

2021 年欧洲克罗恩病和结肠炎组织炎症性肠病感染的预防、诊断和管理指南解读

李 昕,王 静,宋 洁,张晓岚*

(河北医科大学第二医院消化内科,河北 石家庄 050000)

[摘要] 2021 年 3 月《Journal of Crohn's and Colitis》杂志在线发表了欧洲克罗恩病和结肠炎组织制定的炎症性肠病感染的预防、诊断和管理指南。该指南在 2014 年指南的基础上进行了更新,为炎症性肠病感染的临床规范诊治提供了更全面、更新的证据。本文从病毒感染、细菌感染、寄生虫和真菌感染及疫苗接种等方面入手,重点对指南的更新部分进行解读,使临床医生了解到炎症性肠病感染的诊疗前沿。

[关键词] Crohn 病;结肠炎;感染 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2023.02.001

[中图分类号] R574.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2023)02-0125-05

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,在治疗上需要应用免疫抑制剂控制病情发展,而免疫抑制常合并各种机会性感染,包括病毒、细菌、真菌及寄生虫感染等,这极大地影响了患者治疗效果及预后。近年来,随着对新兴免疫抑制剂的不断认识、对感染诊治及管理的优化及 IBD 患者疫苗接种策略证据的不断增加,2021 年 3 月《Journal of Crohn's and Colitis》杂志在线发表了欧洲克罗恩病和结肠炎组织最新制定的炎症性肠病感染的预防、诊断和管理指南(以下简称新版指南),其在 2014 年指南(以下简称旧版指南)的基础上,结合近年来高质量的研究证据,为 IBD 合并感染的临床规范诊治提供了更全面、更准确的参考。本文从病毒感染、细菌感染、寄生虫和真菌感染及疫苗接种等方面入手,重点对指南的更新部分进行解读。

1 IBD 患者机会性感染的危险因素

新版指南再次强调 IBD 患者机会性感染的危险因素,包括应用免疫抑制剂、尤其是联合用药,营养不良、存在合并症、高龄,并结合最新的证据提出体重指数(body mass index, BMI)过高、完全肠外营养、疾病活动、先天性免疫缺陷、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染、合并

慢性疾病(糖尿病、肺气肿)等同样会增加机会性感染的风险^[1-2]。为易于临床医生评估患者机会性感染的风险并决定是否可以应用活疫苗,该指南对 IBD 治疗药物的免疫抑制程度进行了细致的分级(表 1),其中钙调磷酸酶抑制剂(环孢素、他克莫司)、抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)药物、托法替尼和乌司奴单抗均为中—重度免疫抑制剂,应结合实际利弊关系考虑是否应用活疫苗,而其他药物的免疫抑制程度取决于其作用机制、剂量、持续时间和给药途径,仍然需要临床医生权衡实际情况进行决策。

表 1 IBD 治疗药物及其免疫抑制程度

药物	免疫抑制程度	备注
氨基水杨酸 口服激素	无免疫抑制 无或低度免疫抑制	无全身性影响 当口服传统激素(布地奈德)剂量>6 mg/d 时有全身免疫抑制作用
静脉输注激素	低度或中—重度免疫抑制	当剂量≥20 mg 应用>2 周时可产生中—重度免疫抑制
维得利珠单抗	肠道选择性治疗	没有全身效应,但肠道感染的风险增加
甲氨蝶呤	低度或中—重度免疫抑制	每周>20 mg(每周>0.4 mg/kg)为中—重度免疫抑制,低剂量可视作低免疫抑制
硫唑嘌呤及 6-巯基嘌呤	低度或中—重度免疫抑制	每周>3 mg/kg(azathioprine, AZA)或>1.5 mg/kg(6-巯基嘌呤)为中—重度免疫抑制,低剂量可视作低免疫抑制
环孢素、他克莫司、抗 TNF 制剂、托法替尼、乌司奴单抗	中—重度免疫抑制	抗 TNF 制剂免疫抑制程度强于乌司奴单抗、托法替尼

2 病毒感染

2.1 病毒性肝炎 旧版指南未提出对甲型肝炎病

[收稿日期]2022-03-08

[作者简介]李昕(1996—),女,河北保定人,河北医科大学第二医院医师,医学硕士,从事炎症性肠病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: xiaolanzh@126.com

毒及戊型肝炎病毒感染管理的相关建议,新版指南弥补了这一空白。有研究证明,IBD 患者接种甲型肝炎病毒疫苗后其血清转换率可达到 97.6%,而应用肿瘤坏死因子药物治疗或联合用药的 IBD 患者血清转换率均有所降低^[3],使得重症甲型肝炎患者的病死率上升,因此新版指南建议治疗前或从未筛查过的 IBD 患者进行甲型肝炎病毒的抗体检测,且未接种疫苗、免疫抑制的患者在治疗前或治疗后 14 d 内进行预防(接种疫苗和免疫球蛋白 0.1 mL/kg)。戊型肝炎诊断仍依赖核酸扩增技术(nucleic acid amplification technology, NAT)^[4],首选治疗药物为利巴韦林。

针对乙型肝炎病毒感染的 IBD 患者,新版指南对其疾病监测及治疗均进行了更新。首先,指南明确了慢性乙型肝炎的 IBD 患者其肝功能和乙型肝炎病毒 DNA 水平检测的时机,即在预防期间和停用抗病毒药物后至少 12 个月内,应每 3~6 个月评估 1 次。其次,对于乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴性、乙型肝炎核心抗体阳性的患者仍不建议预防性治疗,除在应用免疫抑制剂期间,还应在停用之后至少 6 个月内,每 1~3 个月监测 1 次 HbsAg 和(或)HBV DNA。如果出现再激活(可检测到 HBV DNA 或 HBsAg 血清转化),应开始预防性治疗。考虑到免疫抑制患者接种疫苗后常无法达到有效的血清抗体浓度,旧版指南较为激进地建议将抗 HBsAb > 100 U/L 水平作为安全预防标准,但近年来的研究未能确定高剂量抗体浓度标准对于预防乙型肝炎的益处,且各国家和地区的指南也尚未提高这一标准,为避免 IBD 患者为提高抗体水平接种加强剂量的疫苗可能会造成不可预知的影响,新版指南将这一标准降低为 10 U/L。

新版指南推荐直接作用抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)为丙型肝炎标准治疗方法,其治疗后的持续病毒学应答水平可能不受免疫抑制治疗的影响^[5],但应密切监测药物带来的疾病严重程度变化。

2.2 HIV 近来的研究发现,CD4 计数稳定、应用免疫抑制剂治疗的 IBD 合并 HIV 患者其机会性感染的风险似乎不会增加,且有证据表明免疫抑制剂的疗效与未感染 HIV 的患者相比亦无改变^[6-7],遂新版指南指出对于正在接受抗逆转录病毒治疗的 IBD 患者,若 CD4 计数稳定且检测不到病毒载量,可以应用免疫抑制剂治疗原发病,但目前尚无最佳药物选择的推荐建议。

2.3 疱疹病毒 对于疱疹病毒的诊断与治疗,新版

指南进行了如下更新:首先,对于水痘带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)感染、尤其为接受免疫抑制的 IBD 患者,着重强调了重组带状疱疹疫苗(recombinant herpes zoster vaccine, RZV)为首选疫苗,带状疱疹活疫苗(live zoster vaccine, ZVL)可为对于 50 岁以上未接受免疫抑制、应用低度免疫抑制剂患者的二线选择,值得注意的是,两者均禁用于接受中一重度免疫抑制的患者,且应在开始免疫抑制治疗前 4 周完成接种。其次,新版指南转变了关于巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染筛查时机的观点,以往认为免疫抑制剂治疗无效的 IBD 患者才予以筛查,现新的证据表明 CMV 感染可影响 IBD 患者的预后^[8],所以对于活动性、重度 IBD 患者均应予以筛查。在治疗上,对于亚临床或有轻度临床表现的 CMV 再激活的 IBD 患者,仍建议无需中断免疫抑制剂治疗,但新指南提出此时应逐渐减量激素。此外抗病毒方案也有所更新,不仅细化了药物剂量,更延长了静脉应用药物的疗程,即静脉应用更昔洛韦时间由 3~5 d 延长至 5~10 d (5 mg/kg, 2 次/d),后根据治疗反应尽快转换为口服缙更昔洛韦(900 mg, 1 次/d),总疗程仍为 2~3 周。

2.4 其他病毒 新版指南最新提出关于 JC 病毒及 SARS-CoV-2 的意见,首先,不建议在 IBD 患者开始维得利珠单抗治疗前对 JC 病毒进行血清学筛查。其次,尽管 COVID-19 在世界范围内大爆发,IBD 患者感染 SARS-CoV-2 或发展为更严重疾病的风险似乎并未增加^[9-10],虽然 IBD 的疾病监测及治疗可能会受到疫情的影响,但仍应坚持维持常规的疾病管理。应注意当患者出现消化道感染症状时,需排除 SARS-CoV-2 感染导致的消化道受累。该指南撰写时关于 SARS-CoV-2 感染的 IBD 患者治疗药物研究尚不充分,地塞米松是唯一有数据支持的可降低患者病死率的药物,因此应个体化分析治疗策略,并支持患者接种疫苗。

需要注意的是在存在严重的水痘病毒感染、播散性单纯疱疹病毒和 VZV 感染、有症状的传染性单核细胞增多症、EB 病毒相关的黏膜皮肤溃疡、重度流感及麻疹时,需要停用免疫抑制剂。免疫抑制剂的重新引入和病毒感染治愈后的治疗决策取决于炎症活动、IBD 的疾病控制以及特定病毒感染重新激活的风险和严重程度,需要临床医师综合实际情况作出判断和选择。

3 细菌感染

3.1 结核分枝杆菌 旧版指南建议筛查应用抗

TNF药物的患者中是否存在潜伏性结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI),随着各类免疫抑制剂的兴起,新版指南将筛查范围扩大至应用生物制剂或JAK酶抑制剂甚至任何一种免疫抑制剂的患者,同时强调在转换治疗方案时,应重新筛查LTBI,特殊情况下,在上述药物治疗期间也可重新筛查。新版指南重新定义了LTBI,包括①患者皮肤结核菌素试验(skin tuberculin test, TST)(硬结 ≥ 5 mm)或干扰素释放试验(interferon gamma release assay, IGRA)试验阳性,但无活动性结核的临床和影像学证据;②TST阴性和(或)IGRA阴性,但有证据表明既往的结核感染没有得到合理的治疗;③胸部X线异常,提示既往和未治疗的肺结核(钙化灶 ≥ 5 mm,胸膜增厚或条索);④与有细菌感染但未接受结核筛查或筛查阳性但未接受治疗的患者有密切接触史。在筛查时机上,新版指南也进行了说明,建议在IBD诊断时、开始免疫抑制治疗前或开始治疗后2周、在第1次治疗后(停用糖皮质激素后3周)或缓解期进行LTBI早期筛查。

新版指南的另一亮点是扩大了接受抗结核治疗的患者群体,不仅包括以往的生物制剂治疗患者,还新增了接受小分子药物或长期大量静脉激素治疗的患者。在治疗方案上,新版指南在原有的异烟肼单药治疗、利福喷丁联合异烟肼治疗上新增了利福平单药治疗方案(600 mg/d,最大剂量10 mg/kg),该方案需持续4个月,在疗效上与异烟肼单药治疗的经典方案相当,但具有更高的安全性及患者依从性。对于抗结核治疗后常规生物制剂或小分子药物的应用时机,也由以往的3周延长至4周,但紧急情况下可适当缩短间隔时间。

3.2 肺炎链球菌 对于肺炎链球菌疫苗接种的选择,目前有23价肺炎球菌多糖疫苗(pneumococcal conjugate 13-valent, PPSV23)和13价肺炎球菌结合疫苗(polysaccharide 23-valent, PCV13)两种,旧指南中建议的7价结合疫苗已被淘汰。指南建议对儿童、65岁以上老年人及感染肺炎球菌疾病的患者接种疫苗,即PCV13启动-PPSV23增强策略,两次接种之间至少间隔8周。

3.3 梭状芽孢杆菌(clostridium difficile infection, CDI) 新版指南仍然建议IBD患者在每次疾病发作时筛查CDI,尤其是应用免疫抑制剂的患者。在诊断上,除了以往的实验室检查,强调还需包括腹泻症状^[11]。新版指南提出“两步法”筛查CDI,即首先进行高敏感度的监测,如谷氨酸脱氢酶抗原酶免疫分析或核酸扩增检测,然后进行高特异性的检测,如

毒素A/B酶免疫分析。第一步结果为阴性时可诊断为CDI阴性,第二步结果为阳性时则可诊断为CDI。这种方法可提高CDI的检出效率及概率,在实验室检测阳性的基础上联合腹泻症状,即可作出CDI的诊断。在治疗上,对于初次非重度感染患者,万古霉素或非达霉素为首要选择^[12-13],两种药物难以获得的情况下可以考虑口服甲硝唑,初次重度感染患者则推荐口服万古霉素联合静脉输注甲硝唑治疗,复发患者推荐脉冲式应用万古霉素、非达霉素或粪菌移植。

3.4 脑膜炎双球菌 指南新增了对脑膜炎双球菌感染的声明,建议应按照国家或国家对普通人群的建议对IBD患者接种脑膜炎球菌疫苗,但对于接受免疫抑制治疗、无患病危险因素的成人IBD患者,由于证据尚不充分,暂不建议接种疫苗。

4 寄生虫和真菌感染

新版指南认为除了耶氏肺孢子菌感染外,其他寄生虫及真菌感染均不需要化学预防,但若出现系统性真菌感染,则应与传染病专家共同讨论作出治疗决策。对于耶氏肺孢子菌感染并接受免疫抑制剂的IBD患者,新版指南不再推荐应用复方新诺明为标准预防方案,取而代之的为磺胺甲恶唑/甲氧苄啶(trimethoprim/sulfamethoxazole, TMP-SMX)疗法,其适用范围包括接受三联免疫抑制治疗(包括类固醇、甲氨蝶呤、硫嘌呤、生物制品)的IBD患者;接受双重免疫抑制,特别是应用钙调神经磷酸酶抑制剂治疗的患者;应用高剂量皮质类固醇、低淋巴细胞计数、应用JAK酶抑制剂三种情况中任意两种的患者。然而,由于IBD患者发生耶氏肺孢子菌感染的绝对风险很低,且临床医生缺乏相关的认识及临床经验,开始预防的时机尚不明确,还需更多的研究提供证据。

根据2019年EULAR更新的疫苗接种建议^[14],新版指南提出了一些注意要点:IBD专家应向患者解释个体化疫苗接种计划,从而为共同决策提供依据,该计划应由初级保健医生、IBD团队和患者共同实施;建议在疾病早期检查疫苗接种状态,然后每隔一年检查一次,特别是针对IBD特定的疫苗接种要求;没有证据表明IBD患者接种疫苗会诱发疾病发作;免疫成功接种可能会受到免疫抑制的影响(例如乙型肝炎病毒,需检查抗-HBs抗体滴度);疫苗最好在疾病缓解期接种,如果可能的话在开始免疫抑制之前接种;如果要在免疫抑制期间接种,最好在使用免疫抑制剂量最低的时期(综合药物消除

半衰期);密切接触者的疫苗接种是非常重要的“包裹性策略”;在免疫抑制期间接种活疫苗仍不安全,建议在停用免疫抑制剂后 1~6 个月后接种。下面总结了 IBD 患者接种活疫苗需要停用免疫抑制剂

的时间和活疫苗接种后再启用的时间(表 2)及 IBD 患者的成人疫苗接种方案(表 3),为临床医生制定个体化制定疫苗接种方案提供了规范化的实践参考。

表 2 基于药物半衰期对于停用免疫抑制剂和活疫苗接种之间的时间范围的建议

药物	消除半衰期	接种活疫苗之前 停药时间	接种活疫苗后的 再启用时间
激素(泼尼松)>1 mg/kg,>14 d(儿童),>20 mg/d,>14 d(成年人)	2~3 h	1 个月	1 个月
硫嘌呤(硫唑嘌呤和 6-MP)	数日(6-TGN)	3 个月	1 个月
甲氨蝶呤,低剂量(成年人)	3~10 h	1 个月	1 个月
托法替尼	3 h	1 个月	1 个月
英夫利西单抗	7~12 d	3 个月	1 个月
阿达木单抗	约 2 周	3 个月	1 个月
戈利木单抗	约数周	3 个月	1 个月
赛妥珠单抗	约 2 周	3 个月	1 个月
环孢素	8.4 h	1 个月	1 个月
他克莫司	23~46 h	1 个月	1 个月
维得利珠单抗	25 d	3~4 个月	1 个月
乌司奴单抗	约 19 d	3 个月	1 个月

表 3 IBD 患者的成人疫苗接种方案

剂量、时间及备注		疫苗种类	IBD 诊断时 立即接种	诊断和 随访期间接种	免疫抑制治疗前 强烈推荐
特异性疫苗接种方案					
灭活流感(三价/四价或高剂量)	根据临床指南,建议接受免疫抑制治疗的患者每年接种	灭活疫苗	—	是	是
RZV(首选)	建议所有≥50 岁的患者接种。对于< 50 岁但感染风险增加的患者也建议接种	灭活疫苗	—	—	是
ZVL	仅在 RZV 疫苗不可用,且患者有必要接种时使用	减毒活疫苗	—	—	是
PCV13 和 PPSV23	单剂 PCV13 疫苗,8 周后接种 PPSV23 疫苗,5 年后接种 PPSV23 加强针。如果首先接种 PPSV23 疫苗,则在 1 年后接种单剂 PCV13 疫苗,并在 5 年后接种 PPSV23 加强针	灭活疫苗	是	是	是
甲型肝炎(hepatitis A,Hep A)	根据国家临床指南接种	灭活疫苗	—	是	—
人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)	未接种的患者(无论男女)根据年龄接种 2 剂或 3 剂	灭活疫苗	是	是	—
乙型肝炎(hepatitis B,Hep B)	通常为 3 剂剂量,根据血清保护抗体水平可能需额外的强化剂量,应定期检查抗体滴度	灭活疫苗	是	是	是
常规疫苗接种方案					
破伤风、白喉、百日咳(Tdap 或 Td)	如果之前接种过单剂 Tdap 疫苗,则应根据各国临床指南每 10 年接种次 Td 或 Tdap 疫苗	灭活疫苗	是	是	—
脑膜炎球菌疫苗	对于有侵袭性脑膜炎球菌感染危险因素的患者,应根据国家指南接种疫苗	灭活疫苗	是	是	—
麻疹、腮腺炎、风疹疫苗(Measles, mumps, rubella,MMR)	没有保护性免疫力证据的成年人,至少间隔 28 d 接种 2 剂疫苗	减毒活疫苗	是	—	是
水痘疫苗	仅无水痘或带状疱疹感染史、既往未接种疫苗且血清学阴性的患者,间隔 4~8 周接种 2 次	减毒活疫苗	是	—	是
脊髓灰质炎(灭活肠外脊髓灰质炎病毒)	根据国家指南接种	灭活疫苗	是	是	—
非典型性肺炎病毒 2 疫苗	根据国家指南接种	灭活疫苗	是	—	是

[19] 宋伟,田振军.间歇低氧与间歇运动对心肌梗死心肌 HIF-1 α 、miR-126 表达及血管新生影响的对比研究[J].中国体育科技,2021,57(11):45—51.

[20] 范霁元,刘丹,张广炜,等.急性脑梗死患者循环基质金属蛋白酶 9 及微小 RNA-126 表达水平及其临床意义[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(9):958—961.

[21] 夏瑞雪,李阔,王丽轩,等.急性脑梗死病人血清 ANGPTL4、

SIRT1 水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(24):4375—4378.

[22] 唐宇姣,冯贤荣,杨东东,等.血清 mir-34a 和 Sirt1 水平与老年脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J].西部医学,2020,32(6):873—877.

(本文编辑:刘斯静)

(上接第 128 页)

5 小 结

IBD 患者本身常存在营养不良、合并其他疾病等感染的高危因素,加之免疫抑制剂的应用是 IBD 疾病管理的重要一环,使其不可避免的成为了机会性感染的好发人群^[15]。感染使 IBD 治疗方案的选择受限,增大控制原发病的难度,直接影响了患者的疗效及预后。新版指南详细阐述了各类病毒感染、细菌感染、寄生虫和真菌感染的诊治方案,尤其对应用免疫抑制剂的患者进行了免疫抑制程度分层并提供了接种活疫苗推荐建议,为 IBD 患者机会性感染的管理提供了规范化的临床指导。

[参考文献]

[1] Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Crohn's disease activity and concomitant immunosuppressants affect the risk of serious and opportunistic infections in patients treated with adalimumab[J]. Am J Gastroenterol,2016,111(12):1806—1815.

[2] Tosca J,Garcia N,Pascual I,et al. Clinical assessment of risk factors for infection in inflammatory bowel disease patients [J]. Int J Colorectal Dis,2020,35(3):491—500.

[3] Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Efficacy of hepatitis A vaccination and factors impacting on seroconversion in patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis,2014,20(1):69—74.

[4] Khuroo MS,Khuroo MS,Khuroo NS. Hepatitis E;discovery, global impact, control and cure[J]. World J Gastroenterol, 2016,22(31):7030—7045.

[5] Hahn KJ,Kohli A,Sims Z, et al. Durable sustained virologic response after oral directly acting antiviral therapy despite immunosuppressive treatment[J]. Open Forum Infect Dis, 2015,2(3):ofv091.

[6] Chamberlain FE, Dinani N, Jagjit Singh GK, et al.

Azathioprine can be safely used in HIV-infected individuals [J]. AIDS,2014,28(3):447—448.

[7] Fink DL, Hedley L, Miller RF. Systematic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals[J]. Int J Std Aids, 2017,28(2):110—119.

[8] Caldera F,Wasan S,Farraye F,et al. Caution when assessing immunity to varicella through antibody testing in patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017,23(10):E50—E51.

[9] Allocca M,Fiorino G,Zallot C,et al. Incidence and patterns of COVID-19 among inflammatory bowel disease patients from the nancy and milan cohorts[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020,18(9):2134—2135.

[10] An P,Ji M,Ren H,et al. Prevention of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease in Wuhan,China[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2020,5(6):525—527.

[11] Rao K,Malani PN. Diagnosis and treatment of clostridioides (Clostridium) difficile infection in adults in 2020[J]. JAMA, 2020,323(14):1403—1404.

[12] Louie T, Miller M, Mullane K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection[J]. N Engl J Med,2011,364(5):422—431.

[13] Cornely O, Crook D, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(4):281—289.

[14] Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases[J]. Ann Rheum Dis,2020,79(1):39—52.

[15] Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review with meta-analysis: biologics and risk of infection or cancer in elderly patients with inflammatory bowel disease [J]. AIDS,2020,51(9):820—830.

(本文编辑:杜媛鲲)