

炎症性肠病治疗的目标: 深度缓解的意义和对策

王承党, 郭晓雄

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的治疗初级目标是临床缓解, 中-远期目标是黏膜愈合, 但是这似乎并不能完全改变 IBD 的病程和最后预后, 因此, 研究者应该追求一个可以阻止或逆转肠道损伤、并改变长期预后的新治疗目标, 即深度缓解。

王承党, 郭晓雄, 福建医科大学附属第一医院消化内科、消化内镜中心 福建医科大学消化系统疾病研究室 福建省福州市 350005

王承党, 教授, 主任医师, 主要从事炎症性肠病的基础与临床研究。福建省自然科学基金资助项目, No. 2015J01391

作者贡献分布: 王承党负责述评的总体思路、文章构架、文章修改及质量控制等; 郭晓雄负责文献资料收集与文章书写。

通讯作者: 王承党, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 350005, 福建省福州市茶中路20号, 福建医科大学附属第一医院消化内科、消化内镜中心, 福建医科大学消化系统疾病研究室。

wangcdhl@sina.com

电话: 0593-87981695

收稿日期: 2015-04-19 修回日期: 2015-06-29

接受日期: 2015-07-14 在线出版日期: 2015-08-28

Goal of treatment of inflammatory bowel disease: Deep remission and therapeutic strategies

Cheng-Dang Wang, Xiao-Xiong Guo

Cheng-Dang Wang, Xiao-Xiong Guo, Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University; Laboratory of Digestive Disease, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Fujian Province, China, No. 2015J01391

Correspondence to: Cheng-Dang Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University; Laboratory of Digestive Disease, Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. wangcdhl@sina.com

Received: 2015-04-19 Revised: 2015-06-29

Accepted: 2015-07-14 Published online: 2015-08-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a non-specific chronic inflammatory disorder of the gut. Although its etiology remains unclear, it maybe involves the interactions among genetic

factors, environmental factors and inappropriate immune response. Conventional therapies for IBD include aminosaliclates, corticosteroids, immunosuppressants, and anti-tumor necrosis factor agents. Increasing recognition of the concept of quality of life has led to the evolution of treatment goals in IBD from clinical response and remission toward deep remission. This paper highlights the definition and importance of deep remission, and the current strategies to achieve deep remission.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Clinical remission; Mucosal healing; Deep remission; Histological inflammation; Low grade mucosal inflammation

Wang CD, Guo XX. Goal of treatment of inflammatory bowel disease: Deep remission and therapeutic strategies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(24): 3824-3830 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3824.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3824>

摘要

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, 其病因不明确, 可能是遗传因素、环境因素、免疫反应异常等多因素共同作用的结果。目前传统治疗药物有氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等, 及生物制剂如抗肿瘤坏死因子- α 。现阶段治疗多数以改善症状和达到临床缓解为治疗终点, 随着对治疗后的预后的观察研究, 发现仅仅达到临床缓解, 并不能完全改变IBD的整体预后, 仍

■同行评议者

万军, 教授, 中国人民解放军总医院南楼老年消化科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

易发生各种并发症,严重影响生活质量,甚至危及生命,同时也不断增加患者经济负担。因此,我们的治疗目标终点已经从临床症状改善和临床缓解(clinical response and remission)提升到黏膜愈合(mucosal healing),再到追求深度缓解(deep remission)。本文就深度缓解的概念、意义及对策进行阐述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 临床缓解; 黏膜愈合; 深度缓解; 组织学炎症; 黏膜低度炎症

核心提示: 以深度缓解作为炎症性肠病(inflammatory bowel disease)的最终治疗目标,相对于传统的治疗目标更有益于改善患者的预后。

王承党, 郭晓雄. 炎症性肠病治疗的目标: 深度缓解的意义和对策. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3824-3830
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3824.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i24.3824>

0 引言

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),病因和发病机制未完全明确,可能是环境因素与遗传因素共同作用、导致肠道局部免疫耐受功能紊乱,引起不受控制的、非特异性肠道炎症性疾病^[1-3]。本病的特点是发作-缓解-复发的交替过程,病变呈动态发展,最终出现不可逆转的肠道损伤。近些年来IBD的发病率和患病率不断增高,越来越多的人饱受疾病的困扰^[4,5]。

治疗IBD的传统药物包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤)等,近年来也研发了很多针对免疫细胞、细胞因子的生物制剂,如英夫利昔等^[6]。目前,绝大部分的IBD主要研究终点仍然是诱导缓解和维持临床缓解(clinical remission),由于传统药物联合使用、生物制剂的广泛应用,越来越多的IBD患者能够达到临床缓解的目的^[7]。但是,这并不能完全改变IBD的病程,仍有大量已经获得临床缓解的IBD患者存在不同程度的黏膜损伤(mucosal damage)和黏膜炎症(mucosal inflammation)^[8],持续存在的炎症反应可进一步损伤肠道组织结构,此时,UC患者容易并发出血、穿孔或癌变,CD患者则容易出现肠腔狭窄、瘘管和脓肿形成,导致患者需要经常住

院、甚至需要手术治疗,严重影响生活质量,甚至危及生命^[9,10]。此外,随疾病进展,其治疗费用也在不断增加^[11]。因此,我们的治疗目标不应仅限于临床缓解,应该追求一个可以阻止或逆转肠道损伤、并改变长期预后的新治疗目标。

经过长期随访观察以及生物制剂的广泛使用,传统的治疗目标点(end-point)出现了变化。越来越多的研究、共识意见和临床指南都认为应该以内镜下黏膜愈合(mucosal healing on endoscopy)作为新的治疗目标,黏膜愈合可改善IBD预后^[12,13]。但是,已经达到黏膜愈合患者的肠道黏膜组织中仍然存在程度不等的炎症^[14],其中的部分患者仍然有临床症状、并且生活质量较低。为追求更好的预后,近2-3年来在黏膜愈合的基础上衍生出一个多元化的治疗目标,即深度缓解(deep remission),这个概念目前还有争论,多数学者认为深度缓解应该包括临床、内镜、及组织学缓解^[15,16]。

1 深度缓解的概念

深度缓解作为一个新的概念,是指IBD患者经过治疗后,临床无症状、没有需要干预的肠道损伤、组织学上无炎症。因此,深度缓解是经过正确、合理的干预之后,使临床症状消失、已经出现的肠道损伤消失,控制炎症并努力使炎症消退、防止肠道进一步损伤,将病情发展风险控制到最低程度的缓解状态。虽然对深度缓解的概念尚未形成广泛共识,但是临床缓解、黏膜愈合是深度缓解的重要组成部分。目前对于IBD临床缓解的定义已形成广泛共识,即:UC的Mayo评分 ≤ 2 分、CD的Best-CDAI评分 < 150 分为临床缓解的标准^[17]。但是,黏膜愈合的定义还存在争论,目前尚缺乏被广泛认可的黏膜愈合标准,很多临床研究所采用的黏膜愈合的定义都不尽相同。大多数学者^[18,19]认为UC的黏膜愈合是大肠黏膜无出血、糜烂、溃疡,或者Mayo内镜评分(Mayo endoscopy subscores, MES)为0或1分;CD的黏膜愈合是指内镜下无溃疡。

MES的标准是:0分 = 大肠黏膜血管清晰、黏膜正常;1分 = 血管纹理模糊、黏膜轻微红斑;2分 = 血管纹理模糊,有明显的红斑、多发黏膜糜烂;3分 = 有明显可见的溃疡^[20]。MES 0分和1分的判断有明显的主观性,而且肠镜检查前的一些备肠药物也可能导致“血管纹

■ 研究前沿

临床缓解、黏膜愈合是深度缓解的重要组成部分,真正意义上的深度缓解应该是“高质量的”,即没有组织学的炎症。与传统的治疗目标相比,深度缓解更能改善IBD的预后。

■ 相关报道

近年来有关深度缓解的报道越来越多, 这些报道主要是研究如何达到深度缓解及对预后的影响。随着治疗药物的发展及越来越多新药的出现, 有望为IBD的治疗提供越来越高效的治疗方法, 并将深度缓解作为改变IBD预后的唯一方法。

理模糊、黏膜轻微红斑”, 那么, MES 0分和1分对UC预后的影响是否有区别呢? 一项研究^[21]纳入了138例无激素维持缓解的UC患者, 他们的MES评分 ≤ 1 分, 随访至少1年, 结果发现MES 0分患者的复发率(11.5%)显著低于MES 1分的患者(27.3%, $P = 0.022$)。另一项研究^[22]结果也证实了这个观点。因此, 应该以MES 0分作为UC患者黏膜愈合的内镜判断标准。

黏膜愈合主要是以内镜下肉眼所观察到的改变作为判定标准, 即使MES为0分, “愈合”的黏膜仍有可能存在不同程度的“组织学炎症”(histological inflammation)或称“黏膜低度炎症”(low grade mucosal inflammation)^[23]。我们如果借鉴消化性溃疡“愈合质量”(quality of ulcer healing)对溃疡病复发影响的话, 那么, 是否应该将“黏膜低度炎症”的消退作为IBD患者“高质量”黏膜愈合(higher quality of mucosal healing)的指标之一呢? 是的, “没有低度炎症”的黏膜愈合属于高质量的愈合, 但是, “黏膜低度炎症”的判断还明显受到组织活检部位、活检深度、活检数量以及病理科医生判定标准等的影响, 因此, 尽管“黏膜低度炎症”消退可以作为深度缓解的“理想”指标, 但在实际工作中, 对其判定也是相当困难的、并且其准确性也值得商榷。

有无创的指标能够反映这种“高质量的黏膜愈合”吗? 有研究认为可以结合影像学以及生化指标可以评估黏膜愈合的质量。MRI评分与CD内镜活动度评分(Crohn's disease endoscopic index of severity, CDEIS)相吻合的敏感性和特异性分别为87%和100%; 应用MRI评估CD的黏膜炎症改变与组织学评估结果的一致率达到93%^[24]。因此, MRI+内镜+病理学可以较好地评估黏膜愈合的质量, MRI部分弥补了组织学检查的不足。此外, 粪钙卫蛋白是一种炎症标志物, IBD活动期时粪钙卫蛋白水平明显升高, 因此, 可以作为IBD活动的参考指标^[25]。有研究^[26]发现粪钙卫蛋白 $>250 \mu\text{g/g}$, 评估CD内镜炎症活动的敏感性和特异性分别为60.4%和79.5%, 评估UC活动性的敏感性和特异性分别为71%和100%。

因此, 深度缓解的基本概念包括临床缓解和内镜下黏膜愈合(MES 0分), 更为“理想”或“高质量”的黏膜愈合应该包含“黏膜低

度炎症”消退。概括起来, 近期临床研究追求的“深度缓解(初步的深度缓解)”目标包括临床缓解(临床无症状)+黏膜愈合(内镜无异常); 随着治疗方法和手段的创新, 远期追求的“深度缓解(高质量的深度缓解)”目标还要包括“组织无炎症”, 即: 临床缓解(临床无症状)+黏膜愈合(内镜无异常)+组织学无炎症。这就等于或者接近等于“正常肠道”了。

2 深度缓解的意义

近年来所发表的文献资料多基于“初步的深度缓解”, 达到“高质量的深度缓解”还需要不懈的努力。深度缓解对IBD的复发、肠道结构和功能损伤、远期并发症的影响是积极、深远的。一项研究^[27]纳入了79例中-重度UC患者, 先予美沙拉嗪口服+直肠给药治疗, 然后继续口服美沙拉嗪维持治疗12 mo, 结果发现: 达到深度缓解(临床缓解+黏膜愈合)患者的UC复发率为23%、而只达到临床缓解的复发率高达80%($P < 0.0001$)。另一项研究^[28]纳入115例CD患者, 他们都接受肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 单克隆抗体英夫利昔和免疫抑制剂联合治疗至少1年、并且都达到临床缓解, 其中39例(34%)深度缓解, 后继的随访发现: 深度缓解的CD患者在停用英夫利昔之后的复发风险明显下降。Baert等^[29]将46例新确诊、未接受过治疗的CD患者纳入研究, 这些患者接受硫唑嘌呤+英夫利昔或传统药物+糖皮质激素治疗, 在第3-4年时, “黏膜愈合”者的无激素缓解率是70.8%(17/24)、未达到黏膜愈合者的无激素缓解率仅27.3%(6/22)($P = 0.036$), 黏膜愈合是唯一能够预测3-4年后无激素缓解的预测因子。

一项回顾性研究^[30]发现, 36例对糖皮质激素耐受或依赖的UC, 接受他克莫司治疗3 mo后, 有22例达到黏膜愈合(MES ≤ 1 分), 随访第6个月、1年、2年时, 不需要手术治疗或转换治疗药物的概率分别是73.0%、49.9%、37.8%, 显著优于MES 2-3分的UC患者($P < 0.01$)。另一项英夫利昔治疗UC的多中心随机双盲安慰剂对照研究^[19], 治疗第8周时按MES评分(0-3分)分为4组, 继续随访54 wk, 结果发现: MES评分越低的患者免于手术的概率也越高(分别为95%、95%、87%、80%, $P = 0.004$); 在第30周和54周时, MES评分低者、症状改善更明

显、更容易达到无激素缓解($P < 0.001$)。挪威一项以人群为基础的队列研究^[31]对495例IBD患者在治疗前、治疗后1年和5年时进行评估, 结果提示: 达到黏膜愈合和未达到黏膜愈合UC患者手术率分别是2%、7%($P = 0.02$); 治疗后1年内即达到黏膜愈合的CD患者的手术风险比未达到黏膜愈合患者降低了近60%($HR = 0.47$, 95%CI: 0.19-1.18)。Schnitzler等^[32]对CD的研究也获得相似的结论。此外, 达到黏膜愈合的CD患者在英夫利昔治疗期间的再住院率为42.2%, 低于未达到黏膜愈合的患者(59.3%, $P = 0.001$)^[32]。最近一项关于阿达木治疗CD的研究^[33]发现: 在第12周可达到深度缓解, 与仅有黏膜愈合或临床缓解的CD患者相比, 这些深度缓解的患者在后续的随访过程中更不需要调整阿达木剂量、同时还能够明显降低CD相关的住院率和手术率。

深度缓解还可以改善IBD患者的生存质量。一项西班牙多中心前瞻性研究^[34]评估了黏膜愈合对IBD患者生存质量的影响, 115例达到深度缓解的IBD(CD 48例, UC 67例)患者纳入研究, 结果发现: 这些深度缓解的IBD患者中, 80%(CD组为79%、UC组为82%)的健康相关生存质量评分(health related quality of life, HRQOL)是正常的, 而HRQOL与治疗方案无关。在阿达木治疗CD的研究^[33]中也证实: 深度缓解CD患者的生存质量(包括HRQOL、简明健康调查量表、体能量表评分等)优于未达到深度缓解者。而且越早达到深度缓解, 在整个随访中的治疗费用也越低。

长病程、反复发作的UC患者的结肠癌发病率明显高于健康人群^[35]。仅仅达到临床缓解的患者, 可能还存在长期、反复的结肠黏膜炎性反应, 这种持续存在的炎症反应可能会增加结肠癌的风险^[36]。因此, 如果能够达到广义深度缓解(即临床无症状、内镜无异常、组织无炎症), 在理论上应该能够显著降低这些患者发生结肠癌的风险。但是这些尚需要更大样本、长期的随访研究。

3 深度缓解的对策

不管是传统的药物, 还是生物制剂(如英夫利昔等), 都可以使部分IBD患者达到深度缓解, 但是生物制剂似乎更容易达到深度缓解。

3.1 传统药物 传统药物包括氨基水杨酸类、糖

皮质激素等。氨基水杨酸制剂对UC的疗效已经获得肯定, 但对CD的疗效还有争议^[37-39]。一项荟萃分析^[40]纳入了90项随机对照研究, 共有6490例UC患者, 其中3977例患者口服5-氨基水杨酸、2513例患者5-氨基水杨酸制剂直肠内给药, 43.7%的患者达到黏膜愈合, 而且不同的给药方式所达到的黏膜愈合率并没有显著差别。

糖皮质激素对UC、CD的临床缓解有效, 但不能作为维持缓解的治疗。系统作用的糖皮质激素(如强的松、甲基强的松龙等)具有系统性的不良反应, 局部作用的糖皮质激素(如布地奈德等)相对安全的多。日本的一项多中心、双盲随机安慰剂对照研究^[41], 将轻-中度的UC患者随机分为布地奈德泡沫剂组(2 mg/25 mL, *qd*或*bid*)、或安慰剂组, 疗程6 wk。布地奈德*qd*组和*bid*组的临床缓解率分别为50.9%、48.2%, 安慰剂组为20.4%($P = 0.0015$, $P = 0.0029$); 布地奈德*qd*和*bid*组达到黏膜愈合的比率分别为23.6%和46.4%, 安慰剂组仅为5.6%($P < 0.001$)。尽管临床缓解率比较高, 但是黏膜愈合率尚不理想。

3.2 免疫抑制剂 目前免疫抑制剂在IBD治疗中的地位无可替代, 可以用于诱导缓解、也可以用于维持治疗, 在医生的指导下使用, 其不良反应是可控的。CD患者接受硫唑嘌呤治疗、或布地奈德治疗1年, 硫唑嘌呤组的临床缓解率(84%)、黏膜愈合率(83%)都显著高于布地奈德组(临床缓解率64%, $P = 0.07$; 黏膜愈合率24%, $P < 0.0001$); 到第18个月时, 硫唑嘌呤组仍有76%患者处于缓解期, 而布地奈德组只有36%($P = 0.03$)^[42]。另一项小样本研究^[43]纳入临床缓解期CD患者, 给予硫唑嘌呤维持治疗1年, 结果发现维持临床缓解率为87.18%、黏膜愈合率为33.33%、深度缓解率为23.07%, 而且治疗1年之后所有患者的血清学指标都较基础水平有显著改善($P < 0.05$), 这些结果提示: 硫唑嘌呤不但能诱导缓解、维持临床缓解, 还能够诱导深度缓解。他克莫司治疗激素耐受或依赖的UC患者, 3 mo后的临床缓解率为62.7%、黏膜愈合率为61.1%^[30]。因此, 免疫抑制剂如硫唑嘌呤是比较安全、有效、价廉的IBD治疗药物。

3.3 生物制剂 生物制剂相对于其他药物更容易达到深度缓解, 但是费用也更加昂贵。目前临床应用和临床研究的生物制剂品种众多, 多数都是针对TNF- α 和其他细胞因子^[44]。一项研究^[32]

应用要点

本文详细阐述了深度缓解的概念、意义和对策, 使读者对深度缓解有一定的了解和认识, 对IBD的治疗具有一定的指导意义。了解传统临床缓解的局限性及达到深度缓解所获得的益处, 以便在临床治疗中选用有效治疗方案, 最大程度改善IBD的预后。

■名词解释

深度缓解: 是指炎症性肠病患者经过治疗后, 临床无症状、没有需要干预的肠道损伤、组织学上无炎症。因此, 深度缓解可以防止肠道进一步损伤, 将病情发展风险控制到最低程度, 是炎症性肠病治疗的最理想状态。

纳入了214例接受英夫利昔治疗的CD患者, 其中183例(85.5%)有临床应答, 这183例中的124例(67.8%)达到黏膜愈合, 其中83例(45.4%)达到完全黏膜愈合; 规律接受英夫利昔治疗者的黏膜愈合率(76.9%)高于英夫利昔不规律治疗者(61%, $P = 0.0222$)。另一项研究^[45]纳入252例IBD患者, 接受英夫利昔或阿达木单抗治疗至少11 mo, 随访23 mo(中位数)后, 临床缓解率、深度缓解率分别为67%和48%, 其中CD患者的深度缓解率为43%、UC患者为62%; 81%深度缓解患者的没有组织学炎症、他们的反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和粪钙卫蛋白水平均显著低于未达到深度缓解的患者。阿达木单抗也可以诱导CD患者达到深度缓解, 接受阿达木单抗治疗的时间越长(≥ 2 年), 达到深度缓解的概率也越高^[33]。

维他珠单抗(vedolizumab)是抗integrin $\alpha 4\beta 7$ 人源化单抗, 用于治疗中-重度UC和中-重度CD。维他珠单抗治疗UC患者6 wk, 第6周时维他珠单抗组的深度缓解率为12%、安慰剂组为4%; 然后将这些有应答反应的患者随机分为维他珠单抗300 mg/8 wk、维他珠单抗300 mg/4 wk和安慰剂组, 在第52周时, 上述3组的深度缓解率分别为32.8%、31.2%和13.5%, 维他珠单抗组的深度愈合率优于安慰剂组($P = 0.0002$, $P = 0.0006$)^[46]。

关于小肠CD深度缓解的研究报道相对比较少。生物制剂、硫唑嘌呤5-氨基水杨酸、未接受药物治疗对小肠CD的深度缓解率分别为50%、20%、11%和0%, 生物制剂的深度缓解率显著优于其他组($P = 0.045$)^[47]。

早期接受生物制剂治疗更容易达到临床缓解^[48,49], 是否越早接受生物制剂治疗, 就越易达到深度缓解呢? 在生物制剂治疗后, 病程越短的CD患者第一年的深度缓解率越高: 病程 ≤ 2 年的深度缓解率为33%、病程2-5年的为20%、病程 > 5 年的为16%^[33]。

生物制剂和免疫抑制剂都能诱导深度缓解, 两者合用是否有叠加的疗效呢? 英夫利昔+硫唑嘌呤治疗CD患者, 在第26周时, 黏膜愈合率为43.9%, 分别高于单用英夫利昔(30.1%)和单用硫唑嘌呤(16.5%, $P < 0.05$)^[50]。早期联合英夫利昔+硫唑嘌呤治疗CD患者, 深度缓解率要优于单独用药^[51]。因此, 二者联合使用可使更多患者获得深度缓解, 早期联合使用优势更加明显。

4 结论

目前对深度缓解的定义尚缺乏广泛共识, 但随着研究的不断深入, 深度缓解的概念将会获得与时俱进的更新、完善, 现阶段可被接受的深度缓解(“初步的深度缓解”)主要包括临床缓解和黏膜愈合, “高质量的深度缓解”还要包括没有组织学炎症存在, 即: 临床无症状、内镜无异常、组织无炎症。深度缓解可能是改变IBD自然病程的最好方式, 但是还需要更多的研究进一步明确深度缓解与远期预后的关系。随着临床治疗手段的增多, “高质量的深度缓解”应该成为IBD治疗的新目标, 早期联合使用生物制剂+硫唑嘌呤可能使更多的患者达到这个目标。

5 参考文献

- Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 2013; 137: 283-297 [PMID: 23103332 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.10.008]
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]
- Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, Madsen K, Kaplan GG. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: e18-e24 [PMID: 23516681]
- Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 942-951 [PMID: 25687629 DOI: 10.3109/00365521.2015.1014407]
- Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 363-372 [PMID: 24913377 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.003]
- Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 2011; 63: 629-642 [PMID: 21857074 DOI: 10.1016/S1734-1140(11)70575-8]
- Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 870-879 [PMID: 21323689 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04599.x]
- Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1634-1640 [PMID: 22069022 DOI: 10.1002/ibd.21925]
- Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]
- Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 95-104 [PMID: 24733679]

- 11 Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 322-337 [PMID: 23395397 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.01.010]
- 12 Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012; 61: 1619-1635 [PMID: 22842618 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302830]
- 13 Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 338-346 [PMID: 19637362 DOI: 10.1002/ibd.20997]
- 14 Korelitz BI. Mucosal healing as an index of colitis activity: back to histological healing for future indices. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1628-1630 [PMID: 20803700 DOI: 10.1002/ibd.21268]
- 15 Sandborn WJ. The future of inflammatory bowel disease therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 3: 140-144 [PMID: 23295705 DOI: 10.1159/000342742]
- 16 Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R. Deep remission: a new concept? *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 3: 107-111 [PMID: 23295700 DOI: 10.1159/000342732]
- 17 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州). *中华消化杂志* 2013; 32: 796-813
- 18 D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786 [PMID: 17258735 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038]
- 19 Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano CW, Strauss R, Oddens BJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lichtenstein GR, Present D, Sands BE, Sandborn WJ. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194-1201 [PMID: 21723220 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.054]
- 20 Lemmens B, Arijis I, Van Assche G, Sagaert X, Geboes K, Ferrante M, Rutgeerts P, Vermeire S, De Hertogh G. Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1194-1201 [PMID: 23518809 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280e75f]
- 21 Carvalho PB, de Castro FD, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Mucosal healing in ulcerative colitis: when zero is better. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S21 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.035]
- 22 Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Inokuchi T, Takei D, Moritou Y, Akita M, Takahashi S, Hori K, Harada K, Okada H, Yamamoto K. Prognosis of ulcerative colitis differs between patients with complete and partial mucosal healing, which can be predicted from the platelet count. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18367-18374 [PMID: 25561804 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18367]
- 23 Tursi A, Elisei W, Picchio M, Forti G, Penna A, Inchigolo CD, Nenna R, Brandimarte G. Histological inflammation in ulcerative colitis in deep remission under treatment with infliximab. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 107-113 [PMID: 25176588 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.07.012]
- 24 Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, Pellisé M, Ayuso C, Ricart E, Donoso L, Panés J. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1113-1120 [PMID: 19136510 DOI: 10.1136/gut.2008.167957]
- 25 Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, Hu PJ, Chen MH. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1894-1899 [PMID: 22238138 DOI: 10.1002/ibd.22861]
- 26 D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G, Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2218-2224 [PMID: 22344983 DOI: 10.1002/ibd.22917]
- 27 Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, Valpiani D, Gullotta R, Colombo E, D'Inca R, Terpin M, Lombardi G. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1006-1010 [PMID: 21830282 DOI: 10.1002/ibd.21838]
- 28 Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Pintaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70.e5; quiz e31 [PMID: 21945953 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.034]
- 29 Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, Stokkers P, Hommes D, Rutgeerts P, Vermeire S, D'Haens G. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-468; quiz e10-e11 [PMID: 19818785 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.056]
- 30 Miyoshi J, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Ichikawa R, Yajima T, Okamoto S, Naganuma M, Sato T, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Mucosal healing with oral tacrolimus is associated with favorable medium- and long-term prognosis in steroid-refractory/dependent ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e609-e614 [PMID: 23680174 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.04.018]
- 31 Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412-422 [PMID: 17681162 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.051]
- 32 Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-1301 [PMID: 19340881 DOI: 10.1002/ibd.20927]
- 33 Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM, Chen N, Mulani PM, Chao J. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 414-22.e5 [PMID: 23856361 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.019]
- 34 Casellas F, Barreiro de Acosta M, Iglesias M, Robles V, Nos P, Aguas M, Riestra S, de Francisco R, Papo M, Borrueal N. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 762-769 [PMID: 22517240 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835414b2]
- 35 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal

同行评价

本文作者针对近年在黏膜愈合的基础上衍生的仍有争议的治疗目标-深度缓解, 从其概念、如何从影像、生化指标及炎性标志物等进行准确判断、在IBD治疗及预后判断的意义及达到深度缓解的对策进行了较为深入的阐述。本述评立意有依据, 述评内容集中, 论点依据充分, 观点明确新颖, 条理清晰。

- cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-645 [PMID: 22289873 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.010]
- 36 Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, Bodian C, Ullman T. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133: 1099-1095; quiz 1340-1341 [PMID: 17919486 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.001]
- 37 Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 471-488 [PMID: 11911332 DOI: 10.1023/A:1017987229718]
- 38 Feagan BG. 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data, and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 376-378 [PMID: 15118974 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00121-1]
- 39 Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607 [PMID: 21464096 DOI: 10.1136/gut.2010.224154]
- 40 Römkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, van Oijen MG, de Jong DJ. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2190-2198 [PMID: 22419617 DOI: 10.1002/ibd.22939]
- 41 Aoyama N, Suzuki Y, Nishino H, Kobayashi K, Hirai F, Watanabe K, Naganuma M, Hibi T. Twice-daily budesonide rectal foam induces complete mucosal healing in Japanese patients with mild to moderate ulcerative colitis: Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S359 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.676]
- 42 Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, Roussos A, Koilakou S, Petraki K, Polyzou P. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 375-382 [PMID: 19009634 DOI: 10.1002/ibd.20777]
- 43 Tang J, Gao X, Zhi M, Hu P. Azathioprine is effective and safe in inducing and maintaining deep remission in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S378 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.713]
- 44 Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659, quiz 660 [PMID: 21407183 DOI: 10.1038/ajg.2011.73]
- 45 Molander P, Sipponen T, Kemppainen H, Jussila A, Blomster T, Koskela R, Nissinen M, Rautiainen H, Kuusma J, Kolho KL, Färkkilä M. Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF α -blocking agents in IBD. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 730-735 [PMID: 23182163 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.018]
- 46 Sandborn W, Colombel JF, Panaccione R, Lasch K, Sankoh S, Abhyankar B. Deep clinical remission in patients with ulcerative colitis: Evaluating the effects of vedolizumab on various combinations of endoscopic and patient-reported outcomes. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S237-S238 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.438]
- 47 Popylow U, Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N, Klang E, Amitai MM, Ben-Horin S, Eliakim R. Small bowel mucosal healing and deep remission in patients with known small bowel Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S178 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.321]
- 48 Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, Huang B, Lomax KG, Pollack PF. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 213-221 [PMID: 22704916 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.015]
- 49 Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Schölmerich J, Panés J, Sandborn WJ. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1574-1582 [PMID: 20234346 DOI: 10.1038/ajg.2010.78]
- 50 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395 [PMID: 20393175 DOI: 10.1056/NEJMoa0904492]
- 51 Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, Oortwijn A, Bevelander GS, Cornillie FJ, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 734-746 [PMID: 25728587 DOI: 10.1111/apt.13139]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

