

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.17.012

文章编号: 1005-8982 (2019) 17-0063-08

## 471 例克罗恩病患者治疗方案分析 \*

邬思远<sup>1</sup>, 杨川华<sup>1</sup>, 孙伟力<sup>2</sup>, 孙筱<sup>1</sup>, 张尧<sup>1</sup>, 戈之铮<sup>1</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属仁济医院 消化内科, 上海 200001; 2. 麦吉尔大学  
实验医学部, 魁北克 蒙特利尔 H3A 0G4)

**摘要:** **目的** 回顾分析患者临床表现和治疗方案, 为根据病情选择合理治疗方案提供依据。**方法** 根据诊断年份分为 2005 ~ 2009 年和 2010 ~ 2014 年两组。**结果** 两组临床表现无差异 ( $P > 0.05$ ), 2010 ~ 2014 年的手术率低于 2005 ~ 2009 年 ( $P < 0.05$ ), 合并肛周疾病手术率低, 穿透者手术率高。确诊时首先采用内科药物治疗人数 2010 ~ 2014 年比 2005 ~ 2009 年增加 ( $P < 0.05$ )。5-氨基水杨酸使用率 2010 ~ 2014 年低于 2005 ~ 2009 年 ( $P < 0.05$ ), 在结肠累及、非狭窄非穿透行为和狭窄的患者中使用率高。免疫抑制剂的使用率 2010 ~ 2014 年高于 2005 ~ 2009 年 ( $P < 0.05$ ), 在 17 ~ 40 岁、结肠累及和狭窄者中使用率高。抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体 (英夫利昔) 的使用率 2010 ~ 2014 年也高于 2005 ~ 2009 年 ( $P < 0.05$ ),  $\leq 16$  岁、非狭窄非穿透行为和肛周疾病者使用率高。**结论** 诊断时无并发症的患者多采用经典的“升阶梯”方案, 而应用英夫利昔的“降阶梯”方案选择的是  $\leq 16$  岁合并肛周疾病的非狭窄非穿透患者; 已发生并发症的患者手术率降低, 更多狭窄患者使用免疫抑制剂控制疾病活动性; 如果条件不允许, 则换用加速的“升阶梯”方案, 等待时机。总之, 针对不同病情采用不同治疗方案最大可能惠及患者。

**关键词:** 克罗恩病 / 胃肠道; 硫唑嘌呤; 抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体

**中图分类号:** R574.62

**文献标识码:** A

## Analysis of therapeutic options for Crohn's disease in Chinese patients\*

Si-Yuan Wu<sup>1</sup>, Chuan-hua Yang<sup>1</sup>, Wei-li Sun<sup>2</sup>, Xiao Sun<sup>1</sup>, Yao Zhang<sup>1</sup>, Zhi-zheng Ge<sup>1</sup>

(1. Department of Gastroenterology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200001, China; 2. Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec H3A 0G4, Canada)

**Abstract: Objective** Crohn's disease (CD) has a variety of clinical manifestations and treatment options. By reviewing the clinical manifestations and treatment options, this study aims to analyze how to rationally select treatment according to the manifestations of CD patients. **Methods** Patients diagnosed as CD in Renji Hospital from 2005 to 2014 were divided into two groups based on year of diagnosis: 2005 to 2009 and 2010 to 2014. Medical information was recorded. **Results** There was no significant difference in clinical manifestations between the two groups. Operation rate during 2010 to 2014 was significantly lower than that during 2005 to 2009 ( $P < 0.05$ ). The operation rate was low in the patients with perianal diseases, while that was high in the patients with penetrating complication. The number of patients who received medicines at the time of diagnosis was significantly increased during 2010 to 2014 when compared with that during 2005 to 2009 ( $P < 0.05$ ). Use of 5-aminosalicylic acid was decreased during 2010 to 2014 when compared with that during 2005 to 2009 ( $P < 0.05$ ), especially in the patients with colonic involvement, non-stricturing and non-penetrating and stricturing behavior. Use of immunosuppressors

收稿日期: 2019-03-06

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81370509)

was increased significantly during 2010 to 2014 when compared with that during 2005 to 2009 ( $P < 0.05$ ), especially in patients aging from 17 to 40 years old, with colonic involvement and stricturing behavior. Use of infliximab was increased significantly during 2010 to 2014 when compared with that during 2005 to 2009 ( $P < 0.05$ ), especially in the patients of  $\leq 16$  years old, non-stricturing and non-penetrating behavior and had perianal disease. **Conclusions** Patients without complications most likely adopt the "step-up" strategy, while the "top-down" strategy with infliximab is used in patients of  $\leq 16$  years old, or with perianal disease. The surgical rate is reduced in patients with complications due to increased application of immunosuppressive therapy. The accelerated "step-up" strategy is rational if conditions are not allowed. In summary, different treatment options should be used according to the different manifestations.

**Keywords:** Crohn's disease/gastrointestinal tract; azathioprine; anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种全胃肠道节段性全壁层炎症性病变, 其病因未明, 尚不能根治。目前的治疗只能采用药物尽量控制疾病的活动性, 减少并发症的发生, 将腹部手术的需求降到最低。临床上使用的药物包括 5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂。经典的“升阶梯”治疗首先使用副作用小的 5-氨基水杨酸制剂, 无效再用激素; 激素不能控制的病情加用免疫抑制剂; 生物制剂尚未进入中国的医疗保险目录, 应用时不仅要符合适应证, 还受患者经济状况限制。针对病情快速进展的患者可以采用“降阶梯”治疗, 即早期使用免疫抑制剂和生物制剂。以往的研究发现早期使用硫唑嘌呤和抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体治疗能降低手术需求<sup>[1]</sup>, 尽管硫唑嘌呤和抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体的疗效优于 5-氨基水杨酸制剂和激素, 但不良反应限制其作为一线治疗方案。目前“升阶梯”和“降阶梯”治疗策略均应用于临床<sup>[2]</sup>, 如何合理选择治疗方案将影响到患者的长期愈后, 尤其对基层医院肠镜发现病灶的患者。经典的“升阶梯”治疗合理但是否对每位患者都有效? 尤其已出现狭窄/穿透并发症的患者应用 5-氨基水杨酸制剂是否能阻断病情进展? 何时建议患者转临床消化中心? 本研究回顾分析上海市仁济医院 2005 ~ 2014 年确诊为 CD 患者时的治疗情况, 总结治疗方案的变化, 为今后更合理地选择治疗方案提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2005 年 1 月—2014 年 12 月在上海交通大学医学院附属仁济医院 CD 患者 471 例。入组患者临床、实验室、内镜、影像学、病理学表现等符合我国炎症性肠病共识中的 CD 诊断标准<sup>[3]</sup>。因本院自 2010 年起引进了很多新的检查方法, 包括 CTE、MRE、小肠镜等, 可增加 CD 发现率, 提高合并症的检出率, 从而

对治疗方案有指导意义。故根据诊断时间将患者分为前后 5 年两组: 2005 ~ 2009 年组 155 例和 2010 ~ 2014 年组 316 例。

### 1.2 研究方法

记录患者的一般情况, 包括性别、年龄、吸烟史, 以及相关临床资料, 包括临床表现、实验室、内镜、影像学、病理学检查报告 and 治疗方法, 并回顾分析治疗方案的选择与临床表现的关系。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计数资料以例 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况和临床资料

纳入 471 例患者。男性 297 例, 女性 174 例, 男女之比为 1.71 : 1; 有吸烟史者 39 例 (8.3%); 临床表现以腹痛、腹泻、体重下降和发热为主, 两组患者的一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患者诊断时表现

除合并肛周病变率在 2010 ~ 2014 年组和 2005 ~ 2009 年组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余项目在两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 治疗方案及影响手术的因素

共 24 例 (5.1%) 患者通过外科手术确诊或在确诊后立即进行腹部手术, 447 例 (94.9%) 患者未施行腹部手术。2010 ~ 2014 年组的手术率低于 2005 ~ 2009 年组 ( $\chi^2=10.029$ ,  $P=0.002$ ) (见表 3)。其中 CD 患者合并肛周疾病手术率低 (1/102), 发生穿透患者手术率高 (11/64) (见表 4)。然而 2010 ~ 2014 年组的穿透患者 (13.6%) 与 2005 ~ 2009 年组 (13.5%)

表 1 两组一般情况和临床资料 例 (%)

组别	n	男/女/例	诊断前或诊断时有吸烟史 例 (%)		全身表现 例 (%)		
			无	有	发热	体重下降	肠外表现
2005 ~ 2009 年组	24	95/60	141 (91.0)	14 (9.0)	57 (36.8)	60 (38.7)	15 (9.7)
2010 ~ 2014 年组	447	202/114	291 (92.1)	25 (7.9)	98 (31.0)	120 (38.0)	29 (9.2)
$\chi^2$ 值		0.310		0.039	1.563	0.024	0.031
P 值		0.578		0.678	0.211	0.877	0.861

组别	胃肠道表现				
	腹痛	腹泻	腹部包块	消化道出血	恶心呕吐
2005 ~ 2009 年组	114 (73.5)	81 (52.3)	11 (7.1)	46 (29.7)	23 (14.8)
2010 ~ 2014 年组	223 (70.6)	153 (48.4)	12 (3.8)	74 (23.4)	56 (17.7)
$\chi^2$ 值	0.453	0.614	2.437	2.146	0.619
P 值	0.501	0.433	0.118	0.143	0.431

表 2 两组患者诊断时表现 例 (%)

组别	n	年龄			病变部位				疾病行为			合并肛周病变
		≤ 16 岁	>16 ~ 40 岁	>40 岁	末端回肠 <sup>①</sup>	结肠 <sup>①</sup>	回结肠 <sup>①</sup>	上消化道 <sup>②</sup>	非狭窄非穿透	狭窄	穿透	
2005 ~ 2009 年组	155	9 (5.8)	102 (65.8)	44 (28.4)	34 (21.9)	20 (12.9)	98 (63.2)	47 (30.3)	80 (51.6)	54 (34.8)	21 (13.5)	23 (14.8)
2010 ~ 2014 年组	316	16 (5.1)	234 (74.1)	66 (20.9)	74 (23.4)	40 (12.7)	196 (62.0)	105 (33.0)	146 (46.2)	127 (40.2)	43 (13.6)	79 (25.0)
$\chi^2$ 值		0.114	3.457	3.269	0.129	0.006	0.064	0.402	1.220	1.259	0.000	6.329
P 值		0.375	0.063	0.071	0.719	0.940	0.800	0.526	0.269	0.262	0.986	0.012

注: ①包括与上消化道同时存在的例数; ②包括与末端回肠、结肠或回结肠同时存在的例数。

差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 2)。只有药物不能缓解的梗阻必须通过手术解决, 因此狭窄患者手术率低 (5.5%) (见表 4), 2010 ~ 2014 年组狭窄发生率 (40.2%) 比 2005 ~ 2009 年组 (34.8%) 略增多但差异无统计学意义 (见表 2), 手术率亦无差异 ( $P > 0.05$ ) (见表 4)。

确诊时首先采用内科药物控制疾病活动性的患者 2010 ~ 2014 年组比 2005 ~ 2009 年组增多 ( $P < 0.05$ )

(见表 3)。内科常用药物中 5-氨基水杨酸在两组应用最多, 使用 5-氨基水杨酸的患者 263 例, 未使用 5-氨基水杨酸的患者 208 例。2010 ~ 2014 年组使用率 (46.2%) 低于 2005 ~ 2009 年 (75.5%) ( $\chi^2 = 36.158$ ,  $P = 0.000$ ) (见表 3); 在结肠累及、非狭窄非穿透行为和有狭窄患者中使用率高 ( $P < 0.05$ ) (见表 5)。

使用 (硫唑嘌呤) 的患者 100 例, 未使用的患者为 371 例。免疫抑制剂的使用率 2010 ~ 2014 年组

表 3 诊断时治疗方案 例 (%)

组别	n	腹部手术	内科药物	5-氨基水杨酸制剂	糖皮质激素	免疫抑制剂	抗 TNF- $\alpha$ 单抗
2005 ~ 2009 年组	155	15 (9.7)	140 (90.3)	117 (75.5)	65 (41.9)	22 (14.2)	4 (2.6)
2010 ~ 2014 年组	316	9 (2.8)	307 (97.2)	146 (46.2)	142 (44.9)	79 (25.0) <sup>†</sup>	37 (11.7)
$\chi^2$ 值		10.029	10.029	36.158	0.380	7.209	10.903
P 值		0.002	0.002	0.000	0.537	0.007	0.001

注: † 包括 78 例使用硫唑嘌呤治疗的患者和 1 例使用甲氨蝶呤治疗的患者。

表 4 影响腹部手术的因素 例 (%)

组别	n	年龄					
		≤ 16 岁		>16 ~ 40 岁		>40 岁	
		是	否	是	否	是	否
施行腹部手术	24	1 (4.0)	23 (5.2)	15 (4.5)	9 (6.7)	8 (7.3)	16 (4.4)
未施行腹部手术	447	24 (96.0)	423 (94.8)	321 (95.5)	126 (93.3)	102 (92.7)	345 (95.6)
$\chi^2$ 值		0.066		0.966		1.407	
P 值		1.000		0.326		0.236	

  

组别	n	累及部位							
		末端回肠		结肠		回结肠		上消化道	
		是	否	是	否	是	否	是	否
施行腹部手术	7 (6.5)	17 (4.7)	2 (3.3)	22 (5.4)	14 (4.8)	10 (5.6)	9 (5.9)	15 (4.7)	
未施行腹部手术	100 (93.5)	347 (95.3)	58 (96.7)	389 (94.6)	278 (95.2)	169 (94.4)	143 (94.1)	304 (95.3)	
$\chi^2$ 值		0.599		0.442		0.144		0.316	
P 值		0.439		0.506		0.704		0.704	

  

组别	n	疾病行为							
		非狭窄非穿透		狭窄		穿透		肛周病变	
		是	否	是	否	是	否	是	否
施行腹部手术	8 (4.4)	16 (5.5)	10 (5.5)	14 (4.8)	11 (17.2)	13 (3.2)	1 (1.0)	23 (6.2)	
未施行腹部手术	173 (95.6)	274 (94.5)	171 (94.5)	276 (95.2)	53 (82.8)	394 (96.8)	101 (99.0)	346 (93.8)	
$\chi^2$ 值		0.278		0.112		22.394		4.559	
P 值		0.598		0.738		0.000		0.038	

表 5 影响 5-氨基水杨酸制剂使用的因素 例 (%)

组别	n	年龄					
		≤ 16 岁		>16 ~ 40 岁		>40 岁	
		是	否	是	否	是	否
使用 5-氨基水杨酸	263	16 (64.0)	247 (55.4)	184 (54.8)	79 (58.5)	63 (57.3)	200 (55.4)
未用 5-氨基水杨酸	208	9 (36.0)	199 (44.6)	152 (45.2)	56 (41.5)	47 (42.6)	161 (44.6)
$\chi^2$ 值		0.713		0.551		0.120	
P 值		0.398		0.458		0.729	

  

组别	n	累及部位							
		末端回肠		结肠		回结肠		上消化道	
		是	否	是	否	是	否	是	否
使用 5-氨基水杨酸	57 (53.3)	206 (56.6)	43 (71.7)	220 (53.5)	157 (53.8)	106 (59.2)	90 (59.2)	173 (54.2)	
未用 5-氨基水杨酸	50 (46.7)	158 (43.4)	17 (28.3)	191 (46.5)	135 (46.2)	73 (40.8)	62 (40.8)	146 (45.8)	
$\chi^2$ 值		0.370		6.986		1.337		1.035	
P 值		0.543		0.008		0.248		0.309	

续表 5

组别	疾病行为							
	非狭窄非穿透		狭窄		穿透		肛周病变	
	是	否	是	否	是	否	是	否
使用 5-氨基水杨酸	139 (76.8)	124 (42.8)	117 (64.6)	146 (50.3)	29 (45.3)	234 (57.5)	52 (51.0)	211 (57.2)
未用 5-氨基水杨酸	42 (23.2)	166 (57.2)	64 (35.4)	144 (49.6)	35 (54.7)	173 (42.5)	50 (49.0)	158 (42.8)
$\chi^2$ 值	52.358		9.237		3.328		1.246	
P 值	0.000		0.002		0.068		0.264	

(25.0%) 高于 2005 ~ 2009 年组 (14.2%) ( $P < 0.05$ ) (见表 3)。硫唑嘌呤在 >16 ~ 40 岁、结肠累及和狭窄患者中使用率高 ( $P < 0.05$ ) (见表 6)。

使用抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体 (英夫利昔) 的患者 41 例, 未使用单克隆抗体的患者 430 例。2010 ~ 2014 年组抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体使用率 (11.7%) 高于 2005 ~ 2009 年组 (2.6%) ( $\chi^2 = 10.903, P = 0.001$ )

(见表 3)。 $\leq 16$  岁、非狭窄非穿透行为和合并肛周疾病患者使用率高 ( $P < 0.05$ ) (见表 7)。

合并肛周疾病患者 102 例, 无肛周疾病患者 369 例 (见表 2)。非狭窄非穿透行为患者合并肛周疾病率更高 (见表 8)。只有糖皮质激素的应用 10 年中无差异 ( $P > 0.05$ ) (见表 3)。

表 6 影响硫唑嘌呤使用的因素 例 (%)

组别	n	年龄					
		$\leq 16$ 岁		>16 ~ 40 岁		>40 岁	
		是	否	是	否	是	否
使用硫唑嘌呤	100	3 (12.0)	97 (21.7)	81 (24.1)	19 (14.1)	16 (14.5)	84 (23.2)
未用硫唑嘌呤	371	22 (88.0)	349 (78.3)	255 (75.9)	116 (85.9)	94 (85.5)	277 (76.8)
$\chi^2$ 值		1.345		5.797		3.836	
P 值		0.246		0.016		0.05	

组别	累及部位							
	末端回肠		回肠		回结肠		上消化道	
	是	否	是	否	是	否	是	否
使用硫唑嘌呤	18 (16.8)	82 (22.5)	20 (33.3)	80 (19.5)	60 (20.5)	40 (22.3)	30 (19.7)	70 (21.9)
未用硫唑嘌呤	89 (83.2)	282 (77.5)	40 (66.7)	331 (80.5)	232 (79.5)	139 (77.7)	122 (80.3)	249 (78.1)
$\chi^2$ 值	1.609		6.022		0.215		0.300	
P 值	0.205		0.014		0.643		0.584	

组别	疾病行为							
	非狭窄非穿透		狭窄		穿透		肛周病变	
	是	否	是	否	是	否	是	否
使用硫唑嘌呤	44 (19.5)	56 (22.9)	53 (29.3)	47 (16.2)	13 (20.3)	87 (21.4)	26 (25.5)	74 (20.1)
未用硫唑嘌呤	182 (80.5)	189 (77.1)	128 (71.7)	243 (83.8)	51 (79.7)	320 (78.6)	76 (74.5)	295 (79.9)
$\chi^2$ 值	0.807		11.392		0.037		1.412	
P 值	0.369		0.001		0.847		0.235	

表 7 影响抗 TNF- $\alpha$  单抗使用的因素 例 (%)

组别	n	年龄					
		$\leq 16$ 岁		$>16 \sim 40$ 岁		$>40$ 岁	
		是	否	是	否	是	否
使用 TNF- $\alpha$ 单克隆抗体	41	6 (24.0)	35 (7.8)	30 (8.9)	11 (8.1)	5 (4.5)	36 (10.0)
未用 TNF- $\alpha$ 单克隆抗体	430	19 (76.0)	411 (92.2)	306 (91.1)	124 (91.9)	105 (95.5)	325 (90.0)
$\chi^2$ 值		7.772		0.074		3.124	
P 值		0.005		0.786		0.077	

  

组别	n	累及部位							
		末端回肠		结肠		回结肠		上消化道	
		是	否	是	否	是	否	是	否
使用 TNF- $\alpha$ 单克隆抗体	6 (5.6)	35 (9.6)	5 (8.3)	36 (8.8)	30 (10.3)	11 (6.1)	9 (5.9)	32 (10.3)	
未用 TNF- $\alpha$ 单克隆抗体	101 (94.4)	329 (90.4)	55 (91.7)	375 (91.2)	262 (89.7)	168 (93.9)	143 (94.1)	287 (89.7)	
$\chi^2$ 值		1.671		0.012		2.380		2.189	
P 值		0.196		0.913		0.123		0.139	

  

组别	n	疾病行为							
		非狭窄非穿透		狭窄		穿透		肛周疾病	
		是	否	是	否	是	否	是	否
使用 TNF- $\alpha$ 单克隆抗体	24 (13.3)	17 (5.9)	14 (7.7)	27 (9.3)	2 (3.1)	39 (9.6)	21 (20.6)	20 (5.4)	
未用 TNF- $\alpha$ 单克隆抗体	157 (86.7)	273 (94.1)	167 (92.3)	263 (90.7)	62 (96.9)	368 (90.4)	81 (79.4)	349 (94.6)	
$\chi^2$ 值		7.674		0.348		2.902		23.135	
P 值		0.006		0.555		0.088		0.000	

表 8 疾病行为和肛周病变分析 例 (%)

组别	n	非狭窄非穿透		狭窄		穿透	
		是	否	是	否	是	否
		合并肛周疾病	102	70 (31.0)	32 (13.1)	29 (16.0)	73 (25.1)
无肛周疾病	369	156 (69.0)	213 (86.9)	152 (84.0)	217 (74.9)	57 (89.1)	312 (76.7)
$\chi^2$ 值		22.231		5.500		5.015	
P 值		0.000		0.019		0.025	

### 3 讨论

近年来我国 CD 发病率有上升趋势, 医生对疾病的认识、诊断和治疗水平也在不断提高。本研究分析 10 年间 CD 患者诊断时的临床资料, 结果发现前后 5 年的临床表现无差异, 尤其是并发狭窄者还略有增多, 而并发穿透者无变化。由于已经发生并发症患者手术的可能性高于非狭窄非穿透者, 并发狭窄或穿透的可能性随病程进展增加, 因此病程越长腹部手术机会越多<sup>[4]</sup>。

然而诊断时治疗方案的分析结果提示 2010 ~ 2014 年腹部手术的应用率降低, 提示因为药物治疗有效性的提高和医生对于药物控制疾病活动性的信心, 使得更多患者推迟手术时间, 从而降低了手术率; 但对于并发穿透患者, 外科治疗更为有效。此外, 多项随机对照试验<sup>[5-6]</sup>结果表明英夫利昔是治疗瘘管唯一有效的药物, 合并肛周疾病的 CD 患者手术率低, 可能与肛瘘患者更多选择英夫利昔治疗有关。

内科治疗 CD 常用 4 类药物中(生物制剂中国仅有英夫利昔)5-氨基水杨酸在美国指南中提示为治疗轻中度结肠 CD 有效<sup>[7]</sup>, 因此 5-氨基水杨酸在结肠累及者中使用率高, 符合指南推荐。对无合并症的非狭窄非穿透患者临床多采用经典的“升阶梯”治疗方案, 即首先使用副作用小的 5-氨基水杨酸, 而对于已不属于疾病早期的狭窄患者, 理论上应该应用免疫抑制剂或 / 和生物制剂, 提高黏膜愈合率<sup>[2]</sup>, 然而这些药物的不良反应发生率高, 患者有时达不到应用条件, 此时先用 5-氨基水杨酸等待条件符合再加免疫抑制剂或 / 和生物制剂; 5-氨基水杨酸虽然疗效不确定, 但副作用小, 患者在诊断时对疾病尚无清醒认识, 更倾向于选择副作用小的药物。此时加速的“升阶梯”治疗方案更适合, 即短时间使用 5-氨基水杨酸, 让患者体会到必须使用更有效的药物才能控制疾病活动性。虽然 5-氨基水杨酸是两组患者最为常用的药物, 但 2010 ~ 2014 年使用率下降, 伴随免疫抑制剂和生物制剂使用率升高, 提示对于免疫抑制剂和生物制剂使用应给予重视。

随机双盲对照临床试验结果显示硫唑嘌呤对激素依赖或激素难治性 CD 的维持缓解有效<sup>[8]</sup>; 在“升阶梯”方案中, 硫唑嘌呤可用于激素不能控制的中重度 CD。较高的有效性使得硫唑嘌呤成为使用最多的免疫抑制剂。但因不良反应的高发生率<sup>[5]</sup>, 硫唑嘌呤的实际应用会受到多种条件限制, 如必须控制各种细菌或病毒感染, 缓解肠梗阻, 改善患者营养状况以保持白细胞在正常范围。虽然不是一线治疗但在本院临床消化中心的诊断时应用率还是增多。狭窄患者使用率高, 可能因为发生狭窄并发症提示疾病已非早期, 应及时应用免疫抑制剂或生物制剂阻断疾病进展, 延缓手术时间; 且肠梗阻是英夫利昔的禁忌证, 因此激素诱导缓解后的肠梗阻患者使用硫唑嘌呤维持缓解是更为安全的选择; 硫唑嘌呤较英夫利昔价格优势明显, 大部分家庭能够负担而易于接受。硫唑嘌呤在 > 16 ~ 40 岁患者中使用率高, 而 >40 岁患者使用率低, 这与年长患者较年轻患者病情进展慢符合。但 16 岁以下患儿使用率低, 可能由于本科室是成人消化疾病中心, 儿童患者数量太少, 不能正确反应药物的应用情况; 也可能考虑到患儿病情进展快, 脓肿形成和穿透行为在 ≤ 16 岁患者中更为常见<sup>[9-11]</sup>, 且早期使用英夫利昔可降低穿透和后期手术的可能性, 因此更多家长选用生物制剂, 使得 16 岁以下患儿硫唑嘌呤使用率低而英夫利昔使用率高。结肠累及者硫唑嘌呤使用

率也高, 研究发现 55% 的患者在诊断前外院结肠镜检查已发现病灶并已用过 5-氨基水杨酸, 因疗效不满意来本院消化中心, 因此诊断时按照升阶梯方案改用硫唑嘌呤。

英夫利昔治疗 CD 安全而高效, 对于诱导缓解和维持缓解都有效, ZHOU 等的研究表明, 84.1% 的中国患者获益于英夫利昔<sup>[12]</sup>, 其复发率根据随访时间从 3.0% ~ 46.2% 不等。本研究中, 合并肛周病变者诊断时英夫利昔使用率高, 这可以用 2010 ~ 2014 年合并肛周病变的患者显著增加解释。同时, 非狭窄非穿透行为者英夫利昔的使用率也高, 本研究进一步对疾病行为和肛周病变进行相关性分析, 发现非狭窄非穿透行为者合并肛周疾病率较狭窄和穿透行为者高。诊断时年龄 <40 岁、合并肛周疾病、第一次需要激素才能缓解疾病活动性 3 个因素预示 5 年致残性<sup>[13]</sup>, 因此这部分接受“降阶梯”方案的患者, 有望长期获益。

本研究的不足之处在于: ①回顾性研究, 只纳入住院患者, 可能较门诊患者存在更高的并发症发病率, 选择偏倚不能排除; ② 2005 ~ 2009 年的患者样本量小, 且均来源于单中心(其他医疗中心使用的和治疗方法可能不同); ③历时 10 年, 参与诊断和治疗的医生不同。

总之, 10 年中的后 5 年(2010 ~ 2014 年)较前 5 年(2005 ~ 2009 年)诊断时腹部手术率和 5-氨基水杨酸制剂的使用率降低, 免疫抑制剂和生物制剂的使用率增加。诊断时无并发症的患者多采用经典的“升阶梯”方案, 应用英夫利昔的“降阶梯”方案选择的是 ≤ 16 岁合并肛周疾病的非狭窄非穿透患者; 已发生并发症的患者手术率降低, 更多狭窄患者使用免疫抑制剂控制疾病活动性; 如果患者条件不允许, 可换用加速的“升阶梯”方案。针对不同病情药物控制疾病活动的“升阶梯”“降阶梯”和加速的“升阶梯”同时应用, 最大可能地惠及不同患者。本结果提示在基层医院发现病灶就应建议患者至临床消化中心进一步全面评估, 从而制订合理方案; 提高诊断时非狭窄非穿透期患者数量, 使更多患者在疾病早期就能得到干预从而延缓或阻断疾病进展需要基层医院医生参与。

#### 参 考 文 献:

- [1] RAMADAS A V, GUNESH S, THOMAS G A, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates[J]. Gut, 2010, 59(9): 1200-1206.
- [2] QIU Y, CHEN B L, MAO R, et al. Early thiopurines versus

- conventional step-care therapy for modifying the disease course of early crohn's disease: a tertiary referral center cohort study[J]. *Medicine*, 2015, 94(31): 1148.
- [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(2012年·广州)[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(12): 763-781.
- [4] CHOW D K, LEONG R W, LAI L H, et al. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010, 14(4): 536-541.
- [5] van ASSCHE G, DIGNASS A, PANES J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis[J]. *Journal of Crohns & Colitis*, 2010, 4: 7-27.
- [6] BERNSTEIN C N, FRIED M, KRABSHUIS J H, et al. World gastroenterology organization practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010, 16(1): 112-124.
- [7] LICHTENSTEIN G R, LOFTUS E V, ISAACS K L, et al. ACG clinical guideline: management of crohn's disease in adults[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2018, 113(4): 481.
- [8] THIA K T, LI M, LING K L, et al. Azathioprine is effective in corticosteroid-dependent Asian inflammatory bowel disease patients[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 809-815.
- [9] ARGENTY S, STIFTA, MITTLBÖCK M, et al. Advanced age impacts surgical characteristics and postoperative course in patients with Crohn's disease[J]. *International Journal of Surgery*, 2016, 33: 182-186.
- [10] KUGATHASAN S, DENSON L A, WALTERS T D, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study[J]. *The Lancet*, 2017, 389(10080): 1710-1718.
- [11] SOLBERG I C, VATN M H, HØIE O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007, 5(12): 1430-1438.
- [12] ZHOU Y, HE H, WANG P, et al. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: efficacy and safety in a Chinese single-center retrospective study[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2015, 27(11): 1270-1275.
- [13] DORN S D. Predictors of Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(1): 334-335.

(张西倩 编辑)