

小肠 CT 成像对克罗恩病活动性的评估价值

肖军华¹, 贺志龙¹, 陈冰心¹, 柳堤², 黎文华²

1. 苏州大学附属第一医院消化内科, 江苏 苏州 215006; 2. 上海市嘉定区江桥医院消化内科, 上海 201803

摘要: **目的** 评估小肠 CT 成像(CTE)与克罗恩病临床症状之间的相关性。**方法** 收集 2016 年 9 月至 2019 年 9 月 60 例克罗恩病患者 CTE 数据,并对患者的临床参数进行回顾性分析。其中 CTE 参数包括:肠壁增厚和强化,肠系膜脂肪增生,血管增多和并发症(瘘管、狭窄、脓肿)。克罗恩病疾病活动性评估采用克罗恩病活动指数(CDAI)和临床生化标记物(C 反应蛋白、红细胞沉降率、血小板、血红蛋白)。利用回归参数分析 CTE 参数、临床活动指数及实验室参数之间的相关性。**结果** CDAI 增加与脂肪密度增加($P=0.03$)、肠道狭窄($P=0.04$)、梳状症($P=0.01$)有关。ESR 升高与肠系膜淋巴结增大($P=0.04$)和黏膜强化($P=0.01$)相关。**结论** CTE 显示肠周炎症(脂肪密度增加)表现和梳状症的克罗恩病患者,临床疾病处于活动,需要更积极的治疗方案。

关键词: 克罗恩病; 小肠 CT 成像; 克罗恩病活动指数

中图分类号: R574.62 R445.2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2021)03-0333-04

The value of CT enterography in evaluating activity of Crohn's disease

XIAO Jun-hua*, HE Zhi-long, CHEN Bing-xin, LIU Di, LI Wen-hua

* Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215006, China

Corresponding author: LI Wen-hua, E-mail: lwh42558@sina.com

Abstract: Objective To assess the correlation between computed tomography enterography (CTE) and clinical features of Crohn's disease. **Methods** The CTE data from 60 patients with Crohn's disease from September 2016 to September 2019 were collected. And the clinical parameters were retrospectively analyzed. The CTE parameters include: thickening and strengthening of the intestinal wall, mesenteric fatty hyperplasia, increased blood vessels and complications (fistula, stenosis, abscess). The disease activity of Crohn's disease was assessed by Crohn's disease activity index (CDAI) and clinical biochemical markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, platelets, hemoglobin). Multiple linear regression was used to analyze the correlation between CTE parameters, clinical activity index and laboratory parameters. **Results** The increased CDAI was significantly related to fat density ($P=0.03$), intestinal stenosis ($P=0.04$), and pectinopathy ($P=0.01$). Increased ESR was associated with enlarged mesenteric lymph nodes ($P=0.04$) and mucosal enhancement ($P=0.01$). **Conclusion** Crohn's disease patients with peri-intestinal inflammation (increased fat density) manifestations and pectinopathy with CTE are clinically active and require more aggressive treatment.

Keywords: Crohn's disease; Computed tomography enterography; Crohn's disease activity index

Fund program: Youth Fund of Jiangsu Natural Science Foundation (BK20170372)

评估克罗恩病(Crohn's disease)的炎症活动是指导克罗恩病药物治疗以及监控疗效的重要方式^[1]。克罗恩病的炎症活动评价一般是基于临床指标,主要是克罗恩病活动指数(CDAI)、内窥镜表现及病理,以及常见综合实验室参数包括 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)^[2-3]。事实上,内窥镜只能评估黏膜炎症,在对可累及全层的克罗恩病透壁的疾病评估

不够充分^[4]。有研究表明 50% 内镜黏膜正常的患者有黏膜下或者近端小肠炎症,而组织学缓解及影像学缓解的患者较内镜下缓解,其复发率降低^[5]。利用影像技术,如 CT 小肠成像(CTE)和核磁小肠成像,不仅可以检测肠外并发症,还可评价疾病活动^[6-7]。CTE 发现肠壁强化分层和肠周炎症迹象如肠系膜肥大或增粗的直行血管束,所谓“梳状症”,与内镜和组

织学炎症或急性期蛋白相关,但有时显示出不一致的结果。识别克罗恩病不同时期,尤其是在发病的早期,可以帮助定制疗法,预测并发症,并可能提供更好的手术干预时机^[8]。明确患者的临床分类对于治疗具有指导作用,CTE 能够检测疾病的并发症,可有效指导或替代疾病分期。然而,CTE 与肠道炎症活动、临床和炎症血清生化标记物之间的关系还没有完全明确。本研究的目的是关联 CTE 发现与克罗恩病的临床活动性,评估 CTE 表现与 CDAI 和临床生化活动标记包括 ESR、CRP、血小板和血红蛋白的关联性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾分析 2016 年 9 月至 2019 年 9 月苏州大学附属第一医院消化科住院的克罗恩病患者。入选患者符合我国克罗恩病诊断标准^[9],包括临床、内镜以及组织学表现,并在入选 1 个月内行 CTE 检测。排除年龄 < 16 岁或 > 70 岁,肝肾功能不全,心功能不全,妊娠期,碘过敏患者。入选患者 60 例,男性 32 例,女性 28 例,年龄 16 ~ 62 岁,中位年龄 48 岁;病程 7 ~ 140 个月,中位病程 39 个月;疾病类型 B1 29 例, B2 21 例, B3 6 例,狭窄及穿透 4 例; 18 例患者使用类固醇和美沙拉嗪, 18 例患者使用常规免疫调节剂(硫唑嘌呤), 17 例接受抗肿瘤坏死因子药物(英夫利昔单抗), 7 例单用美沙拉嗪。血沉为 (28 ± 14) mm/1 h, CRP (18 ± 10) mg/L, 血小板计数 $(258 \pm 108) \times 10^9/L$, 血红蛋白 (124 ± 42) g/L。

应用 CDAI 评估临床活动:其中 CDAI < 150 为克罗恩病患者疾病处于缓解期, CDAI ≥ 150 为克罗恩病患者疾病处于活动期, $150 \leq \text{CDAI} \leq 220$ 为轻度活动, CDAI > 220 为中重度活动。并结合临床资料进行生化检测(包括 ESR、CRP、全血计数、纤维蛋白原)和 CTE。所有入院患者均签署知情同意书。

1.2 CTE 检测之前,患者无渣半流质饮食 3 d, 检查前 1 d 于饮用 2 000 ml 水及聚乙二醇溶液肠道准备。所以患者进行 64 层 MDCT 扫描。CT 扫描 50 s 之前,按 1.5 ml/kg 以 3 ml/s 静脉注射碘佛醇。由两名影像学医师分别读片。评估异常肠道位置及数量,包括肠壁增厚、黏膜强化、黏膜线性化、肠系膜改变。(1)肠壁强化定义为节段性强化(黏膜分层),标记为有或无。(2)肠壁增厚定义为肠壁厚度 ≥ 3 mm。(3)肠系膜的改变包括纤维-脂肪增生(肠系膜“爬行症”)、脂肪密度增加、血管增生(由“梳状征”组成)和淋巴结增大。根据增粗血管的直径来判断梳

状征的严重程度。血管直径是正常血管的两倍评为严重,而血管直径在正常血管的一到两倍评为轻度。肠系膜淋巴结肿大以 > 15 mm 为重度, > 10 mm 为轻度, ≤ 10 mm 为正常。黏膜强化以黏膜强化呈三层改变为严重,双层强化为轻度。脂肪增生:沿肠长轴的脂肪密度连续增加评估为重度(≥ 10 mm),而肠周围的脂肪密度间断增加为轻度(< 10 mm)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;分类变量以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验及 Fisher 精确检验。多元线性回归分析 CTE 与克罗恩病临床活动性之间关联。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

根据蒙特利尔分类,入选克罗恩病患者病变位置分布:L1 21 例(35.0%), L2 6 例(10.0%), L3 31 例(51.6%)和 L4 2 例(3.3%)。29 例(48.3%)患者为非狭窄非穿透性疾病, 21 例(35.0%)狭窄, 6 例(10.0%)穿透, 4 例(6.7%)狭窄和穿透性疾病。10 例(16.7%)患者有肛周病变。其中有 19 例 CDAI 150 ~ 220, 20 例 CDAI > 220, 剩下的 21 例 CDAI < 150(处于缓解期)。26 例(43.3%)显示肠道狭窄,并有肠壁强化和梳状征,以及炎性狭窄,其他迹象如瘘管 5 例(8.3%)、脓肿 4 例(6.7%)。

2.2 不同 CDAI 患者 CTE 表现

不同 CDAI 患者肠系膜脂肪密度增加、梳状征、肠腔狭窄发生率差异均有统计学意义($P < 0.05$), CDAI 得分 ≥ 150 分易发生脂肪密度增加、肠腔狭窄。

2.3 CTE 表现与克罗恩病患者临床活动性之间关联

ESR 与淋巴结肿大($P = 0.04$)以及黏膜强化($P = 0.01$)相关(表 2)。

表 1 不同 CDAI 患者 CTE 表现 (例)

影像学表现	CDAI			χ^2 值	P 值
	< 150 (n = 21)	150 ~ 220 (n = 19)	> 220 (n = 20)		
肠壁增厚	12	15	16	6.72	0.07
肠壁黏膜强化	14	19	17	6.51	0.06
肠系膜纤维脂肪增生	12	16	18	5.98	0.12
肠系膜脂肪密度	5	11	15	9.12	0.03
梳状征	11	12	17	11.30	0.01
淋巴结肿大	7	14	13	7.50	0.05
狭窄	5	8	13	7.92	0.04
瘘管	2	1	2	5.32	0.17
脓肿	1	2	1	1.12	0.78

表2 CTE表现与克罗恩病患者临床活动性之间关联

CTE表现	ESR		CRP		血小板	
	t值	P值	t值	P值	t值	P值
梳状症	1.93	0.06	0.84	0.41	0.07	0.95
淋巴结肿大	2.12	0.04	0.29	0.77	0.37	0.71
并发症	-0.89	0.37	-0.62	0.54	0.70	0.48
黏膜强化	2.72	0.01	-0.41	0.69	0.23	0.80
脂肪增生	1.95	0.06	-1.82	0.07	0.44	0.66

注:并发症表现包括腹腔脓肿、瘘管或窦道、肠腔狭窄及肠梗阻、肛周病变。

3 讨论

有研究表明,CTE结果影响约33%患者的治疗方案选择,主要是由于并发症的出现和疾病活动^[10]。CTE还可评估“相关损伤”以及黏膜组织学愈合。CTE具有解剖和实用的优点:整个肠道壁的描述,多维成像和扩张小肠,能更好的评价肠腔内外的表现^[11],且其不具有操作者差异^[12]。从患者的角度来看,CTE的优势是无创,不需要插管或按压,检查时间短,而CTE为临床评估添加了有用的信息,可以提供肠外累及以及狭窄检测及定义。

研究表明,CTE发现克罗恩病患者小肠脂肪密度增加、梳状症以及肠腔狭窄与CDAI评分有很好的关联,这与涂慧娟等^[13]的研究较为一致。尽管CDAI有些限制,因为CDAI有主观性和观察者间可变性,仍然是目前临床评估克罗恩病最广泛使用的指数^[14]。脂肪密度增加是克罗恩病高度活跃的特定标志,反映存在炎症浸润^[15]。相比纤维脂肪增生,脂肪密度增加是一个早期改变,也比肠壁增厚特异,而肠管扩张时可能造成假阳性结果。

有研究显示,肠道的炎症迹象(肠周脂肪水肿,壁增厚、对比度增强)与炎症标记物相关,其中包括白细胞、 α -酸性糖蛋白水平和CRP。但这些结果在其他研究中未被证实^[16-17]。Colombel等^[18]发现肠周脂肪密度增加和CRP表达显著关系。Minordi评估肠黏膜(肠壁厚度、靶征)和肠外炎症,如靶征、纤维脂肪厚度与CDAI正相关,壁厚度、梳状症、周围脂肪间隙模糊与CRP正相关^[19]。

本文研究了生物标志物和CTE关系,发现血小板计数与梳状症相关性。梳状症是克罗恩病进展和病变广泛的一个指征,表明疾病长期活动。这些标记物的表达升高对克罗恩病患者可能会提供新的见解和临床意义。有研究表明血管炎症与炎症性肠病的发病机制相关^[20]。另外,CTE可提供一种无创的方式来检测克罗恩病的血管异常。

本研究结果和先前的研究之间有差异,这可能与样本大小、患者入选和技术方法异质性有关。Minordi等^[19]使用了CTE和灌肠,而Colombel入选患者接受了结肠镜检查,研究的主要终点关联CTE与内窥镜检查、血清生物标志物,而不是临床疾病活动。

本研究证实CTE作为一个有用的工具,不仅可诊断克罗恩病,还可评价疾病活动。目前很少有研究在文献中将CDAI、生化活动和CTE迹象与腹腔脂肪增厚与淋巴结肿大关联。虽然,目前研究显示小肠MRI较CT具有无电离辐射的优势,但限于费用较高以及检测时间较长,患者依从性差,以及图像质量变异度大^[21],国内评估克罗恩病病变活动性的影像仍主要是小肠CT。而CTE可能有助于更好的监控对治疗的反应。然而,证明CTE值在克罗恩病的临床评估价值,需要前瞻性研究信息确定CTE可实际上改变临床决策和临床结果。

CTE结论可改变治疗决策,并且与临床、血清、组织学结果无关。影像学治愈或有效可以改变克罗恩病自然病程,包括生物治疗应用,以及克罗恩病手术治疗。目前,对于克罗恩病的MRI评分有很多,但缺乏对于CTE的评分系统,开发克罗恩病患者CTE评分系统有重大意义。

参考文献

- [1] Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(9):1324-1338.
- [2] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part I: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(2):144-164.
- [3] 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.
- [4] Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein [J]. *Gut*, 2006, 55(11):1561-1567.
- [5] Christensen B, Erlich J, Gibson PR, et al. Histologic healing is more strongly associated with clinical outcomes in ileal Crohn's disease than endoscopic healing [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(11):2518-2525.
- [6] Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus EV Jr, et al. Consensus recommendations for evaluation, interpretation, and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients with small bowel Crohn's disease [J]. *Radiology*, 2018, 286(3):

776 - 799.

- [7] Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease[J]. *Am J Gastroenterology*, 2006, 101(5):954 - 964.
- [8] Al-Hawary MM, Kaza RK, Platt JF. CT enterography: concepts and advances in Crohn's disease imaging[J]. *Radiol Clin N Am*, 2013, 51(1):1 - 16.
- [9] 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.
- [10] Lo Re G, Cappello M, Tudisca C, et al. CT enterography as a powerful tool for the evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease: relationship of CT findings with CDAI and acute-phase reactants[J]. *La Radiol Med*, 2014, 119(9):658 - 666.
- [11] Hara AK, Alam S, Heigh RI, et al. Using CT enterography to monitor Crohn's disease activity: a preliminary study[J]. *Am J Roentgenol*, 2008, 190(6):1512 - 1516.
- [12] Pariente B, Peyrin-Biroulet L, Cohen L, et al. Gastroenterology review and perspective; the role of cross-sectional imaging in evaluating bowel damage in Crohn disease[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(1):42 - 49.
- [13] 涂慧娟, 边联龙, 黄永志, 等. 克罗恩病 CT 小肠造影表现与活动指数的相关性[J]. *实用放射学杂志*, 2016, 32(3):373 - 376, 422.
- [14] van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis[J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(1):7 - 27.
- [15] Zielińska A, Siwiński P, Sobolewska-Włodarczyk A, et al. The role of adipose tissue in the pathogenesis of Crohn's disease[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(1):105 - 111.
- [16] Neurath MF, Vehling D, Schunk K, et al. Noninvasive assessment of Crohn's disease activity: a comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, hydromagnetic resonance imaging, and granulocyte scintigraphy with labeled antibodies[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(8):1978 - 1985.
- [17] 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.
- [18] Lee SS, Ha HK, Yang SK, et al. CT of prominent pericolic or perienteric vasculature in patients with Crohn's disease: correlation with clinical disease activity and findings on Barium studies[J]. *Am J Roentgenol*, 2002, 179(4):1029 - 1036.
- [19] Smids C, Horjus Talabur Horje CS, Nierkens S, et al. Candidate serum markers in early Crohn's disease: predictors of disease course[J]. *J Crohn's Colitis*, 2017, 11(9):1090 - 1100.
- [20] Tacconi C, Schwager S, Cousin N, et al. Antibody-mediated delivery of VEGFC ameliorates experimental chronic colitis[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2019, 2(5):342 - 352.
- [21] Takenaka K, Kitazume Y, Fujii T, et al. Objective evaluation for treatment to target in Crohn's disease[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(6):579 - 587.

收稿日期:2020-05-21 修回日期:2020-06-02 编辑:王国品

(上接第332页)

- [11] Ralph SJ, Nozuhur S, Moreno-Sánchez R, et al. NSAID celecoxib: a potent mitochondrial pro-oxidant cytotoxic agent sensitizing metastatic cancers and cancer stem cells to chemotherapy[J]. *J Cancer Metastasis Treat*, 2018, 4(9):49.
- [12] Reed GW, Abdallah MS, Shao MY, et al. Effect of aspirin coadministration on the safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16):1741 - 1751.
- [13] Martinez JA, Yang J, Wertheim BC, et al. Celecoxib use and circulating oxylipins in a colon polyp prevention trial[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0196398.
- [14] Li XZ, Mazaleuskaya LL, Yuan C, et al. Flipping the cyclooxygenase (Ptxs) genes reveals isoform-specific compensatory functions[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(1):89 - 101.
- [15] Cheng TM, Chin YT, Ho Y, et al. Resveratrol induces sumoylated COX-2-dependent anti-proliferation in human prostate cancer LNCaP cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 112:67 - 75.
- [16] Gulyas M, Mattsson JSM, Lindgren A, et al. COX-2 expression and effects of celecoxib in addition to standard chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(2):244 - 250.
- [17] Kosumi K, Hamada T, Zhang S, et al. Prognostic association of PTGS2 (COX-2) over-expression according to BRAF mutation status in colorectal cancer: results from two prospective cohorts and CALGB 89803 (Alliance) trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 111:82 - 93.
- [18] Wang J, Zhang N, Peng M, et al. p85α inactivates MMP-2 and suppresses bladder cancer invasion by inhibiting MMP-14 transcription and TIMP-2 degradation[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(9):908 - 920.
- [19] Yosef G, Arkadash V, Papo N. Targeting the MMP-14/MMP-2/integrin αβ3 axis with multispecific N-TIMP2 - based antagonists for cancer therapy[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(34):13310 - 13326.

收稿日期:2020-05-26 修回日期:2020-07-06 编辑:石嘉莹