

述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.03.001

老年起病的炎症性肠病的研究进展

林珏 邝敏 张敏

欢迎扫码观看
文章视频简介

通信作者简介: 张敏, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 美国约翰霍普金斯大学访问学者。中华医学会消化病学分会炎症性肠病 (IBD) 协作组青年 club 委员, 中华医学会肠外肠内营养学分会第六届委员会青年委员, 中国中西医结合学会消化内镜学专业委员会 IBD 专家委员会委员, 广东省医学会消化病学分会 IBD 学组委员, 广东省药学会变态反应分会副主任委员。研究方向为 IBD。消化内科临床工作 20 年。发表论文 10 余篇, 主持国家自然科学基金及广东省医学科研基金各 1 项, 参与国家自然科学基金、中山大学临床医学研究 5010 计划项目等多项。致力把 IBD 的基础和临床相结合, 开拓新的治疗模式。

【摘要】 炎症性肠病 (IBD) 是一组病因尚未阐明的慢性非特异性肠道炎症性疾病。有研究发现, 10%~20% 的 IBD 是在老年时期发病, 而今老年起病的 IBD 患病率和现有患者基数正在增加, 其治疗策略因身体机能、共病的存在和多药的相互作用而更为复杂, 并同时影响 IBD 相关药物的选择。该文将结合 2017 年至今国内外的文献报道, 着重从治疗和恶性肿瘤监测两个方面对老年起病的 IBD 人群的特点做一阐述, 以供临床参考。

【关键词】 炎症性肠病; 老年起病; 疾病管理; 治疗

Research progress on elderly-onset inflammatory bowel disease Lin Jue, Zhi Min, Zhang Min. Department of Gastroenterology, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, Guangzhou 510655, China

Corresponding author, Zhang Min, E-mail: zhangm72@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic nonspecific intestinal inflammatory diseases with unknown etiology. It has been found that approximately 10%-20% of IBD occurs in old age. At present, the prevalence and quantity of elderly-onset IBD are increasing. The treatment strategy of elderly-onset IBD becomes complicated by physical function, presence of comorbidities and multi-drug interactions, which simultaneously affect the selection of IBD-related drugs. In this article, literature search at home and abroad was conducted from 2017 to 2023, aiming to illustrate the characteristics of elderly-onset IBD from two aspects of treatment and malignant tumor surveillance, and provide reference for clinical practice.

【Key words】 Inflammatory bowel disease; Elderly-onset; Disease management; Treatment

炎症性肠病 (IBD) 是一组病因尚不清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD)。虽然 IBD 常见于青中年人群, 但可以在任何年龄出现。随着全国乃至全世界的年龄结构改变, 老年人的比例越来越高。老年 IBD 包括年轻时发病、病程迁延至老年, 也包括老年起病的 IBD 患者, 本文探讨的老年 IBD 主要是指后者。

在目前的研究中通常将“老年”定义为 60 岁以上的人群。随着年龄的增长, 老年人的身体将出现一些变化, 如肝脏、胃肠平滑肌萎缩, 肝肾代谢减慢, 胃肠蠕动减少等表现, 药物代谢也会受到影响^[1]。老年起病的 IBD 患者的临床特点、治疗效果和可能的不良反应, 与年轻患者不同; 这些特点使得老年 IBD 在诊断和治疗中有很多需要特殊关注之处。

基金项目: 中山大学临床医学研究 5010 计划项目 (2014008)

作者单位: 510655 广州, 中山大学附属第六医院消化内科 广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室

通信作者, 张敏, E-mail: zhangm72@mail.sysu.edu.cn

10%~20%的IBD是在老年时期发病,且这一比例呈逐年递增趋势^[2]。研究显示,老年IBD的医疗费用占IBD的25%,这反映老年患者疾病负担更重^[3]。此外,患有IBD的老年患者在临床试验中的代表性严重不足,多数试验将老年人群排除在外,使得这一人群的特点仍然缺乏研究^[2]。因此,本文着重从治疗和恶性肿瘤监测两个方面对老年起病的IBD人群的特点做一阐述,探讨其临床管理等问题。

一、药物治疗

老年起病的IBD治疗原则与年轻人相似,治疗的目标是诱导和维持缓解、预防疾病相关并发症、改善患者生活质量、尽量减少不良事件。然而,多种合并症的存在、缺乏针对老年患者的疗效试验、老年人免疫功能低,与年龄相关的生理变化可能会改变药物的药代动力学和代谢,包括肾小球滤过率降低及全身水分减少等^[3]。部分老年患者伴随着的严重肝病、血液病和心力衰竭等疾病也限制了TNF- α 抑制剂等生物制剂的使用^[2]。需重视老年IBD患者因同时服用多种药物而带来的药物间相互作用的问题^[4]。

一项来自香港的基于人口的队列研究发现,老年起病的IBD患者在免疫调节剂和生物制剂的治疗方面明显减少^[5]。笔者认为可能是由于几个原因:医师存在老年IBD患者病情较轻的固有印象,医师和患者担心5-氨基水杨酸(5-ASA)以及使用免疫抑制剂和生物制剂的安全性,尤其是存在严重的感染或肿瘤等风险。

但Kariyawasam等^[6]认为存在共病,以及老年患者使用免疫抑制剂的并发症发生率高,才是老年IBD患者更少使用免疫抑制剂的原因。

1. 5-ASA

5-ASA化合物是治疗轻中度UC的首选药物,虽然并不推荐用于CD,但在老年起病的CD中5-ASA的使用率很高。高达60%~80%的老年CD患者使用5-ASA治疗^[7]。口服联合灌肠或栓剂治疗优于单独口服治疗,但由于较多老年患者存在肛门括约肌的功能问题,剂型的选择需与患者盆底和括约肌的生理功能相权衡^[7]。

目前研究表明与5-ASA相关的不良反应相对较少。肾毒性的风险似乎主要发生在治疗的第一年,因此对于肾小球滤过率降低的老年患者,应

考虑常规监测肾功能。此外,约有9%的80岁及以上患者有心房颤动,在使用华法林的同时使用5-ASA的患者应该特别注意,因为已经证明联合使用5-ASA会导致华法林的有效浓度过高^[7]。

2. 糖皮质激素

长期大剂量使用糖皮质激素的不良反应明显,这在老年患者中会被放大,往往会导致心力衰竭加重、骨质疏松、白内障、青光眼或严重感染,增加血压、血糖的控制难度^[7]。有研究发现,与TNF- α 抑制剂比较,长期使用皮质类固醇的患者死亡、主要心血管事件和髌部骨折的风险更高。因此有学者建议,长期服用糖皮质激素的患者应在用药后至少进行一次骨密度检查,并常规补充维生素D和钙剂^[7]。

国外有研究集中于药物使用在IBD患者癌症风险中的作用,该研究报道了糖皮质激素增加了老年IBD患者的癌症风险。然而,我国的研究发现,在老年起病的IBD组中,糖皮质激素的使用是防止IBD进展为恶性肿瘤的一个保护因素。糖皮质激素的治疗周期和剂量的不同可能是造成两者结论相悖的原因。

考虑到所有这些风险,老年IBD患者开始使用糖皮质激素时应采取适当的“退出策略”,尽可能减少皮质类固醇的暴露,或保持小剂量的维持疗法^[3]。

3. 抗TNF- α 制剂

老年患者对抗TNF- α 制剂的反应较慢,疗效欠满意,不良反应和死亡发生率高。Lobatón等(2015年)研究认为,在10周时,老年IBD患者的临床反应比年轻患者差,但在6个月时这种差异消失,老年IBD组严重不良事件发生率更高。一项多中心的回顾性病例对照研究发现,老年组与抗TNF- α 药物相关的感染中有42%是严重感染(需要住院或导致死亡),而在成人起病组这一比例仅为30%^[8]。对这种抗TNF- α 制剂安全性差异的合理解释可能是免疫衰老的作用,导致老年起病的患者发生严重感染的可能性较高^[8]。

来自亚洲人群的数据也支持这一观点。最近一项来自日本的多中心回顾性研究显示,老年发病是抗TNF- α 制剂治疗效果不佳的影响因素,老年组的严重不良事件发生率明显高于非老年组,包括感染、心血管事件、恶性肿瘤和死亡。此外,作者特别指出,如果IBD类型为CD,病程

小于1年,且患者在抗TNF- α 制剂治疗时没有同时使用糖皮质激素,而生物制剂——naive对老年CD患者的抗TNF- α 治疗的长期疗效是值得期待的。早期过渡到抗TNF- α 治疗有望对有糖皮质激素依赖或抵抗的老年起病的IBD患者产生长期疗效。

4. 整合素拮抗剂等生物制剂

整合素 $\alpha_4\beta_7$ 抑制剂如维得利珠单抗,作为IBD治疗的一线生物制剂或用于对抗TNF- α 制剂治疗应答不充分、失应答或不耐受的中至重度活动性UC和CD患者,在老年IBD的治疗方面显示了较好的疗效及安全性^[9-10]。

目前针对维得利珠单抗的研究纳入老年受试者相对较少。近年一项事后分析报道了维得利珠单抗治疗在老年IBD患者中疗效佳、耐受性良好、安全性高。Cohen等^[11]研究发现,老年IBD患者感染风险主要与他们的年龄和潜在疾病有关,既往抗TNF- α 制剂治疗是疗效欠佳的独立预测因素。在实施抗TNF- α 制剂治疗之前,早期、一线引入维得利珠单抗可能会得到更有利的临床结果。此外,乌司奴单抗在老年IBD患者中同样安全有效^[12]。

5. 免疫抑制剂

年龄在增加IBD机会性感染风险方面发挥作用,而且某些药物尤其是传统免疫抑制剂似乎加剧了这种作用^[7]。

国内外多项研究发现,与其他疗法相比,硫唑嘌呤的疗效较差、起效时间长、对老年IBD患者发生治疗相关的恶性肿瘤绝对风险更高^[3,8,13]。一项长达20年全国性人群研究提示,在老年起病的UC患者中,早期使用糖皮质激素和硫唑嘌呤与产生糖皮质激素依赖和结肠切除术的风险较高相关,而在老年起病的CD中没有观察到这种关联^[13]。另一项研究表明老年患者的硫唑嘌呤相关性的不良事件主要与骨髓抑制(包括再生障碍性贫血)和肝毒性有关。Singh等^[14]表明,相比于单一免疫抑制治疗,早期联合免疫抑制(免疫抑制剂联合生物制剂)策略降低了老年CD患者的手术、住院和疾病相关并发症的风险。

因此,临床医师对于老年IBD患者应谨慎开始硫唑嘌呤的治疗,仔细权衡在老年患者中使用硫唑嘌呤的相对好处与相关的医源性损害的可能

性,特别是导致淋巴瘤和其他恶性肿瘤的发生。

二、手术治疗

IBD患者手术的绝对适应证包括肠穿孔、无法控制的出血、肠梗阻、瘘管形成、中毒性巨结肠和癌症。老年IBD患者外科手术的指征与年轻患者无差异^[15]。对于药物治疗失败的患者,手术仍是一个重要的治疗选择。Song等^[16]指出,老年起病的CD患者最常见的手术原因是肠梗阻,其次是腹内脓肿和游离肠穿孔。

在IBD中不同的疾病类型手术率也有所不同。在老年IBD中,UC患者的手术率比CD患者更高(调整后的风险比为1.34,95%CI 1.16~1.55)。这可能是由于UC手术的治愈性质,手术可减少或避免UC患者对免疫抑制治疗的需要。老年UC患者早期进行手术可减少药物严重不良反应和减少因延迟手术而导致术后并发症增加的风险。

在同一疾病中,各研究对不同年龄组的手术率持有不同结论。Mañosa等^[8]与Song等^[16]认为,CD老年起病组和成年组的手术率相似,而老年起病的UC患者结肠切除率较成人组更高。

关于年龄越大是否与IBD患者手术后并发症风险越高有关的研究,得出了相互矛盾的结果。有研究表明,在老年与成人两个研究队列中,术后并发症的发生率是相似的^[8]。这可能部分归因于更好的医疗管理、营养状况的改善以及早期手术。然而,一项分析人口数据库的大规模研究发现,老年IBD患者术后病死率高于成人组,术后并发症的发生率更高(34.5% vs. 21.3%),老年患者较大的共病负担也增加了术后并发症和病死率的风险^[18]。总而言之,鉴于身体功能、免疫力及共病等原因,老年人行手术治疗的风险必然增加,需权衡药物与手术治疗的利弊,避免不必要的等待,及时把握手术指征,充分进行术前评估。

此外,Kariyawasam等^[6]观察到,在早期使用免疫抑制剂(自确诊后 ≤ 3 年)与延迟老年CD手术治疗有关。有研究显示,老年起病的UC中持续使用硫唑嘌呤12个月或以上可降低结肠切除术的风险^[13]。这表明需在时机合适时及时在老年IBD病程中使用免疫抑制剂,以获得最高的生

活质量,并降低手术风险。

三、结肠癌风险与筛查

有学者指出,确诊时的年龄是早发性结直肠癌的重要影响因素,35%的老年IBD患者在诊断为IBD后8年内发展为结直肠癌^[2,19]。国外研究表明,与成人组相比,老年组总体患恶性肿瘤的风险更高;但值得注意的是与年龄匹配的普通人群相比,这一风险可能不会特别增加,包括患结直肠癌的风险^[20]。淋巴或骨髓增生性疾病和尿道癌是老年组常见的恶性肿瘤,而甲状腺癌在成年组中更常见。其次,老年起病的IBD患者在更短的时间内进展为恶性肿瘤,且肿瘤相关病死率较高^[21]。此外,老年患者的共病也可能是导致肿瘤发生的危险因素。国内一项研究发现,糖尿病是老年发病的IBD罹患恶性肿瘤的独立危险因素^[21]。

在老年人中,结直肠癌筛查应与疾病严重程度、合并症和预期寿命相平衡。通过每1~2年进行一次结肠镜检查 and 活检,及早发现异常增生即癌前病变^[2]。结肠镜检查在老年患者中并非没有增加风险^[7]。

四、总结

综上所述,老年起病的IBD患者与成人起病的患者间的临床特征差异对治疗和预后具有重要影响,两者最大差异是年龄因素所致的全身机能和免疫力低以及伴有多种共病等,这些差异导致药物的疗效和不良反应等也有所不同。目前国内外对老年起病的IBD患者仍较多使用5-ASA类药物,其安全性较高。在老年患者中,糖皮质激素的不良反应用广泛且有可能带来更多的问題,应尽可能减少糖皮质激素的暴露。免疫抑制剂和抗TNF- α 制剂治疗因疗效欠满意及不良事件发生率更高等原因,在老年起病的IBD患者中应用较少。而维多珠单抗在老年IBD中显示出良好的疗效及安全性,可能更适于老年IBD的治疗。老年IBD患者手术指征与成人起病患者相同,但手术并发症发生率更高、更严重;老年UC手术率更高;在时机合适时及时使用免疫抑制剂,可获得最高的生活质量,并降低手术风险。

治疗上应简化老年IBD患者的药物治疗方案,把握手术指征,给予老年IBD个体化的治疗方案。对老年IBD患者,需要警惕包括结直肠癌

在内的各类恶性肿瘤的风险,对使用硫唑嘌呤的患者需格外注意避免淋巴系统恶性肿瘤的发生。

关于老年起病的IBD的临床数据并不充足,多数试验将老年人排除在外,且相对于西方世界对老年IBD的研究,亚洲地区的研究较少,且多为以医院为基础(而不是以人群为基础)的设计,尚缺乏更权威的基于人群的老年IBD数据。因此,有必要进一步研究来确定这一群体中的临床特征及开展针对老年群体治疗方面的临床试验。

参 考 文 献

- [1] 钱家鸣,杨红.炎症性肠病特殊人群关注点研究现状.中国实用内科杂志,2018,38(3):177-179.
- [2] Butter M, Weiler S, Biedermann L, et al. Clinical manifestations, pathophysiology, treatment and outcome of inflammatory bowel diseases in older people. *Maturitas*, 2018, 110: 71-78.
- [3] Hong S J, Katz S. The elderly IBD patient in the modern era: changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14: 17562848211023399.
- [4] 胡品津.老年性炎症性肠病的诊治.中华炎性肠病杂志(中英文),2019,3(2):120-123.
- [5] Mak J W Y, Lok Tung Ho C, Wong K, et al. Epidemiology and natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: results from a territory-wide Hong Kong IBD registry. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(3): 401-408.
- [6] Kariyawasam V C, Kim S, Mourad F H, et al. Comorbidities rather than age are associated with the use of immunomodulators in elderly-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(8): 1390-1398.
- [7] Dorreen A, Heisler C, Jones J. Treatment of inflammatory bowel disease in the older patient. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(6): 1155-1166.
- [8] Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(5): 605-614.
- [9] Jin Q W, Wang X D. Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease. *World Chin J Dig*, 2021, 29(5): 248-255.
- [10] 刘思雪,钟娃,林璿,等.维得利珠单抗治疗炎症性肠病的临床疗效分析.新医学,2022,53(10):767-773.
- [11] Cohen N A, Plevris N, Kopylov U, et al. Vedolizumab is effective and safe in elderly inflammatory bowel disease patients: a binational, multicenter, retrospective cohort study. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8(9): 1076-1085.
- [12] Gebeyehu G G, Fiske J, Liu E, et al. Ustekinumab and vedolizumab are equally safe and effective in elderly Crohn's disease patients. *Dig Dis Sci*, 2022: 1-12.

- [13] Alexakis C, Saxena S, Chhaya V, et al. Do thiopurines reduce the risk of surgery in elderly onset inflammatory bowel disease? A 20-year national population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23 (4): 672-680.
- [14] Singh S, Stitt L W, Zou G, et al. Early combined immunosuppression may be effective and safe in older patients with Crohn's disease: post hoc analysis of REACT. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49 (9): 1188-1194.
- [15] Everhov Å H, Halfvarson J, Myrelid P, et al. Incidence and treatment of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases at 60 years or older in Sweden. *Gastroenterology*, 2018, 154 (3): 518-528.e15.
- [16] Song E M, Kim N, Lee S H, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly-onset Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53 (4): 417-425.
- [17] Rozich J J, Dulai P S, Fumery M, et al. Progression of elderly onset inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (11): 2437-2447.e6.
- [18] Ananthakrishnan A N, Nguyen G C, Bernstein C N. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease in elderly patients: expert review. *Gastroenterology*, 2021, 160 (1): 445-451.
- [19] Hruz P, Juillerat P, Kullak-Ublick G A, et al. Management of the elderly inflammatory bowel disease patient. *Digestion*, 2020, 101 (Suppl 1): 105-119.
- [20] Olén O, Askling J, Sachs M C, et al. Mortality in adult-onset and elderly-onset IBD: a nationwide register-based cohort study 1964-2014. *Gut*, 2020, 69 (3): 453-461.
- [21] Wang Z, Zhang H, Yang H, et al. The incidence rate and risk factors of malignancy in elderly-onset inflammatory bowel disease: a Chinese cohort study from 1998 to 2020. *Front Oncol*, 2021, 11: 788980.
- (收稿日期: 2022-10-26)
(本文编辑: 杨江瑜)

