

中西医结合诊治 Cronkhite-Canada 综合征 1 例并文献复习*

朱虹春¹ 许方沥² 钟宇汝¹ 和明扬¹ 钟森³

[摘要] Cronkhite-Canada 综合征(Cronkhite-Canada syndrome, CCS)一种临床罕见的非遗传性疾病,以胃肠道多发息肉和外胚层三联征为主要特征,临床症状见消化道症状、皮肤色素沉着、脱发、爪甲脱落等。西医治疗 CCS 缺乏明确有效的治疗手段,多以经验性对症治疗为主。中医根据辨证论治,针对本例患者,辨证为脾虚夹痰热瘀毒滞肠证,治以健脾和胃、祛邪化积,先后予以口服清营汤和乌梅汤,经治疗 2 周后,患者好转出院。本文探讨中西医结合诊治 1 例 CCS 并文献复习,以供临床医师参考。

[关键词] Cronkhite-Canada 综合征;胃肠道息肉;中西医结合治疗;病例报道;文献复习

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.06.15

[中图分类号] R256 **[文献标志码]** D

A case report of Cronkhite-Canada syndrome treated by integrated Traditional Chinese and Western Medicine and literature review

ZHU Hongchun¹ XU Fangli² ZHONG Yuru¹ HE Mingyang¹ ZHONG Sen³

(¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610032, China; ²Department of Gastroenterology, Neijiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; ³Department of Infectious Disease, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine) Corresponding author: ZHONG Sen, E-mail: Zhongsen6606@163.com

Abstract Cronkhite-Canada syndrome(CCS) is a clinically rare nongenetic disorder that is characterized endoscopically by multiple gastrointestinal polyps and ectodermal triad. Clinical manifestations include gastrointestinal symptoms, skin pigmentation, alopecia, and nail shedding. At present, Western Medicine lacks clear and effective treatment methods for CCS, and most of them are empirical symptomatic treatment. Traditional Chinese Medicine is based on dialectical treatment for this case. The syndrome differentiation is spleen deficiency trapping phlegm, heat, stasis, and poison lingering in the intestine syndrome. The treatment is to strengthen the spleen and stomach, dispel the accumulation of evil. Oral Qingying Decoction and Wumei Decoction were given successively, after two weeks of treatment, The patient improved and was discharged. This article discusses a case of diagnosis and treatment of CCS with integrated Traditional Chinese and Western Medicine and reviews the literature for reference by clinicians.

Key words Cronkhite-Canada syndrome; gastrointestinal polyps; integrated Chinese and Western Medicine treatment; case report; literature review

Cronkhite-Canada 综合征(Cronkhite-Canada syndrome, CCS)又称为加拿大综合征、息肉-色素沉着-脱发-爪甲营养不良综合征,目前被认为是一种非遗传性罕见疾病,主要表现为消化道症状(全消化道多发息肉、腹泻、腹痛、味觉异常、纳差、口渴等)和外胚层症状(毛发脱落、爪甲脱落、色素沉着)等^[1]。该病病因、病机不明确,且发病率极低,目前

现有的病例报道以个案为主且无统一标准的治疗指南,多以经验性治疗为主。今我院收治 1 例 CCS,经中西医治疗后,效果较佳,现报道如下。

1 病例报告

1.1 基本资料

患者,男,65 岁。既往身体一般,否认高血压、高血脂、糖尿病、心脑血管病、结核、肝炎等病史;否认既往输血史;否认外伤史、手术史;否认药物及食物过敏史;否认饮酒史;吸烟 40 余年,约 20 支/d,现已戒烟 10 d。2022 年 2 月患者因出现恶寒发热、咳嗽咳痰症状,于当地卫生院诊断“双肺炎”,经输液治疗(具体药物、剂量不详)2 周后,上诉症

*基金项目:成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划(No:YYZX2020131)

¹成都中医药大学临床医学院(成都,610032)

²成都中医药大学附属医院内江中医医院消化科

³成都中医药大学附属医院感染科

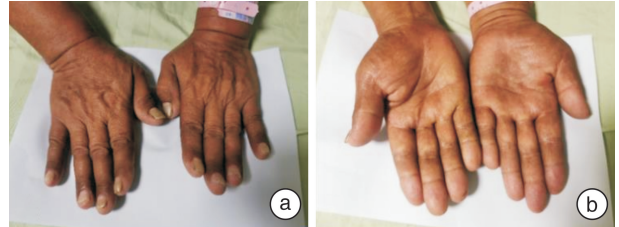
通信作者:钟森, E-mail: Zhongsen6606@163.com

状好转出院。随之出现纳差、口淡无味，恶心欲吐，胃脘部不适，口苦，口中涎多，偶发咳嗽咳痰，伴活动后胸闷气急，休息后可缓解，四肢末端皮肤发黑，爪甲脱落等症状，未予以重视。2022 年 4 月于当地私人诊所就诊，经中药(具体处方、剂量不详)治疗后，症状未见缓解，并逐渐出现阵发性脐周绞痛，痛时欲解便，便后痛减，大便稀溏，7~8 次/d。

2022 年 5 月 31 日入住内江市中医医院消化科。主要临床表现：纳差、舌体麻木、口淡无味，胃脘部不适，偶感恶心欲吐，伴口苦，口中涎多，偶发咳嗽咳痰，伴活动后胸闷气急，休息后可缓解，伴阵发性脐周绞痛，痛时欲解便，便后痛减，大便稀溏，7~8 次/d。无恶寒发热、头晕头痛、口干等症状。中医望闻切诊：神清，少神，面色晦暗，形态自如，气息偏低，舌质降，光莹无苔，脉沉细。体检：慢性病容；头面、颈部及四肢末端皮肤色素沉着，四肢指(趾)甲脱落(图 1)，无皮疹及出血点，皮肤干燥，弹性一般，无皮下结节、蜘蛛痣、肝掌、溃疡及瘢痕。头颈心肺部体检未见明显异常；腹软，全腹无压痛及反跳痛，腹部未触及明显包块，肠鸣音正常；双下无水肿；四肢肌力、肌张力正常。肛门指检：直肠下段未触及明显肿物，无出血，肛门张力正常。

主要辅助检查：血常规：WBC $4.45 \times 10^9/L$ ，RBC $3.42 \times 10^{12}/L$ ，Hb 122 g/L，HCT 35.20%，PLT $150 \times 10^9/L$ ；GLU 3.68 mmol/L；电解质：K⁺ 3.34 mmol/L，Na⁺ 145.86 mmol/L，Ca²⁺ 1.99 mmol/L；血沉 20 mm/1 h；NT-ProBNP 140.3 pg/mL；类风湿因子 40.6 IU/mL；粪便潜血阳性(+)。肝肾功、血脂、凝血四项、纤溶二项、

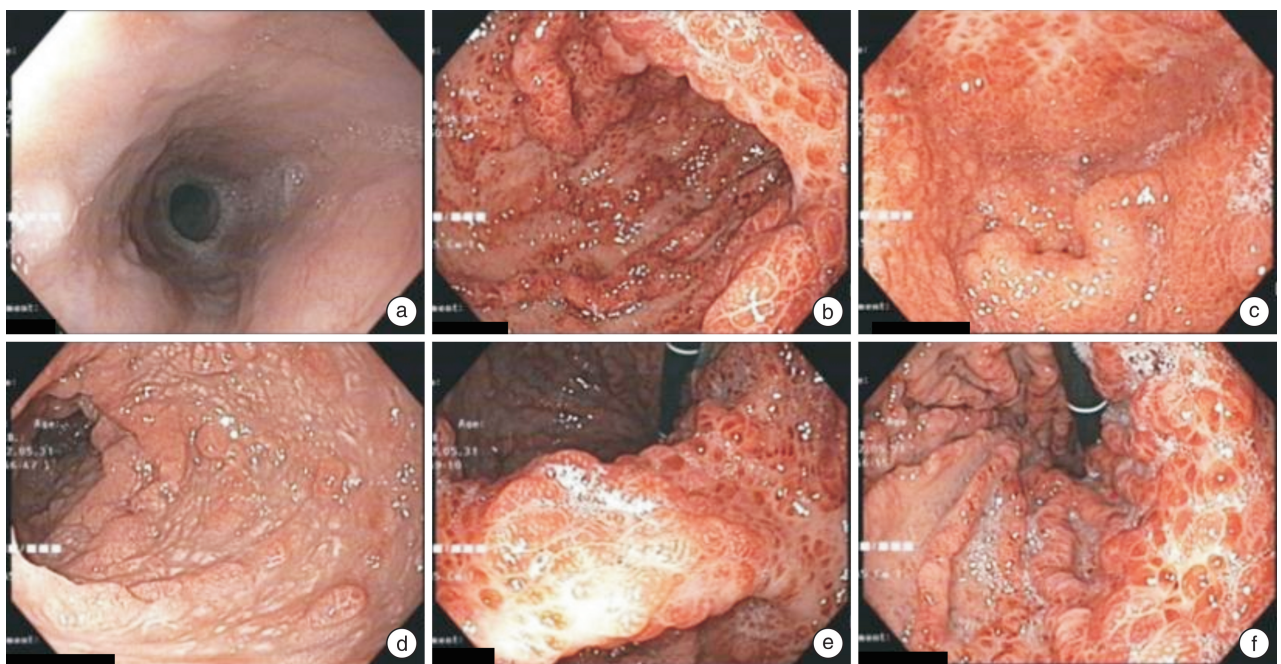
甲功五项、肌钙蛋白、心肌酶谱、AFP、CEA、CA-125、CA199、CA72-4、CA50、免疫五项(IgA、IgG、IgM、C3、C4)、抗核抗体谱-17 项、ACTH 未见明显异常；HBV、HIV、TP、HCV 结果均为阴性；尿常规未见异常；粪便一般细菌培养及鉴定：48 h 未分离出相关菌菌株。碳 14 呼气试验：阴性。



a: 指甲营养不良; b: 手掌色素沉着。

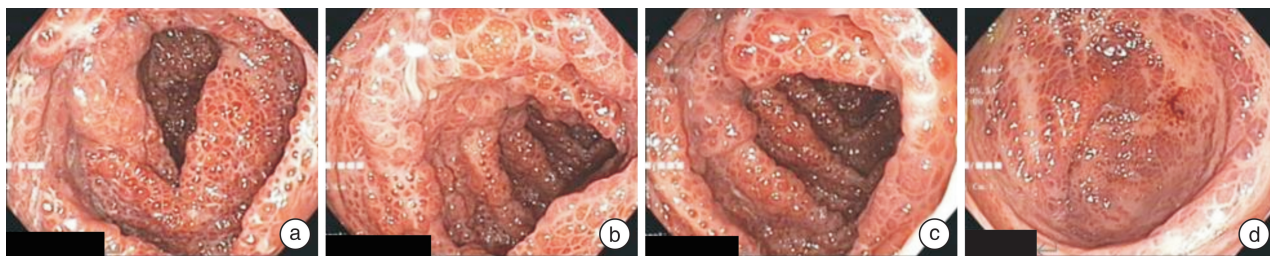
图 1 外胚层症状

常规心电图提示窦性心动过缓。腹部(肝胆胰脾肾)彩超：①脂肪肝；②左肾囊肿。胃镜：患者全胃黏膜见鲑鱼籽状隆起性发红病变，内镜抵近观察发红病变排列规则，大小不一，色泽鲜红，其内可见小白点，不发红区域呈灰白色，其内满布芝麻状小黑点；幽门呈圆形，开口好，黏膜改变同胃黏膜；十二指肠球部及降部黏膜均弥漫肿胀，多发白点及息肉样隆起(图 2)。肠镜：回盲部、全结肠及直肠黏膜均呈弥漫状发红、弥漫鲑鱼籽颗粒样隆起，部分隆起明显，呈息肉状，色鲜红，结肠袋存在，血管网看不清，无明显内镜接触性出血，未见溃疡及活动后出血(图 3)。胃肠镜病理报告示胃体、十二指肠、直肠符合炎性息肉样改变(图 4)。



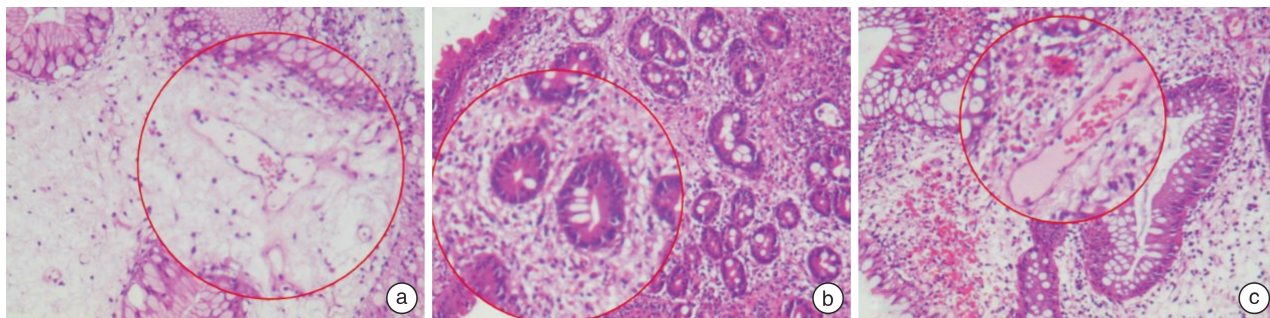
a: 食管; b: 胃体; c: 胃窦; d: 十二指肠; e: 胃角; f: 胃底。

图 2 胃镜图



a: 回盲部; b: 横结肠; c: 降结肠; d: 直肠。

图3 肠镜图



a: 胃体炎性息肉改变; b: 十二指肠炎性息肉改变; c: 直肠炎性息肉改变。

图4 胃肠镜病理报告 苏木精-伊红染色 $\times 2$ 。

1.2 西医诊治

该患者以纳差、口淡无味、舌体麻木、腹痛、腹泻、指甲脱落、四肢末端色素沉着为主要临床表现,胃肠镜提示胃、大肠多发息肉,病理报告提示所取息肉皆为炎性息肉样改变。

经查阅相关文献,该患者的临床表现符合CCS。CCS在临床中极其罕见,主要表现为消化道症状和外胚层症状,消化道症状一般表现为全消化道多发息肉、纳差、味觉异常、腹泻、腹痛、口渴;外胚层症状主要是毛发脱落、爪甲脱落、色素沉着等^[1]。经与家族性腺瘤息肉病、Cowden病、Ménétrier病、Gardner综合征和Peutz-Jeghers综合征等相似疾病鉴别后^[2],目前该患者的临床表现与CCS最符合,故考虑诊断为CCS。

目前对于CCS尚缺乏有效的治疗手段,多以经验性治疗为主,主要西医治疗手段有内科保守治疗和外科治疗两大类,如:糖皮质激素、抗生素、5-氨基水杨酸、利妥昔单抗、合成代谢类固醇、免疫抑制剂、色甘酸钠、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、组胺 H_2 受体拮抗剂、非甾体抗炎药、根治幽门螺杆菌、营养支持、内镜切除相对较大及存在癌变风险的息肉,以及外科手术^[1]。目前常推荐的治疗方案是糖皮质激素、PPI及营养支持联合治疗^[3]。通过肠外营养支持治疗,减轻自身肠道负荷,使肠道得到休息,同时加用药物可有效缓解临床症状^[4]。

综合以上,同患者及家属充分沟通后,因患者

拒绝行激素治疗,故采取的治疗方案为:PPI、5-氨基水杨酸、肠内营养支持及中药联合治疗。具体治疗方案如下:注射用法莫替丁 20 mg ivgtt qd 抑酸护胃,美沙拉秦肠溶片 1 g po tid 联合美沙拉秦栓 0.5 g 纳肛 qd 清除自由基、抑制酯氧合酶、以调节胃肠功能,氯化钾颗粒 1 g po tid 补钾、肠内营养乳剂 500 mL po qd 补充营养,并嘱患者半流质饮食,忌辛辣刺激及坚硬、难消化食物。因患者碳 14 呼气试验目前为阴性,暂不考虑根除幽门螺杆菌治疗,但需年度复查,以防治疗过程中感染,加快疾病进展。

1.3 中医诊治

据患者的临床症状,可其归属于中医学的“肠覃”“肠瘤”及“腹痛”等疾病。

1.3.1 病因病机 目前,大部分中医学者认为消化道息肉的病机是正虚邪盛,以脾虚为本,邪盛为标。病因主要有饮食失常、情志内伤以及外邪侵袭等;病理因素有气滞、痰浊、湿热、瘀血等;病位在脾、胃与大肠。王庆其教授认为息肉的发生和“积”紧密相关,一是寒邪侵袭,气血滞留胃肠,痹阻气化,久而为积;二是正气虚损,易感痰湿、瘀浊之邪,久积肠道而成积弊^[5]。赵智强教授认为痰、瘀、毒易滞留肠腑,日渐成积为患^[6]。

1.3.2 中医辨证 本例患者有外感史,症见:纳差、口淡无味,舌体麻木,伴胃脘部不适,偶感恶心欲吐,无口干,伴口苦,口中涎多,伴活动后胸闷气急,休息后可缓解,偶发咳嗽咳痰,四肢末端皮肤发

黑,爪甲脱落,伴阵发性脐周绞痛,痛时欲解便,便后痛减,大便稀溏,7~8次/d;舌质绛,光莹无苔,脉沉细。

该患者平素脾胃虚弱,加之外邪侵袭,肺与大肠相表里,邪气循经入里,致脾气损伤愈甚。脾弱者易为湿伤,湿聚而为痰,痰浊缠绵难解,留滞于肠腑,妨碍气血运行,内生瘀血;湿郁日久而化热,热与血结,久致为积,则在胃肠道见充血红肿样息肉病变;热盛动血,迫血妄行,故见便中带血;热灼血脉,溢于肌肤成瘀,则见肌肤甲错、皮肤黧黑;脾主升清,脾气虚,则不能将水谷精微吸收并上输于头,则见头晕和精神疲惫;脾胃纳运失司,升清不足,浊气停滞中焦,则见脘腹满闷、纳差、恶心欲吐,水谷之精微滞留肠道则见便溏、泄泻。口为脾之窍,脾气盛则知五味、纳水谷,若脾气虚弱,则口淡乏味、舌体麻木。邪从皮毛而入,致肺失清肃,病久则邪去之七八,留得一二,而致偶发咳嗽;舌降少苔而润为血瘀、脾虚之象,脉沉细提示邪盛于里,故中医四诊合参,辨病为肠覃,辨证为痰热瘀毒互结证,病位在脾、胃及大肠。

1.3.3 中医论治 患者平素脾胃受损,加之痰热瘀毒侵扰,久滞胃肠道而成积。治疗上,宜健脾和胃、祛邪化积。刘沈林教授主张“健运脾气,邪不可干”,认为在结肠息肉的发生发展中,脾虚贯穿于始终,只有脾气健运,息肉则失去赖以生存的根基,土壤贫瘠而种子难生长,强调了健脾的重要性^[7]。治标,“六腑以通为用,以降为顺”,邪气积聚于肠腑,腑气不通,不通则痰热瘀毒愈剧,故祛邪化积十分重要,具体可细化为清热、解毒、化湿、祛浊、活血、化瘀、消癥。

该患者入院时,病程处于息肉早期,治疗上以攻邪化积为重;待邪去之七八时,再行扶正固本之法,则事半功倍。故初选用清营汤加减,以凉血散瘀、透热养阴,具体处方如下:水牛角 15 g、牡丹皮 12 g、白芍 10 g、生地黄 15 g、丹参 10 g、玄参 10 g、麦冬 10 g、北沙参 10 g、金银花 10 g、连翘 10 g、黄连 6 g、炙甘草 8 g,一日一剂,一日三服。邪已入营分,动气伤血,以水牛角之苦寒,清热解毒;热伤营阴,选用苦寒的玄参、北沙参、生地黄、麦冬以清热养阴生津,苦寒合甘寒,清营热养营阴;白芍酸甘敛阴;少少予之黄芩、黄连、金银花、连翘辅以清热解毒,又避免苦寒伤胃,旨在顾护脾胃;丹参既清热凉血,又能活血化瘀,可防热与血结,深陷血分。患者连续服用 1 周后,稍感疲倦,纳食转佳、口淡无味及舌体麻木较前明显好转,未再恶心呕吐,稍伴胃脘部不适,无口干口苦,口中涎多减轻,腹痛腹泻频次较前减轻,大便不成形,2~3次/d,活动后胸闷气急缓解,无明显咳嗽咳痰,四肢末端皮肤发黑同前,爪甲脱落,舌暗、苔薄白、脉沉细。

此时患者热毒邪气已去之七八,但脾虚仍在,遂改用乌梅汤加减继续治疗:乌梅 30 g、黄连 3 g、黄柏 10 g、制附片 6 g、肉桂 3 g、干姜 4 g、西洋参 15 g、当归 10 g、陈皮 6 g、木香 6 g、败酱草 30 g、炙甘草 3 g、莪术 10 g、焦三仙 10 g,一日一剂。现代药理学研究证实乌梅有消除息肉之效^[8],故方中使用大剂量乌梅以消息肉;黄连、黄柏清热燥湿;脾脏非阳不运,配伍小剂量的干姜、子附、肉桂温脾助运,且辛温的姜附桂与苦寒的连柏配伍,体现辛开苦降思想,既防苦寒太过,伐伤脾胃阳气,又防辛温燥烈生火;败酱草专清肠道热毒;莪术活血化瘀消癥;陈皮、木香苦辛芳香,燥湿化痰、健脾开胃;痰热瘀血久滞肠腑,易于耗气伤津,故加西洋参以益气养阴;焦三仙使补而不滞,有促消化通肠腑之效;炙甘草清热解毒、补气健脾、调和诸药。诸药合用则共奏健脾和胃、祛邪化积之效,诸证可除。患者服用上方 1 周后,症状明显改善:未再腹痛,腹泻次数减少,大便 1~2 次/d,质软成形,食欲恢复正常,无明显口淡无味及舌体麻木不适,无胸闷气急,无咳嗽咳痰,精神体力好转。

2 文献复习

2.1 流行病学

CCS 最早报道于 1995 年,由 Cronkhite^[9] 发现,从发现至今,全球关于 CCS 的文献报告约 500 余例,发病者多为中老年人,亚洲占全球病例数的绝大部分,其中日本的病例高达 75%^[1],而我国仅有 80 余例^[10],以华北及广东地区为主^[11],其易感性可能与种族、地域差异有关^[12]。

2.2 病因病机

目前对于 CCS 的病因病机并不明确,也没有证据指向其具有家族遗传可能。有研究发现 CCS 患者常合并自身免疫性疾病,并存在 IgG4 浆细胞浸润,故 CCS 可能是一种自身免疫性疾病^[10,13-14]。在印度的 1 例病例报告中,有父子先后被确诊为 CCS,经治疗后临床症状及内镜表现均较前好转,提示 CCS 可能与遗传易感因素相关^[12]。有研究在一项种系检测分析中发现 CCS 患者存在罕见的 PRKDC 变异^[13],而 PRKDC 参与编码 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基(DNA-PKcs),DNA-PKcs 参与 DNA 双链断裂修复和重组,故 DNA-PKcs 突变可能会加速胃肠道肿瘤的进展^[15],故不能除外存在体细胞突变或种系突变的可能。还有研究显示^[4,15-17],大约有 54.0% 的 CCS 患者同时患有 Hp 感染,但经根除 Hp 治疗后,其临床症状和胃肠道内镜表现均有明显缓解,说明 Hp 与 CCS 之间存在着一定关联。还有些许多学者认为 CCS 不仅与感染、炎症相关^[1,18-20],还强调 CCS 与肠道菌群失调有关联^[10]。有相关研究统计分析指出,约 3% 的 CCS 患者合并有精神疾病,他们认为精神压力和劳

累是 CCS 疾病发生的重要诱因^[13]。另有文献报道一些微量元素如铜、锌的缺乏与 CCS 的发生有关^[21]。

2.3 临床表现

CCS 无特异性的临床表现,其最主要的临床特征就是消化道症状和外胚层改变。有相关数据统计分析指出其各临床症状的占比分别为^[15,22]:指甲营养不良(95.18%)、全身色素过度沉着(87.95%)、毛发脱落(87.95%)、外胚层三联征(80.73%)、腹泻(83.13%)、体重下降(67.47%)、腹痛(57.83%)、食欲下降(53.01%)、水肿(36.15%)、乏力(30.12%)和味觉障碍(25.30%);常伴发自身免疫疾病如甲状腺功能减退症、重症急性胰腺炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、硬皮病、白癜风和膜性肾病等疾病,偶尔伴有骨髓增生异常综合征和癌变倾向^[23-24]。CCS 患者在内镜下可发现胃肠道弥漫性的多发息肉,并以结直肠和胃多见,十二指肠和小肠也可被累及,但食管及齿状线以下的肛管罕见;息肉大小为 0.2~5.0 cm,形态不一,通常无蒂,形状呈结节状、葡萄状或珊瑚样,表面常充血水肿^[3,25]。

2.4 诊断

CCS 的诊断尚无明确标准,目前主要基于病史、体检、临床表现、消化道内镜检查结果及病理报告^[26]。CCS 病理类型无特异性,以炎性、增生性、腺瘤性和错构瘤性息肉较为常见^[27]。

2.5 治疗

由于 CCS 的发病机制不详且发病率低、发病地不集中,缺乏循证医学支持,故目前对于 CCS 的尚缺乏有效的治疗手段,多以经验性治疗为主,包括西医的内科保守治疗和外科治疗^[1],以及中医药治疗等^[28]。西医方面,目前常推荐的治疗方案是糖皮质激素、PPI 及营养支持联合治疗,其临床症状及息肉数目和大小几乎均于治疗 1 年内得到有效缓解^[3]。有研究指出 CCS 活动期口服泼尼松 30~49 mg/d 疗效最佳^[1],但在糖皮质激素剂量逐渐减少期间可能复发^[1,13,29-30],因而激素治疗方案尚属经验性用药,具体剂量和疗程并无统一标准。中医方面,刘沈林教授主张“健运脾气、邪不可干”、“通畅肠腑,祛邪化积”、“调达疏肝,扶土抑木”,常用方剂有乌梅丸、四君子汤、归芍六君子汤、香砂六君子汤等,并认为经方乌梅丸加减治疗结肠息肉患者具有奇效。研究证实,白术有兴奋调节肠道活动的作用^[31]。相关药理学研究表明,破血消癥药中的三棱、莪术均具有抑制息肉细胞生长、防止其复发转移之效^[32-33]。总之,在中西医结合治疗 CCS 过程中,中医药不仅能提高综合疗效,而且可有效减轻激素带来的不良反应,对改善疾病预后有着重要意义^[18-19]。

2.6 预后

有研究显示,在 CCS 整个疾病病程中,结肠癌和胃癌的患病率分别为 19.5% 和 9.1%^[1],且 5 年生存率约为 55%^[1],仅有约 5% 的患者可达到完全缓解^[34]。CCS 患者可因营养吸收不良出现营养不良、电解质紊乱、免疫力低下等并发症,甚至出现重度贫血、重症感染、肠套叠、消化道癌变、恶病质等并发症,因此 CCS 患者常因上述并发症而死亡^[21-22]。

3 讨论

对于制定 CCS 患者的诊疗方案而言,现代医学的诊疗策略往往存在思维固化的缺点,加入中医学的辨证论治思想,则可在整体化下具备个体化综合诊断思路,使治疗更具个体化、细致化、准确化。

本病例经过中西医结合治疗 2 周后,其临床症状及生化指标明显改善,治疗效果满意,拟使用当前治疗方案继续治疗。本例患者遗憾的是没有联合使用激素方案,故对于激素治疗 CCS 不能提供有效的临床病例。但就目前的治疗方案,PPI、5-氨基水杨酸、营养支持和中医辨证论治等联合治疗后,患者已在临床症状上取得显著效果,目前正处于维持阶段,待回访患者后,计划 3~6 个月后复查胃肠镜检查,以直观的方法比较息肉数目、大小、范围、性质的变化情况,制定下一步治疗方案。

4 结束语

CCS 临床极为罕见,发病机制不详,目前没有相关指南,本次病例报道旨在阐述该病的临床症状、内镜下病变特点、病理改变及相应的中西医结合治疗措施,以期提高临床医师对该病的认识和理解,在临床工作中减少漏诊、误诊,并完善治疗方案的选择性,为未来更好的之诊治该病提供更多实践经验,延长患者生命周期,提高患者生活质量,减少并发症的出现。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Watanabe C, Komoto S, Tomita K, et al. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(4): 327-336.
- [2] Slavik T, Montgomery EA. Cronkhite-Canada syndrome six decades on: the many faces of an enigmatic disease[J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(10): 891-897.
- [3] Jha AK, Kumar A, Singh SK, et al. Panendoscopic characterization of Cronkhite-Canada syndrome[J]. *Medical J Armed Forces India*, 2018, 74(2): 196-200.
- [4] Patil V, Patil LS, Jakareddy R, et al. Cronkhite-Canada syndrome: a report of two familial cases[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2013, 32(2): 119-122.
- [5] 王少墨, 王秀薇, 姚怡, 等. 王庆其治疗大肠息肉经验

- [J]. 中医杂志, 2016, 57(15): 1278-1280.
- [6] 任霞, 赵智强. 赵智强教授辨治结肠腺瘤样息肉学术经验初探[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(1): 75-77.
- [7] 张旭, 韩树堂. 刘沈林教授中医治疗结肠息肉经验撷粹[J]. 天津中医药, 2021, 38(5): 581-585.
- [8] 张华月, 李琦, 付晓伶. 乌梅化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1): 296-300.
- [9] Cronkhite LJ. Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia [J]. *New England J Med*, 1955, 252(24): 1011-1015.
- [10] 陈鑫, 李变霞, 朱兰平, 等. 罕见的息肉病-Cronkhite-Canada 综合征[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(16): 977-983.
- [11] 李曼, 朱明欣, 黄浩. Cronkhite-Canada 综合征 43 例临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(18): 2806-2808.
- [12] Samoha S, Arber N. Cronkhite-Canada Syndrome[J]. *Digestion*, 2005, 71(4): 199-200.
- [13] Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, et al. Clinicopathologic Features and Treatment Outcomes in Cronkhite-Canada Syndrome: Support for Autoimmunity[J]. *Digest Dis Sci*, 2012, 57(2): 496-502.
- [14] Riegert-Johnson DL, Osborn N, Smyrk T, et al. Cronkhite-Canada Syndrome Hamartomatous Polyps Are Infiltrated with IgG4 Plasma Cells[J]. *Digestion*, 2007, 75(2-3): 96-97.
- [15] Degg NL, Weil MM, Edwards A, et al. Adenoma multiplicity in irradiated Apc (Min) mice is modified by chromosome 16 segments from BALB/c[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(10): 2361-2363.
- [16] Boland BS, Bagi P, Valasek MA, et al. Cronkhite Canada Syndrome: Significant Response to Infliximab and a Possible Clue to Pathogenesis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(5): 746-748.
- [17] Yu Y, Okayasu R, Weil MM, et al. Elevated breast cancer risk in irradiated BALB/c mice associates with unique functional polymorphism of the Prkdc (DNA-dependent protein kinase catalytic subunit) gene[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 1820-1824.
- [18] Dhruvajyot I, Bandyopadhyaya Y, Adria J, et al. Cronkhite-Canada Syndrome: A Rare Cause of Chronic Diarrhoea in a Young Man[J]. *Case Rep Medicine*, 2016, 2016(3): 4210397.
- [19] Okamoto K, Isomoto H, Shikuwa S, et al. A case of Cronkhite-Canada syndrome: remission after treatment with anti-Helicobacter pylori regimen[J]. *Digestion*, 2008, 78(2-3): 82-87.
- [20] Kim MS, Jung HK, Jung HS, et al. A Case of Cronkhite-Canada syndrome showing resolution with Helicobacter pylori eradication and omeprazole [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2006, 47(1): 59-64.
- [21] Berzin TM, Greenberger NJ, Levy BD, et al. Clinical problem-solving. Worth a Second Look[J]. *New England J Med*, 2012, 366(5): 464-469.
- [22] Kurimasa A, Ouyang H, Dong LJ, et al. Catalytic subunit of DNA-dependent protein kinase: Impact on lymphocyte development and tumorigenesis[J]. *Proceedings National Acad Sci United States Am*, 1999, 96(4): 1403-1408.
- [23] Choi YJ, Lee DH, Song EJ, et al. Vitiligo: an unusual finding in Cronkhite-Canada syndrome[J]. *J Dermatol*, 2013, 40(10): 848-849.
- [24] Taylor SA, Kelly J, Loomes DE. Cronkhite-Canada Syndrome: Sustained Clinical Response with Anti-TNF Therapy [J]. *Case Rep Med*, 2018, 2018: 9409732.
- [25] 晁帅恒, 李修岭, 张梦婷, 等. Cronkhite-Canada 综合征 83 例临床分析[J]. 中国临床研究, 2018, 31(3): 397-399.
- [26] Zhao R, Huang M, Banafea O, et al. Cronkhite-Canada syndrome: a rare case report and literature review[J]. *Bmc Gastroenterol*, 2016, 16(1): 23.
- [27] Shirin H, Sima N, Amir Houshang M. Cronkhite-Canada Syndrome Associated with Metastatic Colon Cancer[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2018, 12(1): 109-115.
- [28] 王浩, 范小华, 梁学敏, 等. 多学科诊治 Cronkhite-Canada 综合征 1 例[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(3): 289-294.
- [29] Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ, et al. The Cronkhite-Canada Syndrome. An analysis of clinical and pathologic features and therapy in 55 patients[J]. *Medicine*, 1982, 61(5): 293-309.
- [30] Anacker H. Successful treatment of Cronkhite-Canada syndrome using anti-tumor necrosis factor antibody therapy[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(1): E476-E477.
- [31] 王晶, 张世洋, 盛永成, 等. 白术治疗胃肠道疾病药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(12): 2854-2858.
- [32] 赖艳妮, 严一文, 徐培平. 基于系统药理学探索莪术有效成分的药理作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 177-183.
- [33] 冯娅茹, 张文婷, 李二文, 等. 三棱化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(22): 4804-4818.
- [34] Chadalavada R, Brown DK, Walker AN, et al. Cronkhite-Canada syndrome: sustained remission after corticosteroid treatment [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(6): 1444-1446.

(收稿日期: 2022-09-27)