

# 肠上皮细胞在炎症性肠病患者中的异型增生、癌变及其临床检测

黄志刚, 刘占举

黄志刚, 刘占举, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科 上海市 200072

国家自然科学基金资助项目, No. 30770988; No. 30971358  
作者贡献分布: 此课题由黄志刚与刘占举设计; 论文写作由黄志刚与刘占举完成。

通讯作者: 刘占举, 教授, 200072, 上海市延长中路301号, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科. zhanjuli@yaho.com  
电话: 021-66301164

收稿日期: 2010-03-11 修回日期: 2010-09-10

接受日期: 2010-10-17 在线出版日期: 2010-10-18

## Intestinal epithelial dysplasia and cancerization in inflammatory bowel disease

Zhi-Gang Huang, Zhan-Ju Liu

Zhi-Gang Huang, Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, the 10<sup>th</sup> People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30770988 and 30971358

Correspondence to: Professor Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, the 10<sup>th</sup> People's Hospital of Tongji University, 301 Middle Yanchang Road, Shanghai 200072, China. zhanjuli@yaho.com

Received: 2010-03-11 Revised: 2010-09-10

Accepted: 2010-10-17 Published online: 2010-10-18

## Abstract

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) have an increased risk of developing intestinal epithelial dysplasia and colorectal cancer (CRC). The risk of CRC in patients with ulcerative colitis is equivalent to that in patients with Crohn's disease. Risk factors for the carcinogenesis of CRC among IBD patients include the extent and duration of disease, increased severity of inflammation, and coexisting primary sclerosing cholangitis (PSC). The neoplastic transformation in IBD is thought to occur in the inflammation-dysplasia-carcinoma sequence. Colonoscopic surveillance with random biopsies remains the major way to detect early dysplasia. When dysplasia is found, proctocolectomy should be considered for these patients. After 8-10 years of the disease, patients should begin to undergo surveillance colonoscopy to detect dysplasia and CRC. New endoscopic and molecular screen-

ing approaches may further facilitate dysplasia surveillance and provide deep understanding of IBD-associated neoplastic transformation.

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Dysplasia; Cancerization; Colonoscopic surveillance

Huang ZG, Liu ZJ. Intestinal epithelial dysplasia and cancerization in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(29): 3097-3100

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者并发肠上皮细胞异型增生和结直肠癌的危险性增高。溃疡性结肠炎发生结直肠癌危险与克罗恩病相当。IBD患者癌变的易患因素包括病程、病情、炎症严重程度及是否合并原发硬化性胆管炎等。IBD癌变的模式为炎症-异型增生-癌。结肠镜监测筛查并随机活检仍是最主要的检测早期异型增生的手段。一旦发现异型增生,多数要考虑全结肠切除术。病程超过8-10年的IBD患者应该接受结肠镜筛查监测。新的内镜技术和分子学方法可使异型增生监测更为方便并加深对IBD癌变的理解。

**关键词:** 炎症性肠病; 异型增生; 癌变; 内镜检测

黄志刚, 刘占举. 肠上皮细胞在炎症性肠病患者中的异型增生、癌变及其临床检测. *世界华人消化杂志* 2010; 18(29): 3097-3100

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3097.asp>

## 0 引言

众多文献报道有1%的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者可能发生结直肠癌变, IBD患者已列入结直肠癌的高危人群。结直肠癌一直是IBD患者最为担忧的远期并发症。异型增生作为癌前病变在IBD癌变过程中意义重大, 是IBD肠镜筛查监测中的重要观察指标, 也是IBD手术治疗的适应证。近年随着IBD在国内发病率的增加, IBD癌变的监测及治疗也逐步受到重视。本文将对IBD异型增生和癌变的流行病学、发

## ■背景资料

IBD包括UC和CD, 均有发生癌变的危险性, 主要通过异型增生发展到CRC。病程8-10年以上的IBD患者通过结肠镜监测筛查异型增生有重要临床意义。对于IBD合并异型增生者, 多数需要手术治疗。

## ■同行评议者

江学良, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

## ■ 研发前沿

目前存在的主要问题是如何提高IBD结肠镜监测筛查中异型增生和CRC的检出率。新的内镜技术如窄带成像技术、荧光染色等可能有助于提高结肠异型增生和早期CRC的诊断率。

病机制、防治策略相关进展作一下分析。

## 1 IBD患者发生CRC的几率

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者发生结肠癌(colorectal carcinoma, CRC)的危险增高已经得到共识,但癌变的危险程度多数文献报道差异很大。有报道认为病程40年以上的UC发生癌变的累积发生率高达60%<sup>[1]</sup>,但亦有相反报道认为UC癌变危险与普通人群相当<sup>[2]</sup>。这种差异可能与研究设计标准不一致、地理环境差异、文献报道单位偏差有关。2001年Eaden等<sup>[3]</sup>在一项Meta分析中对116项临床研究(共计54 478例UC, 1 698例CRC)分析显示UC患者CRC总发生率为3.7%,其中病程10年以上UC的CRC累积发生率为2%,病程20年以上为8%,30年以上达18%。同年Bernstein等<sup>[4]</sup>一项基于大样本人群的对照研究结果显示UC患者CRC危险较普通人群高2.75倍,这一结果与Eaden等的研究相比,UC患者CRC危险将近减少一半。近年UC患者癌变率文献报道呈下降趋势,这可能与愈来愈广泛使用结肠镜、色素内镜筛查监测、外科手术积极手术治疗、环境/饮食因素改变有关。

尽管UC与CRC之间的关系已明确,但克罗恩病(Crohn's disease, CD)与CRC的相关性直到最近才得到足够重视,2001年Bernstein等的大样本对照研究同时还发现CD患者发生CRC危险显著增高(RR = 2.64),与UC发生CRC的危险相当。2006年Canavan等<sup>[5]</sup>的一项Meta分析结果也显示CD患者CRC总的相对危险增加2.5倍,结肠型CD患者CRC危险更高达4.5倍。CD患者病程10年以上患CRC的相对危险增加2.9%(1.5%-5.3%),但近30年危险度亦呈下降趋势。

## 2 影响IBD癌变的危险因素

UC患者的病程和病变范围已经是公认的癌变危险因素。病程超过10年以上、病变广泛患者患CRC危险最高,美国克罗恩病及结肠炎病基金会(Crohn's & colitis Foundation of America, CCFA)共识意见推荐自UC发病起8-10年应开始结肠镜监测筛查异型增生和结肠癌。结肠炎的病变部位及范围也是IBD癌变的重要临床危险因素,溃疡性结肠炎患者CRC危险并不增高,左半结肠或更近端部位病变者较普通人群患CRC危险更高。Rutter等<sup>[6]</sup>报道内镜及组织学病变活动程度与异型增生密切相关,但尚待进一步证实。其他危险因素如发病年龄、CRC家族史等与CRC关系尚不明确。对于CD患者,病变仅累及

小肠者CRC危险与普通人群相似,对CD累及结肠者CRC危险与UC相似。

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)患者常合并UC或CD,而PSC为CRC易患危险因素,因此对于PSC患者应常规结肠镜检查,甚至对貌似正常的黏膜进行活检,这些黏膜在显微镜下往往存在结肠炎表现<sup>[7]</sup>。对于IBD合并PSC者,应该在PSC发现时即开始结肠镜监测筛查。

## 3 IBD异型增生和癌变的病理机制

相比较散发性结直肠癌发病模式:腺瘤→癌变,IBD癌变模式可归纳为:炎症→异型增生→癌变<sup>[8]</sup>。IBD相关的CRC几乎总是发生在既往或当前存在慢性炎症的部位,一般90%以上癌变同时存在异型增生<sup>[9]</sup>。异型增生常见于癌变邻近部位,但也可远离癌变部位,多发性常见,可发生于结肠任何部位<sup>[10]</sup>。内镜下异型增生可分为平坦型和隆起型,后者也称为“异型增生相关的病变或肿块(dysplasia associated lesion or mass, DALM)”<sup>[11]</sup>。1983年IBD异型增生形态学研究组将之分为3种异型增生阴性(正常黏膜或黏膜伴再生改变)、异型增生不确定型和异性增生阳性型(低或高度),这种分类迄今仍有临床指导价值。

愈来愈多的证据表明IBD癌变与散发性结直肠癌在分子病理学机制上相似,都与染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)和微粒体不稳定(microsatellite instability, MSI)有关,但存在基因表达时间顺序和频度差异<sup>[11]</sup>。UC相关的异型增生P53和P16基因表达异常属于早期事件,可能与慢性炎症导致细胞周期相关蛋白P53和P16表达受抑有关,从而引起结肠上皮细胞增生<sup>[11]</sup>。散发性结直肠癌中P53异常为晚期事件, P16异常较为罕见。在散发性结直肠癌中APC基因异常为常见早期事件,但在IBD癌变中很少发生且往往发生较晚。基因甲基化异常可能在IBD癌变中起重要作用,UC患者多个基因CpG岛甲基化可能与异型增生有关。

## 4 IBD异型增生的临床处理

腺瘤样DALM恶性程度低,可以内镜下治疗后随访监测,临床处理的关键问题是能否内镜下安全切除<sup>[12]</sup>。Odze等<sup>[13]</sup>对腺瘤样DALM行内镜下切除术长期随访,平均随访时间82.1 mo,结果显示腺瘤样DALM内镜下切除后再发息肉率与UC合并腺瘤者无显著差异。非腺瘤样DALM同时伴有恶性肿瘤的危险性高,需要进行手术切除治

疗<sup>[14]</sup>. IBD患者中大多数息肉样病变为炎性息肉, 这些息肉并没有显著的恶变潜能, 不需要内镜切除. 但多发炎性息肉可作为CRC危险的预测指标, 提示既往有过严重的结肠炎性损伤, 同时这些息肉也增加了内镜监测筛查的难度.

对于平坦型高度异型增生(high grade dysplasia, HGD)患者, 有系统综述显示42%的HGD患者在手术时发现合并CRC, 还有部分为异时性CRC<sup>[15]</sup>. 因此对这部分患者应该首选结肠切除手术治疗. 对于平坦型低度异型增生(low grade dysplasia, LGD), Ullman等<sup>[16]</sup>随访46例伴平坦LGD的UC患者, 11例在半年内结肠切除, 其中27%患者发现CRC和HGD. 2006年Rutter等<sup>[6]</sup>报道20% LGD患者手术发现同时合并CRC, 39.1%的LGD患者随访均进展为HGD或CRC. 但也有部分研究认为LGD进展为CRC或HGD的几率非常低. 有鉴于此, 2005年CCFA共识建议与每位LGD患者讨论可能的危险, 对于多灶性平坦LGD或多次LGD阳性者强烈建议预防性全结肠切除术; 对于单灶性平坦LGD也推荐手术治疗, 如选择非手术治疗者, 应密集内镜随访( $\leq 6$  mo). 2007年一项Meta分析<sup>[17]</sup>结果显示LGD患者相对于无异型增生者患癌危险增加9倍, 一旦出现LGD进展为HGD或CRC的危险增加12倍. 因此, 近年来更加支持无论多灶性或单灶性LGD均应行结肠切除术.

对于不确定型异型增生, 往往伴随活动性炎症, 与真正的异型增生很难鉴别. Ullman等<sup>[16]</sup>报道不确定型异型增生发展为HGD或CRC的5年进展率为9.0%, CCFA推荐每年1次内镜随访. 对于CD伴异型增生者, 2005年CCFA共识意见认为与UC合并异型增生处理原则相同.

## 5 IBD异型增生和癌变的监测筛查

CCFA推荐UC病程超过8-10年者应进行结肠镜监测筛查, 对于结肠大部受累(超过1/3结肠)CD, 病程超过8-10年者也应同样结肠镜检查<sup>[18]</sup>.

对于第1次结肠镜筛查阴性的广泛性结肠炎或左半结肠炎者应每隔1-2年随访监测1次. 如果连续2次检查阴性者可1-3年1次内镜监测, 直到UC病程超过20年, 以后仍应每隔1-2年监测1次. 合并PSC应每年内镜随访1次. 直肠乙状结肠炎患者与普通人群患CRC危险相当, 可按标准CRC预防指南处理. 对于CD患者累及结肠者内镜随访原则与UC相同.

对于UC合并狭窄者应进行结肠切除术, 因

为狭窄段癌变危险相当高. 如果儿童肠镜可通过狭窄部位, 应多块活检或刷检, 即便这些检查阴性, 也应该在3-4 mo内内镜随访. CD合并狭窄者, 如果能通过狭窄段则1年内复查内镜, 对于儿童肠镜仍不能通过者, 应行钡剂灌肠或CT检查排除近端结肠病变可能. 如果病程超过20年, 内镜无法通过狭窄者应考虑外科手术治疗.

## 6 结论

IBD包括UC和CD, 均有发生癌变的危险性, 可能与长期慢性炎症相关, 其发生癌变的病理机制与散发性大肠癌有一定差别, 主要通过异型增生发展到CRC, 在病程8-10年以上的IBD患者中通过结肠镜监测筛查异型增生对于防治CRC有非常重要的意义. 对于IBD合并异型增生者, 除腺瘤样DALM可内镜下治疗后随访外, 多数需要手术治疗. 目前存在的主要问题是提高IBD结肠镜监测筛查中异型增生和CRC的检出率, 尤其在多发炎性息肉的背景下. 相信新内镜技术如窄带成像技术、荧光染色等有助于提高结肠异型增生和早期CRC的诊断率, 随着对IBD合并CRC分子病理机制的阐明, 可能开发全新的粪便筛查芯片, 也将有利于提高IBD随访的效率.

## 7 参考文献

- 1 Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG, Jackman RJ, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971; 285: 17-21
- 2 Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1088-1095
- 3 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535
- 4 Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854-862
- 5 Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097-1104
- 6 Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030-1038
- 7 Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 2001; 48: 430-434
- 8 Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and manage-

## ■ 相关报道

Odze等对腺瘤样DALM行内镜下切除术长期随访, 平均随访时间82.1 mo, 结果显示腺瘤样DALM内镜下切除后再发息肉率与UC合并腺瘤者无显著差异.

## ■同行评价

本文选题较好,思路清晰,对临床应用有一定的参考价值。

- 9 Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820-826
- 10 Ullman T, Odze R, Farraye FA. Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 630-638
- 11 Urbanski SJ, Fogt F. Dysplasia in Chronic Ulcerative Colitis: A Molecular Approach to Its Differential Diagnosis. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 11-16
- 12 Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 993-998; quiz 953-954
- 13 Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1634-1648
- 14 Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 378-389
- 15 Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71-74
- 16 Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1311-1319
- 17 Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 657-668
- 18 Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 314-321

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub>, V<sub>max</sub>不能写Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*ln*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *L*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *Vd*, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.