

71 例嗜酸细胞性胃肠炎的临床特征和预后分析

白娅娅^{a,b}, 唐碧雯^b, 胡月亮^b, 左君丽^b, 姚玮艳^a

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 a. 消化内科; b. 老年病科, 上海 200025)

[摘要] 目的:探讨嗜酸细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EGE)的临床特征和预后。方法:收集 2003 年 10 月至 2019 年 5 月上海交通大学医学院附属瑞金医院明确诊断为 EGE 的患者 71 例,通过电话随访预后,分析 EGE 患者的临床表现、实验室检查、影像学特点、内镜和病理特征、治疗及预后情况。结果:71 例 EGE 患者中,男性 46 例(64.8%),平均年龄(25.18±21.44)岁。39.4%(28/71)有过敏性疾病史,其中食物过敏占 48.1%。临床表现以腹痛最为常见(74.6%)。外周血嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)直接计数升高的比例显著高于间接计数升高的比例(92.3%比 73.2%, $P=0.043$)。43 例行胃镜活检组织检查(活检),45 例行肠镜活检,胃镜、肠镜活检病理阳性率分别为 20.9%、31.1%。胃肠镜活检病理阳性率与活检部位数目显著相关(胃: $P=0.012$,肠道: $P=0.014$),与活检组织总数无显著相关性(胃: $P=0.381$,肠道: $P=0.553$)。随访成功 80.3%(57/71),63.2%有复发,外周血 EOS 直接计数升高的比例和血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高的比例在复发患者中显著升高($P<0.05$),复发患者肠道组织 EOS 计数显著增高($P<0.05$)。使用肠道菌群调节剂的 EGE 患者复发率更低[优势比(odds ratio, OR)=0.254, 95%置信区间(confidence interval, CI):0.068~0.946, $P=0.041$]。结论:EGE 是一种慢性消化系统疾病,与食物过敏有关,好发于中青年,临床表现以腹痛为主。EOS 直接计数更有利于准确评估 EGE 患者外周 EOS 水平。内镜下多部位活检有利于提升 EGE 病理诊断的阳性率。外周 EOS 计数、血清 CRP 水平及肠道 EOS 计数增加提示更高的复发风险;菌群调节剂的使用可能使复发率降低。

关键词:嗜酸细胞性胃肠炎; 临床表现; 影像学; 病理; 预后

中图分类号:R573.3 文献标志码:A 文章编号:1673-6087(2023)04-0270-08

DOI:10.16138/j.1673-6087.2023.04.012

Clinical characteristics and prognosis of eosinophilic gastroenteritis in 71 cases BAI Yaya^{a,b}, TANG Biwen^b, HU Yueliang^b, ZUO Junli^b, YAO Weiyan^a. a. Department of Gastroenterology; b. Department of Geriatrics, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Objectives To investigate the clinical features and prognosis of eosinophilic gastroenteritis (EGE). **Methods** Seventy-one cases diagnosed with EGE in Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from October in 2003 to May in 2019 were recruited. The prognosis was followed up by telephone. The information including clinical manifestations, laboratory tests results, radiological features, endoscopic and pathological results, as well as prognosis were collected, and the statistical analysis was carried out using SPSS software. **Results** Seventy-one EGE patients [mean age (25.18±21.44) years, 64.8% males] were recruited in our study. 28/71(39.4%) cases had allergic history, in which 48.1% ones had food allergy. Abdominal pain (74.6%) was the most common symptom in the patients. The proportion of elevated peripheral blood eosinophils (EOS) direct count was significantly higher than that of EOS indirect count ($P=0.043$). 43/51 cases received gastroscopy biopsy and 45/53 cases received colonoscopy biopsy. As tissue EOS infiltration ≥ 20 /HPF (high power field) was defined as pathologically positive, the positive rate of biopsy was significantly correlated with the number of biopsied sites (gastric: $P=0.012$, intestinal: $P=0.014$), but was not related to the total number of biopsy tissues (gastric: $P=0.381$, intestinal: $P=0.553$). 57/71 cases were followed-up successfully by telephone, in which 63.2% ones had recurrence. The patients with a higher rate of elevated peripheral EOS direct count and serum CRP (C-reactive protein), as well as a higher level of intestinal tissue EOS infiltration, showed significantly higher recurrence rate ($P<0.05$). The EGE patients using microflora regulator agents had significantly reduced recurrence rate [odds ratio (OR)=0.254, 95% confidence interval (CI): 0.068–0.946, $P=0.041$]. **Conclusions** EGE, as the

基金项目:上海市卫生健康委员会科研计划项目(项目编号:20234Y0139);国家自然科学基金青年科学基金项目(项目编号:82202581)

通信作者:姚玮艳 E-mail: ywy11419@rjh.com.cn

disease commonly seen in young and middle-aged patients, is a chronic digestive disease related to food allergy, and its' common clinical manifestation is abdominal pain. Testing peripheral EOS direct count could be more beneficial for the accurate assessment of peripheral EOS level. Multi-sites gastrointestinal endoscopy biopsy is helpful to increase the pathologically positive rate of EGE diagnosis. Increase of peripheral EOS count, serum CRP and intestinal EOS infiltration can be used to predict a higher risk of recurrence. Microflora regulator agents might help reduce the recurrence rate of EGE.

Key words: Eosinophilic gastroenteritis; Clinical manifestation; Radiology; Pathology; Prognosis

嗜酸性粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EGE)是一种少见的慢性消化系统疾病,以胃肠道组织嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)浸润、胃肠壁水肿增厚为特征。1937 年 Kaijser 等^[1]首次描述该疾病,1970 年 Klein 等^[2]将其分为黏膜型、肌层型、浆膜型。1990 年 Talley 等^[3]提出 EGE 的诊断标准,包括存在胃肠道症状;病理活组织检查(活检)显示从食管到结肠的胃肠道有 1 个或 1 个以上部位的 EOS 浸润,或有放射学结肠异常伴外周血 EOS 增多;除外其他引起胃肠道 EOS 浸润的疾病,如寄生虫感染、EOS 增多症、克罗恩病、结缔组织病、淋巴瘤、原发性淀粉样变性、Menetrier 病等。

EGE 患者的临床表现与病变部位、累及范围和深度有关。EGE 的影像学表现缺乏特异性。CT 可见胃肠道黏膜弥漫增厚或结节样改变、肠腔狭窄、腹腔内积液等^[4]。有研究提出小肠 CT 对肠道炎症性疾病的诊断具有重要意义^[5],但目前缺乏相关研究探讨小肠 CT 和小肠磁共振成像(magnetic resonance image, MRI)在 EGE 中的应用。内镜检查和病理活检在 EGE 的诊断中具有不可替代的作用,尽管目前有许多研究探讨 EGE 的内镜特征^[6-7],但多为病例报道^[8],仍缺乏特异性的内镜下表现辅助临床诊断,指导病理活检。国内关于 EGE 的研究多为个案报道或小型病例系列研究,EGE 在我国的疾病自然史并不明确。

本研究收集我院明确诊断为 EGE 的患者 71 例,分析临床资料,通过电话随访预后,分析患者的临床表现、实验室检查、影像学特点、内镜和病理特征、治疗及预后情况。

资料与方法

一、选取对象

回顾性分析 2003 年 10 月至 2019 年 5 月上海交通大学医学院附属瑞金医院(瑞金医院)明确诊断为 EGE 的患者 71 例。纳入标准:①存在胃肠道

症状;②病理活检显示从食管到结肠的胃肠道有 1 个或 1 个以上部位的 EOS 浸润,或有放射学结肠异常伴外周血 EOS 增多;③除外寄生虫感染和胃肠道以外引起 EOS 增多的疾病,如结缔组织病、EOS 增多症、克罗恩病、淋巴瘤、原发性淀粉样变性、Menetrier 病等。排除标准:①诊疗信息严重缺失;②EGE 诊断不明确;③合并寄生虫感染、结缔组织病、恶性肿瘤、炎症性肠病等。

二、一般临床资料及实验室检查资料

收集患者姓名、性别、年龄、身高、体重、体质量指数(body mass index, BMI)、实际住院天数、体重变化情况、民族、职业、文化程度、婚姻状况、吸烟饮酒史、过敏性疾病史、过敏性疾病家族史、食物过敏种类、起病情况及诱因、主要症状、确诊前症状持续时间等。收集实验室检查资料,包括血常规、外周血 EOS 直接计数、粪便常规及隐血、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肝功能、肾功能、血清免疫球蛋白、血清细胞因子、EOS 阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)等资料。同时比较分析黏膜型、肌层型、浆膜型 EGE 患者的临床特点,以期全面描述 EGE 的临床特征。黏膜型主要表现为腹痛、腹泻和吸收不良等;肌层型为肠腔狭窄、腹痛、恶心呕吐,严重者可导致肠梗阻;浆膜型以富含 EOS 的腹水为特征,伴有腹痛和腹胀。

三、影像学检查和内镜及病理

收集患者腹部增强 CT、小肠 CT、小肠 MRI 检查资料,详细回顾检查报告,记录影像学描述特点。收集 EGE 患者胃肠镜检查报告,记录内镜下表现特征。收集胃肠镜活检病理报告,记录活检部位数目、活检组织总数、单个部位活检组织数目,病理 EOS 计数等。以组织 EOS 浸润 ≥ 20 /高倍视野(high power field, HPF)作为 EGE 的病理诊断标准,记录胃肠镜病理活检阳性率。

四、治疗及预后

本研究通过瑞金医院伦理委员会认证,取得患者知情同意后,通过电话随访预后,包括激素治疗情况、联合用药情况、是否复发、复发频率及诱因、激素治疗情况及复发后治疗等。复发定义为反复发作为类似的临床症状,伴或不伴外周血 EOS 升高。

五、统计学方法

运用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;若资料符合正态分布,则 2 组间比较采用 Student *t* 检验;若不符合正态分布,以中位数(四分位数)[*M*(*Q*₁, *Q*₃)]表示,用非参数秩和检验。计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Logistic 回归。 $P < 0.05$ 定义为差异有统计学意义。

结 果

一、一般临床资料

71 例 EGE 患者中男性 46 例,女性 25 例,男女比例为 1.8:1。年龄 1~75 (25.18±21.44) 岁。28 例 (39.4%) 有过敏性疾病史,其中食物过敏 (48.1%) 较常见。在食物过敏中,以奶制品过敏 (57.1%, 8/14) 和蛋类过敏 (57.1%, 8/14) 为主。

二、临床表现

71 例 EGE 患者临床可表现为腹痛 53 例 (74.6%)、腹泻 32 例 (45.1%)、腹胀 19 例 (26.8%)、恶心 17 例 (23.9%)、呕吐 18 例 (25.4%)、腹水 3 例 (4.2%)、发热 3 例 (4.2%)、便血 9 例 (12.7%);部分患者可有嗝气 3 例 (4.2%)、黏液便 2 例 (2.8%)、腹部包块 1 例 (1.4%)、低蛋白血症 1 例 (1.4%)。25.4% (18 例) 的患者伴有体重下降。确诊前症状持续半年以上者 (32 例, 45.1%) 较持续 2 周以内 (25 例, 35.2%) 及 2 周至半年者 (14 例, 19.7%) 多见 ($P < 0.05$)。

三、实验室检查

71 例 EGE 患者中 51.1% 过敏原检测阳性。外周血 EOS 计数与 EOS 直接计数平均值差异无统计学意义 [$1.40(0.40, 3.94) \times 10^9/L$ 比 $2.44(0.48, 7.23) \times 10^9/L$, $P > 0.05$]。EOS 直接计数升高的比例高于 EOS 间接计数升高的比例 (92.3% 比 73.2%, $P = 0.043$)。血清白蛋白 (albumin, Alb)、前白蛋白 (prealbumin, PAB) 降低的 EGE 患者分别占 36.6% (26 例)、43.7% (31 例)。ESR、CRP 升高的患者分别占 14.1% (10 例)、21.1% (15 例); 免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 升高者占 45.6% (26/57)。白介素

(interleukin, IL)-2、IL-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 升高者分别占 44.4% (8/18)、59.1% (13/22) 和 64.0% (16/25)。1 例患者检测血清 ECP 水平升高。

四、不同类型 EGE 患者临床表现

71 例 EGE 患者中,黏膜型 56 例、肌层型 4 例、浆膜型 11 例。黏膜型以腹痛 (76.8%) 为主要表现;浆膜型中腹胀 (72.7%) 症状常见。浆膜型 EGE 患者腹胀 ($P = 0.001$) 和恶心 ($P = 0.033$) 症状占比显著高于黏膜型 EGE 和肌层型 EGE。黏膜型 EGE 确诊前症状多持续半年以上 (53.6%)。黏膜型 EGE 患者 EOS 升高的比例显著大于浆膜型 ($\chi^2 = 10.457$, $P = 0.003$)。浆膜型 EGE 患者单次复发的比例显著高于黏膜型 (5/6 比 4/29, $\chi^2 = 9.208$, $P = 0.020$)。黏膜型 (23/29)、肌层型 (1/1)、浆膜型 (1/6) EGE 患者多次间断复发的比例有显著差异 ($\chi^2 = 9.340$, $P = 0.007$) (见表 1)。

五、影像学结果

71 例 EGE 患者中 28 例接受腹部增强 CT 检查,可见黏膜分层强化 (62.0%)、管壁增厚 (29.6%)、肠系膜淋巴结肿大 (48.1%)、腹膜后淋巴结肿大 (12.5%) 等表现。16 例患者行小肠 CT 检查,提示胃肠道管壁增厚 (87.5%)、黏膜强化 (56.3%) 等。16 例患者行小肠 MRI 检查,43.9% 提示黏膜分层强化,表现为黏膜层和浆膜层均呈低信号,黏膜下层呈高信号,抑脂真稳态进动梯度回波序列 (true fast imaging with steady-state precession, true FISP) 上黏膜下高信号未被抑制,提示呈水肿改变 (见表 2、图 1)。行小肠 CT (10/16) 和小肠 MRI 检查 (15/16) 的 EGE 患者以黏膜型为主 (见表 3)。

六、EGE 内镜下表现

71 例 EGE 患者中 51 例 (71.8%) 接受胃镜检查,提示黏膜充血水肿 35 例 (49.3%)、糜烂 22 例 (31.0%)、溃疡 8 例 (11.3%)、红斑 7 例 (9.9%)、息肉 2 例 (2.8%) 病变。53 例 (72.3%) 接受肠镜检查,其中 42 例有详细描述,提示黏膜充血水肿 25 例 (59.5%)、糜烂 17 例 (40.5%)、溃疡 11 例 (26.2%)、红斑 5 例 (11.9%)、息肉 5 例 (11.9%)。1 例患者行经肛小肠镜检查,主要见结肠内黏膜散在弥漫充血水肿呈斑片状改变,考虑结肠慢性炎症。1 例患者行胶囊内镜检查,提示胃窦黏膜花斑样充血、黏膜糜烂,所见空回肠未见溃疡、增生及血管畸形,小肠绒毛完整、发育良好 (见图 2)。

七、EGE 内镜下病理活检结果

在 51 例接受胃镜检查的 EGE 患者中 43 例接

表 1 不同类型 EGE 患者临床表现 $[\bar{x}\pm s/\%(n)]$

临床资料	黏膜型(n=56)	肌层型(n=4)	浆膜型(n=11)	$t/Z/\chi^2$	P
临床表现[n(%)]					
腹痛	76.8(43/56)	50.0(2/4)	72.7(8/11)	1.441	0.487
腹胀	17.9(10/56)	25.0(1/4)	72.7(8/11)	14.130	0.001
恶心	17.9(10/56)	25.0(1/4)	54.5(6/11)	6.798	0.033
呕吐	23.2(13/56)	25.0(1/4)	36.4(4/11)	0.840	0.657
腹泻	48.2(27/56)	50.0(2/4)	27.3(3/11)	1.670	0.434
低蛋白血症	1.8(1/56)	0	0	—	—
症状存在时间[n(%)]					
2 周以内	14.3(8/56)	25.0(1/4)	45.5(5/11)	5.717	0.060
2 周到半年	32.1(18/56)	25.0(1/4)	54.5(6/11)	2.216	0.330
半年以上	53.6(30/56)	50.0(2/4)	0	0.019	1.000
实验室检测指标					
过敏试验阳性[n(%)]	52.5(21/40)	25.0(1/4)	50.0(3/6)	1.100	0.577
EOS 计数($\times 10^9/L$)	1.30(0.38, 3.84)	2.44(0.21, 7.55)	2.10(0.89, 8.00)	2.605	0.272
EOS 直接计数($\times 10^9/L$)	2.05(0.45, 4.31)	—	8.60 $\pm$ 7.50	4.252	0.119
血清 IgE(kU/L)	143.00(42.55, 294.50)	166.63 $\pm$ 146.19	258.00(66.90, 648.00)	0.908	0.635
EOS 升高[n(%)]	90.5(19/21)	25.0(1/4)	36.4(4/11)	13.028	0.010
IgE 升高[n(%)]	44.4(20/45)	33.3(1/3)	55.6(5/9)	0.566	0.754
IgA 降低[n(%)]	30.0(12/40)	33.3(1/3)	0	0.000	1.000
复发情况[n(%)]					
复发	64.4(29/45)	33.3(1/3)	66.7(6/9)	1.226	0.542
单次复发	13.8(4/29)	0	83.3(5/6)	9.208	0.020
多次间断复发	79.3(23/29)	1/1	16.7(1/6)	9.340	0.007
症状持续	6.9(2/29)	0	0	—	—
复发伴 EOS 升高的比例[n(%)]	41.4(12/29)	25.0(1/4)	27.3(3/6)	0.626	0.731

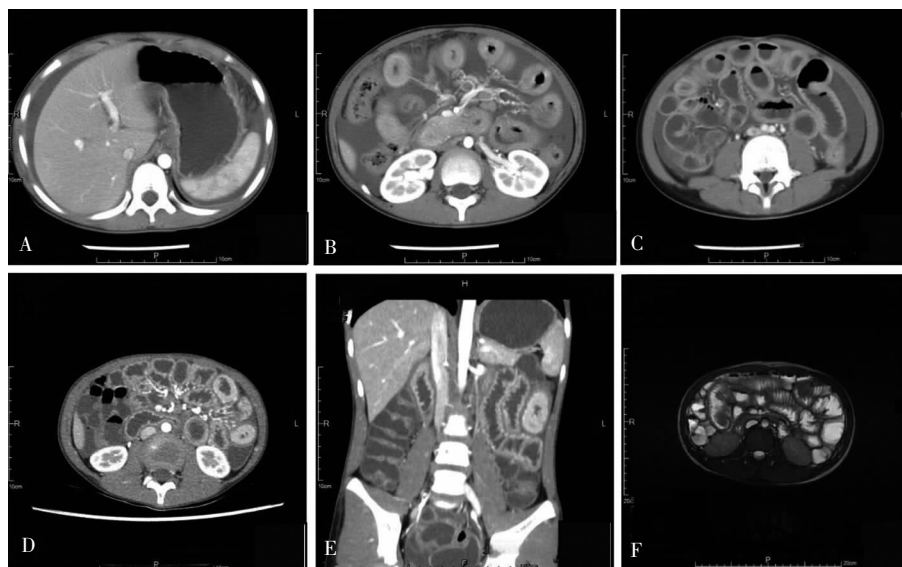


图 1 EGE 患者腹部影像学检查
A、B、C 为腹部增强 CT。A: 可见腹水, 肝周积液, 胃窦壁水肿; B: 小肠及结肠弥漫性水肿增厚, 管腔狭窄, 肠系膜根部淋巴结肿大; C: 肠壁黏膜分层强化, 可见气液平。D、F 为小肠 CT。D: 空肠肠壁节段性增厚伴异常强化, 可见“靶征”; E: 矢状位成像, 可见黏膜分层强化, “轨道征”表现。F: 小肠 MR。十二指肠局部、空肠及空回肠交界处肠壁增厚水肿。

图 1 EGE 患者腹部影像学检查

受胃镜活检, 平均活检部位数 (1.95 ± 1.04) 个, 平均活检组织数为 (2.84 ± 1.98) 块。在 53 例接受肠镜检查的 EGE 患者中 45 例接受肠镜下活检, 平均活检部位数为 (2.44 ± 1.51) 个, 平均活检组织数为 (3.69 ± 2.50) 块(见表 4)。病理活检阳性率胃镜为 20.9%, 肠镜为 31.1%。胃和肠组织病理 EOS 计数在男性和女

性、儿童和成人之间差异无统计学意义 $(P>0.05)$ 。胃窦部与十二指肠球部组织 EOS 病理计数差异无统计学意义 $(16.33\pm 17.38$ 比 $22.0\pm 12.52, t=-0.822, P=0.422)$ 。胃肠镜活检阳性率与活检部位数目显著相关 [胃: 优势比 (odds ratio, OR)=1.875, 95%CI: 1.272~3.379, $P=0.012$; 肠: OR=2.214, 95%CI: 0.330~

1.198, $P=0.014$],与活检总数无显著相关性(胃: $P=0.381$,肠: $P=0.553$)。

表 2 71 例 EGE 患者影像学检查资料(%)

影像学表现	腹部增强 CT (n=28)	小肠 CT (n=16)	小肠 MRI (n=16)
黏膜分层强化	62.0	56.3	43.9
管壁增厚	29.6	87.5	62.5
肠系膜淋巴结肿大	48.1	50.0	37.5
浆膜腔积液	38.5	—	—
肠腔狭窄或扩张	16.0	—	—
腹膜后淋巴结肿大	12.5	—	—
肝周积液	11.1	—	—

表 3 不同类型 EGE 小肠 CT 和小肠 MRI 影像学特征(n)

分型	管壁 增厚	黏膜分 层强化	肠系膜淋 巴结增生	浆膜腔 积液	黏膜凹 凸不平
小肠 CT					
黏膜型(n=10)	9/10	6/10	3/10	3/3	
肌层型(n=2)	1/2	1/2	1/2	1/2	
浆膜型(n=4)	4/4	2/4	4/4	4/4	
小肠 MRI					
黏膜型(n=15)	9/15	10/15	6/15	—	3/15
肌层型(n=0)	—	—	—	—	—
浆膜型(n=1)	1/10	1/10	1/10	—	1/10

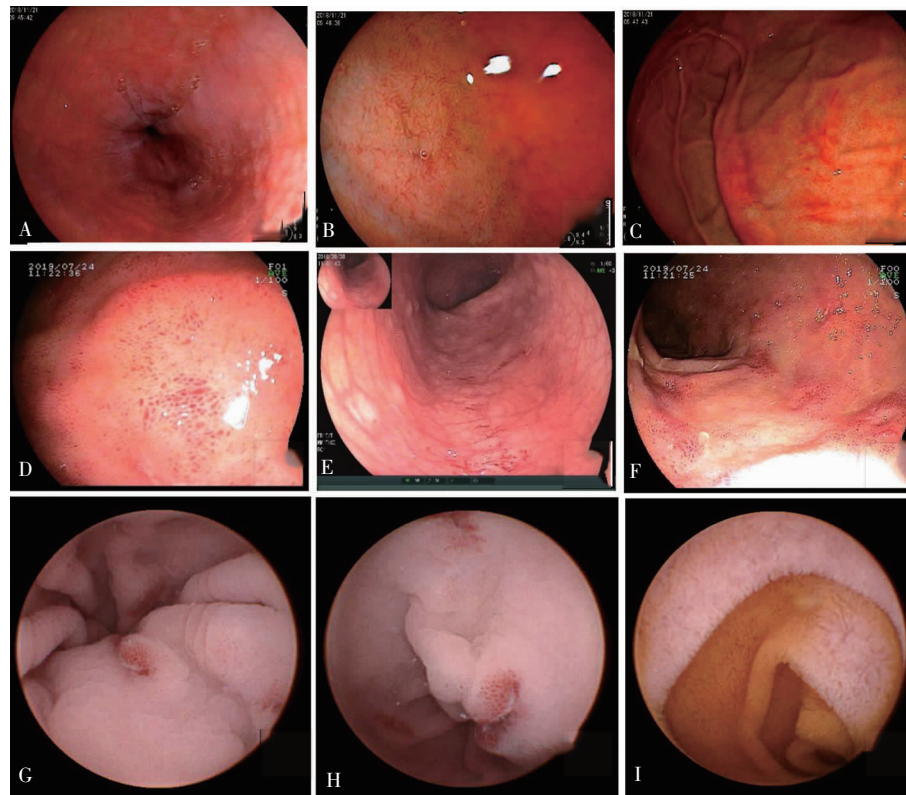
八、治疗及预后

电话随访 71 例 EGE 患者,随访成功 57 例

(80.3%),其中 71.9%(41 例)接受激素治疗,77.19%(44 例)联合其他药物治疗,联合用药的数量平均(2.23 ± 0.95)种,包括饮食撤除治疗(14/44,31.8%),质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)(30/44,68.2%)、抗过敏药(11/44,25.0%)、菌群调

表 4 EGE 患者胃肠镜病理活检情况($\bar{x} \pm s$)

胃肠镜病理活检	平均活检 数目(块)	EOS 病理 计数/HPF	平均活检 部位数(个)
胃镜活检(n=43)	2.84±1.98	19.63±14.6	1.95±1.04
食管(n=7)	1.14±0.38	20±0.00	—
胃窦(n=42)	1.52±0.71	16.33±17.38	—
胃体(n=8)	1.63±1.06	—	—
胃底(n=2)	1.50±0.71	—	—
胃角(n=1)	—	—	—
十二指肠			
球部(n=12)	1.17±0.39	22.0±12.52	—
降部(n=9)	1.44±0.89	—	—
肠镜活检(n=45)	3.69±2.50	27.71±17.07	2.44±1.51
末端回肠(n=18)	1.61±1.04	34.17±18.55	—
回盲部(n=13)	1.46±1.13	31.00±17.45	—
升结肠(n=11)	1.55±0.69	35.00±15.00	—
横结肠(n=18)	1.39±0.70	22.22±12.78	—
降结肠(n=20)	1.55±0.69	20.00±14.14	—
乙状结肠(n=24)	1.29±0.46	22.50±21.04	—
直肠(n=9)	1.22±0.44	13.33±8.76	—
肝区(n=2)	1.00±0.00	—	—



A~C 为胃镜。A:食管中下段黏膜可见黏膜粗糙,部分环状皱褶样改变、纵行沟槽样改变;B:黏膜红斑样改变;C:胃窦黏膜充血水肿、红斑及裂隙样浅溃疡。D~F 为结肠镜。D:肠黏膜水肿,红斑样改变;E:黏膜粗糙,结节样隆起改变伴糜烂;F:结节样淋巴组织增生。G~I 为胶囊内镜。G:胃体黏膜花斑样充血;H:胃窦黏膜红斑;I:小肠绒毛完整,发育良好。

图 2 EGE 患者内镜下特征

表 5 复发患者和无复发患者临床资料比较 $[\bar{x}\pm s/\%/M(Q_1, Q_3)]$

实验室检测指标	复发(n=36)	无复发(n=21)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	24.08±17.66	32.33±26.34	-1.278	0.211
外周血 EOS 计数($\times 10^9/L$)	2.24(0.59~4.83)	1.30(0.38~5.73)	-1.200	0.230
EOS 直接计数($\times 10^9/L$)	4.43±3.05	0.74±0.85	2.871	0.010
血红蛋白(g/L)	134.89±18.99	127.71±13.86	1.510	0.137
白蛋白(g/L)	36.97±5.62	35.67±8.24	0.711	0.480
ESR(mm/h)	5.00(2.00~11.50)	7.00(0.10~4.15)	-0.341	0.773
CRP(mg/L)	2.00(0.43~15.25)	0.74(0.10~28.00)	-0.537	0.591
CRP 升高比例(%)	33.3	9.5	4.058	0.044
IgG(mg/L)	10 137.9±2 420.7	9 684.0±2 939.2	0.525	0.603
IgG4(mg/L)	10.4±6.6	6.1±5.9	1.227	0.245
IgE(U/mL)	169.00(71.80~15.25)	100.00(27.55~354.50)	-1.151	0.250
IgA(mg/L)	1 587.9±811.3	1 460.7±1 171.9	0.401	0.691
IgM(mg/L)	1 230.0(912.5~1 447.5)	1 075.0(682.5~1 742.5)	-1.170	0.242
IL-2($\mu g/L$)	616.75±290.42	764.63±477.12	-0.749	0.466
IL-6($\mu g/L$)	6.41±5.40	4.88±2.57	0.759	0.459
IL-10($\mu g/L$)	5.00(5.00~11.20)	5.00(5.00~16.20)	-1.590	0.112
TNF(pg/mL)	8.27(5.81~22.40)	13.50(11.94~24.55)	-0.378	0.705
菌群调节剂使用(%)	22.2	52.9	5.429	<0.05
CRP 升高比例(%)	33.3	9.5	4.058	<0.05

剂剂(15/44,34.1%)、白三烯调节剂(2/44,4.5%)、胃黏膜保护剂(4/44,9.1%)、解痉剂(4/44,9.1%)、神经功能调节剂(3/44,6.8%)、促胃动力药(1/44,2.3%)、吸入性激素(1/44,2.3%)等。在随访成功的 57 例患者中,63.2%(36 例)有复发,其中 69.4% 为多次间断性复发,25.0% 为单次复发,5.6% 的患者症状持续。复发诱因包括激素减量(50.0%)、饮食相关(33.3%)、季节相关(11.1%)、感染(5.6%)等。41.7% 的患者复发时伴外周血 EOS 升高,44.4% 复发后再次接受激素治疗,均获得缓解。浆膜型 EGE 单次复发比例显著高于黏膜型(83.3%比 13.8%, $P=0.007$)。黏膜型 EGE 多次间断复发的比例显著高于浆膜型(79.3%比 16.7%, $P=0.007$)。

九、复发危险因素分析

与无复发患者相比,复发患者的外周血 EOS 直接计数水平更高($P=0.01$),血清 CRP 升高比例更高($P=0.044$)。但 CRP 升高的比例暂不能认为是 EGE 复发的危险因素($OR=4.75$, $P=0.058$,95% $CI:0.946\sim 23.845$)。复发患者菌群调节剂的使用率低于无复发者(22.2%比 52.9%, $P=0.036$)。肠道菌群调节剂的使用有助于降低 EGE 的复发率($OR=0.254$, $P=0.041$,95% $CI:0.068\sim 0.946$)(见表 5)。

讨 论

本研究收集了近 16 年我院明确诊断为 EGE 的患者,结果显示 EGE 好发于中青年,多与过敏相关,与美国学者 Jensen 等^[9]的结论基本一致。嗜酸细

胞性胃肠道疾病(eosinophilic gastrointestinal disease, EGID)中,亚洲国家以 EGE 为主^[10],日本关于 EGE 的特征类似于其他亚洲国家。2013 年 Kinoshita 等^[11]的研究表明日本 EGE 中男女比例为 1.2:1,本研究中男女比例略高于上述研究。

既往研究表明 EGE 可能和食物过敏有关,本研究中 39.4% 的患者有过敏史,其中以食物过敏最多见,51.1% 过敏原检测阳性,73.2% 外周血 EOS 升高,45.6% 血清 IgE 升高,33.8% 起病与饮食有关。54.9% 患者起病前无明显诱因,部分患者外周血 EOS 可能正常甚至降低,一半左右的患者过敏原检测阴性,因此关于 EGE 的发病机制非常有必要进一步研究。2 型辅助性 T 细胞(helper T cell 2, Th2)参与的、EOS 相关的免疫炎症是目前研究的热点,多种免疫靶点相关生物制剂已崭露头角^[12],其临床疗效还需要进一步探讨。

临床表现方面,EGE 患者的临床表现与病变范围 and 累及的深度有关。Talley 等^[3]和 Chang 等^[13]分别收集了美国梅奥医学中心 1950—1987 年和 1987—2007 年诊断为 EGE 的患者,根据 Klein 分型将其分为黏膜型、肌层型、浆膜型,描述了该病的临床特征。在 Talley 等^[3]的研究中,EGE 临床表现以腹痛最为常见;Chang 等^[13]研究中,黏膜型($n=52$)主要表现为腹痛、腹泻,肌层型($n=3$)主要为恶心呕吐,浆膜型($n=4$)仍以腹痛为主要表现,同时提出 EGE 的疾病谱明显向黏膜型转换。本研究中黏膜型 56 例、肌层型 4 例、浆膜型 11 例,临床表现以腹痛为主,疾病分型和临床表现均与上述研究类似。

实验室检查方面, 本研究中 EGE 患者有外周血 EOS 计数升高、血清 IgE 升高、过敏试验阳性等, 均与 Talley 等^[3]的研究结果一致。此外, 本研究还发现 EGE 患者外周血 EOS 直接计数升高的百分比显著高于 EOS 间接计数, 检测 EOS 直接计数可能更有利于准确评估 EGE 患者外周 EOS 实际升高情况。本研究发现浆膜型 EOS 平均计数与黏膜型无显著差异, 而其 EOS 升高的比例低于黏膜型。同时, 还发现 EGE 患者伴有血清 IgG 和 IgA 水平下降。Chu 等^[14]的研究发现, EOS 缺乏的小鼠模型中 IgA 阳性的浆细胞及分泌型 IgA (secretory IgA, sIgA) 均减少, 可能是本研究中 EGE 患者血清 IgA 下降的可能原因之一。本研究中有 1 例外周 ECP 水平升高。目前有不少研究提出 ECP 也许能够成为 EGE 诊断的血清学生物标志物^[15], 有待深入研究。

EGE 的影像学表现缺乏特异性。1990 年 MacCarty 等^[16]收集了美国梅奥医学中心 1950—1987 年诊断为 EGE 并行钡剂造影的患者 20 例, 分析发现 1/3 以上的患者影像学表现正常, 黏膜皱襞增厚是 EGE 钡剂造影最显著的影像学特征。研究表明, EGE 的 CT 影像学表现与 EOS 浸润胃肠壁的部位及深度有关, 具有一定的特征性, 结合临床表现和外周血 EOS 增高, 可提示 EGE 的诊断^[4]。本研究中, 28 例患者行腹部增强 CT 检查, 无明显特异性, 需结合临床表现、实验室检查、内镜及病理等综合诊断。国内外研究表明, 64 排 CT 小肠造影在肠道炎症性病变的诊断中具有良好的应用^[5]; Han 等^[17]也提出小肠 CT 和小肠 MRI 在小肠炎症性疾病, 如克罗恩病及肿瘤方面有较好的诊断参考价值。本研究中各有 16 例患者行小肠 CT 和小肠 MRI 检查, 小肠 CT 黏膜分层强化特有的“靶征”和“轨道征”有助于 EGE 的诊断; 小肠 MRI 在肠壁水肿诊断方面具有其独特的优势。通过亚组分析发现, 行小肠 CT 和(或)小肠 MRI 检查的 EGE 患者均以黏膜型为主, 其次为浆膜型, 肌层型少见, 表明小肠 CT 和小肠 MRI 可能对于黏膜型 EGE 具有较高的诊断价值。

EGE 患者内镜表现无特异性, 本研究中胃镜表现以黏膜充血水肿最常见, 其次为糜烂, 红斑和息肉比较少见。结肠镜以黏膜充血水肿及糜烂最为常见。病理是诊断 EGE 的关键, 然而病理诊断 EOS 计数切点值尚未统一。2018 年 Kiss 等^[18]的荟萃分析中提出, 尚无高质量的研究证据支持胃肠道 EOS 计数正常切点值的界定。Silva 等^[19]的研究中, 回顾性分析了 33 名正常儿童胃肠道内镜活检 EOS 浸

润情况, 结果显示胃底和胃体黏膜固有层深部 EOS 计数高于浅表 EOS 计数, 小肠中盲肠 EOS 计数最高, 结肠中以升结肠最高, 呈逐步递减趋势。本研究中十二指肠球部 EOS 计数略高于胃窦部, 但差异无统计学意义。胃镜多数在胃窦部取活检, 胃窦部 EOS 计数小于目前 EGE 的病理诊断标准, 可能会降低胃镜活检在 EGE 中诊断的阳性率, 因此建议 EGE 患者胃镜多点活检, 包括十二指肠。国内温小恒等^[20]的研究建议临床中怀疑 EGE 者应多点、多次内镜下活检, 特别是在十二指肠处多次活检。本研究还发现, 胃肠镜活检阳性率与活检部位数目相关, 而与活检总数无相关性, 考虑与 EGE 病变范围散在、呈斑片状分布有关, 因此建议内镜下多部位活检, 胃镜包括十二指肠, 肠镜包括末端回肠和盲肠在内的各段结肠, 有助于提高 EGE 病理诊断阳性率, 单部位多次活检并不能提高 EGE 病理诊断的阳性率。同时本研究通过比较不同年龄、性别 EGE 之间的胃肠道病理 EOS 计数, 发现胃肠镜病理 EOS 计数在上述组间差异均无统计学意义。考虑本研究为回顾性研究, 样本量较小, 期待以后更大样本的前瞻性研究进一步探讨。

本研究结果显示 EGE 的复发以多次间断复发为主, 少数呈持续性慢性复发性病程。黏膜型主要呈多次间断复发病程, 浆膜型主要呈单次复发病程。复发者再次接受激素治疗可获得缓解; 与 Pineton 等^[21]的结果基本一致。本研究中, 34.1% 的患者接受菌群调节剂治疗, 复发患者菌群调节剂的使用率低于无复发者, 肠道菌群调节剂的使用可能有助于降低 EGE 的复发率。目前认为 EGE 的发病与 IgE 介导的过敏反应和 Th2 参与的免疫炎症相关, 文献报道^[22-23]多种信号分子蛋白在肠道菌群的作用下可调节肠道免疫炎症反应, 本研究结果支持这一结论。

通过对复发危险因素进一步分析, 本研究发现 EGE 患者较高的外周血 EOS 计数和血清 CRP 水平可能预示较高的复发可能性; 菌群调节剂的使用有助于降低 EGE 的复发率。有学者曾提出, 外周血 EOS 计数并不能作为评估疾病活动性的可靠观察指标^[24], 但复发型患者常伴外周血 EOS 升高, 因此 Egan 等^[25]提出血清 EOS 升高可用于临床评估疾病复发可能; 本研究结果与其一致。既往研究表明, EGE 患者中 CRP 水平升高^[26], Kinoshita 等^[11]的研究描述了日本嗜酸细胞性食管炎 (eosinophilic esophagitis, EOE) 和 EGE 患者的临床特征, EGE 病变累及小肠时 CRP 升高更明显。本研究结果显示

复发患者 CRP 升高的比例显著高于无复发者 ($P < 0.05$); 但目前尚无足够证据证明 CRP 升高的比例是 EGE 复发的危险因素。

希望未来有更多前瞻性队列研究描述我国 EGE 的临床特征。

[参考文献]

- [1] Kaijser K. Allergic disease of the gut from the point of view of the surgeon[J]. Arch Klin Chir, 1937,188:36-64.
- [2] Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis[J]. Medicine (Baltimore), 1970, 49(4): 299-319.
- [3] Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues[J]. Gut, 1990, 31(1): 54-58.
- [4] 邓艳伟, 白朝霞, 李威. 嗜酸性粒细胞胃肠炎的多排螺旋 CT 诊断价值[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(8): 1498-1500.
- [5] 李兵, 伍洋, 王杰春, 等. 64 排 CT 小肠造影在肠道炎性病变诊断的临床应用[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(19): 54-56.
- [6] Ashitani K, Tsuzuki Y, Yamaoka M, et al. Endoscopic features and diagnostic procedures of eosinophilic gastroenteritis[J]. Intern Med, 2019, 58(15): 2167-2171.
- [7] Nguyen N, Kramer RE, Friedlander JA. Videocapsule endoscopy identifies small bowel lesions in patients with eosinophilic enteritis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(6): e64-e65.
- [8] Mizuo A, Kondo S, Kobara H, et al. Appearance of gastric polypoid lesions in eosinophilic gastroenteritis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 70(4): e84.
- [9] Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, et al. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a national administrative database[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 62(1): 36-42.
- [10] Ishihara S, Kinoshita Y, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastroenteritis, and eosinophilic colitis: common mechanisms and differences between East and West[J]. Inflamm Intest Dis, 2016, 1(2): 63-69.
- [11] Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(3): 333-339.
- [12] Wechsler JB, Hirano I, 柏小寅. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎的生物治疗[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(4): 437-444.
- [13] Chang JY, Choung RS, Lee RM, et al. A shift in the clinical spectrum of eosinophilic gastroenteritis toward the mucosal disease type[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(8): 669-675.
- [14] Chu VT, Beller A, Rausch S, et al. Eosinophils promote generation and maintenance of immunoglobulin-A-expressing plasma cells and contribute to gut immune homeostasis[J]. Immunity, 2014, 40(4): 582-593.
- [15] Zhang M, Li Y. Eosinophilic gastroenteritis: a state-of-the-art review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(1): 64-72.
- [16] MacCarty RL, Talley NJ. Barium studies in diffuse eosinophilic gastroenteritis[J]. Gastrointest Radiol, 1990, 15(3):183-187.
- [17] Han SG, Chen Y, Qian ZH, et al. Eosinophilic gastroenteritis associated with eosinophilic cystitis: computed tomography and magnetic resonance imaging findings[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(10): 3139-3145.
- [18] Kiss Z, Tél B, Farkas N, Garami A, et al. Eosinophil counts in the small intestine and colon of children without apparent gastrointestinal disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 67(1): 6-12.
- [19] Silva J, Canão P, Espinheira MC, et al. Eosinophils in the gastrointestinal tract: how much is normal?[J]. Virchows Arch, 2018, 473(3): 313-320.
- [20] 温小恒, 佟建丽, 孙钢, 等. 嗜酸性细胞性胃肠炎的临床诊治[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(8): 882-884.
- [21] Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(11): 950-956.
- [22] Jiménez-Saiz R, Anipindi VC, Galipeau H, et al. Microbial regulation of enteric eosinophils and its impact on tissue remodeling and Th2 immunity[J]. Front Immunol, 2020, 11: 155.
- [23] Furuta GT, Fillon SA, Williamson KM, et al. Mucosal microbiota associated with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastritis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2023, 76(3): 347-354.
- [24] Ko HM, Morotti RA, Yershov O, et al. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(8): 1277-1285.
- [25] Egan M, Furuta GT. Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121(2): 162-167.
- [26] 许会丽, 张连峰, 周琳. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎 98 例临床特点与诊治[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(36): 3224-3229.

(收稿日期:2021-12-30)

(本文编辑:田 甜)