

应用肠道超声检查评估克罗恩病肠道病变及其黏膜愈合的研究进展

李 伟(综述) 庄 华(审校)

摘 要 克罗恩病是炎症性肠病的一种,其黏膜愈合强调疾病在内镜下的缓解,是评价克罗恩病的重要节点。肠道超声检查因其无创、无辐射、患者耐受好、重复性高等优点,在克罗恩病肠道病变疗效评估中受到关注。本文就IUS在克罗恩病肠道病变及其黏膜愈合评价中的应用现状进行综述。

关键词 超声检查;肠道;克罗恩病;黏膜愈合

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

Progress of intestinal ultrasound in the evaluation of Crohn's disease and mucosal healing

LI Wei, ZHUANG Hua

Department of Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610000, China

ABSTRACT Crohn's disease is a kind of inflammatory bowel disease, and its mucosal healing emphasizes the remission of the disease under endoscopy, which is an important node in the evaluation of Crohn's disease. Because of its advantages of noninvasive, non radiation, good tolerance and high repeatability, intestinal ultrasound has attracted much attention in the evaluation of curative effect of intestinal lesions in Crohn's disease. This paper reviews the application status of Crohn's disease in the evaluation of intestinal lesions and mucosal healing.

KEY WORDS Ultrasonography; intestinal; Crohn's disease; Mucosal healing

克罗恩病是一种慢性肉芽肿性炎症,是炎症性肠病的一种,既往在欧美国家发病率较高,近年来国内发病率逐年上升。本病有病程长、反复发作、诊断困难、难以完全治愈等特点^[1-3]。现有的高分辨率及谐波成像等超声技术可以清晰地显示肠壁层次结构,有效区分肠壁的黏膜下层、黏膜层、固有肌层及浆膜层。2019年欧洲克罗恩病和结肠炎组织^[4]发布的炎症性肠病的诊断评估指南(第一部分)指出,肠道超声检查(intestinal ultrasound, IUS)可显示大肠的绝大部分(直肠除外)和小肠的主要部分(空肠近端除外),并能准确地评估肠壁病变部位、肠壁厚度、回声模式、肠壁血流情况和肠道蠕动情况等。本文沿用了该指南中的关键词“肠道超声检查”,其是指应用“经腹壁的超声检查”评价肠道,不同于经直肠及经会阴的超声检查,也不包括内镜超声检查,主要针对腹腔盆内分布的大多数肠管,又被简称为“IUS”。2019年欧洲克罗恩病和结肠炎组织发布

的炎症性肠病的诊断评估指南(第一部分)^[4]指出,即使病变仅累及黏膜下层,IUS也可准确判断克罗恩病活动性及病变部位,甚至可与MRI媲美,可作为克罗恩病的一线检查方法。黏膜愈合是克罗恩病治疗的重要目标,泛指内镜下黏膜溃疡的消失或瘢痕化。近年来,随着免疫抑制剂及生物制剂的应用,炎症性肠病达到黏膜愈合成为可能。目前临床最为认可的评价黏膜愈合的方式仍然是内镜检查。影像学检查因其无创简便,在克罗恩病的诊断及活动性评估中受到临床重视。本文就IUS在克罗恩病及其黏膜愈合的随访监测中应用价值进行综述。

一、IUS在克罗恩病诊断中的应用

IUS在克罗恩病诊断中的主要作用包括:①初诊时,与病史、临床体格检查、实验室检查、内镜及其他影像学检查等资料相结合,提供确诊克罗恩病的依据;②确诊后,作为断面影像学

基金项目:国家自然科学基金项目(81101061);四川省科技厅支撑项目(2017JY0074)

作者单位:610000 成都市,四川大学华西医院超声科

通讯作者:庄华,Email:amzhuang@yeah.net

检查的一种,评估病变累及的部位和长度、病变的程度(肠壁厚度、肠周系膜脂肪厚度、淋巴结肿大、腹腔积液等)、有无严重并发症(狭窄、梗阻、肠痿等),以及狭窄的性质(炎症或纤维化),评估疾病的活动性;③在胶囊内镜、小肠镜检查前,排除肠梗阻的存在,以减少胶囊滞留的可能;④对于手术患者可以进行详细地术前术后评估,尤其是可以对术后吻合口处肠壁进行全面评估,可以实时动态观察吻合口处肠壁的蠕动情况^[3-7]。

二、克罗恩病的黏膜愈合及其临床意义

2018年,中国炎症性肠病组织^[3]提出的诊断治疗共识意见(北京)中指出,克罗恩病的治疗原则强调对患者的长期管理,以改善患者的生活质量,其具体措施包括:诱导并维持临床缓解,达到黏膜愈合,防治并发症。其中最重要的一点是在既往的诱导并维持临床缓解的基础上,提出了“争取黏膜愈合”。与美国胃肠学会在2018年发布的关于成人克罗恩病的临床指南^[5]不谋而合。根据统计资料,我国克罗恩病发病高峰年龄为18~35岁,男女比约为1:1.5^[1-2]。克罗恩病患者的病情一直处于活动期与缓解期交替的过程中,活动期患者生活质量差,因此获得更长的缓解期对提高患者的生活质量就显得尤为重要。Shah等^[8]在一个纳入12项研究的系统回顾中提出,治疗后达到黏膜愈合的患者较单纯临床缓解的患者更容易维持长期的临床缓解[>50周,OR=2.8,95%可信区间(CI):1.91~4.10],获得更长期的黏膜愈合(OR=14.30,95%CI:5.57~36.74),并能更有效地减少外科手术(OR=2.22,95%CI:0.86~5.69)。Huang等^[9]选取319例克罗恩病患者(平均随访42个月)研究发现,经治疗达到黏膜愈合的患者其致残率明显降低,黏膜愈合是致残的独立保护因素(HR=0.166,95%CI:0.084~0.329)。2019年欧洲克罗恩病和结肠炎组织^[4]发布的炎症性肠病的诊断评估指南(第一部分)中提到,黏膜愈合可能改变疾病的自然过程,降低复发率、住院率和手术需要。可见,评价克罗恩病是否达到黏膜愈合成为临床关切要点。

三、如何评价克罗恩病的黏膜愈合

目前,临床评价克罗恩病活动性常采用克罗恩病活动指数,但是研究^[10-11]表明该指数与黏膜愈合的相关性差;无临床症状的患者于内镜下仍然可见明显的黏膜病变,故采用克罗恩病活动指数不能准确地反映克罗恩病患者是否达到黏膜愈合。2018年美国胃肠病学会在关于成人克罗恩病的临床指南^[5]中指出内镜评分用于监测克罗恩病患者黏膜愈合是可靠的。内镜检查不受患者的临床表现及主观感受影响,是目前评价克罗恩病患者肠道黏膜状况的金标准。常用的内镜评分标准包括克罗恩病内镜严重程度指数^[12]和克罗恩病简易内镜下评分^[13]。因内镜是一种侵入性检查,可能出现出血、穿孔和麻醉意外等多种风险,故不适合在短时间内需多次随访的克罗恩病患者黏膜愈合的评价。有研究^[7]试图制订出与黏膜愈合相关联的评分阈值,但因为内镜检查的侵入性,其临床推广较困难。大量研究^[14-17]证实,联合应用多种超声技术可以有效观察克罗恩病肠道病变活动度,部分学者^[18-19]也开始关注超声是否可以用于克罗恩病的黏膜愈合评价。

四、IUS在黏膜愈合中的应用

2019年欧洲克罗恩病和结肠炎组织在炎症性肠病的诊断评估指南(第二部分)^[7]中指出IUS中的多种超声技术(包括二维超声、多普勒超声、超声造影、超声弹性成像)在克罗恩病的初步诊断及治疗后的随访复查均具有重要作用。目前研究^[18-23]发现达到黏膜愈合时,包括肠壁厚度、肠壁血流信号Limberg分级、超声造影增强模式,以及肠周表现在内的多个IUS特征出现明显改变(均 $P<0.05$)。Castiglione等^[20]应用超声检测133例克罗恩病患者肠壁厚度,有效评估了病变肠段黏膜愈合情况,当病变肠壁厚度 ≤ 3 mm时,88%的患者出现了黏膜愈合。Neurath和Travis^[21]、Thomson等^[22]研究均提出,超声造影中的部分强化特征与克罗恩病患儿的病理组织学改变间有良好的相关性。Castiglione等^[23]纳入40例成年克罗恩病患者,经英夫利昔单抗治疗2年后,共14例患者达到黏膜愈合(克罗恩病简易内镜下评分 < 2 分,达到黏膜愈合);其中IUS检出10例,MRI检出9例,研究表明IUS可以作为黏膜愈合评估的首选检查方式,且与MRI检查效能相当。Civitelli等^[24]应用IUS评价32例克罗恩病患者肠道病变,经过9~12个月治疗后达到黏膜愈合的克罗恩病患者肠壁厚度和病变累及的长度明显减少[(4.3 \pm 1.4) mm vs. (6.1 \pm 2.3) mm, (8.0 \pm 6.3) cm vs. (13.0 \pm 5.0) cm],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);80%的患者肠壁血管分布改变。Moreno等^[25]选取经内镜证实黏膜愈合患者32例,以肠壁厚度 < 3 mm、相对强化程度 $< 46\%$ 、Limberg血流分级 < 2 级(共4级,无血流信号为0级,短条状血流信号为1级,长条状血流信号为2级,长条状血流信号并向临近肠系膜延伸为3级)作为超声参数评估克罗恩病患者治疗后黏膜愈合情况,超声参数与黏膜愈合情况显著相关($\kappa=0.73, P<0.001$),总体曲线下面积为0.88;单个超声指标中,血流分级 < 2 级诊断的敏感性最高,达97.4%,肠壁厚度 < 3 mm及相对强化程度 $< 46\%$ 特异性较高,均为96.2%;联合肠壁厚度 < 3 mm、相对强化程度 $< 46\%$ 、血流分级 < 2 级的诊断敏感性为83.0%,特异性为94.1%,阳性预测值为97.2%,阴性预测值为69.6%;综合来看,肠壁厚度 < 3 mm是其中判断黏膜愈合最好的指标(敏感性88.1%,特异性94.1%)。可见,超声参数包括病变肠管长度、肠壁厚度及肠壁灌注相关指标等可以作为克罗恩病肠道病变黏膜愈合状态评估的依据。

总之,IUS作为一种断面影像学检查方式,具有无创、无辐射、患者耐受程度好、重复性高、可以实时动态观察等优点,其在克罗恩病黏膜愈合评估中的应用已经受到临床关注,但尚未得到公认。如何更好地利用IUS来评估克罗恩病肠道病变的疾病活动及黏膜愈合情况,确定黏膜愈合的IUS评分阈值是下一步研究的方向。

参考文献

- [1] APDW2004 Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: nationwide study from 1990 to 2003[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(6): 1009-1015.

- [2] Chow DK, Leong RW, Lai LH, et al. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(4): 536-541.
- [3] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年·北京) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9): 796-813.
- [4] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(2): 144-164.
- [5] Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: management of Crohn's disease in adults [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(4): 481-517.
- [6] Bollegala N, Griller N, Bannerman H, et al. Ultrasound vs endoscopy, surgery, or pathology for the diagnosis of small bowel Crohn's disease and its complications [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(8): 1313-1338.
- [7] Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(3): 273-284.
- [8] Shah SC, Colombel JF, Sands BE, et al. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(3): 317-333.
- [9] Huang S, Li L, Ben-Horin S, et al. Mucosal healing is associated with the reduced disabling disease in Crohn's disease [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(3): e00015.
- [10] Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives [J]. *Gut*, 1994, 35(2): 231-235.
- [11] Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11(8): 707-712.
- [12] Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) [J]. *Gut*, 1989, 30(7): 983-989.
- [13] Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD [J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 60(4): 505-512.
- [14] Takahara M, Hiraoko S, Okada H. Transabdominal ultrasound sonography findings in peritonitis due to the spread of Crohn's disease to the penetration [J]. *Clin Case Rep*, 2020, 8(12): 3561-3562.
- [15] Fraquelli M, Castiglione F, Calabrese E, et al. Impact of intestinal ultrasound on the management of patients with inflammatory bowel disease: how to apply scientific evidence to clinical practice [J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(1): 9-18.
- [16] Zezos P, Zittan E, Islam S, et al. Associations between quantitative evaluation of bowel wall microvascular flow by contrast-enhanced ultrasound and indices of disease activity in Crohn's disease patients using both bolus and infusion techniques [J]. *J Clin Ultrasound*, 2019, 47(8): 453-460.
- [17] Yuksel I, Kilincalp S, Coskun Y, et al. Diagnostic accuracy of intestinal ultrasound and magnetic resonance enterography for the detection of endoscopy-based disease activity in ileocolonic Crohn's disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(7): 809-816.
- [18] Medellin-Kowalewski A, Wilkens R, Wilson A, et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound parameters in Crohn disease: their role in disease activity determination with ultrasound [J]. *Am J Roentgenol*, 2016, 206(1): 64-73.
- [19] Liu C, Ding SS, Zhang K, et al. Correlation between ultrasound consolidated score and simple endoscopic score for determining the activity of Crohn's disease [J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1109): 20190614.
- [20] Castiglione F, Testa A, Rea M, et al. Transmural healing evaluated by bowel sonography in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with biologics [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(9): 1928-1934.
- [21] Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review [J]. *Gut*, 2012, 61(11): 1619-1635.
- [22] Thomson M, Rao P, Berger L, et al. Graded compression and power Doppler ultrasonography versus endoscopy to assess paediatric Crohn disease activity pre- and posttreatment [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(3): 404-408.
- [23] Castiglione F, Mainenti P, Testa A, et al. Cross-sectional evaluation of transmural healing in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with anti-TNF alpha agents [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(5): 484-489.
- [24] Civitelli F, Nuti F, Oliva S, et al. Looking beyond mucosal healing: effect of biologic therapy on transmural healing in pediatric Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(10): 2418-2424.
- [25] Moreno N, Ripollés T, Paredes JM, et al. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(9): 1079-1087.