



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.001

· 述评 ·

提高小肠疑难罕见疾病诊断水平的几点思考

李骥 李沐涵 金欣 李景南

[摘要] 小肠疾病种类繁多、病因复杂,临床表现缺乏特异性,评估手段有限,且在临床实践中缺乏相应的诊治思路,易导致其漏诊、误诊。本文结合文献复习及笔者自身经验,围绕如何提高小肠疾病诊断水平提出几点思考,包括小肠疾病的分类、病史采集及体格检查的重要性、小肠疾病辅助检查的使用、终身学习能力的提高及在临床实践中多学科团队的协作,旨在提高临床医师对此类疾病的认识和诊断水平。

[关键词] 小肠; 疑难罕见疾病; 诊断

[中图分类号] R574.5 **[文献标识码]** A

小肠上接胃、下接结肠,长度 5~7 米,分为十二指肠、空肠和回肠,具有转运、消化、吸收、分泌等生理功能^[1]。其疾病种类繁多,病因复杂,临床表现缺乏特异性,评估手段有限,且在临床实践中缺乏明确的诊治思路,易导致小肠疾病漏诊、误诊。因此亟需制定提高小肠疾病(特别是疑难罕见疾病)诊断率的方案,从而实现此类疾病的早期诊断和及时治疗,进而改善患者预后。本文结合文献及笔者自身对小肠疾病的认识,特提出以下可能有助于提高小肠疑难罕见疾病诊断水平的建议,以飨读者。

一、基于解剖及病理生理机制的小肠疾病分类

小肠疾病分类尚缺乏统一标准。如根据病变是否局限在小肠,可分为孤立性小肠疾病、消化系统疾病累及小肠、其他系统性疾病累及小肠;如根据小肠受累部位,可分为十二指肠疾病、空肠疾病、回肠疾病及多部位小肠受累;如根据病因及病理生理机制,可分为感染性疾病、肿瘤性疾病、非感染性炎症性疾病、代谢性疾病、遗传性或先天性疾病、医源性疾病、创伤等;如根据病变累及肠壁情况,可分为黏膜受累、肌层受累、浆膜或全层受累等。上述诸多分类都要有相应依据,如果仅机械地进行分类,可能会在鉴别诊断时导致目标不明确、易造成疏漏等问题。

结合解剖及病理生理机制对某种已知的具体疾病进行深入地归类,有助于深化对此类疾病的认识,实现更精准治疗方案的制定。譬如,1 例罹患克罗恩病的青年男性患者存在多个节段的空肠、回肠受累及肠内瘘、肛瘘,对其进行归类,可归为消化系统疾病累及多节段空回肠的非感染性炎症性疾病,存在全层受累;进而基于克罗恩病危险程度分级,考虑该患者青年发病、广泛小肠受累,且存在穿透性行为、肛瘘,属于高风险患者,应给予积极的“降阶梯”治疗^[2]。

二、需要考虑小肠疾病的几种情况

诚然,部分小肠疾病的初始诊断来源于常规体检或其他疾病(如系统性疾病)诊治中的意外发现。有相当比例的小肠间质瘤患者是在体检时进行腹部影像学检查或在诊断其他恶性肿瘤时偶然发现的^[3]。但大多数小肠疾病的诊断始于临床医师将小肠疾病纳入到诊断及鉴别诊断的范畴,并开展有针对性的检查以确定存在小肠受累,最终作出病因相关的诊断。

在以下几种情况下,临床医师需要考虑是否存在小肠病变,并进行针对性的检查评估^[4]:(1)不明原因的消化道出血,特别是胃镜、结肠镜未见异常;(2)不明原因的缺铁性贫血或低白蛋白血症;(3)吸收不良性腹泻、分泌性腹泻;(4)病因未明的慢性腹痛、腹部包块或肠梗阻;(5)已确诊或疑诊并需进行小肠评估的疾病,如克罗恩病患者需进行小肠评估;家族性腺瘤性息肉病、遗传性错构瘤息肉病、Cronkhite-Canada 综合征等需评估小肠受累情况^[5];(6)结肠镜或胃镜检

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-B-022)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院 北京协和医院消化内科

通讯作者:李景南, E-mail: lijn2008@126.com

查结果发现存在末段回肠病变或十二指肠病变。

三、病史采集及体格检查的重要性

详细的病史采集、重点的体格检查是做好小肠疑难罕见疾病诊断的第一步。消化系统及全身症状、院前诊治经过及疗效评估、既往合并症、医源性因素、个人史、家族史及有针对性的全身体格检查均有助于获得疾病诊断的第一手信息,也是后续展开诊断和鉴别诊断的第一环。譬如笔者曾诊治 1 例慢性腹泻的中年男性,粪便中存在不消化食物,在进食后 2 小时内即可排出不消化食物,消化道造影提示十二指肠-乙状结肠瘘,但造成该瘘的常见诱发因素均缺少支持证据。经过进一步详细的病史采集得知患者十余年前曾吞服筷子,导致异物在十二指肠嵌顿,后通过内镜取出。综合分析考虑该异物嵌顿史是造成十二指肠-乙状结肠瘘的始动因素。又如 1 例老年房颤患者突发剧烈腹痛,而起病初期体格检查时腹部压痛不显著,且与腹痛程度不匹配,就需警惕存在肠系膜血管栓塞造成的急腹症,应尽快完善腹部影像学检查以明确诊断。部分小肠受累疾病的诊断标准中会纳入比较有特征性的症状和体征,譬如黑斑息肉综合征^[5]、Cowden 综合征^[5]、Cronkhite-Canada 综合征^[6]、自身免疫性肠病^[7]等,鉴别诊断时需关注是否有相应特点,这对于诊断和鉴别诊断有巨大的提示意义。

四、小肠疾病的辅助检查

小肠疾病的辅助检查包括无创性检查和有创性检查。前者包括小肠吸收功能、胃肠激素、免疫学指标、小肠动力、小肠影像学、胶囊内镜等;后者包括消化内镜及组织病理学、选择性血管造影等。虽然小肠疾病的辅助检查种类繁多,但在临床中实际应用的检查手段却受到检查的普及性、有创检查的难度、临床医师的认知水平及患者的接受度等因素影响。临床医师在开展相关检查时需考虑上述因素的同时,结合患者意愿,做到医患共同决策。

在小肠吸收功能实验中,D-木糖实验有助于了解小肠吸收功能,氢和甲烷呼气试验可评价小肠细菌过度生长,而脂肪吸收、胰腺外分泌功能评价、胆汁酸吸收等实验目前开展尚少。小肠血清免疫学检查中,乳糜泻抗体谱对于乳糜泻的诊断有重要价值^[8],抗肠上皮细胞抗体和抗杯状细胞抗体阳性在国外自身免疫性肠病患者的诊断中也有一定的支持作用^[9]。然而我们近期的一项回顾性研究结果表明,上述两种抗体在我国成人自身免疫性肠病患者中的阳性率极低,该抗体在我国人群的诊断价值仍需进一步探索^[7]。除

上相关检查外,基因检测在遗传性单基因小肠受累疾病(如遗传性胃肠息肉病、遗传性毛细血管扩张症、线粒体神经胃肠脑肌病、*SLCO2A1* 基因相关慢性肠病等)中均具有独特价值,目标致病基因的筛查是疾病诊断的重要参考依据之一。

小肠的影像学检查包括经腹肠道超声检查、小肠造影、CT 或 MR 小肠成像及核医学相关检查。近年来随着其他小肠影像学技术的进展,小肠造影检查在小肠病变评估中的地位明显下降,已逐渐被其他检查所取代,但其在肠瘘评估中仍存在一定的优势。经腹肠道超声检查因其无创、无辐射、费用低、检查前准备方便、患者接受度高等优势,在国内外许多医院已广泛应用于炎症性肠病的评估中,并成为克罗恩病“透壁愈合”的重要评估手段^[10-11]。CT 或 MR 小肠成像在小肠疾病中的应用更为广泛,不仅可用于评估小肠疾病的受累范围和严重程度,还可评估其相关并发症,影像学特征也可用于诸多疾病的诊断及鉴别诊断中^[12]。多种核医学检查可应用于小肠病变的评估,如 Tc^{99m} 显像用于消化道出血患者、胃黏膜核素显像用于梅克尔憩室患者、PET/CT 用于判断小肠病变良恶性等。胶囊内镜是近 20 年来对于小肠黏膜病变最重要的无创检查手段,其广泛应用于不明原因消化道出血、非甾体类抗炎药肠黏膜损伤、克罗恩病小肠病变等疾病的诊断中。

小肠镜无疑是全面评估小肠黏膜病变,并获取组织病理学诊断的最主要手段,同时还可可在小肠镜下进行对应的治疗(如小肠息肉切除术、小肠狭窄球囊扩张或切开术、小肠出血止血术、小肠异物取出术等)^[13]。然而,临床上务必重视常规胃镜、结肠镜下对十二指肠球部及降部、末段回肠的观察及组织病理活检,上述两个部位是部分小肠疾病确诊的“重要窗口”。譬如小肠绒毛萎缩谱系疾病的诊断及鉴别诊断、嗜酸细胞性胃肠炎的诊断,对于上述部位的内镜下观察及组织病理学检查将大大提高相应疾病的诊断率。选择性血管造影仍是诊断小肠血管病变的金标准,且可用于部分血管病变的治疗(如急性消化道大出血的介入栓塞治疗、血管畸形病变的局部介入治疗等)。

五、终身学习

在知识大爆炸的今天,关于小肠疾病的循证医学证据不断增多,小肠疾病的诊断手段不断进展,对既往小肠疾病的认识不断更新,新发小肠疾病也不断涌现。一方面,临床医师要利用新方法、新知识确诊既往未诊断的小肠疾病。如隐源性多发性溃疡性狭窄性小肠炎

(CMUSE)指的是一组原因不明的以小肠多发溃疡伴狭窄为特征的炎症性病变,其潜在病因多样,其中 1 组患者存在致病的 *SLCO2A1* 基因突变,因而被定义为 *SLCO2A1* 基因突变相关的慢性肠病^[14]。笔者 6 年前曾诊治 1 位未能明确病因的慢性腹泻伴小肠绒毛萎缩的青年患者,近期再次评估发现该患者出现血清 IgG 降低、B 淋巴细胞减少、十二指肠病理活检中浆细胞减少、外周血全外显子测序存在 *IL2RG* 基因突变,考虑原发性免疫缺陷病,经输注人丙种球蛋白、抗生素治疗后腹泻明显好转。因此,不断地学习最新进展,恰当地应用多种技术,将有助于更好地诊治小肠疾病。另一方面,要重视新发疾病,尤其是医源性小肠疾病。如奥美沙坦可导致患者表现为慢性分泌性腹泻、小肠绒毛萎缩,组织病理学特征与自身免疫性肠病相似^[15];肿瘤免疫治疗药物程序性死亡分子 1 (PD-1)/程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 均可导致免疫检查点相关不良事件,累及小肠造成肠炎;感染慢性活动性 EB 病毒 (CAEBV) 的患者可出现小肠受累、EBV 小肠浸润,造成致死性的消化道大出血,组织病理符合 EBV 相关淋巴增殖性疾病,但不满足肠道淋巴瘤的诊断标准,此类疾病被称为 CAEBV 感染性肠炎,往往预后较差^[16]。随着对小肠疾病诊治能力的提高,将会有越来越多的小肠疾病能够被明确定义和诊断,这就要求临床医师保持终身学习的习惯,不断提高知识储备、认识新疾病,才能做到及时、准确地诊断疑难罕见疾病。

六、多学科团队协作

虽然小肠疑难罕见疾病的最终诊断是消化内科医师作出的,但其诊断过程离不开多学科团队的协作,包括外科、病理科、影像科、免疫科、感染科、临床遗传学等。探寻小肠疾病病因的路上“迷雾重重”,小肠受累及其并发症诊断的“寻幽探微”,组织病理学检查的“一锤定音”,基因诊断的“临门一脚”,每一步前进都依托于多学科团队的协作。以小肠绒毛萎缩谱系疾病为例,乳糜泻、自身免疫性肠病、普通变异性免疫缺陷病胃肠受累、肠道淋巴瘤、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 单倍体不足所致肠病、Whipple 病、嗜酸细胞性胃肠炎等均可导致患者慢性腹泻、小肠绒毛萎缩,因而明确病因离不开上述多学科团队的密切协作。此外,部分存在严重并发症、亟需外科手术干预、病因未明的小肠疾病患者,行外科手术一方面可处理并发症,另一方面还可切除病灶以进行组织病理学确诊。

七、总结

综上所述,为提高小肠疑难罕见疾病的诊断水平,消化内科医师一定要苦练内科基本功,熟悉现有小肠疾病谱,掌握各种诊断手段,在不断学习、终身学习中成长,并依托多学科团队的合力,减少甚至避免漏诊、误诊,力争做到疾病的早期诊断、早期治疗。

参 考 文 献

- [1] 胡品津. 临床小肠病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2022:2-41.
- [2] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识(2017)[J]. 协和医学杂志, 2017,8(4-5):239-243.
- [3] Ferreira SS, Werutsky G, Toneto MG, et al. Synchronous gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other primary cancers: case series of a single institution experience[J]. Int J Surg, 2010,8(4):314-317.
- [4] 钱家鸣. 消化内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:320-325.
- [5] Liu S, Ma Y, You W, et al. Hamartomatous polyposis syndrome associated malignancies: Risk, pathogenesis and endoscopic surveillance[J]. J Dig Dis, 2021,22(8):444-451.
- [6] Sweetser S, Boardman LA. Cronkhite-Canada syndrome: an acquired condition of gastrointestinal polyposis and dermatologic abnormalities [J]. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2012,8(3):201-203.
- [7] Li MH, Ruan GC, Zhou WX, et al. Clinical manifestations, diagnosis and long-term prognosis of adult autoimmune enteropathy: Experience from Peking Union Medical College Hospital [J]. World J Gastroenterol, 2024,30(19):2523-2537.
- [8] Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease[J]. Am J Gastroenterol, 2023,118(1):59-76.
- [9] Akram S, Murray JA, Pardi DS, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007,5(11):1282-1290;quiz 1245.
- [10] Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD[J]. Gastroenterology, 2021,160(5):1570-1583.
- [11] 程文捷,覃斯,梁焯华,等. 克罗恩病透壁愈合的超声评估方法和价值[J]. 中华炎症肠病杂志,2023,7(1):27-31.
- [12] Guglielmo FF, Anupindi SA, Fletcher JG, et al. Small Bowel Crohn Disease at CT and MR Enterography: Imaging Atlas and Glossary of Terms [J]. Radiographics, 2020,40(2):354-375.
- [13] 张佳琳,孙菁. 超声内镜联合双气囊小肠镜在小肠疾病中的应用进展[J]. 中华炎症肠病杂志,2022,6(3):259-261.
- [14] Umeno J, Esaki M, Hirano A, et al. Clinical features of chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease [J]. J Gastroenterol, 2018,53(8):907-915.
- [15] Burbure N, Lebwohl B, Arguelles-Grande C, et al. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: a systematic review with emphasis on histopathology[J]. Hum Pathol, 2016,50:127-34.
- [16] Liu R, Wang M, Zhang L, et al. The clinicopathologic features of chronic active Epstein-Barr virus infective enteritis [J]. Mod Pathol, 2019,32(3):387-395.

(收稿日期:2024-05-01)

(本文编辑:李昊阳)