DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220209

溃疡性结肠炎临床病理特点及鉴别诊断

苏晓路，董弛，张静，毛杰，郭继武，王祥*

（兰州大学第二医院，甘肃 兰州730030）

【摘要】溃疡性结肠炎（Ulcerative Colitis，UC）是慢性炎症性肠病（Inflammatory Bowel Disease，IBD）的一种，病因和发病机制尚不完全明确，目前认为是多种致病因素相互作用的共同结果，主要包括环境、遗传、肠道微环境和免疫等因素，其中肠道免疫系统紊乱所致肠粘膜持续性慢性炎症在UC中发挥着重要作用。通过文献复习，并结合临床实际工作中所遇到的病例，本文系统论述了UC的临床流行病学特征、内镜、影像、实验室检查以及UC的治疗和预后，重点阐述UC的病理学形态和鉴别诊断。

【关键词】溃疡性结肠炎；病理；内镜；影像；实验室检查；病理鉴别诊断

中图分类号：R574.1，R36，R447　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2022）02-0066-09

Clinicopathological features and differential diagnosis of ulcerative colitis

Su Xiaolu, Dong Chi, Zhang Jing, Mao Jie, Guo Jiwu, Wang Xiang*

(Lanzhou University Second Hospital, lanzhou 730030, Gansu, China)

【**Abstract**】Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease (IBD). The etiology and pathogenesis are not completely clear, and are currently considered to be the result of the interaction of multiple pathogenic factors. It mainly includes environmental, genetic, intestinal microenvironment and immune factors, among which chronic intestinal mucosa inflammation caused by intestinal immune system disorder plays an important role in UC. By reviewing the literature and combining with the cases in clinical practice, we systematically discusse the clinical epidemiological features, endoscopy, medical image, laboratory examination, treatment and prognosis of UC, focusing on the pathological morphology and differential diagnosis of UC.

【**Keywords**】Ulcerative colitis; Pathology; Endoscopy; Medical image; Laboratory examination; Pathological differential diagnosis

组织病理学是诊断肠道粘膜病变最重要的手段之一，由于内镜活检取材存在局限性和表浅性，因此在缺乏临床病史的情况下，溃疡性结肠炎经常会被病理医生冠以“肠粘膜慢性炎”的诊断。随着医疗水平和诊断水平的提高，这种描述性病理诊断并不能给临床医生提供有价值的帮助。病理医生需要根据溃疡性结肠的流行病学特点，结合临床表现、内镜、影像和实验室检查，并在排除肿瘤性病变和其它原因造成的慢性肠炎的基础上，才能做出正确诊断。

1　溃疡性结肠炎临床及流行病学特征

1.1　UC的临床特征

溃疡性结肠炎（Ulcerative Colitis，UC）的病

收稿日期：2022-03-23；**修回日期**：2022-05-07

基金项目：甘肃省重点研发计划项目（21YF5FA124）

通讯作者：王　祥（1966-），男，甘肃陇西人，硕士生导师，主要从事胆胰疾病、肠道溃疡性疾病的诊断、鉴别诊断及治疗等方面的研究。E-mail：wangxiang@lzu.edu.cn

程因人而异，活动期病情轻重、病变范围以及多种致病因素共同决定了UC总体的严重程度。UC临床表现为持续或反复发作性腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重、体重减轻以及不同程度的全身症状，病程多持续在4–6周以上，患者一旦发病，往往要经历反复多次间断性的急性发作，并有可能常年忍受这种疾病的折磨。UC并发症包括中毒性巨结肠、肠穿孔、大出血、继发性感染和恶变。

1.2 UC的流行病学特征

1.2.1 环境因素

UC的流行病学特点与环境因素和地理位置有关，其发病率和患病率因地理位置和环境不同而产生较大差异[1]。UC在欧洲和北美洲年发病率分别为24.3/10万人和19.2/10万人，患病率分别为505/10万人和249/10万人，而在亚洲和中东国家年发病率较低，约6.3/10万人[2]，说明UC与城市工业化、卫生、饮食、职业、生活方式、药物、医疗卫生、微生物以及污染等环境因素的暴露有关[3]。中国UC的年发病率约为11.6/10万人，而且随着工业化的发展、生活水平的提高和诊断能力的提升，发病率也在逐年上升[4]。另有数据报道，移民到发达国家的西班牙裔的UC患病率高于移民到拉丁美洲的西班牙裔，这进一步说明工业化的环境暴露促进了UC的发展[5]。尽管吸烟会增加患克罗恩病（Crohn′s Disease，CD）的风险，但对UC患者却具有保护性作用，有数据显示，吸烟降低了UC患者的复发率和患结肠癌的风险[6]。另外，还有一种观点认为[7, 8]，UC之所以在北欧和北美多见，而在中东、东亚和非洲地区少见，可能与日照强度有关，低日照强度将导致体内活性维生素D_3合成减少，诱发免疫系统功能下降，引起肠道异常炎症反应，从而增加患UC的风险。

1.2.2 病因

UC被认为是易感个体由于环境因素触发了先天性和适应性免疫功能障碍，导致慢性且不受限制的炎症过程，即由遗传因素决定，同时在免疫介导的基础上使炎症过程得以持续。

1.2.3 遗传因素

遗传因素在UC中的作用已得到证实，大量研究表明UC与双胞胎和家族聚集现象存在相关性。当直系亲属被诊断为UC时，其一级家庭成员更容易罹患该病，相比于异卵双生子，同卵双生子患病率更高[9]。

1.2.4 免疫学因素与肠道菌群

肠道生物菌群在UC的发病机制中发挥着重要作用。研究表明，UC患者肠道生物多样性显著低于健康对照组[10, 11]。

显微镜下观察到UC患者结肠粘膜内存在大量淋巴细胞，进一步免疫学研究显示，UC中效应性T细胞和调节性T细胞表达失衡。UC被认为是一种Th2或Th17介导的疾病，Th2和Th17细胞能分泌许多炎症因子，如肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor，TNF）、IL–4、IL–5、IL–6、IL–13、IL–17、IL–21和IL–23，这些因子的过表达在UC的发病机制中起着重要作用[12]。研究表明，CD4阳性T细胞分泌的Bcl2L12蛋白通过抑制Th2细胞凋亡促进Th2细胞分泌炎症因子，使得UC病程得以进展[13]。在人类第6、7、12、16、19号染色体上分布着和UC相关的基因[14]，而主要组织相容复合体（Major Histocompatibility Complex，MHC）的表达产物人类白细胞抗原（Human Leukocyte Antigen，HLA）就位于6号染色体短臂上。当病原微生物入侵时，受体NKG2D与MICA、MICB分子结合，UC患者肠黏膜组织中受体NKG2D、MICA及MICB的mRNA出现高表达，激活T细胞、NK细胞和巨噬细胞，造成UC局部黏膜炎症[15–17]。另外，UC的易感基因还有TNF–308，该基因与欧洲及亚洲人群UC发病的易感性相关[18]。

2 溃疡性结肠炎的病理学检查

2.1 UC手术切除标本大体病理检查特点

UC的病变一般起始于直肠，并向近端结肠伸展，呈连续性不间断弥漫性分布，表现为直肠炎、直肠–乙状结肠炎、左半结肠炎、横结肠炎、右半结肠炎或全结肠炎，病变范围和程度因人而异，往往在回盲部或其远端结肠部位突然中止。此外，UC大体标本的特点是肠壁增厚、僵硬、缩短和结肠袋消失。肠管缩短的原因是肠粘膜慢性炎症促进间质纤维化，导致平滑肌功能异常，使得粘膜失去肌层运动的能力，肠管缩短在远端结肠和直肠最为显著。

UC的炎症一般局限于粘膜层和粘膜下层，在急性炎症活动期时，粘膜表面呈弥漫的颗粒状，也可出现红斑和出血。另外，炎症还造成粘膜糜烂甚至缺失，粘膜表面覆盖脓性渗出物，形成浅表溃疡，而溃疡周边肉芽组织增生，肠上皮也呈反应性增生，最终形成炎性息肉。同时，溃疡处粘膜凹

陷，而溃疡间增生的粘膜凸起，形成粘膜岛或假息肉。大体标本检查往往可以看到，结肠粘膜面分布有数目不等且大小不一的数百个息肉，而这些息肉与病变的严重程度并不成正相关；邻近的息肉可相互融合，形成粘膜桥和迷路样外观。在溃疡愈合期和静止期，肠粘膜在大体上看似正常光滑，而在组织病理学上仍可观察到异常的腺体隐窝结构。

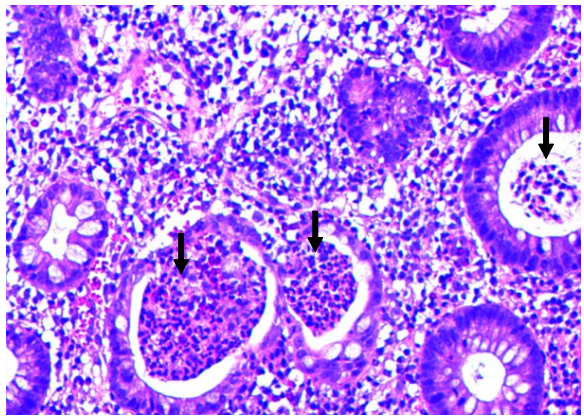
2.2 UC组织病理学特点

在显微镜下，也同样观察到UC患者的结肠粘膜呈连续弥漫性慢性活动性炎症的病理表现，且病变主要累及直肠、远端结肠和任意长度的近端结肠，病变往往位于粘膜层和粘膜下层。虽然隐窝脓肿不是诊断UC的必要条件，但在UC患者中隐窝炎和隐窝脓肿更为常见（见图1A）。和结肠CD相比，在UC中无透壁性炎症、明显的淋巴组织聚集、上皮样肉芽肿、深裂隙样溃疡、瘘管以及末端回肠受累。

UC所形成的肉芽肿与表面上皮损伤或隐窝破裂有关。该肉芽肿常常比较松散，由破损隐窝周围的组织细胞和淋巴细胞构成。而CD所形成的肉芽肿是彼此互不融合且结构良好的上皮样肉芽肿，与隐窝破裂无关。由于CD肉芽肿内的组织细胞含轻度嗜酸性胞质，在HE染色后呈粉色，而隐窝破裂所形成的肉芽肿则着色更浅。

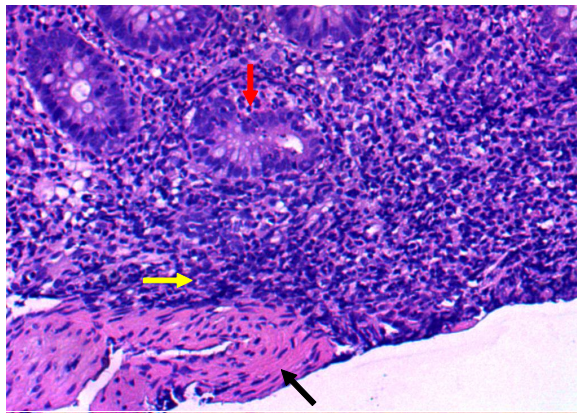
UC的斑片状分布包括直肠豁免、阑尾穿孔、盲肠炎、或与左半结肠相关的横结肠、升结肠炎，亦或是由于治疗所造成的结肠粘膜不均匀愈合，这些表现都不是真正的“跳跃式病变”，需要和CD相鉴别。尽管阿弗他溃疡在CD中比较常见，但当UC患者处于重度活动性结肠炎时，组织病理学上也会观察到类似阿弗他样的裂隙样溃疡。鉴别UC的这些非典型性表现对于避免炎症性肠病（Inflammatory Bowel Disease，IBD）分类错误非常重要。如果初次病理活检提示病变起始于直肠，患者无用药史，组织病理学显示有慢性活动性结肠炎表现，粘膜间质无肉芽肿，且无末端回肠病变，则更倾向诊断UC。

根据UC的临床分期，在组织病理学上也有相对应的不同表现，其组织学分期分为三期，即活动期UC、趋于缓解的UC（即消退期）和缓解期UC。（1）在急性活动期时，可出现血管淤血、粘膜缺损和表浅溃疡，粘膜内较多中性粒细胞浸润，有隐窝炎和隐窝脓肿，粘膜基底部淋巴细胞和浆细胞聚集（见图1B）。（2）消退期时，血管淤血轻于活动期，中性粒细胞浸润明显减弱，隐窝炎和隐窝脓肿逐渐减少和消失，上皮出现再生，且上皮的连续性得以恢复，但粘膜基底部浆细胞仍然存在。（3）UC进入缓解期时，可观察到隐窝结构异常，包括隐窝极向紊乱、萎缩、扭曲、分支以及绒毛状改变。腺体化生包括潘氏细胞化生和假幽门腺化生，UC中多见潘氏细胞化生，尤其这种化生性改变出现在结肠脾曲的远端结肠更具诊断意义（见图1C）。



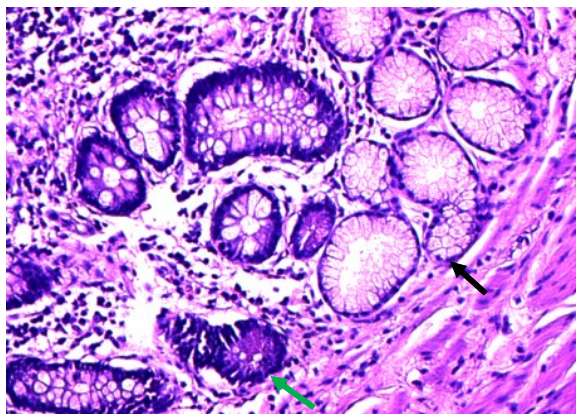
A

直肠粘膜腺体出现隐窝脓肿（黑色箭头所示）。



B

降结肠粘膜基底部淋巴细胞、浆细胞聚集（黄色箭头所示），可见隐窝炎（红色箭头所示），且粘膜肌轻度增生（黑色箭头所示）。



C

结肠脾区粘膜腺体出现潘氏细胞化生（绿色箭头所示）和幽门腺化生（黑色箭头所示）。

图1 UC患者病理切片（HE×200倍）

UC病变从活动期到缓解期往往需要几周到几个月的时间，当病变完全消退时，内镜下粘膜炎症评分明显改善，显微镜下仍会存在粘膜持续性轻微炎症和隐窝结构异常，因此，组织病理学的粘膜愈合比内镜下的粘膜愈合更具有临床意义，建议将组织病理评估作为粘膜愈合的最终目标。溃疡性结肠炎的炎症活动度组织病理学评分标准比较多，大多很复杂，不适合临床应用，目前我国炎症性肠病专家组制定的评判标准比较简单，非常适合临床应用，该标准有以下四点：（1）无活动性炎：上皮内无中性粒细胞，无上皮糜烂和溃疡。（2）轻度活动性炎：隐窝炎的数目不超过隐窝总数的25%，且罕见隐窝脓肿（每个活检组织标本中不超过1个）。（3）中度活动性炎：大于25%的隐窝有隐窝炎，或多个隐窝脓肿，或看到小灶粘膜糜烂。（4）重度活动性炎：有多灶粘膜糜烂或溃疡形成[19]。

2.3 不典型溃疡性结肠炎的病理特点

2.3.1 UC可表现为CD样特征，如升结肠UC伴有回盲部周围炎。

2.3.2 UC虽然在内镜和显微镜下呈现连续性不间断性病变，但在以下情况，如粘膜炎症程度不一，或经过治疗和静止期的UC，往往随着粘膜部分愈合，在内镜和组织病理形态上表现为病变的不连续性，即造成 “跳跃式”的假象。

2.3.3 UC伴有末端回肠受累，即所谓“倒灌性回肠炎”，尤其出现在患有全结肠炎或合并有严重的右半结肠炎的患者，组织病理学上显示末端回肠粘膜仅在表面上皮和固有层中有轻度中性粒细胞浸润，而没有或仅有轻度上皮损伤，缺乏CD所具有的末端回肠炎特征，比如上皮样肉芽肿、隐窝结构异常、小肠绒毛变短变钝、扁平萎缩以及出现幽门腺化生等明显的慢性肠炎表现。

2.3.4 当出现重度活动性UC或爆发性UC时，内镜和显微镜下也可出现类似CD样的肠壁全层炎和深的裂隙样溃疡。

2.3.5 UC的病变一般起始于直肠，但UC经过治疗后，比如肠道给药，局部病变粘膜得以修复，可造成直肠未受累及的假象，即所谓“直肠豁免”。

2.3.6 UC隐窝腺体因中性粒细胞浸润而出现隐窝炎，甚至隐窝脓肿，隐窝因结构破坏而引起周围组织细胞聚集形成肉芽肿，这种肉芽肿不要误认为是CD所形成的肉芽肿。

3 溃疡性结肠炎的内镜检查

结肠镜下UC病变多起自直肠，并向近端结肠延伸，呈不间断连续性的弥漫性分布，表现为粘膜水肿质脆，粗糙呈颗粒状，有脓性分泌物附着，病变明显处有多发糜烂或表浅溃疡，或自发接触性出血，粘膜血管纹理模糊、紊乱或消失，可有假息肉和炎性息肉，回盲部和末端回肠未见明显粘膜病变。内镜医生应从病变处和外观正常的粘膜处取材，必要时在末端回肠取活检，并建议在结肠的至少四个部位和直肠分别取活检，每个部位至少取两块，如果要监测粘膜异型增生性病变，则需要取更多的活检组织，例如结肠中每10 cm和直肠中每5 cm进行取活检，不同部位的活检标本应单独标记[20]。另外内镜在监测UC癌变过程中起着重要作用，由于肠道狭窄与恶性肿瘤密切相关[21]，因此当UC患者伴有结肠狭窄时，必须进行内镜活检以排除恶性病变。

4 溃疡性结肠炎的影像学检查

4.1 普通X线摄片在当今UC检查中应用并不广泛，但它仍可用于判断肠管扩张、阻塞、肠穿孔或肠壁增厚。当怀疑有中毒性巨结肠的可能时，应先行腹部平片检查，摄片显示肠胀气，并发梗阻时可见气液平面。

4.2 超声检查在评估结肠病变方面作用有限，原因是很难观察到结肠的弯曲处、直肠和肛门区域，而它在评估肛周病变中很有作用。

4.3 CT扫描可以观察肠壁增厚、肠腔狭窄、瘘管和窦道，以及发现肠系膜周围淋巴结是否有肿大。UC在CT上表现为肠壁轻度连续性增厚，而浆膜面相对光滑，病变增厚区域结肠粘膜由于溃疡和息肉的出现而变得凹凸不平；病变区肠腔变窄，结肠袋消失，肠管缩短呈铅管样。

4.4 MRI对UC活动性炎症的敏感性优于CT，已成为越来越重要的检查工具，MRI不但能显示结肠镜无法触及到的部位，有助于评估肠壁增厚和肠腔狭窄，而且可以减少电离辐射，评估粘膜内环和浆膜外环。在判断UC的肠外病变（如肠系膜/腹腔内脓肿和瘘管）时，MRI起到重要作用，且能观察到UC的并发症。

5 溃疡性结肠炎的实验室检查

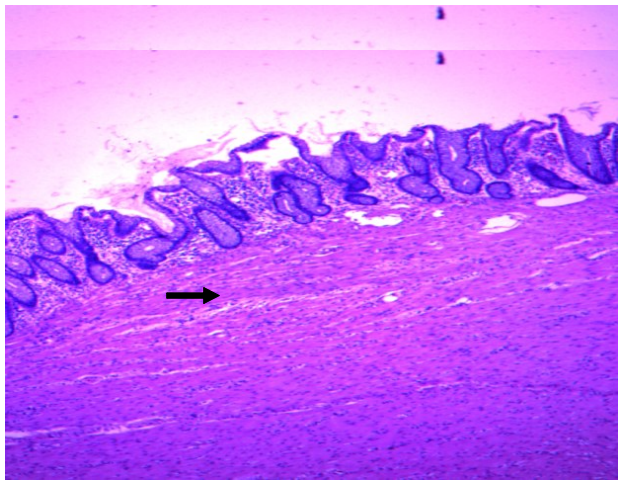
常规检查包括血常规、血清白蛋白、ESR、电解质、C反应蛋白等。患者有贫血、中性粒细胞数增多、血小板增高、血沉加快、白蛋白水平降低和C反应蛋白水平升高。粪钙卫蛋白是中性粒细胞内的一种蛋白，近年来对它的研究比较多，当有炎症刺激时，中性粒细胞脱颗粒使得粪钙卫蛋白释放，可直接提供肠道炎症信息，有研究显示，UC患者粪便钙卫蛋白水平远高于肠易激综合征和结肠肿瘤[22]。另外在UC患者血清中，往往会出现核周型抗中性粒细胞胞浆抗体（perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibody，pANCA），有研究显示，UC患者pANCA敏感度和特异度分别为68.9%、98.85%，提示pANCA可协助UC的诊断[23, 24]。

6 溃疡性结肠炎的病理鉴别诊断

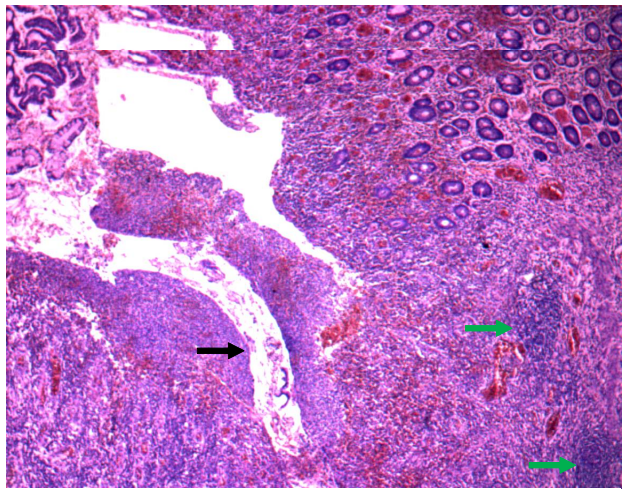
6.1 CD

CD是炎症性肠病的一种，也是UC首先需要鉴别的疾病之一。患者内镜检查和多部位活检对于诊断CD非常重要。CD在内镜下主要累及末端回肠和邻近结肠，病变粘膜呈“鹅卵石”或“铺路石”样，呈不连续的跳跃式分布，且常常伴有溃疡、窦道、瘘管，还可观察到阿弗他溃疡、炎性假性息肉和肠腔狭窄。当CD发生在结肠时，内镜下与UC区别不大，但CD粘膜病变通常具有跳跃式征象，直肠未受累及，且病变程度在回盲部和近端结肠最重，而相比UC，其病变程度以直肠和远端结肠为重。

组织病理学显示CD和UC都存在粘膜慢性炎和粘膜基底部淋巴细胞、浆细胞增多，且都有腺体隐窝结构紊乱，不同点在于CD的病变呈跳跃式阶段性分布，有肠壁全层炎和透壁性炎症，而UC的粘膜病变呈连续性分布，炎症主要位于粘膜层和粘膜下层，少见粘膜全层炎和透壁性炎。CD的透壁性炎症还会引起粘膜肌增生，从而使粘膜下层消失，这称为“粘膜下层闭塞性肌化”（见图2A）。CD隐窝脓肿相对于UC少见，经常会出现特征性的肉芽肿，这种肉芽肿是由上皮样组织细胞构成，肉芽肿较小，边界清楚，一般不会融合，且无干酪样坏死，直径一般多在100~400 μm [19]。CD的透壁性炎症表现为肠壁间有较多淋巴细胞聚集和淋巴滤泡增生，且增生的淋巴滤泡往往形成“串珠样”结构。CD形成的溃疡在显微镜下也是透壁的、像刀劈样的裂隙样溃疡（见图2B），这和UC所形成的粘膜表浅溃疡不同。



显微镜下近回盲部升结肠出现粘膜下层闭塞性肌化（黑色箭头所示）。



显微镜下回盲部有阿弗他溃疡（黑色箭头所示），且有透壁性炎症，肠壁间淋巴滤泡呈“串珠样”聚集（绿色箭头所示）。

图2 CD患者手术切除标本（HE×100倍）

6.2 感染性结肠炎

大多数病原微生物在组织病理学上无法辨识，因此需要血清学或粪便培养物的相关实验室检查，在排除感染性结肠炎基础上，才能初步诊断UC。目前，在组织病理学上只能鉴别出少数几种类型的病原体，例如巨细胞病毒（Cytomegalovirus，CMV）、溶血性变形杆菌、结核分枝杆菌或某些真菌。鉴别诊断需要结合临床病史、传染病学检查和组织病理学检查综合判断。

感染性结肠炎包括自限性肠炎（多为细菌性和病毒性）和病程更长的结肠炎。自限性结肠炎通常起病急，病程短，伴有腹泻、腹痛或便血，症状常在1~2周内缓解且不再复发。大多数感染性结肠炎在病理组织学上表现为局灶性或弥漫性急性结肠炎

的形态，具有显著的粘膜炎症、隐窝炎和隐窝脓肿，粘膜上皮也有不同程度的损伤，从局灶性隐窝缺失和糜烂，再到广泛的粘膜坏死及溃疡，但粘膜结构不会出现紊乱和异常。另外，虽然感染性结肠炎固有层内炎细胞增多，但从粘膜顶部往下呈现炎性浸润逐渐减少的梯度；相反，UC粘膜固有层内炎症并没有这样的特点，常常是粘膜层内的弥漫炎症细胞浸润，且呈现炎症逐渐增强的梯度，尤其是粘膜基底部有较多淋巴细胞和浆细胞的聚集，这是区分UC与感染性结肠炎非常重要的鉴别点。当出现慢性感染性结肠炎时，有些病理形态会和UC重叠，这可能会造成误诊，此时相关的辅助检查就很有必要。另外，在使用免疫抑制剂后，部分UC患者会合并感染性结肠炎的风险，包括CMV病毒和EB病毒性结肠炎，这使得诊断更加复杂和困难。

6.3 缺血性结肠炎

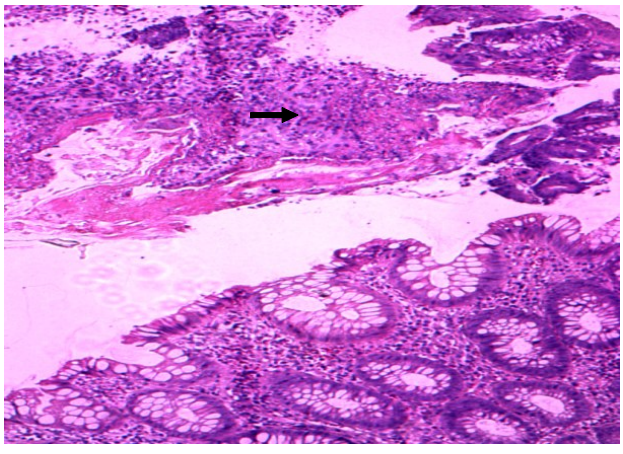
缺血性结肠炎是由于血管炎或血栓引起的肠段供血减少或停止而造成的粘膜损伤和坏死，甚至出现透壁性梗死，最常发生于对缺血敏感的乙状结肠和结肠脾区。组织病理学显示，缺血对浅表粘膜影响最大，表面粘膜腺体变小、萎缩，乃至凋零和坏死，形成粘膜糜烂，而靠近基底部的粘膜腺体损伤较轻；固有层有充血、水肿、出血，炎症细胞弥漫浸润上皮现象不明显，且无粘膜基底部淋巴细胞、浆细胞聚集（见图3A、图3B）。在慢性缺血期，肠粘膜固有层由于腺体减少和缺失，间质被纤维组织取代，形成明显的纤维化。继发于慢性缺血的结肠粘膜损伤，其组织病理形态有时与爆发性UC中出现缺血性改变相重叠，包括隐窝扭曲、左半结肠的潘氏细胞化生以及活动性慢性炎症。尽管这两种疾病存在多种形态学上的重叠，但仍然有其它病理特征能够为病理医生提供鉴别慢性缺血性结肠炎的信息，这些特征包括邻近粘膜中微血栓形成，粘膜固有层炎症较轻微、上皮萎缩、固有层纤维化和玻璃样变性。

6.4 药物性结肠炎

很多药物可引起结肠损伤，临床表现为慢性活动性结肠炎。结肠炎的发生通常与药物戒断反应有关，正确的鉴别诊断需要明确患者用药史。非甾体类抗炎药是引起肠道损伤最为常见的一类药物，容易引发慢性非特异性结肠炎和溃疡，这类药物还增加了发生UC的风险[25]。霉酚酸酯是一种免疫抑制剂，引起消化道最常见的不良反应是腹泻，霉酚酸酯诱发的结肠炎会出现类似移植物抗宿主的反应性变化，造成腺体隐窝损伤和明显的上皮细胞凋亡。虽然这类病人显微镜下会表现为隐窝扩张，但隐窝结构的不连续变化、局部缺血性改变、腺体萎缩以及炎症细胞浸润较UC轻，这有助于诊断霉酚酸酯诱发的结肠炎。生物制剂如抗PD-1和PD-L1、或抗CTLA4，这类药物可引起活动性结肠炎表现，出现腺体隐窝凋亡和隐窝萎缩/脱落，有些表现类似于UC的慢性经过[20]。

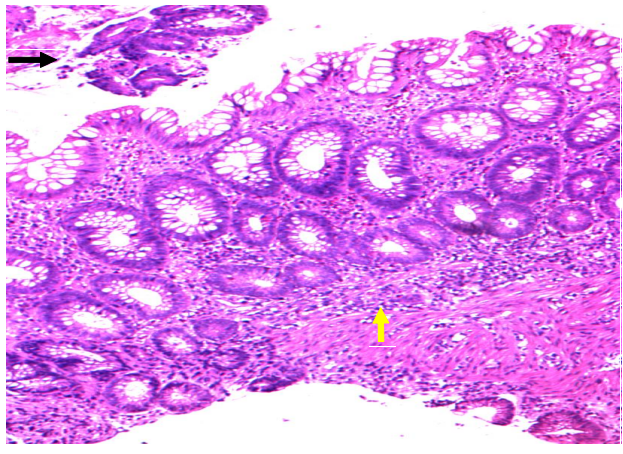
6.5 显微镜下结肠炎

显微镜下结肠炎是伴有水样腹泻、非出血性的结肠炎，患者常反复发作，呈慢性病程，包括胶原性结肠炎和淋巴细胞性结肠炎。这类结肠炎的内镜检查通常表现为黏膜正常或大致正常，而组织病理学检查往往显示出特异性改变。经过多部位活检，



A

缺血对结肠表面粘膜影响最重，有糜烂和溃疡形成（黑色箭头所示）。



B

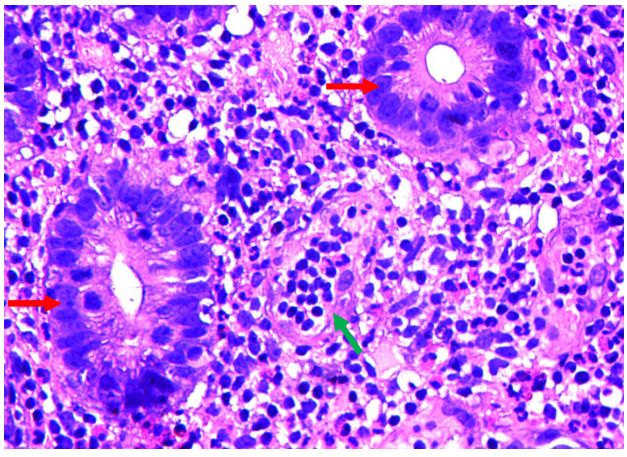
乙状结肠粘膜表面糜烂（黑色箭头所示），但炎症细胞浸润上皮现象不明显，且无粘膜基底部淋巴细胞、浆细胞增多（黄色箭头所示）。

图3 缺血性结肠炎患者病理切片（HE×100倍）

结肠粘膜固有层观察到淋巴细胞明显增多，且粘膜表面和腺上皮内淋巴细胞密度增高（往往>20个/100表层细胞），这些病理特征有助于诊断淋巴细胞性结肠炎[26]。胶原性结肠炎最具特征的组织病理学特点为上皮下间质内有显著增厚的胶原带。由于显微镜下结肠炎也表现为慢性病程，在组织病理学上有时会出现类似UC的改变，包括隐窝炎、隐窝脓肿和粘膜糜烂/溃疡，以及部分隐窝结构的改变，因此当出现这些形态学上的交叉时，病理工作者需要认真仔细加以鉴别诊断。

6.6 肠白塞病

白塞病是一种风湿性疾病，患者机体免疫异常可在临床上表现为口腔溃疡、外生殖器溃疡和眼葡萄膜炎三联征。以肠道损伤为主要表现的白塞病称为肠白塞，这部分患者往往不出现眼部病变和生殖器溃疡。CT和内镜显示病变多位于回盲部，偶尔也可累及升结肠和横结肠[27]。溃疡多呈圆形或卵圆形，边界清楚，溃疡通常少于5个[28]。组织病理学检查最具特征性的是小血管炎及血管周围炎（见图4），且以淋巴细胞性血管炎多见，急性期时可同时出现中性粒细胞性血管炎，血管内皮肿胀，偶见血管壁的纤维素性坏死。



回肠末端小血管炎，血管腔内及血管壁周围较多淋巴细胞和少量中性粒细胞浸润（绿色箭头所示），腺体隐窝结构未见异常（红色箭头所示）。

图4 肠白塞病患者病理切片（HE×400倍）

6.7 自身免疫性肠炎

自身免疫性肠炎患者往往有结肠病变，这与自身抗体相关。虽然组织病理学上某些特征类似于UC，例如慢性炎细胞浸润、隐窝炎和隐窝脓肿，偶尔会看到隐窝结构扩张、扭曲和潘氏细胞化生，但腺上皮杯状细胞减少或缺失是自身免疫性结肠炎最为重要的病理学特征，加上粘膜固有层内慢性炎症细胞浸润较轻，且有隐窝凋亡，往往更支持自身免疫性结肠炎，而不是UC。

6.8 旷置性/分流性结肠炎

旷置性结肠炎是结肠灶口术的并发症之一，组织病理学可见到类似于UC的粘膜异常，包括粘膜固有层弥漫性炎细胞浸润、隐窝结构改变和隐窝萎缩以及裂隙样溃疡。将旷置性结肠炎和UC区分开或确定两种疾病的共存有时很困难，不过当粘膜间质内出现较多淋巴细胞浸润和明显的淋巴滤泡增生时，则更倾向旷置性/分流性结肠炎[29]。

6.9 憩室疾病相关性结肠炎

憩室相关性结肠炎发生在结肠系膜之间向外突出的袋状结构，多在结肠吻合手术后出现。区分憩室相关性结肠炎与UC的重要鉴别点在于，憩室相关性结肠炎常发生在乙状结肠，而且缺乏直肠病变，同时组织病理学证实病变仅局限在憩室所累及的结肠。

6.10 嗜酸性粒细胞性结肠炎与肥大细胞性结肠炎

6.10.1 嗜酸性粒细胞性结肠炎

嗜酸性粒细胞性结肠炎临床症状有恶心、呕吐、腹泻、腹痛、生长缓慢、脂肪泻、缺铁性贫血、低蛋白血症和肠梗阻，其诊断需要结合临床表现、血常规、内镜、影像学和组织病理学检查综合判断。患者常常在进食某种食物后，出现胃肠道症状和体征，血常规显示外周血嗜酸性粒细胞明显增多，内镜下受累结肠粘膜有充血、水肿、溃疡或粘膜结节样改变，结合组织病理学检查，结肠粘膜间质内有明显的嗜酸性粒细胞浸润（通常在60个/HPF），则多考虑嗜酸性粒细胞性结肠炎[30]。

6.10.2 肥大细胞性结肠炎

嗜碱性粒细胞被称为肥大细胞，其胞浆内有嗜碱性颗粒，具有抗原递呈、释放过敏性介质和较弱的吞噬功能。肥大细胞在组织和上皮内异常增生时，被称为肥大细胞增生症，当结肠内肥大细胞异常增生时，被称为肥大细胞性结肠炎。在组织病理学上，肥大细胞分布于肠道全层，以粘膜层和粘膜下层最多见，这些肥大细胞常常多于20个/10HPF[20]，免疫组织化学染色肥大细胞表达Tryptase和CD117。

6.11 放射性结肠炎

放射性结肠炎患者有盆腹腔放疗史，其结肠炎可发生在放疗后几周甚至数年后，内镜可见结肠粘膜苍白、脆性增加，组织病理学可见结肠腺体遭到

破坏，隐窝结构轻微变形，但间质内炎症细胞浸润不明显，毛细血管扩张，且有纤维素沉积。

6.12 肠道淋巴瘤

胃肠道是淋巴瘤最常发生的部位，而且几乎均为非霍奇金淋巴瘤。CT和内镜显示肠壁增厚，有单发或多发结节，可见息肉样或溃疡病变，常伴有腹腔淋巴结肿大，临床症状往往不典型。组织病理学是诊断肠道淋巴瘤的金标准，显微镜下粘膜间质内见大量异型增生的淋巴细胞弥漫成片分布，并破坏、侵蚀周围正常肠粘膜腺体，结合免疫组化染色和分子病理学检查，可确定淋巴瘤的具体分型。

7 溃疡性结肠炎的治疗和预后

UC治疗目标是控制急性发作和药物诱导缓解，并达到无糖皮质激素介入的长期临床缓解，早期临床干预和增加监测频数，并采取针对性的治疗非常重要，这有利于减缓UC进程，比如减少急性发作频数和住院次数，并尽可能避免手术治疗。

UC的药物使用主要包括四种类型[31]：氨基水杨酸类药物、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂。氨基水杨酸类药物含有5-氨基水杨酸（5-Aminosalicylic Acid，5-ASA），包括柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪、奥沙拉秦和巴柳氮，美沙拉嗪被用做一线推荐药物。局部和/或口服5-ASA可诱导缓解轻度活动性UC，但当出现急性发作时，应停止使用5-ASA，防止加重腹泻。

糖皮质激素可局部用药、口服或静脉给药，用做中-重度UC的诱导缓解和控制UC的急性发作。当UC患者使用5-ASA治疗效果不佳，或对5-ASA不耐受时，应尽早使用糖皮质激素。

免疫抑制剂包括硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨喋呤、环孢素和他克莫司，用于维持缓解对5-ASA不耐受或频繁复发的患者，也用于依赖或有激素抵抗的患者。其中硫唑嘌呤可诱导缓解UC症状，且与激素有协同作用。甲氨喋呤主要用于UC的缓解治疗，或作为硫唑嘌呤治疗效果不佳的替代药物。使用环孢素时要十分谨慎，它的治疗剂量接近中毒剂量，非常容易出现不可逆的肾功能损害，因此密切监测血药浓度非常重要。

目前，多种生物制剂均被证实对UC治疗有效，其中用于治疗UC的生物制剂包括：抗TNFα抗体（英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗和赛妥珠单抗），抗整合素抗体（依托利珠单抗和维多珠单抗）以及抗IL-12和IL-23（优特克单抗）。这些生物制剂能产生更佳的诱导缓解和结肠粘膜愈合[32]。当患者有激素耐受时，生物制剂可与免疫抑制剂合用，提高临床缓解效果，但联合用药的风险也会随之而来，比如机会性感染和淋巴瘤等。因此在联合使用生物制剂时，应严格控制，同样也需密切监测药物浓度水平。

尽管UC主要通过药物治疗，但当某些患者由于症状无法得到有效控制，且生活质量及治疗依从性差，则需要进行手术治疗。紧急手术的适应征包括结肠穿孔、肠道出血、中毒性巨结肠和药物难以控制的急性爆发性UC。择期手术则针对那些难以接受药物治疗，可能发生严重并发症或增加患癌风险的病人，其中回肠储袋肛管吻合术（Ileal Pouch Anal Anastomosis，IPAA）是首选的手术方式。

UC被认为是终身疾病，其病程有可能从长期临床缓解突然发展到侵袭性病变。很多因素都与疾病进展和预后不良有关，例如长期使用糖皮质激素，确诊时年龄较小，或继发病毒感染[33]。另外部分临床缓解病人由于仍然存在内镜下或显微镜下持续性活动性炎症，这也是预后不良的危险因素，因此针对UC的治疗目标应从临床缓解转移到内镜下缓解，最终达到组织病理学缓解。

参 考 文 献

[1] NG S C, BERNSTEIN C N, VATN M H, et al. Geographical variability and environmental risk in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2013, 62(4): 630-649.

[2] MOLODECKY N A, SOON I S, RABI D M, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, based on systematic review[J]. Gastroenterology, 2012, 142(1): 46-54.

[3] BEAMISH L A, OSORNIO-VARGAS A R, WINE E. Air pollution: an environmental factor contributing intestinal disease[J]. J Crohns Colitis, 2011, 5(4): 279-286.

[4] YE L, CAO Q, CHENG J. Review of inflammatory bowel disease in China[J]. The Scientific World Journal, 2013, 2013: 296470.

[5] BARREIRO-DE ACOSTA M, ALVAREZ CASTRO A, SOUTO R, et al. Emigration to western industrialized countries: a risk factor for developing inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2011, 5(6): 566-569.

[6] FRANS V, WASSENAAR M, KLAAS V, et al. Effects of

active and passive smoking on Crohn's disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(3): 255-261.

[7] SCHULTZ M, BUTT A G. Is the north to south gradient in inflammatory bowel disease a global phenomenon?[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6(4): 445-447.

[8] REICH K M, FEDORAK R N, MADSEN K, et al. Vitamin D improves inflammatory bowel diseases outcomes: basic science and clinical review[J]. World J Gastroenterol. 2014, 20(17): 4934-4947.

[9] SAMADDER N J, VALENTINE J F, GUTHERY S, et al. Family History Associates With Increased Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2019, 17(9): 1807-1813.

[10] 李舒, 刘文奇, 傅鹂婕, 等. 溃疡性结肠炎肠道微生物的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(4): 674-677.

[11] 龚秀敏, 詹玮, 尹明. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群分布、炎性因子水平及发病相关因素分析[J]. 临床消化病杂志, 2020, 32(5): 290-294.

[12] 陈春妮, 江悦, 高何, 等. 炎性细胞因子在炎症性肠病发病机制中的作用[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(2): 160-163.

[13] 赵玉霞, 刘迎春, 张细元, 等. CD4阳性T细胞分泌的Bcl2L12蛋白在小儿溃疡性结肠炎中促进Th2细胞活化对疾病进展的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(12): 1489-1493.

[14] MBCHB A, LEES C W. Genetics of ulcerative colitis [J]. Inflammatory bowel diseases, 2011, 17(3): 831-848.

[15] 赵文畅, 刘羽丹, 沙磊. 溃疡性结肠炎的免疫机制研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(22): 4421-4426, 4432.

[16] LÓPEZ-HERNÁNDEZ R, VALDÉS M, LUCAS D, et al. Association analysis of MICA gene polymorphism and MICA-129 dimorphism with inflammatory bowel disease susceptibility in a Spanish population[J]. Hum Immunol, 2010,71(5): 512-514.

[17] LI Y, BING X, MIN L, et al. MICB0106 gene polymorphism is associated with clcerative colitis in central China[J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25(2): 153-159.

[18] WANG F, WANG M Q, CHEN W Y, et al. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor-α-308 G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Eur J Hum Genet, 2011, 19(4): 432-437.

[19] 姜支农, 石雪迎, 周炜洵, 等. 活检标本炎症性肠病规范化病理诊断建议[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(2): 81-86.

[20] 肖书渊, 姜支农, 刘秀丽. 炎症性肠病病理鉴别诊断[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2018: 128-129, 164, 193-194.

[21] 万健, 张玉洁, 王敏, 等. 溃疡性结肠炎相关异型增生和溃疡性结肠炎相关性结直肠癌56例的临床特征[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(10): 660-664.

[22] 吕辉, 郝世勇, 严能斌, 等. 粪钙卫蛋白在炎症性肠病、肠易激综合征和大肠癌鉴别诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(21): 2651-2652.

[23] 马荣, 李玉中, 李晓兰. pANCA与FCP联合检测对溃疡性结肠炎的临床诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(2): 232-234.

[24] 唐颢, 钱家鸣. 血清标志物对炎症性肠病诊断和预后评判应用进展[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(9): 794-797.

[25] 朱磊, 沈洪, 沈照峰, 等. 135例溃疡性结肠炎相关危险因素的临床特征分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(6): 409-412.

[26] 吕丽媛, 刘懿. 显微镜下结肠炎的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2016, 36(1): 28-30.

[27] ZEIDAN M J, SAADOUN D, GARRIDO M, et al. Behcet's disease physiopathology: a contemporary review [J]. Auto Immun Highlights, 2016, 7(1): 4.

[28] WANG C L, DING X P, WANG Q M, et al. Intestinal Behcet’s disease: the clinicopathology analysis of 38 cases[J]. J Clin Exp Pathol, 2019, 35(7): 787-790.

[29] 朱倩倩, 姜支农, 蒋琦. 类似溃疡性结肠炎的旷置性肠炎临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(4): 321-323.

[30] TURNER K O, SINKRE R A, NEUMANN W L, et al. Primary Colonic Eosinophilia and Eosinophilic Colitis in Adults[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(2): 225-233.

[31] 李明明, 王启之. 溃疡性结肠炎药物治疗的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(4): 458-461.

[32] 汪海潮, 叶晨, 王晓蕾. 难治性中重度溃疡性结肠炎的生物制剂治疗研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2020, 41(1): 136-140.

[33] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(4): 217-226.