



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.022

炎症性肠病癌变的研究进展

万健 梁洁

[摘要] 炎症性肠病 (IBD) 是一组肠道慢性非特异性炎性疾病,其确切的病因不明。近年来,IBD 的发病率逐年增高,IBD 相关结直肠癌 (IBD-CRC) 是其一种严重的并发症。本文就 IBD-CRC 的流行病学、癌变机制、危险因素、监测和预防等内容作一简要综述。

[关键词] 炎症性肠病; 结直肠癌; 危险因素

[中图分类号] R574 **[文献标识码]** A

炎症性肠病 (IBD) 是一组肠道慢性非特异性炎性疾病,包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD)。IBD 病程长、呈反复复发与缓解,其患病人群发生结直肠癌 (CRC) 的风险是普通人群的 2~6 倍^[1-2]。IBD 相关 CRC (IBD-CRC) 是 IBD 患者的一种严重并发症,占其死亡原因的 10%~15%^[3],预后较散发性 CRC 更差^[4]。

一、流行病学

病程 10 年、20 年和 30 年的 UC 患者发生 CRC 的累积风险分别为 1.6%、8.3% 和 18.4%,而所有 UC 患者的整体癌变率为 3.7%^[5-6]。CD 患者发生 CRC 的风险与 UC 患者比较差异无

统计学意义,其病程 10 年、20 年和 30 年的累积风险分别为 2.9%、5.6% 和 8.3%^[7]。由于存在有效药物治疗控制炎症、内镜技术的发展及有效监测方案的实施等原因,文献报道的 UC-CRC 的发病率已有所下降。2015 年一项包括 1 375 例 UC 患者的大样本研究结果显示病程 10 年、20 年和 30 年的 UC 患者发生 CRC 的风险分别为 0.07%、2.9% 和 6.7%,并指出内镜监测在减少 CRC 的发病率上起了重要作用^[8]。我中心牵头的一项多中心回顾性研究结果显示,我国 UC 患者的癌变率为 0.81% (29/3 561),明显低于西方国家报道,其中华南地区的癌变率最高为 1.4% (10/710),其次分别为华北地区 (0.9%, 7/739)、西部地区 (0.6%, 5/851) 和华中地区 (0.6%, 4/670),而华东地区的癌变率最低为 0.5% (3/591)^[9]。

二、癌变机制

IBD 癌变过程主要与肠黏膜的反复炎症和修复相关,其发

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划集成项目 (92259302)
作者单位:710032 西安,空军军医大学西京医院消化内科
通讯作者:梁洁, E-mail: liangjie@fmmu.edu.cn

[28] Anton IC, Mititelu-Tartau L, Popa EG, et al. Zinc Chloride Enhances the Antioxidant Status, Improving the Functional and Structural Organic Disturbances in Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(11):1620.

[29] Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Galappathya P, et al. Zinc supplementation in prediabetes: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *J Diabetes*, 2018, 10(5):386-397.

[30] He P, Li H, Liu M, et al. U-shaped Association Between Dietary Zinc Intake and New-onset Diabetes: A Nationwide Cohort Study in China [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(2):e815-e824.

[31] Ye Z, Liang R, Wang B, et al. Cross-sectional and longitudinal associations of urinary zinc with glucose-insulin homeostasis traits and type 2 diabetes: Exploring the potential roles of systemic inflammation and oxidative damage in Chinese urban adults [J]. *Environ Pollut*, 2022, 314:120331.

[32] Barman S, Pradeep SR, Srinivasan K. Zinc supplementation mitigates its dysregulation in experimental diabetic rats by regulating the expression of zinc transporters and metallothionein [J]. *Metallomics*, 2017, 9(12):1765-1777.

[33] Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes [J]. *J Am Coll Nutr*, 1998, 17(2):109-115.

[34] 惠汝太, 樊晓寒. 新的心脑血管病危险因素 [J]. *临床内科杂志*, 2005, 22(1):1-3.

[35] Futschek IE, Schernhammer E, Haslacher H, et al. Homocysteine-A predictor for five year-mortality in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia [J]. *Exp Gerontol*, 2023, 172:112045.

[36] Wu L, Zhou X, Li T, et al. Improved Sp1 and Betaine Homocysteine-S-Methyltransferase Expression and Homocysteine Clearance Are Involved in the Effects of Zinc on Oxidative Stress in High-Fat-Diet-Pretreated Mice [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 184(2):436-441.

[37] Pakfetrat M, Shahroodi JR, Zolghadr AA, et al. Effects of zinc supplement on plasma homocysteine level in end-stage renal disease patients: a

double-blind randomized clinical trial [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 153(1-3):11-15.

[38] Koliaki C, Roden M. Alterations of Mitochondrial Function and Insulin Sensitivity in Human Obesity and Diabetes Mellitus [J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36:337-367.

[39] Gu K, Xiang W, Zhang Y, et al. The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis [J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(8):2971-2982.

[40] Rios-Lugo MJ, Madrigal-Arellano C, Gaytán-Hernández D, et al. Association of Serum Zinc Levels in Overweight and Obesity [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 198(1):51-57.

[41] Fan G, Liu Q, Wu M, et al. Exposure to Metal Mixtures and Overweight or Obesity Among Chinese Adults [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 201(8):3697-3705.

[42] Payahoo L, Ostadrahimi A, Mobasser M, et al. Effects of zinc supplementation on the anthropometric measurements, lipid profiles and fasting blood glucose in the healthy obese adults [J]. *Adv Pharm Bull*, 2013, 3(1):161-165.

[43] de Oliveira S, Feijó GDS, Neto J, et al. Zinc Supplementation Decreases Obesity-Related Neuroinflammation and Improves Metabolic Function and Memory in Rats [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2021, 29(1):116-124.

[44] Yosae S, Soltani S, Esteghamati A, et al. Effects of zinc, vitamin D, and their co-supplementation on mood, serum cortisol, and brain-derived neurotrophic factor in patients with obesity and mild to moderate depressive symptoms: A phase II, 12-wk, 2 x 2 factorial design, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Nutrition*, 2020, 71:110601.

[45] Fukunaka A, Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):476.

(收稿日期:2023-03-10)

(本文编辑:李昊阳)

病模式为炎症→异型增生→CRC^[10]。慢性炎症产生氧化应激诱导的 DNA 损伤,进而导致肿瘤促进基因的激活和肿瘤抑制基因的灭活^[11]。

与散发性 CRC 一样,染色体不稳定、微卫星不稳定和胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)岛超甲基化等在 IBD 癌变过程中起着重要作用,然而这些分子改变产生的时间和频率与散发性 CRC 有所不同。P53 突变是 IBD-CRC 的早期事件,其发生时间早于散发性 CRC,有时甚至发生在还未出现异型增生的黏膜中。APC 基因突变是散发性 CRC 的早期事件,然而在 IBD-CRC 中其发生较晚且频率较低^[11]。宿主免疫反应和肠道菌群及产物在癌变过程中也起着重要作用。散发性 CRC 和 IBD-CRC 的相关分子改变均受到包括肠道菌群在内的环境因素影响。一些具有促炎作用的菌群在 IBD 癌变过程中起到促进作用,如大肠杆菌、牛链球菌和具核梭杆菌等^[1]。

三、危险因素

明确 IBD 患者癌变的危险因素能对 IBD 患者进行癌变危险分层,从而实施更加有效且个体化的监测^[12]。文献报道的 IBD 癌变危险因素如下:

1. 病变范围:病变范围是 IBD 患者发生癌变的一个重要独立危险因素,病变范围越广的 UC 患者发生 CRC 的风险越高。我中心牵头完成的全国多中心回顾性研究结果提示,全结肠炎 UC 患者发生癌变的风险是左半结肠的 6.1 倍^[9]。我们进一步完成的 IBD 癌变长程前瞻性随访研究结果提示,广泛结肠炎患者发生异型增生的风险明显高于左半结肠炎($HR = 3.68, 95\% CI 1.21 \sim 11.19, P = 0.022$)^[13]。回肠型 CD 患者发生 CRC 的风险与普通人群类似,而累及结肠的 CD 患者发生 CRC 的风险为普通人群的 4.5 倍^[7]。

2. 病程:病程也是 IBD 患者发生癌变的独立危险因素。随着病程延长,UC 患者发生癌变的风险也随之增加,文献报道 UC 患者随着病程每增加 1 年癌变的风险增加 0.3%^[5]。2012 年我国南方医科大学龚伟、姜泊教授发表的一项包含 3 922 例 UC 患者的多中心回顾性研究结果提示,我国病程 10 年、20 年和 30 年的 UC 患者发生 CRC 的风险分别为 1.2%、3.6% 和 14.4%^[14]。我中心牵头完成的全国多中心回顾性提示病程 > 10 年的 UC 患者发生癌变的风险明显高于病程 < 10 年的 UC 患者($OR = 3.78, 95\% CI 1.80 \sim 7.94, P < 0.001$)^[9]。

3. 发病年龄:IBD 患者的发病年龄越小,则发生癌变的风险越高。丹麦的一项基于丹麦全国人群的大样本研究结果提示,与未患 IBD 的患者相比,在 0~19 岁诊断为 UC 的患者中癌变的相对危险度为 43.8,在 20~39 岁之间诊断为 UC 的患者中癌变的相对危险度则降至 2.65,而在 40 岁之后诊断为 UC 的患者癌变风险与普通人群相比差异无统计学意义^[15]。

4. 合并原发性硬化性胆管炎(PSC):PSC 是一种慢性进行性胆汁淤积性肝胆炎性疾病,通常与 IBD 密切相关,5%~10% 的 IBD 患者合并 PSC,而 70% 的 PSC 常常合并 IBD^[16]。合并 14 项研究的 Meta 分析结果显示,合并 PSC 的 IBD 患者发生 CRC 风险明显高于未合并 PSC 的 IBD 患者^[17]。

5. CRC 家族史:有 CRC 家族史的 IBD 患者发生 CRC 的风

险明显增加。当一级亲属中有 CRC 病史时,IBD 患者的癌变风险是没有家族史的 2.5 倍,特别是当一级亲属中有在 50 岁前诊断为 CRC 者,其癌变风险高达 9.2 倍^[18]。

6. 慢性炎症严重程度:无论是内镜炎症累积负担还是病理炎症累积负担均与 UC 患者癌变独立相关^[19]。一项病例对照研究结果显示,当病理炎症每上升一个等级(0:正常,无炎症细胞;1:慢性炎症;2:轻度活动性,隐窝炎无隐窝脓肿;3:中度活动性,少量隐窝脓肿;4:严重活动性炎症,大量隐窝脓肿),UC 患者发生 CRC 的风险增加 4.69 倍($OR = 4.69, 95\% CI 2.10 \sim 10.48, P < 0.001$)^[20]。

四、监测

由于异型增生为 IBD-CRC 的癌前病变^[10],内镜下取活检及早发现异型增生并对异型增生病变进行有效处理是对 IBD 癌变监测的重要方式,有效的监测方案对降低 IBD-CRC 的发病率和死亡率有着极为重要的意义。

1. 监测的对象、时机和频率:国际上多个学会对 IBD 癌变的监测对象、时机和频率做出规定,包括欧洲 CD 和结肠炎组织、英国胃肠病学会和美国胃肠病学会等。2018 年我国 IBD 诊断与治疗的共识意见推荐所有起病 8~10 年的 UC 患者均应行 1 次结肠镜检查,以确定当前病变的范围,广泛结肠炎患者起病 8~10 年后每两年行结肠镜检查 1 次,起病 20 年后每年行结肠镜检查 1 次;左半结肠炎患者起病 15 年后每两年行结肠镜检查 1 次;直肠炎患者不需要监测;合并 PSC 患者每年行结肠镜检查 1 次。小肠 CD 应重点监测小肠,结肠 CD 癌变危险性与 UC 相近,监测方法相同^[21]。

2. 内镜检查技术手段:结肠镜检查最好在 IBD 疾病缓解期进行,如活动期患者对治疗的反应不佳,也不应该过度推迟检测时间。在过去,癌变监测一直使用的是普通的标清白光内镜。近年来,由于科学技术的迅猛发展,出现了很多新型的内镜技术,如高清内镜、色素内镜、窄带成像内镜、放大内镜和共聚焦显微内镜等。这些内镜技术通过各种技术使得病变范围甚至黏膜微细结构呈现得更加清晰,从而提高活检的准确性和针对性。

现在,大多数指南推荐使用色素内镜进行监测,但同时提出高清白光内镜是一个很好的替代选择^[22]。色素内镜是指在白光内镜的基础下对肠黏膜进行特殊色素染料(如亚甲蓝、靛胭脂)喷洒的一种内镜技术方法,这种方法能使病灶范围与周围的正常黏膜组织对比更加清晰,进而提高对病变组织的识别率及活检的准确率。我们既往的 Meta 分析研究结果显示,色素内镜的异型增生人数检出率是标清白光内镜的 2 倍^[23]。

然而,色素内镜在异型增生检出率方面是否优于高清白光内镜一直有很大的争议。一项前瞻性队列研究结果显示,色素内镜的检出率高于高清白光内镜(16/75 比 7/75, $P = 0.007$)^[24]。而随后发表的一篇包括 3 项随机对照试验的 Meta 分析结果提示,与高清白光内镜相比,色素内镜并不能提高异型增生人数的检出率^[23]。

鉴于此点,我国 2018 版共识^[21]强调,建议使用多部位、多块活检及在怀疑病变部位取活检的方法进行监测,并提出色素

内镜有助病变的识别从而可指导活检。

3. 异型增生病变的处理:异型增生的处理主要根据其内镜下形态和组织学病理结果的分类而有所不同。其中内镜下形态包括息肉状、非息肉状和内镜下不可见^[25]。组织病理学结果包括低度异型增生(LGD)、高度异型增生(HGD)和 CRC。

息肉状的异型增生采用内镜下息肉切除术进行处理,通常这种方法能够完全切除病变。当切除病变后,通常推荐 3~6 月后行结肠镜监测 1 次,如检查结果为异型增生阴性,之后每年行结肠镜监测随访 1 次^[26]。部分非息肉状异型增生同样可在内镜下处理,且当这些病变完全被切除后,继续行结肠镜监测即可。而无法内镜切除的非息肉状异型增生,无论是 LGD 还是 HGD 均推荐行结肠切除术^[26]。

若在随机活检中检出异型增生病变,则应由 1 名对 IBD 监测有经验的内镜医生重新做 1 次内镜检查,且最好使用高清色素内镜进行检查,以判断是否存在边界清楚的病变及病变能否切除。如在该部位发现病灶则按照前述可见病变的方法处理;如若未发现病灶,HGD 则多推荐行手术治疗。对 LGD 的处理争议比较大,通常认为内镜下不可见的多灶 LGD 病变患者需行结肠切除术,而单病灶 LGD 患者则应行严密内镜监测^[26]。

五、预防

Meta 分析结果提示,5-氨基水杨酸可降低 IBD 患者的异型增生和 CRC 的发病率^[27],主要是 UC 患者,而对 CD 患者无作用,更高剂量的 5-氨基水杨酸预防癌变的作用更明显^[28]。有研究结果显示巯嘌呤类药物能降低异型增生和 CRC 的发病率^[27],而抗 TNF-α 类药物不能降低异型增生和 CRC 的发病率^[27]。这可能与抗 TNF-α 类药物常用于炎症程度较重患者有关。然而,现有的证据均基于回顾性研究,且对药物使用的剂量频率均不相同,因此这些证据的等级均不高,应谨慎采用。

六、展望

随着我国 IBD 的患病率逐渐升高,IBD-CRC 的防治仍然是目前面临的重大课题。更深入地阐明其发病机制,建立我国 IBD 患者数据库,确定适合我国 IBD 患者的内镜监测方法和时间间隔等,均为进一步努力的方向。

参 考 文 献

[1] Keller DS, Windsor A, Cohen R, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence [J]. *Tech Coloproctol*, 2019, 23(1):3-13.

[2] 练磊,谢明颖,沈博. 储袋外科并发症及不典型增生的临床诊疗[J]. *中华炎性肠病杂志*, 2021, 5(2):125-129.

[3] Fornaro R, Caratto M, Caratto E, et al. Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease: The Need for a Real Surveillance Program [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(3):204-212.

[4] Sengupta N, Yee E, Feuerstein JD. Colorectal Cancer Screening in Inflammatory Bowel Disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(4):980-989.

[5] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis [J]. *Gut*, 2001, 48(4):526-535.

[6] 柳慧,张玉洁,吴开春. 炎性肠病临床研究现状及进展 [J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(2):90-93.

[7] Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(8):1097-1104.

[8] Choi CH, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-Year Analysis of Colo-

scopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(7):1022-1034.

[9] 张琴,万健,吴开春,等. 溃疡性结肠炎癌变流行病学调查:一项全国多中心回顾性研究 [J]. *中华炎性肠病杂志*, 2017, 1(3):155-159.

[10] Kim ER. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(29):9872-9881.

[11] Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3):715-730, e3.

[12] 万健,张玉洁,王卓,等. 炎性肠病消化道肿瘤的发生风险与监测 [J]. *中华炎性肠病杂志*, 2022, 6(4):287-292.

[13] 万健,张琴,梁树辉,等. 溃疡性结肠炎发生异型增生危险因素的多中心长期随访研究 [J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(7):461-465.

[14] Gong W, Lv N, Wang B, et al. Risk of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in China: a multi-center retrospective study [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(2):503-507.

[15] Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(2):375-381, e1.

[16] Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10139):2547-2559.

[17] Zheng HH, Jiang XL. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(4):383-390.

[18] Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(6):1356-1362.

[19] Choi CR, Al Bakir I, Ding NJ, et al. Cumulative burden of inflammation predicts colorectal neoplasia risk in ulcerative colitis: a large single-centre study [J]. *Gut*, 2019, 68(3):414-422.

[20] Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(2):451-459.

[21] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年 北京) [J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(5):292-311.

[22] Wijnands AM, Mahmoud R, Lutgens M, et al. Surveillance and management of colorectal dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease: Current practice and future perspectives [J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 93:35-41.

[23] Iannone A, Ruospo M, Wong G, et al. Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(11):1684-1697, e11.

[24] Picco MF, Pasha S, Leighton JA, et al. Procedure time and the determination of polypoid abnormalities with experience: implementation of a chromoendoscopy program for surveillance colonoscopy for ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(9):1913-1920.

[25] Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(3):489-501, e26.

[26] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(6):649-670.

[27] Wijnands AM, de Jong ME, Lutgens M, et al. Prognostic Factors for Advanced Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5):1584-1598.

[28] Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(9):1179-1192.

(收稿日期:2022-05-16)

(本文编辑:高婷)