

炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)

中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。IBD是北美和欧洲的常见病,近30年来日本IBD发病率亦呈逐步增高趋势。我国虽尚无普通人群的流行病学资料,但近十多年来本病就诊人数呈逐步增加趋势则非常明显^[1-2],IBD在我国已成为消化系统常见病。随着对本病认识的逐步深入,中华医学会消化病学分会曾先后于1978、1993、2000和2007年就IBD的诊治制定过共识意见。近年来,对IBD诊治的研究进展很快,IBD的诊治水平有了很大提高。因此,最近欧美各国亦对IBD诊治的共识意见作了相应修订。我国消化界近年来对IBD相当重视,积累了较为丰富的临床经验并发表了不少研究报道。鉴此,本学组主要借鉴国外最新共识,并结合我国的研究成果和我国实际情况,对我国2007年共识意见进行修订。力求使新的共识意见更能反映新进展,内容更全面、深入,更具临床实践的指导价值。本共识主要针对成人IBD的处理,对于儿童IBD的处理、IBD患者围妊娠期的处理等问题,因我国目前尚缺乏足够的认识和经验,本共识未加讨论。

本共识制定步骤为:(1)由4个工作组组长分别撰写各自负责部分的主要观点(声明)并组织证据收集(Delphi程序^[3]);(2)各工作组通过网络或会议在成员间进行讨论,然后由4个工作组组长分别撰写各自负责部分的全文;(3)由总负责人进行汇编;(4)专家会议上对全文之主要观点(声明)提出修改意见,并进行无记名投票(表决选择:①完全同意;②同意,但有一定保留;③同意,但有较大保留;④不同意,但有保留;⑤完全不同意),以通过①+②的人数>80%为通过;(5)总负责人根据专家会议意见及表决结果修改全文,发至专家会议各成员,得到认可后为初定稿;(6)初定稿在我国IBD学组和协作组全体会议上讨论、修改,最后通过,为最后定稿。兹将全文发表如下。

第一部分 诊断

溃疡性结肠炎

一、诊断标准

UC缺乏诊断的金标准,主要结合临床表现、内镜和病理

组织学进行综合分析,在排除感染性和其他非感染性结肠炎的基础上作出诊断^[4]。

(一)临床表现

UC最常发生于青壮年期,根据我国统计资料,发病高峰年龄为20~49岁,男女性别差异不大(男:女约为1.0~1.3:1)^[1,5]。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、眼和肝胆等的肠外表现。

黏液血便是UC的最常见症状。超过6周的腹泻病程可与多数感染性肠炎鉴别^[6]。

(二)结肠镜检查

结肠镜检查并活检是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,表现为:(1)黏膜血管纹理模糊、紊乱或消失,黏膜充血、水肿、质脆、自发或接触出血和脓性分泌物附着,亦常见黏膜粗糙、呈细颗粒状;(2)病变明显处可见弥漫性、多发性糜烂或溃疡;(3)可见结肠袋变浅、变钝或消失以及假息肉、桥黏膜等^[7]。

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UC诊断^[8],有条件的单位可开展。

(三)黏膜活检组织学检查

建议多段多点活检。组织学可见以下主要改变。活动期:(1)固有膜内弥漫性急性慢性炎症细胞浸润,包括中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞等,尤其是上皮细胞间中性粒细胞浸润及隐窝炎,乃至形成隐窝脓肿;(2)隐窝结构改变:隐窝大小、形态不规则,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增生。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,慢性炎症细胞浸润减少;(3)隐窝结构改变:隐窝结构改变可加重,如隐窝减少、萎缩,可见潘氏细胞化生(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。

(四)其他检查

结肠镜检查可以取代钡剂灌肠检查。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为:(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,肠壁有多发性小充盈缺损;(3)肠管短缩,袋囊消失呈铅管样。

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、CT 或 MRI 结肠显像显示结肠镜检查未及部位^[9]。

(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。

诊断要点 在排除其他疾病(见“三、鉴别诊断”部分)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)放射影像特征者,可临床拟诊;(3)如再加上上述黏膜活检和(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、结肠镜及活检组织学改变不典型者,暂不确诊 UC,应予随访。

二、疾病评估

UC 诊断成立后,需要进行疾病评估,以利于全面估计病情和预后,制定治疗方案。

1. 临床类型:可简单分为初发型和慢性复发型^[6]。初发型指无既往病史而首次发作,此型在鉴别诊断中要特别注意,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,临床最常见。以往所称之暴发型结肠炎(fulminant colitis),因概念不统一而易造成认识的混乱,本共识建议弃用,将其归在重度 UC 中^[6]。

2. 病变范围:推荐采用蒙特利尔分类^[10](表 1)。该分型特别有助癌变危险度的估计及监测策略的制定,亦有助治疗方案选择。

表 1 溃瘍性结肠炎病变范围的蒙特利尔分类

分类	分布	结肠镜下所见炎症病变累及的最大范围
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

3. 疾病活动性的严重程度:UC 病情分为活动期和缓解期,活动期的疾病按严重程度分为轻、中、重度。改良的 Truelove 和 Witts 严重程度分型标准^[11](表 2)易于掌握,临床上实用。改良 Mayo 评分更多用于临床和研究的疗效评估[详见“六、(二)2.”部分]。

表 2 改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型

严重程度分型 ^a	排便(次/d)	便血	脉搏(次/min)	体温(℃)	血红蛋白	ESR(mm/1 h)
轻度	<4	轻或无	正常	正常	正常	<20
重度	≥6	重	>90	>37.8	<75% 正常值	>30

注:中度为介于轻、重度之间

4. 肠外表现和并发症:(1)肠外表现:包括皮肤黏膜表现(如口腔溃疡、结节性红斑和坏疽性脓皮病)、关节损害(如外周关节炎、脊柱关节炎等)、眼部病变(如虹膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎等)、肝胆疾病^[12](如脂肪肝、原发性硬化性胆管炎、胆石症等)、血栓栓塞性疾病等。(2)并发症:包括中

毒性巨结肠、肠穿孔、下消化道大出血、上皮内瘤变和癌变^[1,5]。

三、鉴别诊断

1. 急性感染性肠炎:各种细菌感染^[13]如志贺菌、空肠弯曲菌、沙门菌、产气单孢菌、大肠埃希菌、耶尔森菌等。常有流行病学特点(如不洁食物史或疫区接触史),急性起病常伴发热和腹痛,具自限性(病程一般数天至 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。

2. 阿米巴肠病:有流行病学特征,果酱样大便,结肠镜下见溃疡较深、边缘潜行,间以外观正常黏膜,确诊有赖于粪便或组织中找到病原体,非流行区患者血清抗阿米巴抗体阳性有助诊断。高度疑诊病例抗阿米巴治疗有效。

3. 肠道血吸虫病:有疫水接触史,常有肝脾肿大。确诊有赖粪便检查见血吸虫卵或孵化毛蚴阳性;急性期肠镜直乙状结肠见黏膜黄褐色颗粒,活检黏膜压片或组织病理见血吸虫卵。免疫学检查有助鉴别。

4. 其他:肠结核、真菌性肠炎、抗生素相关性肠炎(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、白塞病、结肠息肉病、结肠憩室炎以及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染合并的结肠病变应与本病鉴别。还要注意,结肠镜检查发现的直肠轻度炎症改变,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。

5. UC 合并艰难梭菌或巨细胞病毒(CMV)感染:重度 UC 或在免疫抑制剂维持治疗病情处于缓解期患者出现难以解释的症状恶化时,应考虑到合并艰难梭菌或 CMV 感染的可能。确诊艰难梭菌感染可行粪便艰难梭菌毒素试验(酶联免疫测定 ToxinA/B)^[14]。确诊 CMV 感染可行肠镜下活检 HE 染色找巨细胞包涵体及免疫组化染色,以及血 CMV-DNA 定量^[15]。

6. UC 与 CD 鉴别:详见 CD 鉴别诊断部分。

四、诊断步骤

1. 病史和体检: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;还要注意近期旅游史、用药史[特别是非甾体消炎药(NSAIDs)和抗菌药物]、阑尾手术切除史、吸烟、家族史^[16];口、皮肤、关节、眼等肠外表现及肛周情况。体检特别注意患者一般状况及营养状态、细致的腹部检查、肛周和会阴检查及直肠指检。

2. 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,为除外阿米巴肠病、血吸虫病等疾病应做相关检查。常规检查包括血常规、血清白蛋白、电解质、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^[17]。

3. 结肠镜检查(应进入末端回肠)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、CT 或 MRI 结肠显像显示结肠镜检查未及部位。

4. 下列情况考虑行小肠检查^[6,18]:病变不累及直肠(未

经药物治疗者)、倒灌性回肠炎(盲肠至回肠末段的连续性炎症)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改变或盲肠红斑改变在 UC 常见^[6],因此一般无需进一步行小肠检查。

5. 重度活动性患者检查的特殊性:以常规腹部 X 线平片了解结肠情况及有无穿孔。缓做全结肠检查,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,操作要轻柔,少注气。为了解有无合并艰难梭菌和(或)CMV 感染,行有关检查(详见“三、5.”部分)。

五、诊断举例

溃疡性结肠炎(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(大便次数正常且无血便及里急后重)伴随内镜复查见黏膜愈合(肠黏膜正常或无活动性炎症)。关于 UC 患者黏膜愈合的定义,目前尚未达成共识^[19-21]。

(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。(2)有效:临床症状基本消失,结肠镜复查见黏膜轻度炎症。(3)无效:临床症状、结肠镜复查均无改善。

2. 改良的 Mayo 评分^[22](表 3):适用于科研,亦可用于临床。

(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,腹泻也多见。可通过结肠镜检查证实。临床研究要选取某一评分系统去定义。

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

2. 早期复发:经先前治疗进入缓解期的时间 < 3 个月。

(四)与糖皮质激素(后文简称激素)治疗相关的特定疗

效评价

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

2. 激素依赖:(1)虽能保持缓解,但激素治疗 3 个月后,泼尼松仍不能减量至 10 mg/d ;(2)在停用激素 3 个月内复发。

克罗恩病

一、诊断标准

CD 缺乏诊断的金标准,诊断需要结合临床表现、内镜、影像学 and 病理组织学进行综合分析并随访观察^[24]。

(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:女约为 1.5:1)^[2,25]。临床表现呈多样化,包括消化道表现、全身性表现、肠外表现及并发症。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重减轻、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);并发症常见的有瘘管、腹腔脓肿、肠狭窄和梗阻、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、急性穿孔,病程长者可发生癌变。

腹泻、腹痛、体重减轻是 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^[26]。

(二)内镜检查

1. 结肠镜检查:结肠镜检查和活检应列为 CD 诊断的常规首选检查,镜检应达末段回肠。镜下一般表现为节段性、非对称性的各种黏膜炎症,其中具特征性的表现为非连续性病变、纵行溃疡和卵石样外观^[27]。

必须强调,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^[28]。

2. 小肠胶囊内镜检查(SBCE):对发现小肠黏膜异常相当敏感^[29],但对一些轻微病变的诊断缺乏特异性^[18],且有

表 3 评估溃疡性结肠炎活动性的改良的 Mayo 评分系统

项目	0 分	1 分	2 分	3 分
排便次数 ^a	排便次数正常	比正常排便次数增加 1~2 次/d	比正常排便次数增加 3~4 次/d	比正常排便次数增加 5 次/d 或以上
便血 ^b	未见出血	不到一半时间内出现便中混血	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 ^c	正常	轻度病情	中度病情	重度病情

注:^a 每位受试者作为自身对照,从而评价排便次数的异常程度;^b 每日出血评分代表 1 天中最严重出血情况;^c 医师总体评价包括 3 项标准:受试者对于腹部不适的回顾、总体幸福感以及其他表现,如体检发现和受试者表现状态;评分 ≤ 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 $\geq 30\%$ 及 ≥ 3 分,而且便血的分项评分降幅 ≥ 1 分或该分项评分为 0 分或 1 分^[23]

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^[18,30]。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^[31]。

3. 小肠镜检查:目前我国常用的是气囊辅助式小肠镜(BAE)。该检查可直视下观察病变、取活检及进行内镜下治疗,但为侵入性检查,有一定并发症的风险。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^[18]。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 的检查常规,尤其是有上消化道症状者。

(三)影像学检查

1. CT 或磁共振肠道显像(CT/MR enterography, CTE/MRE):CTE 或 MRE 是迄今评估小肠炎性病变的标准影像学检查,有条件的单位应将此检查列为 CD 诊断的常规检查^[32]。该检查可反映肠壁的炎症改变、病变分布的部位和范围、狭窄的存在及其可能的性质(炎症活动性或纤维性狭窄)、肠腔外并发症如瘘管形成、腹腔脓肿或蜂窝织炎等^[33]。活动期 CD 典型的 CTE 表现为肠壁明显增厚(>4 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^[34]。

CTE 与 MRE 对评估小肠炎性病变的精确性相似,后者较费时、设备和技术要求较高,但无放射线暴露之虑。CT 或磁共振肠道造影(CT/MR enteroclysis)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。

盆腔磁共振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,但遇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. 腹部超声检查:对发现瘘管、脓肿和炎性包块具有一定价值,但对 CD 诊断准确性较低,超声造影及彩色多普勒可增加准确性^[30-31]。由于超声检查方便、无创,对 CD 诊断的初筛及治疗后活动性的随访有相当价值,值得进一步研究。

(四)黏膜活检病理组织学检查

需多段(包括病变部位和非病变部位)、多点取材。

CD 黏膜活检标本的病理组织学改变有:(1)固有膜炎症细胞呈局灶性不连续浸润;(2)裂隙状溃疡;(3)阿弗他溃疡;(4)隐窝结构异常,腺体增生,个别隐窝脓肿,黏液分泌

减少不明显,可见幽门腺化生或潘氏细胞化生;(5)非干酪样坏死性肉芽肿;(6)以淋巴细胞和浆细胞为主的慢性炎症细胞浸润,以固有膜底部和黏膜下层为重,常见淋巴滤泡形成;(7)黏膜下淋巴管扩张;(8)神经节细胞增生和(或)神经节周围炎。

(五)手术切除标本

沿纵轴切开(肠系膜对侧缘)手术切除肠管,连同周围淋巴结一起送病理组织学检查。

手术切除标本的大体表现包括:(1)节段性或者局灶性病变;(2)融合的线性溃疡;(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。显微镜下典型改变除了活检标本组织学改变外还包括:(1)节段性、透壁性炎症;(2)活动期有深入肠壁的裂隙状溃疡,周围重度活动性炎症,甚至穿孔;(3)透壁性散在分布淋巴样细胞增生和淋巴滤泡形成;(4)黏膜下层水肿和淋巴管扩张,晚期黏膜下层增宽或出现黏膜与肌层融合;(5)非干酪样坏死性肉芽肿见于黏膜内、黏膜下、肌层甚至肠系膜淋巴结;(6)肌间神经节细胞和神经纤维增生和神经节周围炎。

手术切除标本的病理确诊标准:CD 的病理学诊断在黏膜活检难度较大,需结合临床表现、肠镜所见和病理学改变考虑。非干酪样坏死性肉芽肿具有较大的诊断价值,但需排除肠结核。手术切除标本可见到更多的病变,诊断难度较小。

诊断要点 在排除其他疾病(见“三、鉴别诊断”部分)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,可作出临床诊断;(4)如有手术切除标本(包括切除肠段及病变附近淋巴结),可根据标准作出病理确诊;(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,符合 CD 自然病程者,可作出临床确诊^[25]。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(WHO)曾提出 6 个诊断要点的 CD 诊断标准(表 4),该标准最近再次被世界胃肠病学组织(WGO)推

表 4 世界卫生组织推荐的克罗恩病诊断标准

项目	临床	放射影像	内镜	活检	手术标本
①非连续性或节段性改变		+	+		+
②卵石样外观或纵行溃疡		+	+		+
③全壁性炎症反应改变 (腹块)(狭窄) ^a (狭窄)	+	+	+		+
④非干酪样肉芽肿				+	+
⑤裂沟、瘘管	+	+			+
⑥肛周病变	+			+	+

注:具有①、②、③者为疑诊;再加上④、⑤、⑥三者之一可确诊;具备第④项者,只要加上①、②、③三者之二亦可确诊;^a应用现代技术 CTE 或 MRE 检查多可清楚显示全壁炎而不必仅局限于发现狭窄

荐^[35],可供参考。

二、疾病评估

CD 诊断成立后,需要进行疾病评估,以利全面评估病情和估计预后、制定治疗方案。

1. 临床类型:推荐按蒙特利尔 CD 表型分类法进行分型^[10](表 5)。

表 5 克罗恩病的蒙特利尔分型

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 ^b
	L2	结肠	L2 + L4 ^b
	L3	回结肠	L3 + L4 ^b
	L4	上消化道	
疾病行为(B)	B1 ^a	非狭窄非穿透	B1p ^c
	B2	狭窄	B2p ^c
	B3	穿透	B3p ^c

注:^a 随着时间推移 B1 可发展为 B2 或 B3;^b L4 可与 L1、L2、L3 同时存在;^c p 为肛周病变,可与 B1、B2、B3 同时存在

2. 疾病活动性的严重程度:临床上用克罗恩病活动指数(CDAI)评估疾病活动性的严重程度以及进行疗效评价。Harvey 和 Bradshaw 的简化 CDAI 算法^[36](表 6)较为简便。Best 的 CDAI 算法^[37](表 7)广泛应用于临床和科研。

内镜下病变的严重程度及炎症标志物如血清 CRP 水平

表 6 简化 CDAI 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	-
腹块	无	可疑	确定	伴触痛	-
腹泻	稀便每日 1 次记 1 分				
伴随疾病 ^a	每种症状记 1 分				

注:≤4 分为缓解期;5~8 分为中度活动期;≥9 分为重度活动期;CDAI:克罗恩病活动指数;^a 伴随疾病包括:关节痛、虹膜炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、阿弗他溃疡、裂沟、新瘘管及脓肿等

表 7 Best CDAI 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
红细胞压积降低值(正常值 ^a :男 0.40,女 0.37)	6
100 × (1 - 体重/标准体重)	1

注:CDAI:克罗恩病活动指数;^a 红细胞压积正常值按国人标准;总分 = 各项分值之和,CDAI < 150 分为缓解期,CDAI ≥ 150 分为活动期,150~220 分为轻度,221~450 分为中度,>450 分为重度

亦是疾病活动性评估的重要参考指标^[38]。内镜下病变的严重程度可以溃疡的深浅、大小、范围及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)^[39]或克罗恩病简化内镜评分(simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD)^[40],由于耗时,主要用于科研。高水平血清 CRP 提示疾病活动(要除外合并细菌感染),是指导治疗及随访疗效的重要指标^[41]。

3. 肠外表现和并发症:详见“一、(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(见附件 1)。肠道白塞(Behcet)病系统表现不典型者鉴别亦会相当困难^[42]。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、阿米巴肠病、耶尔森菌、空肠弯曲菌、艰难梭菌、CMV 等感染)、缺血性结肠炎、放射性肠炎、药物性(如 NSAIDs)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 的鉴别(表 8):根据临床表现、内镜和病理组织学特征不难鉴别。血清学标记物抗酿酒酵母菌抗体(ASCA)和抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)对鉴别诊断的价值在我国尚未达成共识^[43]。对结肠 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 IBD 类型待定(inflammatory bowel disease unclassified,IBDU)。而未定型结肠炎(indeterminate colitis,IC)指结肠切除术后病理检查仍然无法区分 UC 和 CD 者^[10]。

表 8 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)
活检特征	固有膜全层弥漫性炎症、隐窝脓肿、隐窝结构明显异常、杯状细胞减少	裂隙状溃疡、非干酪样肉芽肿、黏膜下层淋巴细胞聚集

四、诊断步骤

1. 病史和体检:详细的病史询问应包括从首发症状开始的各项细节;还要注意结核病史、近期旅游史、食物不耐受、用药史(特别是 NSAIDs)、阑尾手术切除史、吸烟、家族史;口、皮肤、关节、眼等肠外表现及肛周情况。体检特别注意患者一般状况及营养状态、细致的腹部检查、肛周和会阴检查及直肠指检;常规测体重及计算 BMI;儿童应注意生长发育情况。

2. 常规实验室检查:粪便常规和必要的病原学检查、血

常规、血清白蛋白、电解质、ESR、CRP、自身免疫相关抗体等。有条件的单位可做粪便钙卫蛋白和血清乳铁蛋白等检查作为辅助指标。

3. 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一步。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^[28]。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。发现局限在小肠的病变疑为 CD 者行气囊辅助小肠镜检查。有肛周瘘管行盆腔 MRI 检查(必要时结合超声内镜或经皮肛周超声检查^[44])。腹部超声检查可作为疑有腹腔脓肿、炎性包块或瘘管的初筛检查。

4. 排除肠结核的相关检查:胸部 X 线片、PPD 试验,有条件时可行 IFN γ 释放试验(如 T-SPOT. TB)。

五、诊断举例

克罗恩病(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^[28]

将 CDAI 作为疗效判断的标准。

1. 疾病活动:CDAI ≥ 150 分为疾病活动期。

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)^[45]。

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,并有实验室炎症指标、内镜检查及影像学检查的疾病活动证据。进行临床研究时,则建议以 CDAI > 150 分且较前升高 100 分(亦有以升高 70 分)为标准^[45]。

早期复发和复发类型的定义:与对 UC 患者评定相同,详见 UC 诊断中之“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 患者评定相同,详见 UC 诊断中之“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害。

2. 内镜下复发:在手术完全切除了明显病变部位后,通过内镜发现肠道的新病损,但患者无明显临床症状。吻合口和回肠新末段处内镜下复发评估通常采用 Rutgeerts 评分^[46]:0 级,没有病损;1 级, ≤ 5 个阿弗他溃疡;2 级, > 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(< 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、结节和(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部位后,CD 症状复发伴内镜下复发。

(四)黏膜愈合(mucosal healing, MH)

近年提出 MH 是 CD 药物疗效评价的客观指标,MH 与 CD 的临床复发率以及手术率的减少相关^[47]。MH 目前尚无公认的内镜标准,多数研究以溃疡消失为标准^[45],也有以 CDEIS 评分为标准^[48]。

第二部分 治疗

溃疡性结肠炎

一、治疗目标

诱导并维持临床缓解及黏膜愈合,防治并发症,改善患者生存质量。

二、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和病变累及的范围制定治疗方案。治疗过程中应根据对治疗的反应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与风险,在与患者充分交流并取得合作之后实施。

(一)轻度 UC

1. 氨基水杨酸制剂(表 9):是治疗轻度 UC 的主要药物。包括传统的柳氮磺吡啶(SASP)和其他各种不同类型 5-氨基水杨酸(5-ASA)制剂。SASP 疗效与其他 5-ASA 制剂相似^[49],但不良反应远较这些 5-ASA 制剂多见。没有证据显

表 9 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 ^a
SASP	5-ASA 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-ASA 前体药				
巴柳氮	5-ASA 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
奥沙拉秦	两分子 5-ASA 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-ASA				
美沙拉秦	a:甲基丙烯酸酯控释 pH 值依赖 b:乙基纤维素半透膜控释时间依赖	a:pH 值依赖药物释放部位:回肠末端和结肠 b:纤维素膜控释时间依赖药物释放部位: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	口服:2~4 g/d,分次口服或顿服 局部:详见正文中“二、(二)”中“远段结肠炎的治疗”部分

注:SASP:柳氮磺吡啶;5-ASA:5-氨基水杨酸;^a以 5-ASA 含量计,SASP、巴柳氮、奥沙拉秦 1 g 分别相当于美沙拉秦 0.4、0.36 和 1 g

示不同类型 5-ASA 制剂疗效上有差别^[49-50]。

2. 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(用法详见下文)。

(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:足量氨基水杨酸类制剂治疗(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^[51]。

3. 硫嘌呤类药物:包括硫唑嘌呤(AZA)和 6-巯基嘌呤(6-MP)。适用于激素无效或依赖患者。AZA 欧美推荐的目标剂量为 $1.5 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,有认为亚裔人种剂量宜偏低如 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[52],对此尚未达成共识。临床上,UC 的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的毒性^[53-54],应特别注意。关于硫嘌呤类药物的使用详见 CD 治疗部分。

4. 英夫利西(IFX):当激素及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^[23],我国正在进行上市前 III 期临床试验。关于 IFX 的使用详见 CD 治疗部分。

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^[55-56]。轻度远段结肠炎可视情况单独局部用药或口服与局部联合用药;中度远段结肠炎应口服与局部联合用药;对病变广泛者口服与局部用药联合应用也可提高疗效^[57]。局部用药有美沙拉秦栓剂 $0.5 \sim 1 \text{ g/次}$ 、 $1 \sim 2 \text{ 次/d}$;美沙拉秦灌肠剂 $1 \sim 2 \text{ g/次}$ 、 $1 \sim 2 \text{ 次/d}$ 。激素如氢化可的松琥珀酸钠盐(禁用酒石酸制剂) $100 \sim 200 \text{ mg/每晚}$;布地奈德泡沫剂 2 mg/次 、 $1 \sim 2 \text{ 次/d}$,适用于病变局限在直肠者,该药激素的全身不良反应少。据报道不少中药灌肠剂如锡类散亦有效,可试用。

(三)重度 UC

病情重、发展快,处理不当会危及生命。应收入院,予积极治疗^[58]。

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)大便培养排除肠道细菌感染。检查是否合并艰难梭菌及 CMV 感染(详见 UC 鉴别诊断部分)。如有则做相应处理。(3)注意禁用止泻剂、抗胆碱能药物、阿片制剂、NSAIDs 等以避免诱发结肠扩张。(4)对中毒症状明显者可考虑静脉用广谱抗菌药物。

2. 静脉用激素:为首选治疗。甲泼尼龙 $40 \sim 60 \text{ mg/d}$,或氢化可的松 $300 \sim 400 \text{ mg/d}$,剂量再大不会增加疗效,但剂量不足亦会降低疗效^[59-60]。

3. 需要转换治疗的判断及转换治疗方案的选择

(1)需要转换治疗的判断:在静脉用足量激素治疗大约 5 d 仍然无效,应转换治疗方案。所谓“无效”除看排便频率和血便量外,宜参考全身状况、腹部体检及血清炎症指标进行判断。判断的时间点定为“约 5 d”是欧洲克罗恩病和结肠炎组织(ECCO)和亚太共识的推荐^[4,50],亦宜视病情之严重程度和恶化倾向,适当提早(如 3 d)或延迟(如 7 d)。但应牢记,不恰当的拖延势必大大增加手术风险。

(2)转换治疗方案的选择^[58]:两大选择,一是转换药物的所谓“拯救”治疗,依然无效才手术治疗;二是立即手术治疗。①环孢素(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 $60\% \sim 80\%$ ^[61-62],可有效减少急诊手术率。使用期间需定期监测血药浓度,严密监测不良反应。有效者,待症状缓解改为口服继续使用一段时间(不应超过 6 个月),逐渐过渡到硫嘌呤类药物维持治疗; $4 \sim 7 \text{ d}$ 治疗无效者,应及时转手术治疗。研究显示以往服用过硫嘌呤类药物者对 CsA 短期及长期疗效显著差于未使用过硫嘌呤类药物者^[58]。②IFX:近年国外有一项安慰剂对照研究提示 IFX 作为“拯救”治疗的疗效^[63]。③立即手术治疗:在转换治疗前应与外科医师和患者密切沟通,以权衡先予“拯救”治疗与立即手术治疗的利弊,视具体情况决定。对中毒性巨结肠者一般宜早期手术。

三、缓解期的维持治疗

(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而易于控制者外,均应接受维持治疗^[60,64]。

(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^[65],如用 SASP 维持,剂量一般为 $2 \sim 3 \text{ g/d}$,并应补充叶酸。远段结肠炎以美沙拉秦局部用药为主(直肠炎用栓剂每晚 1 次;直肠乙状结肠炎灌肠剂隔天至数天 1 次),加上口服氨基水杨酸制剂更好^[66-67]。

2. 硫嘌呤类药物:用于激素依赖者、氨基水杨酸制剂不耐受者^[68]。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有待进一步研究。白细胞洗涤技术日本有成功报道,国内未开展。

(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 年或更长。对硫嘌呤类药物及 IFX 维持治疗的疗程未有共识,视患者具体情况而定。

四、外科手术治疗

1. 绝对指征:大出血、穿孔、癌变及高度疑为癌变。

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

五、癌变监测^[69]

1. 监测的时间:起病 8~10 年的所有 UC 患者均应行 1 次肠镜检查,以确定当前病变的范围。如为 E3 型,则从此隔年肠镜复查,达 20 年后每年肠镜复查;如为 E2 型,则从起病 15 年开始隔年肠镜复查;如为 E1 型,无需肠镜监测。合并原发性硬化性胆管炎者,从该诊断确立开始每年肠镜复查。

2. 肠黏膜活检:多部位、多块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。

3. 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。

克罗恩病

一、治疗目标

诱导缓解和维持缓解,防治并发症,改善生存质量。

二、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。开始治疗前要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与风险,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、增加手术率及术后复发率^[70]。

2. 营养支持:CD 患者营养不良常见,注意检查患者的体重及 BMI,铁、钙等物质及维生素(特别是维生素 D、维生素 B₁₂)的缺乏,并做相应处理。对重症患者可予肠外或肠内营养^[71]。

(二)药物治疗方案的选择

1. 根据疾病活动严重程度及对治疗反应选择治疗方案

(1)轻度活动性 CD 的治疗

①氨基水杨酸类制剂:适用于结肠型^[72-73],末段回肠型和回结肠型应使用美沙拉秦^[74]。

②布地奈德:病变局限在回肠末段、回盲部或升结肠者,布地奈德疗效优于美沙拉秦^[75]。

对上述治疗无效的轻度活动性 CD 患者视为中度活动性 CD,按中度活动性 CD 处理。

(2)中度活动性 CD 的治疗

①激素:是治疗的首选^[76-77]。病变局限在回盲部者,为

减少全身作用激素相关不良反应,可考虑布地奈德,但该药疗效对中度活动性 CD 不如全身作用激素^[78]。

②激素与硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤(MTX)合用:激素无效或激素依赖时加用硫嘌呤类药物或 MTX。有研究证明这类免疫抑制剂对诱导活动性 CD 缓解与激素有协同作用,但起效慢(硫嘌呤要在用药达 12~16 周才达到最大疗效^[79]),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。

AZA 与 6-MP 同为硫嘌呤类药物,两药疗效相似,开始选用 AZA 还是 6-MP,主要是用药习惯问题,我国医师使用 AZA 的经验较多。使用 AZA 出现不良反应的患者转用 6-MP 后,部分患者可以耐受^[80]。硫嘌呤类药物无效或不能耐受者,可考虑换用 MTX^[81-82]。

③生物制剂:IFX 是我国目前唯一批准用于 CD 治疗的生物制剂。IFX 用于激素及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^[83]。

④其他:氨基水杨酸类制剂对中度活动性 CD 疗效不明确^[74]。环丙沙星和甲硝唑仅用于有合并感染者。其他免疫抑制剂、沙利度胺、益生菌、外周血干细胞或骨髓移植等治疗 CD 的价值尚待进一步研究。美沙拉秦局部治疗在有结肠远端病变者必要时可考虑。

(3)重度活动性 CD 的治疗

重度患者病情严重、并发症多、手术率及病死率高,应及早采取积极有效措施处理。

①确定是否存在并发症:局部并发症如脓肿或肠梗阻,全身并发症如机会感染。强调通过细致检查尽早发现并做相应处理。

②全身作用激素:口服或静脉给药,剂量为相当于泼尼松 0.75~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[84]。

③IFX:视情况,可在激素无效时应用,亦可一开始就应用^[83-86]。

④手术治疗:激素治疗无效者可考虑手术治疗^[84,86]。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。

⑤综合治疗: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、输血及输白蛋白。视营养状况及进食情况予肠外或肠内营养支持。

(4)特殊部位 CD 的治疗

①广泛性小肠病变的治疗: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而复杂的情况,因此早期即应予积极治疗,如早期应用免疫抑制剂(AZA、6-MP、MTX),对病情重或复发者早期考虑予 IFX。营养治疗应作为重要辅助手段。轻度患者可考虑试用全肠内营养作为一线治疗^[86]。

②食管和胃十二指肠病变的治疗:食管、胃、十二指肠 CD 可单独存在,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^[86]:加用质子泵抑制剂对

改善症状有效;该类型 CD 一般预后较差,宜早期应用免疫抑制剂(AZA、6-MP、MTX),对病情重者早期考虑予 IFX。

2. 根据对病情预后估计制定治疗方案

近年研究提示,早期积极治疗有可能提高缓解率及减少缓解期复发率^[87]。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。称为“病情难以控制”(disabling disease)的高危因素正在逐步被认知。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,或者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、发病年龄轻、首次发病即需要激素治疗等^[86,88-90]。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予早期积极治疗;从以往治疗经过看,接受过激素治疗而复发频繁(一般指每年 ≥ 2 次复发)的患者亦宜考虑予更积极的治疗^[85-86]。所谓早期积极治疗就是不必经过“升阶治疗”阶段,活动期诱导缓解的治疗一开始就予更强的药物。主要包括两种选择:一是激素联合免疫抑制剂(硫嘌呤类药物或 MTX);或是直接予 IFX(单独用或与 AZA 联用)^[85-86,91]。

三、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 患者往往需要继续长期使用药物,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、临床上有被视为有“病情难以控制”高危因素等。

激素不应用于维持缓解^[92-93]。用于维持缓解的主要药物如下:

1. 氨基水杨酸制剂:使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未确定^[83]。

2. 硫嘌呤类药物或 MTX:AZA 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^[94-95]。AZA 不能耐受者可试换用 6-MP^[80]。硫嘌呤类药物无效或不能耐受者,可考虑换用 MTX^[96-97]。

上述免疫抑制剂维持治疗期间复发者,首先要检查药物依从性及药物剂量是否足够,以及其他影响因素。如存在,做相应处理;如排除,可改用 IFX 诱导缓解并继以 IFX 维持治疗。

3. IFX:使用 IFX 诱导缓解后应以 IFX 维持治疗^[83]。

四、治疗药物的使用方法

(一)氨基水杨酸类制剂

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

(二)激素

泼尼松 0.75 ~ 1 mg · kg⁻¹ · 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),再增大剂量对提

高疗效不会有太大帮助,反会增加不良反应^[76-77]。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做相应处理,宜同时补充钙剂和维生素 D。

布地奈德用法为 3 mg/次、3 次/d 口服,一般在 8 ~ 12 周临床缓解后改为 3 mg/次、2 次/d。延长疗程可延长疗效,但超过 6 ~ 9 个月则再无维持作用^[93]。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)硫嘌呤类免疫抑制剂

1. AZA:用药剂量及疗程要足。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。

合适目标剂量及治疗过程中的剂量调整:欧洲共识意见推荐的目标剂量范围是 1.5 ~ 2.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹^[86],对此,我国尚未有共识。有认为,对于亚裔人种剂量宜偏小,如 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹^[4,52]。AZA 存在量效关系,剂量不足会影响疗效,剂量太大不良反应风险又不能接受,因此推荐一个适合国人的目标剂量范围亟待研究解决。

AZA 治疗过程中应根据疗效和不良反应进行剂量调整,目前临床上比较常用的剂量调整方案是,按照当地的推荐,一开始即予目标剂量,用药中进行剂量调整。另有逐步增量方案,即从低剂量开始,每 4 周逐步增量,至有效或外周血白细胞下降至临界值或达到当地推荐的目标剂量。该方案判断药物疗效需时较长,但可能减少剂量依赖不良反应。

使用 AZA 维持撤离激素缓解有效的患者,疗程一般不少于 4 年^[86,98]。如继续使用,其获益与风险应与患者商讨,大多数研究认为使用 AZA 的获益超过发生淋巴瘤的风险^[99-100]。

严密监测 AZA 的不良反应:不良反应以服药 3 个月内常见,又尤以 1 个月内最常见。但是,骨髓抑制可迟发,甚至有发生在 1 年及以上者^[101-102]。用药期间应全程监测定期随诊。头 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;头 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 AZA 前检查硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)基因型,对基因突变者避免使用或减量严密监测下使用^[86]。TPMT 基因型检查预测骨髓抑制的特异性很高,但敏感性低(尤其在汉族人群^[102-103]),应用时要充分认识此局限性。

2. 6-MP:欧美共识意见推荐的目标剂量为 0.75 ~ 1.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹^[86]。使用方法和注意事项与 AZA 相同。

(四)MTX

国外推荐在诱导缓解期 MTX 剂量为 25 mg/w,肌肉或皮下注射^[18]。至 12 周达到临床缓解后,可改为 15 mg/w,肌肉或皮下注射,也可改口服但疗效可能降低^[96-97]。疗程可持续 1 年,更长疗程的疗效及安全性目前尚无共识^[86]。国人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,应常规同用。头 4 周每周、之后每月定期检测全血细胞和肝功能。妊娠为 MTX 使用禁忌证,用药期间及停药后数月内应避免妊娠。

(五) 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 周给予相同剂量作长程维持治疗。在使用 IFX 前正在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至停用。对原先已使用免疫抑制剂无效者无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 AZA 合用可提高撤离激素缓解率及黏膜愈合率^[47]。

维持治疗期间复发者, 查找原因, 如为剂量不足可增加剂量或缩短给药间隔时间; 如为抗体产生, 可换用其他生物制剂(目前我国未批准)^[104]。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, 保持撤离激素缓解伴黏膜愈合及 CRP 正常者, 可以考虑停用 IFX 继以免疫抑制剂维持治疗^[105]。对停用 IFX 后复发者, 再次使用 IFX 可能仍然有效^[105]。

注意事项: 禁忌证和不良反应详见本学组制定的《英夫利西治疗克罗恩病的推荐方案(2011 年)》^[83]。

五、肛瘘的处理

首先要通过症状和体检, 尤其是麻醉下肛门指检(EUA), 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瘘管的解剖结构(一般将肛瘘分为单纯性和复杂性两大类)。在此基础上制定治疗方案^[106]。结肠镜检查了解直肠结肠病变的存在及严重程度有助指导治疗^[106]。

如有脓肿形成必须先行外科充分引流, 并予抗菌药物治疗。

无症状的单纯性肛瘘无需处理。有症状的单纯性肛瘘以及复杂性肛瘘首选抗菌药物如环丙沙星和(或)甲硝唑治疗, 并以 AZA 或 6-MP 维持治疗^[107]。存在活动性肠道 CD 者必须积极治疗活动性 CD^[106]。

应由肛肠外科医师根据病情决定是否需要手术以及术式的选择(如单纯性肛瘘瘘管切除术、复杂性肛瘘挂线疗法, 乃至肠道转流术或直肠切除术)。

已有证据证实 IFX 对肛瘘的疗效^[108-109]。对复杂性肛瘘, IFX 与外科及抗感染药物联合治疗, 疗效较好^[105-106, 110-111]。

六、外科手术治疗及术后复发的预防

(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^[112], 但术后复发率高, 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视病变部位和范

围行肠段切除术或狭窄成形术^[113]。短段狭窄肠管(一般指 <4 cm)可行内镜下球囊扩张术^[114]。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: 先行经皮脓肿引流及抗感染, 必要时再行手术处理病变肠段^[115-116]。

(3) 瘘管形成: 肛周瘘管处理如前述。非肛周瘘管(包括肠皮瘘及各种内瘘)的处理是一个复杂的难题, 应由内外科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)无效出血不止危及生命者, 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生存质量者, 可考虑外科手术^[117]。

外科手术时机 需要手术的 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, 以避免盲目的无效治疗而贻误手术时机、增加手术风险。而围手术期的处理十分重要。

(二) 术后复发的预防

CD 肠切除术后复发率相当高^[118]。目前的资料提示, 回结肠切除术后早期复发的高危因素包括: 吸烟、肛周病变、穿透性疾病行为及有肠切除术史等^[119-120]。

术后定期(尤其是术后第 1 年内)内镜复查有助监测复发及制定防治方案^[45, 121]。回结肠吻合口复发及其严重程度通常应用 Rutgeerts 评分标准[详见 CD 诊断部分之“六、(三)2.”]。

术后复发的预防仍是未解之难题。必须戒烟^[122]。药物预防方面, 有对照研究证明美沙拉秦^[123]、硫嘌呤类药物^[123-124]及咪唑类抗菌药物^[125]对预防内镜及临床复发有一定疗效。嘌呤类药物疗效略优于美沙拉秦^[122], 但因不良反应多, 适用于有术后早期复发高危因素的患者。甲硝唑长期使用患者多不能耐受, 有报道术后 3 个月内甲硝唑与 AZA 合用, 继以 AZA 维持, 可显著减少 1 年术后复发率^[126]。初步报道 IFX 对预防术后内镜复发有效^[127-128], 值得进一步研究。

就术后患者是否都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: (1) 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^[86, 129]; (2) 术后半年、1 年时及之后定期进行肠镜复查, 根据内镜复发与否及程度给予或调整药物治疗^[45, 86, 129]。

七、癌变的监测

小肠 CD 炎症部位可能并发癌肿, 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。

(共识意见执笔人 胡品津 钱家鸣 吴开春 冉志华)

参加专家会议并投票专家名单 (按姓氏汉语拼音顺序排序)

曹倩(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);陈旻湖(中山大学附属第一医院);高翔(中山大学附属第六医院);韩英(北京军区总医院);胡品津(中山大学附属第六医院);胡仁伟(四川大学华西医院);姜泊(南方医科大学南方医院);刘占举(同济大学附属第十人民医院);刘玉兰(北京大学人民医院);欧阳钦(四川大学华西医院);钱家鸣(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);冉志华(上海交通大学医学院附属仁济医院);王化虹(北京大学第一医院);王玉芳(四川大学华西医院);吴开春(第四军医大学西京医院);吴小平(中南大学湘雅二医院);夏冰(武汉大学中南医院);袁耀宗(上海交通大学医学院附属瑞金医院);张亚历(南方医科大学南方医院);郑长青(中国医科大学附属盛京医院);郑家驹(苏州市立医院);钟捷(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

特邀专家(不参加投票) 李甘地(四川大学华西医院病理科);薛玲(中山大学附属第一医院病理科);兰平(中山大学附属第六医院结直肠外科);朱维铭(南京军区南京总医院普通外科);许建荣(上海交通大学医学院附属仁济医院放射科)

附件 1 回结肠型 CD 与肠结核的鉴别

回结肠型 CD 与肠结核的鉴别常会相当困难,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,两病在临床表现、结肠镜下所见及活检所见常无特征性区别,然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情况下,鉴别依靠对临床表现、结肠镜下所见及活检进行综合分析^[130]。

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用口腔溃疡、皮肤结节性红斑等;结肠镜下见典型的纵行溃疡、典型的卵石样外观、病变累及≥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,结核菌素试验强阳性;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 μm)、特别是有融合,抗酸染色阳性。

其他检查:活检组织结核杆菌 DNA 检测阳性有助肠结核诊断。IFNγ 释放试验(如 T-SPOT. TB)阴性有助排除肠结核^[131]。CT 检查见腹腔肿大淋巴结坏死有助肠结核诊断。

鉴别仍有困难者,予诊断性抗结核治疗,治疗数周内(2~4 周)症状明显改善,并于 2~3 个月后肠镜复查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^[132]。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)肠系膜淋巴结病理组织学检查中发现干酪样坏死性肉芽肿而获病理确诊。

参 考 文 献

[1] Wang Y, Ouyang Q, APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: 1450-1455.

[2] APDW2004 Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China; Nationwide study from 1990 to 2003. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21: 1009-1015.

[3] Fink A, Kosceff J, Chassin M, et al. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*, 1984, 74: 979-983.

[4] Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, et al. The Asia-Pacific

consensus on ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25: 453-468.

[5] Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 647-654.

[6] Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 2008, 2: 1-23.

[7] Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1713-1725.

[8] 刘思德,姜泊,周殿元. 放大内镜结合黏膜染色技术诊断溃疡性结肠炎-附 116 例放大内镜形态分析. *现代消化及介入诊疗*, 2005, 10: 116-118.

[9] Elsayer KM, Al-Hawary MM, Jagdish J, et al. CT enterography: principles, trends, and interpretation of findings. *Radiographics*, 2010, 30: 1955-1970.

[10] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006, 55: 749-753.

[11] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*, 1955, 2: 1041-1048.

[12] Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 344-350.

[13] 王玉芳,魏兵,欧阳钦,等. 溃疡性结肠炎与感染性结肠炎临床和病理比较分析. *临床内科杂志*, 2004, 21: 88-90.

[14] Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient[J/OL]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012 [2012-8-27]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ibd.22964/pdf>. [Epub ahead of print Apr 16, 2012].

[15] Kandiel A and Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 2857-2865.

[16] 李亚红,韩英,吴开春,等. 炎症性肠病危险因素的流行病学调查研究. *胃肠病学和肝病杂志*, 2006, 15: 161-162.

[17] Judd TA, Day AS, Lemberg DA, et al. Update of fecal markers of inflammation in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26: 1493-1499.

[18] 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. *Endoscopy*, 2009, 41: 618-637.

[19] 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. *Gastroenterology*, 2007, 132: 763-786.

[20] Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 338-346.

[21] Korelitz BI. Mucosal healing as an index of colitis activity: back to histological healing for future indices. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1628-1630.

[22] 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. *Gastroenterology*, 2007, 132: 763-786.

[23] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2462-2476.

[24] Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2007, 133: 1670-1689.

[25] 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. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14: 536-541.

- [26] Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 2004,126:1518-1532.
- [27] Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*, 1987, 92:181-185.
- [28] Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease; Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 2010, 4:7-27.
- [29] 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. *Am J Gastroenterol*, 2010,105: 1240-1248.
- [30] Fireman Z, Mahajna E, Broide E, et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut*, 2003,52: 390-392.
- [31] Gay G, Delvaux M, Fassler I. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy*, 2006,38: 49-58.
- [32] 冉志华,童锦禄. 影像技术在克罗恩病诊断中的应用. *中华消化杂志*, 2011,31:186-190.
- [33] Hara AK, Swartz PG. CT enterography of Crohn's disease. *Abdom Imaging*, 2009, 34: 289-295.
- [34] Elsayes KM, Al-Hawary MM, Jagdish J, et al. CT enterography: principles, trends, and interpretation of findings. *Radiographics*, 2010, 30:1955-1970.
- [35] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*, 2010,16: 112-124.
- [36] Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*, 1980, 1:514.
- [37] Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 1976, 70:439-444.
- [38] Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003,17 Suppl 2:11-17.
- [39] 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)*. *Gut*, 1989, 30: 983-989.
- [40] 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. *Gastrointest Endosc*, 2004, 60: 505-512.
- [41] Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6:1218-1224.
- [42] Cheon JH, Kim ES, Shin SJ, et al. Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Behcet's disease in Korean patients with ileocolonic ulcers. *Am J Gastroenterol*, 2009,104:2492-2499.
- [43] 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. *中华内科杂志*, 2005,44: 428-430.
- [44] 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. *中华消化杂志*, 2011,31: 582-585.
- [45] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362:1383-1395.
- [46] Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990,99:956-963.
- [47] Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2010,138:463-468.
- [48] af Björkstén CG, Nieminen U, Turunen U, et al. Endoscopic monitoring of infliximab therapy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2011,17:947-953.
- [49] Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106:601-616.
- [50] Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*, 2008,2:24-62.
- [51] Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*, 1962, 2:441-443.
- [52] Hibi T, Naganuma M, Kitahara T, et al. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol*, 2003,38:740-746.
- [53] 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. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24:958-964.
- [54] de Boer NK, Wong DR, Jharap B, et al. Dose-dependent influence of 5-aminosalicylates on thiopurine metabolism. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102:2747-2753.
- [55] Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1997,92:1867-1871.
- [56] Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 20:CD004115.
- [57] 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. *Gut*, 2005,54:960-965.
- [58] Bitton A, Buie D, Enns R, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol*, 2012,107:179-194.
- [59] 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007,5:103-110.
- [60] Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*, 1990,12:40-41.
- [61] 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. *Gastroenterology*, 2003, 125:1025-1031.
- [62] Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*, 2011,45:107-112.
- [63] Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 2005, 128:1805-1811.
- [64] Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*, 1963,4:299-315.
- [65] Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006,19:CD000544.

- [66] Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995,9:293-300.
- [67] Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhardt AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis*, 2006,12: 979-994.
- [68] Ghosh S, Chaudhary R, Carpani M, et al. Is thiopurine therapy in ulcerative colitis as effective as in Crohn's disease?. *Gut*, 2006,55:6-8.
- [69] Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis*, 2008,2: 63-92.
- [70] Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005,21:921-931.
- [71] Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*,2007,(1):CD000542.
- [72] Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979,77:847-869.
- [73] Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984,86:249-266.
- [74] Hanauer SB, Strömberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004,2: 379-388.
- [75] Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalazine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalazine Study Group. *N Engl J Med*,1998,339:370-374.
- [76] Benchimol EI, Seow CH, Steinhardt AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008,(2):CD006792.
- [77] Faubion WA Jr, Loffus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 2001,121:255-260.
- [78] Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1994,331:842-845.
- [79] Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*,1998,(3):CD000545.
- [80] Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, et al. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*,2009, 29:654-661.
- [81] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*, 1995, 332:292-297.
- [82] Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003,1:CD003459.
- [83] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 英夫利西治疗克罗恩病的推荐方案(2011年). *中华消化杂志*, 2011, 31: 822-824.
- [84] Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 465-483.
- [85] Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroids dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*,2008,28:674-688.
- [86] 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 Crohns Colitis*, 2010,4:28-62.
- [87] Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2000, 119: 895-902.
- [88] Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*,2006,130:650-656.
- [89] Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43: 948-954.
- [90] 杨荣萍,高翔,何瑶,等. 克罗恩病预后不良预测因素的研究. *胃肠病学*, 2012, 17:151-155.
- [91] 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. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011,33: 857-869.
- [92] Steinhardt AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003,(4):CD000301.
- [93] Silverman J, Otley A. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, 7: 419-428.
- [94] Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009,(1): CD000067.
- [95] 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. *中华消化杂志*, 2011,31:145-149.
- [96] 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. *N Engl J Med*,2000, 342:1627-1632.
- [97] Patel V, MacDonald JK, McDonald JW, et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009,(4):CD006884.
- [98] 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. *Gastroenterology*, 2005, 128:1812-1818.
- [99] Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*, 2005,54:1121-1125.
- [100] Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*, 2000,118:1018-1024.
- [101] Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, et al. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006,24: 331-342.
- [102] 张芳宾,丁亮,高翔,等. 硫唑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. *中华消化杂志*, 2010,30:436-440.
- [103] Cao Q, Zhu Q, Shang Y, et al. Thiopurine methyltransferase gene polymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*, 2009,79:58-63.
- [104] Yanai H, and Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106:685-698.
- [105] 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?. *Am J Gastroenterol*, 2011,106:

- 199-213.
- [106] Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*, 2010, 4:63-101.
- [107] Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2003, 125:1508-1530.
- [108] Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1999, 340:1398-1405.
- [109] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004, 350:876-885.
- [110] Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum*, 2006, 49:1837-1841.
- [111] Tougeron D, Savoye G, Savoye-Collet C, et al. Predicting factors of fistula healing and clinical remission after infliximab-based combined therapy for perianal fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 2009, 54:1746-1752.
- [112] Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*, 2000, 231:38-45.
- [113] Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of stricturoplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50:1968-1986.
- [114] Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26:1457-1464.
- [115] Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, et al. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9:842-850.
- [116] 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. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27:199-206.
- [117] Thirlby RC, Land JC, Fenster LF, et al. Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Arch Surg*, 1998, 133:826-832.
- [118] McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, et al. Risk and significance of endoscopic/radiological evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1997, 113:1823-1827.
- [119] Bemell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg*, 2000, 87:1697-1701.
- [120] Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, et al. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15:1071-1075.
- [121] 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/OL]. *Scand J Gastroenterol*, 2012 [2012-8-27]. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365521.2012.668931>. [Epub ahead of print Jul 31, 2012].
- [122] Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, et al. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23:1213-1221.
- [123] Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004, 127:730-740.
- [124] 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. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104:2089-2096.
- [125] Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, et al. Ordinazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2005, 128:856-861.
- [126] 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. *Gastroenterology*, 2008, 135:1123-1129.
- [127] Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, 2009, 136:441-450.
- [128] 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. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18:1617-1623.
- [129] Ng SC, Kamm NA. Management of postoperative Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103:1029-1035.
- [130] 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. *中华消化内镜杂志*, 2012, 29:325-328.
- [131] Li Y, Zhang LF, Liu XQ, et al. The role of in vitro interferon- γ -release assay in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in China. *J Crohns Colitis*, 2012, 6:317-323.
- [132] 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. *中华消化内镜杂志*, 2011, 28:446-451.

(收稿日期:2012-08-21)

(本文编辑:沈志伟)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于非法网站冒用我刊名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用“中华内科杂志”名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位读者,向《中华内科杂志》投稿,一定要登录中华医学会首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,以免上当。本刊联系电话:010-85158280。