

《中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安)》解读

杨红 钱家鸣

【摘要】 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一类世界范围发病的肠道炎症免疫相关疾病,近几年来,诊断和治疗手段不断提高,疾病知识变化日新月异,我国 UC 诊断和治疗共识意见也不断进行更新、修订。2023 年根据牛津循证医学中心证据分级方法,中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组对循证医学证据进行了方法学验证,形成了我国第一版的 UC 诊断和治疗指南,每个推荐建议的支持证据越来越可靠。本文对该指南诊断和治疗部分进行解读,并对推荐理由进行评价,以期加深临床医生对 UC 诊断和治疗的认知,并落实在临床实践工作中,规范临床行为,提高患者预后。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 诊断; 治疗; 指南; 解读

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一类慢性炎症、免疫性肠道疾病,主要临床表现是反复腹痛和脓血便,病情反复复发、迁延不愈,严重影响患者生活质量。近年来中国 UC 患者病例数增长迅速,研究显示我国城镇职工 UC 标化患病率在 2013—2016 年间由 8.72/10 万增至 17.24/10 万,年均增速为 24.20%^[1]。因此,提高临床医生对于疾病的认知是获得患者良好预后的必要前提。为了规范临床医生的诊疗行为,自 1978 年中华医学会消化病分会开始组织制定 UC 诊断相关意见,2023 年启动了第 7 次 UC 诊治意见的修订和更新,在这次修订中,方法学引入了专业循证团队,制订了我国第一版炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)诊断和治疗指南,为了更好地进行证据的展现,2023 年将 UC 和克罗恩病(Crohn's disease, CD)进行分别的阐述^[2]。本文对《中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安)》(以下简称 2023 年诊治指南)中 UC 诊断和治疗部分进行解读,以期加深临床医生对 UC 治疗原则和手段的认知,并落实在临床实践工作中,规范临床行为,提高患者预后。

一、中国 UC 诊断和治疗共识 / 指南制定的全面观及 2023 年诊治指南更新特点

1978 年在杭州发布了第一版 UC 诊断共识意见,将 UC 称为慢性非特异性溃疡性结肠炎,当时没有提到 UC 治疗的相关内容。1993 年太原“全国慢性非感染肠道疾病学术研讨会”中明确提出了 UC 的定义,重点提出对于疑似 UC 的患者应除外肠道感染,并反复强调多次粪便培养和内镜检查及黏膜活检。2001 年在成都发布的《对炎症性肠病诊断治疗规范的建议》

强调初诊 UC 的病例要随访 3~6 个月,着重提出鉴别诊断的重要性,该次共识意见完善了 UC 肠外表现和并发症的特点,完善了病理组织学的特点和治疗原则。2007 年在济南发布的《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》与国际接轨。2012 年在广州发布的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中,方法学引入德尔菲法,标志着开启了依据循证制定共识意见,明确提出临床疑诊、拟诊、确诊分级,诊断流程更清晰。2018 年在北京发布的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中,不仅在方法学中引入德尔菲法,制定的流程也更加规范,提出人群-干预-对照-结果(population-intervention-comparison-outcome, PICO)问题,根据临床科学问题制订 UC 诊断和治疗共识,更关注 UC 在诊治过程中涉及的血栓、机会感染等重要问题。2023 年诊治指南采用《牛津循证医学中心证据分级 2011 版》,对纳入研究进行证据质量评价和分级,默认一级证据为高质量证据,二级和三级证据为中等质量证据,四级和五级证据为低质量证据,推荐意见分为强推荐和弱推荐。

2023 年诊治指南包括 7 个部分,其中诊断和鉴别诊断 10 个条目,疾病评估、疗效评估和预后 6 个条目,治疗目标 4 个条目,轻中度活动性 UC 治疗管理 6 个条目,中重度活动性 UC 治疗管理 8 个条目,急性重度 UC 住院患者治疗管理 12 个条目,维持治疗和癌变监测 9 个条目。2023 年诊治指南参考 2018 年“北京共识”^[3]之后发表的较多 RCT 研究、高质量研究、真实世界研究、荟萃分析等,力求反映当前进展,内容更为深入、全面,更具临床指导价值。

二、2023 年诊治指南诊断部分解读

1. 诊断和鉴别诊断

(1)反复强调了 UC 诊断的难度和随访的必要性:

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科

通信作者:钱家鸣, Email:qianjiaming1957@126.com

DOI:10.15932/j.0253-9713.2024.11.017

UC诊断标准仍延续了2018年“北京共识”中的陈述,“UC诊断缺乏金标准,须在排除其他原因所致结肠炎的基础上,结合临床表现、实验室检查、内镜及病理组织学进行综合判断”。这段描述含义如下:①UC诊断要慎之又慎,即使患者的病史、实验室检查和辅助检查,甚至于活检病理不排除IBD诊断,仍然要坚持定期随访,谨记可能会随时纠正诊断。②对于有诊断存疑的病例做到:3~6个月随访;受累和未受累区域多段多点取材进行黏膜活组织检查;对于有诊断困难者(直肠豁免、倒灌性回肠炎、症状不典型),应在回结肠镜检查的基础上考虑加做小肠及上消化道检查,加做小肠及上消化道检查的目的是除外CD的诊断,同时近期研究显示UC患者也可能存在上消化道病变^[4],但相关报道较少。

(2)鉴别诊断除了感染性肠病之外,提出要关注药物性肠病:目前在中国导致UC延误诊断最常见的疾病仍然是感染性肠炎^[5],这与我国环境特点有关,但随着近几年抗肿瘤药物和免疫检查点抑制剂等引起的药物相关肠病逐渐增高^[6],在本次指南中,着重提出“药物性肠病,最常见是非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs),其他如霉酚酸酯、免疫检查点抑制剂、抗生素及氟尿嘧啶等抗肿瘤药物等也可导致结肠炎症”。

2. UC疗效评估和预后评估

(1)明确提出UC疗效评估的评分系统:临床可用评分体系有蒙特利尔分型,改良Truelove和Witts疾病严重程度分型和改良Mayo评分,和UC内镜下严重程度指数(ulcerative colitis endoscopic index of severity, UCEIS)。

(2)国内首次提出急性重度UC定义:根据Truelove和Witts标准判断急性重度UC(acute severe ulcerative colitis, ASUC),定义为每天 ≥ 6 次血便,并至少具有一种全身中毒标志,循环不稳定。重点强调了临床实践中需要在重度UC患者中辨识急性重度UC。

(3)强调了粪便钙卫蛋白和肠道超声在疾病评估中的重要性:指南提出除了内镜检查之外,粪便钙卫蛋白和影像学特别是肠道超声,也是较好的诊断和评估辅助手段。多项研究提示肠道超声对UC疾病活动度、严重程度、并发症的评估有一定的价值^[7-9]。国内张朦朦等^[10]通过大便次数、便血程度、血沉水平和经腹肠道超声下肠壁血流分级多项非侵入性指标联合建立了UC结肠黏膜中重度活动预测模型,结果显示敏感度达92.3%,特异度达76.7%,这些研究都提示了肠道超声在UC疾病评估中的前景和价值。

三、2023年诊治指南治疗部分解读

1. 轻中度活动性UC的治疗

(1)强调美沙拉嗪(5-ASA)是治疗的基石,并明确提出美沙拉嗪存在剂量疗效关系:近几年有众多的创新药物用于UC治疗,开创了UC治疗的新纪元,但对于轻中度活动性UC来说,美沙拉嗪仍然是首选的一线用药,但在应用剂量、用法和转换治疗中,有如下观点需要关注:①在推荐剂量中,提出口服美沙拉嗪(2~4 g/d)诱导缓解。2 g/d美沙拉嗪仅推荐在初治轻度活动性UC患者中。支持证据显示,轻度活动性UC患者在2.4 g/d和4.8 g/d剂量组之间治疗有效率差异无统计学意义^[11]。中度活动性UC患者对4.8 g/d的临床应答率优于2.4 g/d(72%比59%, $P=0.036$)^[12]。②明确提出对于临床应答欠佳者,优化美沙拉嗪剂量(3~4 g/d)以提高疗效。一项荟萃分析显示美沙拉嗪剂量 ≥ 2 g/d比剂量 < 2 g/d临床缓解率更高(第4~8周,两组缓解率分别为41.3%、31.2%,相对风险比为0.91,95%CI:0.85~0.98)^[13]。③对于直肠型和左半结肠型建议局部用药:轻度直肠型活动性UC给予局部应用美沙拉嗪(1 g/d);对于轻中度左半结肠型活动性UC,建议口服美沙拉嗪联合灌肠治疗。

(2)提出中药治疗UC有效:2023年诊治指南中2条推荐意见提到了中药治疗。对于轻中度左半结肠型活动性UC,建议口服美沙拉嗪联合灌肠治疗,其中中药是可选择的灌肠制剂。对于轻中度活动性UC,美沙拉嗪无效或不耐受,特别是合并机会感染的患者,可考虑选择中药治疗。

(3)提出糖皮质激素和生物制剂在轻中度活动性UC治疗的考量:糖皮质激素是美沙拉嗪治疗无效转换的主要药物,但在2023年诊治指南中,将生物制剂和糖皮质激素在升级治疗中做了同等的考虑,提出“对于轻中度活动性UC和中度活动性UC,若足量美沙拉嗪治疗无效,建议更换为口服全身作用的糖皮质激素或升级生物制剂以诱导缓解”,但我们也需要认识到,生物制剂在轻中度UC治疗的证据并不是很充分,因此在临床实践工作中,要参考UC患者的高危因素及个体疾病模式考虑生物制剂的早期应用。

2. 中重度活动性UC的治疗

(1)糖皮质激素的地位和无激素缓解重要性:糖皮质激素仍然是中重度活动性UC治疗的主要药物,但更强调无激素缓解治疗,因此推荐免疫抑制剂、生物制剂、小分子制剂帮助达到无激素缓解。研究显示无激素缓解是UC的重要治疗目标,持续无激素缓解可以减少UC患者的住院和手术率^[14]。

(2) 提出生物制剂一线治疗中重度活动性 UC 的理念: 随着对疾病模式的认识, 研究发现, 中国 UC 患者慢性反复复发类型占 46.8%^[15], 这提示在临床实践中, 一部分患者需要给予积极的治疗控制病情, 因此 2023 年诊治指南提出应用生物制剂[英夫利西单抗 (infliximab, IFX)、维得利珠单抗 (vedolizumab, VDZ)] 一线治疗的理念, 但同时也强调了辨识高危因素对早期应用生物制剂的必要性。指南中提到的高危因素包括确诊时年龄 < 40 岁、广泛结肠炎、内镜下疾病活动严重 (Mayo 3 分, UCEIS $\geq$ 7 分)、CRP 高、低白蛋白血症。在高危因素的辨识中, 要结合患者个体化情况综合判断。

(3) 提出生物类似药的应用原则: 自从 2020 年以来, 我国多个 TNFa 抑制剂的生物类似药开始进行临床应用, 原则上说, 如果生物类似药与原研药均做过头对头等效性研究, 适应证可等同原研药物。由于生物类似药可有效降低患者的治疗成本, 提高临床用药的可及性, 因此在临床实践中, 需要客观对待生物类似药的临床应用, 但也希望有更多的真实世界的研究提供更多数据, 有利于更好的临床应用^[16-19]。

3. ASUC 的治疗: 2023 年诊治指南中, 在国内首次将 ASUC 作为一个单独的部分进行阐述, 提醒临床医生对这部分患者需要高度重视, 研究显示 ASUC 与中重度活动性 UC 相比并发症发生率显著增高^[20]。

(1) 一般治疗原则: ①住院治疗; ②对于疑诊的患者, 可考虑非清肠下, 行直肠镜或限制性直肠乙状结肠镜检查; ③积极对症、支持治疗, 包括补钾, 适当输红细胞, 必要时胃肠外营养。

(2) 需要高度关注合并感染问题: 近几年来多个共识分别提到 UC 合并机会感染的处理, 可以看出认识是在不断进步的, 如对巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 结肠炎的处理, 免疫抑制剂如何应用在推荐意见上有所变化, 最初建议停药, 之后建议酌情考虑, 现在的建议是抗感染的同时应用激素或生物制剂。具体变化如下: 2014 年 ECCO 共识提出对于重度激素抵抗性结肠炎在免疫抑制治疗过程中发现黏膜 CMV 阳性, 建议考虑停用免疫抑制药物直至结肠炎症状改善, 系统性 CMV 疾病免疫抑制药物必须停用^[21]; 2017 年我国 IBD 合并机会感染共识中提出应用免疫抑制剂的患者是否停药需权衡利弊, 可酌情减停^[22]; 2021 年 ECCO 指南提出, 肠内 CMV 激活的 IBD 患者不应中止免疫抑制治疗, 激素应逐渐减少, 症状弥散性 CMV 感染建议中止免疫抑制治疗^[23]。在 2023 年诊治指南中, 提出确诊急性重度 UC 的患者, 不应因可疑合

并感染结果未回报, 推迟激素或生物制剂使用时间, 但需要在抗感染和临床密切监测下使用。

(3) 药物治疗: ①初治患者建议首选糖皮质激素; ②如既往反复激素治疗, 有激素依赖或激素抵抗, 可首选生物制剂治疗; ③ASUC 激素治疗无效后可进行药物转换, 挽救治疗药物包括 IFX、环孢素等; ④ASUC 患者治疗过程中均建议与外科医师和患者密切沟通, 以权衡药物挽救治疗或立即手术的利弊, 对中毒性巨结肠患者推荐早期进行手术治疗。研究显示, IFX 在难治性重度或中重度 UC 患者中, 与安慰剂组相比, 3 个月时结肠切除手术率明显下降 (7/24 比 14/21, $P = 0.017$)^[24]。一项荟萃分析显示, IFX 治疗 ASUC 患者较环孢素短期治疗应答更佳, 12 个月结肠切除率及不良反应发生率均显著降低^[25]。另外, 在本次指南推荐解释中也提出小分子药物, 包括托法替布 (Tofacitinib, Tofa) 和乌帕替尼 (Upadacitinib) 治疗的前景, 但考虑到证据有限, 未能给予推荐。

4. UC 维持治疗部分

(1) 确定维持治疗的时长: 溃疡性结肠炎是一种慢性疾病, 容易复发, 达到临床症状缓解、炎症指标正常、内镜下黏膜愈合后, 多数患者仍建议长期维持治疗。

(2) 确定维持治疗药物的用药原则: 如果应用美沙拉嗪、生物制剂和小分子药物诱导缓解者, 可继续延用此类药物维持缓解; 如果应用糖皮质激素诱导缓解, 不可用糖皮质激素维持缓解, 可以考虑应用免疫抑制剂、生物制剂和小分子药物。

(3) 确定维持治疗药物的剂量: 轻度直肠型 UC, 美沙拉嗪诱导缓解后建议选择 $\geq 0.5 \sim 1$ g/d 美沙拉嗪栓或 ≥ 2 g/d 美沙拉嗪口服 (不超过 4 g/d) 维持治疗。轻度左半结肠型 UC 建议选择 $\geq 1 \sim 2$ g/d 美沙拉嗪灌肠液 / 栓和 (或) ≥ 2 g/d 美沙拉嗪口服 (不超过 4 g/d) 维持治疗。轻度全结肠 UC, 建议选择 ≥ 2 g/d 美沙拉嗪口服维持治疗, 高剂量维持治疗效果优于低剂量。

欧美推荐硫唑嘌呤的目标剂量为 $1.5 \sim 2.5$ mg/(kg·d), 我国相关文献数据显示, 低剂量硫唑嘌呤 [1.3 mg/(kg·d)] 可有效维持疾病缓解^[26]。沙利度胺维持剂量在 $50 \sim 200$ mg/d。生物制剂 (IFX、VDZ、乌司奴单抗等) 可用于维持缓解, 剂量和间隔同诱导期。

总之, 自 1978 年我国第一次提出了溃疡性结肠炎的诊断标准之后, 国内先后发布了 5 个关于溃疡性结肠炎诊断和治疗的共识意见, 每一版的内容都结合了当时国内外的研究进展对上一版共识意见进行了修改和补充。可以发现, 我国溃疡性结肠炎诊断和治疗

共识意见的修改经历了探索、认识、循证的过程,2023年引入了专业循证医学团队,采用了牛津循证医学中心证据分级的方法,对每一条指南的推荐意见进行了文献的评价和论证,同时也结合了临床实践的具体情况和专家意见,以及针对患者的考量,可以说这一次的指南将我国溃疡性结肠炎诊治的认知提升到了一个新的高度。当然,我们也要看到不足之处,如我国原始创新的数据较少、一些临床实践具体操作的细节在指南中未能详细描述、一些在国外已经上市的新药在指南未能提及等等,但我们相信,只要不断努力、不断积累,一定会在提高我国溃疡性结肠炎诊治水平的同时,让溃疡性结肠炎诊治指南的内容更加完善。

参 考 文 献

- [1] Yang H, Zhou R, Bai X, et al. Trend and geographic variation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in regions across China: a nationwide employee study between 2013 and 2016 [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:900251.
- [2] 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]. *中华消化杂志*, 2024, 44:73-99.
- [3] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38:18.
- [4] Sun Y, Zhang Z, Zheng CQ, et al. Mucosal lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with ulcerative colitis: a review[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27:2963-2978.
- [5] Zhou R, Sun X, Guo M, et al. A shortened diagnostic interval and its associated clinical factors and related outcomes in inflammatory bowel disease patients from a cohort study in China[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17:387-398.
- [6] Lin LL, Lin GF, Luo Q, et al. The incidence and relative risk of PD-1/PD-L1 inhibitors-related colitis in non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77:105975.
- [7] Allocca M, Furfaro F, Fiorino G, et al. Point-of-care ultrasound in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15:143-151.
- [8] Christian M, Giovanni M, Torsten K, et al. Ultrasonography in inflammatory bowel disease - So far we are? [J]. *United European Gastroenterol J*, 2022, 10:225-232.
- [9] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13: 144-164.
- [10] Zhang M, Zhang H, Zhu Q, et al. Bowel ultrasound enhances predictive value based on clinical indicators: a scoring system for moderate-to-severe endoscopic activities in patients with ulcerative colitis[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14:17562848211030050.
- [11] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114:384-413.
- [12] Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156:748-764.
- [13] Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106:601-616.
- [14] Pineton de Chambrun G, Blanc P, Peyrin-Biroulet L. Current evidence supporting mucosal healing and deep remission as important treatment goals for inflammatory bowel disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10:915-927.
- [15] Guo M, Ruan G, Ding X, et al. The influence of sleep factors and dietary habits on the disease pattern of ulcerative colitis patients with long and short disease courses - a multicentre cross-sectional analysis[J]. *Ann Med*, 2024, 56:2313685.
- [16] Su J, Li M, He L, et al. Comparison of the efficacy and safety of Adalimumab (Humira) and the Adalimumab Biosimilar Candidate (HS016) in chinese patients with active ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel, phase III clinical trial[J]. *BioDrugs*, 2020, 34:381-393.
- [17] Yu C, Zhang F, Ding Y, et al. A randomized, double-blind phase III study to demonstrate the clinical similarity of biosimilar SCT630 to reference adalimumab in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112:109248.
- [18] Liu Y, Liu S, Liu L, et al. Fine comparison of the efficacy and safety between GB242 and Infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a phase III study[J]. *Rheumatol Ther*, 2022, 9:175-189.
- [19] Ye H, Liu S, Xu J, et al. Efficacy and safety of CMAB008 compared with innovator Infliximab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis receiving concomitant Methotrexate: a randomized, double-blind, multi-center, phase III non-inferiority study[J]. *Rheumatol Ther*, 2023, 10:757-773.
- [20] Rivière P, Li Wai Suen C, Chaparro M, et al. Acute severe ulcerative colitis management: unanswered questions and latest insights[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9:251-262.
- [21] Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8:443-468.
- [22] 杨红, 冉志华, 刘玉兰, 等. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37:14.
- [23] Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15:879-913.
- [24] 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[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128:1805-1811.
- [25] Narula N, Marshall JK, Colombel JF, et al. Systematic review and meta-analysis: Infliximab or Cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111:477-491.
- [26] Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 613-619.

(收稿:2024-06-18)