

美国炎症性肠病新近共识和指南述要

魏娟¹ 汪芳裕¹

[摘要] 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种特发性累及胃肠道的慢性炎症性疾病,由多种病因引起,其发病机制尚未完全明了,有终生复发倾向,且缺乏特效的治疗方法,常需多学科共同诊治和关怀。随着 IBD 相关的分子基础研究及临床研究快速发展,新的治疗药物如生物制剂、小分子药物快速迭代更新。笔者对美国胃肠病学会近年发表的相关 IBD 诊治指南及共识进行扼要介绍和述评,以期 IBD 的规范化诊治提供帮助。

[关键词] 炎症性肠病;溃疡性结肠炎;克罗恩病;治疗目标;生物制剂;小分子药物

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.08.09

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A

New insights into inflammatory bowel disease management from the latest American guidelines

WEI Juan WANG Fangyu

(Department of Gastroenterology, Jinling Hospital Affiliated to Nanjing University School of Medicine, Eastern Theater Command General Hospital, Nanjing, 210007, China)

Corresponding author: WANG Fangyu, E-mail: wangfy65@nju.edu.cn

Abstract Inflammatory bowel disease (IBD) is an idiopathic chronic inflammatory disease involving the gastrointestinal tract, with many underlying causes. The etiology of IBD remains largely unknown. IBD has a tendency of lifelong recurrence, lacking of optimal treatments and requiring multi-disciplinary diagnosis and care. With the rapid development of molecular basic research and clinical research related to IBD, new therapeutic drugs such as biologics and small molecule drugs are rapidly updated. In this review, the author summarizes the current status and progress of drug therapy for IBD based on guidelines or consensus from American Gastroenterological Association recent years, in order to provide help for the standardized management of IBD in China.

Key words inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; treating to target; biologics; small molecule drugs

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),是一种特发性累及胃肠道的慢性炎症性疾病,由多种病因引起,疾病特点为炎症活动及复发交替,需长程乃至终身治疗,且常需要多学科共同参与诊治,为个人及社会带来沉重的负担。规范化诊治对于提高 IBD 的疗效和改善预后至关重要。随着 IBD 相关的分子基础及临床研究快速发展,新型治疗药物如生物制剂、小分子药物快速迭代更新,诊治模式也相应改进,药物优化及有效性监测等领域也得以长足发展。本文对美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, AGA)近年来发表的有关 IBD 的多项诊治共识及指南的相关要点进行归纳总结,以期国内 IBD 的临床实践提供帮助。参考

的指南共识包括成人 UC、轻中度、中重度 UC 临床实践指南^[1-2], CD 临床实践、中重度肠腔及肛瘘 CD 诊治、生物标志物在 CD 诊治中的作用等临床指南^[3-5]及国际储袋联盟制定的关于储袋疾病(ileal pouch disorders, IPD)诊断与分类的共识意见^[6]。

1 IBD 治疗目标的进展

2018 年《AGA 成人 CD 临床实践指南》、2019 年《AGA 成人 UC 的诊治指南》均提出 IBD 的治疗目标为“黏膜愈合”。2013 年,国际 IBD 研究组织(International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases, IOIBD)即启动了 IBD 达标选择(selecting therapeutic targets in IBD, STRIDE)项目,2021 年 STRIDE-II 延续了 STRIDE-I 的“治疗达标”,长期目标为临床缓解和黏膜愈合,短期目标为症状缓解和血清、粪便标志物恢复正常。组织学炎症程度的增加与不典型增生和结直肠癌有关,组织学愈合有望作为治疗和预后的单独目标。但因临床使用的具体指标尚未明

¹ 东部战区总医院 南京大学医学院附属金陵医院消化内科(南京,210007)
通信作者:汪芳裕, E-mail: wangfy65@nju.edu.cn

确,且缺乏临床试验数据,就现有证据水平,组织学愈合不作为 AGA 指南推荐的正式指标^[7-8]。

2 UC 的诊治进展

2.1 UC 生物制剂治疗窗前移

2019 年《AGA 轻中度 UC 临床实践指南》指出 UC 需及时明确诊断,评估不良预后的风险。预后不良高危因素如下:确诊时年龄小于 40 岁、广泛结肠炎、内镜疾病活动严重(Mayo 3 分,UCEIS ≥ 7)、高 C 反应蛋白(CRP)、低白蛋白血症^[9]。治疗的选择不仅需考虑炎症活动程度,且需重视疾病预后。轻度 UC 患者如果存在预后不良的高危因素,也应按照中重度活动性 UC 的方案进行降阶梯治疗。UC 治疗主要围绕疾病的两个阶段开展:疾病活动期和缓解期。疾病活动期的治疗目标为诱导临床缓解、血清/粪便炎症标志物正常,并力争达内镜下黏膜愈合。内镜下黏膜愈合即内镜评分 MES 为 0 或 1,且每 3 个月需评估一次。疾病缓解期治疗目标为实现长期维持无激素临床缓解,炎症标志物正常和黏膜愈合,防止并发症,改善远期结局,避免致残,维持与健康相关的生活质量。以上指南指出轻中度活动性 UC 患者仍然首选传统药物如美沙拉嗪,口服 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)2~4 g/d 诱导缓解,且疗效与剂量呈正比关系。5-ASA 服用方法顿服与分次服用疗效相同,可增加患者口服药物的依从性。诱导缓解病变仅累及直肠的患者(E1),可仅用直肠局部给药。轻中度左半结肠型患者(E2),口服 5-ASA 联合灌肠则是一线治疗方案。若足量 5-ASA 治疗无效,需升级口服激素或生物制剂来诱导缓解。在生物制剂前时代,糖皮质激素一直是诱导 UC 缓解的主要药物,目前大量 RCT 及真实世界证据已证实了多种生物制剂、小分子药物诱导缓解的疗效。

2020 年《AGA 中重度 UC 临床实践指南》提倡医患共决策、个体化、早期升级治疗,特别推荐将生物制剂治疗窗前移,越过传统治疗方案作为一线选择,早期降阶梯治疗^[10],中重度活动性 UC 推荐给予口服或静脉注射激素诱导缓解。口服糖皮质激素治疗,按泼尼松 40 mg/d,疗程 6~8 周。激素诱导中重度 UC 缓解率达 65%,建议 3 个月内将激素逐渐减停,不作为维持治疗方案,重视激素减停。激素依赖患者可联合硫唑嘌呤类药物^[11],或直接换用英夫利西单抗(Infliximab, IFX)、维多珠单抗(Vedolizumab, VDZ)等生物制剂以保持长期无激素缓解率。有结肠切除术高风险的中重度患者,延迟手术治疗可能造成不良后果,2020 年指南推荐早期使用生物制剂,联合或不联合免疫调节剂,而非在 5-ASA 治疗失败后才升级选择。中重度 UC 成年患者使用 IFX 或 VDZ,而非阿达木单抗(Adalimumab, ADA)作为诱导缓解生物制剂的一

线选择^[12],而托法替布(Tofacitinib)仅适用于注册临床研究。对 IFX 原发性无应答的中重度患者,建议使用乌司奴单抗(Ustekinumab, UST)或托法替布,而非 VDZ 或 ADA^[13]。多项 RCT 证据支持 IFX、VDZ、UST 等生物制剂和小分子药物在维持缓解、黏膜愈合等方面优于安慰剂,可作为 UC 维持治疗的药物选择。此指南推荐如使用生物制剂实现了诱导缓解,建议使用同一种生物制剂继续维持缓解,可以达到更高的目标。如无硫唑嘌呤使用禁忌,建议 TNF- α 拮抗剂、VDZ 或 UST 与硫唑嘌呤或甲氨蝶呤联合使用维持缓解,优于生物制剂单药治疗^[14]。

2.2 急性重度 UC 患者 IFX 强化剂量或加速诱导不一定优于标准诱导方案

2019 年《AGA 成人 UC 的诊治指南》中指出急性重度 UC (acute severe ulcerative colitis, ASUC)病情重、发展快,处理不当会危及生命,故治疗时机及药物选择尤为重要。入院 3 d 内需完善限制性肠镜,明确诊断,排除机会性感染如艰难梭菌等,尽早诱导缓解。指南推荐如无明显禁忌证,治疗首选糖皮质激素,甲泼尼龙 60 mg/d 或氢化泼尼松 300~400 mg/d。近 41% 的 ASUC 患者通过激素治疗可实现临床缓解,降低病死率,且不增加不良事件的发生率^[15]。当使用足量静脉激素治疗 3 d 仍无效,应及时转换治疗方案,延迟手术是重度 UC 并发症发生率及病死率增加的独立危险因素。转换治疗方案有两大选择:药物转换和手术转换,转换药物推荐环孢素、IFX。研究表明,激素抵抗的重度 UC 患者对环孢素和 IFX 转化治疗的应答率分别为 40%~54% 和 46%~83%^[16-17]。IFX 较环孢素短期应答率更高,12 个月结肠切除率及不良反应的发生率更低^[18]。当 IFX 诱导 ASUC 缓解后,继续 IFX 维持治疗,如环孢素诱导有效后,选择硫唑嘌呤或 VDZ 维持治疗。

2020 年《AGA 中重度 UC 临床实践指南》指出并不确定强化剂量或标准剂量 IFX 诱导方案哪种更优,同比 2022 年 ECCO 更新的指南意见,对于 ASUC 患者的 IFX 最佳给药方案也尚无定论。有研究发现高剂量 IFX(10 mg/kg)的诱导优于标准剂量(5 mg/kg),结肠切除术的风险更低($RR = 0.24, 95\%CI: 0.08 \sim 0.68$)^[18]。从生物学角度来看,激素无效的 ASUC 患者具有较高的炎症负担,可快速清除 IFX,加之营养不良,药物与白蛋白结合减少,导致 IFX 血药浓度低。强化方案可能比 IFX 标准方案诱导更为有效,临床实践中也常用强化方案,但一项荟萃分析比较了强化与标准 IFX 给药方案的结肠切除率,两者差异无统计学意义($RR = 1.61, 95\%CI: 0.74 \sim 3.52$)^[19]。这些观察性研究未将结肠切除高风险人群或对标准诱导

剂量应答不足的人群区分开来,缺乏相应的 RCT 结果来证实何种诱导方式效果更佳。目前临床试验登记的两项前瞻性随机对照试验(NCT02770040 和 NCT03937609)正在进行评估,特别是澳大利亚学者于 2016 年开展的 PREDICT UC 研究(NCT02770040)以标准诱导组为对照,评估 ASUC 患者中剂量强化的 IFX 诱导(10 mg/kg,0、1 周)是否优于加速的 5 mg/kg 诱导(0、1、3 周)。故 IFX 诱导 ASUC 缓解的给药方式尚需要更高级别证据来确定。

2.3 新兴的生物制剂、小分子类药物有望成为生物制剂应答不佳的选择

2020 年《AGA 中重度 UC 临床实践指南》推荐的生物制剂如 IFX、ADA、Golimumab、VDZ、UST,小分子药物托法替尼也作为 UC 尤其是中重度活动性 UC 的选择药物。随着 UC 相关的分子基础研究的进展,有关 UC 治疗的新靶点生物制剂及小分子药物也进入注册临床研究或上市阶段,如乌帕替尼(选择性 JAK-1 抑制剂),理论上是具备快速诱导缓解潜力的小分子药物^[20],可多维度有效促进黏膜深度愈合,但因获批时间不长、临床经验有限,尚需更多数据的积累。其他如针对细胞因子靶点 IL-23,Guselkumab^[21]、Risankizumab^[22] 和 Mirikizumab^[23] 等已批准用于临床治疗 UC。小分子药物 S1PR 激动剂 Ozanimod 和 Etrasimod 已被美国 FDA 批准用于临床治疗 UC^[24]。相信在将来会有越来越多的高质量 RCT 及真实世界证据更新到指南中。

2.4 回肠储袋-肛门吻合术术后并发症处理

2020 年《AGA 中重度 UC 临床实践指南》提出 UC 患者往往因药物治疗无效、出现并发症或发生癌变等原因行结肠切除术,常用术式为直肠结肠切除术和回肠储袋-肛门吻合术(ileal pouch-anal anastomosis,IPAA)。术后的 UC 患者储袋炎症和功能性并发症较为常见。2021 年《国际储袋联盟之关于储袋疾病的诊断及分型共识指南》对 IPD 进行了详尽的阐述。IPAA 术后的急性储袋炎通常用抗生素短期治疗,布地奈德灌肠剂和甲硝唑在诱导急性储袋炎缓解方面疗效相近。急性储袋炎患者环丙沙星应考虑作为诱导缓解的一线抗生素,1 000 mg/d,持续 2 周。二线抗生素包括其他广谱抗菌药物,如甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林/克拉维酸、强力霉素或利福昔明等。大多数急性储袋炎患者对 2 周疗程的抗生素有应答,但 5%~19% 的患者出现难治性或快速复发的症状,需要通过抗生素低剂量维持治疗或全剂量脉冲治疗以维持缓解^[25]。国际储袋联盟建议对每年复发超过 3 次的储袋炎进行维持治疗,维持治疗药物为环丙沙星或益生菌 VSL#3。国际储袋联盟在指南中提出抗

TNF、VDZ、UST 治疗难治性储袋炎有效^[6]。近期一项来自欧洲的多中心研究结果提示,VDZ 治疗 IPAA 术后慢性储袋炎 14 周后,其缓解率为 31%,显著高于安慰剂组的 10%,此研究结果提示生物制剂也是 UC 术后难治性并发症的有效选择药物^[26]。

3 CD 的诊治进展

3.1 对 CD 的诊断、活动度评估更加关注客观指标

2018 年《AGA 成人 CD 临床实践指南》指出仅有 20%~30% 的 CD 患者病程为非进展性或无痛性,大多数患者往往出现严重肠道并发症如狭窄、穿孔等,需手术治疗乃至致残,故需要积极治疗。CD 患者的预后不良高危因素包括诊断时年龄较小、初始广泛肠道受累、回肠/回结肠受累、肛周/重度直肠疾病和行为学表现为穿透或狭窄^[27]。内脏肥胖可能是穿透性疾病风险增加的标志^[28]。CD 的总体病死率略有增加,标准化病死率是一般人群的 1.4 倍。结肠受累患者发生结肠直肠癌的风险增加,风险因素包括病程、结肠受累程度、原发性硬化性胆管炎、结肠直肠癌家族史和结肠炎的严重程度^[29]。尽管 CD 的小肠腺癌年发病率较低,约为 0.3/1 000,但相对风险显著升高(至少 18 倍),故在临床诊治中需要重视^[30]。

上述指南指出 CD 的诊断是基于临床表现和内镜、放射学、组织学和病理学检查相结合的结果,表现为全消化道存在一定程度的局灶性、不对称性和透壁性肉芽肿性炎症。目前研究发现多种基因可能与 CD 相关,但基因检测仍是研究工具,并不适用于 CD 的诊断^[31]。炎症反应的客观指标包括粪便标志物粪便钙卫蛋白、乳铁蛋白及血清标志物 CRP、血沉等,因为没有某种单一的实验室检查能明确诊断,所以客观生物标志物在与其他疾病相鉴别中尤其重要。2023 年 AGA《生物标志物在 CD 诊治中的作用指南》提出粪便钙卫蛋白和血清 CRP 可为 CD 患者的治疗提供诊断价值:①如症状缓解,粪便钙卫蛋白<150 mg/g 和 CRP 正常考虑排除疾病活动,可避免内镜检查;②伴轻度症状的患者,单独使用正常或升高的生物标志物均不足以准确地反映内镜下活动;③伴中重度症状的患者,粪便钙卫蛋白或血清 CRP 升高提示内镜活动;④通过手术诱导缓解的患者,尤其仅有低复发风险因素的患者,采用药物预防复发时,粪便钙卫蛋白正常提示无内镜复发^[5]。

对疑似 CD 的患者进行内镜检查和活检时,2018 年《AGA 成人 CD 临床实践指南》提出内镜、组织学及影像学检查对结直肠癌的筛查、疾病预后和最终治疗决策具有重要意义。结直肠肿瘤高风险 CD 患者(如异型增生史、原发性硬化性胆管炎)

结肠镜检查时推荐使用色素内镜,以提高结直肠异型增生的诊断率,建议靶向活检。在巴塞罗那进行的一项随机试验中,比较了长期结肠 IBD 患者接受了窄带成像和染料喷涂染色内镜检查,两组之间不典型增生的检出率差异无统计学意义,故指南并不推荐窄带成像用于结肠直肠 CD 的肿瘤监测^[32]。小肠成像(如 CTE、MRE)和腹部超声是小肠病变活动及范围的重要评估手段,盆腔 MRI 和(或)腔内超声可用于评估肛瘘型 CD(perianal fistulizing Crohn's disease, pfCD)和肛周脓肿。CDAI 评分是基于临床指标、生活质量、并发症等来评估疾病的活动性,一直作为临床常用的评分标准。2018 年《AGA 成人 CD 临床实践指南》更关注患者报告结局(PRO)和客观疾病指标,如内镜评分 0~2 分为缓解,3~6 分为轻度,7~15 分为中度,>16 分为重度。该评分系统被应用于评估黏膜愈合及临床缓解^[33]。该指南还提出吻合口近端的黏膜表现可预测 CD 的临床复发^[34],Rutgeerts 评分是其客观的内镜评分标准^[35]。

3.2 AGA 新指南更新了 CD 治疗药物的选择

在过去十年中,有关新老药物使用安全性和有效性的数据不断更新,治疗方法也在不断发展,更加强调 CD 病程早期使用高效药物,针对长期目标进行治疗。AGA 临床指南药物推荐也有相应的进展,2018 年《AGA 成人 CD 临床实践指南》推荐抗 TNF 抑制剂(IFX、ADA、CZP)、UST 用于 CD 的诱导缓解;2021 年《中重度肠腔及肛瘘 CD 药物诊治临床指南》则考虑 CZP 的安全性、VDZ 的有效性,推荐选择性使用 CZP、VDZ,建议 IFX、ADA 联合硫唑嘌呤诱导及维持缓解。但 UST、VDZ 未推荐联合免疫抑制剂,且在缓解期 CD 也不推荐停用生物制剂或免疫抑制剂。建议早期使用生物制剂,而非待到其他治疗无效时再启动。以上几点在既往的 2018 年指南中未提及。关于无肛周脓肿的活动性肛瘘 CD 的药物选择,2018 年指南推荐使用 IFX、ADA;2021 年指南更新推荐 UST、VDZ 用于肛瘘的治疗,同时建议生物制剂联用抗生素而非单用抗生素。

3.3 瘘管型 CD 诊治药物选择及处理

2021 年《AGA 中重度瘘管型 CD 及 pfCD 药物治疗临床实践指南》提出近 1/3 的 CD 患者合并瘘,肛瘘最为常见。大的瘘管(胃小肠瘘,中或近端回结肠瘘)引发症状会出现腹泻或小肠细菌过度生长,则推荐手术或药物治疗。如出现脓肿,在药物治疗前应先行引流。肛瘘分为简单瘘(位于齿状线远端,主要位于肛门括约肌区)和复杂瘘。他克莫司可用于 CD 肛瘘和肠皮瘘的短期治疗,嘌呤类药物、抗生素均可用于治疗单纯性肛瘘。复杂肛瘘的瘘管可经括约肌、括约肌上和括约肌间,其最佳治

疗方式是手术与抗 TNF 的联合治疗,挂线引流增加了抗 TNF 的疗效^[4]。

3.4 肠切除术后可选择生物制剂预防复发

2018 年《AGA 成人 CD 临床实践指南》推荐肠切除术后伴有复发危险因素的患者需进行预防性治疗。术后复发危险因素包括吸烟、穿透性疾病(即瘘管、脓肿和肠穿孔)、既往肠道手术史;其他因素包括明确 CD 诊断时间较短(<10 年)、疾病为 L3 型、肛瘘、广泛小肠疾病、术前需要使用激素诱导缓解。尽管嘌呤类药物可用于预防术后复发,但不能有效预防严重的内镜复发,所以该指南提出高危患者应在术后 4 周内开始使用生物制剂预防术后复发^[36]。

4 小结

由于生物制剂及小分子药物在 IBD 领域始终存在“天花板”效应,如近 1/3 的一线抗 TNF 药物原发性失应答,近 1/3 在治疗过程中出现继发性失应答,各类研究将进一步探索预测对药物的应答及失应答的因素,明确特异的生物标记物。目前正在开发各种作用机制不同的新药为临床提供更多的选择,如 Etrolizumab(一种双重作用的抗整合素,抑制 $\alpha 4\beta 7$ 和 $\alpha E\beta 7$)或 Ozanimod(一种有效的鞘氨醇-磷酸受体调节剂,抑制淋巴细胞从淋巴结的分泌)。通过选择性使用生物制剂及小分子药物,可以满足患者的精准个体化治疗需求。其他治疗方法如白细胞洗涤、粪菌移植、干细胞治疗等也在蓬勃发展。随着 IBD 诊疗技术的进展与临床研究证据的不断积累,国内外诊疗指南也在不断更新,本文通过对美国近年来发布的 IBD 相关指南及共识意见进行研读,并对 IBD 治疗的某些热点问题进行了强调和探讨,以期对 IBD 的临床工作提供帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(3): 384-413.
- [2] Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2019, 156(3): 748-764.
- [3] Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. Correction: ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(7): 1101.
- [4] Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2496-2508.
- [5] Ananthakrishnan AN, Adler J, Chachu KA, et al. AGA clinical practice guideline on the role of biomar-

- kers for the management of Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(6):1367-1399.
- [6] Shen B, Kochhar GS, Kariv R, et al. Diagnosis and classification of ileal pouch disorders: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10): 826-849.
- [7] Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(9): 1324-1338.
- [8] Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE- II : an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease(STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1570-1583.
- [9] Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(3):343-356. e3.
- [10] Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5):1450-1461.
- [11] Ardizzone S. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis[J]. *Gut*, 2006, 55(1): 47-53.
- [12] Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. First-and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(10):2179-2191. e6.
- [13] Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(3):827-834.
- [14] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2):392-400. e3.
- [15] Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(1):103-110.
- [16] Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9857):1909-1915.
- [17] Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(1):15-24.
- [18] Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13:330-335. e1.
- [19] Govani SM, Waljee AK, Stidham RW, et al. Accelerated dosing of infliximab prevents colectomy within 90 days in only half of patients with severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150:S106.
- [20] Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials [J]. *Lancet*, 2022, 399(10341):2113-2128.
- [21] Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, Rubin DT, et al. Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(6):1443-1457.
- [22] Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10080):1699-1709.
- [23] D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(26): 2444-2455.
- [24] Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies[J]. *Lancet*, 2023, 401(10383):1159-1171.
- [25] Shen B. Diagnosis and treatment of patients with pouchitis[J]. *Drugs*, 2003, 63(5):453-461.
- [26] Travis S, Silverberg MS, Danese S, et al. Vedolizumab for the Treatment of Chronic Pouchitis[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(13):1191-1200.
- [27] Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, et al. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10: 1385-1394.
- [28] Van Der Sloot KW, Joshi AD, Bellavance DR, et al. Visceral adiposity, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23:82-88.
- [29] Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis:

colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23:1097-1104.

[30]

Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15:576-583.

[31]

Roberts RL, Gearry RB, Hollis-Moffatt JE, et al. IL23R R381Q and ATG16 L1 T300A are strongly associated with crohn's disease in a study of New Zealand and Caucasians with inflammatory bowel disease[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102:2754-2761.

[32]

Pellise M, Lopez-Ceron M, Rodriguez de Miguel C, et al. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74:840-848.

[33]

Daperno M, Castiglione F, de Ridder L, et al. Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2011, 5:484-898.

[34]

Yamamoto T, Bamba T, Umegae S, et al. The impact of early endoscopic lesions on the clinical course of patients following ileocolonic resection for Crohn's disease: a 5-year prospective cohort study[J]. United European Gastroenterol J, 2013, 1:294-298.

[35]

Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the post-operative course of Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 1990, 99:956-963.

[36]

Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15:1460-1466.

(收稿日期:2024-05-11)

作者署名规范

作者是指对医学论文做出了实质性贡献的人(包括自然人、法人或组织)。作者必须同时满足国际医学杂志编辑委员会规定的以下 4 条标准:①参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者。②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。④除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责者。未同时满足全部 4 条标准的人应该被志(致)谢,而且只能被(志)致谢。

通信作者:指课题的负责人,承担课题的经费、设计;对选题的先进性、首创性、实验设计和方法的合理性、结论的可信性、严谨性等负首要责任;在投稿、同行评议及出版过程中主要负责与期刊联系的人。对多中心或多学科协作研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。一般情况下,增加的通信作者应是合作研究的不同研究机构或不同研究小组的学术负责人。

集体作者:指一些多作者组成的大型团队将作者署名为团队名称,或署以团队名称加上各个作者的姓名。如:多中心研究、临床随机对照研究、指南、共识等。一般署名集体名称外,还应著录项目责任作者、通信作者和执笔者或协调者。

作者排序原则上以贡献大小为先后排序,由论文署名作者在投稿前共同商定,投稿后原则上不得变更。确需改动时,必须出示该论文产出单位证明、所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明,以及所有作者贡献声明。