

重症溃疡性结肠炎的手术时机

张腾辉 朱维铭

【摘要】 重症溃疡性结肠炎病情危重,盲目依赖药物治疗可能导致延误手术时机,增加重症溃疡性结肠炎的病死率和术后并发症发生率。降低重症溃疡性结肠炎病死率及术后并发症发生率的关键在于把握好手术时机,在药物治疗的过程中及时评估患者的临床疗效,结合患者病情、临床症状、血液学检查、影像学检查及内镜检查等指标综合判断手术时机。

【关键词】 重症溃疡性结肠炎; 手术治疗; 手术时机; 手术并发症

基金项目:国家自然科学基金(81570500)

Operation timing of severe ulcerative colitis Zhang Tenghui, Zhu Weiming. Department of General Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China
Corresponding author: Zhu Weiming, Email: juwiming@126.com

【Abstract】 Acute severe ulcerative colitis (ASUC) is a potentially life-threatening condition. Inappropriate salvage therapy might delay the surgery and increase the mortality and postoperative complications in ulcerative colitis (UC). Timely surgical intervention for UC is the key to reduce the rate of mortality and postoperative complications via evaluating the effect of therapy combining with characters of patients' history, clinical symptoms, biochemical markers, radiological and endoscopic criteria.

【Key words】 Acute severe ulcerative colitis; Surgical therapy; Operation timing; Surgical complications

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570500)

近 20 年来,我国溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病率逐年升高,其中一部分患者表现为重症 UC。患者血便次数>6 次/d 且伴随有以下任何一项全身性炎症表现:脉搏>90 次/min、体温>37.8℃、Hb<105 g/L、RBC 沉降率>30 mm/h 或 C 反应蛋白>30 mg/L,即可诊断为重症 UC。重症 UC 患者应住院治疗。尽管生物制剂和激素在临床中的应用明显提高了 UC 患者的治疗效果,但重症 UC 的手术率并无明显下降,西方发达国家报道重症 UC 的手术率

约为 27%^[1]。

药物是重症 UC 的首选治疗方式,随着医药技术的进步,治疗重症 UC 的药物种类越加多样,然而重症 UC 是处于危重的疾病状态,从病情分析不容许花费太多时间在无效的药物治疗上。已有证据表明:对于静脉激素治疗无效的重症 UC 患者,增加剂量(甲基泼尼松龙>60 mg/d)或延长治疗时间(>7 d)并不能提高其疗效^[2]。而且对药物治疗无效者拖延手术时机,是病死率和术后并发症发生率的独立危险因素^[3]。因此,在评估药物疗效的同时,应考虑手术治疗的时机。目前对于药物治疗无效的重症 UC,尚无统一明确的标准或指标可以作为转换手术治疗的参考,使得临床医师难以把握重症 UC 的手术时机,容易延误手术治疗,不利于患者术后恢复,甚至危及生命。因此,如何把握重症 UC 的手术时机,是内外科医师都需要仔细思考的问题。

1 认清绝对手术指征后立即手术

大部分 UC 患者可通过内科治疗取得并维持症状缓解乃至黏膜愈合。若患者出现大出血、肠穿孔、中毒性巨结肠、癌变及高度可疑癌变等情况则为 UC 手术的绝对指征,应立即手术。合并有肠腔狭窄的 UC 患者,特别是病程较长患者,需考虑接受手术治疗。慢性 UC 患者合并结直肠腺瘤或癌变最常见的临床表现是肠腔狭窄,为 5%~10%^[4]。有研究结果发现:肠腔狭窄病变是 UC 癌变的危险因素,UC 合并癌变患者表现为恶性狭窄比例达 30%^[4]。此外,表现为肠腔狭窄且癌变的 UC 患者病理学检查结果多为进展期(76%为 Duke's D 期),5 年生存率为 40%(15%~65%)^[5]。因此,UC 患者出现肠腔狭窄时需警惕癌变可能,应考虑行手术治疗。

随着病程的延长,UC 患者患结直肠肿瘤的风险逐年上升,病程 10 年的患者癌变发生率为 2%,20 年为 8%,30 年可高达 18%^[6]。癌变行手术治疗并无异议,而 UC 患者合并结直肠腺瘤的手术时机则较难把握。UC 患者合并结直肠腺瘤或癌变最常见的临床表现是肠腔狭窄。肠腔狭窄无法行全面肠镜活

组织检查,容易漏检。已有的 UC 治疗指南推荐对于非腺瘤样的隆起型病变均建议行手术切除,因其伴随癌变或将进展为癌的风险高(比例为 38%~83%)^[7]。同样合并平坦型的高级别上皮内瘤变 UC 患者也建议行结肠切除术。目前有证据表明:42%~67%的 UC 患者中当发现存有平坦型的高级别上皮内瘤变时已经合并癌变,而未合并癌变的患者在随访中进展为癌变的比例为 32%^[8-10]。目前对于 UC 合并平坦型低级别上皮内瘤变的最佳治疗方案尚未达成共识。不同的研究发现其癌变风险不同,且风险较高级别上皮内瘤变低。若合并低级别上皮内瘤变的 UC 患者拒绝行手术治疗,应定期行肠镜检查,监测是否恶化。

2 评估药物治疗效果适时手术

对于存在绝对手术指征的重症 UC 患者,不难把握手术时机,难点在急性重症 UC 患者内科治疗无效的判定。由于 UC 是一种慢性反复发作疾病,存在活动期与缓解期交替的规律,重症 UC 患者易忽视手术治疗的必要性,对药物治疗的期望值过高,容易排斥手术治疗,从而延误最佳手术时机,增加患者病死率及术后并发症发生率的风险。因此,内科医师为重症 UC 患者选择药物治疗的同时,应尽早告知患者手术治疗也是一种重要选择方案,使患者为手术治疗提前做好思想准备。

激素治疗仍然是急性重症 UC 的一线治疗药物,目前指南推荐将激素治疗后的第 3 天作为疗效评价的时间节点,若激素治疗无效,应尽早转换治疗方法,包括环孢素、生物制剂、他克莫司或手术治疗^[11]。对于激素治疗无效的重症 UC 患者,过度延长激素治疗时间,延迟手术时机,是增加患者病死率和术后并发症发生率的独立危险因素^[3]。因此,转换治疗方法选择手术治疗还是二线药物治疗,需要根据患者病情严重性和手术条件而定,需要由内、外科医师共同讨论决定。对于有条件的患者,可以考虑予二线药物治疗。当二线药物治疗 7 d 无效,指南推荐宜果断决定手术治疗,不应继续选择三线药物治疗,即环孢素或生物制剂治疗无效时更换为两者中的另一药物。目前认为继续选择三线药物治疗方案将明显增加患者病死率^[12]。

目前尚无统一的标准或指标可以作为药物治疗转换手术治疗的依据。国内外研究者较为推荐将患者临床症状与生化指标结合作为判定的参考依据。UC 患者药物治疗后的粪便次数是极其重要的临床

症状,有研究结果发现:静脉激素治疗后第 2 天 UC 患者的粪便次数仍>12 次是影响手术治疗的因素,手术率达 55%^[13]。而第 3 天的粪便次数仍>8 次,或 3~8 次且 C 反应蛋白>45 mg/L,则手术率高达 85%,此即为牛津标准^[14]。此外,与入院时粪便次数相比,激素治疗后第 5 天粪便次数减少<40%可认为激素治疗无效^[15]。尽管有研究者报道符合牛津标准的重症 UC 患者手术率降低,然而临床中仍将其作为手术时机的重要参考依据^[16]。此外,血沉及粪钙卫蛋白水平升高均为手术治疗的危险因素。研究结果发现:粪钙卫蛋白水平明显升高的重症 UC 患者需要手术治疗或激素治疗无效的风险更高,且粪钙卫蛋白>1 922.5 μg/g 时,其预测手术切除的受试者工作特征曲线下面积为 0.65,特异度为 97.4%,灵敏度为 24.0%^[17]。同时,有研究结果显示:粪钙卫蛋白水平与 UC 内镜下严重度评分具有明显相关性,是激素治疗无效的独立危险因素^[18]。因此,观察药物治疗后粪钙卫蛋白水平的变化曲线可作为早期转换治疗的参考指标。笔者中心的经验认为:重症 UC 患者药物治疗后的粪便次数及相关的生化指标如 C 反应蛋白、粪钙卫蛋白及血沉的变化可以作为转换手术治疗的依据,若患者粪便次数无明显改善,且伴随有相应的生化指标持续升高,则应尽早考虑手术治疗。

除了血生化指标及临床症状外,影像学检查也是评估重症 UC 手术时机的重要手段。若腹部 X 线平片或腹部 CT 检查发现患者表现为中毒性巨结肠(结肠扩张最宽处达 5.5 cm)或肠腔内出现黏膜岛时应考虑尽早手术治疗,手术率可达 75%^[12]。重症 UC 发展为中毒性巨结肠的比例为 5%~15%,其中 20%~30%的中毒性巨结肠因穿孔需急诊手术治疗。中毒性巨结肠合并穿孔病死率高达 27%~57%,病死率与穿孔后炎症范围无关,与穿孔至手术的间隔时间及手术时间长短有关^[19]。因此,出现持续进行性的结肠扩张、局限性腹膜炎加重及多器官衰竭,都是即将穿孔或已经穿孔的征象,需高度警惕,应在以上症状出现之前立即手术。也有研究结果发现:重症 UC 患者伴随肠梗阻表现(小肠积气积液>3 段)时,约 73%的患者需行手术治疗^[20]。此外,通过腹部 CT 检查影像资料可评估 UC 患者的少肌症严重程度。少肌症是用于描述人群肌肉含量减少以及肌肉强度减弱的特征,被认为与患者的不良预后有关。笔者中心的研究结果发现:UC 患者存在少肌症与其疾病活动度具有相关性,疾病活动度评分高的患者

出现少肌症的风险更高^[21]。最近也有研究结果发现:少肌症可以作为预测重症 UC 患者行挽救治疗的新指标,同时也是 UC 术后出现手术感染并发症的预测因素^[22-23]。因此,笔者认为存在少肌症的 UC 患者应作为考虑手术治疗的重点观察对象。

内镜下肠黏膜表现(UC 内镜严重度评分, UCEIS)对于手术时机的选择同样具有重要参考作用^[24-25]。UC 是结肠黏膜病变疾病,内镜检查对结肠黏膜的观察更加直观,利于了解 UC 患者病变严重程度及治疗效果。一项回顾性研究结果发现:UCEIS 评分高的患者需要手术治疗或挽救治疗的风险更高,当 UCEIS 达 7 分或 8 分时,约 93% 的患者需要手术治疗或者挽救治疗^[24]。因此,重症 UC 患者入院后有条件时应行乙状结肠镜检查评估患者情况,若 UCEIS 评分>7 分,应早期考虑手术治疗。但内镜检查有导致肠道穿孔和中毒性结肠炎发生的风险,应仅行乙状结肠镜检查,且避免肠道准备。

生物制剂的出现虽然极大地提高了药物治疗的效果,然而生物制剂对手术并发症风险的影响一直是临床关注的重要问题。目前对于生物制剂影响手术并发症风险的争论仍未达成一致。用于治疗 UC 的生物制剂具有免疫抑制作用,可能会影响术后患者的抗感染能力,增加术后感染的风险。一项梅奥诊所的回顾性研究结果证实:UC 患者术前使用英夫利昔单抗克隆抗体可增加储袋手术的并发症,出现吻合口瘘、储袋相关感染并发症的风险更高,是感染并发症的独立危险因素^[26]。同样,克里夫兰诊所的研究结果也证实:术前使用英夫利昔单抗克隆抗体是 UC 术后出现早、晚期并发症和脓毒症的高危因素^[27]。尽管有部分研究结果认为:术前使用英夫利昔单抗克隆抗体并不会对手术结果产生不良影响^[28-29]。但更进一步的研究结果证实:患者使用英夫利昔单抗克隆抗体治疗后,较高水平的英夫利昔单抗克隆抗体血药浓度可能是增加术后不良结果的原因,患者出现感染并发症和再入院的风险更高^[30]。此外,一项研究通过对比生物制剂应用前后 10 年间 UC 患者手术治疗的临床结局显示:生物制剂应用后行手术治疗的 UC 患者出现不良事件、手术并发症以及非正常出院的风险更高^[31]。因此,综合各方面的研究,笔者认为:应尽量避免在使用生物制剂后 1 个月内手术。然而由于急性重症 UC 病情进展凶猛,大多数患者生物制剂治疗失败需短期内紧急行手术治疗,考虑到生物制剂对手术并发症风险的影响,应行损伤控制手术(分期手术),行保护性造口或三期手

术^[27]。因此,对于术前使用生物制剂的重症 UC 患者,更需时刻评估药物治疗效果,若是病情无好转或恶化,尽早行手术治疗,可降低患者的病死率和术后并发症发生率。

不同年龄 UC 患者的预后也具有差异。现有的流行病学研究结果显示:年轻 UC 患者的疾病进展更加迅猛,药物治疗效果不佳时手术的可能性更大^[1]。有研究结果报道:发病年龄越小的 UC 患者需要行手术治疗的可能性越高^[32-33]。对于老龄 UC 患者,由于更严重老龄化后的身体机能衰退及慢性疾病的长期消耗,若无效的延长药物治疗,可能错失最佳的手术时机,使患者处于更为衰弱的状态,增加手术并发症发生的风险。一项以人群为基础的研究结果显示:年龄>60 岁是 UC 患者出现术后并发症的独立危险因素,增加 UC 患者的病死率^[34]。其他研究也有同样的发现^[1]。因此,建议年龄>60 岁的重症 UC 患者应积极考虑手术治疗,切忌盲目延长无效的药物治疗时间。

3 结语

综上,重症 UC 的药物治疗需建立在把握好手术时机的基础上才能发挥药物最大作用。认清重症 UC 疾病进展迅猛的特点,把握手术指征,切忌盲目依赖药物治疗,延误手术时机。如何界定药物治疗无效后的手术时机对于大多数医师而言仍有困难,此时应积极发挥多学科团队的作用,结合患者病情、临床症状、血液学检查、影像学检查及内镜检查等指标综合判断手术时机,避免违规增加药物剂量或延长药物治疗时间,延误手术时机,增加患者的病死率和术后并发症发生率。

参考文献

- [1] Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis; milestones of the seriousness of the disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(9): 2001-2010. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f3bb.
- [2] 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. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033.
- [3] Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications [J]. *Br J Surg*, 2010, 97(3): 404-409. DOI: 10.1002/bjs.6874.
- [4] Sonnenberg A, Genta RM. Epithelial Dysplasia and Cancer in IBD Strictures [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(9): 769-775. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv108.
- [5] Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis [J]. *Gut*, 1992, 33(7):

- 938-941. DOI:10.1136/gut.33.7.938.
- [6] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis [J]. *Gut*, 2001, 48 (4): 526-535. DOI: 10.1136/gut.48.4.526.
- [7] Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94 (7): 1746-1750. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01201.x.
- [8] Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? [J]. *Lancet*, 1994, 343 (8889): 71-74. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90813-3.
- [9] Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107 (4): 934-944. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90216-x.
- [10] Hata K, Watanabe T, Kazama S, et al. Earlier surveillance colonoscopy programme improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer: results of a 23-year surveillance programme in the Japanese population [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89 (7): 1232-1236. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601247.
- [11] Oresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9 (1): 4-25. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.012.
- [12] Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, et al. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6 (10): 1112-1116. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.04.035.
- [13] Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, et al. Assessment of severity in colitis: a preliminary study [J]. *Gut*, 1975, 16 (8): 579-584. DOI: 10.1136/gut.16.8.579.
- [14] Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis [J]. *Gut*, 1996, 38 (6): 905-910. DOI: 10.1136/gut.38.6.905.
- [15] Benazzato L, D'Incà R, Grigoletto F, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment [J]. *Dig Liver Dis*, 2004, 36 (7): 461-466. DOI: 10.1016/j.dld.2003.12.017.
- [16] Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A, et al. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43 (11): 1132-1141. DOI: 10.1111/apt.13614.
- [17] Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 (3): 673-678. DOI: 10.1038/ajg.20.
- [18] Xie T, Zhao C, Ding C, et al. Fecal calprotectin as an alternative to ulcerative colitis endoscopic index of severity to predict the response to corticosteroids of acute severe ulcerative colitis: A prospective observational study [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49 (9): 984-990. DOI: 10.1016/j.dld.2017.04.021.
- [19] Strong SA. Management of acute colitis and toxic megacolon [J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2010, 23 (4): 274-284. DOI: 10.1055/s-0030-1268254.
- [20] Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis [J]. *Gut*, 1991, 32 (12): 1535-1537. DOI: 10.1136/gut.32.12.1535.
- [21] Zhang T, Ding C, Xie T, et al. Skeletal muscle depletion correlates with disease activity in ulcerative colitis and is reversed after colectomy [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36 (6): 1586-1592. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.10.004.
- [22] Cushing KC, Kordbach H, Gee MS, et al. Sarcopenia is a Novel Predictor of the Need for Rescue Therapy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients [J]. *J Crohn Colitis*, 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy064.
- [23] Fujikawa H, Araki T, Okita Y, et al. Impact of sarcopenia on surgical site infection after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis [J]. *Surg Today*, 2017, 47 (1): 92-98. DOI: 10.1007/s00595-016-1357-x.
- [24] Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis [J]. *J Crohn Colitis*, 2015, 9 (5): 376-381. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv047.
- [25] Xie T, Zhang T, Ding C, et al. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2018, 6 (1): 38-44. DOI: 10.1093/gastro/gox016.
- [26] Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis [J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 204 (5): 956-963. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.044.
- [27] Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, et al. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy [J]. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51 (8): 1202-1210. DOI: 10.1007/s10350-008-9364-7.
- [28] Bregnbak D, Mortensen C, Bendtsen F. Infliximab and complications after colectomy in patients with ulcerative colitis [J]. *J Crohn Colitis*, 2012, 6 (3): 281-286. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.08.014.
- [29] Gainsbury ML, Chu DI, Howard LA, et al. Preoperative infliximab is not associated with an increased risk of short-term postoperative complications after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15 (3): 397-403. DOI: 10.1007/s11605-010-1385-6.
- [30] Lau C, Dubinsky M, Melmed G, et al. The impact of preoperative serum anti-TNFalpha therapy levels on early postoperative outcomes in inflammatory bowel disease surgery [J]. *Ann Surg*, 2015, 261 (3): 487-496. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000757.
- [31] Abelson JS, Michelassi F, Mao J, et al. Higher Surgical Morbidity for Ulcerative Colitis Patients in the Era of Biologics [J]. *Ann Surg*, 2018, 268 (2): 311-317. DOI: 10.1097/SLA.00000000000002275.
- [32] Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006 [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25 (9): 1055-1060. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03300.x.
- [33] Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study) [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44 (4): 431-440. DOI: 10.1080/00365520802600961.
- [34] de Silva S, Ma C, Proulx MC, et al. Postoperative complications and mortality following colectomy for ulcerative colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9 (11): 972-980. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.07.016.

(收稿日期: 2018-07-26)

本文引用格式

张腾辉, 朱维铭. 重症溃疡性结肠炎的手术时机 [J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17 (9): 901-904. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.09.005.

Zhang Tenghui, Zhu Weiming. Operation timing of severe ulcerative colitis [J]. *Chin J Dig Surg*, 2018, 17 (9): 901-904. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.09.005.