

炎症性肠病中的黏膜愈合

谭 蓓 钱家鸣

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是以反复发作的慢性肠道炎症为特点的一组疾病,其代表性疾病是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。IBD 传统治疗的效果不十分理想,随着抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)单抗(infliximab, IFX)为代表的生物制剂应用于 IBD 的临床治疗,黏膜愈合被提出作为 IBD 维持缓解、预测复发的重要因子,且与减少并发症、降低手术率、降低住院率、提高生活质量等相关。本文从以上几方面综述了黏膜愈合在 IBD 中重要作用及意义。

一、黏膜愈合的定义

目前在临床试验中,仍以症状相关的量化评分进行评估的临床缓解为主要治疗目标,但新近出现一种治疗有效定义“黏膜愈合”,其一贯被视为 UC 的重要治疗目标,但直至 TNF- α 单抗的出现使 CD 患者可以获得和维持黏膜愈合,才再次被提出作为 CD 患者的治疗目标。目前并没有 IBD 患者黏膜愈合或内镜下缓解的明确定义。在 UC 患者中黏膜炎症起初表现为血管充血、红斑、水肿和结节感,严重的黏膜炎症表现为易脆性、自发出血、肉眼可见溃疡^[1]。在 2007 年,IBD 的国际组织提出了 UC 黏膜愈合的定义:应用内镜检查,无论是肉眼或组织学上所有黏膜溃疡消失,没有易脆性、出血、糜烂或溃疡,病情活动指数评分为 0 分^[2]。尽管完全黏膜愈合理论上为无可见病变,但在 ASCEND、ACT 等大型试验中,黏膜愈合定义为完全愈合(评分 0 分)或轻度病变(评分 1 分),意即允许存在少许黏膜红斑、血管纹理模糊和轻度易脆性,因其已足够改变 UC 的临床预后。

二、溃疡性结肠炎

1. 诱导和维持黏膜愈合:UC 患者中,5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、免疫抑制剂和

生物制剂可以诱导和维持黏膜愈合。2007 年美沙拉嗪治疗 343 名轻中度活动性 UC 患者,美沙拉嗪 4.8g/d 组 8 周后黏膜愈合率为 41.2%,安慰剂组为 22.1%^[3]。在 ASCENDI 试验研究中^[4],5-ASA 治疗 301 名轻中度活动期 UC,5-ASA 4.8g/d 组 6 周后临床和内镜完全缓解率为 56%,2.4g/d 组缓解率为 51%。在 ASCENDII 试验中^[5],386 名中度活动性 UC 患者中,5-ASA 4.8g/d 组 6 周后完全缓解率可达 72%,2.4g/d 组缓解率达 59%。这两项试验均以临床和内镜下完全缓解定义为黏膜愈合。免疫抑制剂方面最早在 2002 年的一项开放性研究中,硫唑嘌呤治疗 32 名难治性活动性 UC 患者 6 月后黏膜愈合率为 68.7%,其中 10 名不耐受或无反应患者改为甲氨蝶呤治疗 6 月后黏膜愈合率为 60%^[6]。另一项激素依赖的活动性 UC 患者治疗 6 月后的黏膜愈合率,硫唑嘌呤组明显高于 5-ASA 组(53% vs 21%, $P = 0.006$)^[7]。由抗肿瘤坏死因子 IFX 抗为代表的生物制剂带来了 IBD 治疗的全新时代^[8]。两项大型研究 ACT 1 和 ACT 2 评价 IFX 诱导和维持难治性中重度活动性 364 名 UC 的治疗有效性。在 ACT1 中,第 0、2、6 周及每 8 周应用 IFX 至 46 周,第 8 周时黏膜愈合率为 IFX 5mg/kg 组及 10mg/kg 组分别为 69%、61%,而安慰剂组只有 37% ($P < 0.001$),第 54 周 IFX 5mg/kg 组及 10mg/kg 组的黏膜愈合维持率分别为 44%、45%,明显高于安慰剂组 20% ($P < 0.001$)。在 ACT2 中,第 0、2、6 周及每 8 周应用 IFX 至 22 周,IFX 5mg/kg 组及 10mg/kg 组在第 8 周黏膜愈合率分别为 64%、69%,而安慰剂组只有 29% ($P < 0.001$),均表明在不同剂量 IFX 的诱导和每 8 周的维持治疗中,诱导和维持黏膜愈合效果均优于安慰剂组^[9]。

糖皮质激素可以诱导部分 UC 患者达到黏膜愈合,但激素对于维持黏膜完整作用的证据有限,20 世纪 50 年代的两项标志性研究 Truelove 等证实 UC 患者口服大剂量激素(100mg/d)6 周后诱导黏膜愈合率为 30%,而安慰剂组为 10%^[10]。

2. 降低并发症和改善预后:目前很多研究表明,

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内科(谭蓓);消化内科(钱家鸣)

通讯作者:钱家鸣,主任医师,电子信箱:qjiaming57@gmail.com

黏膜愈合可以减少并发症、降低手术率、降低住院率、和提高生活质量。UC 患者发展为结直肠癌的风险明显高于一般人群,Rutter 等^[11]发现在 68 名长期 UC 患者和 136 名对照组中,经单变量分析提示内镜表现 (OR:2.54,95% CI:1.45~4.44, $P<0.001$)和组织学炎症评分 (OR:5.13,95% CI:2.36~11.14, $P<0.001$)均与结直肠癌显著相关,在多变量分析中,组织学炎症评分是恶变的独立预测因子 (OR:4.69,95% CI:2.10~10.48, $P<0.001$)。且在相同人群的后继多变量分析中,内镜炎症包括炎症性息肉 (OR:2.29,95% CI:1.28~4.11, $P<0.005$)或炎性狭窄 (OR:4.62,95% CI:1.03~20.8, $P<0.05$)均增加了癌症风险,而肉眼正常的黏膜表现使得 5 年癌症发生风险与一般人群一致^[12]。黏膜炎症是结肠炎相关性结直肠癌的病因之一,控制黏膜炎症能降低恶变风险。另一项研究表明,获得黏膜愈合 UC 患者较未获得黏膜愈合患者 5 年后住院率由 48.7% 降至 25%,结肠切除率由 18% 降至 3.3%^[13]。UC 患者在疾病活动或复发时的生活质量严重受累,Zahn 等^[14]报道在一项 60 名慢性活动性 UC 患者中,内镜评分和炎症性肠病生活质量评分 (quality of life assessment in inflammatory bowel disease, IBDQ-D) 显著相关 ($r=-0.511$, $P=0.005$),完全黏膜愈合可以提高生活质量,在 ASCENDI 及 II 联合分析中也得到进一步证实^[15]。

黏膜愈合在决定 UC 患者治疗有效性、改变疾病的自然病程以及降低并发症方面起重要作用,因此推荐将完全黏膜愈合纳入新的指南和各种不同治疗方法研究的主要缓解终点。

三、克罗恩病

1. 诱导和维持缓解:在目前大多数 CD 患者的研究中,治疗目标仍为改善症状,黏膜愈合尚未作为治疗终点,主要原因是我们尚未有足以治愈肠黏膜的药物。糖皮质激素可以诱导部分 CD 患者黏膜愈合,但对维持缓解无效,即使增大剂量 [$1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 和延长作用时间 (7 周),定义为可存在轻度病变的内镜下缓解率仍低于 29%,而定义为无病变的完全黏膜愈合率则是缓解率降至 13%^[16]。

CD 患者中,免疫抑制剂和生物制剂可以诱导和维持黏膜愈合并改变 IBD 的最终预后,越来越多试验证实了其单独或联合应用方面的有效性和安全性。免疫抑制剂中硫唑嘌呤和甲氨蝶呤可以诱导 CD 患者的黏膜愈合,有效率分别为 11% 和 50%^[17]。在另

一项随机对照研究中^[18],激素依赖的 CD 患者,1 年后硫唑嘌呤治疗组获得黏膜愈合率明显高于布地奈德治疗组 (83% vs 24%)。新近以 IFX 为代表的生物制剂引发了业内的极大兴趣,169 名 CD 初治患者中进行生物制剂和免疫抑制剂的 SONIC 试验,硫唑嘌呤组 26 周后黏膜缓解率为 16.5% ($P<0.001$),IFX 组 5mg/kg 在第 0、2、6 周和此后每 8 周维持治疗,26 周后黏膜缓解率为 30.1% ($P=0.06$),IFX 联合硫唑嘌呤组,26 周后黏膜缓解率为 43.9%,表明免疫抑制剂联合生物制剂治疗早期 CD 病获得黏膜愈合的优越性^[19]。

目前,CD 患者一线治疗是 5-ASA、抗生素和激素布地奈德,适用于轻中度患者;口服泼尼松作为二线治疗;硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤或甲氨蝶呤为代表的免疫抑制剂为三线治疗,适用于一、二线治疗失败或激素依赖及抵抗患者;生物制剂如 IFX 传统上被用于前三线治疗失败患者。有学者^[20]提出大多数 CD 患者起病时只是炎性病变,经过持续或反复炎症活动,并发症发生率逐渐升高,并最终近乎所有患者会出现狭窄或瘘等。因此,我们应该从起病时更积极治疗 CD 以改善预后,近年人们针对传统的递增模式提出递减模式。有研究^[21]显示,与传统的递增模式比较,在治疗初始就应用 IFX 与免疫抑制剂治疗的递减模式可以更有效改变疾病自然病程,使缓解更迅速、维持时间更长,有效减少激素的应用和提高内镜下黏膜愈合率。

2. 降低手术率和改善预后:在 ACCENTI 试验中,IFX 组的维持缓解持续时间中值是 46 周,而安慰剂组为 19 周 ($P<0.001$),IFX 组 1 年后黏膜愈合维持率在 50%^[22]。经内镜检查证实,在 IFX 和安慰剂维持治疗的第 30 周,IFX 组黏膜愈合率明显高于安慰剂组 (39% vs 21%, $P<0.01$),在第 54 周时,可获得与之相似的结果。其中一项亚组研究表明所有获得黏膜愈合患者在 IFX 治疗第 10、54 周时住院率由安慰剂组 28% 下降至 19%,且 IFX 组的第 30 周炎症性肠病生活质量评分 (IBD-Q) 评分改善值明显高于安慰剂组。另有 214 名 CD 患者随访 5 年^[23],获得黏膜愈合患者 5 年维持缓解率明显升高 (64.8% vs 39.5%, $P=0.0004$),在随访的 22.3 个月中黏膜愈合可显著降低腹部手术率 (14.1% vs 38.4%, $P<0.0001$),显著降低住院率 (42.2% vs 59.3%, $P=0.0018$)。因此,长期 IFX 诱导和维持黏膜愈合可以改善 CD 的长期预后,尤其是降低腹部手术发生率及

住院率。

四、黏膜愈合检查方法

上述研究证明,黏膜愈合是炎症性肠病远期预后的重要预测因子,然而,患者并不愿意反复接受内镜检查随访,因此,我们在临床中需要一种非侵入检查方式以取代内镜判断黏膜是否愈合。经腹的结肠超声是一种非侵入性、实时快捷、性价比高的检查方法,可观察肠壁厚度及分层、腔内情况以及一些并发症如瘘管走行、脓肿等,通过彩色多普勒获得的血流动力学参数可以辅助判断 IBD 的活动度,正日渐被接受为炎症性肠病的主要影像学检查手段。83 名中重度需要大剂量激素的 UC 患者,74 名激素有效并用 5-ASA 维持治疗的患者在第 3、9、15 个月复查内镜和结肠超声检查,表明超声检查可替代结肠镜检查评估严重 UC 患者对激素治疗的反应^[24]。新的影像学手段如 CT 或 MRI 可以获得跨肠壁病变及肠外病变的信息,其中 CT 因 X 线暴露问题不宜用于长期随访。MRI 能同时观察肠腔、肠壁及肠壁外病变包括脓肿、瘘管、窦道、淋巴结肿大等,对于展示肠壁外病变较有优势,但很难对表浅的黏膜病变进行评估。

五、黏膜愈合局限性与展望

黏膜愈合并不意味着真正治愈 UC 或 CD,至多也只能中等程度延长无症状期,一旦治疗停止,疾病终会复发,且内镜下复发的位置和形状与黏膜愈合之前相同。因此,这提示我们疾病的基本致病机制在溃疡黏膜愈合之后并未消失,故再次诱发后造成相似黏膜损伤。目前临床治疗终点已经从单纯临床症状和血清学指标缓解发展到以内镜缓解、黏膜愈合作为治疗终点。CD 和 UC 黏膜愈合的情况不同,UC 患者因病变局限于黏膜层而易于黏膜愈合,但 CD 为肠壁全层炎症,最近欧美学界又进一步提出“深层缓解”的概念以期获得更持久的缓解,故全层愈合可能会成为一个更好的预测指标。

参考文献

- 1 Fefferman D S, Farrell R J. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3(1): 11-24
- 2 D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, *et al.* A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2007, 132(2): 763-786
- 3 Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, *et al.* Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2007, 132(1): 66-75
- 4 Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, *et al.* Delayed-release oral

- mesalamine 4.8 g/day (800mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial [J]. Can J Gastroenterol, 2007, 21(12): 827-834
- 5 Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, *et al.* Delayed-release oral mesalamine at 4.8g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial [J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(11): 2478-2485
- 6 Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano, *et al.* Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(10): 1751-1759
- 7 Ardizzone S, Maconi G, Russo A, *et al.* Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid-dependent ulcerative colitis [J]. Gut, 2006, 55(1): 47-53
- 8 Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Mucosal healing and anti-TNFs in IBD. [J]. Curr Drug Targets, 2010, 11(2): 227-233
- 9 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2462-2476
- 10 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. [J]. Br Med J, 1955, 2(4947): 1041-1048
- 11 Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, *et al.* Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2004, 126(2): 451-459
- 12 Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, *et al.* Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. [J]. Gut, 2004, 53(12): 1813-1816
- 13 Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, *et al.* Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(6): 483-489
- 14 Zahn A, Hinz U, Karner M, *et al.* Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2006, 12(11): 1058-1067
- 15 Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8g/day vs. 2.4g/day in endoscopic mucosal healing—ASCEND I and II combined analysis. [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(6): 672-678
- 16 Modigliani R, Mary JY, Simon JF, *et al.* Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude thérapeutique des affections inflammatoires digestives [J]. Gastroenterology, 1990, 98(4): 811-818
- 17 Laharie D, Reffet A, Belleannée G. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(6): 714-721
- 18 Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, *et al.* Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and

- histologic remission in steroid – dependent Crohn’s disease. Inflamm [J]. Bowel Dis,2009,15(3):375–382
- 19 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn’s disease [J]. N Engl J Med,2010,362(15):1383–1395
- 20 Desilva S, Kaplan G, Panaccione R. Sequential therapies for Crohn’s disease: optimizing conventional and biologic strategies[J]. Rev Gastroenterol Disord,2008,8(2):109–116
- 21 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
- 22 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn’s disease: the ACCENT I randomised trial [J]. Lancet,2002,359(9317):1541–1549
- 23 Schnitzler F, *et al.* Mucosal healing predicts longterm outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn’s disease [J]. Inflamm. Bowel Dis,2009,15(9):1295–1301
- 24 Parente F, Molteni M, Marino B, *et al.* Bowel ultrasound and mucosal healing in ulcerative colitis[J]. Dig Dis,2009,27(3):285–290
- (收稿:2011–05–06)
(修回:2011–06–24)

构建中西医结合胃肠道快速康复外科体系

裘华森 顾锡冬 张 勤 张 翔

快速康复外科的概念是指采用一系列有循证医学证据的围手术期处理的优化措施,以减少手术病人的生理及心理的创伤应激,达到病人快速的康复的目的^[1~3]。它是一系列有效措施的组合而产生的协同结果,它不仅要求手术的微创,而且更加重视围手术期其他处理对手术病人的影响^[1,2]。2001 年丹麦外科医生 Kehlet 就率先提出了此概念,目前欧美多国也采取了快速康复外科的理念和措施,其最成功的典范就是直肠癌手术的快速康复外科治疗^[1~3]。

一、中医方法在快速康复外科中的运用

快速康复外科进入中国,众多学者在该方面进行了理论和实践的研究,在胃肠道手术方面有不少的论著,亦在各个医疗单位进行了一定的推广和实践,展现出了快速康复外科理念在胃肠道手术中应用的良好前景^[4,5]。

中医是我国的国粹,几千年来实践证明中医中药在治疗疾病中起着重要作用。我国广大中医药工作以“脾胃学说”为中心理念,结合其他一些祖国医学的基本理论,对中医方法在胃肠道手术围手术期的应用进行了开拓^[6]。有学者对围手术期应用中药进行了研究,在传统术前准备和术后处理中应用“参芪注射液”静脉滴注、“番泻叶”代茶饮做术前肠道准备;选用“通腑汤”、“复方白及散”做促胃肠动力,获

得显著疗效^[7]。亦有学者研究温针疗法对胃肠道手术后使用静脉镇痛泵的胃肠功能恢复情况,发现温针疗法可明显促进胃肠道功能的恢复^[8]。

二、构建中西医结合胃肠道快速康复外科体系

对于运用中医方法在围手术期的有效处理,加速病人康复,在国内已经有很多报道。通过对目前快速康复外科中的中医方法的近况研究,我们认为建立中西医结合胃肠道快速康复外科已经有了初步的实践。在原有的快速康复外科技术的基础上,更多地运用一些经过实践验证的行之有效的中医中药方法,使病人得到更快更好的恢复,增加手术的安全性,减轻患者的痛苦,减少手术的并发症等,为病人创造一个更利于手术治疗疾病的条件和环境。

构建中西医结合胃肠道快速康复外科学体系既符合中国的国情,也体现中国的特色。中西医结合胃肠道快速康复外科的主要内容包括术前病人教育,合理有效的手术准备,更好的麻醉、止痛及外科技术以减少手术应激及不适反应,强化术后康复治疗等几个方面^[9]。

1. 术前准备:胃肠道手术术前准备工作包括术前营养支持以提高应激能力,术前情绪安定,术前胃肠道清洁准备等方面。

(1)术前营养支持:目前快速康复外科要求对于无营养不良的病人不需进行术前肠内或肠外营养支持^[10]。而中医认为的营养和西医的营养又有较大的不同。中西医结合胃肠道快速康复外科更多的注重中医的辨证论治和“治未病”理论。存在外科干预的

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划重点项目(2008BAI53B02)

作者单位:310006 杭州,浙江省中医院(裘华森、顾锡冬、张勤);
浙江中医药大学第一临床医学院(张翔)