

嗜酸性粒细胞性胃肠炎进展

赵敦勇 综述, 陈东风 审校(第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科, 重庆 400042)

【关键词】 嗜酸性粒细胞性胃肠炎; 嗜酸性粒细胞; 发病机制

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.061 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)12-1801-02

嗜酸性粒细胞性胃肠炎(EG)是一种临床少见的消化系统良性疾病,其特征为嗜酸性粒细胞(EOS)在胃肠道的浸润,偶可累及食管、肝脏和胆道。胃肠道各层均可受累,主要以侵犯其中一层为主^[1]。自 1937 年由 Kaijser 第 1 次报道该病以来,临床文献资料较少,且漏诊和误诊病例较多。而近年来随着国内外学者对该病的认识不断加深及诊疗手段的提高,其关注度及诊治率明显升高^[2]。现综述如下。

1 EG 的流行病学

EG 的发病率约为 1~20/100 000,虽然全世界范围内均有病例报道,但准确的发病率却很难评估,很多病例无完全确诊或已漏诊。任何年龄均可发病,高峰 30~50 岁,男性发病率略高于女性^[3]。近年来,随着对该病认识的增强,EG 的发病率呈上升趋势。

2 EG 的病因与发病机制

许多 EG 患者有季节性过敏、食物过敏、湿疹、哮喘、过敏体质和血清免疫球蛋白 E(IgE)水平升高的病史,提示过敏反应在发病过程中起着关键性的作用^[4]。外周血嗜酸性粒细胞的增加、消化道嗜酸性粒细胞的浸润、对糖皮质激素的反应都支持该疾病是由过敏反应介导。有关研究表明,EG 患者及其亲属多同时罹患其他过敏性疾病,提示 EG 与其他常见的过敏性疾病相似,可能是过敏体质的人群在过敏原的刺激下促发^[5]。由 IgE 介导的过敏反应可能是 EG 的发病机制之一,其机制为^[6-8]:(1)食物进入消化道后激发抗原抗体反应,在 EOS 表面 C3 受体的引导下,EOS 进入抗原-抗体复合物沉积部位。(2)通过 I 型变态反应,淋巴细胞衍生的嗜酸性趋化因子吸引 EOS,消化道中的肥大细胞通过 Fc 受体与食物抗原引起的 IgE 抗体结合,结合后的产物再遇相应抗原,可以使肥大细胞脱颗粒,而导致组胺、缓激肽等物质释放,引起血管通透性增加及平滑肌痉挛。但有部分患者否认了过敏性疾病史。相关研究提出由细胞介导的超敏反应机制,认为 Th2 介导的 IV 型变态反应在 EG 的发病过程中也起着关键性的作用,T 细胞活化并分泌 Th2 细胞因子(如 IL-5、IL-13),Th2 细胞分化增殖引起 Th2 细胞介导的炎症反应,这也许是大多数患者特异性过敏原 IgE 检测结果为阴性的原因^[8-9]。有学者分析了 14 例确诊为 EG 的小儿患者,发现只有 28.6% 的患者既往有过敏病史,仅有 3 例患者通过特异性过敏原 IgE 检测证实了食物过敏,显示过敏病史不能成为诊断 EG 的依据^[10]。总之,EG 的病因和发病机制目前尚不清楚,还需进一步研究。

3 EG 的病理生理学

EG 可涉及从食道至直肠的全消化道,胃和小肠是最常见的受累部位,EOS 浸润和脱颗粒引起胃肠道壁的损伤^[11]。病变肠壁通过免疫组织化学分析发现,IL-3、IL-5、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子能够聚集和活化 EOS。嗜酸性粒细胞趋化因子(ECF)可以调控 EOS 迁移到胃和小肠的黏膜固有层,食物

与肠道黏膜的交叉过敏源引起肥大细胞脱颗粒和 EOS 聚集,从而造成一系列的过敏反应导致消化道损伤。因此,ECF 途径通过募集和激活 EOS 在 EG 的病理生理学中起重要作用^[12]。通过在人体上皮细胞中注入嗜酸性粒细胞趋化因子,引起速发性风团反应的同时也导致了 EOS、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞的浸润^[13]。有文献报道,EOS 的活化和脱颗粒还可见于对组胺、IgE 和可能的细胞因子所作出的迟发反应中,而不是直接作用于过敏原^[14]。

4 EG 的临床表现

EG 临床表现复杂多样,以侵袭胃和小肠引起的相关症状最为多见,同时还取决于病变浸润胃肠道的部位及深度^[15]。EG 最主要的临床表现为腹痛,可同时伴有腹胀、腹泻、恶心、呕吐、消化道出血、肠梗阻、发热、腹膜炎等症状,腹痛的部位、性质及发病的规律性、特异性不强。儿童和青少年也可出现发育迟缓、生长缓慢、青春期延迟或闭经。也有病例报道以腹水、双下肢水肿为首发症状或合并胆囊炎、胰腺炎,容易漏诊,需要引起重视。

根据 Klein 等^[16]分型,将 EG 分为 3 型:浆膜型、肌型、黏膜型,各型可以混合出现或者单独存在。黏膜型最常见,浆膜病变型最少见,低于 10%。浆膜病变型:浆膜增厚并可累及肠系膜淋巴结,引起腹膜炎、腹水,腹水中嗜酸性粒细胞可高达 95%。肌层病变型:较少见,常累及胃窦致幽门梗阻,偶可致胆道、胰管梗阻。黏膜病变型:以腹痛、恶心、呕吐、腹泻、体质量减轻为特点,可伴有贫血及蛋白丢失性肠病、湿疹、鼻炎等。主要病理变化为胃肠黏膜充血水肿、糜烂、嗜酸性粒细胞浸润。

5 EG 的实验室检查

腹水及骨髓中嗜酸性粒细胞增多是诊断 EG 的重要依据,由于外周血中 EOS 含量会随着病情变化而常出现波动,因此仅有约 70% 的 EG 患者 EOS 升高,其他无变化。故外周血 EOS 含量正常时也不能排除该病。该病的诊断具有重要临床价值的是骨髓、腹水中 EOS 增高^[17]。胃镜及结肠镜下胃肠道黏膜未见任何异常,或可见充血水肿、糜烂出血、溃疡、隆起、结节等病变。内镜下黏膜活检是诊断 EG 的关键,确诊标准为胃肠道黏膜组织有 EOS 浸润(>20 个/Hp),因此建议内镜下多点活检可有效提高检出率及诊断率,高度怀疑 EG 的患者首次活检阴性仍需再次行内镜活检。国外有研究报道内镜结合活检至少可诊断 80% 的患者^[18]。国内相关报道表明,胃镜及结肠镜活检阳性率分别为 88.2% 和 64.6%。由于内镜活检的局限性,对于肌层病变型及浆膜病变型很难诊断,因此内镜活检阴性的患者可行骨髓活检。

6 EG 的诊断与鉴别诊断

关于 EG 的诊断目前无统一标准,有学者提出 EG 的诊断标准为^[19]:(1)接触过敏原后出现消化道症状及体征。(2)EOS 在外周血中增多。(3)胃肠道黏膜或骨髓经病理活检证

实有 EOS 浸润或增多。(4)应除外胃肠道外 EOS 增多和寄生虫感染等疾病。EG 还需与消化道肿瘤、消化道溃疡、反流性食管炎等疾病进行鉴别诊断,当周围血 EOS 增多时需与其他疾病鉴别:(1)寄生虫病:可引起各种非特异性消化道症状,同时出现外周血 EOS 增多,尤其是伴有梗阻时,易与 EG 混淆,粪便中可找到虫体、虫卵等寄生虫证据。(2)特发性嗜酸性粒细胞增多症:是一组原因不明、EOS 持续高度增生,并伴有多种器官损害疾病,本病除累及胃肠道外还可侵袭其他器官,临床症状多样。(3)嗜酸性肉芽肿:是一种孤立性的组织细胞的非肿瘤性质的异常分化,是郎罕氏细胞增多症的一种表现,主要侵袭骨骼和肺部,病理活检可发现肉芽肿。

7 EG 的治疗

对于 EG 患者,包括饮食控制和糖皮质激素反复应用的长期治疗是必要的。治疗应以饮食控制为基础,禁食容易过敏的食物,效果不佳需给予药物治疗。糖皮质激素是唯一能改善 EG 的临床症状和组织改变的药物,同时也是治疗 EG 主要方法,因停药后容易复发,需要长期治疗,因此会有一定的不良反应。当激素治疗效果不佳时,可加用免疫抑制剂,如 IL-3、IL-5、单克隆抗体。色甘酸钠(肥大细胞膜的稳定剂),酮替芬(抗组胺剂)和孟鲁司特(白三烯受体拮抗剂)也能改善症状,降低 EOS,可作为激素治疗的替代药物。对内科保守治疗无效的伴有肠穿孔、肠梗阻、幽门梗阻的 EG 患者,可考虑手术治疗,术后继续服用一段时间的糖皮质激素。该病停止治疗后容易复发,但预后良好,且无恶变倾向。

8 小 结

EG 是一种罕见的消化系统良性疾病,发病机制未明,以局限性或弥漫性 EOS 浸润为主要特征,本病临床表现复杂多样,缺乏特异性,易造成误诊误治。对腹痛伴外周血 EOS 增多的患者,应高度怀疑嗜酸性粒细胞性胃肠炎的可能,对 EOS 正常的患者也要警惕 EG 的可能性,针对临床症状、消化内镜以及病理活检及时确诊,并根据病情选用不同的治疗方案。

参考文献

- [1] Ingle SB, Hinge-Ingle CR. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(31):5061-5066.
- [2] 李东颖,李建生,张金平. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎 14 例分析[J]. 临床消化病杂志, 2012, 24(2):76-80.
- [3] Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Vazquez-Elizondo G, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a review[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(11):2904-2911.
- [4] Mori A, Enweluzo C, Grier D, et al. Eosinophilic gastroenteritis: review of a rare and treatable disease of the gastrointestinal tract[J]. Case Rep Gastroenterol, 2013, 7(2):293-298.
- [5] Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48(1):

30-36.

- [6] Jin SZ, Han MZ, Zhao J. Clinical features of eosinophilic gastroenteritis[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2007, 16(2):201-203.
- [7] 杨落落,孙逊,时阳,等. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎 2 例分析并文献回顾[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(3):270-272.
- [8] Assaad A. Eosinophilic gastrointestinal disorders[J]. Allergy and Asthma Proceedings, 2009, 30(1):17-22.
- [9] Tien FM, Wu JF, Jeng YM, et al. Clinical features and treatment responses of children with eosinophilic gastroenteritis[J]. Blood, 2011, 52(5):272-278.
- [10] Watari J, Sakurai J, Morita T, et al. Therapeutic trends of diseases of the upper gastrointestinal tract in patients with negative H. pylori status[J]. Nihon Rinsho, 2009, 67(12):2378-2386.
- [11] 江勇,卢向东,张颖,等. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎的诊治分析 67 例[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(5):403-408.
- [12] Mori A, Enweluzo C, Grier D, et al. Eosinophilic gastroenteritis: review of a rare and treatable disease of the gastrointestinal tract[J]. Case Rep Gastroenterol, 2013, 7(2):293-298.
- [13] Menzies-Gow A, Ying S, Sabroe I, et al. Eotaxin (CCL11) and eotaxin-2 (CCL24) induce recruitment of eosinophils, basophils, neutrophils, and macrophages as well as features of early- and late-phase allergic reactions following cutaneous injection in human atopic and nonatopic volunteers[J]. J Immunol, 2002, 169(5):2712-2718.
- [14] Milic S, Poropat G, Malic D, et al. A case of postpartum eosinophilic gastroenteritis and review of the literature[J]. Cell, 2012, 30(2):232-235.
- [15] 周细平,李宏. 嗜酸性粒细胞性消化道炎[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(2):124-131.
- [16] Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis[J]. Medicine (Baltimore), 1970, 49(11):299-319.
- [17] 王翀,李国华,朱萱,等. 23 例嗜酸性粒细胞性胃肠炎误诊分析及其诊治[J]. 南昌大学学报, 2013, 53(7):30-33.
- [18] Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(3):333-339.
- [19] Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues[J]. Gut, 1990, 31(1):54-58.

(收稿日期:2014-12-20 修回日期:2015-02-16)