

## 难治性溃疡性结肠炎与巨细胞病毒的关系

李甜甜, 吕宗舜, 王邦茂, 张洁

### ■背景资料

近年来, 国内外炎症性肠病的发病率逐渐增高, 随着发病率的增高, 对于常规治疗反应差或者无反应的患者随之增加。对标准剂量的激素反应差, 或减药过程中出现症状反跳, 或长期依赖激素且出现不良反应的患者称为难治性炎症性肠病。巨细胞病毒(CMV)属于疱疹病毒家族中的一员, 能够引起全胃肠道严重的临床疾病, 临床上严重的胃肠道CMV疾病通常发生在免疫受损的患者中, 在免疫正常人群中感染几乎很少报道, 目前许多学者认为巨细胞病毒感染是难治性炎症性肠病的原因之一。

### ■同行评议者

崔立红, 主任医师, 中国人民解放军海军总医院消化内科

李甜甜, 吕宗舜, 王邦茂, 张洁, 天津医科大学总医院消化科天津市 300052

作者贡献分布: 本论文写作由李甜甜完成, 吕宗舜设计及审校, 病历由王邦茂与张洁提供, 李甜甜完成数据分析。

通讯作者: 吕宗舜, 300052, 天津市, 天津医科大学总医院消化科。lzsh\_mail@tom.com

电话: 022-60362977

收稿日期: 2009-12-20 修回日期: 2010-03-15

接受日期: 2010-03-23 在线出版日期: 2010-04-18

### Relationship between refractory ulcerative colitis and cytomegalovirus infection

Tian-Tian Li, Zong-Shun Lv, Bang-Mao Wang, Jie Zhang

Tian-Tian Li, Zong-Shun Lv, Bang-Mao Wang, Jie Zhang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Zong-Shun Lv, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China. lzsh\_mail@tom.com

Received: 2009-12-20 Revised: 2010-03-15

Accepted: 2010-03-23 Published online: 2010-04-18

### Abstract

**AIM:** To explore the relationship between refractory ulcerative colitis (UC) and cytomegalovirus (CMV) infection.

**METHODS:** Seventy-six patients with inflammatory bowel disease (IBD) diagnosed at Tianjin General Hospital from July 2000 to February 2009 were included in the study. According to the use of corticosteroid or not and therapeutic effect, these patients were divided into two groups: effective group and refractory group. Cytomegalovirus (CMV) infection of the colon was evaluated by immunohistochemistry.

**RESULTS:** Eleven patients, including three males and eight females, were positive for CMV, while sixty-five patients, including forty males and twenty-five females, were negative for CMV. Of CMV-positive patients, nine belonged to the refractory group, and two belonged to the effective group. The percentage of CMV-positive patients was significantly higher in the refractory group than in the effective group ( $P < 0.05$ ).

CMV-positive patients often suffered from high fever, cervical lymphadenopathy, and splenomegaly. No significant difference was noted in endoscopic and pathological manifestations in patients between the effective group and refractory group. Despite diverse clinical manifestations, abdominal pain and diarrhea were main ones observed in this study. Two CMV-positive patients underwent colectomy due to the occurrence of complication.

**CONCLUSION:** Refractory inflammatory bowel disease is related to CMV infection. The course of IBD may become more complicated in the presence of CMV infection. It remains to be investigated whether antiviral therapy can improve the sensitivity to corticosteroid therapy in IBD patients with CMV infection.

**Key Words:** Refractory inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Cytomegalovirus; Antiviral therapy

Li TT, Lv ZS, Wang BM, Zhang J. Relationship between refractory ulcerative colitis and cytomegalovirus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(11): 1174-1177

### 摘要

**目的:** 探讨难治性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染的关系, 提高对该病的认识和治疗水平。

**方法:** 收集2000-07/2009-02在天津医科大学总医院诊治的76例溃疡性结肠炎患者。根据是否使用激素及其治疗效果, 将患者分为有效组和难治组, 对两组患者进行相关临床资料的比较, 同时对其内镜活检组织进行免疫组织化学染色。

**结果:** CMV-negative患者共65例, 其中男40例, 女25例; CMV-positive患者共11例, 其中男3例, 女8例。CMV-positive患者中, 难治组为9例, 有效组为2例, 两组之间的差异有统计学意义, 且出现高热, 颈淋巴结肿大, 脾肿大等症状和体征的IBD患者与CMV-positive组有关。内镜及病理表现, 难治组与有效组相似。在此研究病

例中, 临床表现比较多样, 仍以腹泻腹痛为主, 其中2例因出现并发症而行结肠切除术, 均在CMV-positive组。

**结论:** 难治性溃疡性结肠炎与CMV感染有一定关系, CMV可以使难治性溃疡性结肠炎的病程变复杂, 出现激素抵抗, 但进行抗病毒治疗能否改善激素的敏感性, 有待进一步考证。

**关键词:** 难治性炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 巨细胞病毒; 抗病毒治疗

李甜甜, 吕宗舜, 王邦茂, 张洁. 难治性溃疡性结肠炎与巨细胞病毒的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(11): 1174-1177  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1174.asp>

## 0 引言

近年来, 国内外炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率逐渐增高, 随着发病率的增高, 对于常规治疗反应差或者无反应的患者随之增加。对标准剂量的激素反应差, 或减药过程中出现症状反跳, 或长期依赖激素且出现不良反应的患者称为难治性IBD<sup>[1]</sup>。据文献<sup>[2]</sup>报道, 有30%-60% IBD患者为难治性或者激素依赖性, 其中部分患者甚至对补救措施所使用的免疫抑制剂, 如硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、6-巯基嘌呤(mercaptopurine, MP)、环孢素A(cyclosporin A, CsA)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)单克隆抗体亦无反应。目前如何处理难治性IBD成为临床医师面临的一大难题。巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)属于疱疹病毒家族中的一员, 发生在40%-100%的成人中, 大部分感染并没有临床症状出现, 通常有终身的潜伏期, 但CMV能够引起全胃肠道严重的临床疾病, 临床上严重的胃肠道CMV疾病通常发生在免疫受损的患者中<sup>[3]</sup>, 然而在免疫正常人群中感染几乎很少报道, 目前许多学者认为巨细胞病毒感染是难治性IBD的原因之一。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2000-07/2009-02在我院诊疗的IBD患者76例, 全部为溃疡性结肠炎, 其中男38例, 年龄26-58(平均年龄为38.5±11)岁, 女为38例, 年龄18-47(平均年龄为40±10.5)岁, 所有患者均在临床症状、影像学、结肠镜和病理结果的基础上进行诊断, 符合中华医学会消化分会的IBD诊断标准<sup>[4]</sup>, 并且通过Truelove-Witts<sup>[5]</sup>指标, 均为中-重度病情的患者。76例患者均没有使用过激素、免

疫抑制剂等治疗, 经免疫全项检查均为免疫正常患者, 所有患者均行全面的病史采集以及身体检查, 特别注意CMV疾病的症状和体征, 包括高热, 淋巴结疾病, 脾肿大。根据激素使用情况及治疗结果, 将患者分为有效组和难治组。使用激素后临床症状消失或部分缓解者(每天大便≤4次, 少量脓、血和黏液; 腹痛每天发作少于4次; 无发热、体质量减轻和肠外症状)<sup>[2]</sup>归为有效组, 符合下列情况之一的患者归为难治组: (1)静脉注射激素无效者(氢化可的松100 mg, 每天3次, 5-7 d); (2)改为口服激素后症状加重者; (3)口服泼尼松30-40 mg/d不能减量者。难治组及有效组均使用5-氨基水杨酸治疗, 剂量为1 g, tid。

### 1.2 方法

**1.2.1 电子结肠镜:** 所有患者均行电子结肠镜检查, 所用的电子结肠镜为Olympus CF-Q260AL, 结肠镜检查中发现病变部位取活检, 做病理检查。

**1.2.2 免疫组织化学染色:** 将所取活组织行免疫组织化学染色, 抗人巨细胞病毒UL49蛋白抗体及SP试剂盒均购于北京博奥森生物技术有限公司, 方法按说明书进行。标本中出现“鹰眼”包涵体为巨细胞病毒感染阳性。

**统计学处理** 应用SPSS13.0统计软件, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用t检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用卡方检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床表现** 难治组中25(83.33%)例有腹泻症状, 多为黏液脓血便, 每天4-8次不等, 偶达10余次, 最多达数十次。20例(66.67%)腹痛, 痛则泻, 泻后痛减, 疼痛多以胀痛为主, 多为固定, 多局限在左下腹或左腰腹部, 持续隐痛者也不少见。4例(13.3%)以便血为主诉。全身症状中, 19例(63.33%)有发热症状; 7例(23.33%)出现肌痛, 5例(16.67%)频发口腔溃疡。有效组多数患者表现为腹痛、腹泻、便血或者黏液脓血便, 少数表现为便秘。全身症状表现为发热、关节脊柱酸痛、口腔溃疡。

**2.2 染色结果及临床资料** 免疫组织化学染色后CMV阳性患者11例, 其中女8例, 男3例; CMV阴性患者65例, 其中男40例, 女25例, 两组之间性别、发热、颈淋巴结肿大、脾肿大、全结肠炎分布差异有统计学意义(表1)。难治组中CMV阳性患者11例, 有效组中CMV阳性患者2例, 两组之间差异有统计学意义(表2)。

### ■研发前沿

近年来, 国内外IBD的发病率逐渐增高, 随着发病率的增高, 对于常规治疗反应差或者无反应的患者随之增加。目前如何处理难治性IBD成为临床医师面临的一大难题。

### ■相关报道

Maha等认为CMV免疫组织化学是明显敏感的检查方法, 在进行其他药物治疗或者外科治疗前应该作为常规评价难治性IBD患者的一部分, 一旦CMV被治疗, 也许这些治疗将不被需要。

## ■创新盘点

本文对溃疡性结肠炎CMV阳性组、阴性组以及难治组、有效组的临床资料分别进行总结对比,得出难治性溃疡性结肠炎与CMV感染有关,但进行抗病毒治疗能否改善激素的敏感性,有待进一步考证。

表 1 CMV阳性组与阴性组临床资料对比

参数	CMV阳性( <i>n</i> = 11)	CMV阴性( <i>n</i> = 65)	<i>P</i> 值
年龄	41.5 ± 13	45 ± 11	0.3500
性别(女)	8(72.73%)	25(38.46%)	0.0340 <sup>a</sup>
疾病持续时间	33.5 ± 12.3	41 ± 16.2	0.1478
肌痛	7/11	36/65	0.3500
发热(℃)	38 ± 3.1	36.5 ± 0.9	0.0017 <sup>a</sup>
颈淋巴结肿大	5/11	0/65	6.83E-07 <sup>a</sup>
脾肿大	2/11	0/65	0.014 <sup>a</sup>
全结肠炎	8/11	2/65	3.40E-09 <sup>a</sup>
激素抵抗	9/11	21/65	
需行手术治疗	2/11	0/65	

<sup>a</sup>*P* < 0.05.

表 2 难治组与有效组临床资料对比

参数	难治组( <i>n</i> = 30)	有效组( <i>n</i> = 46)
CMV-positive	9/30	2/46 <sup>a</sup>
年龄	38.5 ± 16	41 ± 7
女性/男性	19/11	19/27
疾病持续时间	33.5 ± 16.5	40 ± 11.3
激素使用时间	17 ± 2.5	11 ± 6
病变范围		
全结肠炎	8	2
左半结肠炎	13	18
直乙状结肠炎	9	26

$\chi^2 = 9.6524$ , *P* < 0.05.

2.3 内镜表现 难治组病变呈连续性改变,结肠黏膜充血、水肿,血管纹理模糊,接触性出血,弥漫分布表浅不规则溃疡。有效组内镜表现与难治组相似。两组直乙状结肠型、左半结肠型、全结肠型病变分布差异有统计学意义(表3, 4)。

2.4 病理结果 所有患者出现下列表现中的一项或者几项: (1)固有膜内有弥漫性、慢性炎症细胞及中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润; (2)隐窝有急性炎症细胞浸润,尤其是上皮细胞间有中性粒细胞浸润及隐窝炎,甚至形成隐窝脓肿,可有脓肿溃入固有膜; (3)隐窝上皮增生,杯状细胞减少; (4)可见黏膜表层糜烂、溃疡形成和肉芽组织增生。

## 3 讨论

IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD)。UC是其中一种重要类型,它是一种慢性复发性的大肠炎症,常

表 3 两组患者病变部位比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	直乙状结肠型	左半结肠型	全结肠型
难治组	30	8(26.67)	13(43.33)	9(30.00)
有效组	46	2(4.35)	18(39.13)	26(56.52)

表 4 卡方分割检验

病变部位	难治性	有效组	统计学处理	
			组比	$\chi^2$ 值
直乙状结肠型(1)	8	2	1: 2	4.3847
左半结肠型(2)	13	18	1: 3	9.7509
全结肠型(3)	9	26	2: 3	1.9470
$\chi^2$ 值	9.7204			

*P* < 0.05.

常发生在直肠、结肠下段,也会影响到整个结肠。其病因和发病机制尚不清楚,近几年发病率较前明显升高,且各个年龄组发病率具有同步增加趋势,尤以青少年和老年人为主。目前主要以药物治疗为主,手术主要是处理并发症。资料显示,34%-45%的UC患者需使用糖皮质激素治疗,但长期疗效并不令人满意。难治性IBD目前国际上尚无统一定义。检索PubMed多数文献以steroid-resistant(激素抵抗)/stero-dependent(激素依赖)/steroid-refractory(激素难治性)为关键词讨论临床治疗比较困难的IBD。2006年欧洲克罗恩病和结肠炎组织(ECCO)的CD诊治共识<sup>[6]</sup>将皮质类固醇激素依赖的(corticosteroid-dependent)及皮质类固醇激素难治的(corticosteroid-refractory)的CD单独进行了论述。因此,本文中难治性IBD患者是指激素依赖性患者或者激素治疗无效患者。CMV感染对获得性免疫功能丧失综合征、接受器官移植、恶性肿瘤的患者,或者经过化学疗法或者激素治疗的患者来说是一种常见的引起结肠炎的病因<sup>[7]</sup>。几乎1/3的骨髓移植或者器官移植的患者会感染CMV疾病<sup>[8]</sup>。相反,此类疾病在免疫力正常宿主中很少报道。许多学者认为CMV感染是难治性肠病的原因之一,据文献[3]报道,在IBD患者中出现下列情况考虑CMV感染: (1)出现系统症状和体征比如高热,呼吸困难,淋巴结疾病或者脾肿大; (2)对于激素治疗无反应的肠病; (3)使用免疫抑制剂后出现短暂的症状改善,之后临床症状进一步恶化。在胃肠道,CMV可以发生在任何部位,从口腔到直肠,通常形成黏膜溃疡伴随出血。在结肠,CMV可以

## ■应用要点

本文进一步证实了难治性溃疡性结肠炎与CMV的关系,对于临床表现及内镜、病理检查做了对比分析,对于难治性溃疡性结肠炎的诊治有较大的帮助。



引起腹泻, 便血, 里急后重, 腹痛, 并且常伴有发热, 不适, 食欲减退和体质量下降. IBD患者成为获得CMV感染的高危人群有很多原因, 首先, 这些IBD患者经常使用免疫抑制剂治疗比如皮质类固醇, 硫唑嘌呤, 6-巯基嘌呤, 环孢素A或者甲氨蝶呤; 并且, 炎症本身也可能是一种诱病因素, 已有报道证实CMV对于肉芽组织的增生细胞有趋向性. 期间虽然对感染CMV的IBD患者的流行病学数据进行了大量观察研究, 仍尚不能确定CMV对这些患者确切的致病作用, 有一些学者描述CMV为无致病作用的“旁观者”作用于肠, 另外一些学者称CMV在诱发炎症反应的过程中起到重要作用, 并且会引起一些并发症. 近几年, IBD与CMV感染之间的关系偶有报道, 在这些患者中特别是难治性肠病的患者, 在结肠镜活检标本或者手术切除的结肠病理检查中已经发现CMV<sup>[9]</sup>, UC患者伴有中毒性巨结肠或者因紧急处理而行结肠切除术所得到的一些结肠组织活检标本中的CMV高流行性也提示CMV可能会导致IBD的恶化<sup>[7]</sup>. CMV感染可能会加重难治性IBD的病程, 使这些患者对激素治疗没有反应或者出现病情恶化. 在难治性IBD的患者中, CMV感染必须在大量使用免疫抑制剂来治疗激素抵抗或者行结肠切除术前被排除, 特别是要考虑使用长效的免疫抑制剂包括单克隆抗体中的抗-TNF抗体(英夫利昔单抗), 因为这类药物的作用不是简单的终止治疗就能够很快地逆转. 一些文献的综述中并没有断言当活检标本或者外周血中发现CMV时, 抗病毒治疗是必须的, 然而, 一些学者更赞成抗病毒治疗的使用<sup>[10,11]</sup>.

在这组研究病例中, 我们选择了76例中-重度溃疡性结肠炎患者, 男女比例相等, 进行免疫组织化学染色后, CMV-negative患者共65例, 其中男40例, 女25例; CMV-positive患者共11例, 其中男3例, 女8例. CMV-positive患者中, 难治组有9例, 有效组为2例, 两组之间的差异有统计学意义, 可以认为CMV阳性相比较下容易出现在难治组中, 认为难治性肠病与CMV有一定关系, 且出现高热, 颈淋巴结肿大, 脾肿大等症状和体征的IBD患者与CMV-positive组有关. 内镜及病理

表现, 难治组与有效组无明显差异. 在此研究病例中, 临床表现比较多样, 仍以腹泻腹痛为主, 多为黏液脓血便, 每天4-8次不等, 偶达10余次, 最多达数十次, 其中2例因出现并发症而行结肠切除术, 均在CMV-positive组.

总之, 考虑难治性UC与CMV感染有关, 但进行抗病毒治疗能否改善激素的敏感性, 有待进一步考证, 应展开更多的研究调查, 以进一步完善对此病的诊断和治疗.

#### 4 参考文献

- 1 陈隆典. 难治性炎症性肠病的治疗对策. 胃肠病学 2005; 10: 53-56
- 2 Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-362
- 3 Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasilias EA. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-2142
- 4 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议. 胃肠病学 2001; 6: 56-59
- 5 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048
- 6 Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i1-i15
- 7 Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 924-935
- 8 de la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 2: S1-S12
- 9 Vega R, Bertrán X, Menacho M, Domènech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, Cabré E, Ojanguren I, Gassull MA. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1053-1056
- 10 Rahbar A, Boström L, Lagerstedt U, Magnusson I, Söderberg-Naucler C, Sundqvist VA. Evidence of active cytomegalovirus infection and increased production of IL-6 in tissue specimens obtained from patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 154-161
- 11 Mendez JC, Espy MJ, Smith TF, Wilson JA, Paya CV. Evaluation of PCR primers for early diagnosis of cytomegalovirus infection following liver transplantation. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 526-530

#### ■同行评价

本研究选题结合临床问题, 有一定参考价值.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕