

炎性肠病的肠外表现研究进展*

邹鹏¹综述, 蓝程², 周旭春^{1△}审校 (1. 重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016; 2. 海南省人民医院消化内科, 海口 570311)

【关键词】 炎性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 肠外表现

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.072 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)16-2468-03

炎性肠病(IBD) 是以反复发作的慢性肠道炎性反应为特点的一组疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(UC) 和克罗恩病(CD), 多以腹痛、腹泻为主要症状, 炎性肠病常伴发一些肠外表现, 有些肠外表现可在肠道表现之前出现。有文献报道 IBD 患者的肠外表现发生率高达 21.9%~42.9%^[1]。近年研究发现, 肠外表现的发病机制可能与机体免疫反应、肠道炎性活动、肠道功能紊乱、药物副作用、遗传等因素有关。炎性肠病的肠外改变几乎可累及所有器官系统, 常见肠外表现包括口腔表现、眼部表现、皮肤表现、肝胆表现、骨关节表现、血液系统表现等, 现就炎性肠病的常见肠外表现作一综述。

1 口腔表现

口腔黏膜病变是 IBD 患者常见的肠外表现之一。少数 IBD 患者可以口腔黏膜病变作为首发症状, 包括阿弗他溃疡、增殖性脓性口腔炎、牙龈炎、唇炎等。其中口腔阿弗他溃疡最为常见, 且病变多伴随肠道炎性活动出现。有研究认为增殖性脓性口腔炎是 UC 疾病活动的标志之一, 其组织病理学检查表现为上皮过度增生和棘层增厚, 固有层和上皮层有中性粒细胞和嗜酸性细胞浸润, 结缔组织层淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性细胞浸润, 提示口腔黏膜病变与炎性反应程度密切相关^[2]。值得注意的是白塞氏病(BD) 也可表现为口腔和肠道溃疡, 临床表现及组织病理学发现均与 IBD 患者相似, 甚至有学者认为 IBD 患者合并存在 BD, 在临床中要注意二者的鉴别诊断^[3]。IBD 的口腔肉芽肿样改变与非 IBD 患者的口腔肉芽肿临床表现无明显差别, 但 IBD 患者伴有口腔肉芽肿者可伴有核苷酸结合寡聚化结构域(NOD2) 的改变^[4]。

2 眼部表现

眼部并发症见于 2%~5% 的 IBD 患者, 临床上常表现为巩膜炎和(或) 结膜红斑、畏光、眼部烧灼感等^[5]。主要以巩膜炎、葡萄膜炎、结膜炎最为常见, 角膜炎、视网膜血管炎、虹膜炎等较少见。葡萄膜炎可威胁到视力, 并有导致失明的危险。IBD 的眼部改变病因不甚清楚, 但常与关节及皮肤病变相伴出现, 可能原因为葡萄膜与关节滑膜的微血管系统在抗原呈递时, 存在某些相似之处; 或对结肠抗原发生免疫复合物型(III 型) 超敏反应, 故激素或免疫抑制剂对 IBD 的眼部病变通常有效^[6]。

3 皮肤表现

IBD 的皮肤改变以坏疽性脓皮病(12%), 结节性红斑(3%~10%) 最为常见, 也有合并银屑病、Sweet 综合征等的报道。坏疽性脓皮病多见于下肢, 易继发感染, 导致脓毒血症危及生命。结节性红斑表现为高出皮肤表面的卵圆形紫红色结节, 可有进行性疼痛, 多见于小腿内侧。IBD 患者可有生殖道改变, 它可在 IBD 肠道改变前、后出现或与肠道病变同时出

现, IBD 的外阴改变病理上可表现为肉芽肿性血管炎和淋巴管炎^[7]。IBD 患者少见的生殖道改变可表现为外阴红斑和外阴水肿, 进而形成溃疡, 其病理活检显示慢性淋巴细胞浸润性炎症和非干酪性肉芽肿^[8]。炎性肠病的皮肤表现可能与其导致的血管炎和微血管血栓形成相关, 有报道称合并皮肤坏疽的 UC 患者, 其皮肤病变部位活检显示广泛微血管血栓形成和血管炎, 这与 IBD 引起的血液高凝状态有着密不可分的联系^[9]。

4 肝胆表现

常见的肝胆表现有特异性原发性硬化性胆管炎(PSC)、脂肪肝、胆石症、以及 IgG4 相关胆管炎(IAC) 等。肝胆系统受损为 IBD 最常见的肠外表现之一, 而 PSC 是最常见并且严重的 IBD 肝胆表现, PSC 典型的特征是肝内外胆管的渐进性炎性反应、闭塞性纤维化, 导致终末期肝病和肝硬化门脉高压症。PSC 患者预后较差, 10 年生存率仅 65%, 肝移植是目前治疗 PSC 最有效也是终末阶段唯一的治疗方法。70%~80% 的 PSC 患者同时患有 IBD, 而仅有 1.4%~7.5% 的 IBD 患者发展为 PSC^[10]。PSC 的发生与 IBD 的发病有着极其密切的联系, 与遗传、免疫、环境、反复炎症发作有关。研究支持多个遗传基因位点、自身抗体参与导致疾病进展^[11-12]。IBD 中非酒精性脂肪肝的发生率约占 8.2%, 脂肪肝可能与肠道吸收障碍、蛋白丢失及 IBD 相关药物治疗所致肝损害有关^[13]。胆石症多见于 IBD 导致胆盐吸收障碍。

5 骨关节表现

IBD 的骨关节表现包括骨密度降低和骨软化, 其中骨密度降低是 IBD 较常见的并发症, 患病率约 20%~50%, 作为 IBD 肠外表现已得到公认^[14]。IBD 相关性关节炎分为外周型和中央型, 部分骨关节表现与 IBD 活动关系不密切, 但可反映其慢性病程。近期也有报道肥大性骨关节病作为炎性肠病的一种罕见并发症^[15]。IBD 的骨关节表现与长期营养摄入不足、体内微量元素缺乏、内分泌紊乱、免疫调节等关系密切。在与骨密度相关因素的研究统计结果显示钙、磷、铁、锌、维生素 B1 等营养物质与骨密度有相关性^[16]。同时有证据表明, 40% 以上 IBD 患者存在营养不良, 而营养不良为导致 IBD 患者骨密度降低的重要因素^[17]。为防止骨量减少, 均衡的营养摄入对 IBD 患者是有必要的。故治疗上可补充维生素 D 和钙、磷酸盐、激素替代疗法、甲状旁腺素对 IBD 的骨关节病变可能起到一定疗效^[18]。

6 血液系统

贫血、血栓性疾病是 IBD 患者血液系统的肠外表现。贫血以缺铁性贫血最为常见, 还包括巨幼细胞贫血和溶血性贫血, IBD 患者长期营养缺乏及肠道慢性失血可造成贫血, IBD

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160057)。

△ 通讯作者, E-mail: chqxchzh@163.com。

促炎因子能抑制红细胞生成素(EPO)的生成以及 EPO 对红系前体细胞的刺激作用,这也是 IBD 患者贫血发生的重要原因之一。血栓栓塞性疾病是 IBD 患者较为严重的肠外表现,常见于高龄及肠道病变严重者,可危及生命。血栓发生部位无特异性,动静脉均可累及,但静脉血栓更为多发,常见腹腔、下肢和颅内。近十年中,关于静脉血栓栓塞与 IBD 相关性有许多大型的病例对照研究和队列研究,对于其流行病学和 IBD 相关血栓栓塞临床特征有了更多的探索。Yuhara 等^[19]报道 IBD 患者发生深静脉血栓(DVT)或肺栓塞(PE)的风险为常人的 2.20 倍(95%CI:1.83~2.65),多样本研究证实 IBD 患者结直肠切除术后出现门静脉血栓的概率达 39%~45%,主要由术后造成的肠道解剖及血流动力学改变引起^[20]。部分 IBD 患者需要在外周置入中心静脉导管长期静脉治疗,故导管相关性深静脉血栓形成发生率比一般人群更高^[21]。加拿大胃肠病学学会(CGA)在关于预防和治疗炎症性肠病(IBM)与静脉血栓(VTE)的共识意见中指出:中重度活动性 IBM 是静脉血栓的危险因素,只要没有严重出血,均应积极抗凝治疗,预防血栓形成^[22]。IBM 患者血栓的形成主要是由于血瘀、血管内皮损伤、血液高凝状态。在 CD 患者肠道微循环出现多发血管梗死,局灶性动脉炎及纤维蛋白沉积,表现为慢性血管炎的特点^[23]。有报道称凝血酶相关基因突变、抗凝血酶不足、高同型半胱氨酸血症等与 IBM 患者血栓高风险相关,越多危险因素,IBM 患者发生血栓栓塞性疾病的可能性越大^[24]。

7 小 结

IBM 的肠外表现多样,给 IBM 的诊断及治疗提供了一定的参考价值,近年来更是引起了临床医生的广泛关注。除以上提及的常见肠外表现外,一些少见的 IBM 肠外表现也有报道。IBM 患者可出现肺功能损伤但早期可能不出现临床症状,因此常被忽视,最终可能出现弥漫性纤维索性肺炎,虽然罕见,但死亡风险高^[25]。IBM 的患者出现脱发存在许多潜在的原因,与 IBM 疾病本身相关的脱发最为常见,其他原因包括药物的不良反应和营养不良。最近有研究表明斑秃基因易感性与 IBM 发病有明确的关联^[26]。越来越多的研究表明使用免疫抑制剂和生物疗法也可能引起 IBM 相关的神经系统疾病,因为这些药物会引起中枢神经系统白质病变,其临床表现类似于多发性硬化症(MS)的机会性感染^[27]。最近研究表明,IBM 患者周围神经病(PN)与 TNF 抑制剂使用密切相关^[28]。在包含了 199 例 IBM 患者的病例对照研究中证实,IBM 患者甲状腺肿瘤及甲状腺肿大的发生率明显大于对照组。最近有研究报道一位 14 岁 UC 男性患者,同时患有自身免疫性肝炎和原发性硬化性胆管炎,在 8 个月时还有川崎病病史,他的母亲患有 Graves 病和类风湿关节炎和他的父亲患有强直性脊柱炎。多种自身免疫性疾病史存在及家族史提示 IBM 的发病与遗传、环境等多因素关系密切。总之,临床医生在面对 IBM 患者时,应该有整体的临床思维,对其肠外表现的关注早期诊断 IBM,也有利于防治并发症并改善其预后。

参考文献

[1] Ott C, Taksess A, Obermeier F, et al. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(34): 12269-12276.

[2] Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(46): 8571-8579.

[3] Gale G, Östman S, Rekabdar E, et al. Characterisation of a Swedish cohort with orofacial granulomatosis with or without Crohn's disease[J]. Oral Dis, 2015, 21(1): 98-104.

[4] Hatemi I, Hatemi G, Celik AF, et al. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behçet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease[J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26(4): 91-95.

[5] Komatsu YC, Capareli GC, Boin MF, et al. Skin gangrene as an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease[J]. Ann Bras Dermatol, 2014, 89(6): 967-969.

[6] Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(44): 5517-5524.

[7] Ishida M, Iwai M, Yoshida K, et al. Metastatic Crohn's disease accompanying granulomatous vasculitis and lymphangitis in the vulva[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(10): 2263-2266.

[8] Bouzidi H, Chakiri R, Amraoui N, et al. Crohn's disease presenting as vulvar edema in a 15-year-old girl[J]. J Dermatol Case Rep, 2014, 8(3): 75-77.

[9] Komatsu YC, Capareli GC, Boin MF, et al. Skin gangrene as an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease[J]. An Bras Dermatol, 2014, 89(6): 967-969.

[10] Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(9): 1655-1667.

[11] Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(42): 7327-7340.

[12] Navaneethan U. Hepatobiliary manifestations of ulcerative colitis: an example of gut-liver crosstalk[J]. Gastroenterol Rep, 2014, 2(3): 193-200.

[13] Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(8): 279-285.

[14] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases [J]. Gastroenterology, 2011, 140(6): 1785-1794.

[15] Rhee SM, Park KJ, Ha YC. Hypertrophic osteoarthropathy in patient with crohn's disease: a case report [J]. J Bone Metab, 2014, 21(2): 151-154.

[16] Lim H, Kim HJ, Hong SJ, et al. Nutrient intake and bone mineral density by nutritional status in patients with inflammatory bowel disease[J]. J Bone Metab, 2014, 21(3): 195-203.

[17] Park JJ, Jung S, Noh YW, et al. Analysis of risk factors for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease [J]. Korean J Gastroenterol, 2010, 55(4): 237-244.

[18] Kosmowska-Misków A. The role of vitamin D3 in inflammatory bowel diseases[J]. Adv Clin Exp Med, 2013, 23

(4):497-504.

[19] Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(10):953-962.

[20] Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, et al. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(1):3-15.

[21] Bhakta A, Tafen M, Ahmed M, et al. Risk of catheter-associated deep venous thrombosis in inflammatory bowel disease[J]. Dis Colon Rectum, 2014, 57(12):1379-1383.

[22] Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian association of gastroenterology[J]. Gastroenterology, 2014, 146(3):835-848.

[23] Wakefield AJ, Dhillon AP, Rowles PM, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction[J]. Lancet, 1989, 334(8671):1057-1062.

[24] Zazos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(38):13863-13878.

[25] Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37):13501-13511.

[26] Patel KV, Farrant P, Sanderson JD, et al. Hair loss in patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(8):1753-1763.

[27] Casella G, Tontini GE, Bassotti G, et al. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(27):8764-8782.

[28] Deepak P, Stobaugh DJ, Sherid M, et al. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(4):388-396.

(收稿日期:2015-02-20 修回日期:2015-04-25)

• 综 述 •

蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血研究进展*

闫 聪, 刘 耀 综述, 高 成[△] 审校(哈尔滨医科大学附属第一临床医学院, 哈尔滨 150001)

【关键词】蛛网膜下腔出血; 迟发性脑缺血; 发病机制

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.073 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)16-2470-04

动脉瘤破裂导致的蛛网膜下腔出血(SAH)是一种病死率极高的疾病,幸存者大多终生伴有神经功能的障碍、迟发性脑缺血(DCI),导致患者生存质量严重下降。DCI是多因素共同作用的结果,最近有研究证实炎性反应、血脑屏障(BBB)的破坏、细胞凋亡、脑自身调节失衡、微血管痉挛、氧化应激等因素均有参与DCI的形成。本文将对当前DCI机制研究的进展进行综述,并介绍当前治疗SAH后脑血管痉挛(CVS)和DCI的主要措施及一些新的策略。

据报道,在美国SAH的年发生率大约是9/10万,而全世界每年大约有60万名动脉瘤患者,其中以年轻患者居多,病死率高,社会负担重^[1]。近些年对SAH及DCI的研究取得了巨大的进展,SAH患者的临床管理水平有了极大的提高,动脉瘤夹闭和血管内栓塞等手术的快速发展及尼莫地平的临床应用,也大大降低了SAH患者的病死率^[2]。但是,目前临床上患者仍存在着不同程度的神经和认知功能缺失的情况^[3]。DCI被认为是SAH患者不良预后的最主要原因,其发生率占SAH患者的40%^[4]。

DCI指SAH后初期无脑缺血表现,3d后出现与某一动脉狭窄或闭塞相一致的神经功能缺损,可发展至脑梗死,导致永久性神经功能缺陷,增加SAH患者的病死率和致残率^[5]。DCI有着复杂的病理生理机制,过去认为造影性脑血管痉挛是SAH后DCI的主要原因,但是靶向脑血管痉挛的治疗并不能

降低DCI的发生和改善患者的预后。这表明DCI的发病机制非常复杂,是由多种因素共同作用的结果。

1 DCI发病机制

DCI发生机制尚不明确,可能涉及多种因素。张元隆等^[6]曾对SAH后脑血管痉挛、微血栓、皮层扩散抑制、微循环障碍等因素在DCI中的作用进行过中文综述。最近有文献报道,脑血流自身调节失衡、氧化应激、炎性反应、BBB破坏及细胞凋亡等因素也与SAH后DCI有关。另外,代谢、遗传和表观遗传的改变等生理和遗传因素也会导致DCI^[7]。本文主要从以上方面对SAH后DCI的发病机制进行综述。

1.1 脑血流自身调节失衡 脑血流自身调节是指脑灌注压发生改变时,脑血管维持血流量相对稳定的能力^[8]。动脉瘤破裂致SAH后颅内压急剧升高,当达到收缩压水平时,就会出现脑循环骤停,若骤停时间过长或者损伤较重就会导致短暂性全脑缺血。全脑缺血会激发一系列病理生理级联反应,即早期脑损伤,其涉及的许多机制都会导致内皮细胞功能障碍,因此脑血流自身调节功能出现障碍。许多实验已经证实多种分子通路在SAH的急性期被激活,才最终导致了脑血流自身调节功能失衡,这些机制主要包括一氧化氮通路的破坏、超氧化物生成增加和前列腺素合成减少等。另外,有实验发现,SAH后CVS并不会减少远端脑血流,除非存在其他的损伤机制,比如血压下降等。这些结果恰巧证实Harper的双重控制假说,即

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31371708、31372268)。

△ 通讯作者, E-mail:gaocheng7730@163.com。