

论著 · 临床研究

儿童克罗恩病 10 例临床分析

唐硕^{1,2} 吴小平¹ 游洁玉²

(1. 中南大学湘雅二医院消化内科, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南省儿童医院消化内科, 湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 探讨儿童克罗恩病(CD)的临床特点,并对其进行初步探讨。**方法** 回顾性分析 2005 年 1 月至 2013 年 12 月间 10 例确诊为 CD 患儿的临床资料,包括其临床表现、内镜表现及内镜下黏膜活检病理特点、腹部 B 超、实验室检查结果及治疗情况等。**结果** 患儿临床表现以腹痛、腹泻、便血为主,多伴有不同程度的生长发育障碍及营养障碍,肠外表现以发热为主。肠镜检查常见表现为非连续性阶段性黏膜充血、糜烂、黏膜呈鹅卵石样增生病变、黏膜溃疡等。腹部 B 超检查示肠壁的不均匀阶段性增厚。病理表现主要为固有膜内较多淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞浸润,黏膜腺体部分萎缩。疾病缓解期 CRP 明显低于急性发作期及疾病复发期($P<0.05$);疾病缓解期 ESR 低于疾病复发期($P<0.05$)。疾病初期儿童 CD 活动指数(PCDAI)评分为轻度的患儿,使用 5 氨基水杨酸(5-ASA)联合肾上腺皮质激素口服治疗诱导缓解率为 100%,维持缓解率为 67%;PCDAI 评分为中/重度的患儿,使用 5-ASA 联合肾上腺皮质激素治疗部分缓解率为 100%,但维持缓解效果欠佳,疾病复发率高。**结论** 儿童 CD 的临床表现及实验室检查均缺乏特异性。ESR 及 CRP 可作为疾病进展评估的指标。5-ASA 在儿童 CD 的诱导和维持缓解中有一定的疗效。治疗转归与疾病初期 PCDAI 评分的高低有一定的相关性。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(8): 824-828]

[关键词] 克罗恩病; 临床特点; 治疗; 儿童

Clinical analysis of 10 cases of pediatric Crohn's disease

TANG Shuo, WU Xiao-Ping, YOU Jie-Yu. Department of Gastroenterology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410007, China (Wu X-P, Email: wxp2006@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical features and treatment of pediatric Crohn's disease (CD). **Methods** Clinical data of 10 children with active CD diagnosed between 2005 and 2013 were retrospectively reviewed. **Results** Abdominal pain, diarrhea, and bloody stools were the most common symptoms in these patients, usually accompanied by different degrees of growth retardation and nutritional disorders. Fever was the main extraintestinal manifestation. Enteroscopy showed discontinuous and segmental mucosal hyperaemia and erosion, cobblestone appearance and mucosal ulceration. Abdominal ultrasound revealed uneven and segmental thickening of the intestinal wall. The pathological examination showed many lymphocytes, eosinophils and plasma cells infiltrating into the lamina propria and partial atrophy of mucosal gland. C-reactive protein (CRP) level was significantly lower in the remission stage than in the acute stage and the recurrence stage ($P<0.05$). The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was significantly lower in the remission stage than in the recurrence stage ($P<0.05$). Among mild cases identified by the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) in the early stage of disease, the induced remission rate and maintained remission rate were 100% and 67%, respectively, with oral 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and adrenocortical hormone. Among moderate and severe cases identified by the PCDAI, the partial remission rate was 100% with 5-ASA and adrenocortical hormone, but the maintained remission rate was not so good and the recurrence rate of disease was high. **Conclusions** Pediatric CD has no specific clinical manifestations and laboratory test results. ESR and CRP can be used as the markers for evaluating the disease progression. 5-ASA has certain efficacy in inducing and maintaining remission of pediatric CD. There is a certain correlation between treatment outcome and the PCDAI score in the early stage of disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(8): 824-828]

Key words: Crohn's disease; Clinical feature; Treatment; Child

[收稿日期] 2014-01-11; [接受日期] 2014-03-30

[作者简介] 唐硕, 女, 学士, 主治医师。

[通信作者] 吴小平, 男, 主任医师。

儿童克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 为一种原因不明的肠道炎症性疾病, 病变多为节段性、非对称性分布, 呈穿壁性炎症, 可累及消化道各部位, 病变以末端回肠和附近结肠为主。近年来儿童 CD 的发病率较前呈增长趋势^[1]。对于儿童 CD 的认识源于对成人该病的研究, 因其诊断缺乏组织学或血清学验证金标准, 导致疾病诊断难度高, 误诊率较高^[2]。由于目前国内对于儿童 CD 的研究资料较少, 故迫切需要对该疾病的临床表现、病理特点及治疗情况进行探讨总结。本研究总结了 10 例 CD 患儿的临床资料, 对其临床特征、实验室检查特点进行分析, 并对治疗进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2005 年 1 月至 2013 年 12 月 10 例在湖南省儿童医院诊断为 CD 的患儿作为研究对象, 遵循 2010 年中华医学会儿科学会消化组儿童炎症性肠病协作组制定的《儿童炎症性肠病诊断规范共识意见》^[3], 10 例患儿均经临床体征、肠镜、影像学检查及标本的病理学检查证实。10 例患儿中, 男 8 例, 女 2 例, 男:女为 4:1, 年龄 3.5~14 岁, 其中 6 岁以上 9 人。

患儿病程自 20 d 到 3 年不等, 复发后反复住院次数自 1 次到 10 次不等, 10 例患儿均无 CD 家族史。

所有患儿均行腹腔 B 超及结肠镜检查, 6 例行小肠镜检查, 并在小肠镜下行多点肠黏膜活检送组织病理学检查。

1.2 疾病评估指标

疾病活动度采用儿童 CD 活动指数 (PCDAI) 评定^[3]。病情程度和活动程度分为不活动、轻度、中/重度。不活动: 0~10 分; 轻度: 11~30 分; 中/重度: ≥ 31 分。

临床疗效判断参照 Hyams 等的评价方法^[4]: “临床应答”指治疗后 PCDAI 下降超过 12.5 分; “完全缓解”指 PCDAI <10 分同时完全撤除肾上腺皮质激素。本研究中若治疗后有“临床应答”但未达到“完全缓解”标准评定为“部分缓解”。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。血

沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP) 经取对数转换后呈近似正态分布, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以百分率 (%) 表示。急性发作期、疾病缓解期及疾病复发后差异的比较采用重复测量资料方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

临床表现以腹痛、腹泻、便血为主, 腹痛 8 例 (80%), 腹泻 5 例 (50%), 便血 2 例 (20%), 腹痛部位常见为脐周, 疼痛多为阵发性、痉挛性。另外, 8 例患儿伴有不同程度的生长发育障碍及营养障碍, 3 例患儿有肛周病变, 3 例患儿在病程中出现发热。未见关节炎、葡萄膜炎、皮肤结节性红斑或皮肤坏疽等肠外表现。

其中 1 例患儿因反复发生肠套叠, 先后住院 8 次, 后因发生肠梗阻进行手术治疗, 术中发现: 回肠肠壁可见散在分布鹅卵石状结节, 回盲部肠壁未见明显异常, 术后诊断为儿童 CD。

2.2 内镜下表现

10 例患儿均行结肠镜检查, 其中 1 例因肠腔狭窄未行全结肠检查, 仅检查至横结肠, 6 例行小肠镜检查。检查结果示患儿均有回肠末段和回盲部的病变, 病变部位发生率从高到低依次为回肠末段及回盲部 (100%)、近段结肠 (60%)、远段结肠 (30%)、十二指肠 (10%)、直肠 (10%), 常见镜下表现依次为非连续性阶段性黏膜充血、糜烂 (100%)、黏膜呈鹅卵石样增生病变 (40%), 黏膜溃疡 (40%)、结节样或息肉样增生表现 (20%) (图 1), 其中有 3 例患儿存在肛瘘。

2.3 影像学检查

10 例患儿均行腹腔 B 超检查, 8 例患儿 B 超提示有肠壁的不均匀阶段性增厚, 其中 5 例全结肠不均匀增厚, 3 例右下腹部肠壁增厚。2 例表现为肠管蠕动减弱、肠壁供血增加, 1 例表现为结肠多发息肉、部分肠管扩张。

2.4 组织病理学变化

内镜活检组织病理检查主要表现为: 固有膜内较多淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞浸润、黏膜腺体部分萎缩。未发现干酪样坏死。1 例手术标本示 (回盲部、回肠末端) 回肠及回盲部黏膜

慢性炎症伴有淋巴组织大量增生，部分黏膜可见溃疡形成，可见深入黏膜下层的裂隙状溃疡结构。黏膜表面及溃疡病灶内可见炎性坏死灶，周围肠系膜淋巴结呈反应性增生改变。

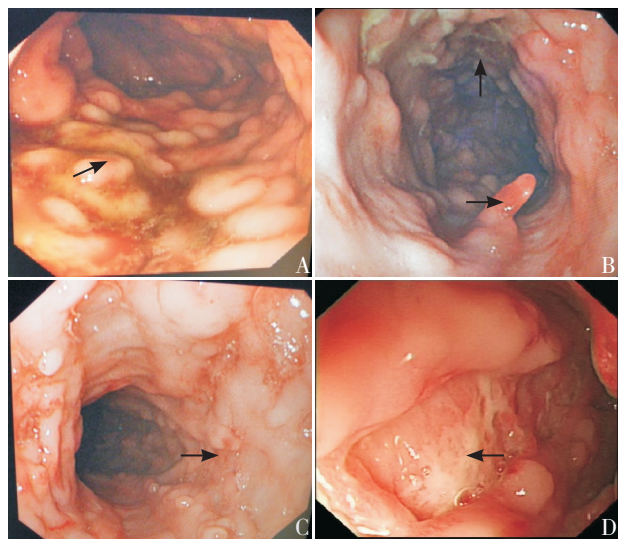


图 1 内镜下表现 A：结肠镜检查显示肠黏膜隆起呈鹅卵石样（箭头所示）；B：结肠镜检查显示结肠黏膜结节样、息肉样隆起（箭头所示）；C：结肠镜检查显示结肠黏膜充血、糜烂（箭头所示）；D：结肠镜检查显示结肠黏膜溃疡形成（箭头所示）。

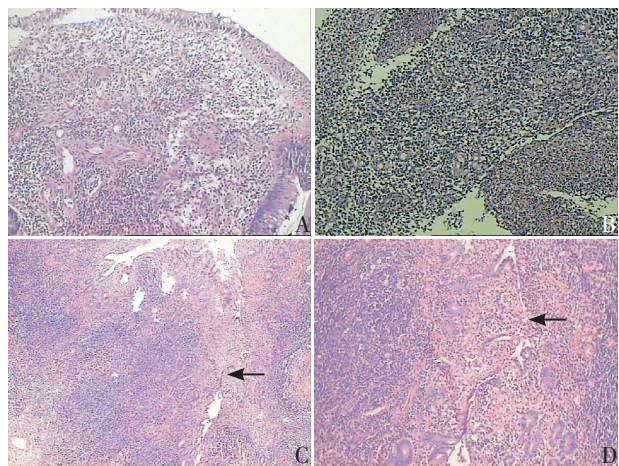


图 2 组织病理学变化（苏木精－伊红染色） A：结肠镜标本病理可见炎性细胞浸润，黏膜腺体部分萎缩（ $\times 100$ ）；B：结肠镜标本病理可见黏膜表面炎性坏死组织（ $\times 100$ ）；C：手术标本病理见裂隙溃疡（箭头所示）、全层炎（ $\times 40$ ，标本采集于回盲部和回肠末端）；D：手术标本病理见大量炎性细胞浸润、纵行溃疡，如箭头所示（ $\times 100$ ，标本采集于回盲部和回肠末端）。

2.5 实验室检查

急性发作期、疾病缓解期及疾病复发期的 CRP 及 ESR 差异均有统计学意义（ $P<0.001$ ），其

中疾病缓解期 CRP 水平低于急性发作期及疾病复发期（ $P<0.05$ ），且疾病缓解期 ESR 低于疾病复发期（ $P<0.05$ ），见表 1。

表 1 不同疾病活动期 ESR 及 CRP 水平（ $n=9^{\#}$ ， $\bar{x}\pm s$ ）

疾病阶段	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
急性发作期	1.71 ± 0.14	1.77 ± 0.19
疾病缓解期	0.92 ± 0.47^a	1.35 ± 0.27^b
疾病复发期	1.88 ± 0.25	1.83 ± 0.19
<i>F</i> 值	24.724	6.167
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注： $\#$ 示 1 例确诊后放弃治疗，故 $n=9$ 。a 示与急性发作期及疾病复发期比较， $P<0.05$ ；b 示与疾病复发期比较， $P<0.05$ 。

2.6 治疗与预后

根据 PCDAI 评定结果，10 例患儿中，7 例为中 / 重度，3 例为轻度。1 例确诊为中 / 重度 CD 后放弃治疗，其余 9 例在治疗过程中均予游离氨基酸饮食，并保持水电解质平衡，静脉营养改善营养状态，补充多种微量元素，输血、血浆、白蛋白纠正低蛋白血症及贫血状况，并发感染者加用甲硝唑及头孢类抗生素。3 例治疗前 PCDAI 为轻度的患儿予 5 氨基水杨酸（5-ASA） $20\sim 30\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服联合泼尼松 $1\sim 2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，并将泼尼松逐步减量至停药，治疗 2~3 周，出院时 3 例患儿达到部分缓解。随访半年，2 例患儿仍口服 5-ASA 维持，已达到完全缓解，1 例患儿症状有反复，遂再加用泼尼松口服后部分缓解。6 例评分为中 / 重度患儿，予 5-ASA $20\sim 30\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服外，另加用泼尼松 $1\sim 2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，2~3 周，症状缓解后逐渐减量，改予泼尼松口服， $1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，持续 4~6 周，6 例患儿用药后均有临床应答，但均未达到缓解，均因出现症状反复住院 2~4 次，其中 1 例在第 2 次住院时，使用 5-ASA 及泼尼松 3 周无临床应答的情况下，加用 6- 巯基嘌呤 $1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，约 2 周后出现临床应答，但仍未达到缓解，口服 6 周后，因患儿原因自行停药。停药 1 个月后，病情再次加重，该患儿治疗前 PCDAI 最高，为 70。

3 讨论

CD 在儿童中的发病率较低，Adamiak 等^[5]报道发病率为 6.6/10 万，Urlep 等^[1]报道 CD 发病率为 5.0/10 万，但近年来有增多趋势，可能与近年

来生活方式和饮食习惯的改变有关。

儿童CD可发生在任何年龄阶段,但多发生于6岁以上,平均年龄为10~14岁,16岁以下CD患儿男性明显多于女性^[6-8]。本研究10例患儿中9例患儿年龄大于6岁,且男性占明显优势,与国内外相关报道相符^[6-8]。

CD临床表现在儿童中表现多样,主要表现为腹痛、腹泻、血便。在本组资料中,腹痛最常见,发生率为80%,腹痛部位常见为脐周,疼痛多为阵发性、痉挛性,其次为腹泻(50%)、便血(20%)。症状缺乏特异性,早期缺乏伴随症状,故易与其他疾病混淆,本组资料中1例患儿在患病早期因反复肠套叠、肠梗阻先后住院8次,后因手术治疗切除肠段后,行病理检查才明确CD的诊断。另有1例患儿早期诊断肠结核,予先后抗痨两次无改善,后行电子小肠镜检查才明确CD的诊断。

患儿肠外表现多表现为营养代谢障碍和自身免疫性病变两大类。本组患儿主要表现为不同程度的生长发育障碍及营养障碍(低蛋白血症、低钙血症、小细胞性贫血),3例患儿在病程中出现发热,未见关节炎、葡萄膜炎、皮肤结节性红斑或皮肤坏疽等自身免疫性肠外表现。

CD缺乏特异性实验室检查。主要的检查手段包括消化内镜检查、影像学检查、病理组织学检查等。本组病例在内镜形态学上,CD病变表现为破坏和慢性增生同时存在,最为特色的改变为纵行裂隙状溃疡及铺路石样改变。但在早期,病变不典型的情况下,易与肠结核、溃疡性结肠炎、肠道肿瘤等疾病相混淆,故在诊断时,应警惕排除感染性疾病及肿瘤性疾病。腹部B超作为非侵入性检查手段,能监测肠壁的血供及动力状态,发现肠壁的不均匀性阶段性增厚情况,可作为CD诊断的有效辅助检查手段。在本组病例的病理组织学检查中,以黏膜的慢性非特异性炎症改变为主,未发现干酪性肉芽肿,故认为病理学表现在疾病诊断早期仅能作为参考条件,不能成为必要条件。血清学检查中,10例患儿的血常规、ESR及CRP、白蛋白在疾病活动期均有不同程度的改变,尤其在疾病复发时,ESR及CRP均有明显改变,故可将ESR及CRP作为监测疾病诱导及维持缓解的指标,这与国外报道相同^[9]。

儿童CD的治疗方案尚在探讨中,主要目的

为诱导和维持缓解,改善营养状况,维持正常的生长发育。营养治疗对CD疾病治疗初期诱导缓解有明显的疗效,并能减少患儿的激素暴露^[10]。本研究中,在治疗期间,所有患儿均予要素饮食,减轻胃肠道负担,同时予肠外营养,改善患儿基本营养状态。在药物治疗方面,合并感染的患儿予抗生素抗感染,另根据其PCDAI评分进行分级治疗。评分为轻度及中/重度的患儿,均予5-ASA 20~30 mg/(kg·d)口服,疾病活动期加用静脉用的肾上腺皮质激素,根据病情逐步改为口服肾上腺皮质激素,至最后停用,评分为轻度的患儿3例中有2例在后续治疗中仅予5-ASA维持缓解。在治疗中我们体会:(1)5-ASA在儿童CD的诱导和维持缓解中有一定的疗效:在本组病例的治疗中,均予以5-ASA 20~30 mg/(kg·d)贯穿治疗诱导期及维持期,经治疗后,患儿腹痛、腹泻、便血症状均在短期内得到缓解,在短期的随访中,有2例患儿仅予5-ASA有效达到了维持缓解的目的,故认为5-ASA对诱导和维持儿童CD的缓解有一定的疗效,但长期的情况仍需进一步跟踪随访。

(2)疾病的用药及反复情况与PCDAI评分的高低有一定的相关性:在治疗过程中,根据PCDAI评分,采用升阶梯治疗法。评分为轻度的患儿有3例,通过口服5-ASA及泼尼松诱导缓解,2例可通过口服5-ASA维持缓解,经随访半年,无复发表现,仅有1例复发1次后,再次通过口服肾上腺皮质激素达到部分缓解;评分为中/重度的患儿,虽然在疾病早期使用肾上腺皮质激素及5-ASA联合治疗后可暂时缓解,但反复的次数仍较多,其中有1例患儿使用肾上腺皮质激素及5-ASA治疗多次后,未产生临床应答的情况下(该例患儿治疗前PCDAI评分为70分),加用6-巯基嘌呤后出现临床应答,自行停药后再次出现反复。提示,对于PCDAI评分中/重度的患儿,仅给予5-ASA及肾上腺皮质激素不能达到诱导缓解及维持缓解的目的,结合6-巯基嘌呤治疗后,有一定的疗效,与国内相关报道相符^[11]。但需长期应用,停用后容易出现症状的反复,有国外相关报道6-巯基嘌呤的坚持长期使用比强调药物使用剂量更重要^[12]。目前,国外相关资料推荐抗TNF α 制剂在儿童CD中的应用,认为CD患儿在患病早期应用抗TNF α 制剂的效果明显优于免疫治疗^[13]。

[参 考 文 献]

- [1] Urlep D, Trop TK, Blagus R, et al. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in the North-eastern Slovenia, 2002-2010[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 16(4): 420-425.
- [2] 徐樾巍, 申芳娥, 王惠玲, 等. 克罗恩病误诊分析及防范措施[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(7): 420-421.
- [3] 中华医学会儿科学会消化学组儿童炎症性肠病协作组. 儿童炎症性肠病诊断规范共识意见[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(4): 263-265.
- [4] Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005, 41(4): 416-421.
- [5] Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(6): 1218-1223.
- [6] Wang XQ, Zhang Y, Xu CD, et al. Inflammatory bowel disease in Chinese children: a multicenter analysis over a decade from Shanghai[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(2): 423-428.
- [7] Chu HP, Logarajah V, Tan N, et al. Paediatric inflammatory bowel disease in a multiracial Asian country[J]. Singapore Med J, 2013, 54(4): 201-205.
- [8] Bousvaros A, Sylvester F, Kugathasan S. Challenges in pediatric inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2006, 12(9): 885-913.
- [9] De Greef E, Mahachie John JM, Hoffman I. Profile of pediatric Crohn's disease in Belgium[J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(11): e588-e598.
- [10] Lambert B, Lemberg DA, Leach ST, et al. Longer-term outcomes of nutritional management of Crohn's disease in children[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(8): 2171-2177.
- [11] 张丙金, 毛志芹, 孙梅. 儿童炎症性肠病 30 例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(3): 407-409.
- [12] Leleiko NS, Lobato D, Hagin S. 6-Thioguanine levels in pediatric IBD patients: adherence is more important than dose[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(12): 2652-2658.
- [13] Walters TD, Kim M, Denson LA. Comparative effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2014, 146(2): 383-391.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

2014 年《中国当代儿科杂志》征订征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并被《中国期刊网》《中国学术期刊(光盘版)》全文收录, 2013 年本刊又通过了世界卫生组织西太平洋地区索引评审委员会的评审, 顺利进入了西太平洋地区索引(WPRIM)数据库。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科动态、论著(临床研究、实验研究、疑难病研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。从 2014 年开始本刊全新改版, 版面编排、设计更加美观, 且全本杂志改为彩色印刷, 欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统, 免收审稿费。审稿周期 4~6 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编: 410008

电话: 0731-84327402 传真: 0731-84327922 Email: ddek7402@163.com 网址: <http://www.cjcp.org>

中国当代儿科杂志编辑部

2014 年 1 月 15 日