

世界胃肠病学组织全球指南

炎症性肠病

2015年8月更新



罗靛译 戴宁审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院

评阅组

Charles Bernstein	加拿大（主席）
Abraham Eliakim	以色列
Suliman Fedail	苏丹
Michael Fried	瑞士
Richard Geary	新西兰
Khean-Lee Goh	马来西亚
Saeed Hamid	巴基斯坦
Aamir Ghafor Khan	巴基斯坦
Igor Khalif	俄罗斯
Siew C. Ng	中国，香港
Qin Ouyang	中国
Jean-Francois Rey	法国
Ajit Sood	印度
Flavio Steinwurz	巴西
Gillian Watermeyer	南非
Anton LeMair	荷兰

内容

1	介绍	3
1.1	全球发病率/患病率和东西方差异	3
1.2	IBD 的表现特征—东西方差异	4
2	临床特征	5
2.1	症状	5
2.2	并发症	6
3	IBD 的诊断	7
3.1	患者病史	7
3.2	体格检查	7
3.3	实验室检查	8
3.4	影像和内镜	10
3.5	儿科患者的诊断	12
4	IBD 诊断的分级管理	12
4.1	分级管理 1—基于可获得的资源选择诊断方法	12
5	评估	14
5.1	诊断标准	14
5.2	鉴别诊断	15
6	IBD 的处理	17
6.1	介绍	17
6.2	药物在 IBD 治疗中的应用	18
6.3	手术治疗	24
6.4	其他治疗选择	25
7	IBD 处理的分级管理	26
7.1	分级管理 2—UC 的处理	26
7.2	分级管理 3—CD 的处理	27
7.3	分级管理 4—肛周瘘管	28
8	参考文献	29

表格

表格 1	炎症性肠病最高年发病率和已报道的患病率	3
表格 2	世界卫生组织克罗恩病诊断标准	14
表格 3	溃疡性结肠炎与克罗恩病鉴别要点	14
表格 4	溃疡性结肠炎和克罗恩病的主要鉴别诊断	15
表格 5	鉴别结核与克罗恩病	15
表格 6	疾病状态和药物治疗总结	23

1 介绍

炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）是一组特发性的慢性炎症性肠道疾病。它所涵盖的两个主要疾病是克罗恩病（Crohn's disease, CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC），两者的临床及病理特征存在重叠性和异质性。

对 IBD 发病机制的了解尚不完全。遗传和环境因素，例如肠道菌群的变化和肠道通透性的增加在肠道免疫失调中发挥了作用，导致了胃肠道的损伤。

1.1 全球发病率/患病率和东西方差异

- 2012 年发表的一篇系统回顾[1]纳入了 167 项欧洲基于人群的研究（1930–2008）、52 项亚洲和中东的研究（1950–2008）和 27 项北美的研究（1920–2004），显示了以下发病率和患病率数据。在时间趋势分析中，75%的CD研究和 60%的UC研究表明发病率在显著上升（ $P < 0.05$ ）。该研究并未纳入南美洲的数据。CD在南美洲的发病率达到平均 1-3/100,000 人，在发达的巴西城市地区上升到 3-4/100,000 人[2]。尽管来自发展中国家的流行病学数据较少，IBD的发病率和患病率在全球各个地区随着时间增加，表明它已成为了全球性的疾病。
- 一项近期来自亚洲的基于人群的比较性研究显示，IBD[3]的发病率在全亚洲各地均不同，跨度从 0.54 /100,000 人到 3.44/100,000 人。
- 在 2004 年，澳洲年龄标准化（WHO世界标准人群）的IBD、CD和UC 的发病率分别为 25.2、16.5 和 7.6/100,000/年[4]。在澳洲 2010 年一项基于人群的IBD研究中[5]，年发病率是文献报道的最高值，达 23.5–36.7/100,000/年。
- 2009 年的一篇论文显示，在日本 UC 的患病率为 64/100,000，而 CD 的患病率为 21/100,000。

表格 1 炎症性肠病最高年发病率和已报道的患病率

	最高年发病率 (每 100,000 人年)		最高已报道的患病率 (每 100,000 人)	
	UC	CD	UC	CD
欧洲	24.3	12.7	505	322
亚洲/中东	6.3	5.0	114	29
北美洲	19.2	20.2	249	319
澳洲	11.2	17.4	145	155

CD 的患病率城市高于乡村，在社会经济高阶层中患病率也更高。大部分研究显示，当发病率初始上升时，往往源于社会经济高阶层，但随着时间推移疾病变得普遍存在。

如果个体在青春期前移民至发达国家，他原本属于低发病率人群，转而表现出更高的发病率。尤其在移民至发达国家的家庭生育的第一代人，IBD 的发病率更高。

- 关于发达国家和发展中国家发病率差异的一种假说是“卫生假说”，它提出在儿童时期较少暴露于感染和不卫生环境的个体丧失了潜在的“有益”或促进调节性T淋巴细胞发育的微生物，或者他们因为没有接触有害微生物而未生成一个足够完善的免疫系统[7,8]。这些个体与较高的慢性免疫系统疾病（包括IBD）的发病率相关。
- 在发展中国家 IBD 发生的假说包括饮食变为西方饮食和生活方式（包括西方化的用药和疫苗接种），及早年生活中这些变化的重要性。
- 在发达国家，UC首先出现，CD紧随其后。在过去的20年中，CD总体发病率超过了UC。在出现IBD的发展中国家，UC通常比CD更常见。比如在印度，有报道UC/CD的比率为8:1（过去是10:1）。当疾病流行一段时间后CD的发病率上升，例如见于中国香港UC/CD的比值从8:1降至1:1[9]。
- CD发病高峰年龄是20-30岁，随着年龄的增长发病率下降。UC的发病率在20岁到70岁之间比较稳定。
- 在亚洲（尤其在东亚），IBD的发病率和患病率呈持续增长的趋势。尽管这种情况多发生于发展中国家，而日本作为一个社会经济发达的国家，也可以看到这种趋势。
- 尽管总体上CD的患者女性多于男性，在过去十年中，儿童CD的发病率男性高于女性；随着时间的推移，我们可能看到发病率在性别中的平均化分布。已有来自东亚的研究报道，CD患者男性更多。UC患者性别比例已平均分布。

1.2 IBD的表现特征—东西方差异

从北美洲、南美洲、欧洲、澳洲到新西兰，尽管地域相隔，CD和UC的表现十分相像：CD与UC特征不同，CD累及结肠以近侧，可有会阴病变、瘘管和组织学上肉芽肿，且全层累及而非局限于粘膜层。在CD中，肉芽肿在半数以上病人中可被证实，瘘管在25%患者中存在。

但是，东西方之间疾病仍然存在差异。在东亚，CD在男性患者中发病率更高，回结肠型CD比例更高，家族聚集性更少，手术率低以及更少的肠道外表现。与UC相关的原发性硬化性胆管炎（PSC）更少见。总体上，亚洲患者需要手术的比例较低，约在5-8%。然而，在亚洲，高比率的病例在诊断时即有穿透性病变和肛周病变，提示复杂的疾病行为在东亚并非不常见[3,10-12]。

在巴基斯坦，UC和CD的肠外病变比西方报道要少得多（在西方，如包括关节痛，25%的患者有肠外表现）。在巴基斯坦，极少患者有肛周病变或瘘管。在印度，CD出现症状的年龄较西方晚十年，结肠的累及更常见，且瘘管形成似乎更少见些。

结核在发展中国家是一个鉴别诊断的重要问题。

含IBD易感基因的众多基因位点被发现。几乎所有这些位点的绝对风险并不高，但它们的发现对于研发诊断标志物和将来的治疗靶点至关重要。已知会改变CD或UC易感性的基因突变在全球不同国家地区分布不同，尤其在有种族差异的地方[13]。NOD2突变在亚洲的任何研究中均未报道出现[14]，而肿瘤坏死因子超家族15（TNFSF15）基因的基因多态性在东亚被发现与CD的易感相关[15]。

2 临床特征

2.1 症状

IBD 是一种慢性、反复发作的疾病。症状在发作时可从轻度到重度，在缓解期可能消失或减轻。总体而言，症状取决于累及肠道的节段。

与胃肠道炎症损伤相关的症状

- 腹泻：
 - 大便可能有粘液或血
 - 夜间腹泻
 - 排便失禁
- 便秘：
 - 可以是局限于直肠的 UC（直肠炎）的主要症状
 - 顽固性便秘和肛门排气停止见于肠梗阻的病例
- 伴随排便的疼痛或直肠出血
- 排便紧迫感
- 里急后重
- 腹部痉挛和疼痛：
 - CD 患者常位于右下腹或脐周，中重度 UC 患者位于左下腹
- 可能发生恶心和呕吐，但在 CD 中比 UC 更常见

在一些病例中与UC和CD相关的全身症状

- 发热
- 纳差
- 体重减轻
- 疲劳
- 夜间盗汗
- 生长迟缓
- 原发闭经

肠道外表现

肠道外表现包括肌肉骨骼疾病（外周性或轴性关节炎），皮肤表现（结节性红斑、坏疽性脓皮病），眼部表现（虹膜炎、巩膜外层炎、葡萄膜炎）和肝胆表现（原发性硬化性胆管炎）。

2.2 并发症

肠道并发症

- 近端胃肠道受累是一种并发症，或者说是疾病的不同表现。这在儿童或部分种族（非裔美国人、埃塞俄比亚人）的成人中更多出现；但在儿童中我们常规进行早期胃镜评估以更普遍筛查近端胃肠道受累，而成人却非如此 [16]。
- 出血：大量出血源于 UC 的溃疡。CD 中出血较少见。CD 患者大出血源于回肠溃疡的比结肠炎常见。
 - 5-10% 的 CD 患者在胃或十二指肠中有溃疡。
- 肠穿孔是 CD 一个的令人担忧的并发症，也可同时发生于 CD（如果结肠受累）和继发于 UC 的中毒性巨结肠。
- CD 的腹腔内脓肿。
- 狭窄和梗阻（肠道狭窄可能源于急性炎症和水肿，或源于慢性纤维化）：
 - CD 中的狭窄通常是炎症性的：
 - 炎性狭窄可经药物治疗缓解。
 - 瘢痕（固定的或纤维化的）狭窄可能需要内镜或手术介入来缓解梗阻。
 - UC 中的结肠狭窄常被认为是恶性的，除非病理证实非恶性。
- 瘻管和肛周病变：
 - 这些是 CD 的特征。
 - 对积极的药物治疗无应答或者发生脓肿的病例需要手术介入。有时，应用药物治疗的过程中需同时追加手术治疗，尤其在复杂性瘻管患者中。
 - 复发的风险高。
 - 泌尿道瘻或阴道瘻管并不少见，可以导致气尿、粪尿或阴道排气。这可能造成尿路感染或生殖系统炎症。
- 中毒性巨结肠：
 - 相对少见的、威胁生命的结肠炎并发症（以腹部平片上结肠扩张为特征），需要积极的药物治疗，且如果 24 小时内对治疗无应答，需要急诊手术介入（UC 比 CD 更常见）。
- 恶性肿瘤：
 - 在确诊后 8 年且疾病活动性未控制的 UC 患者中，结肠癌的风险显著增加；如果 CD 患者有明显的结肠累及，也存在类似的风险。结肠癌风险的增加与病程、早年发病以及散发性结肠癌家族史有关。UC 的结直肠癌的总体发生率在近期研究中减少 [17]，可能源于近年来抗炎药物（化学预防）的更好应用及更优化的肿瘤监测 [18,19]。
 - UC 伴原发性硬化性胆管炎（PSC）与胆管癌和结直肠癌的风险增加相关。PSC 在 CD 中也增加，虽然在 UC 中更常见。
 - 在小肠 CD 患者中，小肠腺癌的风险增加，但是罕见。

肠外并发症

- 肠外并发症需区别于肠外表现；肠外并发症与疾病或IBD药物相关，例如，药物相关关节病（类固醇、生物制剂），眼部并发症（类固醇诱发的青光眼或白内障），肝胆并发症（胆道结石、脂肪肝），肾脏并发症（药物引发的小管间质性肾炎），贫血（铁或维生素B₁₂缺乏，或硫唑嘌呤诱发的血细胞减少症），骨并发症（骨质疏松和骨折），静脉血栓栓塞性疾病和情绪和焦虑障碍。
- IBD 患者中 25%存在肠外并发症，虽然 15-20%有关节痛，而其余患者仅有其他器官系统的炎症性疾病。一些并发症的发生早于 IBD 的诊断，而且一些并发症的病程可能独立于 IBD（即使在 UC 中行结肠切除术也无法影响强直性脊柱炎或原发性硬化性胆管炎的病程，虽然很多患者关节痛的活动与肠病的活动平行）。

3 IBD的诊断

IBD 的诊断要求完整的体格检查和病史回顾。多种检查，包括血化验、粪便化验、内镜、活检和影像学检查帮助排除其他病因，并确定诊断。

3.1 患者病史

- 询问症状—腹泻（血、粘液）、腹痛、呕吐、体重减轻、肠外表现、瘻管、肛周病变（在 CD 中）、发热。
- 询问在过去任何时间是否发生过任何这些症状（既往可能有未诊断的疾病发作，这种情况并不少见）。
- 目前症状的持续时间，夜间醒来，耽误工作或日常的社会活动。
- 询问可能的肠外表现—包括但不限于局限于关节炎、炎症性眼病、皮肤疾病、骨质疏松和骨折、静脉血栓栓塞性疾病。
- 评估是否存在情感障碍，或在IBD前有压力状况的影响。
- 近期和过去的医疗问题—肠道感染。
- 结核病史和已知的结核接触史。
- 旅行史。
- 用药史—抗生素和非甾体类抗炎药（NSAIDs）及其他如治疗痤疮的类固醇。
- 家族史（IBD、乳糜泻、结直肠癌、结核）。
- 吸烟。

3.2 体格检查

- *一般情况：*
 - 整体健康情况
 - 面色苍白
 - 恶病质
 - 杵状指
 - 营养状态
 - 脉搏和血压

- 体温
- 体重和身高
- *腹部体检:*
 - 肿块
 - 膨隆
 - 压痛、反跳痛、肌卫
 - 肠鸣音改变（梗阻）
 - 肝肿大
 - 手术疤痕
- *肛周:*
 - 皮赘
 - 肛裂
 - 瘻管
 - 脓肿
 - 肛门指检（评估肛管狭窄、直肠肿块）
- *肠外检查—口、眼、皮肤和关节:*
 - 阿弗他溃疡
 - 关节病
 - 葡萄膜炎、巩膜外层炎
 - 结节性红斑
 - 坏疽性脓皮病
 - Sweet's 综合征（急性嗜中性粒细胞性皮肤病）
 - 原发性硬化性胆管炎（慢性肝脏疾病的表现）
 - 代谢性骨病

3.3 实验室检查

粪便化验

- 常规行粪便检测和培养以排除细菌、病毒或寄生虫引起的腹泻。
- 检测艰难梭状芽孢杆菌（即使在之前未使用抗生素时也应该考虑），应在粪便排出后 2 小时内进行。
- 如果患者无便中带血病史，检查粪便隐血或白细胞可增强下消化道内镜检查的指征。而在下消化道内镜检查极易获得的地方，这些检查很少需要做。
- 乳铁蛋白， α_1 -抗胰蛋白酶。这些检测主要目的在于排除肠道炎症，而非用来作为阳性诊断试验。这些在发展中国家可能不能检测，但它们可以应用酶联免疫吸附测定（ELISA）相对便宜和方便地开展。
- 钙卫蛋白—一项简单、可靠、可获取的评估IBD疾病活动性的检测，可能在UC中应用优于CD。快速粪便钙卫蛋白检测在发展中国家是非常有帮助的[20]。如可获得，家庭自测试纸可作为有效的随访常规工具。

血化验

- 全血细胞计数（CBC）。

- 血沉、C 反应蛋白和血清类粘蛋白；指标水平与炎症和疾病的活动并非完全相关。
- 电解质和白蛋白、铁蛋白（可能提示吸收或丢失问题）、钙、镁、维生素 B₁₂。
- 血清铁蛋白在活动的 IBD 中可以升高，但在严重缺铁的情况下可能在正常范围内。也可以检测转铁蛋白饱和度用于评估贫血。可溶性转铁蛋白受体（sTFR）检测也是铁储存检测的好方法，虽然它价格昂贵（而且也包含了一个急性时相蛋白），且通常不易获得。
- 血清维生素 B₁₂ 下降，可提示吸收不良。
- 肝酶和肝功能检查—国际标准比值（INR）、胆红素、白蛋白。
- 人免疫缺陷病毒（HIV）—其他机会感染检测，乙肝病毒（HBV）、丙肝病毒（HCV）、水痘-带状疱疹病毒（VZV）、免疫球蛋白（IgG）[21]。
- 对未分型的 IBD 病例，检测核周型抗中性粒细胞胞质抗体（p-ANCA）和抗酿酒酵母菌抗体（ASCA）。
 - p-ANCA 抗体阳性和 ASCA 检查阴性提示 UC。
 - p-ANCA 抗体阴性和 ASCA 检查阳性提示 CD。
 - 这些检查作为筛选试验是不必要的，特别是如果准备进行内镜或影像学检查以做出更明确的诊断时。p-ANCA 可在克罗恩病的结肠炎中呈阳性，因此其无法在其他方法诊断的未分型结肠炎中鉴别 CD 和 UC。ASCA 对 CD 更特异。这些检测在细微异常发现不足以确诊 IBD 时有附加价值。在考虑是否应用高级内镜技术如胶囊内镜或双气囊小肠镜时也有帮助，若 ASCA 检测阳性则可提供更强的依据来进行小肠检查。
 - ASCA 不是各地均可获得或可负担的检测。在结核是重要鉴别诊断的国家，ASCA 对于鉴别小肠 CD 和小肠 TB 并没有帮助。然而，如果 ASCA 和干扰素- γ 释放检测均可获得，ASCA 检测阳性而干扰素- γ 释放试验阴性则诊断 CD 的特异性高。
 - 还有一些其他的抗体测试，大部分检测微生物抗原，这些抗原可独立地或联合地，抑或通过一系列抗体的 ELISA 结果的总和分值来增加诊断 CD 可能性。这些检测是昂贵的且并非广泛可获取的。这些抗体的阳性，以及 ASCA 阳性，可增加未分型 IBD 病例诊断为 CD 的可能性。
- 应该进行乳糜泻抗体检查，除非临床表现为明显的非乳糜泻特征，如瘰管、肛周疾病和便中带血。
- 在开始硫唑嘌呤治疗前，推荐检测硫唑嘌呤甲基转移酶（TPMT）水平。在白种人中，TPMT 等位基因均突变而导致 TPMT 水平不足的比例约在 0.3%。在其他种族中，很低或不可测出的 TPMT 水平的比例尚未知。
- 血清硫唑嘌呤代谢物水平和体循环中生物制剂水平（至今大多仅限于 TNF 抗体），以及体循环水平的生物制剂的抗体，可以帮助指导药物剂量和监测药物依从性。

在高预测概率的地区排除肠结核

- 结核菌素纯蛋白衍生物（PPD）皮试（在一些国家，如巴西，超过 10mm 时被认为 PPD 阳性；在美国，超过 5mm 时被认为 PPD 阳性）。
- 血清 PPD 抗体检测。

- 干扰素- γ 检查（QuantiFERON-TB、T-SPOT、TB 试验）。干扰素- γ 释放试验（IGRA）对结核的诊断具有高特异性。它在亚洲人群中对于鉴别胃肠道结核（GITB）和CD可能也有帮助[22]。
- 所有这些试验均可受合并存在的免疫抑制的负面影响[23]。
- 简单的临床参数（如发热，直肠出血，腹泻和症状持续时间）可最准确的鉴别CD和GITB[24]。当资源有限时，这也可能有帮助。
- 联合应用内镜评估、简单的影像学 and 实验室检查（ASCA、IGRA）是鉴别CD和肠道TB的有效诊断工具[25]。

组织病理学

在内镜检查时常规取活检。对于内镜医生来讲，重要的是明确所取的每一块活检标本需要病理科医生回答哪些特定的问题。获取病理活检标本的一些重要原因如下：

- 评估隐窝结构的扭曲，隐窝变短，隐窝间距增加，基底浆细胞增多。这些是慢性结肠炎的特征，且在急性感染性结肠炎中则不典型。
- 评估非干酪性肉芽肿，它的存在提示 CD。大的或坏死性/干酪性肉芽肿则提示医生诊断结核，尤其是在结核流行区域。
- 明确内镜表现正常区域的组织学改变可以完整评估疾病范围。
- 在接受免疫抑制剂和长期激素治疗的患者中，可进行巨细胞病毒（CMV）组织活检中的检测—同时检测 RNA 和结肠标本组织学。血清学检测（CMV IgM）可作为有效的检测辅助手段。
- 如常规活检来监测癌前病变或肿物活检，则需寻找是否存在异型增生。
- 在内镜下表现正常的结肠中排查淋巴细胞性结肠炎或胶原性结肠炎。这些诊断可与小肠 CD 合并存在，在腹泻患者中须排查。

3.4 影像和内镜检查

- **腹部平片：**
 - 可以确定是否存在结肠炎，在某些病例中可以确定范围。
 - 用于怀疑肠梗阻或穿孔时。
 - 排除中毒性巨结肠。
- **钡灌肠双重造影或小肠钡剂造影：**
 - 在严重病例中不常规推荐。
 - 对于识别来源于或桥接至结肠的瘘管有效。
 - 小肠钡剂造影仍被普遍用于评估直至远端小肠的胃肠道。
 - 在术前可提供解剖路径。
- **乙状结肠镜、结肠镜：**
 - 检查溃疡、炎症、出血和狭窄。
 - 结肠和末端回肠多点活检。
 - 在严重或爆发性病例中结肠镜检查范围可能有限，因为穿孔的风险增加。
 - 在对常规治疗无应答时，这些检查可用于评估 CMV 感染（如果患者正在接受长期免疫抑制药物治疗）或艰难梭状芽孢杆菌感染（如果粪便检查不确定）。
 - 在患 UC 或 CD 结肠炎 8 年后有结肠镜筛查监测异型增生的指征。

有关如何监测或治疗IBD异型增生可参考由美国胃肠内镜协会发表的新共识意见的推荐[26]。新指南推荐色素内镜作为首选的监测模式，基于它的诊断率比随机活检的方法更高。然而，色素内镜（用染料喷洒）是否较高分辨白光内镜更佳仍存在争议。高分辨白光内镜在识别隆起或不规则病变上有明确的突破。在近期的随机对照研究中，长期UC的患者应用高分辨色素内镜较高分辨白光内镜异型增生的检出率显著提高[27]，尽管另一项研究报道色素内镜和高分辨白光内镜无显著差异[28]。

- **上消化道内镜：**
 - 在有上消化道症状（恶心、呕吐、上腹痛）的病例中。上消化道累及在儿童 CD 中更为常见，故在儿童中更常规开展。
- **胶囊内镜：**
 - 在怀疑 CD 但初始检查阴性的患者中有帮助。
 - 可评估完整小肠，因此提高IBD的诊断和鉴别诊断[29]—发现的病变须作鉴别诊断。
 - 在已知 CD 病例中也有作用—评估疾病分布范围和对治疗的作用（粘膜愈合）。
 - 它在 UC 中的作用目前仍有争议。
 - 对有狭窄或对不确定是否有狭窄的 CD 病人，可首先应用探路胶囊来确认是否存在使得真正胶囊内镜不能通过的功能性结构改变。
 - 在贫困国家难以获得且负担不起费用。
- **双气囊、单气囊和螺旋小肠镜：**
 - 当其他检查方式阴性且强烈怀疑小肠病变的情况下，或需活检时，用它们来评估小肠疾病；同样，如传统内镜不能到达时，用它们来获取标本以排除结核。
 - 用来治疗 CD 患者小肠狭窄或评估隐源性出血。
 - 在贫困国家难以获得。
- **其他内镜进展：**
 - 较白光内镜，放大和色素内镜有更精确地发现和描述异型增生和评估粘膜疾病的严重程度的潜力[29]。
 - 尽管它花费时间且在一些国家可获得性有限，亚甲蓝染色相对便宜[30]。色素内镜是否真正优于目前的高分辨白光内镜技术仍有待证实。
- **磁共振胰胆管成像（MRCP）：**
 - 如有胆汁淤积的证据，或怀疑 PSC。
- **断层影像检查：**
 - 计算机断层扫描（CT）、B 超、核磁共振（MRI；包括 CT 小肠造影和 MRI 小肠造影）。
 - 有助于确认疾病的范围和严重性，以及在 CD 中评估穿孔并发症。更倾向于使用 B 超和 MRI，因为通常患者较年轻，可能需要反复地进行影像学检查。
 - 超声在诊断CD中诊断准确性水平高，尤其在小肠和肛周病变的CD，其费用相对较低且无放射暴露[31]。它需要有经验的操作者。

- MRI对于诊断小肠CD敏感性和特异性水平均高，可能是内镜的可替代选择[32]。它在评估肛周疾病中也有作用。它在儿科病人或年轻人中的应用增多，因为它无放射暴露故可安全地重复检查。
- 已在有专业技术的机构替代了钡餐灌肠[33]。
- 盆腔 MRI被认为是评估 CD 会阴瘘管的金标准。超声内镜（EUS）如有专业技术可被采用，但它的准确性因有限的视图而受限。
- 双能量X光吸收计量仪（DEXA）：
 - 在一些病例中测量骨密度。
- 胸片：
 - 用来排除肺结核，也用于穿孔病例中寻找膈下游离气体。

注意：减少诊断性医疗放射暴露是很重要的，因为放射有导致癌变的潜在风险。

3.5 儿科患者的诊断

欧洲儿童胃肠病肝病和营养学协会（ESPGHAN）出版了儿童和青少年IBD诊断的修订版Porto标准[34]。修订版标准基于原Porto标准和儿童IBD巴黎分类，并结合血清和粪便生物标记的最新数据。标准推荐在所有怀疑IBD的儿童病例中进行上消化道内镜和回结肠镜检查，并应用磁共振小肠造影或无线胶囊内镜评估小肠。影像学检查在内镜和组织学诊断的典型UC病例中是不必要的。

4 IBD诊断的分级管理

4.1 分级管理 1 —基于可获得的资源选择诊断方法

资源有限地区

1. 体格检查。
2. 粪便检查感染、粪便白细胞。
3. CBC、血清白蛋白。
4. 在高危人群中 HIV 和 TB 检查—和其他机会感染筛查，HBV、HCV、胸片（CXR）。
5. 全结肠镜检查 and 回肠镜检查，如可行组织学分析则取活检。
6. 如内镜不可获得，但可做钡剂检查，那么同时做小肠钡剂造影和钡剂灌肠检查。

中等资源可获取地区

1. 体格检查。
2. 粪便检查感染。

3. 粪便检查大便白细胞、粪钙卫蛋白（如内镜可获取则非必须，但可帮助选择进一步的检查，包括内镜）。
4. CBC、血清白蛋白、血清铁蛋白和 CRP。
5. 在高危人群中 HIV 和 TB 检查—在已知 IBD 病例需接种疫苗治疗前行血清学 HAV、HBV 检查。机会感染筛查，HBV、HCV、VZV IgG、胸片（CXR）。
6. 如可获取，行结肠镜检查 and 回肠镜检查。
7. 腹部超声扫描。
8. 腹部 CT 检查。

广泛的资源可获取地区

1. 体格检查。
2. 粪便检查感染。
3. CBC、血清白蛋白、血清铁蛋白和 CRP。
4. 在高危人群中 HIV 和 TB 检查—如需要，在已知 IBD 病例需接种疫苗治疗前行血清学 HAV、HBV 检查。机会感染筛查，HBV、HCV、VZV IgG、胸片（CXR）。
5. 结肠镜检查 and 回肠镜检查。
6. 腹部超声扫描。
7. 因为无放射性，腹部 MRI 优于腹部 CT。
8. 在高 TB 患病率地区，下消化道内镜检查时 TB 聚合酶链反应（PCR）试验和培养是必要的。
9. 如果不确定是否存在小肠病变，可行 MRI 断层影像检查，小肠胶囊内镜或 CT。
10. 如果怀疑结肠瘘管而断层影像学扫描无法明确或结肠镜检不完整，则进行钡灌肠。
11. 在非完整结肠镜检查情况下，可优选 CT 结肠造影检查整个结肠。一些放射科对 CD 患者进行 CT 结肠造影持保留意见。结肠胶囊镜可作为非完全结肠镜检查的另一种替代选择，除非已知或高度怀疑结肠狭窄。
12. 如果克罗恩病的诊断仍然不明确，进行胶囊内镜检查。
13. 如累及中段小肠可行双气囊小肠镜（顺行性或逆行性，取决于怀疑部位）

5 评估

5.1 诊断标准

表格 2 世界卫生组织克罗恩病诊断标准

标准	临床	影像	内镜	活检	切除标本
非连续的或节段性病灶		+	+		+
铺路石样改变或纵行溃疡		+	+		+
透壁炎症	+	+		+	+
非干酪性肉芽肿				+	+
裂隙或瘘管	+	+			+
肛周病变	+				

鉴别UC和CD

表格 3 溃疡性结肠炎与克罗恩病鉴别要点

	典型 UC 特点	典型 CD 特点
临床表现	<ul style="list-style-type: none"> • 经常的少量腹泻伴便急 • 血性腹泻为主 	<ul style="list-style-type: none"> • 腹泻伴腹痛和营养不良 • 腹部肿块 • 肛周病变
内镜和影像检查	<ul style="list-style-type: none"> • 弥漫的浅表结肠炎症 • 累及直肠，但可以是斑片状的 • 浅表糜烂和溃疡 • 自发出血 	<ul style="list-style-type: none"> • 非连续性的透壁非对称性病变 • 主要累及回肠和右半结肠 • 鹅卵石样表现 • 纵行溃疡 • 深裂隙
组织病理学	<ul style="list-style-type: none"> • 粘膜或粘膜下层弥漫炎症 • 隐窝结构扭曲 	<ul style="list-style-type: none"> • 肉芽肿性炎 • 可见裂隙或阿弗他溃疡，通常为透壁炎症
血清标记物	<ul style="list-style-type: none"> • 抗中性粒细胞胞质抗体 	<ul style="list-style-type: none"> • 抗酿酒酵母菌抗体和其他微生物抗原抗体

诊断考虑

- 如果缺乏特征性的临床、影像学、内镜或组织病理学改变，在患者第一次发病后应该随访 3 - 6 月。治疗后 10-12 周可考虑复查肠镜来确认愈合，此时肠 TB 预期愈合而 CD 有望愈合。
- 对鉴别 CD 和肠结核有困难的患者，先按结核治疗然后观察治疗效果。治疗 CD 和 TB 不能同时进行。

- 结肠镜发现弥漫的炎症改变且粪便培养阴性并不足以做出 UC 的诊断。诊断 UC 要求长期的慢性炎症改变（如 6 个月，无其他诊断出现）和组织学慢性炎症征象。
- 对于长期 UC 和 CD 结肠炎的患者应该监测结肠癌。
- 梅奥评分中的乙状结肠镜评估部分和 UC 内镜严重性指数是最具潜力的 UC 内镜疾病活动度的可靠评估 [35] —但这些目前仍大多用于临床试验。

5.2 鉴别诊断

表格 4 溃疡性结肠炎和克罗恩病的主要鉴别诊断

	UC	CD
主要鉴别诊断	<ul style="list-style-type: none"> • 急性自限性结肠炎 (ASLC) • 阿米巴结肠炎 • 血吸虫病 • CD • 结肠癌 • IBS (如果有炎性改变, 则不是 IBS) • 肠结核 • NSAID 肠病 	<ul style="list-style-type: none"> • 肠 TB • 白塞氏病 • UC • NSAID 肠病 • IBS • 乳糜泻
其他鉴别诊断	感染性结肠炎, 缺血性结肠炎, 放射性结肠炎, 过敏性紫癜, 胶原性或淋巴细胞性结肠炎, 白塞氏病, HIV 并发结肠炎	缺血性结肠炎, 显微镜下结肠炎, 放射性结肠炎, 改道性结肠炎, 慢性憩室炎, 药物诱导性肠病 (如, NSAID), 嗜酸粒细胞性肠炎, 肠道淋巴瘤和结肠癌

CD, 克罗恩病; HIV, 人体免疫缺损病毒; IBS, 肠易激综合征; NSAID, 非甾体类抗炎药物; TB, 结核; UC, 溃疡性结肠炎。

IBD和肠道结核

- 在 IBD 诊断之前必须排除肠结核。
- 副结核分枝杆菌和 IBD 之间的因果联系尚未被证实。
- 在高危人群或行政辖区, 如果 TB 不能被排除, 行抗结核试验治疗是合理的, 且激素需暂缓应用。
- 结核症状的顺序: 发热, 腹痛, 腹泻; CD 症状的顺序: 腹痛, 腹泻和发热 (经常无发热)。
- 在结核和 CD 的鉴别诊断中, 结核有连续的病程, 而 CD 的病程是缓解和复发交替。
- 结核患者可能出现腹水和肝脾肿大, 但两者在 CD 中都不常见。

表格 5 鉴别结核与克罗恩病

特征	TB	CD
临床表现	<ul style="list-style-type: none"> 既往 TB 史或现症 TB TB 接触史阳性 较少瘻管、腹部脓肿或肛周累及 异常胸片(非普遍的) 罕见直肠累及 	<ul style="list-style-type: none"> 瘻管 肠壁脓肿 肛门和直肠周围病变 血便 肠穿孔 肠切除后复发
内镜	<ul style="list-style-type: none"> 浅表的，不规则的横行溃疡，无主要的节段性分布 假息肉 盲肠>回肠 ICV 累及（张口状） 	<ul style="list-style-type: none"> 可能与 TB 的表现类似 TB 的特征性表现较肠道 TB 更少见（提示 CD）： <ul style="list-style-type: none"> —纵行溃疡 —卵石样改变 —阿弗他溃疡 —回肠>盲肠 —ICV 可能狭窄或溃疡形成
组织病理学	<ul style="list-style-type: none"> 大的，密集的，融合的肉芽肿 粘膜下肉芽肿 干酪样坏死和粘膜下狭窄 肠壁和肠系膜淋巴结干酪样改变 抗酸杆菌阳性 不成比例的粘膜下炎症 带状上皮样组织细胞覆盖的溃疡 	<ul style="list-style-type: none"> 可能在 50%中发现非干酪样肉芽肿/坏死
特殊检测	<ul style="list-style-type: none"> 使用 TB 特异引物进行 TB DNA 分析 TB 菌培养 结核菌素 PPD 皮试 血清 PPD 抗体检测 IFN-γ 检测 胸部影像检查肺部 TB ASCA 和 p-ANCA 在鉴别两种疾病时无意义 ASCA 可能对鉴别诊断肠 TB 和 CD 有帮助 [22] 	
断层影像学	<ul style="list-style-type: none"> 盲肠>回肠 不对称增厚 腹水 小的盲肠周围淋巴结 肠系膜淋巴结> 1cm 伴钙化和中心密度减弱 脂肪包绕不常见 	<ul style="list-style-type: none"> 回肠>盲肠 对称增厚 脂肪包绕常见 肠系膜淋巴结 3–8 mm 增大的肠系膜血管束—“梳样征”

ASCA, 抗酿酒酵母菌抗体; CD, 克罗恩病; CXR, 胸片; ICV, 回盲瓣; IFN, 干扰素; p-ANCA, 核周型抗中性粒细胞胞质抗体; PPD, 纯蛋白衍生物; TB, 结核。

6 IBD的处理

6.1 介绍

向患者提供关于疾病的解释和个人情况很重要。鼓励患者积极地参与决策。

IBD 处理通常需要长期联合药物治疗以控制疾病。医生应该清楚药物可能的相互作用和副作用。通常，患者会需要手术，这就要求外科医生和内科医生紧密合作来优化患者的治疗。

IBD 处理应基于:

- UC vs. CD (虽然这对早期治疗方面不那么重要)
- 疾病部位和表现型
- 严重性
- 伴随疾病与并发症
- 个体症状反应
- 对药物干预的耐受性
- 患者可获取的诊断和治疗的选择
- 既往病程和持续时间, 在 1 年内复发的次数

治疗的目标是:

- 改善和维持患者良好的一般状况 (从患者的角度, 优化生活质量)
- 治疗急性疾病:
 - 消除症状, 并使副作用和长期的不良反应最小化
 - 减轻肠道炎症, 且如果可能, 修复粘膜
- 维持无需激素的缓解 (减少复发的频率和严重程度以及激素依赖)
- 预防并发症、住院和手术
- 保持良好的营养状态

膳食和生活方式的考虑:

- 有关膳食对 UC/CD 中炎症活动性的影响所知不多, 但是改变膳食可能帮助减轻症状:
 - 在疾病活动增强时, 减少纤维量是合理的。可以维持使用奶制品, 除非无法耐受。
 - 低渣膳食可能减少排便的频率。
 - 在溃疡性直肠炎中 (疾病局限于直肠, 便秘的问题比腹泻更严重), 可有高渣膳食的指征。
 - 有限的数据提示, 减少膳食中可酵解寡糖、双糖、单糖和多元醇 (FODMAP) 可以减轻 IBD 症状[36]。
- 膳食或生活方式的改变可能减轻 CD 的炎症:
 - 流质、预消化配方、或禁食 (NPO 状态) 可能减轻梗阻的症状。全肠内营养可缓解炎症性疾病的症状, 尤其在儿童中; 然而, 它如何影响炎症

尚未知，因为停止肠内营养后疾病复发是常见的，除非采取其他干预措施。它会影响肠道菌群，当肠内营养停止并重新开始普通桌餐饮食时，肠道菌群逆转回基线情况。

- 在顾虑影响生长发育[37]或当免疫抑制剂不合适（如在难以控制的败血症）的CD儿童患者中，可考虑用肠内营养替代传统的激素治疗来诱导缓解。
- 戒烟在病程方面对 CD 患者有益，从整体健康状况的角度对 UC 患者有益（戒烟与 UC 的急性发作有关）。
- 膳食纤维对治疗IBD有潜在的疗效。有限的弱证据提示，卵叶车前子在UC维持缓解和发芽大麦在活动性UC有一定效果[38]。
- 缓解压力和更好的压力管理可能改善症状或提升患者应对疾病的方式。心理健康工作者的帮助可能有用，且必须关注合并的精神疾病。

6.2 药物在IBD治疗中的应用

氨基水杨酸类—抗炎制剂

- 这类包括：
 - 5-氨基水杨酸（5-ASA），美沙拉嗪 mesalazine（美国采用名美沙拉嗪 mesalamine）。
 - 在北美和西欧可以买到的口服制剂：柳氮磺胺吡啶，美沙拉嗪，奥沙拉嗪，巴柳氮（片剂、颗粒或多基质制剂）；直肠给药制剂：美沙拉嗪灌肠剂（液体或泡沫）和栓剂。
- 可用于治疗结肠炎的急性发作和维持缓解。
- 5-ASA 治疗缓解期 UC：
 - 5-ASA 口服或直肠给药。
 - 5-ASA口服和局部联合疗法。在轻中度活动性的UC的诱导缓解中，联合口服及局部 5-ASAs（美沙拉嗪和柳氮磺胺吡啶）优于单用口服 5-ASAs[39]。
 - 直肠 5-ASA 用药比直肠激素效果更佳。
 - 在预防直肠乙状结肠炎患者的静止期UC的复发方面，间歇性局部 5-ASAs优于口服 5-ASA[39]。
- 5-ASA 治疗 CD 数据仍有限：
 - 在轻度的回盲肠或右半结肠的CD患者中，拒绝或不能耐受激素治疗的，或激素有禁忌的，对于首次发作的或 12 月来单次炎症加重的则须考虑 5-ASA治疗[37]。
 - 对中重度CD或急性加重或广泛小肠疾病或穿透性病变或纤维狭窄并发症等不应使用 5-ASA [37]。
- 在 CD 中，柳氮磺胺吡啶和美沙拉嗪被认为主要在累及结肠的疾病中有效。然而，这尚未被专门研究。
- 应用柳氮磺胺吡啶的患者需服用叶酸。
- 足量使用非常重要：活动性疾病 2.0–4.8 g/天，维持缓解 \geq 2 g/天。然而，超过 2g/天的剂量效应证据较弱。

糖皮质激素

- 它通常显著抑制炎症和快速缓解症状[40]。
- 激素可诱导缓解首次发作的或 12 月来单次炎症加重的患者[37]。
- 在维持缓解中没有作用。
- 副作用限制了（长期）使用。
- 推荐同时应用钙剂和维生素 D，并监测血糖和血压。
- 在远端回肠、回盲肠或右半结肠的 CD 患者中，拒绝或不能耐受激素治疗的，或激素有禁忌的，对于首次发作的或 12 月来单次炎症加重的则需考虑使用布地奈德[37]。
- 布地奈德较传统激素相比副作用较少[37]。
- 对于重症 CD 或急性发作不要用布地奈德治疗[37]。
- 给药途径取决于疾病的部位和严重程度：
 - 经静脉（甲强龙、氢化可的松）。
 - 口服（泼尼松、泼尼松龙、布地奈德、地塞米松）。
 - 经直肠（灌肠剂、泡沫制剂、栓剂）。

免疫调节剂—巯嘌呤类药物

- 巯嘌呤类药物在诱导 CD 或 UC 缓解上不比安慰剂更有效[41]；它们对激素诱导缓解后的维持缓解有效[41]。
- 在巯嘌呤甲基转移酶（TPMT）缺乏的 CD 或 UC 患者中不要使用硫唑嘌呤或巯基嘌呤。如 TPMT 活性低于正常则选用较低剂量[37,42]。
- 如果不能检测 TPMT，则巯嘌呤的剂量应从 50mg 加量到足量，同时监测血细胞计数。亚洲人似乎仅需较低巯嘌呤剂量就可达到效果，足剂量常因血细胞减少而受限。
- 在 1 年中出现 2 次及以上炎症加重的或激素不能减量和停药的 CD 患者，为诱导缓解，在传统激素或布地奈德治疗同时需考虑加用硫唑嘌呤或巯基嘌呤[37]。如在诊断时即存在不良结局的预测因子（age < 40，首次发作使用激素，肛周疾病，吸烟，穿孔表型）则也可考虑应用它。
- 巯嘌呤引起严重感染的几率较低[41]，但仍需在老年病人中密切监控[43]。
- 巯嘌呤增加淋巴瘤的风险，尽管增加的幅度有争议[41]。它们的应用还与非黑色素瘤皮肤癌的风险增加相关。
- 巯嘌呤尤其还与巨噬细胞活化综合征（MAS）相关，最可能通过抑制自然杀伤细胞和细胞毒 T 细胞促进病毒复活而造成[44]。
- 即使 TPMT 酶水平正常[43]，服用硫唑嘌呤或巯基嘌呤[37]的患者仍须监控中性粒细胞减少。
- 硫唑嘌呤常在资源匮乏的国家用于 CD 和 UC 的病人，因其价格低廉，可买得到，且似乎安全。病人常不能负担 5-ASA，应用激素，且合并严重并发症，硫唑嘌呤是优于激素的更佳选择。
- 巯嘌呤代谢物检测在许多国家不可获得，但如能测定，可帮助解释治疗无应答的原因。

免疫调节剂—钙调磷酸酶抑制剂

- 环孢素 A（CSA）或他克莫司用在 UC，而他克莫司用于 CD。

- 他克莫司水平须被测定，且波谷的目标值为 10–15 ng/L [45]。
- CSA 的应用局限于急性（激素抵抗型）重症结肠炎。

钙调磷酸酶抑制剂保留用于特殊情况。

- CSA 绝大多数仅限用于急性重症结肠炎患者。
- 他克莫司用于其他久经考验的治疗失败的 UC 或 CD 患者。
- 钙调磷酸酶抑制剂须在 6 个月内中断使用来减少其肾毒性的发生，如考虑用 CSA，需要选择其他可接替的免疫抑制剂有硫唑嘌呤（AZA）、6-巯基嘌呤（6-MP）或甲氨蝶呤（MTX）。
- 应用 CSA 后 12 个月结肠切除术发生率高。
- 静脉应用 CSA 后，当达成临床应答时须转换成口服治疗，同时加上 6-MP、AZA 或 MTX。

免疫调节剂 — 甲氨蝶呤（MTX）在 CD 中的应用

- 在 CD 的诱导缓解[41]和激素诱导缓解后维持缓解[41,46]上，甲氨蝶呤均较安慰剂更有效。
- 如患者不能耐受硫唑嘌呤和巯基嘌呤，或在 TPMT 活性缺乏的患者 1 年内 2 次及以上炎症加重，或激素减量失败的病人，则需考虑在传统激素或布地奈德基础上加用甲氨蝶呤，以诱导缓解 CD[37]。
- 甲氨蝶呤仅在需甲氨蝶呤诱导缓解或硫唑嘌呤和巯基嘌呤不能耐受和禁忌的这部分 CD 患者中用来维持缓解[37]—甲氨蝶呤由于妊娠问题也要在年轻女性中避免使用。
- 如果同时应用抗-TNF 制剂，甲氨蝶呤是一个好选择。在已接受高剂量激素治疗和应用英夫利昔单抗诱导和维持缓解超过 1 年的 CD 患者中，甲氨蝶呤诱导和维持缓解与安慰剂比较没有任何优势[47]。然而，抗-TNF 治疗联合应用甲氨蝶呤可减少抗体形成，且它可以增加抗-TNF 的持续应答。甲氨蝶呤单用或联合用药治疗增加淋巴瘤的风险较硫嘌呤的更小。这个风险被认为是小的[41]。
- 推荐同时应用叶酸。
- 甲氨蝶呤治疗 IBD 中，肝毒性通常是轻微的和在停药后可逆的。患者在甲氨蝶呤起始用药前和用药过程中均需要监控肝毒性[48]。
- 在 UC 患者中应用甲氨蝶呤仍有争议。在近期法国的 METEOR 研究[49]中显示阴性结果，但纳入的是疾病非常不活动的患者群体，且部分结果有提示阳性结局。因此，当鲜少有其他选择时，它也是个可行且便宜的选择。

免疫调节剂：应用

- 可在 IBD 患者中应用来减少或消除激素依赖。
- 当 5-ASAs 和激素无效或仅部分有效时，可在 IBD 患者中选择性应用。
- 当 5-ASAs 无效时可用在 CD 和 UC 中来维持缓解。
- 可用在瘘管的初始治疗。
- 可作为激素治疗后 CD 复发的可选择的治疗。
- 可用在激素依赖的维持缓解治疗或使得激素可撤药。
- 巯嘌呤或甲氨蝶呤均可与生物制剂合用来增加疗效并减少抗体形成的几率。

免疫调节剂—重要说明

- 不要单独应用硫唑嘌呤、巯基嘌呤或甲氨蝶呤来诱导CD或UC的缓解[37]。
- 巯基嘌呤和甲氨蝶呤的作用起效较慢。巯基嘌呤达到血药浓度稳定约需要 3 周，因此剂量可在适当监控下加速。CSA 的起效快 (<1 周)。
- 巯基嘌呤不适合急性发作。CSA 在急性重症 UC 中可有效。
- 在应用 AZA 和 6-MP 前，测量硫嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 水平 (表型) 可帮助指导剂量使用，如果酶水平很低，那么应用这些药物的风险可能太高。在检测不可获得情况下，每 2 周，4 周，其后每 3 个月要查 CBC。在 TPMT 可检测地区，仍需要每 3 月检查一次 CBC。

抗肿瘤坏死因子 (抗-TNF) 制剂

- 在侵袭性表现和肛周病变的 CD 患者中它可作为一线治疗。
- 英夫利昔单抗、阿达木单抗和西妥珠单抗已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗对标准药物治疗应答欠佳的中重度 CD 患者。英夫利昔单抗和阿达木单抗已在加拿大和欧洲获批。
- 英夫利昔单抗和阿达木单抗较安慰剂有更佳的临床应答、更好的缓解和粘膜愈合，且不良反应未增加[41,50]。
- 英夫利昔单抗、阿达木单抗和西妥珠单抗在抗TNF制剂诱导缓解的CD患者中，对维持缓解有效[41]。
- 英夫利昔单抗 (IFX) 用于激素抵抗型重症 UC 的补救治疗。
- 静脉注射 IFX 治疗效果持续约 8 周；规律计划性用药较临时性用药缓解率更高。当应答欠佳时，剂量可由 5 mg/kg 增加至 10 mg/kg，或减短用药间期。其他剂量调整可根据药物浓度水平。阿达木单抗和西妥珠单抗分别每 2 周和每 4 周皮下注射用药。对于阿达木单抗，如应答欠佳，给药可增加至每周用药。
- 在 CD 和 UC 中，联合应用巯基嘌呤的治疗价值在 SONIC 和 SUCCESS 研究中均被证实。联合应用 MTX 的效果未知，虽然在类风湿关节炎患者中已知 MTX 与英夫利昔单抗联用可减少免疫原性。在资源匮乏的单位，规律计划性的维持治疗仍是遥远的梦想，临时性用药是目前唯一的选择 (随之而来的免疫原性问题)；如下述。
- 同时应用免疫调节剂可减少英夫利昔单抗抗体产生的风险和输注反应的风险[51]。它和其他抗-TNF制剂同时使用时也有帮助，但这尚未被正式试验。然而，在年轻男性患者中联合用药 (巯基嘌呤和抗-TNF) 因增加肝脾T细胞淋巴瘤[52]而仍有顾虑。
- 基于效力充分的随机对照研究，英夫利昔单抗是用于瘻管的唯一治疗。阿达木单抗对瘻管也有作用，但这些数据仅限于更大 CD 研究的亚组分析，而非专门设计用来评估瘻管疗效。
- 英夫利昔单抗治疗可减少IBD患者的住院和手术率。这显著减少了疾病相关的费用[53]。
- 抗TNF用药者仅有微小的恶性肿瘤增加风险[54]。
- 淋巴瘤的风险很低，但这仍是一个顾虑。其他癌症可能增加[41]，尤其是非黑色素瘤皮肤癌，可能增加黑色素瘤。

- 应用英夫利昔单抗、阿达木单抗、西妥珠单抗和戈利木单抗治疗IBD较安慰剂可显著增加机会感染的风险[55]。
- 轻微和严重感染的风险令人担忧。抗-TNF制剂较少引起严重感染，但它们和机会感染（包括结核分枝杆菌、组织胞浆菌病、球孢子菌病和利斯特氏菌病）相关[41]。在许多发展中国家结核和乙肝流行区域，潜伏结核杆菌和乙肝病毒复燃的风险增加。
- 当治疗失败或患者对某种抗-TNF制剂不耐受时，另一种抗-TNF制剂可能有效[56]。
- 戈利木单抗在 2013 年被监管批准用于治疗中重度UC。相比于安慰剂没有增加不良反应[50]。
- 英夫利昔单抗、阿达木单抗、西妥珠单抗和戈利木单抗均可在IBD患者中诱导可持续的临床缓解。没有一种制剂被证实优于其他制剂，虽然英夫利昔单抗的数据更为充分，尤其在UC的治疗中[57,58]。
- 在接受英夫利昔单抗治疗的患者中，英夫利昔单抗抗体可导致 2-6 倍的输注反应的风险增加[51,55]。
- 对英夫利昔单抗的治疗药物监控（包括循环血药浓度测量和抗药物抗体的测量）较其他抗-TNF 更易广泛获得。它可以帮助确定继发失效的原因，且可在剂量减量策略中被采用。
- 术前应用抗-TNFs 是否会增加手术风险或术后并发症风险，目前仍有争议。总的来说，这显得并不重要，且术前使用抗-TNFs 不应妨碍必要的手术干预。

粘附分子拮抗剂

- 维多珠单抗（一个 $\alpha 4-\beta 7$ 抗体）已获批治疗 UC 和 CD，且在诱导和维持缓解均有效。它的副作用非常少，且未发现有恶性肿瘤的风险。

抗生素

- 甲硝唑和环丙沙星是 CD 中最常用的抗生素。
- 抗生素用于 CD 并发症的治疗（肛周病变，瘘管，炎性肿块，狭窄情况下细菌过度增长）。
- 尚无足够样本量的随机对照研究证实甲硝唑和/或环丙沙星在会阴瘘管治疗中的疗效，但它们通常是一线疗法。
- 艰难梭状芽孢杆菌相关疾病（CDAD）的风险增加，表现为腹泻性疾病发作的患者应该检测艰难梭状芽孢杆菌和其他粪便病原体。
- 没有数据显示任何抗生素在 UC 中有疗效，但是它们被用于爆发性结肠炎。

益生菌

- 肠道菌群的变化可能导致或加重 IBD。
- 很多患者可能使用益生菌，但没有证据支持它们在UC或CD中有效。VSL#3 是 8 种益生菌的混合制剂，在UC中可诱导缓解和维持缓解[59]，可能与 5-ASA 一样有效。然而，在CD中未证明有这样的获益[60]。
- 有一些研究显示，大肠杆菌 Nissle 1917 的疗效不比低剂量 5-ASA 差，但是在这些研究中治疗的应答率低。两项意大利研究及一项意大利和英国的研究显示，VSL#3 可以减少储袋炎的发作（UC 回肠肛门储袋术后）。

试验性药物（举例）

- UC：抗粘连分子、抗细胞因子治疗、抗激酶治疗、抗炎蛋白。
- CD：抗粘连分子、抗细胞因子和 T 细胞标记物疗法、抗激酶治疗、间充质干细胞。
- 抑制转化生长因子- β (TGF- β) 的反义寡核苷酸/阻断剂。

对症治疗和补充剂

- 非爆发性结肠炎时，可用止泻药比如洛派丁胺（易蒙停）；如果患者既往行回肠切除可用消胆胺。
- 止痛药如对乙酰氨基酚，在对乙酰氨基酚疗效不够时甚至可用可待因。然而，须避免使用麻醉药，因为它和IBD病人死亡率增加相关[61]。
- 对营养不良或在减少口服摄入时期的患者应补充营养。
- 对维生素B₁₂缺乏患者应给予补充。
- 如所在地区在一年中大多数时间内没有阳光照射以及巯嘌呤类药物使用期间应用防晒霜的患者，则应补充维生素 D。
- 使用激素患者常规补充维生素 D 和钙。
- 所有患者常规补充多种维生素。
- 对于慢性缺铁性贫血且不耐受口服补铁的患者，使用肠外铁剂（每周肌内注射或静脉内铁剂补充）。

疾病状态和药物治疗

表格 6 疾病状态和药物治疗总结

	远端 UC	广泛 UC	CD
轻度	直肠或口服 5-ASA 直肠 CS	局部和口服 5-ASA	柳氮磺胺吡啶或其他 5-ASA 用于仅累及结肠疾病 甲硝唑或环丙沙星用于会阴部病变 BUD 用于回肠和/或右半结肠疾病
中度	直肠或口服 5-ASA 直肠 CS	口服 CS 局部和口服 5-ASA AZA 或 6-MP 抗-TNF	口服 CS AZA 或 6-MP MTX 抗-TNF
重度	直肠和口服 5-ASA 口服或静脉注射 CS 直肠 CS	I.v.CS I.v.CSA 或 I.v. 英夫利昔单抗	口服或 i.v.CS 皮下 (s.c.) 或 i.m. MTX I.v. 英夫利昔单抗或 s.c. 阿达木单抗或 s.c. 西妥珠单抗

	远端 UC	广泛 UC	CD
糖皮质激素抵抗或依赖	AZA 或 6-MP 或优选抗-TNF 或联合 AZA/6-MP +抗-TNF	AZA 或 6-MP 或 anti-TNF 或优选联合 AZA/6-MP +抗-TNF 维多珠单抗治疗是中重度疾病的另一替代选择	AZA 或 6-MP 或抗-TNF 或优选联合 AZA/6-MP + 抗-TNF 维多珠单抗治疗是中重度疾病的另一替代选择
缓解期	口服或直肠 5-ASA 口服 AZA 或 6-MP	口服 5-ASA 口服 AZA 或 6-MP	AZA 或 6-MP 或 MTX
肛周			口服抗生素 AZA 或 6-MP i.v. 英夫利昔单抗 S.c.阿达木单抗

5-ASA, 5-氨基水杨酸; 6-MP, 6-巯基嘌呤; AZA, 硫唑嘌呤; BUD, 布地奈德; CSA, 环孢素 A; CS, 糖皮质激素; i.m., 肌内; i.v., 静脉注射; MTX, 甲氨蝶呤; s.c., 皮下; TNF, 肿瘤坏死因子。

注: 布地奈德仅用于轻中度回肠和/或近端结肠病变。

6.3 手术治疗

IBD 患者可能因手术或药物难治性病变需要住院—这至少占 IBD 直接造成费用的一半。

CD 手术治疗

- 如药物治疗失败时为缓解症状或为了治疗并发症, 70-75% 的 CD 患者在某个时刻需要手术, 尽管 CD 的手术率在下降。
- 局限于远端回肠的短节段 CD, 在病程的早期, 手术可作为药物治疗替代方法 [37]。
- 在 CD 中手术极少是治愈性的, 术后疾病常复发。然而, 手术在一些 CD 患者中可导致长程缓解。术后硫唑嘌呤和甲硝唑应至少用 3 个月, 这已被发现对减少复发有效。
- 腹腔镜回盲肠切除治疗 CD 的围手术期并发症发生率相仿于或优于开腹手术。腹腔镜手术恢复期更短, 虽然手术时间更长 [62]。
- 单个直短且可到达的狭窄经肠镜球囊扩张治疗有效 [37]。须有腹部手术来保驾处理并发症或球囊扩张失败 [37]。
- 手术的选择有:
 - 脓肿引流
 - 节段切除术
 - 肠道旷置狭窄成形术
 - 回直肠或回结肠吻合术
 - 回结肠切除术 [63]

- 在严重肛周瘘管中行临时改道性回肠造口/结肠造口术
- 腹腔镜回盲肠切除术[62]

UC的手术治疗

- 25-30% 的 UC 患者如果药物治疗没有完全成功，或出现异型增生，可能需要手术。
- 手术的选择有：
 - 全结直肠切除术加永久回肠造口术。
 - 回肠储袋—肛门吻合术（IPAA）。
 - 在老年患者局部肿瘤或伴多种合并症的患者可考虑节段切除术。

手术和药物

糖皮质激素：

- 剂量逐渐减少，以防止手术并发症。
- 所有进行回肠或回盲肠切除术且行一期吻合术的 CD 患者术后均应服用甲硝唑至少 3 月。

硫唑嘌呤：

- 在围手术期无风险增加。
- 硫唑嘌呤和巯基嘌呤可使CD患者手术需求减少 40%。然而，尽管有这些药物治疗，CD患者确诊后 5 年约 20% 病人仍需要手术[64]。
- 有不良预后因子的CD手术后应考虑应用硫唑嘌呤和巯基嘌呤维持缓解[37]。术后 6 个月应考虑肠镜检查，并基于Rutgeerts评分来升级治疗[61,65]。

围手术期应用英夫利昔单抗、阿达木单抗或西妥珠单抗等抗-TNF- α 治疗：

- 急性重症结肠炎患者行急诊结肠切除术的风险可疑增加。
- 在 CD 中未增加风险。
- CD患者术前应用英夫利昔单抗增加早期术后并发症的发生率，尤其是感染。然而，这个结果需要谨慎解读[66]。
- 在 CD 术后维持治疗中使用 6-MP/AZA 减少复发的频率和严重程度。维持治疗有最好数据支持的是甲硝唑—它不昂贵，可在资源匮乏的地区考虑使用（虽然它的使用因味觉异常和神经性副作用而受限）。相反的，有关支持 5-ASA 的数据薄弱，而且它更昂贵，虽然它的耐受性比甲硝唑好。
- 对患者强调戒烟是很重要的一患者可采取的减少 CD 复发的单个最有效的方法。
- CD术后不能用布地奈德或肠内营养来维持缓解[37]。

6.4 其他治疗选择

- 大麻常在 CD 或 UC 病人中被使用。虽然传闻它可以改善症状，但对照研究仍缺乏。一项来自于以色列的研究表明有一些获益。
- 许多病人长时间停止他们的治疗，且较长时间维持完全缓解。加拿大马尼托巴的研究者发现疾病出现 5 年后，半数以上病人可能并没有再使用任何专门针对 IBD 的处方药物。他们许多都处于缓解期而不需要治疗。

- 相比于激素治疗，粒细胞单核细胞吸附分离治疗（GMAA）在治疗UC中是安全有效的。支持GMAA疗效的比值比（OR）为 2.23，而支持GMAA不良反应的比值比为 0.24。最常见的不良反应为头痛和脸红。没有病人中断治疗[67]。

7 IBD 处理的分级管理

7.1 分级管理 2 — UC 的处理

资源有限地区

1. 在阿米巴流行地区，当诊断资源有限时，应用一个疗程的抗阿米巴治疗。
2. 柳氮磺胺吡啶（最便宜）用于治疗所有轻中度结肠炎和维持缓解。不同的美沙拉嗪制剂可供选用，包括 Asacol 800 mg、Lialda (美国)、Mezavant (欧洲) 1200 mg 片剂和 Pentasa 2 g 袋装。这些较大的每日一次的剂量有助于更好的依从性，而且无磺胺类副作用。
3. 激素灌肠剂（尤其是泡沫载体的，比液体灌肠剂更容易保留，用于远端结肠病变）。激素灌肠剂有时可用当地可获得资源制作，故有时成本较低。
4. 口服泼尼松用于治疗中重度疾病（急性重症疾病需要静脉使用激素）。
5. 如果急性重症结肠炎对静脉激素无应答或患者有慢性激素抵抗性或激素依赖性结肠炎，考虑结肠切除术。在急性重症溃疡性结肠炎中需要及时做出手术的决定。在静脉使用激素的第 3 天考虑 Oxford 或 Sweden 结局预测指标。
6. 在难治性疾病中需要积极寻找 CMV 和艰难梭状芽胞杆菌。
7. 硫唑嘌呤用于激素依赖者。如果没有硫唑嘌呤或患者不耐受，可以考虑甲氨蝶呤，但这在 UC 中未被证实。

中等资源可获取地区

1. 柳氮磺胺吡啶可被用于轻中度结肠炎。
2. Asacol 800 mg, Lialda/Mezavant 1200 mg 片剂和 Pentasa 2 g 袋装目前可获取，有助于更好的依从性，且无磺胺类副作用。
3. 5-ASA 灌肠剂或栓剂用于远端病变。它们可代替口服 5-ASA 用于远端病变的维持缓解。激素灌肠剂也是一种选择，但通常并不用于维持治疗。
4. 口服和直肠 5-ASA 联合疗法在活动性远端病变甚至活动性全结肠炎中可能更有效。
5. 如果使用 5-ASA 维持缓解失败，那么考虑硫唑嘌呤或 6-MP/AZA；如果硫唑嘌呤失败，则考虑抗-TNF 或维多珠单抗。
6. 如果生物制剂可获得，那么取决于疾病严重程度，可应用生物制剂来取代免疫调节剂单药治疗。

广泛的资源可获取地区

1. 在急性重症结肠炎患者中可以考虑环孢素。
2. 英夫利昔单抗可考虑用于急性重症结肠炎或中重度激素依赖或激素抵抗性结肠炎—用阿达木单抗也可以。
3. 英夫利昔单抗或维多珠单抗静脉注射，或 Humira（阿达木单抗）或戈利木单抗皮下注射，是中重度门诊病人的选择。
4. 硫唑嘌呤或 6-MP —硫唑嘌呤失败的病例，需考虑抗 TNF 或维多珠单抗。

7.2 分级管理 3 — CD 的处理

资源有限地区

1. 在阿米巴流行地区，当诊断资源有限时，应用一个疗程的抗阿米巴治疗。
2. 在结核流行地区，考虑给予 2-3 个月的抗结核试验性治疗来判断患者的治疗反应。
3. 柳氮磺胺吡啶（最便宜）用于治疗所有轻中度结肠炎和维持缓解。
4. 激素灌肠剂用于远端结肠病变。激素灌肠剂有时可用当地可获取资源制作，故有时成本较低。
5. 对回结肠或结肠病变尝试使用甲硝唑。
6. 口服泼尼松用于中重度疾病。
7. 如果有一短段的小肠病变，应考虑手术。
8. 硫唑嘌呤或甲氨蝶呤。
9. 甲硝唑在回肠切除及一期回结肠吻合术后短期（3 月）维持治疗。

中等资源可获取地区

1. 诊断并首先治疗 TB 和寄生虫。
2. 柳氮磺胺吡啶治疗轻中度活动性结肠炎的 CD。
3. 布地奈德可用于轻度回肠或回结肠病变（右半结肠）。
4. 如果一个激素疗程后未达缓解，或 CD 不良预后的因子存在，那么考虑硫唑嘌呤（或 6-MP/AZA）；在硫唑嘌呤失败的患者中，考虑甲氨蝶呤。抗-TNF 也可被考虑取代 AZA/6-MP 或 MTX，且这些药物联合应用可优化疗效（如 AZA/6-MP +英夫利昔单抗疗效已被证实）。
5. 治疗的药物浓度和抗-TNF 抗体水平监测可指导治疗，尤其在继发失应答或因长程缓解想要考虑药物减量的情况。

广泛的资源可获取地区

1. 英夫利昔单抗、阿达木单抗或西妥珠单抗可考虑用于中重度激素依赖或激素抵抗性的疾病。

2. 免疫抑制药物，如 6-MP 和 AZA，在治疗 CD 瘘管中也非常有用。这些药物被证实可增强英夫利昔单抗的应答，且可与其他抗-TNF 同时使用来减少它们的免疫原性。
3. 抗-TNF 失败时可考虑应用维多珠单抗。
4. 生物制剂的治疗药物监测如上述。

7.3 分级管理 4 — 肛周瘘管

资源有限地区

1. 甲硝唑。
2. 如存在脓肿，进行手术。
3. 环丙沙星。
4. 甲硝唑和环丙沙星联合用药。如果长期耐受，这些抗生素可间歇应用作为瘘管闭合的维持治疗。
5. 手术—应早期考虑，且如果需要长期抗生素维持治疗。
6. 药物和手术联合治疗提供最佳预后。

中等资源可获取地区

1. 甲硝唑。
2. 如存在脓肿，进行手术。
3. 环丙沙星。
4. 甲硝唑和环丙沙星联合用药。如果长期耐受，这些抗生素可用于瘘管闭合的维持治疗。
5. 手术—应早期考虑，且如果需要长期抗生素维持治疗。
6. AZA/6-MP 用于瘘管闭合的维持治疗（长期闭合率不高）。

广泛的资源可获取地区

1. 甲硝唑。
2. 如存在脓肿，进行手术（麻醉下检查并挂线）。
3. 环丙沙星。
4. 甲硝唑和环丙沙星联合治疗。如果长期耐受，这些抗生素可用于瘘管闭合的维持治疗。
5. 手术—应早期考虑，且如果需要长期抗生素维持治疗，且尤其是单纯性瘘管。
6. AZA/6-MP 用于瘘管闭合的维持治疗。
7. 英夫利昔单抗。
8. 阿达木单抗用于英夫利昔单抗治疗失败者，或作为英夫利昔的首选替代药物。

9. 手术治疗复杂性瘘管。

8 参考文献

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54.e42; quiz e30.
2. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR de C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009;46:20–5.
3. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013;145:158–65.
4. Geary RB, Richardson A, Frampton CMA, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936–43.
5. Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1550–6.
6. Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol* 2009;44:659–65.
7. Sood A, Amre D, Midha V, Sharma S, Sood N, Thara A, et al. Low hygiene and exposure to infections may be associated with increased risk for ulcerative colitis in a North Indian population. *Ann Gastroenterol* 2014;27:219–23.
8. Pugazhendhi S, Sahu MK, Subramanian V, Pulimood A, Ramakrishna BS. Environmental factors associated with Crohn's disease in India. *Indian J Gastroenterol* 2011;30:264–9.
9. Ng SC, Leung WK, Li MK, Leung CM, Hui YT, Ng CKM, et al. Su1303: Prevalence and disease characteristics of inflammatory bowel disease (IBD) in Chinese: results from a nationwide population-based registry [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-467.
10. Ng SC. Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in Asia: emergence of a “Western” disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:440–5.
11. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FKL, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1266–80.
12. Park SJ, Kim WH, Cheon JH. Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: a comparison of Eastern and Western perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20:11525–37.
13. Brant SR. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:22–6.
14. Juyal G, Amre D, Midha V, Sood A, Seidman E, Thelma BK. Evidence of allelic heterogeneity for associations between the *NOD2/CARD15* gene and ulcerative colitis among North Indians. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1325–32.
15. Ng SC, Tsoi KKF, Kamm MA, Xia B, Wu J, Chan FKL, et al. Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1164–76.
16. Israeli E, Ryan JD, Shafer LA, Bernstein CN. Younger age at diagnosis is associated with panenteric, but not more aggressive, Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:72–9.e1.
17. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:645–59.

18. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375–81.e1; quiz e13–4.
19. Nguyen GC, Bressler B. A tale of two cohorts: are we overestimating the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease? *Gastroenterology* 2012;143:288–90.
20. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1407–15.
21. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–68.
22. Ng SC, Hirai HW, Tsoi KKF, Wong SH, Chan FKL, Sung JJY, et al. Systematic review with meta-analysis: accuracy of interferon-gamma releasing assay and anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in Asians. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1664–70.
23. Wong SH, Ip M, Tang W, Lin Z, Kee C, Hung E, et al. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2067–72.
24. Amarapurkar DN, Patel ND, Rane PS. Diagnosis of Crohn's disease in India where tuberculosis is widely prevalent. *World J Gastroenterol* 2008;14:741–6.
25. Bae JH, Park SH, Lee H, Lee HJ, Soh JS, Lee S, et al. Su1190: Development of a score for differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease: a prospective study[abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-432.
26. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:489–501.e26.
27. Mohammed N, Kant P, Abid F, Rotimi O, Prasad P, Hamlin JP, et al. 446: High definition white light endoscopy (HDWLE) versus high definition with chromoendoscopy (HDCE) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: a randomized controlled trial[abstract]. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):AB148.
28. Iacucci M, Gasia MF, Urbanski SJ, Parham M, Kaplan G, Panaccione R, et al. 327: A randomized comparison of high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy using iSCAN for detection of colonic dysplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy[abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-74.
29. Tontini GE, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:261–9.
30. Kiesslich R, Neurath MF. Chromoendoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:291–302.
31. Dong J, Wang H, Zhao J, Zhu W, Zhang L, Gong J, et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014;24:26–33.
32. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Hu J. Is magnetic resonance imaging a reliable diagnostic tool in the evaluation of active Crohn's disease in the small bowel? *J Clin Gastroenterol* 2013;47:328–38.
33. Giles E, Barclay AR, Chippington S, Wilson DC. Systematic review: MRI enterography for assessment of small bowel involvement in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1121–31.
34. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:795–806.

35. Samaan MA, Mosli MH, Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens GR, Dubcenco E, et al. A systematic review of the measurement of endoscopic healing in ulcerative colitis clinical trials: recommendations and implications for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1465–71.
36. Geary RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J Crohns Colitis* 2009;3:8–14.
37. Mayberry JF, Lobo A, Ford AC, Thomas A. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:195–203.
38. Wedlake L, Slack N, Andreyev HJN, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:576–86.
39. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:167–76; author reply 177.
40. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:313–29.
41. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:1464–78.e1–5.
42. Gardiner SJ, Geary RB, Begg EJ, Zhang M, Barclay ML. Thiopurine dose in intermediate and normal metabolizers of thiopurine methyltransferase may differ three-fold. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:654–60; quiz 604.
43. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:459–77.
44. Fries W, Cottone M, Cascio A. Systematic review: macrophage activation syndrome in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1033–45.
45. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255–62.
46. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:836–41.
47. Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:681–8.e1.
48. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:47–59.
49. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos K, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. 745 Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: results of a placebo randomized controlled trial [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-140.
50. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:704–11.
51. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1–6.
52. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Safety review update on reports of hepatosplenic T-Cell lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor

- necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring, MD; 2011. Accessed October 24, 2015. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>.
53. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2098–110.
 54. Zhang D, Xiong B, Li X, Xu T, Yu M. Meta-analysis: serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors. *Hepatology* 2013;60:1333–42.
 55. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268–76.
 56. Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Adalimumab for Crohn's disease after infliximab treatment failure: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:885–91.
 57. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:660–71.
 58. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1349–62.
 59. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1202–9, 1209.e1.
 60. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:21–35.
 61. Leake I. IBD: Strategic management of postoperative Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:64.
 62. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Grandrath FA. Is laparoscopic ileocecal resection a safe option for Crohn's disease? Best evidence topic. *Int J Surg* 2014;12:22–5.
 63. He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2014;59:1544–51.
 64. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RCG. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:23–34; quiz 35.
 65. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406–17.
 66. Yang ZP, Hong L, Wu Q, Wu KC, Fan DM. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2014;12:224–30.
 67. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, et al. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2014;46:219–26.