DOI:10.16016/j.1000-5404.201509061

294 例炎症性肠病临床特点及随访分析

黄 娟,魏艳玲,王 军,兰春慧,秦 谦,龚 豪,颜綦先,崔红利,沈小春,杨 均,陈东风 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科)

[摘要] **目的** 总结我院 10 年间炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)住院患者的流行病学特点、临床表现以及疾病预后情况。**方法** 收集我院 10 年间 294 例住院 IBD 患者的临床资料,并电话随访其上皮内瘤变、手术及死亡率,分析溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)及克罗恩病(Crohn's disease,CD)患者流行病学、临床表现及疾病预后的特点。**结果** 10 年间我院 IBD 患者住院人数有逐年上升的趋势,两者均好发于青壮年人群,发病无明显性别倾向性($P>0.05$);临床及肠镜表现上,UC 以腹泻、血便、里急后重、黏膜充血水肿、糜烂表现为主,CD 则主要表现为腹部包块、息肉样病变、肠管僵硬/狭窄及铺路石样结节,差异具有统计学意义($P<0.05$);UC 手术肠管切除率明显低于 CD,差异具有统计学意义($P<0.05$),但两者在低级别上皮内瘤变率及死亡率上相似,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** UC 及 CD 均好发于青壮年人群,发病无明显性别倾向性;临床上 UC 主要以肠道粘膜受损为突出表现,而 CD 则以肠道增殖性病损表现为主;两者在低级别上皮内瘤变率及死亡率上相似,但 UC 手术肠管切除率明显低于 CD。

[关键词] 溃疡性结肠炎;克罗恩病;流行病学
[中图法分类号] R195.4;R574 [文献标志码] A

Retrospective analysis and follow-up on 294 cases of inflammatory bowel disease

Huang Juan, Wei Yanling, Wang Jun, Lan Chunhui, Qin Qian, Gong Hao, Yan Qixian, Cui Hongli, Shen Xiaochun, Yang Jun, Chen Dongfeng (Department of Gastroenterology, Institute of Surgery Research, Daping hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the epidemiological and clinical characteristics and prognosis of patients with inflammatory bowel disease (IBD). **Methods** A total of 294 hospitalized IBD patients admitted in our hospital from 2005 to 2014 were enrolled in this study for the clinical data and the prognosis during the follow-up including the rate of intraepithelial neoplasia, surgery and death. The clinical, epidemiological and prognostic characteristics were compared between ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). **Results** The hospitalized patients with IBD were growing during 2005 – 2014. UC and CD mainly occurred in young adults and had equal gender distributions. UC mainly manifested as diarrhea, bloody stool, tenesmus, mucosal hyperemia/edema and erosion in the aspect of clinical and endoscopic manifestations, while CD usually as abdominal mass, polyps, bowel stiff/narrow and cobblestone like nodules, with significant differences($P<0.05$). In prognosis, the rates of intraepithelial neoplasia and death were resemble ($P>0.05$), but the colectomy rate of UC was significantly lower than that of CD ($P<0.05$). **Conclusion** UC and CD mainly occur in young adults and have equal gender distribution. UC usually shows intestinal mucosa damage while CD mostly shows intestinal proliferative lesion in the aspect of clinical and endoscopic manifestations. The colectomy rate of UC is significantly lower than that of CD, but the rates of intraepithelial neoplasia and death are resemble.

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81500408);第三军医大学大坪医院野战外科研究所临床科研基金(2014YLC05)
[通信作者] 陈东风,E-mail:chendf1981@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151207.1701.026.html(2015-12-07)

[**Key words**] ulcerative colitis; Crohn's disease; clinical manifestation; epidemiological characteristics

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81500408) and the Clinical Research Foundation of Institute of Surgery Research, Daping Hospital of Third Military Medical University (2014YLC05). Corresponding author: Chen Dongfeng, E-mail: chendf1981@126.com

炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)是一类病因不明且主要累及肠道的特发性炎症性疾病,目前认为机体免疫功能异常,特别是肠道黏膜免疫功能紊乱[1]为其发病的关键环节。临床上其有两种类型,分别为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)及克罗恩病(Crohn's disease,CD),因两者可有相似的临床及内镜下表现,在疾病诊治过程中极易混淆,故本研究回顾我院10年间IBD住院病例资料并进行随访,总结其临床特点,对UC及CD的流行病学特点、临床表现、辅助检查差异及疾病预后上进行探讨,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2005年1月1日至2014年12月30日在第三军医大学大坪医院野战外科研究所各科室住院的IBD患者临床资料373例,其中79例因不符合2012年广州《炎症性肠病诊断及治疗的共识意见》[2]予以排除,纳入294例符合该标准的IBD病例并按疾病类型分为UC组及CD组。其中UC组200例,起病年龄11~78(46.53±15.70)岁,男女比例1.04∶1;CD组94例,起病年龄8~75(39.53±15.93)岁,男女比例1.47∶1。

1.2 方法

回顾分析两组在性别、年龄构成、家族史、合并症、临床表现、肠镜表现、治疗方案上的特点,以及电话随访其预后(并发症发生率、上皮内瘤变率、手术肠管切除率、死亡率)的差异。

1.3 统计学处理

使用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计数资料以例数、率及百分比表示,两组间计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 IBD住院人数10年间分布情况

我院IBD住院人数在2005年1月至2014年12月间有逐年上升趋势,10年间IBD住院人数增长6.3倍,其中UC增长7.33倍,CD增长4.5倍。其具体增长趋势见图1。

2.2 男女性别构成

UC组200例,其中男性102例,女性98例,男∶女为1.04∶1;CD组94例,其中男性56例,女性38例,男∶女1.47∶1,UC组及CD组在男女发病比例上差异无统计学意义($\chi^2=1.891$,$P=0.169$)。

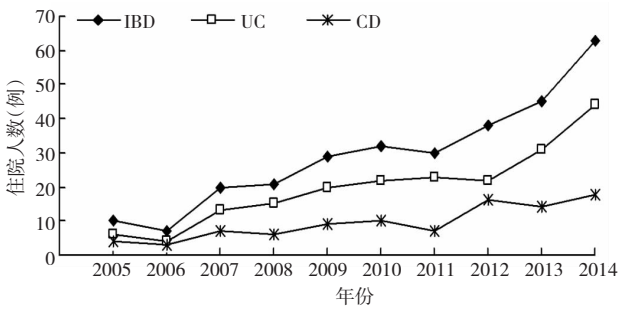


图1 2005年1月至2014年12月我院IBD、UC及CD住院人数增长情况

2.3 各年龄段构成

UC组发病年龄11~78岁,CD组发病年龄8~75岁,其中UC组40~49岁发病人数最多,好发年龄呈现单高峰现象,而CD组则在20~29岁及50~59岁年龄阶段发病人数均多,在好发年龄上呈现双高峰现象。两种疾病各年龄段构成比分布见图2。

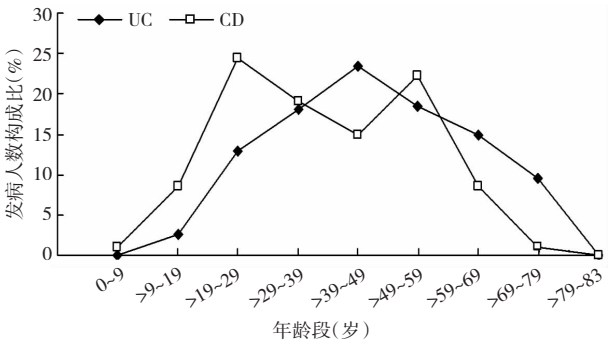


图2 UC及CD各年龄段构成比分布情况

2.4 临床表现

UC组200例中,腹痛163例,腹泻169例,血便154例,里急后重91例,发热23例,体质量减轻81例,腹部包块1例。CD组94例中,腹痛83例,腹泻54例,血便48例,里急后重19例,发热15例,体质量减轻42例,腹部包块10例,两者分布情况见图3,两组中症状间单独比较后发现腹痛、发热、体质量减轻差异无统计学意义($P>0.05$);腹泻、血便、里急后重及腹部包块差异有统计学意义($P<0.01$)。

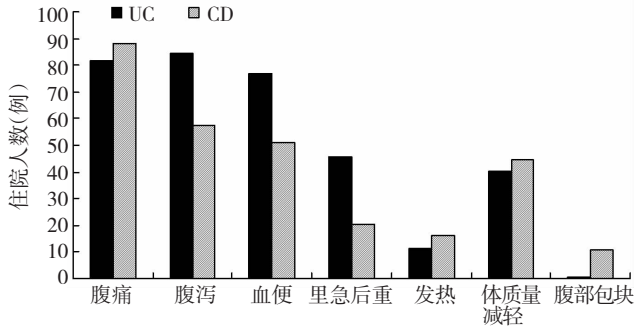


图3　UC及CD组在临床表现上的分布情况

2.5　合并症及遗传背景

UC组中11例(5.5%)合并其他系统自身免疫性疾病,其中关节滑膜炎5例,银屑病2例,白塞病1例,环形红斑1例,口腔溃疡1例,特发性血小板减少症1例。CD中8例(8.51%)合并其他系统自身免疫性疾病,其中口腔溃疡2例,结节性红斑合并关节炎1例,口腔溃疡合并关节炎1例,白塞氏病1例,原发性肾小球肾炎1例,关节炎1例,脊柱关节炎1例。另外在家族史上,UC组有3例(1.5%)患者有家族史,而CD组94例均无IBD相关家族史。

2.6　肠镜表现

UC组中病变范围按蒙特利尔分型,分为仅累及直肠(E1)、累及脾区以远结肠(E2)、累及脾区以近,以及全结肠(E3),其中E1型19例(9.50%),E2型122例(61.00%),E3型59例(29.50%);肠镜表现主要有黏膜充血水肿195例,糜烂186例,溃疡141例,息肉样病变23例,肠管僵硬/狭窄7例。CD组中89例行结肠镜检查,5例为手术后确诊病例,术前未做结肠镜检查,CD组病变范围按蒙特利尔分型,分为回肠末端(L1)、结肠(L2)、回结肠(L3)、上消化道(L4),其中L1型12例(13.48%)、L2型50例(56.18%)、L3型28例(31.46%)、L4型2例(2.25%);肠镜表现有黏膜充血水肿69例,糜烂61例,溃疡58例,息肉样病变24例,肠管僵硬/狭窄38例,铺路石结节56例。两组中各肠镜下表现单独比较后发现溃疡在两组间差异无统计学意义($\chi^2=1.928$,$P=0.165$);黏膜充血水肿、糜烂、息肉样病变、肠管僵硬/狭窄、铺路石结节在两组间差异有统计学意义($P<0.05$),两组内镜下表现分布情况见图4。

2.7　自身抗体检测

UC组200例中有111例检测了自身抗体,总阳性率为31.53%,其中ANA(+)26例(23.42%),pANCA(+)5例(4.50%),cANCA(+)1例(0.90%),其他抗体阳性3例(2.70%)。CD组94例中50例行自身抗体检测,总阳性率为22.00%,其中ANA(+)9例(18.00%),其他抗体阳性2例(4.00%),无pANCA(+)及cANCA(+)者,两组中各自身抗体单独比较后发现,ANA、pANCA、cANCA在两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

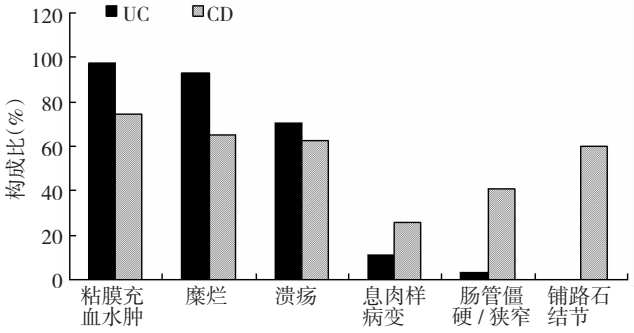


图4　UC及CD组肠镜表现分布情况

2.8　治疗方案

目前IBD治疗药物主要有氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂、生物制剂(类克针)。治疗方式一般为升阶梯治疗,即首选氨基水杨酸制剂,无效或效果欠佳时可依次改用激素、免疫抑制剂及生物制剂。本组资料中UC组共200例,其中氨基水杨酸制剂治疗者149例,激素治疗者41例,类克针治疗者2例,免疫抑制剂0例。CD组共94例,其中氨基水杨酸制剂治疗者45例,激素治疗者17例,类克针治疗者8例,免疫抑制剂2例。即氨基水杨酸类药物、激素及类克在两组中均有使用,其中氨基水杨酸制剂使用比例最高,其次为激素,而类克及免疫抑制剂的使用比例明显低于前两者,具体治疗药物使用情况分布见图5。

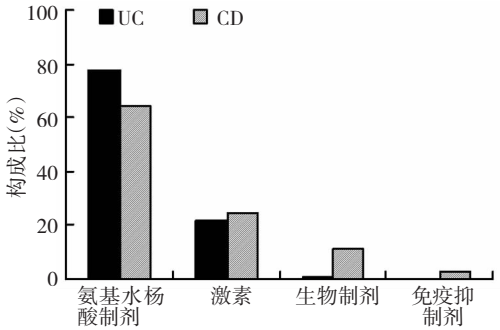


图5　UC及CD药物使用分布情况

2.9　疾病转归

2.9.1　并发症　　UC组中肠管僵硬/狭窄27例,肛周脓肿2例,肛瘘2例,肠穿孔1例,未出现直肠阴道瘘、腹腔脓肿、肠梗阻、阴囊壁脓肿及消化道大出血并发症。CD组中肠管僵硬/狭窄36例,肛周脓肿14例,肠梗阻13例,肛瘘9例,肠穿孔6例,腹腔脓肿4例,直肠阴道瘘2例,阴囊壁脓肿1例及消化道大出血

1 例,两组中各并发症单独比较后发现直肠阴道瘘、阴囊壁脓肿及消化道大出血在两组间差异无统计学意义($P>0.05$);肠管僵硬/狭窄、肛周脓肿、肠梗阻、肛瘘、肠穿孔及腹腔脓肿在两组间差异有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$),其具体分布见图 6。

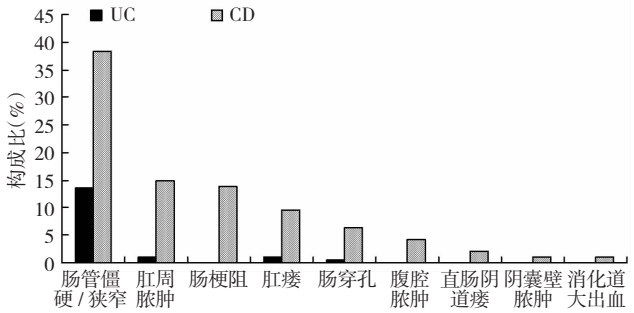


图 6 UC 及 CD 并发症类型及分布情况

2.9.2 上皮类瘤变率、手术率及死亡率(本疾病相关) 分别对 200 例 UC 患者及 94 例 CD 患者进行电话随访,统计其上皮类瘤变率、手术率及死亡率。UC 组失访 45 例,失访率 22.5%,余下 155 例中上皮内瘤变 19 例,均为低级别上皮内瘤变,行手术肠管切除治疗者 3 例,死亡者 1 例。CD 组失访 19 例,失访率 20.21%,余下 75 例中上皮类瘤变者 6 例均为低级别上皮内瘤变,行手术肠管切除者 23 例,死亡 4 例,两组间失访率、低级别上皮内瘤变及死亡率差异无统计学意义($P>0.05$),手术肠管切除率间差异有统计学意义($\chi^2=41.613$,$P<0.001$,图 7)。

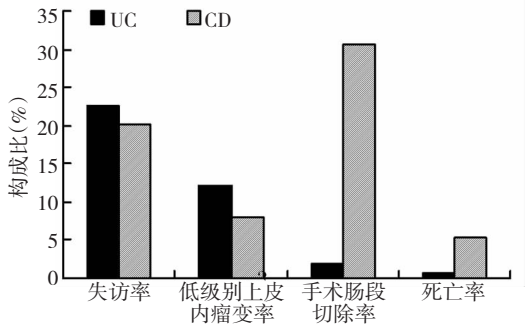


图 7 UC 及 CD 上皮内瘤变率、手术肠管切除率、死亡率分布情况

3 讨论

IBD 是一类与自身免疫相关且主要累及肠道的疾病,其发病机制目前尚不明确,但与环境、遗传、饮食习惯及肠道微生态等多种因素相关[3-5]。近年来,IBD 的发病率在原 IBD 高发地区(如北美、欧洲、英国等)已趋于稳定[6],但在既往 IBD 发病率较低的地区(如东欧、亚洲等),其发病率却逐年上升[7-8]。在本组资料中,我院 10 年间 IBD 住院人数呈逐年上升趋势,在男女发病比例上 UC 及 CD 均无明显性别倾向性,但在发病高峰年龄上 UC 主要集中在 40~49 岁,与欧美等 IBD 发病率较高地区的研究结果[9]相似。CD 发病高峰年龄呈双高峰现象,主要在 >19~29 岁及 >49~59 岁,与欧美等地报道[10]存在差异,但却与部分亚洲地区结果[11-12]相似,可能由于这部分 CD 患者主要以并发症为其首发表现而就诊,故其确诊时间多较晚,从而造成双高峰现象的出现。从上述两方面均可看出,IBD 是一种受地域影响较大的疾病,不同地区 IBD 的流行病学特征可能不尽相同。

本研究发现 UC 及 CD 患者虽均有腹痛、腹泻、血便、里急后重、发热、体质量减轻等表现,但 UC 腹泻、血便及里急后重所占比例更大,而 CD 腹部包块所占比例更大,提示两者临床症状在具有"相似性"的同时亦具有"差异性"。另外除上述典型 IBD 表现外,部分 IBD 患者的首发临床表现却极具隐蔽性。在本组资料中,有 2 例患者首发表现为转移性右下腹痛,以急性阑尾炎行手术治疗后确诊为克罗恩病伴回肠末端穿孔,1 例患者首发表现为消化道穿孔,行急诊开腹手术后确诊为克罗恩病,故在临床上应对以并发症为首发表现的 IBD 患者提高警惕以避免误诊。本研究还发现 1.02% 的 IBD 患者具有家族史,而 Prideaux 等[13]亦报道过亚洲地区家族史阳性率波动在 0%~3%,而欧美等 IBD 高发地区则在 10%~25% 左右;在肠外系统受累及自身抗体检测上,本组资料显示 6.46% IBD 患者存在肠外系统受累,28.57% IBD 患者合并自身抗体阳性,但 PANCA 阳性率为 1.70%,CANCA 阳性率为 0.34%,该数据远远低于欧美等地[8,11-12,14-15],提示遗传及自身免疫因素在不同地区 IBD 人群中可能影响程度不同。

在 IBD 的治疗上,目前主要为药物及手术治疗,但多种治疗方法在不断的探索中[16-18],而在药物使用上我院使用最多的为氨基水杨酸制剂,其次是激素,而对免疫抑制剂及生物制剂(类克针)的使用则相对较少,可能与临床医师对于 IBD 的治疗经验不足以及对药物副作用的担忧所致。另外在手术治疗方面,本研究中 CD 的手术肠管切除率明显高于 UC,可能与 UC 较少累及肠壁全层且并发症较少有关。对于术后患者生活质量的问题,本研究在随访时发现 2 例接受全结肠切除的溃疡性结肠炎患者,在手术后的最初两年,其生活质量受到明显影响,主要为大便次数频繁,达 15~20 次/d,但 2 年后其生活质量逐渐改善,目前其大便次数 4~5 次/d,已停用全部药物并均已参加工作,提示行全结肠切除后,对生活质量的影响可以随时

间延长而改善,加之目前手术术式的改良,故重症溃疡性结肠炎可以适时选择手术治疗。

关于IBD的转归,因UC主要累及黏膜及黏膜下层,而CD可累及肠病全层,故CD并发症发生率及手术肠管切除率明显高于UC,但较为特殊的是,本研究发现13.50%的UC患者出现肠腔僵硬/狭窄,0.50%出现肠穿孔、1.00%出现肛瘘以及1.00%出现肛周脓肿等并发症,提示虽UC主要累及黏膜及黏膜下层,但在当黏膜屏障受损严重时,肠道常驻菌群可能出现移位并参与了肠壁炎症的发展,并最终导致肠壁的全层炎症及后期瘢痕形成。

综上所述,10年间我院IBD住院人数有逐年增长趋势,UC及CD在流行病学特征、临床表现上各有特点,如两病均累及青壮年人群,但发病高峰年龄不同;两者均可有腹痛、腹泻、血便等肠道受累症状。这些症状UC患者更常见,而部分CD患者起病隐匿,临床容易误诊或漏诊;在疾病转归上,UC及CD上皮内瘤变率及死亡率无明显差异,但CD的手术肠管切除率明显高于UC,提示CD与UC相比具有并发症多、手术肠管切除率高等预后较差的特点。鉴于IBD诊断的困难性、病程的迁延性以及治疗的复杂性和长期性,提倡与外科、营养科、病理科等多学科协作是IBD临床诊治的发展方向。遗憾的是,本研究为单中心的临床病例,缺乏地区代表性,在今后的研究中需纳入多中心病例,使结论更具代表性和指导性。

参考文献:

[1] Mann E R, Li X. Intestinal antigen-presenting cells in mucosal immune homeostasis: crosstalk between dendritic cells, macrophages and B-cells[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(29): 9653-9664. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9653

[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)[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(12): 796-813. DOI: 10.3760/cma.J.issn.0254-1432.2012.12.002

[3] Lee D, Albenberg L, Compher C, *et al*. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2015, 148(6): 1087-1106. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.007

[4] Dorofeev A E, Shvets O V. Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases[J]. Lik Sprava, 2014(11): 22-29.

[5] Wlodarska M, Kostic A D, Xavier R J. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(5): 577-591. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.008

[6] Molodecky N A, Soon I S, Rabi D M, *et al*. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review[J]. Gastroenterology, 2012, 142(1): 46-54.e42. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001

[7] Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, *et al*. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort[J]. Gut, 2014, 63(4): 588-597. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304636

[8] Ng S C, Tang W, Ching J Y, *et al*. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study[J]. Gastroenterology, 2013, 145(1): 158-165.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007

[9] Lee J W, Im J P, Cheon J H, *et al*. Inflammatory Bowel Disease Cohort Studies in Korea: Present and Future[J]. Intest Res, 2015, 13(3): 213-218. DOI: 10.5217/ir.2015.13.3.213

[10] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, *et al*. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2011, 140(6): 1785-1794. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055

[11] Ng S C. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(3): 363-372. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.003

[12] Isene R, Bernklev T, Hoie O, *et al*. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(3): 300-305. DOI: 10.3109/00365521.2014.991752

[13] Prideaux L, Kamm M A, De-Cruz P P, *et al*. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(8): 1266-1280. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x

[14] Williams H, Walker D, Orchard T R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2008, 10(6): 597-605.

[15] Ng S C. Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in Asia: emergence of a "Western" disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(3): 440-445. DOI: 10.1111/jgh.12859

[16] 周天羽,张威,林庶如,等. 重组人小肠三叶因子对大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用[J]. 第三军医大学学报,2015,37(12): 1288-1290. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201409122

[17] Colman R J, Rubin D T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Crohns Colitis, 2014, 8(12): 1569-1581. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006.

[18] 杨晓旭, 于健春, 康维明, 等. 克罗恩病术后复发行再次手术的危险因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(8): 607-611. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.08.005.

(**收稿**:2015-09-11;**修回**:2015-10-30)

(编辑 王 红)