

## 炎症性肠病的诊断与内科治疗进展

邓康

(广西民族医院消化内科,广西 南宁 530001 E-mail:36344698@qq.com)

**摘要:** 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是消化科常见疾病,且其癌变率逐年递增,已成为继结肠癌后危害肠道的第二杀手,并被列入城镇居民医疗保险慢性病范畴,严重影响患者生活健康及生命安全。因此,提高IBD的临床诊治水平具有重要意义。本文从诊断措施、治疗方法、治疗目标及策略等方面对IBD的诊断及内科治疗进展做一综述,旨在为临床诊疗提供新思路。

**关键词:** 炎症性肠病;诊断;内科治疗

**中图分类号:** R574 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2016)06-0622-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.06.024

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因尚未完全清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)<sup>[1]</sup>。近年来,随着居民生活方式及饮食习惯的改变,我国IBD发病率呈逐年上升趋势,且癌变率亦逐年递增,已成为继结肠癌后危害肠道的第二杀手,并被列入城镇居民医疗保险慢性病范畴,严重影响患者生活质量及生命安全<sup>[2]</sup>。因此,如何提高IBD的诊治水平至关重要。本文就IBD的诊断及内科治疗进展作一综述,旨在为临床诊疗提供参考。

### 1 诊断

IBD缺乏诊断金标准,主要结合临床表现、实验室检查、内镜检查及影像学检查进行综合诊断。

**1.1 临床表现** 除典型的持续或反复发作的黏液便和(或)血便、腹痛、腹泻、里急后重及不同程度全身症状(食欲下降、乏力、发热)外,还可伴发大出血、肠穿孔、肠狭窄、肠梗阻、肛周脓肿、肛周瘘管及腹腔脓肿等。病程多在4~6周以上。黏液脓血便是UC的典型症状,超过6周的病程是其与多数感染性肠炎进行鉴别诊断的关键<sup>[3]</sup>。腹泻、腹痛及体重下降是CD的典型症状,如出现上述症状,特别是年轻患者,可考虑本病的可能;如伴肛周病变和(或)皮肤、黏膜、肝胆、关节等肠外表现,可高度怀疑为本病<sup>[4]</sup>。

**1.2 实验室检查** 常规实验室检查包括大便常规、大便培养、大便 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶检测、病原学检查、血常规、血清白蛋白、电解质、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、抗酿酒酵母抗体(ASCA)及核周型抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)检测等<sup>[5]</sup>。有条件的机构可将粪便钙卫蛋白和血清乳铁蛋白等检查作为辅助指

标<sup>[6]</sup>。

**1.3 内镜检查** 内镜检查并活检是IBD诊断的主要依据。CD镜下改变以局部溃疡性病变(阿弗他损伤)为主,一般表现为线性、透壁的溃疡,其特征性表现为鹅卵石样外观、纵行溃疡及跳跃性病变<sup>[7]</sup>。镜下多见UC病变呈连续性、弥漫性分布,并具有以下特征:①黏膜血管充血、水肿,血管纹理模糊甚至消失,常合并黏膜粗糙;②病变肠道可见多发性、弥散性溃疡;③结肠袋变钝、变浅,偶见假息肉、黏膜桥等<sup>[8]</sup>。内镜下黏膜染色技术可大大提高内镜检查对IBD的鉴别诊断能力,有利于对黏膜微细结构和病理变化进行观察,有助于临床诊断<sup>[9]</sup>。

### 1.4 影像学检查

**1.4.1 CT及MRI** CT及MRI肠道影像是评估肠道炎性病变的标准影像学检查,可显示内镜检查未及部位,并准确反映肠道的病变部位、程度、范围及可能的性质,对蜂窝织炎、腹腔脓肿及瘘管形成等肠腔外并发症亦有明显提示。活动期CD典型的肠道影像表现为肠壁显著增厚( $>4$  mm),肠黏膜、黏膜内环、浆膜外环异常强化,且肠壁分层改变,呈“双晕征”或“靶征”,肠系膜淋巴结明显肿大,肠系膜血管粗大、扭曲,呈“木梳征”,局部肠系膜脂肪密度增高<sup>[10]</sup>。UC的肠道影像表现特点为邻近肠壁增厚并出现炎症反应,可见直肠周围脂肪密度增高,无小肠受累及跳跃性损伤<sup>[11]</sup>。

**1.4.2 钡剂灌肠及小肠钡剂造影** 钡剂灌肠已逐渐被内镜检查所取代,但其对遇肠腔狭窄无法行内镜检查者仍有一定诊断价值<sup>[12]</sup>。小肠钡剂造影已逐渐被CT及MRI肠道影像所取代,但对于无CT及MRI肠道影像设备的基层机构而言,小肠钡剂造影仍是检查小肠病变的重要技术。CD于X线下可见多发性、跳跃性病变,以鹅卵石样改变、裂隙状溃疡、假息肉及肠

腔狭窄为主要特征。UC以黏膜颗粒样病变为主,伴肠管边缘毛刺样、锯齿状改变,肠袋变钝或消失。

1.4.3 腹部超声检查 主要用于排除中毒性巨结肠症,怀疑肠穿孔、肠梗阻时亦可选用。

## 2 治疗方法

### 2.1 常用药物

2.1.1 氨基水杨酸 氨基水杨酸类药物是目前轻中度IBD诱导缓解及维持治疗的一线药物,包括柳氮磺胺吡啶(salicylazosulfapyridine, SASP)和5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)<sup>[13]</sup>。不同类型5-ASA制剂的作用部位均不相同,灌肠液作用范围可达结肠脾曲,控释剂型可达全小肠和结肠,pH依赖性释放型可达末端小肠和结肠,栓剂作用范围约在10 cm左右。目前尚缺乏证据证实5-ASA不同剂型的疗效存在差异,故临床可结合病变范围选择适宜剂型。SASP与5-ASA疗效相似,但SASP不良反应发生率高达5%~30%,然而目前尚无其他制剂治疗CD的临床疗效优于SASP<sup>[14]</sup>。对于UC患者,指南推荐5-ASA口服和直肠用药联合,其在轻中度UC诱导缓解中的效果优于单纯口服5-ASA。采用各类型5-ASA进行维持治疗可大大降低IBD癌变风险。目前国内指南推荐的5-ASA诱导缓解剂量为2~4 g/d,而维持治疗剂量尚无统一标准,一般为诱导缓解剂量的全量或半量<sup>[15]</sup>。

2.1.2 糖皮质激素 糖皮质激素可快速抑制肠道炎症、缓解临床症状。对于IBD急性发作期足量氨基水杨酸制剂治疗无效者,可改用糖皮质激素治疗。给药途径取决于病变程度及病变部位。5-ASA局部用药不耐受者或远端结肠病变者可给予氢化可的松或布地奈德保留灌肠(1次/d);口服氨基水杨酸无效者或中重度IBD患者可给予泼尼松口服(0.75~1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),其他剂型用量可依据泼尼松剂量换算;急性重症IBD者应考虑给予静脉注射甲泼尼龙(40~60 mg/d)或氢化可的松(300~400 mg/d)。鉴于糖皮质激素的全身不良反应,故其不适宜长期使用或作为维持治疗用药<sup>[16]</sup>。当采用激素治疗达到症状缓解后应逐步减少用药剂量直至停药;对于激素无效、激素依赖者,需及时转换治疗方案<sup>[17]</sup>。

2.1.3 免疫调节剂 IBD治疗常用的免疫调节剂包括环孢素A(cyclosporine A, CsA)、硫嘌呤类免疫抑制剂、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)及他克莫司等。CsA是治疗激素无效或激素依赖的急性重症或难治性UC的一线药物,多采用静脉给药,短期有效率高达60%~80%<sup>[18]</sup>。但长期使用CsA可诱发震颤、肾毒性

等不良反应,故其治疗周期不宜超过6个月。一般予静脉给药(2~4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)7~10 d症状明显缓解后,予口服制剂过渡,至停药,予硫嘌呤类免疫抑制剂维持治疗。硫嘌呤类免疫抑制剂主要包括6-巯基嘌呤及硫唑嘌呤,该药起效时间较长(2~3个月),故不作为活动性IBD的唯一用药<sup>[19]</sup>。6-巯基嘌呤及硫唑嘌呤联合使用可大大减少激素用量、缩短激素撤药时间,从而达到降低长期使用激素所致的不良反应。对于硫嘌呤类免疫抑制剂无法耐受者或治疗无效者,建议替换成MTX<sup>[7]</sup>。他克莫司作为钙调素抑制剂,其作用机制与CsA相似,但他克莫司为经口服用,故患者使用他克莫司治疗的依从性显著高于CsA。使用上述免疫抑制剂均可导致肝肾功能损害、骨髓抑制及诱发淋巴瘤等不良反应,故使用期间应密切监测相关指标。

### 2.1.4 生物制剂

2.1.4.1 抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )单抗 目前常用的抗TNF- $\alpha$ 单抗包括英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab)<sup>[20]</sup>。当激素依赖、激素无效、免疫抑制剂治疗无效或无法耐受上述药物治疗时,可考虑采用抗TNF- $\alpha$ 单抗治疗,其在IBD诱导缓解和维持治疗方面均有良好效果。目前尚缺乏三者间临床疗效的对比研究证据。有部分学者对抗TNF- $\alpha$ 单抗治疗过程中的机会感染提出担忧,如淋巴瘤、肝炎暴发及结核复染等,虽然大样本荟萃分析结果显示使用英夫利昔单抗与包括淋巴瘤在内的恶性肿瘤的发生率无明显相关性,但仍不能忽视<sup>[21]</sup>。

2.1.4.2 其他 目前已被应用于IBD临床治疗的生物制剂还包括选择性细胞粘附分子抑制剂那他利珠单抗(natalizumab)、抗CD3单克隆抗体维西珠单抗(vivilizumab)、抗干扰素- $\gamma$ (anti-Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )抗体、芬妥珠单抗(fontolizumab)等。

## 2.2 选择性用药

2.2.1 抗生素 当IBD患者出现各类脓肿、瘘管及中毒性巨结肠等感染性并发症时应采用抗生素进行抗感染治疗。此外,使用抗生素治疗还可达到选择性调节肠道菌群比例的作用。甲硝唑和环丙沙星应用最为广泛,二者在CD和贮袋炎中疗效明确,但其治疗UC的效果不确切<sup>[22]</sup>。

2.2.2 营养支持 IBD患者往往发生程度不一的营养不良状况,约65%的UC患者及85%的CD患者在确诊时存在体质量指数(body mass index, BMI)下降现象<sup>[23]</sup>。导致IBD患者营养不良的因素较多,主要为营养吸收不良、营养摄入减少、肠道流失增加、药物及

感染等因素所致的高分解代谢等。以肠内营养(enteral nutrition, EN)为主的营养治疗可明显降低食物中某些抗原对肠道所产生的刺激,抑制肠道氧化应激反应,调节肠道菌群比例,增强肠道黏膜屏障功能。EN在小儿CD中的诱导缓解率甚至高于糖皮质激素,且更为安全,故采用EN作为小儿CD一线治疗方案的观点已得到公认<sup>[24]</sup>。目前尚无充足证据显示EN可作为成人激素的替代治疗方案,但其在成人CD维持缓解中的作用已取得证据,故认为其存在一定辅助治疗效果<sup>[25]</sup>。但当合并严重恶心呕吐、肠梗阻或重症CD时,建议暂时采用全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)取代EN,使肠道得到充分休息。

2.2.3 益生菌 从某种意义上来说,益生菌治疗也是营养支持的一部分。肠道菌群系统失调已被证实与IBD肠道黏膜炎症的发生发展存在相关性,因此有学者认为采用益生菌调节宿主细菌从而达到抑制病理性免疫反应的设想是合理的<sup>[26]</sup>。益生菌可通过抑制细菌粘附和分泌抗菌物质发挥抗菌作用;其次,益生菌还可增强上皮细胞间连接紧密度,提高肠黏膜屏障功能;此外,益生菌还可对肠黏膜免疫系统发挥直接或间接的调节作用。研究显示,大肠埃希菌 Nissle1917 在UC诱导缓解及维持治疗方面的效果与美沙拉嗪相似。但其在CD治疗中的作用尚无临床报道<sup>[27]</sup>。

### 3 治疗目标与策略

激素治疗IBD的短期疗效十分显著,但其长期效果不尽人意。研究证实,激素诱导缓解后IBD患者一年复发率高达43%<sup>[28]</sup>。因此,有学者提出诱导缓解无法正确预测长期预后,黏膜愈合才是预测长期预后的可靠指标。故IBD治疗目标也从单一的临床症状缓解逐渐转变为深度愈合,即临床症状缓解、生物学标志物复常及黏膜愈合<sup>[29]</sup>。

Cosnes等<sup>[30]</sup>通过对CD的自然病程回顾发现,约80%CD患者在确诊时病情尚不严重或无明显并发症,但20年后上述患者中约有80%合并1种或1种以上并发症,且需要接受手术治疗。因此,接受传统“升阶梯(step-up)”治疗策略的IBD患者大多在调整到适宜的、可控制症状的药物之前就可能已经错过了最佳治疗时机。由此,“降阶梯(top-down)”治疗策略应运而生,即一旦明确诊断就给予强效治疗药物,如生物制剂和(或)免疫抑制剂治疗,以达到迅速控制临床症状的目的,之后逐渐采用相对较弱的药物进行替代以维持治疗<sup>[31]</sup>。

### 4 展望

鉴于IBD发病机制的复杂性及内科药物治疗的风

险性,临床医师应结合IBD病情活动性程度和病变累及范围进行全面评估,制定个体化治疗策略,并依据相关治疗指南规范化用药,以实现药物疗效的最大化,同时掌握最适宜的撤药时机,降低药物不良反应,从而使IBD患者最大获益。此外,随着IBD研究的不断深入及现代药物开发技术的不断提高,未来将会有更加安全、高效的药物应用到IBD临床治疗,值得期待。

### 参考文献:

- [1] Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, et al. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(8): 1266-1280.
- [2] Zhao J, Ng SC, Lei Y, et al. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of “western” disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(9): 1839-1845.
- [3] 王振疆, 陈渝萍. 炎症性肠病与肠黏膜屏障关系的研究进展[J]. 右江医学, 2015, 43(1): 97-101.
- [4] 黄甫达, 浦润, 郭俊宇, 等. 112例溃疡性结肠炎临床特点分析[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(4): 549-550.
- [5] 李潘, 崔伯塔, 段义农, 等. 炎症性肠病的实验室检查及代谢组学的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(24): 3592-3599.
- [6] 周丽峰, 缪应雷. 炎症性肠病的生物学活性标志物的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(31): 3229-3236.
- [7] Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management [J]. J Crohns Colitis, 2010, 4(1): 28-62.
- [8] Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2011, 365(18): 1713-1725.
- [9] 刘思德, 姜泊, 周殿元. 放大内镜结合黏膜染色技术诊断溃疡性结肠炎——附116例放大内镜形态分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2005, 10(2): 116-118.
- [10] 何徽, 陆玉敏. 克罗恩病的MRI小肠造影研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(3): 489-490.
- [11] 曾美英, 吴春根, 程英升. 炎症性肠病分子影像学的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(23): 3424-3429.
- [12] 王中秋, 卢光明. 影像技术在腹部外科的应用现状和进展[J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24(11): 698-701.
- [13] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州)[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(12): 796-813.
- [14] 郑家驹. 顺序性治疗途径在炎症性肠病中的应用[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(12): 872-875.
- [15] Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis [J]. Co-

- chrane Database of Syst Rev, 2012, 10; CD000544. doi: 10.1002/14651858.CD000544.pub3.
- [16] Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2011, 60(5):571-607.
- [17] Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, et al. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(3):453-468.
- [18] Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis [J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(2):107-112.
- [19] 邓康. 小剂量黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊对腹泻型肠易激综合征患者血浆神经肽 Y 和 5-羟色胺的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2016, 38(1):34-37.
- [20] 江学良, 樊华. 抗肿瘤坏死因子抗体治疗炎性肠病的研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(2):16-20.
- [21] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(6):644-653.
- [22] Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics[J]. Gastroenterology, 2004, 126(6):1620-1633.
- [23] Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions[J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(5):620-628.
- [24] Orenstein SR. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2007, 9(3):205-207.
- [25] Verma S, Kirkwood B, Brown S, et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease[J]. Dig Liver Dis, 2000, 32(9):769-774.
- [26] 冉志华. 益生菌制剂在炎症性肠病中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(18):1414-1417.
- [27] Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(Suppl):S139-S144.
- [28] Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease[J]. Gut, 1994, 35(3):360-362.
- [29] Cohen BL, Torres J, Colombel JF. Immunosuppression in inflammatory bowel disease: how much is too much? [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28(4):341-348.
- [30] Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2002, 8(4):244-250.
- [31] D'Haens G, Baert F, Van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial[J]. Lancet, 2008, 371(9613):660-667.

收稿日期:2016-07-01;修回日期:2016-08-04

(上接第 611 页)

#### 参考文献:

- [1] Yasuoka T, Hashimoto H, Hamada K, et al. Atypical carcinoid of the uterine cervix with aggressive clinical behavior: A case report[J]. Gynecol Oncol Case Rep, 2013, 7:4-6.
- [2] 武力, 王新允. 宫颈神经内分泌肿瘤的研究进展[J]. Medical Recapitulate, 2011, 17(4):539-541.
- [3] 陈乐真. 妇产科诊断病理学[M]. 北京:人民军医出版社, 2010:142.
- [4] Chen J, Macdonald OK, Gaffney DK. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix [J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(6):1394-1402.
- [5] Wang HL, Lu Dw. Detection of human papillomavirus DNA and expression of p16, Rb, and p53 proteins in small cell carcinomas of the uterine cervix[J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(7):901-908.
- [6] 刘秀华, 吴春林, 陈远钦, 等. TTF-1 和 CD56 蛋白表达与子宫颈小细胞癌三例分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(1):55-56.
- [7] 周可, 朱榕. 子宫颈神经内分泌肿瘤 2 例病例报告及文献复习[J]. 中国保健营养, 2013(8):113-114.

收稿日期:2016-10-18