



# 2016 克罗恩病诊治欧洲循证共识意见：第一部分 诊断和药物治疗

## European Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management

Journal of Crohn's and Colitis Advance Access published September 22, 2016

Manuscript Doi : 10.1093/ecco-jcc/jjw168 ECCO CD Guidelines 2016

**Special article**

**3. EUROPEAN Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management**

\*Fernando Gomollón, \*Axel Dignass, Vito Annese, Herbert Tilg, Gert Van Assche, James O. Lindsay, Laurent Peyrin-Biroulet, Garret J. Cullen, Marco Daperno, Torsten Kucharzik, Florian Rieder, Sven Almer, Alessandro Armuzzi, Marcus Harbord, Jost Langhorst, Miquel Sans, Yehuda Chowers, Gionata Fiorino, Pascal Juillerat, Gerassimos J. Mantzaris, Fernando Rizzello, Stephan Vavricka, Paolo Gionchetti, on behalf of ECCO (\* FG and \*AD contributed equally to this work, AD, FG and PG acted as convenors of the consensus)

www.ecco-ibd.eu

Download

### 1.0 简介

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种由遗传因素与环境因素共同作用的终身疾病, 为发达国家常见病, 然而其在全球范围内“发病地图”正快速发生变化。引起克罗恩病的特殊病因尚不明晰, 短期内揭示其确切发病机制的可能性较小, 且目前尚无有效的对因治疗方案, 因此临床医师须依据最新前沿知识给予患者合理的建议 (通常有不同的意见)。

本共识根据相同的循证医学标准来阐述欧洲各国克罗恩病指南的差异 (如英国、德国), 但并不意味着取代原有指南, 而是致力于整合不同观点, 进而提升克罗恩病诊治水平。

本共识部分基于ECCO先前的CD共识, 经主席及各参与者 (由ECCO指导委员会根据其发表著作及个人陈述遴选) 充分讨论, 通过若干步骤及遵循标准操作程序, 进而达成一致意见。六个相关工作组如下: 工作组1, CD的定义与诊断; 工作组2, CD急性疾病的药物治疗; 工作组3, CD的维持治疗; 工作组4, CD的手术治疗; 工作组5, CD相关肠痿疾病; 工作组6, CD肠外疾病及其它特殊疾病。参与者被要求根据文献依据, 解答有关CD诊断与治疗的临床经验 (Delph流程): 各组成员利用Medline/PubMed/ISI/Scopus、Cochrane Database等数据库, 纳入包含有主题或关键词的文章, 并根据Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2011版) 来评定证据等级 (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>)。各工作组通过网络或会议在成员间进行讨论, 后由各工作组组长分别撰写各自负责部分的全文。提出的相关声明与支持文献随后网上公开, 并进行两轮投票 (第一轮投票者为所有的共识参与者, 第二轮为ECCO所有成员)。之后在专家会议上 (2013年10月12日, 柏林) 对全文主要观点或声明提出修改意见, 所有共识及证据等级均由80%以上参会者投票通过。总负责人根据专家会议意见及表决结果修改全文, 初定稿、再次讨论修改、最后定稿。本共识基于前期欧洲共识 (2006,

2010)，体现了CD诊治的最新动态。举例来说，在修订本共识期间，维多珠单抗（vedolizumab）针对CD的疗效被证实，其研究成果正式发表并通过了EMA、FDA认证，专家会后维多珠单抗也初步成为本指南中治疗CD的推荐药物，但工作组仍动态纳入维多珠单抗的相关报道，并再度将修改后的观点（声明）进行讨论，直至2016年2月定稿。我们预计将在3年后启动该指南的更新修订，兹将全文发表如下。

## 1.1 定义

本共识延续以往对CD疾病相关名词的一致的、一贯的定义（具体参考历次CD指南），尽管有些描述仍存在歧义，但不妨碍对相关术语的共同解读。

### 1.1.1 活动性疾病（Active disease）

为了便于阐述，本共识中“疾病活动度”（Clinical disease activity）被分为轻度（mild）、中度（moderate）及重度（severe），但其本质并非完全精确。为研究“活动性CD”，临床试验中通常招募活动指数（Crohn's Disease Activity Index，CDAI）大于220分的患者，即“活动期”。与之相比，“缓解期”（或“稳定期”）指标被广泛认为是CDAI < 150分，“治疗有效”被定义为治疗后CDAI下降 > 100分。

### 1.1.2 缓解期（Remission）

多数临床试验以CDAI < 150作为CD症状缓解的标准，但CDAI有自身局限性。目前，包括CRP < 10mg/L、内镜、影像学甚至组织学等客观指标正在改变传统上“缓解期”的概念。但在时间维度上，ECCO与国际炎症性肠病组织的观点一致，即认为评估缓解期需至少持续12个月。

### 1.1.3 治疗有应答（Response）

有不同的定义，虽然在某些报道中，如使用英夫利昔单抗（infliximab）后CDAI下降 $\geq 70$ 分（ $\Delta$ CDAI  $\leq -70$ ）即认定“治疗有应答”，但其定义仍应为治疗后CDAI下降 $\geq 100$ 分（ $\Delta$ CDAI  $\leq -100$ ）。

### 1.1.4 病情发作（Relapse）

指无论自然状态或药物治疗后，已经进入缓解期的CD患者相关临床症状发作，并倾向于根据实验室指标、影像学检查及内镜检查或其他临床实践影像学等疾病活动证据来判断。进行临床研究时，建议以CDAI > 150分且 $\Delta$ CDAI > 70分为标准。相对1.1.3中“治疗有应答”的定义， $\Delta$ CDAI > 100分的定义更合理，但目前文献报道中尚无一致意见。

### 1.1.5 早期发作（Early relapse）

经先前治疗达缓解期3个月内的任意时间复发，即为“早期发作”，因此临床相关的“治疗意义”（therapeutic significance）需要被准确定义。

### 1.1.6 发作模式（Pattern of relapse）

临床上通常可分为偶发型（发作 $\leq 1$ 次/yr）、频发型（ $\geq 2$ /yr）及持续型（持续活动性CD，无缓解期）。由于发作与临床密切相关，其“预后意义”（prognostic significance）需要被准确评估。

“慢性活动性疾病” (chronic active disease) 以往被看作激素依赖、激素抵抗、激素敏感, 或是应用免疫抑制剂后仍有活动性炎症的疾病。鉴于各方表述不统一, 该名词需要更准确的分类定义, 例如“激素抵抗型慢性活动性疾病”或“激素依赖型慢性活动性疾病”。

#### 1.1.7 激素抵抗型疾病 (Steroid-refractory disease)

经相当于泼尼松龙剂量达1 mg/kg/day治疗超过4周, 疾病仍处于活动期。

#### 1.1.8 激素依赖型疾病 (Steroid-dependent disease)

符合以下任意一项:

(1) 虽能维持缓解, 但激素治疗3个月后, 泼尼松龙仍不能减量至10 mg/d (或布地奈德3 mg/d);

(2) 停用激素3个月内复发。

对于“激素抵抗型”与“激素依赖型”的评判, 需严格排除疾病本身相关的并发症。“激素依赖型”定义的关键在于激素维持剂量能否在3个月内减至泼尼松龙10 mg/d (或等效剂量)。停用激素后三个月内复发者仍被认为是激素依赖。以上定义存在主观性, 但可以指导用于临床实践指导及统一临床试验标准。治疗CD的最终共同目标是完全停止激素使用。

#### 1.1.9 再发 (Recurrence)

“再发”最适用于手术完全切除肉眼可见的病变部位后, 肠道新发现的病变 (区别于“发作”这一针对症状学范畴的术语, 见上述)。

#### 1.1.10 形态学再发 (Morphologic recurrence)

指完全切除肉眼所见病变肠段后, 通过内镜、放射学检查或再次手术发现肠道的CD新病变, 多发于回肠新末段 (通常有术后解剖改变) 或吻合口处。内镜下评估和分级目前采用 Rutgeerts 等的方法 (0级: 无病变; 1级:  $\leq 5$  个阿弗他溃疡; 2级:  $> 5$  个阿弗他溃疡, 在各个病变之间有正常黏膜, 或跳跃性较大病变, 或病损局限于回肠-结肠吻合口处 ( $< 1$  cm); 3级: 弥漫性阿弗他回肠炎伴弥漫性黏膜炎症; 4级: 弥漫性黏膜炎症并大溃疡、结节或狭窄。充血和水肿不能单独作为再发的表现)。影像学技术可作为内镜技术的补充手段。

#### 1.1.11 临床再发 (Clinical recurrence)

在手术完全切除肉眼可见的病变部位后, 仍存在CD症状, (如为临床研究目的) 形态学再发是诊断临床再发的必要条件。值得注意的是, CD症状也可由其他因素 (如肠道动力障碍、胆汁吸收不良) 引起, 这可能降低炎症因子、炎症细胞浸润、纤维化病变等指标在诊断“临床再发”的权重。

#### 1.1.12 局限疾病 (Localised disease)

CD受累肠道长度 $< 30$  cm, 常应用于回盲肠部位 ( $< 30$  cm 回肠  $\pm$  右半结肠), 该标准也适用于孤立的结肠疾病, 甚至于近端小肠疾病。

#### 1.1.13 广泛CD疾病 (Extensive Crohn's disease)

全肠段受累部位总长度>100cm, 适用于不连续的肠道炎症。虽然存在30cm-100cm这一“灰色区域”或某些难以界定的病变长度, 但目前对于“广泛疾病”的定义明确地体现了更高的炎症负荷, 有助于根据病变范围(程度)做出内科治疗还是手术治疗的决定。

#### 1.1.14 替代疗法 (Alternative therapy)

可代替常规治疗的疗法。

#### 1.1.15 补充疗法 (Complementary therapies)

与常规治疗联用的类似疗法。

翻译: 中南大学湘雅三医院 刘晓明 王芬

### 2.1 克罗恩病的临床表现

#### ECCO 声明 2A

克罗恩病 (CD) 的临床表现多样, 一般包括腹痛、体重下降和慢性腹泻。有这些症状时应警惕 CD 的发生, 尤其是年轻患者, 另外乏力、纳差和发热是常见的全身症状。

慢性腹泻是 CD 最常见的症状, 大便不成形超过六周有助于鉴别 CD 和感染性腹泻, CD 有时也会发生一些急性症状, 例如末端回肠的 CD 急性发作时可能被误诊为急性阑尾炎, 而一些慢性非特异性症状可被误诊为肠易激综合征 (IBS), 儿童不明原因的贫血和生长发育迟缓应予以考虑以免延误诊断。在确诊之前约有 80% 的患者可能出现腹痛, 60% 有体重下降。虽然在临床中 IBS 发病率远超过 CD, 但如出现全身症状及大便带血、体重下降时应进一步检查。40-50% CD 患者可出现便中带血和/或粘液, 但较溃疡性结肠炎 (UC) 少见。患者也可能在消化道症状出现之前就已经有肠外表现, 骨骼肌肉系统的异常是 IBD 最常见的肠外表现, 当 CD 累及结肠时肠外表现更加高发, CD 患者在确诊时 4-10% 的患者有肛周瘘管, 肛瘘也有可能是诊断时的主诉。

### 2.2 诊断

#### ECCO 声明 2B

CD 无单一的诊断金标准, 诊断是基于临床表现和内镜、组织学、影像学表现和/或生化检查的综合评估, 基因及血清学检测目前不推荐用于 CD 的常规诊断。

#### 2.2.1 病史及体格检查

CD 是临床表现多样、无论其发病年龄、发病部位及疾病行为方面均有多种类型的综合征, 没有单一的方法可以诊断 CD, 因此 Lennard-Jones 等建立了宏观及显微镜下标准来确立诊断。宏观的诊断方法包括体格检查、影像学检查、内镜检查和手术的大体病理标本, 显微镜下检查可从活检标本中获得, 但更为完整的是手术病理标本, 例如组织病理学发现了非连续、肉芽肿样的肠道炎症等表现。CD 的诊断并无严格标准, 应该建立在临床及内镜表现、影像学检查、组织学检查、外科手术及血清学检查的综合判断上, 但目前诊断仍面临很多困难, 第一年有 5% 患者可能诊断会由 CD 转换成溃疡性结肠炎 (UC), 病变部位位于结肠的 IBD 有时很难区分 CD 或 UC, 此时会被定义为未分类炎症性肠病 (IBDU), 而名词未定型结肠炎 (indeterminate colitis) 则根据术后病理定义。

#### ECCO 声明 2C

一份完整的病史应包括起病时的症状、近期旅行史、食物不耐受情况、用药史（包括抗生素及 NSAIDs 药物）、阑尾切除史等（EL5），还需特别注意某些危险因素如吸烟、家族史和近期的感染性胃肠炎。

#### ECCO 声明 2D

仔细询问夜间症状，以及包括口腔、皮肤、眼、关节等处的肠外表现和肛周脓肿、肛裂的发作情况。全身体检包括一般情况、脉率、血压、体温、腹部膨隆或压痛、触及的腹部包块、会阴部及口腔的检查、直肠指检，BMI 测定等。

吸烟和家族史被再次确定为 CD 发生的危险因素，在阑尾切除术后明显高发的 CD 也可能是诊断偏差导致，感染性胃肠炎后发作 CD 危险性升高四倍，尤其是在发病后的一年，但绝对发病率仍较低。经常使用 NSAIDs 药物是 CD 发病的危险因素，但其绝对发病率也较低。

### 2.2.2 初步的实验室检查

#### ECCO 声明 2E

检测是否存在急性和/或慢性炎症反应、贫血、脱水、营养不良或吸收不良的指标（EL5），初步的实验室检查应包括 CRP（EL2）、全血检查，其他炎症指标还包括粪钙卫蛋白（EL1）或 ESR（EL5）。感染性腹泻的微生物检查中推荐艰难梭菌毒素检测（EL2），部分患者需要进行额外的粪便检查，尤其是有海外旅行史的患者。

CD 患者全血细胞检查中最常见的表现是贫血和血小板增多，CRP 半衰期只有 19 小时，其标准化检测水平与 CD 疾病活动度和其他炎症活动度密切相关。研究证实粪钙卫蛋白和乳铁蛋白可用于诊断急性炎症，近期一项荟萃分析发现 CRP 和/或钙卫蛋白的轻度升高对于鉴别 IBS 和 IBD 有高达 99% 的阴性预测值。粪钙卫蛋白还有助于判断患者是否需要内镜随访，尤其是对儿童患者。但没有任何一项炎症指标在鉴别 UC 及感染性肠病方面有较高的特异性，疑诊为 CD 以及患者病情加重时需行粪便检查以排除其他诊断的可能性或肠道重叠感染艰难梭菌。

目前应用的血清学检查可以作为辅助诊断，但即便是准确性最好的检查如 ASCA 或 ANCA 也不能作为 CD 的常规检查，对 CD 和 UC 的鉴别也没有临床意义，同样的情况也见于抗微生物抗体如抗 OmpC 和 CBir1。尽管近期关于 CD 的遗传学研究有很大进展但目前仍无遗传学检测项目可推荐用于临床。

新的生物学标记，如粪挥发性有机代谢物可能会在将来用于临床。

### 2.2.3 推荐用于明确诊断的检查方法

#### ECCO 声明 2F

疑诊为 CD 者，行内镜检查并在末端回肠及各个结肠节段取活检以寻找组织学依据是确定诊断的一线选择（EL1），此外还需进一步检查以明确 CD 在小肠的病变部位及累及范围（EL5），但对无症状的成人患者是否需常规进行上消化道内镜检查还有争议。

目前约 85% 的结肠镜检查可到达回肠并进行活检，这样大大提高了诊断的准确性。CD 的内镜下特点为片状分布的粘膜炎症，跳跃性病灶（炎症与正常粘膜间隔分布）、CD 的溃疡多为纵行，并可在结肠或回肠有鹅卵石样表现，可能会出现肠段狭窄及瘘管开口，可能有直肠赦免现象，但环周及连续的炎症少见。严重的解剖学改变包括穿透肌层的深度溃疡，或有粘膜分离



现象，或溃疡局限于粘膜下层但范围超过所在肠段的 1/3（如右半结肠、横结肠、左半结肠），当肠道存在此类严重的活动期病灶，全结肠镜检查的应用可能因穿孔并发症较高而受到限制，在这种情况下初步的乙结肠镜检查更加安全，可待临床情况缓解后再行回结肠镜检查，回肠镜检查在末端回肠 CD 的诊断方面优于影像学检查如 MR 和 CT，尤其是轻度的病变，当影像学检查无阳性发现时可在部分患者中进行胶囊内镜和小肠镜及活检，也是比较安全有效的。

## 2.3 病变的累及范围

### 2.3.1 确定 CD 病变范围的推荐检查方法

CD 可能累及结肠镜检查范围以外的回肠，在约 10% 的患者可能有近端小肠的累及，此外 15% 的患者在确诊时已经有穿透性病灶（瘘管、蜂窝织炎或脓肿），内镜及影像学检查可在确定病灶的部位及累及范围方面互为补充以便于制定治疗方案。

#### ECCO 声明 2G

**断层扫描技术（小肠 CT 和小肠 MRI）和腹部 B 超可作为内镜的补充，检出病灶并对炎症、梗阻及瘘管型 CD 进行分级（EL1），选择检查方式时也应该考虑放射线暴露，尤其是患者需要长期随访时（EL4），由于钡剂造影检查敏感性低，目前已不作为首选。**

内镜检查后另行断层扫描检查十分必要，这一问题已经在 ECCO 的循证声明意见中充分讨论，CT 和 MRI 可根据肠壁厚度及增强后表现确定病灶累及范围及炎症活动度，与肠壁的水肿及溃疡等表现结合起来可以判断疾病的严重程度，CT 较之于 MRI 更方便易行且花费时间短，但考虑到放射线暴露的问题，尤其是年轻患者必须长期定期复查，反复的 CT 检查可能造成肿瘤风险增加，因此条件允许也可以行 MRI 检查。

小肠的 CT 和 MRI 检查需要口服腔内造影剂使肠腔扩张，小肠灌注口服造影剂可以使小肠扩张度更好，但是鼻空肠管插管需要放射线暴露，也会造成患者不适，然而并没有显著提高诊断率，口服 CT 小肠造影剂可使回肠扩张更好，但同样小肠 CT 检查时是否采用插管法在检出活动性 CD 病灶方面也没有差异。插管法可用于某些特殊病例如口服腔内造影剂法没有发现高度怀疑的上消化道 CD 病灶时。

腹部 B 超是另一种无放射暴露且无创性的检查，患者耐受度好，使用造影增强的腹部超声和多普勒超声可以增加敏感度和特异性，一般可在回盲部、乙结肠、升结肠、降结肠获得良好的图像，近端回肠和空肠很难检查，横结肠解剖位置多变以及直肠的区域，对超声检查也是很大的挑战。CD 的超声表现多样，但主要指标为肠壁厚度，其敏感性在不同研究中为 75-94%，特异性为 67-100%。

白细胞显像是安全无创的操作，有诊断炎症是否存在及其范围、活动度的潜在价值，但有放射暴露，其敏感性也非常有限，尤其是当患者在接受皮质激素治疗时，因此其使用价值很小。

以上影像学方法在 CD 诊断中应用价值的证据不断在增加，其适应症与各种方法的技术细节有关。综合各种直接或间接的证据，以上方法对 CD 判断的总体敏感性和特异性相似，白细胞显像可作为结肠炎性病灶的进一步检查方法。

#### ECCO 声明 2H

**MRI、CT 和腹部 B 超对于小肠梗阻（EL2）和穿透性病灶（EL1）的诊断准确率高（EL1），有助于鉴别炎症或纤维性为主的狭窄（EL5）。**

### 2.3.2 推荐用于判断 CD 狭窄范围的检查方法

判断狭窄的依据是持续存在的局限性狭窄，可造成近端肠腔的扩张。

回结肠镜推荐用于判断结肠和远端回肠的梗阻，并可取得病理组织以便于组织学诊断，在结肠狭窄中有 3.5% 病例可并发不典型增生或癌变，当不能进行内镜检查时也可用影像学技术来排除其他的梗阻性病灶。

腹部平片可确定有无小肠梗阻，但对判断病因无效，此时需进行腹部 B 超、MRI 和 CT 检查，所有这些手段都优于既往的钡剂造影检查。CT 和 MRI 在判断小肠病灶方面的敏感性和特异性相似。比较灌肠造影和口服造影剂在小肠 CT 和 MRI 中的应用发现其检查效果相似，灌肠造影对小肠扩张度好，但在检出梗阻性病灶方面效果总体与口服法相似，灌肠造影可能更有助于发现低度梗阻的病灶。

腹部 B 超有助于在术前检出小肠严重狭窄导致梗阻近侧段的肠道扩张，有经验的 B 超医师发现此类病灶的敏感性为 79%，特异性为 92%。

鉴别炎性狭窄和纤维性狭窄对于治疗方案的制定非常重要，但目前的检查方法对此仍有缺陷，CT 可以根据肠壁厚度、肠壁强化程度、梳状征、肿大淋巴结等判断狭窄部位的炎症活动度，以外科手术标本作为标准，已有多篇文献报道得出关于炎性狭窄和纤维性狭窄的不同结论，研究发现用增强 MRI 可以区别轻中度及重度的纤维化，其敏感性为 0.94，特异性为 0.89，造影增强的腹部超声对判断狭窄部位的活动度也有一定价值。

### 2.3.3 推荐用于诊断肠外并发症的检查方法

腹部超声、CT 和 MRI 对检出穿透性的并发症有较高的准确性（例如脓肿、瘘管等），在一项系统回顾中，以外科手术作为判断瘘管诊断的标准，发现腹部超声的敏感性为 74%，特异性为 95%，CT 分别为 79% 和 97%，磁共振分别为 76% 和 96%，在脓肿的诊断方面也相似，虽然临床上高度怀疑有腹腔脓肿时更多采用 CT 的方法来进行诊断。

### 2.3.4 CD 患者进行上消化道检查及活检的价值

上消化道 CD 是否合并小肠或结肠病变并不明确，对有不典型增生、腹痛及呕吐的患者行上消化道内镜更有益处。上消化道内镜对某些特殊情况也非常重要，例如某些局灶性胃炎可能为 CD 病灶。

### 2.3.5 小肠胶囊内镜和器械辅助的小肠镜在疑诊或确诊 CD 患者中的应用

#### ECCO 声明 2I

小肠胶囊内镜（SBCE）对临床高度怀疑 CD 但回结肠镜及影像学检查（小肠造影、小肠 CT 或 MRI）均为阴性者适用，SBCE 对小肠 CD 的阴性预测值较高。如需组织学诊断或进行内镜治疗时可由有经验的医师进行器械辅助的小肠镜操作，治疗包括狭窄扩张、取出滞留的胶囊、内镜止血等。

小肠胶囊内镜是诊断小肠粘膜病变的敏感工具，SBCE 对小肠 CD 的诊断率（发现异常的比例）高于其他方法如小肠造影、小肠灌注造影 CT 等，在 Dionisio 最近的一项荟萃分析中比较了 SBCE 和推进式小肠镜、回结肠镜、小肠 CT 和小肠 MRI 的诊断率，其增加效应对 MRI 为 10%

(无显著差异)，对回结肠镜为 22%，对小肠造影为 32%，对小肠 CT 为 47%，后三者 P 值均 <0.01。SBCE 的禁忌症包括胃肠道梗阻、狭窄及吞咽障碍，活动度可用 Lewis 评分进行评估，最近的研究也证实了 SBCE 在治疗后随访中有较高的敏感性。第二代的结肠胶囊内镜也可用于评估结肠病变的活动度。

另外，SBCE 检查结果正常有较高的阴性预测值，尤其在排除小肠 CD 方面，然而由于其特异性较低限制了在疑诊小肠 CD 的患者中的应用，SBCE 发现的 CD 相关病灶需要更为精确的界定，实际上即便是正常人，也有 10%可能会在小肠发现粘膜破损或糜烂，因此单纯通过 SBCE 在小肠发现粘膜病变不足以诊断 CD。国际胶囊内镜大会 (ICCE) 建议疑诊为 CD 的患者，当临床表现典型、有肠外表现或炎性指标异常、异常的小肠影像学结果 (小肠造影或 CT 扫描) 时可行小肠胶囊内镜检查。

无梗阻表现、无小肠切除术史或已知梗阻病史的可疑 CD 患者发生胶囊滞留的概率是很低的，滞留率与不明原因消化道出血患者相似，研究报道确诊为 CD 的患者发生胶囊滞留的比例为 13%，但在疑似患者中仅为 1.6%，基于这一点，胶囊内镜前常规行小肠影像学检查及探路胶囊检查并非必需。

确诊为 CD 且怀疑小肠有累及的患者中 43-60%并不需要传统内镜来进行评估，器械辅助的小肠镜 (DAE) 诊断率在各项研究中结果不一致，但最近的前瞻性研究提示双气囊小肠镜 DBE 的敏感性优于 MRI，然而 DAE 为侵入性操作，对技术的要求较高，因此适用于对特殊病灶需要组织学诊断，或在需要内镜治疗，例如狭窄的内镜扩张、取出滞留胶囊、内镜止血时更为实用。

翻译：上海国际医学中心 夏璐

### 3.1 基于内镜活检的诊断流程

本部分内容在欧洲克罗恩病和溃疡性结肠炎组织 (ECCO) 以及欧洲病理协会共同审核，具体解释、声明的细节和参考文献详见 Magro F 等 2013 年发表的《炎症性肠病欧洲病理共识》一文。本节主要介绍诊断 CD 的组织学诊断。

#### 3.1.1 活检的数量

##### **ECCO 声明 3**

**为了获得可靠的 CD 诊断，至少需要结肠 (包括直肠) 和回肠的 5 个部位的活检，每个部位 2 块标本。[EL5]**

初诊时需要进行全结肠系列活检，而非单处活检，这将有助于 CD 的可靠诊断。标本应包括病变部位和非病变部位。在随访过程中可在有助于确诊的前提下酌情减少的活检数量。

#### 3.1.2 标本的处理

标本送检时需附有患者的临床信息，包括年龄、病程和治疗方式及疗程 [EL5]。不同部位的活检组织应区分标识，推荐使用滤纸来辅助标注活检部位 [EL5]。诊断 CD 使用常规苏木素-伊红 (H.E) 染色即可 [EL5]。目前并不推荐使用特殊染色、免疫组化或其他技术用于 CD 的常规诊断。

### 3.2 诊断特征



### 3.2.1 镜下特征

有很多有助于诊断 CD 的肉眼和显微镜下组织学特征。局灶（不连续）慢性（淋巴细胞和浆细胞）炎症以及局部慢性炎症、局灶隐窝不规则（不连续的隐窝扭曲）和肉芽肿（与隐窝损伤无关）等是目前公认的 CD 镜下特征。有助于 CD 诊断的镜下特点还包括回肠标本中除上述表现外出现绒毛结构不规整。当回肠炎和结肠炎为连续病变时，应谨慎使用上述诊断标准 [EL2]。

### 3.2.2 肉芽肿

CD 的肉芽肿定义为一簇上皮样组织细胞（单核/巨噬细胞），边界通常比较模糊。多核巨细胞不是 CD 肉芽肿的特征表现，坏死在 CD 的肉芽肿中也不常见。在活动性隐窝损伤以外部位的固有层出现肉芽肿，而非活动性隐窝炎症部位的肉芽肿是 CD 的特征性表现。

### 3.2.3 诊断所需的特征性表现数量

内镜活检黏膜标本可观察到以下特征：肉芽肿和局灶（节段性或不连续性）隐窝结构破坏，同时具有局灶或斑片状慢性炎症（慢性指出现淋巴细胞和浆细胞），或活动性炎症部位的黏液聚集。斑片状炎症表现这一诊断标准仅用于诊断未经治疗的 CD 患者。经过治疗的溃疡性结肠炎镜下也可观察到斑片状炎症，小儿（<10 岁）的溃疡性结肠炎亦可表现为不连续的炎症。

仅仅一种特征性表现并不能确诊 CD。针对一处或多点内镜活检标本，目前尚无确诊 CD 所需镜下表现数量的数据。在外科标本中，诊断 CD 通常需要观察到三种以上特征性表现（无肉芽肿时）或观察到上皮样肉芽肿和另一种特征性镜下表现，同时需要除外特殊感染 [EL5]。

未观察到高度提示溃疡性结肠炎的镜下表现，如弥漫性隐窝结构不规则、隐窝数量减少以及隐窝上皮的多形表现，也有助于诊断 CD。

## 3.3 异型增生或上皮内瘤变的组织学

### 3.3.1 活检的数量

患有弥漫克罗恩结肠炎的患者发生结直肠癌的风险增加。内镜检查和活检可作为二级预防和发现异型增生（上皮内瘤变）的手段 [EL2]。显微镜下诊断结肠异型增生—上皮内瘤变的特征性表现和分级标准与溃疡性结肠炎相同，同样的，推荐由两位病理学家阅片以确诊。考虑到 CD 患者可能出现狭窄和局部肠管切除的可能性，溃疡性结肠炎中使用的诊断标准并不能直接沿用到克罗恩结肠炎的局部炎症评估。染色内镜、共聚焦显微内镜等辅助手段为选择病灶部位靶向性活检提供了帮助，改变了溃疡性结肠炎的活检策略，这些方法在克罗恩结肠炎患者同样适用。

### 3.3.2 镜下特征

诊断异型增生的显微镜下特征包括隐窝结构和细胞学异常。结构异常包括腺管拥挤、黏膜层增厚、隐窝的延长和扩大伴有芽生。黏膜表面和隐窝高柱状细胞排列伴有部分黏液分化。柱状细胞中而非通常在杯状细胞中出现黏蛋白。细胞核的形态学改变类似于管状腺瘤的表现。

## 3.4 疾病活动度的组织学

与 UC 不同，CD 患者的疾病活动度通常不由病理医师评估。这主要由于疾病的不连续性特点决定，即有可能出现活检部位偏差或病变仅累及回肠。评估 CD 活动性的组织学文献有限。数个临床试验提示药物治疗可以改变黏膜的组织学，促进黏膜愈合和恢复正常。目前尚无临床专家关于镜下评估 CD 活动性的共识意见。

翻译：北大人民医院消化内科 李晶，审核：美国芝加哥大学医学院病理科 肖书渊教授

## 4.0 克罗恩病的分型

CD 疾病分型是 CD 诊治中非常重要的一个步骤，为我们识别 CD 的特征和行为差异提供了适当的工具。CD 现有分类是通过疾病表型（蒙特利尔分型）、疾病活动度（大部分参照克罗恩病活动指数，CAI）以及治疗反应（主要是指对类固醇的反应：激素抵抗或激素依赖）作为依据。由于对建立 CD 早期治疗和更有效的维持治疗方案的需求，目前人们已开始努力尝试一

### ECCO 声明 4A

蒙特利尔分型仍为目前最好的分型系统。基因检测和血清学标志物在临床实践中不用于 CD 分类[EL2]。

些预测疾病表型的诊断方法，以适应疾病不同严重程度的治疗方案。

## 4.1 常规建议

## 4.2 特定内容

### 4.2.1 蒙特利尔分类

维也纳分型的蒙特利尔修订版（2005 修订）是 CD 亚型分型的国际标准，主要描述疾病过程中就诊时的年龄（<16 岁（A1）、17-40 岁（A2）、>40 岁（A3）），病变位置（回肠末端

### ECCO 声明 4B

CD 的进展可通过诊断和/或内镜发现某些临床因素进行预测，在做治疗决策时应考虑到这一点。

### ECCO 声明 4C

血清 CRP 水平和粪便标志物，例如粪钙卫蛋白或者粪乳铁蛋白，可被用于指导治疗和短期随访[EL2]并且预测临床发作[EL2]，粪钙卫蛋白可用于鉴别 CD 和 IBS[EL2]

（L1），结肠（L2），回结肠（L3），上消化道（L4）和疾病行为（无狭窄无穿透（B1），狭窄（B2）和穿透（B3））。出现肛瘘和肛周脓肿以 ‘p’（代表肛周）表示，加在 B1、B2 或 B3 后。尽管病变部位在诊断后可保持稳定，但 CD 的行为随着时间的推移，越来越多的患者从非穿透性、无肠道结构改变进展为狭窄或穿透性疾病。蒙特利尔分型的优越性在于尽可能早期预测 CD 并发症及随后大手术的可能性，这已经在非白色人种患者中得到证实。

疾病分类是在不断发展的。鉴于 CD 慢性进行性破坏性发展的性质，现在的分类法显得过于严格。蒙特利尔分型的严格分层会使狭窄和瘘管性病变由于作为独立病变而使研究失败。此外，将来肠道损害的累及可由纵向的“Lemann 损伤评分”来描述。该评分在前瞻性研究中被进一步完善并得到证实。

### 4.2.2 疾病亚型诊断对临床的预测作用

越来越多的证据表明，在 CD 患者早期或长期使用免疫调节剂和/或生物制剂进行免疫抑制治疗与黏膜愈合增加、较早进入无激素临床缓解以及手术和住院治疗的需求减少相关。由于免疫抑制治疗的风险，仅对严重或复杂疾病倾向的患者，给予早期强化治疗。对于严重的疾病过

程，没有一个统一的定义。研究终点包括（但也不局限于下述终点）：持续致残性症状和生活质量受损、反复发作（住院或不住院）、不可逆的穿透性病变和/或狭窄、病变进展、重复使用类固醇和需要手术治疗。由三项独立研究（2项来自转诊中心，一项基于人群）使用这些标准的各种组合得出一致的结果：有肛周/回结肠病变、诊断时年龄小以及患者首次发作时即需使用激素，在诊断后5年内进展为致残性疾病的风险高。当两种或更多的预测因子在同一患者个体身上时，早期治疗应考虑使用巯嘌呤类和/或生物制剂。但这些预测因子在大部分CD患者上出现，可能无法区分疾病的严重程度，在最近的前瞻性临床试验中也受到了挑战。

内镜下黏膜愈合对于CD以后的病程有重要影响，即开始治疗后4年内无激素临床缓解患者增加，停药后复发时间会更长，住院次数和手术的几率减少。因此缺乏黏膜愈合可用作并发症的预测。

（对于启动免疫抑制和生物治疗的更广泛的论述和指南请参见Section xx. in Current Management）。

#### 4.2.3 按血清CRP和粪便标志物分类

高水平CRP提示疾病活动或出现感染并发症。此外，CD患者的临床表现及内镜下疾病活动与CRP水平有很好的相关性。CRP下降提示治疗有反应，持续性的CRP升高则与药物减少或失去对药物的反应有关。尽管CRP不及粪便标志物诊断率高，但血清CRP也可用于疾病复发的评估。

越来越多的事实证明黏膜愈合是CD持续性缓解的标志。内镜检查是评估黏膜愈合的金标准，但它具有损伤性，费用高昂。粪便中的钙卫蛋白和乳铁蛋白浓度反映中性粒细胞通过炎症肠壁迁移至黏膜的程度。粪钙卫蛋白和乳铁蛋白稳定且耐降解，宜采用酶联免疫吸附法进行测定。但粪钙卫蛋白和乳铁蛋白水平升高反映了任何原因所引起的肠道炎症。最近的meta分析表明，与IBS相比，患有CD的成人以及儿童有更高水平的粪钙卫蛋白。另一个不同的meta分析显示正常水平的粪钙卫蛋白排除IBD准确率高，特别是在成人患者中。在CD患者中，**粪钙卫蛋白预测内镜下疾病活动的阳性预测值>90%**。粪便标志物的缺陷是在于相对结肠病变，更多回肠病变的患者粪便标志物水平在正常范围内。粪便标志物预测内窥镜下疾病活动敏感性较血清CRP提高60-70%，且明显优于CDAI。此外，一些研究显示**粪钙卫蛋白是预测CD患者复发的敏感指标**，评估CD的缺点包括病变在小肠时价值受限，与透壁性炎症不完全相关，缺乏固定的阈值。总之，粪钙卫蛋白或者乳铁蛋白是粘膜愈合标志物，但在个体层面固定阈值的预测价值尚不清楚。

#### 4.2.4 遗传和血清学标志物与表型之间的相关性

CD遗传学研究确定了超过200个不同的易感基因位点。然而没有一个位点与个体疾病进展风险有足够强的联系而可以作为常规使用。关于基因型和疾病表型的相关性，只有NOD2变体和5q31易感单倍型基因已经反复证明是与回肠病变、并发症，包括肛周疾病和手术转归有关。

严重CD与血清抗菌抗体存在及其水平的密切关系已被报道。对不同微生物免疫应答的数量和程度与疾病的严重程度相关，以发生狭窄和/或穿透病变和手术为特征。尽管如此，预测数据局限于个别患者，目前还不清楚这些高水平标志物的患者是否确实从较强的免疫抑制治疗中获益。在诊断时，抗菌抗体的阳性预测后续疾病的过程似乎是有限的，目前尚不提倡在临床实践中常规监测。

#### 4.2.5 CD诊断时需要综合预测指数

鉴于在CD早期积极使用免疫调节剂和生物制剂治疗带来的复杂的风险，需要在诊断时即对患者进行是否在今后有可能进展为严重或并发症的风险评估。简单的临床预测因素已经清

楚，但对个体的准确性和鉴别力仍然有限。遗传因素和具有免疫反应性的血清学标志物，无论单独或联合使用，到目前为止在诊断并预测 CD 过程中作用不大。

翻译：浙江中医药大学附属第一医院 蒋科芳 范一宏

## 5.0 活动期 CD 的药物治疗

### 5.1 介绍

#### ECCO 声明 5A

在任何药物使用和调整前都必须明确患者活动期的炎症表现确实系克罗恩病引发。

对于克罗恩病治疗方案的选择需要纳入考虑的因素包括：疾病活动度、疾病活动部位、疾病活动行为表现以及在整个治疗过程中需要时时与患者进行沟通。比之溃疡性结肠炎，要判断克罗恩病是否处于活动期则为更难，因为那些症状（如腹胀、腹泻）也许与其他因素相关而非与克罗恩病本身疾病加重直接相关。上述需要其他因素包括：肠道感染、脓肿、细菌过度生长、胆盐吸收障碍、肠道动力异常（肠易激综合征）。由于临床医师往往难以从症状改变现象来判断克罗恩病是否真正加重，因此在起用与调整药物治疗时我们需要更多的客观临床依据来判断疾病活动度（炎症指标或必要时肠镜检查）。上述观点在 SONIC 研究中已被验证：患者在治疗前通过内镜检查来明确疾病活动性而后根据活动性来调整治疗药物则会受益最大。

确定最优化的药物治疗方案是受到许多因素影响的：例如权衡药物的疗效与潜在不良反应、既往应答性（尤其是对复发型、激素依赖或激素抵抗型克罗恩病）、肠外表现和合并症。不同的药物可在肠道不同部位释放并具有局部活性（例如美沙拉嗪和布地奈德），所以治疗方案应具有个体化特性。值得注意的是，对于轻度患者可以暂时不选用活动期药物治疗，因为在既往的回顾性研究中发现 18%（95% CI 14-24%）的患者即使应用安慰剂也可能自行进入缓解期。医师向患者详细介绍所有的治疗方案是非常必要的。

### 5.2 根据疾病部位和活动性决定治疗方案

#### 5.2.1 轻度活动并局限于回盲肠的克罗恩病

#### ECCO 声明 5B

口服布地奈德是较好的选择方案。[EL2]

尽管目前有关选择何种免疫抑制剂或生物制剂来治疗克罗恩病的指导意见时有调整，但仍不能忽略的是有一部分克罗恩病患者只是处于一种轻度发病模式。业已有多项临床研究表明并不是所有的克罗恩病患者在治疗过程中都需要使用免疫制剂和生物制剂，甚至有少部分患者对激素的治疗需求也很低。

每天口服 9mg 布地奈德对诱导缓解轻度活动且病变范围局限于回盲肠的克罗恩病是非常有帮助的。研究表明布地奈德较安慰剂效果明显（RR 1.93, 95%CI 1.37-2.73）。尽管布地奈德疗效不如系统性糖皮质激素（RR 0.85; 95%CI 0.75-0.97），尤其是在重度克罗恩病中（CDAI>300 分）这种疗效差异更明显（RR 0.52; 95%CI 0.28-0.95）；然而布地奈德具所致的不良反应较少（RR 0.64; 95%CI 0.54-0.76）。50-60%轻度活动并局限于回盲肠的克罗恩病患者在使用布地奈德 8 周后可以诱导缓解。



每日口服 4g 美沙拉嗪的治疗方案在荟萃分析中被认为只具有较弱的有效性（CAAI 评分仅降低 18 分，统计分析时 p 值仅为 0.04），甚至在其他的系统性回顾和荟萃分析中被认为与安慰剂无明显差异。在随机临床研究发现布地奈德较美沙拉嗪具有优势。尽管此后的临床试验中对美沙拉嗪的疗效仍有争议，但更多地研究认为美沙拉嗪针对克罗恩病疗效甚微。

不管是否与美沙拉嗪联合使用，全身性地使用抗生素药物（甲硝唑、环丙沙星）都不被推荐。因为这种方案不良反应较多且在肠道克罗恩病中的疗效也不明确。在一项新近的临床研究中发现口服不被肠道吸收的抗生素利福昔明每日 800mg 在诱导缓解中度克罗恩病较安慰剂有效。口服利福昔明耐受性较好，因此可予以部分患者该治疗方案。

在大型随机对照研究中指出单独使用肠内营养治疗不仅疗效欠佳，且耐受性较差。尽管有病例系列报道或小宗研究认为这种方案是有效的。

### 5.2.2 中度活动并局限于回盲肠的克罗恩病

#### ECCO 声明 5C

中度活动并局限于回盲肠的克罗恩病应予以布地奈德口服[EL1]或给予系统性的糖皮质激素治疗。对于既往激素依赖/抵抗型的克罗恩病或激素不耐受型的患者应考虑使用抗 TNF 制剂治疗[EL1]。复发次数较少的患者可给予激素序贯免疫抑制剂治疗方案[EL2]。而针对激素和抗 TNF 制剂疗效不佳的患者而言维多珠单抗是较好的选择[EL1]。

对于中度活动性克罗恩病治疗来说，不论是布地奈德还是强的松都是较好的初始诱导方案。强的松疗效显著但不良反应较布地奈德增多。在对于系统性糖皮质激素的回顾性研究中对比强的松与安慰剂/美沙拉嗪的疗效发现强的松具有明显优势（RR 1.99；95%CI 1.51-2.64； $p < 0.00001$ ）。强的松剂量可根据数周后治疗应答来进行调整（见下述）。强的松减量过快可能导致疾病早期复发。共识中不推荐单独应用营养治疗、抗生素治疗（除非已形成脓肿合并症）或手术治疗作为中度活动并局限于回盲肠的克罗恩病的一线治疗方案。

尽管激素能诱导缓解活动期克罗恩病，但仍应尽量减少克罗恩病患者激素用量。激素是不应作为克罗恩病的维持缓解治疗方案。研究指出仅少数患者在使用激素诱导缓解后仍维持缓解超过 1 年。

最有效减少激素治疗的方案就是早期应用抗 TNF 制剂治疗。应根据下述方面来抉择患者是否合适使用抗 TNF 制剂治疗：临床特性、既往对药物治疗的应答性、表型和合并症。对于那些复发次数较少的患者可给予激素序贯免疫抑制剂治疗方案[EL2]。尽管目前认为每年需要使用一次全程系统性激素治疗是作为起用抗 TNF 制剂治疗的标准，但是对于如何定义“复发次数较少”尚缺乏循证医学依据。对于激素抵抗型、激素不耐受型或激素依赖型患者早期使用生物制剂治疗能获益更多。在“上台阶/下台阶研究”中发现早期联合生物制剂与免疫抑制剂较常规治疗方案具有更高的无激素缓解率和无手术率。在 SONIC 研究中也已证实生物制剂与免疫抑制剂联合治疗方案较单用生物制剂治疗在早期克罗恩病中的无激素缓解率更高。

### 5.2.3 重度活动并局限于回盲肠的克罗恩病

#### ECCO 声明 5D

重度活动并局限于回盲肠的克罗恩病应给予系统性激素治疗[EL1]。对于复发患者可考虑使用抗 TNF 制剂治疗[EL1]。对常规药物疗效欠佳的患者经商议后也可以考虑手术治疗[EL3]。部



分复发次数较少的患者可以给予再次使用激素序贯免疫抑制剂治疗[EL2]。对于激素和抗 TNF 制剂疗效不佳的患者而言，维多珠单抗是较好的选择[EL1]。

对于重度活动并局限于回盲肠的克罗恩病而言首选治疗方案为强的松或静脉使用氢化可的松。根据既往的临床观察经验可得知具有某些临床危险因素的患者最终会出现预后不良，因此对于这些具有高危因素的患者可早期予以生物制剂与免疫抑制剂的联合治疗方案。在联合治疗方案中生物制剂不论是选择英夫利昔单抗或阿达木单抗治疗均可以降低患者的手术率与住院率。

抗 TNF 制剂是那些对初始治疗应答较差且不适合手术的患者最好选择。但这并不是意味着手术优于阿达木单抗、英夫利昔单抗或赛妥珠单抗（该药物目前在欧洲未批准用于克罗恩病治疗）。对于重度患者的治疗方案需要由患者、内科医师和外科医师共同参与讨论来决定。尽管抗 TNF 制剂的应用可能会降低外科手术切除率，但局限于回盲肠的克罗恩病比病变位于其他部位更易接受手术治疗。有些专家声称局限于该部位的病变应用手术治疗（尤其是腹腔镜下切除术）较抗 TNF 制剂效果更好。另一些专家则认为若药物治疗 2-6 周效果不佳则需要考虑手术切除治疗。目前已明确英夫利昔单抗与硫唑嘌呤的联合治疗方案不论在疾病诱导缓解阶段，还是维持缓解达 1 年以上，或是达到粘膜愈合阶段均较单药治疗方案效果更佳。英夫利昔单抗单药治疗方案仅对于那些 CRP 增高的或在肠镜下可见肠道粘膜病变的患者获益更多。目前尚不明确在联合方案中选取其他抗 TNF 制剂是否仍能使患者获益。

#### 5.2.4 结肠型病变

##### ECCO 声明 5E

活动性的结肠型克罗恩病应予以系统性激素治疗[EL1]。若出现复发则应予以抗 TNF 制剂治疗[EL1]。对于激素和抗 TNF 制剂疗效不佳的患者而言，维多珠单抗是较好的选择[EL1]。

系统性激素如强的松或其他都具有明确疗效。但主要释放部位为回肠的布地奈德不推荐用于结肠型克罗恩病治疗。缓释型布地奈德目前对克罗恩病的疗效目前尚不明确。因此，激素治疗是结肠型病变的一线治疗方案。对于复发性患者需要使用免疫抑制剂进一步序贯治疗。在决定治疗方案时需要纳入考虑的因素包括患者既往对药物应答性和疾病发病模式等。例如对于那些复发较少的患者可以选择激素序贯免疫抑制剂治疗。尽管在先前的部分已经提到目前对“复发较少”尚无明确定义，但医师需要了解的是倘若患者需要反复多次使用激素治疗或激素撤除后临床症状再现（不管是否合并应用免疫抑制剂），这种情况下需要应用抗 TNF 制剂。对于抗 TNF 制剂疗效不佳的患者，手术或维多珠单抗治疗是较好的选择。

在 Gemini II 和 III 临床试验中指出维多珠单抗能有效诱导和维持缓解中重度克罗恩病。维多珠单抗与安慰剂相比在第 6 周诱导缓解的疗效显著，且安全性好。在既往的研究中指出维多珠单抗对于激素、免疫抑制剂以及抗 TNF 制剂应答性不良的患者仍具有较好疗效。维多珠单抗诱导缓解上述患者可能需要 12-16 周或更多的时间，但从观察可见一旦患者获得缓解其维持治疗效果较好。该制剂安全性良好，诸如严重感染、严重输液反应或恶性肿瘤的发生率都较低。

SASP、甲硝唑或营养治疗在成人结肠型克罗恩病中的治疗地位较弱。在既往的临床试验中认为每日口服 4g SASP 对活动性结肠型克罗恩病有一定疗效，但这种治疗方案的不良反应较多。目前无依据认为美沙拉嗪治疗对活动性结肠型克罗恩病具有疗效。但美沙拉嗪灌肠治疗作为辅助治疗方案可能对左半结肠型克罗恩病或贮袋炎患者具有一定疗效。

### 5.2.5 广泛小肠型病变

#### ECCO 声明 5F

广泛小肠型病变的克罗恩病患者应首先予以系统性激素治疗，此外也推荐早期应用抗 TNF 制剂治疗[EL5]。对于病变较为严重且复发次数较多的患者推荐应用抗 TNF 制剂治疗。

#### ECCO 声明 5G

具有预后不良高危因素的患者应早期给予免疫抑制剂治疗。而抗 TNF 制剂[EL2]的早期应用则适合于疾病活动度高且具有预后不良高危因素的患者。

与局限性小肠克罗恩病相比小肠广泛累及 (>100cm) 的患者其肠道炎症负担较重且吸收障碍也较为明显。这些小肠广泛累及的患者往往容易出现营养不良。早期应用激素和免疫抑制剂的序贯治疗是十分重要的。营养支持治疗可作为一种辅助治疗方案，甚至对于活动度较低的患者可作为初始治疗方案。值得指出的是在这种情况下早期应用抗 TNF 制剂也将会使患者获益较多。在 CHARM 研究中指出病程短于 2 年的患者早期应用阿达木单抗治疗较病程时间较长患者的有效性更佳。同样的结果在英夫利昔单抗和塞妥珠单抗的治疗过程中也被观察到。SONIC 研究指出早期应用联合治疗方案将会使患者获益。此外在另一项研究中指出早期将英夫利昔单抗应用于克罗恩病患者术后预防复发的治疗可获得明确的疗效。总之，对于广泛小肠累及的克罗恩病患者，医师应给予更为积极的治疗的方案。

### 5.2.6 食管和胃十二指肠型克罗恩病

#### ECCCO 声明 5H

轻度的食管和胃十二指肠型克罗恩病仅需要使用质子泵抑制剂治疗[EL5]。较为严重或难治性患者需予以系统性激素[EL4]或抗 TNF 制剂治疗[EL4]。对于具有症状性狭窄的患者可给予内镜下扩张术或手术治疗[EL4]。

在克罗恩病患者普遍接受胃镜检查后，越来越多的上消化道炎症累及被及时诊断。由于诊断标准不一或研究人群不同，导致克罗恩病的上消化道累及率差异较大。从儿童患者中获得研究数据认为：胃镜检查有助于医师鉴别结肠型克罗恩病和溃疡性结肠炎。但这一项研究结果在成人患者中还需要进一步证实。关于该类患者个体化治疗方案的对照研究较为缺乏，仅发现存在上消化道累及的患者往往预后较差。一般推荐在常规治疗克罗恩病的方案上再增加质子泵抑制剂的治疗，并且建议该类患者尽早使用生物制剂治疗以减少不良预后的发生。

翻译：上海瑞金医院消化内科 顾于蓓

### 5.3 活动期 CD 根据生物学行为的治疗

无论是临床试验还是个体化治疗，CD 新的目标都是能够改变疾病的病程，因此能够早期识别预后不良的患者，从而早期给予免疫抑制剂或者生物制剂治疗具有重要意义。早先的一些研究认为吸烟是 CD 患者预后不良的危险因素，特别是术后复发的女性患者。人群研究提示具有广泛小肠病变的 CD 患者死亡率增加 3-7 倍。这些研究的弊端在于，实验设计之初或者研究结果都没有考虑到患者初始的疾病分型。2006 年法国一个研究小组通过回顾性研究 1188 名患者，并且根据疾病进展定义为“预后不良型”疾病的特点。这一定义指诊断 5 年内需要两轮激素治疗、住院治疗、需要免疫抑制剂治疗或者手术治疗的患者。诊断时与预后相关的因素包括初始诊断年龄小于 40 岁，初始治疗需要激素治疗，合并肛周病变。作者进一步从 1998 年回顾

性研究中的 302 名患者，根据他们的疾病进展进行前瞻性研究。结果显示，如果上述两种危险因素并存，那么 84%（回顾性研究为 91%）的患者 5 年内预后不良，如果上述三种危险因素都存在，那么预后不良的几率分别为 91%和 93%。此预后不良的危险因素在另一项明尼苏达州奥姆斯特德县开展的以人群为基础的队列研究中得到了验证。该研究对 1983 年到 1996 年诊断为 CD 的病人进行 5 年的随访，54%的患者进展为复杂性肛周病变、结肠切除、两次或更多次小肠切除手术或造口重建术。在他们研究的 361 名患者中，37%在诊断 5 年后发展为“严重病变”。目前认为，**肛周病变，发病年龄较轻，初始治疗需要激素治疗为确定的危险因素**，但是狭窄性病变、诊断时体重减轻大于 5kg 也与疾病进展独立相关。

由此可见，年轻的患者，病变广泛，初始治疗需要激素治疗，诊断时合并肛周病变为预后不良的标志。这些应该让患者充分了解，并且在治疗时予以考虑。

### 5.3.1 治疗复发的患者与新发患者

对于复发患者的初始治疗需要考虑既往成功治疗的用药史。然而，也要根据患者对于治疗的选择（副作用、起效时间、便捷性等）、再次复发的时间、合并治疗（是否在合并免疫抑制剂的时候复发）及患者对于治疗的依从性综合考虑。

### 5.3.2 早期复发

**任何早期复发的患者（定义为 6 个月内复发）需要开始免疫抑制剂的治疗**，以降低再次复发的风险。但对是否使用前次诱导缓解同样的药物，然后逐渐递减，或选择更强效的诱导缓解的治疗方案仍有保留意见。确定疾病的活动程度对于评估再次复发病状具有重要意义，但不一定需要再次评估病变范围，除非需要改变内科药物治疗或者手术治疗。患者如果出现中度或重度疾病活动，需要考虑抗-TNF 治疗，因为对于未治疗过的 CD 患者早期治疗（小于 2 年），英夫利昔单抗比硫唑嘌呤更有效，同时联合英夫利昔单抗和硫唑嘌呤也有明显获益。所有的抗 TNF 抗体在疾病初始阶段都更有效。如果患者抗 TNF 治疗失败或者中度活动期免疫抑制剂治疗失败，需要考虑维妥珠单抗治疗。

### 5.3.3 激素抵抗 CD

#### ECCO 5I

**如果患者出现明显活动期激素抵抗需要开始抗 TNF 治疗[EL1]，同时也需要讨论和考虑手术治疗 [EL5]。**

活动期 CD 激素抵抗需要通过适当的影像学手段排除局部并发症（如脓肿）和其他持续症状。如果活动性 CD 诊断明显，需要采用免疫抑制剂、抗 TNF 或者维妥珠单抗治疗。

同时，激素合并抗 TNF、免疫抑制剂治疗可能疗效更佳。在一项前瞻、双盲、对照研究中，初始使用激素治疗的患者 6 周内按 1:1 分为英夫利昔单抗合并安慰剂对照组（n=63）和英夫利昔单抗合并氨甲喋呤 25mg 每周皮下注射组（n=63）。14 周时两组在停用激素的比例上没有明显统计学差异（76%和 77%）。这一研究结果可以被解读为氨甲喋呤对于英夫利昔单抗的合并治疗并没有明显获益，但是这一研究中停用激素的比例高（是其他研究的 2 倍）也需要得到关注。

手术的时机取决于疾病的严重程度、炎症程度和上述因素。患者的态度和病变范围也需要考虑。营养支持治疗是可行的但不是唯一的辅助治疗方法。

**翻译：**第四军医大学第一附属医院消化内科 梁洁

#### 5.4 活动期克罗恩病治疗的具体思路

治疗的目标是诱导每位患者的临床缓解，同时诊断时应预估患者获得临床缓解后长期维持的治疗方案。在临床实践中，“升阶梯治疗”是常用的一种临床方案，即在一线或较少不良反应的治疗方案实施后，因无法获得预期疗效的恰当时期而增加治疗手段。然而，针对处于活动期患者，诊断的早期应给予更强有力的治疗（降阶梯治疗）。目前有证据明确显示，糖皮质激素和抗肿瘤坏死因子制剂的方案，都是诱导疾病缓解的有效治疗手段。诱导缓解药物的选择取决于疾病的活动度、病变程度、部位和疾病的行为方式。目前，快速升级的升阶梯治疗是主流的治疗策略。这意味着在预期的时间窗里未得到充分的应答，就应该使治疗策略快速升级。

##### 5.4.1 氨基水杨酸制剂

###### 氨基水杨酸制剂的疗效

早期的临床研究显示口服氨基水杨酸制剂可以有效治疗活动期的回肠型、回结肠型以及结肠型 CD。柳氮磺吡啶 3-6g/天对结肠型 CD 有效，但对病变累及小肠者无效。丙烯酸树脂包被的美沙拉嗪（艾迪莎；莎尔福）3.2g/天对于回结肠型、结肠型 CD 有效；乙基纤维素包被的美沙拉嗪（颇得斯安）4g/天对于回肠炎、回结肠炎、结肠炎有效。美沙拉嗪因为毒副作用较轻，被广泛用于轻度 CD 的治疗。然而几项系统评价及荟萃分析显示，与安慰剂相比，氨基水杨酸制剂对 CD 患者并没有带来临床获益（见 5.2.1）。

###### 氨基水杨酸制剂的不良反应

柳氮磺吡啶不良反应发生率为 10-45%，不良反应的发生与剂量有关，严重的特异质反应也有报道。美沙拉嗪不耐受的情况较少发生，其严重的不良反应非常少见，其中肾毒性值得关注。（详细细节见前述）

##### 5.4.2 抗生素及抗分支杆菌治疗疗效

虽然数个临床研究数据显示甲硝唑、环丙沙星或二者联用显示出一定的有效性；但是目前并没有与安慰剂组对比的确切结论显示抗生素更有效（克罗恩病合并肛周病变及化脓性病变者除外）。一项纳入 6 个抗分支杆菌治疗的荟萃分析显示：仅 2 项研究结果显示在通过激素诱导缓解后，抗生素的使用可能影响克罗恩病的病程。在一项来自澳大利亚纳入 216 名患者的随机试验显示，甲硝唑、环丙沙星及激素三药联合治疗，在治疗 16 周时改善了患者的临床应答；虽然在后续 3 年随访过程中，继续单药使用抗分支杆菌药物 2 年未能获益。最近的一项临床试验显示：利福昔明 800mg/天，在诱导轻中度 CD 患者方面优于安慰剂组，但增加或者减少此剂量，均未显示出疗效的改变，目前尚缺乏确定性试验证实利福昔明在 CD 治疗中的作用。总之，抗生素对于出现脓毒症并发症、细菌过度生长所致症状、会阴部疾病的治疗是有益的。基于现有的对照试验证据，抗分支杆菌治疗不能作为推荐治疗。

##### 5.4.3 糖皮质激素

###### 激素的疗效

两项主要的临床研究确立了糖皮质激素在诱导克罗恩病缓解的地位。在 The national cooperative crohn's disease 研究中，162 名患者被随机分配至泼尼松组（0.5-0.75mg/kg/d）或安慰剂组，治疗 17 周后泼尼松组的缓解率优于安慰剂组（分别为 60%和 30%，NNT=3）。另一项对照试验（European co-operative crohn's disease study）纳入病例 105 例，分别给予甲泼尼龙（1mg/kg/d）和安慰剂，治疗 18 周后，甲泼尼龙组的缓解率优于安慰剂组（83% vs 38%，NNT=2）。目前没有关于泼尼松用于克罗恩病的剂量研究。布地



奈德肠溶剂型 9mg/天对轻中度活动期的结肠型或回结肠型 CD 有效，但疗效弱于泼尼松龙，尤其是对于重度克罗恩病。

### 局部和全身作用的糖皮质激素的选择

目前，布地奈德相较于泼尼松龙，优先用于病变分布于末端回肠或回盲部（5.2 部分）的患者。针对激素例如泼尼松龙的用法是有标准的减量策略的，这也有助于判定哪些患者快速复发，并需要联合巯嘌呤类药物、抗肿瘤坏死因子制剂或者维妥珠单抗的使用。目前还没有针对不同种类固醇激素的标准剂量及减量方案比较的多中心研究。尽管糖皮质激素有较好的诱导缓解作用，但它不能用于长期的维持缓解，所以在疾病早期应拟定患者激素诱导缓解后的长期治疗方案。

### 激素的副作用

激素能引起三大类明确的不良反应。与泼尼松相比，布地奈德引起不良反应的发生频率略低或相近，但程度较弱。1) 早期影响（诱导缓解使用超生理剂量的）：外表变化（痤疮、满月脸、水肿、皮肤紫纹）、睡眠和情绪紊乱，消化不良或糖耐量异常。2) 长期使用的影（时间超过12周，但有时更少）：包括后囊下白内障、骨质疏松症、股骨头无菌性坏死、肌病和易感染。一项纳入272名患者为期2年的随机研究显示，布地奈德引起骨质疏松的发生率低于泼尼松龙（1.04%vs 3.84%， $P = 0.0084$ ）。一项纳入159名炎症性肠病患者（其中88名为克罗恩病）的研究证实，激素的使用增加了术后脓毒症发生的风险（OR 3.7，95% CI 1.2–11.0），而接受巯基嘌呤治疗的患者无影响（OR 1.7，CI 0.7–9.6）。此外，一些关于药物安全性的队列研究表明，激素与其他免疫抑制剂的联合使用会增加严重感染的风险。3) 激素撤退过程的影响：急性肾上腺皮质功能不全（激素突然撤退），假性风湿综合征（肌痛、乏力及关节痛，类似于CD复发），或颅内压增高。

### 监测

如疗程可能大于 6 周，建议给予骨保护治疗，但基于大量前瞻性试验，使用激素的患者一般均给予补充钙和维生素 D。

#### 5.4.4 抗肿瘤坏死因子（TNF）策略

#### ECCO 声明-5J

现有的用于胃肠道克罗恩病患者的抗肿瘤坏死因子制剂，其疗效及不良反应类似，药物的选择取决于可及性、给药途径、病人的选择偏好和其经济情况等。[EL5]

#### ECCO 声明-5K

需特别注意使用免疫抑制治疗，包括抗肿瘤坏死因子制剂后所致的严重感染。[EL3]

英夫利昔单抗和阿达木单抗为 IgG1 抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体，具有潜在的抗炎作用，有可能是依赖于促炎症细胞的凋亡而发挥作用。赛妥珠单抗是一种聚乙二醇人源化 Fab 片段的抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体，尽管它没有促细胞凋亡效应，但在临床上已显示出有效性。众多的对照试验已证实抗肿瘤坏死因子制剂对于活动性 CD 患者的有效性，但是对有梗阻的 CD 患者，其应用应慎重。虽然目前针对不同生物制剂单用或联用其他治疗的疗效有一些荟萃分析，给了我们一些间接提示，但是目前仍缺乏论证强度更好的随机对照试验予以证实。

#### 针对 CD 的诱导缓解疗效：英夫利昔单抗



在一项多中心随机双盲研究中，108 名中重度 CD 患者，既往接受激素加 5-氨基水杨酸制剂治疗复发，给予 5-20mg/kg 的英夫利昔单抗治疗后，应答率高于安慰剂组（64%vs 17%，NNT=1.6）。维持应答时间不等，但是在接受英夫利昔单抗 5mg/kg 治疗的 CD 患者，其中 48% 的患者在 12 周时仍保持应答。没有剂量依赖性。在鲁汶大学的一个大型队列研究中，89% 的患者在诱导治疗后达到应答（由临床医生评估）。早期使用英夫利昔单抗治疗（降阶梯治疗）与传统的激素加免疫抑制剂（升阶梯治疗）也做了比较。130 名新发的既往未使用过类固醇激素的 CD 患者，被随机分为英夫利昔单抗加硫唑嘌呤治疗组，或类固醇激素加后续硫唑嘌呤治疗组，虽然两组在 1 年时的缓解率接近（77% vs 64% P=0.015），但是在升阶梯治疗组中，19% 的患者在 1 年时仍需要类固醇激素治疗，而降阶梯治疗组，激素使用率为 0（p<0.01）。内镜下愈合率降阶梯组高于升阶梯组。Sonic 研究针对 508 名 CD 患者进行了头对头，随机双盲模拟试验，对比英夫利昔单抗与英夫利昔单抗联用硫唑嘌呤以及硫唑嘌呤单用的疗效。英夫利昔单抗按 5mg/kg 剂量（0、2 和 6 周，然后每 8 周）联合硫唑嘌呤（2.5 mg/kg），在 26 周时英夫利昔单抗联用硫唑嘌呤组无激素缓解率优于单用英夫利昔单抗（57% vs. 45%，p<0.05）。单用硫唑嘌呤组，在 26 周时无激素缓解率是最低的（仅为 30% p<0.01）。英夫利昔单抗联用硫唑嘌呤治疗组的粘膜愈合率（以粘膜溃疡愈合情况为标准）相较于其他两组也是最高的。从最近的加拿大 COMMIT 试验的初步数据显示，在激素和英夫利昔单抗联用方案基础上加用甲氨蝶呤与不加用相比无明显获益，且都能获得高的缓解率。荟萃分析显示，英夫利昔单抗或英夫利昔单抗联用硫唑嘌呤，诱导 CD 缓解方面优于安慰剂。最近的一项回顾性研究结果显示，英夫利昔单抗在诱导 CD 缓解方面，比阿达木单抗和赛妥珠单抗更有效，严重感染的发生率也有明显不同。

### 阿达木单抗

阿达木单抗是一种完全人源化的抗 TNF 单克隆抗体，通过皮下注射给药。在 CLASSIC I 研究中，299 名未使用过英夫利昔单抗的活动期 CD 患者接受了阿达木单抗治疗。先给予 160mg 诱导剂量，2 周后再给予 80mg 皮下注射，4 周时其缓解率达到 36%，安慰剂组仅 12%（P<0.05）。在 GAIN 试验中，将阿达木单抗作为对英夫利昔单抗失应答（继发性失应答）二线治疗方案。患者（N=325）接受阿达木单抗 160mg 诱导剂量，2 周后再给予 80mg 皮下注射，4 周时阿达木单抗治疗组临床缓解率为 21%，而安慰剂组仅为 7%（p<0.001）。这个临床缓解率低于 CLASSIC I 研究中的缓解率，说明一部分患者对一线抗 TNF 制剂失应答后，会对这一类药物都产生耐药。一项关于 GAIN 试验的析因分析显示，在治疗初始同时使用类固醇激素有利于 4 周时的临床缓解，但是在临床实践是否可以这样实施尚不清楚。在共识之后，EXTEND 试验探讨了阿达木单抗在诱导粘膜愈合方面的有效性，虽然在 12 周时内镜下愈合未见改善，但是在随后更长的接近 1 年的观察点时，阿达木单抗能显著改善粘膜溃疡的愈合，而这些粘膜愈合较好的患者其临床预后也较好。来自于临床试验或临床应用的开放性数据显示，对于剂量的高低做灵活的调整，有助于获得更高的长期应答率。对部分患者而言，80mg/周的高剂量是有效且安全的。

### 赛妥珠单抗

赛妥珠单抗是一种通过皮下给药的长效的抗 TNF 抗体。在一个剂量摸索临床试验中，292 名中重度 CD 患者分别接受安慰剂及赛妥珠单抗治疗（在 0，4，8 周分别给予赛妥珠单抗 100mg、200mg、400mg 的剂量），在第 2 周时，接受 400mg 赛妥珠单抗治疗的 CD 患者临床应答率优于安慰剂组（33%vs15%，p=0.01）。CRP 基线水平 $\geq$ 10mg/L 的 CD 患者疗效更优。4 周时安慰剂组临床缓解率为 8%，赛妥珠单抗 400mg 组 21%<sup>272</sup>。Precise -1 研究中，662 名中重度活动性 CD 患者，分别于 0、2、4 周接受赛妥珠单抗 400mg 治疗，之后每 4 周一次，直至 24 周。在第 6 周时赛妥珠单抗治疗组临床应答率为 37%，安慰剂组 26%（p<0.05）。在第 6 周及 26 周（主要疗效终点），赛妥珠单抗组及安慰剂组，临床缓解率分别为 22%，12%（p=0.05）。赛妥珠单抗在第 4 周及 26 周诱导临床缓解方面有优势，但是在其他临床观察时间点未显示出

任何优势。WELCOME 试验进一步探讨了赛妥珠单抗在针对英夫利昔单抗继发性失应答患者中的疗效<sup>320</sup>。539 名患者接受了开放性试验，在 0, 2, 4 周接受赛妥珠单抗治疗，后续总疗程为 24 周，329 名患者被随机给予 400mg 每 2 周或每 4 周一次的治疗，在最初的诱导缓解阶段，39.2% 的患者达到临床缓解；赛妥珠单抗每 4 周治疗组，维持缓解率为 29.2%，每 2 周治疗组为 30.4%。赛妥珠单抗在诱导 CD 缓解方面疗效似乎劣于英夫利昔单抗。目前已有开放性数据证实了赛妥珠单抗治疗 CD 是有效的。

### 抗肿瘤坏死因子治疗的不良反应

与抗肿瘤坏死因子治疗 CD 相关的不良反应主要为共同药物不良反应，适应症选择恰当，抗肿瘤坏死因子制剂相对安全。英夫利昔单抗的输液反应（输注时间 2 小时）是罕见的，可采用减缓输液速度、使用抗组胺药，对乙酰氨基酚或皮质类固醇等措施减轻。过敏性反应也有相关报道。迟发型反应可能发生，如关节僵硬和疼痛，发热、肌痛、乏力等，尤其易发生于与初次治疗用药间隔 1 年以上的患者。推荐在外周血给予氢化可的松预处理，但是即使这样，随着时间的推移应答缺失也比较常见。感染是在 CD 患者使用抗肿瘤坏死因子制剂过程中需要关注的问题。活动期的脓毒症（如脓肿）是绝对的禁忌症，因为有引起严重败血症的风险。已有报道接受英夫利昔单抗治疗的类风湿关节炎患者中，有 24/100 000 患者发生结核或结核复发；未使用英夫利昔单抗的患者，其结核发生率为 6/100 000。由于有感染增加的风险，对存在发烧，咳嗽，全身症状或其他原因不明疾病的患者，应进行机会性感染的筛查，如结核、真菌，如果有可能的话，还应参考感染病学专家的意见。鉴于内源性肿瘤坏死因子在肿瘤发生中的作用，理论上发生淋巴组织增殖性疾病及恶变的风险，在药物上市后的监测中尚未明确显示。但是目前针对这一风险监测的随访期还太短。在 2009 年一项针对 IBD 患者抗 TNF 制剂使用的荟萃分析中显示，抗 TNF 制剂的使用相较于硫唑嘌呤增加了淋巴瘤的风险。总体来说，有些研究报道每年有高达 1% 的死亡率，特别是在老年患者中发生的风险增加。但是在大型单中心队列研究中发现，英夫利昔单抗治疗组的死亡风险较非生物制剂治疗组并未增加。同时针对 IBD 患者英夫利昔单抗的临床试验荟萃分析显示，相较于安慰剂或其他免疫抑制剂，英夫利昔单抗治疗并未增加感染、恶变及死亡的风险。但是，针对英夫利昔单抗药物上市后监测结果显示，在 CD 患者中，英夫利昔单抗使用增加了感染的风险。

长程的联合使用免疫抑制（激素、硫唑嘌呤、抗肿瘤坏死因子）治疗，会增加机会感染和肝脾 T 细胞淋巴瘤的风险。所以，在抗肿瘤坏死因子使用过程中，做好患者筛选以及密切的监测随访，有利于减少抗肿瘤坏死因子以及免疫抑制剂不良反应的发生。

### 5.4.5 抗黏附治疗

那他珠单抗是一种针对整合素  $\alpha 4$  的人源化的单克隆抗体，在 ENACT1 试验中证实，它可以抑制白细胞的附着和向炎症组织迁移。905 名患者被随机分为那他珠单抗治疗组和安慰剂组，分别于 0, 4, 8 周给予 300mg 那他珠单抗和安慰剂治疗。结果显示在第 10 周时，那他珠单抗组与安慰剂组的应答率（56% vs 49%  $p=0.05$ ）和缓解率（37% vs 30%  $p=0.12$ ）无明显差异。与之相反，在 ENCORE 试验中，评价了 300mg 静脉注射那他珠单抗，治疗伴有 C 反应蛋白基线水平明显升高的中重度活动期 CD，在第 0, 2, 4 周时的疗效。结果显示那他珠单抗组的临床应答率高于安慰剂组（48% vs 32%， $p<0.001$ ），被认为获得了持续的临床缓解。值得注意的是，即使患者既往使用过英夫利昔单抗，其临床应答仍较好。那他珠单抗在维持治疗方面更为有效。但是考虑到那他珠单抗有诱发急性早幼粒细胞性白血病的致死性风险，在欧洲，那他珠单抗仅用于那些经过严格挑选的 CD 患者，其中大部分患者伴发严重的多发性硬化病。

维多珠单抗作为一种高选择性和特异性的抗  $\alpha 4 \beta 7$  整合素抗体，被证实有利于活动期 CD 的诱导缓解。386 例 CD 患者随机分为维多珠单抗组和安慰剂组，分别在 0, 2, 6 周接受 300mg 维多珠单抗和安慰剂治疗。在第 6 周时，相较于安慰剂组，更多的维多珠单抗治疗组患者达到 CDAI 评分的缓解（15% vs. 7%， $p = 0.02$ ）。在 Gemini-III 试验中，中重度活动期 CD 患者

随机分为维多珠单抗组和安慰剂组，分别在 0, 2, 6 周接受 300mg 维多珠单抗静脉注射和安慰剂治疗。研究中对 315 名既往 TNF 拮抗剂失败的患者，进行了初步分析，15.2%接受维多珠单抗治疗的患者在第 6 周时得到缓解，而安慰剂组为 12.1% (p = 0.433)。在第 10 周时，更高比例的接受维多珠单抗治疗的患者得到缓解 (26.6% vs. 12.1%)<sup>265</sup>。一系列的队列研究均证实了维多珠单抗的有效性。

### 其他生物治疗

选择性抗粘附分子 Alicaforsen 是针对 ICAM-1 (细胞间粘附分子 1) 的反义基因靶向治疗药物，试验剂量没有显示出对活动期 CD 的有效性。然而，另外一种抗 IL12/23 p40 抗体**尤特克单抗 (Ustekinumab)**，**有利于活动期 CD 的诱导应答及缓解**。在安慰剂剂量升级对照试验中，536 例活动性 CD 分别接受 1, 3, 或 6 mg/kg 的尤特克单抗或安慰剂治疗。在第 6 周时，40%接受 6 mg/kg 尤特克单抗治疗的患者达到临床应答，而安慰剂组仅 24% (p=0.005)。但是在缓解率方面未得到明显改善。低剂量 (1, 3mg/kg 组) 被证实无效<sup>335</sup>。新的随机试验可见于一些摘要及部分队列研究，提示针对极端难治的患者 (既往使用过 TNF 单抗及免疫抑制剂治疗失败者)，尤特克单抗可能是有效的。

其他一些新的化合物，如 Janus 激酶抑制剂，抗 IL-6 抗体，antiMadcam 抗体和 Smad7 反义寡核苷酸正在积极进行临床验证。例如托法替尼，一种可口服的 Janus 激酶抑制剂，已经在溃疡性结肠炎患者中证实其有效性。但是在克罗恩病患者的 II 期试验中，并未显示出它的有效性。Mongersen，一种可口服的 Smad7 反义寡核苷酸，获得较好的临床反应，有明显的剂量-反应曲线。但是该研究被质疑缺乏有应答的客观指标，所以需要等待其他研究的证实。

#### 5.4.6 巯嘌呤类药物

硫唑嘌呤 (AZA) 1.5 - 2.5mg/kg/d 或巯基嘌呤 (MP) 0.75 - 1.5mg/kg/d (尚未获得用于治疗 IBD 的许可)，作为辅助治疗药物或类固醇助减治疗 (steroid-sparing agent)，可用于活动性克罗恩病 (CD)。然而这类药物起效缓慢，使其不能单独用于疾病活动期的治疗。嘌呤抗代谢物可抑制核糖核酸的合成，它发挥免疫调节功能的机制之一是，通过调节细胞 (Rac1) 信号来诱导 T 细胞凋亡，也有报道证明 T 细胞亚群会发生变化。经过代谢，硫唑嘌呤转变成为巯基嘌呤，继而转变为 6-巯鸟嘌呤核苷酸。巯鸟嘌呤会在维持治疗部分讨论。由于巯嘌呤类药物主要用于缓解期的维持治疗，因此其剂量、监测 (指标) 及副作用将在本文的维持治疗部分加以讨论。

#### 巯嘌呤类药物诱导临床缓解的疗效

一篇关于使用 AZA 及 MP 诱导活动性 CD 临床缓解的 Cochrane 综述显示，巯嘌呤类药物治疗组的疗效比安慰剂组好，其优势比为 2.36 (95%置信区间 1.57-3.53)。这相当于 NNT=5, NNH=14。由于药物起效较慢，当研究的持续时间大于 16 周时，患者对治疗的应答率 (有效率) 更高 (NNT=4)。为了加快药物的起效时间，有一项研究对比了 36 小时大剂量静脉给药与传统的口服给药途径，但发现静脉给药未能明显缩短起效时间。巯嘌呤类药物诱导 CD 缓解的效果明显不如抗 TNF 药物。

(译者备注: NNT=需治疗人数 (number needed to treat)。干预措施的效益可由 NNT 表示，其解释可用下面的句子阐明: “NNT=5:这项研究提示，有 5 位患者接受治疗才能确保其中 1 人有效或受益”)

#### 5.4.7 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤的用法与巯嘌呤类药物相似。甲氨蝶呤的多聚谷氨酸代谢物可抑制二氢叶酸还原酶，但这种细胞毒作用并不能解释其抗炎作用及对细胞因子的抑制，而花生四烯酸的合成及腺苷水平的修饰在这方面可能起更大的作用。

## 甲氨蝶呤的疗效

在一项对照研究中，141 位激素依赖型活动期 CD 患者被随机分为两组，其中一组接受甲氨蝶呤 25 mg/周肌肉注射，另一组则肌肉注射安慰剂，持续 16 周，同时两组均每日使用强的松龙（起始剂量 20mg），持续 3 个月逐渐减量。与安慰剂组对比，甲氨蝶呤组中能够停用激素并进入缓解期的患者人数更多（甲氨蝶呤组 39%，安慰剂组 19%， $p=0.025$ ）。此疗效已在一个系统评价中被证实。甲氨蝶呤的适应证与巯嘌呤类药物相同（参见前文），但目前甲氨蝶呤基本上仅用于巯嘌呤类及抗 TNF 药物治疗无效或不耐受的活动期或复发 CD。

## 剂量与监测

与类风湿关节炎不同，治疗活动期 CD 时， $<15\text{mg/周}$  的剂量是无效的， $25\text{mg/周}$  是标准诱导剂量。前瞻性对照研究显示，肌肉或皮下注射甲氨蝶呤对于治疗 CD 有效。已有研究证实，与皮下注射给药相比，口服给药时甲氨蝶呤血药浓度明显下降，吸收率也不稳定，这也许可以解释为何胃肠外给药的疗效更好。然而在实际应用中，由于胃肠外应用细胞毒性药物需要配制，口服给药更加便捷，通常也更受患者欢迎。因此刚开始治疗时，肌肉或皮下注射给药途径应作为首选。在严密监测临床反应的同时，可以尝试逐渐转为口服维持用药，而至今并没有支持这种做法的研究。同时建议给予叶酸补充剂，虽然并没有直接针对克罗恩病患者的研究数据。在开始治疗前及开始治疗的前 4 周内，建议监测血常规及肝功能，4 周后可降低监测频率。其余注意事项与使用巯嘌呤类药物时相同。患者应接受专科医生持续随访。多数专家认为持续治疗时间可能超过一年。

## 甲氨蝶呤的副作用

甲氨蝶呤的早期毒性反应一般表现为胃肠道反应（恶心、呕吐、腹泻及胃炎），与甲氨蝶呤给药间隔 2-3 天给予叶酸 5mg 即可缓解。10-18% 的患者由于药物副作用而终止治疗。妊娠期间禁止使用甲氨蝶呤，而使用甲氨蝶呤的患者最好在停止用药 6 个月之后再备孕。甲氨蝶呤最主要的长期副作用为肝毒性及肺炎。然而，一项对使用甲氨蝶呤的炎症性肠病患者进行肝脏活检的研究显示，虽然患者累积用药剂量达到了 5410mg，其肝脏却仅仅表现出轻微的组织学异常，长期随访的弹性成像检查几乎没有表现出中毒征象。肝脏活检不应作为监测手段，但当 AST 升高超过两倍时，应当暂停使用甲氨蝶呤，待其恢复正常后再酌情使用。肺炎的发病率估计为 2-3 例 / 每 100 例 / 暴露年，但尚无大规模研究报道。

### 5.4.8 其它免疫调节剂

#### 环孢菌素（CsA）和他克莫司

钙调神经磷酸酶抑制剂对克罗恩病的治疗价值不大。在 3 项安慰剂对照试验中，均未证实口服 CsA 治疗克罗恩病的疗效。然而，另外有 3 项小型非对照病例研究报道，静脉应用 CsA（ $4-5\text{mg/kg/天}$ ）对克罗恩病的炎症及瘘管均有疗效。目前没有针对静脉应用 CsA 的随机对照研究。因此激素无效及激素依赖型克罗恩病患者不建议使用 CsA。

相反，口服他克莫司治疗克罗恩病仅在非对照研究或病例报告中有所报道，并提示对激素无效或激素依赖型克罗恩病有短程及长程的疗效。由于他克莫司的应用经验有限，因此不足以推荐其广泛用于腔内炎性克罗恩病的治疗，但他克莫司对治疗肛周瘘管性病变可能有效。

### 5.4.9 营养治疗

#### 营养治疗的疗效

目前并无针对成年活动性 CD 患者营养治疗的安慰剂对照试验。然而要素饮食或聚合物膳食的疗效显得不如糖皮质激素。在一项 Cochrane 系统评价所采纳的 4 项严格对照的试验中，泼尼松龙组（123 人）疗效优于饮食疗法组（130 人）（OR:0.3, 95% CI 0.17-0.52）。NNT 为 4。要素饮食与多聚体膳食的疗效没有差别。必须明确区分诱导缓解的基础治疗与营养支持

的辅助治疗。与儿童或青少年克罗恩病管理不同的是，对于成人克罗恩病，肠内营养治疗应仅作为提供营养支持的辅助治疗，而不应作为基础治疗。仅在患者拒绝其它药物治疗的时候，才考虑采用肠内营养治疗来诱导缓解。对于激素无效或激素依赖患者也并不推荐肠内营养治疗。然而即使肠内营养治疗用于克罗恩病诱导缓解治疗的证据有限，也并不能低估其在支持治疗中的地位。在复杂的瘘管性疾病中，完全性肠外营养是适宜的辅助治疗措施。

## 5.5 补充医疗与替代医疗

补充医疗与替代医疗是目前被认为不属于传统医学的一组多元化医疗保健系统、保健手段及产品。虽然有人声称某些疗法有效，但并没有高质量的研究显示其真实的有效性。补充医疗与替代医疗不尽相同：补充医疗是与传统医疗共同使用的，而替代医疗则代替传统医疗单独使用。应该明确区分替代疗法、常规医疗的补充疗法及谎称医学的欺诈行为。

翻译：第三军医大学新桥医院消化科 廖忠莉 郭红

## 6.0 药物诱导缓解后的管理

### 6.1 药物诱导缓解后 CD 患者的治疗管理

#### 6.1.1 一般建议

鉴于吸烟对 CD 的不利影响，不鼓励所有患者的吸烟行为。观察性研究的数据表明，吸烟会增加患者对糖皮质激素，免疫抑制剂和手术的需求。相反的，戒烟可能会缓解疾病的进程。推荐对有烟瘾的患者进行积极管理。

对于药物诱导缓解的患者，预防复发的药物的选择首先可考虑这三个主要因素：疾病过程（初始表现，频率和严重程度），病变的范围，以及既往用于诱导或维持缓解治疗的有效性和患者的耐受度。其次其他因素比如病理或内镜下炎症的表现，并发症发生的风险等也需要考虑在内，还有存在着影响治疗选择的其他约束（物流、社会或经济上的）。最后，应该鼓励患者参与到这个决策的过程中。

处于缓解期的患者应该定期进行临床评估，C 反应蛋白或粪便钙卫蛋白有助于监测疾病的活动度。尽管支持数据仍然有限，根据评估进行调整治疗的疗效也尚未得到充分评估，但定期重复内镜检查或影像检查被认为可能有助于监测疾病进展和演变过程。

#### 6.1.2 局部病变的首次维持治疗

##### ECCO 共识 6A

如在使用系统皮质激素后出现缓解，可使用噻唑[EL1]或甲氨蝶呤[EL3]。对部分患者不需维持治疗[EL5]。

由于荟萃分析的结果不一致（见第 6.2.1 节），目前没有证据表明美沙拉嗪可用于药物诱导缓解后的维持治疗。有人认为在首次发病的情况下也可不进行维持治疗。但考虑到复发与糖皮质激素依赖的高风险以及早期引入维持治疗的较高治疗成功率，推荐系统性使用糖皮质激素诱导缓解的患者使用硫唑嘌呤进行维持缓解（见第 6.2.4 节）。不耐受硫唑嘌呤的患者可尝试巯嘌呤（1–1.5mg/Kg/d）（除了胰腺炎和血细胞减少的情况）。甲氨蝶呤是一个替代选择，特别是对于硫唑嘌呤不耐受的患者（第 6.2.5 节）。

#### 6.1.3 局部病变的复发

##### ECCO 共识 6B

如果患者出现复发，可考虑升阶梯治疗以阻止疾病的进展[EL2]。糖皮质激素不应被用于维持缓解治疗[EL1]。手术应当总是作为对付局部病变的一个备选方案[EL4]。



如果发生病情复发，应首先考虑硫唑嘌呤（见第 6.2.4 节）。糖皮质激素（包括布地奈德）对于维持缓解不够有效，并且糖皮质激素的长期使用伴随着难以接受的副作用，尤其是骨质疏松。布地奈德能够延长再次复发的时间，但不能有效地维持缓解至 1 年，虽然发生率较低，但也不能完全消除骨质疏松的副作用（见第 6.2.3 节）。

#### 6.1.4 广泛病变

##### ECCO 共识 6C

对于具有广泛病变的患者，推荐硫唑嘌呤用于维持缓解治疗[EL1]。在具有侵犯性或严重的病变或者有不良预后因素的患者中，应考虑基于抗 TNF 治疗的方案[EL5]

考虑到复发的风险和早期引入较高的成功率，推荐硫唑嘌呤在具有广泛病变的 CD 患者中使用。

#### 6.1.5 糖皮质激素依赖性 CD

##### ECCO 共识 6D

对于依赖糖皮质激素的具有先天性免疫抑制的患者，应当使用硫唑嘌呤[EL1]，或氨甲喋呤[EL2]，或基于抗 TNF 治疗的方案[EL1]。手术治疗的选项也应该在讨论之列[EL4]。

免疫调节剂（硫唑嘌呤或巯嘌呤，甲氨蝶呤）对于糖皮质激素依赖的 CD 是有效的，尽管证明它们有效的证据质量仍是低下的 (NNT 3)。对于局部病变的患者，回肠切除是另一个选择，这取决于其他的疾病特征（见手术部分）。一个非常有效的免除糖皮质激素麻烦的方式是尽早引入抗 TNF 治疗。对于适合生物治疗的患者的挑选取决于临床特征和对其他药物疗法的先前反应。糖皮质激素依赖患者可能会从生物疗法的早期引入获得更大的益处。然而，一项对 133 名先前没有接受过糖皮质激素、抗代谢药物，或英夫利昔单抗治疗的 CD 患者的研究表明，早期的生物疗法在这个相对未经治疗的群体中同样有帮助。

这个实验中，患者随机接受早期的联合免疫抑制治疗或传统治疗（通常被称为 Step Up/Top Down study）。在第 52 周，联合免疫抑制治疗组中 61.5% 的患者在没有糖皮质激素和手术切除的情况下获得缓解，相比之下控制组中只有 42.2% 的患者获得缓解（绝对差异为 19.3%，95% CI 2.4–36.3， $p=0.028$ ）。目前已经证实，为了获得不使用糖皮质激素的病情缓解，在疾病的早期阶段采用英夫利昔单抗和硫唑嘌呤的联合免疫治疗，比单独使用英夫利昔单抗的治疗更加有效。

#### 6.1.5 使用硫唑嘌呤期间出现复发

##### ECCO 共识 6E

对于使用别嘌呤醇期间病情复发的患者，应当评估他们对疗法的遵循情况和炎症的客观症状[EL5]。剂量优化有可能改善响应率[EL4]。在适当的情况下，疗法应当改变为氨甲喋呤[EL2]或者抗 TNF 治疗[EL1]。手术应当总是作为对付局部疾病的一个备选方案[EL4]。

对于接受标准维持剂量的硫唑嘌呤或巯嘌呤治疗并且病情复发的患者，可以进行剂量升级 (>2.5mg/Kg/d 或 >1.5mg/Kg/d) 直到出现白细胞减少症状[EL3]，或者根据 6-TGN 浓度判断

[EL2]（见 5.4.6 部分）。氨甲喋呤是另一个选项[EL1]（见 6.2.5 部分）。抗 TNF 治疗同样在这种情况下被证明是有效的[EL1]（见 6.2.7 部分）

### 6.1.6 抗 TNF 治疗诱导缓解后的维持治疗

#### ECCO 共识 6F

如果对于未经治疗的患者，使用抗肿瘤坏死因子和别嘌呤硫醇的联合疗法已经使得病情获得缓解，推荐使用同样的方案进行维持[EL 1]。对于被挑选出的已经在联合疗法下获得持续缓解的患者，硫嘌呤可能是另一种作为单一疗法的方案。[EL3]。如果已经使用抗 TNF 治疗单一疗法获得了病情缓解，推荐继续使用抗 TNF 单一治疗[EL 1]。对于已经使用维妥珠单抗获得缓解的患者推荐继续使用维妥珠单抗[EL1]。

在很多情况下（但不是所有），同根据病情需求进行治疗的患者相比，使用常规的英夫利昔单抗定期治疗的患者通常在临床终点时获得更好的结果。[EL1]

对于已经证明硫嘌呤，对甲氨喋呤[EL1]在他们身上不起作用的患者，与抗 TNF 单一疗法同时进行的免疫抑制剂疗法（硫嘌呤，甲氨喋呤）同更好的临床效果无关。然而，在患者对英夫利昔单抗、硫唑嘌呤两种药物的单一治疗都没有尝试过的情况下，联合使用英夫利昔单抗加上硫唑嘌呤的疗法同单独使用英夫利昔单抗或硫唑嘌呤的疗法相比，对于获得和维持不需要糖皮质激素的病情的缓解是更有效的。

### 6.1.7 维持缓解的时间

#### ECCO 共识 6G

对于那些长时间使用硫嘌呤维持缓解治疗的患者，当客观炎症表现消失时可考虑结束治疗[EL2]。而对于使用甲氨喋呤维持缓解的患者则无类似建议。在有治疗需求的情况下可以延长使用抗 TNF 治疗。

#### ECCO 共识 6H

即使维持症状控制，也可继续进行内镜检查以评估粘膜炎症水平，因为粘膜愈合程度被认为与患者住院次数和手术次数相关[EL3]。

#### ECCO 共识 6I

对于明确的对抗 TNF 治疗治疗反应的缺失可以首先通过剂量优化来解决。[EL3]增加剂量或缩短用药间期是等效的策略[EL4]。如果剂量优化无效，建议换用不同的抗 TNF 治疗[EL2]。如果条件允许，可通过检测血清抗 TNF 治疗通量水平和抗药物抗体水平来优化治疗策略。[EL4]

#### ECCO 共识 6K

使用硫嘌呤治疗会增加患淋巴瘤[EL1]，非黑色素瘤皮肤癌[EL3]还有宫颈发育不良[EL3]的风险。抗 TNF 治疗会增加患黑色素瘤的风险[EL3]，目前没有足够的证据表明单独的抗 TNF 治疗会增加淋巴增殖性疾病或实体瘤的风险。相比之下，它们与硫嘌呤的组合显著增加了淋巴增殖性疾病的风险[EL3]。诚然，罹患这些恶性肿瘤的可能性很低，但我们应该始终平衡这些治疗的风险与收益并充分与患者讨论上述情况[EL5]

一项双盲，安慰剂对照，非劣效性研究比较了停止使用硫唑嘌呤与使用硫唑嘌呤超过 3.5 年的患者的复发率，研究发现 18 个月后的复发率分别为 21% 和 8%（参见第 6.2.4 节。最近报道了这些患者的远期评估。停止使用硫唑嘌呤组的中位随访时间为 54 个月；66 例患者中有 32 例复发，在 1、3 和 5 年时复发的累积概率为 14%、53% 和 63%。在 32 位复发患者中，23 例再次进行 AZA 治疗，除 1 例外均成功获得缓解。硫唑嘌呤治疗与非霍金淋巴瘤的风险增加相关。Lewis 等人使用马尔科夫模型进行了决策分析研究，他们发现硫唑嘌呤能增加质量调整后的预期寿命，特别是在低淋巴瘤患病风险、去除克罗恩相关死亡的有着最佳预期寿命的年轻 CD 患者人群中，治疗的好处超过了最极端研究假定的淋巴瘤风险的增加。最近的一项广泛的荟萃分析证实了这些结果，并表明在停药后，这些风险已明显消失。

对采用氨甲喋呤的 CD 患者的长期追踪研究没有发现严重肝中毒风险的增加，这同其他疾病中的发现不同。在两个组中，对于已经维持使用氨甲喋呤数年的患者撤销使用氨甲喋呤与复发率升高有关。

抗 TNF 疗法是否能够在一段时期后安全地中断在“STORI”临床试验中得到了专门研究。115 名至少接受了一年的英夫利昔单抗和硫唑嘌呤或氨甲喋呤联合治疗、处在稳定缓解至少 6 个月、不需要糖皮质激素的肠内 CD 患者被提前招募进研究。停止英夫利昔单抗疗法，随后注射稳定剂量的免疫抑制剂治疗。在平均 12 个月的追踪后，45 名患者出现了复发。通过生物和内镜联合标记可以辨别出一小群具有低复发风险的患者。在复发的患者中，英夫利昔单抗的重新治疗有很好的耐受性，可以引起缓解。近来研究者获得了更多的证据。目前为止 27 项研究已经得到发表，其中 1/3 的患者在一年后复发，一半的患者在更长期的跟踪后复发；内镜的缓解能够更好地预测疾病不再复发，但是对于患病个体而言预测仍然很难；重新治疗在 80% 的案例中是有效的。

翻译：上海瑞金医院消化内科 孙菁

## 6.2 克罗恩病药物诱导缓解后维持治疗的具体药物选择

### 6.2.1 氨基水杨酸

#### 证据

在之前的共识中，已对氨基水杨酸类药物在克罗恩病维持缓解治疗中的疗效进行广泛回顾，认为其不具备确切的临床疗效，因此不推荐 5-氨基水杨酸作为克罗恩病药物诱导缓解后的维持治疗。

### 6.2.2 抗生素

#### 证据

之前的共识意见中也讨论过抗生素的作用。有一项双盲的临床试验表明，利福昔明对中度活动的克罗恩病患者有效，在这项研究中，利福昔明 800mg 比安慰剂有效，但是 400mg 与 1200mg 的利福昔明效果无明显差异。近年来没有其他相关信息提示抗生素对克罗恩病缓解期的维持治疗有效。环丙沙星能显著提高阿达木单抗在肛瘘治疗中的疗效，其他研究也证实了环丙沙星的这一作用。

### 6.2.3 皮质固醇类药物

#### 证据

一项荟萃分析纳入 403 例患者，所有患者均采用如泼尼松龙这类经典激素进行治疗。纳入患者包括经手术或药物缓解的克罗恩病、之前有或者没有经过激素治疗等多种情况。在使用 6、12、24 个月后，激素和安慰剂的效果差异无统计学意义。之前版本的指南中，

广泛讨论了布地奈德在维持治疗中的作用。一项新的 Cochrance 系统综述和其他系统性综述以及荟萃分析充分证明：布地奈德在维持 CD 患者较低的 CDAI 积分和较长的复查间隔时间这些优点被更高发的治疗相关副作用抵消。

#### 6.2.4 巯基嘌呤

##### 证据

在之前的指南中采用了一篇相关综述。近期 GETECCU 和 GETAID 的两项研究未能证明早期应用硫唑嘌呤对于维持 CD 缓解具有优越性。近期一项 Cochrance 系统综述证明：巯基嘌呤（硫唑嘌呤和巯嘌呤）在 CD 缓解期的维持治疗中，效果明显优于安慰剂，但是其副反应发生率明显升高。但巯基嘌呤、布地奈德、美沙拉嗪等药物之间在维持缓解中的作用是否有差异，未获得明确的结论。

##### 总结

目前数据显示，硫唑嘌呤（2-2.5mg/kg/d）在 CD 的缓解期的维持治疗中有效。类固醇激素也有效。之前的研究报道认为在儿童 CD 人群中，早期使用巯嘌呤具有维持缓解的效果，但在近期的成人研究中未能获得证实。目前尚无研究巯嘌呤对于 CD 缓解期的维持治疗的效果，但是一般认为该药在低剂量（1-1.5mg/kg/d）与硫唑嘌呤等效。

#### 6.2.5 甲氨蝶呤

##### 证据

近期一项 Cochrance 综述证明，每周肌内注射 15mg 的甲氨蝶呤在 CD 缓解期的维持治疗方面效果明显优于安慰剂（RR 1.67，95% CI 1.05-2.67）。甲氨蝶呤联合利福昔明的研究数据较少，仅有限的研究表明二者联合应用效果优于利福昔明单药使用。口服甲氨蝶呤 15mg/周，其效果与安慰剂无明显差异。尽管证据有限，但是根据现有的数据显示其长期毒性不显著，可考虑提高药物剂量进一步研究。

##### 总结

这些数据提示，肌内注射甲氨蝶呤 15mg/周对于 CD 缓解治疗有效，至少部分病人使用该药物后 CD 已获得缓解。

#### 6.2.6 其他免疫抑制药

##### 证据

二项以安慰剂为对照的临床试验研究，不能证明使用 5mg/kg/d 环孢素 3 至 18 个月可以诱导并维持 CD 缓解。目前尚无麦考酚酯酸吗乙酯、他克莫司、环磷酰胺在克罗恩病缓解期维持治疗的对照研究。

##### 总结

环孢素、麦考酚酯酸吗乙酯、他克莫司和环磷酰胺对于克罗恩病缓解期维持治疗效果的对比研究少，证据不足。

#### 6.2.7 抗肿瘤坏死因子药物

##### 证据

英夫利昔单抗在 CD 维持治疗和对肛周疾病的治疗中的作用在 ACCENT1、ACCENT2、SONIC 研究中已报道。阿达木单抗在 CD 维持治疗中的作用在 CHARM 中证实，在 EXTEND 研究中同时发现有修复粘膜的作用。在 PRECISE II 和 III 研究中发现赛妥珠单抗在 CD 维持治疗中有效。本次指南总结了这些研究，总的来说，所有的抗肿瘤坏死因子药物在维持

CD 临床缓解中，效果均优于安慰剂，英夫利昔单抗和阿达木单抗在粘膜修复中也有作用。依从性好的患者治疗效果优于依从性差的，也更为安全。目前讨论主要围绕 7 点：**1. 哪种药物最好？2. 抗肿瘤坏死因子药物是单用好还是与免疫抑制剂联用好？3. 用药安全；4. 临床使用抗肿瘤坏死因子时的治疗药物监测的意义；5. 生物类似药的使用；6. 抗 TNF 药物作为二线用药的使用；7. 终止用药的时间。**

目前为止还没有对比研究，但至少有三篇高质量的荟萃分析。在最近一篇荟萃分析中，阿达木单抗和英夫利昔单抗的作用差别不大，但另外两篇提示阿达木单抗略优于英夫利昔单抗。在三篇研究中，阿达木单抗优于赛妥珠单抗，在二篇荟萃分析中提示英夫利昔单抗优于赛妥珠单抗。英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤效果更佳。但是使人困惑的是，一项最近的回顾性分析提示，在 CD 治疗中，英夫利昔单抗优于阿达木单抗和赛妥珠单抗。然而一项澳大利亚研究表明英夫利昔和阿达木单抗对于 CD 的作用相似，差异不大，因此临床医生需综合考虑患者的选择、费用和适应症，然后做出个体化的建议。

唯一一项有可靠证据支持联合用药的研究是 SONIC 研究。这项研究证明联合应用英夫利昔单抗和硫唑嘌呤在 CD 临床缓解和粘膜修复方面优于英夫利昔单抗单药使用。在荟萃分析中发现，英夫利昔单抗与硫唑嘌呤联合应用与阿达木单抗等效。在一项随机对照研究中认为甲氨蝶呤与英夫利昔单抗联用并不优于安慰剂和英夫利昔单抗的效果，但是这项研究里面伴随使用了激素（看起来更像一个 II 类错误）。但是另一项近期荟萃分析研究发现，联合用药并没有任何优势，除了英夫利昔单抗和免疫抑制剂联合应用可以减少输液反应的发生率。联合用药可以减少免疫源性的反应发生，因此用药的前六个月显得尤为重要。特别是联合应用甲氨蝶呤在儿童中可以延长疗效。但另一方面，联合应用也可能增加肿瘤、感染的发生风险。综合以上数据，在 CD 治疗中联合用药可以增加疗效，但是并不适合于所有人。因为联合用药可能使得淋巴瘤的发生率增加，因此年龄是需要列入考虑的一大因素，应根据实际情况选用联合用药或单药使用。

在抗肿瘤坏死因子药物应用于临床之初，药物安全问题已被提出。我们强烈建议遵照 ECCO 指南使用抗 TNF 药物，减少感染并发症的发生率。令我们感到好奇的是，一项纳入 4000 例患者的研究认为，抗 TNF 药物并不比安慰剂引起更多的副反应。一项基于丹麦人的回顾性分析，在 1999-2012 年间应用抗 TNF 药物患者，发生肿瘤的风险并不高于安慰剂。近期有研究发现，应用抗 TNF 药物后，可能引起皮肤、神经系统、心血管系统及肝脏方面的副作用。

抗 TNF 药物的药代动力学相当复杂，许多因素可以影响血液和组织中的药物浓度。2003 年 Leuven 团队提出，免疫源性是一个重要因素：**抗英夫利昔单抗体（ADA）与副反应的发生和治疗无应答有关。**一项回顾分析研究认为，药物监测对于 CD 的治疗有意义。2012 年一项系统性研究发现，低剂量抗 TNF 也能维持治疗，从而认为测试药物和抗体水平应在治疗中最优化使用。组织中药物浓度监测优于血药浓度监测。临床应用药物时最好将药物和抗体浓度考虑在内。剂量递增的治疗方法是经济有效的。然而，一项随机临床研究并没有发现剂量递增法效果优于按照临床经验用药的方法，虽然一些二次分析认为可以减少费用等。总的来说，虽然仍有很多问题有待解决，但是有一个总的一致意见：**在临床治疗方案难以决定的时候，治疗药物监测(MTD)可以提供一些帮助（特别是初次或二次治疗失败后的患者再次治疗时）。**一些最新数据认为，免疫源性对于抗 TNF 长期治疗是否有效有一定提示意义。



2006 年生物类似物在欧洲获准销售。CT-P13 是 EMA（欧洲药品监督局）首个获准使用的单克隆抗体，是英夫利昔单抗的一个生物类似物。EMA 对于生物类似物有非常严格的标准，但是对于 CT-P13，EMA 使用了“推断”，认为其对于炎症性肠病有效。EMA 的观念目前已广泛被接受，2017 年将会有新的 ECCO 指南发表。目前对于 CT-P13 与英夫利昔单抗等效的药理学及临床数据有限。Health Canada 已认同了 CT-P13 可用于治疗 IBD。FDA 已认证了这类生物类似物具有与英夫利昔相同的治疗适应症，EMA 目前已通过了第二代生物类似物。在未来的 IBD 治疗中，药物监测对于生物类似物的应用亦有着重要作用。

使用抗 TNF 制剂首次、再次治疗失败以及药物不耐受的情况比较常见。在这些病人中，再次使用抗 TNF 可能有效。在最近的系统性分析（包括随机对照研究和观察性研究），可观察到 43% 的患者治疗后缓解，63% 的患者对药物有反应。治疗的成功率与具体临床情况有关。对于初治失败再次治疗的患者可达 30% 成功率，二次失败后再次治疗可达 45% 成功率，对于之前使用的 anti-TNF 不耐受的患者再次治疗可达 60% 成功率。对于前两次使用 anti-TNF 治疗失败的患者，第三次使用的效果相关研究少，但是有相当一部分患者（达 50%）可获得缓解。在临床应用中应尽量避免使用了一种 anti-TNF 药物后中途更换为另一种 anti-TNF 药物，因为这样会增加药物无应答的可能性。

疾病的稳定，药物的安全性，以及治疗费用，这些方面的担忧可能使得一些患者终止治疗。在 STORI 研究中，44% 的患者在使用免疫抑制剂的情况下第一年内仍有复发，以下一些因素被认为对疾病复发有一定预测作用：血红蛋白降低，高粪钙卫蛋白，白细胞计数，高 CRP 水平，未行手术切除以及男性患者。肛周疾病是否存在也是判断预后的一个指标。在最近的一个回顾性观察性研究中，只有粪钙卫蛋白、年轻患者以及白细胞计数才对预后具有指导意义，CRP，血小板计数，发病时间短这三个指标在另一项研究中被认为对预后具有提示意义。另一项长期随访维持治疗 10 年的患者研究发现，年龄超过 25 岁是唯一一项对于预后具有意义的指标。在一项系统性回顾和 meta 分析中发现，38% 的人六个月复发，40% 12 个月内复发，49% 的人超过 25 个月内复发，未发现任何对预后具有提示作用的指标，尽管内镜观察病情缓解预后优于临床症状缓解。复发后再次使用抗 TNF 可获得超过 80% 的缓解率。

## 总结

有证据表明，对于诱导治疗后的克罗恩病患者，英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗对于其维持缓解有效。英夫利昔单抗和阿达木单抗在许多国家已获准使用，但是赛妥珠单抗在欧盟尚不能临床使用。英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤/甲氨蝶呤等更为有效，但是有些临床病例只适合应用单克隆抗体。英夫利昔单抗的生物类似物在欧洲，北美及其他一些国家批准应用。测定药物和药物的抗体浓度可以对临床应用有帮助。各种药物间的对比数据都不直观，具有争议。病人自己的选择也是决定临床方案的一项重要考虑因素。

### 6.2.8 其他生物制剂

那他珠单抗是一种人源化抗  $\alpha 4$  整合素单克隆抗体，它对于克罗恩病维持和缓解治疗的效果也有研究（ENACT II）：339 例经那他珠单抗诱导治疗后有反应或缓解的患者分为两组，一组使用安慰剂，一组使用 300mg 那他珠单抗，每 4 周使用一次，持续 12 个月。持续使用那他珠单抗缓解效果优于安慰剂。那他珠单抗在欧盟未获得批准使用，因为一个克罗恩病患者使用后发生了进行性多灶性白质脑病和多发性硬化症。但是，谨慎选择病人使用那他珠单抗，它的作用还是很显著的。

维多珠单抗是一种人源化抗  $\alpha 4\beta 7$  整合素单克隆抗体，它不仅对于诱导治疗有效，对于维持治疗同样有效。EMA 和 FDA 已经通过它可以用于 CD 的治疗。在 Gemini II 实验中，维多珠单抗每 4 周使用一次，每 8 周使用一次，以及使用安慰剂对比，疗程超过一年，它们的临床缓解率分别为 39%，36.4%和 21.6%。在 Gemini III 实验中，长期随访结果数据有限，但总的优于安慰剂。近来一些美国、德国以及法国的队列研究证实了 CD 患者长期使用维多珠单抗的作用。但是抗 TNF 和维多珠单抗的作用比较尚待研究。在最新的关于药物安全性研究中，维多珠单抗的药物安全性较高，发生感染的风险低。在延长治疗过程中尚无任何引起肿瘤发生的事件出现。2016 年没有一例进行性多灶性白质脑病与维多珠单抗的使用有关。在临床治疗难治性 IBD 患者中，选用两种不同机制的药物联合应用也是一种有效办法。

Ustekinumab 是一个抗 IL 12/23 p40 抗体，对维持治疗中也有一定疗效。一些队列研究建议在免疫抑制剂和 anti-TNF 治疗失败患者中应用。GETAID 和 GETECCU 的 100 例患者和长期随访结果建议，50%的病例可获得缓解超过 12 个月，并且副反应发生率低。Ustekinumab 在牛皮癣的治疗中效果显著，将其与抗 TNF 联合应用，在 CD 中同样有效。

还有许多新的生物制剂，但是在最近 2 年中尚不能获准应用，由于版面问题暂不讨论。

### 6.2.9 饮食疗法

#### Omega-3 脂肪酸：证据

在上一版本的指南中有更为详细的综述。除了腹泻与上消化道症状明显外，Omega-3 脂肪酸没有严重的副作用。

#### 总结

高质量研究认为 Omega-3 脂肪酸在 CD 的维持缓解治疗中可能没有明显效果，还会引起其他症状。Omega-3 脂肪酸不推荐应用于 CD 的维持缓解治疗。

#### 营养支持疗法：证据

一项新的、广泛的系统性研究认为，要素饮食在 24 个月的维持缓解治疗以及 12-24 个月的防止复发中优于安慰剂。而一些研究提示，肠内营养对于粘膜愈合的作用不优于安慰剂。关于副作用等方面的研究数据不足。要素饮食的潜在好处不能被否定，但是基于目前的证据不足，尚不推荐。

#### 总结

无足够证据支持将肠内营养支持作为 CD 缓解维持治疗的方法。

### 6.2.10 益生菌

#### 证据

之前的指南已经对益生菌的使用进行了详细说明，但是在长期治疗中使用益生元和/或益生菌尚未明确。益生菌在预防疾病复发可能有点作用（特别是当吻合口有炎症时），但是尚无内镜或临床证据能够证明其在 CD 中的作用。

#### 总结

尚无证据证明益生菌对于 CD 维持缓解治疗有效。

### 6.2.11 细胞单采和自体干细胞移植

淋巴细胞去除法在 28 例由激素诱导缓解的病人中应用有效。18 个月后，淋巴细胞去除组的复发率是 83%，对照组是 62%。Adacolumn 和 Cellsorba 白细胞滤过法同样推荐用于

白细胞单采，但是目前很少有研究中心采用这个方法评价其对于活动性 CD 的疗效，并且结果各不相同。

Oyama 等在 12 例活动性 CD 未行传统治疗的患者中进行 I 期临床研究。其中 11 例患者获得缓解，在平均 18 个月的随访中，只有 1 例复发；治疗过程中患者耐受性良好。其他研究也得出类似结论。

### 6.2.12 总结

硫唑嘌呤、英夫利昔单抗、阿达木单抗、维多珠单抗是 CD 维持缓解治疗有效的药物（EL1a 证据）。甲氨蝶呤、赛妥珠单抗和那他珠单抗的有效性是 EL1b 级证据。美沙拉嗪、omega3 脂肪酸的有效性仍有争议。肠内营养支持、细胞单采和自体干细胞移植的作用目前无有效证据。现有证据表明环孢素、抗结核杆菌药、CDP571、和益生菌 (Lactobacillus GG, 鼠李糖乳杆菌)对维持缓解治疗无效。

翻译: 南通大学附属江阴医院 沈卫东 高昶

(第一部分整理及校对: 夏璐)

## 2016 克罗恩病诊治欧洲循证共识意见：第二部分 外科治疗和特殊情况的处理

### European Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations

#### 7.0 克罗恩病的手术治疗

##### 7.1 介绍

下文是对即将在 JCC 发布的 ECCO 有关克罗恩病 (CD) 手术治疗指南内容的概括。指南中将包括具体推荐意见的证据等级。CD 的治疗当前仍主要由消化内科医生完成，但很多患者在病程中需多次外科手术治疗。回盲部克罗恩病需手术治疗的可能性为 90%，反复的炎症可能导致每 2 例患者中有 1 例需再次手术治疗。这促使消化科医生理解手术对于缓解症状的意义，权衡手术操作的相关风险，以在最佳的时机为患者提供最好的治疗。关于手术类型的相关证据缺少前瞻性随机研究。但已有很好的证据显示，广泛肠管切除是不必要的且存在潜在危害。

##### 7.2 小肠或回-结肠病变

###### 7.2.1 局限回肠或回盲部病变

#### ECCO 声明 7A

**外科手术是有梗阻症状的局限于回盲部的 CD 的优先治疗方式，但对于伴有活动性炎症的病变缺少明确证据。**

局限于回盲部的炎症性 CD 通常对内科药物治疗反应良好。但这部分患者在病程发展中常需要手术。从长程的随访研究来看，术后约 50% 患者不再需要进一步手术治疗（即，再次出现同样严重程度症状）。相比之下，尚无内科药物治疗长程（即 >15 年）随访的研究。这部分患者内科治疗与外科手术的长期生活质量的差异也不得而知。回盲部 CD 药物初始治疗后仍存在梗阻症状的患者，手术治疗可作为首选。同样，有梗阻表现但无活动性炎症，如 C 反应蛋白（CRP）水平无明显升高，也应考虑手术治疗。

#### 7.2.2 伴随脓肿

#### ECCO 共识 7B

**活动性小肠 CD 伴发腹腔脓肿的治疗首先应考虑抗生素治疗、经皮或外科引流，必要时行延期手术切除。**

根据临床情况，在没有梗阻症状的情况下通常引流后内科药物治疗。但有些脓肿位置不允许经皮穿刺引流。在文献报道中没有任何随机对照研究阐明经皮或外科引流后是否均需进行延缓的手术切除术，但大多数病例报道倾向于延缓的择期切除术，观点尚不统一。

#### 7.2.3 狭窄成形术

#### ECCO 声明 7C

**目前短程及长程的随访研究均显示，对于空回肠 CD，狭窄成形术是肠管切除术的一个安全替代方式。传统狭窄成形术的狭窄段长度限制在 <10cm。然而，对于病变广泛且伴有较长段狭窄的患者，肠管切除需权衡有效的小肠长度，可考虑尝试非传统的狭窄成形术。**

大多数作者将传统狭窄成形术的狭窄段长度限制在 <10cm。大多数观点认为，狭窄成形术不推荐用于较长段 (>10cm) 的狭窄。但是，目前有关于非传统狭窄成形术的病例系列报道显示出不错的结果。一项 meta 分析比较传统和非传统狭窄成形术治疗 1616 例 CD 患者共 4538 例次狭窄成形，二者的小肠梗阻、败血症、再手术、复发、癌变的发生率和死亡率并无明显差异。肠壁存在蜂窝织炎、癌、或黏膜病变活动性出血是狭窄成形术的禁忌证。如果在短节段内存在多处狭窄病变且剩余肠管不会造成短肠综合征，应考虑行切除手术。比较狭窄成形和切除手术的系统性回顾和病例系列研究已经证实了狭窄成形术对于小肠 CD 的安全性和保留肠道的作用。切除手术是否可诱导更长时间的无复发生存期，这一问题尚未得到解决。已有数例病例报告报道发生在狭窄成形部位的腺癌，因此需要警惕这一操作技术的长期疗效。

#### 7.2.4 吻合技术

#### ECCO 声明 7D

**推荐采用宽吻合口的回结肠侧侧吻合（即功能性端端吻合）技术。**

观察发现，CD 经常在吻合口附近复发，这产生了一个假设：吻合口的宽度很重要。已经有几个研究试图阐述这一点。一项包含 8 项比较研究（其中 2 项是随机对照试验）的 meta 分析对比了 661 名患者的端端吻合和侧侧吻合。结果显示 CD 患者回结肠切除术后端端吻合会导致吻合口瘘及总体术后并发症发病率上升。而在吻合口周围复发率这一问题上，两者并没有显著性差异。另一项在 1125 名回结肠切除术患者中手工吻合与切开闭合器吻合对比的 meta 分析显示，应用切开闭合器的侧侧吻合有显著优势。应用切开闭合器的吻合口瘘发生率为 2.3%，而手工缝合为 4.2%。一项前瞻性队列研究显示，应用切开闭合器进行侧侧吻合和手工侧侧吻合在安全性和复发率上并没有显著差异，提示不管应用哪种吻合技术，吻合口腔的直径是一个重要的因素。

#### 7.2.5 “巧合发现的”回肠炎与阑尾切除术

#### ECCO 声明 7E

**因为怀疑阑尾炎而行开腹手术时发现的类似于 CD 的末端回肠炎不应行手术切除。**

在腹腔镜或剖腹探查疑诊阑尾炎患者时发现的末端回肠炎或盲肠炎是非特异的，无法鉴别 CD 与感染性（如耶尔森菌）肠炎。即使是 CD 回肠炎，如果症状是由炎症引起，手术切除也不是最好的治疗策略。只有当患者的病史为梗阻症状且持续超过数天、或近端小肠扩张且炎症肠管周围存在肠系膜脂肪包裹这样典型的 CD 表现，一名有经验的外科大夫才有正当的理由行一期手术切除。当临床表现提示阑尾炎时，标准的阑尾切除术可以安全地进行。尽管一些基于人群的研究提示阑尾切除术与随后的 CD 诊断相关，这一饱受争议的研究结果由 5 年后的 meta 分析被证伪了。

#### 7.2.6 腹腔镜切除

#### ECCO 声明 7F

**克罗恩病回结肠切除术在有条件的单位应首选腹腔镜切除。对于较复杂的病例或再次手术切除的患者，尚无充分的证据支持腹腔镜手术作为首选。**

过去几年中的几项研究显示腹腔镜辅助肠道切除除了瘢痕较短外，对病人有实质性的获益。包含 15 个研究的 3 项 meta 分析，其中一项 meta 分析包含 2 个随机对照试验，对 120 名病人进行了长达 10 年的随访，显示腹腔镜组术后获益。优点包括术后肠道功能恢复更早、住院时间更短以及更低的术后并发症发生率。因切口疝或黏连而再次手术的发生率也更低。该结果得到了一项包括 49609 名患者的全美注册研究的肯定。在该研究中，2826（6%）的腹腔镜病例住院时间更短、花销更低、并发症发生率更少（8% vs 16%）以及更低的死亡率（0.2% vs.



0.9%， $p < 0.01$ )。2项针对CD回结肠切除的开腹及腹腔镜手术对比、随访长达10年的随机对照试验显示，这两种手术方式的复发率一致。这一结果很重要，因为它减少了对于腹腔镜切除不彻底的顾虑。另外，腹腔镜对于个体形象来说更加美观。因此，尽管腹腔镜手术对技术要求更高，越来越多的证据表明腹腔镜下一期切除有着明显的优势。在复杂CD如复发、腹腔内脓肿、窦道形成的患者，腹腔镜手术可行性和安全性的证据很少，而这些情况又是转向开腹手术治疗的重要危险因素。对于经验丰富的外科医生，多次腹腔镜下IBD手术是可行且安全的，但为保证患者的安全，转开腹手术率升高也是适合的。

### 7.3 结肠克罗恩病

#### 7.3.1 局部结肠病变

##### ECCO 声明 7G

对于结肠局限病变（受累结肠不超过1/3）如需手术则首选受累结肠部分切除术。如结肠存在两段不连续的大体病变且有手术切除指证，可考虑行两处节段性肠切除术。不推荐行结肠狭窄成形术。

局限性结肠克罗恩病节段切除治疗相比结直肠切除术的复发率更高且早。但是大部分观点认为，避免永久性造瘘比增加复发风险更为重要。文献中也有证据支持分节段性切除手术。尤其是在那些已经切除过小肠的患者，失去结肠会导致肠道功能受损。相反，对于弥漫性和远端克罗恩结肠炎患者可考虑更为积极的做法（结肠次全切甚至结直肠切除）。对于选择恰当的患者，该手术方式可降低复发率，推迟复发时间。最终决策应同时考虑患者及医生的倾向性。

#### 7.3.3 狭窄扩张

##### ECCO 声明 7H

内镜扩张治疗是有症状的短段吻合口狭窄的优先治疗选择。必须在具备外科急诊手术条件的单位施行。

对于轻至中度狭窄性病变可考虑内镜扩张治疗。大多数报道的内镜扩张治疗的狭窄部位为手术吻合口近端。选择扩张治疗的部位通常位于末端回肠或结肠，也有尝试应用双气囊小肠镜扩张小肠。结果显示50%的患者可以有短至中期获益以及避免远期手术。多数专家认为，克罗恩病狭窄的内镜扩张只能在有24小时外科急诊手术条件的单位施行。最大的一项单中心研究报告称，在138名患者的237次扩张中，第一次扩张成功率有97%，而穿孔发生率为5%。在6年的随访中，每2例患者中有1例需要再次扩张，每4例患者中有1例需外科手术。同样，一项包含23个研究、574名接受过内镜扩张治疗的CD患者的综述提示，内镜扩张治疗有90%的成功率以及4%的主要并发症（穿孔、严重出血）。2年的随诊中，每4例患者有1例需手术治疗。另一项系统性综述总结，内镜治疗对于 $\leq 4\text{cm}$ 的狭窄成功率更高，且能平均推迟手术时间达3年。

#### 7.3.5 回肠储袋-肛管吻合术

#### ECCO 声明 7I

IPAA 术后确定诊断克罗恩病的患者存在较高的并发症和失败率。克罗恩结肠炎无明确小肠病变、不存在肛周病变的情况下，对于有主观意愿的高选择性患者可考虑 IPAA 手术。这部分患者需由 IBD 医生进行强化管理以保证储袋功能。

大多数 IPAA 病例系列报道均包含一些 CD 患者。回顾性研究显示这些患者并发症发生风险更高，储袋失败率高达 56%。最大规模前瞻性 IPAA 病例系列研究显示，150 例 CD 患者的储袋失败率达 13.3%（UC 为 5.1%）。但是对于行 IPAA 术的 UC 和 CD 患者，他们的生活质量很高。最近的关于 CD 患者 IPAA 预后的 meta 分析和系统性综述显示，吻合口狭窄以及失禁的发生率较高。且 CD 患者的储袋失败率是 UC 及 IC（indeterminate colitis）患者的 6 倍。对于无小肠或肛周病变的长期 CD 结肠炎患者，如患者可以接受储袋失败以及术后并发症风险增高的事实，半数的专家推荐 IPAA 术。

#### ECCO 声明 7J

抗 TNF 治疗中或治疗后腹部手术术后并发症发生率是否增高尚无定论。

很有可能，术后并发症的风险能够通过优化术前准备而最小化。抗 TNF 治疗是否增加 CD 术后并发症的风险仍有争议。抗 TNF 治疗在一些研究中可增加术后并发症风险，另一些研究则不会。在最近的一项包含 8 个研究、1641 名患者的 meta 分析中，术前英夫利西显示出了增加术后整体并发症的趋势，以及增加远离手术部位的感染性并发症的发生风险。

#### ECCO 声明 7K

泼尼松龙每日 20mg 等量及以上使用超过 6 周是外科手术并发症的危险因素。因此，糖皮质激素术前应尽可能减量。

非对照或回顾性研究显示，应用泼尼松龙  $\geq 20\text{mg}$  超过 6 周的患者，术后并发症的发生率升高。

#### ECCO 声明 7L

巯嘌呤类药物在围手术期可继续安全应用。

大多数研究结论显示巯嘌呤类药物不增加术后并发症发生风险，但也存在质疑。

翻译 北京协和医院消化科 李玥

## 8.0 克罗恩病手术后复发的危险因素、预防、诊断及治疗

### 8.1 术后克罗恩病的流行病学

不幸的是，作为一个极易复发的疾病，手术对于大部分克罗恩病（CD）的患者并不能起到治愈作用。其术后复发率根据所使用的评估指标不同而有所差异，如临床症状评估、内镜评估、影像学评估或手术评估。以是否需要再次手术治疗作为评估标准，克罗恩复发率最低，以

内镜检查作为评估标准其复发率最高，而用临床活动指数评估其复发率居中。总的来说，在以人群为基础的临床研究中，CD 术后 5 年及 10 年的复发率分别是 28%-45%和 36%-61%。有研究表明，内镜下肠道病变的严重程度可作为 CD 术后复发率的最佳监测指标。而以是否存在 CD 相关的消化道症状作为判断是否有术后复发，是不够准确的。首先，在患者术后这一阶段，消化道症状难以评估；其次，当病变严重时临床表现有可能才出现，这可能导致评估的滞后。临床活动指数，如 CDAI，对于识别患者术后是否复发的敏感性较低，其用于术后评估的价值并未被证实。最近一项随机对照研究旨在论证在术后 6 个月进行结肠镜检查对治疗调整的价值，其结果显示减少 CD 术后复发的诊治策略仍不明确。

## 8.2 首次手术及术后复发的危险因素

### ECCO 声明 8A:

目前正在吸烟 [EL1]、有穿透性及狭窄改变 [EL1]、早期激素的使用 [EL2]、回肠病变 [EL2]、空肠病变 [EL3]、确诊时年龄较轻 [EL3] 均为 CD 手术的危险因素。

有 3 项人群队列研究探讨了手术的危险因素。发现回肠病变及一些研究中回结肠病变、诊断 3 个月内口服激素治疗、诊断 1 年内早期使用硫唑嘌呤、年龄在 30-40 岁之间以及有穿透及狭窄的表现，均为 CD 手术的独立危险因素。同食管胃十二指肠及回肠（不包含其近端）病变相比，空肠病变对 CD 狭窄及需要多次手术是更为重要的危险因素。来自奥姆斯特德县（明尼苏达州）的人群队列研究表明，不伴随结肠病变、正在吸烟、穿透性病变表现及早期激素治疗与腹部手术密切相关。抗 TNF 治疗在新诊断的 CD 患者中与手术率减少相关。而与抗 TNF 治疗相比，硫唑嘌呤减少手术风险的效果较弱。Lakatos 等人也发现，早期使用硫唑嘌呤可作为 CD 患者首次手术时间的重要预测因素。

### ECCO 声明 8B:

以下是回结肠切除术后 CD 早期复发的预测因素：吸烟、既往手术史、术前无预防性治疗 [EL1]、穿透性病变、肛周病变 [EL2]、手术标本中的肉芽肿病变 [EL2] 以及肠肌层神经炎。

### ECCO 声明 8C:

早期使用硫唑嘌呤 [EL2] 可以减少首次手术的风险。而抗 TNF 治疗可降低手术风险 [EL2]

吸烟的 CD 患者较不吸烟者其术后复发及临床复发的风险分别增加 2.5 倍及 2.0 倍，在临床实验中吸烟是唯一一个被持续报道的危险因素。大量观察性研究表明既往有手术史也是 CD 术后复发的危险因素。同样的，一项临床对照实验表明对于有手术史的 CD 患者临床复发的预防，硫唑嘌呤较水杨酸更有效。穿孔性病变是 CD 术后复发的独立危险因素。有关穿孔性病变可引起术后早期复发的数据目前尚存在矛盾。肛周病变及广泛小肠切除 (>50cm) 也被认为是

术后复发的预测因子。一项 meta 分析表示合并肉芽肿的患者术后复发及需要再次手术的风险明显增高，另外有三项研究发现肠肌层神经炎可作为 CD 术后复发的独立危险因素。目前仍需要新的研究去阐明组织学评估对于预测 CD 术后复发的价值。此外有些数据尝试从起病的年龄、性别、疾病持续的时间、切缘或者手术方式等方面证实其在 CD 术后复发中的预测作用，但这些数据并没得到一致的结论。

### 8.3 术后复发的诊断

术后复发的诊断基于临床症状、血清和粪便标记物或放射学和内镜检查结果。临床症状总是不易于与其他术后症状相区别（例如由于粘连梗阻，结石或运动障碍引起的疼痛以及由于胆汁盐吸收不良或细菌过度生长引起的腹泻）。

#### ECCO 声明 8D

**回结肠镜通过明确形态学复发的存在及其严重性和预测临床病程而成为诊断术后复发的金标准 [EL2]。建议在术后第一年内进行回结肠镜检查，这个检查结果可能会影响治疗决策 [EL2]**

回结肠镜检查仍然是诊断术后复发的金标准，多项研究表明结肠镜是发现形态学复发的最敏感的检查工具。组织学或内镜复发可在手术后数周至数月内发生。内镜复发早于临床复发并且严重的内镜复发预示着预后不良。Rutgeerts 等人开发了一个内镜评分系统来评估内镜复发。根据内镜下严重程度将患者分成 5 组 (i0-i4)。内镜得分为 i0 或 i1 与内镜进展的低风险相关，其超过 10 年的临床复发率小于 10%。

#### ECCO 声明 8E

**钙卫蛋白、腹部超声、MRE、小肠胶囊内镜检查 (SBCE) 是侵入性较小的诊断方法，可作为诊断术后复发的替代检查 [EL3]**

在一些患者中，术后粪便钙卫蛋白显示持续升高，内镜下病情严重程度与钙卫蛋白水平相关。最近的多项研究和 meta 分析证实钙卫蛋白可作为 CD 患者术后诊断和监测的有力工具。

放射和影像 (US, MR, CT) 都被评估可作为术后复发的独立诊断方法。US 以其高精度已经用于诊断 CD 中的术后复发，并且以其高敏感性及高特异性可以用于区分轻度复发与重度复发。用于诊断吻合口病变，炎症复发和纤维狭窄的两个最敏感的 CTE 表现是严重的吻合口狭窄和吻合口壁增厚 > 3mm。结合水灌肠的 CTE 在评估吻合口复发时其准确率可达 92%。在评估回结肠切除术后的疾病复发中，MRE 评估与 Rutgeerts 的内镜评分高度一致。术后胶囊内镜检查可以检测到近 2/3 的肠镜检查无法发现的近端病变。

翻译：中南大学湘雅二医院 欧阳春晖

## 8.4 克罗恩病术后预防复发的治疗

### 医学预防

#### ECCO 共识 8F

应告知每一位克罗恩病患者吸烟的危险，同时也应该鼓励和支持克罗恩病患者戒烟。

一项包含 16 个研究涉及 2962 个患者的荟萃分析显示，吸烟者的临床发病风险会增加 2 倍，10 年内术后复发的风险增加 2.5 倍，并且有趣的是，戒烟者的临床术后复发率与从未吸烟者相似。多个随机临床试验已经证实了吸烟在术后复发中的关键作用。

#### ECCO 共识 8G

具有至少一个术后复发高危因素的回结肠切除术患者推荐行预防治疗。为了预防术后复发，常选择巯嘌呤类药物或抗肿瘤坏死因子类的生物制剂。单独回肠切除术的患者可选择大剂量美沙拉嗪预防术后复发。咪唑类抗生素对行回肠结肠切除术的病人有预防术后复发的作用，但其耐受性不如其他药物。

近期一个多中心、随机试验显示，按照术后复发的临床风险采用相应的治疗方案，尽早行结肠镜检查，一旦发现疾病复发则采用升阶梯治疗方案，其治疗效果优于仅为预防克罗恩病术后复发而采用的常规治疗。

#### ECCO 共识 8H

应该推荐长期预防治疗。

### 8.4.1 美沙拉嗪

7 组对照试验评估了美沙拉嗪在术后预防复发方面的作用。2009 年的一篇荟萃分析汇集了 5 个有意义的随机对照试验的结果，与安慰剂相比，美沙拉嗪可以减少临床复发的相对风险，却没有明显减少任一内镜下复发的相对风险，然而其中一些研究是开放性的（此处可否针对原文或参考文献再斟酌一下？）。迄今为止一个最大的多中心对照试验共招募了 318 位患者，随访 18 个月后发现，美沙拉嗪 4g 组与安慰剂组的累计临床复发率分别为 24.5% 和 31.4%，结果并没有显著性差异。

### 8.4.2 柳氮磺胺吡啶

Ewe 等人研究了 232 例克罗恩病患者应用柳氮磺胺吡啶与安慰剂预防术后复发的作用。口服柳氮磺胺吡啶一年后（通过临床、影像学检查或者内镜任一方式来确定是否复发），患者术后的复发率与安慰剂组相比有一些差别，但因脱落明显（随访的明显减少以及由于超过时间点而退出试验）使得之后的结果难以解释。

### 8.4.3 皮质类固醇

两个研究观察了口服布地奈德预防术后复发的作用。Hellers 等人将 130 例患者随机分为布地奈德组（6mg/天）或者安慰剂组，并观察 12 个月。第二项研究观察了布地奈德（3mg/天）和安慰剂对克罗恩病术后临床及内镜下复发的影响。将结果（212 例患者）放在一起分析发现，布地奈德组与安慰剂组相比，严重的内镜下复发的相对风险没有显著性差异。

### 8.4.4 抗生素



60 例患者在外科手术后服用甲硝唑（20mg/kg/天）3 个月。之后随访一年发现，甲硝唑可以明显减少严重的内镜下复发，尽管作用不能维持超过 12 个月以上，但其最重要的效应是推迟了临床复发。80 例克罗恩病患者术后服用奥硝唑（1g/天）一年，结果显示奥硝唑可有效预防术后复发，但奥硝唑仅能降低一年内再次临床复发，却不能降低 2 年或 3 年的临床复发。对这两种抗生素患者都没有良好的耐受性，并且一旦停止治疗，就不能再维持其预防复发的作用。基于上述发现，咪唑类抗生素预防术后短期复发的效果明显，至少推迟了术后复发的时间，但是由于其常见副作用，患者通常无法长期使用。在预防术后复发方面，环丙沙星不比安慰剂更有效。

#### 8.4.5 噻唑啉类药物

##### 噻唑啉/噻唑啉

尽管现有数据有争议，仍广泛推荐使用噻唑啉类药物（噻唑啉和 6-巯基噻唑啉）以减少术后复发的相对危险。第一个研究显示在预防临床术后复发方面，6-巯基噻唑啉（50mg/d）比安慰剂和美沙拉嗪更有效。第二个前瞻性研究将 142 例患者随机接受 24 个月的噻唑啉

（2mg/kg/d）或美沙拉嗪（3g/d）治疗，结果显示两组的临床复发及手术复发数据相似，然而，亚组分析显示噻唑啉对先前做过切除手术的患者有更好的预防复发的作用。Herfarth 等人发现噻唑啉（2.0-2.5mg/kg/d）和美沙拉嗪（4g/d）治疗的失败率同样高。D'Haens 等人比较了联用噻唑啉（12 个月）及甲硝唑（3 个月）与单用甲硝唑对 81 例有术后复发高危风险患者的疗效。治疗 3 个月时，两组的内镜下复发率没有区别；然而，到 12 月时，噻唑啉组内镜下复发率（55%）比安慰剂组（78%）显著降低。另一项试验中，39 名患者接受噻唑啉（50mg/d）或美沙拉嗪（3g/d）治疗，两年时内镜下复发没有显著差异，然而本次试验噻唑啉用药剂量低于克罗恩病治疗的推荐剂量。Reinisch 等人将有内镜复发（Rutgeerts 评分  $\geq$  i2）的 78 例克罗恩病患者随机分为噻唑啉（2-2.5mg/kg）和美沙拉嗪（4g/d）两组，结果发现两组的治疗失败率（定义为 CDAI  $\geq$  200 或比基线增加  $\geq$  60 分）在第一年没有差别，但是噻唑啉组的内镜评分（减少  $\geq$  1）有显著地下降，同时有更低的严重内镜下损害（ $\geq$  i3）。两组在内镜下黏膜愈合方面没有差别。

来自 Cochrane 数据库的荟萃分析比较了噻唑啉/6-巯基噻唑啉与美沙拉嗪预防术后复发的作用，结果显示，与美沙拉嗪相比，噻唑啉没有显著增加术后 12 个月内临床复发的相对危险，美沙拉嗪却显著增加了内镜复发的相对危险。同美沙拉嗪相比，在预防严重的内镜下复发方面噻唑啉并没有更多优势。Peyrin-Biroulet 等人的荟萃分析显示，术后一年总体分析发现，与对照组相比，噻唑啉类药物能更有效地预防术后临床复发及严重的内镜下复发（i2-i4），却不能预防非常严重的术后复发。如果只考虑与安慰剂组比较的实验研究，噻唑啉类似物对于术后一年临床复发和内镜复发的疗效优于安慰剂组。

#### 8.4.6 抗-TNF 类生物制剂

一项随机对照预试验显示英夫利昔能有效预防术后复发。24 例回结肠切除术后后的克罗恩病患者随机接受静脉注射英夫利昔（5mg/kg）或者安慰剂，治疗在术后 4 周内开始，而后每 8 周一次维持一年。与安慰剂组（85%）相比，英夫利昔组的 1 年（选择为初始终点）内镜下复发率（9%）显著降低。在临床缓解作用方面，英夫利昔组（80%）与安慰剂（54%）的作用相当。在至少 4 年的随访中，有 5 例患者停用了英夫利昔，这几位患者都有内镜下复发，其中 4 例患者还再作了另一次手术。与之相反，7 例坚持使用英夫利昔的患者，没有一例再行手术，并且都维持了相同的内镜下评分。在另一个试验中，31 例克罗恩病患者术后接受英夫利昔治疗（5mg/kg，维持 36 个月）或不作治疗，12 个月后英夫利昔组有更高的内镜下缓解率，英夫利

昔组和安慰剂组的缓解率分别为：78.6%和18.8%，但是1年后的CDAI评分（初始终点）两组相似。Serrentino等人在一个开放试验中，联用英夫利昔（5mg/kg）和口服甲氨蝶呤（10mg/周）治疗7例克罗恩病患者，并将他们与16例用美沙拉嗪（2.4g/天）的克罗恩病患者进行比较。2年后英夫利昔/甲氨蝶呤联合组没有一例出现内镜下的复发，而75%美沙拉嗪组的患者出现临床或内镜下的复发。长期随访发现，英夫利昔治疗3年后停药的患者中，83%患者在4个月后出现内镜下的复发，但再次使用英夫利昔治疗仍可诱导缓解。

最近一项多中心随机对照试验评估了英夫利昔在297例克罗恩病患者中预防术后复发的作用，结果显示在术后76周预防临床复发方面与安慰剂组对比无明显优势，但是可以减少内镜下复发。在76周和76周以前，与使用安慰剂相比，英夫利昔组临床复发的患者数更少，但其差别不具有统计学意义（英夫利昔组术后复发率为12.9%，安慰剂组为20.0%；英夫利昔组ARR数值为7.1%；95%可信区间：1.3%-15.5%； $P=0.097$ ）。与安慰剂组相比，英夫利昔组内镜下复发的患者数量显著减少（英夫利昔组内镜下复发率为30.6%，安慰剂组为60.0%；英夫利昔ARR值为29.4%；95%可信区间为18.6%-40.2%； $P<0.001$ ）。此外，如果仅仅以内镜下Rutgeerts评分 $\geq 2$ 为标准，英夫利昔组内镜下复发的患者数量显著减少（英夫利昔组内镜下复发率为22.4%，安慰剂组内镜下复发率为51.3%；英夫利昔组ARR数值为28.9%；95%可信区间：18.4%-39.4%； $P<0.001$ ）。（175）

在一项多中心前瞻性观察研究中，29例行回肠或回结肠切除术且有术后复发高危风险的患者接受了阿达木治疗（起始诱导剂量为160/80mg，之后每两周40mg维持）。术后一年内内镜下复发率（ $\geq 2$ ）为20.7%。一项开放标签预试验选用8例有高危风险的患者在术后14天接受阿达木治疗，12.5%患者在6个月后出现内镜下复发（ $\geq 2$ ）。Savarino等人将51例接受过回结肠切除术的克罗恩病患者随机分组，分别于术后两周开始接受阿达木（每两周160mg/80mg/40mg），硫唑嘌呤（2mg/kg/d）或美沙拉嗪（3g/d）治疗并随访两年。与硫唑嘌呤（64.7%）和美沙拉嗪（83.3%）组相比，阿达木组的内镜下复发率（6.3%）明显降低。此外，与硫唑嘌呤（64.7%）和美沙拉嗪组（50%）相比，阿达木组患者临床复发率（12.5%）明显降低。最近完成的一项多中心试验共纳入101位具有疾病复发高危因素的患者（吸烟、穿透性疾病、二次以上手术），试验结果显示，阿达木预防术后早期内镜下复发的作用优于硫唑嘌呤类药物。尽管试验数据有限，但通过间接比较研究显示，抗肿瘤坏死因子单抗类生物制剂是目前最有效的预防术后复发的药物。

#### 8.4.7 其他治疗

5个研究分别评估了约氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、合生元鸡尾酒益生菌2000'和VSL#3这些益生菌在术后预防复发方面的作用。最近一个试验显示术后早期应用VSL#3有较弱的预防术后复发的作用。另一个随机对照试验发现，58例回结肠切除术后患者皮下注射重组人IL-10，应用12周也无法预防内镜下复发。

翻译：重庆医科大学附属第一医院消化内科 罗玲

## 9.0 瘻管型克罗恩病的诊断和治疗

### 9.1. 引言

瘻管会给克罗恩病患者带来相当多的痛苦，比如括约肌和肛周组织的永久性破坏，常常使患者产生严重的临床和心理问题，显著降低患者的生活质量。虽然目前瘻管有多种治疗方法，

但是这个领域的总体进展比较有限。正如近期的几篇综述所述，为解决瘘管的治疗中剩余的挑战，尚需开展随机对照研究探讨未来的治疗策略及更好的分类系统进行不同研究间的对比。

瘘管型克罗恩病所指的瘘管包括肛周形成的瘘管，以及肠道与和其他脏器或腹壁间形成的瘘管。在制定克罗恩病瘘管的治疗方案时，主要需要考虑的内容包括：

1. 定位瘘的起源及其解剖；
2. 评估瘘起源的肠襻（炎症或狭窄）；
3. 确定或排除局部感染（脓肿）；
4. 评估哪个器官受到影响以及对全身症状或生活质量受损的影响
5. 评估病人的营养状况。

克罗恩病的肛周瘘管是研究重点，因为它最常见，并且这方面有大量文献报道。不过，这个共识的最大局限因素是缺少关于内科和外科联合治疗的对照数据。

### 9.1.1 肛周瘘管

在一所教学医院的 202 例克罗恩病患者中，有高达 54% 的人有肛周并发症。在以人群为基础的研究显示，发生率为 21-23%，肛周瘘管的 1 年累积发生率为 12%，5 年是 15%，10 年是 21%，20 年高达 26%。患病率因疾病部位而变化。12% 的孤立回肠病变患者发现有肛周瘘管，15% 的回结肠病变伴有肛周瘘管，41% 不累及直肠的结肠病变伴有肛周瘘管，92% 累及直肠的结肠病变伴有肛周瘘管。肛周疾病可能先于肠道症状或和肠道症状同时出现。

### 9.1.2 非肛周型瘘管

包括：与其他内脏（膀胱，阴道），肠（肠-肠瘘管），或腹壁（肠皮肤瘘）相连的瘘，这个领域明显缺乏随机对照研究数据。

## 9.2. 肛周瘘管的诊断

### 9.2.1. 初步诊断方法

#### ECCO声明9A

盆腔增强MRI应作为评估肛周瘘管型CD的首选检查[EL2]。如果排除直肠狭窄，直肠超声内镜也是一个不错的选择[EL2]。结合麻醉下的检查（EUA）可增加两种检查的特异性和敏感性[EL1]。不推荐进行瘘管镜检查[EL3]。如果发现存在肛周瘘管，有经验的外科医生进行的EUA是诊断的金标准 [EL5]

#### ECCO声明9B

由于直乙状结肠是否存在炎症与预后和治疗有相关性，初步评估时应常规做直肠乙状结肠镜检查[EL2]。

检查手段是在克罗恩病肛周瘘管治疗的关键环节，因为检查结果影响治疗策略。目前已有多种检查方法相继报道，包括麻醉下检查（EUA）、瘘管造影、内镜超声或磁共振成像。考虑到受影响肠段的炎症决定是否药物治疗与手术引流相结合，内镜结合瘘管解剖定位是最好的方法。

据报道EUA是最敏感的，具有90%的准确度。它拥有可同时手术治疗的优点，但术前必须获得患者的知情同意，以防出现预期以外的发现。脓肿是引起肛周疼痛的最主要病因。如果存在脓肿或怀疑有脓肿，首选的治疗方式是EUA并进行引流，这样可以预防未引流脓肿的破坏性作用。不应该推迟到MRI后才进行引流，除非MRI马上可以进行。不过，与EUA相比，磁共振成像具有76%–100%的准确性，并可能提供额外的信息。直肠超声有56%–100%的准确性，特别是由专家操作并结合过氧化氢强化下的超声检查。这些方法都可以结合内镜来评估是否存在直肠乙状结肠炎症。根据经验表明，如果不治疗潜在的、活动的疾病，瘘管的治疗不会成功。

## 9.2.2. 肛周瘘管的分类

### ECCO声明9C

目前还没有克罗恩病肛周瘘管分类的共识。大多数专家在临床实践中将其分为简单或复杂瘘管 [EL5]。

### ECCO声明9D

部分患者的盆底机能不全的问题可以得到解决，当有严重损害时，应推荐患者进行一种特殊的康复治疗[EL4]。

目前已提出多种分类，有的是以肛管直肠环（高位或低位）为参考，有的是更精确的解剖定位，比如Parks等以外括约肌作为参考。一种更加经验性和更方便的分类方法是把瘘分为简单性肛瘘和复杂性肛瘘。这种方法需要观察的内容包括瘘管走行、狭窄和脓肿，同时结合直肠乙状结肠内镜来评估是否存在肉眼可见的炎症。

部分复发或严重肛周疾病的患者可能有盆底机能不全，特殊的康复治疗在其他疾病中被证明有效，可以推荐给CD的患者。

## 9.3. 瘘管的治疗

### 9.3.1. 简单性肛周瘘管

### ECCO声明9E

对于非复杂性的低位肛周瘘管，可考虑进行单纯的瘘管切除[EL5]。应排除肛周脓肿，如果存在脓肿，应进行引流 [EL5]。

### ECCO声明9F

有症状的简单肛瘘需要治疗，挂线引流并联合抗生素（甲硝唑和/或环丙沙星）治疗是优选的策略[EL3]。在复发的、对抗生素无效的严重肛周瘘管疾病，硫唑嘌呤和TNF单抗可以作为二线治疗手段[EL4]。

CD患者无症状的瘘管不需要特殊的治疗。相反，当简单肛周瘘管有症状时，应选择药物结合手术策略。有简单瘘的患者，疼痛往往是由于潜在的脓肿造成的，多数认为应该通过EUA，结合盆腔MRI或肛门直肠超声排除脓肿。脓肿手术引流是治疗的第一步。挂线引流对于简单肛周瘘管有效，然而去除引流条的标准尚不明确。

### 9.3.2. 复杂性肛周瘻管

#### ECCO声明9G

复杂性肛瘻推荐外科手术治疗脓肿后进行挂线引流 [EL2]。去除引流条的时机取决于后续的治疗。

#### ECCO声明9H

在合理的外科治疗肛周瘻管同时也应积极治疗活动性肠道CD [EL5]。

#### ECCO声明9I

在复杂肛周瘻管疾病的治疗中，英夫利昔单抗 [EL1] 和阿达木单抗 [EL2] 可以作为充分外科引流后的一线疗法。联合使用环丙沙星和TNF单抗可以改善短期预后 [EL1]。为了提高TNF单抗在复杂瘻管性疾病的效果，可以考虑联合使用TNF单抗和巯基嘌呤 [EL5]。

#### ECCO声明9J

推荐在外科引流前进行影像学检查，对于复杂瘻管，EUA并进行外科引流脓肿是必须的 [EL4]。在复杂瘻管中，应当进行脓肿引流和挂线引流 [EL4]。

### 9.3.3. 药物治疗

#### 甲硝唑和/或环丙沙星

无对照的病例报告研究是应用甲硝唑和/或环丙沙星治疗肛周CD的唯一真实证据。一项小样本随机对照试验表明，与对照组 (n = 7) 比较，甲硝唑500毫克 (8例) 和环丙沙星500毫克 (10例) 每天两次无论是对停止引流还是改善引流都没有显著的益处。总体而言，抗生素能有效改善疾病的症状，但很少促进瘻管愈合。停药后疾病常常恶化。在最近一项对于抗生素治疗IBD的RCT研究的系统综述中，3项研究评估了环丙沙星和甲硝唑用于123例患者的肛周CD瘻管，结果发现药物可以显著减少瘻管引流量 (RR=0.8; 95% CI=0.66-0.98)，各研究间无显著性差异 (I<sup>2</sup>=0%)，需治疗数为5 (95% CI=3-20)。

#### 巯基嘌呤/巯基嘌呤

没有随机对照试验将肛周瘻管愈合作为AZA或MP治疗伴有肛周瘻管的CD患者的主要观察终点。支持应用这些药物的数据除了非对照研究以外，还有一个囊括了五项RCT的研究的荟萃分析，这项荟萃分析将肛周瘻管愈合作为次要终点。目前认为，AZA和MP似乎对肛周瘻管愈合及维持治疗均有效。

#### 抗肿瘤坏死因子制剂

##### 英夫利昔单抗

IFX是第一个在随机对照研究中被证明能有效诱导肛周瘻管愈合并维持愈合超过一年的药物。对于简单或复杂肛周瘻，分别在0周，2周和6周输注5毫克/千克IFX，诱导完全愈合 (两次随访时均无引流，两次随访问隔1月) 占17/31 (55%)。ACCENT II试验证实了初步效应 (14周时69%，即195/306)，将有效者随机分配到每8个星期接受5毫克/千克或安慰剂。在54周时，33/91 (36%) 的IFX组患者瘻管完全愈合，而安慰剂中，这一比例仅为19/98 (19%) (P = 0.009)。若治疗有反应被定义为在临床评估时瘻管长度有>50%的愈合，IFX组治疗反应率为



46%（对照组为23%， $P=0.01$ ）。IFX维持治疗降低了需要住院和手术干预的风险。这些疗效已经通过一些非对照病例报告研究得到证实。目前尚没有IFX对简单性CD肛周瘘管治疗效果的数据。在最近一项回顾性研究中，对156例患者采用英夫利单抗治疗CD的长期预后进行了评估。结果发现，在经过250周的中位随访期后，2/3患者的瘘管愈合，尽管1/3患者的瘘管会复发。联合治疗、引流时间少于34周或长期使用TNF单抗的患者的预后相对较好。

### 阿达木单抗

尽管缺乏肛瘘愈合或改善作为主要终点的随机对照研究，完全愈合（停止所有瘘口引流）和瘘管改善在两个对比阿达木单抗和安慰剂的短期临床试验中被作为次要终点（4周）。在CLASSIC-1和GAIN研究中，阿达木单抗并不比安慰剂好，但只有32例（未使用过TNF单抗）和45例（英夫利昔单抗治疗失败）有瘘管的患者纳入了评估。在一项CHARM试验中，778个患者中包括117个有活动性肛周瘘管引流。阿达木单抗治疗患者在第26周（30% vs 13%， $p<0.04$ ）和56周（33% vs 13%， $p<0.02$ ）瘘管缓解率更高。在一项开放性的临床试验中，评估了304例CD患者接受阿达木单抗治疗的临床有效性、瘘管愈合、病人报告的结局以及安全性，其中包括68例伴有瘘管的患者，未使用过TNF单抗的患者，12周的瘘管愈合率为48%，有英夫利昔单抗用药史的患者中这一比例为36%。在第24周，TNF单抗未使用过的CD患者，瘘管愈合率显著增高（60% vs 28%， $p<0.01$ ）。CHOICE试验是一项开放、单臂、多中心、IIIB期临床试验，该研究评估了83例有瘘管引流的CD患者（这些患者是曾经使用英夫利昔单抗治疗失败的中重度CD患者）中使用阿达木单抗的安全性和有效性。在最后一次随访时，瘘管引流量减少了41.3%，这时大概40%（34/88）患者的瘘管完全愈合。

赛妥珠单抗一项20周的开放标签诱导试验(PRECiSE-2)和一个诱导和维持试验(PRECiSE-1)中，在0, 2, 4周比较CZP 400mg或安慰剂(PRECiSE-1)，然后比较每月400mg或安慰剂。在PRECiSE-1研究中，107例患者在基线时有引流瘘管，在第26周，30% CZP和31%安慰剂组的患者达到瘘管缓解。在PRECiSE-2研究中，58%的患者在基线时有引流肛瘘，在第20周，54%的CZP组和43%的安慰剂组（生理盐水）患者瘘管得到缓解。这些研究的局限性在于没有足够有力的证据显示肛瘘缓解的差异，结果也不支持CZP对CD肛瘘病人有益。对瘘管引流患者在开放标签诱导后对治疗的反应进行亚组分析，随机分配到赛妥珠单抗（ $n=28$ ）组或安慰剂（ $n=30$ ）组治疗（每4周1次），结果显示，赛妥珠单抗组36%的患者在26周时瘘管完全愈合，在安慰剂组中这一比例为17%（ $p=0.038$ ）。但是，研究定义的肛瘘愈合率（2次连续的相隔3周以上的基线后随访愈合超过50%）在研究终点时两组间差异并无统计学意义，赛妥珠单抗组为54%，安慰剂组为43%（ $p=0.069$ ）。

### 联合使用环丙沙星和TNF单抗

一项队列试验和一项随机对照试验评估TNF单抗患者使用环丙沙星的额外获益，结果显示，在第12周，联合用药比TNF单抗单用治疗CD的瘘管愈合率高。

#### 环孢素（CsA）

肛周克罗恩病静注环孢素的唯一数据只来自一些非对照研究的案例系列，整体上包含的患者少于100个。有反应的患者换成口服环孢素A，但撤药后效果很快消失。

### 他克莫司

非对照的病例报道提示，他克莫司可能对肛周CD有效。后续的小样本安慰剂对照试验显示，对于肛周CD患者，口服他克莫司0.2mg/公斤/天其治疗反应（至少瘘管50%愈合）更优，但在4周时评估其诱导缓解（瘘管100%愈合）方面并未体现优势。

#### 其他治疗方法

病例报道和非对照病例报道了肠内或肠外营养、麦考酚酯、甲氨蝶呤、沙利度胺、粒细胞集落刺激因子和高压氧的效果，但它们不推荐作为标准疗法。局部注射干细胞的初步尝试，包括注射脂肪来源的异基因间充质干细胞以及自体骨髓来源间充质间质细胞，这些研究结果显示局部注射干细胞有效。

#### 9.3.4 肛周克罗恩病的手术方案

有时简单性肛瘘手术治疗是必要的，而复杂性肛周病变常常需要手术。根据症状和瘘管的复杂程度，它包括脓肿引流和挂线引流。因有大便失禁的风险，瘘管切除术和瘘管切开术应该有选择地应用。药物治疗无效的严重病患，可能需要进行造瘘分流或直肠切除术。非对照的证据表明，瘘管附近局部注射IFX可能使静注IFX无反应或不耐受的病人获益。其他一些研究中采用局部注射阿达木单抗，也报道了类似结果。

在过去10年，一些小样本队列研究显示，引流挂线联合IFX优于任何单独方案，可能是因为脓肿和瘘管可以得到更好引流。这种联合方案具有更好的反应、更长的疗效持续时间和低复发率。此外，IFX治疗期间的修复手术（如黏膜皮瓣或瘘管塞）可能可以提高远期愈合率。最近一项系统综述明确了和单独手术或单独药物相比，联合手术和药物治疗对于CD患者肛周瘘管愈合更有效。重要的是，未引流的肛周脓肿会破坏肛周结构包括括约肌，最佳的治疗方案应有经验的结直肠外科医生和消化内科医生共同参与治疗CD。外科和内科的协作，特别是多学科MDT的方式很重要。然而，近期一项回顾性研究报道了经过常规疗法只有小部分CD复杂肛周瘘管得到了缓解。

#### 9.3.5 治疗效果的监测

##### ECCO声明9K

通常临床评估（引流量减少）已足以在日常实践中评价药物或手术治疗的效果[EL2]。瘘管窦道炎症改善的评估推荐采用MRI[EL2]或肛门超声内镜[EL3]检查结合临床评估[EL5]。

##### 共识

大多数与会者报告使用一种以上的方法评估治疗反应。临床评估，如Present所描述，定义为在轻度压力下治疗后>50%瘘引流停止，或MRI检查分别被59%和53%的与会者接受。一些（34%）与会者使用肛周（克罗恩病）疾病活动指数，单独使用P(C)DAI或联合其他方法。<20%的与会者会使用直肠内超声。PCDAI有定量评估的优势，包含疾病活动性的一些标准，包括引流、疼痛、性活动的限制、硬结和瘘管的类型。

#### 9.4. 肛周克罗恩病的持续治疗

#### ECCO声明9L

6-巯基嘌呤[EL2]，英夫利昔单抗[EL1]或阿达木单抗[EL2]或挂线引流，或联合引流和药物治疗[EL3]应作为肛周脓肿的维持疗法。

目前还没有数据显示，在IFX诱导或维持治疗后，AZA/MP对瘘管维持治疗的有效性。ACCENT II试验中约75%的病人在募集前已行AZA/MP治疗，但只有30%继续联合IFX治疗。这提示虽然IFX在试验中比安慰剂维持更长的瘘管愈合，但一些病例已进行了AZA/MP治疗。然而对于肛周疾病，已有数据显示单纯IFX维持治疗能减少对住院和手术的需求。对于阿达木单抗，以肛周瘘疾病作为主要终点的维持治疗数据显示其有效，但是目前尚无阿达木单抗减少瘘疾病患者的住院和手术风险的数据。

#### 9.4.1 药物治疗无效后的治疗方法

#### ECCO声明9M

存在药物治疗抵抗的患者可进行造口术，直肠切除可作为最后的手段[EL5, RG D]。

#### 9.4.2 手术干预联合 IFX 治疗

在肛周脓肿存在的情况下，需要慎重考虑使用抗肿瘤坏死因子。因此，通过MRI或EUS排除脓肿很重要，如果发现脓肿，就要施行手术（通过EUA），包括在IFX治疗之前开始脓肿引流和放置引流，从而避免感染性并发症的发生，达到优化治疗的结果。

**翻译：** 浙江大学医学院附属第二医院 IBD 诊治中心 薛猛；

天津医科大学总医院消化内科 曹晓沧

### 9.5 克罗恩病非肛周瘘管的治疗

除了一些研究中的亚组分析，目前尚缺少有关药物治疗 CD 非肛周瘘管疗效的随机对照研究。

#### 9.5.1 肠-皮肤瘘

肠-皮肤瘘包括原发、术后早发（术后 7-14 天内）和术后迟发（术后超过 3 个月）等类型。此类瘘管可以合并脓肿或伴有小肠内容物的大量排出。CD 肠-皮瘘的处理较为复杂，需要内外科的联合治疗。对无脓肿的低排瘘管，可以采用免疫调节剂和生物制剂治疗，但是治疗反应较肛周瘘管疗效差。对高排瘘管和并发脓肿或肠道狭窄的瘘管，外科治疗是必要的。

在 ACCENT II 试验中接受英夫利昔单抗治疗的患者中只有不到 10% 的患者有腹壁-肠-皮肤瘘。

在 CLASSIC I 试验中包括 32 例肠-皮瘘和肛周瘘管患者，评估其对阿达木单抗治疗反应的结果显示实验组和安慰剂组相比并无显著差异。在 CLASSIC II 试验中也得到了相似的结果，

但研究中各种类型的瘻管仍被归为一组。在 GAIN 试验中，45 例有腹部或肛周瘻管的患者对安慰剂的反应反而比阿达木单抗治疗组的疗效好。在 CHARM 研究中，130 例肠皮瘻或肛周瘻管的患者中接受阿达木单抗维持治疗的瘻管愈合较安慰剂治疗组瘻管闭合率更高，这项研究仍然还是没有进行亚组分析。在 ACCESS 研究中有 69 例患者伴有瘻管（均已引流），抗 TNF 初治患者的瘻管愈合率（60%）超过有抗 TNF 治疗史的患者（28%），但仍未进行瘻管类型的亚组分析。CARE 研究中的抗 TNF 初治患者瘻管的愈合率是 33%，有抗 TNF 治疗史的患者是 22%，仍然还是没有进行瘻管的亚组分析。波兰有一项小样本的研究纳入了 29 例接受英夫利西单抗和阿达木单抗治疗的患者，肠-皮瘻的愈合率为 28%。一项来自西班牙的多中心研究纳入了 26 例肠-皮瘻的患者，结果显示 67% 使用英夫利西单抗的患者引流得到改善。

#### ECCO 声明 9N

**肠-肠瘻和肠-膀胱瘻通常需要手术治疗 [EL5]。强烈推荐对肠-肠瘻合并脓肿和肠道狭窄以及并发严重腹泻和吸收不良的患者进行手术。**

#### 9.5.2 肠-肠瘻

肠-肠瘻在 CD 中很常见，最常见的是回肠-回肠瘻和回肠-盲肠瘻。这类瘻管一般不造成跨长段肠道的短路所以通常无症状，一般也不需要手术。如果并发脓肿该类瘻管就会有较大的问题。

十二指肠-结肠和回-乙状结肠瘻相对少见，但由于肠道短路和小肠细菌过度生长常常导致严重腹泻并造成严重营养不良。如果并发脓肿和狭窄，肠-肠瘻往往需要手术治疗，通常在术前会尝试引流脓肿。药物治疗包括 6-巯基嘌呤和 TNF 单抗制剂。内瘻对于 TNF 单抗治疗的效果较肛周瘻差，通常需要手术介入。

#### 9.5.3 肠-膀胱瘻

肠-膀胱瘻的内科治疗包括用于治疗泌尿系感染的抗生素、免疫调节剂以及生物制剂。脓毒血症反复发作或发生脓肿时需外科治疗。

#### ECCO 声明 9O

**无症状的低位肛门-阴道瘻不需要外科治疗 [EL5]。对于有症状的直肠-阴道瘻，通常需要手术治疗（包括造瘻术） [EL5]。伴直肠炎症的活动性 CD 应在手术前和手术后进行内科治疗以预防复发 [EL5]。**

#### 9.5.4 肠-妇科瘻

小肠或乙状结肠-妇科瘻通常可以采用切除病变肠段的治疗方式，有关内科治疗的数据很少。

在 ACCENT II 期研究中，25 例（共有 282 例）直肠-阴道瘻的患者使用英夫利西单抗治疗只显示出中等疗效（第 14 周愈合率为 45%）。一项西班牙的研究纳入 47 例患者，其中 75% 的患者存在直肠-阴道瘻，21% 的患者存在肛门-阴道/肛门-会阴瘻，4% 的患者存在肠-阴道瘻，结

果显示抗生素无效。6-巯基嘌呤治疗使 13% 的患者完全缓解，24% 的患者部分缓解。英夫利西单抗治疗使 17% 的患者完全缓解，30% 的患者部分缓解。

接受 TNF 单抗治疗的直肠-阴道瘘很少获得完全愈合。瘘管的外科修复在 50% 的病例中取得成功。该类瘘管的复发率很高，除非肠道 CD 能被内科治疗所控制。

**翻译：**浙江大学医学院附属第二医院消化内科 薛猛 陈焰；  
浙江大学医学院附属第二医院结直肠外科 吴现瑞

## 10.0 克罗恩病肠外表现

### 10.1 引言

这部分内容主要是将2015年ECCO发布的CD肠外表现的共识意见进行简要总结。肠外表现（EIMs）在CD中很常见，高达35%的患者受累。EIMs甚至可能先于炎症性肠病的诊断，例如约6%注册的儿童IBD患者在诊断IBD之前至少伴有一种EIMs，在病程的1、5、15年EIM的累积发病率分别为9%、19%和29%。现有的研究多数是以病例资料为基础的回顾性研究。一种肠外表现的出现预示其它的肠外表现可能接踵而来；此外，有报道IBD家族史是出现EIMs的易感因素。有些肠外表现与CD的活动有关，另一些则无关，其病程独立。外周关节炎、结节性红斑、口腔阿弗他溃疡和巩膜外层炎属于前者，而坏疽性脓皮病、葡萄膜炎、中轴关节病和原发性硬化性胆管炎（PSC）则属于后者。

那些与CD的活动性密切相关的肠外表现，其治疗与基础疾病（CD）相同。此外，因为缺乏随机对照研究，治疗只能个体化处理。

### 10.2 关节病

#### ECCO 声明 10A

**IBD 相关关节病的诊断依靠典型的临床表现，并排除其他特殊类型关节炎[EL3]。**

与 CD 相关的关节病属于脊柱关节炎的范畴，包括中轴关节病。I 型是少关节病变型，与 IBD 活动有关，多累及大关节；II 型是多关节病变型，与 IBD 活动无关，多累及外周小关节 [EL2]。中轴关节炎包括骶髂关节炎和强直性脊柱炎，其诊断依据常见的风湿病表现和典型的影像学表现，其中 MRI 最为敏感 [EL2]。虽然 HLA B-27 在 CD 相关的中轴关节炎中过度表达，但并无诊断价值 [EL2]。

#### 10.2.1 外周关节病

牛津协作组将外周关节病分为 I 型和 II 型，但只有 I 型与肠道疾病的活动有关。I 型关节病是少关节病变型，主要影响大关节（主要是负重关节），包括踝、膝、髌、腕，有时也会累及肘、肩关节，通常情况下关节受累数少于 5 个，关节炎表现为急性、自限性（一般持续数周，持续数月者少见）、非对称性。CD 患者中合并 I 型关节病大约占 4% -17%，约 15% 的 CD 患者在诊断时就已出现关节病表现。II 型关节病是多关节病型，主要影响手的小关节，与 CD 活动无关，CD 患者中合并 II 型关节病比例约 2% -4%。关节炎的临床诊断主要依据是关节疼痛、肿胀（滑膜炎）。鉴别诊断包括骨关节炎、类风湿性关节炎和结缔组织相关性关节炎，如红斑狼疮。也必须与关节痛（可能与糖皮质激素撤退有关）、糖皮质激素相关骨坏死及英夫利昔相关的狼疮样综合症进行鉴别。



### 10.2.2 中轴关节病

中轴关节病包括骶髂关节炎和强直性脊柱炎。不考虑炎性背痛在内，25%-50%CD 患者会出现孤立的放射性骶髂关节炎。强直性脊柱炎(AS)的诊断依据改良的罗马标准，包括慢性炎性背痛(夜间痛、休息痛，活动后减轻)、晨僵、脊椎弯曲受限，疾病后期出现胸部扩张受限。放射学检查可以发现关节炎、韧带骨赘和骨增生，最后形成关节强直出现的典型的“竹节样脊柱”。由于 MRI 能够显示在骨损害之前出现的炎症病变，因此 MRI 是目前诊断 AS 的金标准。IBD 患者合并 AS 的发病率约在 4%-10%。在 CD 合并 AS 的患者中 25%-75%出现 HLA B-27 阳性，合并骶髂关节炎的只有 7%-15%。HLA-B27 阳性的 IBD 患者似乎出现 AS 的风险更高。

### 10.2.3 IBD 合并关节病变的治疗

#### ECCO 声明 10B

对于外周关节炎，主张采用物理治疗、短期使用非甾体抗炎制剂以及局部注射糖皮质激素治疗 [EL4]。强调 CD 疾病的基础治疗 [EL2]。柳氮磺胺吡啶可用于持续性的外周关节炎治疗 [EL2]。

#### ECCO 声明 10C

对于中轴关节病治疗，目前证据支持强化物理治疗及使用 NSAIDs 药物 [EL2]，但出于安全性的考虑，应尽量避免长期使用 NSAIDs 药物 [EL2]。对于 NSAIDs 药物不能耐受或耐药的 CD 相关强直性脊柱炎的患者抗 TNF 治疗是首选治疗 [EL2]。柳氮磺胺吡啶 [EL2]、氨甲喋呤 [EL2] 及硫唑嘌呤 [EL4] 效果有限。

关于 IBD 相关关节病治疗的推荐其依据来源于针对脊椎关节病的研究，主要是强直性脊柱炎的研究。目前只是小型的开放性试验或病例报道，缺乏前瞻性 RCTs 研究。

节病的治疗应基于症状的严重程度以及同炎症性肠病活动度的相关性；主要的治疗目标是控制症状和保护关节的功能。外周关节炎治疗的重点应该放在 CD 的治疗上，包括合理使用糖皮质激素、免疫调节剂和抗 TNF 制剂。休息和理疗可能助于症状的缓解。如果关节病的存在或持续与肠道疾病的活动性无关，治疗的重点应放在关节疾病。由于非甾体类抗炎药依然是治疗关节病的主要药物，这使 CD 合并外周关节炎的治疗存在难题。尽管有人担心非甾体类抗炎药可能加重 CD 病情，但这种风险似乎很低，特别是低剂量和短程使用的患者这种风险更低。COX-2 抑制剂（如依托考昔和塞来昔布）使用的长期安全性问题仍有争议。柳氮磺胺吡啶对大关节病的有益作用已有报道。几项非盲研究和一些对照研究显示英夫利昔单抗对外周关节炎有显著疗效。

最近根据 IBD 合并脊椎关节病患者不同的临床情况提出了一个联合管理策略，包括临床胃肠病学家和风湿病学家在内的多学科联合门诊是理想的管理模式，但常难以实现。然而相关学科充分的合作是必要的，因为经常有 IBD 患者合并脊椎关节病患者出现诊断不足和治疗延迟，这可能导致慢性损毁性疾病过程和降低生活质量。

CD 合并中轴关节病治疗证据主要来源于 AS，包括积极的物理治疗。非甾体类抗炎药是治疗 AS 的主要药物及一线用药，然而长程大剂量使用非甾体类抗炎药对 CD 病情不利。局部注射糖皮质激素可以考虑；系统性使用激素、柳氮磺胺吡啶、氨甲喋呤及硫唑嘌呤目前认为对 AS

的中轴关节症状无效或作用不大。难治性活动性 AS 或不耐受非甾体类抗炎药 AS 患者，推荐使用抗 TNF 制剂。英夫利昔和阿达木治疗 AS 的有效性和安全性已被很多研究证实，这二种药物对 CD 合并 AS 的有效性也被一些研究证实。由于益赛普（注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白）对 CD 治疗无效并且可能与 IBD 的复发可能有关，不推荐用于 CD 合并 AS 的治疗。

### 10.3 代谢性骨病

无论男性还是女性 CD 患者，合并骨质疏松非常常见（约 20%–50%）。CD 患者出现骨质疏松的危险因素主要有慢性炎症、激素使用、广泛小肠病变或小肠切除、年龄、吸烟、运动减少以及营养不良。骨质疏松症诊断依靠骨密度测定（双能 X-线吸收仪扫描，DEXA），标准为 50 岁以上的患者 T 值 < -2.5。50 岁以下的患者“骨密度降低”定义为 Z 值 < 2.0 [EL1]。B 超和定量 CT 的准确性与可重复性并不适合反复的临床评估 (296)，小肠增强 CT 可以准确地评估骨密度。

骨质疏松是脊柱和四肢长骨骨折的危险因素之一。最近的报道提示脊椎骨折同时发生在那些骨密度减少和正常的患者中，这对骨质疏松症是年轻 IBD 患者脊椎骨折的主要危险因素的观点提出了质疑。早期椎骨骨折强烈预示未来可能再发骨折。因此，需要对年轻的、绝经前期的 IBD 患者进行前瞻性的研究，建立有效的评估工具（类似用于绝经后患者的 FRAX 指数）。

#### ECCO 声明 10D

使用糖皮质激素治疗或有骨密度减少的患者应该补充钙剂和维生素 D [EL2]。等张收缩练习 [EL2] 和戒烟 [EL2] 是有益的。已经骨折的患者需要二磷酸盐治疗 [EL2]。二磷酸盐在 CD 患者中一级预防骨折的作用尚未明确。因为雌激素替代疗法的副作用，不推荐用于绝经后妇女，但睾酮激素降低的男性患者给药后受益 [EL3]。

每天补充 500–1000mg 钙剂和 800–1000IU 维生素 D 能提高 IBD 患者的骨密度。虽然钙剂和维生素 D 对绝经后妇女和激素引起的骨质疏松症有肯定价值，但是他们对预防 IBD 患者骨折的价值还不确定。各种二磷酸盐均能增加 CD 患者的骨密度。二磷酸盐在绝经后妇女和激素引起的骨质疏松症患者中预防骨折的作用是肯定的，但是在年轻的、绝经前期的 CD 患者的预防作用还不确定，仅因为二磷酸盐能治疗骨密度降低就大力推荐是不合理的，但骨密度降低和有其他危险因素的患者可以考虑使用。慢性活动性 CD 患者避免长期使用激素。研究显示，大部分 CD 患者病情稳定 3 年后骨密度可以恢复正常。

### 10.4 心肺疾病

CD 患者心脏累及被认为少见而且往往是亚临床的 [EL3]。尽管 CD 增加血栓事件的风险已得到确诊，但 CD 是否增加心血管事件风险还存在争论。荟萃分析显示 CD 并不增加心血管疾病的死亡率，但也有一些相反的结论，认为 CD 增加缺血性心脏病的风险。IBD 相关的心脏疾病的治疗需要根据明确的方案进行，患者需要请心血管专家会诊。

肺部病变在 CD 肠外表现中罕见，其确切的发病率还不清楚 [EL3]。超过 50% 的患者会出现呼吸道症状，但是症状往往较轻，或被归结于吸烟，甚至被忽视。最近较多研究提示 CD 与气道疾病（如哮喘）之间可能存在一定关联。

### 10.5 肝胆疾病

#### ECCO 声明 10E

磁共振胰胆管成像是目前诊断原发性硬化性胆管炎（PSC）的一线检查 [EL2]。PSC 会显著增加肝脏胆管细胞癌和结直肠癌的风险 [EL1]。

#### ECCO 声明 10F

熊去氧胆酸能够改善 PSC 患者肝功能[EL1]，但不能改善 PSC 患者的肝组织学损害及预后[EL2]。ERCP 可以通过扩张和/或放置支架治疗明显的狭窄[EL4]。进展期的肝病可能需要肝移植[EL2]。

肝功能异常在IBD患者中常见，但相关的肝胆管疾病在UC中比在CD中更多见，而且与生存率显著降低有关[EL2]。相对于UC患者，PSC比在CD中更少见。但是，胆管周围炎、脂肪变性、慢性肝炎、肝硬化和胆石症在CD患者中较多见。另外，许多用于治疗CD的药物有着潜在的肝毒性。在大多数病例中，首先引起重视的是常规检查发现肝功能异常（主要是胆汁淤积），而不是发现肝脏的症状或体征。如果超声检查正常，排除药物副作用，血清学检查排除其它原发性肝病，那么高度怀疑PSC。现在常用的诊断方法是磁共振下胰胆管成像（MRCP），可以显示特征性的异常的胆管，包括狭窄和扩张。如果MRCP阴性，肝活检（可能主要明确小胆管疾病）较做诊断性经内镜胰胆管造影（ERCP）更能有效地诊断PSC。PSC是胆管细胞型肝癌和结直肠癌的一个主要的危险因素。

熊去氧胆酸每天20mg/kg的剂量可以改善PSC患者肝酶、延缓肝纤维化以及减少胆道症状的进展。但对于终末期PSC患者要避免使用高剂量熊去氧胆酸，在一项安慰剂对照试验中，高剂量(28-30mg/kg) UDCA 可加速病情进展而出现不良结局（如肝移植，食管静脉曲张）。熊去氧胆酸可以减少发生结直肠癌的风险，但由于数据有限，目前这方面作用还存在争议。ERCP主要用于治疗胆总管狭窄，不仅可以改善病程，还可以提高生存率。对于进展期的肝衰竭，唯一的选择是肝移植。

## 10.6 皮肤表现

### 10.6.1 结节性红斑（EN）

#### ECCO 声明 10G

IBD 的皮肤表现的诊断主要根据他们临床表现的特征，并在一定程度上排除其他特殊的皮肤疾病。皮肤活检在非典型病例的诊断上有帮助[EL3]。

#### ECCO 声明 10H

结节性红斑的治疗通常是基于 CD 的治疗，需要全身使用糖皮质激素[EL4]。坏疽性脓皮病首选全身应用糖皮质激素[EL4]、英夫利昔[EL2]、阿达木[EL4]或钙调神经磷酸抑制剂[EL4]。

EN一般易于辨认，为隆起的、触痛的、红色或者紫色的，直径约1-5cm的皮下结节。它通常出现在四肢伸肌的表面，特别是胫骨前区，并且总在CD活动期出现。通常临床诊断可以明确，没有必要进行活检。如果进行活检，组织学常为非特异性的局部的脂膜炎。最近的报道显示EN在CD患者中比UC患者中多见，发病率分别为7.5%和4.2%。EN的鉴别诊断包括转移的克罗恩病，后者结节可以出现在任何部位，如单个或多个结节、斑、溃疡或紫罗兰丘疹，它的组织学表现为非干酪样肉芽肿。因为EN除了与遗传学关系密切外，与疾病的活动性也有关，治疗主要针对CD，需要全身性地使用皮质类固醇。对难治性和反复复发的病例，可以加用免疫抑制治疗（AZA和/或抗TNF制剂），但是单独使用这类药物治疗EN并不常见。

### 10.6.2 坏疽性脓皮病 (PG)

病变常常出现在外伤部位，表现为过敏反应。它可以发生在包括外生殖器在内的全身各个部位，但胫骨表面和造口附近最为常见。最初它们是以单个或者多个红色斑丘疹或脓疱出现的，随着真皮坏死，导致深凹溃疡形成（内含脓性组织）。除非发生二次感染，此时培养仍然无菌。最近报道0.6%–2.1%的CD患者会出现PG。PG可以与CD同时出现，或者单独出现。PG的鉴别诊断很困难，在许多病例中出现了误诊。PG的组织病理学是非特异性的，尽管有报道活检可以出现相关并发症，但是排除其它特殊的皮肤疾病还是要考虑进行活检。

PG的治疗目标是使它快速愈合，因为PG会出现进行性恶化。目前尚无证据显示IBD相关性PG的治疗效果和非IBD患者的PG的治疗效果有何不同。治疗方法以选择免疫抑制剂为主。临床经验显示，最常用的药物是皮质类固醇和环孢素。皮质类固醇是一线治疗，难治性的患者可选择静脉滴注他克莫司和环孢素。英夫利昔改变了CD患者PG的治疗策略。它的效果首先在小样本试验中被证实。最大的有关英夫利昔治疗PG的研究是30例患者的随机、安慰剂对照研究（包括19例IBD患者），在第2周（主要研究终点），与安慰剂组相比，英夫利昔组更多患者得到显著改善（46%比6%， $p=0.025$ ）；第2周后，两组患者都开放性地给予英夫利昔；结果，29例接受英夫利昔治疗的患者中，大多数都出现了良好的临床反应，第6周时69%的患者有效，31%的患者达到缓解。最近一些临床病例报道提示阿达木治疗PG也取得较好疗效。迄今为止，尚无不同药物对PG疗效的临床对照研究。但抗TNF药物显示出较好的疗效，且起效较快，因此，对激素治疗无反应者可考虑使用抗TNF药物。对于造瘘口周围的PG，关闭造瘘口可能有助于解决PG问题。

### 10.6.3 Sweet's 综合征（急性发热性中性白细胞增多性皮炎）

Sweet's 综合征以触痛、红色的炎性结节或丘疹为特征，常出现在上肢、面部和颈部。最近它才被认识到是IBD的一种肠外表现。它是一组包括PG在内的急性中性粒细胞皮肤病的一种，可以根据它的外观、分布和组织学特征来识别。女性患者、结肠累及的患者和有其他肠外病变的患者中更多见。皮疹与疾病的活动有关。全身性的皮质类固醇治疗有效。免疫抑制剂在耐药或反复复发病人中可考虑应用。

## 10.7 静脉血栓栓塞

### ECCO 声明 10I

所有的 CD 住院患者及病情较重的门诊患者都应该考虑进行抗血栓形成的预防治疗[EL4]。对 IBD 患者的静脉血栓栓塞的治疗要遵循已有的抗血栓治疗方案[EL1]。

IBD患者发生静脉血栓栓塞（VTE）的风险会增加，并会对发病率和死亡率产生显著的影响，但目前预防治疗方面做的还远远不够。临床研究显示IBD患者中VTE的发病率在1.2%–6.7%，较普通门诊病人发生VTE的相对风险高1.5–4.6倍。这反映了住院病人发生VTE绝对风险显然是更高。妊娠IBD患者有更高的发生VTE风险，而儿童IBD患者则风险较低。血栓栓塞最常见的是下肢深静脉栓塞（DVT）和肺栓塞（PE），但是罕见的栓塞部位，如脑血管、门静脉、肠系膜血管和视网膜血管栓塞也有报道。栓塞的风险增加的原因还不清楚。已知的最有价值的危险因素似乎是随着炎症的活动止血机制发生了改变。最近认为使用激素（相对于生物制剂）是发生VTE的独立危险因素。活动性炎症可影响血栓的溶解，英夫利昔单抗治疗可以显著控制炎症，



大多数VTE都发生在IBD的活动期，但还有一部分VTE发生在门诊和静止期患者。CD患者应该被告知增加静脉血栓栓塞风险的危险因素，例如使用口服避孕药和长途旅行。

静脉血栓栓塞的诊断应该遵循国际指南，主要依靠影像学检查。

急性DVT和PE的治疗主要是按照国际指南进行抗凝治疗。抗凝治疗的益处与CD的诊断无关。急性DVT和/或PE的抗凝治疗需首选使用低分子肝素、普通肝素或磺达肝素至少持续3个月，并后续使用维生素K拮抗剂。对于有潜在的第二次静脉血栓栓塞的患者，要特别考虑长期治疗。抗凝治疗中IBD患者发生出血并发症的风险与非IBD患者的风险的差别不详。

VTE使需要急诊住院治疗的风险增加了8倍。使用低分子肝素、普通肝素或磺达肝素预防性抗凝治疗可以降低栓塞危险。有证据表明IBD患者发生VTE的风险被低估并导致相关治疗不足。由于纳入的IBD例数太少，关于IBD患者预防性抗凝治疗效果的研究未能得出充分的结论。但是，住院的IBD患者发生VTE的几率高于非住院患者，与年龄增加有关，与VTE导致的死亡率显著增加有关。有急性严重或暴发性疾病的住院患者和有活动性瘘管的CD患者，可以适当使用低分子肝素、普通肝素或磺达肝素预防性抗凝，特别是长期不活动的患者。腹部手术后的预防性抗凝应该根据已确定的指南进行。

**翻译：**上海交通大学医学院附属新华医院消化内科 葛文松

## **第二部分 校对：王新颖 整理：夏璐**

### **翻译团队（按章节顺序）**

中南大学湘雅三医院消化科 刘晓明 王芬

上海国际医学中心消化科 夏璐

北大人民医院消化内科 李晶（审核：美国芝加哥大学医学院病理科 肖书渊教授）

浙江中医药大学附属第一医院消化科 蒋科芳 范一宏

上海瑞金医院消化内科 顾于蓓

第四军医大学第一附属医院消化内科 梁洁

第三军医大学新桥医院消化科 廖忠莉 郭红

上海瑞金医院消化内科 孙菁

南通大学附属江阴医院消化科 沈卫东 高映

北京协和医院消化科 李玥

中南大学湘雅二医院消化科 欧阳春晖

重庆医科大学附属第一医院消化内科 罗玲

浙江大学医学院附属第二医院 IBD 诊治中心 薛猛，天津医科大学总医院消化内科 曹晓沧

浙江大学医学院附属第二医院消化内科 薛猛 陈焰，浙江大学医学院附属第二医院结直肠外科 吴现瑞

上海交通大学医学院附属新华医院消化内科 葛文松

**校对：夏璐 王新颖**



