

• 炎症性肠病国内外共识解读专栏 •

《中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安)》
治疗部分解读杨红¹ 钱家鸣¹

[摘要] 近年来,我国溃疡性结肠炎的患病率增长速率较快,提高治疗水平、改善患者预后非常必要。自 1993 年以来,我国连续制定了多个溃疡性结肠炎治疗方面的共识意见,从治疗目标、原则、药物应用等多方面进行阐述。2023 年再次进行了共识意见的修订,并根据牛津分级,对循证证据进行了方法学验证,形成了我国第 1 版溃疡性结肠炎诊治指南,本文就指南的治疗部分进行解读,并与 2018 年共识的治疗部分进行比较,帮助临床医生加深对溃疡性结肠炎治疗基本原则和进展的认识,规范临床行为,并能落实到临床实践工作中。

[关键词] 溃疡性结肠炎;治疗;指南;药物管理

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.08.06

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A

**Interpretation of the treatment section of Chinese Clinical Practice Guideline
on the Management of Ulcerative Colitis (2023, Xian)**

YANG Hong QIAN Jiaming

(Department of Gastroenterology, Peking Union Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: QIAN Jiaming, E-mail: qianjiaming1957@126.com

Abstract In recent years, the incidence of ulcerative colitis (UC) in China has been rapidly increasing, highlighting the necessity of improving treatment strategy to enhance patient prognosis. Since 1993, multiple consensus on the treatment of UC have been continuously formulated in China, elucidating various aspects including treatment goals, principles, and medical applications. In 2023, consensus was revised again, and methodological validation of evidence was conducted using the Oxford grading system, leading to the development of the first edition of UC guidelines in China. This article aims to interpret the treatment section of the UC guidelines and compare it with the consensus on UC treatment from 2018, with the expectation of deepening clinical physicians' understanding of the basic principles and advancements in UC treatment, standardizing clinical behavior, and implementing them in clinical practice.

Key words ulcerative colitis; treatment; guidelines; medication management

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一类慢性炎症性肠道疾病,由于病情易于反复发作,且合并多种并发症和肠外表现,严重影响患者的生活质量。近年来 UC 在我国的发病率和患病率呈不断增长趋势,有研究显示,2013—2018 年 UC 住院增长率为 10.68%^[1]。全国城镇职工 UC 标化患病率在 2013—2016 年的年均增速为 24.20%^[2]。这些流行病学数据提示,UC 给我国居民造成了严重的疾病负担,提高诊治水平和规范医疗行为已成为卫生经济政策的重中之重。自 1993 年太原会议第 1

次提出 UC 治疗共识意见之后,多次进行了更新和修订,充实了相应的治疗目标、原则、具体药物应用等。继《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)》^[3](下文简称 2018 年《共识》)发布之后,2023 年再次进行了修订,并根据牛津分级对循证证据进行了方法学验证,形成了我国第 1 版 UC 指南^[4](下文简称 2023 年《指南》)。本文对 2023 年《指南》中的 UC 治疗部分进行解读,并与 2018 年《共识》中的治疗部分进行比较,帮助临床医生加深对 UC 治疗原则和方案的认识,并能落实在临床工作中,规范临床行为,提高患者预后。

1 2023 年《指南》和 2018 年《共识》治疗部分比较

2023 年《指南》的治疗部分包括治疗目标 4 个条目,轻中度 UC 治疗 6 个条目,中重度 UC 治疗 8

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科 (北京,100730)

通信作者:钱家鸣, E-mail: qianjiaming1957@126.com

个条目,急性重度 UC 治疗 10 个条目,维持治疗 6 个条目。2023 年《指南》与 2018 年《共识》的治疗部分相比有如下异同。

1.1 治疗基本原则相似,但 2023 年《指南》对 UC 活动度的分层略有变动

2023 年《指南》仍然遵循分期分段的治疗原则。在活动度分层中,2018 年《共识》分为轻度、中度和重度进行治疗方面的阐述。2023 年《指南》为了符合临床实践的需求,遵循临床研究中 UC 患者的分段特点以及参照国外指南的分类,应用轻中度、中重度 UC 和急性重度 UC 进行治疗建议的阐述,这也提示在中度患者的治疗中,需要根据其情况进行酌情分层,对于初治、临床表现较轻的中度 UC,可以参考轻中度的治疗原则;而对于反复发作且合并并发症和肠外表现的中度 UC 患者,建议按照中重度的原则进行治疗。2023 年《指南》新提出了急性重度 UC 部分,提醒临床医生这部分患者需要高度重视和积极治疗。在 2023 年《指南》中,缓解期的治疗也备受重视,将维持治疗单独进行阐述,包括维持治疗的药物剂量、用药时长以及药物的选择,这提示目前我国 UC 的治疗已经进入到一个新的高度,已经深刻意识到维持治疗对于避免反复发作和病情加重非常重要。以美沙拉嗪为例,研究显示,使用 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)长程治疗(≥ 2 年)的 UC 患者相比维持治疗(< 2 年)的患者有更低的复发比例(16.5% vs. 45.1%, $P < 0.001$)^[5]。因此 2023 年《指南》传递了关注 UC 长程慢病管理的理念。

1.2 治疗目标更加严谨

2018 年《共识》提出 UC 的治疗目标为“诱导并维持临床缓解以及黏膜愈合,防治并发症,改善患者生活质量,加强对患者的长期管理”。2023 年《指南》中的治疗目标更鲜明,从短期、中期和长期目标进行分层,提出短期以临床应答为主要目标(患者报告结局直肠出血和大便频率至少下降 50%);中期以临床缓解和炎症指标正常化为主要目标;长期以达到黏膜愈合为目标。

在 2023 年《指南》中黏膜愈合的标准更严格化,既往黏膜愈合定义为 Mayo 内镜评分 ≤ 1 分。但多项研究提示了 Mayo 1 分和 Mayo 0 分之间患者的复发风险有显著差异。Colombel 等^[6]的全球多中心研究显示,Mayo 0 分的患者随访 1 年后临床复发风险显著低于 Mayo 1 分的患者(47% vs. 73%, $P < 0.001$)。

对于组织学愈合也提出了推荐意见:“组织学愈合暂不作为治疗目标。尽管如此,在 UC 中,它可以作为黏膜愈合的辅助指标,代表更深的愈合水平”。组织学愈合是从细胞层面来估算愈合程度,是代表了深度缓解的状态,多项临床研究显示组织

学缓解患者复发的概率低于黏膜愈合者,但组织学缓解评价尚存在如下问题:评分标准难以一致化;临床操作较为复杂和繁琐,难以推广和临床实践;大多数患者难以在一段时间内达到这个目标。因此在 2023 年《指南》中没有将组织学愈合定为治疗目标之一。

1.3 推荐的治疗药物有循证证据高的文献支持,提出早期治疗和高危因素的理念

UC 的治疗药物包括传统治疗和生物制剂、小分子制剂,与 2018 年《共识》推荐意见相似,美沙拉嗪仍然是 UC 治疗的基石,糖皮质激素仍然是中重度 UC 和急性重度 UC 的一线治疗药物。但在 2023 年《指南》中,生物制剂的地位有所提前,在轻中度 UC 应用美沙拉嗪无效转换中,生物制剂与糖皮质激素有等同的地位;对中重度 UC,生物制剂也可考虑作为一线药物。当然,早期应用生物制剂进行积极治疗,需要和高危因素进行匹配,推荐意见中提出高危因素包括以下几点“确诊时年龄小于 40 岁、广泛结肠炎、内镜疾病活动严重(Mayo 3 分,UCEIS ≥ 7)、C 反应蛋白高、低白蛋白血症”。

2 2023 年《指南》中治疗手段和药物管理解读

2.1 美沙拉嗪在 UC 治疗中的地位和作用

2.1.1 明确提出了诱导和维持缓解的剂量及用法

美沙拉嗪在轻中度 UC 诱导和维持缓解中仍然是一线地位,研究显示,5-ASA 剂量 ≥ 2 g/d 比剂量 < 2 g/d 的临床缓解率更高,但对轻度患者而言,轻度活动性 UC 患者在 2.4 g/d 和 4.8 g/d 剂量组之间差异无统计学意义;中度活动性 UC 患者 4.8 g/d 的临床应答优于 2.4 g/d(72% vs. 59%, $P = 0.036$)^[7]。另外,对于直肠型和左半结肠型 UC,单独给予局部用药或口服联合局部用药疗效更优。2023 年《指南》针对诱导缓解、维持缓解分别对美沙拉嗪的剂量进行了推荐。

①美沙拉嗪用于诱导缓解治疗的剂量。对轻度(初治)活动性 UC,建议口服 5-ASA(2~4 g/d)诱导缓解;对于轻度活动性溃疡性直肠炎,建议应用 1 g/d 5-ASA 直肠给药诱导缓解;对于轻中度左半结肠型活动性 UC,建议口服 5-ASA 联合灌肠治疗。在这部分中首先理解是针对广泛结肠型轻中度 UC,只有轻度(初治)可以考虑从 2 g/d 剂量开始,否则建议剂量在 3~4 g/d;对于轻度活动性直肠炎建议诱导缓解的起始剂量为 1 g/d。

②美沙拉嗪用于维持缓解治疗的剂量。对于轻度直肠型 UC,5-ASA 诱导缓解后建议选择 $\geq 0.5 \sim 1.0$ g/d 美沙拉嗪栓或 ≥ 2 g/d 美沙拉嗪口服(不超过 4 g/d)维持治疗;对于轻度左半结肠型 UC,建议选择 $\geq 1 \sim 2$ g/d 美沙拉嗪灌肠液/栓或(和) ≥ 2 g/d 美沙拉嗪口服(不超过 4 g/d)维持治疗;对于轻度全结肠型 UC,建议选择 ≥ 2 g/d 美沙

拉嗝口服维持治疗。

2.1.2 明确提出了剂量和疗效关系来指导治疗优化 在诱导缓解和维持缓解的推荐意见中,分别提到“疗效与剂量呈正比关系”、“高剂量维持治疗的效果优于低剂量。”这提示临床医生在应用 5-ASA 时如果疗效欠佳,要审视患者服药的依从性,亦要审视药物剂量,特别要重视高剂量的维持治疗效果优于低剂量。一项纳入 7 篇 RCT 研究的 meta 分析显示,相比低剂量,口服至少 2 g/d 的 5-ASA 制剂会有更高的临床获益^[8]。

2.1.3 提出了判断美沙拉嗪疗效的时间 2018 年《共识》中提出,足量 5-ASA 制剂治疗 2~4 周症状控制不佳者,尤其是病变较广泛者,应及时改用糖皮质激素。在临床实践工作中可以体会到,有些患者美沙拉嗪起效的时间长于 4 周,但具体观察多长时间,尚无明确推荐。通过检索文献,结果显示使用 4.8 g/d 的 5-ASA 治疗后,患者排便频率和直肠出血缓解的中位时间为 21 d;使用治疗量为 2.4 g/d 的 5-ASA,患者排便频率和直肠出血停止的中位时间则为 32 d^[7];使用治疗量为 4.8 g/d 的 5-ASA 达到完全临床缓解需要的治疗时间为 37~45 d^[9-10]。这说明起效时间和剂量密切相关,另外足量美沙拉嗪完全缓解需要 1~2 个月的时间。一项在轻中度 UC 中开展的多中心、随机开放标签研究显示,使用 4 g/d 的 5-ASA 灌肠治疗的患者在治疗后 4、8 周实现临床缓解的比例分别是 77.2% 和 77.4%^[11]。

2.1.4 明确提出了不同剂型和服用方式(顿服)的选择原则 2023 年《指南》提出顿服 5-ASA 与分次服用疗效相同^[4],并提出不同 5-ASA 口服制剂的疗效无显著差异,因此如果一种剂型美沙拉嗪无效,无需改用其他剂型美沙拉嗪来进行诱导缓解。一项系统评价纳入了 17 项研究(共 2 925 例轻中度 UC 患者),应用 5-ASA 治疗,各种 5-ASA 口服制剂在临床缓解($RR = 0.94, 95\% CI: 0.86 \sim 1.02$)、临床改善($RR = 0.89, 95\% CI: 0.77 \sim 1.01$)、12 个月时复发($RR = 1.01, 95\% CI: 0.80 \sim 1.28$)上的比例比较,差异无统计学意义。不良事件的发生率或因不良事件而退出的患者比例比较差异无统计学意义^[12]。

2.2 糖皮质激素在 UC 治疗中的地位和作用

对于 UC 来说,糖皮质激素仍然处于很重要的地位。2023 年《指南》建议对于轻中度活动性 UC 和重度活动性 UC,若足量 5-ASA 治疗无效,建议更换为口服全身糖皮质激素诱导缓解,重度活动性 UC 推荐给予口服或静脉注射糖皮质激素诱导缓解,急性重度 UC 初治患者首选糖皮质激素诱导缓解。这都提示糖皮质激素的一线地位和对 UC 治疗的有效性,但 2023 年《指南》与 2018 年《共识》有

所不同的是,对于轻中度 UC 和重度 UC,美沙拉嗪治疗后升级,糖皮质激素和生物制剂处于相对等同的地位,这个改变是考量了糖皮质激素的药物不良反应以及无维持缓解的作用、未来需要长期维持治疗的需求,当然,在这部分升级患者中,也需要仔细考量患者的个体情况。另外,从对急性重度 UC 的药物选择中,可以看出糖皮质激素的疗效和起效速度仍然是一线地位。

2.3 生物制剂在 UC 治疗中的地位和作用

2023 年《指南》中生物制剂的地位一方面遵循了 2018 年《共识》的意见,提出对传统治疗(氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫调节剂)应答不佳或不能耐受的中重度 UC,建议使用生物制剂(英夫利西单抗或维得利珠单抗)诱导缓解。糖皮质激素依赖的中重度 UC 患者可应用生物制剂(英夫利西单抗、维得利珠单抗)治疗。在 2023 年《指南》中,与 2018 年《共识》相比新的理念是建议更早期应用生物制剂,体现在 3 条推荐意见中:①对于轻中度活动性 UC 和重度活动性 UC,若足量 5-ASA 治疗无效,可选择糖皮质激素或生物制剂来诱导缓解;②英夫利西单抗或维得利珠单抗可考虑作为中重度 UC 的一线治疗方案;③急性重度 UC 如既往反复激素治疗、激素依赖或激素抵抗,可首选生物制剂治疗。当然,针对轻度、中度和重度 UC,也提出有高危因素的患者更推荐早期积极治疗。

2.4 中药在 UC 治疗中的地位和作用

2018 年《共识》中对于中药的推荐是在“其他”中阐述的,“中药治疗维持缓解的作用尚有待进一步研究”。在 2018—2023 年间,中药治疗 UC 的高质量证据不断积累,如一项多中心 RCT 研究显示,在 31.48% 和 92.59% 的清肠化湿方治疗的 UC 患者中观察到临床缓解和临床应答^[13]。正是由于证据的积累,在 2023 年《指南》中有两条推荐意见明确提出了中药治疗 UC 的意见:①对于轻中度活动性 UC,5-ASA 无效或不耐受,特别是合并机会感染的患者,可考虑中药治疗;②对于轻中度左半结肠型活动性 UC,建议口服 5-ASA 联合灌肠治疗,灌肠药物包括中药。

2.5 粪菌移植在 UC 治疗中的地位和作用

2023 年《指南》中明确提出不常规推荐粪菌移植用于轻中度 UC。在推荐理由中引用了 3 项 RCT 研究报告,提出了治疗结果的不一致性,但也提出粪菌移植对诱导活动性轻中度 UC 缓解有一定的治疗前景^[14-16]。也鲜明提出了为何不常规推荐的理由:目前为止粪菌移植研究存在粪便供体、输送系统、治疗持续时间和终点标准化的问题,使研究的证据等级需要考量^[17]。因此面对目前的研究现状,要求在临床实践工作中要客观认识粪菌移植在 UC 中的疗效。

3 总结

UC是一类肠道免疫相关的疾病,一旦确诊,大部分患者属于反复发作的疾病模式,选择合适的治疗方案和治疗路径非常重要。自1993年制定UC治疗共识意见以来,历经30余年,针对UC治疗的原则和思路是非常清晰的,采用分期分段的原则。随着各种治疗药物和手段的高质量临床研究不断涌现,各类新药不断上市,2023年《指南》治疗部分不仅从共识意见提升到指南,而且推荐的意见内容和理由也有强的证据支持,更利于临床应用和规范临床行为。当然不论是共识意见还是指南建议都不是包罗万象的描述,针对每一个UC个体来说面临的问题变化万千,但只要诊断明确,认真辨识并发症、肠外表现,遵循指南建议的整体治疗原则,针对不同个体,再遵循疾病个体的状态,综合判断进行辨证选择治疗方案和手段,才能真正达到个体化治疗。例如,C反应蛋白增高是一个UC的高危因素,但如果患者肠道症状相对较轻,C反应蛋白增高是由于肺部感染等其他原因,则并不需要积极增加糖皮质激素或生物制剂等。另外,很多新药和生物类似药逐步进入我国UC领域,需要给予客观评价和合理应用。相信随着我国UC研究的飞速发展,未来可以引用更多我国疾病人群的数据进入指南制定,为改善患者预后做出贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] He YM, Mao R, Yuan G, et al. The hospitalization burden of inflammatory bowel disease in China: a nationwide study from 2013 to 2018[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022, 15: 17562848221102307.
- [2] Yang H, Zhou R, Bai X, et al. Trend and Geographic Variation in Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Regions Across China: A Nationwide Employee Study Between 2013 and 2016[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 900251.
- [3] 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(5): 292-311.
- [4] 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. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安)[J]. *中华消化杂志*, 2024, 44(2): 73-79.
- [5] Fukuda T, Naganuma M, Sugimoto S, et al. The risk factor of clinical relapse in ulcerative colitis patients with low dose 5-aminosalicylic acid as maintenance therapy: A report from the IBD registry[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187737.
- [6] Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(4): 1194-1201.
- [7] Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/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.
- [8] Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(4): 601-616.
- [9] 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.
- [10] Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(1): 95-102.
- [11] Hartmann F, Stein J, BudMesa-Study Group. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(3): 368-376.
- [12] Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(9): 2031-2040.
- [13] Shen H, Zhang S, Zhao W, et al. Randomised clinical trial: Efficacy and safety of Qing-Chang-Hua-Shi granules in a multicenter, randomized, and double-blind clinical trial of patients with moderately active ulcerative colitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111580.
- [14] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1218-1228.
- [15] Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 110-118.
- [16] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 102-109. e6.
- [17] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 384-413.

(收稿日期: 2024-05-18)