

《中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安)》解读 ——治疗目标

张 浩, 万 健, 周家茗, 吴开春

【摘要】 随着我国溃疡性结肠炎(UC)研究的深入以及临床证据的不断积累,新的诊断评估技术、治疗药物和方案的快速更新迭代,中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组对《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)》(以下简称 2018 共识)进行更新,已发布《中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安)》,对治疗方法、策略和理念进行了重新梳理,将新的治疗目标纳入我国 UC 诊治指南中。文章旨在对这一进展进行详细解读,以期对临床实践提供指导和参考。

【关键词】 溃疡性结肠炎;指南;治疗目标;达标治疗

【中图分类号】 R574 **【文献标志码】** A

【文章编号】 2097-2768(2024)07-0673-05

【DOI】 10.16571/j.cnki.2097-2768.2024.07.001



吴开春,空军军医大学西京医院教授;消化系肿瘤整合防治国家重点实验室副主任;长江学者特聘教授、国家杰出青年科学基金获得者;中国医师协会消化医师分会副会长;中国抗癌协会肿瘤肠病学专业委员会主任委员;世界胃肠病组织(WGO)执行理事;亚太胃肠病学会(APAGE)副主席;亚太消化联合会(APDWF)常务理事;全军消化内科专业委员会主任委员;获全国医药卫生“吴阶平-保罗·杨森奖”;中国科协“全国优秀科技工作者”;获首届“国之名医-卓越建树”称号。

Understanding the Chinese clinical practice guideline on the management of ulcerative colitis (2023, Xi'an) ——goals of treatment

ZHANG Hao, WAN Jian, ZHOU Jiaming, WU Kaichun

(Department of Gastroenterology, Xijing Hospital of Digestive Disease, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

【Abstract】 With the deepening research on ulcerative colitis (UC) in China and the continuous accumulation of clinical evidence, new diagnostic assessment techniques, therapeutic drugs, and treatment plans have been rapidly updated and iterated. The Inflammatory Bowel Disease Group of Chinese Society of Gastroenterology of Chinese Medical Association has updated the "Chinese consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (2018, Beijing)", and released the "Chinese clinical practice guideline on the management of ulcerative colitis (2023, Xi'an)", which re-sorted out treatment methods, strategies and concepts, and incorporated new treatment goals into the Guideline. This article aims to provide a detailed interpretation of this progress, in order to offer guidance and reference for clinical practice.

【Key words】 ulcerative colitis; guideline; treatment goals; treat-to-target

0 引 言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种免疫介导的胃肠道慢性炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病,其病因不明,治疗难度大,对患者的健康和生活质量造成严重影响。

作者单位:710032 西安,空军军医大学西京医院消化病医院消化内科(张 浩、万 健、周家茗、吴开春)

通信作者:吴开春, E-mail: kaicwu@fmmu.edu.cn

全球范围内,UC 的发病率和患病率正在上升,为个人和医疗系统带来了沉重负担^[1-2]。了解个体治疗的临床治疗目标对于 UC 患者的管理非常重要。随着生物制剂和小分子药物的快速发展,我们对 IBD 治疗的认识和期望已经超越了 2018 共识的治疗目标^[3]。新的诊断试剂与仪器的使用,为改善疾病预后提供了新的可能。我们迫切需要对治疗方法进行重新评估,寻求和发展更为理想的治疗策略和理念。《中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安)》(以下简称 2023 指南)新增了治疗目标这一章节,将新的治疗目标纳入了我国 UC 治疗的实践之中。本文旨在对这一章节进行详细解读,以期临床实践提供指导和参考。

1 更新治疗目标

UC 的治疗目标更新为活动期诱导临床缓解、血清或粪便炎性标志物正常化,并力争达到内镜下黏膜愈合;缓解期维持治疗,以求实现长期维持无激素临床缓解、炎性标志物正常和黏膜愈合,防治并发症,从而最终改善远期结局,避免残疾,维持与健康相关的生活质量^[4]。

解读:对比 2018 年共识,2023 指南对 UC 的治疗目标进一步细化,提出除临床缓解、血清或粪便标志物正常化外,内镜下黏膜愈合也作为 UC 治疗目标。其中临床缓解定义为直肠出血缓解和排便频率正常或改良 Mayo 评分 <2 分且无单个分项评分 >1 分;炎性标志物正常化则指 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)正常或钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)下降至可接受范围($100\sim 250\ \mu\text{g/g}$);黏膜愈合定义为 Mayo 内镜评分 $=0$ 分^[4]。

对于 UC 患者而言,维持正常的大便次数(stool frequency, SF)并消除直肠出血是治疗的关键临床目标。没有腹泻和便血的症状是预测无复发、避免结肠切除术以及长期预后良好的独立因素^[5]。尽管改良的 Mayo 评分被广泛使用,但该评分系统所定义的临床缓解仍允许大便潜血的存在,这并不等同于完全缓解^[3]。在大约 80%~90% 的患者中,实现正常 SF 并且没有便血或腹痛的完全临床缓解状态与内镜下的愈合(endoscopic healing, EH)(即 Mayo 内镜评分为 0 或 1 分)相关联^[6]。在治疗的短期目标中,临床反应和缓解被视为 UC 治疗的重要指标。目前,患者报告结局(patient-reported outcomes, PROs)已成为评估 UC 症状的标准工具,它涵盖了 Mayo 评分中的两个主观项目:大便频率和直肠出血。总体而言,虽然仅仅解决症状并不等同于治疗的终极目标,但正确地监测和治疗疾病的症状对于患者的整体管理仍然至关重要^[3]。通过精确评估症状和炎症活动度,医疗工作者可以更有效地指导治疗决策,以期达到预期治疗效果和改善患者的生活质量。

无创生物标志物因其采样简便和成本低廉,特别适合于 UC 患者的长期监测。具体到 CRP 和 FC,它们可以在诱导治疗结束后以及疾病管理过程中定期检测,为评估病情提供重要信息。CRP 和 FC 能够预测 UC 的内镜下活动性,其中 FC 的敏感性高于 CRP 和血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)^[7-9]。CRP 和 ESR 水平与 UC 的内镜活动存在一定程度的相关性,相关系数分别约为 0.5 和 0.4;它们的敏感性和特异性值分别为 51%~53%/69%~71%(CRP)和 85%~87%/63%~66%(ESR)^[10]。FC 与临床疾病活动、内镜和组织学指标具有高度相关性,表明其在评估病情中的重要性。研究表明,FC 不仅可以用于预测 UC 的复发,而且在完全临床缓解时的预测价值也值得进一步研究^[11-12]。在诱导治疗后阶段,FC 预测 1 年持续临床反应的敏感性为 83%,特异性为 74%(临界值 $\leq 168\ \mu\text{g/g}$),预测 UC 内镜愈合的敏感性为 79%,特异性为 57%(临界值 $\leq 121\ \mu\text{g/g}$)^[13]。此外,间隔 1 个月的两两 FC 测量可能更能预测临床症状前疾病的发作^[14]。综上所述,确定适当的临界水平后,FC 和 CRP 的联合测量可以极大地促进疾病的监测,并帮助选择进行内窥镜检查的合适时机^[3]。这种无创监测方法不仅提高了患者的依从性,也为临床医师提供了治疗决策依据。

将黏膜愈合纳入 UC 的治疗目标,是基于越来越多的证据表明,黏膜愈合与疾病更好的控制密切相关,具体包括以下几个方面:①达到长期临床缓解;②减少激素的使用;③降低疾病复发率和住院率,减少手术率;④改善生活质量^[4]。一项包含 2073 例 UC 患者的 Meta 分析,综合了 13 项研究的数据,结果显示黏膜愈合的患者相比未愈合的患者,在实现长期(至少 52 周)临床缓解、避免结肠切除手术、维持长期黏膜愈合以及实现长期无激素临床缓解方面,有着更高的比例^[15]。这些发现强调了黏膜愈合在 UC 治疗中的重要性,并支持将其作为评估治疗效果和制定治疗计划的关键指标。通过实现黏膜愈合,不仅可以提高治疗效果,还能显著改善患者的长期预后和生活质量。

2 优化管理办法

提倡以达标治疗(Treat-to-Target)的策略作为 UC 的优化管理办法^[4]。

解读:与 2018 年的共识相比,2023 年的指南在患者的长期管理方面提供了更为明确的指导,提出了“达标治疗”这一策略,强调了及时评估疾病活动性的重要性。这种严格定义的治疗目标有助于临床医师做出更为有效的实践决策。达标治疗是指按照设定的目标对患者进行评估、监测,并及时调整治疗方案,以实现治疗目标的疾病管理策略^[7]。将这一理念应用于慢性病管理,已被证明可以显著改善患者的预后。目前,达标治疗已被多种自身免疫疾病的权威指南推荐,研究也表明,这一治疗理念对 UC 的临床效果、经济效益以及患者的长期预后都有积极的影响^[16-17]。达标治疗并不是一蹴而就的过程。国际炎症性肠病研究组织在 2021 年发表的 STRIDE- II 专家共识中,将 UC 的治疗目标细分为短期、中期和长期目标^[3]。短期目标是实现临床应答,即患者报告的直肠出血和排便频率至少下降 50%;中期目标是达到临床缓解和炎性标志物的正常化;长期目标则是实现黏膜愈合^[3]。通过结合临床、生化、结肠镜检查等结果,确定每个阶段的治疗目标和方案,并通过定期监测和适时调整治疗方案,以实现最终的治疗目标^[3]。见图 1。然而,目前的预测方法在常规临床实践中使用起来可能较为复杂。未来的研究应当致力于开发和验证更加方便、适用于日常使用的预测模型,以简化临床医师的工作流程,提高治疗的效率和效果^[3]。

炎症性肠病治疗目标选择 II (STRIDE- II) 建议,UC 开始治疗后达到目标所需时间(平均周数)如表 1 所示。由于缺乏高质量的科学数据,下表中的数据应作为专家意见的粗略估计^[3]。

3 更新黏膜愈合定义

黏膜愈合的 UC 患者有着更好的预后结局,建议将黏膜愈合定义为 Mayo 内镜评分=0 分^[4]。

解读:在制定或更改治疗方案之前,应进行肠镜检查监测疾病活动情况,评估疗效。与 6 个月后接受内镜评估的患者相比,在生物制剂开始后 6 个月内进行的内镜评估与疾病相关并发症的总体风险较低以及对皮质类固醇使用的需求减少有关^[3]。内镜下愈合与改善 UC 患者的长期结果相关,如减少激素使用和住院^[3]。

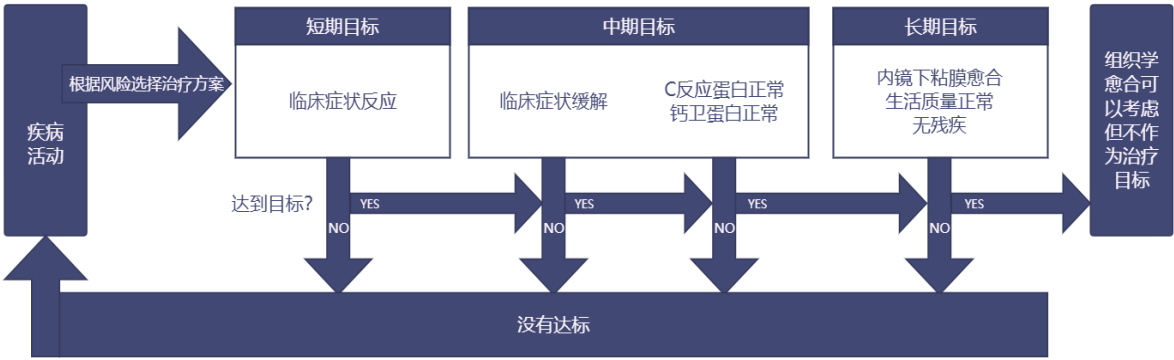


图 1 UC 的治疗目标^[3]

Figure 1 Treatment targets in UC^[3]

表 1 UC 开始治疗后达到目标所时间(平均周数)

Table 1 Time required for achieving the goal after starting treatment (mean number of weeks)

治疗方案	临床反应	临床缓解	CRP/ESR 正常	FC降低	内镜愈合
口服 5-ASA	4	8	8	10	13
口服激素	2	2	5	8	11
局部使用类固醇 ^a	3	8	8	9	13
硫嘌呤类	11	15	15	15	20
阿达木单抗	6	11	10	12	14
英夫利昔单抗	5	10	9	11	13
维多利珠单抗	9	14	14	15	18
托法替尼	6	11	9	11	14

a: 二丙酸倍氯米松(BDP),布地纳德(MMX)

UC的治疗目标在于实现临床症状缓解、炎症标志物的降低至正常水平以及黏膜的愈合^[3]。尽管内镜下黏膜愈合是UC治疗的关键目标,但关于其评分系统和标准仍存在讨论空间。传统上,黏膜愈合通常被定义为 Mayo 内镜评分不超过1分。然而,多项研究指出,完全的黏膜愈合(Mayo 内镜评分=0分)与更优的疾病预后紧密相关,并且与更高的 PROs 评分和更低的 FC 水平显著相关^[4]。此外,与 Mayo 内镜评分=1分的患者相比,Mayo 内镜评分=0分的患者疾病复发的风险降低^[18-22]。基于这些发现,当前认为 Mayo 内镜评分为0分更适合作为评估UC患者黏膜愈合的指标。然而,关于内镜下黏膜愈合与疾病缓解或反应的阈值尚未得到充分验证。未来的研究需要进一步探索,以确定合适的阈值,并将其与健康相关的生活质量相联系,从而为临床实践提供更精确的指导^[3]。

4 明确组织学愈合地位

组织学愈合暂不作为治疗目标。尽管如此,其可以作为 UC 黏膜愈合的辅助指标,代表更高的愈合水平^[4]。

解读:组织学缓解,指的是在显微镜下观察到的结肠黏膜炎症的消退。然而,由于证据不足,STRIDE-II 建议目前不将组织学缓解作为治疗目标^[3]。尽管如此,组织学评估在UC的临床研究中扮演着日益重要的角色。近期研究一致显示,组织学缓解在预测长期疗效(包括无复发生存期、皮质类固醇使用和住院率)方面可能比内镜检查具有更高的预后价值^[23-24]。具体而言,与那些内镜和临床上看似缓解但组织学上仍有活动性炎症的患者相比,达到组织学缓解的UC患者,其病情加重的风险更低^[25]。在UC中,Nancy指数和罗巴茨组织病理学指数与内镜下疾病活动与生物标志物显示出良好的相关性,但目前尚需确定组织学愈合的最佳终点^[26]。值得注意的是,即便在内镜下观察到黏膜愈合的UC患者中,仍有约24%的患者存在持续的组织学炎症^[23]。这表明组织学愈合可能是一个有潜力的治疗目标,但在现有条件下,患者要达到组织学缓解可能较为困难,且实现比EH或FC水平更具有临床意义的治疗效果所需的治疗成本可能相当高昂^[3]。由于这些问题得存在,加之缺乏统一的评估标准,组织学愈合在临床上的应用仍然受限。目前,组织学愈合暂时不被推荐作为UC的治疗目标。未来,需要开展更多的前瞻性研究,以探索实现组织学愈合的最佳终点和其在临床实践中的可行性^[3]。

5 结 语

IBD患者长期治疗目标包括临床缓解,内镜下黏膜愈合,生活质量恢复和无残疾。随着临床研究的深入,血清和粪便生物标志物已逐渐被接受为中期治疗目标,这意味着在某些情况下,我们可以根据这些生物标志物的水平来制定或调整治疗方案。尽管对于UC而言,理想的治疗目标可能是实现完全深度愈合,这包括临床缓解、全面的内镜和组织学愈合,但目前仍需进一步的研究来评估实现这一目标所需的风险、成本和潜在益处。在追求治疗效果的同时,医师和患者应共同权衡各种治疗方案的利弊,选择适合个体情况的治疗方法。这可能涉及到对传统治疗目标的灵活调整,以适应患者的个体差异和治疗反应。通过这种个性化的治疗方法,可以更好地满足患者的治疗需求,提高生活质量,并尽可能地减少疾病带来的长期影响。

【参考文献】

- [1] Gonczi L, Bessissow T, Lakatos PL. Disease monitoring strategies in inflammatory bowel diseases: What do we mean by "tight control"? [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(41): 6172-6189.
- [2] Ng SC, Shi HY, Hamidi N. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies (vol 390, pg 2769, 2018) [J]. Lancet, 2020, 396(10256): 2769-2778.
- [3] Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD [J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1570-1583.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安) [J]. 中华炎症性肠病杂志(中英文), 2024, 8(1): 33-58.
- [5] Arias MT, Castele NV, Vermeire S, et al. A Panel to Predict Long-term Outcome of Infliximab Therapy for Patients With Ulcerative Colitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(3): 531-538.

- [6] Turner D, Otley AR, Mack D, *et al.* Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: A prospective multi-center study [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 423-432.
- [7] Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, *et al.* Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(9): 1324-1338.
- [8] Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(5): 1275-1285.
- [9] Stragier E, Van Assche G. The use of fecal calprotectin and lactoferrin in patients with IBD. Review [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2013, 76(3): 322-328.
- [10] Yoon JY, Park SJ, Hong SP, *et al.* Correlations of C-reactive Protein Levels and Erythrocyte Sedimentation Rates with Endoscopic Activity Indices in Patients with Ulcerative Colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(4): 829-837.
- [11] Tibble JA, Sighthorsson G, Bridger S, *et al.* Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(1): 15-22.
- [12] Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, *et al.* Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2014, 29(4): 485-491.
- [13] Theede K, Holck S, Ibsen P, *et al.* Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(5): 1042-1048.
- [14] Ferreira-Iglesias R, Barreiro-De Acosta M, Lorenzo-Gonzalez A, *et al.* Accuracy of Consecutive Fecal Calprotectin Measurements to Predict Relapse in Inflammatory Bowel Disease Patients Under Maintenance With Anti-TNF Therapy: A Prospective Longitudinal Cohort Study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(3): 229-234.
- [15] Vashist NM, Samaan M, Mosli MH, *et al.* Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): Cd011450.
- [16] Colombel JF, D'haens G, Lee WJ, *et al.* Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(2): 254-266.
- [17] Bouguen G, Levesque BG, Pola S, *et al.* Feasibility of endoscopic assessment and treating to target to achieve mucosal healing in ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(2): 231-239.
- [18] Kanazawa M, Takahashi F, Tominaga K, *et al.* Relationship between endoscopic mucosal healing and histologic inflammation during remission maintenance phase in ulcerative colitis: a retrospective study [J]. *Endosc Int Open*, 2019, 7(4): E568-E575.
- [19] Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, *et al.* Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(4): 1194-1201.
- [20] Yokoyama K, Kobayashi K, Mukae M, *et al.* Clinical Study of the Relation between Mucosal Healing and Long-Term Outcomes in Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 192794.
- [21] Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, *et al.* Prognosis of ulcerative colitis differs between patients with complete and partial mucosal healing, which can be predicted from the platelet count [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(48): 18367-18374.
- [22] Barreiro-De Acosta M, Vallejo N, De La Iglesia D, *et al.* Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(1): 13-19.
- [23] Bryant RV, Burger DC, Delo J, *et al.* Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up [J]. *Gut*, 2016, 65(3): 408-414.
- [24] Christensen B, Hanauer S B, Erlich J, *et al.* Histologic Normalization Occurs in Ulcerative Colitis and Is Associated With Improved Clinical Outcomes [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(10): 1557-1564.
- [25] Park S, Abdi T, Gentry M, *et al.* Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(12): 1692-1701.
- [26] Magro F, Lopes J, Borralho P, *et al.* Comparison of different histological indexes in the assessment of UC activity and their accuracy regarding endoscopic outcomes and faecal calprotectin levels [J]. *Gut*, 2019, 68(4): 594-603.

(收稿日期: 2024-07-08; 修回日期: 2024-07-15)