

炎症性肠病癌变的预防与监测

高梦臻,段吉明,侯义振,李卓峰,董胜利*

山西医科大学第二医院 普通外科, 山西 太原 030000

【摘要】 炎症性肠病的发病率居高不下,结肠炎相关结直肠癌作为炎症性肠病最严重的并发症之一,严重降低患者的生存质量。因此,需要对确诊为溃疡性结肠炎或克罗恩病的患者进行癌变高危因素管理,控制肠道慢性炎症,达到内镜及组织学缓解,并通过多种方法监测疾病进程,避免炎症相关结直肠癌及其他严重并发症的发生,从而提高患者的长期生活质量。

【关键词】 结肠炎相关结直肠癌; 炎症性肠病; 化学预防; 疾病监测

Prevention and monitoring of inflammatory bowel disease cancer

Gao Mengzhen, Duan Jiming, Hou Yizhen, Li Zhuofeng, Dong Shengli*

General Surgery Department, the Second Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China

*Corresponding author: Dong Shengli, E-mail: dongshengli2015@163.com

【Abstract】 The incidence of inflammatory bowel disease remains high. Colitis-associated colorectal cancer, as one of the most serious complications of inflammatory bowel disease, seriously damages the patients' quality of life. Therefore, patients who diagnosed with ulcerative colitis or Crohn's disease need to be managed with risk factors for cancer, in order to control chronic intestinal inflammation, and achieve endoscopic and histological remission. Monitoring disease progression through a variety of methods to avoid the occurrence of inflammatory associated colorectal cancer and other serious complications can improve long-term quality of life for patients.

【Key words】 Colitis-associated colorectal cancer; Inflammatory bowel disease; Chemoprevention; Disease surveillance

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第四大致命癌症,每年有近900万人死亡^[1]。CRC包括散发性CRC和结肠炎相关结直肠癌(colitis-associated colorectal cancer, CA-CRC),其发生涉及多因素、多阶段、多途径,可能与饮食因素、遗传因素、息肉、肠道微环境改变、慢性炎症刺激等有关。

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种由多种因素共同作用引起的慢性特发性肠道炎症性疾病,其主要为克罗恩病(Crohn disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)^[2]。虽然疾病发病机制尚未完全清楚,但大致可概括为:环境因素作用于遗传易感者,在肠道微生物参与下引起肠道免疫失衡,损伤黏膜屏障,导致肠黏膜持续炎症损伤。

IBD是CRC的第三大危险因素,10%~15%的IBD患

者死于IBD相关的CRC^[3],因此,严格控制疾病进展、治疗中监测、早期实现达标治疗(treat-to-target)是重要的癌变预防策略^[4]。

1 癌变的危险因素

疾病严重程度、发病年龄、病程超过8~10年、持续的肠道慢性炎症、伴有原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、CRC家族史等均是IBD癌变的危险因素^[5]。

病程是IBD癌变的独立危险因素,病程超过20年的IBD患者发生CA-CRC的风险较正常人增高10~15倍,而CA-CRC发生在年轻患者中的结局比散发性CRC更差^[6]。

CA-CRC起源于IBD患者的慢性黏膜炎症,长期、反复的炎症刺激会增加IBD癌变的风险^[7];与单纯患有IBD相比,PSC-IBD患者发展为CRC的风险明显更高,且40岁以下诊断为IBD会增加患者死亡风险^[8]。一项荟萃分析表明,一级或二级亲属有CRC病史的IBD患者发展为CA-CRC的风险高于一般患者^[9]。

基金项目:湖北陈孝平科技发展基金会2022年度肿瘤防治研究槐耳专项基金(CXPJJH122002-099)

*通信作者:董胜利, E-mail: dongshengli2015@163.com

2 控制肠道炎症

慢性肠道炎症是胃肠道恶性肿瘤发展的主要危险因素,其导致的癌症包括CRC、小肠腺癌、肠淋巴瘤、肛门癌和胆管癌。随着IBD患者年龄的增长,慢性炎症持续时间延长,免疫抑制暴露时间延长,导致癌症发展的风险增加,许多患者需要进行癌症治疗,包括化疗、放疗、激素治疗和手术等,治疗模式逐渐从控制症状到完全控制疾病,其短期治疗目标是达到临床缓解(clinical remission, CR)、生物标志物缓解、内镜缓解,最终目标是改善患者的生活质量、保护患者的肠道结构及功能、减少并发症发生、降低手术和住院率,从而防止肠道损伤和最终的死亡^[10]。CA-CRC的高危因素管理主要体现在病因学预防,即控制肠道炎症、监测疾病进程。

2.1 化学预防 对IBD患者进行癌症的化学预防非常重要,特别是对于在年轻时就被诊断为IBD的患者。慢性炎症是IBD疾病状态的基础,通过使用减少黏膜炎症反应的药物可以减缓结肠组织中炎症相关癌变的连续过程。

2.1.1 5-氨基水杨酸 5-氨基水杨酸在CRC中可能具有潜在的化学预防作用,如美沙拉嗪具有与环加氧酶(cyclooxygenase, COX)抑制相关的抗增殖特性,也可以通过COX非依赖性途径控制肠道炎症,诱导黏膜愈合,广泛用于维持UC的缓解^[11]。

2.1.2 生物制剂 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α inhibition, TNF- α)抑制剂对CRC的化学预防作用仍有争议。英夫利昔单抗(infliximab, IFX)作为首个被批准用于治疗IBD的生物制剂,对诱导IBD缓解和维持治疗、维持瘘管闭合有显著疗效,可预防缓解后复发,并降低手术风险和住院率,改善患者长期生活质量^[12],但仍需要大量前瞻性研究来评估TNF- α 抑制剂是否通过炎症控制和黏膜愈合为IBD患者提供化学保护作用。

2.1.3 小分子药物 小分子药物是基于口服生物利用度、抗体形成的风险低以及生产的成本低,作为生物制剂的替代品出现的,包括细胞内非受体酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂如乌帕替尼、鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)受体调节剂、SMAD7抑制剂、磷酸二酯酶-4(phosphodiesterase-4, PDE4)抑制剂、 α -4整合素抑制剂,目前还没有可靠的大量研究证实小分子药物在预防CA-CRC方面有实际作用。

2.1.4 中药制剂 中草药含有多种生物活性化合物,在维持肠道稳态和调节宿主免疫方面具有独特的优势,姜黄素、薏苡附子败酱散、小檗碱等可以通过抑制肠道炎症、调节肠道微生物群代谢产物和多种信号通路,改善黏膜屏障功能,从而抑制炎症-癌症的发展^[13-15]。这些中药在动物实验研究中已取得了极大进展,有望用于临床预防或延缓CA-CRC进展。

2.1.5 其他药物 熊去氧胆酸、叶酸、阿司匹林也可以作为化学药物预防癌变,但作用存在争议。他汀类药物的降

胆固醇作用可以改善PSC-IBD患者的长期结局;作为一种较为全面的降脂剂,他汀类药物还可以通过调节一系列细胞活动,包括自噬、增殖、转移和凋亡,并塑造肿瘤微环境,展现出其在CRC预防和治疗中的潜力。研究表明,瑞戈非尼与瑞舒伐他汀联合通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导,抑制CRC细胞增殖、诱导CRC细胞体外凋亡,为CRC的临床治疗提供了一种新的联合方案^[16]。

2.2 粪便菌群移植 肠道菌群与胃肠道肿瘤息息相关,肠道微生物群可以通过调节细菌的特定生物活性代谢物来影响肠道微环境,如短链脂肪酸乙酸、丙酸、丁酸可减少白介素-6(interleukin 6, IL-6)、IL-17A和TNF- α 的产生,从而减轻肠道炎症和减少结肠肿瘤的发生^[17]。

粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将捐赠者新鲜粪便中的菌群,通过淘洗、过滤、离心等方法分离出来,通过上消化道或下消化道途径移植到受者肠道,使其在受者肠道生长、繁殖,从而改变受者肠道菌群的组成和内环境,达到治疗的作用。FMT通过逆转肠道微生物紊乱、改善肠道过度炎症、配合抗癌免疫反应来抑制CRC的发展^[18]。

2.3 饮食配合 随着对饮食、微生物组和免疫系统之间复杂相互作用的日益了解,通过饮食疗法改变肠道微生物群,延缓IBD疾病进展成为新的研究热点。对于常规药物治疗效果欠佳或不能耐受者,特别是青少年患者,应考虑使用饮食疗法。全肠内营养即经口服或通过肠内营养管泵入特制的营养液,就能满足患者当日的营养需求,同时诱导黏膜炎症缓解和愈合^[19]。

3 疾病监测

对IBD患者进行定期规律的内镜及各种相关标志物监测,实现对癌变的早期预警、早期诊断、早期治疗至关重要。

3.1 内镜监测 IBD的结肠镜监测与早期CRC检出的增加以及CRC相关死亡的减少有关^[20]。作为诊断的金标准,结肠镜对检测整个大肠和小肠远端的癌性和癌前病变具有很高的敏感性和特异性。关于IBD患者CRC的结肠镜筛查和监测计划,临床指南建议,对于炎症病变累及直肠和近端结肠的患者,应该在IBD诊断后8~10年开始癌变监测,并根据相关风险因素每隔1~5年进行1次结肠镜监测,而对于合并PSC的IBD患者则建议每年1次结肠镜检查并进行活检分析^[21-22]。

随着IBD发病率的增加,接受监测的患者数量在增加,持续监测的相关成本也将继续上升,监测计划不仅昂贵,而且会导致侵入性和反复的患者干预,即使对于坚持定期内镜检查的患者,两次内镜检查间隔期间发生的CA-CRC即所谓的间隔性癌症仍然相当普遍,其发生率高达29%^[23-24]。因此,开发侵入性小的检测,寻找灵敏度、特异性、性价比高的癌前病变生物标志物,对内镜检查的间隔

期也能进行有效监测成为亟待解决的问题。

3.2 血液或血清标志物 很少有炎症的血液或血清标志物在IBD中得到广泛验证,临床上常规使用的血液或血清标志物也更少,癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)使用较为广泛,因影响因素较多,故准确性及特异性较低^[3]。为了安全有效地进行癌症筛查,正在研究新的检测方法。目前在生物体液中发现的肿瘤生物标志物,如mRNA、microRNA、血浆游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)和循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)引起了广泛关注^[25]。

3.3 粪便检测 在欧洲,定量粪便免疫化学试验(fecal immunochemistry test, FIT)作为粪便隐血试验(fecal occult blood test, FOBT)的首选,是CRC筛查计划最常用的方法,已被证明对表现为黏膜溃疡和隐匿性失血的炎症性疾病具有敏感性,可使CRC检出率增加^[26]。

不含血红蛋白成分的多靶点粪便DNA(multi target stool DNA, mt-sDNA)检测具有明确的应用潜力,一项针对IBD患者的病例对照研究显示,甲基化肿瘤抑制基因BMP3和NDRG4(mt-sDNA检测中包含的两个甲基化肿瘤抑制基因)对CRC具有高度鉴别性^[27]。因此,在IBD癌变高风险人群中进行基于粪便的分子标志物检测,可能成为非侵入性癌症监测的重要方向。

肠道菌群筛查CRC具有标本采集简单、方便、无侵入性风险、敏感度高、依从性高等特点,检测到特定细菌丰度的实质性变化有助于早期筛查及诊断^[28]。

与血液或血清生物标志物相比,粪便标志物对局限于肠道的炎症过程具有更高的特异性,如粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FCP)、乳铁蛋白(fecal lactoferrin, FAL)、粪便新喋呤(fecal neopterin levels, FNLs)、丙酮酸激酶M2型(pyruvate kinase M2 type, M2-PK)、基质金属蛋白酶、IL-1、IL-6、IL-8及TNF- α ,但目前只有FCP和FAL用于临床实践中。

FCP是来源于中性粒细胞和巨噬细胞的钙锌结合蛋白,具有极强的稳定性,室温下可在粪便中存活约7d,对识别黏膜炎症、预后治疗反应和预测疾病复发具有敏感性,FCP增高提示肠黏膜炎症处于活动期,黏膜愈合与FCP $\leq 250 \mu\text{g/g}$ 相关,未实现黏膜愈合的患者中,40%~60%的FCP $> 250 \mu\text{g/g}$ ^[29]。FAL与临床指标的总体相关性较差,而内镜评分表现良好,可能有助于识别内镜下复发或术后复发的高风险患者^[30]。

4 小结

综上,IBD发展为炎症相关结直肠癌的高危因素较多,目前可以通过药物治疗控制肠道炎症,采用化学预防联合多种监测方法预防炎症性肠病癌变,对合并高危因素的IBD患者应积极治疗并监测疾病进展,达到癌症早发

现、早治疗的目的,提高患者生存质量。

参考文献

- [1] DEKKER E, TANIS PJ, VLEUGELS JLA, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [2] 吴维, 刘占举. 炎症性肠病癌变的机制与动物模型研究现状[J]. 中华炎症肠病杂志, 2022, 6(4): 281-286.
- [3] MARYŃCZAK K, WŁODARCZYK J, SABATOWSKA Z, et al. Colitis -Associated Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases in a Tertiary Referral Center: A Propensity Score Matching Analysis [J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 866.
- [4] LOPEZ A, POUILLON L, BEAUGERIE L, et al. Colorectal cancer prevention in patients with ulcerative colitis [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2018, 32-33: 103-109.
- [5] ABU-FREHA N, COHEN B, GORDON M, et al. Colorectal cancer among inflammatory bowel disease patients: risk factors and prevalence compared to the general population [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1225616.
- [6] BIRCH R J, BURR N, SUBRAMANIAN V, et al. Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancer Epidemiology and Outcomes: An English Population -Based Study [J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(11): 1858-1870.
- [7] MORIICHI K, FUJIYA M. Cancer Research in Adenocarcinoma, Adenoma, Adenomatous Polyposis Coli, and Colitis-Associated Neoplasia: A Special Issue [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(4): 1328.
- [8] TRIVEDI PJ, CROTHERS H, MYTTON J, et al. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age[J]. Gastroenterology, 2020, 159(3): 915-928.
- [9] NAJAFIMEHR H, AGHDAAEI HA, POURHOSEINGHOLI MA, et al. A Systematic Review and Meta -Analysis on the Association between Inflammatory Bowel Disease Family History and Colorectal Cancer[J]. Gastroenterol Res Pract, 2021, 2021: 4874459.
- [10] LE BERRE C, RICCIUTO A, PEYRIN-BIROULET L, et al. Evolving Short - and Long -Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last [J]. Gastroenterology, 2022, 162(5): 1424-1438.
- [11] SŁOKA J, MADEJ M, STRZALKA -MROZIK B. Molecular Mechanisms of the Antitumor Effects of Mesalazine and Its Preventive Potential in Colorectal Cancer [J]. Molecules, 2023, 28(13): 5081.
- [12] 王新颖. 治疗药物监测在炎症性肠病生物制剂治疗中的研究进展[J]. 中华炎症肠病杂志, 2022, 6(3): 202-208.
- [13] OJO OA, ADEYEMO TR, ROTIMI D, et al. Anticancer Properties of Curcumin Against Colorectal Cancer: A Review [J]. Front Oncol, 2022, 12: 881641.

- [14] CHEN H, YE C, WU C, et al. Berberine inhibits high fat diet-associated colorectal cancer through modulation of the gut microbiota-mediated lysophosphatidylcholine[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(7): 2097-2113.
- [15] SUI H, ZHANG L, GU K, et al. YYFZBJS ameliorates colorectal cancer progression in ApeMin/+ mice by remodeling gut microbiota and inhibiting regulatory T-cell generation[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 113.
- [16] YUAN T, WU R, WANG W, et al. Synergistic antitumor activity of regorafenib and rosuvastatin in colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1136114.
- [17] HANUS M, PARADA-VENEGAS D, LANDSKRON G, et al. Immune System, Microbiota, and Microbial Metabolites: The Unresolved Triad in Colorectal Cancer Microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 612826.
- [18] YU H, LI X, HAN X, et al. Fecal microbiota transplantation inhibits colorectal cancer progression: Reversing intestinal microbial dysbiosis to enhance anti-cancer immune responses [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1126808.
- [19] BISCHOFF SC, ESCHER J, HEBUTERNE X, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(3): 632-653.
- [20] BYE WA, MA C, NGUYEN TM, et al. Strategies for Detecting Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cochrane Systematic Review and Meta - Analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(12): 1801-1809.
- [21] TORRES J, BONOVAS S, DOHERTY G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1): 4-22.
- [22] CHAZOUILLES O, POTIER P, BOUZBIB C, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of primary sclerosing cholangitis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(1): 101775.
- [23] YU H, YU Z, NI P, et al. Yield and cost of government-organized colorectal cancer screening in young high-risk population in Northeast China [J]. *Prev Med*, 2023, 173: 107610.
- [24] TROELSEN FS, SØRENSEN HT, CROCKETT SD, et al. Characteristics and Survival of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Postcolonoscopy Colorectal Cancers[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(5): e984-e1005.
- [25] FERLIZZA E, SOLMI R, SGARZI M, et al. The Roadmap of Colorectal Cancer Screening[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1101.
- [26] MONAHAN KJ, DAVIES MM, ABULAFI M, et al. Faecal immunochemical testing (FIT) in patients with signs or symptoms of suspected colorectal cancer (CRC): a joint guideline from the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) and the British Society of Gastroenterology (BSG)[J]. *Gut*, 2022, 71(10): 1939.
- [27] ITZKOWITZ S, FARRAYE FA, LIMBURG P, et al. Assessment of Stool DNA Markers to Detect Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multi-site Case-control Study[J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(9): 1436-1444.
- [28] 陈星, 姜泊, 迪吉. 肠道菌群对早期结直肠癌筛查的研究进展[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(3): 262-267.
- [29] DAI C, JIANG M, SUN M J. Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease[J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(7): 597-606.
- [30] VERNIA F, VISCIDO A, DI RUSCIO M, et al. Fecal Lactoferrin and Other Putative Fecal Biomarkers in Crohn's Disease: Do They Still Have a Potential Clinical Role? [J]. *Digestion*, 2021, 102(6): 833-844.