

溃疡性结肠炎研究进展

底星, 陈刚*

佳木斯大学附属第一医院 黑龙江佳木斯

【摘要】 溃疡性结肠炎 (UC) 是一种慢性特发性肠炎, 可引起从直肠到更近端结肠的持续粘膜炎症, 程度不一。UC 的特点是复发和缓解过程^[1]。虽然 UC 的病因仍有争议, 但越来越多的证据表明 UC 与遗传学, 免疫力及环境因素有明显的相关性, 一些研究报告 UC 与幽门螺杆菌胃炎或局灶性胃炎有关, 随着溃疡性结肠炎患者数量的增多, 对 UC 病因, 早期诊断及治疗显的尤为重要, 本文从现代医学角度分别对溃疡性结肠炎的病因, 诊断和治疗方法进行阐述。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 内镜检查; 治疗

【基金项目】 黑龙江省卫生计生委科研课题 (课题编号: 2020-349), 课题名称: 美沙拉嗪联合布拉氏酵母菌散对溃疡性结肠炎小鼠 miR-21、miR-155、炎性因子表达的研究

【收稿日期】 2023 年 6 月 13 日 **【出刊日期】** 2023 年 7 月 15 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20230273

Research progress of Ulcerative colitis

Xing Di, Gang Chen*

The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang

【Abstract】 Ulcerative colitis (UC) is a chronic idiopathic enteritis that can cause persistent mucosal inflammation from the rectum to the proximal colon to varying degrees. The characteristic of UC is the process of recurrence and remission [1]. Although the etiology of UC is still controversial, more and more evidence shows that UC is obviously related to genetics, immunity and environmental factors. Some studies report that UC is related to *Helicobacter pylori* gastritis or focal gastritis. With the increase of the number of patients with Ulcerative colitis, early diagnosis and treatment of UC are particularly important. This article describes the etiology, diagnosis and treatment of Ulcerative colitis from the perspective of modern medicine.

【Keywords】 Ulcerative colitis; Endoscopic examination; Treatment

溃疡性结肠炎 (UC) 是一种以肠道粘膜和粘膜下为主要病变的慢性炎性肠道疾病, 其病理变化主要表现为肠道弥漫性病变。症状包括腹泻、腹痛、发热等。这种疾病可以影响肠道粘膜, 导致炎症和溃疡, 从而影响消化系统的功能。在急性期, 患者可能会出现发热、腹泻、腹痛等症状, 严重时可能会导致脱水和其他并发症。UC 主要发病于欧美国家, 其发病率在我国也呈上升趋势, 无显著性别差异, 多见于青壮年人群。虽然自 2000 年以来的重大进展提供了强有力的机制线索, 暗示宿主遗传学, 免疫力, 环境之间正常相互作用的失调, 但最近的进展产生了全新的假设, 为

进一步完善了旧的疾病概念。并且由于 UC 治疗缺乏特异性, 被列为疑难, 在本综述中, 我们特别关注溃疡性结肠炎病因的新发展, 诊断及治疗等方面, 以为 UC 的进一步研究提供理论依据。

1 现代医学对溃疡性结肠炎病因的认识

1.1 遗传因素

遗传研究 (包括全基因组关联[GWA], 全基因组测序[WGS]和精细定位研究) 在鉴定与 IBD 相关的 260 个易感位点方面特别成功^[2]。有几个主要发现。首先, 大多数遗传因素在 UC 和克罗恩病 (CD) 之间共享。在对 15 个 GWA 数据集的初步分析中, Jostins 等人表

*通讯作者: 陈刚

明, 110 个易感位点中有 67 个与 UC 和 CD 相关^[3]。这些基因中的许多 (70%) 也与其他自身免疫性疾病 (如强直性脊柱炎和牛皮癣) 共享。还发现 UC 特异性位点内最强的遗传信号与 6 号染色体中的人类白细胞抗原 (HLA) 区域相关。尽管鉴定了许多易感位点, 但遗传学仅解释了 UC 中 19% 的疾病遗传性^[4]。其次, 许多人没有遗传易感性, 表明免疫应答和上皮屏障功能障碍在 UC 疾病发病机制中起关键作用, 非遗传因素也可能发挥重要作用。

1.2 免疫因素

我们人体的免疫细胞分为两大类, 分别是 T 细胞和 B 细胞, 它们共同维持着人体的免疫平衡。在正常情况下, 在正常的肠道粘膜中, 免疫因子是促炎因子和抗炎因子相互平衡的, 当 UC 发生的时候, 抗炎与促炎因子之间的平衡被打破了。UC 的发病机制为: 炎性细胞因子交互作用, 免疫细胞浸润, 上皮细胞损伤, 肠屏障破坏。在 UC 患者中, 肠道粘膜损伤的主要原因是 T 细胞因子被激活, 免疫系统发生了异常, 免疫细胞因子通过系统信号将 JAK2 和 TYK2 通路传递出去, 从而导致 UC 的发病。有关肠道免疫因素的研究, 它的致病机理很可能是因为 CD4+ T 细胞被激活后, 转化为 Th1 细胞, 与此同时, 还会分泌 IFN- γ 因子, 导致肠道粘膜炎症发生, 这种情况属于 Th1 型炎症。但是在最近几年中, 人们发现了一种新型的 T 细胞 (Th17 细胞), 它跟 Th1、Th2 以及 Treg 细胞的分化机制和功能完全不同, 它还具有相互制约的作用, 可以共同维持机体免疫平衡^[5]。

1.3 环境因素

新兴工业化国家 UC 发病率的迅速上升表明环境因素很重要, 其中吸烟状态的作用和饮食结构最为突出, 最有力的例子是吸烟的保护作用和戒烟个体新发 UC 的显著观察。全球吸烟和 IBD 的模式正在发生变化; 在中国成功戒烟后的人群中患 UC 的人数不断增加, 这表明高危人群将不断增加。研究表明吸烟增加 UC 的风险与 GSTP1 基因多态性有关: 吸烟增加 UC 的风险在 GSTP1 (GG/AG) 人群中显著, 但在 GSTP1 (AA) 人群中差异不显著。吸烟在 UC 中赋予的抗炎作用也很有趣, 可能由一氧化碳介导。有研究表明, UC 患者的高脂饮食率显著高于健康对照组, 另外以反式脂肪、饱和脂肪为代表的促炎性饮食亦是 UC 发病的危险因素。卡拉胶摄食量是 UC 复发的诱因, 以及红肉含量高的饮食可以促进 UC 进展属环境因素的影响最为明确。然而流行病学数据显示, 油性鱼类

中存在的多不饱和脂肪酸 (PUFAs) 却对 UC 有一定的防护效果,

1.4 精神心理因素

目前没有明确证据证明精神心理因素是 UC 发病的直接原因, 但是, 精神心理状态 UC 的病情之间具有双向作用。UC 患者大多存有抑郁和焦虑等心理症状, 情绪紧张或低落抑郁均可加重 UC 患者的肠易激样症状, 在精神应激状态下, 部分 UC 患者会触发甚至导致疾病的复发。精神心理应激促进 UC 的发生和发展, 可能是由于神经系统发生了病变, 导致神经和内分泌系统紊乱, 从而引起 UC 发生。

2 现代医学对溃疡性结肠炎的诊断

UC 的诊断是基于临床表现、内窥镜检查结果、病理学和排除其他诊断的结合。

2.1 临床表现

UC 的标志性症状包括带血腹泻伴直肠急症和里急后重。UC 的典型表现包括带或不带粘液的血性腹泻和不同程度的腹痛, 通常通过排便缓解。少数患者可能会出现便秘, 这可能没有得到足够的重视, 可能变得更频繁, 偶尔严重到需要住院治疗。UC 的一个并发症是中毒性巨结肠, 局部炎症严重未及时治疗可以破坏结肠的神经肌肉功能, 导致其结肠扩张甚至穿孔, 诊断中毒性巨结肠的临床标准包括以下至少 3 项: 体温上升, 脉搏率加快, 白细胞计数增多或贫血。除上述表现外, 患者还应具备以下条件之一, 脱水、低血压、意识水平改变或电解质异常。急性或慢性胰腺炎可能是 UC 的前兆, 也可能是 UC 的并发症。

2.2 实验室检查

实验室测量有助于评估和监测疾病活动。全血细胞计数、红细胞沉降率 (ESR)、c 反应蛋白 (CRP)、粪便钙保护蛋白 (中性粒细胞衍生的生物标志物) 和乳铁蛋白水平有助于评估 UC 患者的炎症程度和检测临床复发。另外, 血清中的白蛋白、铁、维生素 B12 的含量也可用于对患者的营养状态进行评价和筛选。低血清白蛋白是一种重症的特征, 也是结肠癌手术及对生物制品疗效不佳的预测指标。UC 患者常见的实验室异常还包括血小板增多、阳性自身抗体, 如抗杯状细胞和抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA)。

2.3 内镜检查及病理特征

UC 诊断取决于适当的临床表现和内镜检查和组织活检结果, 回肠结肠镜活检是明确诊断 UC 的唯一方法。它也是监测疾病以应对医疗的金标准。既往炎症性肠病的治疗终点聚焦于临床症状缓解, 近年来,

随着生物制剂的开发和应用, 内镜下黏膜愈合已成为 IBD 新的治疗目标和终点, 开启了 IBD 治疗的新纪元, 因此内镜检查更显得尤为重要。UC 病变多从直肠开始, 呈连续性、弥漫性分布, 镜下表现为: 黏膜血管纹理模糊、紊乱或消失, 病变明显处可见弥漫性、多发性糜烂或溃疡, 缓解期患者可见结肠袋变浅、变钝或消失以及假息肉等。2005 年蒙特利尔世界胃肠病学会议强调了病变累及范围的重要性, 根据病变范围将 UC 分为: (1) 溃疡性直肠炎; (2) 左侧溃疡性结肠炎; (3) 广泛的溃疡性结肠炎。IBD 患者发生结直肠癌的风险增加。UC 患者在发病 10 年、20 年和 30 年后发生 CRC 的风险分别为 2%、8% 和 18%。目前的指南建议, 对于患有疾病 (至少是左侧结肠炎) 8 年或以上的 IBD 患者, 每 1-3 年进行一次内镜下不典型增生和结肠癌的监测。由此可见内镜检查在炎症性肠病中的诊断有着极其重要的作用。UC 的一个病理特征是存在持续的结肠炎症, 其特征是红斑、正常血管模式丧失、颗粒性、糜烂、易碎、出血和溃疡, 炎症和非炎症肠道之间有明显的界限, 高 75% 的左侧 UC 患者可能伴有阑尾口周围孤立的炎症区域, 通常称为阑尾周围红斑 (PARP) 或红斑, UC 的显著组织学表现包括隐窝结构扭曲、隐窝缩短、隐窝脓肿、浆细胞浸润 (基底浆细胞增多症)、固有层淋巴细胞增加、粘蛋白耗损和 paneth 细胞化生。

3 现代医学对 UC 治疗的研究

3.1 药物治疗

目前临床上用于治疗 UC 的药物主要有: ①氨基水杨酸类: 为首选, 但容易出现剂量依赖性毒副作用。为了降低副作用, UC 直肠炎的病人应该先应用 5-ASA 栓剂, 由于 5-ASA 可以直接作用于炎症区, 因此其效果要优于口服。与口服 5-ASA 处理比较, 外用 5-ASA 处理的 UC 直肠炎引起的缓解作用更大。②糖皮质激素: 对 UC 患者的有效率可达 90%, 特别是对急性活跃期 UC 患者, 短期内效果显著, 但仍无法完全控制其复发。③免疫抑制药物: 以 6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤为主要成分。由于其具有嗜中性粒细胞减少、肝毒性及胰腺炎等副作用, 目前临床上常联合氨基水杨酸类药物进行治疗, 但其作用机制尚不明确。

④生物制剂: 常用英夫利昔单抗和抗 CD3 单抗。英夫利昔有较多不良反应, 如血液中白细胞、中性粒细胞及全血细胞减少等。抗 CD3 单抗也包括恶心、发热、

一过性 T 细胞减少等不良反应。⑤抗菌药物是治疗溃疡性结肠炎的一种有效的药物。它可以抑制肠道内细菌的生长, 减少炎症的发生, 并有助于控制病情。此外, 抗菌药物还可以有效地抑制细菌的生长, 从而降低腹泻的发生, 减少复发。它也可以有效地改善患者的生活质量, 提高患者的免疫系统功能, 从而减少复发的可能。因此, 抗菌药物是治疗 UC 患者不可缺少的一种药物。

3.2 外科治疗

在 UC 发展到有威胁生命的并发症 (大出血、穿孔、中毒性巨结肠等)、癌变或怀疑癌变、保守治疗难以控制等情况时, 通常会根据病人的情况来选择和调整手术方式。临床上的研究显示, 将病变的部分切除, 可以有效的减轻肠道外的症状。

参考文献

- [1] Silverberg M S, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology[J]. *Can J Gastroenterol*, 2005,19 Suppl A:5A-36A.
- [2] Liu J Z, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations[J]. *Nat Genet*, 2015,47(9):979-986.
- [3] Jostins L, Ripke S, Weersma R K, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease[J]. *Nature*, 2012,491(7422): 119-124.
- [4] Chen G B, Lee S H, Brion M J, et al. Estimation and partitioning of (co)heritability of inflammatory bowel disease from GWAS and immunochip data[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(17): 4710-4720.
- [5] Chen Z, O'Shea J J. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells[J]. *Immunol Res*, 2008,41(2): 87-102.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS