

上消化道克罗恩病的临床特征及诊治现状与分析

陈媛媛, 赵丽综述, 汪芳裕, 刘炯审校

【摘要】 上消化道克罗恩病是一种报道不足, 认识不足的克罗恩病表型。成人克罗恩病患者累及上消化道时, 往往预示病情严重。胃镜检查 and 活检是最敏感的诊断检查。目前关于上消化道克罗恩病缺乏有效的治疗方法, 先给予局部治疗, 再进展到全身治疗, 当患者出现并发症如严重的梗阻和穿孔、出血时, 则需要外科干预, 预后不良, 危害患者的身心健康。文章主要就上消化道克罗恩病从口腔至十二指肠各个部位克罗恩病的特征、诊治现状及展望进行综述。

【关键词】 上消化道; 克罗恩病; 临床特征; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R572.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)04-0385-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.04.011

Clinical characteristics, diagnosis and treatment status and analysis of Crohn's disease with upper gastrointestinal tract phenotype

CHEN Yuan-yuan¹, ZHAO Li¹ reviewing, WANG Fang-yu², LIU Jiong checking²

(1. School of Graduate, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, Anhui, China; 2. Department of Gastroenterology, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Upper gastrointestinal Crohn's disease (CD) is an under-reported and under-recognized crohn's disease phenotype. Adult CD patients with upper gastrointestinal involvement tend to predict a more severe crohn phenotype and a higher incidence of complications. Gastroscopy and biopsy are the most sensitive diagnostic tests. Currently, there is a lack of relevant research on crohn's treatment of upper gastrointestinal tract. Treatment management is similar to that of ileocolic CD. Local treatment is given first, and then the treatment progresses to systemic treatment. When patients suffer from complications such as severe obstruction, perforation and bleeding, surgical intervention is required, and the prognosis is poor, endangering the physical and mental health of patients. This paper aims to summarize the characteristics, diagnosis and treatment status and prospects of the CD in various parts of upper gastrointestinal crohn's disease from oral cavity to duodenum.

【Key words】 upper digestive tract; Crohn's disease; clinical features; diagnosis; treatment

0 引 言

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的一个主要亚型, 是一种慢性非特异肉芽肿性疾病, 病变呈节段性非

连续分布, 可累及全消化道, 多发于末端回肠和近端结肠, 只有少数患者 (0.5%~16%) 累及上消化道。上消化道 CD 患者, 临床表现隐匿, 通常无明显症状或表现非特异性。然而, 最新的研究表明, 当 CD 患者出现典型的上消化道症状时, 往往提示病情较重, 易出现严重的并发症, 如梗阻和穿孔, 早期预后差, 初次手术的风险也明显增高^[1], 危害患者的身心健康, 同时也带来了巨大的经济负担。本文旨在对不同部位, 从口腔至十二指肠, 上消化道 CD 的临床特征、诊治现状作一综述。

基金项目: 国家自然科学基金 (81873559)

作者单位: 233030 蚌埠, 蚌埠医学院 (陈媛媛、赵丽); 210002 南京, 东部战区总医院 (原南京军区南京总医院) 消化内科 (汪芳裕、刘炯)

通信作者: 刘炯, E-mail: liujiong64@sohu.com

1 流行病学

目前报道的上消化道 CD 的发病率差异较大,呈逐渐增多趋势。最常引用的患病率为 0.5%~16%^[2],主要研究对象是西方人群,香港大学一项纳入 132 名中国 CD 患者的研究结果表明上消化道 CD 的发病率为 22.7%^[3]。虽然在无末端回肠累及的情况下,很少例行小肠检查,然而随着临床小肠检查方法的增加,如无线胶囊内镜检查、计算机断层扫描(CT)和磁共振肠成像(MRE)等应用及胃镜检查的普及,近端 CD 病例的报告逐渐增多。研究报道,上消化道 CD 患者,男性多于女性,性别比例为 1.2:1^[2,3],诊断时的年龄较轻,相对于回结肠 CD 患者,诊断时的吸烟率也较低^[2,4]。上消化道 CD 常与回结肠 CD 同时存在,孤立性上消化道 CD 是罕见的^[2]。我国上消化道 CD 患者的家族聚集倾向较小,患者的家族史阳性率低,约为 0.8%,远低于西方国家报道的 13.45%^[3],我国 CD 患者的家族史阳性率低可能与不同种族的基因遗传相关,也可能随着 CD 患病率增多,CD 的家族聚集性倾向有可能会随之而增大。

2 临床特征

2.1 口腔 CD 1969 年,Dudeney 首次描述了 1 例口腔 CD 患者的病变,之后口腔 CD 报道患病率差异很大^[5-6]。从 0.5%到 37%不等,取决于所研究种族和年龄,以及是否有口腔及牙科专家的参与^[6]。有研究发现口腔 CD 患者的发病年龄普遍低于胃肠道 CD 的平均年龄,此外,口腔 CD 患者肛周受累程度也高于回结肠 CD 患者^[2,6]。口腔 CD 患者可无症状,也可表现为喝水进食或吞咽时口腔和舌部的不适感。临床表现是高度可变的。常见的表现是口腔黏膜水肿、溃疡、增生性改变。口腔黏膜水肿最明显和常见的表现是弥漫性肿胀。最常见的部位是嘴唇,其次是颊黏膜和牙龈。单侧或累及整个嘴唇。下唇通常较上唇更易受累,受影响的嘴唇会感到硬化,通常是无痛的,触诊呈坚韧感。牙龈肿胀和浸润也很常见,少见的可扩展到牙龈之外,累及邻近的其他组织,如上颌。口腔溃疡常呈“虫蚀样”,沿着颊沟或牙槽黏膜呈线状分布,经常被误认为是复发性口腔炎的溃疡。这种溃疡常呈阿佛他状,整齐整齐的卵圆形或圆形,有明显的红晕,无 CD

相关的全身症状。双侧颊黏膜的“鹅卵石化”(裂隙和锯齿状溃疡)影响下颌颊沟,但不影响上颌颊沟溃疡和裂隙的长度和直径可达数毫米。其他一些非特异性口腔病变,包括口唇炎、营养不良引起的舌炎、牙龈增生、味觉改变、唾液减少、淋巴结病,继发性纤维化和念珠菌病等^[5,6]。口腔 CD 的鉴别诊断,主要是与面部肉芽肿病的鉴别。面部肉芽肿病与口腔 CD 面部特征相似,但无 CD 相关的全身症状。这是一种罕见的慢性病,最常见的临床表现是嘴唇和面部炎症性肿胀^[9]。较少累及牙龈,口腔黏膜,舌,口腔底和口腔其他部位^[9]。可出现在任何年龄,但似乎是更常见于儿童和年轻人^[5]。其他需鉴别的疾病,主要是与引起口腔溃疡的疾病相鉴别,如维生素缺乏引起的反复口腔溃疡,其他自身免疫性疾病导致的口腔病变,如贝赫切特病等。

2.2 食管 CD 自 1950 年首次报道食管 CD 以来,成人 CD 中累及食管的患病率为 3.3%~6.8%^[4]。平均诊断年龄为 34 岁,大于肠道或口腔 CD,并在延迟诊断后,出现典型的并发症,如狭窄^[2]。食管受累的患者可能出现胃灼热、反流和胸痛等症状,类似于胃食管反流病,在更严重的情况下,可能出现吞咽困难、吞咽困难、呕吐,偶伴有明显的体重下降,少数并发食管气管痿的患者可导致咳嗽和吸入性肺炎^[4-5,10]。有研究提出食管 CD 进展通过三个阶段。初期包括炎症、水肿、糜烂和线性溃疡。然后发展为狭窄的黏膜桥病变,接着是进行性吞咽困难,最后阶段出现吞咽困难、呕吐和体重减轻^[2]。食管 CD 的患者,大多数是无症状的或症状较轻,伴有类似胃食管反流的非特异性上消化道表现。食管 CD 常见的累及部位是食管的中下段^[2,4,11]。内镜检查在很大程度上取代了常规检查和影像学检查。在轻度病例中,内镜下食管病变表现为散在糜烂,中度患者为虫蚀样病变与溃疡混杂,病变常呈纵向趋势。重度患者出现纵向排列的溃疡、鹅卵石样外观和痿管^[2,8,11]。组织学上,7%~39%的患者可发现肉芽肿,然而,要获得最大的诊断率,需要多次、大、深活检^[2]。鉴别诊断上主要与胃食管反流病,药物性食管炎,病毒和真菌、结核感染等引起食管炎等相鉴别。

2.3 胃十二指肠 CD 胃十二指肠疾病 CD 发病率在 0.5%~4%之间,胃十二指肠孤立受累不到 0.07%^[4]。胃十二指肠 CD 患者,以胃窦、幽门和

十二指肠球部受累最多,胃近端和十二指肠远端受累不常见^[2,4,8]。大多患者无特异症状,只有不到 6% 的 CD 患者有症状,尤其是十二指肠疾病患者。最常见的症状是餐后消化不良,临床症状性可与肠道症状同时出现或在之后出现^[2]。其他表现包括腹痛,可局限于上腹部,恶心、呕吐、餐后饱胀、厌食症和发烧或在极少数情况下吐血^[2,4]。出现腹胀、餐后呕吐、体重减轻和早期饱腹感等症状提示病情更为严重,通常是由于狭窄梗阻所致^[2,4,8]。十二指肠 CD 可能是急性或慢性胰腺炎的病因之一,由于壶腹部炎症纤维化,十二指肠反流以及瘘管形成有关^[8]。胃 CD,内镜下可见虫蚀样溃疡、纵向溃疡、竹节样外观、狭窄和瘘管^[2,11]。十二指肠 CD 内镜表现为鹅卵石样外观、黏膜皱褶增厚、裂隙溃疡、狭窄和瘘管。胃贲门的竹节样外观和十二指肠切口状外观在 CD 被认为是胃、十二指肠 CD 特征性病变^[2,11]。胃镜活检被认为是诊断胃十二指肠 CD 的金标准。非干酪样肉芽肿的检出率较低,患病率最高的是胃窦(25%),其次是十二指肠球部(11%)和中胃或近胃(6%)^[2]。非特异肉芽肿,虽然不常见,但在无非干酪性肉芽肿的情况下,高度提示该疾病^[4]。胃十二指肠 CD 的主要组织学表现,以淋巴浆细胞浸润的活跃的局灶性胃炎为主^[11],且活检标本中 CD68 阳性细胞增多,有助于协助诊断^[4]。局灶性胃炎,是非特异病变,常见于幽门螺杆菌阴性胃炎 CD 患者^[4],溃疡性结肠炎患者有相似的组织学特征^[2]。胃十二指肠 CD 的主要的鉴别诊断为消化性溃疡,胃泌素瘤,淋巴瘤,胃结节病,胃十二指肠反流,自身免疫性疾病等。

3 诊 断

上消化道 CD 的诊断需要结合症状、胃镜检查、肠镜检查、胶囊内窥镜,组织病理学和影像学。最敏感的检查是胃镜检查组织病理学的活组织检查。大多数被诊断为上消化道疾病的患者要么无症状,或有非特异性症状,因此支持常规的所有 CD 患者行胃镜检查和/或放射学检查。非特异性症状包括体重减轻,消化不良,胃灼热,打嗝,腹胀或呕吐,需要排除其他疾病,如消化性溃疡^[2]。上消化道 CD 的诊断无需伴随下消化道受累,然而回肠、结肠 CD 的存在可能加快诊断^[9]。低位 CD 同样是通过内镜(回肠镜检查)、活检和(或)影像学检查结合临床

表现来诊断。粪便钙卫蛋白和乳铁蛋白对诊断回结肠 CD 具有高度提示作用,但不能作为上消化道受累的可靠指标。诊断上消化道 CD 的诊断标准:①上消化道内存在非干酪样肉芽肿,伴或不伴肠道其他部位的 CD,且无系统性肉芽肿病的证据;②小肠或结直肠 CD 伴影像学和(或)内镜下与 CD 表现一致的上消化道节段性炎性改变^[2]。

4 治 疗

4.1 口腔 CD 口腔 CD 的治疗需要与 CD 患者的整体治疗管理保持一致,从初期的局部治疗再进展到系统治疗。局部皮质类固醇软膏和漱口水是初期治疗的主要成分^[2,5]。让药物与病变的口腔黏膜最长时间而广泛的接触,可获得局部最佳治疗效果。粘合剂的使用,如含有粘蛋白的制剂,是为了提高这类药物治疗的有效性^[2]。漱口水可使药物广泛的接触位于不同部位的口腔黏膜病变,而得到较好疗效。现在临床上有各种各样的皮质类固醇的配方,包括地塞米松悬浮液(0.1 mg/mL),氟倍他索,以及非皮质类固醇类药物,如他克莫司^[2,5-6]。这些药物已被证明对多种自身免疫性疾病的口腔黏膜病变有效,特别是他克莫司^[2]。这些外用药物的临床疗效往往是短暂的,需要长时间维持治疗。良好的口腔保健是很重要的,如定期进行口腔检查,特别是对牙龈受累的患者。临床表明,对于活动性或重度口腔 CD 患者,拔牙并不禁忌并能显著改善患者的舒适度。

4.2 食管 CD 关于食道受累的治疗方案,目前缺乏相关的研究资料。根据患者的疾病严重程度,使用药物,包括皮质类固醇,免疫抑制剂,生物制剂,组胺-2 受体拮抗剂和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)^[4,7]。食管 CD 对皮质类固醇激素的治疗反应比回结肠 CD 更快,效果更好,大多数患者在治疗后两到四周内完全康复^[2,8,11]。虽然抑酸治疗可改善症状,但并不改变潜在的炎症过程,因此应该结合抗炎治疗。对一线治疗无反应的患者,可能受益于二线免疫抑制剂治疗,如 6-巯基嘌呤,硫唑嘌呤,环孢霉素和沙利多胺^[4]。英夫利昔单抗适用于对一线和二线治疗效果欠佳或出现更严重的疾病表现,如深溃疡和鹅卵石外观的患者。并发狭窄的患者可在内镜下行球囊扩张术,具有较好短期疗效,中等的长期疗效,部分甚至可闭合瘘口,延迟

或预防手术干预^[7,9,12]。对食管胸膜瘘及继发积脓者,可行肋间引流、抗生素及 SASP 联合治疗。外科手术的适应症,主要在出现严重的并发症予以干预。

4.3 胃十二指肠 CD 文献缺乏对胃十二指肠 CD 药物治疗效果的对照研究,因此治疗方案是基于是否伴随回结肠病变和临床经验。与食管 CD 相似,PPI 仅抑制胃酸的产生,可减轻症状,但对慢性炎症过程无影响,因此不应作为单独治疗^[4]。如发现有幽门螺杆菌感染,则予根除治疗。胃十二指肠 CD 的早期治疗包括使用全身皮质类固醇,免疫调节剂,如 6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤联合 PPI。5-ASA,即使在胃和近段小肠可被部分吸收,也无任何益处,并可导致症状恶化。对于并发梗阻的患者,及时的营养评估和补充对患者的预后至关重要。肠内营养已被证明可诱导小肠 CD 的抗炎作用,并可诱导缓解,使用英夫利昔单抗治疗难治性胃十二指肠 CD,十二指肠狭窄、胰十二指肠瘘等复杂疾病,效果良好^[7]。尽管欧洲克罗恩病和结肠炎组织指南指出对于上消化道 CD 的患者应该尽早行免疫抑制剂及生物制剂治疗,但我国总体治疗思路仍为升阶梯治疗。有研究对 119 例 CD 患者进行了前瞻性研究,其中 19 例有上消化道累及,其中 11 例患者接受生物制剂英夫利昔单抗治疗,其余 8 例患者仅接受非生物抗炎治疗^[2]。12 周后,生物组 11 例患者中有 8 例出现明显肉眼愈合症状,7 例有明显的组织学改善。同一时间段后,未接受生物制剂治疗的 8 例患者中只有一个有肉眼愈合的迹象,其余均无明显的组织学改善。内镜下球囊扩张术及狭窄环针刀切除术等操作,被认为是胃 CD 短段型狭窄病变的首选方案,是一种安全有效的方法^[7,9],可避免或延缓外科手术的干预,但内镜下球囊扩张术对十二指肠狭窄只在短期内有效^[14]。最终有 10%~40% 的胃和十二指肠 CD 患者需接受外科手术治疗,但二次手术率较高。手术适应证主要为溃疡经药物治疗无效、出血,胃及十二指肠病变部位进行性狭窄,胃出口梗阻经球囊扩张无效,瘘管形成,怀疑恶变等。最常见的所采用的技术有胃空肠吻合术、胃十二指肠吻合术和旁路移植术^[2,4,7]。高选择性迷走神经切开术是一种新型的胃空肠吻合术主要有肠切除和端-端吻合术、狭窄成形术、胃空肠旁路术加迷走神经切除术、腹腔镜下幽门成形术等^[2,7]。

5 结 语

据统计,中国 CD 患者更易累及上消化道,发病年龄较年轻,上消化道与回结肠 CD 患者相比,症状明显,皮肤结节性红斑,眼病,关节炎等肠外表现、肛门周围病变累及率更高,由于疾病的隐匿性,早期易发生严重的并发症,手术的风险明显增高。另外,上消化道 CD 患者更易产生对激素依赖的慢性活动性病变,内镜下肉芽肿检出率较低。研究报道显示,上消化道 CD 患者血液中炎性介质,白细胞介素 IL6 表达显著增多,提示上消化道 CD 患者十二指肠免疫表达异常在炎性改变中的重要作用,但需临床及实验研究进一步验证。关于上消化道 CD 有效的医疗管理方法的文献很少,当前的文献主要反映了回结肠 CD 疾病的医疗管理方法,未来还需要更多的前瞻性研究来进一步了解上消化道 CD 疾病的管理和长期预后。

【参考文献】

- [1] Sun XW, Wei J, Yang Z, *et al.* Clinical Features and Prognosis of Crohn's Disease with Upper Gastrointestinal Tract Phenotype in Chinese Patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(11): 3291-3299.
- [2] Laube R, Liu K, Schifter M, *et al.* Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(2): 355-364.
- [3] 朱伟思. 上消化道克罗恩病临床特征及诊疗现状分析[D]. 广州:南方医科大学, 2015.
- [4] Pimentel AM, Rocha R, Santana GO, *et al.* Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2019, 10(2): 35-49.
- [5] Tan CX, Brand HS, de Boer NK, *et al.* Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease[J]. *Br Dent J*, 2016, 221(12): 794-799.
- [6] Tan CXW, de Boer NKH, Brand HS, *et al.* Oral manifestations of Crohn's disease[J]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 2018, 125(1): 15-20.
- [7] Schwartzberg DM, Brandstetter S, Grucela AL, *et al.* Crohn's Disease of the Esophagus, Duodenum, and Stomach[J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2019, 32(4): 231-242.
- [8] Davis KG. Crohn's Disease of the Foregut[J]. *Surg Clin North Am*, 2015, 95(6): 1183-1193.
- [9] Greuter T, Piller A, Fournier N, *et al.* Upper Gastrointestinal Tract Involvement in Crohn's Disease: Frequency, Risk Factors, and Disease Course[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(12): 1399-1409.
- [10] De Felice KM, Katzka DA, Raffals LE. Crohn's Disease of the

- Esophagus; Crohn's Disease of the Esophagus: Clinical Features and Treatment Outcomes in the Biologic Era[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(9): 2106-2113.
- [11] Nomura Y, Moriichi K, Fujiya M, *et al.* The endoscopic findings of the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2017, 10(4): 289-296.
- [12] Singh A, Agrawal N, Kurada S, *et al.* Efficacy, Safety, and Long-term Outcome of Serial Endoscopic Balloon Dilation for Upper Gastrointestinal Crohn's Disease-associated Strictures-A Cohort Study[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(9): 1044-1051.
- [13] Sato Y, Matsui T, Yano Y, *et al.* Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery[J]. *J. Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(12): 1713-1719.
- [14] Lightner AL, Fletcher JG. Duodenal Crohn's Disease-a Diagnostic Conundrum[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(4): 761-763.
- [15] Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, *et al.* Asia Pacific Consensus Statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology: (Asia Pacific Crohn's Disease Consensus--Part 1)[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31: 45-55.
- [16] Mentzer A, Nayee S, Omar Y, *et al.* Genetic Association Analysis Reveals Differences in the Contribution of NOD2 Variants to the Clinical Phenotypes of Orofacial Granulomatosis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22: 1552-1558.
- [17] Farkas K, Chan H, Rutka M, *et al.* Gastroduodenal involvement in asymptomatic Crohn's Disease patients in two areas of emerging disease: Asia and Eastern Europe[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(12): 1401-1406.
- [18] Grand D, Guglielmo F, Al-Hawary M. MR enterography in Crohn's Disease: current consensus on optimal imaging technique and future advances from the SAR Crohn's Disease-focused panel[J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40: 953-964.
- [19] Ooi C, Makharia G, Hilmi I, *et al.* Asia-Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 2: Management[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31: 56-68.
- [20] 吴慧敏, 汪芳裕. 蛋白酶与自身消化在炎症性肠病发生机制中的作用与启示 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(6): 561-565.
- [21] Dałbkowski K, Graca-Pakulska K, Zawada I, *et al.* Clinical significance of endoscopic findings in the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(9): 1075-1080.
- [22] 印中鹏, 宋令雄, 王苏梦, 等. 血浆抗凝血酶Ⅲ和血清 IL-6 与降钙素原对判断克罗恩病活动性的临床价值 [J]. *东南国防医药*, 2018, 20(1): 22-25.
- [23] 高 闯, 杜晓博, 王丹丹, 等. 白细胞介素 22 与炎症性肠病的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(11): 1196-1200.
- [24] Cazacu SM, Ghilusi MC, Ivan ET, *et al.* An unusual onset of Crohn's disease with oral aphthosis, giant esophageal ulcers and serological markers of cytomegalovirus and herpes virus infection: a case report and review of the literature. [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2019, 60(2): 659-665.
- [25] Bettenworth D, Mücke MM, Lopez R, *et al.* Efficacy of Endoscopic Dilation of Gastroduodenal Crohn's Disease Strictures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(12): 2514-2522.
- [26] Iborra M, Juliá B, Martín Arranz MD, *et al.* Management and outcomes of patients with Crohn's disease with first vs multiple surgeries: results from the PRACTICROHN study[J]. *Gastroenterol Rep*, 2019, 7(6): 411-418.

(收稿日期: 2019-12-26; 修回日期: 2020-01-21)

(责任编辑: 刘玉巧; 英文编辑: 吕镗烽)