·共识解读·

《肠型贝赫切特综合征(肠白塞病)诊断和治疗共识意见》解读

高立洁,战蓉蓉,刘 茜,张晓岚*
(河北医科大学第二医院消化内科,河北 石家庄 050035)

[摘要] 2022 年 10 月,中华消化杂志发表了中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制订的《肠型贝赫切特综合征(肠白塞病)诊断和治疗共识意见》,该共识意见结合国内外研究,对肠道受累的白塞病的症状、诊断及鉴别诊断、活动度评价和治疗进行了归纳总结,为医务人员诊治肠白塞病提供了更规范、更全面的依据。本文对该共识意见进行解读,并与 2021 年中华医学会风湿病学分会提出的《白塞综合征诊疗规范》相对照,以期加深临床医师对中国肠白塞病共识的理解,提高肠白塞病的诊治水平。

[关键词] 贝赫切特综合征,肠型;诊断;共识解读 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.02.001
[中图分类号] R773.9 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2024)02-0125-05

贝赫切特病(Behçet′s disease,BD),又称为白塞病,是一类可累及全身多脏器、慢性系统性血管炎症性疾病,其在肠道受累称为肠白塞病(intestinal Behcet′s disease,IBD)。BD 在中东、远东、地中海地区发病率较高,疾病表达存在地域性差异[1-3]。其出现肠道受累时与克罗恩病(Crohn′s disease,CD)鉴别困难,且 IBD 兼具预后较差,易出现并发症的特点,随着人们对 IBD 的诊断和治疗研究的逐渐深入,2022 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组基于国际共识和我国最新研究现状,讨论制定出《肠型贝赫切特综合征(肠白塞病)诊断和治疗共识意见》[4](以下简称中国 IBD 共识)。中国 IBD 共识从 IBD 症状、诊断及鉴别诊断、活动度评价、治疗四个方面进行了归纳总结,是我国首个针对肠道受累的白塞病的诊疗意见。本文与 2021 年中华医学会风湿病学分会《白塞综合征诊疗规范》(以下简称 2021 年共识)[1]相对照,对其中 BD 肠道受累部分进一步补充和完善,以期加深临床对中国 IBD 共识的理解,提高临床对 IBD 诊治水平,对中国 IBD 共识进行如下解读。

1 IBD 的症状

2021 年共识突出强调了消化道症状、全身表现、并发症,中国 IBD 共识结合国内外共识及最新研究进行了补充完善。区别于日本 2020 年肠型贝赫切特综合征循证诊断和临床实践指南(以下简称 2020 年日本共识)[5]提出的右下腹痛和血便,中国 IBD 共识提出腹痛是 IBD 最常见的消化道症状,其次为腹泻。因 IBD 消化道症状缺乏特异性,且 93.1%的患者消化道症状出现晚于系统症状[4],故全身表现对诊断具有重要价值。研究发现并非所有 IBD 患者在存在肠道表现时均伴有系统性表现,因此中国 IBD 共识根据是否伴有系统性白塞症状将其分为两种亚型[4]:Ⅰ型为有系统性白塞病,且存在典型肠道溃疡等肠道表现;Ⅱ型为无系统性白塞病,但存在典型肠道溃疡和其他肠道表现。中国 IBD 共识强调 IBD 全身表现有发热、复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、眼部病变、皮肤病变、关节炎、血管损害、神经系统疾病、血液系统疾病等,特别提出了“发热”这一非特异性表现,部分患者发热与疾病活动度相关。与 2021 年共识一致,中国 IBD 共识认可并强调肠穿孔、消化道出血、肠瘘、脓肿、血栓栓塞等并发症,新增合并骨髓异常增生综合症(myelodysplastic syndrome, MDS)时出现肠道受累的风险增加,且在 2020 年日本共识特别指出伴 8 号染色体三体等位基因的 MDS 更为常见[5]。

2 IBD 的诊断及鉴别诊断

关于 IBD 的诊断,2021 年共识突出强调了临床症状、针刺试验、内镜、肠道 CT、手术病理在诊断中的重要价值,中国 IBD 共识对辅助检查进行进一步

[收稿日期]2023-06-08
[作者简介]高立洁(2000-),女,河北唐山人,河北医科大学第二医院医学硕士研究生,从事消化内科疾病诊治研究。
* 通信作者。E-mail:xiaolanzh@126.com

补充，且通过德尔菲法专家评分首次明确了IBD临床、内镜、影像、病理典型特征，为临床诊断IBD提供参考。首先，中国IBD共识通过德尔菲法明确了IBD临床典型特征，其消化道症状评分从高到低依次为腹痛、便血、腹泻，并发症评分依次为肠出血、肠穿孔、肠狭窄、肠梗阻、腹腔脓肿。其次，中国IBD共识认可针刺试验和HLA-B51等位基因检测对诊断IBD具有一定价值，但未发现HLA-B51以外其他明确有助于诊断及鉴别的实验室检查或生物标记物，2020年日本共识强调存在高水平炎症反应、低蛋白血症和贫血时应考虑IBD，但仍非IBD特征性实验室检查。第三，中国IBD共识认可并强调了结肠镜检查对IBD诊断和鉴别诊断的重要意义，并对2021年共识提出的结肠镜下溃疡表现进行完善，明确其典型特征为圆形或类圆形的深溃疡、火山口样溃疡，溃疡边缘清晰，呈单发或多发，多发数量＜5个且互相不融合，以回盲部边界清晰的单个巨大溃疡最为典型[4]。第四，鉴于IBD全消化道均可受累，且2020年日本共识强调食管中段溃疡受累也应考虑IBD，故单凭结肠镜检查有时无法解释消化道不适，中国IBD共识除了2021年共识提出的肠道CT外对检查方式进一步补充，更加强调了对小肠受累的发现与评估，肯定了胶囊内镜、小肠镜及磁共振小肠造影（magnetic resonance enterography，MRE）的价值，并指出以空肠受累最常见[6]。小肠计算机断层扫描造影（computer tomography enterography，CTE）、磁共振小肠造影和腹部肠道超声检查这三项检查均可显示肠管周围组织的病变情况，其中CTE/MRE的IBD典型表现为肠道受累节段＜3处，受累节段长度一般＜5 cm，对辅助IBD诊断、鉴别诊断及发现并发症有一定作用。由于腹部肠道超声方便、无创的特点，可用于并发症的发现、监测、随访[7]。第五，2021年共识中仅提及手术病理发现血管炎，中国IBD共识额外新增通过内镜黏膜活体组织检查（以下简称活检）发现血管炎也是确诊的部分依据，但由于其多位于溃疡基底深部，单纯依靠内镜黏膜活检诊断困难，因此中国IBD共识特别强调不建议其作为诊断的必要条件。最后，中国IBD共识提出中国IBD诊断标准，应符合2021年共识诊断标准即2014年白塞病国际研究小组制定的国际白塞病诊断新标准，同时要求具有BD相关典型肠道溃疡。对于不符合系统性IBD的诊断标准的患者，可参考2009年韩国协作组提出的IBD的诊断标准[8]进行协助诊断。

关于IBD的鉴别诊断，由于IBD与克罗恩病临床特点相似，鉴别困难，与2021年共识相比，中国IBD共识更为详细具体地提出了IBD与CD的鉴别依据及鉴别思路，基于症状、内镜、影像、病理等多方面综合考虑，首次全面总结了二者鉴别要点，以期为临床鉴别提供依据。首先，从临床表现上，IBD发生口腔、生殖器及眼部及皮肤病变，皮肤针刺试验阳性更为多见，较少累及直肠肛管，较少发生肛瘘，而CD更易出现肛周病变[9]。其次，从内镜表现上，IBD典型内镜表现为圆形或类圆形溃疡，溃疡边界清楚，炎性息肉较少见，CD典型内镜表现是纵行溃疡、铺路石征及炎性息肉。第三，从影像学上分析，IBD的肠壁多为轻中度强化，增厚及强化程度不如CD明显[10]，而CD肠系膜侧肠壁病变往往较对侧更为严重，部分可出现肠系膜脂肪增生或爬行脂肪，这些特征均少见于IBD。由于影像学研究较少，可与内镜联合应用协助鉴别。最后，从病理角度来说，IBD典型病理表现为血管炎，CD表现为上皮样肉芽肿，但由于两者典型病理表现检查率均较低，故依靠病理鉴别诊断价值有限。

中国IBD共识提出当鉴别与IBD具有相似的症状的其他肠病包括淋巴瘤、缺血性肠病、药物性肠病，以及其他感染性肠病如肠结核、耶尔森菌结肠炎、巨细胞病毒性肠炎、EB病毒肠炎、阿米巴肠病、血吸虫病和组织胞浆菌病等时，需结合流行病学史、相关病原学检查及内镜、病理进行综合鉴别。

3 IBD活动度评价

与2021年共识仅采用2006年制定的BD近期活动量表（BD current activity form，BDCAF）用于BD疾病活动度评估不同，中国IBD共识新增针对IBD的活动度评价体系，将对BD单一量表评估更改为对IBD进行评分体系、实验室指标和内镜下溃疡表现这三项的综合评价，以求对IBD进行更为精准评估，在2020年日本共识中这三项还可用于IBD的严重程度评估。首先，中国IBD共识将BD评分量表替换为2011年Cheon提出的IBD疾病活动指数（disease activity index for intestinal Bechcet′s disease，DAIBD）[11]。DAIBD评分项目根据分值对IBD的疾病活动情况进行了分期，见表1。

表 1　基于 DAIBD 分值对应 IBD 疾病活动分期

DAIBD 分值(分)	IBD 疾病活动分期
≤19	临床缓解期
20～39	轻度活动期
40～74	中度活动期
≥75	重度活动期

中国 IBD 共识强调了 DAIBD 对疾病活动度、预后和治疗具有一定的预测价值，但由于此评分未纳入实验室、内镜、影像学指标等，可能会低估病情严重程度，因此中国 IBD 共识指出目前尚需大样本的研究来验证并完善评分体系。其次，2021 年共识指出中性粒细胞/淋巴细胞比值升高提示 BD 病情活动，中国 IBD 共识亦认可 C 反应蛋白(C-reactive protein，CRP）和红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）是反映炎症活动重要指标，但上述指标均存在特异性低的缺点。中国 IBD 共识的一大亮点在首次特别提出了实验室指标粪钙防卫蛋白在疾病活动评估中的积极作用。1980 年 Fagerhol 等首次从粒细胞中分离出钙防卫蛋白，Kim 等[12]研究发现其与内镜下溃疡活动密切相关，并且选择钙防卫蛋白值 68.89 μg/g 作为预测 BD 肠道是否存在典型溃疡的界点，兼具敏感度与特异度，亦与 DAIBD 明显相关，因此粪钙防卫蛋白可用于辅助 IBD 的疾病活动评估，但其他相关实验室指标的临床研究仍有限。最后，中国 IBD 共识首次提出并强调内镜下溃疡对疾病活动评估的价值，但目前尚无相关内镜评分体系，推荐参考 CD 内镜评分系统[13]。

4　IBD 的治疗

中国 IBD 共识从治疗目标、分期分度治疗、药物治疗、营养支持、手术治疗这 5 个方面阐述 IBD 治疗的方法及注意事项。

中国 IBD 共识指出短期治疗目标为改善患者的肠内和肠外症状，使炎症指标如 CRP 等恢复至正常参考值范围内、达到临床缓解；对无临床症状且血清 CRP 在正常参考值范围内的患者，建议将黏膜愈合作为进一步的治疗目标。长期治疗目标为避免复发，预防 IBD 进展，以及防止并发症的发生。

中国 IBD 共识中 IBD 分期分度治疗方案均与 2021 年共识保持一致，但是中国 IBD 共识更为系统地按照药物的治疗反应制定具体的治疗方案，对用药剂量及方式给出了更为详尽的指导。

第一，推荐氨基水杨酸制剂作为轻、中度 IBD 诱导期和缓解期的治疗用药，剂量参照我国炎症性肠病诊治共识[14]，建议活动期 5-氨基水杨酸使用剂量为 3～4 g/d，缓解期为 2～3 g/d。因柳氮磺吡啶具有抗风湿性关节炎的疗效，对于合并关节炎尤其是外周性关节炎患者推荐使用剂量为 3～4 g/d。

第二，推荐糖皮质激素用于中重度活动期 IBD，特别是对于伴有严重的全身症状，以及氨基水杨酸制剂无效的患者。中度或中重度 IBD 患者可口服用药，重度者建议静脉用药。因为激素减量存在复发的风险，建议参照我国炎症性肠病诊治共识[9]中 CD 治疗方案进行缓慢减量，先应用 0.75～1.00 mg·kg^{-1}·d^{-1}，待症状缓解后每周减 5 mg，减至 20 mg/d后每周减 2.5 mg 直至停用。

第三，免疫调节剂药物中的巯嘌呤类药物推荐用于中重度患者、激素依赖患者、或肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α，TNF-α)拮抗剂无效患者的维持治疗，其可与 TNF-α 拮抗剂联合用药，也可用于肠切除术后维持治疗及预防疾病复发，用药剂量可参考 2020 年日本共识和我国炎症性肠病诊治共识[14]给药。因巯嘌呤类药物具有骨髓抑制、白细胞减少和脱发的风险，中国 IBD 共识及 2020 年日本共识均强调在用药前行 Nudix 水解酶 15(nudix hydrolase 15，NUDT15)基因多态性检测进行风险预测[1]，而对于 NUDT15 R139C 纯合子(T/T)多态性患者不推荐用药[15]。

第四，中国 IBD 共识特别强调推荐沙利度胺用于中重度和/或激素依赖和激素无效的 IBD 患者的治疗，删掉了 2021 年共识提及的“此可用于食管溃疡”的说法。此外，推荐环磷酰胺用于激素依赖和激素无效难治性 IBD 患者的维持治疗，并指出有小样本研究表明甲氨蝶呤、他克莫司、环孢素等免疫调节剂联合生物制剂有一定的效果，但单药疗效尚不清楚，故在 2020 年日本共识中也特别指出不建议甲氨蝶呤单独应用，目前仅考虑用于治疗难治性 IBD。

此外，中国 IBD 共识药物治疗更新亮点还在于对生物制剂使用的指导。生物制剂区别于氨基水杨酸制剂、糖皮质激素和巯嘌呤类药物等传统药物，主要为 TNF-α 拮抗剂包括英夫利西单抗和阿达木单抗药物。对中重度活动期以及传统治疗无效的难治性 IBD 患者有诱导缓解和维持缓解作用。中国 IBD 共识推荐英夫利昔单抗使用剂量为活动期第 0、2、6 周时静脉给药 5 mg/kg，有应答的患者可进行缓解期治疗(5 mg/kg，8 周 1 次)。推荐阿达木单抗使用剂量为活动期第 0、2、4 周分别皮下注射 160、80、40 mg，有应答的患者考虑每隔 1 周进行 1 次 40 mg

的缓解期治疗。其他生物制剂主要包括白细胞介素(interleukin,IL)-1 抑制剂(阿那白滞素;康纳单抗)、IL-12/IL-23 抗体拮抗剂(乌司奴单抗)对治疗BD有一定疗效,但其治疗 BD 证据有限且缺乏用于IBD治疗的相关证据。此外,2020 年日本共识提出秋水仙碱偶尔可与其他药物联合用于 BD 经验性治疗,因其治疗 IBD 的疗效尚不明确,故在中国 IBD 共识未被提及。2020 年日本共识提及他克莫司可用于对常规药物治疗无效的 IBD 患者,因治疗案例个数较少,仅为 C1 推荐,故亦未纳入中国 IBD 共识。

在营养支持方面,中国 IBD 共识与 2021 年共识保持一致,对存在营养不良的 IBD 患者推荐肠内营养(enteral nutrition,EN)和肠外营养治疗。全身症状严重、合并肠道并发症或不能口服药物患者可适当考虑短期肠外营养治疗,但考虑全胃肠外营养(total parenteral nutrition,TPN)有导管感染和血栓形成的风险,故患者改善后应尽量应用 EN 进行营养支持。EN 除营养支持外还具有辅助治疗作用,日本第二版共识[16]提出 EN 对诱导治疗有效,在 2020 年日本共识也建议考虑 ED 作为药物治疗无效的附加治疗,但关于 EN 治疗作用的证据尚不足,因此中国 IBD 共识对是否推荐全 EN 治疗 IBD 尚未达成共识。

与 2021 年共识相比,中国 IBD 共识对手术指征进行更为明确的规范,提出了合并严重并发症如肠穿孔、严重肠腔狭窄、消化道大出血、腹腔脓肿等为 IBD 进行手术治疗的绝对适应证,出现反复药物治疗效果差和严重影响生活质量的肠道并发症为相对适应证。中国 IBD 共识认可 2021 年共识术后复发风险高且易在吻合口附近的观点,因此中国 IBD 共识强调建议在围手术期控制疾病活动,并在术后应用硫嘌呤药物维持治疗,来降低术后复发风险。中国 IBD 共识额外指出疾病活动度高、营养不良、合并感染、长期使用激素等因素易造成手术并发症的发生,对于上述情况患者,中国 IBD 共识首次强调采用病变肠管切除并造口取代Ⅰ期肠吻合治疗方案。此外,2020 年日本共识强调深部溃疡,尤其是火山状溃疡[17]亦可导致高风险术后并发症的发生,且诊断时发病年龄小和高水平 CRP 是病情进展严重的重要因素[18]。

中国 IBD 共识与 2021 年共识一致,强调 IBD 患者同时合并其他器官受累时,应该遵循指南,综合考虑进行个体化精准治疗。目前对 IBD 患者尚无标准的停药方案,对有重要脏器受累者,应结合患者的年龄、性别、疾病严重程度,待疾病缓解2~5 年后逐步降低免疫抑制剂剂量,中国 IBD 共识特别强调任何停药方案都需在专家指导下进行。此外,2020 年日本共识还对儿童 IBD 治疗提出了建议,BD 中儿童肠道受累发病率高于成年人,且手术重复率更高,治疗方法与成年人一致,强调尽量减少皮质类固醇的使用[5]。

5 总 结

中国 IBD 共识结合国内外指南和最新研究进展,明确了 IBD 典型特征和诊断方法,系统归纳 IBD 和 CD 的鉴别诊断要点,新增对 IBD 疾病活动度评估,对 IBD 的治疗目标进行了阐述,规范了 5-ASA、激素、免疫抑制剂和生物制剂用药剂量及适应证,明确营养支持治疗与手术治疗的注意要点,为临床诊治 IBD 提供了依据。

[参考文献]

[1] 郑文洁,张娜,朱小春,等. 白塞综合征诊疗规范[J].中华内科杂志,2021,60(10):860-867.

[2] Yazici Y,Hatemi G,Bodaghi B,et al. Behçet syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021,7(1):67.

[3] Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, et al. Behçet syndrome: a contemporary view[J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(2): 107-119.

[4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组,杨红,何瑶,等. 肠型贝赫切特综合征(肠白塞病)诊断和治疗共识意见[J].中华消化杂志,2022,42(10):649-658.

[5] Watanabe K, Tanida S, Inoue N, et al. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by intractable diseases, the health and labour sciences research grants [J]. J Gastroenterol,2020,55(7):679-700.

[6] Li J, Li P, Bai J, et al. Discriminating potential of extraintestinal systemic manifestations and colonoscopic features in Chinese patients with intestinal Behçet's disease and Crohn's disease[J]. Chin Med J (Engl),2015,128(2): 233-238.

[7] Ma L, Wang M, Li W, et al. Pilot case-control study to explore the value of intestinal ultrasound in the differentiation of two common diseases involving the ileocecal region: intestinal Behçet's disease and Crohn's disease[J]. Quant Imaging Med Surg,2021,11(7):3200-3208.

[8] Cheon JH,Kim ES,Shin SJ,et al. Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Behçet's disease in Korean patients with ileocolonic ulcers [J]. Am J Gastroenterol,2009,104(10):2492-2499.

[9] Zhang T, Hong L, Wang Z, et al. Comparison between Intestinal Behçet′s disease and Crohn′s disease in characteristics of symptom, endoscopy, and radiology[J]. Gastroenterol Res Pract, 2017, 2017: 3918746.

[10] Yang H, Zhang H, Liu W, et al. Computed tomography enterography increases the ability of endoscopy to differentiate Crohn′s disease from intestinal Behçet′s disease [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 900458.

[11] Cheon JH, Han DS, Park JY, et al. Development, validation, and responsiveness of a novel disease activity index for intestinal Behçet′s disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(2): 605-613.

[12] Kim DH, Park Y, Kim B, et al. Fecal calprotectin as a non-invasive biomarker for intestinal involvement of Behçet′s disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(3): 595-601.

[13] 周青杨,杨红,钱家鸣.克罗恩病的疾病活动度评分及相关评估指标研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(9):961-964.

[14] 吴开春,梁洁,冉志华,等.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.

[15] Watanabe K, Tanida S, Inoue N, et al. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet′s disease 2020 edited by intractable diseases, the health and labour sciences research grants[J]. J Gastroenterol, 2020, 55(7): 679-700.

[16] Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet′s disease: indication of anti-TNF-a monoclonal antibodies[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(1): 156-162.

[17] Baek SJ, Kim CW, Cho MS, et al. Surgical treatment and outcomes in patients with intestinal Behçet disease: long-term experience of a single large-volume center[J]. Dis Colon Rectum, 2015, 58(6): 575-581.

[18] Jung YS, Cheon JH, Park SJ, et al. Clinical course of intestinal Behcet′s disease during the first five years[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(2): 496-503.

(本文编辑:刘斯静)