



炎症性肠病 外科治疗学

*The Surgical Therapy
of Inflammatory Bowel Disease*

名誉主编 汪建平 胡品津
主 编 兰 平
副 主 编 吴小剑 朱维铭 任建安
 郅 敏 何晓生



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

炎症性肠病外科治疗学

The Surgical Therapy of Inflammatory Bowel Disease

名誉主编 汪建平 胡品津

主 编 兰 平

副 主 编 吴小剑 朱维铭 任建安 鄧 敏 何晓生

编 者 (按姓氏笔画排序)

王自强 (四川大学华西医院)

王金海 (兰州大学第二医院)

兰 平 (中山大学附属第六医院)

叶俊文 (中山大学附属第六医院)

叶新梅 (中山大学附属第六医院)

任东林 (中山大学附属第六医院)

任建安 (南京军区南京总医院)

刘玄辉 (中山大学附属第六医院)

刘再毅 (广东省人民医院)

朱维铭 (南京军区总医院)

何 瑶 (中山大学附属第一医院)

何小文 (中山大学附属第六医院)

何晓生 (中山大学附属第六医院)

吴小剑 (中山大学附属第六医院)

吴开春 (第四军医大学第一附属医院)

吴现瑞 (中山大学附属第六医院)

李旺林 (广州市第一人民医院)

杨 巍 (上海中大附属曙光医院)

杨建波 (南京军区总医院)

汪建平 (中山大学附属第六医院)

沈 博 (克利夫兰医院)

谷云飞 (江苏省中医院)

陈白莉 (中山大学附属第一医院)

陈旻湖 (中山大学附属第一医院)

周 伟 (浙江大学附属邵逸夫医院)

林汉良 (中山大学附属第一医院)

林建江 (浙江大学医学院附属第一医院)

林绪涛 (中山大学附属第六医院)

欧阳钦 (四川大学华西医院)

练 磊 (中山大学附属第六医院)

范新娟 (中山大学附属第六医院)

范德军 (中山大学附属第六医院)

鄧 敏 (中山大学附属第六医院)

禹振华 (湖南省人民医院)

胡品津 (中山大学附属第六医院)

胡健聪 (中山大学附属第六医院)

钟 鸣 (上海仁济医院)

钱 群 (武汉大学中南医院)

崔 龙 (上海新华医院)

曹永清 (上海龙华医院)

黄 兴 (湖南省人民医院)

黄忠诚 (湖南省人民医院)

黄美近 (中山大学附属第六医院)

彭俊生 (中山大学附属第六医院)

董青军 (上海中医药大学附属龙华医院)

谢明颢 (中山大学附属第六医院)

韩洪秋 (天津医科大学总医院)

薛 琪 (南方医科大学南方医院)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

炎症性肠病外科治疗学 / 兰平主编. —北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-23061-2

I. ①炎… II. ①兰… III. ①肠疾病—外科手术
IV. ①R656

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 188218 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

炎症性肠病外科治疗学

主 编: 兰 平

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 17

字 数: 539 千字

版 次: 2016 年 11 月第 1 版 2016 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-23061-2/R·23062

定 价: 138.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前 言

随着社会经济的发展,我国的疾病结构谱与欧美发达国家越来越相似。近10年,炎症性肠病的发病率呈攀升趋势。国内消化内科专家已然将其纳为消化内科界“头号假想敌人”,炎症性肠病的诊断与治疗成为了消化内科学术会议的重要议题,炎症性肠病专题高峰论坛如星星之火,点燃在国内各大城市。

国内,内科专家对炎症性肠病的重视程度已然足够,但外科专家却显得投入不多,专研炎症性肠病的外科专家并不多。追其原因:首先,炎症性肠病的外科处理通常是高难度的,多数情况是需要多学科合作的急诊处理;其次,处理棘手的同时其术后并发症多,对医生本身的成就感不强;再次,缺乏规范化的培训和统一的教材,临床普遍缺乏处理该疾病的经验。鉴于此,我们邀请了在炎症性肠病诊治领域深有造诣的专家,其中多数是活跃于消化内科界的外科专家,对该疾病的最新进展、先进诊疗技术、手术适应证、手术时机的选择及合理的手术方式,结合各位专家在临床工作中的心得体会,加以总结和整理,编写了该部著作。

该书分为五大部分。第一部分为总论,从病因学、流行病学、病理学、免疫学、影像学、内镜学、诊断学、内科治疗及营养治疗等各方面进行系统阐述。第二部分针对克罗恩病的外科处理,其中包括外科治疗原则、围术期处理、并发症的处理(如游离性穿孔、腹腔脓肿、瘘、肠狭窄、消化道出血、肿瘤)、手术技巧(包括狭窄成形术、肠切除技术、肠吻合技术、腹腔镜技术)。第三部分针对溃疡性结肠炎的外科处理,其中包括外科治疗原则、围术期处理、并发症的处理(如大出血、中毒性巨结肠及穿孔、肿瘤)、手术技巧(包括回肠末端造口技术、IPAA的技巧、腹腔镜技术)。第四部分针对特殊解剖部位克罗恩病的手术技巧,如胃十二指肠克罗恩病、肛门直肠克罗恩病。第五部分针对外科治疗后的并发症处理,主要包括储袋炎及储袋并发症的治疗、术后脓毒血症及感染性并发症、回肠造口并发症、会阴切口愈合不良等。整书力求深入浅出,通俗易懂,图文并茂,层层剖析。与以往的炎症性肠病专著不同,该专著突出了外科处理内容,且结合了参编专家的临床实践经验,为培养临床专科医师提供了一部切实可用的实操性指导教材。

当然,由于时间的仓促,书中必有疏漏或不当之处,敬请同行专家给我们指正!



2016年7月

目 录

第一章 总论	1
第一节 病因学及发病机制	1
一、精神心理因素	1
二、肠道微生物学以及微生态学	1
三、免疫因素	3
四、炎性介质及细胞因子	4
五、基因因素	4
六、结论	6
第二节 流行病学	9
一、流行病学研究困难	9
二、发病率与患病率	9
三、IBD 临床特征	14
四、IBD 的危险因素	16
第三节 病理学	19
一、总述	19
二、IBD 的规范化取材	19
三、IBD 病理报告格式	20
四、IBD 的典型病理特征	21
五、鉴别诊断	28
六、分子病理	30
第四节 免疫学	31
一、肠道相关淋巴样组织	32
二、肠道细菌是 IBD 发病机制中的重要组成部分	34
三、动物模型的见解	35
第五节 影像学	38
一、检查方法	38
二、CD 的影像学表现	43
三、UC 的影像学表现	62
第六节 内镜诊断与治疗	67
一、炎症性肠病的内镜诊断	67
二、炎症性肠病的内镜治疗	73
第七节 诊断学	78
一、溃疡性结肠炎的诊断	79
二、克罗恩病的诊断	81
第八节 内科治疗	88
一、IBD 的治疗药物	88

二、UC 治疗的原则及临床应用	94
三、CD 治疗的原则及临床应用	96
四、外科手术治疗及术后复发的预防	97
第九节 营养治疗	99
一、IBD 患者的营养状况	99
二、IBD 患者的营养治疗	100
三、IBD 营养指南	103
第二章 克罗恩病	105
第一节 外科治疗原则	105
一、手术指征	105
二、肠管保留的理念	106
三、肠段切除	106
四、狭窄成形术	107
五、结肠克罗恩病	107
六、肛周克罗恩病	108
第二节 围术期处理	109
一、术前准备	109
二、术后监测与处理	111
三、术后营养支持治疗	112
四、术后常见并发症的预防及处理	112
五、术后复发与预防复发	114
六、癌变的监测	115
第三节 并发症的处理	116
一、游离性穿孔	116
二、腹腔脓肿	118
三、瘘	122
四、肠狭窄	131
五、消化道出血	136
六、并发肿瘤	140
第四节 手术技巧	145
一、狭窄成形术	145
二、肠切除技术	151
三、肠吻合技术	157
四、腹腔镜技术	163
第三章 溃疡性结肠炎	170
第一节 外科治疗原则	170
一、手术适应证	170
二、术式的选择	171
三、术前准备	172
四、术后储袋功能	173
五、术后监测	174
第二节 围术期处理	176
一、概述	176
二、手术适应证	176
三、手术方式	176

四、术前准备	177
五、术中要点及需注意问题	178
六、术后的监测和处理	179
七、术后局部并发症的预防和处理	179
第三节 并发症的处理	181
一、大出血	181
二、中毒性巨结肠及穿孔	184
三、肿瘤	189
第四节 手术技巧	195
一、回肠末端造口技术	195
二、全结直肠切除回肠储袋肛管吻合手术	201
三、腹腔镜技术	215
第四章 特殊解剖部位克罗恩病的手术技巧	222
第一节 胃十二指肠克罗恩病	222
一、特征	222
二、诊断	222
三、内科治疗	223
四、手术治疗	223
第二节 肛门直肠克罗恩病	228
一、保留括约肌挂线术	228
二、推移皮瓣/黏膜瓣手术	230
三、置管引流术、双套管负压吸引术	232
第五章 外科治疗后的并发症处理	235
第一节 储袋炎、储袋并发症的治疗	235
一、病因学与发病机制	236
二、储袋炎的分类	236
三、储袋炎的诊断	236
四、储袋炎的治疗	237
五、外科相关的并发症	239
第二节 术后脓毒血症及感染性并发症	242
一、手术部位感染	242
二、吻合口瘘	245
三、肠外瘘	245
四、脓毒症、严重脓毒症及脓毒症休克诊断标准	246
五、严重脓毒症及脓毒症休克的治疗	247
第三节 回肠造口并发症	250
一、回肠造口常见并发症的预防和处理	250
二、结论	263
第四节 溃疡性结肠炎术后会阴并发症	263
一、临床表现	263
二、治疗原则	264
三、确定性治疗	264
四、储袋重建	264
五、顽固的会阴窦道	265
六、会阴部的疼痛和错觉	265

第一章 总 论

第一节 病因学及发病机制

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的病因以及发病机制至今仍未完全明确。目前认为 IBD 的病因及发病机制因果关系复杂,可能与易感基因、内源性或者外源性的引发因素以及患者的自身调节有关。虽然 IBD 中宿主与环境作用的机制尚未明确,但基因学、肠道微生物学、病因学、免疫学以及实验动物模型等方面的研究,有助于了解疾病发生发展过程。

一、精神心理因素

早在 100 多年前, Pavlov 和 Cannon 系统地阐述了胃肠道如何对情感应激作出反应。Murray 在 1930 年的一个临床研究中发现 12 例 IBD 患者的病情随着生活应激的改变而变化,因此认为情感应激可能是 IBD 的病因之一。Sullivan 在 1932 年阐述了一种“溃疡性结肠炎人格”现象,其主要特征表现是情感不成熟、感情依赖、对别人过分严格要求以及不理想的人际关系等。通过观察发现 IBD 患者的肠道神经丛副交感神经节细胞数量明显增加,为 IBD 的心理病因学说提供了解剖 - 生理学上的支持,导致在 20 世纪 30~50 年代, IBD 被认为是一个精神因素导致的肠道功能紊乱。然而在精神心理治疗后 IBD 患者病情并没有缓解,相反,在接受全回结肠切除术后患者病情缓解的现象对 IBD 的精神病因学说提出了严峻的挑战。Karush 在 1977 年总结了精神因素在 IBD 病因学上的位置:“我们不认为 IBD 完全是由于精神原因导致的,我们只是认为这些精神的反应在 4 个病因因素中发挥着最显而易见的作用,这 4 个病因因素包括:基因因素、慢性炎症攻击、精神心理因素以及外部环境因素。”后来, Alpers 等证明了克罗恩病(Crohn's disease, CD)以及溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的患者均无精神缺陷,这再次打击了精神心理病因学说。对精神心理作为病因的强调,盛行于 20 世纪 60 年代,随后逐渐淡化,现已完全抛弃。

尽管 IBD 患者表现出各种精神紊乱,加上情感应激对已形成疾病的病情变化确实起作用,但不能认为 IBD 是一个精神心理引起的疾病。精神心理因素的变化对疾病的发生发展起一定影响作用,这在所有疾病中均是如此,因此个人情感心理变化在 IBD 的治疗与管理中不可被轻视。此外,情感因素导致的神经中枢产生的某些神经肽与肠道产生的神经肽(如 VIP、P 物质等)也可以通过影响精神 - 内分泌 - 体液免疫轴的调节,从而影响疾病病情的变化。

二、肠道微生物学以及微生物生态学

早在 20 世纪,感染因素(如痢疾)被认为是 IBD 的病因之一,包括埃希氏菌属大肠埃希菌、变形杆菌、组织浆菌、厌氧性生物和分枝杆菌等,但是这些菌群作为 IBD 致病因素的证据并不充分。目前,随着发现新微生物的技术不断发展,将会有更多的致病菌群被发现。正因为“新”菌群以及病毒致病源被发现(幽门螺杆菌、结肠杆菌 0157、汉坦病毒等),人们对溃疡性结肠炎的微生态致病因素的兴趣又再次燃起。

肠道黏膜上皮层是一个由上皮细胞排列组成的单层结构,在此有大量的免疫反应细胞,并存在抗原抗体反应。通过对 IL-10 缺乏的大鼠模型中的肠道炎症改善的临床观察(包括 CD 患者粪便、元素饮食、抗生素使用的效果以及实验室检查等),我们承认环境在 IBD 致病过程中有重要作用。但是关于肠道微

生态的正确认识以及它们如何导致疾病的发生发展我们仍未明确。

微生态作为致病因素在克罗恩病中很有可能成立,因为克罗恩病患者的肠道微生态菌群明显增多,而且患者对抗生素治疗效果显著。在1932年,结核分枝杆菌曾被认为是克罗恩病致病因素,自那开始,相继有很多病原体(如厌氧菌、弯曲菌、耶尔森结肠杆菌以及病毒等)被认为是克罗恩病的致病因素。肠道黏膜免疫系统紊乱以及易感性增加可能是由于出生的早期没有尽早接触肠道菌群,当然这个假设还需要更多的证据支持。最新的研究关注于李斯特杆菌、酵母菌以及副黏病毒(麻疹病毒)。此外,研究的方向还包括微生物的产物如毒素、LPS、多肽和酶等。其可能的机制是菌群产物激活肠道黏膜的免疫系统,活化炎性细胞以及炎性因子,下调肠道对免疫炎症的反应等。Sartor提出,普通肠道病原的感染或者暴露于微生物、环境毒素诱导组织损伤以及增加黏膜的通透性,导致继发内源菌群的侵入,使菌群产物(PG-PS、LPS、FMLP)进一步增加。炎症性反应在正常人群中是自限性的,可以自愈而没有任何残留损伤。然而,在基因易感性的宿主中免疫反应会不恰当地扩大化,导致肠道慢性炎症性反应。

1. 细菌 IBD致病的感染源有细菌、病毒、真菌等,他们的种类很多。正因为肠道细菌的种类和数量不一致,使我们必须花很大功夫去研究细菌在IBD发病中的作用。目前,肠道内的异常菌落已经被认识,厌氧菌落的成功培养证明了克罗恩病患者肠道内比正常对照组有更多的革兰氏阳性(G^+)球菌落以及革兰氏阴性(G^-)杆状菌落。溃疡性结肠炎患者的细菌培养与正常对照组的菌落数量相当,但从患者分离的埃希菌属与对照组相比有更强的黏附性。在IBD患者中,没有一个单独的细菌病原被分离,不过一部分IBD患者的肠黏膜培养可以得到不寻常的缺乏细胞壁的L细菌。在母体菌落的突变型中发现了假单胞菌、大肠埃希菌、葡萄球菌等。IBD患者血清抗体滴度有所增高,从而可以更好地抵抗细菌抗原,这可能是上皮细胞损伤的继发作用。虽然在IBD中特定的细菌抗原仍未明确,但值得注意的是,正如在幽门螺杆菌发现之前溃疡不被认为由于感染所导致的一样,我们也不能完全否定微生物感染在IBD发病机制中的作用。

2. 分枝杆菌 1913年,Dalziel总结了克罗恩病与Johne病发病机制的相似点,Johne病是由于患者感染了类结核分枝杆菌后,分枝杆菌长期作用导致的。1970年以后,Chiodini和他的同事从一部分克罗恩病患者分离培养了结核分枝杆菌。由于结核分枝杆菌对培育环境要求很高,因此其培养成功率很低。在过去数年里,研究者致力于借助精密的分子生物学技术把克罗恩病与结核分枝杆菌联系起来。一个特异的分枝杆菌DNA的插入序列——IS900,在M分枝杆菌的基因组里面被发现了,现在已经被克隆,而且经过PCR技术已用于克罗恩病肠道标本的标记。3%~65%的克罗恩病组织中可以发现IS900。M结核分枝杆菌是克罗恩病发病中的重要因素还是一个不相关的微生态菌群仍然不能确定,因此,用抗结核分枝杆菌去治疗克罗恩病患者可能不是一个值得的治疗方法。

3. 病毒 流行病学的证据表明肛周病毒感染是将来IBD发病的一个危险因素。然而,在20世纪70年代,克罗恩病患者的可遗传物质被认为可能是一种RNA病毒。在溃疡性结肠炎患者身上已经明确了增高的血清抗体滴度与巨细胞病毒有关,但这只是作为黏膜炎症反应的一种继发现象。

Wakefield等认为克罗恩病可能与潜在的麻疹病毒感染有关。我们设想由于长期的肠系膜血管炎导致胃肠道黏膜多灶性的缺血梗死,从而导致克罗恩病。这些损伤组织在电子显微镜下与副黏病毒损伤类似,免疫组织化学染色以及体内麻疹病毒的杂交结果也同样支持以上观点。流行病学数据也支持克罗恩病与麻疹病毒感染有关系。Wakefield和其同事的假设无疑是令人鼓舞的,可是更多的工作需要我们去完成从而更准确地支持或者否决这样的假设。

4. 酵母菌 虽然传统的真菌感染没有被认为是病因机制的一种,但有学者的研究表明酵母菌可能在克罗恩病的发病机制中有重要作用。克罗恩病患者对酵母菌的反应表现为核周淋巴细胞的增多,酵母细胞壁可能选择性地激活局部的或者系统的免疫反应。然而这种观点尚未得到公认。

5. 细菌产物 目前普遍认为细菌菌落及其产物可能在IBD的发病机制中有重要作用,这个理论最近被一些IBD的动物实验模型的结果验证。炎症动物被养育在无菌以及没有任何抗原的环境中,结果产生很少甚至没有产生免疫反应。细菌细胞的各种产物可以使完好无缺的微生物体产生组织以及免疫炎症,这些产物包括PG-PS、LPS、FMLP等。这些细菌产物可以激活巨噬细胞,释放细胞因子,导致细胞黏附分

子的过度表达,调节迟发型 T 细胞和 B 细胞的反应,触发激肽释放以及补充性的瀑布反应。这些联合活动或许可以解释 IBD 的病理生理过程。

6. 黏液 肠道上皮细胞的黏液层是宿主抗细菌免疫反应的第一个保护线,作为一个重要的作用位置,我们设想黏液合成障碍可能会导致 IBD 发病,这个想法在溃疡性结肠炎患者中已经被详细地研究。早期的研究表明特异的黏液在 IBD 患者中可能被耗竭,后续的研究未能区分在溃疡性结肠炎、克罗恩病以及正常对照组人群中的黏膜成分的不同点。IBD 患者的黏液成分可能没有缺陷,但是血凝素黏合剂的改变在溃疡性结肠炎以及克罗恩病患者中被发现,提示可能是细菌的黏附能力以及上皮细胞的其他物质改变导致 IBD。这可能导致黏液防线的崩溃从而导致 IBD,或者也许是一个非特异的继发现象。

溃疡性结肠炎以及克罗恩病不是传统的感染性疾病。对于长期接触 IBD 患者,长期暴露于致病菌的医护人员,并没有发现其溃疡性结肠炎或者克罗恩病的患病率增加,而且至今并没有一个明确的致病菌可以直接导致 IBD。

三、免疫因素

肠道免疫是 IBD 病因以及发病机制中最值得考虑的因素。Andresen 和 Rowe 在 1920 年提出了溃疡性结肠炎是对某些致病源(树、草、花、粉尘和食物等)过敏性反应的假设。Walzer 和 Gray 等后来证实了存在敏感性的回结肠以及直肠黏膜对特异蛋白产生过敏性反应。然而,根据皮肤测试的阳性结果来去除食物中的某些致敏成分后病情并没有缓解,而且也没有证据进一步证明 IBD 是由于食物过敏引起的。

在 20 世纪 40 年代后期以及 50 年代前期,免疫机制被认为可能在很多没有明确病因的疾病中起重要作用。1947 年至 1952 年间,一系列的临床病例分析提示免疫因素可能参与到溃疡性结肠炎的发病过程。这些临床病例包括在食物中毒以及溶组织阿米巴肠道感染后突发严重的溃疡性结肠炎的年轻患者、溃疡性结肠炎与其他免疫疾病(如自身免疫性溶血性贫血、系统性红斑狼疮)相关联的病例、IBD 的家庭聚集现象以及 ATCH 和肾上腺皮质激素治疗有效的病例。

最初对 IBD 是一种“免疫介导”疾病的认识仅仅提供了一个概念性的说法,但实际上如何通过免疫介导致病发生发展的具体机制还不清楚。1956 年, Kirsner 和 Elchlepp 利用 1920 年 Auer 使用兔子耳朵暴露于稀释的二甲苯后产生的对异种蛋白的原位自身过敏的原则,通过灌肠把作为抗原的鸡蛋蛋白放在兔子的远端肠道从而得到免疫复合物,后来在那个区域发现了溃疡性结肠炎表现,从而说明了免疫因素在 IBD 中确实起作用。Auer-Kirsner 模型成为了目前最常用的溃疡性结肠炎模型。

进一步的研究来自 1960 年 Heremans 以及 1965 年 Tomasi 明确了免疫球蛋白的分泌型 IgA 分类; Bienenstock 以及他的同事阐述了肠道免疫反应的组成以及它们和神经内分泌网络的交互作用。在 20 世纪六七十年代,免疫因素成为了 IBD 病因研究中的热点。早期的焦点是自身免疫,关注于对肠道自身的抗原、抗体以及免疫异常证据的寻找。由于当时研究方法的粗略,导致对抗原的特点阐述不清,循环抗体的关系没有完全建立,实验性的自身免疫的结肠炎模型并没有建立。

随后的胃肠道免疫研究发现,IBD 患者的免疫系统是正常的,其对普通的病原体能正常产生抗体。虽然溃疡性结肠炎患者的血清含有 IgM 抗体,但这是针对结肠黏膜上皮内的表面抗原产生的,这些抗体的滴度不随年龄、性别、IBD 的家族史、疾病的严重程度以及病情长短而异。Shorter 等在 1972 年时提出在婴儿时期通过高度渗透性的肠道来“填满”肠道黏膜免疫系统能力,从而使肠道尽早地适应慢性炎症性反应。

在约 40 年(1950—1990 年)的研究期间,对于导致 IBD 发生的免疫异常依然没有一个确定性的证据。同时也没有证据表明自身免疫参与 IBD 的发生发展。最新的研究关注于肠道黏膜免疫系统的反应,包括潘氏淋巴细胞、内皮细胞以及固有层 T/B 淋巴细胞的作用;溃疡性结肠炎中抗中性粒细胞胞浆抗体的免疫学以及基因学意义;氮氧化物导致的可能免疫反应;调节肠道介导的口服耐受的免疫机制等。正如 Weiner 认为的“肠道淋巴组织的免疫活化更倾向于抑制自身免疫反应,这可以由口服自身抗原证实。口服激发的抗体是抗原特异性的,但是其目标器官是非特异性的”。Weiner 同时指出辅助性 T 细胞在自身免疫性疾病有可能成为致病源。根据其分泌的细胞因子的不同将这些细胞分为 Th1 以及 Th2 两类。前者主要参与细胞介导的免疫反应的激活和维持,而 Th2 主要是抑制 Th1 免疫细胞。因此,放大的肠道免疫

反应可以认为是由于 Th1 细胞的过度活化以及 Th2 细胞的活性下降所导致 IBD 的。

目前阐述的大部分免疫机制,包括各种抗体随着溃疡性结肠炎或者克罗恩病的病情缓解而出现或者消失,都显示了继发的肠道黏膜慢性炎症性活动。与 IBD 患者的同胞兄弟姐妹相比,正常对照组的同胞兄弟姐妹中抗中性粒细胞胞浆抗体(p-ANCA)不常见。虽然在溃疡性结肠炎中 p-ANCA 临床上常见,但其不是溃疡性结肠炎基因易感性的亚临床标志物。目前最重要的免疫方面的发现是 IBD 患者中肠道黏膜的炎症性反应确实增强,但仍需要进一步研究。

未来的免疫研究主要包括以下方面:肠道正常的免疫生理,特别是上皮细胞功能的免疫调节;肠道相关的黏膜免疫系统,口服耐受以及黏膜细胞保护途径的机制;肠道内皮淋巴细胞的抑制反应,对肠源性致病菌以及菌群产物的肠道免疫反应;肠道 T/B 细胞的作用,免疫细胞的组成以及免疫反应中其他的细胞成分;肠道黏膜免疫系统与肠道以及中枢神经系统的交互作用,对菌群复合体以及饮食抗原的肠道免疫防护;肠道酶以及其他肠道活性分子的研究等。

四、炎性介质及细胞因子

对炎症以及炎症在免疫反应中的作用的研究最早追溯至 Metchnikoff 在 1882 年对细胞免疫的观察、Ehrlich 的体液免疫研究以及 Menkin 在 1930 年至 1940 年间对炎症的生化研究。

IBD 免疫系统中的细胞及分子特性、活化以及维持的因素仍未明确。异型核白细胞、淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞以及潘氏细胞在肠道感染和多种试验性的肠道损伤中被发现有所增高,因此并不能认为它们是 IBD 特异性的细胞。

20 世纪五六十年代,溃疡性结肠炎的组织炎症反应被认为是由细菌以及酶的作用引起的。McCord 和 Fridovich 在 1969 年最先发现了过氧化物酶,并且证明了在哺乳动物中过氧化产物的增加。Babior 等在 1973 年发现了活化的异型核细胞产生了大量的过氧化产物,很多研究者认为炎性组织损伤与过氧化物和其他促炎性分子的活性相关。Granger 以及他的同事在 1981 年发现这些过氧化产物在小肠缺血性损伤中起重要作用。1988 年,Grisham 以及 Granger 明确了 5-氨基水杨酸对游离氧化化合物的抑制作用,并可用于实验性肠炎治疗。

对细胞因子作用以及免疫系统如何发挥调节作用的研究追溯于 1972 年由巨噬细胞诱导 T 细胞产生白介素 -1; 1976 年由 Chen 和 Sabato 发现了白介素 -2; 1984 年 Sharon 和 Stenson 证明了在溃疡性结肠炎患者的结肠黏膜中促炎性细胞因子 LTB₄ 成 50 倍增高等。现在越来越多的细胞因子以及其他免疫分子被一一发现,但没有一个是在 IBD 中特异性存在的。目前研究普遍认为细胞因子在肠道免疫反应中 3 种作用途径主要是:调节上皮细胞黏附分子的表达,释放促炎症介质以及免疫调节因子的作用。

Fiocchi、Podolsky 以及 Sartor 正致力于肠道炎症的复杂细胞及其分子研究。关于将来的研究方向,Fiocchi 和 Podolsky 陈述:“很多证据表明细胞因子以及生长因子在 IBD 患者的肠道黏膜免疫反应和免疫调节中起重要作用,这提示我们有必要弄明白这些细胞因子的作用途径以及机制,从而为治疗提供新的方法和思路。”

毫无疑问,多种细胞因子参与免疫反应和炎症过程,这是当前关于发病机制的研究热点之一。一部分研究者致力于细胞因子基因的突变或者基因多态性方面的研究,从而明确细胞因子在调节肠道免疫的作用以及抗细胞因子治疗的临床效益。IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra)是 IL-1 的天然存在的拮抗剂。IL-1ra 无效产物的释放可以增加 IBD 中 IL-1 的大量产生,从而导致肠道免疫反应的错误激活。肿瘤坏死因子(TNF- α)也备受关注,Plevy 等证明了特异性 TNF 的微卫星标本与克罗恩病有很强的关联性,同时也和 HLA-DR1/DQ5 有关。在某些克罗恩病患者的 HLA 聚集场所中可以高频率地找到 TNF 的微卫星标本。

五、基因因素

(一) 家族性

一个“家族性 IBD”的病例(兄妹、父亲、第三代亲属的兄弟姐妹都是 IBD 患者)最早在 1909 年伦敦会议被提出,大家认为这是一个巧合。同样的巧合还有:Moltke 在 1936 年描述了有溃疡性结肠炎的 5 个

家庭: Schlesinger 和 Platt 在 1958 年在 60 例溃疡性结肠炎的儿童中收集了其溃疡性结肠炎家族史的资料。这些家庭里面大约有 1/4 是犹太人, 他们的患病率比普通种族者高 4 倍。“巧合”这种说法一直被认同直到 20 世纪 60 年代 Sherlock、Almy 和 Kirsner 等以及 R. McConnell 的学说发表为止才被推翻。

“家族性 IBD”的分布中第一级亲属(父母、孩子以及兄弟姐妹)比第二级、第三级亲属(姑姑、叔叔、外甥)更常见, 这和多基因遗传规律相符合。1963 年, 芝加哥大学中对于溃疡性结肠炎的研究中发现, 89 个家族成员中有 50 个是亲兄妹以及表兄妹, 与先证者的家庭组成类似。对于区域性肠炎而言, 22 个家族成员中有 15 个同时患病, 他们包括亲兄弟、亲姐妹以及第一个表兄弟姐妹。同时他们指出: ①有溃疡性结肠炎的母亲、亲兄弟以及亲姐妹; ②有溃疡性结肠炎的两个亲姐妹以及祖父母; ③有溃疡性结肠炎的 3 个亲姐妹; ④有溃疡性结肠炎的 3 个亲姐妹以及 1 个兄弟。这 4 种情况的 IBD 发病率比正常人高 3 倍或以上。

Morris 家庭(1965 年)的 8 个成员, 分别代表 3 代家族成员, 都表现有溃疡性结肠炎, 包括 4 个男性以及 4 个女性, 这样的分布规律符合常染色体显性遗传规律。Thayer(1972 年)家庭里面有个男孩从 8 岁开始发现有溃疡性结肠炎, 21 岁的时候发展为降结肠癌, 同一时间母亲的姐妹患上了溃疡性结肠炎。1 年后这个男孩去世, 比他小 2 岁的弟弟也患上了溃疡性结肠炎病需要进行回结肠切除手术。这个男孩的父亲同样发现患上溃疡性结肠炎, 并在接受内科治疗 5 年后进行了外科结肠切除手术。Kuspira 家庭(1972)有延续 3 代的 6 位成员患上了克罗恩病。

正因为“家族性 IBD”的病例报道越来越多, 促使我们考虑基因因素是否参与 IBD 的发病。

(二) 同胞以及基因联系

早期研究中发现, 同卵双生的克罗恩病患者对共患溃疡性结肠炎有较强的一致性。如 1986 年 Purrmann 等报道了一个家庭内父母均未发生克罗恩病, 但其同卵双生的孩子在 11 个月龄时均出现了克罗恩病。溃疡性结肠炎与胆管炎、Turner 综合征和强直性脊柱炎的联系, 克罗恩病与牛皮癣、Hermansky-Pudlak 综合征的联系等均作为基因作为 IBD 病因的假说提供了依据。而家族性 IBD 的“两个控制学说”, 在显著发病的情况下, 对基因与 IBD 发病相关联的说法更是提供了额外的支持。

IBD 患者的家族聚集现象很常见, 据报道 10%~20% 的 IBD 患者有 IBD 的家族史, 而且兄弟姐妹间的 IBD 发病率高出普通人 10%。总之, 在有溃疡性结肠炎家族史的人群中, 溃疡性结肠炎的发病率增高, 同样, 在有克罗恩病家族史的人群中, 克罗恩病的发病率也增高。这两个疾病发生在同一个家庭里的几率比单独发生的几率要高, 这提示溃疡性结肠炎与克罗恩病在发病机制上可能有交联。研究表明, 有家族史的患者发病时间似乎比较早, 而且有克罗恩病(CD)家族史的人群患 CD 的几率比溃疡性结肠炎(UC)家族史的人群患 UC 的几率要高, 这提示克罗恩病与溃疡性结肠炎相比有更强的基因易感性。

最近, 一些学者致力于研究 IBD 家族史与发病年龄、病变部位、病变类型(例如炎症、穿孔、梗阻)的关系以及疾病的发展过程。发现 86% 的家族患者其病变部位一致, 82% 的家族患者其病变类型一致。首诊患者的年轻化通常和 IBD 的家族史有关, 并且提示在某些发病机制的领域上具有复杂性。有趣的是, 在连续一代代家族患病成员中, 其发病年龄越来越年轻化。

单卵双生 IBD 患者的一致性比双卵双生的高, 这是因为单卵双生拥有 100% 相同的基因, 可是双卵双生却只拥有一半的相同基因。在单卵双生中表现出来的患病高度一致性论证了基因在 IBD 发病机制中具有重要作用这一结论。然而, 单卵双生的基因并不是真正 100% 相同的, 非基因因素可能会使 IBD 基因型的外显率下降。

(三) 种族特点

IBD 的发病率在白种人最高, 黑人稍低, 亚洲人群最低。对于高加索人来说, 犹太人的后代中越来越多人被发现有 IBD, 是非犹太人发病率的 3~4 倍。重要的是, 这个数据是经过多个不同国家以及不同时间段的观察研究得来的, 这表明 IBD 是一个真正的基因现象而不只是环境的因素导致的。虽然不同亚群的犹太人群 IBD 发病率不一致, 然而从以色列的研究报道中表明在英国出生的德系犹太人中, IBD 的发病率比北非以及亚洲出生的西班牙系犹太人要高。

(四) IBD 相关的基因综合

目前, 很多研究的焦点在于溃疡性结肠炎以及克罗恩病的强烈基因背景这方面, 并且明确了一系列

与 IBD 相关的基因综合征,其中最常见 3 个基因综合征是 Turner 综合征, Hermansky-Pudlak 综合征以及糖原缺乏症 Ib 型。除此之外,IBD 与各种遗传性的免疫缺陷病有关。虽然这些疾病与克罗恩病以及溃疡性结肠炎的临床表现不一致,但是 IBD 和罕见的免疫缺陷病以及先天性综合征的联系提示了共同免疫途径的基因学分析有可能帮助我们进一步理解 IBD 的免疫发病机制。

1. 易感标志物 IBD 基因的复杂性在于其不完全外显率以及基因的多源性,这使我们对候选基因的识别有一定难度。只要获得亚临床指标,就可以鉴别拥有易感基因但未感染的个体,并且同源基因的分层有助于寻找 IBD 的易感基因。在这方面的研究中,最令人瞩目的是抗中性粒细胞胞浆抗体(p-ANCA)。在各种肠炎中,p-ANCA 基因在克罗恩病中具有最高的特异性以及敏感性。p-ANCA 在溃疡性结肠炎中是一个多基因的易感标志物。来自 Los Angeles、California、Calgary、Alberta 的多中心研究表明,p-ANCA 在溃疡性结肠炎患者的家庭成员中的表达率高于正常人。更具体的是,p-ANCA 阳性的溃疡性结肠炎患者的健康家族成员中,p-ANCA 阳性率是 24%,但患者本身的 p-ANCA 的阴性率只有 7%。虽然在某些克罗恩病患者上发现 p-ANCA 的阳性,可是在克罗恩病中 p-ANCA 的存在很常见。所以,p-ANCA 作为一个潜在的 IBD 的易感标志物的作用仍需要进一步验证。

肠道通透性增高是另外一个 IBD 易感性的亚临床指标。CD 患者较 UC 和正常人群的肠通透性高。根据现有数据,肠道通透性的增加的确发生在某些 CD 患者的健康家属上,提示肠通透性的增加可能是 IBD 易感性的亚临床的指标,可以用于分析克罗恩病患病风险。

2. 候选基因 人类白细胞抗原(HLA)相关基因 虽然免疫系统在 IBD 的发病机制中具有中心作用,但最受瞩目的却是免疫系统的调节基因。很多研究验证了 IBD 和 HLA I、HLA II 等位基因的关系。这些研究的结果具有不确定性。多个 HLA I 相关的研究统计了在日本人群中溃疡性结肠炎与 HLA-DR2 的关系。相比较而言,在非日本人的溃疡性结肠炎的患者中,HLA II 的相关性备受争议。主导日本人群溃疡性结肠患者与 HLA-DR2 关系的 HLA-DRB1*1502 等位基因在美国的白种人中很罕见。一个最新的研究表明,这个等位基因只在美国很少部分溃疡性结肠炎患者中找到,而且在正常对照组没有人有这种基因。虽然以上数据备受争议,但是 HLA-DR2 与至少一部分的溃疡性结肠患者的真正关系确实是存在的。

克罗恩病与 HLA 相关性的数据比较少,一些研究显示了在克罗恩病中 HLA-B44 基因的表达显著提高。从 HLA-DR7、HLA-DR4 以及 HLA-DR1 和 HLA-DQB1*1502 的结合体中可以找到 HLA II 相关性。

除了易感基因以外,参与免疫反应的基因可能与 IBD 有关,包括第 6 染色体的 HLA 基因、与免疫球蛋白重链产生相关的第 14 染色体、与轻链相关的第 2 染色体、第 6、19 染色体以及第 14、7 染色体上的 T 细胞抗原受体基因等,这些基因在 IBD 发病中的重要作用还需要进一步研究。

然而,传统的孟德尔遗传定律没有在患病家族中体现,基因的异常可能包括数个基因交互作用,在多基因以及多因素的遗传类型、环境影响以及个体的易感性等多方面作用下,最终才导致了 IBD 的发病。

六、结论

总之,溃疡性结肠炎以及克罗恩病是有着多种临床特征的多因性疾病。多种病因因素联合参与,包括基因易感性、宿主肠道防护的改变、肠道黏膜免疫系统的异常,引起肠道免疫系统的反应。关于 IBD 的病因仍有很多未明确的领域,需要我们进一步研究。

近年来,我国 IBD 发病率不断升高,可能是环境、遗传、感染、免疫、精神因素等多因素相互作用所致。随着我国经济发展,人民生活压力增加,生活节奏加快,饮食构成趋于西方化,脂肪成分摄入增加,肠道微生物菌群紊乱、结合基因易感及免疫紊乱等,促使我国 IBD 发病率持续增长。

得益于现代科学的研究方法,过去 10 年中关于 IBD 发病机制的研究所取得的成就比既往几十年的还要多。可是我们仍然不明确 IBD 的确切发病因素以及炎症持续的机制,但我们已经了解并掌握了一部分的证据和研究结果。首先,易感性、起始性以及调节性的免疫基因分布已初步明确。往后的研究将继续关注各种相关的不同基因以及基因与环境的相互作用对疾病发生发展的决定作用。其次,周围环境,尤其是肠道菌落的作用,比以往所认识的更为重要。IBD 实验性无菌动物模型,涉及全部或者部分菌落的试验,以及抗生素在缓解病情的作用,这些研究都关注于作为调节剂的正常微生物体的作用。这个观

点将来有可能因为发现特定的直接导致 UC 或者 CD 的菌落而改变。再次, 黏膜免疫系统是肠道免疫损伤的中心免疫系统。它的机制紊乱或者长期活动导致慢性的组织损伤反应是复杂的, 但最主要的控制手段肯定是有限的。它们一旦被认识, 这些免疫因素都将成为病理生理控制的手段。最后, 几个可重复的通过控制环境因素或者由已知的效应细胞诱导的动物模型的建立使我们可以更深入地研究 IBD 的发病机制。很多新发现将会在不久的将来通过研究这些动物模型而获得。一旦关于这些方面的知识被整合, 我们将会对 IBD 的发病机制有更进一步的理解。

(吴开春 郅 敏)

参 考 文 献

- [1] Fries W, Comunale S. Ulcerative colitis: pathogenesis. *Current drug targets*, 2011, 12 (10): 1373-1382.
- [2] Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Frontiers in immunology*, 2015, 6: 551.
- [3] Bosca-Watts MM, Tosca J, Anton R, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: Bug or no bug. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 2015, 6 (1): 1-12.
- [4] Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2015, 21 (43): 12296-12310.
- [5] Yang H, McElree C, Roth MP, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*, 1993, 34 (4): 517-524.
- [6] El-Tawil AM. Jews and inflammatory bowel disease. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*, 2009, 18 (2): 137-138.
- [7] Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, Kori M, et al. Inflammatory bowel disease: an emergent disease among Ethiopian Jews migrating to Israel. *Inflammatory bowel diseases*, 2015, 21 (3): 631-635.
- [8] Triantafyllidis JK, Nadia el F, Fostira F, et al. Turner's syndrome, autoimmune thyroiditis, and Crohn's disease in the same patient: a combination emphasizing the role of X-chromosome in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory bowel diseases*, 2010, 16 (7): 1088-1089.
- [9] Salvaggio HL, Graeber KE, Clarke LE, et al. Mucocutaneous granulomatous disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome. *JAMA dermatology*, 2014, 150 (10): 1083-1087.
- [10] Gupta A, Derbes C, Sellin J. Clinical indications of the use of antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in the evaluation of inflammatory bowel disease at an Academic Medical Center. *Inflammatory bowel diseases*, 2005, 11 (10): 898-902.
- [11] Israeli E, Grotto I, Gilburd B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*, 2005, 54 (9): 1232-1236.
- [12] Sagynbaeva VÉ, Lazebnik LB, Kniazev OV, et al. Antibodies to infliximab and antigens HLA I-II class as the witnesses of immune response to the biological treatment of inflammatory bowel disease *Eksp Klin Gastroenterol*, 2011, (12): 7-14.
- [13] Adhiah AH, Jasim HA, Fadhil AM. HLA antigens and inflammatory bowel disease in a sample of Iraqi patients. *East Mediterr Health J*, 2008, 14 (5): 1155-1163.
- [14] Maeda S, Ohno K, Nakamura K, et al. Mucosal imbalance of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist in canine inflammatory bowel disease. *Veterinary journal*, 2012, 194 (1): 66-70.
- [15] Pilarczyk-Zurek M, Chmielarczyk A, Gosiewski T, et al. Possible role of Escherichia coli in propagation and perpetuation of chronic inflammation in ulcerative colitis. *BMC gastroenterology*, 2013, 13: 61.
- [16] Jurickova I, Collins MH, Chalk C, et al. Paediatric Crohn disease patients with stricturing behaviour exhibit ileal granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) autoantibody production and reduced neutrophil bacterial killing and GM-CSF bioactivity. *Clin Exp Immunol*, 2013, 172 (3): 455-65.
- [17] Romero C, Hamdi A, Valentine JF, et al. Evaluation of surgical tissue from patients with Crohn's disease for the presence

- of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* DNA by in situ hybridization and nested polymerase chain reaction. *Inflammatory bowel diseases*, 2005, 11 (2): 116-125.
- [18] Roberts SE, Wotton CJ, Williams JG, et al. Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2011, 17 (6): 743-749.
- [19] Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000prime reports*, 2015, 7: 44.
- [20] Hrnčirova L, Krejsek J, Splichal I, et al. Crohn's disease: a role of gut microbiota and Nod2 gene polymorphisms in disease pathogenesis. *Acta medica*, 2014, 57 (3): 89-96.
- [21] Hoffmann TW, Pham HP, Bridonneau C, et al. Microorganisms linked to inflammatory bowel disease-associated dysbiosis differentially impact host physiology in gnotobiotic mice. *The ISME journal*, 2015.
- [22] Boeckxstaens G. Mast cells and inflammatory bowel disease. *Current opinion in pharmacology*. 2015, 25: 45-49.
- [23] Wu W, Song Y, He C, et al. Divalent metal-ion transporter 1 is decreased in intestinal epithelial cells and contributes to the anemia in inflammatory bowel disease. *Scientific reports*. 2015, 5: 16344.
- [24] Schwartz E. Perioperative Parenteral Nutrition in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 2015.
- [25] Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2014, 20 (8): 1353-1360.
- [26] Stein A, Hinz M, Uncini T. Amino acid-responsive Crohn's disease: a case study. *Clinical and experimental gastroenterology*, 2010, 3: 171-177.
- [27] SScheppach W, Sommer H, Kirchner T, et al. Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1992, 103 (1): 51-56.
- [28] Jagtap AG, Shirke SS, Phadke AS. Effect of polyherbal formulation on experimental models of inflammatory bowel diseases. *J Ethnopharmacol*, 2004, 90 (2-3): 195-204.
- [29] Reber SO. Stress and animal models of inflammatory bowel disease--an update on the role of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendo-crinology*, 2012, 37 (1): 1-19.
- [30] del Carmen S, Martin Rosique R, Saraiva T, et al. Protective effects of lactococci strains delivering either IL-10 protein or cDNA in a TNBS-induced chronic colitis model. *Journal of clinical gastroenterology*, 2014, 48 Suppl 1: S12-17.
- [31] Khanna PV, Shih DQ, Haritunians T, et al. Use of animal models in elucidating disease pathogenesis in IBD. *Seminars in immunopathology*, 2014, 36 (5): 541-551.
- [32] Ciucci T, Ibanez L, Boucoiran A, et al. Bone marrow Th17 TNFalpha cells induce osteoclast differentiation, and link bone destruction to IBD. *Gut*, 2015, 64 (7): 1072-1081.
- [33] Padua D, Vu JP, Germano PM, et al. The Role of Neuropeptides in Mouse Models of Colitis. *Journal of molecular neuroscience: MN*, 2015.
- [34] Hartog A, Belle FN, Bastiaans J, et al. A potential role for regulatory T-cells in the amelioration of DSS induced colitis by dietary non-digestible polysaccharides. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2015, 26 (3): 227-233.
- [35] Grill JI, Neumann J, Hiltwein F, et al. Intestinal E-cadherin Deficiency Aggravates Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis. *Digestive diseases and sciences*, 2015, 60 (4): 895-902.
- [36] Yao JY, Lu Y, Zhi M, et al. Inhibition of the interleukin-23/interleukin-17 pathway by anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody attenuates 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced Crohn's disease in rats. *Molecular Medicine Reports*, 2014, 10 (4): 2105-2110.
- [37] Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol*, 2015, 6: 551.
- [38] 周军, 徐望耀, 兰平, 等. 单纯疱疹病毒胸苷激酶基因导入 T 细胞克隆治疗溃疡性结肠炎大鼠. *中华胃肠外科杂志*, 2008, 11 (1): 72-75.
- [39] 康亮, 王磊, 杨祖立, 等. 炎症性肠病患者混合样本策略的蛋白质组学研究. *中华消化外科杂志*, 2009, 8 (5): 353-356.

[40] 康亮,黄美近,杨祖立,等. 克罗恩病患者与健康人血清蛋白质组学比较初步研究. 中国病理生理杂志, 2008, 24(12): 2433-2438.

[41] 康亮,杨祖立,刘炜,等. 克罗恩病患者的血清蛋白质组学研究. 中华胃肠外科杂志, 2008, 11(3): 266-269.

第二节 流 行 病 学

炎症性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)与克罗恩病(CD),病因和发病机制至今尚不明确。IBD 病程迁延反复,又有癌变风险,是一种慢性难治疾病,严重影响患者的生活和工作质量,且耗费大量的卫生资源。流行病学研究对更好地认识疾病、探索 IBD 的潜在病因具有重要作用。

一、流行病学研究困难

- 1. 在中国是低发病率疾病 IBD 在欧美等西方国家较常见,故流行病学调查较为成熟。既往认为 IBD 在亚洲国家少见,近 10 年有逐渐增加的趋势,但仍远低于西方国家,因此进行以人群为基础的大规模多中心流行病学调查研究仍有一定难度。目前,国内研究多以医院为基础,故很难得到确切的发病率与患病率数据。
- 2. 诊断无金标准 IBD 起病隐匿,症状多样,且无特异性。其诊断是在排除感染性结肠炎、缺血性结肠炎、药物所致结肠炎、放射性结肠炎及结肠肿瘤等疾病后,综合临床、内镜及组织学等表现所作出的诊断,这是一种综合诊断,没有很明确的诊断指标,故临床上诊断该疾病有一定难度。特别是在亚洲国家,感染性结肠炎、肠结核及肠道寄生虫感染等发病率较高,易与 IBD 混淆,增加了诊断难度。IBD 与其他疾病之间、CD 与 UC 之间鉴别诊断困难都影响诊断的准确性,尤其是 CD 的诊断可能需要数月甚至数年,因此可能会低估发病率和患病率。
- 3. 诊断手段普及程度不同 各个地区各种诊断手段普及程度不同,并非所有医院都能进行结肠镜、胶囊内镜或小肠镜等检查,各地区医生对该病的认识和重视程度也随之有所不同。因此部分地区可能存在误诊、漏诊的情况。
- 4. 诊断标准不一致性 各个地区进行流行病学研究时所采用的诊断标准可能并不一致,也为流行病学研究带来困难,故应强调诊断标准的一致性。

二、发病率与患病率

- 1. 欧洲与北美地区 IBD 在不同国家、地区、不同种族人群中的发病率不同,有显著的地域及种族差异(图 1-2-1)。IBD 在欧美等西方国家更常见,在亚洲及非洲国家较少见。欧美国家 UC 的发病率

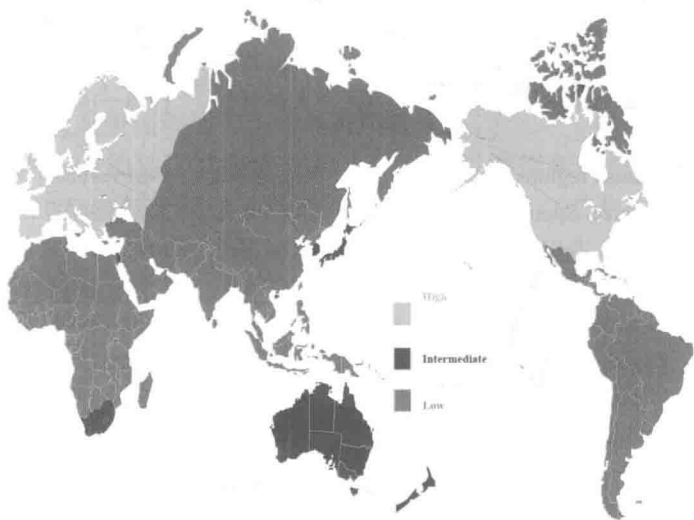


图 1-2-1 IBD 世界分布图

为(1.5~20.3)/10万人,患病率为(21.4~249.0)/10万人(表1-2-1、表1-2-2)。CD的发病率为(0.7~20.2)/10万人,患病率为(8.3~319.0)/10万人(表1-2-1、表1-2-2)。大部分地区UC与CD发病率之比约为2:1,但部分地区如加拿大曼尼托巴及亚伯达等地区UC与CD发病率相近,甚至CD发病率较UC

表1-2-1 欧美国家UC和CD发病率

作者	地区	研究方法	调查时间	UC发病率*	CD发病率*
北美					
Pinchbeck, et al.	Northern Alberta	人群调查	1981	6.0	10.0
Hiatt, et al.	Northern California	医院为基础	1980—1981	10.9	7.0
Herrinton, et al.	Northern California	医院为基础	1996—2002	12.0	6.3
Stowe, et al.	Monroe County, NY	医院为基础	1980—1989	2.3	3.9
Kurata, et al.	Southern California	医院为基础	1987—1988	NA	3.6
		医院为基础	1988	NA	5.4
Loftus, et al.	Olmsted County, MN	人群调查	1984—1993	8.3	6.9
Loftus, et al.	Olmsted County, MN	人群调查	1990—2000	8.8	7.9
Bernstein, et al.	Manitoba	人群调查	1989—1994	14.3	14.6
Blanchard, et al.	Manitoba	人群调查	1987—1996	15.6	15.6
Bernstein CN	five provinces in Canada	人群调查	1998—2000	9.9~19.5	8.8~20.2
欧洲					
Shivananda, et al.	20个欧洲城市	人群调查	1991—1993	10.4	5.6
Shivananda, et al.	8个北欧城市	人群调查	1991—1993	11.8	7.0
Shivananda, et al.	12个南欧城市	人群调查	1991—1993	8.7	3.9
北欧					
Bjornsson, et al.	Iceland	人群调查	1990—1994	16.5	5.5
Munkholm, et al.	Copenhagen County	人群调查	1980—1987	NA	4.1
Langholz, et al.	Copenhagen County	人群调查	1980—1987	9.2	NA
Vindl, et al.	Copenhagen County	人群调查	2003—2005	13.4	8.6
Moum, et al.	S.E. Norway	人群调查	1990—1993	13.6	5.8
Roin, et al.	Faroe Isles, Denmark	人群调查	1981—1999	20.3	3.6
Lapidus, et al.	Stockholm County	人群调查	1985—1989	NA	4.9
Lapidus, et al.	Stockholm County	人群调查	1990—2001	NA	8.3
西欧					
Rubin, et al.	North Tees, UK	人群调查	1985—1994	13.9	8.3
Yapp, et al.	Cardiff, Wales, UK	人群调查	1991—1995	NA	5.6
Kyle.	N.E. Scotland, UK	人群调查	1985—1987	NA	9.8
Ott C, et al.	Southern Germany	医院为基础	2004—2006	3.9	6.6
Russel, et al.	S. Limburg, The Netherlands	人群调查	1991—1994	10.0	6.9
Gower-Rousseau, et al.	N.W. France	人群调查	1988—1990	3.2	4.9
南欧及欧洲中部					
Maté-Jiminez, et al.	Spanish regions	医院为基础	1981—1988	3.2	1.6
ArinLetamendia A, et al.	Navarra, Spain	人群调查	2001—2003	9.57	5.85
López-Serrano P, et al.	Madrid, Spain	人群调查	2003—2005	8.0	7.47
AntónMartínezJ, et al.	Caceres, Spain	人群调查	2000—2009	11.47	5.17
Manousos, et al.	Heraklion, Crete	人群调查	1990—1994	9.4	3.3
Vucelic, et al.	Zagreb, Croatia	人群调查	1980—1989	1.5	0.7
Trallori, et al.	Florence, Italy	人群调查	1990—1992	9.6	3.4
Tragnone, et al.	8 Italian cities	人群调查	1989—1992	5.2	2.3
大洋洲					
Wilson J, et al.	Australia	人群调查	2007—2008	11.2	17.4

注:单位(/10万人·年)