

## 我国炎症性肠病的流行病学研究概况

郑家驹 史肖华 郭志荣

炎症性肠病( IBD) 包括克罗恩病与溃疡性结肠炎(下文简称溃结), 其病因迄今仍不明确。了解 IBD 的流行病学可有助于确定 IBD 高危个体, 重视 IBD 不断变化的人口学特征, 以及解释 IBD 发病机制学说<sup>[1]</sup>。

### 一、IBD 的流行病学分布

疾病分布是以疾病的频率为指标, 描述疾病在不同地区、时间和人群中的分布现象, 是“描述流行病学”的主要内容, 也是“分析流行病学”的基础<sup>[2-3]</sup>。疾病分布受致病因素、环境因素及人群特征等的影响, 是一个经常变动的过程。每种疾病均有其特异而有规律的人群现象, IBD 也如此。

1. 我国 IBD 的发病率、患病率与死亡率。发病率是指某特定人群中某疾病新病例出现的频率。发病率对于死亡率极低或不致死的疾病(如 IBD) 尤为重要<sup>[2-3]</sup>。患病率是指在特定时间内, 一定人群中某疾病新、旧病例数所占比例, 亦称现患率、流行率<sup>[2-3]</sup>。影响患病率的因素很多, 但主要受发病率和病程的影响。当某地某病的发病率和病程在相当长的期间内保持稳定时, 患病率 = 发病率 × 病程。因而, 可根据患病率和发病率计算出平均病程。对一些病程较短的急性病(如流行性感冒或阑尾炎), 患病率等于发病率。对一些慢性疾病, 人群中的病例会不断累积, 从而使患病率超过发病率( IBD 即是如此)。IBD 直接导致死亡并不多见。IBD 国际分类编号不断改变, 使了解疾病随时间变化的趋势有一定困难, 不同地区发病率较难进行直接比较。因此, 国际上精确的 IBD 死亡率(尤其是经年龄标化后) 资料甚少。但总体而言, IBD 死亡率与患病率平行。瑞典的一项队列研究表明, 克罗恩病标化死亡率(1955 - 1984 年) 为 1.57/10 万, 溃结为 1.37/10 万<sup>[3]</sup>, 我国尚未有相关资料的报告。

群体调查(普查或抽样调查) 结果较为准确, 但投入大。假定大多数 IBD 患者迟早会就医, 则可利用现有住院或门诊资料进行患病率的粗略估计。缓解期的 IBD 患者也应予以考虑, 否则可致低估。一般 IBD 患病率接近发病率的 10 ~ 15 倍, 如北美溃结发病率为(2.2 ~ 14.3)/10 万, 患病率为(37.5 ~ 229.0)/10 万; 克罗恩病发病率和患病率分别为(3.1 ~ 14.6)/10 万与(26.0 ~ 198.5)/10 万<sup>[2-3]</sup>。

我国 1991 - 2000 年 10 年间报道的 IBD 病例数是其 10

年前(1981 - 1990 年) 的 3.8 倍<sup>[4]</sup>。两次全国消化病学会会议(1970 - 1986 年) 分别报道, 溃结患者为 337 例与 581 例<sup>[5]</sup>; 1993 年一次全国性会议报道骤增为 3065 例<sup>[6]</sup>; 近期一项 11 省市 23 家医院多中心回顾性调查(1990 - 2003 年) 报道为 3100 例<sup>[5]</sup>。我国目前推算的溃结患病率为 11.6/10 万<sup>[7]</sup>。一项以医院为基础的 50 余年(1950 - 2002 年) 系统文献分析推算, 我国克罗恩病发病率为 0.28/10 万, 患病率为 1.38/10 万<sup>[8-9]</sup>。我国 22 家医院住院病例资料分析(1990 - 2003 年) 表明, 克罗恩病住院患者逐年增加, 2003 年是 1990 年的 2.78 倍<sup>[10-12]</sup>。

2. 我国 IBD 人群分布特征: (1) 不同人群的免疫水平、生活行为与方式以及对致病因素暴露的机会不同<sup>[2-3]</sup>。因此, 无论克罗恩病或溃结, 均在年轻人中更多见, 即青少年和年轻成年人中发病最多(15 ~ 25 岁是发病高峰年龄)。与其他人群特征相比, 年龄与 IBD 的关联性更强。我国的报道中未显示出国外 IBD 患者的双向性年龄分布特征<sup>[5, 13-14]</sup>。(2) 由于性别不同, 存在着激素、职业和生活方式的差异<sup>[2-3]</sup>。虽然我国不同时期、不同地区, 采用不同方法研究的结果并不一致, 但 IBD 男女两性具有基本相似的患病风险<sup>[15]</sup>。(3) 我国是多民族国家, 目前已有来自汉族及其他少数民族如维吾尔族与藏族罹患 IBD 的病例报道<sup>[16-18]</sup>, 但尚无确切的各民族间 IBD 发病情况差异的研究。

### 二、IBD 危险因素的研究

IBD 发病率在世界各地的增高, 已促使对环境因素及生活方式的作用进行更多的研究。两者对 IBD 的发生可能比遗传因素更重要。

1. 吸烟对溃结和克罗恩病可能产生截然不同的影响。出生时存在被动吸烟暴露与克罗恩病和溃结的发生之间有显著相关性; 被动吸烟和克罗恩病之间的联系还存在着剂量反应关系。对我国湖北、河北与内蒙古包头地区的研究均表明, 吸烟可降低溃结发生的危险性<sup>[19]</sup>, 或不吸烟为溃结的危险因素<sup>[20]</sup>, 非吸烟者或戒烟者易患溃结<sup>[21]</sup>。

2. 国外队列研究表明, 口服避孕药(可能易导致血栓形成) 有增高 IBD 的危险性。我国的研究也表明, 长期服用避孕药者易患溃结<sup>[21]</sup>。

3. IBD 发病率、患病率在地理分布上的差异以及移民流行病学研究表明, 饮食习惯上的差异是其解释之一。国外研究显示, 克罗恩病患者糖的消费水平均较高<sup>[22-23]</sup>。我国江苏地区的研究也指出, 喜吃甜食是克罗恩病的危险因素<sup>[24-25]</sup>; 但湖北地区的研究并未发现甜食与溃结发病相关<sup>[18]</sup>。IBD 患者的蔬菜和水果的消费量较低, 而牛奶的消

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.04.031

作者单位: 215001 南京医科大学附属医院苏州医院 苏州市消化系疾病与营养研究中心(郑家驹、史肖华); 苏州大学放射医学与公共卫生学院(郭志荣)

通信作者: 郑家驹, Email: zhengjj2218@163.com

费量较高<sup>[26-27]</sup>。豆油中含较高浓度的 Omega-3 脂肪酸,可影响花生四烯酸的代谢,并可能具有抗炎性。已经注意到,鱼类消费量较高的日本 IBD 的发病率较低。我国有研究报道,虽未发现多吃豆类、鱼类及水果有明显保护作用,但发现少吃或不吃豆类、鱼类、水果则可能与克罗恩病发病有一定关系<sup>[25]</sup>。食物的冷冻与冷藏、喜食油炸食品可能是 IBD 的潜在危险因素<sup>[20,27]</sup>;我国有研究亦将冷饮纳入分析,但未发现有统计学意义<sup>[21]</sup>。

4. 其他:我国的一项研究发现,无或仅短时间的母乳喂养易致溃结发生<sup>[21]</sup>;而另一项研究却认为溃结与母乳喂养史、急慢性胃肠道炎症等因素无关<sup>[20]</sup>。我国的两项研究均未发现阑尾切除史与溃结相关<sup>[20-21]</sup>。虽然大多数研究没有发现精神紧张对 IBD 发生有影响,但也有研究提出了这种可能性<sup>[27-28]</sup>。

### 三、IBD 分子流行病学研究及其在我国的进展

传统的流行病学调查显示,IBD 具有遗传易感性<sup>[29-30]</sup>。但克罗恩病遗传学性状极为复杂,存在明显的遗传学异质性及表现型外显率不完全性的特点。主要的易感基因半胱天冬蛋白酶 15 (CARD15) 基因上 3 个突变 Arg702Trp、Gly908Arg、3020insC 与白种人克罗恩病的发生有着明显关联<sup>[29]</sup>。但中国浙江、广东、江苏及香港地区以及日本、韩国的研究均未发现这 3 种基因突变与亚洲人克罗恩病的发生存在相关性<sup>[30-31]</sup>。

最近我国一项研究发现,克罗恩病上述易感基因(又称 NOD2)3 个突变阴性时,P268S 突变率显著高于溃结或健康对照组,且与克罗恩病发病年龄(较轻)、病变部位(末端回肠)和并发症(肠狭窄)显著相关,提示 P268S 可能是与我国克罗恩病发病相关的等位基因<sup>[32]</sup>。但该 3 个常见 NOD2 基因突变阳性的人群常同时存在 P268S 变异<sup>[33]</sup>,P268S 与这 3 个常见突变分别处于连锁不平衡。这种现象可能是阳性选择的结果。P268S 变异被认为是 NOD2 变异或 IBD1 基因变异的背景标志物,倾向于在克罗恩病相关的 NOD2 基因变异时出现。而且,无论有无 P268S 突变,该 3 个突变均可产生相应的 NOD2 蛋白,导致对细菌胞壁脂多糖和肽聚糖的反应能力降低。而单独的 P268S 突变产生的相应蛋白的功能与野生型相同,提示 P268S 变异并不能改变 NOD2 的功能。

### 参 考 文 献

- [1] Ali S, Tamboli CP. Advances in epidemiology and diagnosis of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2008, 10: 576-584.
- [2] Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2002, 31: 1-20.
- [3] 郭志荣. 炎症性肠病的流行病学//郑家驹,高志昕. 炎症性肠病——临床、内镜与病理学. 北京:科学出版社,2004:262-296.
- [4] 江学良,崔慧裴. 中国溃疡性结肠炎 10 218 例的特点. *世界华人消化杂志*, 2001, 9: 869-873.
- [5] Wang Y, Ouyang Q, APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: 1450-1455.
- [6] 全国慢性非感染性肠道疾病学术研讨会. 溃疡性结肠炎的诊断及疗效标准. *中华消化杂志*, 1993, 13: 354.
- [7] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *胃肠病学*, 2007, 12: 488-495.
- [8] Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, et al. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis*, 2005, 6: 175-181.
- [9] 郑家驹,竺霞霜,皇甫照,等. 中国大陆地区克罗恩病 50 年报道资料的系统分析. *中国肛肠病杂志*, 2005, 25: 9-13.
- [10] 汪建平. 克罗恩病的流行病学及外科治疗. *中华胃肠外科杂志*, 2007, 10: 199-201.
- [11] APDW2004 Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: nationwide study from 1990 to 2003. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21: 1009-1015.
- [12] 李瑾,邓长生,夏冰. 流行病学//邓长生,夏冰. 炎症性肠病. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2006:13-29.
- [13] 郑家驹,史肖华,褚行琦,等. 克罗恩病临床特征以及诊断和治疗选择. *中华内科杂志*, 2002, 41: 581-585.
- [14] 郑家驹,史肖华,褚行琦,等. 克罗恩病的临床多样性. *中华消化杂志*, 2002, 22: 226-229.
- [15] 刘新光. 炎症性肠病的自然病程与预后//邓长生,夏冰. 炎症性肠病. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2006:527-532.
- [16] 古丽巴哈尔·依斯马依,米娜娃尔·阿不都沙拉木,买买提·买买提. 结肠克罗恩病 8 例误诊分析. *新疆医科大学学报*, 2005, 28: 668.
- [17] 高峰,王志凤. 抗中性粒细胞胞浆抗体对维吾尔族及汉族溃疡性结肠炎的诊断意义. *中华消化杂志*, 2001, 21: 611-613.
- [18] 拉毛吉,谢日布. 西医与藏药联合治疗克罗恩病 1 例报告. *中国乡村医药*, 2007, 14: 51, 55.
- [19] 袁岸龙,夏冰,李瑾,等. 湖北地区溃疡性结肠炎患者生活习惯的研究. *中华消化杂志*, 2003, 23: 245-246.
- [20] 王英,陈言东,党彤,等. 溃疡性结肠炎危险因素的病例对照研究. *中华消化杂志*, 2004, 24: 305.
- [21] 朱元民,王勤河,刘玉兰. 溃疡性结肠炎环境因素致病作用研究. *中华消化杂志*, 2002, 22: 571-572.
- [22] Probert CS, Bhakta P, Bhamra B, et al. Diet of South Asians with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 1996, 33: 132-135.
- [23] Katchinski B, Logan RF, Edmond M, et al. Smoking and sugar intake are separate but interactive risk factors in Crohn's disease. *Gut*, 1988, 29: 1202-1206.
- [24] 王珍. 克罗恩病危险因素的病例对照研究. *世界华人消化杂志*, 2006, 14: 3030-3033.
- [25] 史肖华,郭志荣,郑家驹,等. 克罗恩病患者饮食习惯的研究. *胃肠病学和肝病杂志*, 2007, 16: 434-436.
- [26] Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Diet and Crohn's disease: characteristics of the pre-illness diet. *Br Med J*, 1979, 2: 762-764.
- [27] 李亚红,韩英,吴开春. 炎症性肠病危险因素的流行病学调查研究. *胃肠病学和肝病杂志*, 2006, 15: 161-162.
- [28] 程文芳,施瑞华. 溃疡性结肠炎患者心理特征的研究. *胃肠病学和肝病杂志*, 2007, 16: 437-439.
- [29] Duerr RH. Update on the genetics of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 37: 358-367.
- [30] 郑家驹,赵凝,庞智,等. CARD15 基因突变与中国人克罗恩病易感性的关系. *中华消化杂志*, 2007, 27: 264-265.
- [31] 张以洋,智发朝,周殿元,等. 克罗恩病 CARD15/NOD2 基因突变的研究. *中华消化杂志*, 2006, 26: 456-459.
- [32] 龙靖华,关婧,智发朝,等. NOD2/CARD15 基因突变与中国人克罗恩病相关性的研究. *胃肠病学*, 2007, 12: 327-330.
- [33] 夏冰. NOD2 基因 P268S 突变是中国人克罗恩病的易感基因吗? *胃肠病学*, 2007, 12: 321-322.

(收稿日期:2008-08-19)

(本文编辑:沈志伟)