

日本大肠疾病诊断技术研究进展

汪芳裕¹, 平田一郎²

(1. 南京军区南京总医院消化内科, 江苏南京 210002; 2. 日本藤田保健卫生大学消化内科, 日本爱知县 470-1131)

[关键词] 大肠癌; 普查; 炎症性肠病; 诊断

中图分类号: R574.6 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)03-0199-04

由于生活习惯的欧美化, 日本大肠癌和炎症性肠病(溃疡性结肠炎和克罗恩病)等大肠疾病有增加的倾向, 而胃癌则有减少的趋势。据估计, 2015年日本大肠癌的发病率将可能超过胃癌, 而在女性这一转变过程已经发生。2004年日本厚生劳动省统计资料表明, 男性死亡率最高的前五位恶性肿瘤分别是肺癌、胃癌、肝癌、大肠癌和胰腺癌; 而女性则为大肠癌、胃癌、肺癌、肝癌和乳腺癌。事实上, 欧美诸国1975年以前胃癌的罹患率一直超过大肠癌, 1975年以后出现逆转, 即大肠癌发生率反过来超过胃癌, 多数研究认为发生逆转的原因与高脂肪等饮食因素和运动不足等生活方式的改变相关。由此类推, 日本疾病的分布变迁较之于欧美等发达国家晚30年左右, 与此同时大肠疾病的诊断与治疗亦同步发展^[1-2]。本文就近年来日本大肠疾病检查和诊断方法的若干进展进行概述。

1 大肠癌普查

大肠癌的症状主要有便血, 便秘或腹泻, 大便变细, 腹胀和贫血等, 出现这些症状后应尽早进行大肠检查。但是, 许多情况下患者没有症状, 因而普查显得特别重要。由于相当一部分大肠癌来自大肠腺瘤性息肉, 普查发现息肉后肠镜下摘除对于减少大肠癌的发生率有显著意义^[3]。此外, 有大肠癌家族史者容易患病。在日本, 大肠癌普查主张在40岁以上人群中积极推广, 目前普查一般先行粪便潜血试验2次, 反应阳性者则接受大肠精密检查, 精密检查包括全结肠镜, 乙状结肠镜或钡剂灌肠X线摄影检查^[4]。

1.1 大便中血红蛋白与转铁蛋白同时检测的应用 目前日本人肠癌一级检诊采用免疫法检测粪便中血红蛋白(Hb), 即潜血试验。本法存在以下缺点: 进展癌也可能出现假阴性、标本保存过程中潜血试验转阴, 肿瘤以外的原因导致的出血(痔疮等)可能导致假阳性。我们将健康人粪便标本中加入稀释的血液制作试验样本, 试剂添加后分为直接检测组、不加抗生素37℃、5小时放置组和加入抗生素37℃、5小时放置组等三组。检测Hb含量表明, 不加抗生素37℃、5小时放置组Hb显著减少, 而直接检测组和加入抗生素37℃、5小时放置

组Hb无明显减少^[5]。这一结果显示, 肠管中粪便内Hb不稳定使得免疫法便潜血检查可以出现假阴性。不难理解, 人粪Hb免疫法便潜血检查癌检出率并不充分, 特别是早期癌检出率较低。然而, 如果提高检查的敏感度, 则非疾病状况的轻微出血也可能发生阳性结果。因此, 便潜血阳性者进一步检查后也常常没有发现癌或者息肉。

为了提高大便检查用于大肠癌普查的精确性, 人们开始寻找消化管出血相关的除了Hb以外, 细菌作用后相对稳定的各种血液成分。我们检测了37℃放置的粪便中Hb和各种血浆蛋白随时间变化结果。Hb在3小时后降至51%, 24小时后减少了60%。另外, 转铁蛋白(Tf)6小时后逐步减少22%, 此后不再下降。白蛋白和结合珠蛋白等较之于Hb下降率相差不大, 而且不具备Tf的稳定性。因此, 与免疫法便潜血检查相比, 出血标志物Hb加Tf同时测定将可能提高检查的精确度。我们开发出Hb和Tf同时检测法检查大肠癌的敏感度为80.4%, 而Hb单独检测的便潜血检查敏感度为66.7%, 提示二者同时检测法对于大肠癌的普查具有实用价值^[6]。

1.2 大便中血红蛋白与乳铁蛋白同时检测的应用 与Hb同样的肠腔出血标志物, 且在粪便中相对安定的血浆蛋白有Tf、 α_2 -巨球蛋白^[5]等, 有人对上述标志物用于大肠癌的监测进行了探讨。但是, 并非所有的癌都会出血, 而大肠癌以外的其他消化系统疾病也可能发生消化道出血, 出血标志的敏感度和特异性存在一定的界限, 出血标志物以外的其他炎症指标如钙防卫蛋白^[7]环氧合酶-2(cox-2)^[8]等也用于普查大肠癌的研究。其中, 有来自中性粒细胞内由炎性介质刺激后翻译的乳铁蛋白(Lf), 有报道认为Lf可抑制细菌增殖和调节免疫机能。因此, 我们推测Lf不光是炎症的标志物, 还可能作为大肠癌患者粪便中的分子标志。我们对1002例全结肠镜检查患者粪便中Lf用乳胶固定凝集法测定。采用奥林巴斯AU600自动分析装置, Lf的cut-off值为50 ng/ml, Hb的cut-off值为100 ng/ml。结果显示, 1002例中发现大肠癌36例。Hb测定阳性率为50.0%(18/36), Lf测定阳性率为61.1%(22/36)。其中, 早期癌17例, 进展癌19例。早期癌阳性率Hb为11.8%(2/17), Lf为35.3%(6/17), Lf阳性率为Hb的3倍。进行癌19例中Hb和Lf阳性率均为84.2%(16/19)。Hb和Lf两者均阳性的发生率也随之上升。此外, Hb阳性率在右半结肠癌为45.5%(5/11), Lf为81.8%(9/11)。结

基金项目: 南京军区科技创新活动资助课题(07M076)

作者简介: 汪芳裕(1965-), 男, 湖北麻城人, 医学博士, 主任医师, 从事消化内科专业。

果表明,Lf测定法的敏感度与Hb便潜血检查相对右半结肠早期癌的检出效果更好,这可能与Lf在粪合中容易保存有关。而且,由于粪便中Lf并非肠腔内出血的标志,因而受癌以外的出血性疾病的影响较小,故可以提高筛查的特异性。而且,Lf测定法可以直接使用便潜血检查所用的粪便收集器,同样在短时间内自动分析,因而实用于健康普查^[9]。综上所述,Lf作为炎症标志物用于大肠癌的普查可以提高检查精确度。

1.3 粪便中基因变异检测的应用 从粪便中提取DNA,用限制片段长度多态性方法(restriction fragment length polymorphism,PCR-RFLP)检测*K-ras*基因codon12点突变,本法结果表明,1 000个正常细胞中1个细胞发生突变即可检出。临床应用结果显示,大肠癌31例中13例检出变异DNA(42%),20例健康对照中均未能检出变异DNA(0%)。大肠癌患者粪便中*K-ras*基因变异检测敏感度为84.6%,特异性为88.9%,准确率为87.1%^[10]。随着肿瘤的增大和进展,DNA变性的检出率有增加的倾向,而与肿瘤的部位无关^[11]。粪便中肿瘤相关基因DNA突变的检测大肠癌特异性高,目前为止*K-ras*基因和*p53*基因的变异检测已有若干报道^[12-13]。但是,本法检测操作繁琐,结果等待时间长,用于大肠癌的普查实施起来比较困难。最近,为了提高检测的敏感度,一枚芯片上可以同时检测多种基因,同时检测21种基因的结果表明,进展癌DNA突变检出率达43.8%,确认对比后检测特异性为96.2%,这与粪便便潜血试验报告的结果等同^[11]。理论上基因检测有非常高的特异性,而实际检测过程中由于方法的不同非特异性反应比较普遍,即使组合检测也不能忽视假阳性的存在。因此,粪便中基因的检测用于大肠癌普查今后还有很多需要探讨的课题。

2 溃疡性结肠炎相关癌的监测

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)背景下发生的大肠癌即炎症相关癌(colitic cancer),也称之为溃疡性结肠炎相关癌(ulcerative colitis-associated cancer,CAC),UC患者大肠癌的发生率明显高于一般人群,其发生率随病程的延长而上升,有调查显示病程10年发生率为2%,20年上升至8%,而30年以上者则高达18%^[15]。目前主要依靠大肠镜检查 and 随机病理组织学活检(random biopsy)来检测UC相关癌和异型增生等癌前病变。欧美诸国目前实施的监测指南为,每1~3年进行1次全结肠镜检查,每间隔10 cm随机活检的取2~4处,此外怀疑肿瘤性病变处追加活检。肠镜监测的主要目的在尽早发现异型增生或早期大肠癌。Friedman等报告需要33~64个活检个数才能保证高度异型增生的90%~95%发现可信度^[13-17]。如此以来,欧美实施的肠镜检测活检数目多而病变发现率偏低。此外,美国胃肠病学会(AGA)溃疡性结肠炎指南还指出,肠镜监测能否减低IBD患者大肠癌的死亡率尚无直接证据^[18]。果真如此,肠镜监测仅能发现晚期大肠癌而与降低IBD患者死亡率关系不大,那么肠镜监测的必要性也就值得怀疑。

有鉴如此,我们采用色素内镜和放大内镜来指导病理组织学活检,即靶向活检(target biopsy)。UC病史7年以上的患者45例,主要在缓解期进行监测。常规大肠镜检查发现局部色调异常(发红、褪色)或微小凹凸不平等,立即进行靛胭脂或龙胆紫染色后放大检查,对可疑部位进行靶向活检。结果显示,7例(15.6%)诊断为异型增生,这7例中有6例属于DALM(dysplasia associated lesion or mass)组织学类型,其中2例低度异型增生(low grade dysplasia,LGD)的肉眼形态分别为颗粒簇型(granular pattern)与结节簇型(nodular pattern)、2例HGD肉眼型均属扁平隆起型(plaque-like pattern)、而2例高分化型腺癌(m癌)则为息肉状隆起型(polypoid pattern)+结节簇型或息肉状隆起型+扁平隆起型之混合型肉表现。DALM病变的腺体开口形态(pit pattern)属于工藤分类之ⅢL型、Ⅳ型或Ⅴ型,病变大部分为混合结构,并且癌、HGD与LGD之间腺体开口形态的分布倾向不明显。7例中最后1例表现为色调异常(褪色)的平坦病变(flat pattern),靛胭脂散布后显示为绒毛状构造,龙胆紫染色放大观察显示为Ⅳ型与Ⅴ型混在的腺体开口形态,活检后证实为LGD,没有发现Ⅰ型或Ⅱ型腺体开口形态的癌或异型增生病变^[19]。

日本学者在肠镜监测时常规采用色素内镜的方法,西方学者开始实施这一方法后异型增生的发现率也有提高。Kiesslich等^[20]用美蓝染色与常规内镜检查比较,结果表明染色发现肿瘤性病变较常规检查显著提高。另外,按照工藤表面形态分类法,放大内镜下进行肿瘤性与非肿瘤性病变的鉴别,特异性达93%。Rutter等^[21]用靛胭脂染色后也提高了异型增生的发现率。此外,上述两个研究的检查时间较常规检查并无明显延长。我们一直采用靛胭脂染色或龙胆紫染色后放大内镜检查,UC患者的大肠粘膜表面开口形态受到炎症的影响,非肿瘤性粘膜并非典型的工藤Ⅰ型pit。而炎症性息肉与肿瘤性鉴别常有困难,象Kiesslich等那样的鉴别敏感和特异性(93%)难以实现。此外,笔者对DALM与散发性腺瘤的鉴别也有研究。DALM虽然也有ⅢL型结构,多数为Ⅳ型或Ⅴ型pit pattern。然而,炎症背景下的UC相关癌与散发性大肠癌虽同属肿瘤性pit pattern却有微妙的不同,UC相关癌pit之间的间距和pit分布的不规则性往往更加显著。尽管如此,两个病变的pit pattern无法完全区别的情况仍然常有发生,今后应当更多收集高质量图象的病变进行分析。此外,由于色素内镜和放大内镜比较费时,窄光光带技术(narrow band imaging,NBI)值得进一步研究和应用。

色素内镜和放大内镜的应用使得大肠镜活检效率提高,而更加具有针对性,即从随机活检改进为靶向活检。并且,靶向活检的异型增生检出率提高,鉴别炎症粘膜和散发性腺瘤的准确率也有提高。但是,由于慢性炎症的影响,UC再生粘膜的pit pattern呈现出多样性,从而与肿瘤粘膜的鉴别比较困难。因此,有必要大量收集病例分析病理组织学诊断与pit pattern的相关性,以提高诊断的准确性。

3 MD-CT 在早期大肠癌和炎症性肠病诊断中的应用

螺旋CT的开发使得肠管的三维构图成为可能,Rex等^[22]将此方法称为CT大肠镜(CT colonography)。此后,CT装置的技术更新产生了各种各样的图象重建方法,但是,由于图象解析度低,临床推广应用比较困难。近年发展起来的多元多排CT(multi detector row computed tomography, MD-CT)使得图象解析能力发生了质的飞跃,可以从消化管腔内侧开始进行详细的三维构图和评价^[23]。我们采用MD-CT对早期大肠癌进行了研究。早期大肠癌的肉眼分型为隆起型与表面型,其中特别是表面型病变恶性程度高,与隆起型相比较,肿瘤直径较小的表面型病变也可能发生浸润的倾向。但是,这类病变CT大肠镜检测的报告甚少。我们重点对外科切除的大肠浅表型病CT大肠镜检测的可行性进行了探讨,Dukes A期大肠癌33例病变均于术前行CT虚拟肠镜、全结肠镜和钡灌肠检查。其中隆起型病变14例(I_s及LST-G病变11例、I_{sp}病变3例),浅表型19例(Ⅱ_a及包括LST-NG病变5例、Ⅱ_c病变3例、Ⅱ_a+Ⅱ_c11例)。病变深度分别为粘膜癌10例、粘膜下癌16例,进展期癌7例。聚乙二醇清洁肠道后使用解痉药物抑制肠蠕动,然后行大肠镜检查。观察目标病变后充分吸引肠腔残留液体,然后注入空气约1500~2000 ml并立即进行检查。扫描厚度为2 mm,三级构图系统采用Zio M900(Zio soft),利用容积重建法进行。结果表明隆起型病变100%能够显示出来,表面型病变的描出率显著下降至75%。由于推测病变形态对CT肠镜描出率有影响,因此我们对病理标本进行肿瘤高度检测,高度不足2 mm的病变描出率明显降低,即使肿瘤直径大于20 mm的病变如果高度不足2 mm时仍然难以显示。因此,CT肠镜能否显示病变与肿瘤直径无关,而主要取决于病灶的高度。

目前关于CT肠镜对隆起型病变的诊断多侧重于肿瘤直径的研究,关于肿瘤形态和高度的研究论文很少,而形态特征和高度的检测等对于提高CT大肠镜的诊断能力有较大价值,今后这些方面的研究应当加强,此外,虚拟大肠镜除了MD-CT基础上的容积递减法外,现在还有利用多极重建法(multiplanar reformation,MPR)进行图象构成^[24],该法对于大肠癌普查和炎症性肠病诊断的研究正在进行之中。

参考文献

- [1] Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Tanaka Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan; Dietary risk factors for inflammatory bowel disease; a multicenter case-control study in Japan[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11(2): 154-163.
- [2] 古賀充,池田敏,小野良樹,他.平成12年度消化器集團検診全國集計[J].消化器集團検診雑誌,2003,41(1):36-55.
- [3] Rebenek L. What can we do about low colorectal cancer screening rates[J]? *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(8): 1736-1738.
- [4] Tanaka M, Kazuma K. Ulcerative colitis; factors affecting difficulties of life and psychological well being of patients in remission[J]. *J Clin Nurs*, 2005, 14(1): 65-73.
- [5] Miyoshi H, Ohshiba S, Asada S, et al. Immunological determination of fecal hemoglobin and transferrin levels; A comparison with other fecal occult blood tests[J]. *Am J Gastroenterol*, 1992, 87(1): 67-73.
- [6] Uchida K, Matsuse R, Miyachi N, et al. Immunochemical detection of human blood in feces[J]. *Chimica Acta*, 1990, 189(3): 267-274.
- [7] Johne B, Kronborg O, Ton H, et al. A new faecal calprotectin test for colorectal neoplasia; Clinical results and comparison with previous method[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36(3): 291-296.
- [8] Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, et al. Expression of Cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(17): 3785-3789.
- [9] Hirata I, Hoshimoto M, Saito O, et al. Usefulness of fecal lactoferrin and hemoglobin in diagnosis of colorectal diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(10): 1569-1574.
- [10] Nishikawa T, Maemura K, Hirata I, et al. A simple method of detecting K-ras point mutations in stool samples for colorectal cancer screening using one-step polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analysis[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2002, 318(2): 107-112.
- [11] Puig P, Urgell E, Capella G, et al. A highly sensitive method for K-ras mutation detection is useful in diagnosis of gastrointestinal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(1): 73-77.
- [12] Nakayama H, Hibi K, Taguchi M, et al. Molecular detection of p16 promoter methylation in the serum of colorectal cancer patients[J]. *Cancer Lett*, 2002, 188(1-2): 115-119.
- [13] Tagore KS, Lawson MU, Yucitis JA, et al. Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2003, 3(1): 47-53.
- [14] Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale[J]. *Gastroenterology*, 1997, 112(2): 594-642.
- [15] Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(4): 820-826.
- [16] Chambers WM, Warren BF, Jewell DP, et al. Cancer surveillance in ulcerative colitis[J]. *Br J Surg*, 2005, 92(8): 928-936.
- [17] Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guideline in adults (update); American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(7): 1371-1385.
- [18] Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease, 2002. *Gut* 51(Suppl 5): 10-12.
- [19] 平田一郎, 年名謙, 村野実之. UC 関連癌 dysplasia の特徴的内視鏡所見の検出—狙击生検サーベイランスに向けて[J]. 日消誌, 2005, 102(suppl): A 583.

- [20] Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2003, 124(4):880-888.
- [21] Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis [J]. Gut, 2004, 53(2):256-260.
- [22] Rex DK, Vining DJ, Copecky KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colonoscopy (virtual colonoscopy) [J]. Gastrointest Endosc, 1999, 50(3):309-311.
- [23] Pineau BC, Paskett ED, Chen GJ, et al. Virtual colonoscopy using oral contrast compared with colonoscopy for the detection of patients with colorectal polyps [J]. Gastroenterology, 2003, 125(2):304-310.
- [24] Pickhardt PJ, Kim DH. CT colonoscopy (virtual colonoscopy), a practical approach for population screening [J]. Radiol Clin North Am, 2007, 45(2):361-375.

(收稿日期:2008-03-31)

(本文编辑:潘雪飞)

骨骺损伤内固定治疗原则及现状

纪玉清 综述, 练克俭 审校

(解放军第175医院全军创伤骨科中心, 福建漳州 363000)

[关键词] 骨骺损伤; 骨折; 内固定; 治疗原则

中图分类号: R681.4 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)03-0202-03

儿童时期因骺板比肌腱、韧带和关节囊脆弱, 而后者比骺板强2~5倍, 因此儿童时期的骨骺损伤颇为多见。据文献统计16岁以下的儿童中骨骺损伤占长骨骨折的6%~30%, 约有25%~33%骨骺损伤可导致肢体短缩和畸形, 5%~10%发生生长障碍^[1]。对于骨骺损伤的治疗, 尤其是内固定的治疗, 越来越引起国内外学者的重视。

1 骨骺损伤内固定治疗的依据

1.1 骨折复位与固定的要求 儿童骨折愈合和塑形能力虽相对较强, 但儿童骨折后其重塑能力难以准确预见, 保守治疗可允许成角的角度和短缩长度尚有争议^[2], 而骨骺部位骨折的旋转移位, 无法通过后期的再塑形纠正, 势必将造成较严重的畸形愈合, 生长停滞或晚期的创伤性关节炎。因此, 在手法整复无法纠正上述畸变或外固定治疗无法维持良好的复位时, 则需要切开复位和内固定治疗。

1.2 针对骨骺损伤 Salter-Harris^[3]分型 目前骨骺损伤较为常用的分型为 Salter-Harris 分型, 其中 Salter I、II 型, 主要行手法复位石膏固定术或骨牵引术治疗, 个别不稳定骨折或因软组织嵌入断端而致复位失败者则需要手术治疗; Salter V 型损伤早期诊断困难, 对可疑病例应局部制动3~4周, 患肢免负重1~2月, 多无手术指征; Salter III、IV 型损伤皆为累及关节骨折, 要求恢复关节面平整和骺板对位, 手术行切开复位内固定治疗, 对于 Salter IV 型骨折尤其必要, 因其骨折线通过骨骺和干骺端, 较易出现骨骺与干骺端间骨桥, 并引起骨的部分或完全生长停止。

2 骨骺损伤内固定治疗的手术时机

手术时机不可太迟, 超过两周以上的 Salter I、II 型陈旧性骨折, 切开复位也有损伤骺板的危险; Salter III、IV 型陈旧性损伤, 晚期极易出现生长障碍或畸形, 为达到解剖复位和关节面平整, 即便延迟开放复位固定也是可取的。

3 骨骺损伤内固定治疗原则

儿童骨骺损伤不同于一般四肢损伤, 不是成人干骺端骨折的简单缩影, 具有很强的原则性, 骨骺损伤内固定治疗无法脱离这些原则而存在, 骨骺损伤的内固定治疗也是随着骨骺损伤内固定治疗原则进步而发展的。

3.1 干骺端、骺板、关节面良好的复位并可靠的固定 Gomes 等^[4]认为骨骺损伤后引起骨骼生长畸形的主要原因是骨桥生成, 而骺板血运屏障的破坏被认为是骨桥形成的前提条件。骨骺损伤后若复位不良, 骨折间隙血运屏障的破坏, 大量血肿填充并最终机化形成骨桥, 横跨骺板达到骨性愈合, 导致骺板不同程度生长遏制, 晚期出现肢体短缩或内外翻畸形。而良好的复位和固定则可最大限度的恢复骺板血运屏障, 减小骨桥的生成面积, 从而减少或减轻骨骼生长畸形的发生, Stiefel 等^[5]研究证明骨桥的形成面积小于骺板总面积10%, 又位于骺板中央时, 骨桥的牵引作用可被周围正常软骨的对称生长潜力所掩盖, 而不出现发育畸形, 反之, 则可出现肢体短缩和(或)成角畸形。Kling 等^[6]发现没有移位的骨骺骨折在石膏内发生了移位, 并在骺板处形成骨桥, 基于这个原因, 他建议几乎所有的 III、IV 型骨折, 不论移位多少, 均需切开给予良好的复位和固定。

3.2 治疗中避免骺板的继发性损伤 防止切开复位内固定

作者简介: 纪玉清(1981-), 男, 山东青岛人, 硕士研究生, 医师, 从事创伤的修复与重建研究。