

欧洲溃疡性结肠炎循证共识第 3 版

[译者按]

为普及和提高中国炎症性肠病诊断及治疗水平，推动中国炎症性肠病事业的发展，中国炎症性肠病联盟组织和实施了欧洲溃疡性结肠炎循证共识第三版的翻译。欧洲溃疡性结肠炎循证共识第三版代表了当今全球溃疡性结肠炎诊断及治疗的最高水准，值得借鉴。

关于对欧洲溃疡性结肠炎循证共识第三版的借鉴，应该根据患者的具体情况进行合理取舍，切不可生搬硬套，也不可断章取义。同时，也应该结合医者自身的临床经验，灵活运用该共识：在缺乏临床经验时，应该注重诊断和治疗的规范化；在具有一定的临床经验后，应该注重诊断和治疗的个性化，从而提高对溃疡性结肠炎的诊断和治疗水平。

欧洲溃疡性结肠炎循证共识第三版的翻译工作是由近 50 位有志于中国炎症性肠病事业的专业人士完成的，是他们的辛勤劳动成果。虽然该共识的翻译工作是枯燥和繁琐的，但是，所有参与者都是自愿加入的，而且他们的工作卓有成效。在此，中国炎症性肠病联盟向所有参与翻译、校对和审核的同仁致以崇高的敬意！

经过翻译、校对和审核后，欧洲溃疡性结肠炎循证共识第三版的中文翻译版如今按计划在中国炎症性肠病联盟内部正式发布。值此五一节前夕，谨以此共识作为对所有辛勤从事炎症性肠病工作的同仁的献礼，恭祝各位安康！

出于对知识产权的尊重，在此郑重声明：任何人不得以任何理由将欧洲溃疡性结肠炎循证共识第三版的中文翻译版的任何内容用于中国炎症性肠病联盟内部个人学习之外的任何其他活动，包括商业活动。

欧洲溃疡性结肠炎循证共识第三版的翻译、校对和审核流程如下。

1. 中国炎症性肠病联盟发起欧洲溃疡性结肠炎循证共识第 3 版的中文翻译。
2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科付好副教授根据各位参与者的专业领域负责组织和分配任务，并负责翻译稿的回收和汇总。
3. 各章节的翻译者自行进行翻译和校对，为彰显责任和荣誉，每一位翻译者均在各自负责翻译的内容末尾署名。

4. 翻译稿第 1-8 章由昆明医科大学第一附属医院消化科缪应雷教授进行第一轮审核。
5. 翻译稿第 9-10 章由中山大学附属第六医院吴小剑副院长进行第一轮审核。
6. 翻译稿第 11 章由天津医科大学总医院消化科曹晓沧教授进行第一轮审核。
7. 翻译稿第 12 章由四川大学华西医院消化科张燕教授进行第一轮审核。
8. 翻译稿全文的专有名词及专业术语由四川大学华西医院消化科张虎教授进行第一轮审核。
9. 翻译稿全文的表格由南方医科大学南方医院消化科彭亮博士进行第一轮审核。
10. 翻译稿全文由南方医科大学南方医院消化科李明松教授进行第二轮审核。
11. 翻译稿全文由中国人民解放军陆军总医院消化科韩英教授进行第三轮审核。
12. 翻译稿全文将于 2017 年五一节前在中国炎症性肠病联盟微信群内正式发布。

中国炎症性肠病联盟

2017-4-18

本共识是欧洲克罗恩病和结肠炎协会（European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO）制定的欧洲溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）循证共识第三版。该共识由来自 14 个欧洲国家的 28 个 ECCO 成员起草，基于以往的 ECCO 关于 UC 的共识，并进行了更新^[1-3]。本版的部分内容是根据以往的共识制订的，对于制订前几版共识^[1-6]的 ECCO 成员的工作表示认可及感谢。此外，在修订以下内容时还参考了 ECCO 的其他共识：肠外表现^[7]、恶变^[8]、影像学^[9]、小肠镜^[10]、机会感染^[11]、手术^[12]、内镜^[13]、病理学^[14]、贫血^[15]、生殖和妊娠^[16]及儿童 UC^[17]。

该共识分为两个部分，第一部分重点讲述定义、分型、诊断、影像学、病理和特殊情况的处理（UC 的肠外表现、妊娠、肿瘤监测、手术、回肠-肛管储袋相关疾病）。第二部分讲述治疗原则（活动期诱导缓解治疗和药物诱导缓解后的维持治疗）。

制订本共识的策略和以往的 ECCO 共识相同（见 www.ecco-ibd.eu）：公开征集参与者，由 ECCO 委员会根据其以往发表的著作和个人简历进行遴选；建立工作组，对 2012 年发表的共识内容^[1-3]进行回顾，然后根据已发表的文献进展对相关内容是否需要修订提出建议。经工作组讨论并通过，以下内容不进行更新：病理学、内镜检查、条件致病菌感染、贫血、肠外表现、手术和妊娠，因为这些内容在最近发表的 ECCO 其他共识^[7, 11-16]中已经进行总结。本文选择性刊登了这些共识中关于 UC 的部分。儿童 UC 由 ECCO 单独起草，最近已发表了新一版的指南^[17]。

ECCO 的共识和写作流程是首先进行全面的文献解读，然后由 35 个 ECCO 成员国最具权威性的专家对初稿进行两轮投票修改。证据水平（EL）根据牛津循证医学中心的标准（www.cebm.net）进行分级。ECCO 共识在 2015 年 10 月巴塞罗那的专家会议上最终定稿，80% 以上的参会者通过共识共识。共识共识不是孤立的，需结合上下文进行阅读。在各个工作组组长（FM、FC、AD、PG 及 FR）的领导下，对最权威的 8 个杂志 2016 年 10 月之前的文献进行检索和更新，最后由总负责人（MH）对本共识进行定稿。本共识在 ECCO e-Guide 网站上免费提供（<http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/>）。

1 定义

1.1 引言

UC是一种终生性疾病，由遗传和环境因素相互作用导致，在发达国家中发病率较高。其确切的发病机制不详，因此，还没有能够将其治愈的治疗方法。在欧洲，UC发病率存在东西和南北地域差异，但最近几年南欧和东欧国家的发病率在增加^[18-20]。尽管有药物治疗，UC患者仍有明显的症状，致残的风险增高^[21, 22]。临床医生必须根据目前所能提供的信息对患者进行建议和治疗。本共识从严格设计的随机试验中得到有力的证据，但试验设计的严谨性和某种程度上所必需的限制性纳入和排除标准可能会限制这些证据转化到现实患者中的应用。

1.2 定义

UC是一种慢性炎症性疾病，导致结肠黏膜持续性炎症反应，活检中通常无肉芽肿。该病的临床特点是反复发作和缓解交替，病变呈连续性，累及直肠并不同程度地累及结肠^[23]。未分类型炎症性肠病（inflammatory bowel disease unclassified, IBDU）是指在充分考虑病史、内镜下表现、多块黏膜活检组织病理学表现和相应的放射学影像资料^[23, 24]后，仍不具有明确的UC、克罗恩病（Crohn’s disease, CD）或其他原因导致的结肠炎特点的少数病例。未定型结肠炎（Indeterminate colitis, IC）指同时具有UC和CD的特点, 是病理学家对结肠切除标本的描述^[24, 25]。关于定义的具体内容详见附件材料，在ECCO-JCC网站上也作为附件提供^[1, 23, 24, 26-39]。

表 1.1. UC 病变范围^[23]

分类	分布	描述
E1	直肠	病变局限于直肠（炎症的近端位于直乙交界以远）
E2	左半结肠	病变累及脾曲以远的结肠（与远端结肠炎同义）
E3	广泛结肠	广泛病变累及脾曲以近乃至全结肠

表 1.2. UC 疾病活动度分型 ^[32]

	轻度	中度	重度
血便/d	<4	4 次或更多	≥6
脉搏	<90 bpm	≤90 bpm	>90 bpm
体温	<37.5 °C	≤37.8 °C	>37.8 °C
血红蛋白	>11.5 g/dL	≥10.5 g/dl	<10.5g/dL
ESR	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h
CRP	正常	≤ 30mg/L	>30 mg/L

表 1.3. UC 蒙特利尔疾病活动度分型 ^[23, 24]

	S0 缓解期	S1 轻度	S2 中度	S3 重度
排便次数/d	无症状	≤4	>4	≥6
血便		可能存在	有	有
脉搏		均正常	轻微异常	>90 bpm
体温				>37.5 °C
血红蛋白				<10.5g/dL
ESR				>30 mm/h

ESR: 红细胞沉降率; CRP: C 反应蛋白; bpm: 次/分

2 分类

2.1 根据疾病累及范围分类

ECCO共识2A

病变范围影响治疗方式，如口服药物和/或局部治疗[EL1]，并且决定监测的开始时间和频率[EL2]。根据结肠镜下肉眼所见病灶累及的最大范围，分为直肠炎、左半结肠炎及广泛结肠炎。

炎症累及的范围影响患者的管理及给药方式的选择，如栓剂塞肛或灌肠剂灌肠的局部治疗通常是直肠型UC和左半结肠型UC的一线治疗选择，而口服药物（通常合用局部治疗）适用于广泛结肠型UC。结肠炎的范围与结直肠癌和异型增生的风险相关，也影响结肠镜监测的开始时间和频率^[40-42]。

广泛结肠型UC的患者发生结直肠癌的风险最高，而直肠型UC患者结直肠癌的发病风险与普通人群相似。左半结肠型UC患者结直肠癌发病风险位于前两者之间；但是，随着病程增加，他们的患癌风险逐渐接近于广泛结肠型UC患者^[43-46]。因此，左半结肠型及广泛结肠型UC患者一般建议做结肠镜随访监测，而直肠炎患者则不需要^[46]。

应指出的是，与组织学检查相比，结肠镜下肉眼所见可能会低估实际的病变范围，因此，无论是确定结肠炎症累及范围、提供预后判断，还是进行异型增生监测的危险分层，活检都是非常必要的^[13, 47-51]。20%-50%的成人UC患者病变发生于直肠或左半结肠并向近端延伸^[52-54]。

2.2 根据疾病严重程度分类

ECCO共识2B

疾病的严重程度影响治疗方式及给药途径[EL1]。尽管临床表现、实验室指标、影像学改变、内镜参数包括组织病理学等都在患者的治疗指南中得到体现，但疾病严重度的临床指数并没有得到充分的证实[EL2]。临床缓解的定义是：大便次数≤3次/d、无直肠出血、内镜下黏膜正常[EL5]。组织学检查未见急性炎症浸润，标志着疾病处于静止期[EL3]。

2.2.1 疾病活动度和类型

开始治疗前，应通过乙状结肠镜和活组织检查既可确定活动性 UC 的存在，也有助于鉴别具有相同临床表现的其他特殊疾病，如巨细胞病毒（CMV）性肠炎、直肠黏膜脱垂、CD、恶性肿瘤、甚至是肠易激综合征、痔疮出血。此外，处于疾病活动期的患者都需要进行粪便培养，包括艰难梭菌毒素实验，以排除肠道感染。有旅行史的患者也应进行粪便显微镜下检查以排除寄生虫感染。

在一项哥本哈根县的人群调查研究中发现，大约 50% 的患者在某一年的任何时候处于临床缓解期^[55]。然而，经过 25 年的随访发现，患者累积的复发概率为 90%。在诊断后的第一个 2 年中，连续五年疾病活动的可能性增加（70%–80% 的概率）。挪威一项涉及 781 名患者的研究提示，在 10 年时间内，距离首次复发的时间与复发总次数成负相关^[56]。IBSEN 队列研究发现，10 年累积的复发率为 83%，而年龄大于 50 岁患者的复发率显著下降^[28]。一项以临床缓解期患者为基线，缓解期维持治疗为研究目标的临床实验发现，接受安慰剂治疗的患者在 6 个月时临床复发率为 29%–43%，在 12 个月时为 38%–76%^[33, 57, 58]。另一项哥本哈根县的人群调查研究^[59]显示，在 1962–2005 年间 1575 名患者中，UC 确诊后的第一个五年里，13% 的患者经历了一个‘惰性’过程（即诊断后的第一个五年没有复发），74% 的患者经历了一个‘温和’过程（即第一个五年复发了两次或以上，但少于每年复发一次），13% 的患者经历了一个‘激进’过程（即第一个五年中至少每年都有疾病活动）。

显微镜下改变是非常重要的，在静止期 UC 中，所有活检标本均可见到慢性炎症细胞浸润，2/3 活检标本中可见到隐窝结构改变。有急性炎症细胞浸润的患者中 52% 在随访 12 个月中出现复发，而没有急性炎症细胞浸润的患者只有 25% 出现复发（ $P=0.02$ ）。此外，有隐窝脓肿、粘蛋白消耗以及黏膜破坏表现的患者复发率较高^[60]。显微镜下结肠炎症的程度也是长期持续、广泛型 UC 患者罹患结直肠癌的一个危险因素^[49]。

2.2.2 指数的选择

指数选择的详细信息见于补充材料，参见 ECCO-JCC 网站的补充数据^[32, 33]。

2.2.3 严重程度的临床及实验室指标

在客观的临床表现中，血便及频率、体温和心率是良好的结局预测指标。实验室指标已被广泛研究并在不同程度上取得了成功。在评估疾病活动度方面，广泛使用的急性期 CRP 在 UC 中的有效性不如 CD，而对急性重症结肠炎的成人及儿童标准值已经确定^[61-63]。接受肠外激素治疗的重症结肠炎患者中，入院治疗 48-72h 后，CRP>45mg/L 且排便次数 3-8 次/d 是结肠切除术的强烈预测指标^[64]。ESR 和降钙素原升高^[65]及白蛋白水平（降低）等指标的敏感性均不如 CRP^[66]。尽管弹性蛋白酶和 S100A12 也能准确的预测结肠慢性炎症^[67-71]，但目前研究最多的粪便指标是粪便钙卫蛋白和乳铁蛋白。钙卫蛋白对诊断和评估疾病的严重度有很高的价值（与内镜指数、疾病复发及对治疗的反应判断有良好的相关性）^[72-76]。钙卫蛋白可作为于预测非活动期炎症性肠病（IBD）复发的指标，钙卫蛋白水平增高 2 倍以上预示复发风险增加（风险比 [HR]: 2.01; 95%的可信区间 [CI]:1.52-2.65）。必须强调的是，这些指标对 UC 并不特异，因为它们主要代表结肠活动性炎症。

2.2.4 临床缓解

和疾病的活动度一样，目前还没有充分明确的临床缓解的定义。共识意见工作组认为，确定临床缓解的最佳指标是临床参数（大便次数≤3 次/d 及无出血表现）和内镜下无黏膜病变^[77]。

胡益群 厦门大学附属中山医院消化内科

2.3 根据发病年龄或是否伴发PSC进行分类

ECCO共识2C

按照起病年龄对UC进行分类很有价值[EL2]，发病年龄早提示预后不佳。按照是否伴发PSC进行分类也很重要，因其增加了结肠镜监测频度的必要性[EL2]。

与发病较晚的患者相比，年轻患者（40 岁以下）病情更易进展，且需要免疫调节剂（IMS）和手术干预的比例也增加^[29]。目前所有适用于成人 UC 的治疗方法对于儿童均有相似疗效。儿童期起病的 UC 因病程长，患结肠癌的风险率高。然而，伴发原发性硬化性胆管炎（PSC）也是 UC 的一个重要特征，因其增加结

肠癌的相关风险^[7, 43]。

2.4 分子标志物的应用

ECCO共识2D

临床常规检测的遗传学或血清学分子标志物不推荐用于UC分类[EL2]。

分子标志物的详细信息见于补充材料，参见ECCO-JCC网站的补充数据^[78-101]。

3 诊断和影像学

3.1 临床表现和危险因素

3.1.1 UC的临床表现

ECCO共识3A

UC的特征性表现与疾病程度及病程相关，主要包括血性腹泻、直肠出血、里急后重和大便失禁。多有夜间排便和乏力。排便频率增加、腹痛、厌食和发热提示重度结肠炎[EL5]。

尽管UC可发生于任何年龄，但是多发于青少年后期及成年早期。50岁以后的某些人群中可有一个小的发病高峰^[102]。UC发病无性别差异。UC的炎症特征性地起始于直肠，以连续性、融合性、同心性的方式累及近端的不同肠段，甚至全结肠黏膜表面。炎症的近端蔓延可随着时间进展或缓解，但是对于复发病例而言，疾病缓解后的炎症分布趋于与发作之前的病变范围相一致。然而，随着一些特殊病例的报道，如直肠豁免（PSC中多见）、阑尾周围片状炎症等“UC表现为结肠的连续性炎症”这一观点已受到挑战^[103]。

超过90%的活动性UC有直肠出血。相关症状通常反映黏膜的病变程度，由于病变程度不同而症状各异^[104-114]。超过6周的稀便（大便粘稠度降低）可将大多数UC与众多的感染性腹泻相鉴别^[115]。活动期UC患者常有里急后重、脓血便、夜间排便及痉挛性腹痛^[107, 109]。而直肠型UC患者常有直肠出血、里急后重，偶有严重便秘。虽然UC偶可发生单纯瘘管，但复发性或复杂的肛周瘘管则需高度怀疑CD^[116]。

UC 多起病隐匿，患者在就诊前数周甚至数月即有症状。约 15% 的患者可爆发起病，同时伴有系统性症状如体重减轻、发热、心动过速、恶心、呕吐^[27, 117, 118]。约 10%-20% 的患者可有肠外表现，特别是中轴性或周围性关节病、巩膜外层炎、皮肤结节性红斑，其中 10% 的病例可早于肠道表现之前出现^[7, 119-132]。

杨欣艳 中国人民解放军陆军总医院消化内科

3.1.2 UC 的危险因素

ECCO 共识 3B

有 UC 或 CD 家族史会增加罹患 UC 的风险 [EL2]。成年以前被证实患阑尾炎并接受阑尾切除术和吸烟可减少 UC 的患病风险并降低 UC 严重程度 [EL3]。戒烟会增加 UC 的患病风险 [EL3]。

UC 患者亲属的 UC 患病风险升高^[133]。一级亲属的 UC 患病风险最高（相对发病率指数 [IRR]：4.08；95%CI：3.81-4.38），而在二级亲属 [IRR：1.85；95%CI：1.60-2.13]、三级亲属 [IRR：1.51；95%CI：1.07-2.12] 中 UC 的患病风险也升高，但 CD 患者亲属的 UC 患病风险却无明显升高^[134]。

吸烟能防止 UC 发作并减轻发病的严重程度^[56, 135-137]，但不会改善其自然病程^[138]。然而，与从未吸烟者相比，戒烟者患病风险增高了约 70%，而且病变累及范围更广且更难治疗¹³⁹⁻¹⁴¹。吸烟可能防止 PSC 或储袋炎的发生，但是临床结果并不一致^[142-144]。

在儿童期或青少年期患阑尾炎和肠系膜淋巴结炎与成年 UC 患病风险的降低有关^[102, 145-150]。阑尾切除术对 UC 的保护作用对吸烟作用有累加效果，但似乎并不能防止 PSC 的发生^[151]。在罹患 UC 后行阑尾切除术对病程的影响（如果存在）目前尚不清楚，需要进一步研究^[152]。

非选择性非甾体抗炎药 (NSAIDs) 可能会使 UC 病情恶化^[56, 139-141, 153-157]。然而，一项开放性研究和另一项双盲对照试验研究的初步证据表明，短期应用选择性 COX-2 抑制剂治疗是安全的^[156, 158]。

3.2 病史，查体和诊断

3.2.1 病史

ECCO共识3C

完整的病史应包括详细地询问以下情况：发病时的症状、直肠出血、粪便硬度和排便频率、排便急迫感、里急后重、腹痛、大便失禁、夜间腹泻和肠外表现。并应记录：近期旅行、可能接触的肠道感染性疾病、药物[包括抗生素和非甾体抗炎药]、吸烟习惯、性行为、IBD家族史或结直肠癌家族史以及既往阑尾切除术[EL5]。

在出现相应临床症状时应考虑诊断 UC 的可能性。应除外感染性或药物诱导性结肠炎。家族史和肠外表现也应一并讨论^[7, 159-164]。

曹晓沧 天津医科大学总医院消化内科

3.2.2 查体

ECCO共识3D

患者的体格检查包括脉率、血压、体重和身高、腹部紧张度和压痛。必要时行肛周检查和直肠指检。在轻度或中度患者中，可能无明显异常体征[EL5]

体检的阳性体征取决于疾病病变范围及其严重程度。除了肛检时可见血便，一般轻度和中度患者的体征并不明显。重度患者的体征常有发热、心动过速、体重下降、腹部压痛、腹部膨隆、肠鸣音减弱^[165]。

3.2.3 诊断

ECCO共识3E

UC的诊断不存在“金标准”。诊断应基于临床表现、实验室检查、影像学检查、内镜检查及组织学表现进行综合判断。必须排除感染因素。当对诊断有怀疑时，定期复查内镜及组织学是必要的[EL5]。

UC 自然病程为缓解与复发相互交替。约 5%的病例表现为持续发作，无缓解过程。约 5%病例表现为单次急性发作，随后伴长时间缓解^[55]。IBSEN 研究中，约 60%的患者在病程中其症状随时间推移而逐渐减轻^[56]。复发频率（疾病模式）在

起病后 3 年内基本可以确定，主要有持续型（持续出现 UC 症状无缓解期）、频发型（发作 ≥ 2 次/年）和偶发型（ ≤ 1 次/年）三种类型^[39]。最近 Epicom 研究显示，随访一年后 UC 缓解期病人的比例从诊断时的 11% 增加到 71%^[27]。迅速确定患者诊断、病变范围和疾病严重程度可为确定患者治疗方案提供帮助，亦可能影响疾病进展^[114]。不能仅仅依靠组织病理学做诊断，但黏膜活检正常可作为有效的排除标准，即表明该症状并不是活动性 UC 引起的。约 10% 患者在起病后 5 年内可能更改诊断为 CD 或排除 IBD 诊断^[166]。

3.3 诊断程序及其相关检查

3.3.1 初步检查

ECCO 共识 3F

初步实验室检查包括全血细胞计数、电解质、肝肾功能、铁相关检查、维生素 D、CRP 和粪便钙卫蛋白 [EL5]。应评估患者免疫状况 [EL5]。排除艰难梭菌感染在内的感染性腹泻 [EL2]。应进行内镜学和组织学检查。

在做出诊断前，每个患者都应先行全血细胞计数、炎症指标（CRP）、电解质、肝功能和粪便的微生物检测^[165]。粪便钙卫蛋白是结肠炎症的精准指标。轻度和中度 UC 患者中，慢性炎症的实验室指标可能正常。血常规检测中，血小板计数增高提示慢性炎症，贫血提示病情严重或慢性化。白细胞升高提示可能合并感染。除直肠炎外，UC 患者的 CRP 水平一般与疾病活动性相关^[62, 66, 167-169]。在重度患者中，CRP 和 ESR 升高，且与贫血和低蛋白血症相关。这些指标都可作为预测标志物，以评估急性重度 UC 患者是否需要行结肠切除术^[63, 64, 17]。广泛结肠型 UC 患者持续一年 CRP $\geq 10\text{mg/l}$ 预示患者行手术治疗的概率增加^[122, 171]。然而，CRP 和 ESR 水平不足以区分 UC 与感染性或其他病因的结肠炎。应采集粪便标本排查常见病原体 and 检测艰难梭菌毒素。另外，还需根据病史进行其他检查，如取新鲜粪便样本行阿米巴或其他寄生虫检查。诊断及判定疾病是否复发时，要求内镜检查结合组织病理学分析（见于 3.2.3）。

3.3.2 微生物学检查

ECCO 共识 3G

对复发型UC患者，建议进行微生物学检查。包括检测艰难梭菌和CMV感染[EL3]。

院内艰难梭菌感染是一个日益严峻的健康问题，并与病死率升高和医疗资源耗费增加有关^[172-177]。ECCO 指南目前建议爆发性疾病都要筛查艰难梭菌感染^[11]。此外，难治性和严重复发性 UC 患者也要进行大便微生物学检查^[178-182]。

UC 可出现巨细胞病毒（CMV）感染激活，特别是使用免疫抑制剂治疗的重度结肠炎患者（但并非绝对）^[183-185]。虽然 CMV 激活不会导致复发，但是 CMV 感染可导致难治性或严重的复发。正在进行免疫抑制治疗的患者需排除 CMV 感染。判断 UC 患者是否有 CMV 感染目前还没有最佳方法，但是大多数专家认为应行组织学/免疫组织化学检测，而不是行血液中的 CMV 多聚酶链式反应（PCR）。组织病理学偶见含有 CMV 的细胞核内包涵体不一定代表临床意义上的 CMV 感染，但多个细胞核内包涵体则通常具有临床意义^[169, 186-188]。包括治疗方案在内的更详细的内容见于 ECCO OIs^[11]和最近的综述^[189]。

3.3.3 生物标志物

目前研究最多的血清标志物是核周抗中性粒细胞胞浆抗体（pANCA）以及酿酒酵母菌抗体（ASCA）。约 65% 的 UC 患者可检测出 pANCA 阳性，而 CD 患者中不到 10%^[190, 191]，由于这些标志物的敏感性有限，目前暂不推荐在患者中常规使用这些检测来协助诊断及确定治疗方案。

中性粒细胞来源的蛋白，如钙卫蛋白、弹性蛋白酶、溶菌酶、乳铁蛋白，是 IBD 的肠道炎症标志物^[192-195]。在这些标志物中，粪便钙卫蛋白似乎是最敏感的标志物^[196]。最近的研究进一步证实粪便钙卫蛋白在鉴别诊断、严重程度评估（与肠镜评分相关）、诊断复发以及治疗反应中的地位^[72-75, 197]。然而，如同所有粪便标志物一样，钙卫蛋白缺乏鉴别炎症类型的特异性。对于随访的 UC 患者，钙卫蛋白是有效的非侵入性检测指标^[198, 199]。以家庭为基础的钙卫蛋白检测是快速评估肠道炎症的方法，它似乎可以替代酶联免疫吸附测定法（ELISA）而成为一种可靠的检测方法。它代表了一种新方法，可通过数字卫生监测患者的病情^[200]。

3.4 病变范围，严重程度和活动度评估

3.4.1 UC的不连续炎症征象

3.4.1.1 直肠赦免和盲肠红斑

已有报道内镜下和显微镜下的直肠赦免可见于未接受过治疗的儿童 UC 患者^[201-203]。而在成人中见到正常或红斑的直肠很可能是接受过 UC 局部或全身治疗的结果^[204, 205]。盲肠斑片状炎症称为盲肠“红斑”，见于左半结肠型 UC 的患者。对于初诊患者，如内镜下和显微镜下见直肠赦免或盲肠红斑，除回结肠镜检查外还要行小肠检查。伴有右半结肠斑片状炎症的 UC 患者与病灶为左侧孤立型 UC 患者的自然病程相似^[187, 190]。

3.4.1.2 阑尾的跳跃性病变

据报道高达 75%的 UC 患者中存在阑尾跳跃性病变^[206]。目前发现阑尾炎症不但与治疗反应相关，亦可引起肛管回肠储袋成形术后储袋炎的发生率升高^[207-210]。这两个报道的结果需要进一步证实。但最近的回顾性研究发现，病变非典型分布和病变典型分布的患者在病情缓解、病情复发、病变范围、结肠切除术风险和死亡率等方面相一致。

3.4.1.3 倒灌性回肠炎

内镜下或组织病理学发现的从盲肠至远端回肠的连续性炎症，称为倒灌性回肠炎，可见于高达 20%的广泛性结肠炎患者。极少数情况下，回肠糜烂可见于盲肠未受累的病例，这一现象对既往报道的倒灌性回肠炎的发病机理提出了质疑。先前的研究认为倒灌性回肠炎仅仅是由于盲肠内容物直接返流至回肠所致^[212-214]。倒灌性回肠炎患者的疾病进程倾向于难治性^[213]，且行结肠切除术后发生结肠肿瘤的风险增加^[215]。但是，与手术后储袋炎的发生无显著相关^[216]。内镜下见倒灌性回肠炎时，应考虑加作小肠检查，以鉴别 UC 和 CD。

3.4.1.4 小肠

小肠的影像学检查包括全消化道钡餐、计算机断层扫描[CT]、核磁共振[MR]、胶囊内镜等，上述检查项目不推荐常规使用。这与 ECCO 的 CD 诊治共识^[217]和 IBD 中的小肠检查^[10]所述的是一致的。对于有诊断困难者（直肠赦免、症状不典型、倒灌性回肠炎），应在回结肠镜检查基础上考虑加作小肠检查，以排除 CD。

3.4.2 UC的活动性指数

ECCO共识3H

已有若干UC临床和/或内镜下疾病活动度的评估系统。目前希望有一个简单的临床和/或内镜联合评分系统，以提高对UC患者的治疗并实现IBD标准化IT系统[EL5]。所有符合重度UC标准的患者都要及时入院，以防延误治疗而增加围手术期发病率和死亡率[EL4]。

Truelove 和 Witts 在 1955 年提出重度 UC 的分类标准^[32]。此标准目前仍是迅速判断门诊患者是否需要立即入院并接受强化治疗的金标准^[218, 219]。

3.4.3 急性重度UC入院后的检查

入院时，急性重度 UC 患者应行全血细胞计数、炎症标志物（CRP 或 ESR）、电解质、肝功能检查以及粪便培养和艰难梭菌毒素的测定^[219]。

拍摄腹部平片不仅为了排除结肠扩张（ $\geq 5\text{cm}$ ），还能评估病变范围及寻找预测患者治疗反应的特征。病变累及近端肠道的范围通常与结肠远端残留的粪便分布情况相关，此规范用于评估 51 例重度 UC 发作的结果显示，其中 18%为过度评估，8%为低估^[64]。黏膜岛（溃疡围绕的残存黏膜表现为小圆形不透明影）的形成或两个以上的小肠液气平提示治疗效果差^[220, 221]。

软式乙状结肠镜检查可确诊重度 UC 并有助于排除感染，特别是 CMV 感染^[183, 184, 222]。高度怀疑 CMV（例如在使用免疫抑制剂期间患者出现高热）感染时需要经验性治疗。可行急诊组织病理学检查，4h 内出报告。软式乙状结肠镜检查前行磷酸盐灌肠是安全的^[223]。不推荐急性重度 UC 患者行全结肠镜检查，特别是使用皮质类固醇的患者^[224]。重度 UC 的内镜标准包括黏膜出血伴深溃疡、溃疡边缘黏膜分离及深凿样溃疡^[225, 226]，上述所见均可通过软式乙状结肠镜检出。

郭勤 中南大学湘雅三医院消化内科

3.4.4 病变范围及严重程度再评估

ECCO共识3I

内镜缓解提示预后良好[EL2]。内镜再评估适用于复发、激素依赖、顽固性

UC或考虑结肠切除术等病例[EL5]。

尽管发病部位在决定预后、癌变风险及治疗选择等方面有重要意义，但关于首次结肠镜检后周期性的病变再评估是否适合目前尚无定论。一项基于挪威人群的队列研究数据表明，治疗 1 年后的黏膜愈合可降低远期结肠切除术的几率，（黏膜愈合组 1.6%，未达黏膜愈合组 7%）^[227]。另一项研究提示，内镜下愈合者（定义为直肠部位内镜及活检观察均无明显的炎症表现）在一年的随访中持续无症状者高达 40%，而未能达到内镜愈合组仅为 18%^[228]。针对医院新发并接受皮质类固醇治疗的 UC 病例，有研究在发病第 3、6 个月及之后每 6 个月对疾病病程进行临床（Powel-Tuck）及内镜（Baron）指数评估，并利用起始队列研究进行分析，以第 3 个月的评估结果（早期应答）认定病人为完全、部分、或无应答，并记录 5 年后在住院率、免疫抑制剂使用率及结肠切除手术率等方面完全及部分应答组之间的差异。黏膜无愈合是与预后不佳、病情加重相关的唯一因素^[229]。一项前瞻性多中心研究对轻-中度活动期、口服或直肠应用美沙拉嗪的 UC 病人进行分析发现，临床症状缓解且内镜评分严重程度较轻（定义为黏膜正常仅有轻度发红和/或黏膜脆性）的病人 1 年后复发率明显低于仅有临床症状缓解的病人^[230]。

3.5 内镜，超声，结肠造影

3.5.1 内镜特点

ECCO共识3J

最常见的UC内镜特点是持续、融合的肠道受损、炎症边界清晰、直肠受累[EL2]。内镜下重度UC定义为黏膜脆性增加、自发出血及溃疡形成。

内镜下 UC 特征性表现为炎症起始于肛缘，并向近端持续性、融合性同轴扩展。炎症和正常组织间通常边界清晰，或可间隔数毫米，后者在远端结肠炎尤为明显。

内镜下多种变量可用来描述疾病严重程度^[231]。黏膜颗粒状、血管形态、溃疡、出血和/或黏膜脆性等适用于内镜严重程度的整体评价^[232]。出血和脆性是 UC 的 Mayo 评分中的决定因素，已广泛应用于临床试验（见表 2.1）。UC 严重程度内镜指数（ulcerative colitis endoscopic index of severity, UCEIS）用于评

估血管形态、出血及溃疡，每项指标分为 3 或 4 个等级^[231]。这是第一个确实有效的 UC 严重程度的评估指数。最终 UCEIS 评分^[231]是选取乙状结肠镜下炎症受累最重的区域中上述三项评分的总和。初版 UCEIS 判定正常黏膜为 1 分，之后改为 0 分，所以 UCEIS 指数评分范围为 0–8 分^[233]。

表 2.1 溃疡性结肠炎 Mayo 评分^[33, 239]

Mayo 指数	0	1	2	3
大便次数	正常	1–2 次/d	3–4 次/d	5 次/d 及以上
直肠出血	无	少许	明显	大量
黏膜情况	正常	轻度脆性	中度脆性	自发出血
医师整体评价	正常	轻	中	重

轻度 UC 的内镜下特点为红斑、充血、至少局部可见血管纹理消失。中度活动性 UC 的特点是血管形态完全缺失，血液黏附于黏膜表面，有糜烂，多数出现粗糙颗粒样外观及黏膜脆性增加（接触性出血）。重度 UC 表现为自发性出血和溃疡形成^[103, 231, 233–235]。与 CD 不同之处在于，重度 UC 溃疡灶嵌于炎症黏膜中。深溃疡的出现是一种预后不良的指征^[234]。病程长的 UC 黏膜萎缩可致结肠袋消失、管腔狭窄和炎性息肉（假性息肉）^[236]。UC 黏膜愈合的意义在许多文献中已有详细讨论^[237]。

3.5.2 结肠胶囊内镜

结肠胶囊内镜的详细信息^[238]可在 ECCO–JCC 网站附件内容中获取。

3.5.3 腹部超声

腹部超声的详细信息可在 ECCO–JCC 网站附件内容中获取^[239–244]。

3.6 UC肠腔狭窄

ECCO共识3K

一旦UC患者发生管腔狭窄，应行多点活检以除外癌症的发生，并进行多学科评估。不能获得活检标本或因管腔狭窄肠镜不能完成时，则需完善CT结肠造影[EL5]。

病程长的 UC 发生肠腔狭窄，提示结肠癌患病风险增加，需要行组织学评估^[245]。初诊异型增生需要有第二位病理医师来确定（对诊断异型增生至关重要），之后与多学科团队共同讨论。如果因狭窄而未能完成肠镜检查，应进行 CT 肠道造影检查评估狭窄处近端黏膜形态并除外肠外病变^[246]。

李惠 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

4 组织病理学

4.1 概述

组织病理学可用于诊断、评估疾病活动度以及确认上皮内瘤变（异型增生）和癌变。以下段落为 ECCO 组织病理学指南的要点和更新^[14]。

4.2 显微镜下特征

UC 是一种局限于黏膜的慢性炎症。多种显微镜下所见可以大致归为 4 种主要类型^[14, 169, 247]：黏膜结构、固有层细胞成分、中性粒细胞浸润和上皮异常。

关于显微镜下特征的详细信息，特别是四大类别的有关信息详见 ECCO-JCC 网站的补充材料^[14, 169, 247-254]。

ECCO共识4A

可靠的UC诊断应至少从结肠（包括直肠）和回肠等5个部位取活检，每部位至少2块[EL2]。

ECCO共识4B

活检标本应同时附上临床信息，包括内镜所见、病程和当前治疗情况。标本应立即浸入福尔马林缓冲液或其他固定液中固定，然后送检[EL5]。

4.3 显微镜下特征—诊断评估

4.3.1 疾病早期

不是所有的 UC 显微镜下特征都能在早期病变中见到，只有约 20%的患者在症状初发的 2 周内可见隐窝变形。因此，重点要与以隐窝结构保留和急性炎症为特征的感染性结肠炎（急性自限性结肠炎）鉴别^[14, 169]。

ECCO共识4C

基底浆细胞增多是最早出现的、具有最高预测价值的UC诊断特征[EL3]。隐窝结构保留和缺乏黏膜全层炎细胞浸润不能除外早期UC。间隔一段时间后重复进行活检有助于鉴别诊断并根据出现的其他特征来确诊[EL5]。

局灶或弥漫性基底浆细胞增多被认为是 UC 诊断中预测价值最高的早期特征。出现症状后 2 周内 有 38%的患者可见此表现。在此期间，基底浆细胞增多分布呈局灶性，但在疾病进程中可演变成弥漫分布^[250]。广泛的黏膜或隐窝结构变形、黏膜萎缩和不规则或黏膜表面呈绒毛状则随疾病进展逐渐出现（出现症状后至少 4 周）。

4.3.2 确诊疾病

ECCO共识4D

UC的显微镜下诊断基于以下特点：广泛的隐窝结构变形和黏膜萎缩、弥漫性黏膜炎细胞浸润伴基底浆细胞增多、活动性炎症导致的隐窝炎和隐窝脓肿[EL2]。

目前尚未明确需要出现几项形态特征才能诊断 UC。当下列 4 项特征中出现 2 项或 3 项时诊断 UC 的准确率约为 75%：隐窝密度显著降低；黏膜表面不规则；重度弥漫性黏膜全层炎症；无真性肉芽肿^[251, 255]。

ECCO共识4E

炎症程度由远及近逐渐递减时，倾向于诊断UC[EL5]。治疗可能改变炎症的经典分布模式。在评估治疗后患者的组织活检时，需注意这些治疗相关的效应以免误诊[EL3]。

在未经治疗的患者中，UC 表现为典型的连续性炎症模式，自直肠向近端炎症的严重程度递减。受累黏膜与正常黏膜之间转换突然^[14, 169]。但也可出现少见

的分布模式。

长期病例随着疾病的自然进程或经有效治疗后，肠道受累的程度会降低。组织学可能出现不典型的形态，例如从连续性炎症变为间断性炎症（斑片状）和/或直肠黏膜恢复正常（直肠豁免）^[204, 248, 256]。注意到这些形态学特征能有效避免误诊，特别是错误地变更诊断为 CD^[14, 168]。

ECCO共识4F

疾病静止期的黏膜仍可见到与结构损伤和修复相关的形态，同时，基底浆细胞增多以及黏膜全层细胞增多现象消失。通常无活动性炎症[EL3]。

静止期(或临床无活动性)疾病的特征是缺乏活动性炎症即黏膜中性粒细胞。而与慢性黏膜损伤相关的特征可能持续存在，例如隐窝变形、萎缩以及潘氏细胞化生^[14, 169, 257]。黏膜愈合的组织学特征是隐窝结构变形和炎细胞浸润的消退^[14]。但持续性黏膜损伤的形态特征仍可存在，例如隐窝密度降低伴隐窝分支和萎缩（缩短）。上皮再生减缓通常会减轻黏液缺失，即上皮细胞内的黏液含量恢复^[14, 168]。

4.4 显微镜下特征-疾病活动度

ECCO共识4G

组织学愈合与内镜黏膜愈合不同。内镜下为静止期的疾病，组织学上可能炎症持续存在，并与不良预后相关[EL2]。

治疗后可以观察到黏膜炎症消失^[205]，因此，活检可用于区分静止期和活动性疾病，还可以用于评估疾病的活动程度^[14]。基于该目的，特别是在临床试验中，已建立了多个不同的评分系统^[60, 257-261]。由于尚无组织学缓解或“组织学黏膜愈合”的明确定义^[257]，以至于病理缓解的定义涵盖了从炎症残留伴有持续性结构破坏到结肠黏膜正常化^[257]。

几种组织学特征与复发的风险相关，例如上皮损伤伴中性粒细胞浸润、持续存在的黏膜固有层全层细胞增多伴基底浆细胞增多和/或基底淋巴细胞聚集或大量嗜酸性粒细胞^[14, 262-267]。组织病理学对预测复发和充分评估炎症程度的潜在价值

可能会对治疗带来影响^[51, 268]。

组织学黏膜愈合与内镜黏膜愈合不同。几项研究报道显示组织学诊断的敏感性更高，显微镜下检查得出的诊断比内镜检查预期的更为严重^[266, 269-271]。组织学和内镜活动度评分在重度和非活动性疾病中较为接近，但在轻度疾病中分歧较大^[270]。组织病理学的价值在以疾病活动度为（主要或次要）研究终点的临床试验中经常被忽视^[257, 272, 273]。

4.5 显微镜下特征-上消化道

诊断为 UC 的儿童和青少年中可能存在轻微至轻度的非特异性和局灶增强性胃炎^[255, 274-279]。

石雪迎 北京大学第三医院病理科

5 肠外表现

以下内容选自 ECCO 关于肠外表现^[7]和贫血^[15]的指南并进行了更新。

5.1 贫血

贫血常见于 UC 患者，总体发生率约为 21%^[280]。

表 5.1 评估总铁需要量的简要方案^[15]

血红蛋白(g/dL)	体重<70kg	体重≥70kg
10-12（女性）	1000mg	1500mg
10-13（男性）		
7-10	1500mg	2000mg

5.1.1 贫血的诊断

ECCO共识5A

缺铁的诊断标准有赖于炎症反应的水平。无临床、内镜或生化疾病活动证据

的患者，血清铁蛋白<30ug/L可诊断[EL2]。在炎症活动的情况下，血清铁蛋白达100ug/L仍可能考虑缺铁[EL4]。

ECCO共识5B

在有生化或临床炎症证据的患者中，慢性疾病贫血的诊断标准为血清铁蛋白大于100ug/L且转铁蛋白饱和度<20%。如果血清铁蛋白水平处于30-100ug/L之间，可能同时存在真性缺铁和慢性疾病引起的贫血[EL2]。

UC 患者中常见的贫血类型为缺铁性贫血[IDA]、慢性疾病引起的贫血以及两者混合存在^[281, 282]。虽然维生素 B₁₂ 或叶酸缺乏、溶血性贫血及药物所致溶血性贫血为少见的贫血类型，但仍需要考虑^[283]。世界卫生组织将血液中血红蛋白的浓度<12g/dL[120g/L]（女性）或<13g/dL[130g/L]（男性）^[15, 284]以下者定义为贫血。所有的 UC 患者都应进行贫血的筛查，包括全血细胞计数、血清铁蛋白及 CRP 水平^[15]。

贫血患者需化验红细胞体积分布宽度[RDW]、平均红细胞容积[MCV]、网织红细胞计数、全血细胞计数[FBC]、铁蛋白、转铁蛋白饱和度及 CRP。转铁蛋白饱和度和度因缺铁性贫血及炎症而降低。转铁蛋白受体的血浆水平随着铁缺乏而升高并且不受炎症反应的影响^[285]。如贫血的原因尚不明确，需进一步行包括 B12、叶酸、触珠蛋白、乳酸脱氢酶在内的实验室检查[参见共识意见 1C in Dignass et al.^[15]]^[286, 287]。

5.1.2 UC 相关贫血的治疗

ECCO共识5C

推荐所有出现缺铁性贫血的UC患者进行补铁治疗[EL1]。

关于补充铁剂、B12、叶酸及输血的详细信息可见于 ECCO-JCC 网站补充材料中^[15, 280, 281, 288-296]。

5.2 关节病

关节损伤是 UC 患者第二常见的肠外表现，总发病率约 20%^[297]。关节病被分成中轴型及外周型^[298]。

ECCO共识5D

UC相关的外周关节病和/或肌腱鞘炎的诊断依靠典型的临床表现，排除其他特殊类型关节炎[EL3]。

5.2.1 外周关节病

对于外周关节病的分类，目前尚未达成一致^[298]。I 型外周关节病为非对称性、少关节病变型，关节受累数少于 5 个大关节。此类关节炎为急性、自限性病变，并且与 UC 的活动性有关。II 型外周关节病为对称性、多关节病变型，通常累及 5 个以上小关节，与 UC 的活动无关，炎症可持续数月至数年不等。

ECCO共识 5E

中轴型关节病的诊断依赖于临床表现:炎症引起的腰痛、核磁成像或骶髂关节的影像学特征[EL2]。

5.2.2 中轴关节病

中轴型关节病包括骶髂关节炎和强直性脊柱炎（AS）^[299-301]。强直性脊柱炎的诊断依据改良的罗马标准^[302]。MRI 是目前诊断 AS 的金标准，因其能够在骨损害之前以及 X 线平片显示病变之前即可发现炎性改变^[303, 304]。

5.2.3 UC合并关节病的治疗

UC 合并关节病的治疗目标是降低炎症反应、缓解疼痛以及防止致残。目前尚未在 IBD 患者中做过任何前瞻性对照试验^[305-308]。在 I 型关节病的患者中，成功治疗 UC 的活动性通常可在数周内缓解症状。柳氮磺胺吡啶治疗、休息以及理疗可使患者进一步获益。II 型关节病患者的治疗通常需要 NSAIDS 或全身使用糖皮质激素以缓解症状。中轴型关节病治疗方案的选择需要和风湿免疫专家共同探讨。柳氮磺胺吡啶、氨甲喋呤（MTX）以及硫唑嘌呤（AZA）对于中轴型 AS 无效^[309]。对于 NSAIDS 药物不耐受或难治性活动期 AS 患者，推荐使用抗 TNF 治疗。目前已经证实英夫利昔单抗（IFX）、阿达木单抗及戈里木单抗治疗 AS 的有效性及安全性^[156, 303, 310-318]。美国风湿病学会/脊柱炎协会不推荐优先使用任何 NSAIDS 类药物，目的是减少加重 IBD 的潜在风险。推荐应用抗 TNF 单克隆抗体（益赛普除外）进

行治疗^[319]。

5.3 代谢性骨病

骨质疏松的诊断依靠骨密度测定（T 值<-2.5），持续处于活动期的 UC 患者均需进行检测，尤其是反复使用糖皮质激素或长期处于疾病消耗者。T 值低于-1.5 的患者推荐口服钙剂（500-1000mg/d）和维生素 D（800-1000IU/d）进行治疗。全身性使用激素治疗的患者应预防性口服钙剂及维生素 D。绝经后的女性患者或既往有自发性骨折的患者需补充普通磷酸盐或其他治疗以防止进一步的骨质流失。

5.4 皮肤表现

5.4.1 结节性红斑

ECCO共识5F

结节性红斑的诊断主要依靠临床表现。对于不典型病例，皮肤活检或有助于诊断。治疗往往针对潜在的UC。严重病例需全身激素治疗[EL4]。复发及难治性病例可以使用免疫调节剂及抗TNF[EL4]。

结节性红斑呈对称性分布，常常累及下肢伸侧表面，尤其是胫骨前区^[320]。它与疾病的活动度密切相关，而其治疗主要针对 UC，常需全身性使用糖皮质激素。反复复发及难治性病例可以使用免疫调节剂或抗 TNF 治疗^[321, 322]。

5.4.2 坏疽性脓皮病

ECCO共识5G

坏疽性脓皮病可以全身使用糖皮质激素(EL4)、IFX(EL1)或阿达木单抗[EL3]以及局部或口服钙调磷酸酶抑制剂(EL4)。

坏疽性脓皮病病灶常常出现于外伤部位，表现为过敏反应^[323]。最常发生于皮肤以及手术造口附近。坏疽性脓皮病与疾病的活动度有争议^[324]。推荐局部和/或全身性使用糖皮质激素作为一线治疗方法。IFX 已取得良好的临床疗效^[325-327]。一些文献报道阿达木单抗疗效显著。因此，对激素治疗无快速应答者可考虑使用抗 TNF 治疗。亦可以选择局部使用或口服钙调磷酸酶抑制剂，但建议处方前请参

考皮肤科的建议^[328, 329]。

关于 Sweet 综合症以及抗 TNF 介导的皮肤炎症反应可见于 ECCO-JCC 网站的补充材料^[7, 320, 330-341]。

5.5 眼部表现

表层巩膜炎通常与 UC 活动度相关。该病具有自限性，或治疗 UC 时局部应用糖皮质激素和 NSAIDS 对其也有疗效^[342]。单纯表层巩膜炎可以自行处理而不必到眼科就诊。葡萄膜炎可能造成严重后果。与 UC 相关的葡萄膜炎通常位双侧，起病隐匿，持续时间长^[342]，因有可能导致失明应紧急转诊眼科医生。治疗上通常使用局部或全身皮质类固醇或 NSAIDS^[342]。类固醇无效的患者可给予免疫抑制剂和抗-TNF 治疗[参见共识 4A & B in Harbord 等^[7]]。

5.6 肝胆疾病

PSC 是 UC 患者中的最重要的肝胆疾患^[343]。胆管周围炎、脂肪变性、慢性肝炎、肝硬化和胆石症在 UC 患者中也可见到。许多用于治疗 UC 的药物有潜在的肝毒性。PSC 是胆管癌和结直肠癌的主要危险因素^[344]。高质量的 MR 胰胆管成像[MRC]在疑诊 PSC 患者中被推荐为首选。如果 MRC 正常，怀疑小胆管 PSC 应考虑肝活检[参见共识 7A to 7C in Harbord 等^[7]]。

熊去氧胆酸被认为可以改善肝酶水平、降低 PSC 患者结肠癌的风险，但没有资料显示能延缓肝移植、胆管癌或死亡时间^[345-347]。相反，高剂量熊去氧胆酸治疗 (>20mg/kg/d) 可导致更严重的后果，因此应该避免使用^[348]。内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP) 仍是处理显著胆道狭窄的合适措施^[344]。肝衰竭晚期患者，肝移植是唯一的选择[参见共识 7D to 7F in Harbord 等^[7]]^[349]。合并 PSC 的 UC 患者推荐一年或二年一次结肠镜检查(见共识 7G in Harbord 等^[7]和 13E in Annese 等^[13])。

关于胰腺炎、静脉血栓栓塞和心肺疾病信息见 ECCO-JCC 网站补充材料^[7, 126, 350-361]。

贾燕 中国人民解放军陆军总医院消化内科

6 机会性感染

6.1 定义和危险因素

ECCO共识6A [Rahier等^[11]的共识2B]

UC患者机会性感染的危险因素有：应用免疫调节剂(EL1)尤其是联合用药(EL3)、营养不良(EL5)。此外，合并症和严重感染病史也应考虑在内。年龄是机会性感染的独立危险因素(EL3)。

疾病控制中心将机会性感染(OI)的易感因素分类如下^[362]：(1)严重的免疫抑制；(2)HIV感染相关；(3)限制性免疫缺陷。OI的定义：正常状态下致病力有限的微生物所导致的进行性感染^[363]。OI的易感因素可以是外源性的(医学治疗、暴露)，也可以是内源性固有的(年龄、伴随疾病、营养不良)。UC患者自身并非免疫功能不全，但可能因为他们的治疗措施改变了免疫应答反应^[11][参见 Annese等^[11]的共识2A]。高龄是UC患者患OI及OI相关不良事件的独立危险因素^[364, 365]。当强的松日剂量超过20mg、疗程超过2周时，皮质类固醇会增加OI的风险^{366, 367}。所有治疗IBD的免疫抑制剂都会增加OI的风险。同时使用一种以上免疫抑制剂将使OI风险增加14倍^[368]。这种风险与免疫抑制剂的类型和剂量无关^[369]，但可能受患者年龄影响^[366, 370-372]。单独使用抗TNF抗体可使OI的风险倍增，尤其是结核病^[373]。然而，抗整合素抗体并不增加OI的风险^[374]。

6.2 病毒

6.2.1 丙型肝炎病毒[HCV]、乙型肝炎病毒[HBV]、人免疫缺陷病毒[HIV]

ECCO共识6B[改编自Rahier等^[11]的共识3C]

所有诊断UC的患者都需要检测HBV[HBsbg、HBsAb、HBcAb]。HBsAg阳性患者还需定量检测病毒载量[HBV-DNA]。

ECCO共识6C[改编自Rahier等^[11]的共识3C]

所有血清HBcAb阴性的UC患者都推荐接种乙肝疫苗[EL5]。由于疾病本身或抗TNF药物的应用，使IBD患者的乙肝疫苗免疫效力下降。接种疫苗后应检测乙肝表面抗体(HBsAb)。高剂量的免疫原才能产生保护作用[EL4]。对于具有易感

风险的UC患者，应该定时监测、并维持一定的乙肝表面抗体滴度水平[EL5]。

ECCO共识6D[改编自Rahier等^[11]的共识3D]

为了防止乙肝活动，无论血清病毒载量高低，HBsAg阳性的UC患者在接受免疫调节制剂之前、之中以及停药之后至少12个月，均需接受强效的抗病毒治疗（高耐药屏障的核苷/核苷酸类似物）[EL2]。

ECCO共识6E[改编自Rahier等^[11]的共识3E]

使用免疫抑制剂治疗的UC患者，潜伏感染的HBV罕见再激活[EL2]。每2-3个月应监测一次血清病毒载量（HBV-DNA），除非检测出HBV-DNA，否则不推荐抗病毒治疗[EL5]。

鉴于接受免疫抑制剂治疗患者的 OI 风险增加，应该鼓励 UC 患者接受 HIV 筛查。HIV 血清学阳性也并非确切的免疫抑制剂禁忌症[参见 Rahier 等^[11]的共识 3F]^[375-377]。UC 患者也应该检测 HCV 抗体，如果阳性，需要进一步检测 HCV-RNA。免疫抑制剂本身并不会加剧 HCV 感染^[378]，除非患者同时感染 HBV 或 HIV。但是，HCV 抗体阳性会增加患者的药物肝毒性。

关于 CMV、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、EB 病毒及人乳头瘤状病毒等的信息可参见附件资料，也可参见 ECCO-JCC 网站附件数据。

6.3 寄生虫和真菌

更多关于寄生虫和真菌感染的信息可参见附件材料，也可参见 ECCO-JCC 网站附件数据^[11, 185, 357, 379-400]。

6.3.1 结核分枝杆菌

ECCO共识6F[改编自Rahier等^[11]的共识6A]

抗TNF制剂可使潜伏感染的结核杆菌再激活的几率增加，而且病情较普通人更严重[EL2]。根据当地流行状况和各国的共识意见，应综合考虑病史、胸部X线片、结核菌素皮肤测试、 γ -干扰素释放试验等来诊断潜伏的结核病。在UC诊断时、使用抗TNF制剂前都要筛查结核病[EL5]。 γ -干扰素释放试验常作为结核菌素皮肤测试的补充试验，尤其适用于接种过卡介苗的人群[EL1]。

抗 TNF 制剂可使潜伏感染的结核杆菌再激活的几率增加,而且病情较普通人更严重^[401-403]。有潜伏结核病的患者在开始抗 TNF 治疗之前应该先进行抗结核治疗。潜伏结核病活动期的 UC 患者只有在抗结核化疗 3 周之后才能给予抗 TNF 制剂^[404, 405][参见 Rahier 等^[11]的共识 6B]。一旦结核病活动,必须立即开始抗结核治疗、并至少停用抗 TNF 制剂 2 个月以上^[404, 405][参见 Rahier 等^[11]的共识 6C]。

6.3.2 细菌

在启动免疫抑制剂治疗之前(理想的是在 2 周前),UC 患者应接受肺炎链球菌疫苗接种。免疫抑制剂会降低多糖疫苗接种后机体对肺炎链球菌的免疫力[参见 Rahier 等^[11]的共识 7A-7B]^[403, 406]。如果正在接受免疫抑制剂治疗的 UC 患者罹患肺炎,就必须检测肺炎球菌和嗜肺军团菌的感染情况^[407, 408]。接受免疫抑制剂的 UC 患者易发生严重的沙门氏菌感染[参见 Rahier 等^[11]的共识 7E]。在活动性感染得到控制之前,应该停用免疫抑制剂[参见 Rahier 等^[11]的共识 7C-7E]。免疫抑制剂(特别是抗 TNF 药物)会增加单核细胞增生性李斯特菌的全身性感染和中枢神经系统感染的风险[参见 Rahier 等^[11]的共识 7F]^[403],同样也会增加诺卡式菌属相关的全身性感染或皮肤感染的风险[请参见 Rahier 等^[11]的共识 7G]^[373, 409-411]。在感染期间应停用抗 TNF 药物治疗,再次启用免疫抑制剂之前应咨询感染性疾病专家。

ECCO共识6G[改编自Rahier等^[11]的共识7H]

UC是艰难梭菌感染的独立危险因素[EL3]。

ECCO共识6H[改编自Rahier等^[11]的共识7K]

甲硝唑和口服万古霉素对轻-中度艰难梭菌感染(CDI)的疗效相等[EL1],但对UC患者是否疗效相似还需要进一步研究。尽可能停用其他抗生素。对非UC的重症CDI,万古霉素更有优势[EL1],因此可作为首选。艰难梭菌相关性疾病使用免疫调节剂应基于临床判断及详尽的风险-效益评估[EL4]。

免疫抑制剂是严重艰难梭菌相关性疾病的独立预测因子^[11, 413, 413]。UC 时粪菌移植是安全的^[414, 415]。非达霉素(Fidaxomicin)对 CDI 的疗效不亚于万古霉素,而且 CDI 的复发率更低^[416]。IBD 患者除了 CDI 风险增加之外,33%的患者可能出现

CDI 复发^[417]。

其他注意事项可参见附件材料，也可参见 ECCO-JCC 网站附件数据^[11, 392, 418, 419]。

7 生育能力

ECCO共识7A[改编自van der Woude等^[16]的共识2A]

目前没有证据表明UC会影响生育能力[EL3]。女性UC患者自愿不孕率高，提示需要更好的科普教育[EL4]。

UC 患者的生育能力与普通人群相似^[420]，女性患者获得更多的妊娠知识可能更有好处，因为她们经常选择不孕^[421-424]。治疗 UC 的药物似乎不影响女性生育能力^[424]。然而，柳氮磺吡啶会可逆性地降低精子数量和活力[参见 van der Woude 等^[16]的共识 2B]^[425, 426]，MTX 可导致可逆性的少精症^[427]。因此，这些药物对那些想要孩子的男性患者是禁忌。目前关于抗 TNF 制剂对生育影响的资料有限、且有争议^[428]。回肠-肛门储袋手术可能导致男性患者勃起和射精障碍。然而，通过手术消除炎症后，整体上使性功能保持不变、甚至获得改善[请见 van der Woude 等^[16]的共识 7A]^[429, 430]。回肠-肛门储袋手术后，体外受精成功率与非 UC 女性相同[参见 van der Woude 等^[16]的共识 2D]^[431]。

ECCO共识7B[改编自van der Woude等^[16]的共识2A]

静止期UC患者怀孕后疾病复发的风险与非孕妇相同[EL3]。活动期UC患者怀孕会增加孕期疾病持续活动的风险[EL3]。妊娠可能会影响UC的病程[EL3]。

7.1 妊娠和分娩

7.1.1 母亲的结局

应建议患者在疾病缓解期受孕^[16, 432, 433]。建议胃肠科、外科和产科医生联合会诊，以选择最合适的分娩方式[参见 van der Woude 等^[16]的共识 3B]。

7.1.2 儿童的结局

ECCO共识7C[改编自van der Woude等^[16]的共识4B、4C、4D]

受孕或妊娠期的疾病活动与早产、新生儿低体重有关[EL3]。UC女性的后代

出现先天性异常的风险并没有增加[EL2]。除了MTX和沙利度胺外，胎儿期暴露于大多数UC药物对儿童的影响是低风险的[EL2]。

有关儿童结局的更多信息可参见附件材料，也可参见 ECCO-JCC 网站附件数据^[16, 434-444]。

7.2 怀孕与UC管理

ECCO共识 7D

为了减少怀孕期间UC发作的风险,对于希望怀孕的UC患者给予合理的维持治疗是必要的[EL5]。孕期UC急性发作,对于孕妇及胎儿都会造成较高风险,应毫不迟疑给予合理的治疗,预防并发症出现[EL3]。

怀孕的 UC 患者建议继续治疗以预防病情发作及可能的怀孕相关的并发症^[439, 445]。考虑到妊娠的安全性,如果疾病复发,推荐一线治疗用药为:5-氨基水杨酸(5-ASA)衍生物(最好避免使用邻苯二甲酸二丁酯包被的药物^[446, 447])和糖皮质激素^[448, 449]。抗 TNF- α 单抗类药物在某些特殊情况下可以选用。柳氮磺胺吡啶服药同时需补充大剂量叶酸。孕期前三个月内 UC 手术可能导致流产,后三个月内的手术可能导致早产^[450]。但是,如果病变持续会给胎儿带来巨大风险^[451]。

更多有关哺乳、内镜检查、影像学检查的相关信息见补充材料(ECCO-JCC 网站补充材料中)^[16, 452-462]。

王承党 福建医科大学第一附属医院消化内科

8 UC相关性结直肠癌的随访监测

8.1 UC患结直肠癌的风险

尽管长期 UC 增加结直肠癌风险的观点已被广泛接受,不同研究报道的风险存在较大差异。2001 年, Eaden 发表一项纳入 116 例 UC 病例的荟萃分析^[463]认为,病程三十年以上的 UC 患者结直肠癌累积风险为 18%。另一项荟萃分析认为 UC 患者结直肠癌标准化发病率(SIR)为 2.4^[464]。尽管如此,随着时间推移,结直肠癌的风险可能下降^[465, 466]。一项澳大利亚的研究发现,UC 患结直肠癌的累积发病

率：10 年为 1%、20 年为 3%、30 年为 7%^[467]。这可能与针对性随访监测计划的实施、更加有效的药物更好地控制炎症、维持治疗方案的改进以及结肠切除术有关^[13]。

ECCO共识 8A

UC患者结直肠癌风险较普通人群显著增加。风险程度与病程[EL2]、病变范围[EL2]以及严重程度或炎症持续活动[EL2]有关。

虽然目前认为 UC 发病后 8 年内结直肠癌发生率较低，但是这一阶段仍有相当数量的肿瘤形成^[468, 469]，特别是对于初次发病年龄较大的患者和合并 PSC 患者。广泛结肠型 UC 患者结直肠癌风险最高，而左半结肠型 UC 患者发生结直肠癌的风险中等。直肠型 UC 患者结直肠癌的风险并不高^[463, 470]。值得注意的是，对于结直肠癌风险而言，尽管有时内镜下未见异常^[471, 472]，组织学病变范围可能更加重要。

ECCO共识 8B

合并PSC[EL2]或有结直肠癌家族史[EL3]增加结直肠癌风险。

PSC 和组织学疾病活动程度^[50, 51]是最显著的结直肠癌相关风险因子(合并 PSC 导致绝对风险增加至 31%)^[473-477]。炎症后息肉可以作为之前炎症严重程度的标志物，被认为是结直肠癌的高度危险因子^[247, 480]。结直肠癌家族史与 UC 患结直肠癌风险增加相关，虽然不同研究结果不尽相同^[474, 479]。Jess 等研究认为，UC 患者中男性结直肠癌发病率[SIR: 2.4; 95% CI:2.2-3.0]高于女性[SIR: 1.9; 95% CI:1.5-2.3]^[464]。多元 Logistic 回归分析提示：男性、病程、广泛结肠炎、合并 PSC、血清白蛋白中位值以及 CRP-白蛋白评分增加是 UC 相关结直肠癌的危险因子^[480]。

8.2 随访监测

8.2.1 筛选与随访监测

鉴于结肠黏膜异型增生导致结直肠癌的风险增加，应实施肠镜随访监测以降低 CRC 相关的发病率与死亡率。该随访监测方案不仅包括系统的结肠镜检查，还需要对患者的症状、治疗、实验室检查结果以及个人和家族医疗史进行不断的

更新修正。启动随访监测时进行初始的结肠镜筛选检查，评估病变范围并确定无异型增生病灶。

ECCO共识 8C

结肠镜随访监测可以早期发现结直肠癌并相应改善预后[EL3]。

8.2.2 有效性

结肠镜随访监测的有效性评估还需要随机对照试验。然而，大样本研究均提示结肠镜随访监测有效^[13, 472, 481]。最近的研究表明结肠镜随访监测可有效降低结直肠癌发病率，当然，其他潜在因素（有效控制炎症）亦可降低结直肠癌发病率^[114]。如果研究限于与对照组进行对比分析，则系统性回顾并未能证实 UC 患者结肠镜随访监测可以显著降低结直肠癌相关死亡风险^[114]。两项大样本病例分析提示，由于结肠镜随访监测早期发现结直肠癌，患者生存率得到改善^[466, 482]。三项回顾性病例分析发现，结肠镜随访监测与结直肠癌发病率下降相关^[478, 483, 484]。然而，尚缺乏结肠镜随访监测有效的确切证据。

8.2.3 首次结肠镜筛查和随访监测方案

ECCO共识 8D

所有UC患者自出现症状8年后均应进行结肠镜筛查，以重新评估病变范围并排除异型增生[EL5]。

ECCO共识 8E

若病变仅限于直肠，且无证据表明之前或目前直肠近端存在内镜或显微镜下炎症活动，不必进行结肠镜随访监测[EL2]。

ECCO共识 8F

只要患者合并PSC，无论病情是否活动、病变分布范围及病程长短，需每年进行结肠镜随访监测[EL3]。

ECCO共识 8G

除直肠型患者外，所有UC患者均应进行结肠镜随访监测[EL3]。一旦发现如

下高危因子，下一次结肠随访监测应在1年内进行[EL4]。这些高危因素包括：5年内发现狭窄或异型增生、合并PSC和炎症重度活动的广泛结肠病变。而合并中等危险因子，建议2-3年内进行下一次结肠镜随访。中等危险因子包括：轻、中度炎症活动的广泛结肠病变、炎症后息肉和一级亲属50岁以上结肠癌病史[EL5]。无中、高危危险因子的患者，结肠镜随访监测间隔为5年[EL5]。

伴或不伴有异性增生的活检标本发生结直肠癌风险因素的信息见 ECCO-JCC 网站补充材料^[3, 13, 49, 50, 473, 485-495]

徐灿 第二军医大学附属长海医院消化内科

8.3 结肠镜检查

ECCO共识 8H

UC的缓解期是复查肠镜的最好时机，否则黏膜活检很难区分是异型增生还是炎症[EL5]。

与健康人群结肠镜筛查一样，UC 患者肠道准备的质量明显影响病变的检出率^[496]。良好的肠道准备是充分结肠镜检查的必要条件。当存在过量粪便残留物时，应考虑重复结肠镜检查。

ECCO共识 8I

结肠镜监测应考虑当地的专业技能。染色内镜下靶向活检可增加异型增生的检出率[EL2]。如果使用白光内镜检查，应进行随机组织活检[每隔10cm做四个象限的活检]和任何可见病变的靶向活检[EL3]。如有可能，应使用高分辨率内镜检查。

近些年肠镜设备、患者的准备和诊断技术明显改善。高清内镜设备提高成像质量，因此，可能会提高异型增生的检出率。事实上，最近的一项结肠炎监测研究表明，与标准清晰度相比，高分辨率结肠镜检查可提高异型增生检出率^[497]。随机对照试验显示，单次结肠镜靶向活检的肿瘤检出率与随机活检无差异^[498]。

通过喷洒染料可以发现结肠黏膜结构的微妙变化，从而提高结肠镜监测时异型增生检出率^[499]。使用这种技术，明显正常的黏膜随机活检的价值不大，虽然

能够在显微镜下评估疾病的程度和活动度。应用亚甲蓝或靛胭脂进行染色内镜的诊断率相同^[500-502]。

一项包含 6 个研究[1277 患者] 的荟萃分析显示：每例分析（需治例数 NTT 14.3）染色内镜和白光内镜对于异型增生的检出差异为 7%[95% CI: 3.2-11.3]。靶向活检检测到的病变绝对差异为 44%[95%CI: 28.6-59.1]，扁平病变为 27%[95%CI 11.2-41.9]^[503]，表明染色内镜优于白光内镜。另外一项荟萃分析的重点是染色内镜检查与组织学诊断准确性相关，染色内镜用于上皮内瘤变的检测时，检出率为 83.3%，特异性为 91.3%^[504]。与白光内镜相比，染色内镜在检测异型增生中的优越性已经在临床试验之外的现实研究中证实^[505]，而且这一发现并不随着操作者的熟悉程度或高分辨率内镜的使用而变化。目前窄带成像以及内镜显微镜还无法推荐用于 IBD 患者中异型增生的筛查。附加信息可见于 ECCO-JCC 网站补充数据^[506-510]。

8.4 药物预防

8.4.1 水杨酸和结肠肿瘤

补充资料可见于 ECCO-JCC 网站补充数据资料^[6, 245, 474, 478, 484, 486, 511-521]。

8.4.2 患者选择与预防使用5-ASA制剂

ECCO共识8J

应用美沙拉嗪化合物进行化学预防可以降低UC患者结肠肿瘤的发生率[EL2]。没有充足证据推荐或反对将巯嘌呤类药物用于肠道黏膜癌变的化学预防。

在 CESAME 队列巢式病例对照研究中，根据接受 5-ASA 的倾向进行调整，在有或没有长期[>10 年]和广泛[>50%结肠黏膜、任何时间] UC 的 IBD 患者中进行了亚组分析，长期、广泛结肠型 UC 患者的保护性优势比显著[OR: 0.5; 95%CI: 0.2-0.9]^[522]，但对其他患者的保护作用并不显著[OR: 0.8; 95%CI: 0.3-1.7]。上述研究表明 5-ASA 在异型增生或癌症的已知危险因素的患者中具有化学预防作用。然而，关于 5-ASA 在 UC 患者中的化学预防作用的共识不仅限于高风险个体^[6, 40, 485]，除孤立性直肠炎外，所有患者应从诊断时开始终生预防用药

[6, 40, 49-51, 245, 471, 472, 485, 512, 523-526]。补充资料可见于 ECCO-JCC 网站提供的补充资料 [6, 40, 49-51, 238, 456, 458, 465, 469, 494, 505-507]。

8.4.3 免疫抑制剂

理论上,无论是免疫抑制剂(如 AZA/MTX)还是生物制剂[抗 TNF],由于它们的免疫抑制作用可能会增加肿瘤的发生风险,而通过减轻黏膜炎症反应可以对肠道黏膜癌变发挥化学预防作用。目前尚无 MTX 或抗 TNF 制剂与肠道黏膜癌变的数据,有关 AZA 与肠道黏膜癌变的数据存有争议^[49-51, 478, 511, 519, 527-529]。有研究明确指出 AZA 对 IBD 患者的 CRC 风险具有化学预防作用^[528, 529]。然而,最近的一项荟萃分析未能显示 AZA 有显著的化学预防作用[OR: 0.87; 95% CI: 0.71-1.06.]^[530]。下述研究均未发现 AZA 的化学预防作用:两项基于人群的亚组分析[OR:0.87; 95% CI: 0.71-1.06]、13 个临床研究[OR: 0.87; 95% CI: 0.59-1.09]、7 个队列研究以及 8 个病例对照研究。然而,近期的一项 CESAME 观察性队列研究提示,长期、广泛结肠型 UC 中应用 AZA 者发生结肠肿瘤的风险低于未应用 AZA 者^[470]。目前尚无充足证据推荐或反对 AZA 用于 UC 的化学预防,但是 AZA 可能会增加泌尿系统肿瘤^[531]、急性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征^[532]、淋巴组织增殖性疾病^[390]以及非黑色素瘤皮肤癌的风险^[533]。

8.4.4 其他药物

有关化学预防的其他药物的其他信息,请参见 ECCO-JCC 网站补充资料 [6, 40, 346, 485, 534]。

姚一博 上海中医药大学附属龙华医院肛肠外科

8.5 异型增生的处理

关于 UC 患者异型增生的治疗,建议基于内镜下表现(息肉样、非息肉样、内镜下不可见)和显微镜下病变特点(不确定型、低级别、高级别异型增生)^[535-537]。

8.5.1 显微镜下异型增生

目前,广泛使用的异型增生的定义是 1983 年由 Riddell 等提出的^[537]。异型增生定义为局限于基底膜内、未侵犯固有层的上皮内肿瘤。异型增生是 IBD 患者

患恶性肿瘤风险的最佳、最可靠的特征^[538]。异型增生（上皮内瘤变）根据肿瘤形态学变化的程度通常分为3类：不确定型、低级别（LGD）及高级别（HGD）^[537]。异型增生的衍变呈进行性（连续），而不是孤立离散性，因此即使经验丰富的胃肠病理医生在判读异型增生级别时存在明显差异^[539, 540]。不同专家对HGD和无异型增生的诊断高度一致，而对不确定型和LGD诊断的一致性较低。鉴于对异型增生判读的局限性，因此推荐评估异型增生时需要第二位胃肠病理专家对组织切片进行复审。

ECCO共识 8K

对低级别或高级别瘤变的存在需要由另一位消化病理专家证实[EL5]。

8.5.2 内镜下异型增生

文献中用以表述UC内镜下异型增生特点的定义并不一致^[493, 536]。诸如异型增生相关病变或肿块（称为“DALM”）、腺瘤样、非腺瘤样和扁平隆起，内镜医生在描述不同形状的病变时常常混淆。因此，与SCENIC国际共识一致，以上术语应被废除^[541]。内镜监测中发现的异型增生分为三类：息肉样、非息肉样和内镜下阴性。息肉样病变指有蒂（巴黎分型I_p-有蒂连接到黏膜）或无蒂（巴黎分型I_s-无蒂连接到黏膜，病灶基底与黏膜连续）的病变自黏膜突出于肠腔内 ≥ 2.5 mm^[541]。这些病变通常按常规方式行内镜下切除^[40, 485]。非息肉样病变包括巴黎分型II_a [表浅凸起 <2.5 mm]、II_b [平坦型-无凸起]和II_c（凹陷型）、绒毛样、斑块样、不规则肿块或结节、疣状隆起、狭窄性病变和广基隆起^[493, 542-544]，可能不适合内镜下切除。息肉样和非息肉样异型增生可以根据其内镜表现区分。尽管这两种病变表现可能完全相同^[546, 547]，组织学特征或许有助于区别^[545]。内镜下不可见的异型增生指内镜检查未发现病变的部位组织学检查发现的异型增生。

8.5.3 内镜发现的异型增生的处理

ECCO共识 8L

只要息肉切除术能完整切除病变就能够治疗息肉样异型增生，并且需要确认结肠内无非息肉样和内镜下不可见的异型增生证据[EL2]。

ECCO共识 8M

部分经选择的非息肉样异型增生可经内镜治疗。完整切除病变后，并且无结肠其它部位非息肉样和内镜下不可见的异型增生证据，持续内镜下监测是合理的[EL5]。除此之外，其他非息肉样异型增生患者，无论活检组织异型增生级别，均需行结肠切除术[EL2]。

ECCO共识 8N

在接近大体或组织学病变节段附近的伴异型增生的息肉考虑为散发腺瘤，需进行相应处理[EL2]。

现有或既往有结肠炎性病变肠段的息肉样异型增生可以行息肉切除术并持续监测。四项研究显示，在 UC 伴息肉样异型增生与 UC 伴散发腺瘤之间，或以上任一组与非 UC 患者的散发腺瘤对照，息肉的检出率均无明显差异^[3, 245, 545, 548, 549]。近期的文献也支持上述观点。一项来自英国 StMark' s 医院纳入 172 例低级别瘤变的队列研究表明，随访 5 年发展为高级别瘤变或结直肠癌的累积发病率为 6%^[472]。一项囊括 10 项研究共纳入 376 名患者的荟萃分析显示，内镜下切除息肉样异型增生后，随访期间结直肠癌发生率为 5.3 例/1000 人·年[95% CI: 2.6–10.1 例]^[550]。因此，只要息肉病变被完全切除，切除标本切缘阴性，并且结肠其他部位无非息肉样及内镜下不可见异型增生，不需要进行结肠切除术。重要的是要采集病变临近的平坦组织的活检标本，以确保临近组织没有异型增生。内镜下息肉样病变切除术的患者再发生异型增生的风险增加近 10 倍^[550]。因此，建议息肉切除术后 3–6 月密切监测，最好用色素内镜监测，而后过渡到每年复查内镜。如果异型增生是内镜可见但不可切除，或着随访监测期间发现低级别瘤变，部分结肠切除术也是一个选择。

非息肉样异型增生提示预后欠佳。一项对 St Mark' s 医院 172 例伴低级别瘤变 UC 患者进行的随访监测，深入研究了这类病变的自然进程^[472]。结果表明，息肉样异型增生内镜切除术后随访 5 年，高级别瘤变或结直肠癌的累积发病率为 6.0%，非息肉样异型增生者达 65.2%，而且非息肉样异型增生较息肉样异型增生更易出现多灶病变并且进展为同时性结直肠癌。这些数据支持了既往的研究结果：非息肉样异型增生与异时性或同时性结直肠癌显著相关，发生率 38%到 83%不等^[536]。因此，推荐伴有内镜下不可切除的非息肉样异型增生病变的 UC 患者，

无论活检组织异型增生级别，均需立刻行结肠切除术。目前，尚无针对非息肉样异型增生经内镜下切除术后长期疗效的研究。上述 St Mark' s 研究的亚组分析显示，8 例患者因小的非息肉样低级别瘤变（均<1cm）行内镜切除术，经过中位时间 44 个月的随访，其中 1 例（12.5%）发展为 Duke' s A 期 结直肠癌^[472]。虽然在这样小样本的研究中解释这个结果应该谨慎，但是，这说明对于一部分诊断为非息肉样异型增生的患者来说，结肠切除术并非必要。同时，另一项研究表明，当患者被告知有异型增生且 20% 几率合并结直肠癌时，患者仍倾向于拒绝结肠切除术^[551]。因此，尽管缺乏证据，如果非息肉样增生可以内镜完全切除，并且无其他部位内镜下不可见或非息肉样异型增生依据时，持续监测是合理的。对所有病例都应该与患者探讨，使其充分认识两种方式（内镜下切除对结肠切除术）可能的利弊。再者，推荐首先 3-6 月密切监测，最好选择色素内镜，然后逐步过渡到每年 1 次。最后，如果在显微镜下炎症组织附近出现异型增生性息肉，可以被视为散发腺瘤，并进行相应治疗^[549, 552]。

8.5.4 内镜下不可见的异型增生的处理

内镜下不可见的异型增生是指在内镜检查过程中未发现而随机活检发现的异型增生。由于以往研究中报道的内镜“阴性”的异型增生病变是在无录像资料的内镜时代，因此，很难估计其实际的风险。这使得我们难以判断这些病灶确实是内镜下无法发现，还是之前不易被发现而现在可以通过新技术发现。不过，有间接证据表明，这些内镜下不可见的异型增生病变越来越少。1994 年 Bernstein 等回顾了无录像资料内镜年代的 10 篇前瞻性研究，发现大多数的异型增生为内镜下不可见（272/312=87%）^[515]。与近期研究对比，来自 St Mark' s 对伴低级别瘤变的 UC 患者随访的队列研究发现 172 例中只有 16 例（9%）存在内镜下不可见的异型增生。

这些观察结果表明，早期研究中报道的大多数内镜下不可见的异型增生可能是老一代内镜无法发现的微小病变。因此，当随机活检发现异型增生时，应该由一位有经验的 IBD 专家用高分辨率色素内镜对患者进行重新检查，来确定是否为边界清晰的可切除的病变，并评估同时性异型增生的可能。值得注意的是，近期 St Mark' s 的研究发现色素内镜对非息肉样病变的检出率明显高于白光内镜。

尽管这不是一个专门的研究，在解释结果时应特别慎重，但仍然提倡用更先进的技术来重新评估。

如果在内镜下不可见的异型增生肠段发现可见的病变，患者应该按 8.5.3 中的建议来处理。若未发现可见病灶，则按最初的异型增生级别来处理。内镜下不可见的高级别瘤变，其直接和继发的结直肠癌风险很高，推荐行结肠切除术 [2012 ECCO 指南^[3]]。

由于文献报道伴有内镜下不可见低级别瘤变的 UC 患者发展为更高级别异型增生的风险差异很大，如何处理这类患者仍有很多争议 [2012 ECCO 指南^[3]]。有报道从最初发现病变起 10 年后病变进展的风险仅 3%^[489]，亦有报告 5 年后风险高达 53%^[553]。在最近 St Mark's 的报道中，内镜下不可见的病变 5 年进展率为 21.9%，高于息肉样病变（6%），但低于非息肉样病变（65.2%）^[472]。

因此，考虑到现有证据的相关性不明确且存在争议，现有的证据不足以评估内镜下不可见的低度异型增生病变行结肠切除术的利弊。对于扁平的低级别上皮内瘤变的病例，需患者、消化科医生及结直肠外科医生个体化地详细讨论，最后做出行结肠切除术或继续内镜监测的决定。结肠切除术可根除患结直肠癌风险，若患者不愿行结肠切除术，需每年进行内镜监测^[485]。2013ECCO 内镜共识推荐，有明确的黏膜低级别瘤变而内镜下不可见的患者，需在 3 个月内再行色素内镜检查及随机活检^[13]。

张红杰 南京医科大学第一附属医院消化内科

9 手术

9.1 概述

本节总结了 ECCO 共识在 UC 手术方面的共识^[12]。应注意到，该共识的证据级别相对保守，仍缺乏强有力的随机对照研究支持。

对于需要进行结肠切除的患者，UC 手术足以提供良好的生活质量。到 80 年代初，除了零星使用的回直肠吻合，全结直肠切除并回肠末端造口术是标准术式。60 年代后期发明的 Kock 可控性回肠造口尽管可部分改善生活质量，但未被广泛接受^[554]。在过去的二十年中，全结直肠切除并回肠储袋肛管吻合术（IPAA）一

直是 UC 的标准术式，其可避免造口并保留较好的肛门功能^[555]。然而，如何最大程度改善 IPAA 术后肛门功能和生活质量仍是需要注意的问题^[556]。

9.2 技术细节

9.2.1 急性重症UC的手术治疗

ECCO共识9A

延迟手术与术后高并发症风险相关[EL4]。每日使用 $\geq 20\text{mg}$ 氢化可的松 >6 周[EL4]，或使用抗TNF治疗的患者[EL3]，推荐行分期手术，第一期行结肠次全切除术。如果技术条件允许，可行腹腔镜手术[EL3]。

高年资消化内外科专家的合作对急性重症 UC 的管理至关重要。尽管多数病例对药物治疗反应较好，但已发现对应该及时手术的病人推迟手术会对预后产生明显不利影响^[557]。对急性重症 UC 或接受长时间激素（氢化可的松 $\geq 20\text{mg}/\text{d}>6$ 周）的 UC，分期的全结直肠切除（第一期行结肠次全切除）是明智的选择。次全结肠切除并回末造口可降低全身炎症，改善一般状态和全身营养，从而有时间窗口行 IPAA 或永久性回肠造口。一期行结肠次全切除还能明确病理，以完全排除结肠型 CD。甚至对危重患者行结肠次全切除也是相对安全的^[558-560]。近期一项针对非中毒性 UC 行腹腔镜或开腹结肠切除的系统性回顾表明，腹腔镜手术的切口感染、腹腔脓肿几率更低，且住院时间更短^[561]。新近针对急诊结肠切除的证据也支持上述结果^[562, 253]。

9.2.2 直肠残端的处理

在行全结肠或次全结肠切除时，以下环节需要谨慎注意。不推荐将直肠残端保留的太短（如在直肠中段离断），因为这会增加后续盆腔操作的难度，并增加神经损伤的几率。故推荐在骶岬处离断结肠（直乙交界处），或保留乙状结肠远端。肠管可固定于前腹壁，方便下次手术时辨认。肠管断端可考虑经腹膜置于皮下或提出腹壁做造口。后者安全性较高，因为腹腔内无密闭的管腔，但造口可能增加护理难度^[564]。关闭断端并埋于皮下同样安全，但为了避免感染而进行的皮下引流可能会使切口延迟愈合^[565]。目前还没有研究对比残留不同长度直肠或乙状结肠后腹腔炎症或出血几率的差异。当在骶岬水平离断肠管时，需放置肛管，

以防止黏液在直肠残端中过多积蓄。

9.2.3 全结直肠切除并IPAA术的吻合位置

ECCO共识9B

当行储袋手术时，齿状线与吻合口间的肛直肠黏膜不应超过2cm[EL4]。

用吻合器法完成 IPAA 手术的一个常见问题是会在齿状线上方残留小部分肛直肠黏膜。这可能导致局部炎症的持续（封套炎）、储袋功能异常、异型增生甚至癌变的可能^[393, 566]。但在保证手术质量的前提下，吻合器低位吻合的方法仍能获得更好的肛门功能，尤其是渗液、粪漏及社交方面^[567, 568]。

更多的关于 UC 合并癌变的吻合技术及位置，可参考 ECCO-JCC 的在线补充资料^[569-572]。

9.2.4 回末造口在全结直肠切除IPAA术中的作用

ECCO共识9C

对UC病人行IPAA术时，普遍建议行保护性回肠末端造口[EL3]。

IPAA 手术的最主要并发症之一是齿状线周围的吻合口瘘，这是对手术效果及肛门功能影响最大的并发症。保护性回肠造口术能否真正减少吻合口瘘还没有定论^[573, 574]。但目前证据仍支持造口可以降低吻合口瘘的发生^[575]。然而，比较明确的是，尽管术中存在造口相关因素，如腹壁肥厚或肠系膜较短，但只要吻合顺利，并非一定要行回末造口^[576-579]。

9.2.5 手术经验对疗效的影响

ECCO共识9D

储袋手术应在专科医院进行，病例数高的专科医院储袋并发症少，且并发症后储袋挽救的成功率高[EL4]。

具备处理大量复杂手术经验的中心，围手术期处理更加精细^[580]，储袋手术的效果普遍较好^[581]。另外，当储袋术后出现并发症时，由于这些中心的处理经验更加成熟，储袋挽救率更高^[582]。因此，若条件允许，IPAA 术应在这些经验丰

富的专科中心进行，然而“经验丰富”的评价标准尚有待进一步讨论。

9.2.6 储袋挽救手术

IPAA 的总体终身失败率约 15%，失败是指病人需永久的回末造口，无论储袋是否切除。失败的原因主要是感染、持续的储袋功能不良，尽管这可能因克罗恩的误诊病或顽固的储袋炎。当决定储袋是否彻底失败前，应评估挽救手术的可行性，包括储袋修复或重建。征得病人同意后，这类手术须由经验丰富的领域内专家完成。目前报道的储袋挽救手术成功率约 50%，且术后肛门功能还可接受^[583-586]。同样，储袋挽救手术应在经验丰富的专科中心完成，尽管“经验丰富”的评判标准还没确定。

吴小剑 中山大学附属第六医院结直肠外科

9.3. 随访

9.3.1. 储袋一般随访

ECCO共识9E

对于有储袋功能不良症状的患者，为了鉴别储袋炎和其他情况，推荐早期储袋镜检查[EL4]。

IPAA 术后可根据储袋炎相关的症状进行随访(10 年随访中 50%的患者发生)，也可以根据其他症状随访（储袋易激综合征、储袋 CD、储袋缺血以及 CMV 或艰难梭状芽孢杆菌感染）^[587-589]。临床随访的时间根据以上情况进行调整，目前并没有标准的随访流程。如果患者出现疑似储袋炎的症状（稀便、大便急迫、里急后重、下腹不适或电解质紊乱等），为了确诊应该行储袋镜检查^[590]。内镜的随访应该根据每例患者的特殊情况进行调整^[591]。

9.3.2 储袋监视

ECCO共识9F

对于有高危因素例如有肿瘤或原发性硬化型胆管炎的患者，推荐每年行储袋镜随访，无症状的患者没有特殊随访策略[EL3]。

系统回顾显示根治性结直肠切除术后出现 HGD、LGD 和不确定的异常增生的几率分别为 0.15%[0-4.49%]、0.98%[0-15.62%] 和 1.23%[0-25.28%]^[588-592]。其发生在储袋、直肠封套和肛管移行区的几率基本相同。术前或术中发现的异常增生和肿瘤是储袋异常增生的显著预测因素。这一系统回顾的结果和其他研究结果类似，即使因异常增生或肿瘤行结直肠切除，储袋或封套异常增生的几率仍很低^[593, 594]。若无危险因素，全结直肠切除术后没有特殊的随访策略。

9.4 全结直肠切除患者的生育和分娩

9.4.1 盆腔手术对生育的影响

ECCO共识9C

对于生育期女性患者，由于存在IPAA术后生育能力受损的风险，可考虑的手术方法有结肠次全切除加末端回肠造口或回肠直肠吻合术[EL3]。腹腔镜手术可能更好的保护女性生育功能[EL3]。

活动期 UC 会导致性功能减弱。两个回顾性的研究显示，男女患者 IPAA 术后 12 个月的性功能均较术前提高^[429-595]。另一方面，三项队列研究显示，女性患者 IPAA 术后生育能力下降^[596-599]，这很可能是由于盆腔粘连影响了输卵管功能所致^[600]。这种影响的大小仍有争论，一项研究显示 IPAA 术后生育能力下降 70%，而其他的研究显示约 30%。越来越多的证据显示腹腔镜 IPAA 在技术上可行，且对女性的生育能力影响较小^[601-604]。

有趣的是，一项在家族性腺瘤性息肉病患者比较回肠直肠吻合(Ileo-rectal anastomosis, IRA) 和 IPAA 对女性生殖能力影响的研究显示，IRA 与生育能力的降低没有关系^[605-606]。这也再次显示 IRA 较 IPAA 产生的盆腔粘连更少，且 IRA 能提供安全和功能性的治疗效果^[607-608]。

在男性患者，IPAA 术后性功能和生殖功能的主要并发症是逆行性射精和勃起功能障碍，虽然发生率并不高，但如果选择 IRA 手术这两种并发症都可以避免^[609]。因此 UC 手术选择可考虑 IRA。（见 9.5.3 章节）

关于全结直肠切除 IPAA 后患者分娩能力的影响可参考 ECCO-JCC 在线的补充材料^[16, 610-617]。

9.5 全结直肠切除IPAA术以外的术式选择

9.5.1 年龄

ECCO共识9H

如果患者有良好的肛管括约肌功能，IPAA手术就没有年龄限制[EL5]。

虽然对于年龄大于 65 岁的患者行 IPAA 仍然相对安全有效，但是此年龄组行 IPAA 有较大的风险^[618]。高龄患者 IPAA 手术的并发症增加（例如储袋炎和吻合口狭窄等）^[619]。随着年龄的增大，储袋功能逐渐退化，大便失禁出现并加重^[620, 621]。尽管如此，大于 65 岁行 IPAA 的患者，似乎仍可保持良好的生活质量^[622]。

9.5.2 可控性回肠造口

对于 IPAA 失败、不适合 IPAA 的患者（例如括约肌损失）以及回肠造口会带来很大不便的患者（漏或者皮肤病变），Kock 储袋是传统末端回肠造口的替代^[623]。由于 Kock 储袋手术有一半的再手术率（乳头瓣滑脱是最常见的指证），许多外科医生认为 Kock 储袋不是很好的术式。但是目前大多数报道认为 Kock 储袋 10 年的自控率可达 90%^[624, 625]。Kock 储袋患者的生活质量优于末端回肠造口。一项克利夫兰诊所的研究显示，末端回肠造口的患者在社会、工作及性功能方面的受限较 Kock 储袋成倍升高^[624]。

9.5.3 回肠直肠吻合术（IRA）

ECCO共识9I

在最佳情况下，回直肠吻合是回肠储袋肛管吻合术的合理替代方法[EL5]。
IRA的优势是降低并发症和保证女性生殖能力，但其劣势是需要对剩余直肠进行监视以及50%患者后期需要再次切除直肠 [EL3]。

许多外科医生不愿意对 UC 患者行 IRA 手术，他们主要认为 IPAA 患者有较好的远期效果而 IRA 术后剩余直肠的功能不可预测且担心其后发生的直肠癌^[626]。IRA 手术相对简单，并发症低而且对于严格筛选的患者效果较好。对于无直肠受累（或已药物治愈）、直肠顺应性良好以及括约肌功能正常的患者可选择 IRA 手术。尽管有报道显示 IRA 术后大便急迫较常见（22%–33%），但这些患者术后排便

习惯改变与 IPAA 相似^[607]，排便急迫感是 IRA 失败的最常见原因。据报道 IRA 术后 10 年肛门功能良好的比例为 74%到 84%，20 年后为 46% 到 69%^[626, 627]。术后对剩余直肠的检测是必要的^[13]。

9.5.4 非炎症性储袋功能障碍和储袋破裂

ECCO共识9J

储袋功能障碍的非炎症原因包括储袋肛门吻合口狭窄、储袋瘘、储袋容量问题、输出襻功能障碍[S储袋]、保留直肠残端和慢性骶前脓肿。恰当的处理决策需要多学科团队讨论决定[EL5]。

关于非炎症性储袋功能障碍的详细信息可在补充材料中找到，参见 ECCO-JCC 在线的补充数据^[583, 586, 588, 628-637]。

李会晨 天津市人民医院肛肠科

9.6 手术和药物治疗

9.6.1 围手术期强的松

非对照的回顾性研究表明，患者服用 20mg 以上强的松超过 6 周有增加术后短期并发症的风险^[638-642]，感染并发症的风险可增加五倍，且术后短期储袋相关并发症的风险增加。因此，术前应停用类固醇药物。如果不能停药，储袋手术应该推迟。所有指南对结肠切除术激素减量的速度没有明确规定，，但应避免急性激素戒断[肾上腺皮质危象]，其最严重的临床表现为低血压、低钠血症、低血糖。轻微症状意即术后恢复较慢。激素递减率取决于手术前激素使用的剂量和持续时间。对于服用类固醇超过 6 个月的患者，建议在术后的数月中每周递减 1mg。

9.6.2 围手术期硫嘌呤/钙调神经磷酸酶抑制剂

ECCO共识9K

术前硫嘌呤或CsA不增加术后并发症风险[EL3]。

硫嘌呤^[643-645]和 CsA 不增加结肠切除术后并发症风险^[557, 643-646]，而有关他克莫司的研究数据较少^[646, 647]。

9.6.3围手术期IFX

TNF 是免疫应答的重要组成部分，IFX 或其它抑制剂理论上可导致术后严重并发症。关于 IFX 与术后并发症关系的研究很多，其结果争议较大。在这些研究中，一项综述了 5 项研究、共计纳入 706 例 UC 患者^[638, 649-652]的荟萃分析表明^[648]，术前应用 IFX 增加了短期[30 天]术后并发症的发生例数。虽然该分析不足以评估这些并发症的性质，但可以提示术前使用 IFX 有增加术后感染并发症的趋势 [OR: 2.24; 95%CI:0.63-7.95]，而术后非感染性并发症[OR: 0.85; 95% CI: 0.50-1.45]并不增加。此后的研究并没有发现 IFX 会增加直-结肠切除术后并发症^[653-655]。关于该领域的的数据均来自观察性研究，而无随机对照试验，因此可能存在显著的偏倚而影响结果。梅奥诊所的研究表明，使用 IFX 的病人术后吻合口瘘及储袋相关并发症的风险要高于未用 IFX 者^[649, 650]。将伴随治疗和结肠炎的严重程度进行数据校正后，IFX 是唯一与术后感染并发症相关的危险因素。同样，最近发表的一项研究表明，对于一期 IPAA 患者，使用过抗 TNF 的术后盆腔脓毒症的发生率较高^[656]。相反，丹麦的一项包含了 1200 名接受直-结肠切除的 UC 病人的注册数据表明，术前使用 IFX 并不增加术后并发症的发生率^[657]。

疾病的严重度和序贯使用CsA也可能影响术后IFX相关的风险，疾病程度较轻、CRP水平较低的病人使用IFX可能获益^[649, 658-660]。需特别关注的是，在使用IFX数周内接受急诊结肠切除术的病人更易发生脓毒性感染并发症。

一些研究表明，对激素抵抗的患者，使用 CsA 和 IFX 作为序贯性挽救治疗安全且有效^[651, 661-663]。总体而言，挽救治疗的患者三分之一可达到短期缓解，三分之二可避免短期肠切除^[662, 663]。无论是 IFX 失败后序贯 CsA 还是 CsA 失败后序贯 IFX，效果似乎相同。16%的患者会出现严重不良事件，包括危及生命的脓毒症以及疱疹性食管炎^[661, 662]。因为 CsA 半衰期较短，理论上 IFX 序贯 CsA 更安全，但没有明确证据证明药物使用顺序和感染并发症相关。尽管一些研究发现两药序贯与使用单药的并发症相似^[662, 663]，但必须慎重考虑序贯抢救治疗的风险/效益比，因此仅适用于选择的患者，而不应作常规推荐。特别当 IFX 治疗失败，使用 CsA 作为二线抢救时一定要慎重。只要围手术期使用抗 TNF 的结果仍有争议，对使用抗 TNF 的病人不推荐一期结直肠切除加回肠肛管储袋吻合。

10 储袋炎

10.1 概述

全结直肠切除并 IPAA 是大部分需要肠切除手术的 UC 患者的首选治疗方案^[587]。储袋炎是发生于回肠储袋的非特异性炎症，也是 UC 行 IPAA 手术后最常见的并发症^[588-594]。储袋炎的发生频率和随访时间有关，IPAA 术后 10 年有超过 50% 的患者会发生储袋炎^[587, 588, 590-594, 664, 665]。家族性息肉病患者行 IPAA 手术后储袋炎的累积发生率要低得多，为 0%到 10%^[666-668]，UC 储袋炎发生率较高的原因尚未明确。此外，关于储袋炎是否更常发生于 IPAA 手术后的最初几年以及发生风险是否会随着随访的持续而增加也不确定。

ECCO共识10A

储袋炎的诊断需结合临床症状以及特征性的内镜和组织学异常[EL3]。广泛的UC、PSC、非吸烟者、血清核周抗中性粒细胞胞质抗体阳性和使用非甾体类抗炎药是储袋炎可能的危险因素[EL3]。

10.1.1 症状

全结直肠切除加 IPAA 术后日均排便次数为 4-8 次^[587, 588, 590, 591, 623, 669]，每天排出约 700ml 半成形/稀便^[588, 623, 669]，而正常人的排便量为 200 ml/d。储袋炎的相关症状包括排便次数和液体量增加、腹部绞痛、急便、里急后重和盆底不适^[588, 624]，还会出现直肠出血、发热和肠外表现。直肠出血与封套炎症的关系较储袋炎更密切[见章节 10.4]^[625]。大便失禁虽然可在没有储袋炎的患者出现，但更常见于有储袋炎的患者。IPAA 储袋功能障碍的症状还可由储袋炎之外的其他原因引起，包括储袋 CD^[670-672]，封套炎^[625]、以及储袋易激^[673]等。这也是为什么诊断需要联合临床症状、内镜和组织表现的原因。

10.1.2 内镜[‘储袋镜’]

对有储袋炎症状的患者应行储袋镜和储袋黏膜活检来明确诊断^[624, 674]。IPAA 吻合口偶尔会有狭窄，所以胃镜比肠镜的镜身更合适，并努力尝试将内镜推进至

输入袢。和储袋炎相符的内镜下表现包括弥漫性红斑，这和 UC 中观察到的片状病变不同。典型的内镜下表现还包括水肿、颗粒状、脆弱、自发性或接触性出血、血管纹理消失、黏液渗出、出血、糜烂和溃疡^[670]。沿着吻合口出现的糜烂和/或溃疡并不一定是储袋炎^[671, 675, 676]。应在储袋黏膜和储袋上方的输入袢而非吻合口缘取活检。

10.1.3 储袋炎的组织病理学

关于储袋炎组织病理学的额外信息作为补充数据可以在 ECCOJCC 在线的补充材料中找到^[675-680]。

10.1.4 鉴别诊断

病史和活检可以帮助区分储袋炎、缺血、CD 和其他罕见的储袋功能障碍如胶原性储袋炎和艰难梭菌或 CMV 性储袋炎^[683-685]。盆腔感染引起的继发性储袋炎常会引起局部炎症，需要考虑到这种可能性。从储袋上方回肠取得的活检可能会发现储袋前方的回肠炎从而明确引起储袋功能障碍的原因，这种情况通常会引起明显的溃疡进而与 CD 难以鉴别^[684]。同时还应考虑到 NSAIDs 导致的非特异性回肠炎的可能性^[685]。

10.1.5 储袋炎和储袋功能障碍的风险因素

储袋炎的病因尚不完全清楚，临床风险、遗传相关特征和血清学标记物提示宿主免疫应答和储袋微生物之间密切的相互作用在这种特发性炎症中发挥一定的作用^[686]。已报道的储袋炎相关风险因素包括广泛性 UC^[587, 687]、倒灌性回肠炎^[687]、肠外表现[尤其是 PSC]^[592, 672, 688]、吸烟^[143]以及常规使用非甾体类抗炎药^[685, 689]。白细胞介素-1 受体拮抗剂基因多态性^[690]以及出现核周抗中性粒细胞胞质抗体^[691]也和储袋炎有关。每个风险因素的研究结论都不相一致^[682]。将连续纳入的 240 名患者分为健康储袋[n=49]，储袋炎[n=61]，CD[n=39]，封套炎[n=41]或储袋易激综合征[n=50]组，当患者无吸烟、使用 NSAIDs 或从未使用抗焦虑药[可能会感到奇怪]时，且 IPAA 的手术指证是异型增生时，储袋炎发生风险增加^[682]。现时吸烟者诊断为储袋 CD 的风险会大大增加，储袋的持续时间长者风险略有增加。封套炎与关节痛和年纪较轻有相关性。储袋激惹综合征并不少见，可能被低估，

当其他原因[包括小容量储袋、排空不尽和储袋扭转]被排除后且检查正常时,应考虑储袋激惹综合征。使用抗抑郁药和抗焦虑药是主要风险因素,这提示这些患者可能在储袋手术前就有和胃肠道症状相关的肠易激综合征^[682]。和肠易激综合征相似的是,这些病人也可出现内脏高敏感性^[692]。同一组研究人员最近发现不同的术前因素能预测储袋炎。在多因素分析中,肺部并发症、病变接近脾曲、肠外表现以及 S 储袋重建和储袋炎有关^[693]。如果患者有手术适应症,上述风险因素不影响全结直肠切除,但应该将其纳入与患者及家属的术前讨论中。同理,如果患者伴有 PSC,应告知储袋炎的发生风险升高。这些讨论是正确预期管理的组成部分,但不应将这些的风险因素当做 IPAA 的正式禁忌症。

10.2 储袋炎的模式

10.2.1 急性和慢性储袋炎

根据症状和内镜表现,储袋炎可以分为缓解[储袋活动频率正常]或活动性储袋炎[排便次数增加以及内镜和组织学表现都与储袋炎相符]^[624, 694]。活动性储袋炎可以根据症状持续的时间分为急性或慢性。慢性的界定是症状持续>4 周,超过 10%的患者会因发展为慢性储袋炎而需要长期治疗,只有一小部分储袋炎出现药物抵抗^[590]。储袋炎还可以根据不同情况分为:原发和继发;缓解和活动;偶发(<3 次/y)和反复发作(>3 次/y)。还可以根据储袋炎对抗生素治疗的反应情况分为:抗生素应答;抗生素依赖(需要持续的抗生素治疗来维持缓解)以及抗生素抵抗^[695]。

关于储袋炎评分的详细信息作为补充数据可以在 ECCOJCC 在线的补充材料中找到^[675, 694, 696-699]。

10.2.2 复发性储袋炎和并发症

50%以上的患者可发生储袋炎^[590, 624, 692]。有复发性储袋炎的患者大致分为三型:偶发(<1 次/y),反复发作(1-3 次/y),或者持续性发作。可以根据对抗生素单药治疗的反应进一步将储袋炎分为治疗应答或抵抗^[665, 700]。尽管上述区分方法大多较为武断,但有助于医患双方选择改变储袋炎治疗方案。储袋炎的并发症包括脓肿、瘘、吻合口狭窄和储袋腺癌^[594, 681, 694]。后一种并发症比较特殊,

往往只在最初的结肠切除标本中已存在异型增生或癌变的情况下才会发生。

竺平 江苏省中医院肛肠科

10.3 药物治疗

10.3.1 急性储袋炎：抗生素

ECCO共识10B

大部分病人对甲硝唑或环丙沙星治疗有效，尽管具体方案并不固定[EL2]。环丙沙星的副作用较少[EL2]。不管是否有储袋炎，止泻药都可以减少每天水样便的次数[EL5]。

储袋炎的治疗目前主要为经验性，仅有小样本的安慰剂对照临床研究。抗生素是主要的治疗措施，甲硝唑和环丙沙星为最常用的初始治疗，大多快速应答^[701]。但是甲硝唑和环丙沙星的研究均为随机对照小样本研究^[590, 702]。有一项小样本随机对照研究比较了甲硝唑和环丙沙星的疗效^[696]，7 名患者给以环丙沙星 1g/d，9 名患者给以甲硝唑 20mg/kg/d，疗程 2 周。结果发现，两种抗生素都能显著降低肛周病变活动指数（PerianaLDisease Activity Index[PDAI]），环丙沙星组总 PDAI 积分（P=0.002）、症状积分（P=0.03）和内镜积分（P=0.03）降低程度显著优于甲硝唑组，且无不良反应（甲硝唑不良反应发生率 33%）。有 4 项随机对照研究比较了 5 种药物对急性储袋炎的疗效，发现环丙沙星诱导缓解的效果优于甲硝唑；利福昔明和胚芽乳杆菌 GG 的疗效并不优于安慰剂；布地奈德灌肠和甲硝唑的诱导缓解作用相似。一项非随机、无对照的开放标签研究发现，一种高浓度的益生菌制剂[VSL#3]可有效治疗轻度活动性储袋炎^[703, 704]。

10.3.2 慢性储袋炎

ECCO共识10C

联合应用两种抗生素可有效治疗慢性储袋炎[EL3]。也可口服布地奈德、口服二丙酸倍氯米松[EL3]和局部使用他克莫司[EL3]。IFX治疗慢性难治性储袋炎有效[EL4]，其无效时还可选用阿达木单抗[EL4]。

对症状持续存在的患者，要考虑是否有其它原因。在急性储袋炎的患者中，

约有 10–15% 会发展为慢性，其对单种抗生素治疗可能有“应答”，也可能有“抵抗”^[588]。常规治疗对慢性难治性储袋炎的患者无效，其症状常常持续存在。这是储袋失败的常见原因。联合使用抗生素或口服布地奈德可能有效^[704–709]。最近的研究发现，口服二丙酸倍氯米松对慢性难治性储袋炎有效。该研究连续纳入了 10 名使用抗生素治疗一月仍无效的急性储袋炎患者，按 10mg/d 的剂量口服二丙酸倍氯米松 8 周，其中 8 例（80%）达到临床缓解^[710]。

10.3.3 急性和慢性难治性储袋炎：其它药物

其它药物的详细信息请参考 ECCO–JCC 网上的附加资料^[711–721]。

10.3.4 维持缓解：益生菌

慢性储袋炎治疗一旦达到临床缓解，浓缩的益生菌制剂 VSL#3 可帮助维持缓解。有两项安慰剂对照的双盲研究证实，VSL#3（每克含 8 种菌株共 4.5×10^8 细菌）可有效维持慢性储袋炎的临床缓解^[722, 723]。在 Cochrane 系统性回顾中，VSL#3 对抗生素治疗达到临床缓解的慢性储袋炎患者，其维持缓解的效果优于安慰剂^[703, 724]。

10.3.5 预防储袋炎：益生菌

一项随机、双盲、安慰剂对照的研究表明，同样的益生菌制剂[VSL#3]可预防术后一年内储袋炎的发生。VSL#3 组急性储袋炎发生率 10%，显著低于对照组的 40% $[P < 0.05]$ ，且患者生活质量显著提高^[725]。一项 Cochrane 系统性回顾发现，VSL#3 预防储袋炎的作用优于安慰剂^[703, 724]。

10.4 封套炎（Cuffitis）

Cuffitis 的症状与储袋炎或储袋易激综合征，尤其是双吻合 IPAA（详见第 9 节）后的储袋易激综合征相似，可导致储袋失功。与储袋易激综合征（可同时存在）不同的是，其特征性表现是出血。诊断可通过内镜检查明确，但操作时需注意观察齿状线与储袋–肛门吻合口间的柱状上皮黏膜（第 9.2.3 节）^[700]。有一项开放标签研究连续纳入了 14 例封套炎患者，给予 5-ASA 栓剂 500mg，2 次/d，汇总的封套炎活动指数（来源于 PDAI）由 11.9 ± 3.17 降至 6.21 ± 3.19 $[P < 0.001]$ ^[625]。其中，症状积分由 3.24 ± 1.28 降至 1.79 ± 1.31 ，内镜积分由

3.14±1.29 降至 1.00±1.52，组织学积分由 4.93±1.77 降至 3.57±1.39；92% 患者的血便和 70% 患者的关节痛（储袋口炎的特征性临床表现）症状得到缓解；无全身性或局部不良反应发生。

张晓琦 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科

11 活动性UC的医疗管理

11.1 综述

UC 治疗策略的选择主要基于疾病的严重程度、病变累及范围（直肠、左半结肠及广泛结肠）^[1]及疾病模式。后者包括复发频率、疾病过程、对既往药物的应答、药物副作用及肠外并发症。起病年龄以及病程长短也是重要因素。将需要住院治疗的重度 UC 患者与可在门诊管理的轻中度 UC 患者进行区分是至关重要的。Truelove 和 Witts^[2]分型仍然是鉴别重度 UC 最为有效和最广泛使用的评价指标。当患者血便次数≥6 次/d 且心率>90 次/分，或体温>37.8℃，或贫血（血红蛋白<10.5g/dL），或血沉>30mm/h 时可诊断为重度 UC。只要血便次数≥6 次/d，并且满足上述任意一个附加指标即可定义为重度 UC 发作^[3,4]。在实际应用中，CRP>30mg/L 可代替 ESR 指标。

11.2 根据病变部位和疾病活动度制定治疗方案

11.2.1 直肠型UC

ECCO共识 11A

5-ASA栓剂1g（每日一次）是轻中度活动性直肠型UC的首选方案[EL1]。5-ASA泡沫剂或灌肠剂可作备选[EL1]，但是栓剂能将药物更有效地输送到直肠并且耐受性更好[EL3]。局部应用5-ASA较局部应用类固醇更为有效。美沙拉嗪局部用药与口服剂或局部类固醇制剂联合应用疗效更佳[EL2]。

ECCO共识 11B

难治性直肠型UC可能需要使用全身性类固醇、免疫抑制剂和/或生物制剂。

局部应用 5-ASA 是直肠型 UC 的一线治疗。一项 Cochrane 系统性、回顾性评价 38 个有关直肠型及左半结肠型 UC 治疗的临床研究，确认了局部应用 5-ASA

在诱导症状、内镜及组织学应答及缓解方面明显优于安慰剂^[5]。汇总优势比(OR):在症状缓解方面为 8.3 (8 个临床试验, 95%可信区间 4.28-16.12, $P<0.00001$);在内镜缓解方面为 5.3 (7 个临床试验, 95%可信区间 3.15-8.92, $P<0.00001$);在组织学缓解方面为 6.3 (5 个临床试验, 95%可信区间 2.74-14.40, $P<0.000001$)。由于栓剂能更好地靶向炎症部位, 且患者更容易耐受^[6], 因此, 栓剂较灌肠剂在直肠型 UC 中更为适用。局部应用 5-ASA 超过每日 1g 后并无剂量依赖效应^[5,7]。每日一次的局部治疗与分次使用效果相当^[8,9]。

一项荟萃分析显示, 5-ASA 口服与局部应用在诱导缓解 (RR 0.82, 95%可信区间 0.52-1.28) 及诱导缓解耗时 (24.8 天 vs 25.5 天) 方面均无显著差异, 然而, 这些研究纳入了不同病变范围的 UC 患者, 而不仅是溃疡性直肠炎患者^[10]。一项仅纳入直肠炎的临床试验提示, 在直肠应用 5-ASA 较口服途径更为有效^[11]。然而, 如果单独口服 5-ASA, 3.6g pH 依赖性缓释剂的疗效优于低剂量或安慰剂组^[12]。此外对于直肠乙状结肠炎患者, 5-ASA 颗粒剂较片剂更易于获得临床 (78% vs 55%, $P<0.001$) 及内镜缓解 7% vs 43%, $P<0.001$)^[13]。

对于病变累及距肛缘 50cm 以内的患者, 口服与局部用药联合应用较单独用药疗效更佳^[14], 尽管目前还没有采用联合用药治疗直肠型 UC 的临床试验数据。5-ASA 与类固醇激素局部联合应用同样可以获益: 二丙酸倍氯米松 (3mg) 与 5-ASA 灌肠联合应用较单独应用二者其一可以获得更为显著的临床、内镜及组织学改善^[15]。

两项荟萃分析显示, 无论是在症状、内镜及组织学缓解方面, 局部应用 5-ASA 较类固醇激素^[16]更为有效。因此, 局部使用类固醇激素应仅限于局部使用 5-ASA 疗效不佳或不能耐受的患者^[17]。一项随机对照研究显示: 对于轻中度直肠型及左半结肠型 UC 患者, 单独使用 2g 布地奈德直肠泡沫剂 6 周较安慰剂能更好地诱导缓解 (41.2% vs 24%, $P<0.0001$)。^[18]该药物尚未与局部应用 5-ASA 进行比较。

对于口服加局部 5-ASA 和/或类固醇激素治疗失败的患者, 应核实其依从性及内镜下疾病活动度。难治性直肠型 UC 可能需要使用全身性类固醇、免疫抑制剂或者生物制剂进行治疗。难治性直肠型 UC 的管理将在 11.2.7 节中进行讨论。

谢芳 南方医科大学南方医院消化内科

11.2.2 左半结肠型UC

ECCO共识11C

轻-中度活动性左半结肠型UC患者的初始治疗方案为：5-ASA灌肠剂 \geq 1g/d[EL1]联合口服美沙拉嗪 \geq 2.4g/d[EL1]，此方案优于单纯口服或局部使用5-ASA制剂，或单独局部应用激素治疗[EL1]。局部美沙拉嗪治疗比局部使用激素更为有效[EL1]。美沙拉嗪每日1次与分次服用的效果相同[EL1]。

ECCO共识11D

全身应用皮质激素适用于中-重度活动期UC患者，同时也适用于对美沙拉嗪治疗无效的轻度活动期UC患者[EL1]。轻-中度活动期UC患者口服二丙酸氯地米松5mg/d的治疗效果及安全性与口服强的松一致[EL2]。对于不能耐受5-ASA制剂或者对5-ASA制剂耐药的轻-中度UC患者，建议给予布地奈德缓释片9mg/d [EL2]。重度左半结肠型UC是需住院治疗的指征之一[EL1]。

口服加局部 5-ASA 联合疗法是轻-中度活动期左半结肠型 UC 的一线治疗方案，相较单独口服 5-ASA，联合用药诱导缓解失败的相对风险比为 0.65 [95% CI =0.47–0.91]，且症状缓解所需时间更短 [11.9vs 25.5 天；P=0.002] ^[10]，但单独口服或局部使用 5-ASA 的疗效均优于安慰剂^[5, 10, 19]。局部用药后直肠黏膜的 5-ASA 浓度高于口服给药^[20]。使用泡沫剂或液体灌肠剂对诱导缓解或内镜下愈合没有显著区别，即二者均适用于左半结肠型 UC 的治疗。低剂量灌肠剂疗效并不亚于高剂量灌肠剂且更容易被患者接受。尽管已有多个荟萃分析证实，直肠使用 5-ASA 制剂的疗效优于直肠使用类固醇药物^[5, 16]，但一个包含三项试验的荟萃分析显示，直肠使用二丙酸氯地米松与 5-ASA 效果相同^[2]。有证据表明，单独使用 2 克的布地奈德泡沫剂直肠给药在第 6 周即可诱导轻-中度左半结肠型 UC 患者的症状缓解^[18]。目前，口服（和/或）5-ASA 直肠给药联合 2 克的布地奈德泡沫剂或灌肠剂的治疗效果仍需验证。

口服 5-ASA 的疗效并不优于柳氮磺胺吡啶 [诱导临床缓解失败的相对风险比为 0.90，95% CI=0.77–1.04]，但口服 5-ASA 更易被患者接受 [不良反应相对风险率为 0.48，95% CI=0.36–0.63]。每日 1 次或分次服用 5-ASA 的疗效与依从性

并没有显著差别^[25, 26]，5-ASA 不同剂型之间也并无明显差异^[24, 27]。众所周知，在非临床试验时，每日 1 次用药可提高依从性，每日口服 5-ASA 剂量大于 2 克比低剂量更有效地诱导缓解[第 4-8 周，相对风险比为 0.91，95% CI=0.85-0.98]^[19]，对中度 UC 患者而言，5-ASA 4.8g/d 的治疗量可使其受益^[24]。

轻-中度左半结肠型 UC 患者，何时开始口服激素取决于其对 5-ASA 药物的治疗反应及耐受程度，以及患者的意愿及医生的临床经验。在 ASCEND II 试验中，使用 4.8g/d 的 5-ASA 治疗后，患者直肠出血停止的中位时间为 9 天，治疗量为 2.4g/d 的 5-ASA，患者直肠出血停止的中位时间则为 16 天^[28]；治疗量为 4.8g/d 的 5-ASA 缓释片(MMX)直肠出血停止的中位时间为 7 天，而完全缓解需治疗 37-45 天^[29, 30]。因此，如果患者的症状不断加重、直肠出血超过 10-14 天或足量 5-ASA 治疗 40 天后症状仍未缓解，则需开始口服激素治疗。一项开放标签试验数据显示，口服 5-ASA 治疗 8 周无效的患者，给予 4.8g/d 5-ASA 缓释片继续治疗 8 周后可达到临床缓解，而这与患者的起始给药剂量并无关系^[31]。

口服二丙酸氯地米松 4 周疗效与强的松相当，但患者对二丙酸氯地米松的耐受度低于强的松^[32]，口服布地奈德非缓释剂对 UC 并无疗效^[33]。两项三期临床随机对照研究(CORE I & II)^[34, 35]对轻-中度左半结肠和广泛结肠型 UC 患者分别给予布地奈德缓释片 9 mg/d 口服并与安慰剂对照，8 周后布地奈德缓释片组和安慰剂组的临床加内镜下缓解率分别为 20.3% vs 3.2% [P=0.0018]，内镜下黏膜愈合率分别为 27.6% vs 17.1% [P=0.009]^[36]。CORE I 试验中，口服布地奈德缓释片与 2.4g/d 的美沙拉嗪对照，但二组无明显差异^[34]。CORE II 试验中，布地奈德缓释片与非缓释剂型对照，二者亦无明显差异，尽管这项研究不具有很强的说服力^[35]。两项试验的亚组分析表明布地奈德缓释片仅对左半结肠型 UC 有效，而对广泛结肠型 UC 无效^[36]，另一项随机试验对 343 例轻-中度活动期 UC 患者使用布地奈德缓释片与口服 5-ASA 颗粒剂 3g/d 的疗效进行比较，这些患者中绝大部分为直肠乙状结肠炎或左半结肠炎。结果显示美沙拉嗪的缓解率优于布地奈德缓释片，但二者并无统计学差异[8 周的临床缓解率分别为 54.8% vs 39.5%，P=0.052]^[37]。一项随机试验比较了经口服 5-ASA 未能有效控制的轻-中度活动性 UC 患者口服布地奈德缓释片及安慰剂的疗效。结果显示，布地奈德缓释片 9mg/d 治疗 8 周后，患者的临床、内镜下及组织学的缓解程度均优于安慰剂^[38]，

这项研究亦为升级传统激素的替代治疗方法提供了证据。但是，目前尚无布地奈德缓释片与传统激素治疗 UC 的头对头对照试验研究^[39]。

吴子刚 北京大学深圳医院消化内科

11.2.3. 广泛性UC

ECCO共识 11E

轻-中度活动性广泛结肠型UC 初始治疗应选择氨基水杨酸类1g/d灌肠（EL1）联合美沙拉嗪 ≥ 2.4 g/d口服（EL1）。美沙拉嗪每日一次与分次给药疗效相同（EL1）。中-重度活动性UC以及对美沙拉嗪无效的轻度UC患者需给予全身激素治疗（EL1）。重度广泛结肠型UC需住院强化治疗。

大部分有关广泛结肠型、左半结肠型 UC 在内的轻-中度 UC 的临床试验的循证医学证据已在 11.2.2 章节进行了讨论。

口服 5-ASA 对轻中度广泛结肠型 UC 的诱导缓解率明显高于安慰剂^[19, 24]。在一项随机对照研究中，116 例 UC 患者随机分为口服 5-ASA 4g/d 联合 5-ASA 1g 灌肠组和口服 5-ASA 4g/d 联合安慰剂灌肠组，疗程 8 周，联合治疗组临床缓解率 64%，明显高于安慰剂组的 43%（ $P=0.03$ ）^[40]。与左半结肠型 UC 相似，广泛结肠型 UC 口服 5-ASA 和柳氮磺胺吡啶的疗效相同，但安全性前者更高^[24]。无论 5-ASA 的剂型^[24, 27]如何，每日 1 次给药与分次给药的疗效并无差异，依从性也没有差别^[24]。和每日 3 次给药相比，每日 1 次给药或许有轻微的成本优势^[42]。口服 5-ASA 2g/d 4-8 周，其诱导缓解率优于低剂量用药[RR 0.91, 95% CI 0.85-0.98]^[19]。对中度活动期 UC，起始剂量 4.8g/d 或许更有效^[24]。对 5-ASA 无效的患者，需开始口服激素治疗。同样，已经接受 5-ASA ≥ 2 g/d 或免疫调节剂进行维持治疗的复发患者，也应该接受激素治疗。对于处于临床缓解的患者，目前尚无充足证据推荐仅依据其粪钙卫蛋白 >50 mg/kg 而增加 5-ASA 剂量^[43]。

两项包括广泛结肠型活动期 UC 的早期研究显示口服激素治疗优于 5-ASA^[44, 45]。中度活动期 UC 适合服用强的松 40mg/d 1 周，后每周渐减 5mg，疗程 8 周。缩短疗程（少于 3 周）与早期复发相关、强的松起始剂量 ≤ 15 mg/d 对活动期 UC 是无效的^[46]。

第二代皮质激素（结肠释放、低全身性生物利用度）是传统剂型的替代选择。最近一项为期 8 周的 RCT 研究发现，口服二丙酸倍氯米松（5mg/d，4 周；随后 5mg/周，4 周）与强的松（40mg/d，2 周；随后 10mg/2 周递减）的疗效及安全性相同^[32]。另一项纳入 177 例左半结肠或广泛结肠型活动期 UC 的研究发现，口服二丙酸倍氯米松 5mg/d 与 5-ASA 2.4g 疗效相当^[47]。

前述中包括 3 项临床试验的 Cochrane 数据系统评价分析了口服非结肠释放的布地奈德治疗活动期 UC 的疗效。与口服 5-ASA 相比，口服布地奈德诱导 UC 临床缓解率低[RR 0.72，95% CI 0.57-0.9]，其疗效不优于安慰剂[RR 1.41，95% CI 0.59-3.93]^[33]。此项系统分析数据已被更新^[48]，支持布地奈德 MMX 作为 5-ASA 的辅助用药，用于左半结肠型 UC 的治疗。活动期 UC 治疗中使用布地奈德的标准剂型仍有待进一步评估。三项 II 期临床试验结果表明：布地奈德 MMX 9mg 对轻-中度广泛结肠型 UC 的诱导缓解率并不优于安慰剂，这与其在左半结肠型 UC 的显著疗效形成反差^[34-36]。

有证据显示，在 UC 诱导缓解标准治疗方案中加入益生菌是有益的^[49]，特别是 VSL#3^[50]。然而，2 项荟萃分析（分别包括 9 项和 3 项临床试验）的结果迥异。而在早期的荟萃分析中益生菌并未显示出疗效^[51,52]。

3 项小样本 RCTs 研究报告了对活动期 UC 患者进行的粪菌移植治疗：一项临床试验发现，与水灌肠的安慰剂相比，粪菌移植患者缓解率高^[53]。另一项临床试验发现，经鼻十二指肠管的自体粪菌移植和健康捐献者的粪菌移植并无差异^[54]。粪菌移植调整了患者的微生物菌丛，使之更加多样化并更与供者相似。第三项随机对照研究是一篇摘要，81 例患者被随机分为两组：安慰剂灌肠组和粪菌移植（来自数名供者）组，每周 5 天，疗程 8 周。结果表明粪菌移植组 27% 的患者达到了无激素临床和内镜缓解，而安慰剂组仅 8%（ $P=0.02$ ）^[55]。一项开放标签交叉研究也证实了同样结果。上述结果使我们看到了粪菌移植诱导活动期 UC 缓解的治疗前景。需要进一步深入研究粪菌移植方案，包括移植途径、最佳供者的特征、移植频率及疗程等，以提高疗效和确保安全。

尚无充足证据证实寄生虫在 UC 治疗中的有效性和安全性^[56]。

卵磷脂是结肠黏液的重要组成成分。UC 患者肠液中卵磷脂含量减少，表明

其黏膜屏障功能缺失。一项随机临床试验评估了 LT-02 的安全性和有效性，该种复合药物含至少 94% 的卵磷脂^[57]。该试验纳入 175 例 5-ASA 难治性 UC（多数为左半结肠炎或全结肠炎），随机分为 4 组，1 组安慰剂，其他 3 组为不同剂量 LT-02 组。尽管安慰剂组和 LT-02 组（3 组汇总）的缓解率和内镜黏膜愈合率无统计学差异（P 值分别为 0.089 和 0.098），但组织学缓解率却分别为 20% 和 40.5%（P=0.016）。

穿心莲是一种中成药，通过抑制 TNT、IL-1b 及 NF- κ b 而抗炎。一项 RCT^[58] 研究评估了它的疗效和安全性。224 例轻-中度活动性 UC 患者接受穿心莲 1800mg 治疗 8 周，与安慰剂相比，其临床应答和内镜下黏膜修复均有改善（P 值分别为 0.0183 和 0.0404）。

另一项纳入 131 例活动性 UC 的 RCT 研究评估了低聚核苷酸 TLR-9 激动剂直肠内用药的疗效。患者随机分为治疗组和安慰剂组，12 周缓解率分别为 44.4% 和 46.5%。然而，接受低聚核苷酸 TLR-9 激动剂治疗的患者，其 4 周症状缓解率、黏膜和组织学缓解率比例都明显升高^[59]。

干扰素诱导蛋白 10（IP-10）可调节炎症性结肠内免疫细胞的归巢，降低肠上皮细胞存活。UC 动物模型中发现 IP-10 阻断剂可促进隐窝细胞生存、抑制炎症。一项纳入 252 例 UC 患者的 RCT 研究评估了 IP-10 单克隆抗体 Eldelumab 的安全性和疗效，发现实验组和安慰剂组的缓解率和应答率均无明显差异。但是，随机接受 Eldelumab 治疗，特别是未用过抗 TNF 治疗的患者其缓解率和应答率较高^[60]。

临床实践中推荐 UC 患者使用粪菌移植、寄生虫、LT-02、穿心莲、TLR-9 激动剂或 Eldelumab 等治疗为时尚早，仍需临床试验进一步论证。

孙晓敏 同济大学附属第十院消化内科

11.2.4 重症 UC

ECCO 共识 11F

若血便 \geq 6次/d 并出现全身中毒症状（脉率 $>$ 90次/分、体温 $>$ 37.8℃、血红蛋白 $<$ 105g/l、ESR $>$ 30mm/h 及 CRP $>$ 30mg/l）中的任何一项即可诊断为重症 UC。

重症UC患者应该入院接受强化治疗（EL4）。存在合并疾病或者年龄>60岁的重症UC患者死亡风险较高（EL3）。

11.2.4.1 治疗方法

所有收入院的重症 UC 患者需要接受合适的检查来明确诊断并排除肠道感染。静脉应用糖皮质激素仍是重要的常规治疗方案^[61]。对激素难治性 UC 患者尽早考虑替代方案进行拯救治疗是非常必要的^[62]。环孢素 A（CsA）、他克莫司或者 IFX 治疗应尽早考虑（激素治疗第 3 天或左右）使用，尽快决策，不宜拖延。内科治疗（包括激素）无效的患者往往手术延迟^[63-67]。因此，至关重要的是尽早确定哪些患者可能需要结肠切除，并决定何时开始拯救性药物治疗。两者并非相互对立，治疗决策需要临床缜密的判断。

一项全英国急性重症 UC 统计显示 IFX 和 CsA 等二线药物治疗没有较高的死亡率。同一项研究中，年龄>60 岁并存在合并症的患者死亡率较高^[68]

11.2.4.2 常规治疗

ECCO共识11G

重度活动性UC患者初始治疗推荐静脉激素治疗（EL1）。对于激素治疗有严重不良反应的患者可选择单用静脉CsA治疗（EL2）。所有患者都应该静脉补充足量液体和低分子肝素预防血栓形成，如有必要，应纠正电解质紊乱和贫血（EL5）。最好由消化科医师和胃肠外科医师共同参与患者的治疗决策（EL5）。

静脉激素治疗可选择甲强龙 60mg/24h 或者氢化可的松 100mg, 4 次/d。更高的剂量没有更好的疗效，但是低剂量效果较差^[4,69]。推注和持续滴注效果相当^[70]。治疗应该确定期限，因为超过 7-10 天的治疗并不能带来更多收益^[4]。一篇综述回顾了 1974-2006 年之间 32 项研究，分析了 1991 例患者应用激素治疗急性重度 UC，患者对于包括氢化可的松、甲强龙和倍他米松等激素的总应答率为 67%（95%可信区间为 65%-69%）^[4]。在 1991 例患者中，有 565 例（29%，95%可信区间为 28%-31%）接受了结肠切除术。患者死亡率为 1%（22/1991，95%可信区间为 0.7%-1.6%），上述转归在 1974-2006 年之间并无改变（ $R^2=0.07$ ， $P=0.8$ ）。由于存在大量异质性，不能区分对激素完全应答还是部分应答。

一项小型 RCT 研究报道单用 CsA 4mg/kg/d 静脉注射治疗急性重度 UC 与静脉使用甲强龙 40mg/d 疗效相当^[71]。在另一项比较低剂量激素与高剂量 CsA 疗效的研究中，一半患者仅接受 CsA 治疗^[72]，并不需要合并使用糖皮质激素。因此，CsA 2mg/kg/d（随后可根据血药浓度调整剂量）单药治疗对于激素相关精神病易感、合并骨质疏松症、糖尿病控制不佳等需要避免激素应用的患者来说是一个有效的选择。

除了静脉应用激素之外，其他需要考虑的措施如下。

- 静脉补充液体和电解质纠正和预防脱水及电解质紊乱，钾每天至少补充 60mmol。低钾血症或者低镁血症可促发中毒性巨结肠^[73]。
- 进行无肠道准备的乙状结肠镜检查 and 活检以明确诊断并排除巨细胞病毒感染^[74, 75]，巨细胞病毒感染常与激素难治性病程相关^[76, 77]，需要接受恰当的治疗^[78]。
- 大便培养和艰难梭菌毒素检测，艰难梭菌感染常见于重度 UC 患者，可增加重度 UC 的发病率和死亡率^[68, 79-86]。如检测阳性，需口服万古霉素^[87]并考虑粪菌移植治疗^[88]。可能的话，应该停止使用免疫抑制剂^[90]（尽管并非严格禁用）^[89]。
- 应预防性皮下应用低分子量肝素降低血栓形成风险。由于 IBD 患者特别是在疾病发作期血栓形成风险增加，而且其风险与其他血栓形成危险因素不相关^[91-94]。
- 如果患者出现营养不良，应给予营养支持。对于急性肠炎，肠内营养最为合适，与肠外营养相比并发症较少（分别是 9%和 35%）^[95]。通过静脉内营养使肠道休息并不能改善预后^[96]。
- 停用抗胆碱能药物、止泻药、非甾体类抗炎药、阿片类药物，因上述药物可能促发结肠扩张^[97-101]。
- 如果患者可以耐受和坚持应给予局部（糖皮质激素或者 5-ASA）治疗，尽管尚未有关局部治疗急性重度 UC 的系统性研究^[62]。

- 仅在考虑有感染（例如首次短时发病、近期住院史、阿米巴病流行地区旅行史）和手术前给予抗生素治疗。一项对照试验显示：急性 UC 患者口服或静脉应用甲硝唑、妥布霉素、环丙沙星或万古霉素的疗效并不优于常规治疗^[102-104]。
- 输血，使血红蛋白维持在在 8-10g/dl 之上^[105]。
- 有必要让消化内科医师和胃肠外科医师共同参与多学科诊疗。

朱良如 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科

11. 2. 5. 静脉使用激素治疗难治性UC

ECCO共识11H

建议在用药第三天评价静脉使用激素的应答性（EL3）；对于激素无应答的患者，可选择的治疗方案包括：CsA（EL1）、IFX（EL1）、他克莫司（EL2）或者手术治疗。补救治疗4-7天后仍无改善，推荐结肠切除术（EL4）。

近年来，针对静脉使用激素的难治性重症 UC，相继发表了不同补救治疗的临床研究结果。患者通常希望尽量延长各类治疗方案以避免手术，然而，这样会增加发病率以及随后的手术死亡率^[63, 64]。因此，必须与患者充分讨论以下重点问题。

- 能否早期预测静脉使用激素治疗无反应的患者？以便及时进行适当的补救性治疗。
- 可选用的补救方案（例如钙调神经磷酸酶抑制剂或 IFX）是否同样有效？不同的补救方案是否适用于不同亚类患者人群？
- 何时开始对补救治疗应答性进行评估？如果患者对一种补救治疗无反应，是否应该推荐第二种补救治疗？

对急性重症 UC，应该考虑制定简单且客观的评估方法。预测激素治疗失败的指标可以大致分为：临床指标、生化指标和放射学指标。实践中多结合临床与生化指标作为评分系统^[3]（见综述^[106]）。在判断治疗失败前，应由外科造口医生参与手术方面的咨询与评估。基因多态性对于预测疾病的预后有一定局限性，对

决定是否实施急症结肠切除术帮助不大^[107]。具体制定标准如下。

- **临床指标:** 静脉使用激素治疗第 2 天, 大便频率 > 12 次/d, 预示结肠切除概率为 55%^[108]; 治疗第 3 天, 大便频率 > 8 次/d, 或在 3-8 次/d 且 CRP > 45mg/L, 预示治疗期间结肠切除术概率为 85%, 以上指标被称为牛津标准^[3]。该标准比 Sweden 标准应用更广泛^[109]。英国 IBD 调查数据显示, 结肠切除术可能没有如此普遍, 大约只见于三分之一的牛津标准高评分患者^[110]。
- **生化指标:** 一项纳入 67 例患者的前瞻性研究显示, ESR > 75mm/h 或者体温 > 38℃ 预示结肠切除术概率增加 5-9 倍^[111]。这项研究还显示, 治疗 5 天内大便频率下降 < 40% 预示激素应答不佳。尽管如此, 患者 (以及他们的医生) 更愿意选择一个明确预测结肠切除术的指标, 而不是大致的相关性数据。
- **放射学/内镜学指标:** 结肠扩张 > 5.5cm 或腹部平片提示黏膜岛均提示结肠切除术概率为 75%^[108]。一项回顾性研究报道, 存在肠梗阻 (3 处以上小肠襻气液平面) 预示结肠切除术概率为 73%^[112]。气体灌注造影 (可显示结肠溃疡的深度) 发现 42/49 例患者存在结肠深度溃疡, 此为结肠切除术指征^[113], 但并未在临床广泛应用。多项研究显示, 患者入院时内镜下所见亦可预测是否需要结肠切除术^[114, 115]。一项来自于牛津的研究显示, 13/14 例患者内镜下评分为 7 或 8 的急性重症 UC 患者需要补救治疗, 包括 IFX 或 CsA、结肠切除术或再入院处理^[116]。深溃疡是最严重的内镜下所见, 通常位于结肠远端, 乙状结肠镜检查可以发现^[115]。这类患者不需要进行全结肠镜检查, 以免增加重症 UC 患者肠道穿孔的风险。
- **临床、生化和影像学/内镜学联合指标:** 一项纳入 85 例患者的回顾性研究 (其中包括 30 例结肠切除术的患者) 显示, 乙状结肠镜下发现深溃疡、符合 Truelove/Witts 标准的激素治疗失败率为 85%^[117]。基于另一项纳入 167 例患者的回顾性研究 (其中 40% 行结肠切除术) 提出的一个积分评估法: 入院前 3 天的平均大便频率、是否有结肠扩张以及入院时低白蛋白血症 (< 30g/L) 预示结肠切除术概率为 85%^[117]。

11. 2. 5. 1CsA

两项随机对照试验（RCT）都证实了 CsA 在治疗重症 UC 中的有效性^[71, 118]。Lichtiger^[118]报道只纳入了静脉使用激素治疗失败的患者:9/11 例患者在激素治疗失败后, CsA 4mg/kg/d 治疗可获得改善, 而 9 例安慰剂组患者均无改善 (RR 0.18, 95% CI 0.05–0.64)。在另一项更深入的研究中, 73 例患者随机分配在 2mg/kg、4mg/kg 两个静脉 CsA^[72]治疗组, 其中 72 例在治疗中根据血浆浓度调整药物剂量, 在治疗第 8 天时两组应答率相似, 分别为 83%和 82%。2mg/kg 组中 9% 患者进行了结肠切除术, 4mg/kg 组中 13%患者进行了结肠切除术。不论起始治疗时是否使用静脉激素治疗失败, CsA 2mg/kg/d 通常作为临床起始治疗的标准剂量。来自对照和非对照临床研究的结果均显示, 76%至 85%的重症 UC 患者对静脉使用 CsA 有应答^[71, 72, 118–120], 可避免近期内结肠切除术。针对激素抵抗性 UC, 一项 IFX 与 CsA 的随机对照研究 (CONSTRUCT) 显示, 135 例激素抵抗的难治性患者给予 CsA, 起始剂量 2mg/kg, 其结肠切除率在住院期间为 25%, 3 个月为 30%, 12 个月为 45%^[121], 治疗应答的中位时间为 4 天^[72], 这样可以让无应答患者能及时接受结肠切除术。然而, 由于 CsA 适应症较窄以及副作用 (包括死亡率为 3–4%) 使其在临床不易被接受。2008 年英国国家 IBD 资料调查显示, 只有 24%的激素抵抗难治性重症 UC 患者接受了 CsA 治疗。一项 Cochrane 循证医学研究分析指出^[122], 由于缺乏对照研究, 尚不足以证明 CsA 比单独标准治疗更有效。

两项分别纳入 76 例^[123]和 142 例^[120] 接受 CsA 治疗的患者研究中, 分别有 58% 和 88%的患者 7 年内实施了结肠切除术。一项单中心回顾性研究分析了 72 例接受静脉 CsA 治疗的重症 UC 患者的长期预后, 发现成功转为口服 AZA 是避免将来结肠切除术的独立影响因素 (OR 0.01, 95% CI 0.001–0.09; $P < 0.0001$)^[124]。在该组病例中, 成功转为 AZA 治疗以及入组时未接受过 AZA 治疗是这些患者降低远期结肠切除风险的因素之一^[120, 125, 126]。足量 AZA 治疗无效的难治性 UC, 可能不适合 CsA 的补救治疗。

姜海行 广西医科大学第一附属医院消化内科

11.2.5.2 他克莫司

他克莫司是一种作用机制与 CsA 类似的钙调磷酸酶抑制剂。一项对 UC 患者采用他克莫司两种给药剂量的临床随机对照试验显示, 接受他克莫司治疗的获益

明显超过安慰剂组^[127]。该项研究共纳入 27/60 例重度 UC 患者，各组患者均未获得完全缓解，其部分应答率如下：他克莫司 10–15ng/mL 组为 67%[4/6]；他克莫司 5–10ng/mL 组为 50%[5/10]；安慰剂组为 18%[2/11]（P=无明显差异[ns]），这项研究在重症 UC 患者中未发现明显差异。在一项为期 2 周包含 62 例患者的随机对照研究中，激素耐药的 UC 患者口服他克莫司与安慰剂比较，更有效地诱导疾病缓解及内镜下愈合^[128]。近期的一项系统回顾和荟萃分析，将以上两项对照试验与其他观察性研究数据汇总分析，结果表明：他克莫司组在 2 周时的临床应答明显高于安慰剂组[RR=4.61, 95%CI=2.09–10.17; P=0.15×10⁻³]，在 1, 3, 6 和 12 个月避免结肠切除术患者比率分别为 0.86, 0.84, 0.78 和 0.69^[129]。尽管研究的人群不同^[130]，接受他克莫司治疗的 UC 患者 44 个月的远期无结肠切除率累计为 57%。

11.2.5.3 IFX

单剂量 IFX[5mg/kg]对静脉注射激素耐药的重度 UC 患者是有效的补救治疗措施。一项重要的随机对照试验中，纳入了 45 例患者[24 例接受 IFX 治疗、21 例接受安慰剂治疗]，所有患者入组前均曾应用静脉注射倍他米松^[131]。IFX 治疗 3 个月，结肠切除手术率明显低于安慰剂组[7/24vs14/21; P=0.07; OR4.9, 95%CI 1.4–17]，5–7d 静脉注射激素后随机入组的疾病活动度较轻的患者，与静脉注射激素第 3 天随机入组的重症患者相较，前者获益更大。而一项关于 IFX 用于激素耐药的急性重度 UC 的早期初步研究及一篇回顾性综述却得出不同的结果。^[132, 133]两项随机对照试验，尽管未对各组巯基嘌呤应用进行限制和差异化，患者的长期随访显示，3 年结肠切除手术率，IFX 组为 12/24[50%]，安慰剂组为 16/21[76%][未进行 IFX 维持治疗][P=0.012]^[134]。一项包含 211 例接受 IFX 治疗的激素耐药患者回顾性多中心研究报道，自治疗起始计算，1, 3 和 5 年后结肠切除术手术率分别为 36%, 41%和 47%^[135]。在近期的一项 CONSTRUCT 研究中，135 例激素耐药的患者开始接受 IFX 治疗，住院期间结肠切除手术率为 21%，3 个月为 29%，12 个月为 35%^[121]。病例分析报道显示，静脉注射激素耐药的 UC 患者应用 IFX 治疗后结肠切除率为 20%到 75%。

有研究分析了重症和/或皮质激素耐药患者对 IFX 治疗应答的预示因素。入

院时，高 CRP 水平、低血清白蛋白、血清核周抗中性粒细胞胞浆抗体阳性及内镜下重度黏膜损伤与后续结肠切除术或复发相关^[141, 142]。短期[如 10 到 14 周]完全临床应答，内镜下愈合以及第 14 周血清 IFX 水平高于 2.5ug/ml，预示无需行结肠切除术及免于复发^[88]。第 6 周低血清 IFX 浓度[中位 2.9ug/ml]与早期无应答相关^[143]。一项研究发现，UC 患者的粪便中有 IFX 丢失，如治疗初始几天粪便中 IFX 浓度高，则与早期无应答相关^[144]。急性重度 UC 患者第 2 周血清 IFX 水平低于中重度患者，尽管尚未明确强化诱导是否会带来更好的效果^[145]。

治疗方案也会影响 IFX 的应答。一项包含 83 例患者的回顾性研究显示，接受单次 IFX 静点的患者与接受 2 次以上 IFX 静点者相较，两个月后前者需行结肠切除术治疗的可能性更大[9/26 比 3/57；P=0.001，OR=9.53]^[146]。一项多中心研究的结论提示，为防止激素耐药重度 UC 患者行早期结肠切除，应选择 3 次 IFX 注射的诱导方案^[142]。一项包含 51 例急性重度 UC 住院患者的小样本回顾性研究报告，对 50 家医院的住院患者给予 IFX 加速诱导方案[中位周期 24 天]与降低早期结肠切除率相关^[147]。一项 IFX 联合 AZA 治疗激素依赖 UC 患者的队列研究表明：未曾应用 AZA 可避免结肠切除^[148]。

冯晓莹 大连医科大学附属第二医院消化内科

11.2.5.4 钙调磷酸酶抑制剂和 IFX 的选择

在 CYSIF (CsA 对 IFX) 开放性试验中，将 111 例激素静脉注射 5 天无效且未用过巯基嘌呤的重症 UC 患者 (Lichtiger 评分 >10 分) 随机分为两组：一组静脉给予 CsA 2mg/kg/d 8 天[血药浓度 150-250ng/ml]，随后以 4mg/kg/d 口服治疗；另一组在第 0, 2, 6 周给予 IFX 5mg/kg^[149]。所有应答者在第 7 天给予口服 AZA，从第 8 天开始将激素减量。此研究的设计假设是想证实在第 7 天和第 98 天，CsA 相比于 IFX，治疗失败的可能性更低[治疗失败定义为：在第 7 天失应答，在第 7 至 98 天复发，即第 98 天不能维持无激素缓解、结肠切除或是在第 98 天之前中断治疗]。两组中约 85% 患者在第 7 天均有应答。CsA 组 60% 患者在 98 天治疗失败（主要终点），而 IFX 组为 54% [疗效差异 6.4%，95% 可信区间 12-24.8%；P=0.49]。CsA 组 vs IFX 组在第 98 天结肠切除率分别为 18% vs 21% [P=0.66]^[149]。两组严重不良反应没有显著差异[IFX 17/56 vs CsA 9/55]。CONSTRUCT 试验显示，

应用 CsA 或 IFX 治疗急性活动性激素抵抗重症 UC 患者 270 例，在生活质量、结肠切除、死亡率或严重感染方面没有差异^[121]。一项含有 6 个回顾性研究的荟萃分析也发现，接受 CsA 或 IFX 治疗的急性活动性重症激素抵抗的 UC 患者中，其缓解率相当^[150]。最后，虽然住院时间和住院费用降低，但是与 CsA 相比，将 IFX 作为拯救治疗以来，总体治疗费用增加^[151]。

因此，在挽救治疗的选择上应该强调个体化。鉴于低胆固醇或低镁的患者使用 CsA 可能会增加其神经系统不良反应的发生，应避免给这类患者静脉使用 CsA。考虑到在未来几年内会有新疗法出现，对于急性重症 UC 患者来说，尽管现有免疫抑制剂的治疗剂量或持续时间恰当，都应该考虑目前的治疗方案对于维持长期缓解是否合理、有效^[152]。激素的长期应用是结肠切除术后并发症发生的一项重要危险因素^[153]。一项小样本研究报道，CsA 不会增加结肠切除术后并发症的风险^[154]。反之，IFX 是否会增加手术并发症的风险目前仍存在争议^[153, 155-159]，虽然一项 108 例患者的研究报告补救治疗和术后并发症之间并无关联^[160]。

王英德 大连医科大学附属第一医院消化内科

11.2.5.5 三线药物治疗

一般而言，在考虑进行结肠切除术之前，应尝试给予一次钙调神经磷酸酶抑制剂或 IFX 拯救治疗。包括 10 项研究共纳入 314 例受试者的文献系统综述对序贯拯救疗法进行评估^[161]。短期应答和缓解率分别为 62.4% 和 38.9%。结肠切除率在 3 个月时为 28.3%，12 个月时为 42.3%。23% 的患者发生不良事件，其中严重感染率为 6.7%，死亡率为 1%。该结果提示激素依赖型难治性 UC 给予序贯治疗的风险是可接受的。但是，上述研究证据等级很低。因此，在现有证据的基础上不能做出支持[或反对]使用序贯拯救治疗的建议。只有专科治疗中心特别选择的病例，在病人、胃肠病学家和结直肠外科医生认真讨论之后，才可以考虑三线药物治疗。

纳入 30 例 UC 患者的一项开放性研究评估了给予抗生素治疗的效果。阿莫西林、四环素和甲硝唑治疗 2 周对激素依赖型难治性 UC 似乎有效^[162]；然而，一项纳入 39 例急性严重性 UC 患者的较早期的盲法随机对照试验结果显示甲硝唑和妥布霉素无益^[103]。

11.2.6 严重UC的中毒性巨结肠和并发症

11.2.6.1 中毒性巨结肠

中毒性巨结肠被定义为结肠的全部或节段性非阻塞性扩张（直径 ≥ 5.5 cm）伴全身毒性^[97]。风险因素包括低钾血症、低镁血症、肠道准备和止泻药物^[97]。更早识别重度UC以及更积极的临床综合管理和更早进行手术治疗可降低UC伴发中毒性巨结肠的发生率和死亡率。除了静脉使用氢化可的松外，应考虑用口服万古霉素进行经验性治疗，直到粪检实验证实艰难梭菌毒素为阴性。入院当天需要参考经验丰富的结直肠外科医生的意见。在一个有限的治疗机会窗内病情如若没有快速改善，有必要行早期结肠切除术。

11.2.6.2 穿孔、出血和血栓栓塞

穿孔是急性重症UC的最严重并发症，可能与不适当的结肠镜检查的总次数或中毒性巨结肠患者结肠切除术的延误有关。中毒性巨结肠患者死亡率高达50%^[97]。其他并发症包括大出血和脑静脉窦血栓形成^[91, 92]在内的血栓栓塞性疾病。

11.2.6.3 重症UC的远期结局

有证据表明，住院期间实现完全临床缓解可以改善远期预后并推迟结肠切除术^[163]。需要CsA治疗的急性重度UC的患者，如果未使用过免疫抑制剂但随后可以成功转换AZA维持治疗，其在长期随访期间也不太可能需要结肠切除术治疗^[2012, 125, 125]。毋庸置疑，无论是否采用CsA或IFX进行补救治疗，患者就诊时的临床表现、生化指标或内镜所见严重的患者更有可能需要结肠切除术^[164]。

11.2.7 难治性直肠炎和远端结肠炎

确定难治性UC的病因是非常重要的。一个可能的原因是对所处方药物有抵抗。其它可能导致疾病难治的常见原因如下。

- 对治疗方案的依从性差。
- 到达炎症黏膜的活性药物浓度不足。
- 并发症被忽视（如近端便秘或感染）。

- 诊断错误（例如肠易激综合征、CD、黏膜脱垂及癌症等）。

因此，首先要回顾目前的症状、治疗史以及遵医嘱情况。然后应行粪便培养，内镜检查以及活检重新评估诊断。其后是确保正确进行常规治疗[第 11.2.1 和 11.2.2 节]。同时也应该注意局部治疗的剂型，以及是否与适量的口服治疗联合使用。腹部 X 线片可用于诊断近端便秘，远端结肠炎患者因为异常肠道运动性可导致近端结肠淤滞，这可能会影响药物分布^[165]。如果出现明显的粪便蓄积，则应考虑使用泻药。

内镜证实的活动性远端结肠炎或直肠炎的患者，如果口服糖皮质激素联合直肠 5-ASA 治疗失败，可诊断为难治性 UC。治疗的选择包括留院使用静脉激素，有研究表明其在此类患者中诱导缓解的占比很高^[166]。另外，有源自回顾性病例研究的开放性临床试验证据支持诸如口服或直肠使用 CsA、口服或直肠使用他克莫司以及 IFX^[167-171]作为挽救治疗的选择。

如果疾病迁延，手术可能是最终的选择。随机对照试验的结果表明短链脂肪酸灌肠剂有益^[172, 173]。尽管制备和使用方面的困难限制了其应用。小样本开放性试验的结果表明替代性局部治疗的益处：包括利多卡因灌肠剂、砷栓剂、生长因子灌肠剂、Alicaforsen 灌肠剂和透皮尼古丁贴剂^[74-178]。回顾性队列研究表明，阑尾切除术可改善难治性直肠炎患者的状况^[179-182]。接受结肠切除术的难治性 UC 患者中 10%以上仅为远端结肠炎。远端 UC 的结肠切除术和储袋成形术的预后通常很好^[183]。

李雪 宁夏回族自治区人民医院消化内科

11.3 根据疾病进程或行为进行治疗

11.3.1 激素依赖型活动性 UC

ECCO 共识 11I

激素依赖型 UC 患者应选择硫嘌呤类 [EL2]、抗 TNF 制剂 [EL1]（最好联合硫嘌呤类药物使用，至少 IFX [EL2] 应联合）、维多珠单抗 [EL2] 或 MTX [EL2] 治疗。若治疗失败，应选择其它种类抗 TNF 制剂 [EL4] 或维多珠单抗 [EL2] 作为二线药物治疗，或考虑结肠切除术 [EL5]。

对激素依赖型 UC 患者而言，若要取得临床和内镜缓解，AZA 显然比 5-ASA 更有效。在一项开放性试验中，72 名患者被随机分为两组，在强的松 40mg/d 治疗的基础上，分别予 AZA2mg/kg/d 或口服 5-ASA 3.2g/d 治疗^[184]；6 个月后，53% 的接受 AZA 治疗的患者达到无糖皮质激素的临床和内镜缓解，而在接受 5-ASA 治疗的患者中其比例仅为 21% [OR 4.78, 95% CI 1.57-14.5]。另一项纳入 42 名激素依赖型患者的开放标签观察性队列研究报道，接受 AZA 治疗的患者在治疗 12、24 和 36 个月时达到无激素缓解率分别为 55%、52%和 45%^[185]。以上研究表明硫嘌呤类药物对激素停用后复发的患者有效。

无激素缓解是抗 TNF 制剂治疗 UC 的次要终点。在各自纳入 364 名 UC 患者(均为内镜下确诊为中/重度活动期 UC)的 ACT-1(使用激素和/或硫嘌呤类药物治疗)和 ACT-2(使用激素和/或硫嘌呤类和/或 5-ASA 治疗)试验中，所有入选患者均未使用过抗 TNF 制剂，并随机接受安慰剂或 IFX 治疗；56%的患者同时联用激素，其中 38%的患者使用剂量相当于 $\geq 20\text{mg/d}$ 的强的松。在以激素治疗为基础的患者中，21.5%使用 IFX 的患者在治疗 30 周时达到无激素缓解，而使用安慰剂的患者缓解率仅为 7.2% [P=0.007]^[186]。有一项队列研究而非随机对照试验报道 IFX 对激素依赖型患者有效^[148, 187]。

ULTRA 2 是一项研究中-重度 UC 患者(内镜下确诊为中/重度活动期 UC)使用阿达木单抗治疗的关键性随机对照试验，随机抽选 494 例接受激素和/或硫嘌呤类药物治疗的成年 UC 患者纳入研究：阿达木单抗组，起始剂量 160mg，2 周时 80mg，第 4 周开始每隔一周 40mg^[188]。其中 59%的入选患者使用激素，40%的患者有抗 TNF 制剂治疗无效史。在治疗 16 周时，阿达木单抗治疗的患者 31%达到无激素缓解，而使用安慰剂的患者缓解率仅为 16% [P<0.05]。在治疗 52 周时，阿达木单抗组(均以激素治疗为基础)无激素缓解率 13.3%，而安慰剂组仅为 5.7% [P=0.035]。

PURSUIT 试验证明戈里木单抗对难治性 UC(对激素和/或 5-ASA 和/或硫嘌呤类药物治疗无效、经内镜确诊的中/重度活动期 UC)有效^[189, 190]。在该项研究中，所有入选患者均未使用过抗 TNF 制剂。对不同剂量的戈里木单抗进行一系列随机安慰剂对照的诱导试验，诱导和维持的评估分开进行。在 PURSUIT-M 试验中，464

例患者在诱导治疗第 6 周时产生应答，然后随机接受安慰剂或戈里木单抗的维持治疗；51.5%的入选患者使用激素，其中 36%的患者使用剂量相当于 $\geq 20\text{mg/d}$ 强的松。对于接受激素治疗的患者，34.4%使用戈里木单抗的患者在治疗第 54 周时达到无激素缓解，而使用安慰剂的患者缓解率仅为 20.7% $[P=0.024]$ ^[189]。

总之，对那些以激素治疗为基础的患者而言，为达到并维持无激素缓解，所有的抗 TNF 制剂都优于安慰剂。抗 TNF 制剂与免疫调节剂的联合治疗很重要。UC-SUCCESS 试验结果表明 IFX 联合 AZA 治疗比单独使用 IFX 更有效^[191]。这是一项为期 16 周的随机、双盲、对照试验，针对未使用过生物制剂的中-重度 UC 患者，且大部分患者未使用过免疫调节剂。在治疗第 16 周时，39.7%接受 IFX /AZA 联合治疗的患者达到无激素缓解 $[31/78]$ ，而接受 IFX 单独治疗的患者缓解率仅为 22.1% $[17/77]$ $[P=0.017]$ ，接受 AZA 单独治疗的患者缓解率仅为 23.7% $[18/76]$ $[P=0.032]$ 。目前随机对照试验中尚无关于使用阿达木单抗或戈里木单抗或免疫调节剂联合治疗的研究[见 11.3.3 部分]。

另一个重要问题是第一种抗 TNF 制剂治疗失败后应用第二种抗 TNF 制剂的有效性。在 ULTRA-2 试验中，抗 TNF 制剂治疗失败的患者在治疗第 8 周时未达到临床缓解的主要终点。这些患者在治疗第 52 周时达到临床缓解的另一个主要终点[阿达木单抗组 10.2%，安慰剂组 3.0%， $P=0.039$]，尽管阿达木单抗与安慰剂相比（包括其他一些次要终点）存在差异，但在抗 TNF 制剂治疗失败的患者和未使用过抗 TNF 制剂的患者之间差异缩小。抗 TNF 制剂治疗失败的患者（以激素为基础治疗）在治疗第 52 周时未达到次要终点（无激素缓解）。最近一项荟萃分析总结了第一种抗 TNF 制剂治疗失败后应用第二种抗 TNF 制剂治疗的临床成功率（无论患者是否使用过激素）。该荟萃分析包括八项 UC 研究，都将 IFX 换成阿达木单抗治疗，应答率从 23%至 92%，而缓解率在 0%-50%之间^[192]。然而，由于研究设计存在异质性，无法通过传统的荟萃分析来评估汇集效应。

在 GEMINI-1 试验中，无激素缓解也是维多珠单抗治疗 UC（内镜下确诊为中/重度活动期 UC）的一个次要终点^[193]。和上述的 PURSUIT 试验一样，GEMINI-1 包括一项纳入 374 例患者的诱导试验，治疗第 6 周有效的患者在维持阶段再随机接受维多珠单抗或安慰剂治疗。随机维持阶段，有来自另一类群体（已接受维多

珠单抗开放式诱导治疗)的诱导应答者入组^[193]。入选患者(对激素和/或硫嘌呤类药物和/或抗 TNF 制剂的治疗无效)中 53.7%以激素作为基础治疗,48%的患者既往用抗 TNF 制剂治疗失败。那些对诱导治疗有效的患者(以激素治疗为基础)再随机接受维多珠单抗治疗,38.5%的患者在治疗第 52 周时达到无激素缓解,而再随机使用安慰剂的患者缓解率仅为 13.9% $[P<0.001]$ 。在诱导或维持阶段,激素和免疫调节剂联合治疗或既往使用过 TNF 拮抗剂均不影响维多珠单抗的疗效,表明激素依赖型患者或既往抗 TNF 制剂治疗失败的患者应用维多珠单抗治疗的效果相当。一项德国的队列研究报道 25%的 UC 和 CD 患者在治疗第 14 周时达到临床缓解^[194]。目前关于维多珠单抗治疗失败后应用抗 TNF 制剂治疗的研究数据尚未见报道。

一项对 MTX 的多中心试验研究纳入了 111 例激素依赖型 UC 患者^[195]。31.7%使用 MTX 的患者在治疗第 16 周时达到无激素缓解[完全停用激素后 Mayo 评分 ≤ 2 且无任何一项评分 >1],而使用安慰剂的患者缓解率为 19.6% $[P=0.15]$ 。在治疗第 16 周时 MTX 组的无激素临床缓解率为 41.7%[完全停用激素后 Mayo 评分 ≤ 2 且无任何一项评分 >1],而安慰剂组为 23.5% $[P=0.04]$ 。这项试验表明注射用 MTX 不能有效诱导 UC 患者无激素缓解,但在治疗第 16 周时 MTX 诱导无激素临床缓解率优于安慰剂,也能更好的控制疾病相关的症状。

缪应雷 昆明医科大学第一附属医院消化内科

11.3.2 口服激素难治性活动性UC

ECCO 共识11J

口服激素难治性中度UC应给予静脉激素[EL4]或抗TNF单抗[EL1]治疗,推荐联合AZA,特别是IFX、维多珠单抗、他克莫司[EL2]。二线治疗药物可选择联合不同抗TNF [EL4]或维多珠单抗[EL2];也应考虑结肠切除术。

对于激素难治性活动性 UC,应考虑其他病因所致,如合并 CMV 感染、艰难梭菌相关性疾病、肿瘤等。尽管中度活动性 UC 不推荐住院治疗,但是,对于确诊的激素难治性 UC 患者,仍应考虑静脉激素治疗。在一项纳入 110 例口服激素难治性患者的回顾性研究中,静脉激素更为有效,但将近半数患者出现早期激

素依赖^[109, 196]。

如前文所述，抗 TNF 及维多珠单抗使激素依赖性患者明显获益，可使一开始就接受激素治疗的患者实现无激素缓解^[186, 188 - 190, 193, 197]。所有关键的临床研究均以激素难治性 UC 作为潜在纳入标准，而且证明了生物制剂在不同治疗终点的疗效。然而，尽管报道了激素在治疗开始时的使用率和部分剂量阈值，但是入组前的激素使用可能并不理想，而且常常无法区分激素依赖或激素无效，因此，无法在所有试验中分别评估这两种情况的试验结果。

有两项关于他克莫司的随机双盲对照研究。在第一项研究中，60 例激素难治性 UC 患者随机给予口服高血清谷浓度的他克莫司[10-15ng/ml; n=19]，或低血清谷浓度他克莫司[5-10ng/ml; n=21]，或安慰剂[n=20]^[127]。治疗两周后，高谷浓度和低谷浓度组的临床应答率分别为 68.4%和 38.1%，安慰剂组为 10.0%。另一项随机对照研究纳入 62 例激素难治性、中-重度 UC 患者^[128]，给予血清谷浓度为 10-15ng/ml 的他克莫司，其结果与第一项研究相似，治疗两周后他克莫司组临床应答率为 50.0%，安慰剂组临床应答率为 13.3%。目前已有数个回顾性队列研究报道^[171]。近期的一项系统回顾与荟萃分析报告，他克莫司治疗两周后的临床应答率明显高于安慰剂[RR 4.61, 95% CI 2.09-10.17; P=0.15x10⁻³]。在治疗第 1、3、6 和 12 月结肠切除率分别为 0.14、0.16、0.22 和 0.31^[129]。一项纳入 100 例中-重度 UC 的开放性研究中，他克莫司和抗 TNF 制剂具有相似的疗效和安全性^[198]。

两项口服托法替尼[JAK 激酶抑制剂，10mg 2 次/d]的三期临床试验评价了托法替尼作为诱导治疗方案对 1139 例中-重度 UC 的疗效^[199]。入组患者均经激素或 AZA 或抗 TNF 制剂[53-58%的患者接受上述治疗]治疗失败。两项研究中，治疗第八周托法替尼的缓解率分别为 18.5%和 16.6%，安慰剂的缓解率分别为 8.2 和 3.6，差异均有统计学意义。他克莫司治疗组血清胆固醇和肌酸激酶水平升高。在欧洲，他克莫司尚未批准临床应用。

另一项 Ozanimod[1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 和 5 的调节剂]二期临床研究显示，16%接受 Ozanimod 1mg/d 的患者达到临床缓解，安慰剂的临床缓解率为 6%^[200]。需要大样本临床试验进一步研究 Ozanimod 治疗中-重度 UC 的有效性和安全性。

11.3.3 免疫抑制剂难治性UC

ECCO共识11K

对巯嘌呤类药难治的中度UC患者应使用抗TNF治疗[EL1]，应优选与巯嘌呤类药物联合用药，或至少使用IFX[EL2]或维多珠单抗[EL2]。在治疗失败的情况下，应该配合使用不同的抗TNF[EL4]或维多珠单抗[EL2]，如果进一步的药物治疗亦没有达到明确的临床疗效，应推荐结肠切除术[EL5]。

对于免疫抑制剂难治性 UC，内镜和活检是最好的评估手段，既可明确诊断，又可排除并发症。巯嘌呤类药物难治的活动性 UC，症状持续的其他原因包括合并 CMV 感染或与艰难梭菌相关的疾病。应与患者共同讨论诱导和维持无类固醇激素缓解的治疗策略。在没有禁忌症的情况下，应考虑应用生物制剂治疗。IFX、阿达木单抗、戈里木单抗和维多珠单抗已用于对巯嘌呤类药物难治的 UC 的治疗。托法替尼也被证明对该类患者有效^[199, 201]。

在 ACT 1 和 ACT 2 的试验中，728 名 UC 患者尽管使用了免疫抑制剂治疗，但其中 334 名（46%）UC 患者仍处于活动期^[186]。在一个大样本 8 周治疗中，给予 5mg/kg 或 10mg/kg 剂量的 IFX 的临床缓解率显著高于安慰剂组，但该试验未报道免疫抑制剂难治性 UC 亚组对该方案的治疗反应。在一篇包含 IFX 用于治疗中-重度 UC 且皮质类固醇抵抗和/或免疫抑制剂难治患者的 7 项试验的 Cochrane 系统综述的结论提示，分别于第 0、2 和 6 周静脉输注 IFX 的患者在第 8 周时临床缓解率优于使用安慰剂 [RR 3.22, 95%CI 2.18-4.76]^[202]。这篇综述没有涉及该方案对免疫抑制剂难治性 UC 亚组的获益与否。

在 ULTRA-1 试验中，阿达木单抗诱导缓解 UC 的效果优于安慰剂[详见报告 11G 和 11H]，390 例患者中有 154 例（39%）在治疗开始时就接受了相应的免疫抑制剂治疗^[203, 204]。在未接受类固醇激素、但同时应用免疫抑制剂治疗的患者中，阿达木单抗治疗在第八周的诱导临床缓解率为 8/53（15.1%），安慰剂组为 0%；在同时接受皮质类固醇激素和免疫抑制剂治疗的患者，阿达木单抗治疗在第八周诱导临床缓解率为 6/49（12.2%），安慰剂组为 2/34（5.9%）。ULTRA-2 试验中，

494 例中有 173 例（35%）患者应用免疫抑制剂治疗^[188]，报道中没有提及关于这些患者的一个独立的亚组分析。

使用每周递减剂量的 160mg/80mg/40mg 阿达木单抗治疗的患者在第八周时诱导临床缓解率为 8/53（15.1%），而安慰剂组为 2/52（3.8%）。一项前瞻性队列研究报道，接受 IFX 或阿达木单抗治疗的 53 例活动期中度 UC 患者的短期临床有效率为 88.7%，两种单抗之间没有显著差异^[205]。试验中所有招募的患者均为免疫抑制剂治疗无效或不耐受者，尽管只有 5/25 例患者在入组时同时应用阿达木单抗和激素治疗，15/28 例患者同时应用 IFX 和激素治疗。

在戈里木单抗的 PURSUIT 试验中，31.2%的中-重度活动期 UC 患者服用巯嘌呤类药物^[189]。同时联合免疫抑制剂治疗并不影响其疗效。

一个常见的问题是，免疫抑制剂难治性 UC 患者开始抗 TNF 治疗时是否应继续使用免疫抑制剂。UC-SUCCESS 试验^[191]仅纳入类固醇激素拮抗的患者：既往从未使用过免疫抑制剂（占 90%）或入组前至少 3 个月以上未使用过免疫抑制剂。由于该队列代表了很大一部分从未使用过免疫抑制剂的人群，因此，不可能从该试验直接推断得出针对免疫抑制剂难治性 UC 患者的指导性治疗意见。免疫抑制剂难治性 UC 患者联合应用 IFX 和巯嘌呤类药物的建议是基于间接证据：联合使用免疫抑制剂可能会减少抗体的产生和/或增加 IFX 的血谷浓度，从而提高治疗效果^[206, 207]。关于阿达木单抗或戈里木单抗既没有临床试验的亚组分析也没有药代动力学样本的回顾性分析结论^[189, 208]。

GEMINI 1 试验中，17.8%的患者单纯服用免疫抑制剂，16.6%的患者服用糖皮质激素和免疫抑制剂^[193]。亚组分析并没有报道诱导治疗过程整个队列中使用免疫抑制剂治疗无效的数据，可观察到一种趋势，即针对那些之前免疫抑制剂治疗无效但尚没有经历抗 TNF 治疗失败的患者，维多珠单抗对该群体的疗效优于安慰剂，但无统计学意义[49% 对 34.5%；P=0.08]。维持期研究中的亚组分析使用相同的标准，即纳入研究患者曾经存在免疫抑制剂治疗无效但并没有抗 TNF 失败的病史，对于那些被再次随机分入维多珠单抗维持治疗组的患者，其 1 年缓解率明显更高[每 8 周给予维多珠单抗治疗的缓解率为 44.6%（与对照组相比 P=0.001）]；每 4 周给予维多珠单抗的缓解率为 50%（与对照组相比，P<0.001），

单纯使用安慰剂时缓解率为 18%；持续使用免疫抑制剂对维多珠单抗的临床疗效无显著影响。

如前第 11.3.1 节所述，首次抗 TNF 治疗无效后给予第二次抗 TNF 的二线治疗相关数据有限（见 ECCO 共识 11G）。GEMINI-1 试验中，48%纳入患者具有既往抗 TNF 治疗史；在进一步亚组分析中，该组患者的结局并无显著差异，表明既往抗 TNF 治疗无效与无抗 TNF 治疗史患者应用维多珠单抗的临床疗效可能相似。

托法替尼^[199]对 OCTAVE 1 和 2 试验中经 AZA 治疗无效的患者也显示出良好的疗效。因此，一旦得到欧洲药品管理局批准，托法替尼可能是巯嘌呤类药物难治性中-重度 UC 患者的一种选择。

目前一系列的证据可支持他克莫司的使用^[209, 210]，但目前尚没有临床对照试验。我们需要与患者仔细地讨论免疫抑制治疗与结肠切除术相较的相对风险和益处，这可能是一些患者更合适的选择。

11.4 生物仿制药

目前可获得的 IFX 生物仿制药的分子结构非常接近其参照药。生物仿制药和参照药（IFX）具有相似的物理和化学性质、生物活性、药代动力学和对动物及健康志愿者的毒性。两项 3 期试验表明，IFX 生物仿制药和 IFX 在类风湿关节炎和强直性脊柱炎患者中具有相似的功效、毒性和免疫原性^[211, 212]。开放研究表明，IFX 生物仿制药在 UC 是有效的^[213-217]。3 期的对比试验正在进行中。根据临床前期和临床资料，欧洲药品管理局允许 IFX 生物仿制药在类风湿关节炎、脊柱关节炎、UC 和 CD 治疗中上市使用。ECCO 关于生物仿制药的共识最近已更新^[218]。

吕小平 广西医科大学第一附属医院消化内科

12 维持缓解

12.1.1. 维持缓解治疗的目标

ECCO共识12A

UC维持治疗的目标是维持临床[EL1]和内镜[EL2]的无激素缓解。

对患者而言，最重要的治疗终点是无激素的临床缓解。临床复发的定义是排

便频率增加和便血复发，并经内镜证实，但这些并非是用来评价维持治疗的唯一方法，几个关键的试验已经阐明了其他终点。特别是最近的试验设计往往在同一研究中同时评估诱导治疗和随后的维持治疗。采用这种方法，诱导治疗的临床应答已被定义为主要终点，维持治疗的效果作为次要终点^[186]，或者作为共同主要终点^[186]，或者作为那些有应答的并且在诱导治疗结束后经过重新随机化的一个单独的评价终点^[189, 193]。另外，由于各个试验对缓解的定义仍然不尽相同，因而难以对不同的试验进行比较^[220, 221]。

12. 1. 2. 缓解对长期预后的影响

ECCO共识 12B

几乎所有的患者都推荐长期维持治疗[EL1]。某些直肠型UC患者可进行间歇疗法[EL3]。

长期预后研究显示 UC 缓解率低（<50%的患者）。持续地使用 5-ASA，AZA，或生物治疗可增加长期缓解率^[19, 222, 223]。一个严格的缓解终点（临床加内镜缓解）与维持更长时间的缓解有关。例如，内镜评分为 0（定义为完全黏膜愈合）用于 ACT 1 和 2 试验的析因分析，结果显示治疗 8 周达到内镜愈合的患者在 IFX 治疗第 30 周时达到缓解可能性增加了 4 倍^[224, 225]。尽管黏膜愈合与临床预后改善相关^[225, 226]，目前还没有证实那些以黏膜愈合作为治疗终点的治疗方法本身与临床预后的改善相关，因为在这些试验中那些达到黏膜愈合的患者可能代表了一类病情较轻的患者。

杜娟 浙江大学医学院附属第一医院消化内科

12. 1. 3 复发的危险因素

ECCO共识12C

维持治疗的选择取决于：病变范围[EL1]、病程（复发的频率和强度[EL5]）、既往维持治疗失败以及不良事件发生[EL5]、最近复发的严重程度[EL5]、最近复发时用于诱导缓解的治疗方式[EL5]、维持治疗的安全性[EL1]以及癌症预防[EL2]。

少数前瞻性研究评估了非活动性 UC 病人复发的危险因素^[227-231]。一项纳入 92 例患者的研究发现：短期缓解和高复发频率是未来复发的预测因子^[227]。一项纳入 64 例患者的研究发现：此前复发频率、肠外表现和低纤维饮食与高复发风险独立相关^[228]。一项纳入 74 例患者、包含了不同生物指标和临床指标的研究发现：低龄、此前多次复发（对于女性）、直肠活检标本中发现基底层有浆细胞浸润是独立的复发预测因子^[229]。但该研究并未证实此前的两项组织病理学研究所发现的持续活动性炎症患者（直肠黏膜有多形核白细胞）的复发率成倍增加^[232, 233]。最近的一项研究报道组织学评分与临床缓解的 UC 患者的复发风险有很强的相关性^[234]。药物治疗依从性仍然是影响复发的一个主要因素。99 例服用 5-ASA 维持治疗，但服药剂量尚未达到处方剂量的 80%，其复发风险增高了 5 倍[OR 5.5, 95% 置信区间 2.3-13.0]^[235]。

需要使用激素的 UC 患者与 UC 患者的总体人群相比可能有不同的结果。在一项基于人群的临床研究中，研究者对于 1970 年至 1993 年之间确诊为 UC 并接受第一个疗程类固醇治疗的患者一年后的转归进行了分析^[236]。183 例患者中，63 例接受类固醇治疗，其中 49% 出现延迟应答，22% 类固醇依赖，29% 行结肠切除，仅有 3/183 接受 AZA 治疗。

黏膜愈合和先前发作的急性重度 UC 是影响结肠切除术预后的关键。挪威东南部的一项研究，10 年内纳入研究的 UC 患者共计 423/519 名[其中 53 人死亡，43 人失访]，10 年后累计行结肠切除的比率达 9.8%[95% 置信区间 7.4-12.4%]^[237]。初始表现为广泛结肠型 UC 或急性重症 UC 的患者其后行结肠切除术的风险增加了 3 倍[HR 3.57, 95% 置信区间 1.60-7.96]，而诊断时年龄 ≥ 50 岁，风险则降低了 3 倍[HR 0.28, 95% 置信区间 0.12-0.65]。83% 的患者出现复发，但在最近 5 年间有一半（约 48%）的患者无复发。诊断 12 个月后黏膜愈合的患者结肠切除率低[2% vs 8% 黏膜未修复, $P=0.02$]。一项关于 UC 患者结肠切除术临床预测因素的荟萃分析显示：男性、广泛性病变、使用糖皮质激素、不吸烟、以及因 UC 住院治疗与结肠切除术的风险显著相关^[238]。最近的系统性综述证实，黏膜愈合与免于结肠切除、无激素缓解以及临床缓解之间具有相关性^[225]。

12.2 维持缓解的药物

ECCO共识12D

维持治疗升阶梯的选择包括：增加口服/直肠5-ASA给药剂量[EL1]，加用巯嘌呤[EL2]、抗TNF或维多珠单抗[EL1]。

12. 2. 15-ASA

ECCO共识12E

美沙拉嗪是美沙拉嗪或类固醇类治疗有效的[口服或直肠给药]病人维持治疗的一线药物[EL1]。美沙拉嗪经直肠给药是直肠型UC维持治疗的一线用药，同时也是左半结肠型UC治疗的一种可供选择的方法[EL1]。联合使用美沙拉嗪口服与直肠两种给药途径可能会成为维持治疗的二线治疗方案。

12. 2. 1. 1 口服 5-ASA

一项 Cochrane 数据分析显示：与安慰剂组相比，口服 5-ASA 维持临床或内镜下缓解失败[定义为停药或复发]的相对风险是 0.69 [95% 可信区间 0.62-0.77]^[24]。已有多项评估口服 5-ASA 对维持缓解效果的 RCT 研究，其中包括水杨酸偶氮磺胺吡啶、不同剂型的 5-ASA、奥沙拉嗪以及巴柳氮^[239-248]。

12. 2. 1. 2 直肠 5-ASA

许多 RCT 试验比较不同配方的 5-ASA 制剂在直肠型 UC 中的维持治疗效果^[249-255]。在第 12 个月时，治疗组中临床和内镜下维持缓解的失败率为 20-48%，而安慰剂组失败率为 47-89%。除了一项实验之外，其它实验均显示：实验组和安慰剂组的治疗失败率具有统计学差异。一项包括四个安慰剂对照试验的数据分析显示：5-ASA 直肠给药组维持一年缓解率显著优于安慰剂组^[256]。

12. 2. 1. 3 联合使用口服与直肠 5-ASA 治疗

研究者通过 RCT 对两种治疗方法的维持缓解效果进行了比较，一种是口服 5-ASA 联合间断 5-ASA 灌肠，另一种是单独口服 5-ASA。结果显示：使用联合治疗方案的病人维持缓解率较高^[252, 257]。

在 UC 的维持治疗中，5-ASA 口服或直肠给药效果明显优于安慰剂组。远端 UC 患者的 5-ASA 直肠给药与口服 5-ASA 疗效相当或略显优势。5-ASA 口服和间歇

性直肠给药联合治疗效果更佳。尽管长期经直肠给药的耐受性及可接受性变异较大²⁵⁸，但是对于单纯口服 5-ASA 治疗后复发的病人加用直肠给药也是一种选择。当然，处方时应该强调直肠用药的依从性。另一种可选择的有效方案是给予能够在远端结肠提供高浓度的 5-ASA。对于远端 UC，新型的 5-ASA 颗粒制剂和 MMX 美沙拉嗪的疗效明显优于传统的回肠释放的 5-ASA^[13, 246, 259]。

张德奎 兰州大学第二医院消化内科

ECCO 共识12F

口服美沙拉嗪维持UC缓解的有效剂量是2g/d[EL1]。在直肠型UC维持缓解治疗中，每周3g 分次应用足以有效。美沙拉嗪的服药方法首选每日顿服[EL2]。虽然柳氮磺胺吡啶在维持缓解治疗上与美沙拉嗪疗效相近或略优于后者[EL1]，但美沙拉嗪口服制剂在减少不良反应方面更具优势。所有美沙拉嗪的口服制剂均可有效维持缓解[EL1]。

12.2.1.4 剂量效应关系

在维持 UC 缓解治疗中，5-ASA 的量效关系尚未明确。有研究发现，口服 5-ASA 1.2g/d 和 2.4g/d 相比，1 年的复发率没有差异^[260]。但与服用低剂量 5-ASA 的病人相比，服用较高剂量的病人可获得更长的缓解期[中位缓解时间 175 天 vs 129 天， $p < 0.001$]，且对于病变范围广的 UC 病人，服用较高剂量 5-ASA 可以获得更长的缓解期[143 天 vs 47 天， $P < 0.005$]。依据病人维持缓解治疗 12 个月时的数据结果进行分析，按照高频率复发[每年复发 > 3 次]和低频率复发进行分层分析，提示口服 2.4g/d 剂量组疗效明显优于口服 1.2g/d 剂量组[分别为 75% 和 33%]。包括 7 组随机对照试验的系统回顾分析明确显示^[19]，与低剂量组相比，维持剂量大于和等于 2g/d 的病人获益更多[这些研究包括了美沙拉嗪、奥沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶和巴柳氮]。高剂量[$\geq 2\text{g/d}$]不会造成更多不良反应事件^[261]。近期加拿大指南推荐 UC 缓解期的 5-ASA 维持治疗剂量为 2g/d^[262]。虽然需要高剂量 5-ASA 诱导缓解的患者或那些频繁复发的患者可能需要更高的维持剂量，但目前没有充分的证据支持这一论点^[263]。在远端 UC 患者的维持缓解治疗中，也没有数据支持 5-ASA 直肠用药具有量效相关性，用药剂量不必大于 1g/d。

多项研究^[25, 241, 242, 246, 264]比较了多种 5-ASA 制剂的不同给药方法，无一例外都得出了一个同样的结论：每日顿服与 2-3 次/d 分次服药的疗效相同。不同 5-ASA 制剂每日顿服与分次服药对 UC 维持治疗的疗效相似，提示疗效是与 5-ASA 药物本身有关，而与特异的复合物无关。值得注意的是，上述研究发现每日顿服并不增加药物不良反应的发生率。因此，鉴于顿服便于服用且可提高患者依从性，推荐 5-ASA 每日顿服作为 UC 维持治疗的首选。

12.2.1. 55-ASA 口服制剂的比较

一项 Cochrane 系统评价比较了柳氮磺胺吡啶和不同 5-ASA 制剂^[24]。结果显示柳氮磺胺吡啶优势比为 1.14 [95%CI 1.03-1.27]，优于其他 5-ASA 制剂。但是将研究观察终点定在 12 个月 [RR 1.10, 95%CI 0.98-1.23] 并剔除奥沙拉嗪（因药物不良事件使用受限）后 [RR 1.08, 95%CI 0.92-1.26]，结果则不同。总体而言，5-ASA 的不良事件与柳氮磺胺吡啶并无差异 [RR 1.07, 95%CI 0.82-1.40]。然而，绝大多数试验中入组的是可耐受柳氮磺胺吡啶的病人，因此显著降低了柳氮磺胺吡啶不良事件的发生率。不同 5-ASA 制剂的综合比较，其疗效或不良事件发生率均无显著差异。

12.2.1. 65-ASA 治疗依从性

对 5-ASA 良好的依从性可提高 UC 患者的疗效。94 例临床静止期的门诊 UC 病人服用 5-ASA 至少 6 个月的依从率为 40%，其中每例病人实际服用药物量占处方剂量比的中位数为 71% [8-130%]^[265]。Logistic 回归分析显示，四个以上处方药和男性是依从性差的危险因素。一项试验性研究中^[266]，维持治疗的 UC 缓解期病人随机接受 5-ASA 顿服或传统的分次服药法 [2-3 次/d]。6 个月后，与传统分次服药病人相比，顿服 5-ASA 的病人对自己的治疗方案较满意，并服用了较多的药物 [90% vs 76%; P=0.07]。作者认为由于疗效相当且和依从性较好，顿服 5-ASA 很可能是一个更好的治疗选择。在一项研究者单盲的研究中，362 名病人随机接受包被乙基纤维素的 5-ASA 治疗，2g/d 顿服或 1g, 2 次/d 分服。1 年后，较与分次服药病人相较，每日顿服病人的 UC 缓解率提高 12% [分别为 63.6% 和 73.8%]^[241]。患者问卷调查显示，每日顿服的病人具有更好的依从性 [P<0.05] 和治疗接受度 [P<0.001]。鉴于其他 5-ASA 制剂的每日分服和每日顿服两种服药方

法对 UC 活动期的疗效相当，提示疗效与 5-ASA 药物本身有关，而与特异的复合物无关^[241, 242, 246, 264]。

徐丽红 石河子大学附属第一医院消化内科

12.2.2 硫嘌呤

ECCO共识12G

下列情况推荐使用硫嘌呤：轻度至中度疾病活动期UC患者服用美沙拉嗪最大剂量但仍早期或频繁发作；不耐受美沙拉嗪[EL5]；激素依赖[EL2]；对CsA或他克莫司应答[EL3]。

12.2.2.1 硫嘌呤对维持缓解的疗效

已有数项 RCT 评估硫嘌呤（AZA 和巯嘌呤）用于维持 UC 缓解的功效^[84, 267-272]。一项 Cochrane 的荟萃分析共纳入 7 项 302 例患者^[222]。总体评价这些研究的质量普遍较差，UC 患者中使用硫嘌呤的依据差，不如 CD。四项研究提示 AZA 优于安慰剂[RR 维持缓解失败 0.68, 95%CI 0.54-0.86]。如果将分析病例仅限于成功诱导缓解的患者，可得出同样结果[数据来源于两项研究]。在这些研究中，没有明确的证据表明与 5-ASA 联合用药的量效关系。9/115 例接受 AZA 治疗的患者出现副作用，包括急性胰腺炎（3 例）和骨髓抑制（5 例）。

支持硫嘌呤治疗 UC 的证据也来自回顾性系列^[273-278]。在牛津系列研究中，346 名接受 AZA 治疗的 UC 患者的总体缓解率为 58%，接受治疗 6 个月后总体缓解率增加至 87%。基于严格意义定义“复发”其维持 5 年缓解率为 62%，如果认定短期使用激素以控制暂短复发，则复发率达 81%。停用 AZA 后复发的中位时间为 18 个月^[279]。最近的一项回顾性研究报告指出，持续缓解的患者停用硫嘌呤后，3 年内复发率为 36%，特别是有广泛病变的 UC 患者，停药时有疾病活动的证据或硫嘌呤治疗时间短的患者复发率更高^[280]。

12.2.2.2 钙调磷酸酶抑制剂诱导缓解后硫嘌呤的使用

钙调神经磷酸酶抑制剂[CsA，他克莫司]是激素抵抗 UC 的拯救方案。由于其副作用的原因，最好在 6 个月内停药。因此，这些药物通常作为诱导治疗，直到

起效缓慢的免疫抑制剂起效。患者在应用 CsA 或他克莫司时开始加用 AZA 或巯嘌呤，同时类固醇激素逐渐减量。此时（包括即使从未使用过 5-ASA 的患者）使用巯嘌呤的原因是 CsA 使结肠切除率增加[应用 CsA 后 12 个月内为 36–69%^[119, 120, 281, 282]]。回顾性系列研究表明，巯嘌呤可降低 CsA 诱导缓解后引发的结肠切除术高风险^[119, 120, 283]。

静脉使用 CsA 后，一旦达到临床缓解就开始转为口服治疗，以此作为巯嘌呤起效的“桥梁”。

白飞虎 宁夏医科大学第一医院消化内科

12.2.3 抗 TNF 和抗粘附治疗

ECCO 共识12H

抗TNF治疗应答者，宜继续单用该药物或合用巯嘌呤类药物维持缓解[EL1]。巯嘌呤类药物维持缓解可作为备选方案[EL3]。

ECCO 共识12I

抗TNF或维多珠单抗可作为一线生物治疗。维多珠单抗对抗TNF失败患者有疗效[EL2]。对维多珠单抗治疗有应答者，宜继续使用该药物维持缓解[EL2]。

ECCO 共识12J

激素、CsA及他克莫司治疗有效的重度UC患者，若既往未使用过巯嘌呤类药物，可使用该药维持缓解[EL2]。IFX治疗应答者，可继续单用该药物或合用巯嘌呤类药物[EL2]。巯嘌呤类药物维持缓解可作为备选方案[EL4]。

12.2.3.1 抗 TNF 维持缓解

在 ACT 系列研究中^[186]，IFX 组治疗第 8 周及第 30 周（以及 ACT1 研究中第 54 周）出现临床应答或缓解的比例显著高于安慰剂组。在 ACT1 研究中，第 54 周缓解率分别为 35%（5mg/kg 组）、34%（10mg/kg 组）及 17%（安慰剂组）。在 ACT2 研究中，第 30 周缓解率分别为 26%（5mg/kg 组）、36%（10mg/kg 组）及 11%（安慰剂组）。在 ACT1 研究中，54 周后，所有时间点持续临床缓解比例分别为 7%（安慰剂组）及 20%（5mg/kg 组），而在 ACT2 研究中 30

周后,所有时间点维持临床持续缓解比例分别是 2%(安慰剂组)及 15%(5mg/kg 组)。基线接受皮质激素治疗的 74 例患者中无激素缓解率尽管统计学差异有显著性,但实际上无激素缓解率并不高。

ACT1 研究中,第 54 周无激素缓解率分别为 24%(5mg/kg 组)、19%(10mg/kg 组)及 10%(安慰剂组)。在 ACT2 研究中,第 30 周相应的数值分别是 18%、27%及 3%。激素难治型亚组(基线使用激素者)和非激素难治型亚组临床应答率和缓解率近似。

一项长期随访纳入了 121 例难治性 UC 门诊患者,比较他们在使用 IFX 治疗后,无结肠切除术生存率、持久临床应答率以及严重不良事件。对 IFX 有初始临床应答的 81 例患者(占 67%)中 68%获得持久应答。未发现持久临床应答的独立预测因子。随访超过四分位距中位数(IQR)33.0(17.0-49.8)个月,21 例患者[17%]进行了结肠切除术,结肠切除术的独立预测因素包括未出现短期临床应答(HR 10.8, 95% CI 3.5-32.8; $P<0.001$)、基线 CRP 水平 ≥ 5 mg/l (HR 14.5, 95% CI 2.0-108.6; $P=0.006$)以及曾接受静脉皮质类固醇激素和/或 CsA (HR2.4, 95% CI 1.1-5.9; $P=0.033$)^[284]。黏膜完全愈合是结肠切除率低的独立相关因素(54 周黏膜完全愈合者无结肠切除率为 95%,而内镜下 Mayo Clinic sub-score 计分达 3 分则为 80%; $P=0.0004$)^[224]。

在 ULTRA2,阿达木单抗治疗组在第 8 周(16.5%对 9.3%; $P=0.019$)、52 周(17.3%对 8.5%; $P=0.004$)及 8 周和 52 周合计(8.5%对 4.1%; $P=0.047$)获得的临床缓解率均高于安慰剂组。所有时间点的临床应答及黏膜愈合结果类似。正如在 11.3.1 中已经讨论过的,与 ACT 及 PURSUIT 研究相反,曾经接受抗 TNF 治疗的患者被允许入组(本组例数占最终研究人群的 40%)。重要的是,既往从未接受过抗 TNF 治疗的患者获益最大,而曾经接受过抗 TNF 治疗患者 8 周缓解率并不优于安慰剂组,52 周缓解率仅 10.2%(安慰剂组 3%, $P=0.039$)。本研究是唯一评估既往抗 TNF 治疗失败后转换其他治疗的 RCT 研究。此项有关 UC 患者 IFX 治疗失败后转换为阿达木单抗的系列研究中,一年维持缓解率为 10%-50%^[192]。

在 ULTRA1 和 2 研究的联合队列中，接受阿达木单抗治疗的患者 52 周全因住院风险（0.18 对 0.26； $P=0.03$ ）、UC 相关住院风险（0.12 对 0.22； $P=0.02$ ）及 UC/药物相关住院风险（0.14 对 0.24； $P=0.005$ ）均显著低于安慰剂组^[285]。ULTRA 1 和 2 四年随访数据以及 ULTRA3 延伸研究数据已经公布，199 例患者随访至 208 周缓解率为 24.7%^[286]。

在 PURSUIT-M 研究中，对中-重度 UC 患者皮下注射戈里木维持缓解的效果进行评估^[189]。将前序研究中接受抗 TNF 初治且有应答的患者（ $n=464$ ）随机分为安慰剂组及戈里木 50mg 或 100mg 每 4 周注射一次，疗程 52 周。前序诱导研究中于第 6 周获得应答的患者，接受 50mg 戈里木注射组 54 周维持临床应答率为 47.0%，而接受 100mg 戈里木注射组为 49.7%，安慰剂组为 31.2%（ P 分别为 0.010 及 $P<0.001$ ）。第 30 及 54 周时，100mg 戈里木注射组临床缓解及黏膜愈合比例明显（27.8%和 42.4%）高于安慰剂组（15.6% 和 26.6%， P 分别为 0.004 和 0.002）^[189]。已发表的数据表明持久临床获益可达 2 年^[287]。

李隽 天津市第三中心医院消化内科

12.2.3.2 治疗药物监测

所有抗 TNF 药物均有血药浓度与临床疗效之间量效关系的报道^[186, 190, 288]。治疗药物监测已经越来越多地应用于临床治疗效果的优化，尤其是维持治疗阶段^[289, 290]。TAXIT（适应于英夫利西单抗治疗）试验将 263 名 IBD 患者（UC 患者 85 名）随机分成 2 组，一组在维持治疗期间根据药物浓度调节 IFX 给药剂量，另一组基于临床判断进行剂量调整。在临床缓解率上两组之间无区别，但随访超过 1 年时，基于药物浓度最优化给药剂量组临床复发率显著降低。同时，药物经济学评价结果显示，此给药方法可在一定程度上节约整体成本^[291]。一项涵盖 247 名患者的回顾性分析（UC 患者 42 名）认为，在超过 2/3 患者中，IFX 谷浓度或者抗 IFX 或抗阿达木单抗抗体可以指导治疗决策^[292]。最近的一项荟萃分析纳入了 13 篇关于使用抗 IFX 抗体和 IFX 谷浓度的研究，结果显示抗 IFX 抗体的存在和 IBD 患者临床失应答有关，但在 UC 患者中并不明显^[293]。

12.2.3.3 抗 TNF 联合免疫调节剂

正如在 11.3.1 和 11.3.3 中所讨论过的，UC—SUCCESS 研究显示，对于未使用过生物制剂和免疫调节剂的激素治疗无效患者，IFX 和免疫调节剂的联合应用可产生良好的治疗效果^[191]，但是，对于免疫调节剂治疗无效的患者缺乏类似的数据，正如 CD 患者^[294]联合应用 IFX 和嘌呤类似物时可能降低其免疫原性，而免疫原性是导致输液反应和失应答的根源^[206, 207, 295]。意大利一项的回顾性研究认为，IFX 和嘌呤类药物的联合应用是产生持续临床应答的独立预测因素（ $P < 0.0001$ ；风险比 3.98；95%可信区间 1.73–9.4）^[148]。目前尚不确定停止后续免疫调节剂治疗是否会加重 UC 症状，但来自于 CD 患者的一项单中心、开放标签、随机停药的临床试验结果显示，IFX 与免疫调节剂联合 6 个月后，停用免疫调节剂可维持 IFX 持续应答两年以上^[296]。

尽管仍然缺少临床 RCT 数据支持，临床试验的亚组分析和药代动力学样本的回顾性分析均未提示免疫调节剂联合阿达木单抗或戈里木单抗有类似的结论^[189, 208]。

12.2.3.4 维多珠单抗维持缓解

GEMINI—1 研究评估了维多珠单抗诱导治疗有效患者的维持疗效^[193]。在第 52 周，初始应答者继续接受维多珠单抗维持治疗每 8 周一次治疗组中 41.8% 患者缓解（临床缓解期定义为 Mayo 评分 ≤ 2 分，且无任一项 > 1 分）；每 4 周一次治疗组中 44.8% 的患者缓解，均明显高于安慰剂组（15.9% 患者缓解），且均有统计学差异（ $P < 0.001$ ）。其中此外，持续临床应答率（定义为在第 6 周及第 52 周均应答、持续临床缓解率（定义为第 6 周及第 52 周均缓解）、黏膜愈合率、无糖皮质激素缓解等指标维多珠单抗治疗组明显高于安慰剂组。两种维多珠单抗治疗方案在疗效上并无明显差异，但对于每 8 周一次治疗失应答的患者，每 4 周一次可以使其重新得到临床应答^[297]。同时，使用糖皮质激素或免疫调节剂并没有实质性地影响维多珠单抗的疗效^[298]，更重要的是，无论既往有无抗 TNF 药物治疗失败的历史，相比于安慰剂组，维多珠单抗组所产生的临床效果一致，同时，维多珠单抗组和安慰剂组的不良事件发生频率也是相似的。GEMINI—1 的长期、开放标签扩展研究显示，对于相当数量的初始应答患者，持续效益可长达 3 年^[297]。相比于抗 TNF 药物，维多珠单抗临床治疗效果存在剂量—效应关系^[299]，可据此

通过药物浓度检测来指导药量调整。

目前，尚无可靠的证据指导 UC 患者维持治疗阶段生物制剂的选择，无平行对照前瞻性试验数据。近期一项网络荟萃分析显示，IFX、阿达木单抗、戈里木单抗和维多珠单抗在维持缓解和应答过程中，均优于安慰剂对照组，然而，其中一种药物相较于另一种药物的优势尚无法明确^[221]，需要进一步研究。

12.2.4 益生菌

三项临床随机对照试验比较了大肠杆菌 Nissle (EcN) 和 5-ASA 在 UC 维持缓解中的作用。其中一项多中心双盲研究中，120 例门诊患者接受 5-ASA 1.5g/d 或 EcN 100mg/d（相当于 2.5×10^9 活的大肠杆菌数量），疗程 4 天，此后改为 200mg/d^[300]，期间不允许合并用药。12 周后，11%接受 5-ASA 的患者和 16%接受益生菌的患者病情复发。另一项研究纳入 116 例活动性 UC，随机接受 5-ASA 2.4g/d，缓解后减至 1.2g/d，或者 EcN 200mg/d^[301]。所有患者均在最初 7 天口服庆大霉素联合不同剂量的类固醇激素灌肠或口服。糖皮质激素加 5-ASA 组的缓解率为 75%，糖皮质激素加 EcN 组中为 68%（无统计学差异）。在停用类固醇激素后一年的随访中，5-ASA 组和 EcN 组复发情况分别为 73%、67%（无统计学差异）。最后一项实验纳入了 327 例缓解时间不足 12 个月的 UC，分别给予 5-ASA 1.5g/d 或 EcN，疗程一年^[302]，结果显示，EcN 组复发率为 45%，5-ASA 组为 36%（无统计学差异），提示 EcN 维持 UC 缓解的疗效并不亚于标准 5-ASA 治疗。

除上述临床随机对照试验外，一项开放标签研究初步探讨了 EcN 对于年轻 UC 患者维持治疗的效果。共纳入 34 例年龄 11-18 岁的缓解期 UC 患者，分为 2 组，分别接受 EcN（2 粒/d，n=24），或 5-ASA（平均 1.5g/d，n=10）治疗，观察时间 1 年以上。虽然这项小样本研究结果不足以显示组间差异或等效性结果，但观察到 EcN 组复发率为 6/24，5-ASA 组为 3/10。这些数据对于此类患者的总体健康和发育是有利的，因为试验中未出现严重不良事件^[303]。EcN 的因其自身的难以获取性而临床应用受限。

目前，无证据表明其他益生菌对 UC 患者的维持缓解有效^[304-306]。详见补充材料（ECCO—JCC 在线提供）。

12.2.5 其他治疗

12.2.5.1 抗生素

一项随机对照实验纳入 83 例传统治疗失败的难治性活动期 UC 患者，分别给予 6 个月的环丙沙星（1–1.5 克/d）或安慰剂。所有病人开始时给予大剂量的强的松，之后强的松逐渐减量，并予 5-ASA 治疗。环丙沙星治疗组失败率 21%，而安慰剂组为 44%（ $P=0.02$ ）。然而，该研究设计存在争议，包括纳入标准、应答的标准化定义、伴随疗法的混杂效应、次优的基线治疗以及组间失衡等^[307]。因此，不应认为环丙沙星对 UC 的维持缓解有效，除非有更多的研究支持。另一项随机双盲试验比较了口服甲硝唑（0.6 克/d）和柳氮磺胺吡啶（2 克/d）对 40 例缓解时间不足 12 个月的 UC 患者（缓解期均不少于 12 个月）维持治疗作用^[308]。1 年后的数据显示甲硝唑组疗效略优于柳氮磺胺吡啶组。这些数据尚不足以作为推荐抗生素作为 UC 的维持缓解治疗的共识。

12.2.5.2 氨甲喋呤

MTX 在 UC 维持缓解方面的数据很少。在唯一的一项安慰剂对照的 RCT 研究中（主要设计用于难治性 UC 活动的诱导缓解），MTX 的口服剂量为 12.5mg/w，该剂量可能未达到治疗剂量^[309]。研究发现，第一次缓解后复发的比例（MTX 64% vs 安慰剂 44%）与 9 个月时维持缓解的比例（MTX 36% vs 安慰剂 54%）并没有明显的差异。一项开放性研究比较了 MP、MTX 和 5-ASA 在 72 例激素依赖性的 IBD 患者（包括 34 例 UC 患者）的治疗作用^[271]。病人以 2:2:1 的比例随机分配接受 MP 1mg/kg、MTX 15mg/w 或 5-ASA 3g/d 的治疗。在第 30 周时获得缓解的患者随后纳入 76 周的维持治疗研究中。有相当比例的 MP 治疗患者（79%）达到临床缓解，这一比例超过 5-ASA 组（25%），但与 MTX 组（58%）相比无统计学差异。就维持缓解而言，MP 组（64%）优于 MTX 组（14%）和 5-ASA 组（0%）。

一些回顾性研究已经发表^[310, 311]，大多数纳入的患者不能耐受 AZA，并且 MTX 给药的剂量和途径均不同。当以肠外途径给药时（20–25mg），应答或缓解率介于 30%至 80%之间，表明一些 UC 患者可能对 MTX 有效。87%（27/31）的不能耐受

AZA 的患者能耐受 MTX（平均口服剂量 20mg/w）。那些 AZA 治疗失败后再予 MTX 治疗的患者中，5/11 的患者接受了结肠切除术，相比之下，在 AZA 不耐受的患者中，该比例为 5/31^[311]。另一项研究显示对以往 AZA 不耐受的患者，MTX 可诱导其中的 65%（15/23）发生反应，而 AZA 治疗无效的患者，MTX 的诱导应答率为 78%（7/9）^[310]。尽管研究结果不尽相同，但是 MTX 剂量可能是治疗是否有效的决定因素。尽管如此，共识意见认为，目前尚无足够的证据推荐 MTX 作为 UC 维持缓解的治疗药物。一项 Cochrane 系统综述也得出了相同的结论^[312]。

刘菲 同济大学附属东方医院消化内科

12.3 维持治疗的疗程

ECCO共识12K

应该用美沙拉嗪作长期的维持治疗[EL3]；这样可能减少结肠癌发生的风险[EL3]。

12.3.1 氨基水杨酸盐

已有多项研究评估柳氮磺胺吡啶是否能有效预防处于长期缓解状态的 UC 患者的复发。其中一项研究发现，对已用柳氮磺胺吡啶维持治疗一年以上且无任何临床症状的患者，继续使用柳氮磺胺吡啶并无统计学效益^[313]。然而该研究样本量小，随访时间仅为 6 月，并且选择患者的标准是据其临床症状，并无内镜下或组织学的标准。而另一研究在患者入组时就采用了乙状结肠镜检查 and 直肠活检的评估标准^[244]，研究者发现柳氮磺胺吡啶（2g/d）的维持治疗可减少疾病复发的机率，即使在使用柳氮磺胺吡啶已超过 3 年以上的患者。时隔 26 年以后，一项停药双盲随机对照试验纳入了 112 名已用柳氮磺胺吡啶或 5-ASA 治疗至少一年以上并已获得临床、内镜及组织学的缓解的患者，将这些患者随机分为口服 5-ASA 组（1.2g/d）及对照组，治疗随访至少一年^[314]。尽管该实验的样本量不大，但研究者仍在随机分组前按疾病缓解的持续时间对患者进行了分层，结果显示在疾病缓解的持续时间为 1-2 年的患者中，治疗 12 月时 5-ASA 组（复发 23%）比安慰剂组（复发 49%）在预防复发方面更有效；对缓解长达 2 年以上的患者，两组之间的复发率无统计学差异（结果分别为 5/28 比 6/23, 或 18%比 26%），但患者

样本量很少。该项研究的结果需要谨慎对待，不仅因为其统计学效能较低，而且因为本组试验 5-ASA 的维持剂量低于目前的推荐剂量[具体见章节 12.2.1]。

ECCO共识12L

尽管可能需要长时间使用AZA、抗-TNF或维多珠单抗，但由于证据有限，对上述药物的治疗持续时间尚未达成共识[EL4]。

12.3.2 硫嘌呤类药物

有关分析 AZA 应答预测因素的数据很少，AZA 维持治疗的最佳持续时间尚不确定。一项纳入 622 名 CD 或 UC 患者的回顾性分析中，AZA 治疗半年患者的缓解率分别为 64% (CD) 和 87% (UC)，第 1、3、5 年的维持缓解的患者比例分别为 0.95、0.69 和 0.55。CD 和 UC 之间的复发率没有差异。停用 AZA 后，第 1、3、5 年仍维持缓解的患者比例分别为 0.63、0.44 和 0.35[共 222 例患者]。AZA 治疗的疗程不会影响停药后的复发[P=0.68]^[279]。最近一篇系统综述支持已获得缓解的患者应继续使用 AZA 维持治疗^[315]。

12.3.3 抗 TNF 及维多珠单抗治疗

多个研究（大部分研究既不是前瞻性也不是随机研究）报道了抗 TNF 在 UC 中的长期有效性^[316]。临床试验的扩展研究发现，IFX、阿达木单抗、戈里木单抗和维多珠单抗的使用可使初始应答的患者持续受益。但因为这些研究实验设计不同导致对结果的解释错综复杂，因此不可能将这些研究直接进行比较^[286, 287, 297, 317]。尽管有一个跨国回顾性队列研究报道了 IFX 停药会增加 UC 复发的风险，重新启用 IFX 仍会获得 77%的应答率和 51%的缓解率^[318]，目前仍没有关于 UC 抗 TNF 治疗停药的研究。近期一项系统综述已经提及^[319]停用抗 TNF 12 月后 28% 的 UC 患者会出现复发。

12.4 维持病情缓解和从儿童到成人的过渡医疗

ECCO共识12M

从儿童到成人的过渡治疗应该由儿科和成人团队合作来完成。常于青少年中期开始，取决于患者的发育及是否有儿童及成人胃肠病学专家[EL5]。

ECCO共识12N

只有当患者获得自我管理的技能，可单独去拜访医生并与医生沟通交流，理解疾病治疗的风险及收益，并能坚持治疗，才视为过渡成功[EL4]。

UC 患者过渡的最佳时机应该个体化，由儿科及成人胃肠病学专家团队共同来决定。过渡时期常常开始于 16-18 岁，取决于患者的发育情况以及能否有合格的儿童及成人胃肠病学专家的医治。这部分的内容已在 ECCO 专题评审中提及^[320]。

罗玲 重庆医科大学附属第一医院消化内科