

· 共识与指南 ·

肠型贝赫切特综合征(肠白塞病)诊断和 治疗共识意见^{*,#}

中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组

杨 红¹ 何 瑶² 王玉芳³ 梁 洁⁴ 郑 青⁵ 刘 炜¹ 周炜洵¹ 朱庆莉¹
陈旻湖² 吴开春⁴ 钱家鸣¹

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科¹(100730)

中山大学附属第一医院消化内科² 四川大学华西医院消化内科³

空军军医大学第一附属医院消化内科⁴ 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科⁵

摘要 贝赫切特综合征是一类可累及全身多脏器的慢性系统性血管炎症性疾病,累及肠道者被命名为肠型贝赫切特综合征(又称肠白塞病)。除此之外,肠白塞病还存在第Ⅱ型表现,即仅有典型肠道溃疡。肠白塞病与克罗恩病、肠结核、肠淋巴瘤、其他有肠道表现的免疫系统疾病等鉴别困难,且目前对肠白塞病的治疗认知有限。因此,通过证据检索和循证判断提出肠白塞病诊断和治疗共识意见对临床实践具有重要意义。

关键词 贝赫切特综合征; 肠白塞病; 诊断; 鉴别; 治疗

Chinese Consensus on Diagnosis and Treatment of Intestinal Behçet's Syndrome *Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; YANG Hong¹, HE Yao², WANG Yufang³, LIANG Jie⁴, ZHENG Qing⁵, LIU Wei¹, ZHOU Weixun¹, ZHU Qingli¹, CHEN Minhu², WU Kaichun⁴, QIAN Jiaming¹. ¹Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing (100730); ²Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou; ³Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu; ⁴Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an; ⁵Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai*

Correspondence to: QIAN Jiaming, Email: qianjiaming1957@126.com; WU Kaichun, Email: kaicwu@fmmu.edu.cn; CHEN Minhu, Email: chenminhu@vip.163.com

Abstract Behçet's syndrome is a kind of chronic systemic vasculitis with involvement of multiple organs. Intestinal involvement of Behçet's syndrome is presently named as intestinal Behçet's syndrome (disease). Recently, there is considering another kind of disease type with only typical intestinal ulcers. Since it is difficult to differentiate intestinal Behçet's syndrome from Crohn's disease, intestinal tuberculosis, intestinal lymphoma, as well as intestinal manifestations of many other autoimmune diseases, and there is limited evidence for the therapy of intestinal Behçet's syndrome, proposing diagnosis and treatment recommendations for intestinal Behçet's syndrome through evidence-based judgment will be of great significance for clinical practice.

Key words Behçet Syndrome; Intestinal Behçet Disease; Diagnosis; Diagnosis, Differential; Therapy

贝赫切特综合征(又称白塞病)是一类可累及全身多脏器的慢性系统性血管炎症性疾病。1937

年,土耳其皮肤科医师 Behçet 发表了第 1 例白塞病病例报告,之后以 Behçet 命名该病。目前认为白塞病的临床表现包括复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、葡萄膜炎、皮肤损害等。该病可累及神经系统、消化道、肺、肾、附睾等,并可累及全身大、中、小血管。近几年来,白塞病肠道受累日益受到关注,并被称为肠型贝赫切特综合征(又称肠白塞病)。但随着

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2022.12.004

*原文刊载于《中华消化杂志》,经中华医学会和《中华消化杂志》编辑部授权转载

#本文通信作者:钱家鸣,Email: qianjiaming1957@126.com;吴开春,Email: kaicwu@fmmu.edu.cn;陈旻湖,Email: chenminhu@vip.163.com

对肠白塞病认识的不断深入,一些学者认为肠白塞病不完全是系统性白塞病的肠道受累表现,尚存在单独肠道病变患者。鉴于目前对肠白塞病的认知,本共识提出肠白塞病分为2种亚型:I型为有系统性白塞病,且存在典型肠道溃疡等肠道表现;II型为无系统性白塞病,但存在典型肠道溃疡和其他肠道表现。

肠白塞病的临床表现与克罗恩病相似,传统观念普遍认为肠白塞病与克罗恩病误诊不误治。然而,肠白塞病预后较差,更易出现肠穿孔等并发症,且越来越多的临床经验和证据提示,肠白塞病的诊断和药物治疗有其特殊之处。肠白塞病与肠结核、肠淋巴瘤、有肠道表现的免疫系统疾病等鉴别困难。鉴于以上因素,有必要对肠白塞病进行证据检索和循证判断,最终形成肠白塞病诊断和治疗共识意见供临床医师参考。

本次共识修订采用国际通用的德尔菲法进行,具体步骤如下。①所有专家分为5个工作小组,分别进行专家访谈,收集临床问题,然后参照德尔菲法进行筛选和排序,获得优先需要解决的临床问题并纳入共识。针对临床问题开展临床文献的系统评价并总结证据。将证据汇总给所有专家进行讨论,讨论过程中综合考虑获益、风险、资源、公平、可接受和可行性。②中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组全体委员和免疫学专家进行线上会议,针对各个工作小组提出的研究对象、干预措施、对照、结局问题和声明进行讨论。③5个工作小组组长分别撰写各自负责部分的内容,由总负责人进行汇编,由免疫学、病理学、影像学专家审阅,并由循证医学领域专家审阅方法学部分后定稿,达成本共识意见。

本共识中投票意见分为a、b、c、d四档,分别指完全赞同(必不可少,最起码的要求)、部分赞成且推荐(应该做到,但未达到必不可少的程度)、视情况而定和不赞成(不合理、不必要、不合国情、不可操作、不可评估、不必放在本共识意见中),d档投票意见直接剔除。根据投票意见归纳推荐等级,分为A、B、C三级,A级指 $\geq 3/4$ 的专家投票意见为a,B级指 $\geq 3/4$ 的专家投票意见为a或b,其他情况均归为C级并直接剔除。

一、肠白塞病的诊断

【陈述1】肠白塞病的消化道症状以腹痛最为常见,腹泻亦较常见(B级)。

解释:肠白塞病患者的临床表现以反复发作为特点,腹痛是其最常见的临床表现,87%~92%的肠白塞病患者会出现腹痛。肠白塞病病变累及回盲部多见,故腹痛多位于右下腹,但也可出现在其他部位^[1-2]。腹泻亦较常见,12.7%~29.0%的患者会出现腹泻,粪便多呈糊状,也可能出现血便^[1]。部分患者有纳差、恶心呕吐、贫血、乏力、体质量下降等表现,病情活动期上述症状可能会加重。93.1%的肠白塞病患者消化道症状的出现晚于系统症状,如肠道症状通常出现在口腔溃疡发生的5年(中位时间)之后^[2-3]。

【陈述2】肠白塞病的全身表现有发热、复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、眼部病变、皮肤病变、关节炎、血管损害、神经系统疾病、血液系统疾病等(A级)。

解释:除消化系统表现外,肠白塞病也有全身表现。25%的患者伴发热,部分患者发热与病情活动度相关,复发性口腔溃疡发生率为90%~100%,生殖器溃疡发生率为42%~85%,眼部病变发生率为19.6%~28.0%,皮肤脓疱丘疹性病变发生率为43.1%~70.0%^[2]。其他系统亦可能受累,如30.0%~31.9%的患者伴发关节炎,部分患者也可能出现神经系统受累等。

【陈述3】肠白塞病的常见并发症包括肠穿孔、消化道出血、肠痿、腹腔脓肿、血栓栓塞等,合并骨髓异常增生综合征的风险增加(A级)。

解释:肠白塞病可出现肠穿孔、消化道出血、肠痿等多种并发症。12%~58%的患者会出现肠穿孔,11.2%~25.0%会出现急性下消化道出血,其中约25%会再次出血^[2]。8%~17%的患者会出现瘘管性病变(包括肠痿、肠皮痿和肛痿)。肠白塞病还可能出肠道慢性缺血性病变,7.2%~13.0%的患者会出现肠狭窄。此外,白塞病合并骨髓异常增生综合征患者肠道受累更为常见(53.6%)。

【陈述4】针刺试验对肠白塞病的诊断有一定帮助(B级)。

解释:有研究发现60%的白塞病患者针刺试验呈阳性,49%的肠白塞病患者针刺试验呈阳性^[4]。

【陈述5】人白细胞抗原(human leukocyte

antigen, HLA)-B51 等位基因检测对肠白塞病的诊断有一定价值。尚未发现其他确定的有助于肠白塞病诊断和鉴别诊断的实验室检查或生物学标志物(B级)。

解释:文献报道 HLA-B51 等位基因检测对肠白塞病的诊断有一定价值,41%的白塞病患者出现 HLA-B51 等位基因(HLA-B*5101)频率增高,约30.8%的肠白塞病患者 HLA-B51 阳性^[2]。

有研究通过自身免疫相关抗体检测发现,肠白塞病患者的抗心磷脂抗体、类风湿因子、抗中性粒细胞胞质抗体阳性率分别为15.8%、11.8%和3.8%,41.7%~44.3%的患者会出现血清抗酿酒酵母菌抗体阳性,但这些指标对肠白塞病的诊断价值尚无明确证据。

【陈述6】肠白塞病的典型结肠镜下表现是圆形或类圆形的深溃疡、火山口样溃疡,溃疡边缘清晰,呈单发或多发,多发数量<5个且互相不融合。最典型的表现是回盲部边界清晰的单个巨大溃疡。结肠镜下典型的溃疡特征是诊断和鉴别诊断肠白塞病的重要依据之一(A级)。

解释:约77%的肠白塞病患者肠道溃疡边缘清晰,呈圆形或类圆形,溃疡数量<5个或单发,以位于回盲部或回肠末段,孤立、边界清晰、底部相对平坦且洁净的深大溃疡最为典型。少数病例可出现多发溃疡,也可能出现阿弗他溃疡(约10.5%)、地图样溃疡(约10.5%)和星状溃疡(约4.0%)^[5-7]。

【陈述7】胶囊内镜和小肠镜检查对发现和评估肠白塞病小肠受累有一定价值(B级)。

Neves 等^[8]采用胶囊内镜观察10例伴有消化道症状的白塞病患者的小肠表现,发现所有患者均有小肠受累,以空肠受累最为常见。

【陈述8】CT小肠成像和MR小肠成像对辅助肠白塞病的诊断和鉴别诊断,以及并发症的发现有一定价值(B级)。

解释:CT小肠成像和MR小肠成像可显示病变肠黏膜有无强化、肠壁厚度,以及肠系膜、周围淋巴结等肠管周围组织的病变,辅助医师发现肠道狭窄、肠痿、腹腔脓肿等并发症^[9]。肠白塞病的典型影像学特点:肠道受累节段<3处,受累节段长度一般<5 cm。有研究^[10]显示,肠白塞病患者病变节段较短,肠壁增厚不明显,41.43%的患者病变节段长度<5 cm,

97.14%病变厚度<1 cm。

【陈述9】经腹部肠道超声对于肠痿、腹腔脓肿、肠壁增厚等有一定监测价值(B级)。

解释:经腹部肠道超声是一种方便、无创的检查方法,可显示病变受累范围、肠壁增厚程度,以及周围肠系膜、淋巴结等情况,对发现和随访肠道狭窄、肠痿、腹腔脓肿有一定价值^[11]。

【陈述10】内镜黏膜活检和手术病理发现血管炎是肠白塞病确诊的部分依据,但不建议作为诊断的必要条件(A级)。

解释:肠白塞病的典型病理表现为小血管和中等大小血管炎,淋巴细胞围绕血管浸润,缺乏非干酪样肉芽肿^[12]。然而,由于血管炎多出现于溃疡基底深部,内镜黏膜活检发现典型血管炎的比例不高,单独依靠病理活检确诊肠白塞病很困难。2019年汪朝靛等^[13]总结了38例肠白塞病患者的病理检查结果,其中5例为手术病理,其余为内镜黏膜活检病理,结果显示52.6%的患者表现为大量中性粒细胞浸润,21%的患者可见血管炎。

【陈述11】中国肠白塞病诊断标准:符合2021年中华医学会风湿病学分会发布的白塞病诊断标准^[14],同时具有白塞病相关典型肠道溃疡;或参考2009年韩国肠白塞病协作组提出的肠白塞病诊断标准^[15](B级)。

解释:我国采用的白塞病最新诊断标准由中华医学会风湿病学分会制定并发布,诊断总分≥4分为白塞病^[14]。计分方式:①口腔溃疡、生殖器溃疡为2分;②眼部病变(前葡萄膜炎、后葡萄膜炎或视网膜血管炎)为2分;③皮肤病变(结节性红斑、假性毛囊炎、皮肤溃疡)为1分;④中枢神经系统受累和血管病变(动脉血栓形成、大静脉血栓、静脉炎或浅静脉炎)为1分;⑤针刺试验阳性为1分。符合上述白塞病诊断标准的同时具有典型肠道病变,如溃疡边缘清晰、呈圆形或类圆形深溃疡、火山口样溃疡,即可临床诊断为肠白塞病。

此外,随着对肠白塞病认识的深入,发现并非所有肠白塞病患者都符合系统性白塞病的诊断标准。有鉴于此,韩国肠白塞病协作组在2009年提出了肠白塞病诊断标准(表1)^[15],该标准主要根据内镜下回盲部肠道溃疡特点和肠外表现进行诊断,诊断结果主要分为确诊、拟诊、疑诊。该标准诊断肠

白塞病的敏感性为98.6%,特异性为83.0%,准确性为91.1%。

表1 2009年韩国肠白塞病诊断标准^[15]

内镜下溃疡特点	肠外表现	诊断结果
典型肠道溃疡(数量≤5个、类圆形、边界清楚的深溃疡)	系统性白塞病 ^[16]	确诊
	仅有口腔溃疡	拟诊
	无	疑诊
不典型肠道溃疡	系统性白塞病 ^[16]	确诊
	仅有口腔溃疡	拟诊
	无	疑诊

二、临床、内镜、影像学、病理学等指标对肠白塞病诊断的意义

典型特征对肠白塞病诊断的意义及其指标被认可的程度尚不清楚,本共识请相关临床、放射学、病理学专家对相关指标进行投票,采用德尔菲评分法,根据专家评分进行指标排序,期望未来对诊断有所帮助。德尔菲评分的分值范围为1~6分,分值对应意见如下:1分为完全不同意,2分为比较不同意,3分为有点不同意,4分为有点同意,5分为比较同意,6分为完全同意。如某特征对应的专家意见平均分的95% CI下限>3,则纳入本共识。

本共识纳入的典型特征(德尔菲评分,95% CI)如下。典型临床特征:腹痛(5.04分,4.80~5.28分)、便血(4.42分,4.15~4.69分)、腹泻(4.26分,3.97~4.55分)。典型肠外表现:口腔溃疡(5.71分,5.54~5.88分)、生殖器溃疡(5.67分,5.47~5.87分)、眼部病变(5.17分,4.88~5.46分)、皮肤病变(5.15分,4.84~5.46分)、关节病变(4.51分,4.19~4.83分)、神经系统病变(4.28分,3.98~4.58分)、血栓栓塞性疾病(4.22分,3.89~4.55分)、骨髓异常增生综合征(3.45分,3.14~3.76分)、呼吸系统病变(3.43分,3.10~3.76分)。典型并发症:肠出血(4.82分,4.58~5.06分)、肠穿孔(4.56分,4.31~4.81分)、肠狭窄(3.44分,3.17~3.71分)、肠梗阻(3.44分,3.19~3.69分)、腹腔脓肿(3.35分,3.05~3.65分)。典型内镜下特征:类圆形溃疡(5.18分,4.90~5.46分)、巨大溃疡(5.09分,4.79~5.39分)、深溃疡(5.04分,4.76~5.32分)。典型影像学特征:通常只累及回盲部,表现为非环周局限性病变(4.29分,3.80~4.60分);肠壁增厚、强化增高、病变长度通常≤5 cm(4.64分,4.36~4.92分);如有多节段受累,通常受累节段≤3处(3.84分,3.47~4.21分);如有肠腔狭窄,通常不伴上游肠

管扩张(3.67分,3.37~3.97分)。典型病理学特征:血管炎(5.49分,5.27~5.71分);炎症仅限于溃疡附近,远处无异常(4.32分,3.99~4.65分);同一部位活检提示溃疡与大致正常的黏膜组织并存(3.63分,3.29~3.97分)。

三、肠白塞病的鉴别诊断

需与肠白塞病鉴别的疾病主要包括克罗恩病、肠结核、肠淋巴瘤、缺血性肠病、药物性肠病、其他感染性肠病等,需依据临床表现、实验室检查、影像学检查、内镜检查、病理检查等综合判断分析。

1. 肠白塞病与克罗恩病

肠白塞病与克罗恩病具有相似的临床特点,如均可出现反复口腔溃疡、腹痛、便血,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症指标升高,内镜下可见深大溃疡,并发肠穿孔、肠瘘等,影像学表现可见肠壁增厚和强化,血清抗酿酒酵母菌抗体阳性等^[17-18],导致两种疾病鉴别诊断困难。

陈述意见1:口腔溃疡、生殖器溃疡、眼部病变、皮肤病变如毛囊炎或痤疮样皮损、皮肤针刺试验阳性多见于肠白塞病,肠白塞病较少累及直肠肛管,较少发生肛瘘;克罗恩病则更多见肛周病变(43.3%对11.9%)^[19](A级)。

陈述意见2:典型内镜下表现有助于二者的鉴别诊断。克罗恩病的典型内镜下表现为纵行溃疡、铺路石征和炎症性息肉;肠白塞病的典型内镜下表现为圆形或类圆形溃疡,溃疡边界清楚,炎症性息肉较少见(A级)。

陈述意见3:目前相关影像学研究较少。肠白塞病的肠壁增厚和强化程度均较克罗恩病轻,多呈轻、中度强化。克罗恩病肠系膜侧肠壁病变往往较对侧更严重,部分病例可出现肠系膜脂肪增生或脂肪爬行征,这些特征性表现鲜见于肠白塞病。有研究表明影像学 and 内镜指标联合应用有助于二者的鉴别(B级)。

陈述意见4:肠白塞病的典型病理学表现为血管炎,但血管炎检出率仅为21%。克罗恩病的典型病理学表现为上皮样肉芽肿,但其检出率仅约30%。二者的典型病理学表现检出率均较低,故活检病理的鉴别诊断价值有限(B级)。

2. 肠白塞病与其他肠病

推荐意见:诊断肠白塞病还需排除淋巴瘤、缺

血性肠病、药物性肠病,以及其他感染性肠病,如肠结核、耶尔森菌结肠炎、巨细胞病毒性肠炎、EB 病毒肠炎、阿米巴肠病、血吸虫病、组织胞浆菌病等,这些疾病均可表现为腹痛、腹泻、发热、肠道溃疡等,医师需根据患者的流行病学史、相关病原学检查、内镜和病理学检查仔细鉴别(B 级)。

四、肠白塞病疾病活动度评价

肠白塞病的疾病活动度评价方法包括评分体系、实验室指标等,这些方法各有其优缺点,目前尚缺乏有效的内镜评分体系。

【陈述 1】肠白塞病的疾病活动度评分指数对疾病活动度、预后和治疗有一定预测价值,但尚需大样本研究验证并完善评分体系(A 级)。

解释:2013 年 Park 等^[9]提出以肠白塞病疾病活动指数(disease activity index of intestinal Behçet's disease, DAIBD)评估肠白塞病的疾病活动度,其分值范围为 0~295 分,研究显示 DAIBD≥70 分的肠白塞病患者手术风险较高(HR=5.43, 95% CI: 2.65~11.10),DAIBD≥40 分者病情更严重(OR=6.2, 95% CI: 1.1~33.5)。DAIBD 评估肠白塞病疾病活动度有其临床价值,但也存在一定局限性,如评分项目繁多,未纳入实验室、内镜、影像学指标等,可能会低估病情严重程度。

DAIBD 评分项目包括患者在评分节点 1 周内的一般状况、体温、腹痛、腹部压痛程度、腹泻频率、有无腹部包块、合并的肠外表现和肠道并发症。总分≤19 分为临床缓解期,20~39 分为轻度活动期,40~74 分为中度活动期,≥75 分为重度活动期。具体评分标准如下:一般状况分为好、一般、差、很差、极差,分别为 0、10、20、30、40 分;腹部压痛分为无、轻、中至重,分别为 0、10、20 分;体温分为<38℃和≥38℃,分别为 0、10 分;有腹部包块为 10 分,无腹部包块为 0 分;腹痛程度分为无、轻、中、重,分别为 0、20、40、80 分;肠外表现包括口腔溃疡、外阴溃疡、眼部病变、皮损、关节痛(均为 5 分),以及血管病变、中枢神经系统损害(均为 15 分);腹泻频率分为每周 0、1~7、8~21、22~35、≥36 次,分别为 0、10、20、30、40 分;肠道并发症包括肠痿、肠穿孔、腹腔脓肿、肠梗阻,均为 10 分。

【陈述 2】CRP 和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)是反映肠白塞病炎症活

动度的重要指标。粪钙卫蛋白可帮助评价疾病活动度,但相关临床研究有限(B 级)。

解释:CRP 和 ESR 是 2 个经典急性时相反应指标,在炎症和免疫相关疾病中均可增高,故缺乏特异性。有研究提示 CRP 与 DAIBD 呈正相关,CRP≥44 mg/L 是肠白塞病患者术后复发的独立预测因素^[20-21]。ESR 与 DAIBD、肠白塞病的内镜下溃疡活动程度呈正相关。有研究显示,肠白塞病患者处于疾病活动期时,92.3% 的患者 ESR 增高,92.0% 的患者 CRP 增高。

钙卫蛋白于 1980 年首次由 Fagerhol 等从粒细胞中分离、发现。已有相关研究证实,克罗恩病患者的粪钙卫蛋白与内镜疾病活动度评分的相关性($r=0.75$)高于 CRP、白细胞计数和克罗恩病活动指数^[22-23]。Kim 等^[24]的研究显示,肠白塞病典型溃疡患者的粪钙卫蛋白水平明显高于非典型溃疡患者,其预测肠白塞病的截断值为 68.89 $\mu\text{g/g}$ (敏感性和特异性分别为 76% 和 79%),与 DAIBD 显著相关。

亦有其他研究提示血清可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)、 α -烯醇化酶、白细胞介素(interleukin, IL)-12B 等与肠白塞病的疾病活动度有关,但相关临床研究有限。

【陈述 3】肠白塞病的内镜活动度评估尚缺乏相关内镜评分体系,可参考克罗恩病的内镜评分系统。建议在肠白塞病治疗后进行内镜评估,可将黏膜愈合或溃疡消失作为治疗目标,也可将黏膜部分愈合或内镜下改善作为治疗有效的指征之一(A 级)。

解释:按照以往克罗恩病的治疗经验,内镜检查可辅助医师判断疾病活动度。目前尚无针对肠白塞病内镜活动度评估的评分体系,但部分研究显示火山型溃疡形态、溃疡大小和深浅与疾病活动度有关^[25-27]。

Tanida 等^[28]应用自建并改良的消化内镜评分(0~3 分)评价肠白塞病的内镜缓解程度:溃疡完全愈合为 0 分;最大溃疡面积<治疗前的 1/4 为 1 分;最大溃疡面积是治疗前的 1/4~1/2 为 2 分;最大溃疡面积>治疗前的 1/2 为 3 分。

五、肠白塞病的治疗目标

推荐意见:短期治疗目标为改善患者的肠内和肠外症状,使炎症指标如 CRP 等恢复至正常参考值

范围内,达到临床缓解;对无临床症状且血清CRP在正常参考值范围内的患者,建议将黏膜愈合作为进一步的治疗目标。长期治疗目标为避免复发,预防肠白塞病进展,以及防止并发症发生(A级)。

六、肠白塞病的治疗方案

肠白塞病的标准化治疗缺乏高级别证据,本共识意见治疗方案主要参考相关研究和多个相关共识意见(欧洲抗风湿病联盟白塞病管理推荐意见2018年更新版^[29]、2020年日本肠白塞病循证诊断和临床实践指南^[30]、2021年我国白塞病诊疗规范^[14]),依据肠白塞病的分期、分度和对药物治疗的反应选择治疗方案。

1. 活动期诱导缓解治疗

推荐意见1:轻、中度肠白塞病患者可使用氨基水杨酸(aminosalicylic acid, ASA)制剂。中重度活动期肠白塞病患者建议使用糖皮质激素联合免疫抑制剂或应用抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 单抗;重度和(或)难治性患者应使用抗TNF- α 单抗,也可尝试抗TNF- α 单抗联合免疫抑制剂治疗(B级)。

推荐意见2:对伴严重全身症状或肠道并发症如深大溃疡、狭窄、瘘管、出血和穿孔者可短期给予全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)治疗,需警惕静脉导管相关感染和血栓风险,应尽快过渡至肠内营养治疗。肠穿孔、严重狭窄致肠梗阻、腹腔脓肿和消化道大出血者需行外科手术治疗;药物治疗反应差,且因肠瘘等肠道并发症生活质量低下者亦建议行外科手术治疗(A级)。

2. 缓解期维持治疗

推荐意见1:活动期使用ASA制剂诱导缓解后,可继续用于缓解期维持治疗(B级)。

推荐意见2:硫唑嘌呤常用于缓解期维持治疗和预防术后复发(B级)。

推荐意见3:活动期对抗TNF- α 单抗有应答的患者,缓解期可继续使用抗TNF- α 单抗维持治疗(A级)。

3. 药物治疗

①ASA制剂

推荐意见:推荐ASA制剂,包括5-ASA和柳氮磺吡啶(salicylazosulfapyridine, SASP),用于轻、中度肠白塞病活动期诱导缓解治疗和缓解期维持治疗。

但尚无合适剂量推荐,可考虑参照我国炎症性肠病诊治共识^[31],建议活动期5-ASA使用剂量为3~4 g/d,缓解期为2~3 g/d。因SASP具有抗风湿性关节炎的疗效,合并关节炎尤其是外周性关节炎的患者可考虑使用SASP,推荐剂量为3~4 g/d(B级)。

解释:目前关于ASA制剂治疗肠白塞病的研究多为回顾性研究,证据质量不高。2012年Jung等^[32]的研究纳入143例肠白塞病患者,使用ASA制剂治疗1、3、5、10年的累积临床复发率分别为8.1%、22.6%、31.2%和46.7%。2019年Kinoshita等^[33]的研究纳入41例肠白塞病患者,使用ASA治疗8周的临床应答率和缓解率分别为61%和57%,第52周内镜应答率和缓解率分别为71%和35%。

②糖皮质激素

推荐意见:推荐糖皮质激素用于中重度活动期肠白塞病,尤其是伴有严重全身症状,以及对ASA制剂治疗无应答者。中度或中重度患者可口服用药,重度患者建议静脉用药。使用剂量建议参照我国炎症性肠病诊治共识^[31]中的克罗恩病治疗方案:0.75~1.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹,症状完全缓解后逐步减量,每周减5 mg,至20 mg/d后每周减2.5 mg,直至停用(A级)。

解释:本共识关于糖皮质激素的疗效研究和剂量建议仅基于临床实践经验,尚需更多高水平临床研究提供依据。2010年Park等^[34]的研究纳入54例接受糖皮质激素治疗的肠白塞病患者,平均剂量(范围)为0.58 mg/kg(0.39~1.20 mg/kg),治疗1个月,46.3%的患者完全缓解,42.6%部分缓解,11.1%无临床应答;治疗3个月,40.7%的患者仍有应答,46.3%出现激素依赖,5.6%出现激素抵抗,7.4%接受手术治疗。

③免疫调节剂

免疫调节剂主要包括硫嘌呤类药物(6-巯基嘌呤及其前体药物硫唑嘌呤)、沙利度胺、环磷酰胺、氨甲蝶呤、他克莫司等。

推荐意见1:推荐硫嘌呤类药物用于中重度、激素依赖或对抗TNF- α 单抗无应答的肠白塞病患者的缓解期维持治疗,可与抗TNF- α 单抗联合使用,也可用于术后维持治疗、预防疾病复发(B级)。

解释:参考2020年日本肠白塞病临床实践指南^[30],硫唑嘌呤首次使用剂量为25~50 mg/d,如未出

现白细胞计数下降、肝功能受损等不良反应,可逐渐加量至 $2.0\sim 2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;6-巯基嘌呤的推荐剂量为 $1.0\sim 1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。参考我国炎症性肠病诊治共识^[31],推荐硫唑嘌呤剂量为 $1.0\sim 1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,6-巯基嘌呤剂量为 $0.75\sim 1.50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

目前,硫嘌呤类药物用于肠白塞病缓解期维持治疗的相关临床研究有限,且均为回顾性研究。2012年Jung等^[32]开展了一项单中心研究,共纳入1986—2010年67例使用硫嘌呤类药物治疗的肠白塞病患者,其中58.2%的患者实现了药物和手术诱导的持续缓解,药物治疗第1、2、3、5年累积复发率分别为5.8%、28.7%、43.7%和51.7%。2015年Lee等^[35]回顾性分析了77例肠白塞病患者,其中术后接受硫嘌呤类药物治疗者的术后复发率(37%)低于接受5-ASA治疗者(66%)。

Nudix水解酶15(Nudix hydrolase 15, NUDT15)基因多态性检测对预测硫嘌呤类药物相关骨髓抑制的敏感性和特异性高,如条件允许,建议在使用硫唑嘌呤前进行该项检测^[14]。NUDT15 R139C纯合子(T/T)多态性患者不推荐使用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤^[30]。硫嘌呤S-甲基转移酶(thiopurine S-methyltransferase, TPMT)基因型检测预测骨髓抑制的特异性很高,但敏感性低(尤其是在汉族人群中),故NUDT15基因多态性检测优于TPMT基因型检测。

推荐意见2:推荐沙利度胺用于中重度和(或)糖皮质激素依赖、无效的肠白塞病患者(A级)。

解释:目前沙利度胺用于治疗肠白塞病的相关临床研究有限。Yasui等^[36]的研究纳入7例自幼年开始反复发病的重度肠白塞病患者,予沙利度胺治疗;起始剂量为 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,之后根据药物反应将剂量升至 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或降至 $0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,所有患者经治疗后均获得临床缓解。2015年土耳其Hatemi等^[37]的研究纳入13例传统治疗无效的肠白塞病患者,予抗TNF- α 单抗和(或)沙利度胺治疗,约75%的患者达到临床和内镜缓解。但沙利度胺存在周围神经病变、血栓形成等不良反应,需密切监测凝血功能等相关指标。

推荐意见3:推荐环磷酰胺用于糖皮质激素依赖或无效的难治性肠白塞病患者的诱导缓解治疗(B级)。

解释:环磷酰胺的推荐剂量为 $\leq 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (口服)或 $1\text{ g}/0.75\sim 1.00\text{ g}/\text{m}^2$ (静脉输注),每月1次。环磷酰胺是治疗神经系统和血管白塞病的有效药物,但目前其治疗肠白塞病的证据不多且缺乏高质量证据。

推荐意见4:氨甲蝶呤、他克莫司、环孢素等其他免疫调节剂单药治疗肠白塞病的疗效尚不清楚^[38],有小样本研究表明联合生物制剂有一定疗效^[39],但仅考虑用于难治性肠白塞病(B级)。

④生物制剂

生物制剂主要包括抗TNF- α 单抗和其他生物制剂。

推荐意见1:抗TNF- α 单抗包括英夫利西单抗和阿达木单抗。对中重度疾病活动期,以及对传统治疗如ASA制剂、糖皮质激素和硫嘌呤类药物无应答的难治性肠白塞病患者有诱导和维持缓解作用。推荐英夫利西单抗使用剂量:活动期第0、2、6周时 $5\text{ mg}/\text{kg}$ 静脉给药,有应答者进行缓解期治疗($5\text{ mg}/\text{kg}$,8周1次)。推荐阿达木单抗使用剂量:活动期第0、2、4周分别皮下注射160、80、40 mg,有应答者考虑隔周1次40 mg的缓解期治疗(A级)。

解释:目前多项研究显示抗TNF- α 单抗对肠白塞病有诱导和维持缓解作用。Zou等^[40]的研究纳入27例接受英夫利西单抗治疗的肠白塞病患者,治疗第14、30、52周的临床缓解率分别为84.6%、70.0%和70.0%,第14周黏膜愈合率为72%。孟德钅等^[41]的研究探讨了英夫利西单抗治疗重症或难治性肠白塞病的疗效和安全性,结果显示患者消化道症状缓解时间为 (4.4 ± 3.6) 周,7/12的患者达到黏膜愈合。2022年一项meta分析显示,接受抗TNF- α 单抗治疗的肠白塞病患者第14、30、54周临床缓解率分别为59%、58%和59%,内镜缓解率分别为62%、82%和60%^[42]。尽管已有较多研究证明抗TNF- α 单抗治疗对肠白塞病有效,但仍需前瞻性、随机对照试验证实。

2020年日本肠白塞病临床实践指南提出,阿达木单抗可作为糖皮质激素依赖或无效肠白塞病患者的一线抗TNF- α 药物以诱导和维持缓解^[30]。Tanida等^[28]进行了一项多中心、开放临床试验,共纳入20例糖皮质激素和免疫抑制剂治疗无效的肠白塞病患者,予阿达木单抗治疗,治疗第24周和第52

周时完全缓解者占比均为20%。2021年Suzuki等^[43]进行了一项真实世界观察性研究,结果显示在383例使用阿达木单抗治疗的患者中,显著有效和有效患者分别为43.9%和40.7%。

推荐意见2:其他生物制剂主要包括IL-1抑制剂阿那白滞素(anakinra)、卡那单抗(canakinumab)。IL-12/IL-23拮抗剂可能对抗治疗白塞病有一定疗效,但证据有限,且缺乏用于肠白塞病的相关治疗证据(B级)。

4. 营养支持治疗

推荐意见:推荐存在营养不良的肠白塞病患者行肠内和肠外营养治疗,是否推荐肠白塞病患者行全肠内营养治疗尚缺乏证据支持(A级)。

解释:肠白塞病患者常发生营养不良,需注意给予营养支持。对于全身症状严重如发热的肠白塞病患者,合并肠道并发症如狭窄、瘘管、出血、即将发生穿孔的患者,以及因口腔和上消化道病变严重而不能口服药物的患者,可考虑短期TPN治疗,但病程中应尽量使用肠内营养支持或辅助治疗。Kobayashi等^[44]的研究纳入12例肠白塞病患者,分别给予部分肠内营养和全肠内营养治疗,结果显示均有助于溃疡愈合。但肠内营养治疗肠白塞病的临床研究证据较克罗恩病少,故尚不能给出明确推荐意见。

TPN治疗也适用于上述全身症状严重患者,合并肠道并发症者,以及不能口服药物者。考虑到静脉导管相关感染和血栓形成风险,通常会限制TPN的使用时间。患者经TPN治疗疾病严重程度有所改善后,可考虑改为肠内营养治疗^[45]。

5. 手术治疗

推荐意见:手术治疗肠白塞病的绝对适应证包括合并严重并发症如肠穿孔、严重肠腔狭窄、消化道大出血、腹腔脓肿等;相对适应证包括反复药物治疗效果差、严重影响生活质量的肠道并发症如肠瘘等。疾病活动度高、营养不良、合并感染、长期使用糖皮质激素等是肠白塞病患者发生术后并发症的危险因素,术后易发生肠穿孔或肠瘘。如果在上述情况下需要手术治疗,建议行病变肠管切除并造口,避免行肠吻合术。充分的围手术期处理能提高手术安全性。肠瘘、肠穿孔和瘘管形成可能更多发生在手术吻合部位,因此,造口手术优于I期吻合

手术^[46]。肠白塞病术后复发风险高,通常发生在吻合口附近,围手术期控制疾病活动有助于减少复发。术后建议维持治疗以避免复发,建议使用硫嘌呤类药物维持治疗(A级)。

解释:有研究^[27]显示,火山口样深溃疡、肠瘘、CRP≥44 mg/L和肠穿孔是预测肠白塞病术后复发的危险因素。有以上危险因素的肠白塞病患者术后推荐应用药物维持治疗以避免复发,但术后维持治疗适宜人群的具体标准尚缺乏文献支持,且术后维持治疗药物的相关研究较少,仅有硫嘌呤类药物的相关研究结果提示其对术后预防复发有效,但其临床获益仍存在争议^[45]。Lee等^[35]的研究纳入77例肠白塞病术后患者,其中50例口服5-ASA,27例口服硫嘌呤类药物,硫嘌呤类组和5-ASA组术后1、2、3年累积复发率分别为11%、22%、37%和14%、54%、66%,硫嘌呤类组术后复发率明显低于5-ASA组,但两组再手术率、再入院率和病死率比较差异均无统计学意义。Choi等^[47]报道,术后接受硫唑嘌呤治疗的患者预后好于未接受治疗者。

6. 合并其他器官受累时的治疗选择

推荐意见:白塞病是一种全身性免疫系统疾病,除消化系统外,还可累及人体多个器官,包括口腔、皮肤、关节肌肉、眼、血管、心脏、肺、神经系统等。肠白塞病患者合并其他器官受累时,治疗方案的选择应遵循白塞病相关诊治指南,综合考虑患者的总体情况进行个体化精准治疗(A级)。

7. 停药时机

推荐意见:目前对肠白塞病患者尚无标准停药方案。对有重要脏器受累(眼、心血管、肺、消化系统、神经系统等)者,建议根据年龄、性别、疾病严重程度,在疾病缓解2~5年后逐渐减少免疫抑制剂的剂量。任何停药方案都需要专家建议^[48](A级)。

七、总结与展望

本共识通过证据检索和循证判断从诊断、鉴别诊断、疾病活动度评价、治疗等方面对肠白塞病进行探讨,为临床甄别并治疗肠白塞病提供参考。纵览国际进展,各类检测手段、鉴别诊断模型和新型药物的涌现,为肠白塞病的诊断和治疗带来更多新前景。相信未来会有更多具有成本-效益优势的治疗方案应用于临床。另外,肠白塞病同其他肠道慢性疾病一样,需重视对患者的长期管理和患者自我

管理。相信未来会有更多的优良临床研究为肠白塞病患者的诊治提供更多证据,帮助患者获得更好的预后。

利益冲突: 专家组所有成员均声明不存在利益冲突

参与指南讨论和制定的专家(按姓氏汉语拼音排序): 曹倩(浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化内科),曹务腾(中山大学附属第六医院放射科),陈旻湖(中山大学附属第一医院消化内科),陈宁(北京大学人民医院消化内科),陈晓宇(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科病理室),陈焰(浙江大学医学院附属第二医院消化内科),董卫国(武汉大学人民医院消化内科),窦艳(解放军总医院消化内科),杜奕奇(海军军医大学第一附属医院消化内科),范松青(中南大学湘雅二医院病理科),费宇彤(北京中医药大学循证医学教研室),冯咏锦(同济大学附属第十人民医院病理科),冯仕庭(中山大学附属第一医院放射科),高翔(中山大学附属第六医院消化内科),高玉颖(中国医科大学附属盛京医院放射科),韩玮(安徽医科大学第一附属医院消化内科),何度(四川大学华西医院病理科),何瑶(中山大学附属第一医院消化内科),胡品津(中山大学附属第六医院消化内科),胡益群(厦门大学附属中山医院消化内科),黄梅芳(武汉大学中南医院消化内科),黄艳(中山大学附属第六医院病理科),霍丽娟(山西医科大学第一医院消化内科),姜支农(浙江大学医学院附属邵逸夫医院病理科),雷梓(昆明医科大学第一附属医院病理科),李瑾(广州医科大学附属第三医院消化内科),李军(北京大学第三医院消化内科),李俊霞(北京大学第一医院消化内科),李清海(浙江大学医学院附属第二医院放射科),李延青(山东大学齐鲁医院消化内科),李毅(解放军东部战区总医院普通外科),李玥(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),李增山(空军军医大学第一附属医院病理科),梁洁(空军军医大学第一附属医院消化内科),刘金晶(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科),刘炜(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院放射科),刘小伟(中南大学湘雅医院消化内科),刘玉兰(北京大学人民医院消化内科),刘占举(同济大学附属第十人民医院消化内科),缪应雷(昆明医科大学第一附属医院消化内科),牛俊坤(昆明医科大学第一附属医院消化内科),欧阳钦(四川大学华西医院消化内科),钱家鸣(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),冉志华(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),施嫣红(同济大学附属第十人民医院消化内科),石雪迎(北京大学医学部病理系北京大学第三医院病理科),孙菁(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科),唐永华(上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科),田德安(华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科),汪芳裕(解放军东部战区总医院消化内科),王化虹(北京大学人民医院消化内科),王晓艳

(中南大学湘雅三医院消化内科),王英德(大连医科大学附属第一医院消化内科),王玉芳(四川大学华西医院消化内科),魏艳玲[陆军特色医学中心(重庆大坪医院)消化内科],吴迪(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科),吴开春(空军军医大学第一附属医院消化内科),吴小平(中南大学湘雅二医院消化内科),肖书渊(芝加哥大学医学院病理学系),许晶虹(浙江大学医学院附属第二医院病理科),杨红(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),叶子茵(中山大学第一附属医院病理科),袁菲(上海交通大学医学院附属瑞金医院病理科),张红杰(江苏省人民医院消化内科),张虎(四川大学华西医院消化内科),张晓岚(河北医科大学第二医院消化内科),张晓琦(南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科),张亚历(南方医科大学南方医院消化内科),郑长青(中国医科大学附属盛京医院消化内科),郑敏文(空军军医大学第一附属医院放射科),郑鹏远(郑州大学第五附属医院消化内科),郑青(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),郑文洁(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科),郑敏(中山大学附属第六医院消化内科),钟捷(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科),周炜洵(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科),周智洋(中山大学附属第六医院放射科),朱炯(上海交通大学医学院附属仁济医院放射科),朱兰香(苏州大学附属第一医院消化内科),朱良如(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科),朱庆莉(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),朱维铭(解放军东部战区总医院普通外科)

参考文献

- [1] HATEMI I, ESATOGLU S N, HATEMI G, et al. Characteristics, treatment, and long - term outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a strobe - compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (16): e3348.
- [2] 尹建宝,岳鸿丽,白静,等. 肠白塞病64例临床分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18 (8): 515-519.
- [3] JUNG Y S, CHEON J H, PARK S J, et al. Clinical course of intestinal Behcet's disease during the first five years[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58 (2): 496-503.
- [4] 白静. 肠白塞病临床特点分析[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2007.
- [5] LEE C R, KIM W H, CHO Y S, et al. Colonoscopic findings in intestinal Behcet's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2001, 7 (3): 243-249.

- [6] CHEON J H, KIM E S, SHIN S J, et al. Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Behçet's disease in Korean patients with ileocolonic ulcers[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 (10): 2492-2499.
- [7] LI J, LI P, BAI J, et al. Discriminating potential of extraintestinal systemic manifestations and colonoscopic features in Chinese patients with intestinal Behçet's disease and Crohn's disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (2): 233-238.
- [8] NEVES F S, FYLYK S N, LAGE L V, et al. Behçet's disease: clinical value of the video capsule endoscopy for small intestine examination[J]. *Rheumatol Int*, 2009, 29 (5): 601-603.
- [9] PARK J J, KIM W H, CHEON J H. Outcome predictors for intestinal Behçet's disease[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54 (5): 1084-1090.
- [10] YANG H, ZHANG H, LIU W, et al. Computed tomography enterography increases the ability of endoscopy to differentiate Crohn's disease from intestinal Behçet's disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 900458.
- [11] MA L, WANG M, LI W, et al. Pilot case-control study to explore the value of intestinal ultrasound in the differentiation of two common diseases involving the ileocecal region: intestinal Behçet's disease and Crohn's disease [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11 (7): 3200-3208.
- [12] TAKADA Y, FUJITA Y, IGARASHI M, et al. Intestinal Behçet's disease: pathognomonic changes in intramucosal lymphoid tissues and effect of a "rest cure" on intestinal lesions[J]. *J Gastroenterol*, 1997, 32 (5): 598-604.
- [13] 汪朝靓, 丁西平, 王巧民, 等. 肠白塞病 38 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35 (7): 787-790.
- [14] 郑文洁, 张娜, 朱小春, 等. 白塞综合征诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60 (10): 860-867.
- [15] CHEON J H, SHIN S J, KIM S W, et al. Diagnosis of intestinal Behçet's disease[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2009, 53 (3): 187-193.
- [16] MIZUSHIMA Y. Recent research into Behçet's disease in Japan[J]. *Int J Tissue React*, 1988, 10 (2): 59-65.
- [17] GRIGG E L, KANE S, KATZ S. Mimicry and deception in inflammatory bowel disease and intestinal Behçet disease [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2012, 8 (2): 103-112.
- [18] LEE S K, KIM B K, KIM T I, et al. Differential diagnosis of intestinal Behçet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings[J]. *Endoscopy*, 2009, 41 (1): 9-16.
- [19] ZHANG T, HONG L, WANG Z, et al. Comparison between intestinal Behçet's disease and Crohn's disease in characteristics of symptom, endoscopy, and radiology [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 3918746.
- [20] LEE H J, KIM Y N, JANG H W, et al. Correlations between endoscopic and clinical disease activity indices in intestinal Behçet's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18 (40): 5771-5778.
- [21] JUNG Y S, KIM S W, YOON J Y, et al. Expression of a soluble triggering receptor expressed on myeloid cells - 1 (sTREM - 1) correlates with clinical disease activity in intestinal Behçet's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17 (10): 2130-2137.
- [22] SCHOEPFER A M, BEGLINGER C, STRAUMANN A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the simple endoscopic score for Crohn's disease (SES - CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105 (1): 162-169.
- [23] 周青杨, 杨红, 钱家鸣. 克罗恩病的疾病活动度评分及相关评估指标研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29 (9): 961-964.
- [24] KIM D H, PARK Y, KIM B, et al. Fecal calprotectin as a non - invasive biomarker for intestinal involvement of Behçet's disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32 (3): 595-601.
- [25] LEE H J, CHEON J H. Optimal diagnosis and disease activity monitoring of intestinal Behçet's disease[J]. *Intest Res*, 2017, 15 (3): 311-317.
- [26] YIM S M, KIM D H, LEE H J, et al. Mucosal healing predicts the long - term prognosis of intestinal Behçet's disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59 (10): 2529-2535.
- [27] KIM J S, LIM S H, CHOI I J, et al. Prediction of the clinical course of Behçet's colitis according to macroscopic classification by colonoscopy[J]. *Endoscopy*, 2000, 32 (8): 635-640.
- [28] TANIDA S, INOUE N, KOBAYASHI K, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (5): 940-948. e3.
- [29] HATEMI G, CHRISTENSEN R, BANG D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (6): 808-818.
- [30] WATANABE K, TANIDA S, INOUE N, et al. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for

- intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55 (7): 679-700.
- [31] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年, 北京)[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38 (5): 292-311.
- [32] JUNG Y S, HONG S P, KIM T I, et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5 - aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46 (5): e38-e45.
- [33] KINOSHITA H, NISHIOKA H, IKEDA A, et al. Remission induction, maintenance, and endoscopic outcome with oral 5 - aminosalicylic acid in intestinal Behçet's disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34 (11): 1929-1939.
- [34] PARK J J, CHEON J H, MOON C M, et al. W1321 long-term clinical outcomes after the first course of corticosteroid therapy in patients with moderate to severe intestinal Behçet's disease[J]. *Gastroenterology*, 2010, 5 (138): S698-S699.
- [35] LEE H W, CHEON J H, LEE H J, et al. Postoperative effects of thiopurines in patients with intestinal Behçet's disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60 (12): 3721-3727.
- [36] YASUI K, UCHIDA N, AKAZAWA Y, et al. Thalidomide for treatment of intestinal involvement of juvenile-onset Behçet disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14 (3): 396-400.
- [37] HATEMI I, HATEMI G, PAMUK O N, et al. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behçet's syndrome refractory to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33 (6 Suppl 94): S129-S137.
- [38] MATSUMURA K, NAKASE H, CHIBA T. Efficacy of oral tacrolimus on intestinal Behçet's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16 (2): 188-189.
- [39] IWATA S, SAITO K, YAMAOKA K, et al. Efficacy of combination therapy of anti-TNF- α antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behçet's disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2011, 21 (2): 184-191.
- [40] ZOU J, JI D N, CAI J F, et al. Long-term outcomes and predictors of sustained response in patients with intestinal Behcet's disease treated with infliximab[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62 (2): 441-447.
- [41] 孟德钊, 李璐, 刘金晶, 等. 英夫利西单抗治疗重症/难治性肠型白塞病的疗效分析: 单中心回顾性研究[J]. *协和医学杂志*, 2019, 10 (3): 237-242.
- [42] ZHANG M, LIU J, LIU T, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behcet's disease, a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (4): 608-619.
- [43] SUZUKI Y, HAGIWARA T, KOBAYASHI M, et al. Long-term safety and effectiveness of adalimumab in 462 patients with intestinal Behçet's disease: results from a large real-world observational study[J]. *Intest Res*, 2021, 19 (3): 301-312.
- [44] KOBAYASHI K, IGARASHI M, KIKUCHI Y, et al. A study on nutritional therapy for the patients with intestinal Behcet[J]. *Nippon Daicho Komonbyo Gakkai Zasshi*, 1989, 42 (7): 1265-1271.
- [45] HISAMATSU T, HAYASHIDA M. Treatment and outcomes: medical and surgical treatment for intestinal Behcet's disease[J]. *Intest Res*, 2017, 15 (3): 318-327.
- [46] LOPALCO G, RIGANTE D, VENERITO V, et al. Update on the medical management of gastrointestinal Behcet's disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 1460491.
- [47] CHOI I J, KIM J S, CHA S D, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behcet's disease[J]. *Dis Colon Rectum*, 2000, 43 (5): 692-700.
- [48] KONE-PAUT I, BARETE S, BODAGHI B, et al. French recommendations for the management of Behcet's disease[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16 Suppl 1: 352.

原文刊载于:

《中华消化杂志》2022 年第 42 卷第 10 期 649-658 页