

·专题述评·

克罗恩病诊治难点

胡品津



笔者的观点及解决的办法。

【关键词】 克罗恩病；诊断；治疗

Difficulties in diagnosis and treatment of Crohn disease

HU Pin-jin. Department of Gastroenterology, The Sixth Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

Email: pjhumd@vip.163.com

【Abstract】 The incidence of Crohn disease has gradually increased in recent years. The diagnosis and treatment of Crohn disease has gained more and more attention from clinicians. This article is to propose solutions to problems in the diagnosis and treatment of Crohn disease, based on evidence from clinical trials, including the diagnosis, differential diagnosis, management of steroid-refractory disease and anal fistula, and timing of surgery.

【Key words】 Crohn disease; Diagnosis; Treatment

克罗恩病(Crohn disease, CD)在西方国家是消化系统的常见病,多年来已作了大量研究,但由于对该病的发病机制尚未完全明确,因此,在诊治上仍有不少难题未解决。该病以往在我国是少见病,但近20年来发病呈明显增加之势^[1]。虽然已逐渐引起了我国医学界的广泛重视,但由于起步晚,多数临床医师对该病认识不足,缺乏临床经验。我国于2012年制定了新版《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012·广州)》(2012版共识)^[2]。本文主要

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.04.001

作者单位:510655 广州,中山大学附属第六医院消化内科

Email: pjhumd@vip.163.com

以该共识之观点为基础,就我们临床工作中所遇CD诊治的常见难题作如下点评。

一、确诊需要综合分析和随访观察

CD缺乏特异性诊断指标。即使是相对特异的指标如病变分布呈节段性、内镜下见纵行溃疡和(或)卵石样外观、病理组织学检查找到非干酪样坏死性肉芽肿等,在不少CD病例亦非都存在。因此强调,临床诊断需要结合临床表现、内镜、影像学和病理组织学进行综合分析并随访观察^[2]。通过多种检查,有助于最大限度地了解全消化道的黏膜、肠腔及肠壁全层乃至穿透性病变的存在、分布及特征,综合分析所有检查所见,可以构建出一个诊断谱。所有检查中,结肠镜检查是首选,但必须同时选择有关检查以了解小肠情况。例如局限在回盲部的病变诊断往往困难,如能发现同时存在多节段小肠病变则更多支持CD诊断;更不用说小肠型CD,只有行小肠检查才能作出诊断。各种小肠检查中,CT或磁共振肠道显像是迄今评估小肠炎性病变的标准影像学检查,有条件的单位应将此检查列为CD诊断的常规检查^[2-3]。必要时,可结合胶囊内镜或(及)小肠镜检查。肠镜检查时要求多段、多点活检。

随访在CD诊断中甚为重要。研究证明,相当部分初诊为CD的病例,在随访的过程中其诊断被修正。

二、诊断前须排除其他病因引起的肠道疾病

CD必须与多种感染性和非感染性肠道炎性疾病鉴别。在我国,与CD鉴别最困难的疾病是肠结核。在我国2012版共识中,以附件形式列出了回结肠型CD与肠结核鉴别的临床、内镜、病理和实验室指标以及诊断性抗结核治疗疗效评定标准,充分反映了近年国内有关研究的成果^[2]。然而这种鉴别诊断方法很大程度依赖主诊医师的临床经验,一项试图建立两病鉴别诊断的模型及鉴别诊断流程的多中心前瞻性研究正在我国进行中。肠道白塞(Behcet)病系统表现不典型者与CD鉴别亦会相当困难。白

塞病常见于亚裔人,西方少有研究,日、韩有研究报道^[4]。应引起我国的重视。

三、对激素无效(依赖)患者的治疗

中度及以上活动期 CD 一般予以糖皮质激素治疗,激素对大多患者诱导缓解疗效较佳,然仍有少部分患者无效,更重要的是有相当部分患者产生激素依赖^[5]。国内、外所有相关“共识”均认同激素不用于 CD 的长期维持治疗。因此,对这类患者传统上多加用免疫抑制剂治疗,亦可考虑以生物制剂如英夫利昔单抗治疗。硫嘌呤类药物(硫唑嘌呤或巯基嘌呤)是目前维持治疗的主要药物,已有大量随机对照研究证明,这类药物可有效维持撤离激素的长期缓解,应善于使用。硫嘌呤类药物存在量效关系且个体差异很大,剂量不足影响疗效,剂量太大则增加严重不良反应发生率。使用时,先予目标剂量(欧洲共识意见推荐的目标剂量为硫唑嘌呤 1.5~2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 巍基嘌呤 0.75~1.50 mg·kg⁻¹·d⁻¹),治疗过程中根据疗效和不良反应进行剂量调整,严密监测不良反应。甲氨蝶呤(MTX)维持撤离激素缓解的作用亦已被证实,对硫嘌呤类药物无效者可换用 MTX。英夫利昔的疗效已有很有力的循证医学证据,适用于激素或(及)免疫抑制剂治疗无效或激素依赖或不耐受的 CD 患者^[6]。英夫利昔维持治疗期间复发者,可增加剂量或缩短给药间隔时间;亦可换用其他生物制剂(目前我国尚未批准)。

应切记,CD 治疗的最起码目标是诱导缓解并维持撤离激素的缓解。事实上,上述各种药物治疗并不都能奏效,或因经济条件所限而无法使用生物制剂,亦有因不良反应不能耐受上述治疗者。此时,尚有一些药物或疗法可供临床选择,如环磷酰胺、沙利度胺、外周血干细胞或骨髓移植和全肠内营养等。这些药物或疗法的疗效虽然目前还未取得充分的临床研究证据所确认,但并不等于已被否定,可视情况试用。加强 CD 药物治疗的研究,进一步开发更多生物制剂是今后的研究方向。不要忘记,外科手术亦是治疗的一种选择,外科手术时机选择的问题随后分析。

四、可否改变 CD 的自然病程

研究证明,传统的药物治疗并不能改变 CD 的自然病情,确诊 10 年后约半数患者终因并发症或内科治疗无效而行外科手术^[7]。生物制剂因能较快取得较高的肠黏膜愈合率,近年关于黏膜愈合的问题受到高度重视。研究证明,黏膜愈合率与 CD 的

临床复发率以及手术率相关^[8]。那么,是否应以黏膜愈合作为 CD 的治疗目标,并在 CD 未发展到不可逆的肠道损伤(如狭窄或穿透)阶段早期予以药物积极治疗(所谓“降阶治疗”^[9])就有可能改变 CD 的自然病程?是否能明确一系列可预测病情预后不良的指标,以确定早期积极治疗的对象^[10]?这些都是当前的研究热点。在未有明确答案之前,目前主张对有公认预后不良的高危因素如肛瘘、发病即需激素治疗、小于 40 岁的患者宜予早期积极治疗。

五、CD 肛瘘的多学科联合治疗

肛瘘是 CD 的常见表现,严重影响患者的生活质量,如何提高肛瘘的疗效应予重视。对有症状的复杂性肛瘘应进行多学科联合治疗,包括外科非切割挂线畅通瘘管引流、结合抗生素和英夫利昔药物治疗、以盆腔 MRI 监测肛瘘是否已完全闭合。有研究报道,多学科联合治疗流程能有效提高 CD 肛瘘的疗效^[11]。

六、外科手术的时机

CD 的外科手术时机应是内科和外科医师共同关心的问题,也是 CD 治疗上内外科结合的契点。内科医师应清楚认识,外科手术并非是到了“山穷水尽”时不得已之举;外科医师也应在必要时发扬甘冒风险救患者于危难中的精神。因此,内科医师应在 CD 治疗全过程中慎重评估手术的价值和风险,并与外科医师密切配合,力求在最合适的时间施行最有效的手术。切忌盲目地无效治疗而贻误手术时机,增加手术风险。需要手术的 CD 患者往往存在营养不良或合并感染,且部分患者长期使用激素,存在巨大的手术风险,因此,围手术期的处理十分重要。

七、术后复发的预防

CD 肠切除术后吻合口复发率相当高,术后复发的预防仍是未解之难题。美沙拉嗪、硫嘌呤类药物及咪唑类抗菌药物对预防内镜及临床复发有一定疗效。初步报道,英夫利昔对预防术后内镜复发有较好疗效。目前,就 CD 术后复发预防比较一致的意见是:(1)对有术后早期复发高危因素的患者宜尽早(术后 2 周)予积极干预;(2)术后半年、1 年及之后定期行肠镜复查,根据内镜复发与否及程度给予或调整药物治疗方案^[12]。

参考文献

- [1] APDW2004 Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: nationwide study from 1990 to 2003. J Gastroenterol Hepatol,

- 2006, 21: 1009-1015.
- [2] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). 中华内科杂志, 2012, 51: 818-831.
- [3] 冉志华,童锦禄. 影像学技术在克罗恩病诊断中的应用. 中华消化杂志, 2011, 31: 186-190.
- [4] Cheon JH, Kim ES, Shin SJ, et al. Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Behcet's disease in Korean patients with ileocolonic ulcers. Am J Gastroenterol, 2009, 104: 2492-2499.
- [5] Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology, 2001, 121: 255-260.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 英夫利西治疗克罗恩病的推荐方案(2011年). 中华消化杂志, 2011, 31: 822-824.
- [7] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol, 2010, 105: 289-297.
- [8] Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. Gastroenterology, 2010, 138: 463-468.
- [9] D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet, 2008, 371: 660-667.
- [10] Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology, 2006, 130: 650-656.
- [11] Tozer P, Ng SC, Siddiqui MR, et al. Long-term MRI-guided combined anti-TNF- α and thiopurine therapy for Crohn's perianal fistulas. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18: 1825-1834.
- [12] Ng SC, Kamm NA. Management of postoperative Crohn's disease. Am J Gastroenterol, 2008, 103: 1029-1035.

(收稿日期:2013-02-01)

·医学信息·

血清中 FAM5C 和 MYLK 作为胃癌诊断和预警标志物

本研究采用 NimbleGen 启动子区域 CpG 岛芯片, 对 9 株胃癌细胞株和 6 例正常胃黏膜组织的 DNA 进行启动子区域甲基化检测,筛选出胃癌高甲基化基因作为候选的胃癌诊断和预警标志物。然后采用甲基化特异性 PCR (MSP)方法分别在 58 例胃癌患者(术前和术后)、46 例胃癌癌前病变(不典型性增生、肠化生和慢性萎缩性胃炎)患者和 30 名健康人的血清标本中验证,并对候选标志物分子做临床病理学参数相关性分析。

结果显示,甲基化芯片筛选出 82 个差异基因,其启动子区域在胃癌组织中高甲基化,正常胃黏膜中低甲基化或未发生甲基化。MSP 检测候选基因 BCAS4、CHRM2、FAM5C、PRAC 和 MYLK 在胃癌患者、胃癌癌前病变患者和健康人血清中的甲基化阳性率:BCAS4 分别为 32.8%(19/58)、54.4%(25/46) 和 100%(30/30);CHRM2 分别为 31.0%(18/58)、15.2%(7/46) 和 6.7%(2/30);FAM5C 分别为 31.0%(18/58)、6.5%(3/46) 和 3.3%(1/30);PRAC 分别为 65.5%(38/58)、28.3%(13/46) 和 36.7%(11/30);MYLK 分别为 70.7%(41/58)、28.3%(13/46) 和 6.7%(2/30)。CHRM2、FAM5C 和 MYLK 的甲基化阳性率随胃癌病情进展呈正相关性。其中胃癌患者血清中 FAM5C 和 MYLK 在胃癌患者术后血清中的甲基化阳性率较术前有明显下降($P<0.001$)。评价甲基化联合检测用于胃癌诊断意义的 ROC 曲线,FAM5C 和 MYLK 联合检测的曲线下面积(AUC=0.838)高于单个基因(0.639 和 0.820)。FAM5C 和 MYLK 甲基化联合检测在胃癌患者和癌前疾病患者中的敏感性分别达到 77.6%(45/58) 和 30.4%(14/46),特异性达到 90%。FAM5C 和 MYLK 联合甲基化检测阳性率术后为 24.1%(14/58),明显低于术前的 77.6%(45/58)($P<0.001$)。FAM5C 和 MYLK 联合甲基化检测与肿瘤大小($P<0.001$)、肿瘤浸润深度($P=0.001$)和 TNM 分期($P=0.003$)有相关性。

结论: 血清中 FAM5C 和 MYLK 可作为胃癌诊断和预警的指标。

[Chen L, et al. Dis Markers, 2012, 32: 195-202. 刘炳亚摘译 刘呈蕊校]