

• 病例报告 •

中西医结合治疗嗜酸粒细胞性胃肠炎 1 例

林晓绚, 郭绍举

(广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518000)

关键词: 嗜酸粒细胞性胃肠炎; 中西医结合

doi: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.03.17

中图分类号: R 273

文献标志码: D

1 病例报告

患者,女,35岁,因“腹泻 15 d”于 2019 年 3 月 12 日入院。患者入院 15 d 前无明显诱因出现腹泻,日解溏便 6~8 次,甚则 10 余次,未见鲜血及黏液,食后则泻,伴上腹部、下腹部疼痛明显,泻后腹痛无明显缓解,恶心,曾呕吐酸水 1 次,非喷射状,未见鲜血及咖啡色物,胸闷心悸,乏力。2019 年 3 月 5 日至深圳市人民医院门诊就诊,查血常规示:白细胞 $13.64 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 $2.73 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 20%。大便常规:隐血弱阳性,真菌、白细胞、红细胞均阴性。全腹部 CT 平扫:下腹部小肠节段性肠壁增厚,肠壁炎症?缺血?腹腔、盆腔积液;右侧中下腹脂肪间隙模糊,提示腹膜炎可能。考虑“急性胃肠炎”予抗感染、护胃、补液能量支持后症状无缓解。2019 年 3 月 8 日复查血常规:白细胞 $17.08 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 $5.43 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 31.8%。上症反复无缓解,为进一步系统诊治,拟“泄泻;腹泻查因?”入院治疗。既往有“慢性乙肝”病史 10 余年,未诊治,余无特殊病史,个人史及家族史无特殊,无药物及食物过敏史,发病前亦无特殊食物摄入史。入院体检:双肺叩诊呈清音,双肺呼吸音稍粗,右中上肺可闻及双相干啰音,未闻及胸膜摩擦音及湿啰音。腹软,上腹部、下腹部压痛,无反跳痛,肝脾肋下未及,移动浊音阴性,肠鸣音活跃,约为 10 次/min。

(3 月 12 日)血常规:白细胞 $14.27 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 $7.18 \times 10^9/L$,中性粒细胞 38.6%,嗜酸粒细胞 50.3%;降钙素原 0.061 ng/mL;脂肪酶 156.0 U/L;钾 3.47 mmol/L。(3 月 13 日)血常规:白细胞 $15.46 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 $6.76 \times 10^9/L$,中性粒细胞 39.0%,嗜酸粒细胞 43.7%;类风湿因子 27.4 U/L;总蛋白 64.7 g/L,前白蛋白 $2.69 \mu\text{mol/L}$;传染病 8 项:乙肝表面抗原阳性,乙肝 e 抗体阳

性,乙肝核心抗体阳性;粪便常规、隐血和轮状病毒、肿瘤标志物、过敏原 20 项、ANA 谱、艰难梭菌、结核杆菌抗体、肥达氏反应、体液免疫、寄生虫抗体、甲丙丁戊肝抗体、巨细胞病毒抗体 IgM、沙门、志贺菌培养及鉴定、霍乱弧菌培养及鉴定未见明显异常。胸腹部 CT 增强(图 1):左侧侧胸膜隆起性病变,建议随诊复查。右肺上叶少许炎症,右肺上叶小钙化灶。胃幽门增厚,考虑炎性病变可能性大,不排除其他,请结合胃镜活检。回肠增厚、水肿,考虑炎性病变,请结合肠镜检查。腹膜炎,腹盆腔少量积液,腹膜后多发稍大淋巴结。(3 月 14 日)血常规:白细胞 $17.21 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 $8.79 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 52.1%。胃镜:浅表性胃炎(Ⅱ级,参考病理结果);十二指肠炎(参考病理结果),Hp(+). 结肠镜:慢性结肠炎;回肠末端炎(参考病理);横结肠息肉(已摘除,参考病理)。胃镜和肠镜检查见图 2A、2B。(3 月 16 日)结核筛查:未见异常。(3 月 18 日)血常规:白细胞 $27.98 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 $22.69 \times 10^9/L$,中性粒细胞 4.5%,嗜酸粒细胞 81.1%,病理回报胃肠黏膜活检:(胃窦)黏膜中度慢性炎,部分黏膜上皮脱落,局灶间质肉芽组织增生;(降段)黏膜慢性炎,少量嗜酸粒细胞浸润(图 3A);(回末)黏膜慢性炎,局灶黏膜上皮脱落、间质肉芽组织及淋巴组织增生,多量嗜酸粒细胞浸润(图 3B);(横结肠)符合广基锯齿状腺瘤/息肉。(3 月 22 日)血常规:白细胞 $14.69 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 $3.36 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞 22.9%。

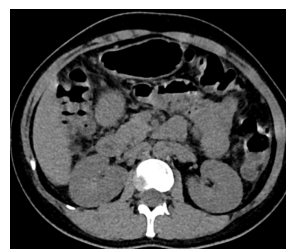
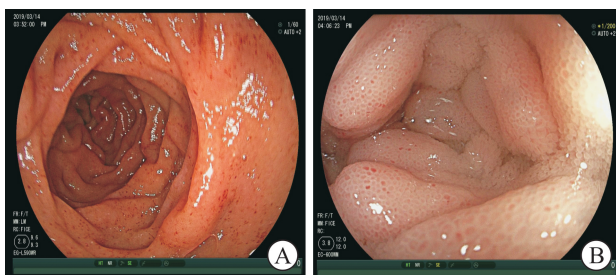


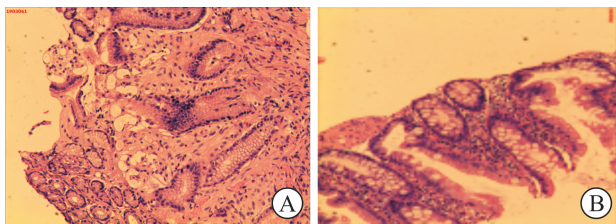
图 1 腹部 CT 见胃幽门增厚、水肿,回肠增厚、水肿,腹盆腔少量积液

入院后西医予抑酸护胃、止泻、调节肠道菌群、解痉止痛、营养支持治疗。患者以腹泻为主诉,日解溏便10余次,食后则泻,且伴有腹痛、恶心、纳呆、乏力、眠差,舌质暗淡,苔白腻,脉弦滑,四诊合参,本病属中医“泄泻”范畴,证属“脾虚湿困”,治以健脾渗湿止泻,辅以化痰止咳,予五苓散合痛泻要方加减,处方:麸炒白术15g,桂枝6g,猪苓20g,茯苓30g,芡实30g,泽泻10g,防风15g,陈皮10g,炒白芍15g,乌梅20g,炙甘草5g,三七10g,白前10g,紫菀12g,前胡12g。每天1剂,煎煮后分装为2包,每包150mL,分别于早晚餐后各少量多次温服1包。经治疗,患者腹痛、咳嗽咯痰等缓解,仍腹泻,几次复查血常规白细胞、嗜酸粒细胞计数均升高,3月18日结合胃肠黏膜活检所见,确诊为嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EGE)。排除结核、感染等相关禁忌,向患者详细交代使用激素相关不良反应并采取相应预防措施,于3月19日起予醋酸泼尼松片40mg(早餐后顿服)。3月21日患者诉腹泻次数减少。3月22日复查血常规嗜酸粒细胞计数及百分率明显下降。3月25日患者日解成形大便1次,无腹痛,要求出院,予办理出院,嘱患者激素用药2周后门诊随诊逐渐减量,减至7月13日停药,服药期间及停药后2周多次复查血常规嗜酸粒细胞计数正常、肝肾功能正常,随访至今1个月余患者症状未复发。



A:胃镜见十二指肠降部上段黏膜肿胀充血,广泛黏膜下出血点;B:肠镜见回肠末端黏膜充血肿胀,散在黏膜下出血点。

图2 胃镜和肠镜下所见



A:(降段)黏膜慢性炎,少量嗜酸粒细胞浸润;B:(回末)黏膜慢性炎,局灶黏膜上皮脱落、间质肉芽组织及淋巴组织增生,多量嗜酸粒细胞浸润。

图3 病理检查图片

2 讨论

EGE是临床上的一种罕见消化系统疾病,以胃肠道某些部位弥漫性或阶段性嗜酸粒细胞浸润为特征^[1]。Kajiser^[2]在1937年第1次描述了EGE,此后在文献中报道了大约300例。随着国内外对该病的认识不断加深,该病的发现率呈逐年上升趋势,可发生于各个年龄段,其高发年龄为30~50岁,男性发病率略高于女性^[3]。

EGE的发病机制尚未明确,多数证据表明与变态反应紊乱、超敏反应相关,可能是接触胃肠黏膜的抗原促进Th2介导免疫应答,Th2细胞产生IL-4和IL-5,IL-13促进嗜酸粒细胞产生和浸润。牛肉、鸡蛋、小麦等特殊抗原启动T细胞的活化,促进IgE的产生,IgE具有强大的促进嗜酸粒细胞脱颗粒的作用。嗜酸粒细胞脱颗粒及有主要基础蛋白(MBP)的沉积在本病发病中有重要作用。另外肥大细胞的脱颗粒与EGE的发病也有关系,淋巴细胞衍生的嗜酸粒细胞趋化因子也起到了重要作用^[4]。

EGE可影响胃肠道的任何部分,从食管到直肠,症状包括吞咽困难、烧心、腹痛、恶心呕吐、腹泻,体重减轻和腹胀、腹水,嗜酸粒细胞浸润可累及胃肠道壁的一层或多层,症状取决于受累的层次和位置。1970年,Klein等^[5]根据胃肠壁不同层的嗜酸粒细胞浸润的解剖位置将这种疾病分为3种亚型:黏膜型、肌层型和浆膜型,各型可单独存在也可混合存在。黏膜型病变主要累及胃肠黏膜,是最常见的,占总例数的25%~100%,表现为腹痛、恶心呕吐、消化不良、腹泻、吸收不良或蛋白质丧失性肠病,进而可能导致低蛋白血症、贫血和体重减轻。肌层型病变主要累及肌层,占总病例的13%~70%,表现为胃肠道出血、胃肠壁增厚和肠梗阻、肠套叠,当病变累及十二指肠时,可导致胆道梗阻和胰腺炎。浆膜型是最不常见的,占20%~40%,主要表现为腹水或腹膜炎,严重者可出现肠套叠等急腹症^[4]。该例患者嗜酸粒细胞增多,腹部CT见胃肠壁增厚及腹腔积液,腹膜炎及胃肠镜见黏膜充血肿胀,黏膜病理活检见嗜酸粒细胞浸润,病变同时累及黏膜层、肌层、浆膜层,各型混合,临床上少见。

目前EGE尚无黄金诊断标准,1990年,Talley等^[6]提出了3项诊断EGE的标准,这些标准仍被广泛使用:胃肠道症状的存在;内镜活检或外科病理结果显示胃肠道嗜酸粒细胞异常浸润引起的炎症病变,组织病理提示嗜酸粒细胞 ≥ 20 个/HP;排除引起嗜酸粒细胞增多的其他原因(如药物性过敏、结缔组织病、嗜酸粒细胞增多症、淋巴瘤、寄生虫感染、炎症性肠病等)。其中,组织病理结果显示嗜酸粒细胞

浸润是诊断 EGE 的必备条件。由于嗜酸粒细胞浸润呈片状分布,需要从正常和异常黏膜中取多个活检标本,至少 5 或 6 个,以避免抽样错误和漏诊的可能性^[7]。本例患者腹泻、腹痛,外周血嗜酸粒细胞明显增多,胃肠镜病理提示胃肠黏膜嗜酸粒细胞浸润,并排除其他引起嗜酸粒细胞增多的疾病,最终确诊为 EGE。

虽然在 30%~40% 的 EGE 病例中报告了自发缓解情况,但大多数患者仍需要持续治疗^[7]。目前 EGE 的治疗包括饮食治疗、药物治疗、外科治疗、其他治疗等。

饮食治疗作为一种治疗方法是有争议的。Lucendo 等^[8]对 EGE 的饮食治疗效果进行了系统的回顾,发现大多数病例的治疗效果有明显改善,75% 以上的患者接受了基础饮食治疗,临床缓解率超过 75%。

药物治疗包括糖皮质激素、白三烯拮抗剂、抗组胺药、肥大细胞稳定剂、免疫调节剂和生物制剂等,其中糖皮质激素是治疗 EGE 的中流砥柱,它抑制 IL3、IL4、IL5、GM-CSF 和各种趋化因子的基因转录,减少嗜酸粒细胞的数量及其毒性产物。泼尼松龙通过诱导嗜酸细胞凋亡和抑制趋化作用,是诱导 EGE 缓解的首选糖皮质激素,有超过 90% 的病例有效^[7]。目前推荐最初剂量为 30~40 mg/d,通常诱导缓解用药为 2 周,6~8 周内逐渐减量,一般连续用药 8 周后症状可缓解,再以小剂量维持治疗直至停药。Zhang 等^[9]的研究表明,对泼尼松应答率最高的是浆膜型患者。本例患者应用醋酸泼尼松片 40 mg,用药第 3 天腹泻明显缓解,复查血嗜酸粒细胞明显下降,维持 40 mg 2 周后逐渐减量,用药 4 个月停药,停药 1 个月未复发。其他药物如布地奈德通常的剂量为 9 mg/d,可减为 6 mg/d,以便长期使用,也可用于维持治疗。白三烯受体拮抗剂如孟鲁司特钠通常剂量为 5~10 mg/d。肥大细胞稳定剂如酮替芬使用剂量为 1~2 mg,2 次/d。免疫调节剂如硫唑嘌呤应用于激素依赖性和难治性 EGE 患者,通常在 50 mg/d 的剂量。质子泵抑制剂即使没有胃食管反流,用其中和胃酸被认为是改善症状和病理程度的有效方法。一项研究表明,用兰索拉唑(10 mg/d)治疗可改善 EGE 患儿十二指肠嗜酸粒细胞浸润的程度,其机制可能与阻断 IL4 和 IL 13 活性以及抑制酸有关,这可能通过提高 pH 来缩短嗜酸粒细胞的存活^[10],因此,质子泵抑制剂的利用是不可低估的。本例患者治疗全过程均配合质子泵抑制剂。

外科治疗仅在严重的肠梗阻合并穿孔、肠套叠

的情况下,或在需要进行全厚壁小肠活检以确定诊断时是必要的,但远期疗效一般,容易复发。

其他治疗,如粪菌移植(FMT)能明显降低腹泻的发生,甚至在泼尼松作为辅助治疗之前就能显著降低腹泻的发生率^[11]。这说明 FMT 对长期腹泻的 EGE 患者有积极的治疗作用,但如果不给予泼尼松,FMT 是否能治愈或维持长期临床缓解,这就提出了疑问。

有文献报道中西医结合治疗在缓解患者症状及减少激素疗程上有很大优势,但目前国内有关中医药治疗 EGE 的报道相对较少。朱建斌^[12]通过对照组行西医治疗,使用泼尼松 30~40 mg/d,同时给予抑酸、保护胃黏膜等药物,实验组在对照组的基础上再配合中医治疗,包括中药汤剂辨证施治、穴位贴敷、温针灸,结果显示患者的平均住院时长以及复发率显著优于单纯的西医治疗组。EGE 根据症状可归属于“腹痛”、“胃痛”、“泄泻”等范畴。本例患者以腹泻为主诉,故中医病属“泄泻”,本病病理因素以湿邪为主,湿为阴邪,损伤脾胃正气,湿邪久恋,脾胃运化及升清功能失司,发为泄泻。本例患者结合症状及舌脉象,辨证属脾虚湿困,治当健脾渗湿止泻,利小便以实大便,且结合现代药理研究选用具有抗过敏作用中药,方选五苓散和痛泻要方加减。五苓散适用于阳不化气,水湿内停所致的多种病症,症见呕逆泄泻、水肿腹胀等。《景岳全书》云:“凡以泄泻之病,多由水谷不分,故以利水为上策,然利水之法,法有不同,如湿胜无寒而泻者,宜四苓散、小分清饮之类主之,但欲分其清浊也;如湿挟微寒而泻者,宜五苓散、胃苓汤之类主之,以微温而利之也。泄泻之病多见小水不利,水谷分则泻自止,故曰治湿不利小水,非其治也”^[13]。茯苓、猪苓甘淡,健运脾胃,利水渗湿;泽泻甘寒,渗淡利湿;白术补气益脾以运化水湿,并与茯苓相使为用,以助健脾利湿之力;桂枝辛甘性温以助膀胱气化,从而共奏渗淡利湿、温阳化气之功,且药理研究发现桂枝可抑制 IgE 诱发的肥大细胞的颗粒反应,消除过敏症状^[14]。现代药理也证明运用五苓散的利小便作用来治疗腹泻,它能使滞留于肠中的水湿邪毒改道从小便而去,同时促进肠道吸收及运转功能的恢复,有利于肠腔对水、电解质的吸收,降低肠腔渗透压,减少肠液的分泌,与西医的补液疗法起到了殊途同归的作用^[15]。同时中医治泻尚注意风药的临床应用,风药轻扬升散,同气相召,脾气上升,运化乃健,泄泻可止。湿见风则干,风药具有燥湿之性,湿邪已祛,脾运得复,清气上升,泄泻自止。且药理研究表明防风、乌梅可通过抗组胺、抑制肥大细胞脱颗粒等起到抗过敏作用^[16]。故取

防风升散之性,与白芍相伍,以助疏散肝郁,与白术相伍,以鼓舞清阳,且有祛湿以助止泻之功,又为脾经引经药,使药直达病处,乌梅酸收加强止泻,且与防风、桂枝共同发挥抗过敏作用,与激素相辅助。腹痛取白芍柔肝缓急止痛,取陈皮加强理气燥湿醒脾,三七活血生肌,促进肠黏膜修复,兼见咳嗽、咯痰,予白前、前胡、紫菀疏风宣肺,止咳化痰。本例患者经中西医结合治疗在应用激素之前腹痛、咳嗽咯痰等症状已明显改善,加用激素后腹泻很快缓解,且随访至今症状未复发。

总之,EGE是临床上少见的胃肠道疾病,临床表现无特异性,目前尚无针对该病的指南共识,临床医生对该认识尚不足,容易造成误诊、漏诊。因此,临床上对于原因不明的胃肠炎,尤其是伴有周围血嗜酸粒细胞计数增多,影像学提示胃肠道壁增厚等炎性表现的,且经常规抑酸护胃、抗感染治疗症状缓解不明显者,应考虑EGE可能,并行胃肠镜检查及胃肠黏膜多点活检以明确诊断。目前多数临床研究证明激素治疗该病临床疗效确切,但激素长期用药会带来一定的不良反应,因此发挥祖国医学的优势,结合中医药治疗,以期缓解症状及缩短激素疗程,减少不良反应。本例患者经中西医结合治疗,疗效明显,但缺乏临床对照,应开展更多大样本的中西医结合治疗临床研究,为治疗EGE提供更多有效的治疗方式。

参考文献

- [1] 许会丽,张连峰,周琳.嗜酸粒细胞性胃肠炎98例临床特点与诊治[J].世界华人消化杂志,2017,25(36):3224—3229.
- [2] Kaijser R. Zur Kenntnis der allergischen Affektionen des Verdauungskanaals vom Standpunkt des Chirurgen aus[J]. Arch Klin Chir,1937,188(1):36—64.
- [3] Wong GW, Lim KH, Wan WK, et al. Eosinophilic gastroenteritis: Clinical profiles and treatment outcomes, a retrospective study of 18 adult patients in a Singapore Tertiary Hospital[J]. Med J Malays, 2015, 70(4): 345—347.
- [4] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].14版.北京:

人民卫生出版社,2013:1957—1959.

- [5] Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis[J]. Medicine (Baltimore), 1970, 49(4):299—319.
- [6] Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues[J]. Gut, 1990, 31(1):23—26.
- [7] Sunkara T, Rawla P, Yargalagadda KS. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2019, 12(2):239—253.
- [8] Lucendo AJ, Serrano-Montalbá NB, Arias A, et al. Efficacy of Dietary Treatment for Inducing Disease Remission in Eosinophilic Gastroenteritis[J]. J Pediatric Gastroenterol Nutr, 2015, 61(1):56—64.
- [9] Zhang L, Duan L, Ding S, et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients [J]. Scandinavian J Gastroenterol, 2011, 46(9): 1074—1080.
- [10] Yamada Y, Toki F, Yamamoto H, et al. Proton pump inhibitor treatment decreased duodenal and esophageal eosinophilia in a case of eosinophilic gastroenteritis[J]. Allergol Intern, 2015, 64 Suppl:S83—85.
- [11] Dai YX, Shi CB, Cui BT, et al. Fecal microbiota transplantation and prednisone for severe eosinophilic gastroenteritis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 16368—16371.
- [12] 朱建斌. 中西医结合治疗嗜酸性粒细胞性胃肠炎临床效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(85): 158—162.
- [13] 黑晓晶,任登杰,陈冠儒,等. 皮兴鸥浅谈慢性腹泻的中医治疗[J]. 光明中医, 2017, 32(21):3078—3080.
- [14] 李丽萍. 桂枝的药理作用分析及其临床应用研究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(4):180—181.
- [15] 杨宇,张国金. 五苓散加味治疗慢性腹泻[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(9):105—106.
- [16] 郑伟灏,覃骊兰. 过敏煎及其单味药抗过敏作用的实验研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(17):194—201.