

述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.04.001

胶原性胃炎的研究进展

余慧敏 卢平

欢迎扫码观看
文章视频简介

通信作者简介: 卢平, 长江大学附属荆州医院(荆州市中心医院)消化内科主任医师、硕士研究生导师。2016年毕业于武汉大学, 获博士学位。从事临床工作20多年, 现主要从事消化系统疾病的医疗、教学及科研工作, 对消化系统的疑难危重病例有丰富的诊治经验, 临床专长是消化系统疾病的诊治及内镜治疗, 研究领域为炎症性肠病、肝纤维化的病因、发病机制、诊断及治疗的研究以及幽门螺杆菌感染状况及相关因素的研究。现任荆州市消化病协会副主任委员。主持荆州市科技局和院级科研课题多项, 在国内外专业学术杂志上发表学术论文10余篇, 其中SCI论文1篇。

【摘要】 胶原性胃炎(CG)是一种少见的疾病, 主要特征为胃黏膜上皮出现厚度 $> 10 \mu\text{m}$ 的胶原沉积带, 固有层内炎细胞浸润。CG发病机制尚未明确, 可能与自身免疫、炎症、药物等多种因素相关, 其临床表现复杂多变, 为慢性复发迁延过程, 分为儿童首发及成人首发两组临床症候群。目前无标准治疗方案, 已报道的治疗方案包括低过敏饮食、抑制胃液分泌、消化道黏膜保护剂、铁剂、皮质类固醇激素、氨基水杨酸制剂、免疫抑制剂等, 治疗效果及随访结果不完全一致。该文就目前国内外CG的研究进展作一综述。

【关键词】 胶原性胃炎; 胶原性结肠炎; 幽门螺杆菌; 自身免疫

Research progress on collagenous gastritis Yu Huimin, Lu Ping. Jingzhou Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434000, China

Corresponding author, Lu Ping, E-mail: luping-666@163.com

【Abstract】 Collagenous gastritis (CG) is a rare disease characterized by a zone of collagen deposits of $> 10 \mu\text{m}$ in thickness under the gastric mucosal epithelium with inflammatory cell infiltration in the lamina propria. The pathogenesis of CG is still unclear, which may be related to many factors, such as autoimmunity, inflammation and drugs, etc. Clinical manifestations of CG are complex and diverse with a chronic recurrence and prolonged process, which can be divided into child- and adult-onset groups of clinical symptoms. At present, there is no standard treatment for CG. The following therapeutic regimens have been employed including hypoallergenic diet, inhibition of gastric juice secretion, gastrointestinal mucosal protective agent, oral iron agent, glucocorticoid, 5-aminosalicylic acid and immunosuppressive agents. However, clinical efficacy and follow-up outcomes are not completely consistent. In this article, research progresses on CG at home and abroad were reviewed.

【Key words】 Collagenous gastritis; Collagenous colitis; *Helicobacter pylori*; Autoimmune

胶原性胃炎(CG)是一种十分少见且未被充分诊断的疾病, 于1989年首次被报道, 迄今全世界报道例数不超过100例, 中国国内仅见2例个案报道^[1,2]。CG是一种基于组织学特征的诊断, 其特点为胃黏膜上皮出现厚度 $> 10 \mu\text{m}$ 的胶原沉积带, 固有层内炎细胞浸润^[3]。胶原性结肠炎和胶原性口炎具有与CG相似的组织学特征, 被认为是同一疾病的不同部位。

一、CG发病机制

目前对于CG的发病机制尚不清楚, 由于部分CG已被证实与如SLE、溃疡性结肠炎、淋巴细胞性胃炎和淋巴细胞性结肠炎、桥本甲状腺炎、免疫缺陷等自身免疫性疾病有关, 免疫因素有可能是CG的病因。此外, 炎症是发病机制中重要的组成部分, 黏膜固有层不同种类炎细胞的浸润、存在表达CD25的细胞、上皮内T淋巴

细胞(表达CD3)数量增加均支持这一观点^[4]。上皮下胶原带主要由与修复过程相关的Ⅲ型胶原组成,这提示炎症反应后相关的胶原沉积。Curci等^[5]研究发现,CG患者中有63种蛋白质明显失调,这些患者的炎症反应和免疫细胞迁移增强,但血管功能降低,通过免疫分析,CG患者的血清表皮生长因子浓度明显低于胃炎(非胶原性)患者,进一步证实了炎症在CG形成过程中的作用。奥美沙坦、艾思西酞普兰等药物诱发CG的病例可见报道。CG与幽门螺杆菌感染关系尚不明确,目前报道有6例成人和4例儿童CG患者同时合并幽门螺杆菌感染,但更多的患者没有幽门螺杆菌感染的证据^[6]。

对于胶原性结肠炎中上皮下胶原沉积增加,已经有学者提出了三个主要的致病因素:慢性炎症和自身免疫损伤、隐窝周围成纤维细胞鞘异常、血浆蛋白和纤维蛋白原的泄漏及胶原代替。鉴于胶原性结肠炎和CG组织学上的相似性和临床的紧密联系,有学者认为上述理论也可以用于CG。由感染因子、药物或过敏因素引起的初始损伤可能会损害黏膜表面,导致易感个体的自身免疫反应和持续炎症,释放的各种细胞因子可能激活向上迁移的隐窝周围肌成纤维细胞,从而诱导上皮下胶原沉积增加。CG与淋巴细胞性胃炎、免疫系统疾病和乳糜泻的共存,以及部分案例中无麸质饮食后明显的组织学改善,似乎证实了这一观点。

二、CG临床症状及临床分型

研究表明,CG的患病率为每10万例上消化道内窥镜检查13例,无明显人种差异,在女性中患病率明显高于男性,其特征是双模式年龄分布(第一个高峰为10~19岁患者,第二个高峰主要在>60岁的女性中)^[7]。

CG的临床表现复杂多变,表现慢性复发迁延过程,除腹痛或胸痛、消化不良、贫血、体重减轻、腹泻等常见症状外,尚有吞咽困难、异食癖及低蛋白水肿等少见症状的报道,此外还有便血、呕血、穿孔等并发症为首要症状的个案。Genta等^[7]研究表明,CG患者表现为腹泻(18%)、贫血(12%)、体重减轻(11%)和呕吐(10%),与上消化道其他淋巴细胞疾病显著相关,包括乳糜泻、十二指肠上皮内淋巴细胞增多症和淋巴细

胞性胃炎。Choung等^[8]发现20%的患者表现出胃肠道出血,其中45%为儿童,而在之前的研究中,胃肠道出血较少(5%)。

根据发病年龄及临床症状的不同,Lagorce-Pages等(2001年)将CG分为儿童首发和成人首发的两组疾病,CG首发于儿童主要表现为腹痛及严重贫血,胶原沉积仅限于胃黏膜,未累及消化道其他部位;CG首发于成人常伴胶原性结肠炎和胶原性口炎,常出现慢性水样腹泻及体重减轻,与免疫系统疾病关系也更为密切。贫血被证实为缺铁性贫血,缺铁与胶原层毛细血管扩张引起的慢性出血有关,另一种机制可能是胃酸不足导致铁吸收减少,而不仅是胃黏膜隐性出血^[9]。成人体重减轻表明肠道更广泛地受累,这可能是由于胶原性肠炎或乳糜泻共存所致^[8]。但Matta等^[10]研究发现有一些儿童在很小的年龄就发生胶原性结肠炎或自身免疫现象,这符合“成人”表型,由此,儿童与成人发病是同一疾病谱的不同阶段,还是机制完全不同的相似疾病,尚不明确。

三、CG组织学特征及内镜下表现

CG的组织学特征是上皮下层厚的、粗的、不均匀的胶原带(大于10 μm),伴固有层不同类型炎细胞浸润及表面上皮受损。胃黏膜胶原层厚度通常为0.30~2.81 μm(平均1.33 μm),在CG中大致增加到15~94 μm,呈弥漫性或斑片状分布,这种现象在其他胃肠道疾病中没有发现,是特征性的,能作为确诊的依据。Masson三色染色显示不同厚度的斑片状上皮下胶原沉积,Tenascin免疫组织化学染色可能是一种比Masson三色染色更敏感的标志物^[3]。组织学上,儿童和成人患者在胃受累部位、平均胶原层厚度和嗜酸性粒细胞突出方面无差异。固有层浸润的炎症细胞包括淋巴细胞、单核细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞,几乎所有患者可见嗜酸性粒细胞浸润^[3]。根据炎细胞的不同,有嗜酸性粒细胞丰富型、淋巴细胞性胃炎型和萎缩型3种炎症模式。嗜酸性粒细胞丰富型为固有层>30个嗜酸性粒细胞/高倍镜视野;淋巴细胞性胃炎型为每100个表面上皮细胞至少具有25个上皮内淋巴细胞;萎缩型炎症累及胃体,腺体明显减少,幽门化生和小嗜铬样细胞增生,同一病例可能包含其中某一种

或者全部3种炎症模式^[3]。

CG在内镜下表现为胃黏膜结节性改变、红斑、糜烂、溃疡、出血、萎缩、渗出，其中较为特征的改变是弥漫性多发结节性改变，伴周围黏膜程度不一的萎缩。黏膜结节大小不规则，分布于整个胃体和胃窦，以胃体大弯侧多见，其大小和数量取决于炎症的严重程度，过度充气可影响结节性改变的观察，靛胭脂染色可帮助观察。窄带成像技术和放大内镜观察结节表面结构及微血管无明显变化，而结节间黏膜可见管状表面结构或表面结构缺失，可见不规则、狭窄和卷曲的上皮下毛细血管^[11]。结节性病变的超声内镜（EUS）显示，第二层低回声（黏膜层）厚度变化且不均匀，而第三层高回声（黏膜下层）均匀无增厚，EUS没有显示上皮下胶原带，这些发现提示结节性改变是由黏膜层厚度不规则引起的，不是由黏膜下层开始的。病理上，致密的胶原沉积出现在结节中间萎缩的黏膜中，而结节中有轻度炎症浸润，没有增厚的胶原带，为增加内镜下活组织检查（活检）组织标本的阳性率，应取多点活检，且需包含结节间萎缩黏膜标本。这种结节性改变具有一定的特异性，但不是每例患者都有此表现，一项纳入60例CG患者的回顾性研究中，有32例表现为镜下结节^[12]。Lim等（2018年）的个案报道有超声提示CG患者胃壁增厚，但无系统性研究，是否有其他特征性改变亟待进一步发现。

四、CG诊断依据及治疗方案

由于CG的临床表现形式多样，没有特异性症状，仅根据症状很难明确诊断，内镜下表现提供了诊断思路，由组织学特征确诊。针对缺铁性贫血患者，如果膳食铁摄入量充足，不能证明隐性失血、感染（寄生虫、幽门螺杆菌等）、吸收不良综合征、过敏性疾病，应进行内镜检查来排除诊断。针对腹泻（水样腹泻、乳糜泻）伴体重减轻，特别是老年女性患者，在排除感染性疾病、肿瘤、代谢性疾病、吸收不良综合征、过敏性疾病后，应行上下消化道内窥镜检查排除有无胃肠道胶原性疾病的可能。

CG的诊断有可能不是一次内窥镜检查及病理学检查就能明确的，Klein等^[13]报道了1例特别的个案，1例11岁男孩因疲乏、苍白、间歇性腹痛和缺铁性贫血5个月就诊，最初的上消化道内镜

检查镜下表现正常，组织学提示嗜酸性粒细胞性胃炎，诊断为嗜酸性粒细胞胃炎。治疗失败后，再次取胃黏膜行组织学分析，上皮下层胶原沉积增厚提示CG，使用Masson三色染色对首次就诊胃活检组织进行回顾性检查发现了以前未被重视的胶原沉积。本例报告说明了提高对CG的认识，在持续性或孤立性胃嗜酸性粒细胞增多症或缺铁性贫血的情况下进行多次或多点活检及病理组织Masson三色染色，有益于CG的诊断。

CG目前尚无标准的治疗方案，各种报道有不同的治疗策略，但疗效没有确切的保障，这些治疗包括抗胃酸分泌药物（PPI和H₂受体拮抗剂）、黏膜保护剂（硫糖铝、次碳酸铋）、皮质类固醇、肠内铁剂、低过敏饮食和5-氨基水杨酸等，也有使用免疫抑制剂如硫唑嘌呤治疗的报道。Käppi等^[14]报道一项针对15例CG患者的研究称，PPI治疗与饮食调节（无牛奶饮食、无麸质饮食、无牛奶、大豆、鸡蛋和小麦饮食）之间的临床、内镜和组织病理学结果无明显差异。Çakar等^[9]报道1例11岁患有成人型疾病的男性儿童患者，口服泼尼松龙，停药后继之以长期硫唑嘌呤治疗，其CG和结肠炎的组织学特征均得到改善。但Akkari等^[4]报道1例男性CG患者接受泼尼松治疗达到临床缓解并维持18个月后复查，组织学无变化。大多数CG患者仅通过口服铁补充剂和PPI治疗，贫血得到改善，但在不同的研究中，也报道了治疗后缺铁复发，提示铁剂补充需持续^[15]。这些研究所示治疗结局不一，提示标准化治疗方案尚未得出。梅奥诊所的医师对常规治疗及全身免疫抑制剂+皮质类固醇激素治疗应答不佳的CG患者予以局部靶向布地奈德治疗，取得了临床症状及组织学的较好疗效^[8]。这是否将成为此类患者治疗的新方向，尚需进一步随访和验证。

五、CG随访及预后

CG的病程和预后尚未清楚。Kamimura等（2007年）随访1例CG患者14年，内镜下的结节状外观变得更加明显，并延伸至整个胃，组织学显示胶原蛋白沉积的厚度增加。Billimaz等（2009年）也报道了长期随访期间疾病逐渐进展的类似内镜和组织学发现。相反，Winslow等（2001年）在对1例CG患者进行12年随访期

间,内窥镜检查中发现结节外观没有变化,活检显示斑片状、慢性活动性胃炎,胶原蛋白沉积似乎没有随着时间的推移变得更广泛或更厚,但是疾病严重程度逐渐加重,这也提示胶原的厚度与临床症状并不平行。Lagorce-pages等(2001年)报道了2例CG患者,他们在最初诊断后2年和8年分别进行活检,发现上皮下胶原沉积完全消失(40岁女性)或中度减少(11岁男性)。Hijaz等(2013年)也报道了1例CG患者在最初诊断5年后出现炎症改善和胶原沉积消失的现象,该患者接受了口服补铁和PPI治疗。Leung等(2009年)报道了1例19岁男性CG患者,经过硫糖铝治疗3个月后炎症减轻,胶原蛋白沉积减少。Samir等(2018年)报道了1例停用奥美沙坦后临床症状及组织学均明显改善的CG患者。这些报道似乎表明炎症可以通过治疗来控制,然而,在大多数情况下,由于持续的炎症,胶原蛋白沉积保持不变或变厚。在病例报道中,没有发现由儿童型转变为成人型的CG,由此,有学者提出儿童CG在大多数情况下是一个惰性、良性的过程,需要权衡改善临床症状与长期抑制分泌及皮质类固醇激素治疗的利弊后谨慎选择。

CG由于其胃黏膜萎缩及幽门腺化生和小嗜铬样细胞增生,一直存在内分泌肿瘤及胃腺癌高发的担忧,但既往未见相关报道。2021年1例合并选择性IgM缺乏症的CG患者被诊断为胃腺癌^[8]。这仅为个例还是CG会增加胃腺癌发生的概率,尚需更多的病例报道来明确。

六、小结

CG是一种少见疾病,但同时也是未被充分认识的疾病,与流行病学数据对比,有可能未被充分诊断。作为以内镜下及病理学表现为主要诊断依据的疾病,内镜医师和病理医师在诊断过程中起决定性作用,除对内镜下有典型表现的患者进行活检明确诊断外,对于不明原因缺铁性贫血儿童及乳糜泻老年患者,特别是女性,要进行多点活检以排除此类疾病。

目前CG尚有很多未解之谜,而该疾病的罕见性造成很难进行大规模的临床研究,关于CG的发病机制、与幽门螺杆菌感染的关系、儿童型与成人型疾病的关系与转归、治疗方案与长期随访的研究,均需要在进一步的研究与随访中明确。

参 考 文 献

- [1] Asghar M, Tariq I, Shoaib H, et al. S3201 collagenous gastritis: a rare cause of common abdominal symptoms. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116 (1): S1317.
- [2] 黄海涛,王晖,项晶晶,等. 胶原性胃炎1例. *浙江医学*, 2018, 40 (3): 297-299.
- [3] 张冬梅,魏建国,刘勇. 胃黏膜几种少见炎性病变的病理学特点. *诊断病理学杂志*, 2017, 24 (10): 792-796.
- [4] Akkari I, Skandrani K, Abdelkader A B, et al. Anemia revealing a collagenous gastritis in a young Tunisian man. *Pan Afr Med J*, 2018, 30: 231.
- [5] Curci D, Dillon S T, Gu X, et al. Proteome-wide analysis using SOMAscan identifies and validates epidermal growth factor as a disease marker of collagenous gastritis. *Gastro Hep Adv*, 2022, 1 (5): 689-702.
- [6] Narsai T, Su H, Braxton D, et al. Collagenous gastritis in primary selective IgM deficiency: transition to EBV+ gastric adenocarcinoma. *Case Reports Immunol*, 2021, 2021: 5574944.
- [7] Genta R M, Turner K O, Morgan C J, et al. Collagenous gastritis: epidemiology and clinical associations. *Dig Liver Dis*, 2021, 53 (9): 1136-1140.
- [8] Choung R S, Sharma A, Chedid V G, et al. Collagenous gastritis: characteristics and response to topical budesonide. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20 (9): 1977-1985.e1.
- [9] Çakar S, Çakır Y. Iron deficiency is not always innocent in childhood: a rare diagnosis of collagenous gastritis. *Turk J Pediatr*, 2022, 64 (1): 147-151.
- [10] Matta J, Alex G, Cameron D J S, et al. Pediatric collagenous gastritis and colitis: a case series and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67 (3): 328-334.
- [11] Kawasaki K, Fujita Y, Uesugi N, et al. Collagenous gastritis observed by magnifying narrow-band imaging endoscopy. *J Gastrointest Liver Dis*, 2018, 27 (1): 7.
- [12] Kamimura K, Kobayashi M, Sato Y, et al. Collagenous gastritis: review. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7 (3): 265-273.
- [13] Klein J, Wilkins B J, Verma R, et al. Collagenous gastritis masquerading as eosinophilic gastritis. *ACG Case Rep J*, 2021, 8 (2): e00527.
- [14] Käppi T, Wanders A, Wolving M, et al. Collagenous gastritis in children: incidence, disease course, and associations with autoimmunity and inflammatory markers. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11 (8): e00219.
- [15] Lee Y J, Lee M, Kim D J, et al. Three case reports of collagenous gastritis in children: lessons for an endoscopic and histologic approach to mucosal nodularity of the stomach. *Medicine*, 2019, 98 (11): e14870.

(收稿日期: 2022-11-05)

(本文编辑: 杨江瑜)