

Gastroenterology

第3卷 第1期 (总第9期)

2015年5月

胃肠病学杂志 (中文版)



种族、民族、性别

对平均风险个体罹患 9 mm 以上结直肠息肉的影响 46

- 1 经基线结肠镜充分检查无息肉者 10 年内大息肉 (>9 mm) 发病率较低
- 10 成人嗜酸细胞性食管炎与 IgG4 密切相关而并非由 IgE 介导
- 19 一项结直肠癌筛查项目中基于粪便血红蛋白浓度的进展性结直肠肿瘤风险分层
- 29 不同药物联用的上消化道出血风险



2015年5月
第3卷第1期

Gastroenterology
胃肠病学杂志(中文版)

顾问

潘国宗 萧树东

许国铭

名誉主编

樊代明 林三仁 游苏宁

李兆申 张齐联

主编

杨云生

副主编

袁耀宗 钱家鸣 魏来

韩英 刘玉兰 周丽雅

郭明洲 陈旻湖 张澍田

秘书

孙刚

编委(按笔画排序)

王邦茂 王学红 王承党

戈之铮 令狐恩强 吕宾

任旭 任建林 刘杰

许乐 孙丽莹 孙思予

李建生 杨幼林 吴本俨

时永全 邹多武 邹晓平

沙卫红 陆伟 陆伦根

陈世耀 陈东风 陈其奎

张军 林琳 和水祥

房静远 赵洪川 郝建宇

胡冰 侯晓华 施瑞华

姜泊 姜慧卿 徐有青

徐红 郭晓钟 郭强

唐国都 崔立红 曾志荣

蓝宇 戴宁

青年编委(按笔画排序)

巴亚斯古楞 左秀丽

成虹 刘诗 刘梅

许军英 杜奕奇 李鹏

陆红 陈烨 祝荫

聂勇战 黄锦 夏璐

Gastroenterology

胃肠病学杂志(中文版)

© 2015 by The AGA Institute. All rights reserved. *Gastroenterology* is published by Elsevier Inc and is an official journal of the American Gastroenterological Association (AGA) Institute.

This edition of *Gastroenterology* is published by arrangement with Elsevier Inc. and the AGA Institute. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form without written permission of the publisher. The local editorial board selected and approved the content. No responsibility is assumed by the AGA Institute or Elsevier Inc, its licensors or associates, for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. Although advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer. The AGA Institute did not participate in the translation of these materials and does not assume responsibility for the accuracy of the translation or any advertising contained herein.

本刊物版权所有。*Gastroenterology* 由 Elsevier 出版, 是美国胃肠病协会 (AGA) 的官方期刊。美国胃肠病协会 (AGA) 授权 Elsevier Inc. 制作 *Gastroenterology* 中文版。未经书面许可, 严禁以任何形式复制、传播本刊内容或将其储存于任何检索系统中。中文版编委会挑选并批准中文版内容。因产品责任、疏忽或使用文章中介绍的方法、产品或观点等对人身或财产所造成的伤害或损失, Elsevier 及其授权人、合作伙伴毋须承担任何责任。由于医学发展迅速, 读者必须对诊断和药物剂量做出独立判断。所有刊登在本刊的广告均应符合伦理 (医学) 标准, 在此刊登并不保证相关产品的质量、价值或厂商的主张。美国胃肠病协会 (AGA) 未参与文章的翻译, 不保证文章翻译及所刊登广告的准确性。

These selected articles are translated by *Gastroenterology* Chinese Edition editorial board members and distributed with support of Takeda (China) Holdings Co., LTD.

如有印装问题, 请联系本刊编辑部调换。电话: 010-85208869

15RE0351

Gastroenterology

Editor

M. Bishr Omary
University of Michigan Medical School

Senior Associate Editors

John M. Carethers
University of Michigan Medical School

Chung Owyang
University of Michigan Medical School

Associate Editors

Jonathan Braun
University of California, Los Angeles

Naga P. Chalasani
Indiana University School of Medicine

Douglas A. Corley
Kaiser Permanente, Division of Research

William L. Hasler
University of Michigan Medical School

Malcolm J. Low
University of Michigan Medical School

Asma Nusrat
Emory University School of Medicine

Jean-Michel Pawlotsky
University of Paris-Est

Douglas J. Robertson
Dartmouth Medical School

Linda C. Samuelson
University of Michigan Medical School

Bruce E. Sands
Mount Sinai School of Medicine

Detlef Schuppan
Johannes Gutenberg, University of Mainz

Diane M. Simeone
University of Michigan Medical School

John A. Williams
University of Michigan Medical School

Online Editor

John F. Kuemmerle
Medical College of Virginia Campus Virginia Commonwealth University

Special Section Editors

COVERING THE COVER

Anson W. Lowe
Stanford University

Richard H. Moseley
University of Michigan Medical School

PRESS HIGHLIGHTS

Grace L. Su
University of Michigan Medical School

MENTORING, EDUCATION, AND TRAINING CORNER

John Del Valle
University of Michigan Medical School

CLINICAL CHALLENGES AND IMAGES IN GI

Grace Elta
University of Michigan Medical School

Robert J. Fontana
University of Michigan Medical School

GASTROENTEROLOGY IN MOTION

Ralf Kiesslich
Johannes Gutenberg, University of Mainz

Thomas D. Wang
University of Michigan Medical School

SELECTED SUMMARIES

Philip S. Schoenfeld
University of Michigan Medical School

John Y. Kao
University of Michigan Medical School

PRINT AND DIGITAL MEDIA REVIEWS

Joel H. Rubenstein
University of Michigan Medical School

REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Robert F. Schwabe
Columbia University

John W. Wiley
University of Michigan Medical School

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME) ACTIVITIES

Philip S. Schoenfeld
University of Michigan Medical School

Biostatistical Editors

Julie A. Douglas
University of Michigan Medical School

Cathie Spino
University of Michigan School of Public Health

Advisory Committee

Juanita L. Merchant
University of Michigan Medical School

Daniel K. Podolsky
University of Texas Southwestern

Robert S. Sandler
University of North Carolina

International Consultants

Minoti Apte
Sydney, Australia

Ding-Shinn Chen
Taipei, Taiwan

Toshifumi Hibi
Tokyo, Japan

Jesús Prieto
Pamplona, Spain

Jiaming Qian
Beijing, China

Editors Emeriti

Anil K. Rustgi 2006–2011

David A. Brenner 2001–2006

Daniel K. Podolsky 1996–2001

Nicholas F. LaRusso 1991–1996

Raj K. Goyal 1986–1991

Robert K. Ockner 1981–1986

John S. Fordtran 1977–1981

Robert M. Donaldson 1970–1977

Marvin H. Sleisenger 1965–1970

Morton I. Grossman 1959–1965

Abraham H. Aaron 1953–1959

Andrew C. Ivy 1950–1952

Walter C. Alvarez 1943–1950

AGA Institute Staff

Brook A. Simpson
Special Issue Managing Editor

Laura Flecha
Special Issue Assistant Managing Editor

Sarah Williamson
Senior Medical Illustrator

Tiffany Slaybaugh DaVanzo
Medical Illustrator

Kristine Novak
Science Editor

Lindsey M. Brounstein
Graphics Support

Ryan Farrell
Editorial Assistant

Gail Kelsey
Editorial Assistant

Erin C. Dubnansky
Vice President of Publications

Elsevier Staff

Theresa Monturano
Publisher

Jason S. Woodson
Journal Manager

Officers of the AGA Institute

PRESIDENT

John I. Allen *New Haven, CT*

PRESIDENT-ELECT

Michael Camilleri *Rochester, MN*

VICE PRESIDENT

Timothy C. Wang *New York, NY*

SECRETARY/TREASURER

Francis M. Giardiello *Baltimore, MD*

AGA RESEARCH FOUNDATION CHAIR

Martin Brotman *San Francisco, CA*

PAST PRESIDENT

Anil K. Rustgi *Philadelphia, PA*

Gastroenterology

Editorial Board Chair

Anil Rustgi
Philadelphia, PA

Editorial Board

Maria T. Abreu
Miami, FL

David H. Adams
Birmingham, United Kingdom

Hana Algül
Munich, Germany

Shrikant Anant
Kansas City, KS

Ashwin Ananthakrishnan
Boston, MA

Paul Angulo
Lexington, KY

Matias Avila
Pamplona, Spain

Kim E. Barrett
San Diego, CA

Terrence A. Barrett
Chicago, IL

Ralf Bartenschlager
Heidelberg, Germany

Charles N. Bernstein
Winnipeg, Manitoba

Richard S. Blumberg
Boston, MA

James L. Boyer
New Haven, CT

William R. Brugge
Boston, MA

Michael Camilleri
Rochester, MN

Marcia Irene Canto
Baltimore, MD

Elke Cario
Essen, Germany

Andrew T. Chan
Boston, MA

Tsutomu Chiba
Kyoto, Japan

Judy H. Cho
New Haven, CT

Daniel C. Chung
Boston, MA

Pierre Clavien
Zurich, Switzerland

Hans Clevers
Utrecht, The Netherlands

Howard Crawford
Jacksonville, FL

Nicholas O. Davidson
St. Louis, MO

Timothy Denning
Galveston, TX

Lee A. Denson
Cincinnati, OH

Anna Mae Diehl
Durham, NC

Mark Donowitz
Baltimore, MD

Pradeep K. Dudeja
Chicago, IL

Emad M. El-Omar
Aberdeen, Scotland

Wael M. El-Rifai
Nashville, TN

Peter Ernst
San Diego, CA

Matthew Evans
New York, NY

Brian G. Feagan
London, Ontario

Eric R. Fearon
Ann Arbor, MI

Rebecca Fitzgerald
Cambridge, United Kingdom

Scott L. Friedman
New York, NY

Bin Gao
Rockville, MD

Guadalupe Garcia-Tsao
New Haven, CT

Timothy Gardner
Norwich, VT

Michael D. Gershon
New York, NY

M. Eric Gershwin
Davis, CA

Fayez Ghishan
Tucson, AZ

Jeffrey S. Glenn
Los Angeles, CA

Ajay Goel
Dallas, TX

Frank J. Gonzalez
Bethesda, MD

Fred Gorelick
West Haven, CT

Thomas Gress
Marburg, Germany

Anna S. Gukovskaya
Los Angeles, CA

Aida Habtezion
Stanford, CA

Steven-Huy Han
Los Angeles, CA

Matthias Hebrok
San Francisco, CA

Kenichi Ikejima
Tokyo, Japan

John M. Inadomi
Seattle, WA

Andrei Ivanov
Moscow, Russia

Barbara Jung
Chicago, IL

Peter J. Kahrilas
Chicago, IL

Michael Karin
San Diego, CA

Jonathan P. Katz
Philadelphia, PA

Jonathan D. Kaunitz
Los Angeles, CA

Kenneth W. Kinzler
Baltimore, MD

Paul Klenerman
Oxford, United Kingdom

Ernst J. Kuipers
Rotterdam, The Netherlands

Andrew B. Leiter
Worcester, MA

Frederic Lemaigre
Brussels, Belgium

Wayne I. Lencer
Boston, MA

Markus M. Lerch
Greifswald, Germany

T. Jake Liang
Bethesda, MD

Suthat Liangpunsakul
Indianapolis, IN

Rohit Loomba
La Jolla, CA

Shelly C. Lu
Los Angeles, CA

Uma Mahadevan
San Francisco, CA

Fabio Marra
Florence, Italy

Beth McCormick
Worcester, MA

Kenneth R. McQuaid
San Francisco, CA

Didier Merlin
Atlanta, GA

Jason C. Mills
St. Louis, MO

Atsushi Mizoguchi
Boston, MA

Satdarshan (Paul) Monga
Pittsburgh, PA

Marshall H. Montrose
Cincinnati, OH

Timothy R. Morgan
Long Beach, CA

Steven F. Moss
Providence, RI

Geoffrey C. Nguyen
Toronto, Ontario

Mindie H. Nguyen
Stanford, CA

Ronald P.J. Oude Elferink
Amsterdam, The Netherlands

Stephen J. Pandol
Los Angeles, CA

John Pandolfino
Chicago, IL

Tushar C. Patel
Jacksonville, FL

Richard M. Peek
Nashville, TN

Scott E. Plevy
Chapel Hill, NC

Douglas K. Rex
Indianapolis, IN

Andy Rhim
Ann Arbor, MI

Charles M. Rice
New York, NY

K. Lenhard Rudolph
Ulm, Germany

Hamid M. Said
Long Beach, CA

Pedro J. Salas
Miami, FL

Ashok Saluja
Minneapolis, MN

Jewel Samadder
Salt Lake City, UT

Sushil K. Sarna
Galveston, TX

Günter Schneider
München, Germany

Thomas Seufferlein
Halle (Saale), Germany

Yatrik Shah
Ann Arbor, MI

Prateek Sharma
Kansas City, MO

Stuart Sherman
Indianapolis, IN

Ramesh A. Shivdasani
Boston, MA

Noah F. Shroyer
Cincinnati, OH

Jens T. Siveke
Munich, Germany

Scott Snapper
Boston, MA

Ludvig Sollid
Oslo, Norway

Rhonda F. Souza
Dallas, TX

Shanti Srinivasan
Atlanta, GA

Ben Z. Stanger
Philadelphia, PA

Elena Stoffel
Ann Arbor, MI

Pavel Strnad
Ulm, Germany

Jan F. Tack
Leuven, Belgium

Robert Thimme
Freiburg, Germany

Herbert Tilg
Innsbruck, Austria

Nikolai A. Timchenko
Houston, TX

Andrea Todisco
Ann Arbor, MI

Michael Trauner
Graz, Austria

Christian Trautwein
Aachen, Germany

Hide Tsukamoto
Los Angeles, CA

Gijs van den Brink
Amsterdam, The Netherlands

Fernando S. Velayos
San Francisco, CA

G. Nicholas Verne
New Orleans, LA

Arnold Wald
Madison, WI

David Weinberg
Philadelphia, PA

David C. Whitcomb
Pittsburgh, PA

C. Mel Wilcox
Birmingham, AL

Allan W. Wolkoff
Bronx, NY

Howard J. Worman
New York, NY

Nicholas A. Wright
London, United Kingdom

Yunsheng Yang
Beijing, China

David Yule
Rochester, NY

Yana Zavros
Cincinnati, OH

目 录

全文

临床—消化道

- 1 经基线结肠镜充分检查无息肉者 10 年内大息肉 (> 9 mm) 发病率较低
David A. Lieberman, Jennifer L. Holub, Cynthia D. Morris, et al.
- 10 成人嗜酸细胞性食管炎与 IgG4 密切相关而并非由 IgE 介导
Frederic Clayton, John C. Fang, Gerald J. Gleich, et al.
- 19 一项结直肠癌筛查项目中基于粪便血红蛋白浓度的进展性结直肠肿瘤风险分层
Josep M. Auge, Maria Pellise, José M. Escudero, et al.
- 29 不同药物联用的上消化道出血风险
Gwen M. C. Masclee, Vera E. Valkhoff, Preciosa M. Coloma, et al.

临床挑战与图像—消化道

- 39 小肠梗阻的罕见原因
Jackson J. Liang and Phil A. Hart
- 41 一例肺癌患者合并上消化道出血的罕见病因
Dhiraj Gulati, Maher Tama and Milton Mutchnick
- 43 恶心、呕吐和体重减轻：少见疾病的常见症状
Yutaka Tomizawa, Lei Zhao and Leslie W. Yang

摘要

临床—消化道 (摘要)

- 45 他汀类药物与降低 Barrett 食管风险相关
Theresa Nguyen, Natalia Khalaf, David Ramsey et al.

- 45 磁共振与气囊小肠镜在克罗恩病患者小肠检查中的比较
Kento Takenaka, Kazuo Ohtsuka, Yoshio Kitazume, et al.
- 46 种族、民族、性别对平均风险个体罹患 9 mm 以上结直肠息肉的影响
David A. Lieberman, J. Lucas Williams, Jennifer L. Holub, et al.
- 46 维多珠单抗诱导治疗肿瘤坏死因子拮抗剂治疗失败的克罗恩病患者的疗效
Bruce E. Sands, Brian G. Feagan, Paul Rutgeerts, et al.
- 47 结直肠癌患者家族成员的结直肠肿瘤发病风险增加：一项基于美国犹他州的人群研究
N. Jewel Samadder, Karen Curtin, Thérèse M. F. Tuohy, et al.
- 48 利用共聚焦激光显微内镜检测肠易激综合征患者食物相关的肠黏膜改变
Annette Fritscher-Ravens, Detlef Schuppan, Mark Ellrichmann, et al.
- 48 粪便免疫化学检测与结肠镜在家族性结直肠癌筛查中的等效性评价
Enrique Quintero, Marta Carrillo, Antonio Z. Gimeno-García, et al.

临床—肝脏 (摘要)

- 49 酒精性肝炎患者预后的组织学评分系统
José Altamirano, Rosa Miquel, Aezam Katoonizadeh, et al.
- 50 非选择性 β 受体阻滞剂增加肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者发生肝肾综合征及死亡的风险
Mattias Mandorfer, Simona Bota, Philipp Schwabl, et al.

目 录

- 50 特定药物性肝损伤会大幅增加发病后 6 个月内的
并发症发生率和死亡率
Robert J. Fontana, Paul H. Hayashi, Jiezhun Gu, et al.

- 51 荟萃分析：增加蔬菜而非水果的摄入量可有效降低
肝细胞癌风险
Yang Yang, Dan Zhang, Na Feng, et al.

临床—胆道（摘要）

- 52 全覆膜自膨式金属支架成功治疗良性胆管狭窄
*Jacques Devière, D. Nageshwar Reddy,
Andreas Püspök, et al.*

基础和转化—消化道（摘要）

- 52 幽门螺杆菌感染的胃上皮细胞中 *TP53* 基因体细胞
突变的累积
*Takahiro Shimizu, Hiroyuki Marusawa,
Yuko Matsumoto, et al.*
- 53 DNA 甲基化的多样性特征提示从腺瘤到结直肠癌的
多途径进展过程
Yanxin Luo, Chao-Jen Wong, Andrew M. Kaz, et al.

经基线结肠镜充分检查无息肉者 10 年内大息肉 (> 9 mm) 发病率较低

David A. Lieberman,¹ Jennifer L. Holub,¹ Cynthia D. Morris,² Judith Logan,² J. Lucas Williams,¹ and Patricia Carney³

¹Division of Gastroenterology; ²Department of Medical Informatics and Clinical Epidemiology; and ³Department of Family Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon

Podcast interview: www.gastro.org/gastropodcast. Also available on iTunes. See editorial on page 264.

背景和目的：指南推荐对于结肠镜检查结果阴性的平均风险人群，结肠镜筛查的时间间隔为 10 年。但是，多数患者接受结肠镜检查的时间间隔较短。我们对基线检查无息肉且在 10 年内复查结肠镜的患者进行了调查。**方法：**采用国家内镜数据库来自 69 个消化内镜中心的数据，共纳入 2000~2006 年间接受结肠镜筛查的 264184 例无症状受试者，这些受试者基线结肠镜检查未发现息肉且在 10 年内复查了结肠镜。**结果：**基线结肠镜检查中 147375 例患者未发现息肉。10 年内进行结肠镜复查者 17525 例 (11.9%)，包括 1806 例 (10.3%) 1 年内随访结肠镜者。1 年内再次检查的最常见原因是初次检查时肠道准备不充分而导致放弃检查或检查不完整。其中，6.5% (95% 可信区间：5.3~7.6) 的患者有 > 9 mm 的大息肉。这一比例与平均风险筛查人群的比例相似。1~5 年内再次结肠镜检查的原因包括：平均风险筛查 (15.7%)、结肠息肉或肿瘤家族史 (30.1%)、消化道出血 (31.2%)、消化道症状 (11.8%) 或粪便隐血试验阳性 (5.5%)。若基线检查充分，基线检查后 1~5 年内大息肉的发病率为 3.1% (95% 可信区间：2.7~3.5)，5~10 年内大息肉的发病率为 3.7% (95% 可信区间：3.3~4.1)。**结论：**对于经基线结肠镜充分检查无息肉者，10 年内再次行结肠镜检查获益较少。对于基线检查不充分者，再次行结肠镜检查可使患者获益。

关键词：肿瘤；结肠镜；预防；早期发现。

结 直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 筛查指南推荐，高质量的基线结肠镜筛查中若未发现肿瘤病变，则应间隔 10 年进行结肠镜复查^[1-3]。该指南的推荐意见是以结直肠肿瘤的自然史、乙状结肠镜筛查随机对照

试验^[4-6]、结肠镜检查病例对照及队列研究结果^[7-14]为依据。上述研究数据显示，结肠镜筛查可明显降低 CRC10 年的发病率和死亡率。若基线结肠镜筛查阴性，但有直系亲属在 60 岁以前患 CRC 的家族史者，建议结肠镜复查时间间隔为 5 年。

尽管基线结肠镜检查为阴性，但多数患者仍于 10 年之内进行了结肠镜复查^[15,16]。在对医疗保险受益人的结肠镜检查使用情况的研究中，发现 30% 的基线结肠镜检查阴性者在 5 年之内进行了第二次结肠镜检查^[16]。在前列腺癌、肺癌、结直肠癌、卵巢癌筛查试验中，超过 25% 的基线结肠镜检查阴性者在 5 年内复查了结肠镜^[15]。大部分患者提前复查结肠镜的原因尚不清楚。部分患者提前复查结肠镜的原因因为肠道准备不充分导致的基线结肠镜检查结果不充分，而另有部分患者提前复查结肠镜则与新发症状有关。担心在 10 年内有肿瘤发生也是提前复查结肠镜的原因之一。

结肠镜筛查阴性者的转归结局尚不清楚。几项关于基线结肠镜检查阴性者 5 年时进展性肿瘤 (定义为 > 10 mm 的管状腺瘤，或绒毛状腺瘤，高级别上皮内瘤变或肿瘤) 发生率的前瞻性队列研究显示，5 年时进展性肿瘤的发生率为 1.4%~4.4%^[17-22]，该发生率低于基线平均风险筛查者^[23]。

本研究旨在探讨基线结肠镜检查阴性者随访问隔 < 10 年的原因以及其在不同实际情况下结肠镜检查的结果。该项队列研究来源于参加临床结果研究计划 (Clinical Outcomes Research Initiative, CORI) 的内镜实践部分。CORI 成立于 1995 年，其目的是研究美国医疗机构的内

本文缩略词：CORI, 临床结果研究计划；CRC, 结直肠癌；FOBT, 粪便隐血试验；GI, 消化道。

© 2014 by the AGA Institute
0016-5085/\$36.00

<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.020>

镜检查使用情况。参加试验的内镜医生使用电子报告生成系统完成检查报告，并同时检查结果数据上传至中央数据库。在2000~2006年期间接受结肠镜筛查[平均风险筛查、CRC家族史、粪便隐血试验(fecal occult blood test, FOBT)阳性者、乙状结肠镜检查阳性者]，其基线检查无肠道息肉或肿瘤且10年内随访结肠镜者被纳入研究。本研究旨在探讨受试人群的人口统计学特征、基线结肠镜检查的完整性、结肠镜随访的适应证以及关键的内镜随访结果(>9 mm肠道息肉的发生率)。以在CORI项目中随访的患者为依据，我们的假设是经基线结肠镜充分检查后10年内进行结肠镜复查的患者，其>9 mm肠道息肉的发生率相对于平均风险筛查人群更低，而第一年内复查结肠镜的患者多由于肠道准备或其他原因导致基线结肠镜检查不充分。

方法

临床结果研究计划(CORI)

该项目成立于1995年，其目标是建立临床实践数据库，以确定内镜检查的使用和结果。内镜医生使用结构化计算机内镜报告生成器以生成内镜报告，并将其从本地网站上传至全国内镜数据库。上传的数据中不包括大多数患者或上传者身份标识，这些数据参照隐私规则作为受限数据集保存于45 CFR部分164.514(e)(2)。质量控制检查完成后，来自各地的数据将储存在数据库中用于分析。每周对程序计数的异常状况进行监测。每天对数据存储库进行检查，以判断其有无异常。任何异常CORI工作人员均会跟进联系。在研究期间，完成结肠镜报告的医疗实践机构包括私人诊所和内镜中心(82.7%)、教学医院(8.2%)、退伍军人事务部/军事医疗中心(9.1%)。CORI项目于2011年10月获得了俄勒冈健康与科学大学(eIRB # 7331)伦理审查委员会的批准。由于本研究使用CORI项目中的部分数据，因此无须再次接受伦理审查委员会审查。

患者

我们纳入了2000~2006年间无其他结肠镜检查适应证而行结肠镜筛查患者的全部结肠镜检查报告。年龄小于18岁者予以排除。结肠镜筛查适应证包括具有平均风险、CRC家族史、FOBT阳性或没有其他胃肠道症状而乙状结肠镜检查阳性者。基线结肠镜检查中未发现息肉或任何类型的肿瘤者作为研究对象。对于这些患者在CORI

系统中至少有1份结肠镜检查报告的患者随访直至2012年。根据第一次结肠镜随访的时间间隔将患者进行分层，并对基线结肠镜检查特点、患者人口统计学、检查地点、随访适应证进行分析。

结果评估

结肠镜检查有很多可能的重要结果。本次分析中，我们着重关注肿瘤新生物，肿瘤新生物是结肠镜筛查的一项重要结果。在非筛查操作过程中，其他结果可能更重要。在该结构化数据库中，内镜医生须对每一个息肉进行详细描述，包括其大小、部位、形态学(是否有蒂、有无分叶、是否平坦等)及其切除方法。并根据组织病理学结果来判断该息肉是否为肿瘤，病理学结果在内镜检查后数日出报告。我们收集到的病理学报告占内镜报告的20%，就患者人口统计学和手术适应证而言也代表了所有样本。

发现1个或多个>9 mm的息肉或可疑的恶性肿瘤(以下称为大息肉)是我们的重要研究终点。该研究终点是进展性肿瘤(即>10 mm绒毛管状腺瘤、高级别上皮内瘤变和癌症)的替代指标。我们既往对13 992例结肠镜筛查以及组织病理学结果进行分析，结果显示该替代指标是正确的^[24]。本次分析中，4.8%的大息肉(>9 mm)没有组织病理学进展，2.9%的小息肉(1~9 mm)显示出组织病理学的进展，这些患者以该替代指标作为观察终点则有可能导致误判。大部分没有组织病理学进展的大息肉被视为“增生性息肉”。现在，我们可能把这些息肉称为锯齿状病灶，其随访管理同高危腺瘤^[3]。按照目前的分析，最有可能被错误分类为非进展病灶的是小息肉中2.9%具有组织病理学进展特点的病灶，其大小多在6~9 mm之间。本报告已包含这些病变的发生率。

统计学分析

分类资料结果用比例和95%可信区间进行描述。分类资料采用Pearson χ^2 检验进行比较，连续变量采用方差分析进行比较。所用的检验均为双侧检验， P 值<0.05视为具有统计学意义。所有的统计学分析均使用SAS 9.2版软件(SAS Institute, Inc., Cary, NC)。

结果

2000~2006年间，共264 184例无症状患者进行了结肠镜筛查。筛查适应证包括平均风险[n=159 885(60.5%)], CRC或息肉家族史[n=59 393(22.5%)],

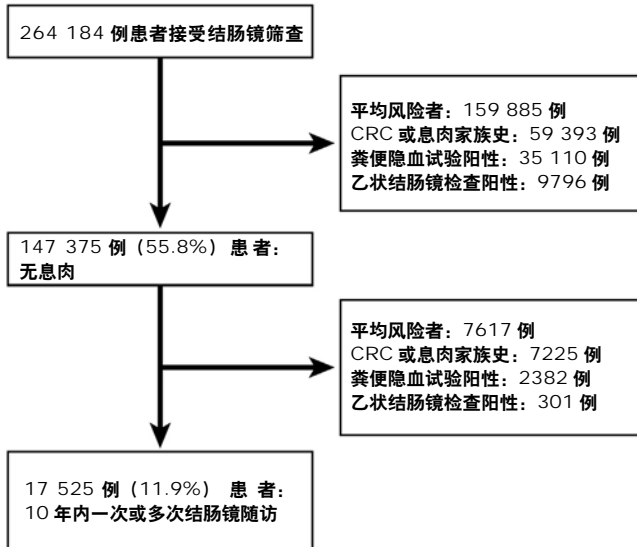


图 1 CONSORT (统一标准的试验报告) 图, 描述了 2000~2006 年间接受结肠镜筛查的 264184 例患者的筛选流程。

FOBT 阳性 [n=35 110 (13.3%)], 或乙状结肠镜检查阳性 [n=9796 (3.7%)]。

其中, 147 375 例 (55.8%) 患者无息肉或肿瘤 (图 1)。CORI 数据显示, 这些患者中有 17 525 例 (11.9%) 患者 10 年内有至少 1 次随访。这些患者为本分析的受试者。基线结肠镜检查的适应证包括: 平均风险 [n=7617 (43.5%)]、

CRC 或息肉家族史 [n=7420 (42.3%)]、FOBT 阳性 [n=2382 (13.6%)] 以及乙状结肠镜检查阳性 [n=301 (1.7%)]。表 1 显示了受试者队列的人口统计学特征。在前 5 年进行结肠镜复查的患者队列的年龄大于在后 5 年进行复查的患者。10 年内接受了结肠镜复查者中有 15.5% 的患者因肠道准备不充分或结肠镜检查不完全而未完成基线结肠镜检查。相比之下, 未完成基线结肠镜检查者占整个队列研究中初次检查无息肉者 (n=147 375) 的 7.3%, 占有受试者 (n=264 184) 的 6.3%。

表 2 显示了复查结肠镜的适应证, 并且根据随访的时间间隔进行了分层。较早进行结肠镜复查最常见的原因是 CRC 或息肉家族史 [n=6535 (37.3%)], 其中 93.1% 复查结肠镜时间早于 7 年。5.3% 为 FOBT 阳性或乙状结肠镜检查阳性, 53.4% 在基线时 FOBT 为阳性, 46.6% 在随访中 FOBT 新发阳性。32.4% 的患者队列因出现了新发症状而复查, 其中消化道出血占 23.1%, 其他消化道症状者占 9.3%。20.2% 的 10 年内复查患者为平均风险者且无消化道症状。

所有患者中, 1806 例 (10.3%) 患者在基线结肠镜检查后 1 年内复查了结肠镜, 其中 73.4% (n=1325) 的基线结肠镜检查不完整或肠道准备不充分, 这些患者大多

表 1 基线结肠镜检查阴性者及其 10 年内的结肠镜随访情况

	结肠镜随访与基线结肠镜检查的间隔年限					整个筛查队列
	< 1	1~ < 2	2~ < 5	5~ < 7	7~ < 10	
总例数 N=17525, n (%)	1806 (10.3)	1058 (6.0)	6314 (36.0)	6681 (38.1)	1666 (9.5)	264,184
基线检查人口统计学特征						
初次检查平均年龄 (岁)	60.7	61.9	60.1	58.3	58.0	60.6
男性, n (%)	1010 (55.9)	501 (47.4)	2829 (44.8)	2957 (44.3)	802 (48.1)	140,937 (53.4)
种族 / 人种 ^a , n (%)						
白人	1287 (71.3)	807 (76.3)	5233 (82.9)	5770 (86.4)	1390 (83.4)	225,097 (85.2)
黑人	183 (10.1)	78 (7.4)	329 (5.2)	324 (4.9)	89 (5.3)	15,621 (5.9)
亚太裔	65 (3.6)	27 (2.6)	127 (2.0)	113 (1.7)	43 (2.6)	4371 (1.7)
美洲裔	15 (0.8)	4 (0.4)	36 (0.6)	27 (0.4)	8 (0.5)	1135 (0.4)
多民族	2 (0.1)	1 (0.1)	15 (0.2)	16 (0.2)	1 (0.1)	412 (0.2)
西班牙裔	238 (13.2)	13 (12.8)	559 (8.9)	416 (6.2)	126 (7.6)	14,451 (5.5)
未知	16 (0.9)	6 (0.6)	15 (0.2)	15 (0.2)	9 (0.5)	3097 (1.2)
医疗机构, n (%)						
私人诊所 ^b	1080 (59.8)	803 (75.9)	5221 (82.7)	5841 (87.4)	1302 (78.2)	205,445 (77.8)
教学医院 ^c	299 (16.6)	127 (12.0)	434 (6.9)	218 (3.3)	134 (8.0)	26,893 (10.2)
VA/ 军事医疗中心 ^d	427 (23.6)	128 (12.1)	659 (10.4)	622 (9.3)	230 (13.8)	3184 (12.1)
基线检查信息, n (%)						
肠道准备不充分	1046 (57.9)	184 (17.4)	351 (5.6)	234 (3.5)	55 (3.3)	9910 (3.8)
未到达盲肠	1032 (57.1)	128 (12.1)	302 (4.8)	208 (3.1)	66 (4.0)	8775 (3.3)
肠道准备不充分 / 未到达盲肠	1325 (73.4)	266 (25.1)	596 (9.4)	411 (6.2)	112 (6.7)	16,566 (6.3)

VA, 退伍军人事务所。

^a 所有的种族是非西班牙裔, 没有考虑西班牙裔种族。

^b 所有检查的 81.3%。

^c 所有检查的 6.9%。

^d 所有检查的 11.8%。

表 2 再次结肠镜检查的适应证, 按照随访时间间隔进行分层

	总计	< 1	1~< 2	2~< 5	5~< 7	7~< 10
n	17525	1806	1058	6314	6681	1666
再次结肠镜检查的适应证, n (%)						
仅为平均风险筛查者	3550 (20.2)	679 (37.6)	162 (15.3)	999 (15.8)	1157 (17.3)	547 (32.8)
家族史 (可能含有其他适应证)	6535 (37.3)	235 (13.0)	137 (12.9)	2083 (33.0)	3629 (54.3)	451 (27.1)
家族史仅为唯一的适应证	5350 (30.5)	193 (10.7)	68 (6.4)	1486 (23.5)	3229 (48.3)	374 (22.5)
FOBT 阳性或乙状结肠镜检发现息肉 ^a	921 (5.3)	274 (15.2)	67 (6.3)	348 (5.5)	164 (2.5)	68 (4.1)
消化道出血 / 贫血 ^b	4049 (23.1)	461 (25.5)	423 (40.0)	1879 (29.8)	937 (14.0)	349 (21.0)
其他症状 ^c	1621 (9.3)	94 (5.2)	127 (12.0)	741 (11.7)	469 (7.0)	190 (11.4)

^a FOBT 阳性或乙状结肠镜检发现息肉; 可能有平均风险筛查或 CRC/ 息肉家族史, 但没有其他症状。

^b 黑便、便血、无贫血的铁缺乏期、贫血、FOBT 阳性; 可能有其他适应证。

^c 肠道习性的改变, 便秘、腹泻、腹痛 / 腹胀。

为男性, 平均年龄为 60.7 岁。我们对基线结肠镜检查队列研究受试者 (n=264 184) 和 1 年内复查结肠镜的 1806 例患者的人口统计学特征进行了比较 (表 1)。黑种人占 10.1% (基线结肠镜检查中占 5.9%), 西班牙裔占 13.2% (基线结肠镜检查中占 5.5%)。

在这 1806 例基线结肠镜检查阴性且在 1 年内进行结肠镜复查者中, 6.5% 的患者发现有大息肉 (表 3)。该结果与所有接受平均风险结肠镜筛查患者的大息肉发病率相同 (158 844 例患者中大息肉发病率为 6.4%, 其他研究, $P=0.89$)。

157 19 例基线结肠镜检查阴性者在基线检查后 1~10 年进行了复查。在 1~5 年内再次结肠镜检的患者中, 大息肉发病率为 3.1% (95% 可信区间: 2.7~3.5); 在 5~10 年内再次结肠镜检的患者中, 大息肉发病率为 3.7% (95% 可信区间: 3.3~4.1), 与 1 年队列相比, 大息肉发病率明显下降 ($P < 0.0001$) (表 3)。新发现的近端结肠大息肉的发病率从前 2 年的 55% 增加至后 5 年的 68%。5~10 年间复查结肠镜时发现的进展期息肉为小息肉 (< 6 mm) 的比例高于 1~5 年间的比例 (21.7% vs. 16.9%; $P < 0.0001$)。

通过比较放弃基线结肠镜检查的所有患者和完成结肠镜检查者来评价在整个研究过程中 (基线检查后 10 年内) 放弃基线结肠镜检查的影响 (表 4)。放弃基线结肠镜检查者的年龄偏大, 且以男性居多。根据最大息肉的大小将数据进行分类。直径 > 9 mm 的最大息肉 (5.4% vs. 3.4%, $P < 0.0001$) 和直径在 6~9 mm 的最大息肉 (6.6% vs. 5.5%; $P=0.030$) 在放弃基线结肠镜检查者中的发病率更高。图 2 显示了息肉随时间的发生率 (根据最大息肉的大小进行分层)。

表 5 根据随访适应证对随访结果进行了总结, 并按复查结肠镜与基线检查的时间间隔进行分层。数据显示,

对于每个结肠镜检查适应证, 大息肉最高检出是在基线检查后 1 年以内, 其中基线检查不完整者占近 75%。基线检查阴性者中, FOBT 阳性者 1~5 年内直径 > 9 mm 息肉的发生率为 2.2%, 5~10 年内直径 > 9 mm 息肉的发生率为 4.0%。

讨论

我们研究了基线结肠镜筛查结果阴性的单一队列, 并在 CORI 数据库中记录随访结肠镜检查结果。理想的研究应对所有患者进行随访, 以确定结肠镜复查的实际时间间隔。而本研究只提供了在 CORI 网络中有随访结肠镜检查记录的一部分患者, 且未统计该部分患者占所有接受结肠镜检查患者的比例。为确定该群体是否可代表接受结肠镜筛查的所有人群, 我们检查了在基线检查中接受平均风险筛查的整个群体的内镜检查结果。在接受筛查的 158 884 例患者中 (不包含在本研究检查群体内), 10 165 例 (6.4%) 有一个或多个 > 9 mm 的息肉。这一发现与其他大型筛查试验发现的进展性肿瘤发生率相吻合^[23]。

共 17 525 例 (11.9%) 患者的基线检查结果为阴性, 并在 CORI 网络中记录到 10 年内再次接受结肠镜检查。在这些患者中, 有 10.3% 在 1 年内进行了结肠镜检查。我们发现这些在 1 年内进行结肠镜检查的患者中有 73.4% 未完成基线检查, 其原因包括肠道准备不充分 (57.9%) 和 / 或基线结肠镜检查时未到达盲肠 (57.1%)。在本群体中大息肉的患病率为 6.5%, 该结果与我们的基线人口筛查和其他研究结果类似^[23]。这些数据强调了几个关键点。肠道准备不充分使结肠成像不清晰, 进而可在基线结肠镜检查时导致漏诊^[25,26]。目前, 肠道准备质量已作为结肠镜检查质量指标^[27,28], 在肠道准备充分的情况下, 在 95% 的检查中能准确发现 > 5 mm 的病变组织。已有大量

表3 > 9mm 息肉的发生率, 按照随访时间间隔及最可能进展的息肉检出的时间间隔进行分层

按照随访时间间隔分层的 > 9 mm 息肉的比例	随访时间间隔					
	总计 (N=17 525)	< 1 (n=1806)	1~ < 2 (n=1058)	2 ~ < 5 (n=6314)	5 ~ < 7 (n=6681)	7 ~ < 10 (n=1666)
> 9 mm 的息肉, n (%) [95% CI]	654 (3.7) [3.5-4.0]	117 (6.5) [5.3-7.6]	33 (3.1) [2.1-4.2]	197 (3.1) [2.7-3.5]	230 (3.4) [3.0-3.9]	77 (4.6) [3.6-5.6]
近端结肠的位置, n (> 9 mm 息肉的比例 %) [95% CI]	411 (62.8) [59.1-66.5]	64 (54.7) [45.7-63.7]	18 (54.5) [37.6-71.5]	119 (60.4) [53.6-67.2]	158 (68.7) [62.7-74.7]	52 (67.5) [57.0-78.0]
最可能进展的息肉检出的时间间隔, n(%) [95% CI]	12,417 (70.9) [70.2-71.5]	1242 (68.8) [66.6-70.9]	815 (77.0) [74.5-79.6]	4670 (74.0) [72.9-75.0]	4594 (68.8) [67.7-69.9]	1096 (65.8) [63.5-68.1]
无息肉或肿瘤	112 (0.6) [0.52-0.8]	32 (1.8) [1.2-2.4]	9 (0.9) [0.3-1.4]	42 (0.7) [0.5-0.9]	24 (0.4) [0.2-0.5]	5 (0.3) [0.0-0.6]
大小不详的息肉	3360 (19.2) [18.6-19.8]	303 (16.8) [15.1-18.5]	149 (14.1) [12.0-16.2]	1095 (17.3) [16.4-18.3]	1434 (21.5) [20.5-22.4]	379 (22.7) [20.7-24.8]
< 6 mm 的息肉	951 (5.4) [5.1-5.8]	106 (5.9) [4.8-7.0]	49 (4.6) [3.4-5.9]	300 (4.8) [4.2-5.3]	392 (5.9) [5.3-6.4]	104 (6.2) [5.1-7.4]
6-9 mm 的息肉	607 (3.5) [3.2-3.7]	106 (5.9) [4.8-7.0]	31 (2.9) [1.9-3.9]	176 (2.8) [2.4-3.2]	221 (3.3) [2.9-3.7]	73 (4.4) [3.4-5.4]
> 9 mm 的息肉	78 (0.4) [0.3-0.5]	17 (0.9) [0.5-1.3]	5 (0.5) [0.1-0.9]	31 (0.5) [0.3-0.7]	16 (0.2) [0.1-0.4]	9 (0.5) [0.2-0.9]
肿瘤 (任何类型)	43 (0.2) [0.2-0.3]	10 (0.6) [0.2-0.9]	2 (0.2) [0.0-0.5]	19 (0.3) [0.2-0.4]	8 (0.1) [0.0-0.2]	4 (0.2) [0.0-0.5]
可疑为恶性肿瘤	3 (0.02) [0.00-0.04]	2 (0.11) [0.00-0.26]	0 (0)	1 (0.02) [0.00-0.05]	0 (0)	0 (0)
确诊为恶性肿瘤						

证据表明^[29], 多次小剂量使用肠道准备药物的效果更好, 且这种做法受到专家小组的强烈推荐^[3]。本研究数据为基线结肠镜检查质量的重要作用, 以及在基线检查发现肠道准备不充分后尽早再次接受检查的获益提供了进一步的证据。

在基线检查 1~5 年后再次接受检查的患者中, 再次检查的最常见原因是 CRC 或息肉家族史 (30.1%)、胃肠道出血或贫血 (31.2%) 以及其他症状 (11.8%)。多数指南推荐家族中有发病年龄小于 60 岁且有 CRC 家族史者, 且排除 CRC 相关的遗传综合征, 如 Lynch 综合征或家族性腺瘤性息肉病, 其结肠镜复查的时间间隔为 5 年^[3]。结肠镜检查阴性后的出血或间歇性粪便隐血试验或肠道习惯的变化等症状的评估尚未研究。

基线结肠镜检查阴性后 1~5 年内, 大息肉的发病率是 3.1%, 小于平均风险基线筛查发病率 (6.4%) 的一半。用于症状评估的复查结肠镜的其他获益尚未检测出。考虑到大息肉的发病率较低, 还需要其他研究来确定高质量基线结肠镜检查阴性后尽早再次接受结肠镜检查是否有显著获益。我们并没有发现 CRC 家族史是基线结肠镜检查阴性后 1~5 年或 5~10 年的风险增加的预测因子。我们并不清楚有小于 60 岁的直系亲属患 CRC 的患者比例, 对这些患者来说建议结肠镜复查时间间隔为 5 年。早期结肠镜检查对这些患者是否有获益还需进一步研究。

本研究数据显示, 结肠镜检查阴性后 5 年内复查 FOBT 缺乏有效性。在基线结肠镜检查中, FOBT 阳性患者的 > 9 mm 息肉的发病率是平均风险结肠镜筛查者的 2 倍。我们发现, 结肠镜检查为阴性后 1~4.9 年内, 与 FOBT 阳性相关的大息肉的发病率仅为 2.2%。结肠镜检查为阴性后 5~10 年的 FOBT 筛查价值也值得怀疑。我们发现这些患者中 4.0% 有大息肉, 低于基线结肠镜筛查中发现的大息肉发病率。这些数据更加强了指南推荐, 基线结肠镜筛查阴性后避免进行 FOBT 筛查。

目前指南推荐平均风险人群且基线结肠镜检查为阴性者, 应在 10 年后再次接受检查。较早的队列研究和病例对照研究发现, 结肠镜筛查的保护性作用 ≥ 10 年^[9,11,13,14]。其中两项研究表明, 结肠镜检查后的前 2 年进行随访, 其保护性作用更大^[11,13]。我们猜测, 基线结肠镜检查后第一年内发现的肿瘤更有可能是基线检查中遗漏的病变。1 年之后, 我们的研究及其他研究均发现, 基线结肠镜检查阴性后大息肉的发病率较低, 证明高质量的阴性结肠镜检查与 10 年后发生进展性肿瘤的低风险密切相关。我们还发现, 近端结肠大息肉发病率与复查时间间隔之间有

表 4 放弃基线检查者与基线检查完整者的比较

n (%)	放弃基线检查者	基线检查完整者	P 值
	2710 (15.5)	14 815 (84.5)	
人口学特征			
年龄, 岁, 平均值 (标准差)	60.6 (9.8)	59.2 (10.0)	<0.0001
年龄分层, n (%)			
< 50 岁	244 (9.0)	2214 (14.9)	<0.0001
50~59 岁	1164 (43.0)	6113 (41.3)	
60~69 岁	801 (29.6)	4178 (28.2)	
70~79 岁	428 (15.8)	2055 (13.9)	
≥ 80 岁	73 (2.7)	255 (1.7)	
男性, n (%)	1436 (53.0)	6663 (45.0)	<0.0001
结局, n (%)			
> 9 mm 的息肉 / 肿瘤	145 (5.4)	509 (3.4)	<0.0001
最大息肉大小为 6~9 mm (排除 > 9 mm 的息肉) (n=16 871)	168 (6.6)	783 (5.5)	0.030

相关的趋势。在基线结肠镜检查后前 2 年, 所发现的大息肉中 55% 位于近端结肠, 之后几年 (5~10 年), 68% 的大息肉位于近端结肠。这些数据支持近端结肠病变更容易在基线结肠镜检查中遗漏的猜想, 这一发现与其他研究相一致, 从而提出了结肠镜检查对近端结肠是否有保护作用的疑问^[8-13]。

优势与不足

本研究的一项重要优势是, 该研究包含了整个美国的多个医疗机构, 可以代表整个美国的内镜使用情况^[30]。然而, 愿意分享医学数据的内镜医生的操作可能与不愿意分享的内镜医生或不使用电子记录来监控质量的医生存在明显差别。这种潜在的差异可能会影响复查的频率或原因。我们报告的基线结肠镜检查阴性者中有 10% 在 CORI 有随访记录。其他患者的结肠镜随访结果很可能不在 CORI 网络内。因此, 我们的随访记录是不完整的。尽管存在这些局限性, 该受试群体也是基线结肠镜检查阴性

后有随访记录的最大队列群体。2002 年之后接受结肠镜检查者的随访时间小于 10 年。尽管如此, 我们研究的截止日期包括了所有接受基线检查者的 5 年随访记录。现已表明使用 > 9 mm 息肉发病率的替代终点指标与进展性肿瘤的发病率有相关性, 但是某些患者使用该指标中可能被错误分类。

我们的研究侧重于以社区为基础的人群, 该群体结肠镜筛查呈阴性, 并在 10 年内复查了结肠镜。本研究有几个重要发现。基线检查后 1 年内有 10% 的患者再次行结肠镜检查, 主要是因为其基线检查不充分。基线检查不充分者在 1 年内其大息肉的发病率与筛查指标结果类似。这些数据证实了, 结肠镜检查不充分者复查的必要性^[3,25]。整体而言, 264 284 例接受筛查的患者中有 16 650 例 (6.3%) 未达到结肠镜检查筛查指数, 主要原因是肠道准备不充分。如果这些患者中大部分在 6~12 个月接受随访检查, 则会带来沉重的经济负担。为减轻这种负担, 应当对肠道准备质量进行监测, 并确定质量指标^[27,28], 且应推荐采用多次小剂量的肠道准备药物进行肠道准备^[29]。

我们发现, 若基线检查充分, 不论检查适应证为何, 1~5 年间隔检测到明显病变的发病率都较低。特别时, 我们的研究结果还表明, 基线结肠镜检查为阴性后的前 5 年内进行 FOBT 的获益甚微。在其他病例中, 结肠镜检查可能存在其他尚未评估的获益, 这还需要进一步评估。最后, 在基线检查充分的前提下, 该数据为结肠镜检查呈阴性的持久保护性作用提供了有力证据。

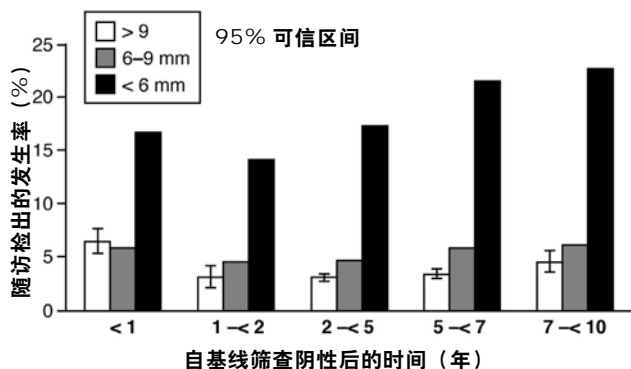


图 2 随访结肠镜检查出息肉的发生率, 根据最大息肉的大小和与基线结肠镜检查阴性的时间间隔进行分层。

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科
孙文静 翻译 陈东风 审校)

表 5 不同适应证及随访时间间隔的结肠镜检查结果分析

结肠镜随访适应证	随访与基线结肠镜检查的时间间隔		
	< 1 年	1~ < 5 年	5~ < 10 年
平均风险 ^a , n	679	1161	1704
> 9 mm 的息肉, n (%)	33 (4.9)	22 (1.9)	57 (3.3)
CRC 或息肉家族史 ^b , n	235	2220	4080
> 9 mm 的息肉, n (%)	10 (4.3)	55 (2.5)	125 (3.1)
FOBT 阳性 ^c			
仅在随访时发现, n	15	267	126
> 9 mm 的息肉, n (%)	0 (0)	7 (2.6)	5 (4.0)
随访及基线检查时均发现, n	228	138	101
> 9 mm 的息肉, n (%)	19 (8.3)	2 (1.4)	4 (4.0)
消化道出血 ^d , n	461	2302	1286
> 9 mm 的息肉, n (%)	31 (6.7)	80 (3.5)	69 (5.4)
其他症状 ^e , n	94	868	659
> 9 mm 的息肉, n (%)	0 (0)	29 (3.3)	29 (4.4)

^a 平均风险筛查是唯一的适应证。

^b CRC 或息肉家族史；可能合并其他适应证。

^c FOBT 阳性，可能合并平均风险筛查或 CRC/ 息肉家族史，但无其他适应证。

^d 随访时出现消化道出血适应证的任何一项：黑便、便血、铁缺乏但无贫血、贫血、FOBT 阳性；可能合并其他适应证。

^e 其他消化道症状包括肠道习性的改变：便秘、腹泻、腹痛 / 腹胀，且无其他适应证。

参考文献

- US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008; 149:627-637.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-1595.
- Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844-857.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9726):1624-1633.
- Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al; SCORE Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial—SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1310-1322.
- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366: 2345-2357.
- Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, et al. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associate with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011;140:65-72.
- Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2588-2596.
- Singh H, Turner D, Xue L, et al. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination. *JAMA* 2006;295:2366-2373.
- Bressler B, Paszat LF, Chen Z, et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007;132:96-102.
- Lakoff J, Paszat LF, Saskin R, et al. Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1117-1121.
- Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Protection from colorectal cancer after colonoscopy. *Ann Intern Med* 2011;154:22-30.
- Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369: 1095-1105.
- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Utilization of surveillance colonoscopy in community practice. *Gastroenterology* 2010;138:73-81.
- Goodwin JS, Singh A, Reddy N, et al. Overuse of screening colonoscopy in the Medicare population. *Arch Int Med* 2011;171:1335-1343.
- Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007;133:1077-1085.
- Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008;359:1218-1224.
- Leung WK, Lau JYW, Suen BY, et al. Repeat screening

- colonoscopy 5 years after normal baseline screening colonoscopy in average-risk Chinese: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2028–2034.
20. Brenner H, Haug U, Arndt V, et al. Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. *Gastroenterology* 2010; 138:870–876.
 21. **Miller H, Mukherjee R**, Tian J, et al. Colonoscopy surveillance after polypectomy may be extended beyond five years. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e162–e166.
 22. Chung SJ, Kim YS, Yang SY, et al. Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study in 2452 asymptomatic Koreans. *Gut* 2011; 60:1537–1543.
 23. Heitman SJ, Ronksley PE, Hisden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1272–1278.
 24. Lieberman DA, Moravec M, Holub J, et al. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008;135:1100–1105.
 25. Lewohl B, Kastrinos F, Glick M, et al. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1207–1214.
 26. Neerincx M, Terhaar sive Droste JS, Mulder CJ, et al. Colonic work-up after incomplete colonoscopy: significant new findings during follow-up. *Endoscopy* 2010; 42:730–735.
 27. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:873–885.
 28. Lieberman D, Nadel M, Smith R, et al. Standardized colonoscopy reporting and data system (CO-RADS): Report of the Quality Assurance Task Group of the National Colorectal Cancer Roundtable. *Gastrointest Endosc* 2007;65:757–766
 29. Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2011;73: 1240–1245.
 30. Sonnenberg A, Amorosi SL, Lacey MJ, et al. Patterns of endoscopy in the United States: analysis of data from the Centers for Medicare and Medicaid Services and the National Endoscopic Database. *Gastrointest Endosc* 2008;67:489–496.

Author names in bold designate shared co-first authorship.

Received October 4, 2013. Accepted April 17, 2014.

Reprint requests

Address requests for reprints to: David Lieberman, MD, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Oregon Health and Science University, 3181 SW Sam Jackson Park Road, L461, Portland OR 97239-3098. e-mail: lieberma@ohsu.edu; fax: 503-418-4189.

Conflicts of interest

These authors disclose the following: David Lieberman is the executive director of CORI, a nonprofit organization that receives funding from federal and industry sources. This potential conflict of interest has been reviewed and managed by the Oregon Health and Science University and Portland VA Conflict of Interest in Research Committees. The remaining authors disclose no conflicts.

Funding

This project was supported with funding from National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases U01DK57132 and R33-DK61778-01. In addition, the practice network (Clinical Outcomes Research Initiative) has received support from the following entities to support the infrastructure of the practice-based network: AstraZeneca, Novartis, Bard International, Pentax USA, ProVation, Endosoft, GIVEN Imaging, and Ethicon. The commercial entities had no involvement in this research.

息肉是结肠镜检查中最常发现的病变。1997年的随访指南推荐在息肉切除后第3年进行首次随访。2003年更新的指南推荐结肠镜作为唯一的随访监测手段，并建议将患者分为高危组和低危组，以便预测患者发生晚期腺瘤的风险。2006年更新的随访指南确定了患者发生晚期腺瘤和癌症的预测因素，并根据患者初次结肠镜表现将其分为低危组和高危组。低危组是指管状腺瘤1~2个，腺瘤 $<10\text{ mm}$ ；高危组是指腺瘤含有绒毛成分，高级别上皮内瘤变，腺瘤 $\geq 10\text{ mm}$ 以及3个以上的腺瘤。高危组推荐每3年进行一次结肠镜随访，低危组患者每5~10年进行一次随访，而增生性息肉患者则只需每10年进行一次随访即可^[1]。2012年更新的指南中最主要的变化是建议随访时间间隔不仅以患者最近一次结肠镜检查结果为依据，同时还需要考虑以前确定肿瘤时的结肠镜检查结果。对于初次结肠镜检查诊断为低危组者，在5年后第一次随访时若未发现息肉，则应列入普通人群，且建议在10年后进行结肠镜随访检查。若初次结肠镜检查诊断为高危组者，若第一次结肠镜随访时未发现新的病变，则下一次结肠镜随访问隔时间应为5年^[2]。

值得关注的是，2012年指南中涉及到对于粪便隐血试验阳性患者的处理。指南中仅提到对于此类患者，应在充分、慎重分析初次结肠镜检查结果的基础上再做决

定，但没有明确回答是否常规提前常规粪便隐血试验阳性能增加高风险组病变及癌的检出率。Lieberman等^[3]的研究数据除分析了基线结肠镜检查阴性者在10年内随访结肠镜检查的原因以及随访时息肉的检出率之外，其数据还显示，若基线结肠镜检查充分且未发现病变，粪便隐血试验阳性者5年内大息肉的检出率仅为2.2%，5~10年间大息肉的检出率也仅为4.0%，均低于基线结肠镜检查为大息肉的检出率（6.4%）。说明粪便隐血试验并不能增加高风险组病变以及癌的检出率。因此，Lieberman等^[3]的研究数据恰好针对指南中所涉及的这类问题进行了补充说明。

（第三军医大学大坪医院消化内科 陈东风）

参考文献

1. Winawer S J, Zauber A G, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 2006; 130(6): 1872-1885.
2. Lieberman D A, Rex D K, Winawer S J, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012; 143(3): 844-857.
3. Lieberman D A, Holub J L, Morris C D, et al. Low rate of large polyps ($>9\text{ mm}$) within 10 years after an adequate baseline colonoscopy with no polyps. *Gastroenterology*, 2014; 147(2): 343-350.

成人嗜酸性食管炎与 IgG4 密切相关而并非由 IgE 介导

Eosinophilic Esophagitis in Adults Is Associated With IgG4 and Not Mediated by IgE

Frederic Clayton,¹ John C. Fang,² Gerald J. Gleich,^{3,4} Alfredo J. Lucendo,⁵ Jose M. Olalla,⁶ Laura A. Vinson,² Amy Lowichik,^{1,7} Xinjian Chen,¹ Lyska Emerson,¹ Kristen Cox,² Molly A. O’Gorman,^{2,8} and Kathryn A. Peterson²

¹Department of Pathology, ²Gastroenterology Division, ³Department of Medicine, ⁴Department of Dermatology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah; ⁵Department of Gastroenterology, Hospital General de Tomelloso, Tomelloso; ⁶Department of Pathology, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Hospital La Mancha Centro, Ciudad Real, Spain; ⁷Department of Pathology, ⁸Division of Gastroenterology, Primary Children’s Hospital, Salt Lake City, Utah

这篇文章在 *Gastroenterology* e14 页有继续教育活动。学习目标：完成这些练习题，成功的学者将能够解释为何成人嗜酸性食管炎患者在 IgE 相关性过敏试验和治疗方面表现不佳，并且常出现大量 IgG4。

See Covering the Cover synopsis on page 547.

背景和目的：嗜酸性食管炎通常由食物引起，但其发病机制尚未明确。本研究旨在评估 IgE 和 IgG4 在嗜酸性食管炎发生中的作用。**方法：**本项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验纳入成年嗜酸性食管炎患者，根据其体重和血清 IgE 水平，每 2-4 周给予抗 IgE 抗体（奥马珠单抗，n=16）或安慰剂（n=14）治疗 16 周。通过内镜检查收集食管活检标本，并在基线和 16 周时评估临床症状。测定每高倍视野嗜酸性粒细胞数量最大值。对 11 例嗜酸性食管炎患者和 8 例对照者（无嗜酸性食管炎）食管活检标本的组织匀浆进行 IgM、IgA 和 IgG 亚类评估。在一项回顾性分析中，我们对 2 例因嗜酸性食管炎接受食管切除术患者和 47 例连续尸体解剖者（对照者）的固定后食管组织标本的 IgG4 水平进行了免疫荧光分析。此外，我们还对 24 例嗜酸性食管炎患者和 9 例正常对照者食管黏膜活检标本的 IgG4 水平进行了免疫荧光分析。最后，收集 15 例嗜酸性食管炎患者和 41 例对照者（无嗜酸性食管炎）的血清，测定总 IgG4 和食物反应性 IgG4 水平。**结果：**与安慰剂相比，奥马珠单抗治疗并未改善嗜酸性食管炎患者症状或活检标本中的嗜酸性粒细胞计数。嗜酸性食管炎患者组织匀浆中的 IgG4 水平比对照组高 45 倍（ $P < 3 \times 10^{-5}$ ），但其他 IgG 亚类、IgM 或 IgA 水平均未显著升高。超微结构分析显示，5 例嗜酸性

细胞性食管炎的活检标本中有 2 例可见类似免疫复合物的少量基质沉积。来自 2 例因嗜酸性食管炎行手术切除的标本中分别可见 180 个和 300 个 IgG4 浆细胞 / 最大高倍视野，主要集中在深固有层，其水平远高于来自对照者的组织样本。纤维化基本上仅存在于固有层。24 例嗜酸性食管炎患者中有 21 例的活检标本中检测到颗粒状细胞外 IgG4，但在 9 例对照者的标本中均未检出（ $P=6 \times 10^{-6}$ ）。与对照组相比，嗜酸性食管炎患者的总体 IgG4 血清水平仅略有升高。对牛奶、小麦、鸡蛋和坚果等有过敏反应的嗜酸性食管炎患者中 IgG4 的血清水平升高，上述 4 种食物最常引起这种反应（各种食物均 $P \leq 3 \times 10^{-4}$ ）。**结论：**本项前瞻性研究结果显示，奥马珠单抗与安慰剂相比并未减轻嗜酸性食管炎患者的症状或降低组织中的嗜酸性粒细胞计数。根据这一结果，结合我们观察到的 IgG4 颗粒状沉积物、大量 IgG4 的浆细胞以及对特定食物存在反应性的 IgG4 血清水平升高等现象，表明成人嗜酸性食管炎与 IgG4 密切相关（IgG4 所致），而并非 IgE 介导的过敏反应。ClinicalTrials.gov 注册登记编码：NCT00123630。

关键词：EoE；临床试验；免疫应答；B 细胞。

本文缩略词：IRB，国际审查委员会。

© 2014 by the AGA Institute
0016-5085/\$36.00

<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.036>

要素饮食和去除过敏原饮食研究已经明确了食物在嗜酸性粒细胞性食管炎发生中的作用^[1-6]。嗜酸性粒细胞、肥大细胞、白介素-5和白介素-13的涉及，以及经常存在较高的血清IgE水平和特异性反应，均提示嗜酸性粒细胞性食管炎或许是一种IgE介导的过敏反应^[7]。然而，尽管皮肤过敏试验可以预测导致儿童过敏的食物^[6]，但在成人中却无法起到这一作用^[1-3]。肥大细胞稳定剂色甘酸钠对此类患者无明显疗效^[8]。另有一些典型的成人嗜酸性粒细胞性食管炎患者则缺乏黏膜肥大细胞IgE^[9]。2例成人嗜酸性粒细胞性食管炎患者对奥马珠单抗治疗无应答^[10]。总之，这些结果令人怀疑成人嗜酸性粒细胞性食管炎是否确实为IgE介导的过敏反应。

为了确定嗜酸性粒细胞性食管炎是否为IgE介导的过敏反应，我们应用奥马珠单抗（一种人源化抗IgE抗体）治疗嗜酸性粒细胞性食管炎患者，并分析其对症状和炎症的作用。当这一药物未显示出作用时，我们对食管黏膜活检标本中的其他免疫球蛋白类型及亚类进行定量分析，并进一步对IgG4进行了研究，尤其是嗜酸性粒细胞性食管炎患者中IgG4产生的部位和血清IgG4的免疫反应性。

材料和方法

所有人体研究均已获得美国犹他大学伦理委员会（Institutional Review Board, IRB）批准，所有入选患者均已签署知情同意书。奥马珠单抗试验已在ClinicalTrials.gov注册（注册编码为NCT 00123630），并已获得犹他大学IRB批准（研究方案编号13 623）。IgG4相关的组织和血清研究也已获得IRB批准（研究方案编号分别为47 802、14 543和67 489）。在所有研究中，嗜酸性粒细胞性食管炎受试者需符合以下纳入标准：食管活检标本中嗜酸性粒细胞 ≥ 15 个/高倍视野，且对最大剂量的质子泵抑制剂无应答^[7-11]。除奥马珠单抗试验中3例受试者年龄为15~17岁外，其他受试者均为成人（年龄 ≥ 18 岁）。本研究中所采用的统计学检验方法包括Mann-Whitney U检验、Wilcoxon配对检验和Fisher精确检验以及用于比值可信区间的Fieller法检验。所有统计学比较均基于盲法分析，受试者的标本玻片、组织匀浆和血清编码及治疗状态仅一名研究药剂师知晓。所用的抗体已在补充材料表1中列出。作者有权获取研究数据，以及评估和批准最终稿件的发表。

奥马珠单抗试验

本项奥马珠单抗（Xolair；Novartis, East Hanover, NJ）应用于嗜酸性粒细胞性食管炎患者的前瞻性、双盲、随机、

安慰剂对照试验，旨在验证嗜酸性粒细胞性食管炎是否由IgE介导。根据一个基于体重和血清IgE水平的剂量方案（补充材料表2），30例嗜酸性粒细胞性食管炎受试者每2~4周接受一次皮下注射奥马珠单抗或安慰剂治疗，共持续16周。在基线和16周时进行内镜下食管活检和临床症状评估。主要终点为食管活检标本中嗜酸性粒细胞含量减少。次要终点为吞咽困难症状减轻。收集活检标本进行电子显微镜检查，并观察5例样本的超微结构。具体方法参见文末所附的补充材料与方法、补充流程图及补充材料表3。

由于未预期到奥马珠单抗无效，还进行了另一项附加试验（非预先设定）来确认结果的可靠性，即采用免疫染色技术检测食管活检标本组织IgE和肥大细胞类胰蛋白酶，以确认肥大细胞IgE的缺失。

组织免疫球蛋白定量分析

组织来源于一项已发表的要素饮食研究^[1]和一项前瞻性嗜酸性粒细胞性食管炎的蛋白质组学研究。将来自11例嗜酸性粒细胞性食管炎受试者和8例健康对照者的食管黏膜活检标本（补充材料表4）冻存于cOmplete蛋白酶抑制剂（Roche Applied Science, Madison, WI）。在0℃~4℃条件下获取组织匀浆。测定上清液蛋白含量[二喹啉甲酸(bicinchononic acid, BCA)法, Pierce/Thermo Scientific, Rockford, IL]，并将其调整至100 μg/ml蛋白。应用Luminex 100系统（Luminex, Austin, TX），在Eve Technologies公司（Calgary, Alberta）对各类/亚类免疫球蛋白（IgM、IgA、IgG1、IgG2、IgG3和IgG4）进行定量分析。

嗜酸性粒细胞性食管炎患者的食管切除

使用既往报告^[12,13]的2例接受食管切除术嗜酸性粒细胞性食管炎受试者的福尔马林固定、石蜡包埋组织，制成透壁切片进行分析。将符合以下纳入标准的连续成人尸检病例（47例，补充材料表5）作为对照组：死亡后24小时内进行尸检、获取足量食管组织、既往无食管或胃病病史，以及食管组织常规切片无异常。对石蜡包埋切片进行IgG4免疫荧光染色（详见下文）。

食管活检标本和组织免疫染色

将来自接受食管切除术患者和尸检对照组的标本，以及来自另一个不同队列的24例嗜酸性粒细胞性食管炎受试者和9例正常对照者的食管黏膜活检标本（补充材料表6）进行IgG4免疫染色。福尔马林固定、石蜡包埋的组织切片

表 1 奥马珠单抗与安慰剂对照组相比嗜酸性粒细胞含量或患者症状均无影响

	奥马珠单抗组	安慰剂组
受试者数量	16	14
治疗前嗜酸性粒细胞数量 / 高倍镜视野	41 ± 17	37 ± 9
治疗后嗜酸性粒细胞数量 / 高倍镜视野	39 ± 15	33 ± 12
平均嗜酸性粒细胞含量变化	-1.3	-4.2
治疗前吞咽困难评分	4.0 ± 0.7	5.5 ± 0.5
治疗后吞咽困难评分	2.8 ± 1.0	3.8 ± 0.6
治疗后吞咽困难评分变化	-1.2 ^a	-1.7 ^a

注：奥马珠单抗试验结果表明其治疗无效。结果以均值 ± 95% 可信区间表示。主要终点为食管活检标本中嗜酸性粒细胞含量的减少。治疗前后嗜酸性粒细胞的含量无显著性差异。次要终点为吞咽困难症状减轻。治疗后安慰剂和奥马珠单抗组吞咽困难评分均显著下降（分别为 $P=0.017$ 和 $P=0.046$ ，Wilcoxon 配对检验），但两者（奥马珠单抗 vs. 安慰剂）的吞咽困难评分变化无显著性差异（ $P=0.95$ ，Mann-Whitney U 检验）。

^a $0.01 < P < 0.05$ 。

经 EDTA 提取抗原（Trilogy；Cell Marque, Rocklin, CA），随后使用 Image-IT FX（Life Technologies, Carlsbad, CA）处理。所有用荧光免疫染色的一抗和二抗均需在 4℃ 条件下培养 12 小时。使用鼠抗人 IgG4 在 Benchmark Ultra 染色设备（Ventana, Tucson, AZ）中进行 IgG4 免疫过氧化物酶染色。免疫过氧化物酶和免疫荧光染色检验中使用不同的方法和一抗，确定的 IgG4 浆细胞数量相似。

在奥马珠单抗研究中，使用具备 Retiga 2000R 检测器（Q Imaging, Surrey, British Columbia, Canada）的奥林巴斯显微镜（Center Valley, PA），在每例活检标本中通过评估每 10 个类胰蛋白酶染色肥大细胞中的 Cy3 荧光强度，对肥大细胞 IgE 免疫染色进行定量分析。

血清 IgG4 研究

研究血清来自 15 例嗜酸性粒细胞性食管炎受试者和既

往无消化道或其他疾病的 41 例对照者（补充材料表 7）。嗜酸性粒细胞性食管炎受试者的纳入标准为存在活动性嗜酸性粒细胞性食管炎（在服用最大剂量质子泵抑制剂的情况下，近 3 个月内的食管活检标本 ≥ 15 个嗜酸性粒细胞 / 高倍视野，且目前未接受甾体类药物治疗的成人（年龄 ≥ 18 岁）。对照组的纳入标准为无已知疾病的健康成人（年龄 ≥ 18 岁）。

将含有 20 μg/ml 蛋白的目标抗原（脱脂牛奶、小麦蛋白、新鲜花生及杏仁的混合物或全蛋）加入 96 孔培养板（Microlon 600；Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany），在 0.1 mol/L 的碳酸盐缓冲液、pH 9.5 和 4℃ 条件下过夜培养，随后使用牛血清蛋白（fraction V；Sigma-Aldrich, St. Louis, MO）封闭孔板。在稀释血清条件下孵育孔板，然后加入生物素 IgG4 抗体，继而在 Victor V3 1420 计数器（Perkin Elmer, Waltham, MA）中基于钨链霉亲和素进行检测。根据标准，将人 IgG4（Protos Immunoresearch, Burlingame, CA）加入涂覆有抗 IgG（0.1 mol/L 的碳酸盐缓冲液中含 10 μg/ml, pH 9.5）的孔板内。高倍稀释的受检者血清培育下的 IgG 覆盖孔板可用于总 IgG4 检测。

结果

奥马珠单抗试验

在奥马珠单抗试验中，与安慰剂对照组相比，接受治疗受试者的食管嗜酸性粒细胞的含量并未显著减少，症状也无未减轻（表 1 和补充材料图 1）。免疫染色结果显示治疗后肥大细胞 IgE 缺失（补充材料图 2），而对照组中无显著变化。奥马珠单抗治疗后受试者的血清 IgE 水平显著升高（ $P < 0.001$ ）（补充材料表 3），而安慰剂对照组并未升高，这也证实存在治疗效应。

表 2 食管黏膜组织中的 IgG4 显著和特异性增加

	正常对照	嗜酸性粒细胞性食管炎	嗜酸性粒细胞性食管炎 / 对照组比值
IgM, mg/g 蛋白	0.16 ± 0.07	0.38 ± 0.21	2.4 (0.91–5.5)
IgA, mg/g 蛋白	0.32 ± 0.15	0.51 ± 0.18	1.6 (0.84–3.5)
IgG1, mg/g 蛋白	2.2 ± 0.73	3.1 ± 1.1	1.4 (0.78–2.4)
IgG2, mg/g 蛋白	0.76 ± 0.14	1.4 ± 0.64	1.8 (0.88–2.9)
IgG3, mg/g 蛋白	0.10 ± 0.05	0.15 ± 0.092	1.5 (0.48–3.7)
IgG4, mg/g 蛋白	0.029 ± 0.013	1.3 ± 0.99 ^a	45 (7.5–109)
IgG4, 占总 IgG%	0.92 ± 0.43	17 ± 7.7 ^a	18 (8.4–40)

注：食管黏膜活检组织匀浆中的免疫球蛋白含量（mg/g 总蛋白，均值 ± 95% 可信区间）。与对照组相比，嗜酸性粒细胞性食管炎组样本中的 IgG4 含量增加 45 倍，而 IgG4 与总 IgG 的比值增加 18 倍。与之相反，IgM、IgA 及其他 IgG 亚类仅增加 1.4~2.4 倍，与对照组相比无显著性差异。

^a 两者 $P < 3 \times 10^{-5}$ 。

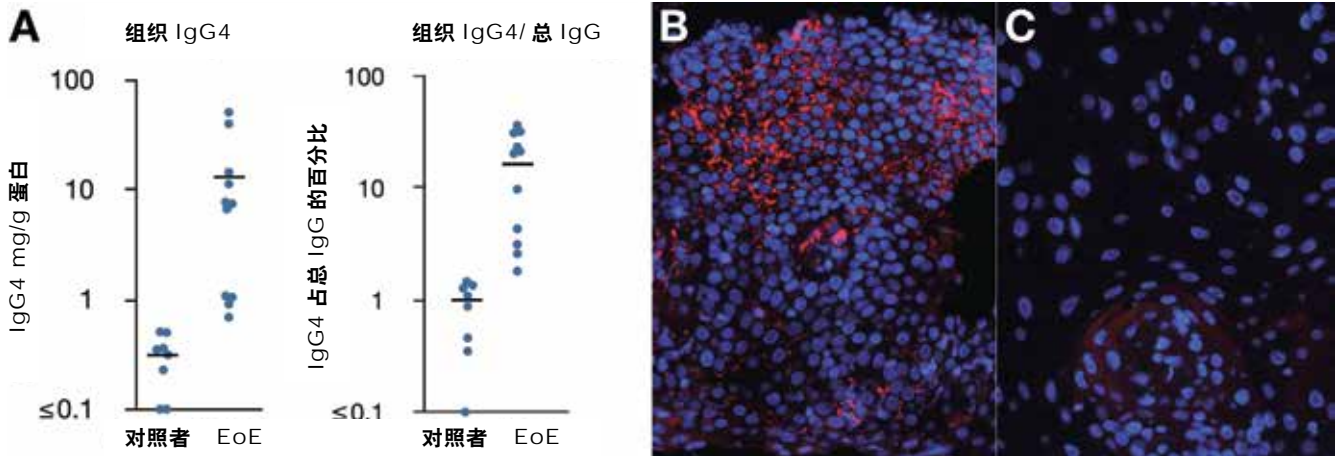


图 1 (A) 食管组织匀浆中 IgG4 含量 (mg/g 总蛋白) 升高 45 倍 (95% 可信区间: 7.5~109; $P < 3 \times 10^{-5}$)。嗜酸性食管炎受试者和正常对照者中的食管组织匀浆 IgG4 含量占总 IgG 百分比平均分别为 $17\% \pm 8\%$ 和 $0.92\% \pm 0.43\%$ ($P < 3 \times 10^{-5}$)。 (B) 1 例嗜酸性食管炎受试者的 IgG4 免疫荧光染色结果显示, 细胞内 IgG4 红色荧光呈片状颗粒样分布, DAPI 核染色为蓝色荧光。 (C) 对照组 IgG4 染色阴性。 (B 和 C) 补体 9 共染色 (绿色荧光) 阴性。24 例嗜酸性细胞食管炎受试者中有 21 例观察到 IgG4 颗粒状染色, 而 9 例对照组中 IgG4 染色均为阴性 ($P = 6 \times 10^{-6}$)。EoE, 嗜酸性食管炎。

食管活检标本

为了明确嗜酸性食管炎患者中除 IgE 外的免疫球蛋白组织含量是否发生改变, 我们在食管活检组织匀浆中对其进行了测定。嗜酸性食管炎患者黏膜活检标本中的平均 IgG4 含量比对照高 45 倍 ($P < 3 \times 10^{-5}$) (表 2 和图 1A)。在嗜酸性食管炎受试者中, 组织 IgG4 约占全部 IgG 的 17%, 而在对照组中则仅为 0.92% ($P < 3 \times 10^{-5}$) (图 1A)。IgG1、IgG2、IgG3、IgA 和 IgM 均未显著增加 (表 2)。

在 24 例嗜酸性食管炎受试者中, 有 21 例活检标本的 IgG4 免疫荧光染色结果显示存在颗粒状的细胞间免疫染色, 而 9 例正常对照者中均无此现象 ($P = 6 \times 10^{-6}$) (图 1B 和 C)。所有标本均复染阴性。在 24 例嗜酸性食管炎受试者中, 7 例上皮组织下可见少量 IgG4 浆细胞 (均 CD138 染色阳性) (补充材料图 3)。所有对照者黏膜活检标本均无 IgG4 浆细胞。

患者年龄或疾病症状的持续时间与组织 IgG4 含量或 IgG4 免疫染色结果之间均无显著相关性。然而, 除 1 例患者外, 其他受试者症状持续时间均 ≥ 3 年, 且均为成人。

电子显微镜检查

由于 IgG4 染色呈现颗粒状细胞间染色, 因此我们想明确此种染色是否与免疫复合物类似。使用电子显微镜对奥马珠单抗研究中的活检标本进行观察。在 5 例观察的样本中, 有 2 例在接近浆细胞和血管的纤维血管间质中可见密度类似免疫复合物的物质 (补充材料图 4)。

食管切除术结果

由于组织中 IgG4 含量增加 45 倍, 为了明确组织中 IgG4 的来源, 我们对 2 例接受食管切除术的嗜酸性食管炎患者进行了评估。病例 1: 患者, 男, 68 岁, 嗜酸性食管炎, 固体食物吞咽困难 20 年, 发生食管和胃交界处腺癌, 需手术切除^[12]。病例 2: 患者, 男, 46 岁, 嗜酸性食管炎, 因反复发生食物嵌顿导致食管穿孔, 接受切除手术^[13]。

这 2 例病例均存在局限于固有层的广泛纤维化 (图 2A)。致密的浆细胞簇主要存在于深固有层 (图 2B-D), 少量位于邻近的黏膜肌层、浅固有层和集合淋巴结附近。病例 1 在高倍视野下可见 22% 的食管黏膜存在浆细胞浸润。上皮内的嗜酸性粒细胞大量分布在浆细胞浸润的固有层附近。病例 2 已基本与深固有层浆细胞融合。

IgG4 免疫染色显示, 两者分别存在 180 个和 300 个 IgG4 浆细胞 / 高倍视野 (图 2E 和 F)。几乎所有浆细胞均为 IgG4 染色阳性。除少量分布于上皮细胞表面或者黏膜肌层外, IgG4 浆细胞主要分布在深固有层 (图 2 和补充材料图 5)。与之相反, 尸体解剖对照者 ($n=47$) 平均 IgG4 浆细胞量为 4.6 个 / 最大高倍视野 (范围: 0~25 个) (补充材料图 6), 也主要分布在深固有层。食管切除术淋巴结则高达 50 个 IgG4 浆细胞 / 高倍视野 (补充材料图 7)。

血清 IgG4 和 IgG4 食物特异性抗体

由于嗜酸性食管炎可由食物引发, 并且食管黏膜大量 IgG4, 我们测定了血清总 IgG4 和 IgG4 对 4 种最常见

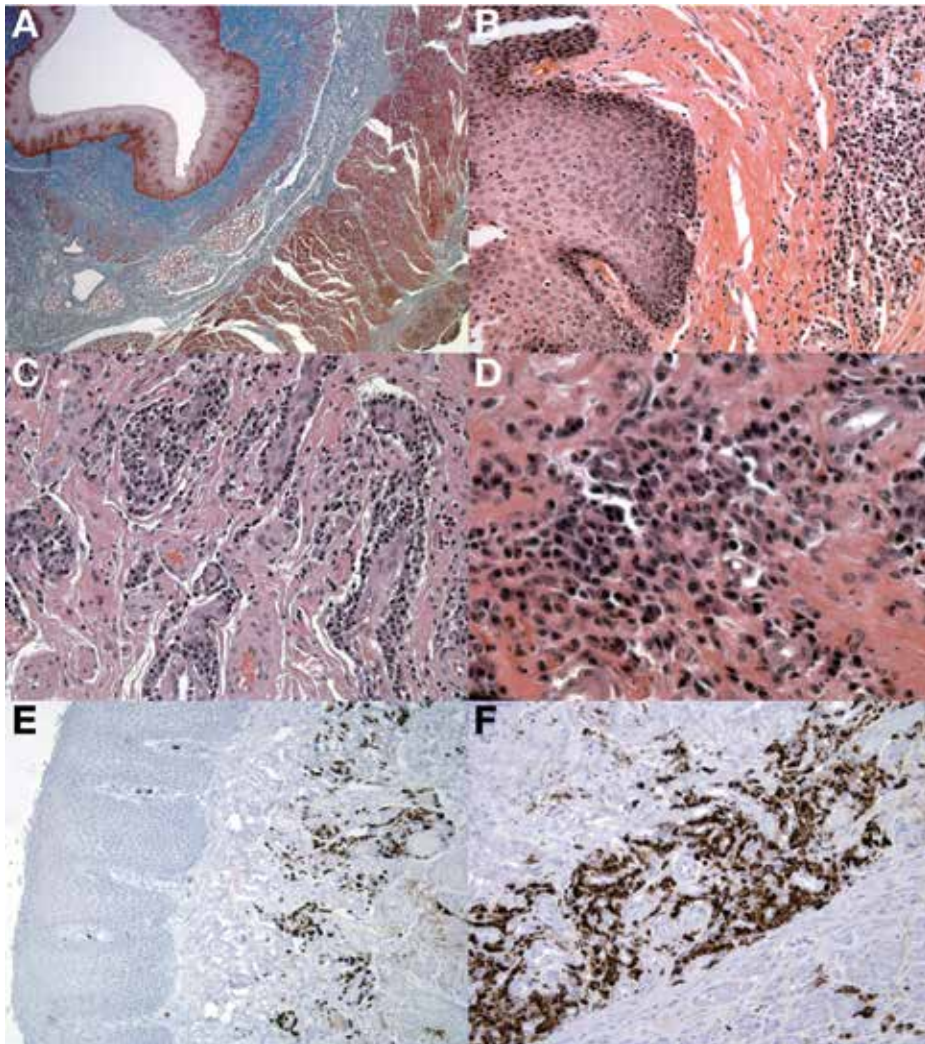


图 2 (A) 三色染色法显示密集的固有层纤维化。(B) 深固有层可见成团的炎性细胞。(C) 深固有层浸润通常发生于血管周围(尤其是围绕着小血管), 伴有内皮细胞结构增加。(D) 浸润细胞主要为浆细胞, 以及少量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞。(E) IgG4 免疫染色显示大量 IgG4 浆细胞多集中于深固有层, 而仅有少量 IgG4 细胞出现在浅层。(F) IgG4 免疫过氧化物酶染色显示, 每高倍视野下存在高达 300 个 IgG4 浆细胞。几乎所有的浆细胞均呈 IgG4 阳性。注意右下部黏膜肌层和左上部浅固有层中的也偶见 IgG4 浆细胞。浅固有层中有颗粒状细胞外沉积物。(C 和 E) 图像来自病例 2; (A、B、D 和 F) 图像来自病例 1。

诱发食物(小麦、牛奶、鸡蛋和坚果)的免疫反应情况。嗜酸性粒细胞性食管炎患者的血清 IgG4 水平比正常对照者高 1.9 倍 ($P=0.016$) (图 3), 但极少达到典型 IgG4 相关疾病的较高水平(15 例嗜酸性粒细胞性食管炎受试者中仅有 1 例 $> 1400 \mu\text{g/ml}$)。与之相反, 每例嗜酸性粒细胞性食管炎受试者的血清 IgG4 对 4 种常见诱发食物的免疫反应和最高抗食物抗体表达量均显著高于对照组(各项比较均 $P \leq 3 \times 10^{-4}$, Mann-Whitney U 检验)(图 3)。在所有受试者中, 患者年龄或疾病症状持续时间与血清总 IgG4 含量或最大抗食物 IgG4 含量之间均无显著相关性。

讨论

奥马珠单抗并未减少组织嗜酸性粒细胞计数或减轻临床症状。嗜酸性粒细胞性食管炎患者食管组织中的 IgG4 含量升高 45 倍。细胞外 IgG4 染色呈颗粒状, 类似免疫复合物。切除的嗜酸性粒细胞性食管炎标本中存在极高的 IgG4

浆细胞浸润。大多数嗜酸性粒细胞性食管炎受试者存在对常见诱发食物产生的大量 IgG4 抗体。我们的受试者中无 1 例感染寄生虫。仅有 1 例接受手术切除的病例患有肿瘤, 且在瘤体内或其附近无 IgG4 浆细胞。本研究结果显示嗜酸性粒细胞性食管炎受试者接受奥马珠单抗治疗无效、组织中大量 IgG4, 以及针对常见诱发食物产生的大量血清 IgG4 抗体, 这些强有力的证据表明, 尽管成人嗜酸性粒细胞性食管炎中经常存在 IgE 相关的肥大细胞, 但其并非 IgE 介导的过敏反应, 而可能是因为阻断了 IgG4 抗体。

我们的证据表明嗜酸性粒细胞性食管炎中存在 IgG4。与全身性 IgG4 相关疾病相似, 嗜酸性粒细胞性食管炎对类固醇有反应, 与过敏性疾病相关, 存在嗜酸性粒细胞浸润、大量的 IgG4 浆细胞、类似免疫复合物的颗粒状 IgG4 沉积、纤维化, 并且多见于男性^[14,15]。与之相比, 既往研究中报告的发生于食管的典型 IgG4 相关疾病^[16,17]存在明显肿块或狭窄, 而不像嗜酸性粒细胞性食管炎那样存在广泛分布的浅固有层纤维化。典型的 IgG4 相关疾病往往还存在席纹状纤维化

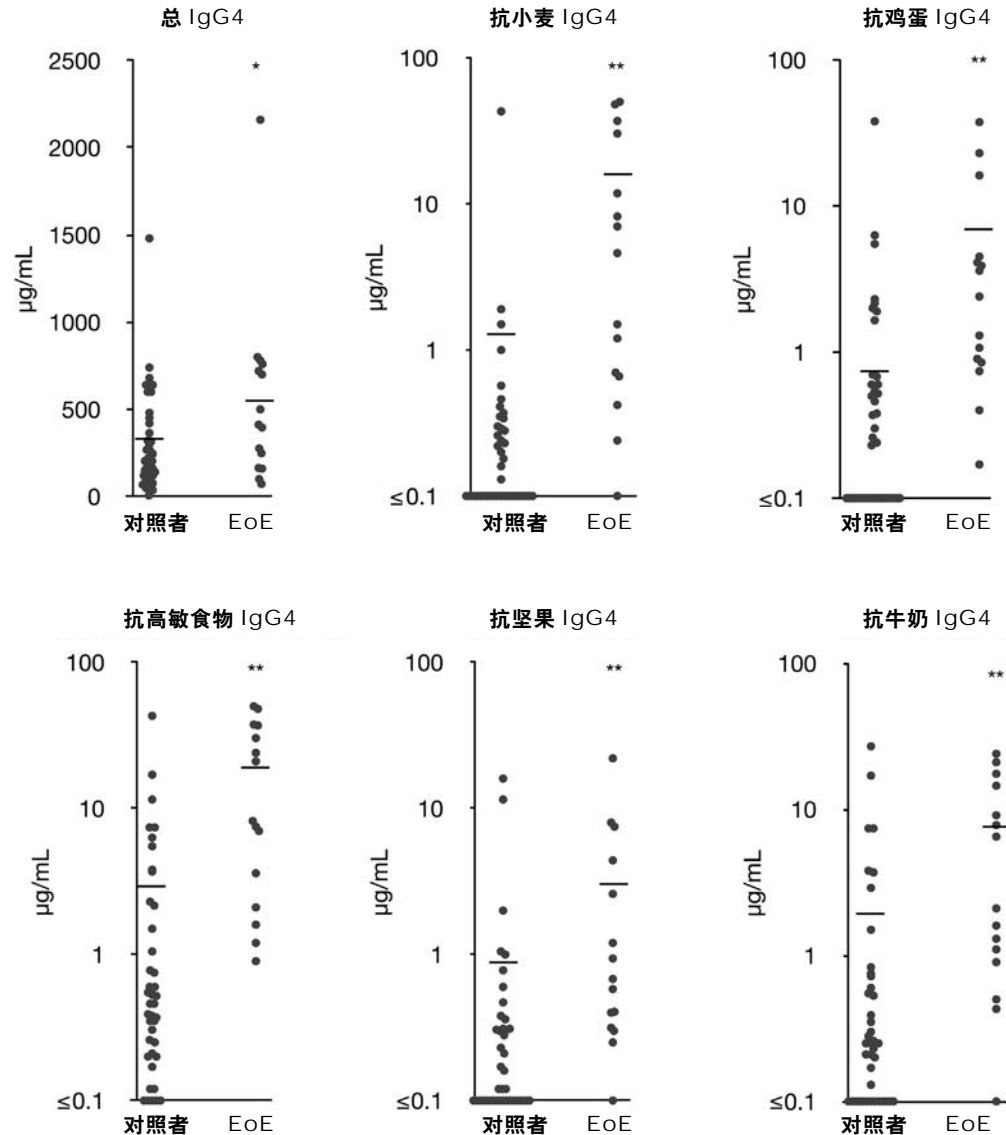


图3 由常见食物诱发的嗜酸细胞性食管炎血清IgG4抗体。嗜酸细胞性食管炎血清总IgG4(左上)增加1.9倍(* $P=0.016$),显著高于对照组。在嗜酸细胞性食管炎受试者中,对4种常见诱发食物(小麦、牛奶、鸡蛋和坚果)以及包含任何测试食物在内的最高血清IgG4抗食物含量的IgG4反应性均增强(**每一 P 值 $\leq 3 \times 10^{-4}$)。然而,对于每一种研究的食物,均有 ≥ 1 大量例对照者中存在大量食物特异性IgG4抗体。EoE,嗜酸细胞性食管炎。

和闭塞性静脉炎,而这两种情况在我们的切除病例中均未出现。嗜酸细胞性食管炎患者中的血清总IgG4仅略有升高,这也与典型的IgG4相关疾病不同,可能是因为存在较小的组织间隔(食管深固有层)。鉴于存在这些差异,我们认为嗜酸细胞性食管炎与IgG4密切相关(IgG4所致)而不是与IgG4相关,以避免与全身性IgG4相关疾病混淆。

IgG4可在寄生虫侵入的免疫应答(避免发生象皮肿)和过敏脱敏中发挥作用^[18,19]。在这两种情况下,IgG4应答发生在IgE介导的应答之后,可能是由于阻断了IgE介导的肥大细胞活化。此外,尽管皮肤过敏试验可以预测儿童过敏的诱发食物^[6],但对成人嗜酸细胞性食管炎患者无效^[1-3]。据此,我们推测嗜酸细胞性食管炎的发生最初可能与IgE密切相关或由其介导,随后因反复暴露于诱发食物而转变为与IgG4密切相关的病理进程。尽管在本研究的受试者中并未显示IgG4与症状持续时间或年龄之间的因果

关系,但也不能排除这种可能性:我们并没有研究低龄儿童或近期发病患者。鉴于接受奥马珠单抗治疗的受试者数量有限,以及丝虫病患者或接受过敏原脱敏治疗的患者偶尔无法产生IgG4抗体,那么很可能少数成人或长期嗜酸细胞性食管炎患者或许会保持IgE反应性而缺乏IgG4应答。

IgG4对常见的诱发嗜酸细胞性食管炎食物存在免疫反应性、可见颗粒状IgG4免疫染色,以及电子显微镜下可见沉淀物,均表明可能存在食物-IgG4免疫复合物。此外,沉积物复染阴性,也与我们已知的IgG4不能活化补体相符^[20]。虽然IgG4免疫复合物可能是病因,但我们没有更多的证据支持其他机制。如果IgG4,尤其是IgG4免疫复合物为病因,那么食管浆细胞可能起到重要作用(增加局部IgG4的浓度和最大限度地减少Fab片段交换),因为IgG4大多数是近期局部分泌的。在Fab片段交换过程中,IgG4轻重链与其他轻重链交换(使IgG4单链结合

更为高效)会减少免疫复合物的产生^[20]。IgG4在体内可经历数小时至1天的Fab片段交换过程^[21]。虽然相对于其他IgG亚类而言,IgG4对于抑制性受体FcγRIIB有更高的亲和性,但是嗜酸性粒细胞和肥大细胞缺乏这种抑制性受体^[22]。与IgA和其他IgG亚类一样,颗粒状IgG4(结合到琼脂糖珠)可诱发嗜酸性粒细胞脱颗粒^[23]。

针对嗜酸细胞性食管炎的去过敏原饮食研究所需时间很长且费用过高:食物需经试错验证并反复行内镜检查。基于血清检验结果预测诱发食物将有所帮助。然而,在一些对照病例中发现了大量的IgG4抗食物抗体。在一些对照者中存在的抗牛奶IgG4,也出现在已缓解的牛奶过敏的患者中,此种过敏为常见的、通常为一过性的儿科过敏反应,可导致血清抗牛奶IgG4水平持续阳性^[24]。肠道内IgG4浆细胞升高与各种疾病进程相关,包括自身免疫性胰腺炎(位于十二指肠主乳头)^[25,26]和肠道炎性疾病,例如胶原性口炎性腹泻^[27]和炎症性肠病^[28]。虽然嗜酸细胞性食管炎和常见食物诱发的IgG4抗体之间存在高度显著性统计学相关性,但血清IgG4抗食物抗体在预测诱发食物方面的特异性可能很有限(与IgG4抗体在其他条件的情况相同)。需要进行前瞻性去除过敏原饮食研究来确定是否血清食物特异性IgG4抗体(以及潜在的食物特异性IgE或IgM抗体)可识别诱发食物。如果条件允许,还应进一步明确IgG4在嗜酸细胞性食管炎发病机制、儿童或近期发作的嗜酸细胞性食管炎以及对质子泵抑制剂敏感嗜酸细胞性食管炎中的作用。

食管切除术后患者固有层弥漫分布的纤维化,可能是导致吞咽困难的机制。黏膜纤维化可减弱食管张力,嗜酸细胞性食管炎的主要发现与食物嵌顿这一特征性嗜酸细胞性食管炎症状的相关性^[29,30]。

总之,在嗜酸细胞性食管炎患者中,使用奥马珠单抗耗竭IgE并未改变其组织中的嗜酸性粒细胞含量或临床症状。大多数病例食管组织的IgG4含量和颗粒状IgG4沉积物显著升高,并且经常存在针对常见诱发食物的血清IgG4。食管切除术后患者存在黏膜纤维化和深固有层大量IgG4浆细胞沉积。成人嗜酸细胞性食管炎并非IgE介导的过敏反应,而是一种与IgG4密切相关(IgG4所致)的病理过程,常常伴有食物引起的IgG4免疫反应,并且很可能因此阻断了IgE与过敏原的结合。

补充资料

注:如需要获取本文的补充材料,请访问 *Gastroent-*

erology 的在线版本 www.gastrojournal.org 和 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.036>。

(沈阳军区总医院消化内科 李宏宇 翻译
郭晓钟 审校)

参考文献

- Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759-766.
- Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451-1459.e1; quiz e14-e15.
- Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797-804.
- Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-782.
- Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-1102.
- Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-467.e5.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.e6; quiz 21-22.
- Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-1206.
- Mulder DJ, Mak N, Hurlbut DJ, et al. Atopic and non-atopic eosinophilic oesophagitis are distinguished by immunoglobulin E-bearing intraepithelial mast cells. *Histopathology* 2012;61:810-822.
- Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170:1471-1474.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-1363.
- Saffari H, Peterson KA, Fang JC, et al. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:798-800.
- Fontillon M, Lucendo AJ. Transmural eosinophilic infiltration and fibrosis in a patient with non-traumatic Boerhaave's syndrome due to eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1762.

14. **Deshpande V, Zen Y**, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181–1192.
15. Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1537–1545.
16. Lopes J, Hochwald SN, Lancia N, et al. Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1031–1034.
17. Lee H, Joo M, Song TJ, et al. IgG4-related sclerosing esophagitis: a case report. *Gastrointest Endosc* 2011;73:834–837.
18. Adjobimey T, Hoerauf A. Induction of immunoglobulin G4 in human filariasis: an indicator of immunoregulation. *Ann Trop Med Parasitol* 2010;104:455–464.
19. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:18–27; quiz 28–29.
20. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39:469–477.
21. Labrijn AF, Buijsse AO, van den Bremer ET, et al. Therapeutic IgG4 antibodies engage in Fab-arm exchange with endogenous human IgG4 in vivo. *Nat Biotechnol* 2009;27:767–771.
22. Bruhns P. Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood* 2012;119:5640–5649.
23. Abu-Ghazaleh RI, Fujisawa T, Mestecky J, et al. IgA-induced eosinophil degranulation. *J Immunol* 1989;142:2393–2400.
24. Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:114–121.
25. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. A new diagnostic endoscopic tool for autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2008;68:358–361.
26. Sepehr A, Mino-Kenudson M, Ogawa F, et al. IgG4+ to IgG+ plasma cells ratio of ampulla can help differentiate autoimmune pancreatitis from other “mass forming” pancreatic lesions. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1770–1779.
27. Schoolmeester JK, Jenkins SM, Murray JA, et al. Increased immunoglobulin G4-positive plasma cells in collagenous sprue. *Hum Pathol* 2013;44:1624–1629.
28. Rebours V, Le Baleur Y, Cazals-Hatem D, et al. Immunoglobulin G4 immunostaining of gastric, duodenal, or colonic biopsies is not helpful for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:91–94.
29. Kwiatek MA, Hirano I, Kahrilas PJ, et al. Mechanical properties of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;140:82–90.
30. Nicodeme F, Hirano I, Chen J, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1101–1107.e1.

Author names in bold designate shared co-first authors.

Received February 26, 2014. Accepted May 28, 2014.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Frederic Clayton, MD, Pathology Department, University of Utah School of Medicine, 1950 Circle of Hope, RM N3105, Salt Lake City, Utah 84112. e-mail: fred.clayton@path.utah.edu; fax: (801) 581-7035.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

Funding

Supported by a Castell grant (K.A.P.). Novartis funded, but did not interpret or primarily design, the omalizumab trial.

嗜酸性粒细胞性食管炎 (eosinophilic esophagitis, EoE) 是一种以食管壁嗜酸性粒细胞浸润为主要特征的慢性炎症性疾病, 20 世纪 80 年代以前该病的诊断及报道较少, 但最近 10~15 年以来, EoE 已经成为欧美地区消化科及变态反应科的常见病, 在西方国家的年发病率约为 0.9~1.3/10 000。该病主要发生于儿童, 但成人患者也明显增加。以往我国对 EoE 的重视程度不够, 报道较少。随着对 EoE 认识的不断加深, 目前我国该病的诊断率也在不断提高。饮食疗法 (要素饮食和去除过敏原饮食) 和糖皮质激素仍是疗效最为确切的治疗手段, 而白介素拮抗剂或抗体、免疫调节剂、生物制剂的疗效仍有争议。

在本期的这篇文章中, Clayton 等首先通过一项前瞻性、随机、双盲及安慰剂对照试验评估了抗 IgE 抗体奥马珠单抗对成人 EoE 的治疗效果。研究结果显示, 奥马珠单抗治疗既没有改善患者临床症状, 也没有减少活检组织中的嗜酸性粒细胞计数, 因此作者认为成年人 EoE 并非由 IgE 介导的过敏反应。作者随后进一步比较了成人 EoE 患者和正常对照者食管壁中其他免疫球蛋白的表达情况, 结果发现 EoE 患者食管组织中的 IgG4 表达显著高于对照组, 而 IgG 其他亚类、IgA 和 IgM 的表达均无差异。此外, 在 EoE 患者食管标本中还发现了类似免疫复合物样的基质沉积物, 而手术切除 EoE 标本中 IgG4 浆细胞数量显著高于对照组。EoE 患者外周血中总 IgG4 仅轻度增高, 但是其中对 4 种致敏食物具有免疫反应的

IgG4 则显著增高, 因此作者推论成人 EoE 的发病很可能与 IgG4 密切相关。

EoE 的发生与变态反应关系密切, 其发病和食物过敏、支气管哮喘、特应性皮炎及其他过敏性疾病密切相关, 但其具体发病机制比较复杂, 仍未完全阐明。由于部分 EoE 患者存在变态反应紊乱, 提示 EoE 的发病可能存在 IgE 依赖机制, 但是并非所有患者都存在 IgE 易感性, 单纯 IgE 依赖机制并不能很好的阐明 EoE 发病机制。近年来普遍认为该病是由 IgE 及非 IgE 联合介导的食物过敏反应, 但是只有 15%~43% 的 EoE 患者表现出 IgE 介导的超敏性, 说明在 EoE 发病中以非 IgE 反应占主导地位。在 2015 年发表的一项开放式、无对照、非盲研究中, 也评估了应用奥马珠单抗治疗 EoE 的作用。经过 12 周的奥马珠单抗治疗后, 尽管组织中 IgE 水平明显下降, 但患者的组织学和临床缓解率仅为 33% (成人患者中更低)。由于该研究与 Clayton 等的研究在方法及入选患者等方面差别较大, 无法进行有效的比较。然而, 这两项研究均提示针对 IgE 的抗体疗法在治疗 EoE 时效果并不令人满意, 也说明 IgE 在 EoE (尤其是成人 EoE) 发病中并非占绝对主导地位, 还存在其他的发病机制。至于本文作者所发现的成人 EoE 与 IgG4 的密切关系, 此前尚无类似的研究报道, 因此, 这一研究结果为将来 EoE 发病机制的研究指出了新的方向, 也为其治疗提供了新的思路。

(沈阳军区总医院消化内科 郭晓钟)

一项结直肠癌筛查项目中基于粪便血红蛋白浓度的进展性结直肠肿瘤风险分层

Risk Stratification for Advanced Colorectal Neoplasia According to Fecal Hemoglobin Concentration in a Colorectal Cancer Screening Program

Josep M. Auge,¹ Maria Pellise,² José M. Escudero,¹ Cristina Hernandez,³ Montserrat Andreu,⁴ Jaume Grau,⁵ Andrea Buron,³ María López-Cerón,² Xavier Bessa,⁴ Anna Serradesanferm,⁵ Mercè Piracés,³ Francesc Macià,³ Rafael Guayta,⁶ Xavier Filella,¹ Rafael Molina,¹ Wladimiro Jimenez,¹ and Antoni Castells,² for the PROCOLON Group

¹Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ²Gastroenterology Department, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), University of Barcelona, Barcelona, Spain; ³Epidemiology and Evaluation Department, ⁴Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁵Preventive Medicine and Hospital Epidemiology Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Council of Colleges of Pharmacists in Catalonia, Barcelona, Spain

背景和目的：最新的粪便免疫化学检测（fecal immunochemical test, FIT）技术可以对粪便中的血红蛋白进行定量分析，从而便于选择最佳临界浓度。本研究旨在评估定量 FIT 分析结果阳性（同时结合其他因素）的个体是否可以认为存在进展性结直肠肿瘤的最高风险。**方法：**在本项回顾性研究中，我们分析了 2009 年 12 月~2012 年 2 月间巴塞罗那结直肠癌筛查项目中第一轮纳入的 3109 例 FIT 结果阳性（粪便含量 $\geq 20 \mu\text{g/g}$ ）受试者数据。所有受试者均接受结肠镜检查，并将其分入进展性或非进展性结直肠肿瘤（但存在其他诊断或检查结果正常）组。**结果：**进展性结直肠肿瘤受试者的中位粪便血红蛋白浓度（ $105 \mu\text{g/g}$ ；四分位距：38~288 $\mu\text{g/g}$ ）显著高于非进展性结直肠肿瘤受试者（ $47 \mu\text{g/g}$ ，四分位距：23~119 $\mu\text{g/g}$ ）（ $P < 0.001$ ）。使用粪便血红蛋白浓度确定的进展性结直肠肿瘤阳性预测值随性别及年龄的不同而存在差异。多变量 logistic 回归分析显示，性别 [男性：比值比（odds ratio, OR）=2.07；95% 可信区间（confidence interval, CI）：1.78~2.41]、年龄（60~69 岁：OR=1.24；95% CI：1.07~1.44）和粪便血红蛋白浓度（ $> 177 \mu\text{g/g}$ ；OR=3.80；95% CI：3.07~4.71）为进展性结直肠肿瘤的独立预测因素。结合这 3 种因素，我们确定了 16 种不同的风险类别，可用于识别不同进展性结直肠肿瘤概率的人群。与处于风险最低类别的受试者相比，风险最高类别受试者发生进展性结直肠肿瘤风险增加 11.46 倍，阳性预测范围为 21.3%~75.6%。**结论：**在 FIT 结果阳性的个体中，通过结合粪便血红蛋白

浓度、年龄和性别因素，可用于对进展性结直肠肿瘤的检出概率进行分层。这些因素将被用于确定接受结肠镜检查个体的优先顺序。

关键词：结直肠癌筛查；粪便免疫化学检测；结肠镜检查；风险分层。

结 直肠癌是全世界范围内的重要健康问题，每年约有 100 万新发病例，并且其发病率仍在逐年升高。在工业化国家，结直肠癌在男性和女性中分别是第 3 位和第 2 位常见恶性肿瘤^[1]。大多数结直肠癌均为散发，来自于体细胞基因变异的累积，并与多种环境下风险因素相关。其余部分病例则与遗传因素相关^[2,3]。

对结直肠癌进行筛查可以在早期或癌前阶段发现这一疾病。粪便血液检测技术现已能够发现来自结直肠肿瘤的极微量出血。多项临床试验已经证实了粪便隐血筛查的有效性，表明这一技术可以使结直肠癌相关死亡率降低 15%~33%^[4]。多项临床试验^[5,6]还证实粪便免疫化学检测（fecal immunochemical test, FIT）优于基于愈创木脂的粪便隐血检测，在依从性及

本文缩略词：FIT，粪便隐血试验；PPV，阳性预测值。

进展性结直肠肿瘤检出率方面均如此^[7-13]。此外，FIT还存在其他的额外优势，例如能够生成定量数值结果以避免解读的主观性，以及通过自动化处理得以实现更高的处理数量和精确的质量保证程序。最后，最新的FIT已经能够对粪便中的血红蛋白进行定量分析，从而能够实现针对特定目标人群选择最佳临界值，以及对检测结果的标准化^[8,14]。

在过去的数年中，全球范围内开始实施大量的结直肠癌筛查项目，对结肠镜检查的需求也日益增加。然而，由于在很多国家中结肠镜资源极为有限^[15-17]，可能需要很长的检查等待时间^[18]。为了减少对患者预后的任何潜在负面影响，基于临床和/或分析数据确定发生进展性结直肠癌的高危人群优先进行结肠镜检查，或许是最合理的方案。出于这一目的，采用定量FIT技术并结合人口统计学特征或许有助于识别这类高危人群。实际上，尽管这一检测方法的主要临界值可用于选择应接受结肠镜筛查的人群，但使用次要临界值还可以根据癌前病变或恶性病变概率进行风险分层，并据此确定结肠镜资源的优先使用顺序。

患者和方法

研究人群

本研究共分析参与首期巴塞罗那结直肠癌筛查项目（2009年12月~2012年2月）的3109例FIT阳性连续患者数据。该筛查项目主要针对无症状的50~69岁男性和女性（N=197 839）。持续排除标准如下：存在结直肠癌、结直肠腺瘤或炎症性肠病个人史；结直肠癌家族史（即≥2位直系亲属患结直肠癌或1位直系亲属60岁前确诊结直肠癌^[19-21]）；严重合并疾病；既往5年内接受全结肠切除术。临时排除标准包括：既往2年内曾进行粪便隐血试验；既往5年内接受过结肠镜或乙状结肠镜检查；存在需要进一步明确的其他症状。既往接受过筛查但当时进行的相关检查已经过去了足够长时间^[22]，以及虽然存在症状但临床检查结果为阴性的受试者均可以纳入研究。

定义

对于FIT结果阳性（≥20 μg/g）的受试者，由经验丰富的内镜医师（每年操作结肠镜例数>400例）对其进行结肠镜检查。对于所有活检组织，均由在消化道肿瘤领域具有丰富经验的病理医师对其进行评估，评估标

准遵循欧洲结直肠癌筛查和诊断质量保证指南^[23]。锯齿状病变分类采用欧洲消化内镜学会的推荐建议（同时考虑组织大小及是否存在异型增生）^[24]。实际上，将较大（≥10 mm）的锯齿状或存在上皮内瘤变的息肉归类为进展性腺瘤，而将<10 mm的锯齿状且无上皮内瘤变的息肉归类为非进展性腺瘤。根据结肠镜检查 and 病理结果，将受试者分为2组：其中一组包括存在任何进展性结直肠癌的受试者，另一组则为其余受试者，包括检查结果正常和存在其他诊断结果（即低危腺瘤、炎症性和增生性息肉、炎症性肠病、痔疮、血管畸形和憩室）的个体，因此将其作为非进展性结直肠癌组。进展性结直肠癌定义为结直肠癌或高危腺瘤，即任何进展性腺瘤（病变≥10 mm或存在绒毛样结构或高级别上皮内瘤变）或≥3个非进展性腺瘤。肿瘤分期标准采用国际抗癌联盟的TNM分类系统^[25]。最后，根据最严重的病变对受试者进行归类。

粪便免疫化学检测

为了将检测方法标准化，我们采用了粪便血红蛋白免疫化学检测评估报告指南标准^[26]，并且FIT结果以μg（血红蛋白）/g（粪便）表示，与FIT筛查专家工作组、结直肠癌筛查委员会和世界内镜组织的推荐建议保持一致^[27]。使用标本收集设备（Eiken Chemical Co, Tokyo, Japan）收集每位受试者的1份粪便标本。这一设备可利用锯齿形探针帽采集10 mg粪便标本，并将其置于2.0 ml缓冲液中。标本分析使用OC-SENSOR DIANA全自动分析仪（Eiken Chemical Co），该设备采用了与OC-SENSOR MICRO相同的技术^[28,29]。标本在4℃条件下保存，并在进行分析时加热至室温。检测校准曲线为浓度线性，范围为6~200 μg/g。该分析仪具备自动稀释系统，可在首次稀释时将分析范围扩展至3000 μg/g，第二次稀释时扩展至50 000 μg/g。所有分析操作均由2位临床实验室技师完成，分析实验室具备总体质量管理体系，并已获得西班牙标准化和认证协会（西班牙）ISO 9001:2008标准认证。由制造商（Eiken Chemical Co）的技术人员每隔2周对分析仪进行校准。每次分析操作均首先进行2份质量控制材料（Eiken Chemical Co）的分析，并在每进行200次分析操作后再次使用质量控制材料进行分析。所使用质量控制材料的目标值设定为20次重复分析的先验值，质量控制范围设定为正负2个标准差之内，并据此接受或否定分析结果。在25 μg（血红蛋白）/g（粪便）（n=594）和90 μg（血

红蛋白) /g (粪便) (n=594) 中获得的变异复合加权系数分别为 4.0% 和 4.1%。将分析仪记录的 FIT 浓度和试剂盒编号数据通过实验室信息系统发送至筛查项目信息技术中心。

统计学分析

对粪便血红蛋白浓度的图示结果进行了对数转换。使用 Mann-Whitney U 检验比较进展性和非进展性结直肠肿瘤组患者的粪便血红蛋白浓度。此外, 使用 Kruskal-Wallis 检验评估不同结肠镜检查结果个体的组间血红蛋白浓度差异。

计算任意粪便血红蛋白浓度值用于预测进展性结直肠肿瘤(即结直肠癌和高危腺瘤)的阳性预测值(positive predictive value, PPV)(真阳性/真阳性+假阳性)。

使用 logistic 回归分析确定多种变量(即性别、年龄、FIT 四分位距、转诊医院、所在城市地区及就诊的初级保健中心)与进展性结直肠肿瘤检出率的独立相关性, 并平衡人群特征与发生二分独立变量之间的关系。将达到 $P < 0.05$ 显著性水平的变量纳入模型。为了评估模型的校准度, 进行了 Hosmer-Lemeshow 检验, 其结果无显著性 ($P=0.312$), 表明了我们模型的拟合优度^[30]。使用受试者工作特征曲线下面积及其 95% 可信区间计算区别效力。

连续变量以中位数及其四分位距表示。统计学显著性设定为 $P < 0.05$ 。统计学分析使用 PASW Statistics 18 软件的 18.0.0 版 (SPSS, Inc, Chicago, IL) 和 GraphPad Prism 4.00 版 (GraphPad Software, San Diego, CA)。

结果

本研究共纳入 3109 例 FIT 阳性且接受结肠镜检查的受试者(中位年龄 60 岁; 范围: 50~69 岁)。不同粪便血红蛋白浓度受试者的结肠镜检查结果见表 1。高危腺瘤为最常见的病变 (n=1147, 36.9%), 但也有 294 例 (9.5%) 受试者确诊为结直肠癌, 其中多数为早期 (54.4% 为黏膜内癌, 且 27.2% 为 I 期和 II 期)

不同结肠镜检查结果受试者的粪便血红蛋白浓度

图 1 的箱线图显示了不同结肠镜检查结果分类受试者的粪便血红蛋白浓度。进展性结直肠肿瘤受试者的粪便血红蛋白浓度水平(中位数 105 $\mu\text{g/g}$; 四分位距: 38~288 $\mu\text{g/g}$) 显著高于非进展性结直肠肿瘤受试者(中位数 47 $\mu\text{g/g}$; 四分位距: 23~119 $\mu\text{g/g}$, $P < 0.001$)。如图 2 所示, 除低危腺瘤组与正常组之间 ($P=0.52$), 以及高危腺瘤组与其他非肿瘤性病变组之间 ($P=0.26$) 无差异外, 其余所有各组间的血红蛋白浓度水平均存在显著差异 ($P < 0.001$)。结直肠癌组中的血红蛋白浓度最高(中位数 160 $\mu\text{g/g}$; 四分位距: 64~442 $\mu\text{g/g}$)。进展期(III~IV 期) 病变受试者的粪便血红蛋白浓度显著高于早期(I~II 期) 病变 ($P=0.008$) 或黏膜内癌 ($P=0.004$) 受试者(表 1)。

进展性结直肠肿瘤的阳性预测值

全部受试者及各性别及年龄特异性亚组的进展性结直肠肿瘤 PPV 见表 3。如图所示, 尽管进展性结直肠肿瘤的 PPV 在粪便血红蛋白浓度升至 200 $\mu\text{g/g}$ 后达到平台

表 1 结肠镜检查结果、粪便血红蛋白浓度及 FIT 至结肠镜检查的间隔时间

结肠镜检查结果	n	百分比	女性	50~59 岁	粪便血红蛋白浓度, $\mu\text{g/g}$, 中位数 (IQR)	FIT 至结肠镜检查相 隔天数, 中位数 (IQR)
进展性结直肠肿瘤 ^a	1441	46.3	32.7%	42.4%	105 (38-288)	45 (33-75)
结直肠癌	294	9.5	37.4%	38.1%	160 (64-442)	46 (31-69)
黏膜内癌	160	5.1	37.3%	34.7%	119 (57-371)	49 (34-77)
I~II 期	80	2.6	40.7%	47.5%	146 (56-310)	42 (28-68)
III~IV 期	54	1.7	35.0%	27.5%	307 (126-1352)	54 (34-82)
腺瘤	1695	54.5	34.1%	43.1%	67 (27-93)	45 (33-75)
高危腺瘤 ^b	1147	36.9	31.5%	43.5%	92 (26-268)	45 (34-76)
低危腺瘤	548	17.6	39.6%	42.3%	42 (27-93)	45 (33-75)
其他非肿瘤性病变 ^c	273	8.8	40.3%	49.5%	66 (34-172)	42 (32-67)
正常结果 ^d	847	27.2	63.3%	50.5%	45 (28-119)	47 (34-78)

FIT, 粪便隐血试验; IQR, 四分位距。

^a 包括结直肠癌和高危腺瘤。

^b 包括任何进展性腺瘤(即病变 ≥ 10 mm 或存在绒毛样改变或高级别上皮内瘤变) 或 ≥ 3 个非进展性腺瘤。

^c 包括存在炎症性和增生性息肉、炎症性肠病及血管畸形的个体。

^d 包括存在轻微病变(即痔疮和憩室) 的个体。

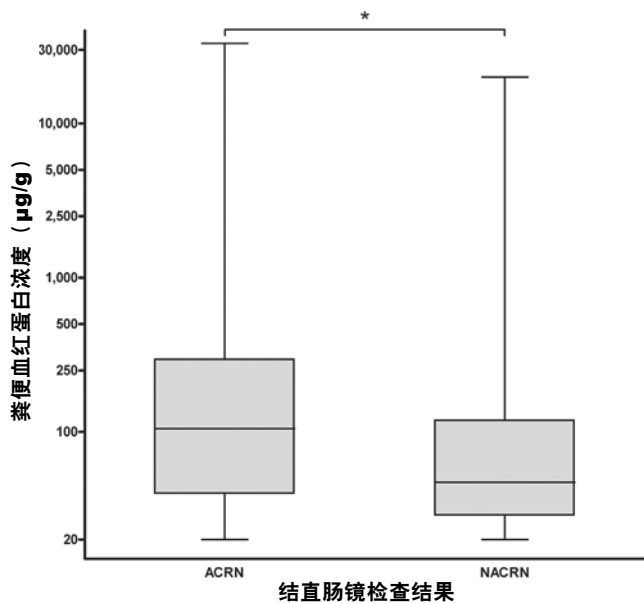


图1 有或无任何进展性结直肠肿瘤受试者的粪便血红蛋白浓度的箱线图。* $P < 0.001$ 。ACRN, 进展性结直肠肿瘤；NACRN, 非进展性结直肠肿瘤。

期, 但结直肠癌组相应的血红蛋白浓度数值仍继续升高(图3A)。这一模式在所有性别及年龄特异性亚组中均存在(图3B-E), 并且男性的进展性结直肠肿瘤 PPV 高于女性, 60~69 岁受试者的 PPV 也高于 50~59 岁受试者。然而, 值得注意的是, 60~69 岁女性的结直肠癌 PPV 则高于相同年龄段的男性(图3C和E)。

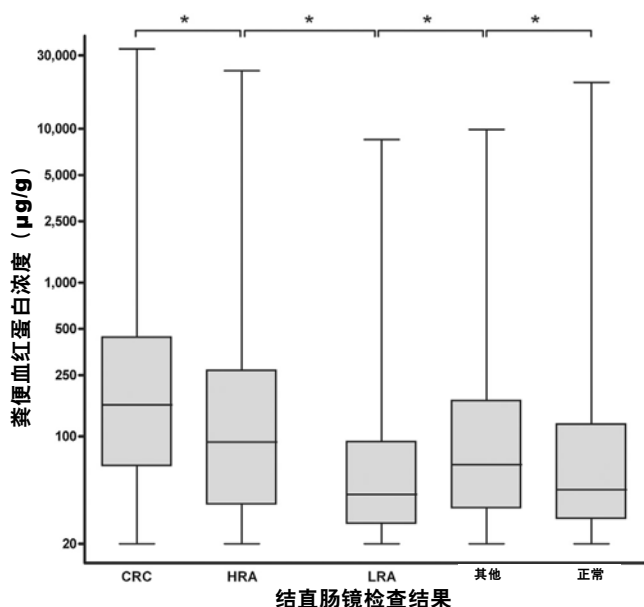


图2 不同结肠镜检查结果受试者的粪便血红蛋白浓度的箱线图。其他非进展性肿瘤包括炎症性及增生性息肉、炎症性肠病和血管畸形。正常结果组包括存在痔疮和憩室的受试者。* $P < 0.001$ 。CRC, 结直肠癌；HRA, 高危腺瘤；LRA, 低危腺瘤。

进展性结直肠肿瘤的风险分层

通过 logistic 回归分析确定各项变量与进展性结直肠肿瘤之间的独立相关性。多变量 logistic 回归分析结果表明, 性别、年龄和粪便血红蛋白浓度(四分位距)均与进展性结直肠肿瘤独立相关(表2)。

结合这3种独立因素, 可以生成16种不同的风险类别, 其中风险最高类别受试者[即60~69岁男性, 且粪便血红蛋白浓度高于第三四分位距($> 177 \mu\text{g/g}$)]确诊进展性结直肠肿瘤的概率比风险最低类别受试者[即50~59岁女性, 且第一四分位距粪便血红蛋白浓度处于第一四分位距($20\sim 32 \mu\text{g/g}$)]高出11.46倍(95%可信区间: 7.25~18.10)(表3)。

较早提及的 logistic 回归分析中定义的风险分类存在不同的进展性结直肠肿瘤 PPV, 范围为 21.3%~75.6%(表4)。根据各自相应的 PPV, 将这些风险分类主观分为3个风险水平: $\leq 30\%$ (低危)、31%~50%(中危)和 $> 50\%$ (高危)。以此为标准时, 全部受试者中归类为低危、中危和高危组者分别为734例(23.6%)、1150例(37%)和1225例(39.4%)。

讨论

本研究表明, 粪便血红蛋白浓度取决于结直肠病变程度, 高危腺瘤或结直肠癌受试者的浓度高于低危腺瘤、非肿瘤性结果或结果正常的受试者。尤其重要的是, 将这一变量与人口统计学特征(即性别和年龄)相结合后, 可以对 FIT 阳性个体进行分层, 将其归类为3个不同的进展性结直肠肿瘤发生概率的风险分类。

FIT 技术的定量分析特征对于实现结直肠癌预防来说是一个很大的进步^[31], 并可能影响当前筛查方案的调整。由于 FIT 具备区分有或无结直肠肿瘤个体的作用, 这一技术已经被确认为一种有效的筛查策略^[28,29,32-35]。本研究表明, 恶性病变(包括黏膜内癌和高危腺瘤)的出血量高于其他结直肠病变, 因此得以将进展性结直肠肿瘤从其他与筛查目的无关的结肠镜检查结果中区别出来。不同结直肠病变的出血量差异表明粪便血红蛋白浓度取决于其严重程度。从这个意义上看, 必须要指出的是, 既往评估 FIT 敏感性、特异性和预测价值的相关研究通常对结果采用定性评估, 并且一般使用的临界值浓度 $< 40\sim 50 \mu\text{g/g}$ ^[36-39], 仅有少数研究采用了定量 FIT 技术提供的动态信息^[7,14,28,37,40-42]。此外, 本研究结果还显示, 某些非肿瘤病变(例如炎症性和增生性息肉, 以及炎症

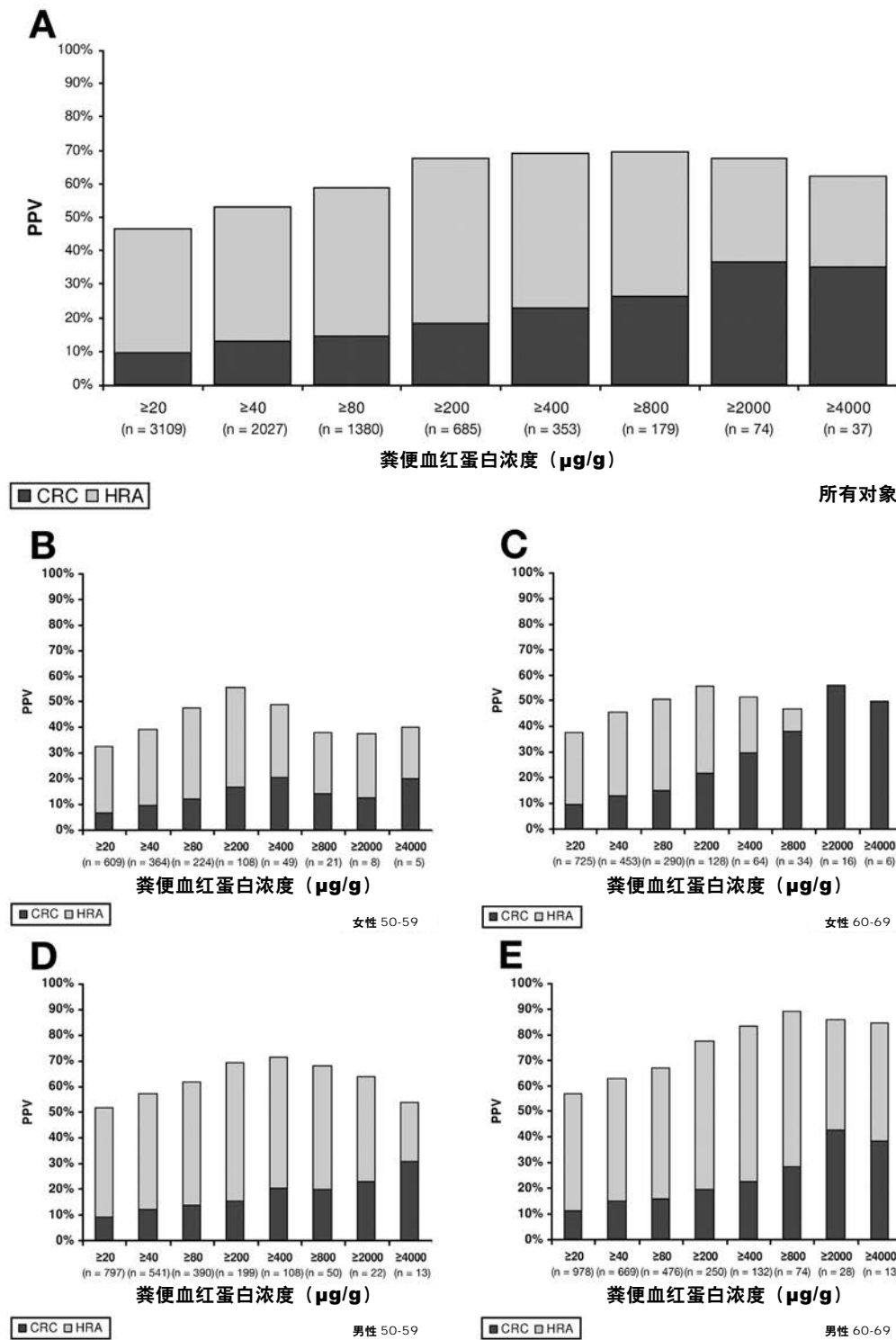


图3 全部受试者(A)及各性别和年龄特异性亚组受试者(B-E)中不同粪便血红蛋白浓度对进展性结直肠肿瘤的阳性预测值。CRC, 结直肠癌; HRA, 高危腺瘤。

性肠病)可能存在与高危腺瘤相似的出血表现,因此仅依靠粪便血红蛋白浓度的帮助很难将两者区别出来。

本研究分析了结合动态粪便血红蛋白浓度及常见人口统计学特征用于预测FIT阳性受试者是否存在进展性结直肠肿瘤的作用。实际上,结合研究人群特征(即年龄和性别)及粪便血红蛋白浓度能够预测结肠镜检查期间的结直肠癌和/或高危腺瘤检的出率。既往研究已经很

好的明确了这些病变与性别和年龄的相关性^[43,44],但粪便血红蛋白浓度的累加效应尚未明确^[45]。我们认为,从实用性的角度来看,这些结果或许可以应用于结直肠癌筛查项目及其相应的内镜检查规划。首先,使用这些容易获取的信息或许有助于将FIT阳性个体分层为不同的风险类别,从而使得临床医师能够更加精确的告知他们进展性结直肠肿瘤的检出率,而且,更重要的是可以据

表 2 进展性结直肠肿瘤检出率相关变量的 logistic 回归分析结果

变量	比值比	95% 可信区间	P 值
性别			
女	1 ^a		
男	2.07	1.78–2.41	<0.001
年龄, 岁			
50~59	1 ^a		
60~69	1.24	1.07–1.44	0.005
粪便血红蛋白浓度, $\mu\text{g/g}$			
20~32	1 ^a		
33~64	1.23	1.00–1.52	0.05
65~177	2.00	1.61–2.44	<0.001
> 177	3.80	3.07–4.71	<0.001

注: 模型校准: Hosmer-Lemeshow 检验, $P=0.312$ 。模型识别效力: 受试者操作特征曲线下面积 = 0.676, 95% 可信区间: 0.657~0.695。

^a 参考类别。

此优先安排那些检出此类病变概率较高的受试者接受结肠镜检查。后者对于存在大量等待列表的内镜检查室来说尤其相关, 具备客观标准将有助于更好的组织和优化工作进度和日程。其次, 既往研究已经明确, 对 FIT 阳性个体进行筛查性结肠镜检查时的肿瘤性病变 (尤其是高危腺瘤) 诊断率高于此前未接受 FIT 检查者^[46], 而镜下切除这些病变将会增加并发症 (即出血及穿孔) 的发生率^[47]。准确的风险分层或许有助于增加结肠镜操作期间的警惕性。最后, 有必要指出的是, 我们的研究结果鼓励进一步评估 FIT 浓度对包含其他变量 (例如吸烟习惯、营养状况和雌激素水平) 预测模型的影响, 从而与最近发表的研究保持一致^[48-50]。

本研究的另一重要结果是观察到不同性别和年龄筛查人群的肿瘤性病变 PPV 存在不同模式。实际上, 尽管在粪便血红蛋白浓度为 200 $\mu\text{g/g}$ 时对进展性结直肠肿瘤的 PPV 达到平台期, 但结直肠癌相应的浓度却继续升高至更高水平。这一模式在所有年龄和性别特异性亚组中均存在, 并且与预期的情况一致, 男性的进展性结直肠肿瘤 PPV 高于女性, 而 60~69 岁受试者的 PPV 高于 50~59 岁者。

然而, 值得注意的是, 60~69 岁女性中的进展性结直肠癌 PPV 却高于相同年龄段的男性。这些结果与其他研究结果相一致^[45,51], 从而进一步证实了根据人口统计学特征对筛查策略进行个体化的可能性^[52]。从这个意义上来说, 重要的是巴塞罗那结直肠癌筛查项目中使用的年龄范围 (即 50~69 岁) 可能与其他类似项目中所使用的年龄范围存在差异, 因此可能有必要对相应目标人群的临界值浓度进行调整。

本研究的优势在于评估了大量样本 (所有受试者均来自于一项有组织的基于人群筛查项目, 且在单一中心内进行了系统和一致的评估) 并提出了一个简化的模型。然而, 本研究仍存在一些局限性, 例如排除标准制定于邀请受试者参与之前、巴塞罗那项目中使用的年龄范围, 以及实际上绝大多数受试者为白人, 这可能会限制这一模型的通用性。最后, 由于缺少某些变量 (即体重指数、不良习惯和饮食因素) 而无法进一步细分风险分层方案。

总之, 本研究结果表明, 粪便血红蛋白浓度与结直肠病变的严重程度相关, 并且为进展性结直肠肿瘤的独立预测因素。定量 FIT 可能是一种有效的设备, 不仅可用

表 3 不同性别、年龄和粪便血红蛋白浓度组合的进展性结直肠肿瘤检出风险

	女性		男性	
	50~59 岁	60~69 岁	50~59 岁	60~69 岁
第 1 四分位距, 20~32 $\mu\text{g/g}$	1.15 (0.70–1.90), $P=0.58$	1.05 (0.63–1.72), $P=0.86$	2.51 (1.57–4.01), $P<0.001$	2.70 (1.57–4.01), $P<0.001$
第 2 四分位距, 33~64 $\mu\text{g/g}$	1 ^a	1.60 (0.99–2.58), $P=0.06$	2.96 (1.83–4.76), $P<0.001$	3.64 (2.33–5.67), $P<0.001$
第 3 四分位距, 65~177 $\mu\text{g/g}$	2.35 (1.42–3.90), $P=0.001$	3.30 (2.07–5.24), $P<0.001$	3.84 (2.43–6.05), $P<0.001$	4.69 (2.99–7.35), $P<0.001$
第 4 四分位距, > 177 $\mu\text{g/g}$	4.51 (2.70–7.56), $P<0.001$	4.47 (2.74–7.29), $P<0.001$	7.60 (4.78–12.04), $P<0.001$	11.46 (7.25–18.10), $P<0.001$

注: 结果以比值比 (95% 可信区间) 表示。

^a 参考类别。

表 4 不同性别、年龄和粪便血红蛋白浓度组合对于进展性结肠肿瘤的阳性预测值

	女性			男性		
	50-59岁	50-59岁	60-69岁	50-59岁	60-69岁	60-69岁
第1四分位距, 20-32 μg/g	23.8%, [18.1%-30.4%] (181) 低危	22.1%, [16.8%-28.4%] (195) 低危	40.4%, [33.7%-47.6%] (188) 中危	42.3%, [35.8%-49.0%] (213) 中危		
第2四分位距, 33-64 μg/g	21.3%, [15.8%-28.0%] (169) 低危	30.2%, [24.1%-37.0%] (189) 低危	44.4%, [37.2%-51.9%] (171) 中危	49.6%, [43.4%-55.8%] (246) 中危		
第3四分位距, 65-177 μg/g	38.8%, [31.2%-47.1%] (139) 中危	47.2%, [40.2%-54.2%] (193) 中危	50.9%, [44.3%-57.6%] (212) 高危	55.9%, [49.6%-62.1%] (236) 高危		
第4四分位距, > 177 μg/g	55.0%, [46.1%-63.6%] (120) 高危	54.7%, [46.7%-62.5%] (148) 高危	67.3%, [60.9%-73.0%] (226) 高危	75.6%, [70.3%-80.3%] (283) 高危		

注：根据各风险类别相应的阳性预测值（95%可信区间），主观将其分为3个水平：低危：< 30%；中危：31~50%；高危：> 50%。括号中为各风险类别所含的受试者数量。

于筛查目的，而且有助于对阳性结果个体根据其结肠癌和高危腺瘤风险进行分层。

补充资料

提示：如需获取本篇文章的补充材料，请访问 Gastroenterology 在线版本 www.gastrojournal.org 和 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.008>。

（上海仁济医院消化科 谢元鸿 翻译 房静远 审校）

参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375:1030-1047.
- Soreide K, Nedrebo BS, Knapp JC, et al. Evolving molecular classification by genomic and proteomic biomarkers in colorectal cancer: potential implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol* 2009; 18:31-50.
- Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, et al. Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107,349 subjects. *Lancet* 1989;1:1160-1164.
- Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32.
- Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-437.
- Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56: 210-214.
- Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009;100: 1103-1110.
- Hol L, de Jonge V, van Leerdam ME, et al. Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and flexible sigmoidoscopy. *Eur J Cancer* 2010;46:2059-2066.
- Park DI, Ryu S, Kim YH, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2017-2025.
- Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, et al. A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2013; 144:918-925.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult

- blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82–90.
13. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:638–658.
 14. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2009;101:1274–1281.
 15. Canard JM, Debette-Gratien M, Dumas R, et al. A prospective national study on colonoscopy and sigmoidoscopy in 2000 in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:17–22.
 16. Tappenden P, Chilcott J, Eggington S, et al. Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England. *Gut* 2007;56:677–684.
 17. Terhaar sive Droste JS, Craanen ME, Kolkman JJ, et al. Dutch endoscopic capacity in the era of colorectal cancer screening. *Neth J Med* 2006;64:371–373.
 18. Kanavos P, Schurer W. The dynamics of colorectal cancer management in 17 countries. *Eur J Health Econ* 2010;10(Suppl 1):S115–S129.
 19. Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology* 2009;137:404–409.
 20. Hospital Clinic, Parc de Salut Mar, Col·legi de Farmaceutics de Barcelona. Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte: Barcelona Esquerra-Litoral Mar. Pla Funcional. Barcelona: 2010.
 21. Pinol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:1986–1994.
 22. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570–1595.
 23. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010.
 24. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013;45:842–851.
 25. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell, 2009.
 26. Fraser CG, Allison JE, Young GP, et al. A standard for Faecal Immunochemical Tests for Haemoglobin Evaluation Reporting (FITTER). *Ann Clin Biochem* 2014;51:301–302.
 27. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, et al. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:810–814.
 28. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007;146:244–255.
 29. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2519–2525.
 30. Hosmer DW, Lemeshow S. A goodness-of-fit test for the multiple logistic regression model. *Commun Stat* 1980;A10:1043–1069.
 31. Fraser CG, Allison JE, Young GP, et al. Quantitation of hemoglobin improves fecal immunochemical tests for noninvasive screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:839–840.
 32. Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G, et al. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer* 2007;96:218–221.
 33. Digby J, Fraser CG, Carey FA, et al. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. *J Clin Pathol* 2013;66:415–419.
 34. Edwards JB. Screening for colorectal cancer using faecal blood testing: varying the positive cut-off value. *Pathology* 2005;37:565–568.
 35. Fraser CG, Mathew CM, McKay K, et al. Automated immunochemical quantitation of haemoglobin in faeces collected on cards for screening for colorectal cancer. *Gut* 2008;57:1256–1260.
 36. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer* 2009;100:259–265.
 37. Liao CS, Lin YM, Chang HC, et al. Application of quantitative estimates of fecal hemoglobin concentration for risk prediction of colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol* 2013;19:8366–8372.
 38. Rozen P, Comaneshter D, Levi Z, et al. Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use. *Cancer* 2010;116:2115–2125.
 39. Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1741–1751.
 40. Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, et al. Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J Med Screen* 2002;9:99–103.
 41. Hamza S, Dancourt V, Lejeune C, et al. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:2727–2733.
 42. Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, et al. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut* 2014;63:466–471.

43. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:191–197.
44. McDonald PJ, Strachan JA, Digby J, et al. Faecal haemoglobin concentrations by gender and age: implications for population-based screening for colorectal cancer. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:935–940.
45. Kolligs FT, Crispin A, Munte A, et al. Risk of advanced colorectal neoplasia according to age and gender. *PLoS One* 2011;6:e20076.
46. **Quintero E, Castells A**, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697–706.
47. Hanley JA. Analysis of mortality data from cancer screening studies: looking in the right window. *Epidemiology* 2005;16:786–790.
48. Driver JA, Gaziano JM, Gelber RP, et al. Development of a risk score for colorectal cancer in men. *Am J Med* 2007;120:257–263.
49. Freedman AN, Slattery ML, Ballard-Barbash R, et al. Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. *J Clin Oncol* 2009;27:686–693.
50. Omata F, Shintani A, Isozaki M, et al. Diagnostic performance of quantitative fecal immunochemical test and multivariate prediction model for colorectal neoplasms in asymptomatic individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1036–1041.
51. Chen LS, Yen AM, Fraser CG, et al. Impact of faecal haemoglobin concentration on colorectal cancer mortality and all-cause death. *BMJ Open* 2013;3:e003740.
52. **Castells A, Bessa X**, Quintero E, et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:878–886.

Author names in bold designate shared co-first authors.

Received January 15, 2014. Accepted June 5, 2014.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Josep Maria Auge, MD, Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain. e-mail: jmauge@clinic.cat; fax: (+34) 227 56 97.

Acknowledgments

The members of the PROCOLON group are listed in the Appendix.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

Funding

Supported by grants from the Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2010-19273), the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2009 SGR 849), and the Asociación Española Contra el Cáncer (Fundación Científica GCB13131592CAST). Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) is funded by the Instituto de Salud Carlos III (CB06/04/0016).

Appendix

Members of the PROCOLON Group

PROCOLON is the research group of the Barcelona Colorectal Cancer Screening Program, and currently comprises the following members: Cristina Álvarez, Montserrat Andreu, Josep M. Augé, Francesc Balaguer, Mercè Barau, Xavier Bessa, Felipe Bory, Andrea Burón, Antoni Castells, Xavier Castells, Mercè Comas, Rosa Costa, Míriam

Cuatrecasas, Maria Estrada, Imma Garrell, Jaume Grau, Rafael Guayta, Cristina Hernández, Mar Iglesias, María López-Cerón, Francesc Macià, Leticia Moreira, Teresa Ocaña, Maria Pellisé, Mercè Pintanell, Mercè Piracés, Sandra Polbach, Àngels Pozo, Cristina Rodríguez, Maria Sala, Agustín Seoane, Anna Serradesanferm, Judit Sivilla, and Antoni Trilla.

控制结直肠癌的有效手段是加强筛查，其是一级预防的关键。筛查的内容包括问卷调查、粪便隐血试验、肛诊、乙状结肠镜或全结肠镜、肠道 CT 重建造影等。其第一步是发现和确定结直肠癌的高危人群。通过问卷调查和粪便隐血试验等筛选出高危人群，继而进行肠镜检查，有望发现结直肠癌及其癌前疾病腺瘤（息肉样或平坦样）或锯齿状腺瘤或炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）病灶。

粪便隐血试验（fecal occult blood test, FOBT）包括采用化学法粪便隐血试验（guaiac-based FOBT, gFOBT）和免疫法粪便隐血试验（immunochemical FOBT, iFOBT）。前者以愈创木脂法为代表，具有快速、简便、无创等优点。1~2 年一次的该法筛查可降低结直肠癌病死率的 18%~30%。但其易受饮食、药物、试剂类型、标本数量等的影响，存在较高的假阳性率或假阴性率。后者与前者相比，检查结果不受饮食和药物限制，具有更高的敏感性和特异性，临床上更为实用，目前常用的定性粪便免疫化学检测（fecal immunochemical test, FIT）已基本代替 gFOBT 用于结直肠癌的筛查。值得注意的是，在 gFOBT 阳性的基础上加做 FIT 即所谓的序贯法粪便隐血

方案则敏感性和特异性高，且可减少费用和降低后期肠镜检查量和患者的风险，有推广前景。还有，与单独使用 FIT 相比，粪便转铁蛋白检测（fecal transferrin test, FTf）和 FIT 联合检测也可明显提高结直肠肿瘤的检出率。

但是，目前我国包括筛查和临床检验所应用的 FIT 多是定性分析。而本文介绍的最新的 FIT 技术可对粪便中的血红蛋白进行定量分析，从而便于选择最佳临界浓度。作者认为在评估定量 FIT 分析结果阳性的个体中，通过结合该变量与人口统计学特征（即性别和年龄）后，对 FIT 阳性个体进行分层，将其归类为 3 个存在不同进展性结直肠肿瘤概率的风险分类年龄和性别因素，从而确定接受结肠镜检查个体的优先顺序。此不失为一个十分合理的设想。作者提出的进展性结直肠肿瘤（进展性腺瘤或结直肠癌）的阳性预测值、用于对进展性结直肠肿瘤的检出概率进行分层、进展性结直肠肿瘤的风险分层等具有应用实践价值。

作者团队也正在进一步评估 FIT 浓度对包含其他变量（例如吸烟习惯、营养状况和雌激素水平）预测模型的影响，相信不久的将来我们可看到他们新的研究成果。也希望国内医生和学者们能突破 FIT 定量检查的困难（如粪便取材不一致等），真正将该法广泛应用于临床和筛查实践中。

（上海仁济医院消化科 房静远）

不同药物联用的上消化道出血风险

Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding From Different Drug Combinations

Gwen M. C. Masclee,^{1,2} Vera E. Valkhoff,^{1,2} Preciosa M. Coloma,¹ Maria de Ridder,^{1,3} Silvana Romio,¹ Martijn J. Schuemie,¹ Ron Herings,^{1,4} Rosa Gini,^{1,5} Giampiero Mazzaglia,⁶ Gino Picelli,⁷ Lorenza Scotti,⁸ Lars Pedersen,⁹ Ernst J. Kuipers,^{2,10} Johan van der Lei,¹ and Miriam C. J. M. Sturkenboom^{1,11}

Departments of ¹Medical Informatics, ²Gastroenterology and Hepatology, ³Biostatistics, ¹⁰Internal Medicine, and ¹¹Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ⁴PHARMO Institute, Utrecht, The Netherlands; ⁵Agenzi Regionali di Sanità della Toscana, Florence, Italy; ⁶Health Search, Italian College of General Practitioners, Florence, Italy; ⁷Pedinet, Società Servizi Telematici SRL, Padova, Italy; ⁸Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milan, Italy; and ⁹Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Århus Sygehus, Aarhus, Denmark

这篇文章在 *Gastroenterology* e13 页有继续教育活动。学习目标：完成这些练习题，成功的学者将能够认识、区分并且应用上消化道出血的风险和超额风险与使用非甾体抗炎药和小剂量阿司匹林联用其他药物相关。

Podcast interview: www.gastro.org/gastropodcast. Also available on iTunes. See Covering the Cover synopsis on page 721; see editorial on page 730.

背景和目的：非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 与小剂量阿司匹林同时使用会增加上消化道出血 (upper gastrointestinal bleeding, UGIB) 的风险。指南建议应避免某些特定药物的联用，尽管这些药物之间相互作用的程度仍然鲜为人知。本研究旨在评估同时使用非选择性 NSAID (nonselective NSAID, nsNSAID)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 选择性抑制剂、小剂量阿司匹林和其他药物时 UGIB 的风险。**方法：**本研究纳入来自 7 个电子医疗档案数据库 (约 2000 万人群) 共 114835 例 UGIB 患者 (随访 930888 人·年) 的数据进行分析。每例患者自身对照。药物暴露评估基于处方 nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林单用或联用其他可以影响 UGIB 风险的药物。我们计算了相对危险度 [药物暴露 vs. 非暴露的发病率比值 (incidence rate ratio, IRR)] 和因同时暴露药物所致的超额风险 [因药物相互作用所致的相对超额风险 (relative excess risk due to interaction, RERI)]。**结果：**单用 nsNSAID (IRR, 4.3) 的 UGIB 诊断风险增加，且明显高于单用 COX-2 抑制剂 (IRR, 2.9) 或小剂量阿司匹林 (IRR, 3.1)。联合用药普遍增加 UGIB 的风险；nsNSAID 和皮质类固醇联用 IRR 最高 (12.8)，超额风险亦最高 (RERI, 5.5)。nsNSAID 和醛固酮拮抗剂联用的 UGIB-IRR 为 11.0 (RERI, 4.5)。nsNSAID 和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 联用 RERI 为 1.6；

COX-2 抑制剂和 SSRI 联用 RERI 为 1.9；小剂量阿司匹林和 SSRI 联用 RERI 为 0.5；nsNSAID 和抗凝药物联用的 RERI 为 2.4；COX-2 抑制剂和抗凝药物联用 RERI 为 0.1；小剂量阿司匹林和抗凝药物联用 RERI 为 1.9。**结论：**通过这项研究的病例分析，nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林和 SSRI 联用显著增加 UGIB 的风险。nsNSAID 或小剂量阿司匹林与皮质类固醇、醛固酮拮抗剂或抗凝药联用显著增加 UGIB 的超额风险，而 COX-2 抑制剂与上述药物联用不影响 UGIB 的超额风险。

关键词：前列腺素；胃；副作用；治疗。

Watch this article's video abstract and others at <http://bit.ly/1q51BIW>.



Scan the quick response (QR) code to the left with your mobile device to watch this article's video abstract and others. Don't have a QR code reader? Get one by searching 'QR Scanner' in your mobile device's app store.

本文缩略词：PA，相互作用的比例；ATC，药物的解剖学、治疗学及化学分类系统；CI，可信区间；COX-2 抑制剂，环氧合酶-2 选择性抑制剂；HER，电子医疗档案；GPA，胃黏膜保护剂；HSD，医学检索/CSD 纵向患者数据库；ICD，国际疾病分类；IPCI，完整的初次治疗信息；IRR，发生率比值；IRRp，发生率比值汇总；NSAID，非甾体抗炎药；nsNSAID，非选择性非甾体抗炎药；PAR，人群归因风险；PPV，阳性预测值；RERI，因相互作用所致的相对超额风险；S，协同指数；SCCS，自身对照病例分析；SSRI，选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂；UGIB，上消化道出血。

© 2014 by the AGA Institute
0016-5085/\$36.00

<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.007>

上消化道出血 (upper gastrointestinal bleeding, UGIB) 对于患者的生活质量和公共医疗支出都有着重要的影响^[1]。近几十年来, 虽然 UGIB 的预防和治疗有很大的改善, 但是 UGIB 相关的发病率和死亡率仍然很高^[2]。既往大多数研究都集中在非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID) 所致的 UGIB 风险上, 因为它是 UGIB 最常见的原因之一。因此, 临床指南推荐高危患者应用 NSAID 时需采取预防措施, 如加用质子泵抑制剂。另一种预防策略是应用环氧合酶-2 选择性抑制剂 (cyclooxygenase-2 selective inhibitors, COX-2 抑制剂), 其较非选择性 (nonselective, ns) NSAID 更为安全, 尤其是对于 UGIB 高危患者^[3]。

小剂量阿司匹林是预防心血管疾病的标准用药。然而, 众所周知, 小剂量阿司匹林会增加 UGIB 的风险^[4]。当前使用小剂量阿司匹林患者相比未用药者的 UGIB 相对风险为 1.6~4.0^[4-6]。因此, 高危患者在应用小剂量阿司匹林时联用胃黏膜保护剂 (gastroprotective agents, GPA) 是减少上消化道事件的重要预防措施^[7]。加强这些预防措施的依从性非常重要, 因为这些患者中 20% 需同时服用 NSAID 以及老年人群中 35% 需长期服用小剂量阿司匹林^[7]。

临床指南建议部分药物应避免与 nsNSAID 和 COX-2 抑制剂联用。这些药物包括: 皮质类固醇、抗凝药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 和抗血小板药^[8]。然而, NSAID 和上述这些药物的联用还没有得到广泛研究。nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林与这些药物联用在 UGIB 风险上是否具有协同效应以及效应强度仍然未知。

了解药物的协同作用对于制定减少 UGIB 风险的策略非常重要, 特别是对于 UGIB 风险高且需要使用多种药物的老年患者^[9,10]。因此, 本研究旨在评估 nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林和其他影响 UGIB 风险药物的相互作用强度。

患者和方法

数据来源

数据来自 3 个国家的 7 个电子医疗保健档案 (electronic health record, EHR) 数据库。EU-ADR 项目 (通过整合和挖掘临床记录和生物医学知识来探索 and 了解药物的不良反应) 已经成功地建立了数据库平台, 其整合了欧洲不同 EHR 中各种药品的安全性数据^[11]。

我们分析的数据来自 3 个初级保健数据库 [综合初级

表 1 数据库特征及每个数据库中的 UGIB 患者例数

数据库 (国家)	UGIB 例数	总人-时 随访 (人-年)	数据库类别	疾病编码系统	药物编码系统	研究时间	每项数据库 的 UGIB 病 例贡献比例 (%)	用于筛选数据库中的 UGIB 编码的 PPV 值 ^a
Aarhus (丹麦)	11,923	75,963	管理/索赔	ICD-10	ATC	1999-2008	10.4	77% (95% CI, 69-83)
ARS (意大利)	11,519	49,417	管理/索赔	ICD-9-CM	ATC	2002-2008	10.0	72% (95% CI, 65-78)
UNIMIB (意大利)	69,384	680,254	管理/索赔	ICD-9-CM	ATC	2003-2006	60.4	72% (95% CI, 65-78) ^b
HSD (意大利)	5963	37,038	初级保健	ICD-9-CM+ 自由文本	ATC	2003-2009	5.2	78% (95% CI, 72-83)
Pedinet (意大利)	88	375	初级保健	ICD-9-CM	ATC	2003-2007	0.08	
IPCI (荷兰)	9951	37,294	初级保健	ICPC+ 自由文本	ATC	1996-2011	8.7	21% (95% CI, 18-26)
PHARMO (荷兰)	6007	50,547	混合 (管理结合 初级保健)	ICD-9-CM	ATC	1998-2007	5.2	

ICPC, 初级保健国际分类。

^a PPV 通过一项验证性研究计算得出, PPV 值对药物相关 UGIB 风险的评估无显著影响。

^b UNIMIB 与 ARS 数据库的设置和临床特征相似, ARS 数据库的 PPV 值可外推至 UNIMIB 数据库。

保健信息 (Integrated Primary Care Information, IPCI), The Netherlands、医学保健搜索 /CSD 纵向患者数据库 (Health Search/CSD Longitudinal Patient Database, HSD), Italy 和 Pedianet, Italy] 以及 4 个管理 / 索赔数据库 [(奥胡斯大学医院数据库 (Aarhus, Denmark)、PHARMO 研究所 (PHARMO, The Netherlands)、伦巴第地区数据库 (UNIMIB, Italy) 和托斯卡纳地区数据库 (ARS, Italy)]。数据库的特征和研究时间见表 1。所有这些数据库均已被广泛应用于流行病学研究^[11-14]。受试者可以因以下原因(死亡、搬家、离开)随时进入或退出数据库。初级保健数据库收集所有全科医生的处方和部分二级医疗单位的处方(例如重复的处方)。该研究方案得到所有数据库评审委员会的批准。

研究设计

研究人群为数据库网络中所有注册已满 1 年且数据有效和连续的人群。对所有筛选出的 UGIB 病例行自身对照病例分析 (self-controlled case series, SCCS)。SCCS 是单纯病例研究 (即没有对照组受试者)。我们分别计算每例患者暴露 vs. 非暴露时的 UGIB 相对发病率^[15,16]。每个病例均自身对照。SCCS 方法假定所有的病例符合以下特征: ①同时具备暴露和非暴露人-时; ②曾发生 UGIB; ③ UGIB 前后均有随访数据。SCCS 的主要优点是可以自动校正研究对象的固定混杂因素(例如遗传因素、性别、慢性疾病或其他合并症)。

诊断标准

在研究人群中, 我们通过在每个数据库的编码系统中检索相关疾病代码, 来筛选随访过程中发生过 UGIB 的研究对象^[11]。UGIB 的评价基于出院代码(索赔数据库)或全科医生的诊断/记录(初级保健数据库)。我们检索的代码包括: 胃十二指肠溃疡和出血、黑便和呕血。特指静脉曲张破裂出血的代码被剔除。由于 SCCS 要求结局必须是急性发作事件, 因此我们只纳入对应急性 UGIB 的代码。补充材料表 1 记录了每个编码系统中该疾病对应的代码。在 IPCI 和 HSD 数据库中我们还采用了针对临床描述的自由文本检索。基于使用 4 个数据库的当前研究^[17]进行的验证性研究提示, 其与国际疾病分类 (International Classification of Diseases, ICD) -9 [阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 78% 和 72%] 和 ICD-10 编码高度一致 (PPV 77%), 但与初级保健国际分类编码系统的一致性较低 (PPV 21%)。

暴露的定义

我们主要研究已经报道过的与 nsNSAID、COX-2 抑制剂以及小剂量阿司匹林联用其他药物会增加或减少 UGIB 风险的药物。这些药物如下: ① nsNSAID^[4]; ② COX-2 抑制剂^[18]; ③ 小剂量阿司匹林^[4,14]; ④ 大剂量阿司匹林^[19]; ⑤ 皮质类固醇^[5,20-24], ⑥ SSRI^[25] (分别独立分析西酞普兰、氟西汀和帕罗西汀); ⑦ GPA^[25,26]; ⑧ 醛固酮拮抗剂^[13,27]; ⑨ 钙拮抗剂^[28,29]; ⑩ 抗凝药^[4,30]; ⑪ 抗血小板药^[4,30]; ⑫ 硝酸盐^[4,26]。研究药物依据世界卫生组织的药物解剖学治疗学及化学 (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) 分类系统进行分类^[31], 相应 ATC 编码见补充材料表 2。暴露情况分组如下: 没有使用任何研究药物 (对照组); 只使用一种研究药物; nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林与其他一个研究药物联用 (补充材料图 1)。其他的研究药物组合或是同时联用 2 种以上研究药物, 被合并为一组。固定剂量的复方合剂被归入相应的药物联用组中。用药时间计算方法: 处方 / 分发药品数量除以每天所需服用量或限定的每日剂量。我们假定患者所配的药物均被服用, 没有剩余。由此计算得出的暴露和非暴露人-时被用于数据分析。由于药物剂量和使用频率在所有数据库中的记录不一致, 因此没有被考虑在内。

主要统计学方法

我们使用条件 Poisson 回归比较暴露与非暴露时的 UGIB 发病率, 得到发病率比值 (incidence rate ratio, IRR) 及 95% 可信区间 (confidence interval, CI), 以此来评价 UGIB 的相对发病率。我们分别计算每个数据库及全部数据汇总后 (IRR_p) 经过年龄校正的 IRR。考虑到数据库之间的异质性, 数据的汇总通过随机效应荟萃分析模型实现 (合并每个数据库的风险估计值), 最终得到总的 IRR。

利用以下指标来评估药物相互作用的强度 (超额风险): 相互作用导致的相对超额风险 (relative excess risk due to interaction, RERI), 相互作用归因比例 (proportion attributable to interaction, AP) 以及协同指数 (synergy index, S)^[32]。加性量表模型的相互作用是指药物联用观察到的效果大于单独用药效果的相加, 但低于单独用药效果的乘积。如果药物联用的 IRR 高于 2 种药物 IRR 的总和, 提示这 2 种药物之间存在相互作用 (至少存在加性量表)。RERI 对应的 95% 可信区间通过 Hosmer-Lemeshow delta 检验得出^[33]。上述 RERI、AP 或 S 本身并不能用于 UGIB 风

险的评估,而且不能单独解释。然而,在相对风险的基础上,RERI 大于 0 且可信区间范围没有跨过 0 时提示超额风险存在。此外,RERI 为 1 时的超额风险可能大于 RERI 为 2 (更多详细信息见补充材料表 3)。

利用人群归因风险 (population attributable risk, PAR) 来估计一般人群中可以归因于联合用药的 UGIB 比例,计算方法如下: $PAR = [p * (IRR - 1)] / [p * (IRR - 1) + 1]$ ^[12]。其中 IRR 为相应数据库的 IRR,暴露率 (p) 经由相应数据库的用药信息数据导出 (数据未列)。

敏感性分析

由于随着年龄的增加 UGIB 风险上升,我们通过年龄 (分别以 60 岁和 70 岁作为节点) 和性别分层对得出的结果进行校正。为了评估禁忌证可能造成的混杂效应,我们通过 UGIB 事件发生后截断后续随访行敏感性分析。由于 IPCI 数据库 PPV 值较低,我们将 IPCI 数据库剔除后再行汇总分析。

结果

单药治疗 UGIB 风险

总共 114 835 例 UGIB 病例 (随访时间 930 888 人·年) 被纳入本项研究 (表 1)。所有研究药物单用的 UGIB 风险均显著高于未用药者。单用 nsNSAID 的 IRR_p 为 4.3 (95% CI: 4.1~4.4), 高于单用 COX-2 抑制剂 (IRR_p, 2.9;

95% CI: 2.7~3.2) 或小剂量阿司匹林 (IRR_p, 3.1; 95% CI: 2.9~3.2) (表 2)。其他药物的 UGIB 风险范围从钙拮抗剂的 1.6 到皮质类固醇的 4.1 不等 (表 2)。我们分别估算了 3 种 SSRI 的 IRR 并汇总其 IRR_p: 氟西汀为 2.0 (95% CI: 1.6~2.5), 西酞普兰为 2.3 (95% CI: 2.1~2.5), 帕罗西汀为 1.9 (95% CI: 1.7~2.2), 均与总的 SSRI (IRR_p, 2.1; 95% CI: 1.9~2.2) 相似。

补充材料表 4 记录了每种药物以及各种药物联用的暴露情况,补充材料表 5 记录了不同年龄组和性别的事件分布情况。

联合用药的 UGIB 风险

整体来讲, nsNSAID 与其他药物联用的 UGIB 风险高于小剂量阿司匹林或 COX-2 抑制剂联用 (表 2)。为评估各药物与 nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林联用的 UGIB 风险,我们将每种药物的计算值合并,结果提示联用 nsNSAID 的 IRR 最高 (6.9; 95% CI: 5.3~9.1), 其次是小剂量阿司匹林 (4.6; 95% CI: 3.6~6.0), 最后为 COX-2 抑制剂 (4.2; 95% CI: 3.0~5.9)。

然后我们对各研究药物进行单独分析, nsNSAID 和皮质类固醇合用的 UGIB 风险最高 (IRR_p, 12.8; 95% CI: 11.2~14.7), 高于小剂量阿司匹林和皮质类固醇合用 (IRR_p, 8.4; 95% CI: 7.1~9.8) 或 COX-2 抑制剂和皮质类固醇 (IRR_p, 6.0; 95% CI: 4.3~8.3)。醛固酮拮抗剂和 nsNSAID 合用的 IRR_p 为 11.0 (95% CI: 8.6~14.0),

表 2 特定药物组暴露下 (单用及与其他药物联用) 的 UGIB 相对风险 (95% CI)

药物组	单药治疗		与其他药物联用					
	例数	IRR (95%CI)	例数	IRR (95%CI)	例数	IRR (95%CI)	例数	IRR (95%CI)
无相应药物 ^a	69,664	1.00 (reference)	NA		NA		NA	
nsNSAID	3327	4.27 (4.11-4.44)	NA		NA		416	6.77 (6.09-7.53)
COX-2 抑制剂	635	2.90 (2.67-3.15)	NA		NA		131	7.49 (6.22-9.02)
小剂量阿司匹林	4733	3.05 (2.94-3.17)	416	6.77 (6.09-7.53)	131	7.49 (6.22-9.02)	NA	
非甾体抗炎药	1378	4.07 (3.83-4.32)	244	12.82 (11.17-14.72)	40	5.95 (4.25-8.33)	190	8.37 (7.14-9.81)
SSRI	1793	2.06 (1.94-2.18)	210	6.95 (5.97-8.08)	65	5.82 (4.45-7.62)	401	4.60 (4.09-5.17)
GPA	5279	1.61 (1.56-1.66)	678	3.90 (3.59-4.24)	95	2.37 (1.92-2.93)	607	2.54 (2.32-2.78)
醛固酮拮抗剂	1211	3.27 (3.06-3.50)	76	11.00 (8.63-14.03)	10	4.02 (2.07-7.81)	131	5.01 (4.13-6.08)
钙拮抗剂	3546	1.57 (1.51-1.63)	363	4.45 (3.98-4.98)	77	3.11 (2.46-3.93)	1123	3.07 (2.86-3.29)
抗凝药	1760	3.01 (2.85-3.19)	143	8.69 (7.30-10.35)	21	5.01 (3.21-7.82)	168	6.94 (5.86-8.22)
抗血小板药 (不含小剂量阿司匹林)	994	1.74 (1.61-1.87)	87	6.50 (5.19-8.15)	9	1.73 (0.87-3.44)	246	5.49 (4.71-6.41)
硝酸盐	2572	2.55 (2.43-2.68)	172	5.82 (4.97-6.82)	49	5.09 (3.79-6.82)	859	3.79 (3.51-4.10)

注: 例数为特定药物组暴露下发生 UGIB 事件的数量 (由于没有包含“与其他药物联用”所致的 UGIB, 故总和不是 114 835) NA, 不适用。

^a 没有使用研究药物。

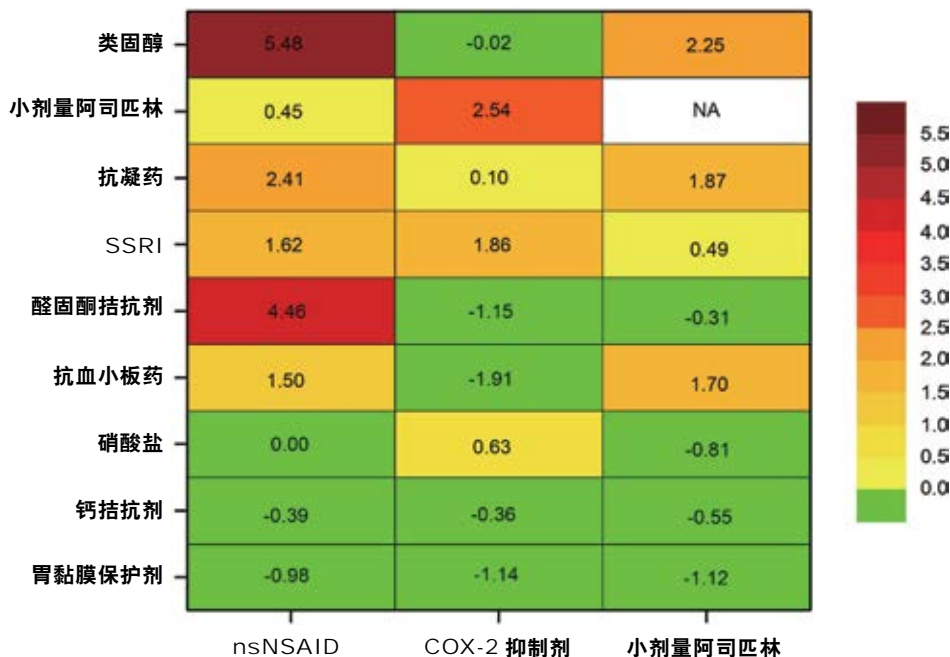


图 1 NSAID、COX-2 抑制剂和小剂量阿司匹林与其他药物合用的相互作用热图。热图的颜色强度基于 RERI。绿色代表无相互作用，黄色至红色代表存在相互作用且逐渐增强。NA，不适用。

亦高于醛固酮拮抗剂和小剂量阿司匹林合用 (IRR_p, 5.0; 95% CI : 4.1~6.1) 或醛固酮拮抗剂和 COX-2 抑制剂合用 (IRR_p, 4.0 ; 95% CI : 2.1~7.8)。

抗凝药和 nsNSAID 合用的 IRR_p 为 8.7 (95% CI : 7.3~10.4), 高于抗凝药和小剂量阿司匹林合用 (IRR_p, 6.9; 95% CI : 5.9~8.2) 或抗凝药和 COX-2 抑制剂合用 (IRR_p, 5.0; 95% CI : 3.2~7.8)。与 SSRI 合用时, 小剂量阿司匹林、COX-2 抑制剂和 nsNSAID 的风险分别增加 5 倍、6 倍和 7 倍。应用随机效应模型的荟萃分析提示, 某些药物联用在数据库之间存在巨大异质性, 但对于最终的结果影响不大 (补充材料表 6)。

超额风险

药物合用所导致的超额风险, 通过 nsNSAID/COX-2 抑制剂 / 小剂量阿司匹林与其他药物相互作用的加性模型来反映, 详见图 1 和补充材料表 3。观察到的最高超额风险为 nsNSAID 和皮质类固醇合用 (RERI, 5.5 ; 95% CI : 3.7~7.3)。皮质类固醇和小剂量阿司匹林也有着显著的相互作用, 但和 COX-2 抑制剂无明显相互作用。醛固酮拮抗剂和 nsNSAID 存在显著的相互作用 (RERI, 4.5 ; 95% CI : 1.8~7.1), 但和小剂量阿司匹林或 COX-2 抑制剂无明显相互作用。抗凝药和 nsNSAID 以及小剂量阿司匹林有着显著的相互作用, 但和 COX-2 抑制剂无明显相互作用。GPA 或硝酸盐和 nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林联用均不增加 NSAID

相关的 UGIB 超额风险。

PAR

基于 nsNSAID 使用率的估计值 (0.04%), 一般人群中可归因于 nsNSAID 单药治疗的 UGIB 比例为 11.8%。换句话说, 100 例 nsNSAID 单药治疗并出现 UGIB 的患者中, 11.8% 是由 nsNSAID 单药治疗所致。皮质类固醇单药治疗所致的 UGIB 比例为 10.4% (皮质类固醇使用率的估计值为 0.04%), 而 NSAID 和皮质类固醇合用的 PAR 为 6.4%。其他药物的 PAR 见补充材料表 7。

敏感性分析

据年龄分层的分析提示, 除了 nsNSAID 和抗凝药合用以及 COX-2 抑制剂和糖皮质激素合用外, 60 岁及以上的受试者的 UGIB 风险高于年轻患者 (年龄小于 60 岁)。男性和女性之间无显著差异。

以 UGIB 发生时间作为随访截断值 (以消除禁忌证引起的混杂效应) 行敏感性分析提示药物 (特别是 nsNSAID) 的暴露模式在 UGIB 发生后并没有发生改变 (补充材料图 2)。校正急性心肌梗死和过敏性休克后, 结果相似 (补充材料图 3)。当剔除 IPCI 数据库再行汇总分析时, 结果亦无显著改变 (补充材料图 4)。

讨论

本研究确定了 nsNSAID、COX-2 抑制剂和小剂量

阿司匹林与其他药物（均和 UGIB 风险独立相关）合用时，UGIB 风险增加的幅度。虽然当前使用的可独立增加 UGIB 风险的药物联用将会产生协同效应的假设很合理，但实际上目前还较少有研究来证实。研究特定药物组合的 UGIB 风险必须具备大量的数据和高效率的研究设计。在本研究中，我们使用的数据来自一个庞大的欧洲电子医疗保健数据库网络，代表的人群超过 2000 万。此外，SCCS 是解决药物合用所致 UGIB 超额风险问题的一个合适且有效的方法，它可以同时控制时间固定的混杂因素和适应证导致的混杂效应。我们观察到，总体而言，药物合用导致的 UGIB 风险要高于药物单用风险的总和。统计加和的药物相互作用强度可被视作生物协同作用的替代测定值，最高值为 nsNSAID 和皮质类固醇合用以及 nsNSAID 和醛固酮拮抗剂合用。与以往的研究一致，我们观察到 nsNSAID 单药治疗的风险高于单用小剂量阿司匹林或 COX-2 抑制剂^[4,24]。与药物合用时，nsNSAID 的 UGIB 风险也高于小剂量阿司匹林或 COX-2 抑制剂。

药物 nsNSAID、COX-2 抑制剂和小剂量阿司匹林常被用于老年人群患者（自我报告的使用率高达 35%^[7]），本研究观察到的风险结果提示，在普通人群中应用 nsNSAID、COX-2 抑制剂和小剂量阿司匹林存在很大风险，特别是考虑到老年人由于生理机能老化本身风险就较高^[10,34]。

皮质类固醇

有趣的是，本研究中观察到皮质类固醇单用与 nsNSAID 单用的 UGIB 风险基本相同。以往皮质类固醇所致的 UGIB 风险在各项研究之间差异较大^[20,21,23]。由于 nsNSAID 致上消化道溃疡的风险明显高于 COX-2 抑制剂，皮质类固醇和 nsNSAID 之间可能存在相互作用，但和 COX-2 抑制剂的关系可能不大^[35]。这一风险增加可能的病理生理机制为皮质类固醇抑制溃疡愈合^[39]。尽管皮质类固醇与 nsNSAID 相互作用的结论并不一致^[23]，但以往的研究均提示两药合用后 UGIB 风险可增加 9~12 倍^[21-24,35]。在这些研究中，除了 nsNSAID 和皮质类固醇合用病例数较少之外^[20-22,24]，不同研究间关于结局的定义和参考分类也不尽相同（发病前未用药时间由 7 天^[23]至 180 天^[24]不等）。根据指南，皮质类固醇是 UGIB 的独立危险因素，应用皮质类固醇的患者需要加用胃黏膜保护措施^[8]。为进一步评估一般人群的用药风险，我们计算因药物使用的 PAR。nsNSAID 和皮质类固醇联用的 PAR 为 6.4%，nsNSAID 单药治疗为 11.8%，而皮质类固醇单药治疗为 10.4%。这就

提示一般人群中可归因于上述治疗的 UGIB 的比例很高（假设这些药物使用和 UGIB 发生存在因果关系）。虽然合理应用 GPA 可降低上述风险，皮质类固醇、nsNSAID 和 GPA 联用与皮质类固醇和 COX-2 抑制剂联用的风险比较还有待进一步研究。

SSRI

研究结果提示 SSRI 与 nsNSAID 和 COX-2 抑制剂在统计学上有显著地相互作用，但与小剂量阿司匹林则无显著关系。从生物学的角度看，这一相互作用看似合理，因为 SSRI 降低 5-羟色胺的水平，从而阻碍血小板聚集和增加包括 UGIB 在内的出血风险。基于这一机制之上，NSAID 可能与 SSRI 产生协同作用，而小剂量阿司匹林的可能性就较低^[36,37]。尽管以往有些研究提示 SSRI 与 NSAID 合用较单独用药的 UGIB 风险增加 2.6~16 倍^[36-38]，但其他一些研究未发现交互作用^[25,38]。然而，这些研究存在一定缺陷：不是主要研究 NSAID 用药者^[37]，没有控制一些重要的混杂因素^[36,37]以及没有设置互斥的药物暴露组^[36]。

醛固酮拮抗剂

醛固酮拮抗剂与 nsNSAID 合用的出血风险明显高于与小剂量阿司匹林或 COX-2 抑制剂合用。早前的一些病例报告提示醛固酮拮抗剂可能与 UGIB 或上消化道溃疡相关^[39]，而近期的病例对照研究证实了这一点^[13,27]。其潜在机制可能与胃和十二指肠糜烂的愈合障碍相关，归因于纤维组织形成的抑制^[13]。

抗凝药及抗血小板药

使用抗凝药是 UGIB 公认的危险因素，以往的研究提示抗凝药与小剂量阿司匹林合用的风险为 5.3~6.5 倍^[18,30]，与 COX-2 抑制剂合用为 4.6 倍^[18]，而与 nsNSAID 合用则高达 19 倍^[4]。在本研究中，抗凝药与小剂量阿司匹林合用的风险高于与 nsNSAID 或 COX-2 抑制剂合用。这些结果的差异可能是由于以往的研究中对混杂因素的控制不够严格。此外，SCCS 分析不受研究对象的内在混杂因素（这些因素不会随着时间而变化）影响。与其他研究相一致，联用小剂量阿司匹林抵消了 COX-2 抑制剂相比 nsNSAID 在上消化道不良事件风险上的潜在获益^[4,40-42]。

GPA

观察到的 nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林与 GPA 联用的 UGIB 风险增加看似违背常理；然而，

并未观察到与这些药物的任何一种联用的相互作用。风险增加可能是由于“沟流”现象，即高危人群才会给予GPA而低危人群则不会。另一种解释是原发偏倚，GPA可能被用于UGIB初始症状的药物治疗^[43]。

年龄相关的COX酶选择性

正如预期的那样，所有研究药物除抗血小板药之外，单独用药时年龄小于60岁组的UGIB风险均低于年龄高于60岁组。令人惊奇的是，在年轻和年长受试者之间，COX-2抑制剂联合用药的风险差异大于nsNSAID联用。以70岁为节点时结果也相似。然而，当以70岁作为节点时，COX-2抑制剂和皮质类固醇联用存在超额风险，而以60岁为节点并没有观察到这一现象。在老年受试者中，花生四烯酸转换为前列腺素减少，由此前列腺素水平降低，从而导致UGIB的风险增加。这是推荐老年人群进行胃黏膜保护措施的一个原因^[8]。我们推测年龄相关的COX酶选择性可能是nsNSAID与COX-2抑制剂之间药物相互作用存在差异的原因。在动物实验中，老年大鼠与年轻大鼠的COX酶mRNA表达水平不同，且前者刺激物所导致的前列腺素合成受损^[9]。在人类中，老年人较高的基础胃酸分泌^[34]导致胃和十二指肠黏膜前列腺素浓度较低^[44]。然而，这些与COX-1酶相关的现象，并不能解释我们的研究结果。SCCS可控制研究对象内在混杂因素和基线风险，但无法解释本研究中年轻和年长的受试者之间在COX-2抑制剂联合用药上存在的差异，因此需要进一步的研究来解释。

优势及局限性

相比以往来自单中心^[4]或单一数据库^[9,13,18,20-22,25,30,36-38]数据报告的研究，本研究的主要优势在于数据来源于多个数据库，对于相对罕见的药物合用在UGIB风险上的协同作用评估，统计效能增加。此外，我们分别重点评价了与小剂量阿司匹林、nsNSAID和COX-2抑制剂的药物联用效果^[14]。

但是，本研究仍存在以下不足。SCCS的一个关键假设是观察期内的暴露分布和观察期本身必须独立于事件发生时间。但SCCS的这一假设有可能受到动摇，因为标准治疗方案认为UGIB的发生是应用nsNSAID却不加用GPA的相对禁忌。然而，事件发生后即截断后续随访的敏感性分析提示，事件发生后nsNSAID的暴露情况并没

有受到影响（即得到的结果与原来的分析相似），这意味着本研究的结果并没有受到禁忌这一混杂因素的影响（补充材料图2）。随着时间推移，受试者的健康状况在后续随访中可能发生变化。然而，许多慢性疾病，如2型糖尿病、高血压和外周血管疾病，均是相对稳定的疾病，随时间变化不大。我们没有理由认为其会对结果产生影响。校正急性心肌梗死和过敏性休克的敏感性分析结果也与校正前一致（补充材料图3）。此外，受试者的年龄在随访过程中逐渐增加，考虑到老年受试者的风险较年轻人更高，分析中对年龄也进行了校正。由于其他临床基础疾病导致药物处方的改变而造成的残余混杂效应，尽管可能性很小，但不能被排除。

由于NSAID多为间歇用药而非连续给药，NSAID的暴露时间可能会被错误分组，这大多是由非处方性应用NSAID所造成的。EHR数据库中并没有记录NSAID的非处方用药信息，这可能会低估药物的使用。然而，由于NSAID只有处方用药才能报销，因此非处方用药的使用是很有限的。虽然配方和处方数据之间的药物使用信息存在一定差异，不同国家间NSAID应用类别各不相同，但同一个国家不同数据库之间没有明显差异^[11]。此外，我们定义非暴露为没有使用任何被研究药物，而非没有使用任何药物。为了进一步减少对非暴露的错误分类，我们仅研究已经明确报导过的可以显著增加或减少UGIB风险的药物。本研究中的UGIB是一个相当宽泛的定义，包括所有的胃十二指肠溃疡出血，这可能导致初级保健数据库中病例的病情要轻于管理数据库。在针对4个数据库的验证性研究中，我们对部分UGIB病例样本的病历进行了人工复审，描述和记录了所有与药物所致UGIB相关的错误分类，结果显示错误分类并不多见，而且并不影响出血风险大小的评估^[17]。其次，当剔除研究中PPV最低的UGIB病例数据后再行分析时，结果与剔除前的汇总分析结果一致。此外，数据库中不同欧洲国家之间的UGIB发病率无显著差异，与文献的报道一致^[11]。本研究中UGIB并不包括静脉曲张破裂出血。但是，我们不能排除静脉曲张破裂出血可能被错误地编码为特指UGIB而非静脉曲张破裂出血的代码。

然而，分类中微小的错误不可能完全避免，这可能会低估真实的估计值。最后，我们没有考虑任何的延滞效应或药物暴露的剂量效应，这些可能会限制因果关系的普适性。

SCCS假设观察期独立于事件的发生时间，但如果受试者在事件发生后迅速死亡则会违背这一假设。我们对

其中一个数据库采取一种替代方法^[45]（对事件发生后的时间进行加权）进行分析，所得到的值仍然在原始分析结果的95%可信区间内。

当计算相互作用的强度时，相互作用是否存在以及作用方式取决于所采用的模型：相加或相乘。在本研究中，相乘作用仅存在于小剂量阿司匹林和抗血小板药的合用。然而，统计学上的相互作用并不能直接提示生物学上的相互作用^[32]。

总之，nsNSAID、COX-2抑制剂或小剂量阿司匹林与SSRI联用会显著增加UGIB的风险。nsNSAID或小剂量阿司匹林与皮质类固醇、醛固酮拮抗剂或抗凝药合用也会增加UGIB的超额风险，而COX-2抑制剂与上述药物合用无显著影响。这些研究发现有助于临床医生制定个体化的治疗方案，以降低UGIB不良事件的发生率，特别是对于需要同时服用多种药物的老年患者更有价值。

补充材料

注：如需要获取本文的补充材料，请访问 *Gastroenterology* 的在线版本：www.gastrojournal.org 和 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.007>。

（北京大学第三医院消化内科 周丽雅 译校）

参考文献

- Rahme E, Barkun AN, Adam V, et al. Treatment costs to prevent or treat upper gastrointestinal adverse events associated with NSAIDs. *Drug Saf* 2004;27:1019–1042.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1633–1641.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520–1528.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–1738.
- Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011;123:1108–1115.
- Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834–839.
- Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin* 2007;23:163–173.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728–738.
- Vogiagis D, Glare EM, Misajon A, et al. Cyclooxygenase-1 and an alternatively spliced mRNA in the rat stomach: effects of aging and ulcers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G820–G827.
- Cryer G, Lee E, Feldman M. Factors influencing gastroduodenal mucosal prostaglandin concentrations: roles of smoking and aging. *Ann Intern Med* 1992;116:636–640.
- Coloma PM, Schuemie MJ, Trifiro G, et al. Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:1–11.
- Herings R, Klungel O. An epidemiological approach to assess the economic burden of NSAID-induced Gastrointestinal Events in the Netherlands. *Pharmacoecconomics* 2001;19:655–665.
- Verhamme K, Mosis G, Dieleman J, et al. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:330.
- Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218–2224.
- Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, et al. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006;25:1768–1797.
- Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. *Stat Methods Med Res* 2009;18:7–26.
- Valkhoff VE, Coloma PM, Masclee GM, et al. Validation study in four health-care databases: upper gastrointestinal bleeding misclassification affects precision but not magnitude of drug-related upper gastrointestinal bleeding risk. *J Clin Epidemiol* 2014;67:921–931.
- Delaney JA, Opatrny LO, Brophy JM, et al. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177:347–351.
- Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563–571.
- Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997;8:18–24.
- Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 2001;153:1089–1093.
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735–740.
- Weil J, Langman MJS, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27–31.
- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001;3:96–101.

25. Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1475–1482.
26. Lanasa A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102:507–515.
27. Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, et al. Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:294–299.
28. García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33–39.
29. Kaplan RC, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. Use of calcium channel blockers and risk of hospitalized gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2000;160:1849–1855.
30. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
31. World Health Organization. Available at: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed February 25, 2013.
32. Rothman KJ. Interactions between causes. *Mod Epidemiol* 1986:311–326.
33. Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology* 1992;3:452–456.
34. Cryer B, Redfern JS, Goldschmidt M, et al. Effect of aging on gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in humans. *Gastroenterology* 1992;102:1118–1123.
35. Masclee GM, Valkhoff VE, van Soest EM, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors or nonselective NSAIDs plus gastroprotective agents: what to prescribe in daily clinical practice? *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:178–189.
36. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163:59–64.
37. de Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319:1106–1109.
38. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:175–181.
39. Kremer D, Brown JJ, Davies DL, et al. Amiloride in primary hyperaldosteronism with chronic peptic ulceration. *Br Med J* 1973;2:216–217.
40. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247–1255.
41. Laine L, Maller ES, Yu C, et al. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:395–402.
42. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1019–1027.
43. Schuemie MJ. Methods for drug safety signal detection in longitudinal observational databases: LGPS and LEOPARD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:292–299.
44. Cryer B, Lee E, Feldman M. Factors influencing gastroduodenal mucosal prostaglandin concentrations: roles of smoking and aging. *Ann Intern Med* 1992;116:636–640.
45. Farrington CP, Anaya-Izquierdo K, Whitaker HJ, et al. Self-controlled case series analysis with event-dependent observation periods. *J Am Stat Assoc* 2011;106:417–426.

Received September 2, 2013. Accepted June 11, 2014.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Gwen M. C. Masclee, MD, Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, PO Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands. e-mail: g.masclee@erasmusmc.nl; fax: (31) 10 7044722.

Conflicts of interest

The authors disclose the following: V.E.V., as an employee of Erasmus University Medical Center, has conducted research for AstraZeneca. M.J.S. has accepted a full-time position at Janssen R&D since completion of this research. R.H. is scientific director of PHARMO Institute, which performs studies for various pharmaceutical companies. G.M. has started working for the European Medicines Agency since completion of this research. M.C.J.M.S. is coordinating a research group that has unconditional research grants from Pfizer, Novartis, and Lilly, none of which are related to this research. The remaining authors disclose no conflicts.

Funding

EU-ADR is a research and development project funded by the European Commission Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) under grant no. 215847–The EU-ADR Project. The funding agency had no role in the design and conduct of the study; in the collection, analysis, and interpretation of the data; or in the preparation, review, or approval of the manuscript.

随着社会的进步、生活方式的转变以及对疾病认识水平的提高,心脑血管疾病、自身免疫病等发病呈逐年增高的趋势。在疾病治疗和预防策略的深入发展下,伴随着人口的老龄化和疾病的多样性,合并用药逐渐增多,特别是非选择性非甾体抗炎药(nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drug, nsNSAID)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂或小剂量阿司匹林被广泛应用于上述疾病,其增加上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)的发生风险也是公认的。UGIB 对患者的生活质量和公共医疗支出都有着重要的影响。尽管近几十年来 UGIB 的预防和治疗有很大的改善,UGIB 相关的发病率和死亡率仍很高。

依据文献报道,皮质类固醇、醛固酮拮抗剂、钙拮抗剂、抗凝药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)、抗血小板药、胃黏膜保护剂、硝酸盐等与 nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林合用时对 UGIB 风险有增加或降低的作用。然而,nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林与这些药物联用对 UGIB 的风险影响的程度,是否具有协同效应仍然是未知的。了解药物的协同作用对制定减少 UGIB 风险的策略很重要,特别是在 UGIB 风险高且需应用多种药物的老年患者。

本文在两个方面非常值得学习和借鉴。

首先是其研究方法。在数据来源、研究设计及统计学分析方面都有很大进步。本研究通过对来自欧洲 4 个国家的 7 个医疗保健数据库,约 2000 万人群中 114 835

例 UGIB(随访 930 888 人·年)患者的数据进行自身对照病例分析,突破了以往多为单中心或单一数据库所造成的局限性。为了避免统计分析中可能产生的偏倚,采用了验证研究、敏感性分析等方法,所得到的结果与原始汇总分析基本一致。

由此,值得我们思考的是,如何利用我国人口众多、疾病谱广泛的优势,建立健全临床数据库、规范合理使用数据资源,在良好设计的基础上完善临床研究,以便为临床实践提供更为客观的依据。

其次是研究结果,结果确定了 nsNSAID、COX-2 抑制剂、小剂量阿司匹林与其他可独立导致 UGIB 的药物合用时其 UGIB 风险增加的幅度,这是与以往不同的认识角度。研究结果提示 nsNSAID 单药治疗的风险高于单用小剂量阿司匹林或 COX-2 抑制剂。与所有药物合用时,nsNSAID 的 UGIB 风险高于小剂量阿司匹林或 COX-2 抑制剂。此外,nsNSAID、COX-2 抑制剂或小剂量阿司匹林与 SSRI 联用显著增加 UGIB 的风险。小剂量阿司匹林或 nsNSAID 与皮质类固醇、醛固酮拮抗剂或抗凝药联用显著增加 UGIB 风险,但 COX-2 抑制剂与上述药物联用不影响 UGIB 的风险。

所得结论有助于提高临床医生对联合用药导致 UGIB 风险的认识,在治疗用药上可采用个体化,特别是针对需要同时应用多种药物的老年患者,以尽量减少 UGIB 的不良事件。今后的研究也可以从何种干预措施(如质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂)可降低 UGIB 的风险,与 UGIB 风险相对小的药物联合用药等方面进行探讨。

(北京大学第三医院消化内科 周丽雅)

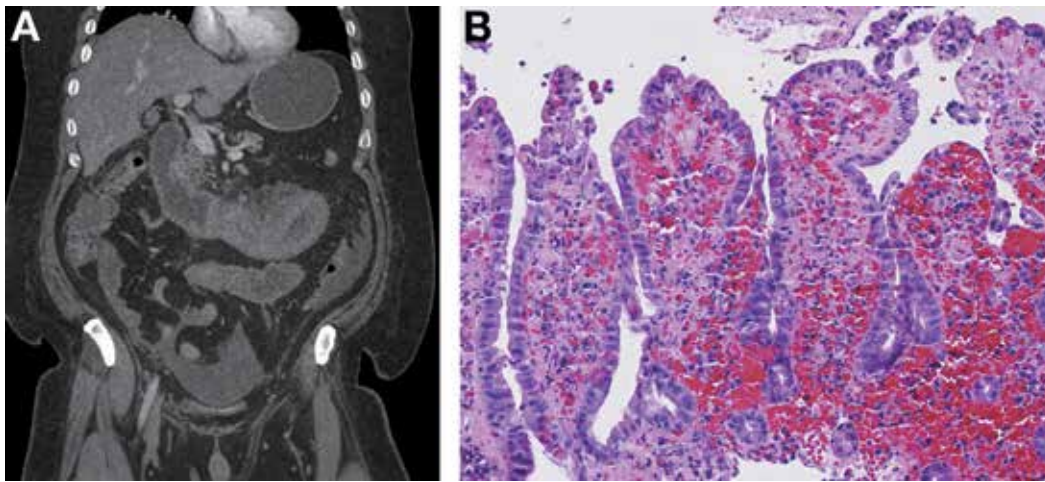
临床挑战与图像—消化道

小肠梗阻的罕见原因

An Unusual Cause of Small Bowel Obstruction

Jackson J. Liang¹ and Phil A. Hart²

¹Department of Internal Medicine, and ²Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic Rochester, Minnesota



问题：患者，男，42岁，恶心、呕吐、腹痛、腹胀4天余。既往病史：入院前曾有2次病因不明的肺栓塞（分别为6年前和4年前）。尽管曾建议患者终生抗凝药物治疗，但是该患者每次肺栓塞后仅口服抗凝药物不足12个月后停药，且目前未接受

任何抗凝药物治疗。另外，患者未服用任何处方和非处方药物或者保健品。腹部查体示腹胀，上腹部轻度压痛、反跳痛。

凝血酶原时间国际标准化比值 > 15.0，部分凝血活酶时间为90秒（正常为26~36秒）。凝血酶原时间和部分凝血活酶时间通过混合研究校正，以排除循环抑制剂的存在。凝血因子II、VII、IX和X的活性水平极低（分别为15%、3%、11%和13%）。上腹部计算机断层（computed tomography, CT）增强扫描结果如图示（图A）。患者也接受了上消化道内镜检查，结果显示胃壁全周水肿，并行病理活组织检查（图B；H&E染色；低倍镜放大）获得活检结果。

最可能的诊断是什么？

您可在2014年 *Gastroenterology* 杂志第147卷第286页或本刊第40页寻找答案，您也可登录杂志网站（www.gastrojournal.org），了解更多有关如何把您最喜爱的图片向“临床挑战与图像—消化道”栏目投稿的信息。

致谢

作者感谢 Thomas C. Smyrk 医学博士（病理科）在组织病理学方面给予的帮助。

利益冲突

作者声明没有任何利益冲突。

临床挑战与图像—消化道

消化道临床挑战与图像的问题答案：图像 3 (原刊第 285 页，本刊第 39 页)：小肠壁内血肿

Answer to the Clinical Challenges and Images in GI Question: Image 3 (page 285): Small Bowel Intramural Hematoma

腹部 CT (图 A) 检查结果示十二指肠远端与近端空肠连接处肠壁增厚, 结肠旁沟和盆腔可见少量高信号游离液体, 符合血性腹水。十二指肠组织活检 (图 B) 所见粘膜出血及周围透明样变、炎性细胞增多, 符合自发性小肠壁内血肿的诊断 (small bowel intramural hematoma, SBIH)。SBIH 是小肠梗阻的一个罕见病因, 通常由腹部钝挫伤所致。非创伤性 SBIH 最常发生于华法林中毒的情况下。患者出现为腹痛、梗阻或腔内出血症状 (呕血或黑便)^[1]。通常结合腹部增强 CT 可作出诊断。典型的 CT 表现包括环周肠壁增厚, 壁内高信号, 肠腔狭窄或肠梗阻^[2]。通常无需行上消化道内镜检查。

血清华法林水平阴性, 但是一种抗凝血中毒面板显示检测到溴鼠灵。溴鼠灵是一种灭鼠剂, 被认为是一种“超级华法林”, 它与华法林的区别在于, 过量不能用标准剂量的维生素 K 逆转。即使停用药物, 抗凝效果仍可持续几周至几个月。对于所有维生素 K 依赖的凝血障碍患者, 超级华法林中毒理应通过中和或避免接触华法林的方法得到解决^[3]。该患者接受禁食保守治疗, 凝血障碍可通过静脉输注新鲜冷冻血浆和维生素 K 得到逆转, 直至患者可以耐受口服药物。72 小时保守治疗后, 患者的小肠梗阻得到缓解, 改为口服维生素 K。尽管患者承认的确拥有杀鼠剂, 但是患者否认摄入溴鼠灵。因这种药有怪味, 且血液中检测到大量存在, 患者被怀疑患有人格障碍。尽管我院的精神病学团队对患者进行了评估, 但患者并没有透露任何动机。

(东南大学附属中大医院 陈璐 翻译 施瑞华 审校)

参考文献

1. Veldt BJ, Haringsma J, Florijn KW, et al. Coumarin-induced intramural hematoma of the duodenum: case report and review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:376-379.
2. Abbas MA, Collins JM, Olden KW. Spontaneous intramural small-bowel hematoma: imaging findings and outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1389-1394.
3. Chua JD, Friedenbergr WR. Superwarfarin poisoning. *Arch Intern Med* 1998;158:1929-1932.

For submission instructions, please see the *Gastroenterology* web site (www.gastrojournal.org).

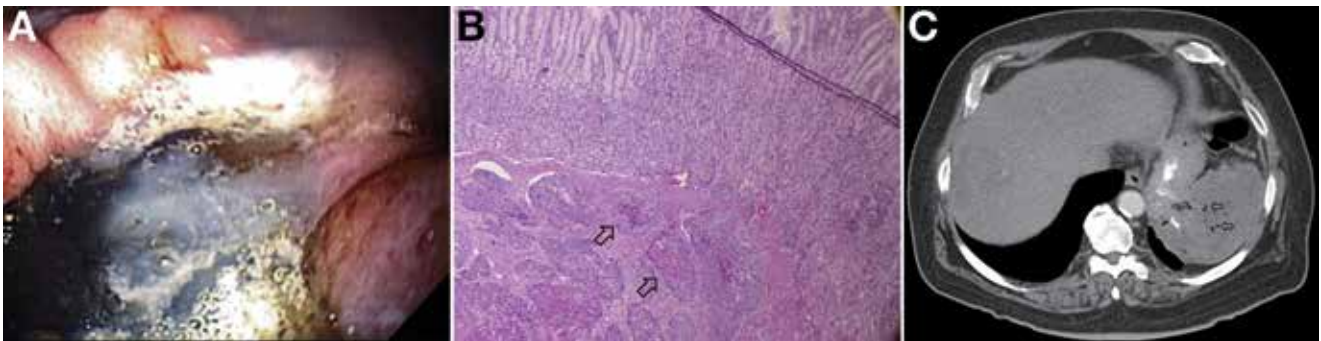
临床挑战与图像—消化道

一例肺癌患者合并上消化道出血的罕见病因

Unusual Cause of Upper GI Bleed in a Patient With Lung Cancer

Dhiraj Gulati,¹ Maher Tama,² and Milton Mutchnick¹

Departments of ¹Gastroenterology and ²Internal Medicine, Wayne State University, Detroit, Michigan



问题：患者，男，60岁，近2月内反复出现贫血和黑色柏油样便。患有转移性非小细胞肺癌，伴有肝脏和脾脏转移。已接受左上肺叶切除术，最近在进行术后化疗。体格检查显示生命体征平稳，脾肿大。实验室检查结果显示，血红蛋白从9.5 g/dl 降到7.8 g/dl。食管胃十二指肠镜检查（esophagogastroduodenoscopy, EGD）显示胃底可见1.5 cm的溃疡（图A）。溃疡部位没有新近出血的征象。取溃疡边缘组织进行活检（图B）。根据EGD和病理学结果，行计算机断层扫描（computed tomography, CT）（图C）。

基于上述影像学检查结果，您认为该患者的诊断是什么，应该如何治疗？

您可在2014年 *Gastroenterology* 杂志第147卷第288页或本刊第42页寻找答案，您也可登录杂志网站（www.gastrojournal.org），了解更多有关如何把您最喜爱的图片向“临床挑战与图像—消化道”栏目投稿的信息。

利益冲突

作者声明没有任何利益冲突。

临床挑战与图像—消化道

消化道临床挑战与图像的问题答案：

图像 4（原刊第 287 页，本刊第 41 页）：胃脾瘘

Answer to the Clinical Challenges and Images in GI Question: Image 4 (page 287): Gastrosplenic Fistula

EGD 显示胃底有一个巨大的溃疡，其边缘隆起，基底多发坏死，高度怀疑恶性溃疡（图 A）。取溃疡组织的活检结果（图 B）显示，转移性鳞癌细胞（箭头）侵入胃黏膜，与转移性肺癌一致。CT 随访（图 C）结果显示，脾脏内（箭头）存在含有空气的多个转移灶，口服的对比剂从胃部外溢进入脾脏（箭头所示），提示胃脾瘘（gastrosplenic fistula）。

胃脾瘘在 1962 年首先由 De Scoville 等^[1]描述为“空气 - 脾大征”，表现为脾实质内出现空气，同时伴有脾肿大。胃脾瘘是胃或脾恶性肿瘤的罕见并发症。既往报道胃脾瘘病例与脾脓肿^[2]、克罗恩病^[2]或创伤^[3]等有关。在恶性肿瘤中，淋巴瘤是胃脾瘘最常见的原因^[2]，常由于肿瘤自发性的侵袭，或者是由于化疗后复原导致。

据我们所知，我们的病例是第一例由于肺癌伴有脾脏转移所致的胃脾瘘。脾胃韧带促进了解剖学上相邻两个脏器的密切联系。瘘的形成是由于恶性肿瘤生长、蔓延、肿瘤化疗（在我们病例中）所致的肿瘤坏死，或感染导致的结果。出血可能是由于肿瘤侵蚀脾动脉导致。CT 可见瘘道或口服对比剂后脾腔的顺行充盈具有诊断意义。脾脏内出现空气提示胃脾瘘的存在，但需要进一步排除脾脏脓肿才能确诊^[2]。从我们的病例可以看出，胃镜可以显示瘘的开口，通过组织样本活检有助于确定诊断。

胃脾瘘的治疗主要根据病因学进行手术治疗，包括脾切除术、胃大部切除术、和 / 或远端胰腺切除术^[3]。我们的患者接受了开腹脾切除术、胃大部切除术和远端胰腺切除术。患者术后恢复良好，消化道出血问题也已得到解决。患者正在考虑接受进一步的化疗。

（厦门大学附属中山医院消化内科 胡益群 翻译 任建林 审校）

参考文献

1. De Scoville A, Bovy P, Demeester P. "Aerosplenomegalie" radiologique par lymphocarcome splenique necrosant a double fistulation dans le tube digestif. *Acta Gastroenterol Belg* 1967;30:841-847.
2. Ding YL, Wang SY. Gastrosplenic fistula due to splenic large B-cell lymphoma. *J Res Med Sci* 2012;17:805-807.
3. Nikolaidis N, Giouleme O, Gkissakis D, et al. Posttraumatic splenic abscess with gastrosplenic fistula. *Gastrointest Endosc* 2005;61:771-772.

For submission instructions, please see the *Gastroenterology* web site (www.gastrojournal.org).

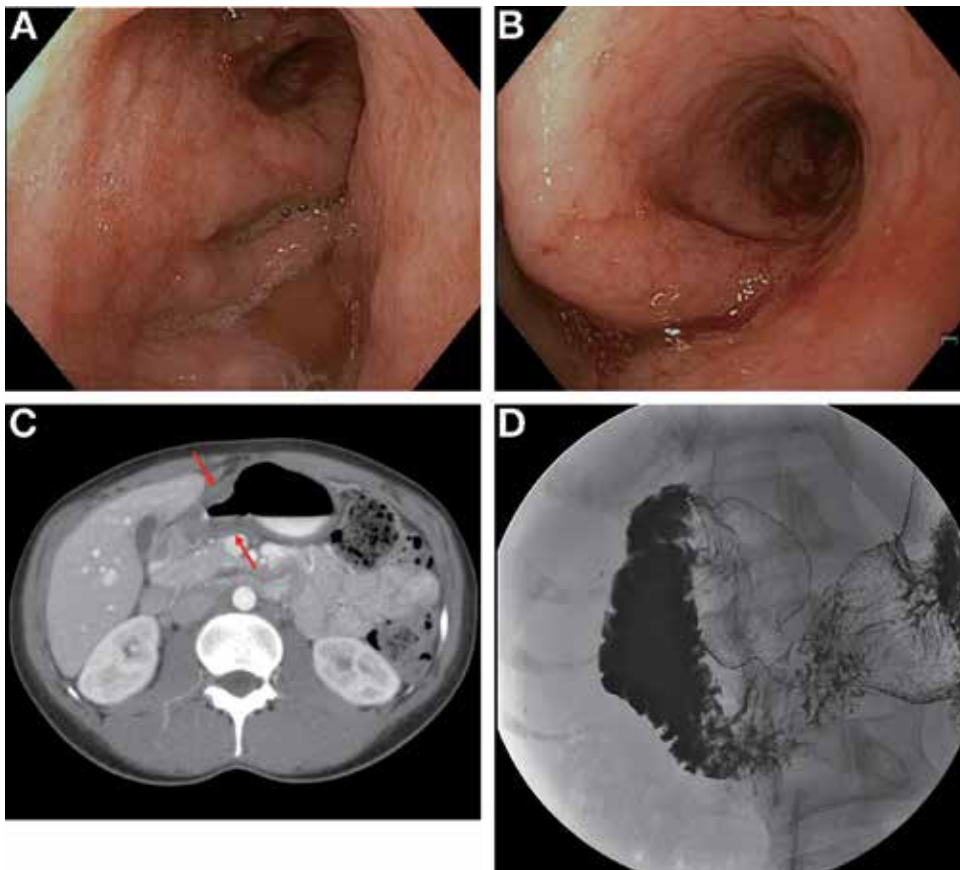
临床挑战与图像—消化道

恶心、呕吐和体重减轻：少见疾病的常见症状

Nausea, Vomiting, and Weight Loss: Common Symptoms of an Uncommon Disease

Yutaka Tomizawa,¹ Lei Zhao,² and Leslie W. Yang¹

¹Section of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and ²Department of Pathology, The University of Chicago, Chicago, Illinois



问题：患者，女，36岁，黑种人。以进行性恶心、呕吐和体重减轻数月就诊，既往健康，无疾病史。体格检查无淋巴结肿大或肝大。实验室检查显示血红蛋白 11 g/dL，肝功能正常。食管胃镜检查见胃黏膜弥漫性红斑、小结节、易碎，充气时胃窦不易扩张（图 A）。幽门狭窄，但镜身易通过（图 B）。腹部和盆腔计算机断层（computed tomography, CT）扫描显示胃窦壁增厚，但无其他特殊发现（图 C，箭头）。上消化道钡剂造影证实整个胃窦呈圆锥形，扩张性差，伴幽门管扩张（图 D）；随后的小肠造影显示小肠无活动性或慢性炎症性病变。

您的诊断是什么？

您可在 2014 年 *Gastroenterology* 第 147 卷第 574 页或本刊第 44 页寻找答案，您也可登录杂志网站 (www.gastrojournal.org)，了解更多有关如何把您最喜爱的图片向“临床挑战与图像—消化道”栏目投稿的信息。

利益冲突

作者声明无任何利益冲突。

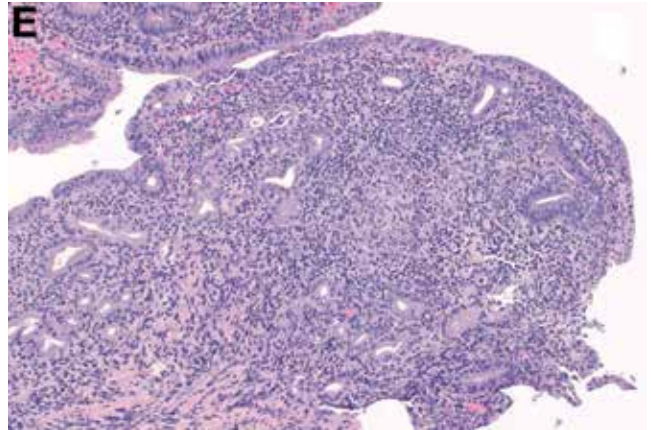
消化道临床挑战与图像

消化道临床挑战与图像问题的答案：图像 3

(原刊第 573 页，本刊第 43 页)：胃结节病

Answer to the Clinical Challenges and Images in GI Question: Image 3 (page 573): Gastric Sarcoidosis

胃活检病理结果证实慢性重度活动性胃炎伴非干酪样肉芽肿形成(图E)。染色检测幽门螺杆菌、抗酸杆菌和 Grocott's 乌洛托品银染结果均为阴性。进一步检查显示，C 反应蛋白 < 3 mg/L，抗核抗体滴度 < 40，抗中性粒细胞胞浆抗体无升高，快速血浆反应素试验和定量 FERON 结核分支杆菌检测(Quantiferon Tb-gold) 试验均呈阴性。结核病不太可能。临床病理学发现符合胃结节病。胸部、腹部和盆腔 CT 没有发现淋巴结肿大或其他器官受累。患者口服泼尼松治疗有效，症状缓解。数周内成功减量并停用泼尼松。虽然在消化道结节病中胃是最常受累的器官，但孤立型胃结节病在结节病患者中所占比例 < 1%^[1]。临床表现通常与病变累及部位的解剖学改变相关。常见的影像学改变包括胃窦黏膜结节样改变、皱襞增厚、不规则和胃窦变形^[2]。诊断基于非干酪样肉芽肿的组织学证据并结合临床相关特征表现。同时应排除其他具有相似病理表现的疾病，包括克罗恩病、结核病、Whipple 病、以及真菌或寄生虫感染。治疗可选择糖皮质激素。临床上应监测疾病活动状态，病程监测的同时应逐渐减少免疫抑制剂用量。血清的血管紧张素转换酶水平对疾病监测的价值有限。如临床上怀疑疾病复发，应复查内镜。本例提示当发现可疑消化道浸润性病变的黏膜改变时，应考虑到胃结节病。



(郑州大学第一附属医院 孙清华 译 李建生 审校)

参考文献

1. Afshar K, BoydKing A, Sharma OP, Shigemitsu H. Gastric sarcoidosis and review of the literature. *J Natl Med Assoc* 2010; 102:419-422.
2. Warshauer DM, Lee JK. Imaging Manifestations of Abdominal Sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:15-28.

For submission instructions, please see the *Gastroenterology* web site (www.gastrojournal.org).

他汀类药物与降低 Barrett 食管风险相关

Statin Use Is Associated With a Decreased Risk of Barrett's Esophagus

Theresa Nguyen, Natalia Khalaf, David Ramsey et al.

背景和目的：他汀类药物与降低食管腺癌的发生风险相关，但是其对 Barrett 食管发展过程的影响目前了解较少。本研究主要评估他汀类药物和 Barrett 食管风险的相关性。

方法：一项病例 - 对照研究，在一家退伍军人事务中心的社区保健诊所中，纳入择期行食管 - 胃 - 十二指肠镜检查及结肠镜筛查的患者。303 例 Barrett 食管患者与另 2 个不同性别匹配的对照组（无 Barrett 食管）进行比较：606 例择期行内镜检查的对照组，以及 303 例的初次保健对照组。他汀类药物及其他降脂药物的使用情况通过查看 10 年内（Barrett 食管患者诊断日或对照组行内镜检查之前）电子药房记录的处方确定。采用条件 logistic 回归模型，在 276 例患者和 828 例进一步匹配年龄的对照组中计算比值比（odds ratios, OR）和 95% 可信区间（confidence intervals, CI）。

结果：Barrett 食管患者使用他汀类药物的比例（57.4%）低于内镜对照组（64.9%； $P=0.029$ ）或初级保健组（71.3%； $P < 0.001$ ）。对照组使用他汀类药物的时间长于病例组（28.6 vs 22.1 个月； $P=0.001$ ）。与联合对照组相比，使用他汀类药物与 Barrett 食管风险降低有关（校正 OR=0.57；95% CI：0.38~0.87）。特别是长期使用他汀类药物的肥胖患者（OR=0.26；95% CI：0.09~0.71）及 Barrett 食管长段 ≥ 3 cm 的患者（OR=0.13；95% CI：0.06~0.30），其风险均更低。本研究未发现 Barrett 食管风险与非他汀类降脂药物之间的显著相关性（ $P=0.452$ ）。

结论：在以退伍军人为研究对象的病例 - 对照研究中，使用他汀类药物与降低 Barrett 食管风险有关；肥胖患者和长段 Barrett 食管患者的风险降低尤为显著。

（广西医科大学第一附属医院消化内科 王洁 翻译 唐国都 审校）

磁共振与气囊小肠镜在克罗恩病患者小肠检查中的比较

Comparison of Magnetic Resonance and Balloon Enteroscopic Examination of the Small Intestine in Patients With Crohn's Disease

Kento Takenaka, Kazuo Ohtsuka, Yoshio Kitazume, et al.

背景和目的：肠道的磁共振成像（magnetic resonance, MR）是克罗恩病患者肠道病变检查的推荐影像技术。但是，目前仍无研究直接比较肠道 MR 与空肠、近端回肠小肠镜检查诊断的准确性。本文通过比较小肠结肠磁共振成像（MR enterocolonography, MREC）与气囊小肠镜检查所见以评估该项技术的实用性。

方法：本研究前瞻性纳入 100 例患者，3 天内分别完成 MREC 和小肠镜检查，并评估溃疡性病变及所有黏膜病变。内科医生和放射科医生均不知其他研究的结果。通过直接比较 MREC 与小肠镜检查的结果，评估 MREC 对克罗恩病检查的敏感性和特异性。

结果：MREC 检出小肠的溃疡性病变及所有黏膜病变的敏感性分别为 82.4% [95% 可信区间（confidence interval, CI）：75.4%~87.7%] 和 67.5%（95% CI：63.1%~70.0%）；特异性分别为 87.6%（95% CI：83.7%~90.6%）和 94.8%（95% CI：90.1%~97.5%）。MREC 检出肠腔严重狭窄性病变的敏感性为 58.8%（95% CI：37.6%~77.2%），特异性为 90.0%（95% CI：

88.4%~91.5%)；对肠腔全部狭窄性病变的敏感性为 40.8% (95% CI : 30.8%~49.4%)，特异性为 93.7% (95% CI : 91.1%~95.9%)。

结论：MREC 是检测小肠活动性病变的有用工具，但对肠道病变如肠腔狭窄，磁共振检测敏感性不高。小肠病变检查首选小肠镜。应选择适当的影像学检查以评估克罗恩病小肠深部病变。

(广西医科大学第一附属医院消化内科 石慧荣 翻译 唐国都 审校)

Gastroenterology 2014;147:351-358

种族、民族、性别对平均风险个体罹患 9 mm 以上 结直肠息肉的影响

Race, Ethnicity, and Sex Affect Risk for Polyps >9 mm in Average-Risk Individuals

David A. Lieberman, J. Lucas Williams, Jennifer L. Holub, et al.

背景和目的：结直肠癌风险因患者人口学特征的不同而不同。本研究旨在评估平均风险个体罹患结直肠大息肉的风险及年龄、性别、种族、民族对其的影响。

方法：一项前瞻性研究，通过一个内镜报告系统收集结直肠镜检查资料，收集对象为 2000~2011 年间在 84 家胃肠镜检查中心接受结直肠癌筛查的 327 785 例平均风险的成年人群。人口学特征包括年龄、性别、种族、民族。主要结局为出现疑似结直肠恶性肿瘤或大息肉 (> 9 mm)。初始筛查的风险参考标准为 50~54 岁的白人男性。

结果：随着年龄增加，男性和女性罹患结直肠大息肉和肿瘤的风险均增加。不论种族如何，各年龄组女性患病风险均低于男性。50~65 岁人群中，黑人患病风险较白人高；50~80 岁人群中，拉美裔人患病风险较白人低。50~54 岁白人男性大息肉患病率为 6.2%。在 65~69 岁白人女性组、55~59 岁黑人女性组、50~54 岁黑人男性组、70~74 岁拉美裔女性组和 55~59 岁拉美裔男性组中，各组患病风险相似。近端肠段大息肉风险增加的因素包括年龄、女性和黑人。

结论：在平均风险人群中，结直肠大息肉和肿瘤的患病率和发病部位因年龄、性别、种族和民族的不同存在差异。本研究结果可用于选择特定年龄的人群行结直肠癌筛查。

(广西医科大学第一附属医院消化内科 石慧荣 翻译 唐国都 审校)

Gastroenterology 2014;147:618-627

维多珠单抗诱导治疗肿瘤坏死因子拮抗剂治疗失败的 克罗恩病患者的疗效

Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom
Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed

Bruce E. Sands, Brian G. Feagan, Paul Rutgeerts, et al.

背景和目的：对于肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 拮抗剂治疗失败的克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 患者，目前迫切需要找到新的治疗方法。维多珠单抗 (vedolizumab) 是一种 $\alpha\beta7$ 整合素抗体，为评估其诱导治疗的效果及

安全性，我们进行了一项安慰剂对照的III期、双盲临床试验。

方法：对中重度活动性 CD 患者 [CD 活动指数 (CD activity index, CDAI) 得分: 220~400 分] 随机分组, 分别在第 0、2、6 周静脉给予维多珠单抗 (300 mg) 或安慰剂。主要分析包括 315 例 TNF 拮抗剂治疗失败 (包括对 ≥ 1 种 TNF 拮抗剂不全反应、无反应及不耐受) 的患者, 在第 6 周达临床缓解 (CDAI ≤ 150 分) 的患者比例; 次要分析评估第 6 周和第 10 周时 TNF 拮抗剂治疗失败患者及所有患者 (N=416, 包括 101 例对 TNF 拮抗剂治疗敏感的患者) 的结果。

结果：在 TNF 拮抗剂治疗失败的患者中, 维多珠单抗治疗在第 6 周时的临床缓解率为 15.2%, 安慰剂组为 12.1% ($P=0.433$); 第 10 周时, 维多珠单抗的临床缓解率 (26.6%) 显著高于安慰剂 (12.1%) ($P=0.001$; 相对风险为 2.2; 95% 可信区间: 1.3~3.6); 既往 TNF 拮抗剂治疗失败后使用维多珠单抗治疗第 6 周达到 CDAI-100 反应 (CDAI 得分降低 ≥ 100) 的患者比例也显著高于安慰剂组 (39.2% vs. 22.3%; $P=0.001$; 相对风险为 1.8; 95% 可信区间: 1.2~2.5)。各组不良事件结果基本相似。

结论：对于 TNF 拮抗剂治疗失败的 CD 患者, 维多珠单抗与安慰剂相比, 在治疗第 6 周临床缓解方面无明显优势。但治疗第 10 周, 可发现维多珠单抗疗效更好。本研究在 ClinicalTrials.gov 的注册号码为: NCT01224171。

(第二军医大学附属长海医院消化内科 周玮 翻译 邹多武 审校)

Gastroenterology 2014;147:814-821

结直肠癌患者家族成员的结直肠肿瘤发病风险增加： 一项基于美国犹他州的人群研究

Increased Risk of Colorectal Neoplasia Among Family Members of Patients With Colorectal Cancer: A Population-Based Study in Utah

N. Jewel Samadder, Karen Curtin, Thérèse M. F. Tuohy, et al.

背景和目的：虽然结直肠癌经常在同一家族的多个成员中发生, 但制订有效结肠癌筛查指南仍需更多证据。本研究旨在确定结直肠癌患者的一代直系亲属、二代直系亲属及一代旁系亲属中结直肠癌及腺瘤的发生风险, 并根据结直肠癌患者诊断的年龄进行风险分层。

方法：筛选美国犹他州 1995~2009 年间行结肠镜检查的 50~80 岁居民行病例对照研究。以行结肠镜检查并诊断为结直肠癌的患者作为病例组(index cases)。选择年龄及性别相匹配但未行结肠镜检查的个体作为确定亲属风险的对照组。与结肠镜结果相关的癌症及家族信息来自犹他州人口数据库, 应用 Cox 回归分析探讨结直肠肿瘤的家族聚集性。

结果：126 936 例患者进行了结肠镜检查, 其中 3804 例诊断为结直肠癌患者, 并将其作为病例组。与对照组亲属相比, 病例组患者一代直系亲属 [风险比率 (hazard rate ratio, HRR) =1.79; 95% 可信区间 (confidence interval, CI): 1.59~2.03]、二代直系亲属 (HRR=1.32; 95% CI: 1.19~1.47) 及一代旁系亲属 (HRR 1.15; 95% CI: 1.07~1.25) 的结直肠癌均显著增加; 结直肠癌诊断年龄小于 60 岁的病例组患者, 其一代直系亲属发生结直肠癌的风险 (HRR=2.11; 95% CI: 1.70~2.63) 高于诊断年龄大于 60 岁患者 (HRR=1.77; 95% CI: 1.58~1.99)。病例组患者一代直系亲属发生腺瘤 (HRR=1.82; 95% CI: 1.66~2.00) 及含绒毛成分腺瘤 (HRR=2.43; 95% CI: 1.96~3.01) 的风险均较对照组更高。如果严格按目前指南推荐的结直肠癌患者诊断年龄作为结肠癌筛查的依据, 则一代直系亲属中会有 3% 的结直肠癌患者被遗漏。

结论：行结肠镜检查并发现有结直肠癌的患者其一代直系亲属、二代直系亲属及一代旁系亲属发生结直肠肿瘤的风险明显增高。在制订个体及其家族成员结直肠癌筛查指南时这些结果应予以重视。

(天津医科大学总医院消化科 董文道 许梦雀 翻译 曹海龙 王邦茂 审校)

利用共聚焦激光显微内镜检测肠易激综合征患者食物相关的肠黏膜改变

Confocal Endomicroscopy Shows Food-Associated Changes in the Intestinal Mucosa of Patients With Irritable Bowel Syndrome

Annette Fritscher-Ravens, Detlef Schuppan, Mark Ellrichmann, et al.

背景和目的:我们旨在通过共聚焦激光纤维内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)实时观察肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)合并食物不耐受疑似患者在食物激发试验后的肠黏膜结构及功能变化。同时,对食物激发试验后肠道功能发生改变(CLE+)的患者进行限制性饮食并长期随访其症状缓解程度。

方法:36例IBS合并食物不耐受疑似患者和10例Barrett食管无IBS症状患者(对照组)在德国Schleswig-Holstein大学医院(Kiel, Germany)接受CLE检查。我们通过内镜的工作管道(working channel)将稀释后的食物抗原直接注入受试者的十二指肠部,在食物激发前后比较肠黏膜上皮裂隙、绒毛间隙和上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL)数量的变化情况。对CLE+受试者予以限制性饮食以避免食物抗原对受试者肠道的刺激,通过调查问卷收集患者症状变化并进行1年的随访。对照组的受试者恢复至正常饮食。

结果:CLE结果显示试验组的36例患者中有22例对食物抗原出现了实时反应;剩余14例受试者(CLE-)及全部对照组的受试者未出现该现象。基线时,CLE+受试者肠IEL数量显著高于CLE-受试者($P=0.004$);食物激发试验后肠道IEL数量显著增加($P=0.0008$)。CLE+受试者暴露于食物抗原5分钟后,IEL增生,上皮裂隙出现,且绒毛间隙增宽。与基线时相比,CLE+受试者的肠黏膜上皮裂隙和绒毛间隙均显著增加(P 值均 < 0.001)。CLE和传统组织学方法对肠IEL数量的检测符合率为70.6%,两者之间无明确相关性($P=0.89$; $r^2=0.027$)。在接受4周的限制性饮食后,CLE+患者症状评分改善比例超过50%,12个月后这一比例增至74%。CLE-受试者的症状无明显变化。

结论:通过CLE发现,IBS合并疑似食物不耐受患者在暴露于食物抗原刺激后迅速出现上皮裂隙,绒毛间隙增宽,肠黏膜IEL数量增加。上述变化与患者对限制食物的反应密切相关。本试验在clinicaltrials.gov的注册号为:NCT01692613。

(第四军医大学西京消化病医院 尚玉龙 时永全 译校)

粪便免疫化学检测与结肠镜在家族性结直肠癌筛查中的等效性评价

Equivalency of Fecal Immunochemical Tests and Colonoscopy in Familial Colorectal Cancer Screening

Enrique Quintero, Marta Carrillo, Antonio Z. Gimeno-García, et al.

背景和目的:结肠镜检查被推荐为结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者直系亲属进行癌症筛查的首选方法,但目前很少有研究比较结肠镜检测CRC与其他筛查策略的效果。我们在CRC患者的家族成员中开展了一项随机对照试验,旨在比较多次粪便免疫化学检测(fecal immunochemical tests, FIT)与结肠镜在筛查进展性肿瘤(进展性腺瘤

或 CRC) 方面的效果。

方法: 本前瞻性研究中, 共招募 1918 名 CRC 患者的直系亲属, 依照 1:1 的比例随机分为两组: 一组接受 1 次结肠镜检查, 另一组接受 3 次 FIT (每年 1 次, 共 3 次; 每克粪便中血红蛋白量 $\geq 10 \mu\text{g}$ 即视为检测阳性, 相当于每毫升缓冲液中血红蛋白含量 50 ng)。如果两种方法检出进展性肿瘤的差异的可信区间 (confidence interval, CI) 在 $\pm 3\%$ 以内, 即视为两者效果相当。随访分析旨在发现粪便检测的假阴性结果及间隔结肠癌患者。

结果: 在所有符合研究条件的无症状直系亲属中, 结肠镜检查组 782 名, FIT 组 784 名。意向筛查分析表明, 在 FIT 组和结肠镜检查组中分别有 33 名 (4.2%) 和 44 名 (5.6%) 直系亲属发现进展性肿瘤 (比值比 = 1.41; 95% CI: 0.88~2.26; $P=0.14$)。符合方案分析表明, FIT 组和结肠镜检查组中分别有 28 名 (3.9%) 和 43 名 (5.8%) 直系亲属发现进展性肿瘤 (比值比 = 1.56; 95% CI: 0.95~2.56; $P=0.08$)。FIT 漏诊了 16 例进展性腺瘤 (共 41 例), 但可检测出全部的 CRC 病例。检测出 1 例晚期肿瘤, FIT 策略需要内镜评估的个体数比结肠镜策略少 4 倍。

结论: 多次 FIT (每年 1 次, 共 3 年) 可检出全部 CRC 病例, 研究还证实其在 CRC 患者直系亲属中筛查进展性肿瘤与结肠镜检查效果相当。因此, 对于 FIT 依从性高于结肠镜检查的地区可考虑使用 FIT 策略。COLONFAM 研究在 ClinicalTrials.gov 的注册号为: NCT01075633。

(第四军医大学西京消化病医院 尚玉龙 时永全 译校)

临床—肝脏 (摘要)

Gastroenterology 2014;146:1231-1239

酒精性肝炎患者预后的组织学评分系统

A Histologic Scoring System for Prognosis of Patients With Alcoholic Hepatitis

José Altamirano, Rosa Miquel, Aezam Katoonizadeh, et al.

背景和目的: 目前尚无用于确定酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis, AH) 患者预后的组织学分类系统。因此, 本研究旨在确定与 AH 严重程度相关的组织学特征, 并建立一个组织学评分系统用于预测短期 (90 天) 死亡率。

方法: 本研究分析了 2000 年 1 月~2008 年 1 月间就诊于我院肝脏中心 (Hospital Clinic, Barcelona, Spain) 的 121 例 AH 患者的特征数据, 建立了一个组织学评分系统, 采用 Logistic 回归分析确定死亡风险。该系统在来自美国和欧洲 5 个学术性中心的 96 例患者组成的验证集中进行了测试及更新, 最终建立了一个命名为酒精性肝炎组织学评分 (Alcoholic Hepatitis Histologic Score, AHHS) 的半定量评分系统。随后在由 109 例患者组成的独立验证集内对该系统进行了验证。使用加权 κ 统计分析评估观察者间一致性。

结果: 肝纤维化程度、中性粒细胞浸润程度、胆色素沉积类型及是否存在巨线粒体均与 90 天死亡率独立相关。我们使用这 4 项指标建立 AHHS, 将患者的 90 天内死亡风险分为低 (0~3 分)、中 (4~5 分) 和高 (6~9 分) 3 个级别 (死亡率分别为 3%、19% 和 51%, $P < 0.0001$)。AHHS 在训练集和验证集中评估的 90 天死亡率受试者操作特征曲线下面积为 0.77 (95% 可信区间: 0.71~0.83)。纤维化、胆色素沉积类型、中性粒细胞浸润和是否存在巨线粒体的观察者间一致性数值分别为 0.65、0.86、0.60 和 0.46。尤其值得注意的是, 胆色素沉积类型还可以预测细菌性感染的进展。

结论: 本研究确定了与 AH 严重程度相关的组织学特征, 并建立了一个或许可用于制定临床决策的患者分类系统。

(河北医科大学第二医院消化内科 崔子瑾 翻译 姜慧卿 审校)

非选择性 β 受体阻滞剂增加肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者发生肝肾综合征及死亡的风险

Nonselective β Blockers Increase Risk for Hepatorenal Syndrome and Death in Patients With Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis

Mattias Mandorfer, Simona Bota, Philipp Schwabl, et al.

背景和目的：非选择性 β 受体阻滞剂 (nonselective β blockers, NSBB) 可降低肝硬化患者门静脉压力及静脉曲张出血风险。然而，由于 NSBB 可影响循环储备力，因此不能用于治疗合并自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 的患者。本研究旨在评估 NSBB 对有或无 SBP 肝硬化腹水患者的影响。

方法：本研究对 2006~2011 年间在维也纳医科大学进行首次腹腔穿刺的 607 例肝硬化连续患者进行了回顾性分析。校正 Child-Pugh 分期及是否存在静脉曲张因素后，使用 Cox 模型计算 NSBB 对无需肝移植生存时间的影响。

结果：NSBB 可增加无 SBP 患者的无需肝移植生存期 (风险比 =0.75, 95% 可信区间: 0.581~0.968; $P=0.027$)，并减少了非择期住院天数 (应用或未应用 NSBB 者分别为 19.4 和 23.9 天/年)。NSBB 对首次腹腔穿刺患者的全身血流动力学仅有轻度影响。然而，首诊为 SBP 的患者应用 NSBB 时的血流动力学异常比例显著更高，在收缩压 < 100 mm Hg (应用或未应用 NSBB 者分别为 38% 和 18%; $P=0.002$) 和收缩压 < 82 mm Hg (应用或未应用 NSBB 者分别为 64% 和 44%; $P=0.006$) 的患者中均如此。在合并 SBP 的患者中，应用 NSBB 将缩短无需肝移植生存期 (风险比 =1.58, 95% 可信区间: 1.098~2.274, $P=0.014$)，并增加非择期住院天数 (29.6 天/人-年 vs. 23.7 天/人-年)。此外，应用 NSBB 患者中发生肝肾综合征 (24% vs. 11%, $P=0.027$) 和 C 级急性肾损伤 (20% vs. 8%, $P=0.021$) 的比例均显著升高。

结论：在肝硬化合并 SBP 的患者中，应用 NSBB 会增加血流动力学异常比例，延长住院时间，增加肝肾综合征和急性肾损伤的风险，并缩短无需肝移植生存期。因此，肝硬化合并 SBP 患者不应接受 NSBB 治疗。

(河北医科大学第二医院消化内科 丁倩 翻译 姜慧卿 审校)

特定药物性肝损伤会大幅增加发病后 6 个月内的并发症发生率和死亡率

Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury Is Associated With Substantial Morbidity and Mortality Within 6 Months From Onset

Robert J. Fontana, Paul H. Hayashi, Jiezhun Gu, et al.

背景和目的：目前关于药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 发生率及其导致不良预后的危险因素仍所知甚少。本研究纳入了一项正在进行中的多中心前瞻性研究中的大样本 DILI 患者，对其短期预后进行了评估。

方法：共收集了 660 例确诊、高度怀疑或很可能为 DILI 的成人患者数据。使用回归分析确定早期肝脏相关死亡/肝移植和慢性肝损伤的危险因素。

结果：纳入患者的中位年龄为 51.4 岁，59.5% 为女性，59.1% 需住院治疗。在 DILI 发病 6 个月内，30 例患者接受肝

移植 [4.5%，95% 可信区间 (confidence interval, CI): 3.0%~6.1%], 32 例死亡 (5%，95% CI: 3.2%~6.5%)；53% 的死亡病例与肝脏相关。亚洲人、无瘙痒、合并肺部疾病、血清白蛋白水平较低、血小板计数减少以及血清丙氨酸氨基转移酶和总胆红素水平较高，均为至肝脏相关死亡或肝移植时间缩短的独立危险因素 (C 统计量 =0.87)。在 DILI 发病后 6 个月时，598 例可供进行评估的受试者中有 18.9% 存在持续性肝损伤。非洲裔美国人、较高的血清碱性磷酸酶水平以及既往存在需要治疗的心脏病或恶性肿瘤病史，均为慢性 DILI 的独立危险因素 (C 统计量 =0.71)。

结论:在 DILI 发病 6 个月时，近 1/10 的患者死亡或进行肝移植，并且其余患者约有 1/5 存在持续性肝损伤。肝损伤特征、发病时严重程度、患者种族及内科合并症均为决定 DILI 发病 6 个月内死亡 / 移植或持续性肝损伤可能性的重要影响因素。

(河北医科大学第二医院消化内科 韩静 翻译 姜慧卿 审校)

Gastroenterology 2014;147:1031-1042

荟萃分析：增加蔬菜而非水果的摄入量 可有效降低肝细胞癌风险

Increased Intake of Vegetables, But Not Fruit, Reduces Risk for Hepatocellular Carcinoma:
A Meta-analysis

Yang Yang, Dan Zhang, Na Feng, et al.

背景和目的: 目前已有大量研究表明果蔬具有一定的抗癌作用，但果蔬摄入量与肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发病风险间的关系尚不明确。为明确上述问题，我们针对目前已发表的观察性研究进行了荟萃分析。

方法: 在 PubMed、Web of Science 及 EMBASE 中，我们检索自 1956 年到 2014 年 5 月 31 日前发表的符合条件的研究。随机效应模型用以计算总体相对风险值，剂量 - 反应分析用以量化相关性。运用 Cochran 的 Q 和 I^2 统计方法评估研究之间的异质性。

结果: 本次荟萃分析共纳入 19 项研究，包括 1 290 045 例参与者及 3912 例 HCC 患者。蔬菜摄入量高与蔬菜摄入量低的个体相比的 HCC 总体相对风险为 0.72 (95% 可信区间: 0.63~0.83)，若每日增加 100 g 蔬菜摄入量，则 HCC 相对风险为 0.92 (95% 可信区间: 0.88~0.95)。亚组分析表明，不论肝炎病史、酒精摄入、吸烟或能量摄入量如何，这种负相关性不会发生改变。水果摄入量高的个体相对水果摄入量低的个体，其 HCC 总体相对风险为 0.93 (95% 可信区间: 0.80~1.09)，若每日水果摄入量增加 100 g，则 HCC 相对风险为 0.99 (95% 可信区间: 0.94~1.05)。

结论: 本次荟萃分析结果表明，增加蔬菜而非水果的摄入量与 HCC 发病风险降低相关。蔬菜摄入量每日增加 100 g，HCC 发病风险可降低 8%。上述结果有待后续问卷调查和严格控制混杂因素的相关研究予以进一步验证。

(第四军医大学西京消化病医院 尚玉龙 时永全 译校)

全覆膜自膨式金属支架成功治疗良性胆管狭窄

Successful Management of Benign Biliary Strictures With Fully Covered Self-Expanding Metal Stents

Jacques Devière, D. Nageshwar Reddy, Andreas Püspök, et al.

背景和目的：全覆膜自膨式金属支架（fully covered self-expanding metal stents, FCSEMS）治疗良性胆管狭窄正获得越来越多的认可。通过一项大型的前瞻性多国家研究，本文旨在探讨取出延期放置的支架、狭窄缓解率和狭窄缓解持续时间。

方法：一项非随机化临床研究，纳入来自 11 个国家 13 个中心的 187 例接受 FCSEMS 治疗的良性胆管狭窄患者。对于慢性胰腺炎或胆囊切除术患者，计划术后 10~12 个月后取出支架，而肝移植患者则在 4~6 个月后取出。主要评价指标是支架取出成功，即在计划时间内通过内镜下取出支架而未发生支架相关的严重不良事件，或者是自发性支架通道形成而无需立即再次置入支架。

结果：10 例患者未进行内镜下取出 FCSEMS，原因包括死亡（为其他非相关原因）、不同意取出和改用姑息治疗。其余 117 例患者中，支架取出成功率为 74.6% [95% 可信区间（confidence interval, CI）：67.5%~80.8%]。慢性胰腺炎组支架取出成功率（80.5%）高于肝移植组（63.4%）和胆囊切除术组（61.1%）（ $P=0.017$ ）。所有患者均在内镜下取出 FCSEMS。取出 FCSEMS 后，76.3% 的患者狭窄缓解且无需再次置入支架（95% CI：69.3%~82.3%）。对于 FCSEMS 移位的患者，狭窄缓解率较低（比值比 = 0.22；95% CI：0.11~0.46）。经过 20.3 个月的中位随访（四分位距为 12.9~24.3 个月），胆管狭窄复发率为 14.8%（95% CI：8.2%~20.9%）。最常见的支架或支架取出相关的严重不良事件是胆管炎，其发生率为 27.3%，但无支架或支架取出相关的死亡事件发生。

结论：这项大型前瞻性多国家研究表明，延期放置的 FCSEMS 的取出成功率和狭窄缓解率约为 75%。本试验在 ClinicalTrials.gov 的注册号码为：NCT01014390。

(广西医科大学第一附属医院消化内科 蒋小辉 翻译 唐国都 审校)

基础和转化—消化道（摘要）

幽门螺杆菌感染的胃上皮细胞中 TP53 基因体细胞突变的累积

Accumulation of Somatic Mutations in TP53 in Gastric Epithelium With *Helicobacter pylori* Infection

Takahiro Shimizu, Hiroyuki Marusawa, Yuko Matsumoto, et al.

背景和目的：幽门螺杆菌感染是胃癌的危险因素之一。为了探究胃黏膜从炎症发展到癌变的遗传学基础，我们对幽门螺杆菌感染在非肿瘤性胃上皮细胞中可能的遗传畸变的累积过程进行研究。

方法：我们取 5 例患者的胃肿瘤组织、非肿瘤性胃组织以及外周淋巴细胞进行全外显子测序。并对 34 份胃癌或非胃

癌患者的胃黏膜标本中的肿瘤相关基因进行进一步的深度测序分析。同时对表达转人类 *TP53* 基因和持续表达活化诱导胞嘧啶脱氨酶（activation-induced cytidine deaminase, AICDA 或 AID）的转基因小鼠（人 *TP53* 基因敲入/AID 转基因小鼠）的胃黏膜也进行深度测序分析。

结果：全外显子测序显示的多个基因的体细胞突变累积发生在胃黏膜炎症组织中。另外，胃炎症组织的深度测序分析显示，15例(44.1%)患者的 *TP53* 基因和 5例(14.7%)患者的 *ARID1A* 基因发生了非同义性低丰度突变(nonsynonymous low-abundance mutations)。幽门螺杆菌感染导致的胃黏膜炎症组织中发生的突变累积，和胃部肿瘤一样，主要表现为 GpCpX 基序中 C:G>T:A 的转换，GpCpX 基序是 AID 引起的胞嘧啶脱氨基反应的一种标记物。小鼠胃黏膜中持续表达 AID 会导致人 *TP53* 基因突变，在氨基酸编码位置上与人类胃癌组织中检测到的相一致。

结论：人类和小鼠胃组织及其肿瘤的研究显示，幽门螺杆菌感染的胃黏膜组织发生了不同基因的体细胞突变累积。幽门螺杆菌感染患者胃黏膜组织中胞嘧啶脱氨酶活性的增加似乎促进了这些突变的累积，并可能进一步促进胃癌的形成。

（第二军医大学附属长海医院消化内科 周玮 翻译 邹多武 审校）

Gastroenterology 2014;147:418-429

DNA 甲基化的多样性特征提示从腺瘤到结直肠癌的多途径进展过程

Differences in DNA Methylation Signatures Reveal Multiple Pathways of Progression From Adenoma to Colorectal Cancer

Yanxin Luo, Chao-Jen Wong, Andrew M. Kaz, et al.

背景和目的：遗传和表观遗传的改变是结直肠癌（colorectal cancer, CRC）发病的病理基础。结直肠肿瘤间存在着巨大的分子异质性，表现为从息肉形成到肿瘤进展的过程。这种异质性导致了肿瘤形成的不同通路。虽然在常见的管状腺瘤中已经发现了遗传和表观遗传的改变，但是目前对于这些因素如何影响结直肠癌的进展过程还知之甚少。我们对比了正常结肠黏膜、管状腺瘤、结直肠癌细胞 DNA 甲基化过程，来探讨表观遗传改变对肿瘤形成的作用。

方法：我们用人类甲基化 450 序列对 41 例正常结肠组织、42 例结肠腺瘤、64 例结肠癌组织进行了全基因组分析和异常甲基化的大数据分析。

结果：在结肠黏膜非肿瘤组织和癌肿组织中均发现了全基因组 DNA 甲基化改变的现象。根据甲基化的不同形式，我们把癌组织分为 3 个类型，腺瘤分为 2 个类型。腺瘤分为高频甲基化和低频甲基化两类，而高频甲基化腺瘤中还有一类 *KARS* 突变的腺瘤。此外，高频甲基化的腺瘤与低度或中度甲基化的癌组织的 DNA 甲基化特征相类似。而低频甲基化腺瘤与非肿瘤性结肠组织的甲基化特征相似。表现为不同甲基化特征的 CpG 岛位于编码区与非编码区之间。

结论：全基因组 DNA 甲基化的改变在管状腺瘤进展至癌症的早期就已存在。这些发现揭示了结肠癌发病机制的异质性，甚至从腺瘤开始即是如此。

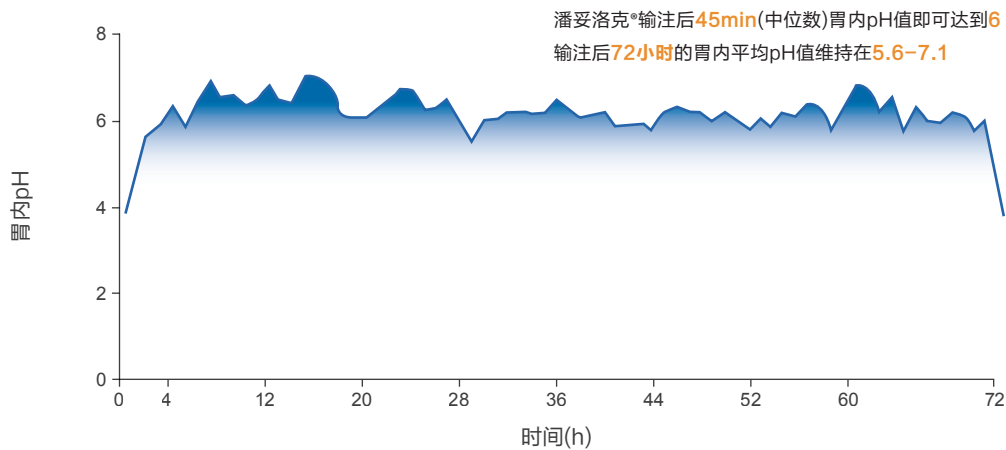
（第二军医大学附属长海医院消化内科 周玮 翻译 邹多武 审校）

潘妥洛克®与内镜结合治疗消化溃疡出血患者—— 一项前瞻性、随机、对照研究

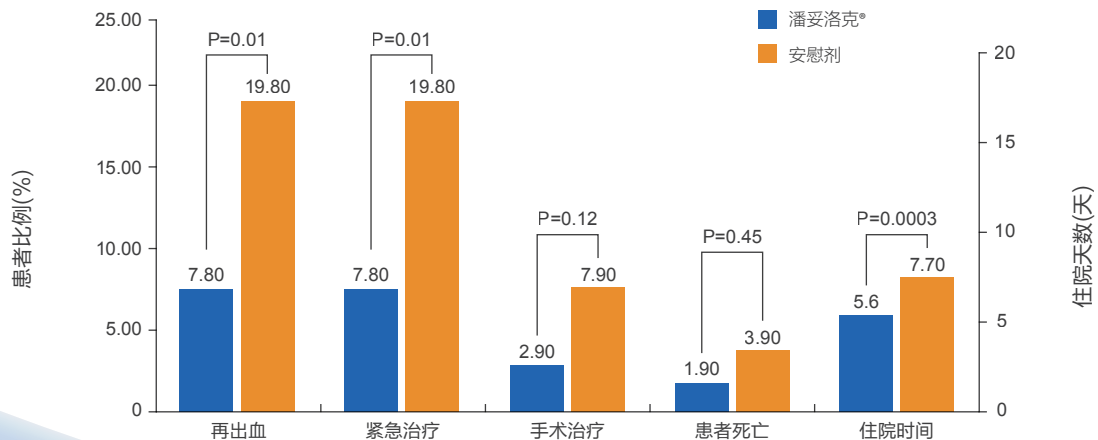
Showkat Ali Zargar等在2006年的《胃肠病学与肝病杂志》发表了一项双盲、安慰剂对照、前瞻性研究，考察了潘妥洛克®注射是否可以提高溃疡出血患者的治疗结局。胃溃疡和十二指肠溃疡活动性出血或裸露血管的患者接受肾上腺素注射和热凝固法止血后，随机接受潘妥洛克®（80mg推注+8mg/小时）或安慰剂注射，持续72小时。主要终点是再出血率。该研究发现：潘妥洛克®组的再出血率为7.8%（102例患者中再出血的患者数是8例），低于安慰剂组的再出血率19.8%（101例患者中再出血的患者数是20），两组比较P值是0.01。潘妥洛克®组患者的输血量是0.7单位，安慰剂组是1.6单位， $P=0.0005$ ；潘妥洛克®的住院时间是5.6天，安慰剂组为7.7天， $P=0.0003$ ，潘妥洛克®组都显著少于安慰剂组。潘妥洛克®组有7.8%的患者需要补救治疗，安慰剂组有19.8%的患者需要补救治疗， $P=0.01$ 。从该研究结果得出结论，溃疡出血的患者输血后，使用高剂量潘妥洛克®输注，可以有效降低再出血、对输血和补救措施的需求以及住院时间。

结果显示：>>

1. 潘妥洛克®可稳定持久的维持胃内pH值



2. 潘妥洛克®高剂量联合内镜治疗有效改善上消化道出血临床症状

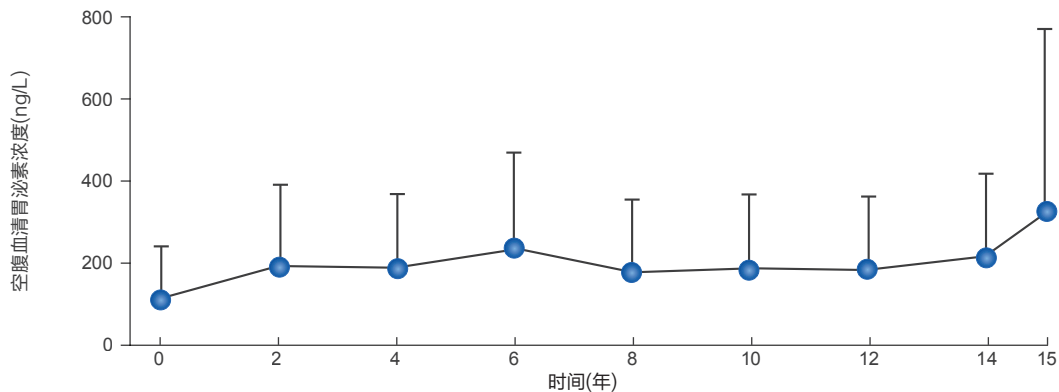


长期、开放标签试验：重度酸消化性溃疡患者使用长达15年的潘妥洛克®维持治疗的有效性和安全性

G. Brunner 等在2012年在《营养药理学与治疗》发表了一项研究观察了重度酸消化性溃疡患者使用长达15年的潘妥洛克®维持治疗的有效性和安全性。142例患者经胃镜确诊为消化性溃疡或反流性食管炎后，给予4-12周的潘妥洛克®（40-80毫克/天）治疗，治愈后进行了一项15年的单中心联合研究，其中前10年为初步研究，后5年扩展研究，同时患者接受了长达15年的潘妥洛克®（40-160毫克/天）开放标签维持治疗。并应用内窥镜、临床检验、临床实验室调查、血清胃泌素测定、胃粘膜的组织学和胃黏膜内分泌细胞的量化进行安全性评估。该研究发现：在12周时，愈合率高达95.8%。而在之后的长期治疗期间，虽然平均空腹胃泌素水平从基线上升至中等水平，肠嗜铬样细胞密度均值只在研究前几年有一个轻微的初始增加，但这些变化与胃黏膜的任何临床相关的改变无关。另外，研究还发现，成功根除幽门螺杆菌的患者在潘妥洛克®维持治疗期间表现出胃窦炎和全胃炎的长期缓解。从该研究结果得出结论：每日潘妥洛克®维持治疗长达15年对重度酸消化性溃疡有效且耐受良好，同时没有确定的安全问题。这个迄今为止时间最长的研究中的这些数据为有关潘妥洛克®长期安全性提供了可靠的证据

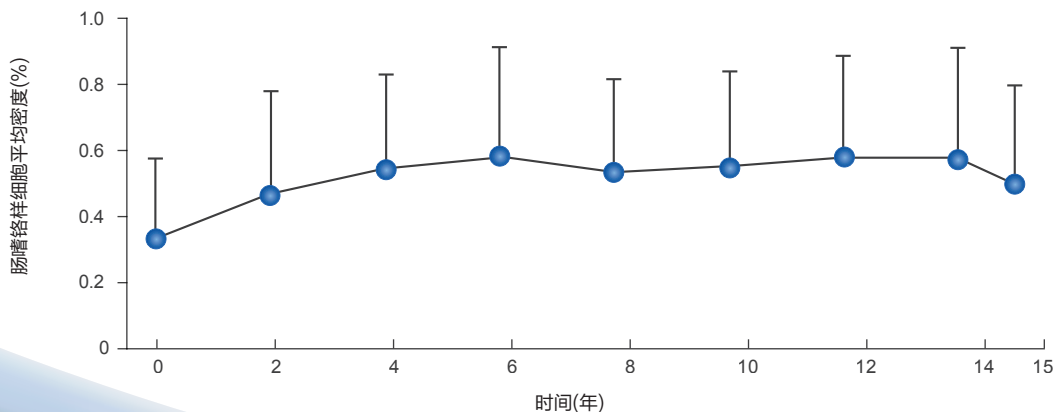
结果显示： >>

1. 空腹血清胃泌素



空腹血清胃泌素正常范围=25-111ng/L

2. 肠嗜铬样细胞密度





ALL-YOU-CAN-EAT BUFFET (TAKEN TOO LITERALLY)
 JOB INTERVIEW (TOO NERVOUS TO EAT)
 THE STRESS OF MOVING HOUSE
 PEPPERMINT CREAM (OR TWO)
 WINE TASTING WITH FRIENDS
 TWO TAKEAWAYS IN A WEEK
 COFFEE WITH THE BOSS
 BEER AT THE GAME
 ANXIETY MEDICINE
 SUNDAY ROAST
 CIGARETTE
 ANTIBIOTICS

安全可靠 持久强效

潘妥洛克®注射液 治疗急性上消化道出血的优选质子泵抑制剂

武田中国

上海办公室地址：上海市静安区南京西路1717号会德丰国际广场29楼
 北京办公室地址：北京市朝阳区新源南路3号平安国际金融中心B座23层

电话：021-22306888 邮编：200040
 电话：010-84687000 邮编：100027

