

显微镜结肠炎的诊疗进展

汤辉, 田久林, 蒋波涛, 李桂红

背景资料

近10年以来, 随着内镜及其他检查手段的发展, 显微镜结肠炎的发病率逐年上升, 显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)因其临床症状和结肠镜下表现无特异性, 患者症状持续、复发, 严重影响生活质量, 诊断却依赖结肠下黏膜病理组织学检查, 常因反复就医, 浪费医疗资源而逐渐引起临床医生的关注。至今, 大家对于MC的认识还很有限, 尚未达成统一共识的MC的相关临床、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准。

汤辉, 田久林, 岳池县人民医院消化科病理科 四川省广安市 638300

蒋波涛, 李桂红, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院脾胃科 重庆市 400711

汤辉, 主治医师, 从事消化内科与消化内镜方面的研究。

作者贡献分布: 文章由汤辉与田久林负责撰写; 李桂红负责收集资料; 蒋波涛审校。

通讯作者: 蒋波涛, 副主任医师, 400711, 重庆市北碚区将军路380号, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院脾胃科。
btjcn@sina.com
电话: 023-68355114

收稿日期: 2017-02-10
修回日期: 2017-03-15
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-18

Diagnosis and treatment of microscopic colitis

Hui Tang, Jiu-Lin Tian, Bo-Tao Jiang, Gui-Hong Li

Hui Tang, Jiu-lin Tian, Department of Gastrointestinal Pathology, Yuechi People's Hospital, Guang'an 638300, Sichuan Province, China

Bo-Tao Jiang, Gui-Hong Li, Department of Spleen and Stomach, Chongqing Beibei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400711, China

Correspondence to: Bo-Tao Jiang, Associate Chief Physician, Department of Spleen and Stomach, Chongqing Beibei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 380 Jiangjun Road, Beibei District, Chongqing 400711, China. btjcn@sina.com

Received: 2017-02-10
Revised: 2017-03-15
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-18

Abstract

Microscopic colitis (MC) is a disorder clinically characterized by recurrent, non-hemorrhagic and secretory diarrhea. Colonoscopy often shows normal colonic mucosa, while pathological microscopy shows specific pathological and histological changes. MC includes two types: lymphocytic colitis and collagenous colitis. Over the past ten years, the incidence of MC has increased and there have been more and more studies on this condition; however, clinicians still have limited knowledge on this disease. In this paper, we will discuss the epidemiology, etiology, clinical symptoms, colonoscopic diagnosis, pathological diagnosis and treatment of MC.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Microscopic colitis; Lymphocytic colitis; Collagenous colitis; Colonoscopy; Histopathology; Budesonide

Tang H, Tian JL, Jiang BT, Li GH. Diagnosis and treatment of microscopic colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1272-1278 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1272.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1272>

摘要

显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)是一种以反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻为主要临床表现, 结肠镜下结肠黏膜正常, 病理显微镜下见特异性病理、组织学改变的一组临床、病理综合征, 其主要包括淋巴细胞性结肠炎和胶原性结肠炎两种类型。近十余年来MC的发病率有所增高, 相关研究愈来愈

同行评议者

丁雯瑾, 主治医师, 上海交通大学医学院附属新华医院消化科; 孙光, 副主任医师, 海南省海口市人民医院胃肠外科; 吴伟顶, 副主任医师, 浙江省人民医院肝胆胰外科

多,但临床医师对其认识有限.本文就收集到的国内、外的相关研究文献,对该病的流行病学、病因、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展作一概述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 显微镜结肠炎; 淋巴细胞结肠炎; 胶原性结肠炎; 结肠镜; 病理组织学; 布地奈德

核心提要: 显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)是一种以反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻为主要临床表现,结肠镜下结肠黏膜正常,病理显微镜下见特异性病理、组织学改变的一组临床、病理综合征.本病目前的病理生理机制尚难以详细定义,MC的相关临床表现、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准尚未达成统一共识.对MC的相关诊疗研究,探讨MC相关的临床、病理组织学诊断及治疗标准,利于规范和指导临床对MC的诊疗.

汤辉, 田久林, 蒋波涛, 李桂红. 显微镜结肠炎的诊疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1272-1278 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1272.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1272>

0 引言

显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)是一种以反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻为主要临床表现,结肠镜下结肠黏膜像正常,病理显微镜下见特异性组织学改变的一组临床、病理综合征^[1,2].临床病理组织学主要分为两种类型:淋巴细胞性结肠炎(lymphocytic colitis, LC)和胶原性结肠炎(collagenous colitis, CC).两种病理组织学类型患者的临床表现相似,主要根据结肠黏膜活检有无胶原带增生而区别.流行病学调查显示,近10年以来,随着内镜及其他检查手段的发展,显微镜结肠炎的发病率逐年上升,MC因其临床症状和结肠镜下表现无特异性,患者症状持续、复发,严重影响生活质量,诊断却依赖结肠下黏膜病理组织学检查,常因反复就医,浪费医疗资源而逐渐引起临床医生的关注.至今,我们对于MC的认识还很有限,本病目前的病理生理机制尚难以详细定义,可能由遗传易感性,胆汁酸吸收障碍,吸烟,药物,自身免,胶原组成、产生及降解异常,感染等多因素综合致病的疾病,尽管病因学上有一定的联系,但无明确致病证据.

目前,MC的相关临床表现、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准尚未达成统一共识.本文从MC的流行病学、病因学、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展作一概述.

1 流行病学

1976年Lindstrom和Freeman首次提出MC的概念^[1],但直到近年来,MC作为一个慢性腹泻的重要发病因素予以重视,MC的发病率近十年来有明显的上升趋势.MC在全球范围分布^[2-6],欧洲和北美为高发地区,近年来,非洲、亚洲、拉丁美洲和澳洲已有病例报告出现.美国、瑞典的研究显示,LC发病率为(2.1-14.0/10万),CC发病率为(2.6-10.8/10万),实际的发病率有可能更高,MC患者年龄中位数为53-69岁,MC好发于老年女性人群,不同的MC亚型在男、女性中发病率不同.近年来,MC的发病率在青年人中有逐渐增多趋势,年龄小至儿童^[6],约有四分之一的MC患者在45岁前确诊.相关文献报道,CC发病率女男比为3:1到9:1,LC发病率女男比为6:1.国内目前尚未见较大规模的流行病学调查报告,仅见较小样本的临床回顾性研究和为数不多的综述^[7-12].

2 病因学与发病机制

MC的基础研究尚处于初级阶段,MC的病因和发病机制迄今为止,尚不十分明确,下列多因素在MC的发病中可能扮演了重要的角色.

2.1 易感基因 目前,MC可能具有遗传易感性,但证据支持尚不充分,已有少量文献报道家族性的MC.人类白细胞抗原研究^[13]发现,MC与HLA-DQ2、DQ1/3之间存在一定关联证据,人类白细胞抗原HLA-DR3DQ2单体型和TNF2等位基因携带者与对照组相比,MC的发现率更高.相关研究^[14]提示,基质金属蛋白酶-9等位基因的变异与CC的发病存在一定关联,而克罗恩病相关的NOD2/CA RD15基因多态性与MC发生无确切的关联性.亦有国外研究报道^[15]MC可能与环境因素相关,但证据不足.

2.2 胆汁酸吸收障碍 学者Björnbak等^[16],运用牛磺酸胆酸检测技术标记含有硒核素的研究发现,在LC患者中有60%,CC患者中则有44%存在有胆汁酸吸收障碍,但尚未阐明胆汁酸吸收障碍与MC之间的因果关系.Ung等^[17]通过口服结合胆汁酸治疗MC的非对照研究的临床试

■ 研究前沿

探讨达成统一共识的MC的相关临床、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准是目前研究热点、重点.亟待研究的问题涉及病因学及其发病机制与MC糖皮质激素布地奈德结肠定位释放制剂研制及其治疗MC的随机对照试验.

■ 相关报道

1976年Lindstrom和Freeman首次提出MC的概念。2012年欧洲MC学会提出MC的布地奈德治疗建议。Baert等于2002年首次对28例CC患者进行布地奈德治疗的随机对照试验,布地奈德治疗组,结肠镜下肠黏膜固有层炎性细胞浸润显著减少,获得组织学缓解。

验显示,可有效治疗MC,但结合胆汁酸治疗并不能改善MC的病理组织学改变。目前还未发现胆囊切除术和MC的关联。

2.3 吸烟 已有多项研究^[18,19]探讨吸烟与MC发病的关系。研究结果显示,吸烟者中CC发病率显著高于非吸烟者组,吸烟者组中MC发病的年龄较不吸烟者组早10年,其具体致病机制尚不十分明了。

2.4 药物 多项研究^[20-24]认为,药物可为MC的触发或为致病因素之一,但具体致病机制仍未明确。非甾体消炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、质子泵抑制剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、他汀类药物均可诱发MC。一项研究^[21]提示,老年人应用质子泵抑制剂、NSAIDs以及选择性5-HT再摄取抑制剂等药物,可增加腹泻发生的危险度。

2.5 自身免疫 多项研究^[24,25]认为,自身免疫反应异常也是MC的重要发病因素之一,但至今仍未发现诊断MC的特异性抗体。Chetty等^[24]研究发现,MC患者中存在较高比例的自身免疫性疾病,如麸质过敏症、类风湿性关节炎、甲状腺炎、1型糖尿病等。MC与麸质过敏症人群均有较高HLA-DR3-DQ2基因阳性比,提示MC与麸质过敏症有一定的相关性^[14,15]。Roth等^[25]研究发现,MC患者中的血清抗核抗体、抗酿酒酵母抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体水平升高为普通人群的2倍。此外,MC与自身免疫反应异常的另一证据是,多项随机试验表明,糖皮质激素布地奈德对MC具有显著的缓解率。

2.6 胶原组成、产生及降解异常 学者Aigner等^[26]和Günther等^[27]的研究认为胶原基质降解异常及未成熟的间质基质沉积是引起MC的发病因素之一,特别是CC。有研究^[28]显示,MC还可能与肠上皮肌纤维母细胞的调节功能异常,结肠黏膜炎性介质一氧化氮、前列腺素、转化生长因子- β 等的增加有关,其间的因果关系未阐明。

2.7 感染因素 有研究^[29]提示,细菌感染或感染后毒素产生可能与MC发生存在一定关联,但目前仍没有明确的证据支持。

3 临床特征及诊断

3.1 临床表现 反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻是MC的主要临床表现,有部分患者可伴发腹痛、夜间肠蠕动增加、恶心、疲劳、体质量减轻、关节痛等非特异性临床表

现,极少数患者可出现较严重的脱水、黏液便、血便表现^[30]。MC通常起病隐匿,少数病例突发,大多数病例临床过程呈慢性反复发作,病程大多超过3 mo,预后良好。MC患者临床症状与肠易激综合征(非便秘型)症状相似、重叠,常难以区分。对于有自身免疫性疾病且伴慢性腹泻的患者应考虑MC可能,MC患者常伴乳糜泻、关节炎、桥本甲状腺炎等自身免疫性疾病。有研究^[31]显示,MC患者并发结、直肠癌或新生物的风险较低。

3.2 内镜下表现 MC在结肠镜下常为正常的黏膜像,黏膜表面无糜烂、溃疡、穿孔、肿物,无红斑、水肿、不规则的血管纹理等表现。有较少量研究^[30,31]显示仅在少数LC患者中,结肠镜下有黏膜充血和渗出性出血的表现。

3.3 病理学诊断 MC的诊断主要基于临床症状和病理组织学特征改变。目前尚未形成统一的病理学上MC的诊断共识标准。MC主要包括LC和CC和特殊类型MC,他们有着相似的临床表现和病理组织学特点^[32-36]。

3.3.1 LC的病理组织学特征: 表层上皮内淋巴细胞及(或)隐窝上皮内淋巴细胞增生、浸润,免疫组织化学显示为CD8、CD3、CD45阳性的T淋巴细胞增多,每100个表层上皮细胞内淋巴细胞数>20个。固有层淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性细胞、肥大细胞、单核细胞、中性粒细胞等炎性细胞浸润。上皮变扁平、缺失或分离,表面完整性破坏。隐窝结构轻度变形或正常,继发的黏蛋白缺失和黏膜萎缩,通常不累及直肠^[34]。

3.3.2 CC的病理组织学特征: 表层上皮内淋巴细胞增生、浸润和固有层炎性细胞浸润均与LC类似,但每100个表层上皮细胞间淋巴细胞数不一定>20个。其特征性的表现为上皮胶原带呈弥漫性、不连续分布增厚,上皮胶原带增厚厚度多>10 μm (正常为7.0-8.0 μm),以近端结肠为主。胶原带内可见炎性细胞和成纤维细胞浸润及蜷曲的毛细血管。免疫组织化学显示上皮胶原带为VI型胶原和黏蛋白组成^[34]。

3.3.3 特殊类型的MC的病理组织学特征、分型: 文献报道^[34,36]的一些特殊类型MC,除了有常见MC的临床和病理特征外,另有其独特的病理组织学特点。目前对特殊类型MC的组织学特征、分型存在一定的争议。分型有(1)肉芽肿性MC: 特点为位于黏膜表层或深层肠黏膜急性或慢性肉芽肿炎症,常散布于隐窝周围;

(2)巨细胞性MC: 特点为上皮下出现多核巨细胞, CD68呈阳性; (3)假膜性CC: 特点为胶原性结肠炎患者结肠黏膜的上皮缺损部位出现由纤维素和中性粒细胞组成的假膜; (4)隐窝型MC: 特点为隐窝表层上皮内淋巴细胞数量明显增多, 淋巴细胞CD3、CD8阳性, 与经典LC相似; (5)少细胞型LC: 有MC相似的临床症状和内镜特征, 上皮内淋巴细胞仅轻度升高, 每100个表层上皮细胞间淋巴细胞数常少于20个; (6)儿童MC: 发生于儿童, 特征为结肠黏膜固有层出现大量单核透明细胞。

3.4 MC的临床诊断问题

3.4.1 MC的诊断: MC的诊断主要基于结肠黏膜病理组织学特征性改变, 但并非诊断的“金标准”。炎症性结肠病、药物性结肠炎、乳糜泻、Brainerd腹泻患者也可出现类似MC的病理组织学表现, MC诊断需结合临床表现、内镜特点及病理组织学特征进行综合判断。结肠镜检查结肠黏膜通常完全正常或轻度异常及结肠黏膜典型的病理组织学特征性改变, 通常是诊断MC的重要的2个依据。MC的病灶可能是呈跳跃性的, 单一结肠黏膜的活检极难获得MC的100%阳性组织学特征。建议从随机全结肠各部位取2块活组织检查, 提高MC的诊断率。有研究^[36]报道, 仅从直肠取活组织检查以诊断MC的漏诊率为18%-25%。

3.4.2 LC与CC是否是同一种疾病: 有相关文献报道^[37], 淋巴细胞性结肠炎与胶原性结肠炎可以相互转化, 这种相互转化却相当少见, 尚无确切证据认为两者可能是同一疾病的不同发展阶段。目前多数学者倾向于认为两者是有联系的相对独立的疾病, 证据为淋巴细胞性结肠炎与胶原性结肠炎各自存在不同的性别比。

3.4.3 胶原性结肠炎中胶原带增厚是临床意义: 有研究结果^[38]显示, 胶原性结肠炎上皮下增厚的胶原带由VI型胶原和黏蛋白构成, MC的症状与上皮胶原的厚度无关, 却与固有层炎性细胞浸润程度相关。故有学者建议诊断“MC综合征”可能更为合理、慎重。

3.4.4 MC与炎症性肠病: MC患者中有骨密度降低, 骨重吸收增加表现, 机制尚不明, 与克罗恩病相似, 少数MC(多数为CC)有可能进展至炎症性肠病, 故有学者认为MC可能是炎症性肠病的一个成员或是发展的过程、或进展之一, 但尚存争论^[39]。

3.4.5 MC与肠易激综合征: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠病中的之一, IBS的诊断有明确共识的罗马标准。有研究^[40]表明, 基于功能性胃肠疾病罗马III临床症状诊断标准, 诊断的IBS患者中不能特异性排除MC, 多项研究^[40]提示两者之间存在着高达50%以上的重叠。因此, 建议诊断的IBS患者应在结肠镜检查时, 随机从结肠各肠段部位取2块活组织检查, 除外MC可能。

3.4.6 MC与乳糜泻: 有研究^[41]提示MC发病机制可能与乳糜泻类似, 证据为MC患者中Th1细胞因子IFN γ 上调、iNOS和IFN γ 相关连接蛋白下调。但尚未在MC患者中寻找与MC相关的肠腔抗原或上皮抗原证据支持, 二者应为各自独立疾病。

4 治疗

MC治疗的主要目的是获得临床缓解, 提高患者生活质量。目前有少量针对MC的止泻剂、次水杨酸铋、美沙拉嗪、洛哌丁胺、地芬诺酯等证据质量不高的非随机对照试验的对症治疗报告。Olesen等^[2]的研究发现止泻剂是安全有效的, 不能维持临床缓解。Narla等^[42]的研究发现, 使用次水杨酸铋治疗儿童MC, 有部分病例获得完全缓解。Calabrese等^[43]对41例LC和23例CC患者随机给予美沙拉嗪或考来烯胺联合美沙拉嗪进行治疗研究结果表明, 6 mo后, LC的缓解率无显著性改变, 美沙拉嗪联合考来烯胺治疗CC有效。

基于MC与自身免疫有着密切关系, 多项高质量的随机对照研究^[44-51]显示糖皮质激素布地奈德对MC有效, 但停用布地奈德后复发率较高。Baert等^[44]于2002年首次对28例CC患者进行布地奈德治疗的随机对照试验, 结果提示, 布地奈德治疗组, 结肠镜下肠黏膜固有层炎性细胞浸润显著减少, 获得组织学缓解。另有2项随机空白对照试验^[46,47]结果证实, 布地奈德治疗MC患者可获得临床缓解。Miehlke等^[48]比较了布地奈德组、美沙拉嗪组和空白对照组治疗CC患者8 wk后的临床缓解率, 结果显示布地奈德较美沙拉嗪8 wk后的临床缓解率具有显著性, 短期治疗效果更佳, 是MC短期治疗安全有效的药物。两项随机对照研究^[47,49]显示, CC患者服用布地奈德持续6 mo可达维持缓解, 缓解应答率为83%, 病理证实可获得组织学缓解,

■创新盘点

目前尚未有达成统一共识的MC的相关临床、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准, 本文做了比较完善的概括与分析。

应用要点

本文从MC的流行病学、病因学、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展做了比较完善的概括与分析. 探讨MC的相关临床、病理组织学诊断及治疗标准, 对规范和指导临床对MC的诊疗具有重要意义.

布地奈德停药后复发率高达60%-80%, 多数患者需再次药物治疗^[47]. 美国一项队列研究^[51], 中长效糖皮质激素亦可有效治疗MC, 研究结果认为, 布地奈德组与泼尼松组相比, 完全缓解率更高(82.5% vs 52.9%), 复发率低, 不良反应小. 国外的布地奈德治疗MC对照研究涉及布地奈德吸入剂、结肠灌肠剂和口服结肠定位释放制剂等不同的给药方式. 一定程度上揭示布地奈德口服胶囊结肠定位释放剂治疗MC疗效好, 不良反应小. 2012年欧洲MC学会提出了MC的布地奈德治疗建议^[52].

目前, 尚未见有国内机构关于布地奈德胶囊制剂治疗MC的随机对照试验报告. 国家食药监局尚未批准布地奈德结肠定位释放制剂上市, 已有少量相关研究报告出现^[53].

部分学者尝试免疫抑制剂, 抗肿瘤坏死因子, 益生菌等, 对布地奈德治疗无效的, 难治性MC, 均取得一定的临床缓解率^[54-58]. 外科手术干预是对任何药物治疗都无效的MC患者的最后治疗选择^[59].

5 总结与展望

MC是目前病因及发病机制尚未明确、可能由多因素综合致病的疾病, 逐年升高的MC发病率引发关注. MC的基础研究尚处于初级阶段, 临床诊断标准尚未达成统一共识, 临床治疗上的多中心、前瞻性、随机对照临床试验等高质量证据报告不多, 对MC的认识不够充分与深入. 因此, 应重视对MC的相关诊疗研究, 除加强基础研究外, 应探讨MC的相关临床、病理组织学诊断及治疗标准, 达成诊疗共识, 规范和指导临床对MC的诊疗.

6 参考文献

- 1 Lindström CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea--a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87-89 [PMID: 934705]
- 2 Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004; 53: 346-350 [PMID: 14960513 DOI: 10.1136/gut.2003.014431]
- 3 Williams JJ, Beck PL, Andrews CN, Hogan DB, Storr MA. Microscopic colitis-a common cause of diarrhoea in older adults. *Age Ageing* 2010; 39: 162-168 [PMID: 20065357 DOI: 10.1093/ageing/afp243]
- 4 Wickbom A, Bohr J, Eriksson S, Udumyan R, Nyhlin N, Tysk C. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Örebro, Sweden, 1999-2008: a continuous epidemiologic study.

- Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2387-2393 [PMID: 23945183 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8cd]
- 5 Gentile NM, Khanna S, Loftus EV, Smyrk TC, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Kammer PP, Pardi DS. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 838-842 [PMID: 24120840 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.066]
- 6 Liu X, Xiao SY, Plesec TP, Jiang W, Goldblum JR, Lazenby AJ. Collagenous colitis in children and adolescents: study of 7 cases and literature review. *Mod Pathol* 2013; 26: 881-887 [PMID: 23348901 DOI: 10.1038/modpathol.2012.227]
- 7 Gu HX, Zhi FC, Huang Y, Li AM, Bai Y, Jiang B, Zhang YL. Microscopic colitis in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings in Southern China. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1167-1173 [PMID: 22430889 DOI: 10.1007/s00384-012-1449-z]
- 8 伦伟建, 梁晓燕, 贾柳萍, 黄鹤. 显微镜下肠炎的研究进展. *现代消化及介入诊疗* 2013; 18: 257-259
- 9 吕丽媛, 刘懿. 显微镜下结肠炎的研究进展. *国际消化病杂志* 2016; 36: 28-30
- 10 陈一铭, 葛文松, 范建高. 显微镜下结肠炎研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 605-608
- 11 徐晓敏, 黄光明. 显微镜下结肠炎的治疗进展. *胃肠病学* 2015; 20: 45-48
- 12 马许辉, 索智敏, 康玉华. 显微镜结肠炎21例临床分析. *临床研究* 2013; 20: 25-26
- 13 Fine KD, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, McCormack J. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1974-1982 [PMID: 10950045 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02255.x]
- 14 Fernández-Bañares F, Esteve M, Farré C, Salas A, Alsina M, Casals J, Espinós J, Forné M, Viver JM. Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of coeliac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1333-1338 [PMID: 16292086 DOI: 10.1097/00042737-200512000-00011]
- 15 LaSala PR, Chodosh AB, Vecchio JA, Schned LM, Blaszyk H. Seasonal pattern of onset in lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 891-893 [PMID: 16208113 DOI: 10.1097/01.mcg.0000180634.84689.c2]
- 16 Bjørnbak C, Engel PJ, Nielsen PL, Munck LK. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1225-1234 [PMID: 21967618 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04865.x]
- 17 Ung KA, Kilander A, Nilsson O, Abrahamsson H. Long-term course in collagenous colitis and the impact of bile acid malabsorption and bile acid sequestrants on histopathology and clinical features. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 601-609 [PMID: 11424318 DOI: 10.1080/003655201750163033]
- 18 Vigren L, Sjöberg K, Benoni C, Tysk C, Bohr J, Kilander A, Larsson L, Ström M, Hjortswang H. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1334-1339 [PMID: 21854096 DOI: 10.3109/00365521.2011.610005]

- 19 Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M, Esteve M, Viver JM. Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1470-1476 [PMID: 23552765 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f3cc]
- 20 Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, Scholtes B, Engels LG, Masclee AA. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1124-1128 [PMID: 21039674 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04453.x]
- 21 Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, Rosinach M, Forné M, Salas A, Viver JM. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 324-330 [PMID: 17100977 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00902.x]
- 22 Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M, Esteve M, Viver JM. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 411-417 [PMID: 23344243 DOI: 10.1002/ibd.23009]
- 23 Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, Zaninelli A, Di Mario F, Seripa D, Rengo F. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2816-2823 [PMID: 18721240 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02107.x]
- 24 Chetty R, Govender D. Lymphocytic and collagenous colitis: an overview of so-called microscopic colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 209-218 [PMID: 22349169 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.16]
- 25 Roth B, Gustafsson RJ, Ohlsson B. Auto-antibodies and their association with clinical findings in women diagnosed with microscopic colitis. *PLoS One* 2013; 8: e66088 [PMID: 23776613 DOI: 10.1371/journal.pone.0066088]
- 26 Aigner T, Neureiter D, Müller S, Küspert G, Belke J, Kirchner T. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136-143 [PMID: 9207271 DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70088-X]
- 27 Günther U, Schuppan D, Bauer M, Matthes H, Stallmach A, Schmitt-Gräff A, Riecken EO, Herbst H. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol* 1999; 155: 493-503 [PMID: 10433942 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65145-0]
- 28 Yen EF, Pardi DS. Review of the microscopic colitides. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 458-464 [PMID: 21773709 DOI: 10.1007/s11894-011-0207-7]
- 29 Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1155-1165 [PMID: 21303675 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.003]
- 30 Schiller LR. Diagnosis and management of microscopic colitis syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: S27-S30 [PMID: 15115926 DOI: 10.1097/01.mcg.0000123990.55626.ee]
- 31 Tontini GE, Pastorelli L, Spina L, Fabris F, Bruni B, Clemente C, de Nucci G, Cavallaro F, Marconi S, Neurath MF, Neumann H, Tacconi M, Vecchi M. Microscopic colitis and colorectal neoplastic lesion rate in chronic nonbloody diarrhea: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 882-891 [PMID: 24681653 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000030]
- 32 Offner FA, Jao RV, Lewin KJ, Havelec L, Weinstein WM. Collagenous colitis: a study of the distribution of morphological abnormalities and their histological detection. *Hum Pathol* 1999; 30: 451-457 [PMID: 10208468 DOI: 10.1016/S0046-8177(99)90122-3]
- 33 Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 318-326 [PMID: 10699778 DOI: 10.1016/S0016-5107(00)70362-2]
- 34 顾红祥, 张亚历. 显微镜结肠炎临床病理诊断进展及相关问题. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 55-58
- 35 Temmerman F, Baert F. Collagenous and lymphocytic colitis: systematic review and update of the literature. *Dig Dis* 2009; 27 Suppl 1: 137-145 [PMID: 20203510 DOI: 10.1159/000268134]
- 36 Fraser AG, Warren BF, Chandrapala R, Jewell DP. Microscopic colitis: a clinical and pathological review. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1241-1245 [PMID: 12465719 DOI: 10.1080/003655202761020489]
- 37 Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease - microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 79-90 [PMID: 22670660 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05166.x]
- 38 Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Microscopic colitis: a common and an easily overlooked cause of chronic diarrhoea. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 181-186 [PMID: 18395161 DOI: 10.1016/j.ejim.2008.01.001]
- 39 Calabrese C, Fabbri A, di Febo G. Colitis evolving into ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 1347-1348 [PMID: 16099809 DOI: 10.1136/gut.2005.065763]
- 40 Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenston JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 859-865 [PMID: 20179696 DOI: 10.1038/ajg.2010.55]
- 41 Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol* 2007; 60: 382-387 [PMID: 16775121 DOI: 10.1136/jcp.2005.036376]
- 42 Narla NP, Smyrk TC, Pardi DS, Tung J. Clinical features and treatment responses in pediatric lymphocytic and collagenous colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 557-561 [PMID: 23820404 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a1df59]
- 43 Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Zahlane D, Scialpi C, Di Febo G. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 809-814 [PMID: 17565633 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04511.x]
- 44 Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F,

■名词解释

布地奈德属新型糖皮质激素: 有多种不同剂型, 其吸入剂常用于呼吸道疾病治疗。国外已有布地奈德胶囊制剂上市。

同行评价

本文介绍了MC的流行病学、病因学、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展,具有一定新颖性和创新性,文章设计合理,证据应用准确,文字表达清楚。

- Louis E, Cabooter M, De Vos M, Fontaine F, Naegels S, Schurmans P, Stals H, Geboes K, Rutgeerts P. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122: 20-25 [PMID: 11781276 DOI: 10.1053/gast.2002.30295]
- 45 Miehke S, Madisch A, Voss C, Morgner A, Heymer P, Kuhlisch E, Bethke B, Stolte M. Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1115-1119 [PMID: 16305725 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02688.x]
- 46 Miehke S, Heymer P, Bethke B, Bästlein E, Meier E, Bartram HP, Wilhelms G, Lehn N, Dorta G, DeLarive J, Tromm A, Bayerdörffer E, Stolte M. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 978-984 [PMID: 12360457 DOI: 10.1053/gast.2002.36042]
- 47 Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, Christensen LA, Fallingborg JF. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; 58: 68-72 [PMID: 18669576 DOI: 10.1136/gut.2008.156513]
- 48 Drug VL, Antoniu SA. Efficacy of budesonide in collagenous colitis Evaluation of: Miehke S, Madisch A, Kupcinkas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 15: 1222-1230 e1222. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2277-2279 [PMID: 25164577 DOI: 10.1517/14656566.2014.955468]
- 49 Miehke S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Kuhlisch E, Henker C, Vogel G, Andersen M, Meier E, Baretton G, Stolte M. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1510-1516 [PMID: 18926826 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.081]
- 50 Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E, Fischer Hansen B. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 606-610 [PMID: 12825868 DOI: 10.1080/00365520310002210]
- 51 Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, Smyrk TC, Tremaine WJ, Faubion WA, Kammer PP, Sandborn WJ, Loftus EV, Pardi DS. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 256-259 [PMID: 23295275 DOI: 10.1038/ajg.2012.416]
- 52 Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang H, Madisch A, Munck LK, Ström M, Tysk C, Miehke S. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 932-945 [PMID: 22704658 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.014]
- 53 刘云, 张钧寿, 胡林森. 布地奈德结肠定位微丸的制备及释药特性研究. *中国药科大学学报* 2003; 34: 33-36
- 54 Riddell J, Hillman L, Chiragakis L, Clarke A. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1589-1593 [PMID: 17845686 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05128.x]
- 55 Münch A, Fernandez-Banares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 795-798 [PMID: 23432370 DOI: 10.1111/apt.12261]
- 56 Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernández-Bañares F. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 612-618 [PMID: 22115383 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.001]
- 57 Münch A, Ignatova S, Ström M. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 59-63 [PMID: 22149977 DOI: 10.3109/00365521.2011.639079]
- 58 Tromm A, Niewerth U, Khoury M, Baestlein E, Wilhelms G, Schulze J, Stolte M. The probiotic *E. coli* strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: first results of an open-label trial. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 365-369 [PMID: 15136935 DOI: 10.1055/s-2004-812709]
- 59 Järnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109: 449-455 [PMID: 7615194 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90332-1]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

