

《中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)》解读

李玥 钱家鸣

《中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)》(以下简称2023年诊治指南)已于2024年2月于《中华消化杂志》^[1]《中华炎症肠病杂志》刊出,与《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》^[2]的发布相隔5年。不难看出,伴随炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)诊断水平、治疗理念和策略、新型药物的不断更迭,我国在IBD领域的临床诊治和研究水平日新月异,伴随国内外研究证据的积累,学组在既往共识的基础上,通过严密的方法学设计和组织实施升级为诊治指南,并且将克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎独立形成诊治指南。2023年诊治指南共7个章节、44条推荐意见,反映出当前CD临床诊治的最新理念及研究成果,为CD的临床诊治提供了规范、全面、可行的指导意见。

一、从共识到指南的演进

2023年,我国CD诊治指南独立发布。回溯历史,“克隆病的诊断和鉴别诊断”于1993年(太原)首次在全国范围内推广,2001年(成都)正式由IBD学组形成“对炎症性肠病诊断治疗规范的建议”,2007年(济南)第一次以共识意见的形式发布,2012年(广州)共识首次引入德尔菲法,但相对缺少国内的研究证据;2018年(北京)共识提出需要修改的问题(patients intervention comparison outcome, PICO),结合临床科学问题制订共识,但缺少新型药物的国内研究数据。2023年诊治指南首次通过严密的方法学设计以“指南”形式发布,借鉴国外最新共识,以国内研究证据为依托,结合我国实际情况对2018年共识意见进行修订,内容更加深入全面,标志着我国IBD诊疗水平和研究水平的快速提升。

不同于共识制订的过程,指南首先明确了指南范围目标用户和适用人群,也明确提及利益冲突声明与基金资助来源,并确立了指南工作组及其分工:临床专家组负责临床问题的确定,方法学组、证据整合和评价组负责提供方法学指导以及评价证据质量,最终

各小组集体讨论投票形成推荐意见。指南工作组在PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI数据库实施了证据检索,并采用《牛津循证医学中心证据分级2011版》对纳入研究进行质量评价和分级。2023年诊治指南参考GRADE原则对推荐意见进行分级,结合证据质量将推荐强度分为强(A级推荐)和弱(B级推荐)两个等级;另外,专家组认为重要但不适宜应用证据级别和推荐强度表达的内容,采用了最佳临床实践(best practice statement, BPS)来表达具有共识的专家意见。

综上所述,2023年诊治指南的制订在专业的方法学专家组指导下,遵循规范且严谨的指南制订方法,最终形成高质量的临床诊治指南,对我国当前CD诊疗具有重要的指导价值。

二、疾病诊断与评估

1. 修订CD诊断标准:2023年诊治指南推荐意见第一条,即阐明CD诊断缺乏金标准,需要结合临床表现、实验室检查、影像学检查、内镜及病理组织学检查进行综合判断(BPS)。指南提出,存在典型CD临床表现时,疑诊为CD,进一步检查取得支持CD的影像学或内镜检查结果后,可拟诊CD;如取得支持CD的病理依据,同时除外其他病因后,可考虑确诊CD。2023年诊治指南未直接引用上一版指南中WHO推荐的CD诊断标准(表1),一方面,未能考证到WHO的原始文献,推测其来源为世界胃肠病学组织建议的诊断标准^[3];另一方面,伴随影像诊断技术的发展和普及,表1所列条目已不能完全适用于指导临床实践,如肛周病变的评估不再局限于临床表现,而应同时纳入影像学检查。

2. 确定动态的治疗目标:2021年国际炎症性肠病研究组织发表SRIDE-II专家共识^[4],在IBD的治疗目标中引入时间轴,即短期、中期、长期的阶段性目标,并做了具体的说明。2023年诊治指南的修订在一定程度上借鉴了国际共识,同时考虑到指导国内临床实践的实用性,提出CD患者治疗的近期目标为临床缓解、血清/粪便炎性指标正常,远期目标为临床缓解、血清/粪便炎性指标正常、内镜下黏膜愈合(推荐意

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

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

DOI:10.15932/j.0253-9713.2024.06.040

表 1 WHO 推荐的克罗恩病诊断标准

项目	临床	放射影像学检查	内镜检查	活组织检查	手术标本
①非连续性或阶段性改变		+	+		+
②卵石样外观或纵行溃疡		+	+		+
③全壁性炎性反应改变	+	+		+	+
④非干酪性肉芽肿				+	+
⑤裂沟、瘘管	+	+			+
⑥肛周病变	+				

注:具有①、②、③者为疑诊;再加上④、⑤、⑥三者之一可确诊;具备第④项者,只要加上①、②、③三者之二亦可确诊,“+”代表有此项表现

见 13,证据等级:2,推荐强度:弱)。治疗目标是动态演变的,指南认为,启动治疗 3~6 个月后达到临床症状缓解、血清/粪便炎性指标正常为近期目标。治疗 9~12 个月后,除达到上述目标外,同时达到内镜下黏膜愈合为远期目标。关于治疗目标,本次指南中稍有遗憾之处是未能在长期目标中提及防治并发症和改善患者生命质量。作为终身患病的慢性炎症性疾病,9~12 个月的目标仍可理解为相对近期的治疗目标。关于治疗目标,仍有很多值得深入研究获取证据支持的问题,如短期获得黏膜或透壁愈合与长期并发症、生命质量的关系,治疗目标和治疗策略的个体化选择,伴随新药诞生以及无创评估的普及治疗目标的演进等。

3. 推荐选用无创疾病监测手段:CD 诊疗过程中,诊断阶段和疾病监测阶段对于评估手段的选择有所侧重,其中诊断阶段重在全面的评估以辅助诊断,包含结肠镜(推荐意见 3)、胃十二指肠镜(推荐意见 4)、必要时胶囊内镜(推荐意见 5)或气囊辅助小肠镜(推荐意见 6)、小肠 MR 成像(MR enterography, MRE)或小肠 CT 成像(CT enterography, CTE)评估病变范围及并发症(推荐意见 7)、肛周磁共振成像或肛周超声检查(推荐意见 8)。上述检查手段也可进行疾病的监测,但鉴于内镜的有创性、放射影像检查的辐射暴露、MRI 检查的及时性等问题,越来越多的研究证据支持以无创检查的方式对 CD 进行疾病监测。本次指南修订在 2018 版的基础上进一步强调了粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)浓度用于评估 CD 患者肠道炎症水平(推荐意见 2,证据等级:1,推荐强度:弱),肠道超声可用于 CD 患者的疾病监测(推荐意见 9,证据等级:2,推荐强度:弱)。

关于 FC 可作为 CD 疾病活动度的参考指标的相关研究证据充分,系统性综述和 meta 分析显示其与内镜下疾病活动度均有很好的相关性^[5]。2023 年美国胃

肠病协会(American Gastroenterological Association, AGA)指南进一步肯定了 FC 和血清 CRP 可为疾病管理提供信息^[6],并推荐采用基于生物学标记物的疾病监测策略。另一个值得讨论的问题是关于疾病监测过程中基于症状还是基于生物标记物的疾病管理策略,目前尚无针对该问题的 RCT 研究证据支撑该观点。CALM 研究以活动期 CD 为纳入研究对象,评价基于生物标记物或基于症状的疾病随访策略,而非纳入处于症状缓解期患者随访策略的 RCT 研究^[7]。由此可见,疾病监测的随访策略相关研究也值得进一步探索,为指南提供证据支持。

经腹部超声检查具有简便、无创、费用低、患者接受度高等优势,可以快速、直观地评估肠壁厚度、肠壁血流信号及肠道动力,探查病变范围,同时对于肠道狭窄、肠瘘等并发症也有一定的灵敏度和特异度^[8]。作为鉴别诊断或初始评估,肠道超声的灵敏度和特异度低于 CTE 或 MRE^[9],但越来越多的证据支持将其作为疾病长期监测、疗效评估的手段。研究显示,治疗后早期超声的改善可作为长期疾病应答的预测指标^[10]。2024 年 3 月,我国炎症性肠病诊疗质控评估中心和炎症性肠病学组、超声学组联合发布了首个中国炎症性肠病肠道超声检查及报告规范专家指导意见^[11],将进一步促进和规范肠道超声在 IBD 疾病评估中的应用。专家指导意见结合文献,提出肠道超声诊断透壁愈合的定义,即肠壁厚度度 ≤ 3 mm、血流信号恢复正常、肠壁层次无异常改变、肠系膜脂肪无增生表现^[12]。为达标治疗策略中治疗目标的进一步提升做好准备,指导临床研究者开展并积累肠道超声的相关临床研究证据。

三、疾病治疗

1. 早期启动降阶梯治疗的治疗策略:2018 年共识意见对于 CD 预测“病情难以控制”高危因素的患者,需早期积极治疗,即不必经过“升阶治疗”阶段,活动

期诱导缓解的初始治疗给予激素联合免疫抑制剂,或直接予抗 TNF 单抗治疗。2023 年诊治指南着重强调了对于存在高危因素的患者,建议早期、积极使用生物制剂或糖皮质激素诱导缓解(推荐意见 14,证据等级:2,推荐强度:强)。基于高质量研究证据^[13-15],指南明确提出分层管理,具有高危因素的患者,早期积极干预的降阶梯治疗策略首选生物制剂诱导和维持缓解,抗 TNF 单抗治疗时机前移。

2. 纳入不同靶点生物制剂和小分子药物的推荐意见:自 2018 年共识意见发布后,CD 的生物制剂治疗新药不断更迭,除抗 TNF 药物外,抗 IL12/23 单抗、抗 $\alpha_4\beta_7$ 整合素单抗、选择性 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂纷纷获批 CD 治疗的适应证。2023 年诊治指南提出,维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)单抗可用于中重度活动期 CD 患者的诱导缓解(推荐意见 19,证据等级:2,推荐强度:强);推荐乌司奴单抗(ustekinumab, UST)用于中重度活动期 CD 患者的诱导缓解(推荐意见 20,证据等级:2,推荐强度:强);选择性 Janus 激酶抑制剂可用于抗 TNF 治疗失败的中重度活动期 CD 患者的诱导缓解(推荐意见 21,证据等级:2,推荐强度:强)。鉴于目前生物制剂头对头高质量研究证据相对不足,2023 年诊治指南没有对生物制剂的选择顺序做出明确的推荐意见,从指南的表述强度中,指南推荐 CD 生物制剂的选择以抗 TNF 药物、抗 IL12/23 药物为一线选用,抗整合素抗体的推荐强度低于前二者。

3. 传统药物在 CD 治疗中的地位:2023 年诊治指南对于轻度活动期 CD 推荐考虑局部或系统性使用糖皮质激素进行诱导缓解(推荐意见 15,证据等级:2,推荐强度:强)。基于美沙拉秦治疗轻中度 CD 在诱导缓解上与安慰剂的差异无统计学意义^[16],指南修订了 2018 年共识,未推荐美沙拉秦治疗轻度活动期 CD。传统药物美沙拉秦或可用于轻度的疑诊 CD 患者,但应密切随访,及时评估疗效。本次指南推荐系统性糖皮质激素用于中重度活动期 CD 的诱导缓解(推荐意见 17,证据等级:1,推荐强度:强)。在 CD 生物制剂治疗主导的时代,权衡不良反应发生风险后应用系统性糖皮质激素可有效实现中重度活动性 CD 的诱导缓解,减轻炎症负荷,续贯生物制剂治疗维持疾病缓解,实现远期治疗目标。传统免疫抑制剂如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤可用于 CD 的维持治疗(推荐意见 25,证据等级:1,推荐强度:强)。研究显示,硫唑嘌呤对于 CD 患者的长期疗效低于溃疡性结肠炎患者,且对合并肛周病变的 CD 患者效果不明显^[17]。传统免疫抑制剂在 CD

患者中更多推荐用于与英夫利西单抗(infliximab, IFX)联合应用,以减少免疫原性,以及与阿达木单抗(adalimumab, ADA)作为二线生物制剂治疗时联合应用,以提高疗效^[18]。

4. 强调 CD 合并肛瘘的诊治策略:CD 合并肛瘘是疾病进展、预后不良的高危因素,2023 年诊治指南中独立一个章节(CD 合并肛周病变/瘘管型 CD 处理原则)共 5 条推荐意见(29~33)围绕 CD 合并肛瘘给出切实的临床诊疗推荐意见。推荐意见强调,合并肛周脓肿或复杂型肛瘘,需内外科联合评估及治疗(推荐意见 29,证据等级:2,推荐强度:强)。一项纳入 24 项回顾性研究 meta 分析显示,内外科联合治疗 CD 合并肛瘘效果优于单独手术或抗 TNF 治疗^[19]。推荐意见 31~33 的推荐强度从强到弱,指南提出 IFX 首选用于 CD 合并肛瘘的治疗,其次是 ADA、UST,对于 VDZ 治疗 CD 合并肛瘘仅为弱推荐。目前关于 CD 合并肛瘘生物制剂治疗的研究,仅 IFX 有明确的 RCT 研究证据支持^[20],ADA、UST 尚无 RCT 研究直接评估其治疗 CD 肛瘘的疗效,研究证据来自于 RCT 研究的事后分析或回顾性队列研究^[21-22]。VDZ 治疗 CD 合并肛瘘的证据强度进一步下降,GEMINI2 研究的亚组分析 VDZ 组 14 周及 52 周瘘管愈合率虽然高于安慰剂组,但差异无统计学意义^[23],鉴于证据强度和专家经验,目前 VDZ 治疗 CD 合并肛瘘仅为弱推荐。

5. 预防术后复发的治疗策略:2023 年诊治指南明确提出,生物制剂可有效预防及治疗术后 CD 复发,可使用术前有效生物制剂在术后继续治疗(推荐意见 38,证据等级:2,推荐强度:强)。IFX 预防及治疗 CD 术后内镜下及组织学复发的效果优于硫唑嘌呤^[24-25],VDZ 和 UST 通常用于抗 TNF 药物治疗失败或存在抗 TNF 药物禁忌证的 CD 术后患者^[26]。如前所述,本次指南确立了生物制剂在 CD 治疗中的主导地位,高危患者早期积极使用,维持 CD 疾病缓解、预防术后复发的地位也优于传统免疫抑制剂,并对生物制剂在诱导期、预防术后复发中的选择顺序通过推荐强度加以体现。

四、疾病监测和患者管理

2023 年诊治指南在疾病监测方面首次具体提出,推荐病程 ≥ 8 年的结肠受累 CD 患者接受肠镜检查,以筛查肠道癌变,结肠镜筛查的频率取决于癌变风险分级。对于 CD 相关小肠癌及肛周癌变,目前尚无证据支持常规筛查(推荐意见 42,证据等级 3,推荐强度:强)。基于现有的研究证据(大型队列研究),CD 患者结直肠癌风险高于正常人群($HR = 1.40$,

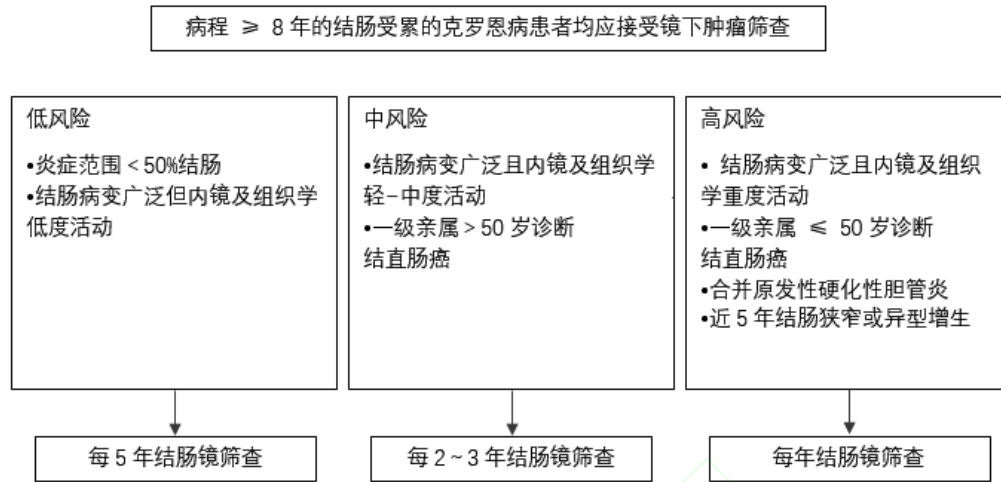


图 1 结肠受累克罗恩病肠道癌变的筛查策略

95%CI: 1.27 ~ 1.53), 病程 8 年以上的结肠受累 CD 患者结直肠癌发病风险更高^[27]。本次指南明确提出病程 ≥ 8 年的结肠受累 CD 患者接受结肠镜肿瘤筛查策略(图 1), 建议根据风险分层制订具体的结肠镜筛查策略。

五、总结

综上所述, 中国克罗恩病诊治指南(2023 年·广州)制订的方法学严谨, 基于我国临床现状并结合我国的临床研究证据支持, 制订符合国内临床实践需求的指南。指南首次提出具有时间维度的动态治疗目标; 推荐应用无创且灵敏的手段, 如粪钙卫蛋白、肠道超声等, 辅助疾病监测; 治疗策略方面, 进一步明确早期降阶梯治疗和预防术后复发生物制剂治疗的价值; 治疗选择方面百花齐放, 围绕多种生物制剂和小分子药物的选择给出不同推荐强度的指导性意见。同时, 展望下一个五年, IBD 领域仍将有更多的关于治疗目标和治疗手段的进展值得期待。

参 考 文 献

[1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国克罗恩病诊治指南(2023 年·广州)[J]. 中华消化杂志, 2024, 44:100-132.

[2] 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(2018 年, 北京)[J]. 中华消化杂志, 2018, 38:292-311.

[3] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis J, et al. World gastroenterology organization practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010[J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16: 112-124.

[4] Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of

IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD[J]. Gastroenterology, 2021, 160: 1570-1583.

[5] Mosli MH, Zou G., Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110: 802-819.

[6] Ananthakrishnan AN, Adler J, Chachu KA, et al. AGA clinical practice guideline on the role of biomarkers for the management of Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2023, 165: 1367-1399.

[7] Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390:2779-2789.

[8] Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34: 125-145.

[9] Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3: 548-558.

[10] Ripollés T, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, et al. Ultrasonographic changes at 12 weeks of anti-TNF drugs predict 1-year sonographic response and clinical outcome in Crohn's disease: a multicenter study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22: 2465-2473.

[11] 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心, 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中华医学会超声医学分会腹部超声学组. 中国炎症性肠病肠道超声检查及报告规范专家指导意见[J]. 中华消化杂志, 2024, 44:145-152.

[12] Wilkens R, Novak KL, Maaser C, et al. Relevance of monitoring transmural disease activity in patients with Crohn's disease: current status and future perspectives [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2021, 14:17562848211006672.

[13] Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases[J].

- Gastroenterology, 2017, 152:351–361.
- [14] 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: 660–667.
- [15] Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn’s disease (REACT): a cluster randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 386: 1825–1834.
- [16] Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, et al. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn’s disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 7: CD008870.
- [17] Stourmaras E, Qian W, Pappas A, et al. Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less so in Crohn’s disease: long-term outcomes for 11 928 patients in the UK inflammatory bowel disease biosource[J]. Gut, 2021, 70: 677–686.
- [18] Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with Azathioprine for Crohn’s disease: a prospective, randomized trial[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10: 1259–1266.
- [19] Yassin NA, Askari A, Warusavitarn J, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn’s disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40: 741–749.
- [20] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn’s disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 876–885.
- [21] Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn’s disease[J]. Gut, 2009, 58: 940–948.
- [22] Chapuis-Biron C, Kirchgesner J, Pariente B, et al. Ustekinumab for perianal Crohn’s disease: the bioLAP multicenter study from the GETAID[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115: 1812–1820.
- [23] Feagan BG, Schwartz D, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab in fistulising Crohn’s disease: exploratory analyses of data from GEMINI 2[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12: 621–626.
- [24] Axelrad JE, Li T, Bachour SP, et al. Early initiation of antitumor necrosis factor therapy reduces postoperative recurrence of Crohn’s disease following ileocecal resection [J]. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29: 888–897.
- [25] Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn’s disease recurrence after ileal resection [J]. Gastroenterology, 2009, 136:441–450.
- [26] Barnes EL, Lightner AL, Regueiro M. Perioperative and postoperative management of patients with Crohn’s disease and ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18: 1356–1366.
- [27] Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in Crohn’s disease: a Scandinavian population-based cohort study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5: 475–484.

(收稿:2024-04-18)