

同行同盛 绽放青春

2017 中国 IBD 高端专家峰会
暨第一届 IBD 青年医生论坛

南宁
2017.4

克罗恩病的规范化诊断 与治疗管理

仅供交流，
请勿使用，
未经授权，
违者必究

目录

1

• 克罗恩病的流行病学及临床特征

2

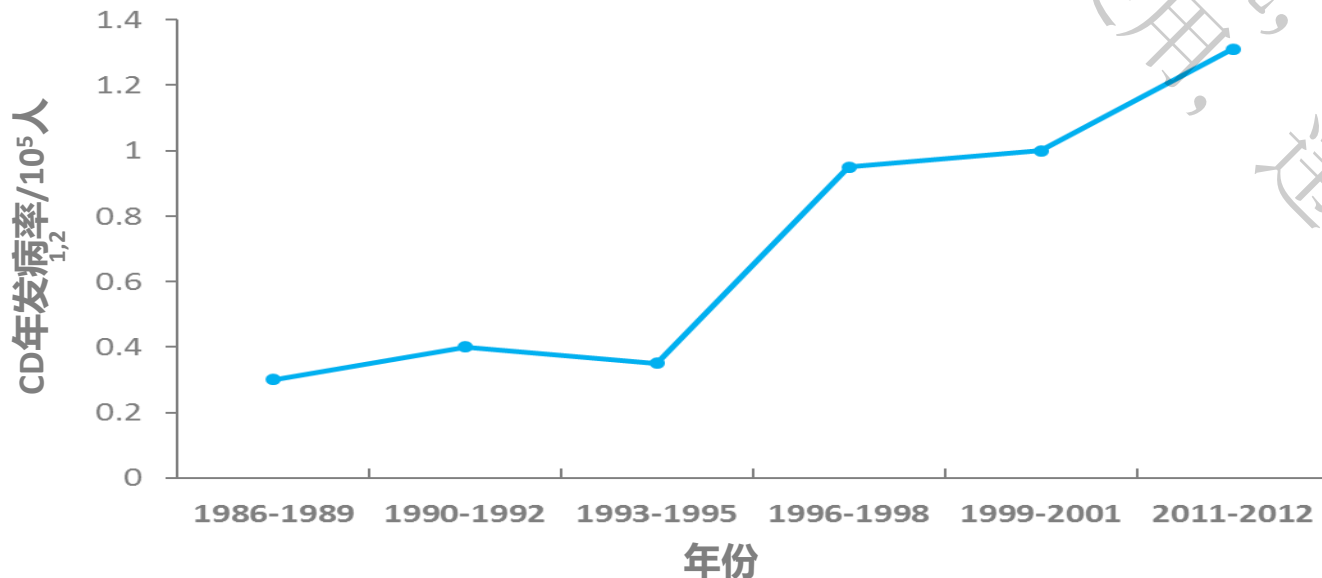
• 克罗恩病的规范化诊断

3

• 克罗恩病的治疗管理

中国克罗恩病发病率呈逐年上升趋势

- 近年来，我国香港克罗恩病(Crohn disease, CD)的发病率呈逐年上升趋势^{1,2}



- 一项中国香港单中心、前瞻性临床研究，纳入80例CD患者¹

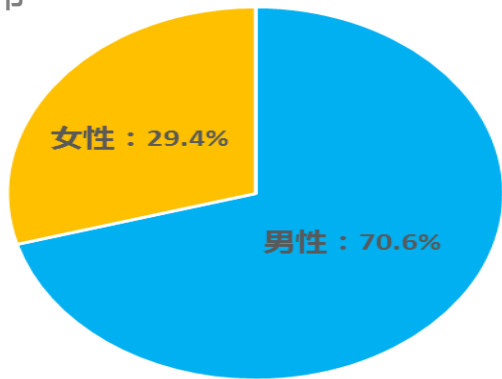
1. Leong RW, et al. Inflamm Bowel Dis. 2004 Sep;10(5): 646-51.

2. Ng SC. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014 Jun;28(3): 363-72.

中国CD发病的性别和年龄分布

- CD发病在**男性中较多**，男性和女性的发病比值为2.4/1¹

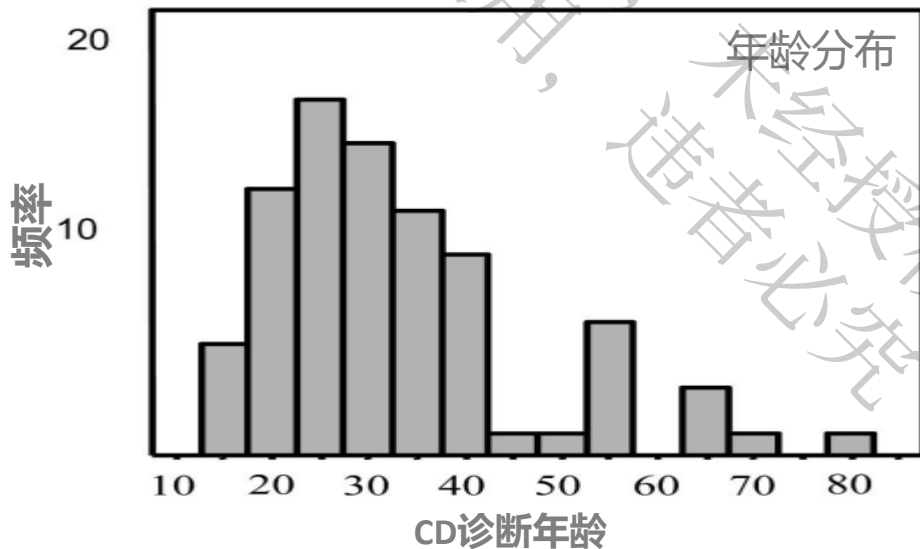
性别分布



CD发病的性别分布

- 一项中国广东前瞻性、基于人群的临床研究，纳入48例IBD患者，其中17例CD患者，31例UC患者¹

- CD发病在**年轻人中更多见**，即青少年和年轻成年人中发病最多²



- 一项中国香港单中心、前瞻性临床研究，纳入80例CD患者²

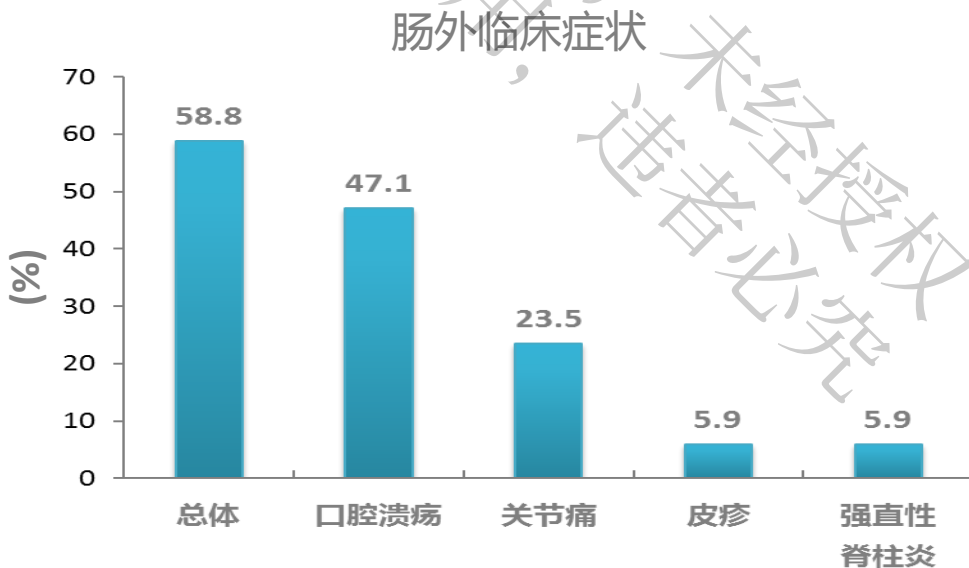
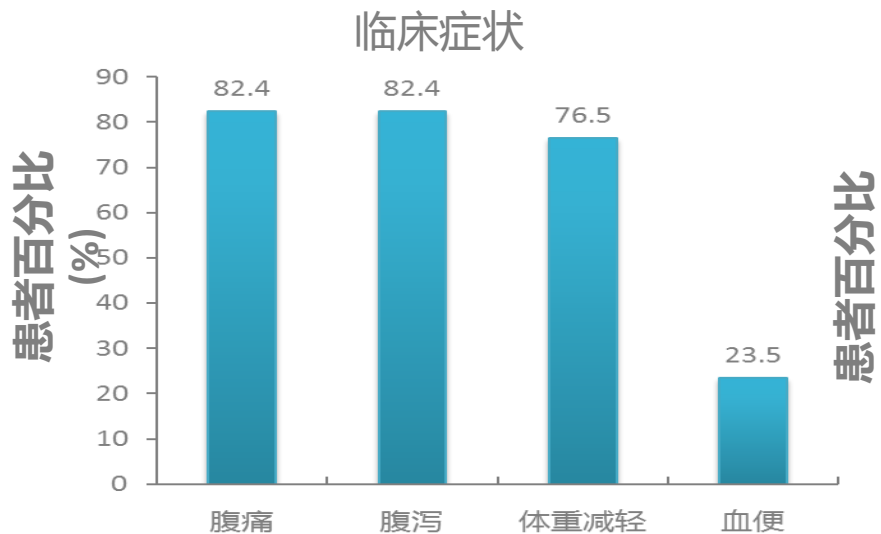
1. Zeng Z, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Jul;28(7): 1148-53.

2. Leong RW, et al. Inflamm Bowel Dis. 2004 Sep;10(5): 646-51.

中国CD患者的临床表现

- CD患者的**临床症状常表现为腹痛、腹泻和体重减轻**

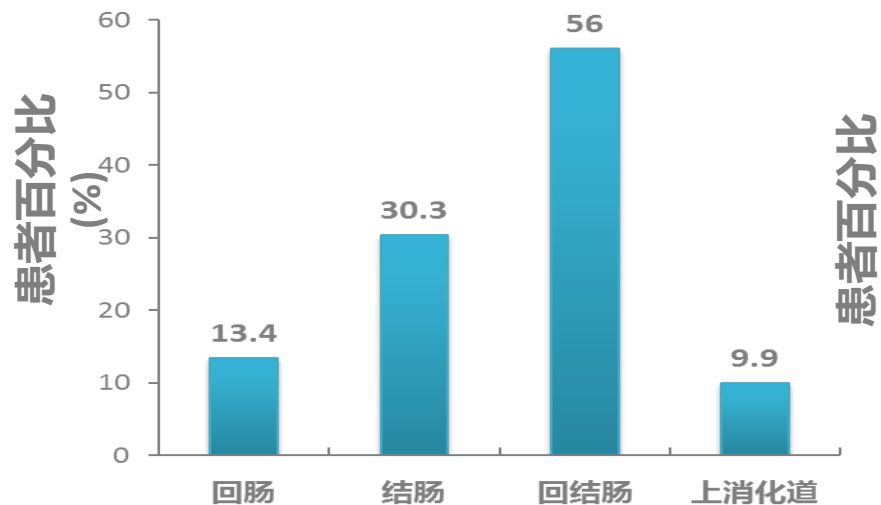
- 58.8%的CD患者伴有肠外症状**，包括口腔溃疡、关节痛、皮疹和强直性脊柱炎



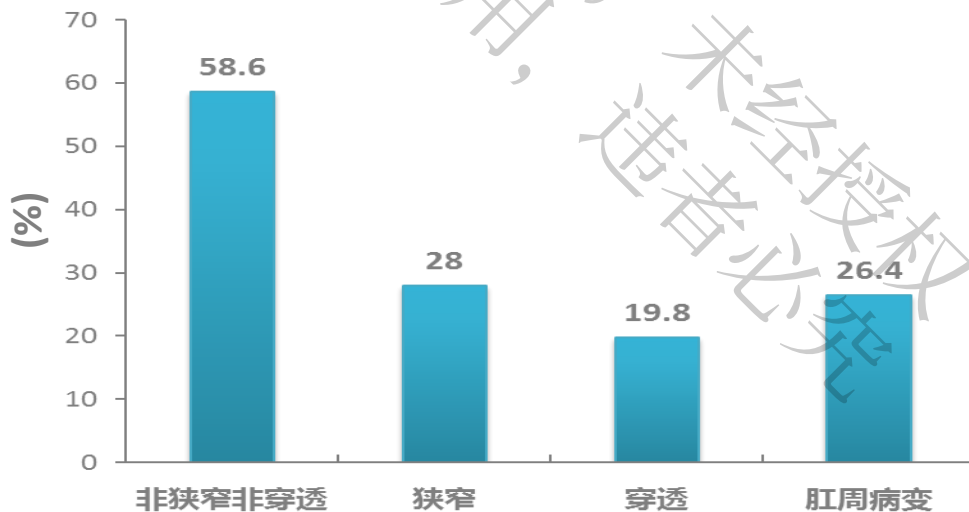
- 一项中国广东前瞻性、基于人群的临床研究，纳入48例IBD患者，其中17例CD患者，31例UC患者

CD病变部位与疾病行为分布

病变部位分布



疾病行为分布



- 一项前瞻性、合作性、基于波兰国家登记处数据的研究，纳入95个胃肠中心，5942例CD患者

男性和年轻CD患者发展为瘻管的风险较高

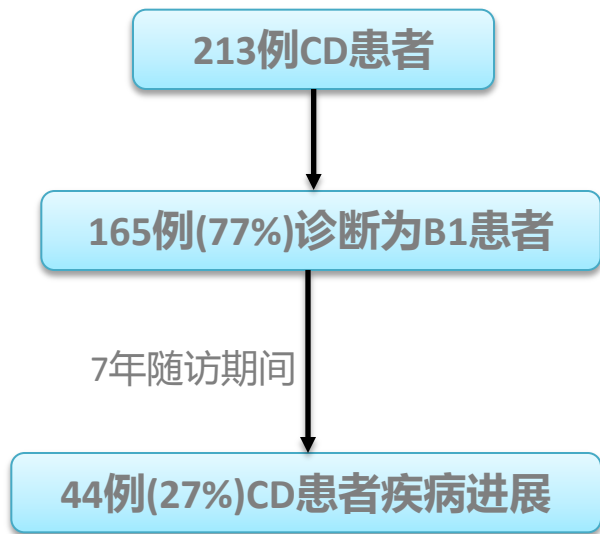
- 女性CD患者发展为肛周瘻管和任一瘻管的风险较低
- 高龄CD患者发展肛周瘻管的风险较低
- 回肠病变的CD患者发展为肛周瘻管和任一瘻管的风险较低，而发展为狭窄的风险较高
- 提示，男性和年轻是肛周和非肛周瘻管的风险因素，且回肠病变是发展为狭窄的较强风险因素**



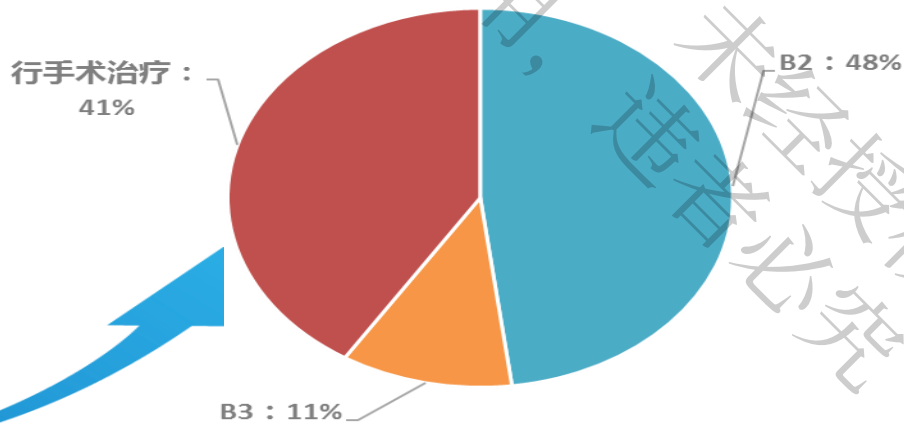
	肛周瘻管			任一瘻管			狭窄		
	RR	95% CI	P值	RR	95% CI	P值	RR	95% CI	P值
女性	0.721 ↓	0.582–0.893	0.003	0.717 ↓	0.580–0.888	0.002	—	—	—
高龄	0.661 ↓	0.439–0.995	0.047	—	—	—	—	—	—
回肠病变	0.713 ↓	0.561–0.906	0.006	0.709 ↓	0.558–0.901	0.005	2.170 ↑	1.728–2.725	<0.001

- 一项瑞士国家IBD队列研究，纳入1600例CD患者

1/4的CD患者在7年的随访中疾病发生进展



7年随访期间，发生疾病进展的CD患者分布



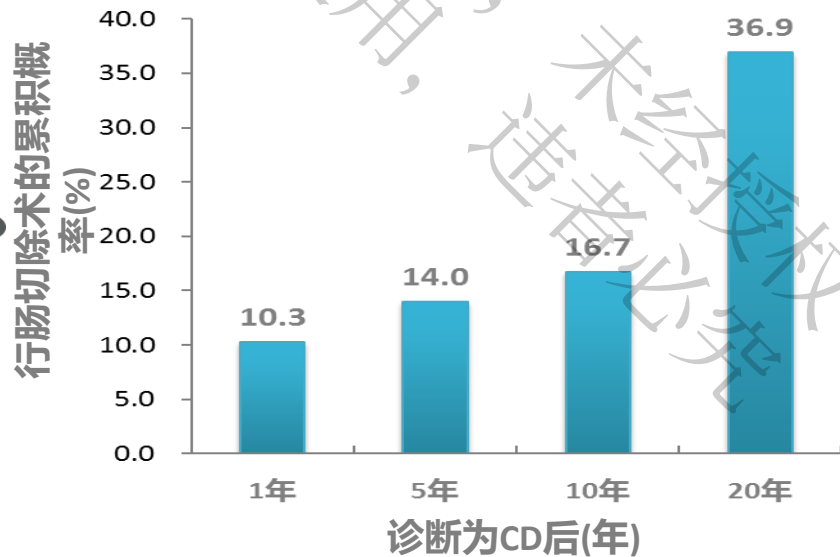
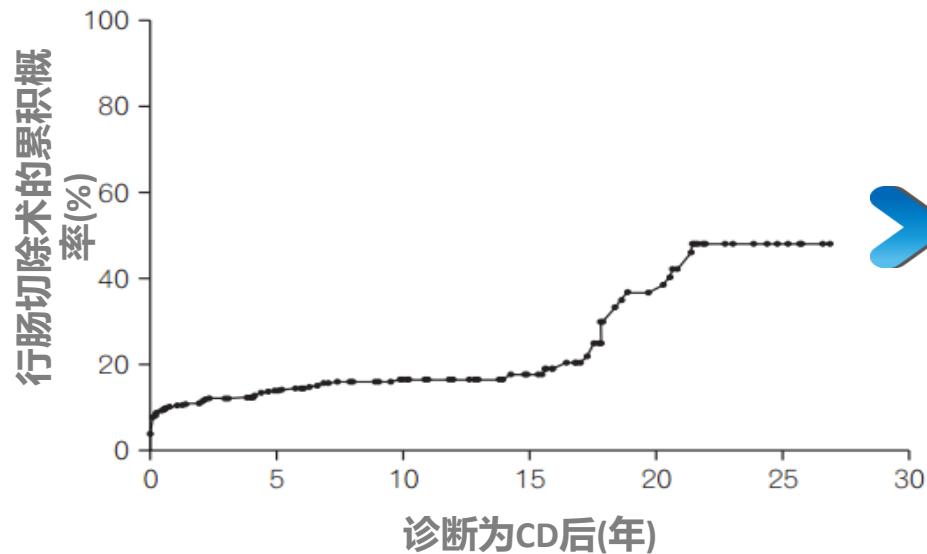
疾病行为

- B1：非狭窄非穿透
- B2：狭窄
- B3：穿透

- 一项基于丹麦人群的前瞻性、起始队列研究，纳入213例CD患者

随着发病时间的增加，CD患者行肠切除术的可能性增加

- 随着发病时间的增加，CD患者行肠切除术的累积概率增加



- 一项韩国多中心、回顾性、观察研究，纳入7家医院，共619例CD患者

目录

1

• 克罗恩病的流行病学及临床特征

2

• 克罗恩病的规范化诊断

3

• 克罗恩病的治疗管理

ECCO指南：CD诊断方法

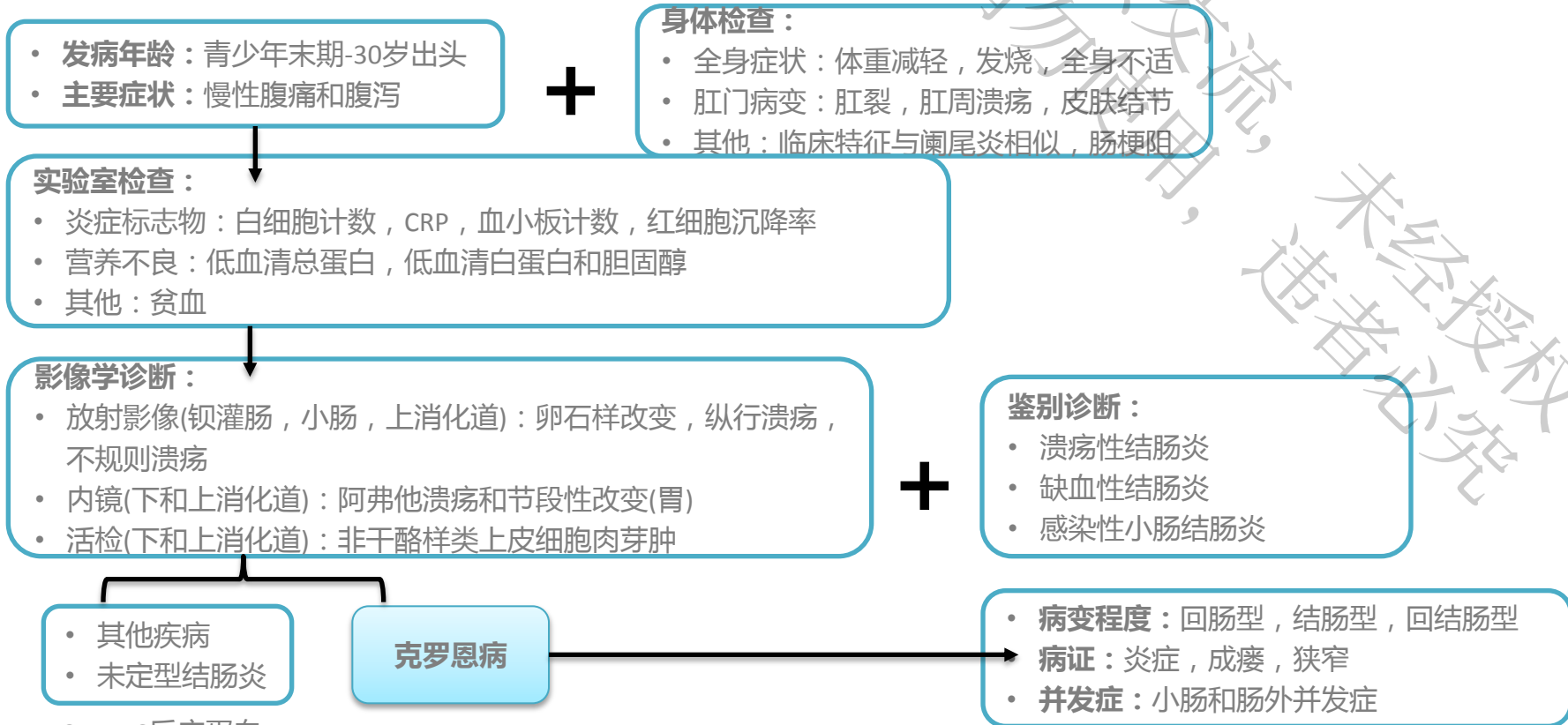
ECCO Guideline/Consensus Paper

3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management



- 单一的“金标准”并不适用于CD的诊断
- 诊断需要结合临床表现、内镜、病理组织学、影像学，和/或生物化学检测进行综合分析确诊
- 遗传学和血清学检测并不推荐用于CD的常规诊断

CD的诊断路径



CRP：C反应蛋白

WHO推荐的CD诊断标准

项目	临床	放射影像	内镜	活检	手术标本
①非连续性或节段性改变		+	+		+
②卵石样外观或纵行溃疡		+	+		+
③全壁性炎性反应改变	+(腹部包块)	+(狭窄)*	+(狭窄)*		+
④非干酪性肉芽肿				+	+
⑤裂沟、瘘管	+	+			+
⑥肛周病变	+			+	+

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

*：应用现代技术CTE 或 MRE 检查多可清楚显示全壁炎而不必仅局限于发现狭窄

ECCO指南：疑似CD的确诊

ECCO statement 2F

For suspected CD, ileocolonoscopy and biopsies from the terminal ileum as well as each colonic segment to look for microscopic evidence of CD are first line procedures to establish the diagnosis [EL1]. Irrespective of the findings at ileocolonoscopy, further investigation is recommended to examine the location and extent of CD in the small bowel [EL5]. Whether upper GI endoscopy should be routinely performed in asymptomatic adult patients is still debated [EL5]

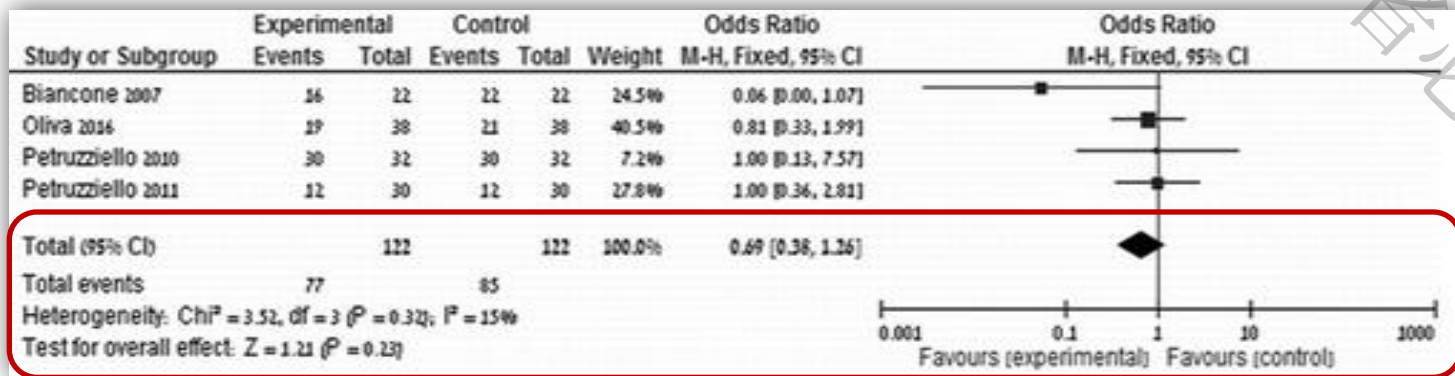
- 
- 对于疑似CD，对回肠末端和每个结肠段进行回结肠镜检查 and 活检是一线确诊方法
 - 不管回结肠镜检查的结果如何，都**推荐对小肠CD的发病部位和病变程度进行进一步检查**
 - 对于无症状的成年患者，是否常规进行上消化道内镜检查仍存在争议

胶囊内窥镜 vs. 小肠超声造影：小肠CD的诊断评估

一项以色列系统性综述和荟萃分析，纳入12项前瞻性试验，患者为疑似和确诊小肠CD患者

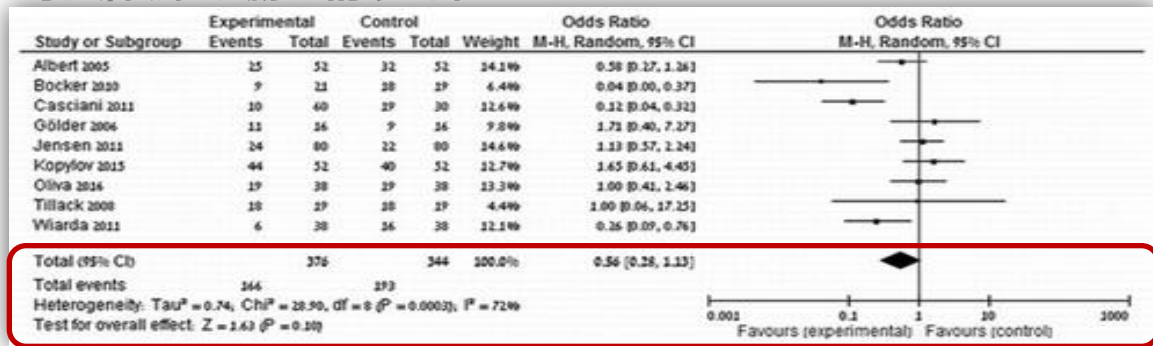
- 胶囊内窥镜与小肠超声造影检查对于活动性小肠CD的诊断率相当**：OR=0.85；95% CI 0.69–1.38；P=0.23；4项研究，122例患者

胶囊内窥镜 vs. 小肠超声造影



胶囊内窥镜 vs. 磁共振肠造影：小肠CD的诊断评估

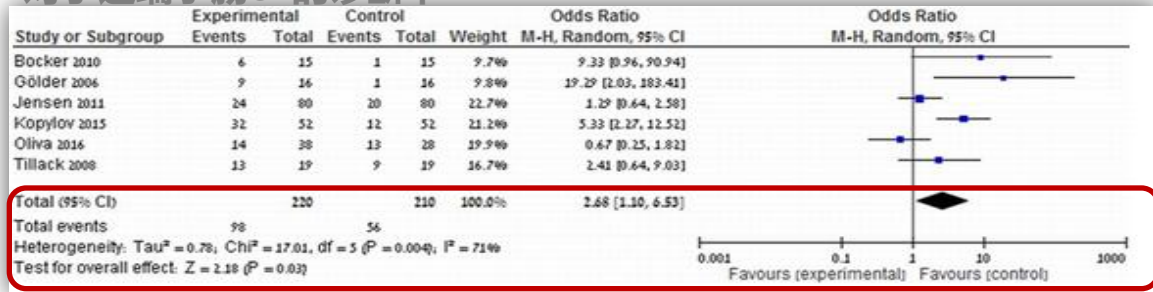
对于活动性小肠CD的诊断率



与磁共振肠造影相比，胶囊内窥镜检查：

- 对于活动性小肠CD的诊断率相当：OR=0.56；95% CI 0.28–1.13；P=0.1；9项研究，376例患者
- 对于近端小肠CD的诊断率更优：OR=2.62；95% CI 1.10–6.53；P=0.03；6项研究，220例患者

对于近端小肠CD的诊断率



- 一项系统性综述和荟萃分析，纳入12项前瞻性试验，患者为疑似和确诊小肠CD患者

肠道超声检查能够精确地评估疾病活动性和并发症

- ✓ 肠道超声检查用于评估CD疾病活动性和并发症，其精确度与结肠镜联合磁共振成像检查相当
- ✓ 基于肠道超声检查制定的治疗决策，适用于绝大多数的CD患者

• 肠道超声检查用于评估疾病活动性和并发症的参数*

参数	敏感性	特异性	精确度	PPV	NPV
定位/外延	0.80	0.93	0.85	0.95	0.75
肠壁增强	0.80	0.84	0.82	0.84	0.80
肠壁增厚(>3 mm)	0.70	1.0	0.92	1.0	0.91
狭窄	0.76	0.79	0.78	0.72	0.82
瘘管	1.0	0.97	0.97	0.66	1.0
脓肿	1.0	0.95	0.95	0.35	1.0
疾病活动性	0.70	1.0	0.92	1.0	0.91

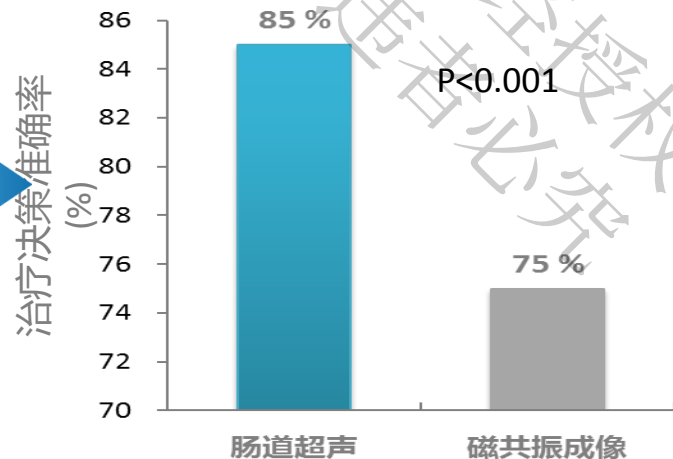
PPV：阳性预测值

NPV：阴性预测值

*：评估参数的参考标准为结肠镜联合磁共振成像检查

ECCO 2017. Abstract P277.

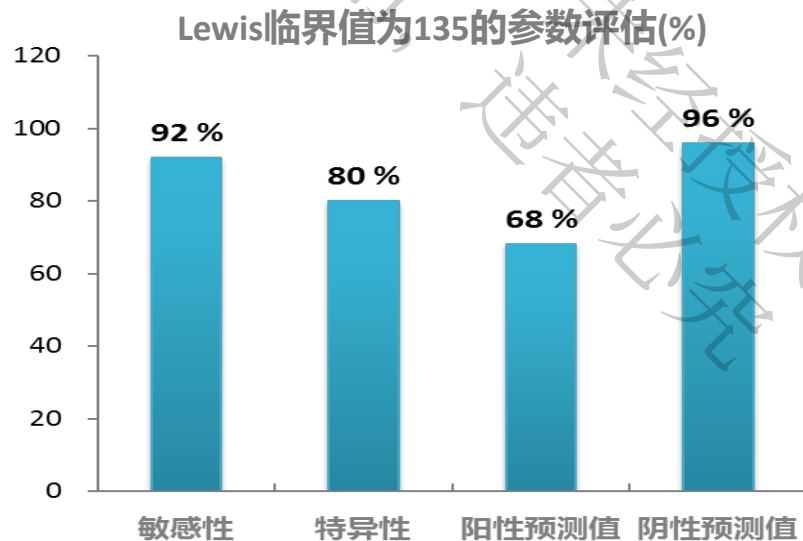
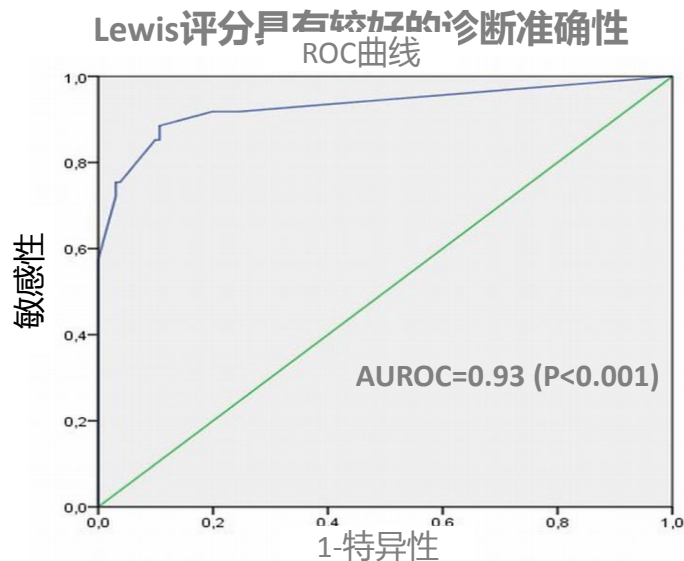
• 基于肠道超声和磁共振成像检查结果，进行的CD患者治疗管理(继续或改变或优化治疗)



- 一项意大利前瞻性研究，纳入41例CD患者

Lewis评分是一个实用的CD诊断工具

- ✓ 在随访期间，共有61例患者确诊为CD，其中56例患者Lewis评分 ≥ 135 ，5例患者Lewis评分 < 135 ($p < 0.001$)
- ✓ Lewis评分(cut off 值 ≥ 135)对于进行小肠胶囊内镜检查的疑似CD患者的确诊非常实用



- 一项葡萄牙回顾性、单中心研究，纳入193例2010-2015年行小肠胶囊内镜检查的疑似CD患者，患者炎症活动性使用Lewis评分进行评估(Lewis评分 ≥ 135 表示炎症活动性明显)

目录

1

• 克罗恩病的流行病学及临床特征

2

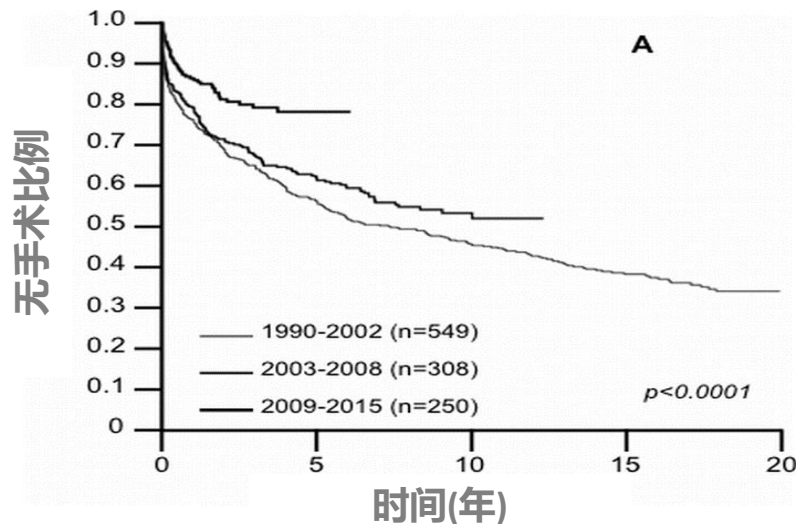
• 克罗恩病的规范化诊断

3

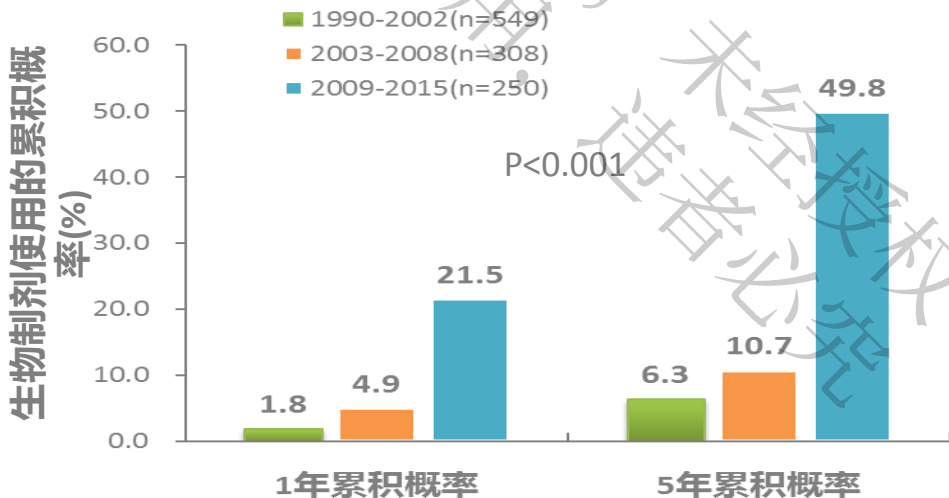
• 克罗恩病的治疗管理

过去25年，CD的临床治疗演变： 手术治疗大幅降低，而生物制剂使用持续增加

首次手术风险降低



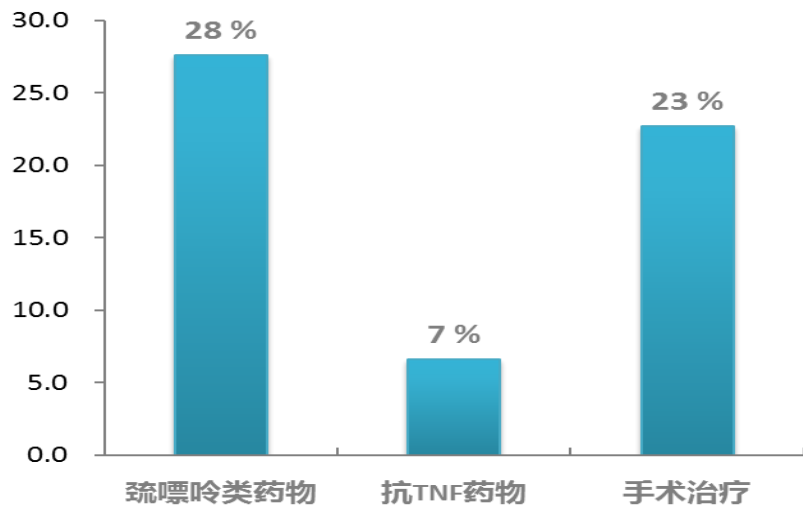
生物制剂使用的累积概率增加



- 一项爱尔兰单中心、前瞻性、队列研究，纳入1107例CD患者，患者按照确诊时间分为三组：生物制剂上市前组(1990-2002年，n=549)；生物制剂上市早期组(2003-2008年，n=308)；生物制剂市场成熟期组(2009-2015年，n=250)

CD确诊后第1年的治疗现状

CD确诊后1年，药物使用现状



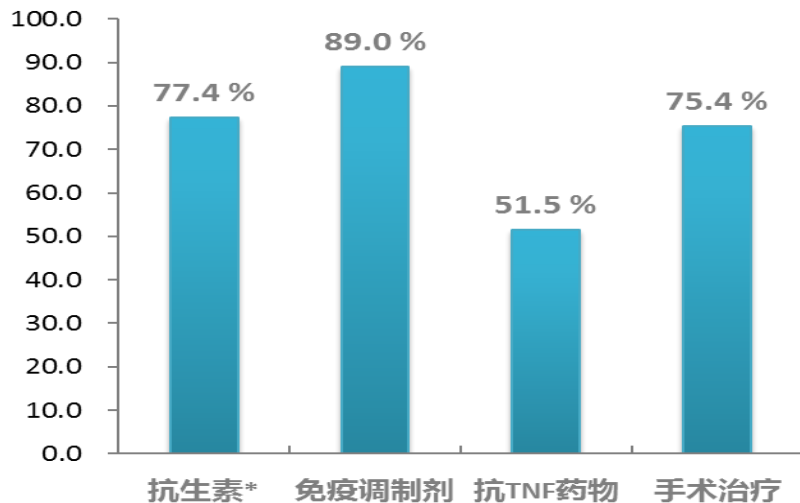
- 伴有肛周病变的CD患者，在确诊后1年内更多接受巯嘌呤类药物($OR = 1.977$ ，95% CI：1.370–2.852)，或抗TNF药物治疗($OR = 2.190$ ，95% CI：1.162–4.125)

- 吸烟($OR = 1.029$ ，95% CI：1.012–1.046)，疾病行为为狭窄/穿透($OR = 9.556$ ，95% CI：5.526–16.526)的患者，与早期需要手术治疗相关

- 一项葡萄牙回顾性、队列分析，纳入648例已确诊的CD患者

CD肛周病变患者的治疗现状

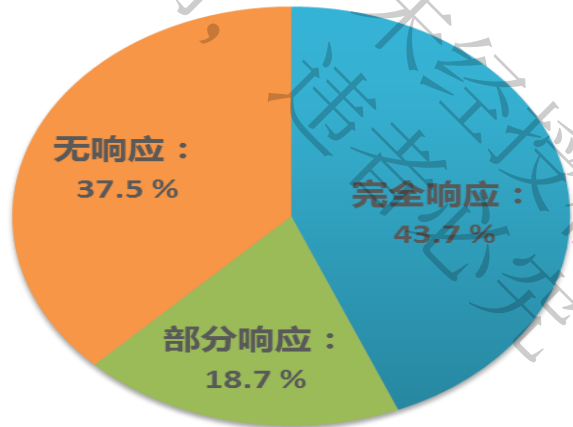
CD肛周病变患者的治疗现状



*抗生素包括：甲硝哒唑，环丙沙星和左氧氟沙星

使用英夫利西单抗治疗的患者响应情况

一线生物制剂：
英夫利西单抗



- 一项西班牙回顾性、病例分析，纳入300例CD患者，其中66例伴有肛周病变

预后不良CD患者：早期抗TNF或免疫抑制剂治疗 能够获得较好的临床结局

一项韩国回顾性、临床研究，纳入670例具有预后不良风险的CD患者

- 纳入标准(至少具备以下两条疾病进展风险)：诊断年龄 < 40岁；需要全身性皮质类固醇治疗≤3个月；伴有肛周瘻管
- **患者分为三组**：早期抗TNF治疗组(n=79，诊断后2年内开始抗TNF治疗)；早期免疫抑制剂治疗组(n=286，诊断后2年内开始免疫抑制剂治疗)，晚期治疗组(n=305，诊断后2年内开始抗TNF和/或免疫抑制剂治疗)

Results

The chi-squared test showed that lower proportion of patients in the early anti-TNF/IM groups suffered from intestinal surgery ($p<0.001$), stricturing complication ($p=0.001$), and penetrating complication ($p<0.001$) than the late therapy group. However, there were no significant differences between the early anti-TNF group and the early IM group in terms of intestinal surgery and intestinal complications. The Kaplan-Meier analysis with the log-rank test showed the superiority of the early anti-TNF/IM groups in terms of delaying intestinal surgery ($p<0.001$), stricturing complication ($p=0.002$), and penetrating complication ($p<0.001$) compared with the late therapy group, but not identifying the superiority of the early anti-TNF group compared with the early IM group. In the multivariate Cox regression analysis, the late anti-TNF/IM therapy was independently associated with a higher risk of intestinal surgery (adjusted hazard ratio [aHR] 2.321, 95% confidence interval [CI] 1.503–3.584, $p<0.001$), behavioral progression (aHR 2.001, 95% CI 1.449–2.763, $p<0.001$), stricturing complication (aHR 1.736, 95% CI 1.209–2.493, $p=0.003$) and penetrating complication (aHR 3.315, 95% CI 2.094–5.249, $p<0.001$).

Conclusion

In Asian CD patients with poor prognostic factors and who are naïve to both intestinal surgery and intestinal complications, use of anti-TNFs or IMs within 2 years after diagnosis of CD is associated with better outcomes than the late use of the drugs in terms of intestinal surgery and intestinal complication.

- 与晚治疗组相比，早期抗TNF或免疫抑制剂治疗显著降低CD患者肠道手术($P<0.001$)、狭窄($P=0.001$)和穿透($P<0.001$)并发症

- 与晚治疗组相比，早期抗TNF或免疫抑制剂治疗能够延缓CD患者肠道手术($P<0.001$)、狭窄($P=0.002$)和穿透($P<0.001$)并发症

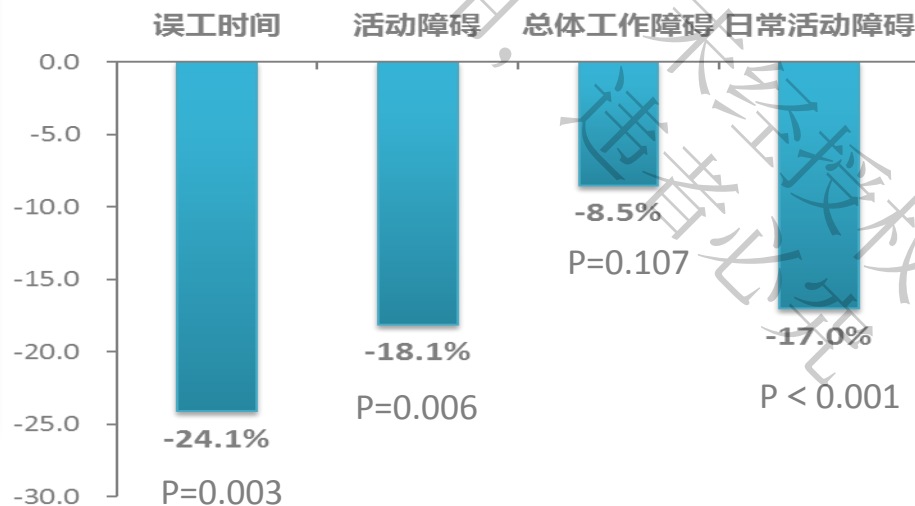
- 晚期抗TNF或免疫抑制剂治疗，与肠道手术高风险($p<0.001$)、疾病行为进展($p<0.001$)、狭窄($p=0.003$)和穿透($p<0.001$)并发症，具有独立相关性

抗TNF治疗能够提高CD患者工作效率和生活质量

一项土耳其多中心、前瞻性、上市后观察研究，纳入106例确诊CD患者，患者给予抗TNF治疗，并随访12个月

- 与基线相比，**抗TNF治疗12个月后，CD患者工作效率得到显著改善**
- 与基线相比，**CD患者炎症性肠病调查问卷 (IBDQ)中所有评分均得到显著改善**($P < 0.001$)
- 除心理健康外，**CD患者简明健康问卷(SF-36)中所有评分均得到显著改善**($P < 0.05$)

从基线到最后一次随访，CD患者工作效率和活动障碍(WPAI)评分的改善情况



高剂量美沙拉嗪能够作为类固醇的替代治疗

一项贝叶斯网络荟萃分析，纳入22项随机对照试验，共2968例成年CD患者，研究结果显示：

- 与安慰剂相比，皮质类固醇(OR=3.86；95% CI=2.51–6.06)、高剂量布地奈德(> 6 mg/d；OR=3.18；95%CI=2.11–4.95)、高剂量美沙拉嗪(≥ 2.4 g/d；OR=2.11；95% CI=1.39–3.31)在CD的诱导缓解治疗中，疗效显著
- 皮质类固醇疗效与高剂量布地奈德 (OR=1.21; 95%CI=0.84–1.76)相当，而显著高于高剂量美沙拉嗪 (OR=1.83；95%CI=1.16–2.88)。

Intervention	Comparator, OR (95 CrI)a, Probability Intervention Superior to Comparator					
	Placebo	Low-dose mesalamine	High-dose mesalamine	Sulfasalazine	Low-dose budesonide	High-dose budesonide
Low-dose mesalamine	1.05 (0.49–2.45) 56%	—	—	—	—	—
High-dose mesalamine	2.11 ^a (1.39–3.31) >99%	1.99 (0.88–4.35) 96%	—	—	—	—
Sulfasalazine	1.56 (0.83–2.88) 93%	1.46 (0.53–3.84) 79%	0.73 (0.36–1.47) 19%	—	—	—
Low-dose budesonide	1.53 (0.74–3.14) 89%	1.45 (0.50–3.97) 77%	0.73 (0.34–1.50) 19%	0.98 (0.40–2.44) 48%	—	—
High-dose budesonide	3.18 ^a (2.11–4.95) >99%	3.02 ^a (1.25–6.78) >99%	1.52 (0.97–2.28) 97%	2.05 ^a (1.06–4.03) 98%	2.09 ^a (1.10–4.01) 99%	—
Corticosteroids	3.86 ^a (2.51–6.06) >99%	3.64 ^a (1.50–8.34) >99%	1.83 ^a (1.16–2.88) >99%	2.48 ^a (1.34–4.71) >99%	2.52 ^a (1.22–5.26) >99%	1.21 (0.84–1.76) 86%

^aSignificant association.

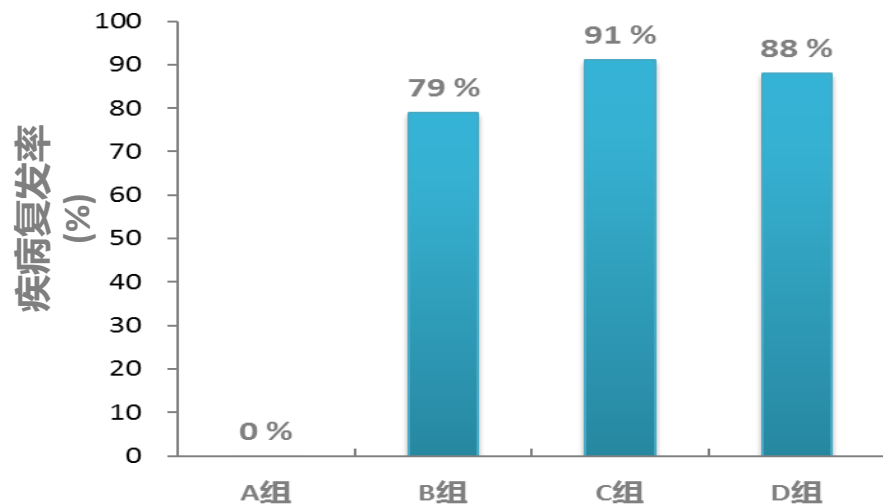
- ✓ 研究结论：皮质类固醇和高剂量布地奈德能够有效用于轻至中度CD患者诱导缓解治疗，而高剂量美沙拉嗪能够作为类固醇的替代治疗选择

美沙拉嗪：高剂量 (≥ 2.4 g/d)；低剂量 (< 2.4 g/d)
布地奈德：高剂量 (> 6 mg/d)；低剂量 (≤ 6 mg/d)

手术治疗能否治愈CD？

一项意大利回顾性临床研究，纳入86例行结肠切除术和回肠结肠吻合术的CD患者，研究结果显示：

- **A组**：无回肠和直肠保留结肠炎复发
- **B组**：79%的患者在平均时间2.1年后复发，其中大部分在直肠(73%)
- **C组**：91%的患者在平均时间3.2年后复发，其中回肠47%，直肠19%，回肠和直肠9%
- **D组**：88%的患者在平均时间2.2年后复发，其中回肠42%，直肠42%，回肠和直肠14%



A组：n=15，患者术前无回肠或直肠病变

B组：n=19，患者术前存在结肠和直肠病变

C组：n=23，患者术前存在结肠和回肠病变，无直肠病变

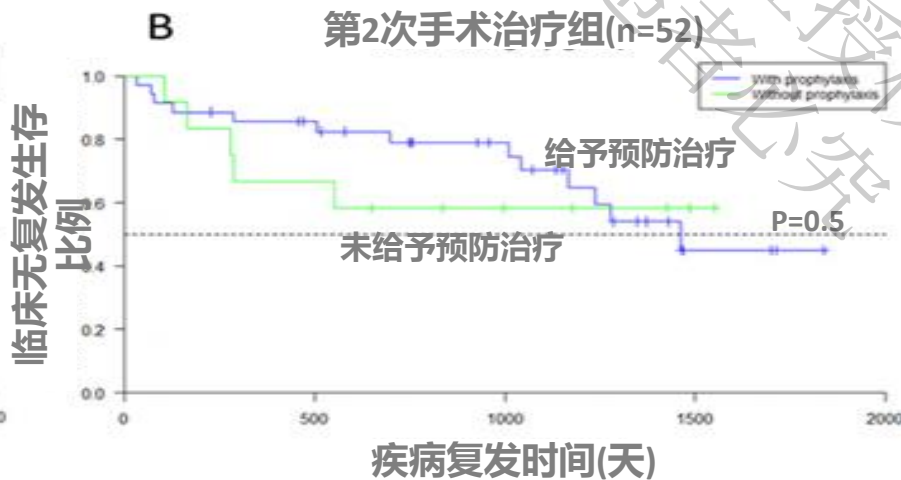
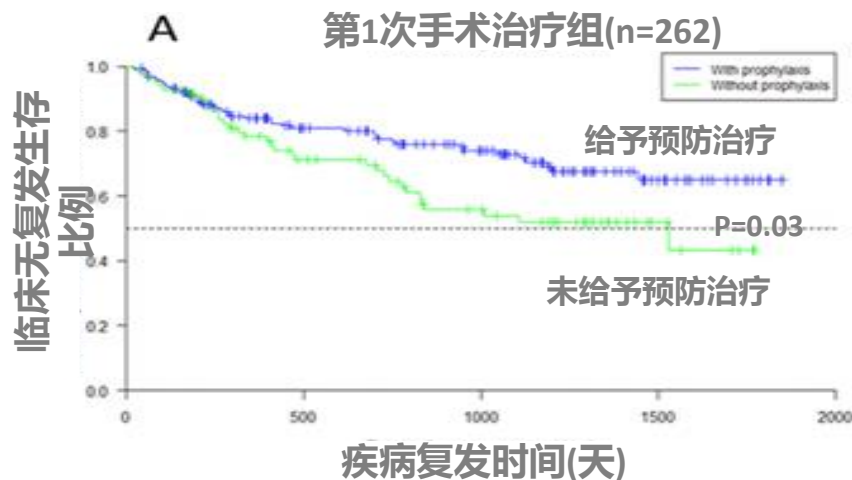
D组：n=8，患者术前存在结肠、回肠和直肠病变

✓ **研究结论：术前无回肠或直肠病变的CD患者，能够经结肠切除术和回肠结肠吻合术治愈**

高复发风险CD患者术后的预防治疗

一项西班牙多中心、回顾性、PRACTICROHN观察研究，纳入26家医院，共314例年龄 ≥ 18 岁的CD患者，患者行CD相关的回肠结肠切除术或回肠直肠吻合术，研究结果显示：

- 术后，第1次手术组患者给予免疫抑制剂预防治疗的比例显著高于第2次手术组($P=0.012$)
- 第2次手术组患者中，给予和未给予预防治疗的患者之间临床复发率无显著性差异($P=0.5$)
- 第1次手术组患者中，给予预防治疗的患者临床无复发生存率显著高于未给予预防治疗的患者($P=0.03$)



抗TNF α 、免疫抑制剂、内镜球囊扩张治疗和要素饮食治疗能够延缓CD术后复发

一项日本回顾性、病例研究，纳入46例CD患者，共70例手术治疗

Results

The patients who underwent anti-TNF α therapy had statistically better prognosis than those without ($p=0.0276$). Balloon dilatation seemed to be useful, because the prognosis of the patients who received dilatation technique had better prognosis ($p=0.0167$). Immunomodulators were effective to prevent surgical recurrence with statistical significance ($p=0.0460$). Patients who maintained elemental diet (more than 900 kcal/day) had statistically better prognosis than those without or with lower quantity ($p=0.0010$). By multivariate analysis, the only significant factor was the nutritional therapy ($p=0.0186$), followed by endoscopic balloon dilatation therapy ($p=0.0572$).

Conclusion

Anti-TNF α therapy, immunomodulators, endoscopic balloon dilatation therapy, and elemental diet therapy were effective to suspend postoperative recurrence in Crohn's disease by univariate analyses. Elemental diet therapy was significantly associated with surgical recurrence by multivariate analysis, and there was a trend of advantage for endoscopic dilatation.

- 抗TNF α 治疗与无抗TNF α 治疗相比，能够显著改善CD患者预后 ($P=0.0276$)
- 球囊扩张术治疗能够显著改善CD患者预后 ($P=0.0167$)
- 免疫抑制剂治疗能够有效抑制CD患者手术复发 ($P=0.0460$)
- 维持要素饮食治疗(高于900 kcal/天)与无或低要素饮食治疗相比，能够显著改善CD患者预后($P=0.0010$)

ECCO指南：CD的维持治疗

- 对于首次出现的CD局限性病变，全身性类固醇治疗获得缓解后，可以考虑给予硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤维持治疗
- 如果CD局限性病变患者复发，可以考虑加强维持治疗以抑制疾病进展；类固醇不应继续给予进行缓解治疗；手术常是CD局限性病变患者的一种治疗选择
- 对于CD广泛性病变患者，推荐硫嘌呤类药物用于维持缓解治疗；而在侵袭性/严重病变期，或存在预后不良因素的患者，可以考虑给予基于抗TNF的治疗策略
- 对于皮质类固醇药物依赖性CD患者(未使用过免疫抑制剂)，推荐给予硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤或基于抗TNF的治疗策略
- 对于接受硫嘌呤类药物治疗的患者出现复发，应当评估治疗的依赖性，并观察炎症指标，优化剂量能够提高响应率。在合适的情况下，可改用甲氨蝶呤或抗TNF治疗
- 对于抗TNF和硫嘌呤类药物联合治疗获得缓解的CD患者，推荐继续相同的方案以维持治疗。对于联合治疗获得持续缓解的患者，硫嘌呤类药物可作为单药治疗的一个选择。对于抗TNF单药治疗获得缓解的CD患者，推荐继续给予抗TNF单药以维持治疗。
- 对于给予硫嘌呤类药物维持治疗得到长期缓解的CD患者，在无炎症存在的情况下可考虑停药

总结

- 中国克罗恩病发病率呈逐年上升趋势，发病在男性、年轻人中较多；临床症状常表现为腹痛、腹泻和体重减轻，且58.8%的CD患者伴有肠外症状
- 1/4的CD患者在7年的随访中疾病发生进展，且随着发病时间的增加，CD患者行肠切除术的可能性增加
- ECCO指南表明诊断需要结合临床表现、内镜、病理组织学、影像学，和/或生物化学检测进行综合分析确诊，且对于疑似CD，对回肠末端和每个结肠段进行回结肠镜检查 and 活检是一线确诊方法
- 过去25年，CD的临床治疗演变：手术治疗大幅降低，而生物制剂使用持续增加
- 对于存在预后不良因素的CD患者，诊断后2年内进行早期抗TNF或免疫抑制剂治疗能够获得较好的临床结局；抗TNF治疗能够提高CD患者工作效率和生活质量
- 对于术前无回肠或直肠病变的CD患者，能够经结肠切除术和回肠结肠吻合术治愈
- 抗TNF α 、免疫抑制剂、内镜球囊扩张治疗和要素饮食治疗能够延缓CD术后复发
- 有荟萃研究表明高剂量美沙拉嗪能够作为类固醇用于轻至中度CD患者诱导缓解治疗的代治疗选择