

## 克罗恩病诊断延迟的危险因素及其对预后的影响

李原 任建安 吴秀文 黎介寿

**【摘要】** 近年来随着我国克罗恩病发病率的攀升,临床医师开始逐渐认识并重视该疾病。目前暂无根治克罗恩病的有效手段,且其并发症种类繁多,准确诊断后早期治疗干预疾病的进展显得尤为重要。然而受多种因素限制,诊断延迟问题在全世界范围内广泛存在。确诊年龄 < 40 岁、女性、存在回肠病变、使用非甾体类抗炎药、吸烟史、肠外症状等因素是克罗恩病诊断延迟的危险因素。而诊断延迟可使克罗恩病患者的并发症,尤其是肠道狭窄和接受相关手术的风险明显增加。诊断延迟问题亟待全社会,特别是医务工作者的重视,患者和临床医师可采取有效措施及时诊断和早期干预,以期改善患者的预后。

**【关键词】** 克罗恩病; 诊断延迟; 危险因素; 并发症

**Risk factors of diagnostic delay of Crohn's disease and their impact on prognosis** Li Yuan, Ren Jian'an, Wu Xiuwen, Li Jieshou. Department of General Surgery, Jinling Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210002, China  
Corresponding author: Ren Jian'an, Email: jan@medmail.com.cn

**【Abstract】** With the rise of the incidence of Crohn's disease, clinicians began to recognize and pay attention to this disease. There is no effective method to cure the Crohn's disease currently, and the complications of the Crohn's disease are numerous and complex. Therefore, early diagnosis and treatment are very important. Due to many factors, the problem of diagnostic delay is widespread. Female patients diagnosed younger than 40 years old, the presence of ileal disease, use of non-steroidal anti-inflammatory agents, smoking history, parental symptoms are risk factors of diagnostic delay of Crohn's disease. Delayed diagnosis might increase the risk of complications, especially intestinal stenosis and operation-related complications. Crohn's disease needs to be early diagnosed and treated to improve the prognosis of patients.

**【Key words】** Crohn's disease; Diagnostic delay; Risk factors; Complications

克罗恩病是一种反复发作的慢性炎症性肠病。近几十年来,克罗恩病的发病率在欧美国家等传统高发地区,一直维持在较高水平。目前中国克罗恩病的发病率约为 1.6/10 万,

虽然低于欧美发达国家,但较以往已有迅猛增长,也日益受到医学界及患者的关注<sup>[1-2]</sup>。由于经济、地域分布、医学教育、公共知识普及等多方面因素限制,我国与世界其他国家一样,均存在诊断延迟问题<sup>[3-5]</sup>。患者不重视,可能导致就医的延迟。医师不重视,则可能导致诊断的延误。克罗恩病诊断延迟会错失早期治疗的时机,从而影响患者预后,还可使相关外科并发症的发生风险增加。本文就克罗恩病的诊断延迟的基本概念、危险因素、预后影响等方面进行综述。

### 1 诊断延迟的定义

2012 年瑞士炎症性肠病协作组首次提出了克罗恩病诊断延迟的概念<sup>[3]</sup>。Vavricka 等<sup>[3]</sup>进行的一项瑞士全国范围研究结果显示:克罗恩病平均诊断延迟时间为 9 个月,75% 的患者诊断延迟在 24 个月内,故该研究将诊断延迟 > 24 个月者定义为长时间诊断延迟;又因其主要参与者的不同,诊断延迟又分为患源性延迟和医源性延迟;前者是指患者从初发症状到就诊的时间过长(>6 个月),后者是指患者从就诊到医师做出明确诊断的时间过长(>18 个月)<sup>[3]</sup>。

### 2 诊断延迟的危险因素

瑞士炎症性肠病协作组还首次分析了克罗恩病患者诊断延迟的危险因素,其研究结果显示:对于确诊年龄 < 40 岁、女性、存在回肠病变、疾病早期服用非甾体类抗炎药、吸烟史的克罗恩病患者,诊断延迟的风险明显增高<sup>[3]</sup>。Schoepfer 等<sup>[4]</sup>于 2013 年验证了上述研究结果。此外还有研究结果表明:有肠外表现的克罗恩病患者,诊断延迟发生率亦存在明显升高趋势<sup>[6]</sup>。

#### 2.1 确诊年龄与性别的影响

克罗恩病多见于青年,男女患者发病比例为 1.5:1,由于该病缺乏特异性的临床表现,在疾病初期,常难与肠结核、肠易激综合征等疾病鉴别,导致诊断延迟,甚至漏诊、误诊<sup>[7-9]</sup>。肠结核多见于中青年,女性稍多于男性,可表现为腹痛、胃肠道功能紊乱、腹部包块等<sup>[10-11]</sup>。肠易激综合征常发生于年轻患者,女性居多,常有腹痛和腹部不适,并伴有排便习惯紊乱及大便性状改变<sup>[8]</sup>。由于易感人群相同,临床表现相似,克罗恩病常被误诊为上述两种疾病,常引起医源性诊断延迟<sup>[12-13]</sup>。

#### 2.2 病变位置的影响

克罗恩病好发于末端回肠,很多早期克罗恩病患者常仅表现为右髂区痛,缺乏特异性便血与排便习惯改变的表现<sup>[1]</sup>。患者常因右髂区痛就诊,易与急性阑尾炎、感染性肠炎等疾病混淆,延长诊断时间<sup>[12]</sup>。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.07.019

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270478)

作者单位:210002 南京大学医学院附属金陵医院 南京军区南京总医院普通外科研究所

通信作者:任建安,Email:jan@medmail.com.cn

### 2.3 使用非甾体类抗炎药的影响

由于腹痛是克罗恩病的早期表现之一,患者常会自行服用非甾体类抗炎药缓解疼痛,从而延长了患者对疾病疼痛的耐受时间,也延长了患者就诊的时间。但未曾服用过非甾体类抗炎药的克罗恩病患者,其腹痛症状常表现为阴性,这在一定程度上增加了医师诊断的难度<sup>[14]</sup>。

### 2.4 吸烟史的影响

吸烟是克罗恩病发病的危险因素之一。有吸烟史的克罗恩病患者与非吸烟者比较,病情更加复杂,并发症更多,均会导致诊断延迟<sup>[15]</sup>。此外,确诊时有吸烟史的患者,对药物治疗的敏感性降低,治疗难度升高,相应的手术风险增加<sup>[15]</sup>。这都会进一步干扰医师对病情的诊断,使诊断延迟时间延长。

### 2.5 肠外症状的影响

部分克罗恩病患者可有皮肤、黏膜、眼、关节、肝脏等多种肠外症状的表现<sup>[12]</sup>;常表现为口腔溃疡、虹膜炎、葡萄膜炎、反应性关节炎、结节性红斑、原发性胆汁性肝硬化等,常与相关系统的其他疾病混淆<sup>[16]</sup>。这些复杂多样的肠外表现常干扰患者的自我评估与医师的临床诊断,可同时造成患源性和医源性诊断延迟的发生。

由于我国各级医院的诊断受多种因素限制,克罗恩病的误诊率高达 48.3%<sup>[17]</sup>。而对于患者而言,腹痛、腹泻、便秘等克罗恩病常见症状严重影响患者生命质量,迫使其在一定时间内就医<sup>[18]</sup>。但对于临床医师而言,依据现有的临床经验及诊断与治疗技术,早期明确诊断克罗恩病仍具较大挑战。

## 3 诊断延迟对克罗恩病预后的影响

Schoepfer 等<sup>[4]</sup>的研究结果证实:克罗恩病患者诊断延迟会增加其并发症的发生率,尤其是外科相关并发症。诊断延迟时间较长的患者,发生肠腔狭窄及其他手术相关并发症的风险明显增加。有研究表明:在克罗恩病早期(克罗恩病自确诊后 2 年)采取有效的治疗措施能够改变病程发展,改善患者预后<sup>[19-20]</sup>。克罗恩病早期与克罗恩病诊断延迟概念互相独立,并没有定义上的重叠。然而,两个概念的提出,均强调早期准确诊断克罗恩病的重要性,避免病情恶化,降低外科并发症发生率,降低相应的手术风险,这与目前克罗恩病的诊断与治疗目标是一致的<sup>[21]</sup>。

近年来种类繁多的免疫抑制剂及生物制剂在临床中广泛应用,包括干细胞治疗与肠内营养应用等措施在内,都为克罗恩病的治疗提供了许多新的方法<sup>[22-23]</sup>。在疾病早期使用药物干预,能够有效地缓解活跃期症状,或维持疾病缓解期,提高患者生命质量,并能降低克罗恩病患者接受手术的几率<sup>[24-26]</sup>。因此,若能通过有效手段缩短诊断延迟时间,在疾病早期,即患者出现不可逆性组织学改变之前,即采取有效的药物治疗,则可能避免克罗恩病患者不良预后的发生。

全球每年有 3%~5% 的克罗恩病患者需要接受相关手

术治疗<sup>[27]</sup>。70%~80% 的患者在发病后 20 年内至少要接受 1 次手术<sup>[28]</sup>。以往多项研究结果显示:随着诊断时间的延长,克罗恩病患者对药物治疗的敏感性降低,发生外科并发症并接受相关手术的几率明显升高<sup>[29-32]</sup>。外科手术的介入被认为是克罗恩病病情加重的标志之一。虽然适时的手术能够有效地缓解病情并在一定程度上提高患者生命质量,但不能达到根治疾病的目的,并会明显增加患者经济负担,应争取早期诊断,尽量避免相关手术<sup>[20]</sup>。

## 4 小结

克罗恩病日益成为影响国民健康的一项重要疾病,早期诊断与治疗对患者的病情控制及预后都至关重要。因此,诊断延迟问题迫切需要社会大众与全体医务工作者的重视。减少患源性延迟,临床医师可加强科普工作,提高普通群众对克罗恩病的认识,保障患者顺利就医。减少医源性诊断延迟,临床医师需提高自身业务水平,加深对影响克罗恩病诊断延迟的危险因素的认识,重视诊断延迟对患者预后的影响,保障患者转诊、会诊条件。采取上述措施有望改善并解决我国克罗恩病诊断延迟问题。

## 参考文献

- [1] Hida N, Nakamura S, Hahn KB, et al. A questionnaire-based survey on the diagnosis and management of inflammatory bowel disease in East Asian countries in 2012[J]. *Digestion*, 2014, 89(1): 88-103.
- [2] Ye L, Cao Q, Cheng J. Review of inflammatory bowel disease in China[J]. *Scientific World Journal*, 2013, 2013:296470.
- [3] Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(3):496-505.
- [4] Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(11):1744-1753.
- [5] Romberg-Camps MJL, Hesselink-van de Kruijs MA, Schouten LJ, et al. Inflammatory Bowel Disease in South Limburg (the Netherlands) 1991-2002: Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset of symptoms[J]. *J Crohns Colitis*, 2009, 3(2): 115-124.
- [6] Nascimbeni R, Di Fabio F, Lanzini A, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease: risk factors and influence of intestinal surgery[J]. *Ann Ital Chir*, 2009, 80(4):293-298.
- [7] Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(4):1003-1012.
- [8] Porter CK, Cash BD, Pimentel M, et al. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12:55.
- [9] 郭新利,李清文. 1 例结肠克罗恩病误诊分析[J]. *局解手术学杂志*, 2009, 18(2):144-145.
- [10] Rolo R, Campainha S, Duarte R. Crohn's disease and intestinal tuberculosis: a clinical challenge[J]. *Rev Port De Pneumol*, 2012, 18(4):205-206.
- [11] 赵渊,罗远,曹倩. 73 例克罗恩病与副结核分枝杆菌感染的相关性研究[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(7):463-466.
- [12] 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(2012 年·广州)[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10):818-831.
- [13] Hammer J, Talley NJ. Value of different diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome among men and women [J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(2):160-166.
- [14] Golovics PA, Mandel MD, Lovasz BD, et al. Inflammatory bowel disease course in Crohn's disease: is the natural history changing? [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(12):3198-3207.
- [15] Kennelly RP, Subramaniam T, Egan LJ, et al. Smoking and Crohn's disease: active modification of an independent risk factor (education alone is not enough) [J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(8):631-635.
- [16] Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(10):585-595.
- [17] 徐丽红, 韩岩智, 王凤美, 等. 克罗恩病初诊误诊分析及防范措施探讨[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(8):31-34.
- [18] Liu S, Ren J, Hong Z, et al. An evil backstage manipulator: psychological factors correlated with health-related quality of life in Chinese patients with Crohn's disease [J]. Scientific World Journal, 2013, 2013:464698.
- [19] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials [J]. Gut, 2010, 59(2):141-147.
- [20] Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, et al. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease [J]. Gut, 2012, 61(4):622-629.
- [21] Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2011, 140(6):1827-1837. e2.
- [22] 黎介寿. 认识克罗恩病的特性 [J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(7):535-537.
- [23] 徐艳华, 陈晓云. 间充质干细胞移植促进炎症性肠病肠道组织修复的研究进展 [J]. 重庆医学, 2011, 40(3):293-296.
- [24] Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine [J]. Gastroenterology, 2005, 128(7):1812-1818.
- [25] Punati J, Markowitz J, Lerer T, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(7):949-954.
- [26] 兰平, 何晓生. 炎症性肠病外科治疗的策略和技术 [J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(8):591-594.
- [27] Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery [J]. Gut, 2005, 54(2):237-241.
- [28] Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(12):1430-1438.
- [29] Ye BD, Yang SK, Cho YK, et al. Clinical features and long-term prognosis of Crohn's disease in Korea [J]. Scand J Gastroenterol, 2010, 45(10):1178-1185.
- [30] Jess T, Riis L, Vind I. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark [J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(4):481-489.
- [31] Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, et al. Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(3):434-442. e1.
- [32] 杨华, 肖刚, 苏伟, 等. 30 例克罗恩病临床分析 [J]. 中国现代普通外科进展, 2007, 10(1):87-88.

(收稿日期: 2015-04-19)

(本文编辑: 赵蕾)

## 《中华消化外科杂志》特邀审稿专家名单

按姓氏汉语拼音排序:

白雪莉 蔡柳新 曹君 陈继业 陈婕 董瑞 段伟东 樊林 高大明 葛勇胜 龚坤梅 郭银枏 韩冰  
侯建存 胡文杰 黄帆 靳斌 李德卫 李建伟 李立波 梁霄 刘超 刘恩宇 刘习红 刘源 卢倩  
卢欣 吕昂 吕骅 麻勇 马君俊 钱祝银 邱伟 邱伟华 沙洪存 沈波 沈贤波 石刚 孙泉  
孙志为 谭志健 王宏光 王俊江 王科 王伟 王晓颖 吴剑挥 谢峰 徐意瑶 许斌 许静涌 杨雁灵  
姚爱华 殷子 尹大龙 尤俊 张宏 张雷达 张侗 张晓刚 张亚铭 赵义军 郑四鸣 周旭 朱鹏