

上消化道克罗恩病的特征和诊治现状及展望

吴杨庆 季 峰

摘要:炎症性肠病(IBD),包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC),是西方国家(尤其是欧洲和北美)的一大健康问题和医疗卫生负担。CD 作为一种胃肠道的慢性炎性肉芽肿性疾病,可累及全消化道,但以回肠、结肠多见,只有小部分患者(1%~5%)有上消化道累及,其中胃部最易累及,其次是十二指肠、食管、口腔、咽。此文旨在总结上消化道从口腔至十二指肠各个部位 CD 的特征、诊治现状及展望。

关键词:上消化道;克罗恩病;内镜;诊断;治疗;展望

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2014.06.002

1 上消化道 CD 的特征

1.1 口咽 CD

据报道,成人 CD 中累及口腔的比例为 0.5%~80%。口腔 CD 患者可无任何症状,也可表现为喝水、进食或吞咽时口腔和舌的疼痛不适,体格检查阳性体征包括颜面和(或)口唇浮肿、口角炎、口腔黏膜赘生物形成或鹅卵石样改变、牙龈增生、口腔黏膜缺损或深线状溃疡^[1]。少数 CD 患儿以增生性脓性口腔炎为首发表现^[2],有的表现为口面部肉芽肿病^[3]。口腔 CD 患者的抗酿酒酵母抗体(ASCA)水平显著增加。75%~100%的口腔 CD 患者活检可见非干酪样肉芽肿。

咽部 CD 患者极其罕见,偶有下咽部 CD 患者致气道梗阻、呼吸困难,行气管插管时可致下咽部穿孔。

1.2 食管 CD

1950 年,Franklin 等报道了首例食管 CD 患者。成人 CD 中累及食管的比例为 1%~2%。多数下消化道 CD 患者后期可出现病变侵犯食管的表现,少部分患者为单独的食管 CD。食管 CD 患者通常表现为吞咽痛、吞咽困难、胸口烧灼感或胸骨后疼痛不适,偶伴明显的体重下降,极少数并发食管气管瘘的患者可致咳嗽或吸入性肺炎。

基于食管 CD 的临床表现,需与胃食管反流病(GERD)、食管结核、疱疹、白塞病、真菌感染、腐蚀性物质或药物致食管损伤等鉴别。食管 CD 在上消化道内镜下可见食管黏膜充血、糜烂、颗粒状,质脆,结节样增生或鹅卵石样改变,黏膜缺损形成溃

瘍、阿弗他溃疡、表浅或深的鸟眼状溃疡,部分狭窄。食管 CD 易并发食管狭窄、瘘管(食管气管瘘及食管胸腔瘘)、假性憩室形成。

食管 CD 炎性反应过程可分为两个阶段:第一阶段为轻度炎性改变,以糜烂-溃疡性改变多见;第二阶段为狭窄形成。上述形态学改变主要见于食管下段。

1.3 胃、十二指肠 CD

IBD 患者中有 5%~70%累及胃部,在上消化道 CD 中发病率较高^[4]。单独累及胃部的 CD 患者非常罕见。胃 CD 患者可表现为恶心、呕吐、上腹痛及体质量下降等。这些临床症状主要由消化性溃疡和(或)胃出口梗阻引起。胃 CD 在内镜下可见胃黏膜颗粒状或片状红斑、阿弗他糜烂、疣状外观、竹节样改变(病理提示胃腺体增生、淋巴细胞浸润、基质水肿和淋巴管扩张)。虽然胃上皮样肉芽肿检出率较低,但其仍是胃 CD 的特征性改变。

十二指肠 CD 患者占 CD 患者的比例小于 2%^[5],患者主要有上腹痛、恶心、呕吐等非特异性症状,与消化性溃疡患者表现类似,易延误正确诊断。其他少见症状包括体质量下降、腹泻、呕血等。十二指肠 CD 患者易并发肠段狭窄、瘘管形成,少见并发症有胰腺炎和胆道梗阻,偶有报道十二指肠 CD 恶变。十二指肠 CD 在上消化道内镜下可见阿弗他糜烂、纵形溃疡、鹅卵石样外观、息肉样病变、凹槽样改变。活检很少检出肉芽肿性改变,原因不明,且活检标本中 CD68 阳性细胞增多。

少部分上消化道 CD 患者可同时累及胃和十二指肠,约占 0.5%~4.0%。这些患者往往有厌食、上腹痛及消化不良等非特异性症状。

胃、十二指肠 CD 需与其他能引起肉芽肿性炎性改变的疾病相鉴别,如非类固醇类抗炎药

作者单位:310003 浙江杭州,浙江大学医学院附属第一医院消化内科

通信作者:季峰,Email: jifeng1126@sina.com

(NSAID)诱导的胃和十二指肠溃疡、腐蚀性胃炎、胃癌、淋巴瘤、免疫力低下患者被机会菌和病毒感染等。排除幽门螺杆菌(*Hp*)感染后,虽然敏感性和特异性不足,但局灶性胃炎和十二指肠局灶隐窝炎可提示上消化道 CD 的倾向。有研究发现,*Hp* 感染与 IBD 呈负相关,但在少数情况下,*Hp* 可与上消化道 CD 共存。胃和十二指肠 CD 患者影像学检查无特异性表现。迄今为止,仅有 1 例报道通过^{99m}Tc-HMPAO 标记的白细胞扫描显影的胃和十二指肠活动性 CD。

2 上消化道 CD 的诊断

目前 CD 缺乏诊断金标准,诊断需结合患者临床表现、影像学检查(钡剂造影、小肠胶囊内镜及 CT 或磁共振肠道显像)、内镜检查、活检及手术后病理组织学检查结果综合分析,必要时还需随访观察。目前诊断上消化道 CD 的标准如下:(1)上消化道内存在非干酪样肉芽肿,伴或不伴肠道其他部位的 CD,且无系统性肉芽肿病的证据;(2)小肠或结肠 CD 伴影像学和(或)内镜下与 CD 表现一致的上消化道节段性炎性改变。

近年来,消化道内镜诊断及新型设备发展迅猛,主要包括超声内镜、放大内镜、色素内镜、胶囊内镜、3D 显微共聚焦内镜(CLE)、细胞内镜、智能分光比色内镜(FICE)及窄带成像内镜(NBI)等。胶囊内镜可检测上消化道 CD 相关病变,如溃疡、红斑、口疮和狭窄等。FICE 能准确检测或描述 CD 患者消化道中的溃疡和糜烂。CD 患者在 CLE 下可见上皮细胞间隙密度显著增高,对于 CD 相关组织学改变的检测更加准确。NBI 可鉴别炎性活动和瘢痕组织。食管 CD 患者在 NBI 下未见血管增多,而在超声内镜下可见溃疡病灶处全层食管壁低回声及均匀增厚,不伴病灶周围淋巴结增大。十二指肠 CD 患者在 CLE 下可见十二指肠黏膜固有层微血管扩张和荧光素轻度外泄,另可见隐窝样改变、黏膜炎性反应,与组织病理学检查结果一致^[6-10]。

3 上消化道 CD 的治疗

上消化道 CD 患者易出现并发症,适用降阶梯治疗策略,建议早期应用生物制剂和(或)免疫调节剂,可局部加用糖皮质激素。据报道,这些患者 2 年病死率较高,5 年手术率达 70%。对短期并发狭窄的上消化道 CD 患者可行内镜下扩张,安全有效,且可延缓二次手术;狭窄部位注射激素将加重病情^[11-15]。

口咽 CD 患者以药物治疗为主,主要包括柳氮

磺吡啶(SASP)、免疫抑制剂、糖皮质激素及英夫利西等。其他治疗包括局部激素、他克莫司或病灶内激素注射,禁食,肠内营养,少数患者因并发气管狭窄需开放气管吸氧或气管切开。

对于食管 CD,还未有特效的治疗方法。免疫抑制剂在临床上应用较少,SASP 和 5-氨基水杨酸(5-ASA)由于其药代动力学特点,对食管 CD 无效。糖皮质激素效果较好,加用抑酸制剂可更好地缓解症状。也有报道硫糖铝联合糖皮质激素可成功治疗食管 CD。并发狭窄的患者可在内镜下行球囊扩张术,部分甚至可闭合瘘口。对食管胸膜瘘及继发积脓者,可行肋间引流、抗生素及 SASP 联合治疗。有报道采用 Adacolumn(一种体外细胞分离装置,容量 335 mL,充满 220 g 的醋酸纤维素珠,2 mm 直径的吸附柱)(JIMRO, Takasaki, Japan)行粒细胞和单核细胞吸附治疗食管及胃肠道其他部位的 CD 患者显示有效,但最终有 40%~50% 的患者需外科手术(狭窄段食管切除)干预^[16-19]。

5-ASA 在胃和近段小肠可被部分吸收,因此治疗胃和十二指肠 CD 效果较好,免疫抑制剂如硫唑嘌呤、巯嘌呤、甲氨蝶呤等及糖皮质激素均证实有效,胃和十二指肠 CD 患者在诱导缓解或维持治疗时推荐加用抑酸制剂和黏膜保护剂。抗肿瘤坏死因子单克隆抗体英夫利西主要用于有中重度活动性和有瘘管形成的 CD 患者,可降低狭窄形成的风险,推荐早期应用。最终有 10%~40% 的胃和十二指肠 CD 患者需接受外科手术治疗,但二次手术率较高。手术适应证为溃疡经药物治疗无效、出血,胃及十二指肠病变部位进行性狭窄,胃出口梗阻经球囊扩张无效,瘘管形成,怀疑恶变等。手术方式主要有肠切除和端-端吻合术、狭窄成形术^[20]、胃空肠旁路术加速走神经切除术、腹腔镜下幽门成形术^[21]、Heinecke-Mikulicz 改良术及 Finney 改良术。

4 问题与展望

CD 是由遗传倾向和环境暴露因素联合作用所致。遗传因素与基因突变及多态性有关,尤其与 NOD2/CARD15 基因和 IBD5 位点上溶质载体家族 22A4 和 22A5 (SLC22A4、SLC22A5) 基因有关。-765C 等位基因可降低患 CD 的风险。吸烟可加重 CD,戒烟可部分逆转 CD 病情。据报道,IL23R p.381Gln 等位基因对 CD 累及上消化道有保护作用^[22-24]。

据统计,中国 CD 患者更易累及上消化道,平均住院时间更长。上消化道 CD 的成人和儿童发病率

差异无统计学意义^[25],与下消化道 CD 患者相比,临床症状突出,肠外、肛周累及表现更加常见。上消化道 CD 患者更易发生激素依赖^[26]。临床上用 CD 活动指数(CDAI)评估疾病活动性的严重程度以及进行疗效评价。Best CDAI 算法(见表 1)广泛应用于临床和科研。

表 1 Best CDAI 算法

变量	权重
稀便次数(1 周)	2
腹痛天数(1 周)	6
一般情况(1 周)	6
肠外表现(1 项 1 分)	30
阿片类止泻药	4
腹部包块	10
红细胞压积降低值(正常:男 47,女 42)	6
100×(1-体重/标准体重)	1

注:各项得分乘以规定的权重,求得分值,8 项分值之和为总分。CDAI<150 为缓解期,≥150 为活动期;150~220 之间为轻度,220~450 为中度,>450 为重度。

药物治疗相关的疗效评价:CDAI≥150 者为疾病活动期;CDAI<150 作为临床缓解的标准;CDAI 下降 100(亦有以 70 为标准)提示药物治疗有效;CDAI>150 且较之前升高 100(亦有以升高 70 为标准)提示复发。新型药物塞马莫德(semapimod)可治疗中重度 CD,累及剂量≥360 mg 时,可降低 CDAI^[27]。儿童 CD 活动指数(PCDAI)更高,严重影响上消化道 CD 患儿的生长发育(身高和体质量),但与下消化道 CD 患儿长期预后的比较还未有相关文献报道。目前的研究中,约 63%的上消化道 CD 患者无上消化道症状,欧洲克罗恩病及结肠炎机构(ECCO)指南指出,在不考虑回肠、结肠镜检查的前提下,由于基于专家共识,缺少相关连续的实验研究,上消化道 CD 疾病活动性和定位证据的级别及推荐强度较低。ECCO 对食管、胃和十二指肠 CD 的诊断和治疗主要基于个案报道。有研究指出,某些情况下,上消化道内镜下活检检出肉芽肿仍是明确诊断上消化道 CD 的唯一手段,因此,上消化道内镜活检评估也应作为 CD 常规诊疗流程的一部分。不同文献对于肉芽肿检出率的报道有较大差异,可能原因如下:(1)患病人群的差异(地域不同或选择偏倚);(2)方法学差异(活检数量、石蜡切片数量、高风险人群评估及肉芽肿的定义等)。对于上消化道 CD 的治疗,主要包括药物治疗、内镜下治疗及手术治疗,与下消化道 CD 不同,上消化道

CD 推荐加用抑酸制剂及黏膜保护剂。

许多研究显示,上消化道 CD 患者白细胞介素-6(IL-6)表达显著增加^[28,29],由于它在单核细胞上的广泛生物学效应(如淋巴细胞分化及巨噬细胞激活),提示上消化道 CD 患者十二指肠免疫异常在炎性改变中的重要作用,但需进一步的前瞻性上消化道 CD 临床及实验研究验证。约 2.5%CD 患者可继发淀粉样变性(AMY),影响患者生存及预后,在上消化道中未发现食管和胃 AMY 的患者,而在十二指肠中其发现率高达 77.8%^[30],原因不明。CD 患者外科手术后在上消化道易复发,研究认为这可能是原先上消化道 CD 已存在所致,但这需要进一步的临床及实验研究去验证。

参 考 文 献

1 Kvetnol IM, Robakidze NS, Kostiuček IN, et al. Morphological and immunohistochemical characteristic of oral mucosa in patients with inflammatory bowel disease. *Adv Gerontol*, 2010, 23: 371-374.

2 Molnar T, Farkas K, Nagy F, et al. Third case: another pediatric patient with pyostomatitis vegetans and oral granuloma as one of the initial symptoms of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: E122-E123.

3 Burke KR, Green BP. An 11-year-old male with a swollen lip. *Clini Pediatr*, 2013, 52: 678-680.

4 McHugh JB, Gopal P, Greenson JK. The clinical significance of focally enhanced gastritis in children. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37: 295-299.

5 Yung K, Oviedo J, Farraye FA, et al. Ampullary stenosis with biliary obstruction in duodenal Crohn's disease; a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*, 2005, 50: 1118-1121.

6 Neumann H, Mönkemüller K, Günther C, et al. Advanced endoscopic imaging for diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012: 301541.

7 Neumann H, Fry LC, Bellutti M, et al. Double-balloon enteroscopy-assisted virtual chromoendoscopy for small-bowel disorders; a case series. *Endoscopy*, 2009, 41: 468-471.

8 Liu JJ, Madsen KL, Boulanger P, et al. Mind the gaps; confocal endomicroscopy showed increased density of small bowel epithelial gaps in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45: 240-245.

9 Souza JL, da Silva JG, Sipahi AM. Crohn's disease of the esophagus without inflammatory activity confirmed by the use of endoscopy with narrow-band imaging. *Endoscopy*, 2009, 41 (Suppl 2): E188.

10 Hundorfean G, Agaimy A, Atreya R, et al. Confocal laser endomicroscopy for characterization of Crohn's disease-associated duodenitis. *Endoscopy*, 2012, 44(Suppl 2): E80.

11 Chow DK, Sung JJ, Wu JC, et al. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalization. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15: 551-557.

- 12 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 randomized trial. *Lancet*, 2008, 371: 660-667.
- 13 Feagans J, Victor D, Joshi V. Crohn disease of the esophagus: a review of the literature. *South Med J*, 2008, 101: 927-930.
- 14 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*, 2010, 4: 28-62.
- 15 Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2011, 60: 571-607.
- 16 Moribata K, Kato J, Iimura S, et al. Mucosal healing of esophageal involvement of Crohn's disease with granulocyte monocyte adsorption. *J Clin Apher*, 2011, 26: 225-227.
- 17 Martin de Carpi J, Vilar P, Prieto G, et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46: 386-391.
- 18 Ruuska T, Wewer V, Lindgren F, et al. Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: results, practical issues, safety, and future perspectives. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15: 1049-1054.
- 19 Lindberg A, Eberhardson M, Karlsson M, et al. Long-term follow-up with Granulocyte and Monocyte Apheresis re-treatment in patients with chronically active inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 73.
- 20 Alemanno G, Sturiale A, Bellucci F, et al. Resolving sphincter of Oddi incontinence for primary duodenal Crohn's disease with strictureplasty. *Int J Surg Case Rep*, 2013, 4: 149-152.
- 21 Schlörcke E, Hoffmann M, Zimmermann M, et al. Simultaneous laparoscopic pyloroplasty and ileocecal resection in Crohn's disease. *Acta Chir Iugosl*, 2012, 59: 117-120.
- 22 Dusatkova P, Hradsky O, Lenicek M, et al. Association of IL23R p.381Gln and ATG16L1 p.197Ala with Crohn disease in the Czech population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49: 405-410.
- 23 van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, et al. The genetics of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 2820-2831.
- 24 de Vries HS, te Morsche RH, van Oijen MG, et al. The functional -765G → C polymorphism of the COX-2 gene may reduce the risk of developing Crohn's disease. *PLoS One*, 2010, 24, 5: e15011.
- 25 Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep*, 2009, 11: 234-237.
- 26 Krupoves A, Mack DR, Seidman EG, et al. Immediate and long-term outcomes of corticosteroid therapy in pediatric Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 954-962.
- 27 Dotan I, Rachmilewitz D, Schreiber S, et al. A randomised placebo-controlled multicentre trial of intravenous semapimod HCl for moderate to severe Crohn's disease. *Gut*, 2010, 59: 760-766.
- 28 Ando T, Watanabe O, Nobata K, et al. Immunological status of the stomach in inflammatory bowel disease—comparison between ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion*, 2008, 77: 145-149.
- 29 Ando T, Watanabe O, Ishiguro K, et al. Relationships between *Helicobacter pylori* infection status, endoscopic, histopathological findings, and cytokine production in the duodenum of Crohn's disease patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(Suppl 2): S193-S197.
- 30 Miyaoka M, Matsui T, Hisabe T, et al. Clinical and endoscopic features of amyloidosis secondary to Crohn's disease: diagnostic value of duodenal observation and biopsy. *Dig Endosc*, 2011, 23: 157-165.

(收稿日期:2014-02-20)

(本文编辑:周骏)

(上接第 364 页)

- 6 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1029-1035.
- 7 Comerford LW, Bickston SJ. Treatment of luminal and fistulizing Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterol Clin North Am*, 2004, 33: 387-406.
- 8 Hanauer SB. Risks and benefits of combining immunosuppressives and biological agents in inflammatory bowel disease: is the synergy worth the risk? *Gut*, 2007, 56: 1181-1183.
- 9 Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4: 1248-1254.
- 10 Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004, 126: 402-413.
- 11 van Assche G, Magdelmne-Benzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*, 2008, 134: 1861-1868.
- 12 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1383-1395.
- 13 Koelwijin C, Schrijvers A, Oldenburg B. Infliximab use in patients with Crohn's disease: quality of life, costs and resource use. *Neth J Med*, 2006, 64: 212-218.
- 14 Lin J, Ziring D, Desai S, et al. TNF alpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol*, 2008, 126: 13-30.

(收稿日期:2014-07-20)

(本文编辑:林磊)