

炎症性肠病研究 回顾与新知

主 编 邓长生

炎症性肠病研究 回顾与新知

主 编 邓长生

副主编 林 军 吴小平 刘占举

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

炎症性肠病研究回顾与新知 / 邓长生主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-20507-8

I. ①炎… II. ①邓… III. ①肠炎-诊疗 IV. ①R516.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 067153 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

炎症性肠病研究回顾与新知

主 编: 邓长生

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 33 插页: 6

字 数: 803 千字

版 次: 2015 年 5 月第 1 版 2015 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-20507-8/R · 20508

定 价: 99.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者 (以姓氏汉语拼音为序)

陈捷 武汉大学中南医院
陈立平 武汉大学中南医院
邓长生 武汉大学中南医院
冯百岁 郑州大学第五附属医院
甘华田 四川大学华西医院
葛柳青 武汉大学中南医院
韩英 北京军区总医院
黄梅芳 武汉大学中南医院
江学良 济南军区总医院
兰平 中山大学附属第六医院
李瑾 武汉大学中南医院
林军 武汉大学中南医院
刘新光 北京大学第一医院
刘占举 上海市第十人民医院
缪应雷 昆明医科大学第一附属医院
欧阳钦 四川大学华西医院
庞智 苏州市立医院
沈博 美国克里夫兰医院消化病研究院
施嫣红 上海市第十人民医院

檀旦 武汉大学中南医院
唐文 苏州大学第二附属医院
汪芳裕 南京军区南京总医院
王晓娣 中日友好医院
王晓艳 中南大学湘雅三医院
韦红 海南省人民医院
巫协宁 上海市第一人民医院
吴开春 第四军医大学西京医院
吴小平 中南大学湘雅二医院
奚豪 上海市第十人民医院
夏冰 武汉大学中南医院
徐晓蓉 上海市第十人民医院
郑家驹 苏州市立医院
钟英强 中山大学孙逸仙纪念医院
周峰 武汉大学中南医院
朱维铭 南京军区南京总医院
邹开芳 华中科技大学同济医学院附属协和医院
秘书 檀旦 武汉大学中南医院

主编简介



邓长生, 武汉大学二级教授, 中南医院一级主任医师, 博士生导师, 荣获国务院、湖北省委和湖北省政府颁发的“有突出贡献专家”等多项荣誉。有十余项科研成果获湖北省政府科技进步奖和自然科学奖, 其中一等奖 1 项。全国高等学校规划教材主编、主审, 研究生选修教材主编。主编出版专著和教材 15 本, 发表论文约 300 篇, 其中 30 余篇被 SCI 期刊收录。培养博(硕)士 90 名, 遍布全国各地。

前 言

当今,我们处在知识爆炸的时代,有关炎症性肠病的研究动向与信息呈现几何式增长态势。尽管我和夏冰教授主编的专著《炎症性肠病》第1版至第3版都已出版,但还有许多研究成果在专著中未能完全反映出来。为此,我主编的本书是对专著内容的充实和引申,以满足有关专家、专科医生和研究生的需求。

本书编入78个专题,从炎症性肠病基础到临床的研究成果尽收其中,有回顾,更有新知。

为本书撰稿的都是国内资深专家和中年学者,他们博览文献,深耕细作,荟萃精华,尤其是不少专家写入了自己的研究成果、临床经验与心得体会,将一本有关炎症性肠病的新书,奉献给广大读者。

本书的出版得到了人民卫生出版社的鼎力支持,《医学新知》杂志编辑部的同仁为本书做了许多具体工作,值此新书出版之际,一并谨致谢忱。

对炎症性肠病的研究,我们永远在路上,编写炎症性肠病的专著,也必将在浩瀚的医海中扬帆远航。

邓长生

2014年深秋

目 录

综 合

1 炎症性肠病研究新知(1).....	2
2 炎症性肠病研究新知(2).....	6

临 床

3 江苏地区克罗恩病患者的临床特征.....	12
4 陕西地区人群溃疡性结肠炎发病危险因素的病例对照研究.....	16
5 海南地区炎症性肠病的临床特征.....	22
6 北京地区炎症性肠病的临床特征.....	31
7 武汉地区老年人溃疡性结肠炎的临床特征.....	35
8 成人炎症性肠病的规范化诊断——全球实践指南解读.....	38
9 炎症性肠病临床、诊治与发病观点.....	46
10 未定型炎症性肠病的诊断和治疗.....	49
11 老年人炎症性肠病诊断与治疗经验及进展.....	61
12 儿童炎症性肠病诊断与治疗经验及进展.....	78
13 炎症性肠病相关性大肠癌.....	98
14 炎症性肠病癌变的发病机制与防治.....	104
15 炎症性肠病相关性大肠癌的发病机制与监测.....	113
16 溃疡性结肠炎相关性大肠癌研究进展.....	120
17 克罗恩病鉴别诊断方法荟萃.....	125
18 克罗恩病与肠结核鉴别诊断的研究进展.....	133
19 克罗恩病与肠结核的临床内镜和病理特征.....	138
20 克罗恩病与原发肠道淋巴瘤的鉴别.....	144
21 机会性感染与炎症性肠病.....	148
22 病毒感染与炎症性肠病.....	153
23 难辨梭状芽孢杆菌感染与炎症性肠病.....	159
24 蠕虫感染与炎症性肠病.....	165
25 益生菌与炎症性肠病.....	172

26 炎症性肠病肠黏膜炎症损伤与靶向治疗现状	176
27 炎症性肠病的中西医结合治疗	198
28 炎症性肠病肠外与肠内营养研究进展	204
29 炎症性肠病应用生物制剂的经验与进展	218
30 英夫利昔诱导复发性克罗恩病缓解	222
31 阿达木单抗用于治疗重度顽固性溃疡性结肠炎的经验	225
32 对于抗肿瘤坏死因子治疗克罗恩病的思考	230
33 炎症性肠病应用生物制剂治疗的现状与展望	236
34 新型激素在炎症性肠病中的应用	244
35 免疫抑制剂在炎症性肠病治疗中的作用	251
36 克罗恩病的规范化治疗	257
37 重度克罗恩病的内科治疗	264
38 糖皮质激素在克罗恩病治疗中有不可忽视的重要性	271
39 难治性溃疡性结肠炎与克罗恩病的治疗策略	275
40 溃疡性结肠炎的药物治疗方案	280
41 重症溃疡性结肠炎的处理策略与技巧	285
42 复方黄柏液用于治疗溃疡性直肠炎的体会	293
43 5-氨基水杨酸在治疗炎症性肠病中的作用机制	296
44 5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎的进展	301
45 干细胞治疗溃疡性结肠炎的理论基础、实验研究与临床应用	306
46 干细胞治疗顽固性溃疡性结肠炎	310
47 溃疡性结肠炎患者用药依从性现状及提高依从性的策略	314
48 克罗恩病的手术技巧与进展	317
49 预测重度溃疡性结肠炎患者手术治疗的临床指标	322
50 克罗恩病术后复发的治疗	332
51 克罗恩病肠瘘与腹腔脓肿的处理与预防	340
52 克罗恩病合并腹腔脓肿和瘘管的治疗	344
53 克罗恩病合并肠腔狭窄治疗进展	348
54 炎症性肠病患者妊娠的管理	353
55 炎症性肠病及其治疗药物对生育、妊娠及哺乳的影响	361
56 心理社会因素与炎症性肠病关系的研究回顾与现状	368
57 炎症性肠病患者健康相关生活质量与精神心理因素的关系	372
58 炎症性肠病的病程及预后	376

检 查

59 炎症性肠病非侵入性诊断	390
60 炎症性肠病非侵入性标志物的研究	393
61 内镜在炎症性肠病中的诊断地位及进展	399

62 炎症性肠病的病理诊断与鉴别诊断经验	407
63 核因子- κ B和白细胞介素-13 在溃疡性结肠炎发病机制中的作用	415
64 两项检验在溃疡性结肠炎诊疗中的价值	419
65 粪便标记物在炎症性肠病中的应用	424

基 础

66 炎症性肠病与肠黏膜免疫	432
67 炎症性肠病免疫学研究(1)	438
68 炎症性肠病免疫学研究(2)	441
69 肠道菌群、肠道黏膜免疫与炎症性肠病	445
70 疫苗治疗炎症性肠病的免疫学基础与进展	456
71 肠道微生态与炎症性肠病	460
72 肠道菌群在炎症性肠病中的作用	470
73 肠道细菌、微生态制剂与炎症性肠病	479
74 炎症性肠病的发病机制与病理学	484
75 肠易激综合征与炎症性肠病肠黏膜病理生理学的机制	493
76 幽门螺杆菌感染与炎症性肠病关系的研究进展	498
77 防御素与炎症性肠病	505
78 炎症性肠病遗传学研究进展	510
英中文名词对照	517



综 合

（一）综合

综合，是指将不同的事物或元素组合在一起，形成一个新的整体。在自然界中，综合是普遍存在的现象。例如，生物体的生长发育就是一个综合的过程，它涉及到遗传、环境、营养等多种因素的相互作用。在人类社会生活中，综合也是不可或缺的。例如，在科学研究中，科学家们常常需要将不同的学科知识进行综合，才能取得新的发现。在艺术创作中，艺术家们也需要将不同的艺术形式进行综合，才能创造出独特的作品。在工程建设中，工程师们也需要将不同的技术进行综合，才能设计出安全可靠的结构。总之，综合是自然界和人类社会生活中普遍存在的现象，它是推动事物发展和进步的重要动力。

综合的过程是一个复杂的过程，它涉及到许多因素。首先，综合需要有一个明确的目标。只有明确了目标，才能知道应该综合哪些元素，以及如何综合。其次，综合需要有一个良好的组织。只有有了良好的组织，才能协调好各个元素之间的关系，使它们能够顺利地结合在一起。最后，综合需要有一个持续的过程。综合不是一蹴而就的，它需要不断地进行，直到达到预期的目标为止。

综合的结果是一个新的整体，这个整体具有原来各个元素所不具备的特性。例如，在生物体中，综合的结果是一个具有生命力的个体，它能够进行新陈代谢、生长繁殖等活动。在人类社会生活中，综合的结果是一个具有新功能的系统，它能够完成原来各个元素所不能完成的任务。在艺术创作中，综合的结果是一个具有新意境的作品，它能够给观众带来新的感受和体验。在工程建设中，综合的结果是一个具有新功能的结构，它能够满足人们的需求，保障人们的安全。

综合是自然界和人类社会生活中普遍存在的现象，它是推动事物发展和进步的重要动力。我们应该认识到综合的重要性，并积极地进行综合，为社会的进步和个人的发展做出更大的贡献。

1

炎症性肠病研究新知(1)

近年炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)研究领域可谓精彩纷呈,包括基础研究和临床诊治均取得较大进展。ECCO 和 DDW 两大国际盛会上均囊括了 IBD 领域最前沿的资讯。以下重点阐述 IBD 基础和临床研究的新知。

一、IBD 基础研究新知

IBD 基础研究最大的亮点仍然是有关肠道细菌的研究。首先是研究技术迅速发展,比如宏基因组学、高通量测序等应用,使得研究更为深入。其次,对于基因与细菌之间相互作用的研究,使得对细菌的作用有了更深层次的认识,尤其是细菌、炎症与癌变三者之间的关系,开启了 IBD 发病机制和癌变机制研究的新思路;肠道细菌对于肠道免疫系统的发育及功能具有重要意义,细菌与基因之间的相互作用还可导致免疫细胞功能异常,促进 IBD 的发生。最后可以通过饮食或其他干预措施(如益生菌、益生元、粪菌移植等)调节肠道菌群,从而达到增强 IBD 治疗效果的目的。

研究证实细菌在 IBD 发病中占有重要地位,有些细菌对肠道具有保护作用,其他众多细菌则可以致病。正常情况下两者之间维持相对平衡,IBD 患者则两者处于失衡状态。另外,IBD 患者与正常人的肠道细菌组成也不同。研究发现,UC 患者肠道菌群的代谢产物与健康对照有差异,而且缓解期与活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者也不同,主要表现为产丁酸盐细菌的差异;还发现黏膜层与上皮细胞表面黏液层之间细菌种类亦存在差异。UC 患者中产乳酸细菌在黏液中的定植能力下降,提示在临床治疗中除补充益生菌数量外,尚需注意调节益生菌的性质和功能方能达到理想疗效。

研究发现肠道细菌与疾病状态相关,IBD 患者肠道细菌的总基因数目减少,但变异性增加;IBD 患者中仅共享 25% 的细菌基因,健康对照则共享 38%;宏基因组组分分析发现细菌组分在正常人、UC 患者和 CD 患者中均不同,表明功能性基因或分子及基因数目与临床特征相关,提示细菌基因分子可能被用于临床诊断及预后判断。

IBD 会增加癌变的风险,炎症与肿瘤的关系一直令人瞩目。最新研究发现致癌性细菌是启动癌变的关键。癌变与慢性炎症相关,但仅有炎症不足以诱发癌变。炎症反过来导致菌群失调,促进致癌性细菌(pks 阳性大肠埃希菌,pks+ E.coli)产生,pks 基因编码 cilibactin 蛋白,诱发 DNA 的单链损伤,从而启动癌变。基因参与此过程。在 IL-10 基因敲除小鼠及 IBD 患者中均发现致癌性细菌 pks+ E.coli 有促进癌变的作用。这项研究首次阐明细菌和基因之间的相互作用参与 IBD 慢性炎症和癌变过程,可能为今后临床治疗及预防癌变提供新靶点。

研究还表明肠道细菌对肠道免疫系统的正常发育及功能至关重要。各种免疫细胞功能失调导致 IBD 发生,包括固有淋巴样细胞(ILCs)、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞功能、肠上皮细胞尤其潘氏细胞、肥大细胞与 DC 细胞,其他如 Th 细胞、NKT 细胞、Treg 细胞等,其中 ILCs、Th22 细胞(主要分泌 IL-22)、潘氏细胞在 IBD 发病中的作用及相关机制取得较大进展,有望成为新的治疗靶点。肠道黏膜屏障损伤后肠道细菌渗入,从而诱发过度的或者不受控制的免疫反应,这种细菌与免疫系统之间的相互作用是导致 IBD 炎症反应的重要环节。最新研究进一步证实了这一点。研究发现,革兰阳性细菌可激活肥大细胞和单核细胞定植至肠道,从而促发炎症,而万古霉素预处理杀灭革兰阳性菌后肥大细胞和单核细胞(非其他免疫细胞)定植肠道明显受到抑制,肠道炎症亦明显减轻。这可能为 IBD 临床治疗提供新思路。

近期发现的 IBD 危险位点(尤其自噬作用相关基因),表明细菌与基因之间的相互作用可导致免疫异常,参与 IBD 的发生及发展。NOD2、ATG16L1、XBP1 基因的突变均可导致潘氏细胞功能异常,对不同外来病原体产生特异性免疫反应,从而诱发不同的炎症反应。

二、IBD 临床研究新知

IBD 临床治疗进展主要仍集中于生物制剂。随着肿瘤坏死因子(TNF)单抗的广泛应用,对于其安全性及疗效的资料越来越翔实。近来更关注其失应答及如何在不同 TNF 单抗之间转换的问题。2013 年最令人瞩目的研究成果之一是抗黏附分子抗体(anti-adhesion antibodies)的上市,这是目前唯一被批准的非 TNF 单抗类生物制剂,为临床治疗带来新的曙光。另外,粪菌移植、干细胞移植、白细胞洗脱术等研究也得到了更多的关注。

TNF 单抗目前存在的主要问题是失应答,现有资料表明原发性无效及继发性失效率高达 54%,其主要原因为谷浓度低及抗抗体产生,英夫利昔(infliximab, IFX)抗抗体产生可见于 59% 的患者,阿达木(adalimumab, ADA)虽然应用相对较晚,其抗抗体产生率亦达 44%。谷浓度的高低和抗抗体产生影响生物制剂临床疗效,临床应用中检测两者可以指导治疗,如仅谷浓度低通过增加剂量或者缩短时间间隔可以提高反应率,而抗抗体产生则需转换为其他生物制剂。术后内镜复发的患者 IFX 药物浓度明显低于未复发的患者,且抗抗体形成明显增加。治疗初期药物浓度低是抗抗体形成的危险因素,反过来抗抗体形成又可加快药物清除导致谷浓度减低。其他可能减低谷浓度的因素包括低白蛋白、基线期 CRP 和 TNF 水平高、肥胖、男性,唯有同时联合应用免疫抑制剂可减少抗抗体产生,提高谷浓度。因此,在临床使用生物制剂时需考虑这些因素,治疗初期即应加强药物浓度及抗抗体检测,及时调整剂量,有助于预防抗抗体形成。

阿达木单抗是除 IFX 外循证医学证据最多的生物制剂,也是 IFX 失应答后最常转换的治疗药物,其对于难治性 CD 和 UC 的疗效和安全性已得到证实。近期研究还表明,与硫唑嘌呤或美沙拉嗪相比,术后使用阿达木单抗可显著减少回结肠切除术后克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者的临床及内镜下复发。2014 年 ECCO 会议上还报道阿达木单抗对于儿童 CD 患者亦可取得较为满意的疗效,对于 IFX 治疗失败的患者也能获得一定疗效。

2013 年还有另外一种 TNF 单抗——戈里木单抗(golimimumab, GLM)被批准上市。Ⅲ期临床试验证实戈里木单抗对于中重度 UC 患者诱导治疗和维持治疗均具有较好疗效,且安全性好。2014 年 ECCO 会议上报道了戈里木单抗临床试验的延长观察结果,表明至 104 周

时戈里木仍能维持疗效,且副反应发生率未见增加。

2013年在抗细胞黏附分子抗体治疗UC和CD方面取得重要进展。相关Ⅲ期临床试验证实,针对细胞黏附分子整合素的抗 $\alpha 4 \beta 7$ 异源二聚体单抗(vedolizumab)治疗IBD(尤其是UC)的疗效显著优于安慰剂。vedolizumab通过特异性结合分布于肠道的 $\alpha 4 \beta 7$ 异源二聚体,抑制白细胞黏附发挥其治疗作用,并同时避免了抗整合素的副作用。2014年DDW会议上,日本一项新的Ⅱ期研究表明,口服 $\alpha 4$ 整合素拮抗剂(AJM300)对于中度活动UC患者显示出较好的疗效(包括诱导临床缓解、黏膜愈合及组织学改善)和安全性,首次证明口服 $\alpha 4$ 整合素拮抗剂可使IBD患者临床获益,并可与TNF单抗合用。

基于肠道微生物在IBD发病中的关键作用,粪菌移植(FMT)亦被用于治疗IBD。FMT是将健康人粪便中的功能菌群移植到患者肠道内,重建具有正常功能的肠道菌群。即将健康供体粪便进行处理后,通过胃管、肠内营养管或灌肠等途径,置入患者肠道内以重建肠道正常微生态环境。1989年,Bennet等首次报道通过FMT治疗IBD,患者在治疗后病情缓解长达11年(未使用其他药物)。截至目前,全世界已有超过100例IBD患者接受了FMT治疗,系统综述表明,FMT对IBD的治疗有效率接近80%。据报道,免疫抑制治疗后出现慢性腹泻、实验室检测明确艰难梭菌感染(CDI)的IBD患者,经FMT治疗后病情可得到有效控制。FMT可能是抗生素或结肠感染相关肠道菌群变化UC患者更好的治疗选择。2013年初,美国华盛顿大学Surawicz等将FMT写入CDI的诊治及预防指南,推荐用于复发性CDI的治疗。2014年DDW会议上一项试验结果显示,UC患者经粪菌移植治疗6周后未能表现出显著改善,接受更长时间(6~12周)的治疗部分患者有所改善。但FMT在临床应用中仍有大量问题,如供体的选择(健康志愿者或亲属等)、移植的最佳剂量(目前文献报道为20~600ml不等)、最佳途径(胃镜、肠镜、灌肠或保留灌肠)、粪菌的制备(生理盐水悬液或单独分离出的数种细菌组合)等尚待解决。

2014年AOC会议上,一项来自于俄罗斯的长达5年的研究报道骨髓间质干细胞移植(MSCs)对于CD患者的疗效,结果表明MSCs治疗可以维持CD患者长期的临床缓解,且可以减少糖皮质激素的用量。另一项日本的大规模前瞻性临床研究报道白细胞洗脱术对于847例UC患者的疗效,总体临床缓解率达到68.9%,黏膜愈合率62.5%,副作用发生率10.3%,严重不良反应率仅0.6%。提示白细胞洗脱术对于UC患者可能是一项安全有效的治疗方法。

三、总结

当今,IBD的治疗目标是争取达到黏膜愈合。IBD的临床治疗以药物和手术治疗为主,药物治疗以联合用药的疗效更为确切,应采取个体化治疗策略。基于基因、微生物及免疫应答等的分类研究、对患者的独特生物学特征及个性化治疗方法的研究等,均对IBD的治疗具有重要的理论及实践意义。随着生物制剂的广泛应用,未来的研究应着眼于鉴定出可为治疗方式提供选择依据的个体化分子标志物和通路。

(李瑾 夏冰 邓长生)

参考文献

1. N Kamada, Sang-Uk Seo, G Y Chen, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease.

- Nature Reviews/Immunology ,2013, 13: 321-335.
2. Louise KV, Pieter van den A, Karolina S, et al. Microbiotas from UC patients display altered metabolism and reduced ability of LAB to colonize mucus. *Scientific Reports*, 2013, 3 :1110.
 3. Patricia L, Marion C. L, Marie J, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* ,2013, 62:146-158.
 4. Janelle CA and Christian J. The complex interplay between inflammation, the microbiota and colorectal cancer. *Gut Microbes*, 2013, 4:3, 253-258.
 5. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*, 2012, 338: 120-123.
 6. Nakanishi Y, Sato T, Ohteki T. Commensal Gram-positive bacteria initiates colitis by inducing monocyte/macrophage mobilization. *Mucosal Immunol*. 2014 Jun 18. doi: 10.1038/mi.2014.53. [Epub ahead of print]
 7. Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut*, 2013, 62:1653-1664.
 8. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatology*, 2012, 10:1079-1087.
 9. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108:1731-1742.
 10. Vester-Andersen MK, Prosberg MV, Jess T, et al. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109 (5) :705-714.
 11. Reinisch W, Gibson P, Sandborn WJ, et al. Long term safety and efficacy of Golimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from PERSUIT-SC maintenance study extension. ECCO2014, OP009.
 12. Perrier C and Rutgeerts P. New Drug Therapies on the Horizon for IBD. UEGW 2012, abstract OP344.
 13. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2013, 369:711-721.
 14. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* , 2013, 369:699-710.
 15. Griffiths A, Crandall W, Colletti R, et al. Steroid-free remission in Adalimumab-treated paediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease in the IMaGINE 1 trial. ECCO 2014, OP021.
 16. Van den Abbeele P, Verstraete W, El Aidy S, et al. Prebiotics, faecal transplants and microbial network units to stimulate biodiversity of the human gut microbiome. *Microbial Biotechnology*, 2013, 6 (4):335-340.
 17. Oleg K, Alevtina C, Asfold P, et al. The effectiveness of allogeneic mesenchymal stromal cells of bone marrow in patients with Crohn's disease-5 years of observation. ECCO 2014, FP6.
 18. Taku K, Katsuyoshi M, Yoko Y, et al. A large scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: treatment outcome of 847 patients in clinical practice. ECCO 2014, FP1.
 19. Egan LJ, Sandborn W. Taking a closer look at IBD. *Gut* , 2014, 63:1.

2

炎症性肠病研究新知(2)

近年来,炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),以其患病率的急剧增加、临床问题的严峻挑战令人瞩目,而治疗学上的奇迹更引起同行的关注。这一跨世纪的疾病、新世纪的难题,吸引着无数研究者,使基础研究不断呈现勃勃生机,并转化为临床应用的累累硕果,研究前景看好。本文就笔者多年的实践与跟踪的文献,对 IBD 研究的现状与动向作一概括介绍。

一、IBD 研究的概况

IBD 在欧洲和北美国家的患病率高达 120~200/100 000,患者总数分别在 150 万左右,是消化领域常见的疾病。近 20 年来突破性研究进展体现在由发病机制的研究直接指向临床治疗,成为转换医学的典范。生物制剂的成功应用与推广成为划时代的治疗进展。每 3~4 年进行修改补充的临床诊治指南,确保了疾病处理水平的提升和患者的生活质量。

我国近 20 年来该病患者急剧增加,全球新近流调报告已将我国列为 IBD 持续增长的国家。最近,我们对近 20 年来国内发表的 IBD 文献(VIP 和 CBM 数据库)进行分析,发现文献数量和报告病例逐年递增,且后 10 年较前 10 年文章数增长了 4.6 倍,报告的病例总数增长了 2.5 倍。这表明随着城市化、现代化的进程和生活方式的改变,IBD 已成为我国消化系统的常见疾病和慢性腹泻、便血的主要病因。

对 IBD 发病机制的研究,国内外都主要集中在遗传、环境与免疫反应的异常。对于有遗传易感背景的患者,环境和肠道菌群的变迁、黏膜屏障受损等因素,通过天然免疫和获得性免疫反应相关的细胞因子与信号通路,导致肠道免疫反应性炎症,并由于上述因素的相互作用而使炎症持续、放大及慢性化。例如,在遗传变异方面已发现的重复位点逾 100 个,其功能和生物学意义不断得到界定;副结核分枝杆菌(MAP)可能与 CD 肉芽肿性炎症相关;肠道上皮作为肠腔内环境与宿主的界面,在黏膜免疫耐受失常中发挥关键作用;天然免疫和获得性免疫的失衡,尤其是 T 辅助细胞性促炎细胞因子的过度产生与肠道免疫性炎症的启动、放大密不可分。通过对其关键分子和信号通路的探索,发现了治疗 IBD 的靶点。

在诊断方面,IBD 与感染性肠炎(尤其是肠结核)的鉴别诊断仍然是目前的难点。发展中国家 IBD 确诊率低下已成为临床处理的瓶颈,严重影响了该病的治疗(如激素、免疫抑制剂及生物制剂的应用)。同时,也激发了实验室、内镜与影像学研究的蓬勃发展,如结核病相关诊断技术的进步以及鉴别价值的探讨。相信通过国人的不懈努力,这一具有东方特色的难题将得到圆满解决。在治疗性文献中,生物制剂带来的划时代进展,催生了治疗目标、方

案和方法的更新,使这一慢性、顽固性疾病有望达到治愈的目标。国内有关中药临床试验的文献占 UC 文献的 2/3,显示了中西医结合治疗在中国 IBD 治疗领域的优势。中药方剂如八味锡类散、云南白药和白头翁汤等在 UC 治疗中应用广泛、疗效显著,但按循证医学的观点评价,论证强度在Ⅲ级以上者仅占 1/3,说明研究水平还有待提高。

二、近 20 年 IBD 研究的标志性成果

近 20 年来,临床问题的困惑与挑战促使 IBD 基础研究突飞猛进,按照美国 Sands B E 教授的思路,结合最新文献,近 20 年 IBD 研究的成果可扼要归纳如下:

1. 高通量 DNA 测序技术、蛋白组学和代谢组学技术的进展,使高速度、高质量检测疾病相关分子变异成为可能。探索医学奥秘的进步和基因动物模型的建立,对高效研究免疫紊乱与上皮屏障在 IBD 病因学上的意义发挥了重要作用,也有利于快速而准确地研究腔内菌群、免疫紊乱和肠道炎症的相互关系,为新药开发提供了先进的研究手段。

2. 遗传学研究的重大进展。运用人类基因组学相关研究方法已发现逾 100 个重复位点(CD 71 个,UC 47 个),并进而探索其功能改变。首先发现的 NOD2 突变,与胞内细菌的识别密切相关。此后发现多个基因变异如 $ATG_{16}L_1$ 、IRGM、NALP₃ 均与腔内菌群、免疫调节相关。这些遗传学改变虽仅见于 25%~30% 的 CD 病例,但实际影响远大于此,究其机制,新近提出的基因之间或与环境之间的相互影响,以有限通路模式(limited pathway model)激活,使功能融合(如 $ATG_{16}L_1$ 、IRGM、NALP₃ 的相互反应)、信号通路共享的方式引起病理性炎症。

3. 环境因素的新观点。IBD 在发展中国家剧增,以及第二代移民发病率增加都表明环境因素在病因学中的重要作用。很可能因肠腔内环境改变,激发了一个或多个遗传危险因素,导致基因与环境因素共同作用而引起疾病。不同地区、不同生活方式、不同饮食结构和年龄等都影响肠道菌群,特别是饮食决定着肠菌组成。IBD 患者肠道“有益菌群”的减少和“有害菌群”的增加已被证实。肠菌研究技术的进展,如 DNA 指纹图谱、蛋白组学和 16SRNA 检测,深入揭示了菌群异常及其与黏膜免疫紊乱的关系,是深入认识 IBD 发病机制的切入点。

4. 对免疫发病机制有了更新、更深的理解。肠道免疫耐受维持着正常生理性炎症,IBD 患者则失去了这种免疫耐受,使天然免疫反应异常,免疫激活和促炎细胞因子产生,进而获得性免疫的异常使炎症放大和慢性化。最近发现的组织损伤信号途径 IL-23/Th17 轴在介导这一炎症反应中发挥着极其重要的作用。不过,新近报道用 IL-117A 单抗 secukinumab 阻断 IL-117A 在 CD 的Ⅱ期临床试验中未获成功,不支持上述观点。也说明人体 IBD 发生的细胞通路十分复杂,需要深入研究才能探索到理想的治疗靶标。

5. 天然免疫的深入研究,发现对肠道微生物处理的缺陷,引起了肠道免疫耐受的丧失和炎症过程。肠上皮细胞和一些新发现的固有淋巴细胞(iLC)或因杀灭细菌的相关基因缺陷,使抗原刺激持续,或使黏膜表面免疫监视功能下降,不能阻止移位的细菌,导致肠道炎症级联反应;iLC 可能是 IBD 组织-特异性的靶标,决定疾病的类型。深入的获得性免疫反应研究,也发现了众多的免疫反应性炎症级联中的关键靶位和关键分子。

6. 分子生物学及单克隆抗体技术的进展使靶向治疗日趋兴盛。抗 TNF 如英夫利昔

(infliximab) 治疗 IBD 是这一领域革命性的进展。人源化的 TNF 抗体阿达木(adalimumab)和赛妥珠(certolizumab)亦有相似效果而免疫原性小。其他的靶向治疗剂如黏附分子阻滞剂 PF-547659、 α_4 整合素单抗 natalizumab、 $\alpha_4\beta_7$ 整合素单抗 vedolizumab 和 IL-6 阻滞剂 tocilizumab、IL-12/23 阻滞剂 ustekinumab 等近 20 种,均为具有潜力的生物制剂。

总之,运用高通量技术高效检测疾病相关分子变异,探索医学奥秘,解决 IBD 的发病机制和诊疗问题,将更有利于探索 IBD 的发病因素和确切机制,发现崭新的治疗药物与治疗目标、方案和措施,巩固和发展转化医学和靶向治疗的成果。高度发达的信息平台和频繁的国际交流为我国学习借鉴西方的经验、填补东西方差距提供了极为便捷的条件。

三、IBD 研究的动向

正如 20 世纪专家预言,我国 IBD 患者正随着经济的增长,生活方式的变化而迅速增加。21 世纪到来之日,也是对 IBD 的研究进入空前活跃并与国际接轨之时。根据国内外研究的概况,结合近年来同行研究的趋势,展望今后 IBD 的研究动向可概括如下:

1. 不断强化 IBD 研究的国际化进程。加强国际交流,积极参与欧美、亚太各个 IBD 组织(ECCO,CCFA,ACCO)的国际学术活动;融入国际多中心研究体系,利用已建立的国际研究平台,通过国际合作,进行临床流行病学调查、发病机制的东西方对比研究;进行多中心随机对照的治疗试验、新药的临床研究及不同疗法的对比研究。

2. 以中国 IBD 学组(COIBD)为依托,普及诊疗共识意见,开展相关健康教育,提高全民的疾病意识;不断完善 IBD 数据库和登记制度、标本库和资料统计,开展全国性的协作研究和专业学术活动,提高同行的专业水平。并向卫生部门报告,力争将 IBD 治疗早日纳入医保,为患者解决这一顽疾诊疗的后顾之忧。

3. 深入研究我国 IBD 的发病学特征,特别是环境因素、生活方式的影响。研究遗传因素、肠道菌群以及免疫学特征,揭示 IBD 免疫反应异常的关键靶点和规律。探讨不同途径、不同方法阻断这些靶点的临床应用价值。

4. 克服 IBD 诊断的瓶颈,深入研究各项内镜、影像学检查方法,以及生物学指标在疾病诊断与疗效评估中的作用,建立和完善我国适用的诊断和鉴别诊断的步骤与流程,提高 IBD 的确诊率;重视全面的临床评估。研究疾病严重程度、活动性、疾病部位、疾病行为等评价和预后指标的应用价值并予以普及,以利于选择适当的治疗方案。

5. 深入治疗学的药理研究,特别是中药和中成药的应用,客观、科学评价药物的应用价值,解决中西结合、联合或序贯、剂型、给药途径等实际问题;研究适当、优化使用免疫抑制剂与生物制剂的指征、时机和个体化用药的技巧;研究经济、高效的治疗方案等。

6. 提高 IBD 多学科团队诊疗质量和医疗保健的实效。注重医疗和护理,内、外、营养、康复各科的配合,医疗机构之间的分工合作,建立分级包干体制,加强患者教育和医患沟通。这些都将直接影响到这一慢性顽固性疾病的转归和患者的生活质量。在这方面,英国的成人处理指南给我们提供了一个极佳的蓝本,可供参考借鉴。

过去 20 年,我国消化界同道曾经在胃肠动力障碍、功能性胃肠疾病、幽门螺杆菌相关疾病和胃肠肿瘤的研究方面取得了举世瞩目的成绩,使这些疾病的诊断治疗达到与世界接轨的目标,直接使患者获益。在 21 世纪里,只要我们审时度势、抓住机遇、自强不息、洋为中用、