有膜全层弥漫性炎症反 应、隐窝脓肿、隐窝结构 明显异常、杯状细胞减少	裂隙状溃疡、非干酪性肉芽 肿、黏膜下层淋巴细胞聚集

四、诊断步骤

(一)病史和体格检查

详细的病史询问应包括从首发症状开始的各项细节,还要注意既往结核病史、近期旅游史、食物不耐受、用药史(特别是 NSAID)、阑尾手术切除史、吸烟、家族史、口腔、皮肤、关节、眼等肠外表现及肛周情况。体格检查特别注意一般状况及营养状态、细致的腹部检查、肛周和会阴检查和直肠指检,常规测体质量并计算 BMI,儿童应注意生长发育情况。

(二)常规实验室检查

除了诊断中所提及的初步检查项目外,部分腹泻患者推荐 C.diff 检测。对于拟行激素、免疫抑制剂或生物制剂治疗的患者,需要常规筛查病毒性乙型肝炎和结核分枝杆菌感染等指标。

(三)内镜及影像学检查

结肠镜检查(应进入末段回肠)并活检是建立诊断的第 1 步。无论结肠镜检查结果如何(确诊 CD 或疑诊 CD),均需选择有关检查明确小肠和上消化道的累及情况<sup>[6]</sup>。因此,应常规行 CTE 或 MRE 检查或小肠钡剂造影和胃镜检查。疑诊 CD 但结肠镜及小肠放射影像学检查阴性者行胶囊内镜检查。发现病变局限在小肠的疑为 CD 者行气囊辅助小肠镜检查。有肛周瘻管行直肠 MRI 检查(必要时结合超声内镜或经皮肛周超声检查<sup>[55]</sup>)。腹部超声检查可作为疑有腹腔脓肿、炎性包块或瘻管的初筛检查。

(四)排除肠结核相关检查

胸部 X 线片、结核菌素试验(purified protein derivative, PPD),有条件者行干扰素 γ 释放试验(interferon-gamma release assays, IGRA),如 T 细胞酶联免疫斑点试验(T cell

enzyme-linked immune-spot assay)<sup>[56]</sup>。

五、诊断举例

CD(回结肠型、狭窄型+肛瘘、活动期、中度)

六、疗效标准

(一)与药物治疗相关的疗效评价<sup>[6]</sup>

将 CDAI 作为疗效判断的标准。

1. 疾病活动: CDAI ≥ 150 分作为疾病活动期。

2. 临床缓解: CDAI < 150 分作为临床缓解的标准。缓解期停用激素称为撤离激素的临床缓解。

3. 有效: CDAI 下降 ≥ 100 分(亦有以 ≥ 70 分为标准)。

4. 复发: 经药物治疗进入缓解期后, CD 相关临床症状再次出现, 并有实验室炎症反应指标、内镜检查和影像学检查的疾病活动证据。如果进行临床研究, 建议以 CDAI > 150 分且较前升高 100 分(亦有以升高 70 分)为标准<sup>[57]</sup>。

早期复发和复发类型的定义: 与对 UC 患者的评定相同, 详见 UC 诊断“六、疗效标准”部分。

(二)与激素治疗相关的特定疗效评价

激素无效和激素依赖的定义: 与对 UC 患者的评定相同, 详见 UC 诊断“六、疗效标准”部分。

(三)与手术相关的疗效评价

1. 术后复发: 手术切除后再次出现病理损伤。

2. 形态学复发(morphologic recurrence): 在手术完全切除了明显病变后, 通过内镜、影像学技术或者外科手术手段发现肠道的新病变, 但患者无明显临床症状。吻合口和回肠新末端处内镜下复发评估通常采用 Rutgeerts 评分<sup>[58]</sup>: 0 级, 没有病损; 1 级, 小于 5 个阿弗他溃疡; 2 级, 超过 5 个阿弗他溃疡, 在各个病损之间仍有正常黏膜, 或节段性大病损, 或病损局限于回肠-结肠吻合口处 (< 1cm); 3 级, 弥漫性阿弗他回肠炎伴弥漫性黏膜炎症反应; 4 级, 弥漫性黏膜炎症反应并大溃疡、结节及(或)狭窄。充血和水肿不能单独作为术后复发的表现。

3. 临床复发: 在手术完全切除了明显病变后, CD 症状复

发伴内镜下复发。

(四)黏膜愈合(mucosal healing)

近年研究提出黏膜愈合是 CD 药物疗效的客观指标, 黏膜愈合与 CD 的临床复发率以及手术率的减少相关<sup>[59]</sup>。目前, 黏膜愈合尚无公认的内镜标准, 多数研究以溃疡消失为标准<sup>[58]</sup>, 也有以 CDEIS 评分为标准<sup>[60]</sup>。

第二部分 IBD 治疗

IBD 治疗目标: 诱导并维持临床缓解以及黏膜愈合, 防治并发症, 改善患者生命质量, 加强对患者的长期管理<sup>[61-62]</sup>。

UC

一、活动期的治疗

治疗方案的选择建立在对病情进行全面评估的基础上。主要根据病情活动性的严重程度、病变累及的范围和疾病类型<sup>[4]</sup>(复发频率、既往对治疗药物的反应、肠外表现等)制订治疗方案。治疗过程中应根据患者对治疗的反应以及对药物的耐受情况随时调整治疗方案。决定治疗方案前应向患者详细解释方案的效益和风险, 在与患者充分交流并获得同意后实施。

(一)轻度 UC

1. 氨基水杨酸制剂: 是治疗轻度 UC 的主要药物。包括传统的柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)和其他不同类型的 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)制剂。SASP 疗效与其他 5-ASA 制剂相似, 但不良反应远较 5-ASA 制剂多见。目前尚缺乏证据显示不同类型 5-ASA 制剂的疗效有差异。每天 1 次顿服美沙拉嗪与分次服用等效<sup>[63-64]</sup>, 见表 11。

2. 激素: 对氨基水杨酸制剂治疗无效者, 特别是病变较广泛者, 可改用口服全身作用激素(用法详见中度 UC 治疗)。

(二)中度 UC

1. 氨基水杨酸制剂: 仍是主要药物, 用法同前。

2. 激素: 足量氨基水杨酸制剂治疗后(一般 2 ~ 4 周)症状控制不佳者, 尤其是病变较广泛者, 应及时改用激素。按

表 11 氨基水杨酸制剂用药方案

药品名称	结构特点	释放特点	制剂	推荐剂量*
柳氮磺吡啶	5-氨基水杨酸与磺胺吡啶的偶氮化合物	结肠释放	口服: 片剂	3 ~ 4 g/d, 分次口服
5-氨基水杨酸前体药				
巴柳氮	5-氨基水杨酸与 P-氨基苯甲酰 β 丙氨酸偶氮化合物	结肠释放	口服: 片剂、胶囊剂、颗粒剂	4 ~ 6 g/d, 分次口服
奥沙拉嗪	两分子 5-氨基水杨酸的偶氮化合物	结肠释放	口服: 片剂、胶囊剂	2 ~ 4 g/d, 分次口服
5-氨基水杨酸				
美沙拉嗪	甲基丙烯酸酯控释 pH 值依赖 乙基纤维素半透膜控释时间依赖	pH 值依赖药物, 释放部位为回肠末端和结肠 纤维素膜控释时间依赖药物, 释放部位为远段空肠、回肠、结肠	口服: 颗粒剂、片剂 局部: 栓剂、灌肠剂、泡沫剂、凝胶剂	2 ~ 4 g/d, 分次口服或顿服 详见正文“二、缓解期的维持治疗”之“(二)维持治疗的药物”中的“远段结肠炎治疗”部分

注: \*以 5-氨基水杨酸含量计, 柳氮磺吡啶、巴柳氮、奥沙拉嗪 1 g 分别相当于美沙拉嗪的 0.40、0.36 和 1.00 g

泼尼松  $0.75 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (其他类型全身作用激素的剂量按相当于上述泼尼松剂量折算) 给药。达到症状缓解后开始逐渐缓慢减量至停药, 注意快速减量会导致早期复发。

3. 硫嘌呤类药物: 包括硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 和 6-巯基嘌呤 (6-mercaptopurine, 6-MP)。适用于激素无效或依赖者。欧美推荐硫唑嘌呤的目标剂量为  $1.5 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; 我国相关文献数据显示, 低剂量硫唑嘌呤 [ $(1.23 \pm 0.34) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ] 对难治性 UC 患者有较好的疗效和安全性<sup>[65]</sup>, 但这篇文献证据等级较弱。另外对激素依赖 UC 患者, 低剂量 ( $1.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 硫唑嘌呤可有效维持疾病缓解<sup>[66]</sup>。总体上我国相关文献证据等级不强, 具体剂量范围可参考 CD 治疗部分。

临床上, UC 治疗时常会将氨基水杨酸制剂与硫嘌呤类药物合用, 但氨基水杨酸制剂会增加硫嘌呤类药物骨髓抑制毒性<sup>[67]</sup>, 应特别注意。关于硫嘌呤类药物的使用详见 CD 治疗部分。

4. 沙利度胺: 适用于难治性 UC 治疗, 但由于国内外均为小样本临床研究<sup>[68-70]</sup>, 故不作为首选治疗药物。具体剂量和用药参见 CD 治疗部分<sup>[69-70]</sup>。

5. 英夫利西单抗克隆抗体 (infliximab, IFX): 当激素和上述免疫抑制剂治疗无效或激素依赖或不能耐受上述药物治疗时, 可考虑 IFX 治疗。国外研究已肯定其疗效<sup>[32]</sup>, 我国 IFX III 期临床试验也肯定其对中重度 UC 的疗效, 其 8 周临床应答率为 64%, 黏膜愈合率为 34%<sup>[71]</sup>。关于 IFX 的使用详见 CD 治疗部分。

6. 选择性白细胞吸附疗法: 其主要机制是减低活化或升高的粒细胞和单核细胞。我国多中心初步研究显示其治疗轻中度 UC 有一定疗效<sup>[72]</sup>。对于轻中度 UC 患者, 特别是合并机会性感染者可考虑应用。

远段结肠炎的治疗: 对病变局限在直肠或直肠乙状结肠者, 强调局部用药 (病变局限在直肠用栓剂, 局限在直肠乙状结肠用灌肠剂), 口服与局部用药联合应用疗效更佳<sup>[73]</sup>。轻度远段结肠炎可视情况单独局部用药或口服和局部联合用药; 中度远段结肠炎应口服和局部联合用药; 对病变广泛者口服和局部联合用药亦可提高疗效<sup>[74]</sup>。局部用药有美沙拉嗪栓剂  $0.5 \sim 1.0 \text{ g/次}$ ,  $1 \sim 2 \text{ 次/d}$ ; 美沙拉嗪灌肠剂  $1 \sim 2 \text{ g/次}$ ,  $1 \sim 2 \text{ 次/d}$ 。激素如氢化泼尼松琥珀酸钠盐 (禁用石炭酸制剂) 每晚  $100 \sim 200 \text{ mg}$ ; 布地奈德泡沫剂  $2 \text{ mg/次}$ ,  $1 \sim 2 \text{ 次/d}$ , 适用于病变局限在直肠者, 布地奈德的全身不良反应少。不少中药灌肠剂如锡类散亦有效, 可试用。

难治性 (refractory proctitis) 直肠炎<sup>[5]</sup>: 其产生原因有以下几种: (1) 患者依从性不佳; (2) 药物黏膜浓度不足; (3) 局部并发症认识不足 (感染等); (4) 诊断有误 (IBS、CD、黏膜脱垂、肿瘤等); (5) 常规治疗疗效欠佳。需要全面评估患者诊断、患者用药依从性和药物充分性。必要时可考虑全身激素、免疫抑制剂和 (或) 生物制剂治疗。

### (三) 重度 UC

病情重、发展快, 处理不当会危及生命。应收治入院, 予

积极治疗<sup>[75]</sup>。

1. 一般治疗: (1) 补液、补充电解质, 防治水电解质、酸碱平衡紊乱, 特别是注意补钾。便血多、血红蛋白过低者适当输红细胞。病情严重者暂禁食, 予胃肠外营养。(2) 粪便和外周血检查是否合并 *C.diff* 或 CMV 感染, 粪便培养排除肠道细菌感染 (详见 UC “三、鉴别诊断” 部分)。如有则进行相应处理。(3) 注意禁用止泻剂、抗胆碱能药物、阿片类制剂、NSAID 等, 以避免诱发结肠扩张。(4) 对中毒症状明显者可考虑静脉使用广谱抗菌药物。

2. 静脉用糖皮质激素: 为首选治疗。甲泼尼龙  $40 \sim 60 \text{ mg/d}$ , 或氢化泼尼松  $300 \sim 400 \text{ mg/d}$ , 剂量加大不会增加疗效, 但剂量不足会降低疗效<sup>[76-77]</sup>。

3. 需要转换治疗的判断与转换治疗方案的选择<sup>[75]</sup>: 在静脉使用足量激素治疗 3 d 仍然无效时, 应转换治疗方案。所谓 “无效” 除观察排便频率和血便量外, 宜参考全身状况、腹部体格检查、血清炎症反应指标进行判断。判断的时间点定为 “约 3 d” 是欧洲克罗恩病和结肠炎组织 (European Crohn's and Colitis Organization, ECCO) 和亚太共识的推荐<sup>[5, 12]</sup>, 亦宜视病情严重程度和恶化倾向, 亦可适当延迟 (如 7 d)。但应牢记, 不恰当的拖延势必大大增加手术风险。转换治疗方案有两大选择, 一是转换药物的治疗, 如转换药物治疗 4 ~ 7 d 无效者, 应及时转手术治疗; 二是立即手术治疗。(1) 环孢素 (cyclosporine, CsA):  $2 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  静脉滴注。该药起效快, 短期有效率可达  $60\% \sim 80\%$ <sup>[78-79]</sup>, 我国前瞻性随机对照临床研究显示  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  和  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量下临床疗效相似。使用该药期间需定期监测血药浓度, 严密监测不良反应。有效者待症状缓解, 改为继续口服使用一段时间 (不超过 6 个月), 逐渐过渡到硫嘌呤类药物维持治疗。研究显示, 以往服用过硫嘌呤类药物者应用环孢素的短期和长期疗效显著差于未使用过硫嘌呤类药物者<sup>[75]</sup>。(2) 他克莫司: 作用机制与环孢素类似, 也属于钙调磷酸酶抑制剂。研究显示, 他克莫司治疗重度 UC 的短期疗效基本与环孢素相同<sup>[80]</sup>, 其治疗的 UC 患者 44 个月的远期无结肠切除率累计为 57%。(3) IFX: 是重度 UC 患者较为有效的挽救治疗措施<sup>[81-82]</sup>。有研究显示, CRP 水平增高、低血清白蛋白等是 IFX 临床应答差的预测指标<sup>[5]</sup>。(4) 手术治疗: 在转换治疗前应 与外科医师和患者密切沟通, 以权衡先予 “转换” 治疗或立即手术治疗的利弊, 视具体情况决定。对中毒性巨结肠患者一般宜早期实施手术。

4. 血栓预防和治疗: 研究显示中国 IBD 患者静脉血栓发生率为  $41.45/10 \text{ 万}$ <sup>[83]</sup>, 大量文献显示重度 UC 患者活动期时血栓形成风险增加<sup>[84-85]</sup>, 故建议可考虑预防性应用低分子肝素降低血栓形成风险。

5. 合并机会性感染的治疗: 重度 UC 患者特别是发生激素无效时要警惕机会性感染, 一旦合并 *C.diff* 感染和 CMV 结肠炎, 应给予积极的药物治疗, 治疗 *C.diff* 感染的药物有甲硝唑和万古霉素等。治疗 CMV 结肠炎的药物有更昔洛韦和膦甲酸钠等。具体见《炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见》<sup>[9]</sup>。



## 二、缓解期的维持治疗

UC 维持治疗的目标是维持临床和内镜的无激素缓解。

### (一)需要维持治疗的对象

除轻度初发病例、很少复发且复发时为轻度易于控制者外,均应接受维持治疗<sup>[77,86]</sup>。

### (二)维持治疗的药物

激素不能作为维持治疗药物。维持治疗药物的选择视诱导缓解时用药情况而定。

1. 氨基水杨酸制剂:由氨基水杨酸制剂或激素诱导缓解后以氨基水杨酸制剂维持,用原诱导缓解剂量的全量或半量<sup>[87]</sup>,如用 SASP 维持,剂量一般为 2~3 g/d,并应补充叶酸。远段结肠炎以美沙拉嗪局部用药为主(直肠炎用栓剂,每晚 1 次;直肠乙状结肠炎用灌肠剂,隔天至数天 1 次),联合口服氨基水杨酸制剂效果更好<sup>[88-89]</sup>。

2. 硫嘌呤类药物:用于激素依赖者、氨基水杨酸制剂无效或不耐受者<sup>[90]</sup>、环孢素或他克莫司有效者。剂量与诱导缓解时相同。

3. IFX:以 IFX 诱导缓解后继续 IFX 维持,用法参考 CD 治疗。

4. 其他:肠道益生菌和中药治疗维持缓解的作用尚待进一步研究。

### (三)维持治疗的疗程

氨基水杨酸制剂维持治疗的疗程为 3~5 年或长期维持。对硫嘌呤类药物和 IFX 维持治疗的疗程未达成共识,视患者具体情况而定。

## 三、外科手术治疗

### (一)绝对指征

大出血、穿孔、癌变,以及高度疑为癌变。

### (二)相对指征

1. 积极内科治疗无效的重度 UC(见上述重度 UC 治疗),合并中毒性巨结肠内科治疗无效者宜更早行外科干预。

2. 内科治疗疗效不佳和(或)药物不良反应已严重影响生命质量者,可考虑外科手术。

## 四、癌变监测<sup>[4]</sup>

### (一)监测时间

起病 8~10 年的所有 UC 患者均应行 1 次结肠镜检查,以确定当前病变的范围。如为蒙特利尔分型 E3 型,则此后隔年结肠镜复查,20 年后每年行结肠镜复查;如为 E2 型,则从起病 15 年开始隔年行结肠镜复查;如为 E1 型,无需结肠镜监测。合并原发性硬化性胆管炎者,从该诊断确立开始每年行结肠镜复查。

### (二)肠黏膜活检

多部位、多点活检,以及怀疑病变部位取活检。色素内镜有助识别病变,指导活检。放大内镜、共聚焦内镜等可进一步提高活检的针对性和准确性。

### (三)病变的处理

癌变、平坦黏膜上的高度异型增生应行全结肠切除;平坦黏膜上的低度异型增生可行全结肠切除,或 3~6 个月后

随访,如仍为同样改变亦应行全结肠切除;隆起型肿块上发现异型增生而不伴有周围平坦黏膜上的异型增生,可予内镜下肿块摘除,之后密切随访,如无法行内镜下摘除则行全结肠切除。

## CD

### 一、活动期的治疗

治疗方案的选择建立在对病情进行全面评估的基础上。开始治疗前应认真检查有无全身或局部感染,特别是使用全身作用激素、免疫抑制剂或生物制剂者。治疗过程中应根据对治疗的反应和对药物的耐受情况随时调整治疗方案。决定治疗方案前应向患者详细解释方案的效益和风险,在与患者充分交流并取得合作之后实施。

#### (一)一般治疗

1. 必须要求患者戒烟;继续吸烟会明显降低药物疗效,增加手术率和术后复发率<sup>[91]</sup>。

2. 营养支持:CD 患者营养不良常见,注意监测患者的体质量和 BMI,铁、钙和维生素(特别是维生素 D、维生素 B<sub>12</sub>)等物质的缺乏,并做相应处理。对重症患者可予营养支持治疗,首选肠内营养,不足时辅以肠外营养<sup>[92]</sup>。

#### (二)药物治疗方案的选择

1. 根据疾病活动严重程度以及对治疗的反应选择治疗方案:

(1)轻度活动期 CD 的治疗:原则是控制或减轻症状,尽量减少治疗药物对患者造成的损伤<sup>[93]</sup>。氨基水杨酸制剂适用于结肠型、回肠型和回结肠型<sup>[94]</sup>,应用美沙拉嗪并需及时评估疗效<sup>[95-96]</sup>。病变局限在回肠末端、回盲部或升结肠者,布地奈德疗效优于美沙拉嗪<sup>[97-98]</sup>。对上述治疗无效的轻度活动期 CD 患者视为中度活动期 CD,按中度活动期 CD 处理。

(2)中度活动期 CD 的治疗:激素是最常用的治疗药物<sup>[99-100]</sup>。病变局限于回盲部者,为减少全身作用激素的相关不良反应,可考虑应用布地奈德,但该药对中度活动期 CD 的疗效不如全身作用激素<sup>[101]</sup>。激素无效或激素依赖时加用硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤。研究证明,这类免疫抑制剂对诱导活动期 CD 缓解与激素有协同作用,但起效慢(硫嘌呤类药物 12~16 周后才达到最大疗效<sup>[102]</sup>),因此其作用主要是在激素诱导症状缓解后,继续维持撤离激素的缓解。

①硫嘌呤和 6-巯基嘌呤:同为硫嘌呤类药物,两药疗效相似,初始选用硫嘌呤或 6-巯基嘌呤,主要是用药习惯问题,我国医师使用硫嘌呤的经验较多<sup>[103]</sup>。使用硫嘌呤出现不良反应的患者换用 6-巯基嘌呤,部分患者可以耐受<sup>[104]</sup>。硫嘌呤类药物治疗无效或不能耐受者,可考虑换用甲氨蝶呤<sup>[105-106]</sup>。

②生物制剂:抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体用于激素和上述免疫抑制剂治疗无效或激素依赖者或不能耐受上述药物治疗者<sup>[10]</sup>,IFX 仍然是我国目前唯一批准用于 CD 治疗的生物制剂。

③沙利度胺:已有临床研究证实,沙利度胺对儿童及成人难治性 CD 有效<sup>[107-110]</sup>,可用于无条件使用抗 TNF- $\alpha$  单克隆

抗体者。其起始剂量建议 75 mg/d 或以上,值得注意的是该药治疗疗效及不良反应与剂量相关。

④其他:氨基水杨酸制剂对中度活动期 CD 疗效不明确<sup>[95]</sup>。环丙沙星和甲硝唑仅用于有合并感染者。其他免疫抑制剂、益生菌尚待进一步研究。对于有结肠远端病变者,必要时可考虑美沙拉嗪局部治疗。

(3)重度活动期 CD 的治疗:重度患者病情严重,并发症多,手术率和病死率高,应及早采取积极有效的措施处理。确定是否存在并发症,包括局部并发症如脓肿或肠梗阻,或全身并发症如机会性感染。强调通过细致检查早发现并作相应处理。

全身作用激素口服或静脉给药,剂量相当于  $0.75 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  泼尼松。对于抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,视情况可在激素无效时应用,亦可一开始就应用<sup>[10,111-112]</sup>。激素或传统治疗无效者可考虑手术治疗<sup>[112]</sup>。手术指征和手术时机的掌握应从治疗开始就与外科医师密切配合,共同商讨。综合治疗包括合并感染者予广谱抗菌药物或环丙沙星和(或)甲硝唑;视病情予输液、输血和输白蛋白。视营养状况和进食情况予肠外或肠内营养支持。

(4)特殊部位 CD 的治疗:存在广泛性小肠病变(累计长度 > 100 cm)的活动性 CD,常导致营养不良、小肠细菌过度生长、因小肠多处狭窄而多次手术造成短肠综合征等严重且复杂的情况,因此早期即应予以积极治疗,如早期应用抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体和(或)免疫抑制剂(硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤)。营养治疗应作为重要辅助手段。轻度患者可考虑全肠内营养作为一线治疗<sup>[6]</sup>。食管、胃、十二指肠 CD 可独立存在,亦可与其他部位 CD 同时存在。其治疗原则与其他部位 CD 相仿,不同的是,加用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)对改善症状有效,轻度胃十二指肠 CD 可仅予 PPI 治疗;由于该类型 CD 一般预后较差,中重度患者宜早期应用免疫抑制剂(硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤),对病情严重者早期考虑予 IFX<sup>[7]</sup>。

2. 根据对病情预后估计制订治疗方案:近年研究提示,早期积极治疗有可能提高缓解率以及减少缓解期复发。而对哪些患者需要早期积极治疗,取决于对患者预后的估计。预测“病情难以控制”(disabling disease)的高危因素。所谓“病情难以控制”,一般指患者在短时间内出现复发而需要重复激素治疗或发生激素依赖,或在较短时间内需行肠切除术等预后不良表现。

目前,较为认同的预测“病情难以控制”高危因素包括合并肛周病变、广泛性病变(病变累及肠段累计 > 100 cm)、食管胃十二指肠病变、发病年龄小、首次发病即需要激素治疗等<sup>[6,113-115]</sup>。对于有 2 个或以上高危因素的患者宜在开始治疗时就考虑给予早期积极治疗;从以往治疗经验看,接受过激素治疗而复发频繁(一般指每年复发  $\geq 2$  次)的患者亦宜考虑给予更积极的治疗<sup>[6,111]</sup>。所谓早期积极治疗是指不必经过“升阶治疗”阶段,活动期诱导缓解的治疗初始就予更强的药物。主要包括两种选择:激素联合免疫抑制剂(硫唑嘌呤类药物

或甲氨蝶呤),或直接予抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体(单独应用或与硫唑嘌呤联用)<sup>[111,116]</sup>。

## 二、药物诱导缓解后的维持治疗

应用激素或生物制剂诱导缓解的 CD 患者往往需继续长期使用药物,以维持撤离激素的临床缓解。激素依赖的 CD 是维持治疗的绝对指征。其他情况宜考虑维持治疗,包括重度 CD 药物诱导缓解后、复发频繁 CD、临床上有被视为“病情难以控制”高危因素等。

激素不应用于维持缓解<sup>[117-118]</sup>。用于维持缓解的主要药物如下:

### (一)氨基水杨酸制剂

适用氨基水杨酸制剂诱导缓解后仍以氨基水杨酸制剂作为缓解期的维持治疗。氨基水杨酸制剂对激素诱导缓解后维持缓解的疗效不确定。

### (二)硫唑嘌呤类药物或甲氨蝶呤

硫唑嘌呤是激素诱导缓解后用于维持缓解最常用的药物,能有效维持撤离激素的临床缓解或在维持症状缓解下减少激素用量<sup>[119-120]</sup>。硫唑嘌呤不能耐受者可考虑换用 6-巯基嘌呤<sup>[104]</sup>。硫唑嘌呤类药物治疗无效或不能耐受者可考虑换用甲氨蝶呤<sup>[121-122]</sup>。

上述免疫抑制剂维持治疗期间复发者,首先应检查服药依从性和药物剂量或浓度是否足够,以及其他影响因素。如存在,做相应处理;如排除,可改用抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体诱导缓解并继以抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体维持治疗。

### (三)抗 TNF- $\alpha$ 单克隆抗体

使用抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体诱导缓解后应以抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体维持治疗<sup>[10]</sup>。

## 三、治疗药物的使用方法

### (一)氨基水杨酸制剂

包括 SASP、巴柳氮、奥沙拉嗪、美沙拉嗪。使用方法详见 UC 的治疗部分。

### (二)激素

泼尼松  $0.75 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (其他类型全身作用激素的剂量按相当于上述泼尼松剂量折算),再增加剂量不会提高疗效,反而会增加不良反应<sup>[99-100]</sup>。达到症状完全缓解开始逐步减量,每周减 5 mg,减至 20 mg/d 时每周减 2.5 mg 至停用,快速减量会导致早期复发。注意药物相关不良反应并进行相应处理,宜同时补充钙剂和维生素 D。

布地奈德为口服 3 mg/次,3 次/d,一般在 8 ~ 12 周临床缓解后改为 3 mg/次,2 次/d。延长疗程可提高疗效,但超过 6 ~ 9 个月则再无维持作用<sup>[118]</sup>。该药为局部作用激素,全身不良反应显著少于全身作用激素。

### (三)硫唑嘌呤类药物

1. 硫唑嘌呤:用药剂量和疗程应足够。但该药不良反应常见,且可发生严重不良反应,应在严密监测下应用。

合适目标剂量以及治疗过程中的剂量调整:欧洲共识意见推荐的目标剂量为  $1.5 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[6]</sup>,有研究认为中国患者剂量在  $1.0 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  亦有效<sup>[12]</sup>。硫唑嘌呤存

在量效关系,剂量不足会影响疗效,增加剂量会增加药物不良反应风险,有条件的单位建议行 6-巯基嘌呤核苷酸(6-thioguanine nucleotides, 6-TGN)药物浓度测定指导调整剂量。

硫唑嘌呤治疗过程中应根据疗效、外周血白细胞计数和 6-TGN 进行剂量调整。目前临床上比较常用的剂量调整方案是,一开始即给予目标剂量,用药过程中进行剂量调整。另有逐步增量方案,即从低剂量开始,每 4 周逐步增量,直至有效或外周血白细胞计数降至临界值或达到推荐的目标剂量。该方案判断药物疗效需时较长,但可能减少剂量依赖的不良反应。

对于使用硫唑嘌呤维持撤离激素缓解有效的患者,疗程一般不少于 4 年<sup>[6,123]</sup>。如继续使用,其获益和风险应与患者商讨,大多数研究认为使用硫唑嘌呤的获益超过发生淋巴瘤的风险<sup>[124]</sup>。

严密监测硫唑嘌呤的不良反应<sup>[125]</sup>:不良反应以服药 3 个月内常见,又尤以 1 个月内最常见。但骨髓抑制可迟发,甚至有发生在 1 年及以上者。用药期间应全程监测,定期随诊。最初 1 个月内每周复查 1 次全血细胞,第 2~3 个月内每 2 周复查 1 次全血细胞,之后每月复查全血细胞,半年后全血细胞检查间隔时间可视情况适当延长,但不能停止;最初 3 个月每月复查肝功能,之后视情况复查。

欧美的共识意见推荐在使用硫唑嘌呤前检查硫嘌呤甲基转移酶(thiopurine-S-methyltransferase, TPMT)基因型,对基因突变者避免使用或严密监测下减量使用<sup>[6]</sup>。TPMT 基因型检查预测骨髓抑制的特异性很高,但灵敏性低(尤其是在汉族人群中<sup>[126-127]</sup>),应用时须充分认识此局限性。研究显示,NUDT15 基因多态性检测对预测包括我国在内的亚洲人群发生骨髓抑制的灵敏性与特异性高,有条件的单位使用硫唑嘌呤前可行检测<sup>[128-129]</sup>。

2. 6-巯基嘌呤:欧美共识意见推荐的目标剂量为 0.75~1.50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup><sup>[6]</sup>。使用方法和注意事项与硫唑嘌呤相同。

#### (四)甲氨蝶呤

国外推荐诱导缓解期的甲氨蝶呤剂量为 25 mg/周,肌内或皮下注射<sup>[6]</sup>。12 周达到临床缓解后,可改为 15 mg/周,肌内或皮下注射,亦可改口服,但疗效可能降低<sup>[121-122]</sup>。疗程可持续 1 年,更长疗程的疗效和安全性目前尚无共识<sup>[6]</sup>。我国人群的剂量和疗程尚无共识。注意监测药物不良反应:早期胃肠道反应常见,叶酸可减轻胃肠道反应,应常规同时使用。最初 4 周内每周、之后每月定期检查全血细胞和肝功能。妊娠为甲氨蝶呤使用禁忌证,用药期间和停药后数月内应避免妊娠。

#### (五)抗 TNF-α 单克隆抗体

IFX 使用方法为 5 mg/kg,静脉滴注,在第 0、2、6 周给予作为诱导缓解;随后每隔 8 周给予相同剂量行长期维持治疗。使用 IFX 前接受激素治疗时应继续原来治疗,在取得临床完全缓解后将激素逐步减量直至停用。对原先使用免疫抑制剂无效者,没有必要继续合用免疫抑制剂;但对 IFX 治疗前未接受过免疫抑制剂治疗者,IFX 与硫唑嘌呤合用可提

高撤离激素缓解率和黏膜愈合率<sup>[59]</sup>。

维持治疗期间复发者,应查找原因,包括药物谷浓度及抗药抗体浓度检测。如为浓度不足,可增加剂量或缩短给药间隔时间;如为抗体产生而未合用免疫抑制剂者,可加用免疫抑制剂,也可换用其他治疗方案<sup>[130]</sup>。目前,尚无足够资料提出何时可以停用 IFX。对 IFX 维持治疗达 1 年,维持无激素缓解伴黏膜愈合和 CRP 正常者,可考虑停用 IFX,继以免疫抑制剂维持治疗<sup>[131]</sup>。对停用 IFX 后复发者,再次使用 IFX 可能仍然有效<sup>[131]</sup>。

注意事项:禁忌证和不良反应详见《抗肿瘤坏死因子-α 单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识(2017)》<sup>[10]</sup>。

#### 四、肛瘻的处理

首先通过症状和体格检查,尤其是麻醉下肛门指检,并结合影像学检查[如 MRI 和(或)超声内镜或经皮肛周超声检查]等了解是否合并感染以及瘻管的解剖结构(一般将肛瘻分为单纯性和复杂性两大类),在此基础上制订治疗方案。行结肠镜检查了解直肠结肠病变的存在以及严重程度有助于指导治疗<sup>[6]</sup>。

如有脓肿形成必须先行外科充分引流,并予抗菌药物治疗。

无症状的单纯性肛瘻无需处理。有症状的单纯性肛瘻以及复杂性肛瘻首选抗菌药物如环丙沙星和(或)甲硝唑治疗,并以硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤维持治疗<sup>[132]</sup>。存在活动性肠道 CD 者,必须积极治疗活动性 CD。应由肛肠外科医师根据病情,决定是否手术以及术式的选择(如单纯性肛瘻瘻管切除术、复杂性肛瘻挂线疗法,甚至肠道转流术或直肠切除术)。已有证据证实抗 TNF-α 单克隆抗体对肛瘻的疗效<sup>[133-134]</sup>。对于复杂性肛瘻,IFX 与外科以及抗感染药物联合治疗的疗效较好<sup>[7,131]</sup>。

#### 五、外科手术治疗和术后复发的预防

##### (一)外科手术治疗

尽管相当部分 CD 患者最终难以避免手术治疗,但因术后复发率高,CD 的治疗仍以内科治疗为主。因此,内科医师应在 CD 治疗全过程中慎重评估手术的价值和风险,并与外科医师密切配合,力求在最合适的时间施行最有效的手术。外科手术指征如下:

1. CD 并发症:(1)肠梗阻,由纤维狭窄所致的肠梗阻病变部位和范围行肠段切除术或狭窄成形术<sup>[135]</sup>。短段狭窄肠管(一般 < 4 cm)可行内镜下球囊扩张术<sup>[136]</sup>。炎症性狭窄引起的梗阻如药物治疗无效可考虑手术治疗。(2)腹腔脓肿:先行经皮脓肿引流和抗感染,必要时再行手术处理病变肠段<sup>[7,137-138]</sup>。(3)瘻管形成:肛周瘻管处理如前述。非肛周瘻管(包括肠皮瘻和各种内瘻)的处理是一个复杂的难题,应由内外科医师密切配合进行个体化处理。(4)急性穿孔:需急诊手术。(5)大出血:内科治疗(包括内镜止血)出血无效而危及生命者,需急诊手术。(6)癌变。

2. 内科治疗无效:(1)激素治疗无效的重度 CD,见前述。(2)内科治疗疗效不佳和(或)药物不良反应已严重影响

响生命质量者,可考虑外科手术。

外科手术时机:需接受手术的 CD 患者往往存在营养不良、合并感染,部分患者长期使用激素,因而存在巨大手术风险。内科医师对此应有足够认识,避免盲目的无效治疗而贻误手术时机,增加手术风险。围手术期的处理十分重要。

## (二)术后复发的预防

CD 肠切除术术后复发率相当高。目前研究资料提示,回结肠切除术后早期复发的高危因素包括吸烟、肛周病变、穿透性疾病行为、有肠切除术史<sup>[139-140]</sup>。

术后定期(尤其是术后第 1 年内)内镜复查有助于监测复发和制订防治方案<sup>[57,141]</sup>。回结肠吻合口复发及其严重程度通常采用 Rutgeerts 评分标准[详见 CD 诊断“六、疗效标准”之“(三)与手术相关的疗效评价”中的“2. 形态学复发”部分]。

术后复发的预防仍是未解之难题。必须戒烟<sup>[142]</sup>。药物预防方面,有对照研究证实美沙拉嗪、硫嘌呤类药物、咪唑类抗菌药物对预防内镜和临床复发有一定疗效<sup>[143-145]</sup>。嘌呤类药物疗效略优于美沙拉嗪,但因不良反应多,适用于有术后早期复发高危因素的患者。患者多不能耐受长期使用甲硝唑,有报道术后 3 个月内甲硝唑与硫唑嘌呤合用,继以硫唑嘌呤维持,可显著减少术后 1 年复发率<sup>[146]</sup>。研究发现,抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体对预防术后内镜复发有效<sup>[147]</sup>。

就术后患者是否均要常规予预防复发药物治疗、用什么药物、何时开始使用、使用多长时间等问题,目前尚无普遍共识。比较一致的意见是:对有术后早期复发高危因素的患者宜尽早(术后 2 周)予积极干预<sup>[112]</sup>;术后半年、1 年以及之后定期行结肠镜复查,根据内镜复发与否及其程度给予或调整药物治疗<sup>[57,148]</sup>。

## 六、癌变的监测

小肠 CD 炎症反应部位可能并发癌肿,应重点监测小肠;结肠 CD 癌变危险性与 UC 相近,监测方法相同。

展望:纵观国际进展,各类新型药物不断涌现,为治疗 IBD 带来更多新前景。如第 2 代糖皮质激素,在结肠释放,低全身性生物利用度,是传统剂型的替代选择<sup>[149]</sup>。生物制剂的进展最为迅速,IFX 作为最早的抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,是鼠源性序列嵌合人源性序列,之后全人源化单克隆抗体阿达木单克隆抗体(adalimumab, ADA)和戈利木单克隆抗体(golimumab)相继问世,阿达木单克隆抗体在我国目前已经完成临床注册研究。美国 FDA 分别在 2012 和 2013 年批准了阿达木和戈利木单克隆抗体用于中重度 UC 的治疗。除了抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,2017 年 ECCO 共识指南中推荐,对于激素和抗 TNF 抑制剂疗效不佳的患者,整合素拮抗剂维多珠单抗是较好的选择<sup>[5]</sup>。该药物在我国正在进行 III 期临床研究。除了这些国外已经获批的生物制剂之外,尚有一些生物制剂和小分子药物在国外处于临床试验中,也展现了良好的前景。另外,干细胞移植和菌群移植在 IBD 治疗中也提示具有较好的疗效<sup>[150]</sup>。相信将来也必将有更多符合成本效益的临床治疗方案和更适合中国疾病人群的治疗手段供

临床应用。另外对于 IBD 这种慢性疾病而言,定期随访、对患者的长期管理和患者自我管理也不容忽视,这些方面在我国也将会越来越规范。

撰写者(按指南章节顺序):吴开春、梁洁(UC 诊断),冉志华(CD 诊断),钱家鸣、杨红(UC 治疗),陈旻湖、何瑶(CD 治疗)

投票者(按姓氏汉语拼音排序):曹倩,陈旻湖,窦艳,杜弈奇,甘华田,高翔,顾芳,韩英,何瑶,胡品津,胡益群,黄梅芳,霍丽娟,江学良,李瑾,李俊霞,李延青,梁洁,刘玉兰,刘占举,梅俏,缪应雷,欧阳钦,庞智,钱家鸣,冉志华,沈骏,王承党,王化虹,王英德,王玉芳,吴开春,吴小平,杨红,于成功,张红杰,张晓岚,郑长青,郑鹏远,郑萍,智发朝,钟捷,朱维铭,邹开芳

循征医学审阅者:詹思延

病理、影像专业审阅者:周炜洵(病理),刘炜(放射),朱庆莉(超声)

## 附件 1 结肠型 CD 与肠结核的鉴别

回结肠型 CD 与肠结核的鉴别常相当困难,这是因为除活检发现干酪样坏死性肉芽肿为肠结核诊断的特异性指标外,2 种疾病的临床表现、结肠镜下所见和活检所见常无特征性区别,然而干酪样坏死性肉芽肿在活检中的检出率却很低。因此强调在活检未见干酪样坏死性肉芽肿的情况下,鉴别依靠对临床表现、结肠镜下所见和活检结果进行综合分析<sup>[151]</sup>。

下列表现倾向 CD 诊断:肛周病变(尤其是肛瘘、肛周脓肿),并发瘘管、腹腔脓肿,疑为 CD 的肠外表现如反复发作的口腔溃疡、皮肤结节性红斑等;结肠镜下可见典型的纵行溃疡、典型的卵石样外观、病变累及 $\geq 4$  个肠段、病变累及直结肠管。

下列表现倾向肠结核诊断:伴活动性肺结核,PPD 强阳性;结肠镜下见典型的环形溃疡,回盲瓣口固定开放;活检见肉芽肿分布在黏膜固有层且数目多、直径大(长径 $> 400 \mu\text{m}$ ),特别是融合,抗酸染色阳性。

其他检查:活检组织结核分枝杆菌 DNA 检测阳性有助于肠结核诊断。干扰素 $\gamma$ 释放试验(如 T 细胞酶联免疫斑点试验)阴性有助于排除肠结核<sup>[56]</sup>。CT 检查见腹腔肿大淋巴结坏死有助于肠结核诊断。

鉴别仍有困难者予诊断性抗结核治疗,治疗数周(2~4 周)内症状明显改善,并于 2~3 个月后结肠镜复查发现病变痊愈或明显好转,支持肠结核,可继续完成正规抗结核疗程<sup>[152-153]</sup>。有手术指征者行手术探查,绝大多数肠结核可在病变肠段和(或)肠系膜淋巴结组织病理学检查中发现干酪样坏死性肉芽肿,从而获得病理确诊。

## 参 考 文 献

- [1] Yang H, Li Y, Wu W, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in Northern China: a prospective population-based

- study [J]. PLoS One, 2014, 9 (7) : e101296. DOI: 10.1371/journal.pone.0101296.
- [2] Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population - based study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 (7) : 1148 - 1153. DOI: 10.1111/jgh.12164.
- [3] Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(9) : 1450-1455. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x.
- [4] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence - based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(6) : 649-670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- [5] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence - based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(7) : 769-784. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
- [6] Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(1) : 3-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- [7] Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11 (2) : 135 - 149. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169.
- [8] 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, 32(12) : 796-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2012.12.002.
- [9] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见(2017) [J]. 中华消化杂志, 2017, 37(4) : 217-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.04.001.
- [10] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ 单克隆抗体治疗炎症性肠病的专家共识(2017) [J]. 中华消化杂志, 2017, (9) : 577-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.09.001.
- [11] Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. Consensus methods: characteristics and guidelines for use [J]. Am J Public Health, 1984, 74(9) : 979-983.
- [12] Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, et al. The Asia - Pacific consensus on ulcerative colitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(3) : 453-468. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06241.x.
- [13] Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(3) : 647-654. DOI: 10.1038/ajg.2008.74.
- [14] Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score [J]. Gastroenterology, 1987, 92(1) : 181-185.
- [15] 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. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001095.
- [16] Li CQ, Xie XJ, Yu T, et al. Classification of inflammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(6) : 1391-1396. DOI: 10.1038/ajg.2009.664.
- [17] Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation [J]. Scand J Gastroenterol, 1994, 29(4) : 318-332. DOI: 10.3109/00365529409094843.
- [18] Kim B, Barnett JL, Kleer CG, et al. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis [J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94 (11) : 3258 - 3262. DOI: 10.1111 / j. 1572 - 0241. 1999.01533.x.
- [19] Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time [J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22(8) : 983-989.
- [20] Moum B, Ekobom A, Vatn MH, et al. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time [J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94 (6) : 1564 - 1569. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x.
- [21] Elsayes KM, Al-Hawary MM, Jagdish J, et al. CT enterography: principles, trends, and interpretation of findings [J]. Radiographics, 2010, 30 (7) : 1955 - 1970. DOI: 10.1148 / rg.307105052.
- [22] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications [J]. Gut, 2006, 55 (6) : 749 - 753. DOI: 10.1136/gut.2005.082909.
- [23] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial [J]. Br Med J, 1955, 2(4947) : 1041-1048.
- [24] Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102 (2) : 344 - 350. DOI: 10.1111 / j.1572-0241.2006.00947.x.
- [25] Wang YN, Li J, Zheng WY, et al. Clinical characteristics of ulcerative colitis - related colorectal cancer in Chinese patients [J]. J Dig Dis, 2017, 18 (12) : 684 - 690. DOI: 10.1111/1751-2980.12558.
- [26] Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(1) : 194-204. DOI: 10.1002/ibd.22964.
- [27] 李亚红, 韩英, 吴开春. 炎症性肠病危险因素的流行病学调查研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2006, 15 (2) : 161 - 162.

- DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2006.02.020.
- [28] Judd TA, Day AS, Lemberg DA, et al. Update of fecal markers of inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(10):1493-1499. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06846.x.
- [29] D' Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(2): 763-786. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038.
- [30] Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(2):338-346. DOI: 10.1002/ibd.20997.
- [31] Korelitz BI. Mucosal healing as an index of colitis activity: back to histological healing for future indices [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(9):1628-1630. DOI: 10.1002/ibd.21268.
- [32] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23):2462-2476. DOI: 10.1056/NEJMoa050516.
- [33] Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(5): 1670-1689. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.09.001.
- [34] APDW2004 Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: nationwide study from 1990 to 2003 [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(6): 1009-1015. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04140.x.
- [35] Chow DK, Leong RW, Lai LH, et al. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(4):536-541. DOI: 10.1002/ibd.20335.
- [36] Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(6): 1518-1532. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.072.
- [37] Wei SC, Chang TA, Chao TH, et al. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease [J]. *Intest Res*, 2017, 15(3): 285-310. DOI: 10.5217/ir.2017.15.3.285.
- [38] Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(6): 1240-1248; quiz 1249. DOI: 10.1038/ajg.2009.713.
- [39] Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED - ECCO consensus [J]. *Endoscopy*, 2009, 41(7):618-637. DOI: 10.1055/s-0029-1214790.
- [40] Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, et al. Asia-Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 1: definition, diagnosis, and epidemiology: (Asia-Pacific Crohn's Disease Consensus--Part 1) [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(1):45-55. DOI: 10.1111/jgh.12956.
- [41] 冉志华, 童锦禄. 影像技术在克罗恩病诊断中的应用 [J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(3): 186-190. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2011.03.012.
- [42] Hara AK, Swartz PG. CT enterography of Crohn's disease [J]. *Abdom Imaging*, 2009, 34(3): 289-295. DOI: 10.1007/s00261-008-9443-1.
- [43] Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2): 374-382. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.055.
- [44] Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(7): 556-585. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.020.
- [45] 中华医学会病理学分会消化病理学组筹备组. 中国炎症性肠病组织病理诊断共识意见 [J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(4):268-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2014.04.013.
- [46] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World gastroenterology organization practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(1): 112-124. DOI: 10.1002/ibd.21048.
- [47] Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity [J]. *Lancet*, 1980, 1(8167): 514. DOI: 10.1016/S0140-6736(80)92767-1.
- [48] Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study [J]. *Gastroenterology*, 1976, 70(3): 439-444. DOI: 10.1016/S0016-5085(76)80163-1.
- [49] Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17 Suppl 2: 11-17. DOI: 10.1046/j.1365-2036.17.s2.17.x.
- [50] Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) [J]. *Gut*, 1989, 30(7):983-989. DOI: 10.1136/gut.30.7.983.
- [51] Daperno M, D'Haens G, van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD [J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 60(4):505-512. DOI: 10.1016/S0016-5107(04)01878-4.
- [52] Jones J, Loftus EV, Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(11): 1218-1224. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.010.
- [53] 高翔, 胡品津, 郑瑶, 等. 炎症性肠病患者血清中自身抗体检测的临床意义 [J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(6): 428-430.

- DOI:10.3760/j.issn:0578-1426.2005.06.011.
- [54] 李骥,吕红,钱家鸣,等. 抗酿酒酵母抗体和抗中性粒细胞胞质抗体对炎症性肠病的诊断价值[J]. 中华消化杂志, 2008, 28(10):666-668. DOI:10.3760/j.issn:0254-1432.2008.10.008.
- [55] 冉志华,钱孝先,沈骏,等. 经皮肛周超声与盆腔磁共振评估克罗恩病肛周病变的一致性研究[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(9):582-586. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2011.09.002.
- [56] Li Y, Zhang LF, Liu XQ, et al. The role of in vitro interferon- $\gamma$  release assay in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in China[J]. *J Crohns Colitis*, 2012, 6(3):317-323. DOI:10.1016/j.crohns.2011.09.002.
- [57] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(15):1383-1395. DOI:10.1056/NEJMoa0904492.
- [58] Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 1990, 99(4):956-963. DOI:10.1016/0016-5085(90)90613-6.
- [59] Baert F, Moortgat L, van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2):463-468; quiz e10-11. DOI:10.1053/j.gastro.2009.09.056.
- [60] af Björkstén CG, Nieminen U, Turunen U, et al. Endoscopic monitoring of infliximab therapy in Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(4):947-953. DOI:10.1002/ibd.21439.
- [61] Saibil F, Lai E, Hayward A, et al. Self-management for people with inflammatory bowel disease [J]. *Can J Gastroenterol*, 2008, 22(3):281-287. DOI:10.1155/2008/428967
- [62] Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(10):2929-2933. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.04683.x.
- [63] Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(9):1785-1794. DOI:10.1002/ibd.23024.
- [64] Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4:CD000543. DOI:10.1002/14651858.CD000543.pub4.
- [65] 冉文斌,欧阳钦,董烈峰,等. 硫唑嘌呤治疗顽固性溃疡性结肠炎 24 例回顾性分析 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(8):613-617. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.08.010.
- [66] Shi HY, Chan FK, Leung WK, et al. Low-dose azathioprine is effective in maintaining remission in steroid-dependent ulcerative colitis: results from a territory-wide Chinese population-based IBD registry [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(4):449-456. DOI:10.1177/1756283X16643509.
- [67] Gao X, Zhang FB, Ding L, et al. The potential influence of 5-aminosalicylic acid on the induction of myelotoxicity during thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(8):958-964. DOI:10.1097/MEG.0b013e3283545ae3.
- [68] 舒慧君,杨红,王征,等. 沙利度胺治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(3):223-226. DOI:10.19538/j.nk2018030112.
- [69] Bramuzzo M, Ventura A, Martelossi S, et al. Thalidomide for inflammatory bowel disease: Systematic review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30):e4239. DOI:10.1097/MD.0000000000004239.
- [70] Lazzarini M, Martelossi S, Magazzù G, et al. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with ulcerative colitis refractory to other immunosuppressives: pilot randomized clinical trial [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(8):1739-1749. DOI:10.1097/MIB.0000000000000437.
- [71] 陈白莉,钱家鸣,吴开春,等. 英夫利西治疗活动性溃疡性结肠炎疗效与安全性的临床研究 [J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2017, (1):20-23. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.006.
- [72] Lai YM, Yao WY, He Y, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis in the treatment of ulcerative colitis: the first multicenter study in China [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(2):216-225. DOI:10.5009/gnl15408.
- [73] Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (1):CD004115. DOI:10.1002/14651858.CD004115.pub2.
- [74] Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study [J]. *Gut*, 2005, 54(7):960-965. DOI:10.1136/gut.2004.060103.
- [75] Bitton A, Buie D, Enns R, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(2):179-194; author reply 195. DOI:10.1038/ajg.2011.386.
- [76] Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(1):103-110. DOI:10.1016/j.cgh.2006.09.033.
- [77] Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1990, 12(1):40-41. DOI:10.1097/00004836-199002000-00011.
- [78] van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(4):1025-1031. DOI:10.1016/S0016-5085(03)01214-9.
- [79] 李骥,韦明明,费贵军,等. 环孢素 A 治疗糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎疗效观察 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56

- (4):279-283. DOI:10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2017.04.008.
- [80] Komaki Y, Komaki F, Ido A, et al. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for active ulcerative colitis; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Crohns Colitis*, 2016,10(4):484-494. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv221.
- [81] Jämerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo - controlled study [J]. *Gastroenterology*, 2005,128(7):1805-1811. DOI:10.1053/j.gastro.2005.03.003.
- [82] 邢慧,杨晓岚,宋艳燕,等. 莫夫利西单抗治疗难治性溃疡性结肠炎的临床研究[J]. *胃肠病学*, 2014,(12):734-735. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2014.12.007.
- [83] 柳婧,高翔,陈焯,等. 中国炎症性肠病患者深静脉血栓情况调查:一项全国多中心回顾性研究[J]. *中华炎症肠病杂志(中英文)*, 2017,1(1):24-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.007.
- [84] Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology[J]. *Gastroenterology*, 2014,146(3):835-848. e6. DOI:10.1053/j.gastro.2014.01.042.
- [85] 董旭暘,吕红,陈轩馥,等. 炎症性肠病 13 例血栓并发症临床特点分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2018,(03):213-216. DOI:10.19538/j.nk2018030110.
- [86] Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis[J]. *Gut*, 1963,4:299-315. DOI:10.1136/gut.4.4.299.
- [87] Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5 - aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006,(2):CD000544. DOI:10.1002/14651858.CD000544.pub2.
- [88] Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995,9(3):293-300. DOI:10.1111/j.1365-2036.1995.tb00384.x.
- [89] Regueiro M, Loftus EV, Steinhart AH, et al. Medical management of left - sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006,12(10):979-994. DOI:10.1097/01.mib.0000231495.92013.5e.
- [90] Ghosh S, Chaudhary R, Carpani M, et al. Is thiopurine therapy in ulcerative colitis as effective as in Crohn's disease?[J]. *Gut*, 2006,55(1):6-8. DOI:10.1136/gut.2005.074401.
- [91] Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005,21(8):921-931. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02424.x.
- [92] Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Nutr*, 2017,36(2):321-347. DOI:10.1016/j.clnu.2016.12.027.
- [93] Scott FI, Lichtenstein GR. Approach to the patient with mild Crohn's disease: a 2016 update [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2016,18(9):50. DOI:10.1007/s11894-016-0523-z.
- [94] Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment [J]. *Gastroenterology*, 1984,86(2):249-266.
- [95] Hanauer SB, Strömberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004,2(5):379-388. DOI:10.1016/S1542-3565(04)00122-3.
- [96] Lim WC, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010,(12):CD008870. DOI:10.1002/14651858.CD008870.
- [97] Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International budesonide-mesalamine study group [J]. *N Engl J Med*, 1998,339(6):370-374. DOI:10.1056/NEJM199808063390603.
- [98] Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015,(6):CD000296. DOI:10.1002/14651858.CD000296.pub4.
- [99] Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008,(2):CD006792. DOI:10.1002/14651858.CD006792.pub2.
- [100] Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study[J]. *Gastroenterology*, 2001,121(2):255-260. DOI:10.1053/gast.2001.26279.
- [101] Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 1994,331(13):842-845. DOI:10.1056/NEJM199409293311304.
- [102] Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000,(2):CD000545. DOI:10.1002/14651858.CD000545.
- [103] Zhang Y, Xia JJ, Xiao P, et al. Standard-dose versus low-dose azathioprine in the treatment of Crohn's disease: A prospective randomized study [J]. *J Dig Dis*, 2016,17(11):747-755. DOI:10.1111/1751-2980.12414.
- [104] Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, et al. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009,29(6):654-661. DOI:10.1111/j.1365-2036.2008.03925.x.
- [105] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1995,332(5):292-297. DOI:10.1056/NEJM199502023320503.
- [106] Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003,(1):CD003459. DOI:10.1002/14651858.CD003459.



- [107] 肖英莲, 陈白莉, 何瑶, 等. 沙利度胺治疗难治性克罗恩病的初步疗效观察[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(5): 312-315. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.05.007.
- [108] Simon M, Pariente B, Lambert J, et al. Long-term outcomes of thalidomide therapy for adults with refractory Crohn's disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(7): 966-972.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.034.
- [109] He Y, Mao R, Chen F, et al. Thalidomide induces clinical remission and mucosal healing in adults with active Crohn's disease: a prospective open-label study [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2017, 10(5): 397-406. DOI: 10.1177/1756283X17698910.
- [110] 罗涵青, 李玥, 吕红, 等. 沙利度胺治疗 29 例顽固性克罗恩病的疗效及安全性[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(3): 172-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.03.006.
- [111] Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28(6): 674-688. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03753.x.
- [112] Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(2): 464-484. DOI: 10.1038/ajg.2008.168.
- [113] Dorn SD. Predictors of Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 2006, 131(1): 334-335. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.05.035.
- [114] Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease [J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 43(8): 948-954. DOI: 10.1080/00365520801957149.
- [115] 杨荣萍, 高翔, 何瑶, 等. 克罗恩病预后不良预测因素的研究 [J]. 胃肠病学, 2012, (3): 151-155. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2012.03.005.
- [116] Danese S, Colombel JF, Reinisch W, et al. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment -- shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(8): 857-869. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04598.x.
- [117] Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003, (4): CD000301. DOI: 10.1002/14651858.CD000301.
- [118] Silverman J, Otley A. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2011, 7(4): 419-428. DOI: 10.1586/eci.11.34.
- [119] Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (1): CD000067. DOI: 10.1002/14651858.CD000067.pub2.
- [120] 高翔, 肖英莲, 陈旻湖, 等. 硫唑嘌呤治疗活动性克罗恩病的开放性前瞻性研究 [J]. 中华消化杂志, 2011, 31(3): 145-149. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2011.03.001.
- [121] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators [J]. N Engl J Med, 2000, 342(22): 1627-1632. DOI: 10.1056/NEJM200006013422202.
- [122] Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (4): CD006884. DOI: 10.1002/14651858.CD006884.pub2.
- [123] Lémann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine [J]. Gastroenterology, 2005, 128(7): 1812-1818. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.031.
- [124] Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma [J]. Gastroenterology, 2000, 118(6): 1018-1024. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70353-2.
- [125] 丁辉, 钱家鸣, 单科曙. 硫唑嘌呤治疗炎症性肠病的不良反应分析 [J]. 临床消化病杂志, 2011, (1): 40-42, 47. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2011.01.12.
- [126] 张芳宾, 丁亮, 李高翔, 等. 硫嘌呤甲基转移酶基因型和酶活性检测在炎症性肠病治疗中的临床价值 [J]. 中华消化杂志, 2010, 30(7): 436-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2010.07.002.
- [127] Cao Q, Zhu Q, Shang Y, et al. Thiopurine methyltransferase gene polymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease [J]. Digestion, 2009, 79(1): 58-63. DOI: 10.1159/000205268.
- [128] Asada A, Nishida A, Shioya M, et al. NUDT15 R139C-related thiopurine leukocytopenia is mediated by 6-thioguanine nucleotide-independent mechanism in Japanese patients with inflammatory bowel disease [J]. J Gastroenterol, 2016, 51(1): 22-29. DOI: 10.1007/s00535-015-1142-4.
- [129] Chao K, Wang X, Cao Q, et al. Combined detection of NUDT15 variants could highly predict thiopurine-induced leukopenia in Chinese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter analysis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(9): 1592-1599. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001148.
- [130] Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(4): 685-698. DOI: 10.1038/ajg.2011.103.
- [131] D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London position statement of the world congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(2): 199-212; quiz 213. DOI: 10.1038/ajg.2010.392.
- [132] Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 2003, 125(5): 1508-1530. DOI: 10.1016/j.gastro.2003.08.025.
- [133] Ricart E, Sandborn WJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 1999, 117(5): 1247-1248. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70414-2.
- [134] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab

- maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(9):876-885. DOI:10.1056/NEJMoa030815.
- [135] Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of stricturoplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(11):1968-1986. DOI: 10.1007/s10350-007-0279-5.
- [136] Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(11-12):1457-1464. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03532.x.
- [137] Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, et al. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(10):842-850. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.023.
- [138] Xie Y, Zhu W, Li N, et al. The outcome of initial percutaneous drainage versus surgical drainage for intra-abdominal abscesses in Crohn's disease[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(2):199-206. DOI:10.1007/s00384-011-1338-x.
- [139] Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease[J]. *Br J Surg*, 2000, 87(12):1697-1701. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01589.x.
- [140] Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, et al. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(7):1071-1075. DOI: 10.1002/ibd.20872.
- [141] Gao X, Yang RP, Chen MH, et al. Risk factors for surgery and postoperative recurrence: analysis of a south China cohort with Crohn's disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(10):1181-1191. DOI:10.3109/00365521.2012.668931.
- [142] Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, et al. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23(12):1213-1221. DOI:10.1007/s00384-008-0542-9.
- [143] Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(3):730-740. DOI:10.1053/j.gastro.2004.06.051.
- [144] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(8):2089-2096. DOI: 10.1038/ajg.2009.301.
- [145] Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(4):856-861. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.01.010.
- [146] D'Haens GR, Vermeire S, van Assche G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(4):1123-1129. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.010.
- [147] 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. DOI: 10.1002/ibd.21928.
- [148] Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management [J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(1):28-62. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
- [149] van Assche G, Manguso F, Zibellini M, et al. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(5):708-715. DOI:10.1038/ajg.2015.114.
- [150] Panés J, García-Olmo D, van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10051):1281-1290. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31203-X.
- [151] 何瑶, 陈瑜君, 杨红, 等. 回结肠克罗恩病与肠结核临床及内镜特征比较 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2012, 29(6):325-328. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2012.06.009.
- [152] 高翔, 何瑶, 陈瑜君, 等. 试验性抗结核治疗鉴别肠结核与克罗恩病的临床与内镜分析 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2011, 28(8):446-451. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.08.009.
- [153] He Y, Chen YJ, Chen BL, et al. The value of empiric anti-tuberculosis therapy in the differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease in China [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(6):9278-9285.

(收稿日期:2018-06-09)

(本文编辑:张敏 古敏怡)