

· 临床经验 ·

儿童炎症性肠病 30 例临床分析

张丙金,毛志芹,孙梅

(中国医科大学第二临床学院儿科,辽宁 沈阳 110004)

[中图分类号] R725.7 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2008)03-0407-03

儿童炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)指病因不明的一组非特异性肠道炎症性疾病。主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),UC 和 CD 在儿童中发病率较低,国内相关病例报道较少。本文对自 1993 年 6 月至 2006 年 12 月本科收治的病例进行临床总结,以提高对 IBD 的认识和诊断治疗水平。

1 临床资料

1.1 病例来源及诊断标准

中国医科大学第二临床学院儿科自 1993 年 6 月至 2006 年 12 月收治了 33 例 IBD 患儿,其中 UC 22 例,CD 11 例,参照 2001 年中华医学会消化病学会制定的标准进行回顾性评价剔除可疑病例 3 例^[1],最终 UC 病例为 20 例,CD 10 例。

1.2 病例特点

20 例 UC 组病人中男:女为 11:9,发病年龄 35 月至 13 岁,发病至确诊时间 2 周至 7 年,有阳性家族史者 2 例。初诊时粪便培养阳性者 3 例,合并其他疾病中肺炎支原体感染 5 例,EB 病毒感染 1 例,均已除外肠结核;腹泻者 17 例,便血者 12 例,腹痛者 15 例,贫血者 7 例,体重下降或体重不增及生长缓慢者 8 例。CD 组病人 10 例男:女为 7:3,发病年龄 5~14 岁,发病至确诊时间 2 月至 3.5 年,阳性家族史者 1 例,初诊时粪便培养阳性者 0 例,腹泻者 5 例,便血者 2 例,腹痛者 9 例,贫血者 4 例,直肠舟状窝瘘者 1 例,肛周溃疡者 1 例,病程中有反复口腔溃疡者 4 例,6 例有体重下降,3 例神经系统病变,3 例关节痛,1 例皮肤结节性红斑,1 例强直性脊柱炎(表 1)。

表 1 30 例炎症性肠病主要临床表现 例(%)

临床表现	UC	CD
腹泻	17(85.0)	5(50)
腹痛	15(75.0)	9(90.0)
便血	12(60.0)	2(20.0)
体重下降	8(40.0)	6(60.0)
贫血	7(35.0)	4(40.0)

1.3 辅助检查

① 外周血 WBC > 10 × 10⁹/L 者 20 例;② 血清免疫球蛋白降低者 6 例;③ T 细胞亚群分析 6 例,均未见明显异常;④ CRP 升高者 19 例(UC 12 例,CD 7 例);⑤ ESR 升高者 19 例,(UC 11 例,CD 8 例);⑥ 钡灌肠阳性者 9 例,结肠镜检阳性者 21 例,剖腹探查者 2 例;⑦ 86.7% 的病例有肠道菌群失调(表 2)。

表 2 30 例炎症性肠病部分辅助检查特点 例(%)

	WBC 升高	CRP 升高	ESR 升高	肠道菌群 失调
UC	12 (60.0)	11 (55.0)	11 (55.0)	17 (85.0)
CD	8 (80.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	8 (80.0)

1.4 治疗及预后

UC 组经治疗好转后再住院均 < 3 次,CD 组好转后 66.7% 再住院 > 3 次,最多达 33 次。所有重症或反复的病例均为 CD 组病人,目前尚无癌变及死亡病例。因本研究为回顾性分析,尚缺乏进一步的随访信息,故对预后尚不能做出客观的评价。

2 讨论

溃疡性结肠炎和克罗恩病统称为炎症性肠病,其发病机制不完全清楚。目前多数学者认为是某种致病微生物或肠腔内的抗原作用于具有遗传决定因

[收稿日期]2007-06-28;[修回日期]2007-08-01
[作者简介]张丙金,男,硕士研究生。主攻方向:小儿消化疾病。

素的易感个体的肠道黏膜淋巴组织,引起局部组织的免疫紊乱,导致炎症发生,进而不断放大,致使肠壁黏膜及肠道外组织损伤,引起相应的临床表现^[2]。感染因素作为重要的致病因素而被重视,但目前国内外的研究尚无法确切证明某种特定的病原体与炎症性肠病有因果关系。有报道^[3,4]副结核分枝杆菌和麻疹病毒、巨细胞病毒在克罗恩病发病中有致病作用,但缺乏确切的科学根据。虽然本研究中仅有 3 例患儿活动期粪便培养阳性为热带念珠菌,但不能否认感染因素在炎症性肠病发病中的致病作用。本研究中大多数病例活动期均有肠道菌群失调,且有 20.0% 的病人因合并肠道外的病原体感染致使病情加重而住院。因此感染所致机体免疫反应异常在炎症性肠病发病机制中的作用尚待进一步的研究。另一重要致病因素为遗传因素,但本研究中仅有 3 例有遗传家族史(仅有腹泻等症状,并未经系统诊治),当然这与样本数量少及为回顾性分析有一定关系。目前研究表明^[5]: 克罗恩病患者 NOD2 基因 LRR 区域的 3020insC 移码突变,使 NOD2 蛋白最后 33 个氨基酸丢失,导致 NF- κ B 活性减弱,进而使 CD 患者对细菌产物的先天性免疫反应减弱,从而过度激活特异性免疫反应,导致 CD 发生。但目前结果不一,欧美国家人群中该基因变异与 CD 相关,但亚洲人群中 CD 和 UC 患者未见该基因突变,因此推测该基因突变与种族差异有关^[6,7]。各种原因导致的免疫反应异常也与炎症性肠病的发病有关,较受关注的是 Th1 细胞的作用过强可致克罗恩病及其他自身免疫性疾病发病,UC 的发病与 Th1 (IFN- γ $\uparrow$) 和 Th2 (IL-4 $\uparrow$) 均有关^[8],但本组测 T 细胞亚群分析并未见明显异常,可能与所测病例数较少且不能进一步检测 Th1、Th2 及其细胞因子有关。其他可能的致病原因如精神因素等在本研究上缺乏双盲对照的系统观察。

对 IBD 的诊断一般较为困难,从某种意义上说是一种排除性诊断,本组资料中,行内镜检查者 23 例,阳性者 21 例,故纤维结肠镜、胃镜和病理学检查是确诊的主要依据,与国内报道相似^[9]。与溃疡性结肠炎鉴别的疾病主要有:慢性菌痢、阿米巴肠炎、克罗恩病、肠息肉、白塞病、美克尔憩室等,需与克罗恩病鉴别的疾病主要有:肠结核、溃疡性结肠炎、急性阑尾炎、肠套叠、慢性菌痢等^[10]。溃疡性结肠炎和克罗恩病的鉴别诊断比较复杂,缺乏特异性和敏感性高的诊断指标。有报道血清中 ASCA (抗酿酒酵母菌抗体) 诊断克罗恩病患儿时特异性高而敏感性低,需与 ANCA (抗中性粒细胞胞浆抗体) 相结合;

有人报道^[11,12]采用组化酶染色方法对 43 例炎症性肠病患者进行研究后认为:未受累的肠道绒毛刷状缘上皮细胞中碱性磷酸酶活性增高可以作为鉴别克罗恩病和溃疡性结肠炎的一项有意义指标。溃疡性结肠炎和克罗恩病的肠道炎症的主要特点与治疗手段相似,但在一些重要方面如病变的分布、组织学所见、发病率和肠道外症状类型、对药物和手术治疗的反应以及预后等方面不同,根据症状、体征、血清学、影像学、内窥镜及病理学检查,UC 和 CD 鉴别不难^[13,14]。

传统治疗炎症性肠病的药物包括水杨酸类、类固醇激素类和免疫抑制剂。随着对发病机制的深入研究目前提出许多新的治疗方式:各种生物制剂(抗 TNF- α 单抗、IL-10NF- κ B 抑制剂等)、干细胞移植、促生态制剂以及基因治疗^[15]。本组的资料显示,部分 CD 患儿对治疗反应不佳,容易反复,尤其在激素减量过程中,所以激素撤离困难是 CD 治疗中的一大难题。对于使用水杨酸类无效、长期依赖类固醇激素长达 6 个月以上的患儿,可选择硫唑嘌呤、环孢菌素 A 等免疫抑制剂。国外有学者认为,对新近诊断为中、重度克罗恩病的儿童患者,6-巯基嘌呤(6-MP)是一种安全、有效的治疗方法,可减少类固醇激素用量,提高症状缓解率,还认为 6-MP 应作为新近诊断为中、重度克罗恩病儿童一线治疗药物。但其副作用主要为骨髓抑制、肝功损害等,用药过程中需密切监测血常规、肝功能等^[15,16]。本研究中有 1 例 CD 患儿使用硫唑嘌呤,从而戒断了激素类药物;另 1 例 CD 患儿在使用 6-MP 后出现明显骨髓抑制的副作用而中途停药。有报道^[17,18]霉酚酸酯(骁悉,MMF)可以用于激素撤离困难或治疗效果不佳的克罗恩病患者,但在儿童中尚缺乏大样本的研究,且其有效性也存在着争议,国外较多报道 TNF- α 单克隆抗体治疗 CD 疗效显著^[19,20],但本组患儿尚无应用。

特别需要指出的是 86.7% 的炎症性肠病患儿均有不同程度的肠道菌群失调,但肠道菌群失调是此类疾病的病因还是结果缺乏合理科学的解释。大量临床研究表明微生态制剂对该病急性期的治疗和预防复发具有积极的作用^[21,22]。

炎症性肠病的预后有所不同,本组病人中几乎所有的反复发作、反复住院的患儿均为克罗恩病患儿。因为本研究的资料来源时间跨度较大和随访信息的不详实,故目前尚无法对本病的预后进行科学和客观的估计。据资料显示,溃疡性结肠炎和克罗恩病大多反复发作迁延不愈,少数发作一次经治疗

好转后自行缓解,极少数可以自行缓解^[10]。

综上所述,炎症性肠病的病因目前尚不清楚,症状多样,临床医生应加强对本病发病特点的认识,凡遇到持续或反复发作的急性或慢性腹泻伴粘液血便,反复大便镜检和培养排除了肠道细菌和寄生虫感染,持续腹痛、消瘦或不伴有发热、一般抗感染无效者,应及时行内窥镜或钡灌肠检查,必要时取病理活检,一经确诊采取积极有效的治疗。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议[J]. 中华消化杂志, 2001, 21 (4) : 236-239.

[2] Shanahan F. Inflammatory bowel disease; immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics [J]. Gastroenterology, 2001, 120(3) : 622-635.

[3] Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood of patients with Crohn's disease [J]. Lancet, 2004, 364(9439) : 1039-1044.

[4] Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101 (12) : 2857-2865.

[5] Aldhous M, Nimmo ER, Satsangi J. NOD2/CARD15 and the Paneth cell: another piece in genetic jigsaw of inflammatory bowel disease [J]. Gut, 2003, 52(11) : 1533-1535.

[6] Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, Fukuda Y, Takahashi S, Ogura Y, et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 2002, 123(1) : 86-91.

[7] Weiss B, Shamir R, Bujanover Y, Waterman M, Hartman C, Fradkin A, et al. NOD2/CARD15 mutation analysis and genotype-phenotype correlation in Jewish pediatric compared with adults with Crohn's disease [J]. J Pediatr, 2004, 145(2) : 208-212.

[8] Jiang HQ, Kushnir N, Thurnheer MC, Bos NA, Cebra JJ. Mono-association of SCID mice with *Helicobacter muridarum*, but not four other enterics, provokes IBD upon receipt of T cells [J]. Gastroenterology, 2002, 122(5) : 1346-1354.

[9] 张以洋, 智发朝, 徐迪晖, 张奕, 陈新杰. 克罗恩病 58 例临床特点分析[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(20) : 3130-3132.

[10] Kim S, Ferry G. Inflammatory bowel disease in children [J].

Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2002, 32(4) : 108-132.

[11] Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype [J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(11) : 2235-2241.

[12] Torres MI, Lorite P, Lopez-Casado MA, Rios A. A new approach using tissue alkaline phosphatase histochemistry to identify Crohn's disease [J]. Pathol Res Pract, 2007, 203(6) : 485-487.

[13] Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, Targan SR, Seidman EG. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96 (3) : 758-765.

[14] Fish D, Kugathasan S. Inflammatory bowel disease [J]. Adolesc Med Clin, 2004, 15(1) : 67-90.

[15] Carter MJ, Lobo AJ. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults [J]. Gut, 2004, 53(Suppl) : v1-16.

[16] Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trail of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 2000, 119(4) : 895-902.

[17] Dalle IJ, Maes BD, Geboes KP, Lemahieu W, Geboes K. Crohn's-like changes in the colon due to mycophenolate? [J]. Colorectal Dis, 2005, 7(1) : 27-34.

[18] Hassard PV, Vasiliasauskas EA, Kam LY, Targan SR, Abreu MT. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients failing 6-mercaptopurine or azathioprine therapy for Crohn's disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2000, 6(1) : 16-20.

[19] Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic; the first 100 patients [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(3) : 722-729.

[20] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease [J]. N Engl J Med, 2004, 350(9) : 876-885.

[21] Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, Simone CD, et al. VSL#3 pro-biotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis [J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(7) : 1539-1546.

[22] Karimi O, Pena AS, van Bodegraven AA. Probiotics (VSL#3) in arthralgia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a pilot study [J]. Drugs Today (Barc), 2005, 41(7) : 453-459.

(本文编辑: 吉耕中)