

超声在克罗恩病靶向治疗早期疗效评估中的应用

秦菁^{1,2}, 朱庆莉²

¹ 中国医学科学院北京协和医学院, 北京 100730

² 中国医学科学院北京协和医院超声医学科, 北京 100730

通信作者: 朱庆莉, E-mail: zqlpumch@126.com

【摘要】 克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种发病机制复杂的慢性炎症性肠病。近年来, 靶向治疗的广泛应用显著改善了 CD 患者的预后。若能在靶向治疗早期进行疗效评估, 将有利于筛选出治疗获益的患者, 同时可对治疗无效的患者及时调整治疗方案。超声在 CD 活动性评估、疗效评价方面具有准确性高、无电离辐射、患者接纳程度高的优势, 在 CD 早期疗效评估方面具有潜在临床应用价值。本文就超声在 CD 靶向治疗早期疗效评估中的应用进行综述, 以期优化 CD 患者的治疗方案提供借鉴。

【关键词】 超声; 早期疗效; 克罗恩病; 靶向治疗

【中图分类号】 R445.1; R574 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)01-0130-05

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0306

Early Efficacy Assessment of Targeted Therapy for Crohn's Disease by Ultrasound

QIN Jing^{1,2}, ZHU Qingli²

¹ Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

² Department of Ultrasound, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHU Qingli, E-mail: zqlpumch@126.com

【Abstract】 Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease with complicated pathogenesis and prolonged condition. In recent years, with the development of targeted therapy, biological agents have been widely used in the treatment of CD, which has significantly improved the prognosis of CD patients. If the efficacy evaluation can be carried out at the early stage of targeted therapy, it may help to figure out the patients who can benefit from the treatment and optimize the treatment plan for the ineffective patients in time. In the evaluation of CD activity and efficacy, ultrasound has the advantages of high accuracy, no radiation and high patient acceptance, and therefore has potential clinical application value in the early efficacy evaluation of CD targeted therapy. This article reviews the research progress to provides a reference for optimizing the treatment plan for CD patients.

【Key words】 ultrasonography; early efficacy; Crohn's disease; targeted therapy

Funding: National High-Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-C-018); National Natural Science Foundation of China (81791640)

Med J PUMCH, 2024, 15(1):130-134

基金项目: 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-C-018); 国家自然科学基金 (81791640)

引用本文: 秦菁, 朱庆莉. 超声在克罗恩病靶向治疗早期疗效评估中的应用 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15(1): 130-134. doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0306.

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种发病机制复杂的慢性炎症性肠病。靶向治疗是中重度 CD 患者的一线诱导治疗方案^[1], 不同靶点生物制剂的临床应用, 极大改善了活动性 CD 患者的治疗效果。然而, 由于个体特异性, 部分 CD 患者无法通过靶向治疗有效控制疾病活动性, 且生物制剂存在潜在不良反应及价格昂贵等问题, 故对于此类患者应及时进行干预, 改变治疗方案。研究表明, 部分 CD 患者使用生物制剂 4 周后产生反应, 如在 4~8 周内予以早期肠道评估可使患者获益, 靶向治疗后较早达到临床缓解的患者最终达到肠壁黏膜愈合、透壁愈合等远期治疗目标的可能性更大^[2]。因此, 对患者进行有效评估及评估的时间节点成为当前 CD 治疗重点关注的问题。超声可对 CD 的疾病活动性进行准确评估, 且其具有操作便捷、无辐射等优势, 在 CD 早期疗效评估方面具有潜在临床应用价值。本文就超声在 CD 靶向治疗早期疗效评估中的应用进展进行综述, 为优化 CD 患者的治疗方案提供借鉴。

1 经腹肠道超声评估 CD 活动性

经腹肠道超声无需进行肠道准备, 但为避免肠道食物和空气产生的影响, 建议空腹 8 h 以上。患者取平卧位, 先用 3~5 MHz 的凸阵探头对全腹进行扫查, 依次扫查回盲部、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠, 最后依次扫查各组小肠, 尤需注意观察患者腹痛处及肠外并发症。然后用 5~10 MHz 的高频线阵探头进行仔细扫查, 观察肠壁厚度 (bowel wall thickness, BWT)、肠壁分层 (bowel wall stratification, BWS) 及肠周系膜脂肪回声 (inflammatory signals at the mesentery, i-fat), 用彩色多普勒超声评估肠壁血流 (color doppler signs, CDS) 情况^[3]。

现有的 CD 活动性超声评分 (international bowel ultrasound segmental activity score, IBUS-SAS) 系统可进行量化评估, 具有重要临床价值^[4]。该系统从 12 项肠道超声评估指标中筛选出最具临床价值的 4 项

参数 (BWT、BWS、i-fat、CDS), 临床疾病活动评分与参数间的相关系数依次为 0.73 (95% CI: 0.51~0.87)、0.87 (95% CI: 0.74~0.94)、0.93 (95% CI: 0.86~0.97)、0.85 (95% CI: 0.71~0.93) (P 均 <0.0001)。基于多元线性回归模型对 4 项参数进行赋值, 构建肠道 CD 活动性评分系统 (表 1), IBUS-SAS 评分的计算公式如下: $IBUS-SAS = 4 \times BWT + 15 \times i-fat + 7 \times CDS + 4 \times BWS$, 使用 Spearman 等级系数 ($\rho = \rho$) 评估相关性。与其他超声评分系统相比, 该系统内镜评分相关性 ($\rho = 0.87$) 及临床活动相关性 ($\rho = 0.58$) 最高, 对炎症活动性评估的灵敏度为 82.2%, 特异度为 100%^[5]。然而, 该系统仅针对患者最严重肠壁节段 (即肠壁最厚处) 进行评估, 未对全肠道活动性评估标准进行规定^[6-7]。

2022 年《炎症性肠病经腹肠超声评估专家共识》提出应对所有节段肠壁活动性进行评估, 包括所有结肠段 (乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠以及盲肠) 和小肠段, 并对超声治疗反应 (treatment response) 和透壁缓解 (transmural remission, TR) 进行更为详细的系统化规定, 将超声治疗反应定义为: BWT 降低 $>25\%$ 或 >2.0 mm 或 >1.0 mm 且彩色多普勒血流等级降低一级, 并将 TR 定义为 $BWT \leq 3.0$ mm^[2]。研究显示, TR 与反映肠道炎症程度的 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 水平中等相关 ($\kappa = 0.79, P = 0.02$), 与磁共振小肠成像 (magnetic resonance enterography, MRE) 评估缓解高度一致 ($\kappa = 0.9, P < 0.01$)^[8], 与内镜下缓解中等相关 ($\kappa = 0.63, P < 0.001$)^[9], 但该共识并未将 BWS 及 i-fat 纳入疗效评估标准, 且目前尚无此两项指标与患者远期临床结局的相关性研究, 有待进一步探索。

2 CD 靶向治疗缓解相关超声表现

在 CD 靶向治疗的疗效评估中, 治疗后的超声表现与治疗达标的关系, 以及超声评估时间点是关注的重点问题。2022 年《炎症性肠病经腹肠超声评估专家

表 1 超声克罗恩病活动性评分系统

Tab. 1 International bowel ultrasound segmental activity score

参数	正常	不确定	活动期
肠壁厚度	≤ 3 mm	-	>3 mm
肠周系膜脂肪回声	0=无	1=不确定	2=有
肠壁血流	0=无	1=短条状血流	2=肠壁内长条状血流; 3=肠壁内外长条状血流
肠壁分层	0=正常	1=不确定	2=局部 (≤ 3 cm); 3=弥漫 (>3 cm)

共识》^[2]提出应于(14±2)周对CD患者进行早期疗效评估。然而目前的研究并非均是针对靶向治疗的研究,且靶向治疗的患者可能早在第4~8周即出现治疗反应,在第12周即出现TR,对于CD靶向治疗的早期评估时间截点仍值得进一步探索。

2.1 肠壁厚度

BWT是CD早期疗效评估的公认指标。Orlando等^[10]研究表明,与基线(5.8±1.5 mm)相比,抗TNF-α生物制剂(英夫利昔单抗或阿达木单抗)治疗后第14周(5.1±1.7 mm)及第52周肠壁厚度(4.4±2.1 mm)均明显减小,但第14周和第52周厚度相比差异无统计学意义,说明在治疗早期BWT变化更为显著,此时即可对靶向治疗的患者进行疗效评估。de Voogd等^[11]研究表明,抗TNF-α生物制剂(英夫利昔单抗或阿达木单抗)治疗过程中,BWT与内镜表现存在相关性,在第4~8周BWT减小可预测治疗期间内镜反应或缓解,并给出了在不同时间点预测内镜反应的界值,提示超声BWT变化能够准确反映治疗效果。Calabrese等^[12]的一项多中心研究表明,接受抗TNF-α生物制剂(英夫利昔单抗或阿达木单抗、维得利珠单抗或乌司奴单抗)治疗的患者,治疗后第3个月经腹肠道超声显示BWT明显改善(6 mm比5.5 mm, $P<0.0001$),基线肠壁较厚,在治疗后第3个月不易达到透壁愈合($OR=0.70$, 95% CI: 0.50~0.97, $P=0.03$),并提出此时优化方案是病变恶化的危险因素($OR=3.34$, 95% CI: 1.18~9.47, $P=0.02$),提示早期超声评估在CD患者抗TNF-α生物制剂治疗方案优化方面具有指导作用。

2.2 肠壁血流

Paredes等^[13]研究表明,使用抗TNF-α生物制剂(英夫利昔单抗或阿达木单抗)治疗12周时,超声显示BWT($P<0.001$)及CDS($P<0.001$)显著降低,66.7%的患者并发症消退($P<0.05$),提示CDS是CD早期疗效评估的有效指标,达到超声透壁愈合的患者具有更好的临床结局,其中7例(7/14, 50%)患者在治疗12周即达到超声透壁愈合,说明CDS在CD靶向治疗早期疗效评估中发挥重要作用。

2.3 其他超声特征

部分研究不仅关注BWT及CDS的改变,且将其其他超声特征纳入CD活动性评估中。一项纳入234例CD患者的多中心前瞻性研究表明,经过皮质类固醇、免疫抑制剂和/或抗TNF-α生物制剂治疗的CD患者,治疗后第3个月超声参数即显著改善,包括BWT及BWS恢复正常、i-fat减低、CDS减低(P 均

<0.01),且BWT的改善与CRP水平降低、炎症好转相关($P<0.001$),但未显示早期超声改变与远期目标透壁愈合存在相关性^[14]。Ripolles等^[15]研究表明,在抗TNF-α生物制剂(英夫利昔单抗或阿达木单抗)治疗12周即可出现显著的超声反应,包括BWT、CDS、造影增强以及瘘或狭窄改善,且超声反应较治疗1年后更为显著,早期出现超声反应的患者在1年后有较好的临床结局,手术及药物升级的发生率显著低于无反应组(11%比65%)。Paredes等^[16]对超声透壁愈合与临床结局之间的关系进行分析,在抗TNF-α生物制剂(英夫利昔单抗或阿达木单抗)治疗第12周即出现显著的超声变化,BWT、CDS及并发症有所改善,这提示更好的临床结局,抗TNF-α生物制剂治疗过程中的超声反应出现越早疗效越佳,疾病预后也越好。随着多种超声指标的出现,在CD靶向治疗早期即可对肠壁炎症活动性进行评估,且通过超声特征的改变对患者预后进行评估,更多的超声指标及其在CD靶向治疗早期评价和远期疗效预测中的意义值得进一步探索。

3 超声新技术在CD靶向治疗评估中的应用

超声新技术(包括经静脉超声造影及超声弹性成像)可提供更多参数,较常规超声可更早识别靶向治疗应答者。

3.1 经静脉超声造影

经静脉超声造影有助于识别生物制剂治疗应答者。一项研究纳入18例CD患者并在维得利珠单抗使用的基线及第14周对最严重的肠段进行肠壁微血流评分及超声造影曲线定量分析,发现治疗应答组的彩色多普勒血流半定量评分显著下降(1.9±0.9比0.9±0.8, $P<0.05$),肠壁造影参数(如峰值强度或流入率)显著降低^[17]。Quaia等^[18]对50例活动性CD患者进行抗TNF-α生物制剂(英夫利昔单抗或阿达木单抗)治疗,并在基线及第6周对回肠末端进行造影检查,能够有效鉴别治疗应答者与无应答者,应答组与无应答组在增强峰值、流入率和流出率、流入灌注指数、时间强度曲线下面积(area under the curve, AUC)、流入和流出AUC均有明显差异($P<0.05$)。该团队在2019年的研究中进一步证明通过超声造影的时间强度曲线分析增强峰值、AUC、流入和流出AUC可为CD患者的长期治疗(2年)应答提供早期预测指标^[19]。Saevik等^[20]对14例经系统化激素治疗或抗TNF-α

生物制剂（英夫利昔单抗或阿达木单抗）治疗的 CD 患者进行超声造影检查，结果显示超声造影可将有效评估时间节点提早至治疗后的第 1 个月（治疗 4~5 周）。

3.2 超声弹性成像

长期肠壁炎症可能导致肠壁纤维化，纤维化范围可能会影响抗 TNF- α 生物制剂的治疗反应，因此判断肠壁纤维化的程度在预测疗效方面值得研究。超声弹性成像可根据肠壁弹性系数对肠壁的纤维化程度进行定量评估^[21]。Orlando 等^[10]连续性纳入 30 例接受抗 TNF- α 生物制剂（英夫利昔单抗或阿达木单抗）治疗的 CD 患者，采用超声弹性成像测量末段回肠肠壁与周围系膜的应变比反映纤维化程度，结果显示基线时肠壁应变比 ≥ 2 的患者对于预测 CD 相关手术的灵敏度为 88%，特异度为 80%（AUC = 0.86, 95% CI: 0.70~1.02）。一项纳入 30 例接受抗 TNF- α 生物制剂治疗的 CD 患者研究表明，基线时无应答组的剪切波弹性成像（shear wave elastography, SWE）测量值显著高于应答组（21.3 \pm 8.7 kPa 比 15.3 \pm 4.7 kPa, $P=0.022$ ），且与无应答组相比，应答组的 SWE 值在基线、第 2 周、第 6 周、第 14 周呈显著下降趋势（ $P=0.003$ ）。该研究提出，肠道超声和弹性成像可以预测接受靶向治疗患者的早期反应，在开始靶向治疗后的第 2 周即可评估肠道超声变化^[22]。这说明治疗前后肠壁弹性系数的改善可作为肠壁纤维化的排除标准，弹性变化的定量评估可作为 CD 早期疗效的潜在评估指标。

目前各项超声新技术研究所纳入的病例数仍较少，缺乏多中心前瞻性研究数据支持，对于靶向治疗早期评估应答标准也各不相同，且缺乏超声新技术评估指标与其他影像学之间相关性的研究，以及 CD 靶向治疗活动性早期评估评分系统与评估共识，因此亟待进一步深入探索。

综上所述，经腹肠道超声是一种准确、便捷、无创的影像学手段，可从 BWT、BWS、CDS、i-fat、超声造影及超声弹性成像等多个参数对 CD 患者进行有效的疗效评估，尤其对于使用生物制剂的 CD 患者，其常在治疗早期即出现显著的治疗反应。利用超声在治疗早期进行疗效评估，有利于治疗方案的优化，并对患者最终达到透壁愈合结局进行预测，值得进一步探索。

作者贡献：秦菁负责资料收集和论文撰写；朱庆莉负责论文修订并审阅定稿。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lichtenstein G R, Loftus E V, Isaacs K L, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 (4): 481-517.
- [2] Ilvemark J F K F, Hansen T, Goodsall T M, et al. Defining transabdominal intestinal ultrasound treatment response and remission in inflammatory bowel disease: systematic review and expert consensus statement [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16 (4): 554-580.
- [3] Drews B H, Barth T F E, Hänle M M, et al. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease [J]. *Eur Radiol*, 2009, 19 (6): 1379-1386.
- [4] Novak K L, Nylund K, Maaser C, et al. Expert consensus on optimal acquisition and development of the international bowel ultrasound segmental activity score [IBUS-SAS]: a reliability and inter-rater variability study on intestinal ultrasonography in Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15 (4): 609-616.
- [5] Dragoni G, Gottin M, Innocenti T, et al. Correlation of ultrasound scores with endoscopic activity in Crohn's disease: a prospective exploratory study [J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17 (9): 1387-1394.
- [6] Bots S, Nylund K, Löwenberg M, et al. Ultrasound for assessing disease activity in IBD patients: a systematic review of activity scores [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12 (8): 920-929.
- [7] Goodsall T M, Nguyen T M, Parker C E, et al. Systematic review: gastrointestinal ultrasound scoring indices for inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15 (1): 125-142.
- [8] Castiglione F, Mainenti P, Testa A, et al. Cross-sectional evaluation of transmural healing in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with anti-TNF alpha agents [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49 (5): 484-489.
- [9] Castiglione F, Testa A, Rea M, et al. Transmural healing evaluated by bowel sonography in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with biologics [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19 (9): 1928-1934.
- [10] Orlando S, Fraquelli M, Coletta M, et al. Ultrasound elasticity imaging predicts therapeutic outcomes of patients with Crohn's disease treated with anti-tumour necrosis factor antibodies [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12 (1): 63-70.
- [11] De Voogd F, Bots S, Gecse K, et al. Intestinal ultrasound early on in treatment follow-up predicts endoscopic response

- to anti-TNF α treatment in Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16 (10): 1598-1608.
- [12] Calabrese E, Rispo A, Zorzi F, et al. Ultrasonography tight control and monitoring in Crohn's disease during different biological therapies: a multicenter study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20 (4): e711-e722.
- [13] Paredes J M, Moreno N, Latorre P, et al. Clinical impact of sonographic transmural healing after anti-TNF antibody treatment in patients with Crohn's disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64 (9): 2600-2606.
- [14] Kucharzik T, Wittig B M, Helwig U, et al. Use of intestinal ultrasound to monitor Crohn's disease activity [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15 (4): 535-542. e2.
- [15] Ripollés T, Paredes J M, Martínez-Pérez M J, et al. Ultrasonographic changes at 12 weeks of anti-TNF drugs predict 1-year sonographic response and clinical outcome in Crohn's disease: a multicenter study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22 (10): 2465-2473.
- [16] Paredes J M, Ripollés T, Cortés X, et al. Abdominal sonographic changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's Disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55 (2): 404-410.
- [17] Goertz R S, Klett D, Wildner D, et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound for monitoring vedolizumab therapy in inflammatory bowel disease patients: a pilot study [J]. *Acta radiol*, 2018, 59 (10): 1149-1156.
- [18] Quaia E, Sozzi M, Angileri R, et al. Time-intensity curves obtained after microbubble injection can be used to differentiate responders from nonresponders among patients with clinically active Crohn disease after 6 weeks of pharmacologic treatment [J]. *Radiology*, 2016, 281 (2): 606-616.
- [19] Quaia E, Gennari A G, Cova M A. Early predictors of the long-term response to therapy in patients with Crohn disease derived from a time-intensity curve analysis after microbubble contrast agent injection [J]. *J Ultrasound Med*, 2019, 38 (4): 947-958.
- [20] Saevik F, Nylund K, Hausken T, et al. Bowel perfusion measured with dynamic contrast-enhanced ultrasound predicts treatment outcome in patients with Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20 (11): 2029-2037.
- [21] Baumgart D C, Müller H P, Grittner U, et al. US-based real-time elastography for the detection of fibrotic gut tissue in patients with stricturing Crohn disease [J]. *Radiology*, 2015, 275 (3): 889-899.
- [22] Chen Y J, Chen B L, Liang M J, et al. Longitudinal bowel behavior assessed by bowel ultrasound to predict early response to anti-TNF therapy in patients with Crohn's disease: a pilot study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28 (Suppl 2): S67-S75.

(收稿: 2023-06-27 录用: 2023-07-31)

(本文编辑: 李慧文)