

世界胃肠组织全球指南

炎症性肠病： 全球观点

杜颖 译 戴宁 审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科（310016）

2009年6月



评阅组

Dr. Charles N. Bernstein (主席, 加拿大)

Prof. Michael Fried (瑞士)

Drs. J.H. Krabshuis (法国)

Prof. Henry Cohen (乌拉圭)

Prof. R. Eliakim (以色列)

Prof. Suleiman Fedail (苏丹)

Dr. Richard Gearry (新西兰)

Prof. K.L. Goh (马来西亚)

Prof. Saheed Hamid (巴基斯坦)

Dr. Aamir Ghafor Khan (巴基斯坦)

Drs. A.W. LeMair (荷兰)

Prof. P. Malfertheiner (德国)

Prof. Qin Ouyang (中国)

Prof. J.-F. Rey (法国)

Dr. Ajit Sood (印度)

Prof. Flavio Steinwurz (巴西)

Dr. Ole Ø. Thomsen (丹麦)

Dr. Alan Thomson (加拿大)

Dr. Gillian Watermeyer (南非)

内容

1 介绍

2	成年 IBD 患者的诊断
3	评估
4	IBD 的处理

1 介绍

炎症性肠病(IBD)代表了一组特发性的慢性肠道炎症。它所涵盖的两个主要疾病是克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)，两者的临床及病理特征存在重叠性和差异性。

对 IBD 发病机制的了解尚不完全。遗传和环境因素，如肠道细菌的改变和肠道通透性的增加在肠道免疫失调中发挥了作用，导致了胃肠道的损伤。

全球发病率和东西方差异

UC 的发病率:

- 在西方国家，从第二次世界大战起一直上升，目前开始趋于平稳
- 在东欧、亚洲和发展中国家，在过去低发病率的地区已上升

CD 发病率:

- 在亚洲和南美 < 1 /100,000 人 (但是可能正在上升)
- 在南欧和南非 1-3 /100,000 人
- 在新西兰和澳大利亚 16 /100,000 人，在加拿大 14 /100,000 人
- 在美国 7/100,000 人 (仅仅基于来源于明尼苏达，Olmsted 县的数据)
- CD 的患病率看起来城市高于郊区，较高社会和经济阶层的患病率也较高。大多数研究显示发病率的增加大多首先在较高社会阶层中开始，而随着时间的推移，疾病变得越来越普遍。

如果个人在青少年之前移民到发达国家，那些最初属于低发病率人群的人们 IBD 发病率更高。这种情况在出生于高发病率国家家庭的第一代中特别明显。

- 一种有关发达国家和发展中国家发病率差异的假说是“卫生假说”，它提出在儿童时期较少暴露于感染和不卫生环境的个体丧失了潜在的“有益”或促进调节性 T 淋巴细胞生长的微生物，或者他们因为没有接触有害微生物而未生成一个足够完善的免疫系统。这些个体与较高的慢性免疫系统疾病，包括 IBD 的发病率相关。
- 在发达国家，UC 首先出现，CD 紧随其后。在过去的 20 年中，CD 总体发病率超过了 UC。在发生 IBD 的发展中国家，典型地 UC 比 CD 更常见。比如在印度，UC/CD 的比率有报道为 8 : 1 (过去是 10 : 1)。
- CD 发病高峰年龄是 30 多岁，随着年龄的增长发病率下降。UC 的发病率在 30 多岁和 70 多岁之间比较稳定。

- 在亚洲（特别是在东亚），IBD 的发病率和患病率呈持续增长的趋势。这种情况发生于发展中国家，而日本作为一个社会经济发达的国家，也可以看到这种趋势。
- 在年轻儿童中患 CD 的女性多于男性，在过去十年中男性发病率高于女性，随着时间的推移，我们可能看到在性别分布中的平衡。但是，UC 中的性别比已经平衡。

东西方 IBD 表现特征的差异

CD 与 UC 显著不同，CD 疾病累及结肠近端，有肛周病变，瘻管，组织学肉芽肿，累及全层，而 UC 局限于粘膜。在 CD 中，50% 的患者有明显的肉芽肿，25% 的患者有瘻管。值得注意的是在全球完全不同的地区，如北美、南美、欧洲、澳大利亚和新西兰，CD 和 UC 的临床表现比较相似。

但是，不同地区之间仍然存在差异。比如在巴基斯坦，UC 和 CD 的肠外病变比西方报道要少得多（在西方，如果包括关节痛，25% 的患者有肠外表现）。在巴基斯坦，极少患者有肛周病变或瘻管。

比如在印度，出现 CD 症状的年龄比西方国家晚十年，结肠累及更普遍，而瘻管形成更少见。

2 成年 IBD 患者的诊断

IBD 的诊断要求完整的体格检查和病史回顾。多种检查，包括血化验、粪便化验、内镜、活检和影像学检查帮助排除其他病因，并确定诊断。

临床病史

- 询问症状—腹泻（血，粘液），腹痛，呕吐，体重减轻，肠外表现，瘻管，肛周病变（在 CD 中），发热。
- 询问在过去任何时间是否发生过这些症状（既往可能有未诊断的疾病发作，这种情况并不少见）。
- 目前症状的持续时间，夜间惊醒，耽误工作或日常的社会活动。
- 询问可能的肠外表现—包括，但不仅仅局限于，关节炎、炎症性眼病、皮肤疾病、骨质疏松和骨折、静脉血栓栓塞性疾病。
- 确认是否存在情感障碍。
- 最近和过去的医疗问题—肠道感染。
- 结核病史和已知的结核接触。
- 旅行史。
- 用药史—抗生素和非甾体类抗炎药(NSAIDs)。
- 家族史 (IBD, 乳糜泻, 结直肠癌)。
- 吸烟。

症状

IBD 是一种慢性、反复发作的疾病。症状在发作时可从轻度到重度，在缓解期可能消失或减轻。总体而言，症状取决于累及肠道的节段。

与胃肠道炎症损伤相关的症状：

- 腹泻
 - 大便可能有粘液或血
 - 夜间腹泻
 - 排便失禁
- 便秘
 - 可以是局限于直肠的 UC（直肠炎）的主要症状
 - 顽固性便秘和肛门排气停止见于肠梗阻的病例
- 伴随排便的疼痛或直肠出血
- 严重的排便紧迫感
- 里急后重
- 腹部痉挛和疼痛
 - CD 患者常位于右下腹或脐周，中重度 UC 患者位于左下腹
- 可能发生恶心和呕吐，但在 CD 中比 UC 常见

在一些病例中与 UC 和 CD 相关的全身症状：

- 发热
- 纳差
- 体重减轻
- 疲劳
- 夜汗
- 生长迟缓
- 原发闭经

并发症

肠道并发症包括：

- 出血：大出血源于 UC 溃疡。CD 中出血较少见。CD 患者大出血源于回肠溃疡的比结肠炎常见。
 - 5–10%的 CD 患者在胃或十二指肠中有溃疡。
 - 近端小肠累及更多发生于儿童中。
- 肠穿孔。
- CD 中腹内脓肿。
- 狭窄和梗阻（肠道狭窄可能源于急性炎症或水肿，或源于慢性纤维化）：
 - CD 中的狭窄通常是炎症性的
 - 炎性狭窄可经药物治疗缓解。
 - 瘢痕狭窄（固定的或纤维化的）可能需要内镜或手术介入缓解梗阻。
 - UC 中的结肠狭窄除非证实为其他疾病，否则被认为是恶性的。
- 瘻管和肛周病变：
 - CD 的特征：
 - 对积极的药物治疗无反应或者发生脓肿的病例需要手术介入。

- 复发的风险高。
- 如果无可用的药物，一些单纯性的瘘管可进行手术。
- 泌尿系瘘或阴道瘘管并不少见，可导致气尿、粪尿或阴道排气。这可能造成尿路感染或生殖系统炎症。
- 中毒性巨结肠：
 - 相对少见的、威胁生命的结肠炎并发症（以腹部平片上结肠扩张为特征），需要积极的药物治疗，而且如果 24 小时内对治疗无反应（UC 比 CD 更常见），需要急诊手术介入。
- 恶性肿瘤：
 - 在诊断 UC 8 年后结肠癌的风险显著增加，如果 CD 患者累及大部分结肠，也存在类似的风险。结肠癌风险的增加与病程、早年发病以及散发性结肠癌家族史有关。
 - UC 伴原发性硬化性胆管炎 (PSC) 与胆管癌和结直肠肿瘤的风险增加相关。PSC 在克罗恩病中也增加，虽然在 UC 中更常见。
 - 在小肠 CD 患者中，小肠腺癌的风险增加，但是罕见。

肠外并发症：

- IBD 患者中 25% 存在肠外并发症，虽然 15-20% 有关节痛，而其余患者仅有其他器官系统的炎症性疾病。一些并发症的发生早于 IBD 的诊断，而且一些并发症的病程可能独立于 IBD（即使在 UC 中行结肠切除术也无法影响强直性脊柱炎或原发性硬化性胆管炎的病程，虽然很多患者关节痛的活动与肠病的活动平行）。
- 可能包括：
 - 关节炎，最常见的并发症。
 - 其他肠外并发症包括强直性脊柱炎，坏疽性脓皮病，结节性红斑，虹膜炎，葡萄膜炎，巩膜外层炎和原发性硬化性胆管炎。
 - 患者可能有多种肠外并发症。
 - 骨质疏松、静脉血栓栓塞、缺血性坏死和缺血性动脉事件在 IBD 患者中比普通人群中更常见。
 - 情感障碍如焦虑和抑郁在 IBD 中增加。
 - 最常见的肝脏疾病可能是非酒精性脂肪肝 (NAFLD)。
 - CD 可并发肾结石和胆囊结石

体格检查：

- 一般情况：
 - 整体情况
 - 面色苍白
 - 恶病质
 - 杵状指
 - 营养状态
 - 脉搏和血压
 - 体温
 - 体重和身高
- 腹部体检：

- 肿块
- 膨隆
- 压痛、反跳痛、肌卫
- 肠鸣音改变（梗阻）
- 肝肿大
- 手术疤痕
- 肛周：
 - 皮赘
 - 肛裂
 - 瘻管
 - 脓肿
 - 肛门指检（评估肛管狭窄、直肠肿块）
- 口、眼、皮肤和关节的肠外检查：
 - 阿弗他溃疡
 - 关节病
 - 葡萄膜炎, 巩膜外层炎
 - 结节性红斑
 - 坏疽性脓皮病
 - Sweet's 综合征 (急性嗜中性粒细胞性皮肤病)
 - 原发性硬化性胆管炎（慢性肝脏疾病的表现）
 - 代谢性骨病

实验室检查

- 粪便化验：
 - 粪便常规和培养，排除细菌、病毒或寄生虫引起的腹泻。
 - 艰难梭状芽孢杆菌(即使在之前未使用抗生素时也应该考虑)。
 - 如果患者无便中带血病史，检查粪便隐血或白细胞可以增强下消化道内镜检查的指征。而在有内镜使用的地方，很少进行这些检查。
 - 巨细胞病毒（CMV：在接受免疫抑制治疗或慢性激素治疗的患者中）。
 - 钙卫蛋白，乳铁蛋白， α_1 -抗胰蛋白酶*

*注：这些检查在发展中国家不太可能使用，但是在结肠镜检查受限的更发达的国家中可能使用。这些检查可用于有效地筛选不可能有肠道炎症的患者。它们也可被用于已确诊患者的随访，以发现疾病复发的报警症状。将它们列出的关键原因是它们可排除肠道炎症，而非作为一个阳性诊断试验。

- 血化验：
 - 全血细胞计数 (CBC)。
 - 血沉，C 反应蛋白和血清类粘蛋白;指标水平与炎症和疾病的活动非完全相关。
 - 电解质和白蛋白，铁蛋白（可能提示吸收或丢失性疾病），钙，镁、维生素B₁₂。
 - 血清铁蛋白在活动的 IBD 中可以升高，但在严重缺铁的情况下可能在正常范围内。也可以检测转铁蛋白饱和度用于评估贫血。如果可及的话，

最好的检查是可溶性转铁蛋白受体(sTfR)检查，虽然它很昂贵（而且也包含了一个急性时相蛋白）。

- 血清维生素B₁₂的下降—可能提示吸收不良。
- 肝酶和功能检查—国际标准比值(INR)，胆红素，白蛋白。
- 人免疫缺陷病毒 (HIV)。
- 对未分型的 IBD，检测核周型抗中性粒细胞胞质抗体(p-ANCA) 和抗酿酒酵母菌抗体(ASCA)
 - p-ANCA 抗体阳性和 ASCA 检查阴性提示 UC。
 - p-ANCA 抗体阴性和 ASCA 检查阳性提示 CD。
 - 这些检查作为筛选试验是不必要的，特别是如果准备进行内镜或影像学检查以做出更明确的诊断时。p-ANCA 可能在克罗恩结肠炎中阳性，因此，除非是未分型结肠炎，否则其无法鉴别 CD 和 UC。ASCA 对 CD 更特异。
- 应该进行乳糜泻抗体检查，除非临床表现为明显的非乳糜泻特征，如瘘管、肛周疾病和便中带血。
- 排除肠结核（在高预测概率的地区）：
 - 结核菌素纯蛋白衍生物（PPD）皮试（在一些国家，如巴西，超过 10mm 时被认为 PPD 阳性；在美国，超过 5mm 时被认为 PPD 阳性）。
 - 血清 PPD 抗体检测。
 - 干扰素- γ 检查 (QuantiFERON-TB, T-SPOT, TB 检查)。

影像和内镜检查：

- 腹部平片：
 - 可以确定是否存在结肠炎，在某些病例中可以确定范围。
 - 用于怀疑肠梗阻或穿孔时。
 - 排除中毒性巨结肠。
- 钡灌肠双重造影或小肠钡剂造影：
 - 在严重病例中不特别推荐。
 - 小肠钡剂造影仍被普遍用于评估至远端小肠的胃肠道。
 - 在无内镜，或结肠镜检不完整或描述狭窄的长度时，钡灌肠是有帮助的。
- 乙状结肠镜，结肠镜：
 - 检查溃疡、炎症、出血和狭窄。
 - 结肠和末端回肠多点活检。
 - 在严重或爆发性病例中结肠镜检范围可能有限，原因是穿孔的风险增加。
 - 在对常规治疗无反应时，这些检查可用于评估 CMV 感染（如果患者正在接受长期免疫抑制药物治疗）或艰难梭状芽孢杆菌感染（如果粪便检查不确定）。
 - 在患 UC 或 CD 结肠炎 8 年后有结肠镜筛选监测不典型增生的指征。
- 上消化道内镜：
 - 在有上消化道症状的患者中（恶心，呕吐，上腹痛）。因为儿童 CD 患者中上消化道病变更常见，上消化道内镜在儿童中更常规。

- 断层影像检查：计算机断层扫描 (CT), B 超, 核磁共振 (MRI; 包括 CT 小肠镜和 MRI 小肠镜)。
 - 有助于决定疾病的范围和严重性, 以及在 CD 中评估穿孔并发症。更倾向于使用 B 超和 MRI, 因为通常患者较年轻, 可能需要反复地进行影像学检查。
- 在怀疑 CD 和其他检查阴性的患者中胶囊内镜可能有帮助。
- 推进式小肠镜, 双气囊小肠镜:
 - 当强烈怀疑小肠病变而其他检查均阴性时用于评估小肠病变。
 - 可能是一种到达小肠狭窄处进行气囊扩张的有效方法。
- 如果有胆汁淤积的证据, 进行核磁共振胰胆管造影 (MRCP) 或内镜下逆行性胆胰管造影 (ERCP)。
- 选择病例用双能量 X 光吸收计量仪 (DEXA) 衡量骨密度。
- 胸片排除肺部结核, 也用于在穿孔病例中寻找膈下游离气体。

注: 尽可能少地进行传统放射检查很重要, 因为存在放射诱导恶性肿瘤的潜在风险。

级联化流程: IBD 的诊断

级联化流程 1: 诊断选择, 基于可及的资源

有限的可及资源:

1. 体检。
2. 粪便化验寻找感染, 隐血, 粪便白细胞。
3. CBC, 血清白蛋白。
4. 在高危人群中检查 HIV 和 TB。
5. 如果可及, 行可曲性乙状结肠镜或结肠镜检。
6. 如果内镜检查不可及而钡餐检查可及, 那么进行小肠钡剂造影和钡灌肠。

如果资源可及:

1. 体检。
2. 粪便检查感染。
3. 粪便隐血、白细胞 (如果内镜可及, 那么不必需)。
4. CBC, 血清白蛋白、铁蛋白和 C 反应蛋白 (CRP)。
5. 在高危人群中检查 HIV 和 TB。
6. 如果可及, 行可弯曲乙状结肠镜或结肠镜检。
7. 如果内镜不可及而钡餐检查可及, 那么进行小肠钡剂造影和钡灌肠。
8. 腹部 B 超。
9. 腹部 CT 扫描。

如果更广泛的资源可及：

1. 体检。
2. 粪便检查感染。
3. CBC, 血清白蛋白, 血清铁蛋白和 CRP。
4. 在高危人群中 HIV 和 TB 检查。
5. 结肠镜。
6. 腹部 B 超。
7. 因为无放射性, 腹部 MRI 优于腹部 CT。
8. 在高 TB 患病率地区, 下消化道内镜检查时 TB 培养是必要的。
9. 如果无法明确小肠病变, 那么进行小肠钡剂造影。
10. 如果怀疑结肠瘘管而断层影像学扫描无法明确或结肠镜检不完整, 则进行钡灌肠。
11. 如果克罗恩病的诊断仍然不明确, 进行胶囊内镜检查。

3 评估

诊断标准：

表 1 溃疡性结肠炎(UC) 和克罗恩病 (CD)的诊断

诊断	UC	CD
疑诊	存在典型的临床表现—需要进一步检查	
拟诊	临床表现+阳性的影像学或内镜表现	
排除:	<ul style="list-style-type: none"> • 慢性血吸虫病 • 阿米巴病 • 肠道结核 (TB) • 缺血性结肠炎 • 放射性结肠炎 • 结肠 CD 	<ul style="list-style-type: none"> • 慢性肠道感染 (小肠结核, 阿米巴病, 耶尔森氏菌) • 性病性淋巴肉芽肿 • 放线菌病 • 肠淋巴瘤 • 慢性憩室炎 • 缺血性结肠炎 • 白塞氏病 • UC • NSAID 肠病
确诊	拟诊 + 排除其他病因 + 切除标本典型的组织学表现。在结核患病率高的地区: 结核培养阴性 (肠活检或切除肠段)	

表 2 世界卫生组织克罗恩病诊断标准

标准	临床	影像	内镜	活检	切除标本
非连续的或节段性病灶		+	+		+
铺路石样改变或纵行溃疡		+	+		+
透壁炎症	+	+		+	+
非干酪性肉芽肿				+	+
裂隙或瘘管	+	+			+
肛周病变	+				

表 3 溃疡性结肠炎疾病活动度 (摘自 Truelove 和 Witts, *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:1-23)

	轻	中	重
血便/天	< 4	4 或更多	≥ 6 和
脉搏	< 90 bpm	≤ 90 bpm	> 90 bpm 或
体温	< 37.5 °C	≤ 37.8 °C	> 37.8 °C 或
血红蛋白	> 11.5 g/dL	≥ 10.5 g/dL	< 10.5 g/dL 或
ESR	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h 或
或CRP	正常	≤ 30 mg/L	> 30 mg/L

CRP, C-反应蛋白; ESR, 血沉

表 4 溃疡性结肠炎 Sutherland 疾病活动指数 (要求乙状结肠或结肠镜检)。(来源: Sutherland et al., *Gastroenterology* 1987;92:1894-8)

评分	0	1	2	3
大便频率	正常	1-2 ×/天 > 正常	3-4 ×/天 > 正常	5 ×/天 > 正常
直肠出血	无	血丝	明显	大多数是血
粘膜表现	正常	轻度脆性增加	中度脆性增加	渗出, 自发性出血
医生评估	正常	轻度	中度	重度

总疾病活动评分 (= 各项评分之和): 2 = 缓解; 3-5 = 轻度; 6-10 = 中度活动; 11-12 = 重度.

表 5 简化 Harvey-Bradshaw 克罗恩病活动指数 (Lancet 1980;i:514)

评分	0	1	2	3	4
一般情况	好	较差	差	很差	极差
腹痛	无	轻	中	重	
腹泻	每天每次水样便 1 分				
腹部包块	无	可疑	明确	明确伴压痛	
并发症	每项 1 分: 关节痛, 葡萄膜炎, 结节性红斑, 坏疽性脓皮病, 阿弗他溃疡, 肛裂, 新瘻管或脓肿				

总疾病活动评分 (= 各项评分之和): ≤ 4 = 缓解; $5-8$ = 中度活动; ≥ 9 = 重度活动。

UC 和 CD 鉴别诊断

表 6 溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD) 鉴别要点

	UC 的典型特征	CD 的典型特征
临床表现	经常的少量腹泻伴便急 血性腹泻为主	腹泻伴腹痛和营养不良 口腔炎 腹部肿块 肛周病变
内镜和影像检查	弥漫的浅表结肠炎症 累及直肠, 但可以是斑片状的 浅表糜烂和溃疡 自发出血	非连续性的透壁非对称性病变 主要累及回肠和右半结肠 鹅卵石样表现 纵行溃疡 深裂隙
组织学	粘膜或粘膜下层弥漫炎症 隐窝结构异常	肉芽肿性炎 可见裂隙或阿弗他溃疡, 通常为透壁炎症
血清标记物	抗中性粒细胞胞质抗体	抗酿酒酵母菌抗体

诊断考虑:

- 如果缺乏特征性的临床、影像学、内镜或组织病理学改变, 在患者第一次发病后应该随访 3-6 月。
- 对鉴别 CD 和肠结核有困难的患者, 先治疗结核然后观察治疗效果。
- 结肠镜发现弥漫的炎症改变而粪便培养阴性不足以做出 UC 的诊断。诊断 UC 要求长期的慢性炎症改变 (如, 6 个月, 无其他诊断出现) 和组织学慢性炎症征象。
- 对于长期 UC 和 CD 结肠炎的患者应该监测结肠癌。

鉴别诊断

表 7 溃疡性结肠炎和克罗恩病的主要鉴别诊断

	UC	CD
主要鉴别诊断	急性自限性结肠炎 (ASLC) 阿米巴结肠炎 血吸虫病 CD 结肠癌 IBS (如果有炎性改变, 则不是 IBS) 肠结核 NSAID 肠病	肠 TB 白塞氏病 UC NSAID 肠病 IBS 乳糜泻
其他鉴别诊断	感染性结肠炎, 缺血性结肠炎, 放射性结肠炎, Henoch–Schönlein 紫癜, 胶原性或淋巴细胞性结肠炎, 白塞氏病, HIV 并发结肠炎	缺血性结肠炎, 显微镜性结肠炎, 放射性结肠炎, 改道性结肠炎, 慢性憩室炎, 药物诱导性肠病 (如, NSAID), 嗜酸粒细胞性肠炎, 肠道淋巴瘤和结肠癌

CD, 克罗恩病; HIV, 人免疫缺陷病毒; IBS, 肠易激综合征; NSAID, 非甾体类消炎药; TB, 结核; UC, 溃疡性结肠炎.

IBD 和肠结核

- 在 IBD 诊断之前必须排除肠结核。
- 副结核分枝杆菌和 IBD 之间的因果联系尚未被证实。
- 在高危险人群或地区, 如果无法排除结核, 可行试验性抗结核治疗, 不用激素。
- 结核症状的顺序: 发热, 腹痛, 腹泻; CD 症状的顺序: 腹痛, 腹泻和发热 (经常无发热)。
- 在结核和 CD 的鉴别诊断中, 结核有连续的病程, 而 CD 的病程是缓解和复发交替。
- 结核患者可能出现腹水和肝脾肿大, 但两者在 CD 中都不常见。

表 8 鉴别结核和克罗恩病

特征	TB	CD
临床表现	既往 TB 史或现症 TB	瘘管
	TB 接触史阳性	肠壁脓肿
	较少瘘管、腹部脓肿或肛周累及 异常胸片(非普遍的)	肛门和直肠周围病变 血便 肠穿孔 肠切除后复发
内镜	浅表的，不规则的横行溃疡，无主要的节段性分布	可能与 TB 的表现类似
	假息肉	在肠 TB 中较少见的 TB 特征（CD 中多见）：
	盲肠 > 回肠	— 纵行溃疡
	累及 ICV(张口状)	— 鹅卵石样改变 — 阿弗他溃疡 — 回肠 > 盲肠 — ICV 可能狭窄或溃疡形成
组织病理学	大的，密集的，融合的肉芽肿	可能在 50% 中发现非干酪样肉芽肿/坏死
	粘膜下肉芽肿	
	干酪样坏死和粘膜下狭窄	
	肠壁和肠系膜淋巴结干酪样改变	
	抗酸杆菌阳性	
	不均匀的粘膜下炎症	
特定的检查	带状上皮样组织细胞覆盖的溃疡	
	使用 TB 特异引物进行 TB DNA 分析	
	TB 培养	
	结核菌素 PPD 皮试	
	血清 PPD 抗体检测	
	IFN- γ 检测	
	胸片检查肺部 TB	
ASCA 和 p-ANCA 在鉴别两种疾病时无意义		
断层影像学	盲肠 > 回肠	回肠 > 盲肠
	不对称增厚	对称增厚
	腹水	脂肪包绕常见

特征	TB	CD
	小的盲肠周围结节	肠系膜淋巴结 3–8 mm
	肠系膜淋巴结 > 1 cm 伴钙化和中心密度减弱	增大的肠系膜血管束—“梳子征”
	脂肪包绕不常见	

ASCA, 抗酿酒酵母菌抗体; CD, 克罗恩病; CXR, 胸片; ICV, 回盲瓣; IFN- γ , 干扰素-gamma; p-ANCA, 核周型抗中性粒细胞胞质抗体; PPD, 纯蛋白衍生物; TB, 结核。

4 IBD 处理

介绍

向患者提供对疾病的解释和个人信息很重要。鼓励患者积极地参与决策。

IBD 处理通常需要长期联合药物治疗以控制疾病。医生应该清楚药物可能的相互作用和副作用。通常，患者会需要手术，所以要求外科和内科医生紧密合作优化患者治疗。

IBD 处理应该基于:

- UC vs. CD (虽然这对早期治疗不那么重要)
- 疾病部位和表现型
- 严重性
- 并发症
- 个体症状的反应
- 对介入药物的耐受性
- 患者对诊断和治疗选择的可及性
- 既往病程和持续时间，在 1 年内复发的次数

治疗的目标是:

- 改善和维持患者良好的一般状况（从患者的角度优化生活质量）
- 治疗急性疾病：
 - 消除症状，并最小化副作用和长期的不良反应
 - 减轻肠道炎症，如果可能的话，修复粘膜
- 维持无激素的缓解（减少复发的频率和严重程度以及激素依赖）
- 预防并发症、住院和手术
- 保持良好的营养状态

膳食和生活方式的考虑:

- 有关膳食对 UC/CD 中炎症活动性的影响所知不多，但是改变膳食可能帮助减轻症状：

- 在疾病活动增强时，减少纤维量是合理的。可以维持使用奶制品，除非无法耐受。
- 低渣膳食可能减少排便的频率。
- 在溃疡性结肠炎中（疾病局限于直肠，便秘的问题比腹泻更严重），有使用高渣膳食的指征。
- 有限的数据提示减少膳食中可酵解寡糖、双糖、单糖和多元醇可以减轻 IBD 症状。
- 膳食或生活方式的改变可能减轻 CD 的炎症：
 - 流质、预消化配方、或禁食（NPO 状态）可能减轻梗阻的症状。特别在儿童中，专门的肠内营养可以减轻炎症性疾病。
 - 戒烟在病程方面对 CD 患者有益，在整体健康状况的角度对 UC 患者有益（戒烟与 UC 的发作有关）。
- 缓解压力和更好的压力管理可能改善症状或患者对疾病的处理。心理健康工作者的帮助可能有用，需要关注合并的精神疾病。

药物在 IBD 处理中的应用

- 氨基水杨酸类—抗炎药
 - 包括：
 - 5-氨基水杨酸 (5-ASA), 美沙拉嗪
 - 在美国和西欧可以买到的口服制剂：柳氮磺胺吡啶，美沙拉嗪，奥沙拉嗪，巴柳氮；直肠给药制剂：美沙拉嗪灌肠剂（液体或泡沫）和栓剂。
 - 可用于治疗结肠炎的发作和维持缓解。
 - 氨基水杨酸类治疗缓解期 UC：
 - 5-ASA 口服或直肠给药
 - 5-ASA 口服和局部给药联合疗法
 - 直肠给 5-ASA 比直肠给激素优越
 - 柳氮磺胺吡啶主要在累及结肠的 CD 中有效。
 - 接受柳氮磺胺吡啶治疗的患者应该服用叶酸。
 - 使用足够的剂量很重要：活动期 2.0–4.8 g/天，维持治疗 ≥ 2 g/天。
- 糖皮质激素：
 - 通常显著抑制炎症和快速缓解症状。
 - 在 IBD 急性发作期且对足够剂量的 5-ASA 无反应时有使用指征。
 - 在维持缓解中没有作用。
 - 副作用限制了（长期）使用。
 - 给药途径取决于疾病的部位和严重程度：
 - 经静脉（甲强龙，氢化可的松）。
 - 口服（泼尼松，泼尼松龙，布地奈德，地塞米松）。
 - 经直肠（灌肠剂，泡沫制剂，栓剂）。
- 免疫调节剂：
 - 包括：
 - 硫嘌呤：在 UC 或 CD 中 6-巯嘌呤(6-MP) 和硫唑嘌呤 (AZA)。
 - Calcineurin 抑制剂: 在 UC 中环孢素 A (CSA)或在 CD 中他克莫司。

- 在 CD 和 UC 中甲氨蝶呤(MTX) (虽然在 UC 中的使用无证据支持, 但是临床经验提示它值得一试—MTX 是一个并不昂贵的药物, 可能在没有抗肿瘤坏死因子的国家中得到)。
- 硫嘌呤和 MTX 的起效相对较慢 — 可能需要治疗开始后 2-3 月, 但是 CSA 起效快 (<1 周)。
- 对急性发作不适用 (除了 CSA 可用于急性重症 UC)。
- 用于或有助于:
 - 减轻或消除 IBD 中的糖皮质激素依赖。
 - 选择氨基水杨酸类和糖皮质激素无效或仅部分有效的 IBD 患者。
 - 在氨基水杨酸无效时维持 CD 和 UC 的缓解
 - 瘻管的首选疗法。
 - 在激素治疗之后作为 CD 复发的备选疗法。
 - 对于激素依赖患者, 维持缓解并撤激素。
 - 在开始使用 AZA 或 6-MP 之前, 检测硫嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 表型水平 (酶水平) 或基因型水平可以帮助指导剂量。如果酶水平很低, 那么使用这些药物的风险可能很高。当无法进行这项检测时, 需要在 2 周、4 周以及之后的每 4 周查 CBC。即使可以进行这项检测, 依然需每月复查 CBC。
- Calcineurin 抑制剂留作特殊情况使用:
 - CSA 的使用几乎专门局限于急性重症结肠炎。
 - 他克莫司的使用几乎专门局限于其他已证实的治疗失败的 CD 中。
 - 在 6 月内停用 calcineurin 抑制剂以限制肾毒性, 所以如果考虑使用 CSA, 也需要考虑替代的免疫抑制剂如 AZA, 6-MP, 或 MTX。
 - 在 CSA 治疗后 12 月结肠切除率高。
 - 在静脉使用 CSA 后, 如果有效可换作口服治疗, 或加用 6-MP, AZA, 或 MTX。
- 抗肿瘤坏死因子 (anti-TNF) 制剂(但不是“一线”治疗):
 - 英夫利昔单抗(Infliximab), adalimumab, 和 certolizumab 被美国食品和药品管理局 (FDA) 批准用于治疗对标准药物无足够反应的中重度 CD。
 - 英夫利昔单抗(IFX) 在激素难治性重度 UC 中用作挽救治疗。
 - 潜伏结核和乙型肝炎重新激活的风险增加, 而结核和乙肝在发展中国家的很多地区流行。
 - 静脉 IFX 治疗的效果持续大约 8 周; 规则且有计划的剂量给药比间断给药有更高的缓解率。当治疗反应欠佳时, 可以将剂量从 5 mg/kg 增加至 10 mg/kg, 或者缩短给药间隔。Adalimumab 和 certolizumab 分别每 2 周和 4 周皮下注射一次。对于 adalimumab 而言, 如果疗效欠佳, 可以增多至每周给药 1 次。
 - 同时使用其他免疫抑制治疗的价值有争议, 因为 SONIC 和 COMMIT 研究的结果矛盾。在资源贫乏的地区, 规则且有计划的维持治疗通常是一个遥不可及的梦, 而间断治疗是目前唯一的选择 (伴固有的免疫原性问题)。如果可能, 应该协同使用 AZA, 它可以减少免疫原性并增强疗效 (如 SONIC 研究提示)。
 - 基于检验效能足够的随机对照研究, 英夫利昔单抗是对瘻管唯一证实有效的疗法。

- 淋巴瘤的风险很低，但这是一个值得关注的问题。其他肿瘤可能增加。
- 轻微和严重感染的风险也需要关注。
- 如一个 anti-TNF 治疗失败或患者不耐受，第二个 anti-TNF 可能有效。
- 抗生素：
 - 甲硝唑和环丙沙星是 CD 中最常用的抗生素。
 - 用于 CD 并发症的治疗（肛周病变，瘘管，炎性肿块，狭窄情况下细菌过度增长）。
 - 尚无随机对照研究证实甲硝唑和/或环丙沙星在会阴瘘管治疗中的疗效，但它们是典型的一线疗法。
 - 艰难梭状芽孢杆菌相关疾病(CDAD)的风险增加，表现为腹泻性疾病发作的患者应该检测艰难梭状芽孢杆菌和其他粪便病原体。
 - 没有数据显示任何抗生素在 UC 中有疗效，但是它们被用于爆发性结肠炎。
- 益生菌：
 - 肠道菌群的改变可能导致或加重 IBD。
 - 很多患者可能使用益生菌，但没有证据支持它们在 UC 或 CD 中有效。
 - 有一些研究显示 *Escherichia coli* Nissle 1917 的疗效不比 5-ASA 差，但是在这些研究中治疗的反应率低。VSL#3，一种 8 个益生菌的混合物，已在 3 个意大利研究中显示可以减少结肠袋炎的发作（UC 回肠肛门袋术后）。
- 实验性药物(比如):
 - UC: 抗粘连分子，抗细胞因子治疗，抗炎蛋白。
 - CD: 抗粘连分子，抗细胞因子和 T 细胞标记物疗法，肠系膜干细胞。
- 对症治疗和补充剂：
 - 非爆发性结肠炎时，可用止泻药比如洛派丁胺（易蒙停）；如果患者既往行回肠切除可用消胆胺。
 - 止痛药如对乙酰氨基酚，在对乙酰氨基酚疗效不够时甚至可用可待因。
 - 对营养不良或在减少口服摄入期间应补充营养。
 - 对维生素B₁₂ 缺乏患者应给予补充。
 - 如果该地区在一年中大多数时间内没有阳光照射，则应补充维生素 D。
 - 使用激素患者常规补充维生素 D 和钙。
 - 所有患者常规补充多种维生素。
 - 对于慢性缺铁性贫血且不耐受口服补铁的患者，使用肠外铁剂（每周肌肉注射或静脉内铁剂补充）

疾病状态和药物治疗

表 9 疾病状态和药物治疗总结

	远端 UC	广泛 UC	CD
轻度	直肠或口服 5-ASA 直肠 GCS	局部和口服 5-ASA	柳氮磺胺吡啶或其他5-ASA 仅用于结肠疾病 甲硝唑或环丙沙星用于会阴部病变 BUD 用于回肠和/或右半结肠疾病
中度	直肠或口服 5-ASA 直肠 GCS	局部和口服 5-ASA	口服 GCS AZA 或 6-MP MTX Anti-TNF
重度	直肠和口服 5-ASA 口服或静脉 GCS 直肠 GCS	I.v. GCS I.v. CSA 或 I.v. 英夫利昔单抗	口服或 i.v. GCS 皮下 (s.c.) 或 i.m. MTX I.v. 英夫利昔单抗 或 s.c. adalimumab 或 s.c. certolizumab
难治性	口服或 i.v. GCS + AZA 或 6-MP	口服或 i.v. GCS + AZA 或 6-MP 或 英夫利昔单抗 或 CSA	I.v. 英夫利昔单抗 s.c. adalimumab s.c. certolizumab
静止期	口服或直肠 5-ASA 口服 AZA 或 6-MP	口服 5-ASA 口服 AZA 或 6-MP	AZA 或 6-MP 或 MTX
肛周			口服抗生素 AZA 或 6-MP I.v. 英夫利昔单抗

5-ASA, 5-氨基水杨酸; 6-MP, 6-巯嘌呤; AZA, 硫唑嘌呤; BUD, 布地奈德; CSA, 环孢素 A; GCS, 糖皮质激素; i.m., 肌内; i.v., 静脉内; MTX, 甲氨喋呤; s.c., 皮下; TNF, 肿瘤坏死因子。

注: 布地奈德仅用于轻中度回肠和/或近端结肠病变。

手术治疗

IBD 患者可能因手术或药物难治性病变需要住院 — 这至少占 IBD 直接造成费用的一半。

CD 手术治疗

- 如果药物治疗失败，70–75% 的 CD 患者在某个时刻需要手术以缓解症状，或治疗并发症。
- 在 CD 中手术极少能治愈，术后疾病常复发。
- 但是手术可以使一些 CD 患者长期缓解。
- 手术的选择有：
 - 脓肿引流
 - 节段切除
 - 肠道旷置狭窄成形术
 - 回直肠或回结肠吻合
 - 在严重肛周瘘管中行临时改道性回肠造口/结肠造口术

UC 手术治疗

- 25–30% 的 UC 患者如果药物治疗没有完全成功，或出现不典型增生，可能需要手术。
- 在 UC 中行手术切除被认为能治愈疾病。
- 手术的选择有：
 - 临时回肠造口术
 - 全结直肠切除加永久回肠造口术
 - 回肠袋—肛门吻合(IPAA)

手术和药物

- 糖皮质激素：逐渐减少剂量，以预防手术并发症。
 - 糖皮质激素 < 1 月：可在术后突然停药。
 - 糖皮质激素 (≥ 20 mg/天) 持续 1–3 月：术后每周减 5 mg/天。
 - 糖皮质激素持续 3–6 月：每周减 2.5 mg/天。
 - 糖皮质激素持续 > 6 月：剂量在 10 mg/天时缓慢减量 ≤ 1 mg/周。
 - 目的是在术前尽可能最小化激素剂量。术前泼尼松剂量大于 30 mg/天与较差的术后结局相关。
- 硫唑嘌呤：在围手术期无增加的风险。
- 围手术期抗-TNF- α 疗法，使用 英夫利昔单抗, adalimumab, 或 certolizumab.
 - 怀疑对急性重症结肠炎行急诊结肠切除术时风险增加。
 - 在 CD 中无增加的风险。
- 在 CD 术后维持中使用 5-ASA 口服或 6-MP/AZA 减少了复发的频率和严重程度。维持治疗有最好数据支持的是甲硝唑—它不昂贵，可在资源匮乏的环境中考虑使用（虽然它的使用因味觉异常和神经疾病的副作用而受限）。相反的，有关支持 5-ASA 的数据薄弱，而且它更昂贵。
- 强调戒烟的重要性—患者可采取的减少 CD 复发的一个最有效的方法。

IBD 处理级联化流程

级联化流程 2—UC 的处理*

1 级—有限的资源:

1. 在阿米巴流行地区，当诊断资源有限时，给予一个疗程的抗阿米巴治疗。
2. 在结核流行地区，考虑给予 1 个月的抗结核治疗，决定患者的反应。
3. 柳氮磺胺吡啶（最便宜）用于治疗所有轻中度结肠炎和维持缓解。不同的美沙拉嗪制剂可供选用，包括 Asacol 800 mg, Lialda (美国) 或 Mezavant (欧洲) 1200 mg 片剂，和 Pentasa 2 g 胶囊。较大的剂量有助于更好的粘膜附着，而且无磺胺类副作用。
4. 激素灌肠剂用于远端结肠病变。*
5. 口服泼尼松用于治疗中重度疾病（急性重症疾病需要静脉使用激素）。
6. 如果急性重症结肠炎对静脉激素无反应或患者有慢性激素抵抗性或激素依赖性结肠炎，考虑结肠切除术。在急性重症溃疡性结肠炎中需要及时做出手术的决定。在静脉使用激素的第 3 天考虑 Oxford 或 Sweden 结局预测指标。
7. 在难治性疾病中需要积极寻找 CMV。
8. 当无法维持缓解时使用 5-ASA。硫唑嘌呤用于激素依赖者。如果没有硫唑嘌呤或患者不耐受，可以考虑甲氨蝶呤。

* 激素灌肠剂有时可以用当地的资源制作，有时成本会较低。

2 级—如果有资源，那么:

1. 当首次被诊断时，治疗结核和寄生虫病。
2. 柳氮磺胺吡啶可被用于轻中度结肠炎。
3. Asacol 800 mg, Lialda/Mezavant 1200 mg 片剂，和 Pentasa 2 g 胶囊目前可用，并有助于更好的粘膜附着，且无磺胺类副作用。
4. 5-ASA 灌肠剂或栓剂用于远端病变。它们可代替口服 5-ASA 用于远端病变的维持缓解。激素灌肠剂也是一种选择，但是通常并不用于维持治疗。
5. 口服和直肠 5-ASA 联合疗法在活动性远端病变甚或活动性全结肠炎中可能更有效。
6. 如果患者使用 5-ASA 维持缓解失败，那么考虑硫唑嘌呤或 6-MP/AZA；如果硫唑嘌呤失败，考虑甲氨蝶呤。

3 级—如果有更广泛的资源:

1. 在急性重症结肠炎中可以考虑环孢素。
2. 英夫利昔单抗可考虑用于急性重症结肠炎或中重度激素依赖或激素抵抗性结肠炎。

3. 硫唑嘌呤或 6-MP.

* 在中国一些传统中药被认为是有用的治疗贫血的备选药物。但在西方它们并不常被使用。一些推荐的制剂包括天然溶蕈素粉，治疗咽喉疾病的粉末（锡类散），云南白药，或口服方剂如头翁汤；以及一些单一的中药成分，如头翁根，黄连根，黄柏皮，黄芩根和姜黄素。

级联化流程 3—CD 处理*

1 级—有限的资源:

1. 在阿米巴流行地区，当诊断资源有限时，给予一个疗程的抗阿米巴治疗。
2. 在结核流行地区，考虑给予 1 个月的抗结核治疗，决定患者的反应。
3. 柳氮磺胺吡啶（最便宜）用于治疗所有轻中度结肠炎和维持缓解。
4. 激素灌肠剂* 用于远端结肠病变。
5. 对回结肠或结肠病变尝试使用甲硝唑。
6. 口服泼尼松用于中重度疾病。
7. 如果有一小段的小肠病变，考虑手术。
8. 硫唑嘌呤或甲氨蝶呤。
9. 甲硝唑用于术后维持。

* 激素灌肠剂有时可以用当地的资源制作，有时成本会较低。

2 级—如果有资源，那么:

1. 当首次被诊断时，治疗结核和寄生虫病。
2. 柳氮磺胺吡啶可用于轻中度活动性结肠 CD。
3. 布地奈德可用于轻度回肠或回结肠病变（右半结肠）。
4. 如果患者在一个激素疗程后维持缓解失败，那么考虑硫唑嘌呤（或 6-MP/AZA）；在硫唑嘌呤失败的患者中，考虑甲氨蝶呤。

3 级—如果有更广泛的资源:

1. 英夫利昔单抗或 adalimumab 或 certolizumab 可考虑用于中重度激素依赖或激素抵抗性疾病。
2. 免疫抑制药物，如 6-MP 和 AZA，在治疗 CD 瘘管中也很有用。
3. 如果抗-TNF 治疗失败，可考虑使用他克莫司。

* 在中国一些传统中药被认为是有用的治疗贫血的备选药物。但在西方它们并不常被使用。一些推荐的制剂包括天然溶蕈素粉，治疗咽喉疾病的粉末（锡类散），云南白药，或口服方剂如头翁汤；以及一些单一的中药成分，如头翁根，黄连根，黄柏皮，黄芩根和姜黄素。

级联化流程 4—会阴瘻管

1 级—有限的资源:

1. 甲硝唑。
 - 1a. 如果存在脓肿，手术。
2. 环丙沙星。
3. 甲硝唑和环丙沙星联合治疗。如果长期耐受，这些抗生素可用于瘻管闭合的维持治疗。
4. 手术—如果需要长期抗生素维持，应该早期考虑手术。

2 级—更多的资源:

1. 甲硝唑。
 - 1a. 如果存在脓肿，手术。
2. 环丙沙星。
3. 甲硝唑和环丙沙星联合治疗。如果长期耐受，这些抗生素可用于瘻管闭合的维持治疗。
4. 手术—如果需要长期抗生素维持，应该早期考虑手术。
5. AZA/6-MP 用于瘻管闭合的维持治疗。

3 级—如果有更广泛的资源:

1. 甲硝唑。
 - 1a. 如果存在脓肿，手术。
2. 环丙沙星。
3. 甲硝唑和环丙沙星联合治疗。如果长期耐受，这些抗生素可用于瘻管闭合的维持治疗。
4. 手术—如果需要长期抗生素维持，特别是单纯性瘻管，应该早期考虑手术。
5. AZA/6-MP 用于瘻管闭合的维持治疗。
6. 英夫利昔单抗。
7. Adalimumab 用于英夫利昔单抗治疗失败者，或作为英夫利昔单抗治疗的备选药物。
8. 手术治疗复杂性瘻管。