

医学参考报

消化内科学专刊

Gastroenterology

第七期 NO.07

炎症性肠病的药物联合治疗

编者按

本期《医学参考报消化内科学专刊》由南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）消化科承办。本期报道中包括了炎症性肠病（IBD）疾病评估及治疗最新进展，尤其是对于炎症性肠病的药物联合治疗问题，新冠疫情下炎症性肠病的管理问题，占据头版及2版。本期还报道了炎症性肠病患者小肠腺癌和神经内分泌肿瘤的发生情况。饮食在消化疾病的管理中发挥重要作用，在本期报道中分别介绍IBD患者及小肠疾病患者的饮食管理的新进展。胃肠动力与功能障碍疾病在消化疾病谱中占据重要位置，本期介绍了胃食管反流病（GERD）的监测及难治性GERD的内镜治疗进展，另外，粪菌移植（FMT）在肠易激综合征治疗中作用也是目前的热点，本期介绍了FMT在肠易激综合征中作用机制及可能的应用前景。

（南京医科大学第一附属医院 张红杰）



张红杰 教授

【据《Gastroenterology》2021年8月报道】题：克服炎症性肠病药物疗效平台期的合理药物联合治疗（西奈山伊坎医学院 作者Carlos Stalgis等）

目前，炎症性肠病（IBD）的治疗并不理想，有报道显示各种抗肿瘤坏死因子- α （抗TNF- α ）在诱导期治疗结束时的临床缓解率为18%~48%，治疗20~30周为25.6%~59%，存在抗TNF制剂的天花板效应。新型口服小分子的出现也不太可能打破这一效应。对于新的口服小分子药物，以托法替尼（tofacitinib）为例，在10 mg托法替尼诱导应答组中，16.6%~18.5%的患者在8周获得了临床缓解（OCTAVE诱导试验1和2评估中重度溃疡性结肠炎患者托法替尼的疗效和安全性），而在52周（OCTAVE维持试验），5 mg和10 mg托法替尼诱导应答组的临床缓解率分别为34.3%和40.6%。同样，在一项双盲、安慰剂对照的3期True North研究中，评估了口服鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂奥扎莫德（ozanimod）在诱导和维持中重度溃疡性结肠炎患者缓解方面的疗效和安全性。对第10周诱导期结束有应答的患者继续维持治疗，只有37.0%的患者在第52周获得临床缓解。对于那些曾接受过抗TNF- α 的患者，52周的临床缓解率低至28.9%。

尽管在IBD临床实践中尝试了许多策略来维持或提高应答或缓解率，如监测治疗药物浓度，使用现有的生物标志物进行严格监控等，但长期的应答或缓解率仍然令人不满意。并最终导致疾病进展和各种并发症的产生，因此，当前最主要

的问题是怎样才能克服治疗应答平台期，打破天花板效应。

建议的解决途径

第一种：采用类似肿瘤学基于生物标志物的精准医疗。通过实施分层的临床试验设计，寻找对新疗法有应答患者的特异性生物标志物，可使新药物更有效。由于预测生物和小分子治疗结果的临床因素有限，研究集中于识别基因突变或微生物组的生物标志物，以预测哪些患者可能对治疗有应答。鉴于黏膜免疫系统解剖结构和功能的复杂性，加上目前对肠道与细菌组、真菌组和病毒组相互作用的了解仍甚少，因此，将黏膜微生物组标志物整合到一个可靠的、可复制的、准确的、患者可负担得起的治疗应答预测模型中，仍是一个难题。

第二种：联合治疗。迄今为止，IBD联合治疗最成功的

例子是SONIC试验，该试验表明英夫利昔单抗和硫唑嘌呤的联合治疗，优于英夫利昔单抗单一药物的治疗。研究人员发现，疗效增加不是两种药物的不同作用机制抑制炎症级联反应的累加效应，而主要是因为硫唑嘌呤可以提高英夫利昔单抗的生物利用度，并预防英夫利昔单抗抗体产生。

近年来，多项研究提出了药物联合治疗（drug combinations）的概念，包括生物制剂联合小分子的疗法。虽然已有一些研究提供了初步的安全性数据，但考虑到这些研究大多为回顾性研究，而且临床和内镜反应评估的时间点、方法及随访时间具有异质性，因此研究的有效性有待商榷，更多关于疗效的数据应该从正在进行的前瞻性研究中获得。然而，作者对正在进行

的药物联合治疗相关研究总结后发现，联合用药的选择并没有根据药物累加或协同机制，而主要是结合现有药物的随机选择。

因此，在IBD治疗中应倡导合理的药物组合，应遵循“两种作用机制不同的药物联合治疗，可能至少会产生累加、超累加或协同效应，且不伴有累加毒性”的原则。这种方法还要求候选药物具有兼容的药代动力学特征。同样重要的还有避免“非理性”地联合具有拮抗作用的药物，避免使IBD恶化或可能产生累加的副作用。因此，合理的药物组合方法不仅需要以黏膜免疫学和细菌学为基础，还需要以系统生物学为基础，从而实现对单个药物作用机制，以及联合药物交叉的生物通路和网络的充分理解。

从最基本上看，药物联合治疗似乎是一种很简单、直接的

治疗方法。最近有许多研究表明对各种疾病成功地实施了合理的联合治疗。其中最常见和最成功的是针对丙型肝炎病毒（HCV）的治疗。靶向性针对病毒不同组成部分的新型制剂的联合使用，极大地改变了HCV治疗的前景，将HCV从一种慢性、可能致命的疾病转变为一种可治疗的感染性疾病。合理的联合治疗的益处在其他感染中也有明显体现，例如人类免疫缺陷病毒1，其中抗逆转录病毒联合疗法的出现导致了患者管理模式的转变。合理的联合治疗也成功地在非感染性疾病如心血管疾病和肿瘤中得到应用。

基于现有治疗药物的天花板效应，IBD治疗领域已开始进行对合理的药物联合治疗的探究。Chang等人最近综述了IBD相关疾病机制及各种有效分子的作用机制（mechanisms

下转第8版▶▶

导 读

- 新冠肺炎大流行期间炎症性肠病的管理2版
- 多伦多IBD整体内镜报告评分3版
- 基于机器学习的炎症性肠病诊断和预后预测模型的评价4版
- IBD患者的饮食管理5版
- 炎症性肠病患者小肠腺癌和神经内分泌肿瘤发生风险6版
- 监测食管pH阻抗值决定是否需要升级抗反流管理7版
- 粪菌移植治疗肠易激综合征的远期疗效及安全性评价8版

图1 IBD合理联合治疗的概念框架

新冠肺炎大流行期间炎症性肠病的管理

【据《Gut》2022年4月报道】题：临床实践的最新进展：新冠肺炎大流行期间炎症性肠病的管理（英国埃克塞特大学埃克塞特炎症性肠病和药物遗传学研究组 作者 Simeng Lin 等）

截至2022年2月，全球有超过4.2亿例新型冠状病毒肺炎（简称新冠肺炎）相关病例和580万例死亡病例。由于德尔塔和奥密克戎等新变异的出现，新冠肺炎大流行对全球健康产生持续威胁。炎症性肠病（IBD）患者，尤其是那些使用生物药物治疗的患者发生严重感染和肺炎的风险更大，且机会性感染的风险也会增加，因此，新型冠状病毒肺炎大流行引起了IBD患者的密切关注。

一、IBD对新冠肺炎的影响

1. IBD患者感染新冠肺炎风险

自新冠肺炎大流行开始以来，人们一直担心IBD患者感染风险可能会增加。目前已有的研究结果尚不统一。据报道，截至2022年初，全球IBD患者中新冠肺炎的流行率为0~5.95%。一项包含17项研究的荟萃分析显示IBD患者的感染率与普通人群相当。高龄是IBD患者感染新冠病毒的独立危险因素。生物制剂的使用与新冠感染风险的增加无关。

2. IBD患者新冠肺炎的转归

IBD患者感染新冠肺炎的常见症状与一般人群相似。大多数患者表现为发热（67.5%）和咳嗽（59.6%），约1/4患者表现为腹泻、嗅觉缺失或

呼吸困难，约10%的患者有胃肠道症状，包括腹痛、恶心或呕吐。IBD患者新冠肺炎相关住院与普通人群相比无明显升高。研究表明，IBD患者感染新冠入住ICU、机械通气、发生急性肾功能衰竭以及需要肾脏替代治疗的风险与一般人群相似。在一项荟萃分析中，IBD患者新冠肺炎的合并死亡率为4.3%，与一般人群的死亡率相似。高龄、出现呼吸困难、活动性IBD、存在≥1合并疾病和全身类固醇的使用是IBD患者新冠肺炎不良临床结局的危险因素。

3. IBD治疗药物对新冠肺炎结局的影响

与未接受类固醇治疗的患者相比，类固醇治疗的患者，住院、ICU入院和死亡率的合并相对风险均显著较高。关于5-氨基水杨酸（5-ASA）对IBD患者新冠肺炎病程的影响尚无定论，最近的一个大型队列研究中，5-ASA与不良结局或死亡率的风险增加无关。与单独使用生物制剂相比，硫唑嘌呤单药治疗或与生物制剂联合使用与更高的重症新冠肺炎风险相关。越来越多的证据表明，生物制剂对IBD患者是安全的，与疾病不良结局无明显相关性。

二、新冠肺炎对IBD的影响

1. 新冠肺炎对IBD疾病活动的影响

评估新冠对IBD相关疾病病程、活动和恶化的影响相关的研究较少，有研究表明，新冠感染前后的疾病活动、内镜评估或实

验室标志物均无显著变化。然而，一项队列研究显示，在3个月的随访中，有新冠感染的患者与无新冠病史的患者相比，发生IBD相关疾病的风险高1.3倍，可能与肠道感染新冠病毒和（或）回肠及结肠组织中ACE2的上调相关。

2. IBD患者长期新冠肺炎的风险

急性新冠病毒感染后的症状可以持续数周，这种疾病被称为长期新冠肺炎，涉及多个器官，包括呼吸、心血管、神经、胃肠和肌肉骨骼系统。IBD患者中长期新冠肺炎患病率为39.6%，2/3的患者出现乏力，

1/3的患者出现神经系统症状，包括嗅觉缺失、衰老、记忆丧失、皮肤病症状、肌痛，少数患者出现持续性呼吸困难或抑郁，常为女性，其他人口学特征与无长期新冠肺炎症状的IBD患者并无差异，目前确切发病机制尚不明确。

3. 新冠肺炎大流行期间IBD的管理

大多数国际组织建议，确诊的IBD患者应维持大流行前IBD治疗，并且不建议在生物制剂之间进行转换。新诊断为IBD的患者的治疗措施包括继续使用免疫调节剂、生物制剂，并考虑在可能的情况下减少皮质类固醇的使

用，以及启用新的皮下注射药物治疗，以尽量减少医院就诊。新诊断为急性重度溃疡性结肠炎（ASUC）的患者进行管理，无论其新冠感染状态如何，都建议启动皮质类固醇治疗、升级为生物制剂和及时手术干预。

然而，对新冠阳性的IBD患者的治疗仍存在争议。指南的一般原则包括考虑减少口服皮质类固醇或改用布地奈德、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和托法替尼，并将生物治疗推迟2周，直至痊愈。国际炎症性肠病研究组织建议，无症状但新冠阳性的患者至少停止IBD治疗10天。对于新冠检测呈阳性且有症状的患者，也应停止IBD治疗，并在恢复后至少3天（72小时），呼吸道症状有所改善，症状首次出现后至少10天后重新开始治疗（图1）。

4. IBD患者新冠疫苗接种

IBD治疗药物对疫苗反应的影响一直是研究的重点。数据表明，与未接受抗肿瘤坏死因子（TNF）治疗的患者相比，接受抗肿瘤坏死因子药物治疗的IBD患者对SARS-CoV-2疫苗的体液反应减弱，抗体衰减更快。然而，令人欣慰的是，所有接种疫苗的患者，无论是否接受IBD治疗，突破性感染和住院率仍然很低。国际指南建议，所有接受免疫抑制治疗的IBD患者在其治疗周期的任何时候，都应尽快接受3剂SARS-CoV-2疫苗的初始剂量，并进一步加大剂量。

（南京医科大学第一附属医院 王若涵 唐娜娜 编译）

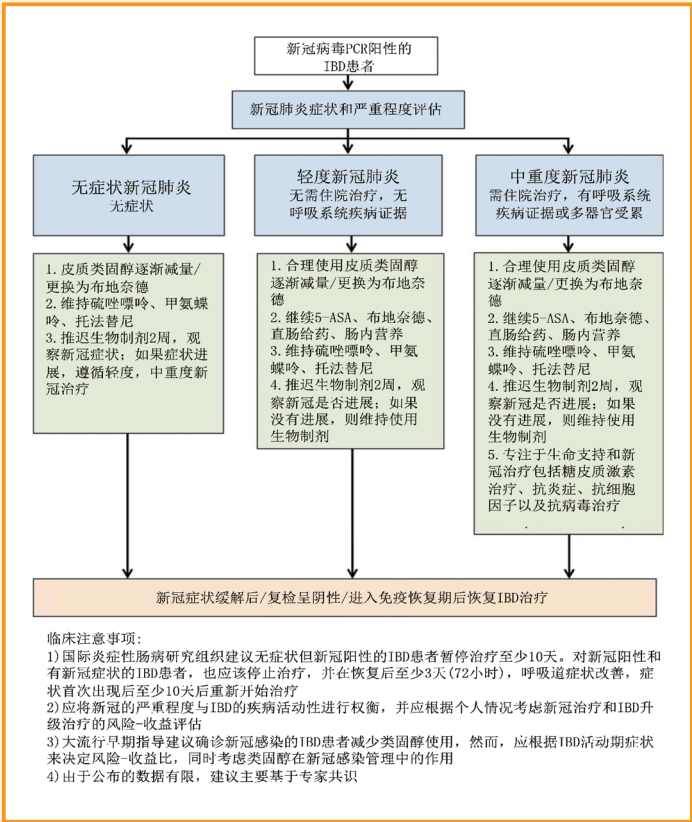


图1 IBD患者并发新冠肺炎的治疗注意事项（改编自最新的欧洲克罗恩病和结肠炎组织和美国消化病学协会指南）

消化内科学专刊长期合作伙伴



医学参考报

消化内科学专刊

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周 赞 副社长：周 赞
社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055 总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

名誉主编：樊代明 陆星华 胡品津 刘新光 姒健敏
主编：钱家鸣
副主编：陈受湖 房静远 刘玉兰 吕农华 李景南
常务编委：（按姓氏笔画排序）
马 雄 王蔚虹 吕 宾 任建林 许 乐 许建明 李延青 杨爱明 邹多武
陆 伟 陈东风 林 琳 罗和生 周丽雅 郭晓钟 谢渭芬 蓝 宇
编委：（按姓氏笔画排序）
王学红 王智峰 牛俊奇 白飞虎 吕 红 刘小伟 李 玥 李良平 李晓青
杨 红 邹晓平 张晓岚 陈 洁 姜海行 姚 方 虞必光 缪应雷 霍丽娟
编辑部主任：李景南（兼）
消化内科学专刊第一届青委会名单
主任编委：钱家鸣

副主任编委：（按姓氏笔画排序）
邢象斌 乔新伟 孙丹凤 严雪敏 苏 琳 李晓青 李懿璇 祝 荫
高沿航
青年编委：（按姓氏笔画排序）
王小蕾 冯 瑞 朱振华 乔宇琪 许 颖 李 玥 杨 红 连宏建
何文华 张凯宇 张媛媛 钟 巍 景 丹 唐彤宇 曹 珊 谭年娣
委员会秘书：柏小寅 杨莹韵
编辑：
费贵军 吴 晰 郭 涛 吴 东 舒慧君 孙晓红 严雪敏 赖雅敏
伍东升 杨晓鸥 蒋青伟 芦 波 李 骥 冯云路 谭 蓓 王 强
郑威扬 张展瑜 苏 琳 张媛媛 毛 仁 王震华 熊 华 李懿璇
许 颖

多伦多 IBD 整体内镜报告评分

【据《J Crohns Colitis》2022年5月报道】题：多伦多IBD整体内镜报告（TIGER）评分：适用于克罗恩病和溃疡性结肠炎患者的一种简单、易于使用的内镜评分（Emek医学中心 作者Zittan等）

炎症性肠病（IBD）的内镜评分指数旨在定量评估内镜的严重程度，以描述疾病的活动性。在临床试验和临床实践中，这些内镜指数对于标准化报告IBD患者的肠道黏膜表现是必要的。对于克罗恩病（CD），已经制定了几种内镜评分，以评估疾病的严重程度和对治疗的反应。目前，克罗恩病内镜严重程度指数（CDEIS）和CD的简单内镜评分（SES-CD）是最广泛使用的指标。对于溃疡性结肠炎（UC），已经制定了几种内镜评分来评估疾病的严重程度和对治疗的反应，如Baron指数和梅奥内镜评分（MES），其中MES在成年人UC广泛使用。但这些内镜评分指数仍存在局限性，首先最终得分仅包括受影响最严重的肠段，另外反应黏膜改变的参数缺乏特异性，灵活性不足，无法准确确定严重程度且无法精确确定黏膜受累的节段数量，故无法区分疾病

程度和疾病负担显著不同的患者。

因此，加拿大Emek医学中心的Zittan等人，开发了一种新型IBD内镜指数：多伦多IBD整体内镜报告（TIGER）评分（表1）。研究者详细介绍了该内镜评分的开发和初步验证结果。

研究基于一项113例确诊为IBD患者（60例CD，53例UC）的横断面队列研究。排除上消化道受累和（或）病变局限近端小肠CD患者、CD术后患者、孤立性直肠炎患者、已知内镜缓解或内镜

准备欠佳、接受激素治疗患者、存在感染或癌症患者。研究的第一阶段包括TIGER评分的开发和可用性评估，第二阶段为验证阶段。

第一阶段：TIGER内镜评分的开发，基于40例具有不同内镜疾病活动性的IBD患者（20例CD，20例UC）的横断面队列。TIGER评分纳入了MES中的“黏膜一般外观”（0~3分），同时纳入SES-CD评分的4个变量，对患者的每个肠段进行评分：溃疡/病变大小；溃疡/病变占肠段的范围；溃疡/病变的表面积；存在狭窄。当

进行相同水平的评估结果时，TIGER评分与MES和SES-CD之间分别存在中等到显著的一致性，并且参与IBD TIGER内镜评分开发的3位内镜专家，一致认为该内镜评分的可靠性良好。

第二阶段：验证TIGER评分与粪便钙卫蛋白（FC）、C反应蛋白（CRP）和IBD致残指数（IBD DISK）的相关性。纳入72例IBD患者的新队列（39例CD，33例UC）。分析显示，TIGER评分与粪便钙卫蛋白（UC中的相关性强于CD）、CRP（仅CD）和IBD DISK结果显著

相关。

TIGER内镜评分具有许多优势，不同于既往的内镜评分，突出之处在于它能简单地CD和UC患者及未确定型肠炎（IBD-U）提供内镜下评估。首先，TIGER内镜评分纳入了所有可观察到的肠段，这是UC内镜评分的一个进步，因为TIGER内镜评分考虑了病变范围，并且易于计算；其次，与SES-CD相比，TIGER内镜评分对于中度以上内镜活动肠段有额外加分，这可以立即区分出单个严重受累肠段与3个轻度受累肠段的患者；最后，这是第一个CD和UC通用的内镜评分，有助于在日常临床实践中更广泛地应用。

研究也存在一定局限性：如单中心，样本量较少；只能使用广泛接受的参考方法评估有效性标准，无法测试预测有效性等。

总之，TIGER评分是一种可靠、简单的新型内镜评分，可用于CD和UC患者，并能准确反映疾病负担。未来需要在更大的队列或临床试验中，进一步验证TIGER内镜评分评估CD和UC的作用。

（南京医科大学第一附属医院 严锋枫 许莹 焦春花 编译）

表 1 TIGER 评分							
黏膜一般表现	溃疡大小	溃疡面积	病变范围	肠段狭窄*			
正常	0	无	0	< 50%	0	无	0
红斑、血管纹理减少	1	阿弗他溃疡 / < 0.5 cm	1	> 50%	1	单个，内镜可通过	1
明显红斑、血管纹理缺乏、易脆糜烂	2	大溃疡 0.5 ~ 2 cm	2	10% ~ 30%	2	多个，内镜可通过	2
自发性出血、溃疡形成	3	巨大溃疡 > 2 cm	3	> 30%	3	内镜无法通过	3

注：*. 肠段狭窄分数不计入奖励分数计算

总计 TIGER 内镜评分					
+	+	+	+	=	
末端回肠	升结肠	横结肠	降结肠	直肠	TIGER 总得分
轻度节段性内镜活动：节段性 TIGER 评分≤4；总（每个肠段）内镜活动=总 TIGER ≤20；中度至重度内镜活动=TIGER ≥100（每个 TIGER Score ≥5 的肠段将获得 100 奖励分数）；得分高于 100 表示中度到重度的内镜活动，第一个数字反映了内镜下活动肠段的数量。（1AB……5AB）最多 5 个段					

不同生物制剂治疗期间克罗恩病的超声监测

【据《Clinical Gastroenterology and Hepatology》2022 年 4 月报道】题：不同生物治疗期间克罗恩病的超声严格控制和监测：一项多中心研究（意大利罗马托维尔加塔大学系统医学系消化内科 作者 Emma Calabrese 等）

克罗恩病（CD）是一种可累及消化道全层的炎症性疾病，其进行性发展可导致肠壁增厚、纤维化和穿透等并发症。肠道超声检查（bowel ultrasonography, BUS）是一种无创、准确的诊断工具，不仅可评估 CD 疾病活动性和并发症，且可监测疾病进展和评估治疗应答。一些研究显示，透壁愈合（transmural healing, TH）与 CD 长期预后密切相关。因此，在生物治疗过程中，对 CD 患者进行超声严格监控，可能是评估病变状态或愈合的一种有价值的方法，也是继续或改变治疗决策的工具。为此，来自罗马托维尔加塔大学的 Emma Calabrese 等人开展了一

项多中心前瞻性研究，评估不同生物制剂治疗期间超声参数包括 TH 的变化。

研究共纳入 2018 年 2 月至 2019 年 2 月期间就诊于意大利 16 个中心的 118 例 CD 患者。中位年龄为 36 岁，62% 为男性。随访 1 年，在基线期、治疗 3 个月、6 个月、12 个月收集哈佛-布拉德肖指数（HBI），血液和粪便生物标记物，以及完成超声评估。纳入的患者中 55% 的患者进行阿达木单抗治疗，16% 患者进行英夫利昔单抗治疗，13% 进行维得利珠单抗治疗，16% 进行乌司奴单抗治疗。在 12 个月的随访中，

13% 的患者需要根据临床、生化和（或）超声评估进行生物制剂治疗优化。

对于回肠病变的患者，治疗第 3 个月、6 个月和 12 个月，肠壁厚度（bowel wall thickening, BWT）、病变长度、回声模式、是否有淋巴结肿大和（或）纤维脂肪增生、是否有并发症（狭窄、狭窄前扩张、脓肿、裂隙或瘘管）较基线期均显著改善。对于结肠病变的患者可观察到超声参数类似的变化，同时 HBI 指数、C 反应蛋白和粪钙卫蛋白较基线检查有显著下降。

治疗 3 个月后，所有患者

总的 TH 率为 16.4%（回肠和结肠病变患者分别为 14.5% 和 26.6%）；治疗 6 个月后，本研究观察到，与基线相比，总的 TH 率为 24.5%（回肠疾病和结肠病变患者分别为 21.9% 和 40%）；治疗 12 个月后，总的 TH 率为 27.6%（回肠和结肠病变患者分别为 24% 和 47.8%）（图 1）。在 12 个月时，26.5% 的阿达木单抗治疗患者、37% 的英夫利昔单抗治疗患者、27.2% 接受维得利珠单抗患者和 20% 的乌司奴单抗治疗患者出现 TH，各种生物制剂治疗后达到 TH 的患者百分比差异无显著统计学意义。但在病变改

善方面，乌司奴单抗治疗的患者的改善情况低于英夫利昔单抗治疗的患者。此外，使用乌司奴单抗治疗的患者与使用抗 TNF 治疗的患者相比，病变未改变/恶化的发生率更高。

最后对 3 个月和 12 个月时 TH 率或病变未改善/病变进展作为因变量，将可能的预测因子（超声参数）作为自变量进行 Logistic 回归分析。单因素分析显示，基线期检查时 BWT 越大，3 个月和 12 个月时 TH 率越低。研究期间的治疗优化是在 3 个月时超声病变未改善/病变进展的唯一独立影响因素。疾病持续时间是在 12 个月时病变未改变/病变进展的唯一独立影响因素。

这些结果强调了在克罗恩病中用肠道超声监测生物学诱导的肠道病变改善的重要性。综上所述，肠道超声有助于监测生物制剂治疗后 CD 患者肠道改善情况。

（南京医科大学第一附属医院 王若涵 焦春花 编译）

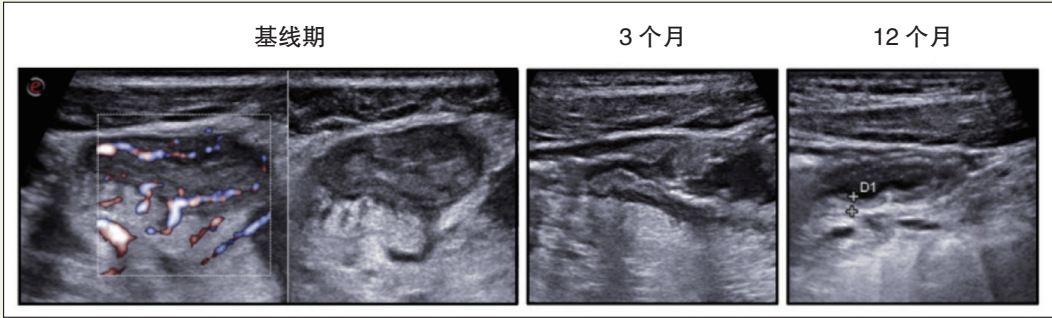


图 1 英夫利昔单抗治疗 3 个月和 12 个月后，CD 患者肠道透壁愈合

基于机器学习的炎症性肠病诊断和预后预测模型的评价

【据《J Crohns Colitis》2022年5月报道】题：基于机器学习的炎症性肠病诊断和预后预测模型的系统评价（美国加州大学圣地亚哥分校医学系 作者 Nguyen 等）

炎症性肠病（IBD）是一种慢性疾病，需个性化的治疗管理策略。目前，尚不清楚使用常规临床数据的基于机器学习的预测模型是否优于传统的风险预测方法。因此，研究者系统地综合了机器学习的预测模型的性能。基于以下几方面对相应研究进行了评估。

一、预测对生物制剂的治疗应答

共有3项研究，其中2项比较相似，Waljee等使用维得利珠单抗的GEMINI I（UC）、GEMINI II（CD）试验中患者基线和第6周实验室指标，通过随机森林（random forest, RF）和机器学习算法（machine learning, ML）建立模型来预测第52周的无激素生物学缓解。另一项研究分析了UNITI-1、UNITI-2和IM-UNITI试验中患者基线及第8周数据，使用RF算法建立2个模型来预测乌司奴单抗治疗CD的生物学缓解，并制定了一个简化的第6周白蛋白/CRP比值来预测主要结局。这3项研究结果偏倚风险低、适用性高。

二、预测硫嘌呤的治疗应答

共有3项研究，在第二项研究中，Waljee等开发了3种RF模型并与传统逻辑回归（LR）模型进行比较，以确定硫嘌呤治疗IBD患者的3种不同结果：①对硫嘌呤有临床应答；②硫嘌呤的治疗依从性；③从6-鸟嘌呤核苷酸（6-TGN）到6-甲硫嘌呤（6-MMP）代谢物的转换。作者证明RF模型结果均优于LR模型，但该项研究具有高偏倚风险。在使用同一队列的另一项研究中使用RF模型预测客观缓解（即肠道炎症的消失），作者证明了ML模型在预测治疗结果方面有很好的效能。

在第3项研究中，Waljee等开发了2种RF模型以预测IBD相关住院和门诊激素使用的复合结局。这2项研究均具有低偏倚风险和高适用性。

三、纵向疾病活动性和并发症

有4项研究关于诊断模型来识别IBD的并发症或炎症严重程度，3项研究仅对CD形成预测模型，没有基于UC与CD的鉴别开发模型。

1. 预测临床表型

Giachino等比较了6个ML和回归模型去识别具有肠外表现的CD患者。他们使用人工神经网络、广义相加模型、投影寻踪回归、线性判别分析、二次判别分析和传统逻辑回归来确定最佳模型。投影寻踪回归模型具有最好的区分性能。但由于肠外表现定义的非标准化，参与者的登记日期的不明确，该项研究被判定为高偏倚风险和低适用性。通过对同一队列的最新分析，Bottigliengo等从贝叶斯机器学习家族构建了新的模型，以评

估这些模型是否比原始模型表现更好。但新的贝叶斯模型在对肠外表现进行分类时不如既往模型。Dias等利用树增广朴素贝叶斯分类器来识别致残性疾病的预测因素，从而提供CD患者发展为致残性疾病的概率。该项研究被评为低偏倚风险和高适用性。

2. 识别疾病活动

Reddy等将传统回归模型与梯度提升机（GBM）学习模型进行了比较，用于识别后续随访中CRP升高的CD患者。

GBM模型是表现最好的模型，但由于数据缺失，该项研究也被认为具有较高的偏倚风险和低适用性。Peng等开发了一种人工神经网络（ANN）用于识别患者临床复发的潜在环境因素，作者发现CD的发病和复发有显著的季节性变化。该项研究被评为高偏倚风险和低适用性。

3. 急性重症溃疡性结肠炎

Saito等使用卡方自动交互检验（CHAID）来确定与激素难治性急性重症UC患者的缓解相关的预测因素。作者发现使用住院年龄、入院第1天的血小板计数等因素预测结肠切除术的准确率为90.4%，该项研究被判定为高偏倚风险和高适用性。Takayama等评估了人工神经网络预测UC患者对细胞分离术的应答情况，结果具有高敏感性和特异性。但由于评估时间等因素的不明确，该项研究被评为高偏倚风险和低适用性。

总之，鉴于各种组学、成像和电子健康信息中的大数据的指数级增长，ML模型在IBD领域更具有吸引力，同时与传统的数据挖掘和统计方法相比，人工智能和ML学习等方法可以更好地实现个性化医疗目标。

（南京医科大学第一附属医院
严锋枫 许莹 唐娜娜 编译）

克罗恩病肠道狭窄的强化治疗与标准治疗

【据《Lancet Gastroenterol Hepatol》2022年4月报道】题：对于有症状的狭窄性克罗恩患者的强化治疗与标准治疗的比较（STRIDENT）——一项开放标签、单中心、随机、对照研究（墨尔本大学医学院 作者 Julien D. Schulberg 等）

克罗恩病是一种慢性、复发性炎症性疾病，可引起肠道进行性损伤。肠道狭窄是克罗恩病最常见的结构损伤，见于10%~28%的初诊患者，且1/3的患者在诊断5年后出现，约1/2的患者在诊断的10年内进行手术。目前克罗恩病狭窄的主要治疗方法是手术或球囊扩张。有一项前瞻性研究是探讨标准剂量的阿达木单抗对于治疗小肠狭窄患者的疗效，发现64%的患者在治疗24周后临床应答，但缺乏对狭窄的影响结果。而狭窄作为一个炎症表型可能需要强化治疗，因此，该研究的目的是探讨药物治疗对狭窄症状和组织结构的影响，以及阿达木单抗联合硫嘌呤的强化治疗是否优于阿达木单抗的标准治疗。

该项研究是一项开放标签、单中心、随机对照研究，以2:1随机分配到强化组和标准组，纳入2017年9月10日至2019年9月6日符合入选标准的77例患者，其中52例被随机分配到

强化治疗组，25例被分配到标准治疗组。标准治疗组：第0周160 mg阿达木单抗，第2周80 mg，后面每2周40 mg；强化组患者接受160 mg/周的阿达木单抗，连续4周，后面每2周40 mg，并联合硫唑嘌呤。

在第12个月时，79%的强化组患者出现梗阻症状评分的改善，64%的标准治疗组出现症状改善，且标准治疗组的治疗失败率更高。同时，强化组患者狭窄的磁共振成像MaRIA评分比标准组明显改善，另外，在CRP、粪便钙卫蛋白和肠道超声参数上，强化组也改善更多（图1）。

目前很少有治疗药物对狭窄影响的数据，这项研究是第一个使用抗TNF制剂和硫唑嘌呤比较强化治疗和标准治疗对狭窄的改善情况，同时该项研究展示了克罗恩病的狭窄是对药物治疗有应答的，而且炎症对于狭窄是常见的，本研究纳入的所有狭窄患者几乎都有炎症的客观依据。鉴于克罗恩病狭窄可见到全层的炎症，强化治疗是有必要的。

该项研究存在局限性，第一是缺乏现有的经过验证的狭窄症状相关的量表，该项研究自己设计了狭窄评分；第二，在有些主要终点上是没有显著的统计学差异的，可能与部分患者对标准治疗效果出奇的好有关，大部分患者既往未使用过抗TNF制剂。

总的来说，该项研究为治疗狭窄患者提供了明确的策略。狭窄对药物治疗是有反应的，并且强化治疗及严格控制炎症可改善结局。

（南京医科大学第一附属医院
许莹 焦春花 编译）

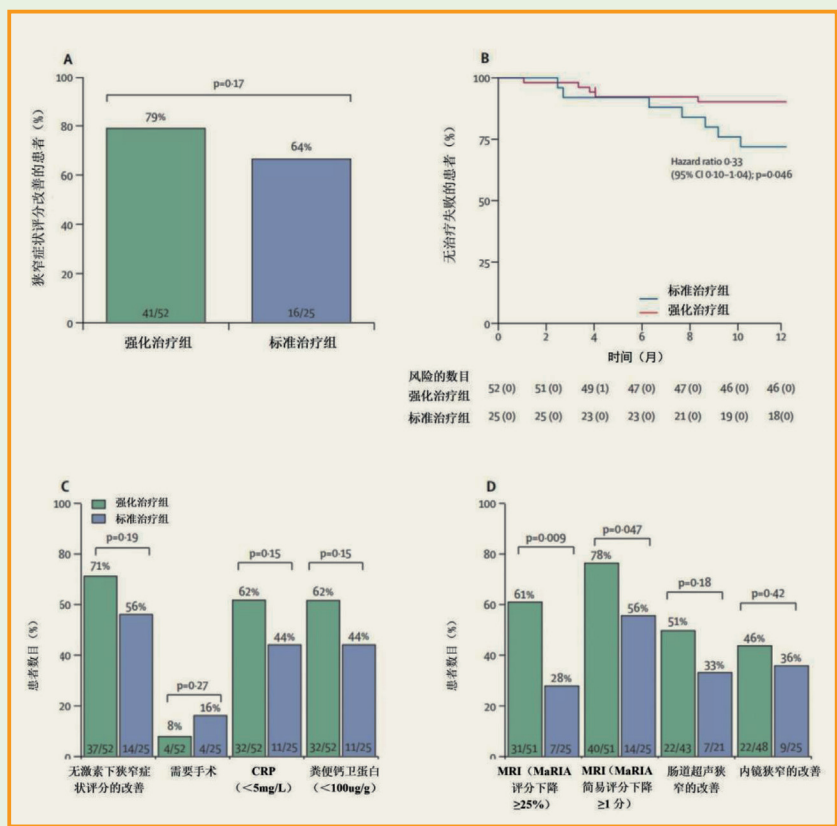


图1 主要和次要结局

A. 12个月时狭窄症状评分（主要结局）；B. 12个月中治疗失败的时间；C. 12个月时临床和生化次要结局；D. 12个月时影像和内镜的次要结局

IBD 患者的饮食管理

【据《Nat Rev Gastroenterol Hepatol》2022年5月报道】题：IBD 成人的饮食管理——饮食治疗的新兴角色作用（墨尔本阿尔弗雷德医院作者Jessica A.Fitzpatrick等）

几乎每个新诊断的炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）的患者都会考虑吃什么。既往对饮食和营养在IBD的治疗中起的作用认识不足，患者常会出现疾病未控制的情况，有营养不良及肠梗阻等发生。近十年，随着对饮食和饮食疗法研究的逐渐深入，人们对IBD的饮食管理越来越重视。目前提出饮食管理和治疗主要是4步法：①识别和纠正营养失衡；②使用全肠内营养或者新兴饮食疗法来控制活动性疾病；③采用治疗性饮食来控制IBD的现有并发症，如通过减少纤维的摄入来预防肠梗阻或通过低FODMAP饮食改善共存的功能性肠道症状；④饮食在高危人群中预防IBD发展的作用。

一、营养管理

众所周知，IBD具有高营养不良风险，随之而来的是较差的预后，如疲劳、感染、伤口不愈等。目前大多关注营养不良，但是营养过剩发病率在逐年增高，也预示着较差的结局。营养管理主要包括两个部分：营养评估（包括身体组分的评估）和饮食评估。

1. 营养评估

（1）识别营养缺乏症：主要包括肌肉减少、微量维生素及电解质的缺乏（铁、锌、维生素B₁₂、叶酸、维生素D），肌肉减少与临床的不良结局有关，目前除了BMI，还有超声、CT、磁共振成像（MRI）等评估方法。

（2）识别营养过剩：内脏肥胖可能与营养不良一样有害，因为内脏脂肪与升高的炎症细胞因子（包括TNF）之间存在关联，并且对肿瘤坏死因子药物的反应较差。

2. 饮食评估

饮食评估可了解患者的饮食模式和摄入量。它可帮助确定营养不良的根本原因，并能够识别适应不良的饮食行为（饮食失调），特别是关于限制性饮食，它提供了对社会心理问题的见解及个人饮食干预的可行性。

二、饮食治疗活动性疾病

饮食常被认为可以诱导肠道炎症的缓解，但是特定的饮食组分是否引起炎症还未确定。目前基于流行病学、体外细胞实验和动物实验的研究为饮食策略提供了一些依据。最近研究提到全肠内营养（EEN）和克罗恩病剔除饮食（CDED）可以诱导克罗恩病的缓解，但是维持缓解仍是挑战。

1. 全肠内营养

全肠内营养（exclusive enteral nutrition, EEN）是儿科的一线治疗方法，在成年人有效性稍低，缺

乏对黏膜愈合改善情况的研究。同时有证据表明，术前使用EEN可改善术后并发症，同时在管理并发症（狭窄、脓肿、瘘管）等具有作用。作用机制目前认为可能与改善肠道微生物群、代谢等有关，但具体尚未明确。

2. 克罗恩病剔除饮食

克罗恩病剔除饮食（Crohn's disease exclusion diet, CDED）是剔除对肠道有负面影响的以西方饮食为特征的饮食成分（低纤维、高脂肪、糖和添加剂）。已有观察性研究表明对儿童和年轻人有益处，还需要更多研究。

其他还有特定碳水化合物饮食、地中海饮食、低乳化剂饮食等。

三、IBD 的并发症

饮食治疗经常用于预防或缓解IBD非炎症相关的并发症，下面探讨一些最新的研究。

1. 非炎症症状的控制

低FODMAP饮食控制功能性胃肠道症状的价值具有大量证据基础。但在IBD患者中使用时，还需要注意营养及对生活质量的影响。

2. 营养与手术

良好的营养状况可以改善手术结果，加速康复外科（ERAS）可以促进体重增加，维持身体成分，减少并发症，但这种方式适用于克罗恩病的手术，不适于溃疡性结肠炎。

3. 饮食与术后状态

对于回肠造口术和结肠造口术患者，没有特定的饮食推荐，但避免食物很常见，主要是为了减少气体和排出量，除了低FODMAP饮食外，一项横断面研究表明，地中海饮食与较低的储袋炎发病有关，但还需更多研究。

4. 饮食行为障碍

在IBD中看到的食物回避和限制性饮食行为，这个问题是一个令人担忧的问题，会导致生活质量的损害和营养状况受损。

四、预防疾病的发展

如果饮食是IBD起源的关键环境因素，那么希望那些有IBD风险的人（例如，IBD患者的一级亲属）注意饮食摄入以预防其发展。目前研究表明来自肉类的蛋白质、反式脂肪酸、 ω -6脂肪酸和加糖饮料与溃疡性结肠炎的发作有关，蛋白质摄入量、超加工食品与克罗恩病发展有关，但地中海饮食似乎起保护作用。

五、结论

饮食已成为多学科IBD管理的重要组成部分，从预防IBD发展到治疗活动性疾病和疾病并发症。研究者需充分评估患者的营养状况和食物摄入和（或）饮食行为，并定制饮食疗法，以减少炎症，缓解症状，改善营养及临床结局。

（南京医科大学第一附属医院
许莹 唐娜娜 编译）

小肠疾病饮食建议的最新研究

【据《The American Journal of Gastroenterology》2022年4月报道】题：基于循证及最新研究的小肠疾病饮食建议（英国谢菲尔德皇家哈勒姆郡医院 作者 Anupam Rej 等）

饮食结构对胃肠道疾病至关重要，无论在常见的小肠疾病，如非乳糜泻型麸质/小麦敏感（NCG/WS），还是罕见疾病中，如嗜酸性细胞性胃肠炎，均发挥着重要作用。此外，饮食可能改变肠道微生物组，对小肠细菌过度生长（SIBO）调控具有潜在作用。为此，英国谢菲尔德皇家哈勒姆郡医院的 Anupam Rej 等，总结了以下饮食在小肠疾病中作用的新观点。

一、非乳糜泻型麸质/小麦敏感

非乳糜泻型麸质/小麦敏感（nonceliac gluten/wheat sensitivity, NCG/WS），其特征摄入麸质或小麦制品引发肠道和肠外症状，需排除乳糜泻和小麦过敏。

NCG/WS 的患病率在 0.49% ~ 14.9%。目前的诊断标准仍然是一种基于评估含麸质饮食与无麸质饮食（GFD）症状的临床诊断。包括评估 GFD 的效果，以及评估 GFD 一段时间后重新引入麸质的效果。这一标准多应用在研究，尚缺乏更实用的方法来评估含麸质饮食与无麸质饮食的症状，以明确诊断。

NCG/WS 的病理生理学尚不完全清楚。可能与小麦的几种成分：麸质、果聚糖、麦胚凝集素、 α -淀粉酶-胰蛋白酶抑制剂，以及潜在的非安慰剂反应相关。

NCG/WS 似乎是通过激活先天免疫系统而不是适应性免疫系统来触发的。这是因为 toll 样受体 2 等标志物已被证明在 NCG/WS 中增加，与先天免疫一致，而白细胞介素 -6 和白细胞介素 -21 等适应性标志物没有高水平表达。然而，在 NCG/WS 中，干扰素 - γ 的增加也可能与适应性免疫系统有关。在肠易激综合征（IBS）患者中也发现了这一点，证明这可能不是 NCG/WS 特有的。NCG/WS 中有系统性免疫激活，观察到血清中 CD14、脂多糖结合蛋白和抗菌抗体水平升高。某些谷蛋白多肽，如 α -麦胶蛋白肽 31-43，可能在乳糜泻中诱发促炎事件，也可能在 NCG/WS 中同样如此。果聚糖、小麦胚芽凝集素被认为与 NCG/WS 的病理生理学相关。同样， α -淀粉酶胰蛋白酶抑制剂已被证明会刺激促炎细胞因子，导致进一步的肠道炎症。虽然这些都是潜在的病理生理机制，但另一种导致症状产生的替代机制可能是反安慰剂反应（图 1）。诊断 NCG/WS 之前，应排除乳糜泻和小麦过敏。据报道，约 7% 的麸质过敏患者为乳糜泻，需要进行实验室检查（IgA、HLA 等）。此外，还需要排除小麦过敏。

无麸质饮食（GFD）是 NCG/WS 患者管理的基石，但 NCG/WS 饮食限制的持续时间和阈值仍不确定。目前尚不清楚 NCG/WS 患者是否应该接受终身 GFD，由于潜在的营养素缺乏的风险，有人建议在 1-2 年后可以考虑尝试重新引入麸质。但已有研究证明，在长期随访（> 8 年）中，很大比例的 NCG/WS 患者（64%）继续遵循 GFD，在那些严格遵守该饮食的患者

中，症状得到改善。在 NCG/WS 患者中，谷蛋白耐受阈值似乎是可变的，症状缓解所需的阈值未知。理想情况下，GFD 应该由营养师实施，以防止潜在的宏量营养素和微量营养素不足。

二、嗜酸性细胞性胃肠炎

食物不耐受有多种形式，有些反应不是免疫所介导，可能由酶缺乏或由渗透作用或非吸收碳水化合物发酵引起的反应，导致肠扩张和 IBS 症状。低 FODMAP 饮食是 IBS 患者的标准治疗。单纯免疫驱动的食物反应在儿童期更为常见，通常是由食物摄入引发的 IgE 介导或混合型过敏反应，如罕见的嗜酸性胃肠炎。

嗜酸性粒细胞遍布胃肠道，可存在于食管远端。但一些原发性胃肠道疾病与嗜酸性粒细胞增多有关，包括嗜酸性食管炎（EoE）、功能性消化不良（主要影响十二指肠）和嗜酸性结肠炎。在小肠疾病中，嗜酸性细胞性胃肠炎（eosinophilic gastroenteritis, EGE）同时影响胃和小肠。

EGE 定义为胃或小肠中存在异常数量的嗜酸性粒细胞（目前标准不一致，一般认为每个高倍视野见大于 52 个嗜酸性粒细胞）。EGE 很少见，估计患病率为 5 ~ 8/10 万。Th-2 型黏膜免疫反应与其发病机制有关。症状包括腹痛、腹泻、恶心和呕吐，也可表现为暴发性，并伴有穿孔等症状。高达 44% 的 EGE 患者接受皮肤点刺试验出现食物过敏，进一步指出食物是疾病发病机制的重要驱动因素。已有研究表明，筛除饮食法和元素饮食法对 EGE 有效，但仍需高质量的随机试验进一步证实。

三、小肠细菌过度生长

小肠细菌过度生长（SIBO）是一种小肠微生物失调，其定义和诊断标准尚未统一。微生物“失调”是指肠道微生物组成、密度和功能的改变。表现为异常微生物负荷和（或）异常微生物类型引起的广泛症状。SIBO 中的污染菌群以口咽和结肠型细菌为著。诊断 SIBO 缺乏敏感、特异和有效的手段，目前检测方式包括直接检测和间接检测。直接检测（抽吸/活检）指对近端小肠抽吸物的定性和定量培养。这是一种侵入性的、耗时的、技术困难的操作，容易受到管腔和口咽内容物的交叉污染，并且缺乏关于诊断 SIBO 的最佳采样点和临界值的共识。间接试验（呼吸试验）：量化呼吸样本中肠道微生物代谢产生的氢和甲烷气体是诊断 SIBO 最便宜、无创、简单且广泛可用的测试方法。呼吸试验诊断 SIBO 的敏感性和特异性较

下转第 6 版 ▶▶

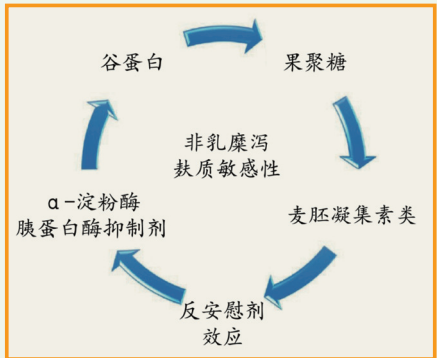


图 1 NCGS 可能的病理生理机制

炎症性肠病患者小肠腺癌和神经内分泌肿瘤发生风险

【据《Annals of Oncology》2022年6月报道】题：炎症性肠病及其小肠腺癌和神经内分泌肿瘤发生风险（瑞典卡罗林斯卡学院 作者 J. Yu 等）

对炎症性肠病（IBD）患者癌症风险进行准确、个体化的有效预测是十分必要的。由于研究 IBD 与癌症风险之间的关系较为困难，因此，已发表的研究及荟萃分析中对于 IBD 患者癌症发生风险普遍仍不确定。其中最主要的问题在于 IBD 症状较轻微以至于在癌症出现症状后才确诊。因此，肿瘤患者人数在入组队列研究时可能被夸大，从而导致早期随访期间肿瘤发生的超额风险增加。不仅如此，此种偏差也阻碍了有效风险验证及评估 IBD 发生与癌症诊断的时间效应关系。

除此之外，目前研究中存在两个更深层次的问题。许多研究未将 IBD 分为克罗恩病（CD）及溃疡性结肠炎（UC）进行研究。即使有的研究将 IBD 分类，但是也未将小肠癌症根据组织病理学进行分类研究。

因此，通过一项大型、严谨设计、基于理想人群的研究来有效预测不同类型小肠癌发生风险是在 IBD 患者中进行因果推论及疾病合理监测的先决条件。故而该研究在挪威和瑞典进行了一项国家范围的 IBD 及不同组织病理类型小肠癌患者的队列研究。较大的样本量及长时间的随访使得该研究可以从不同的方面进行分析，包括疾病特征、诊断时年龄及随访时间。

研究通过挪威的医院数据库及瑞典的国家患者登记系统，纳入从 1987 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日（挪威）及 2016 年 12 月 31 日（瑞典），系统内初步诊断为 IBD 的患者，并对患者持续随访直到以下任意事件发生，包括诊断为癌症、移民、死亡或者随访结束。研究中将 IBD 患者分为 CD、UC 及未分类 IBD，并在随访中利用蒙特利尔分型评估 IBD 范围。研究的主要终点为小肠癌发生，并根据形态和病理将其分为腺癌和神经内分泌肿瘤（NETs）。只有符合小肠癌诊断标准，并且在 IBD 发生 1

年后被诊断为小肠癌的患者，才被纳入死亡率分析中。

研究共纳入 142 008 例 IBD 患者，中位随访时间为 10 年。在随访中，共有 188 例患者诊断为小肠癌，其中腺癌 99 例，NETs 为 89 例。IBD 诊断 1 年后发生腺癌 66 例，NETs 为 57 例。最终共有 30 例腺癌患者及 11 例 NETs 患者由于病情恶化死亡。

结果显示，排除 IBD 诊断 1 年内出现的小肠腺癌患者后，CD 患者小肠腺癌的标

加（32.6% vs 41.2%），但局限性疾病比例无明显区别。

在 NETs 方面，IBD 患者总体 SIR 增加 2.3 倍，且不同的性别、诊断年龄及诊断时间中 SIR 无明显变化。在 CD 患者中，病变仅累及小肠的患者 NETs 发生的超额风险最高。IBD 患者总体 SMR 为 1.8，与总体 SIR 相似。与对照人群相比，诊断为 NETs 的 IBD 患者，转移性疾病及局限性疾病比例均无明显差异。

基于上述结果，研究者

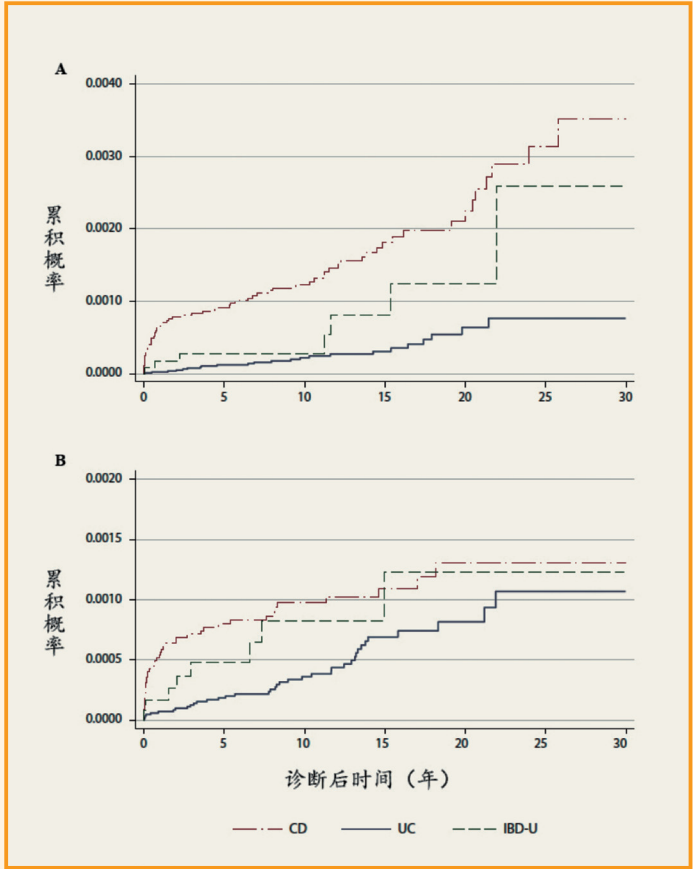


图 1 A.IBD 患者诊断小肠腺癌的累积概率；B.IBD 患者诊断小肠神经内分泌肿瘤的累积概率

化发病比（SIR）增加了 8 倍以上，UC 患者 SIR 增加了 2 倍。40 岁之前诊断为 IBD 的患者发生小肠腺癌的超额风险最高。CD 和 UC 患者中小肠腺癌的累积发病率见图 1。经过 15 年随访，CD 与 UC 患者的累积发病率分别为每 10 000 人 12.3 和 2.2。在 CD 患者中，病变累及小肠及回盲肠者腺癌发生相对风险为 10 左右。而 UC 患者中，只有存在进展性病变的患者腺癌发生风险增加 2.7 倍。在排除 IBD 诊断 1 年内出现的小肠腺癌患者后，总体标化死亡比（SMR）与 SIR 较为相似。虽然在 UC 患者中并未出现由于小肠腺癌的超额死亡，但 CD 患者诊断后第 2 年死亡率升高了 50 倍。与对照人群相比，诊断为小肠腺癌的 IBD 患者中转移性疾病的比例增

认为 CD 患者小肠腺癌发生风险可能增加 8 倍。CD 患者 NETs 发生风险的增加，目前，尚不确定是否由确认偏倚导致。而进展性病变的 UC 患者，小肠腺癌及 NETs 的发生风险可能增加 2 倍。由于绝对风险增加并不明显，研究者认为发现 IBD 患者早期、无症状期小肠癌的监测项目，对降低死亡率来说性价比相对较低。

该研究也存在一定的局限性。首先，无法准确判断 IBD 的发生时间；其次，在 IBD 病情相关检查时，可能会发现无症状的恶性肿瘤及局限性癌症，导致过度诊断；最后，未考虑疾病活动及治疗对于癌症风险的影响。

（南京医科大学第一附属医院 叶子萍 马晶晶 编译）

早期行胶囊内镜和器械辅助小肠镜在胃肠道出血诊断和治疗中的作用

【据《Gastrointestinal Endoscopy》2022 年 4 月报道】题：早期行胶囊内镜和器械辅助小肠镜在胃肠道出血诊断和治疗中的作用：一项系统回顾与荟萃分析（埃斯皮纽医学中心 作者 Maria Manuela Estevinho 等）

小肠胶囊内镜（SBCE）和器械辅助小肠镜（DAE）在不明原因胃肠道出血（OGIB）治疗中至关重要。而该类操作的最佳时机仍不明确。早期 SBCE 检查指出血 14 天内完成，DAE 检查在出血 72 小时内完成。本文首次比较了“早期”与“非早期”SBCE 和 DAE 的诊断和治疗效果、活动性出血和血管病变的检出、复发性出血和死亡率。

小肠胶囊内镜是小肠疾病评估的一线诊断工具，具有无创性、诊断率高的特点，能为选择小肠镜最佳进镜路径提供依据。

OGIB 通常是自限性的，但具有高复发率和高死亡率。因此，必须尽快确定出血源，以便及时进行治疗。目前，尚无明确证据表明 SBCE 和 DAE 在急性胃肠道出血的最合适的时机。欧洲胃肠内镜协会建议在出血后尽快行 SBCE 检查，最好在 14 天内。但是，对于 14 天内的最佳时间或紧急 SBCE 的定义，目前还没有达成一致意见。关于 DAE，最近一份伊比利亚指南提出了在 OGIB 发生的 72 小时内进行小肠镜检查的建议，但支持证据有限。在此背景

下，本文对紧急或出血发作期间实施的 SBCE 和（或）DAE 的诊断和（或）治疗效果进行了系统回顾和荟萃分析。

本文共纳入了 39 项研究，共计 4 825 例患者。其中 2 154 例患者接受了早期 SBCE 或 DAE 检查：SBCE 1 535 例，DAE 619 例。早期 DAE 的诊断率和治疗率均优于 SBCE（分别为 7.97% 和 20.89%； $P<0.05$ ）。对早期 SBCE 进行亚组分析，“少于/超过 48 小时”和“少于/超过 72 小时”及肠道准备之间是否未发现亚组差异。早期组 SBCE 和 DAE 的活动性出血（ $OR=5.09$ ； $I^2=53\%$ ）、阳性诊断（即出血原因）（ $OR=3.99$ ； $I^2=45\%$ ）和治疗干预（ $OR=3.86$ ； $I^2=67\%$ ）的概率高于非早期组（ $P<0.01$ ）。早期小肠内镜检查与较低的复发出血风险相关（ $OR=0.40$ ； $P<0.01$ ； $I^2=0$ ）。血管病变是 OGIB 最常见的病因，其诊断率在早期组和非早期组之间无显著差异。

该研究有一些局限性，包括早期方法的间隔不同，某些亚组的研究数量有限，存在显著的异质性；研究使用不同的内镜系统、某些数据的缺乏及效度有限等。

小肠检查在 OGIB 早期评估中至关重要，会影响疾病的诊断、治疗和预后。但仍然需要对此进行比较研究，以确定内镜检查的最佳时机。（南京医科大学第一附属医院 田嘉慧 马晶晶 编译）

上接第 5 版

直接检测法差，同时，对于最佳基质、基质剂量、试验持续时间、取样间隔和诊断阈值缺乏共识。

改变饮食是改变小肠微生物群最基本的干预措施。禁食数小时将使餐后运动模式转变为消化间期模式，其特征是出现消化间期运动复合物增多，与胃酸、胆汁和胰酶分泌的周期性变化相关。以小肠运动为目标的治疗对 SIBO 治疗有益。饮食结构改变也会导致肠道微生物的变化。除了改变饮食量和结构外，抗生素治疗 SIBO 可能也有一定效果。

长期改善症状是治疗 SIBO 的目标，尚不清楚使小肠失调“正常化”的治疗干

预措施的疗程。由于明显缺乏公认的 SIBO 诊断金标准，其治疗方案仍缺乏研究。

总之，饮食在小肠疾病的病理生理学和在治疗中起着关键作用。虽然饮食可能是引发 NCG/WS 患者症状的关键因素，但引发症状的小麦成分仍不清楚。饮食可能是 EGE 发病的关键驱动因素，但筛除饮食法和元素饮食法的价值仍需随机对照试验来验证。饮食可能在改善 SIBO 小肠微生物方面发挥作用，还需要更多药物治疗的证据及进一步的研究来阐明饮食在小肠疾病病理生理学和在治疗中的作用。

（南京医科大学第一附属医院 田嘉慧 蒋文瑜 马晶晶 编译）

监测食管 pH 阻抗值决定是否需要升级抗反流管理

【据《Gastroenterology》2021年11月报道】题：每日两次质子泵抑制剂治疗期间，监测食管pH阻抗值决定是否需要升级抗反流管理（密苏里州圣路易斯华盛顿大学医学院 作者C Prakash Gyawali等）

对于既往内镜检查或动态反流监测确诊的胃食管反流病（GERD）患者，当抑酸看似足够但症状持续存在时，有必要进行进一步的评估，决定是否需要升级抗反流管理（更有效的抑酸治疗、抗反流手术或内镜抗反流干预）或根据是否存在病理性反流而采取另外的症状管理（调节功能性症状的神经调节剂、膈肌呼吸法和认知行为治疗）。里昂共识中的酸暴露时间（AET）和酸反流次数标准可能不适用于质子泵抑制剂（PPI）治疗期间患

者。只测量pH的方法也可能缺乏特异性。因此，本研究对PPI治疗期间健康志愿者和GERD患者的pH阻抗监测值确定最佳阈值，评估持续症状是否由病理性反流引起，并决定是否需要升级抗反流治疗。

本研究纳入66名健康志愿者和85例GERD患者（欧洲烧心为主的队列：43例；北美洲反

流为主的队列：42例）进行分析（图1）。结果表明：PPI应答者和无应答者的AET和反流次数没有显著差异（ $P \geq 0.1$ ）。对GERD患者进行ROC曲线分析，AET>0.5%诊断PPI无应答的敏感度为0.62，特异性为0.51，曲线下面积为0.58（ $P=0.22$ ）。反流次数>40次诊断PPI无效的灵敏度为0.80，特异性为0.51，曲

线下面积为0.70（ $P=0.002$ ）。AET>0.5%和（或）反流次数>40次预测PPI无应答的敏感度为0.86，特异性为0.36，曲线下面积为0.62（ $P=0.07$ ）。29例患者接受手术治疗，23例（79.3%）症状改善50%。更严格的标准（AET>4.0%，反流次数>80次，平均夜间基线阻抗值<1 500 Ω ）对预测PPI无应答的敏感度为0.50，特异性为0.71，曲线下面积为0.59（ $P=0.15$ ）。20例患者接受手术治疗，17例（85.0%）患者症状改善50%，其中3/5为抗反流手术（antireflux surgery，ARS）患者，14/15为磁性括约肌增强术（magnetic sphincter augmentation，MSA）患者。

本研究发现，PPI治疗期间的pH阻抗异常指标与PPI无应

答相关，可以作为抗反流治疗升级的标志。在识别PPI无应答和预测抗反流管理升级方面，>40次反流优于AET>0.5%，多个指标组合比单个指标更有价值，AET>4.0%和（或）反流次数>80次更具有特异性。与烧心症状相比，手术治疗对反流症状的改善更多。

本研究存在局限性，首先是样本量小，其次没有关于体质量指数、饮食、使用PPI的类型和剂量的直接信息。另外，仅限于接受手术治疗的患者，而不是整个队列。在确诊GERD患者中，结合pH阻抗监测的异常反流指标可以预测持续症状和对手术治疗的反应，但之前的GERD证据和主要症状也需要纳入考虑。

（南京医科大学第一附属医院 冯奔畅 姜柳琴 编译）

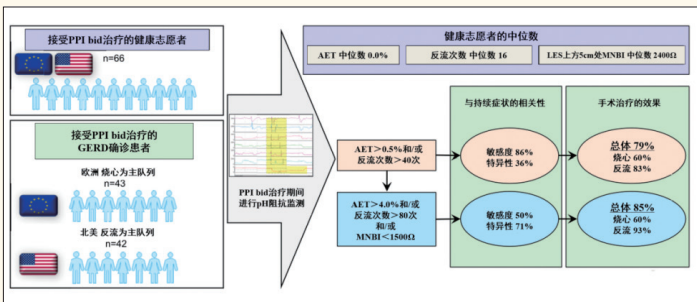


图1 PPI治疗期间，pH阻抗监测值与持续症状、手术治疗效果的相关性

新型 Gerd-X 装置行内镜下全层折叠术治疗 PPI 依赖型 GERD

【据《Endoscopy》2022年4月报道】题：内镜下全层折叠术治疗PPI依赖型GERD：一项随机、假手术对照试验的结果（印度亚洲胃肠病研究所 作者Rakesh Kalapala等）

胃食管反流病（GERD）是最常见胃肠道疾病之一，全球患病率为8%~33%。长期使用PPI维持治疗仍是GERD治疗的主流，很多GERD患者需要长期依赖PPI来控制症状。但长期的PPI治疗会增加慢性肾脏疾病、低镁血症、艰难梭状芽孢杆菌感染和骨质疏松性骨折的风险。

内镜下全层折叠术（endoscopic full-thickness fundoplication，EFTP）是一种在胃食管交界处应用跨壁缝线重建贲门结构，加强瓣膜抗反流机制，减少胃食管反流的内镜手术。GERD-X（G-SURG，德国）是2014年推出的一种新型内镜折叠器（图1）。与其他EFTP设备相比，GERD-X操作更简单、更

安全。本试验的目的是通过与假手术组（Sham组）比较，确定EFTP（GERD-X）在改善GERD症状、生活质量和食

管酸暴露方面的有效性和安全性。

本研究选取70例患者，随机化分配至EFTP组和Sham组，



图1 GERD-X 设备图

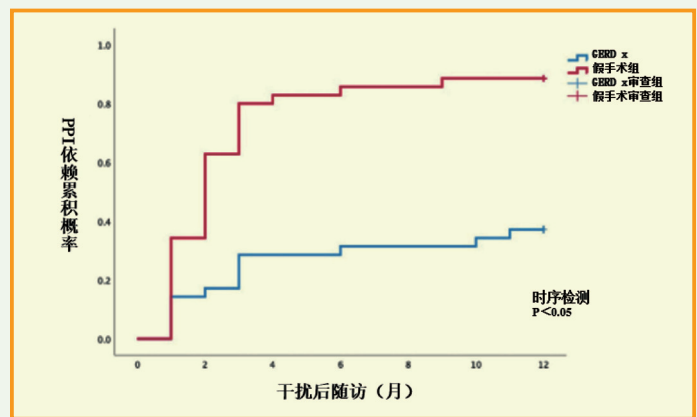


图2 质子泵抑制剂（PPI）依赖性

Kaplan-Meier 生存分析显示，干预后随着时间的推移，EFTP（GERD-X）组 PPI 依赖的累积概率显著低于 Sham 组

每组35例，中位年龄36岁（29~42岁），其中71.4%为男性。本研究的主要终点是术后3个月时GERD健康相关生活质量（GERD-HRQL）评分提高 $\geq 50\%$ 。次要终点包括术后3个月、6个月和12个月时GERD-HRQL评分、反流症状评分、PPI使用、食管酸暴露、反流发作和内镜结果的改善。70%的患者胃镜检查为非糜烂性反流病，DeMeester评分平均为 18.9 ± 19.93 分，平均手术时间为 17.4 ± 4 min。EFTP操作：通过胃镜在导丝引导下置入EFTP装置，其远端向后弯曲至胃食管交界处下方约1 cm处的胃底前部；内镜组织牵拉器将胃壁推至EFTP装置开放的双臂中；EFTP装置关闭双臂缝合2条预绑的跨壁缝合线，以确保器械周围的胃食管连接处全层折叠和紧密闭合；胃镜重新评估折叠后的胃食管连接。假手术采用了相同的操作，但没有展开缝线。

结果显示EFTP组达到主要终点的频率更高（65.7% vs 2.9%； $P < 0.001$ ）。EFTP组治疗后6个月的症状改善率为81.4%，明显高于Sham组（治疗后的6%），12个月时EFTP组的症状改善率为92.3%，也明显高于Sham组（9.1%）。12个月时，EFTP组有62.8%患者停用PPI，而Sham组只有11.4%（ $P < 0.001$ ）。ETTP治疗组（ $n=18$ ）和Sham组（ $n=17$ ）12个月时食管炎发生率分别为0和29.4%。两组均未发生与手术相关的重大不良事件。

研究认为，对于PPI依赖型尤其为非糜烂性反流病的患者，使用新型Gerd-X装置进行EFTP治疗，近期和远期均能安全有效地改善患者的症状及生活质量且PPI依赖的累积概率显著低于Sham组（图2）。但研究的客观参数显示改善率仍然有限，需要更大规模的研究。

（南京医科大学第一附属医院 王佳浩 姜柳琴 编译）

难治性烧心患者诊断中的里昂共识应用

【据《Aliment Pharm-acology Therapeutics》2022年1月报道】题：里昂共识标准在PPI难治性烧心患者诊断中的应用（摩德纳大学医院摩德纳巴乔瓦拉民用医院 作者Marzio Frazzo等）

烧心是胃食管反流病（GERD）的最典型症状。有时高剂量质子泵抑制剂（PPI）也无法缓解症状，需进一步24 h 食管pH-阻抗监测（24 h MII-pH）明确烧心与反流间有无相关性。里昂共识提出了一种GERD分级诊断方法：酸暴露时间（AET）>6%为异常，AET <4%为正常，AET4%~6%为不确定、需要辅助参数

支持。但是，仅AET异常无法解释所有GERD的病生理学机制，且PPI治疗期间以弱酸反流为主，AET检测可能无异常。当AET不确定（4%~6%）时，症状关联概率（SAP）、症状指数（SI）、总反流发作次数、吞咽后诱发蠕动波指数（PSPWI）和平均夜间基线阻抗（MNBI）等支持性参数可以进一步明确GERD诊断。

为此，摩德纳大学医院摩德纳巴乔瓦拉民用医院的Marzio Frazzo等进行了一项研究。研究纳入2015年1月至2021年1月间，在意大利转诊中心服用8周高剂量PPI后仍存在烧心症状、内镜阴性、不确定为GERD的

患者。通过停用PPI至少2周后行24 h MII-pH，将其分为AET正常、AET不确定、AET异常3组，支持GERD的参数包括SAP>95%、SI>50%、总反流发作次数>40、PSPWI<50%、MNBI<2 000 Ω 。

研究发现，与不确定的AET组相比，正常AET组的总反流事件显著降低，而PSPWI和MNBI显著升高。42/188例（22%）正常AET组和31/55例（56%）不确定AET组检测到总反流发作次数异常（ $P < 0.000 01$ ），25/188（13%）正常AET组和34/55（62%）不确定AET

下转第8版

粪菌移植治疗肠易激综合征的远期疗效及安全性评价

【据《Gastroenterology》2022年6月报道】题：肠易激综合征患者粪菌移植后随访三年的疗效评价（挪威斯图尔岛医院 作者Magdy El-Salhy等）

肠道菌群紊乱在肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）的发病机制中起着关键作用，粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT）可能是一种有前景的治疗方法。目前有7项随机对照研究（RCT）评价了FMT对IBS的疗效，其中4项研究认为FMT可减轻IBS患者的症状并改善生活质量，而其他3项研究则未能得出有效的结论。这些研究结果的差异可能是由于研究方法、供者筛选、受者队列、粪菌移植剂量及移植途径不同所致。上述RCT研究的最长随访时间仅1年，因此，FMT对IBS的远期疗效及不良事件尚不清楚。对FMT治疗艰难梭菌感染患者的长期随访，发现这类患者出现了体质量增加、炎症性肠病、肿瘤、自身免疫性疾病、过敏和神经系统疾病发展或恶化的现象。为此，挪威斯图尔岛医院的Magdy El-Salhy等，对此前发表的RCT研究中，接受FMT的IBS患者进行了3年的随访，旨在确定FMT的远期疗效和安全性。

研究共纳入125例IBS患者（女性104例，男性21例），随机分为安慰剂组（自身粪便植入）38例，接受30 g供者粪便组42例，接受60 g供者粪便组45例。受试者提供基线、FMT后2年和3年的粪便样本，并分别于同时期完成5份关于IBS症状及生活质量的调查问卷。研究者采用覆盖V3-V9区域的16S rRNA测序技术分析菌群失调指数（DIs）。

研究结果表明在FMT后2年，安慰剂组、30 g组和60 g组的应答率分别为26.3%、69.1%和77.8%，FMT后3年各组的应答率分别为27.0%、64.9%和71.8%。30 g组和60 g组异体粪菌移植组的应答率明显高于安慰剂组。30 g组和60 g组的患者在FMT后2年和3年IBS症状和疲劳明显减少，生活质量更高。肠道菌群方面，FMT后2年和3年，30 g和60 g粪菌移植组的DIs值显著下降，但安慰剂组没有降低。30 g和60 g粪菌移植组中，有6种FMT后含量增加的细菌标志

物与IBS-SSS总评分呈负相关，它们分别为枝菌属、拟杆菌属、普氏菌属、约氏副杆菌、厚壁菌、双形真杆菌和粪杆菌。另有4种含量下降的细菌标志物与IBS-SSS总评分呈正相关，分别是链状杆菌、唾液链球菌、嗜热菌和肠杆菌。

为寻找FMT疗效的预测因子，研究者比较了IBS不同程度、不同亚型和不同性别患者的应答率及肠道菌群差异。重度IBS患者FMT后2年和3年的应答率均显著高于中度组（*P*分别为0.02及0.01），且两者之间各项症状积分及生活质量评分之间的差异随着时间的推移而下降。重度和中度IBS患者的粪便细菌谱在FMT后随着时间的推移逐渐重叠。基线时两者有显著差异的菌如梭状芽孢杆菌，厚壁菌，惰性真杆菌和乳杆菌属，在FMT后2~3年均趋于一致。性别方面，FMT后2年和3年，女性的应答率均显著高于男性。女性和男性在基线及FMT后2年和3年的DIs无显著差异。对不同IBS亚型进行分析发现，FMT后2年，IBS-D和IBS-M患者的应答率显著高于IBS-C，但FMT后3年，IBS-D患者的应答率与IBS-C和IBS-M没有显著差异。各亚型患者在基线及FMT后2年、3年的DIs没有差异，且不同亚型IBS的细菌谱在FMT后2年和3年趋于重叠。FMT后3年，另枝菌属在IBS-D、IBS-C和IBS-M组的荧光信号分别为279.7±173.9、298.9±153.5和158.5±106.3，IBS-M组的荧光信号显著低于IBS-D和IBS-C组（*P*分别为0.02和0.01）。除此之外，其他所有测试细菌的含量在IBS各亚型之间没有显著差异。

FMT后的前2天内有轻度阵发性腹痛、腹泻和便秘的报告，但在随访期间没有其他不良事件的报告。

研究显示，根据该研究中采用的方案行FMT，有效率高，疗效持久，仅有少数轻微的自限性不良事件发生。该研究的主要优势在于纳入了一个相对较大的IBS患者队列，囊括3个IBS亚型，并使用了一个明确定义的单一供体。局限性在于没有纳入IBS第四种亚型IBS-U，以及只分析了具有V3-V9片段的部分肠道细菌。

（南京医科大学第一附属医院
汤玉蓉 俞汀 编译）

肠道菌群调节肠易激综合征内脏高敏感的可能机制

【据《Gastroenterology》2022年6月报道】题：肠易激综合征（IBS）中肠道菌群通过肥大细胞-前列腺素E2调节黏膜血清素再摄取转运蛋白的表达（美国密歇根大学医学院 作者Jun Gao等）

既往研究认为肠易激综合征（IBS）中结肠5-羟色胺（5-HT）水平升高和5-HT再摄取转运蛋白（SERT）表达降低可能导致腹泻和内脏过敏。近年最新研究显示肠道菌群及其代谢产物具有调节内脏高敏感和肠道运动的作用。因此，美国密歇根大学医学院 Jun Gao 等进行了一项研究，探讨肠道菌群是否通过肥大细胞-前列腺素E2（PGE2）途径调节肠黏膜SERT表达，参与IBS内脏高敏感调节。

研究者将腹泻型IBS（IBS-D）患者和健康对照者的粪便上清液分别经结肠灌注给小鼠，并在实验中通过肥大细胞缺陷（W/W^v）小鼠、体外培养结肠类器官和（或）肥大细胞，行SERT表达检测、结肠直肠扩张（CRD）和结肠转运的内脏运动反射（VMR）评估内脏敏感性等方法，探讨了肠道菌群对SERT表达及内脏敏感性的作用和机制。

结果显示，IBS-D患者粪便上清经结肠内灌注给小鼠后，小鼠结肠转运加快、粪便含水量增加，同时内脏敏感性增加，5-HT受体拮抗剂昂丹司琼可阻止这些变化。IBS-D患者粪便上清经结肠内灌注可导致小鼠结肠黏膜5-HT增加，同时SERT表达减少约50%。肥大细胞稳定剂、COX-2抑制剂和PGE2受体拮抗剂可防止SERT下调。IBS-D粪便上清下调SERT表达的作用在肥大细胞缺陷（W/W^v）小鼠中消失，但通过肥大细胞重建可得以恢复，同时该作用可被脂多糖（LPS）拮抗剂LPS-RS和细菌胰蛋白酶抑制剂阻断。在体外培养的小鼠肥大细胞，LPS处理可增加其COX-2表达和PGE2释放。

作者认为，肠道菌群失调可致5-HT代谢途径失调、结肠黏膜中5-HT增加，这可能导致IBS患者出现腹泻和腹痛症状。其可能机制是：IBS-D患者中，粪便脂多糖与胰蛋白酶协同作用可刺激黏膜肥大细胞释放PGE2，从而下调黏膜SERT表达，导致黏膜5-HT增加。

（南京医科大学第一附属医院
汤玉蓉 俞汀 编译）

◀上接第7版

组的病例中检测到PSPWI和MNBI阳性（*P*<0.000 01）。将44例AET不确定、阻抗指标异常病例添加到异常AET组中，PPI难治性烧心可能与118/317（37%）的反流有关，较先前74/317（23%）明显提高了GERD诊断率（*P*<0.000 2）。提示阻抗指标的评估与里昂定义的AET阈值的评估，两者相结合可提高反流监测的诊断率。

研究还纳入了另一项单中心前瞻性的队列研究：收集PPI难治性GERD患者术前服用PPI时的24 h MII-pH数据，所有患者均行腹腔镜胃底折叠术并完成3年随访。在随访期间复发并需要PPI治疗的烧心（评分2~3）被定义为手术失败，而持续烧心缓解（评分0~1）被认为是手术成功。96例PPI难治性烧心患者接受了腹腔镜胃底折叠

术并完成了随访。

研究发现，20例（21%）患者的难治性烧心与异常AET引起的反流有关，而86例（90%）患者中发现总反流次数异常和（或）PSPWI加MNBI阳性（*P*<0.000 01）。84/96例（88%）患者在3年的随访中，手术干预后持续烧心缓解。与烧心复发组相比，手术成功组中术前24 h MII-pH监测中更常检测到总反流次数异常。说明，胃底折叠术对PPI难治性GERD有一定疗效，24 h MII-pH监测中阻抗指标阳性，有助于识别可能从抗反流手术中受益的PPI难治性GERD患者。

综上，作者认为，难治性烧心患者服用PPI或停用PPI时，进行24h MII-pH监测都具有很高的临床价值。

（南京医科大学第一附属医院
陈蓉蓉 姜柳琴 编译）

◀上接第1版

of actions, MOAs）。虽然许多药物已显示出有效性，但有相当多的药物MOAs有重叠，其中大多数药物为非特异性抗炎药物。炎症可能是IBD启动肠道损伤的必要条件，是产生症状和并发症的关键驱动因素，所以减轻炎症可以改善许多患者的症状，并促进溃疡的愈合，但是正如临床试验所证明的那样，减轻炎症并不能确保所有患者的症状得到完全缓解。IBD其他疾病机制包括可能启动了引起炎症或慢性炎症损伤的信号通路，阻断TNF、白介素12和23、或其他具有治疗作用的靶点。在选择药物联合使用时，化合物的直接MOA应不同，且MOA产生的下游级联反应很少重叠。如果想从机制上增强疗效，必须考虑使用有最小级联反应或交互作用的治疗方法，但可以增强疗效的潜在组合非常少，或者疗效的提高是有限的。无论MOA是起到直接抗炎（如细胞因子

或JAK抑制剂），还是抑制促炎症细胞的作用，它们的药物活性将重叠，那么增强疗效的可能性就会较低。但是，如果一种药物只有部分抗炎作用，那么从理论上讲，“补充”疗法仍有可能增加一些疗效。

为打破IBD治疗的疗效平台期，作者在文中建议建立一个炎症级联的机制图，选择在级联/交互图中距离较大或相互正交的药物，将提供更高的机会来增强疗效。此外，由于疾病类型不同，所以被激活的级联反应可能是不同。例如，回肠克罗恩病与结肠克罗恩病表现不同，回肠疾病表现为较低的炎症标志物，单纯的抗炎药物对此种类型的疗效较差，因此，具有较高的药物间作用距离或具有在炎症级联反应通路中，靶向互补的药物在特定疾病表型中有更高的成功机会。此外，靶向免疫途径可与靶向微生物组或代谢组的途

径相结合。根据药物MOAs中重叠和交叉的程度，探索不同类型的组合，结合目前已批准的药物和正在研发中的药物，从疗效和安全性进行探讨（图1）。

目前应答和缓解的主要进展是将没有或轻微直接抗炎活性的药物与现有药物联合治疗。虽然炎症是症状的主要驱动因素，但需要增强根据具体发病机制进行治疗的观念。

结论

目前IBD的治疗在应答率和（或）缓解率方面已达到平台期。克服这一平台期需要合理组合具有互补作用机制的药物。通过黏膜免疫学、细菌学和系统生物学，以及对不同化合物之间交互生物通路和网络的潜在影响，可能会实现药物的潜在组合。

（南京医科大学第一附属医院 徐晨静 焦春花 编译）