溃疡性结肠炎合并中毒性巨结肠 1 例及文献复习

华中科技大学同济医学院附属同济医院 黄晓伟 丁强 罗学来 周琦 余琴*,武汉 430030

关键词 溃疡性结肠炎; 中毒性巨结肠; 糖皮质激素; 手术治疗
中图分类号 R574.62 **文献标识码** D DOI 10.11768/nkjwzzzz20210222

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一种局限于大肠黏膜及黏膜下层的炎症过程。中毒性巨结肠多发生在重症 UC 患者,其临床特征是严重的中毒症状及节段性或全结肠扩张[1]。本文报道 1 例 UC 合并中毒性巨结肠患者的临床表现、诊疗经过及转归,以期提高临床医师对早期诊断、及时治疗的认识。

病例资料

患者男,40 岁,工人。2 个月前无明显诱因出现黏液脓血便,每天 2 ~ 3 次,20 天前增加至每天 5 ~ 7 次,伴有阵发性腹痛,解大便后可稍缓解。患者无发热,无恶心、呕吐,无头晕、乏力等不适。给予美沙拉秦、益生菌等口服药物治疗。肠镜检查示:全大肠黏膜弥漫性充血、水肿,病变往肛侧逐渐加重,其间可见密集分布针尖样糜烂及小片状溃疡形成,表面披覆较多黄白色粘液,于升结肠、降结肠及直肠处各取活检 1 块,质软。内镜诊断:UC(中度广泛结肠型)。病理结果:升结肠黏膜糜烂性炎,降结肠黏膜糜烂性炎合并隐窝脓肿形成,直肠黏膜糜烂性炎,隐窝上皮黏液细胞较少。2020 年 6 月 23 日门诊以“UC”收入病房。既往史:患者 10 余年前曾因肺结核行抗痨治疗。体格检查:T 36.5℃,HR 104 次/min, R 20 次/min,BP 117/82 mmHg,双肺呼吸音清晰,无明显干湿性啰音。心率 104 次/min,律齐,未及明显病理性杂音。腹软,无明显压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,墨菲氏征阴性,肠鸣音正常,移动性浊音阴性。双下肢无水肿。入院后辅助检查:血常规:白细胞(WBC)10.62 × 10^9/L,中性粒细胞(N) 78.9%,淋巴细胞(L) 13.0%,单核细胞(M) 7.0%,血红蛋白(Hb)127.0 g/L,血小板(PLT)267.0 × 10^9/L,白蛋白 34.6 g/L,降钙素原(PCT) 0.20 ng/mL,血 K^+ 3.39 mmol/L,Na^+ 135.8 mmol/L,Cl^- 100.2 mmol/L,Ca^{2+} 2.07 mmol/L,C 反应蛋白(CRP) 112.9 mg/L,血沉(ESR)23 mm/h。风湿全套、免疫全套正常。乙肝五项、丙肝抗体、HIV 抗体、梅毒螺旋体抗体均阴性。血管炎五项:抗中性粒细胞胞浆抗体胞浆型(cANCA)弱阳性;抗中性粒细胞胞浆抗体核周型(pANCA)阴性;抗蛋白酶 3 抗体阳性(1.4 AI);抗髓过氧化物酶抗体阴性;抗肾小球基底膜抗体阴性。粪常规:颜色褐色,稀水样;红细胞 30 ~ 40/HP,白细胞 15 ~20/HP,隐血阳性。大便培养 + 药敏试验阴性。粪便艰难梭菌毒素基因未检出。结核感染 T 细胞检测(T-SPOT)无反应性。胸部 CT:双肺上叶及左肺下叶散在条索灶,伴右肺上叶部分支气管轻度牵拉性扩张;右肺钙化灶;双肺散在局限性气肿;双肺散在微、小结节。腹部 CT 小肠结肠双期增强 + 体层成像:盲肠、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠及直肠管壁水肿增厚,黏膜强化伴分层,肠壁周围脂肪间隙稍模糊,肠系膜、腹膜后及右侧盆壁淋巴结增多,部分增大,符合 UC 的 CT 表现。见图 1。

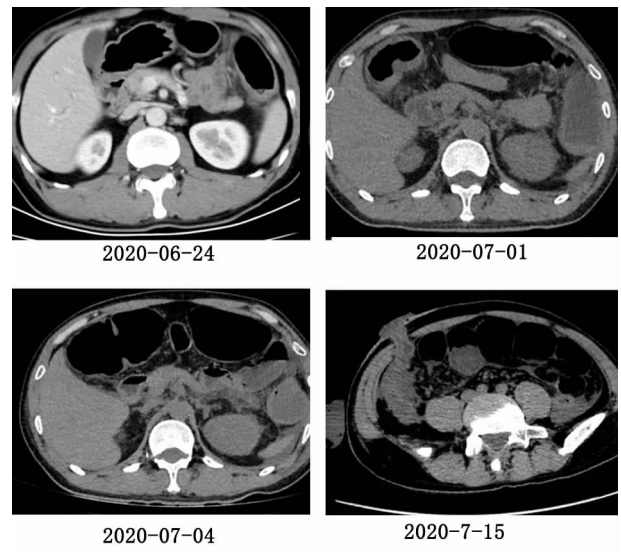

图 1 腹部 CT

患者入院后给予抗感染(左氧氟沙星注射液 0.3 g静脉滴注,2 次/d;奥硝唑氯化钠注射液1.0 g 静脉滴注,1 次/d)、抗炎(美沙拉秦缓释颗粒 1.0 g 口服,3 次/d;美沙拉秦栓剂 1.0 g 纳肛,1 次/晚)、营养肠黏膜(丙氨酰谷氨酰胺注射液300 mL静脉滴

* 通信作者:余琴,E-mail:yuqin@ tjh. tjmu. edu. cn

注，1 次/d），补液等治疗，入院第三天开始出现发热，体温高达 40℃。给予三代头孢 + 酶抑制剂、左氧氟沙星、奥硝唑三联药物抗感染治疗，同时给予激素抗炎（甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注，1 次/d）、补液、营养支持等治疗。患者体温仍然波动在 36.3 ~ 39.6℃，于 2020 年 6 月 29 日行腹部平片检查，提示中下腹部数个小气液平，中上腹部局部肠管扩张，扩张结肠最大处直径约 66 mm，双侧膈下未见明显游离气体影，见图 2。将抗生素调整为美平（1.0 g，1 次/8 h）、替考拉宁（0.4 g，1 次/12 h，首剂，维持剂量为 0.4 g，1 次/d）、奥硝唑（1.0 g，1 次/d）抗感染，嘱患者禁食禁水，上鼻胃管减压，输注白蛋白，加强补液、营养支持治疗，多次行血培养 + 药敏试验，结果均为阴性。

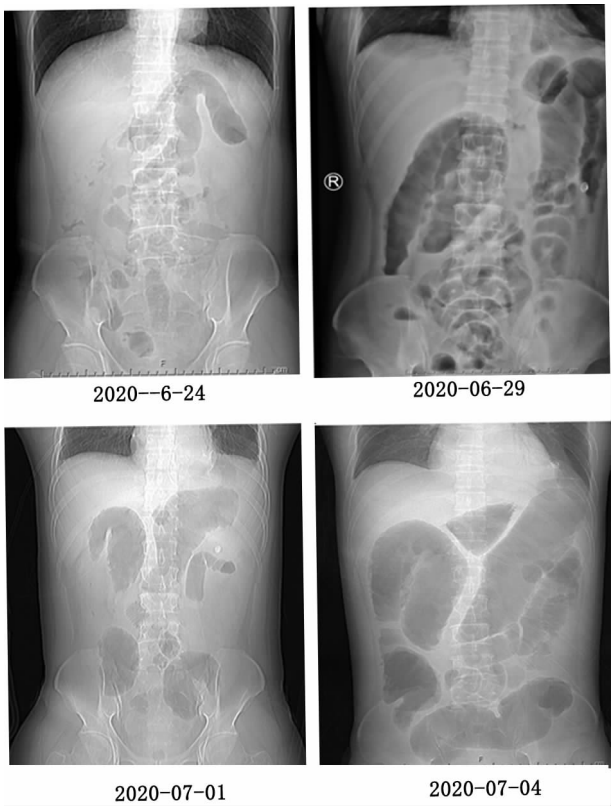

图 2　腹部平片

该患者入院后经过 8 d 内科保守治疗 + 5 d 激素治疗，病情有恶化趋势，实验室检查白细胞（中性粒细胞）持续升高，白蛋白明显减低（24.2 g/L），CRP 216.3 mg/L，ESR 31 mm/h，EBV-DNA（外周血单个核细胞）1.35 × 10^3 拷贝/mL，CMV-DNA 未检出。根据文献，CRP 水平增高，低血清白蛋白等是英夫利昔单抗（Infliximab，IFX）临床应答差的预测指标[2]。综合评估患者病情，一般情况差，精神萎靡，T 39.6℃，HR 112 次/min，体格检查右侧腹部压痛、反跳痛明显，叩诊呈鼓音。大便次数为 8 ~ 10 次/d，脓血便，粪常规可见红细胞 30 ~ 40/HP，白细胞15 ~ 20/HP。腹部平片示结肠扩张。与患者家属充分沟通后，患者暂不考虑生物制剂治疗，为了避免延误手术时机，决定转至外科继续治疗。

2020 年 7 月 3 日行普通肠镜检查示：UC（重度全结肠型活动期），见图 3。患者次日晚突发腹痛，T 39.3℃，HR 124 次/min，急查血常规：WBC 25.19 × 10^9/L；N 94.1%，L 4.5%，M 1.0%，腹部 CT 与老片（2020 年 7 月 1 日）比较，部分结肠肠管扩张积液较前有所加重，部分结肠肠管内宽大气液平面，扩张结肠最大处直径约 69 mm，建议结合临床动态观察除外肠梗阻趋势可能，见图 1。7 月 5 日上午患者诉腹痛阵发性加重，全腹压痛、反跳痛，血压下降（80/50 mmHg），在全麻下急诊行“腹腔镜下全结肠切除术 + 直肠切除 + 胃肠造瘘术 + 肠粘连松解术”，术中探查见：乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠扩张明显，肠壁增厚，蠕动消失。盆腔、肝脏、小肠系膜未探及明显结节病灶。术中诊断为 UC，中毒性结肠炎？感染性休克。肠镜取活检病理结果：（乙状结肠、直肠）镜下见重度活动性慢性大肠炎，隐窝炎及隐窝脓肿易见，表浅溃疡形成，炎症局部累及黏膜下神经丛，结合临床，符合 UC 的病理改变，见图 3。分子检测：EBER 显色原位杂交技术（EBER chromogenic in situ hybridization，EBER CISH）（固有膜内个别淋巴细胞 +，阳性细胞 < 10 个，热点区域1 个高倍视野最多 4 个）；CMV CISH（ - ）；免疫组化：MLH1（ + ），PMS2（ + ），MSH2（ + ），MSH6（ + ），P53（野生型），Ki67（腺体隐窝和炎症细胞密集区较高）。病理检查：符合慢性 UC 的病理改变，见图 3。患者术后转至重症监护室，给予抗感染、补液、营养支持，纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱等对症治疗，治疗后恢复尚可。患者生命体征平稳，未诉腹胀，心肺听诊无异常，腹软，腹部切口敷料干燥，未见明显渗血渗液，无压痛及反跳痛，未触及明显包块，移动性浊音阴性，肠鸣音可。患者进食及排便均可，术后 12 d 办理出院，定期到门诊复诊。嘱患者少食多餐，加强营养。

讨　论

中毒性巨结肠是炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）的一种潜在致死性并发症，其特点是结肠全段或节段性非梗阻性扩张加全身毒性反应[3]。中毒性巨结肠的诱发因素包括低钾血症、合并感染（艰难梭菌或病毒）、抗动力药、阿片类、抗胆

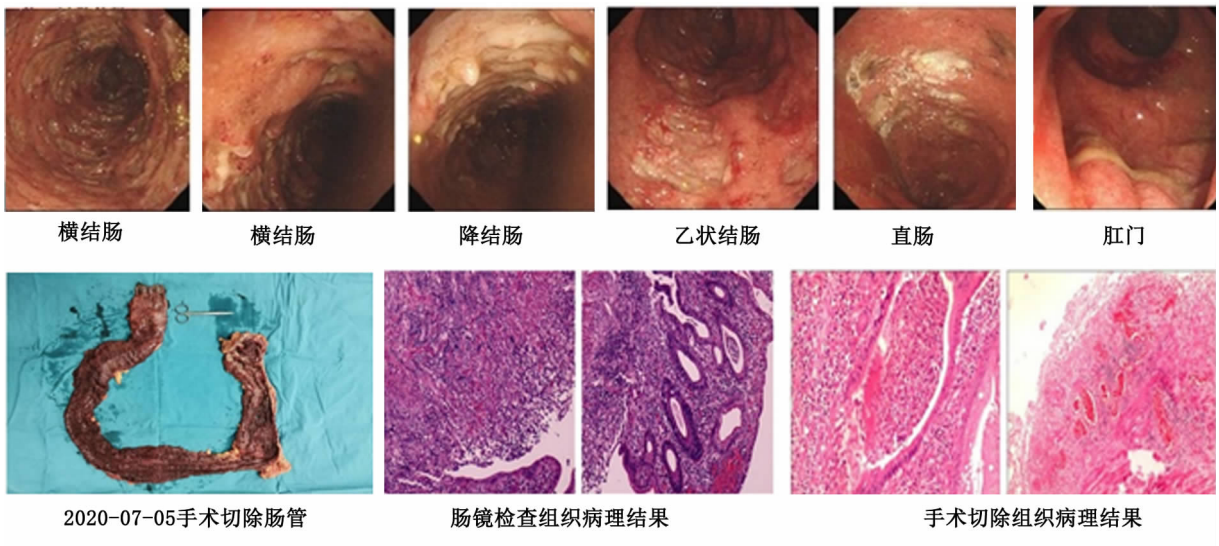

图 3 肠镜检查和手术切除组织病理结果

碱能药、抗抑郁药、麻醉药物、止泻药物、钡剂灌肠和结肠镜检查。皮质类固醇、柳氮磺吡啶或5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)复合物停用或快速减量也可能诱发巨结肠[4]。近年来有研究提示一氧化氮在人类中毒性巨结肠中发挥作用[5]。

约 5% 的重症 UC 患者可出现中毒性巨结肠,临床表现为病情急剧恶化,脓毒血症明显,有脱水与电解质平衡紊乱,出现肠型、腹部压痛,肠鸣音消失。血白细胞显著升高。X 线腹部平片可见结肠扩大,结肠袋形消失,直径大于 60mm 提示中毒性巨结肠[3]。

本例患者入院后首次腹部 CT 检查提示结肠扩张,接受抗感染、激素、补液、营养支持等治疗后,一般情况进行性加重,大便次数增多(8 ~ 10 次/d),脓血便。体温升高,最高达 40℃,白细胞和中性粒细胞升高,白蛋白持续降低,ESR、CRP 明显升高,复查腹部平片扩张结肠最大处直径达到 66 mm,综合上述证据,该患者 UC 合并中毒性巨结肠诊断成立。

该患者入院后经过 8 d 内科保守治疗 +5 d 激素治疗,病情有恶化趋势,考虑该患者可能对激素不敏感或是激素用量不足;也可能是合并肠道感染,抗感染治疗方案欠佳;7 月 3 日进行普通全结肠镜检查对病情进展有一定诱发作用。因为该患者低血清白蛋白水平,且 CRP 水平升高,预测对英夫利昔单抗(IFX)治疗反应较差,同时可能存在中毒性巨结肠,与患者及家属以及胃肠外科医生沟通后,建议转外科手术治疗。肠镜检查病理结果和外科手术病理结果均支持重度 UC 合并中毒性巨结肠的诊断。患者术后恢复可,近期疗效较好,远期疗效有待观察。

UC 合并中毒性巨结肠的治疗包括一般治疗、静脉激素治疗、药物转换治疗及手术治疗[6]。此外,对于合并机会性感染的病例也要进行相应处理。

1. 一般治疗:主要包括禁食禁水、肠外营养,静脉输液,纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱,必要时输注红细胞。防治感染,对中毒症状明显者可考虑静脉使用广谱抗菌药物。尽量避免诱发中毒性巨结肠的各种因素。

2. 静脉用糖皮质激素:为首选治疗。甲泼尼龙 40 ~ 60 mg/d,或氢化可的松 300 ~ 400 mg/d,剂量加大不会增加疗效,但剂量不足会降低疗效[7,8]。

3. 需要转换治疗的判断与转换治疗方案的选择[9]:在静脉使用足量激素治疗 3 d 仍然无效时,应转换治疗方案[2,10]。视病情严重程度和恶化倾向,亦可适当延迟(如 7 d)。转换治疗方案有两大选择,一是转换药物的治疗,包括环孢素(cyclosporine)、他克莫司、IFX[9,11 ~ 13]。如转换药物治疗 4 ~ 7 d无效者,应及时转手术治疗;二是立即手术治疗。在转换治疗前应与外科医师和患者密切沟通,以权衡先予“转换”治疗或立即手术的利弊,视具体情况而定。对中毒性巨结肠患者一般宜早期实施手术。

4. 合并机会性感染的治疗:重度 UC 患者特别是激素治疗无效时要警惕机会性感染,一旦合并艰难梭菌感染和巨细胞病毒感染性结肠炎,应给予积极的药物治疗[14]。EB 病毒感染在 UC 患者中较为常见,可导致患者病情进展迅速,对常规药物治疗反

(下转第 176 页)

infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts[J]. Clin Infect Dis,2014,58(2):214-224.

16 叶燕,何细飞,汪道文,等. 主动脉内球囊反搏在 16 例暴发性心肌炎中的应用及观察要点[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(6):469-471,489.

17 龙村,侯晓彤,赵举. ECMO:体外膜肺氧合[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社. 2016. 202.

18 Werho DK,Pasquali SK,Yu S,et al. Epidemiology of Stroke in Pediatric Cardiac Surgical Patients Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation[J]. Ann Thorac Surg,2015,100(5):1751-1757.

19 Lorusso R,Vizzardi E,Pinelli L,et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient submitted to extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis[J]. Int J Cardiol,2014,172(2):e329-e330.

20 Lorusso R,Barili F,Mauro MD,et al. In-hospital Neurologic Complications in Adult Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From the Extracorporeal Life Support Organization Registry[J]. Crit Care Med,2016,44(10):e964-e972.

(2019-06-05 收稿 2020-06-03 修回)

(上接第 172 页)

应差。临床上 UC 合并 EB 病毒感染时,建议停止使用免疫抑制剂,然而目前对于是否使用抗病毒药物仍有争议[15]。

5. 外科手术治疗:穿孔、消化道大量出血、中毒征象恶化及结肠扩张进展都是手术的绝对指征。紧急或急诊手术首选结肠次全切除联合端式回肠造口术[16]。

把握最佳手术时机是临床工作中的难点。文献报道主要根据患者一般状况、生命体征、腹部体征,血液及生化检查,反复进行腹部影像学检查等,综合各方面指标来决定手术时机。综上所述,UC 合并中毒性巨结肠是临床上非常凶险的疾病,临床医生需要提高警惕,做到早期识别、及时处理。当内科保守疗效欠佳时,需要客观评估患者状况及治疗反应,在恰当的时机选择手术有助于降低病死率,改善患者预后。

参 考 文 献

1 Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon [J]. Lancet, 1998, 351(9101): 509-513.

2 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(7):769-784.

3 Fazio VW. Toxic megacolon in ulcerative colitis and Crohn's colitis [J]. Clin Gastroenterol,1980,9(2):389-407.

4 Gan SI,Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence,etiology,pathogenesis,and management[J]. Am J Gastroenterol,2003,98 (11): 2363 - 2371.

5 Schwörer H,Bohn M, Waezsada SY,et al. Successful treatment of megacolon associated with colitis with a nitric oxide synthase inhibitor [J]. Am J Gastroenterol,2001,96(7):2273-2274.

6 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[J]. 中华消化杂志,2018,38(5):292-311.

7 Turner D,Walsh CM,Steinhart AH,et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2007,5(1): 103-110.

8 Rosenberg W,Ireland A,Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis [J]. J Clin Gastroenterol,1990,12(1):40-41.

9 Bitton A,Buie D,Enns R,et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements [J]. Am J Gastroenterol,2012,107(2): 179-194.

10 Ooi CJ,Fock KM,Makharia GK,et al. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis [J]. J Gastroenterol Hepatol,2010,25(3): 453-468.

11 李骥,韦明明,费贵军,等. 环孢素 A 治疗糖皮质激素抵抗的重度溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中华内科杂志,2017,56(4):279-283.

12 Komaki Y,Komaki F,Ido A,et al. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for active ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Crohns Colitis,2016,10(4): 484-494.

13 邢慧,杨晓岚,宋艳燕,等. 英夫利昔单抗治疗难治性溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 胃肠病学,2014(12):734-735.

14 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见[J]. 中华消化杂志,2017,37(4):217-226.

15 赵丹丹,尹凤荣,郭金波,等. 炎症性肠病合并 EB 病毒感染的诊治进展[J]. 中华炎性肠病杂志,2020,10(4):292-297.

16 Ausch C,Madoff RD,Gnant M,et al. Aetiology and surgical management of toxic megacolon [J]. Colorectal Dis,2008,8(3):195-201.

(2020-12-14 收稿 2021-01-20 修回)