

溃疡性结肠炎及其与巨细胞病毒的相关性

李梦鸽¹, 赵雪¹, 方世淼¹, 刘贵生^{2*}, 吕颐菲²

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院消化内科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年5月17日; 录用日期: 2022年6月7日; 发布日期: 2022年6月21日

摘要

近年来, 溃疡性结肠炎的发病率呈上升态势。在本病的治疗中, 应用激素或免疫抑制剂是不可避免的, 疾病后续所带来的感染主要是由巨细胞病毒引起的。随着对疾病的逐渐了解, 有必要尽快对其开始治疗干预, 以避免疾病恶化或发展为难治性溃疡。本文综述了两者之间的相关性, 并阐述了本病的治疗和预后。

关键词

溃疡性结肠炎, 巨细胞病毒, 抗病毒治疗

Ulcerative Colitis and Its Association with Cytomegalovirus

Mengge Li¹, Xue Zhao¹, Shimiao Fang¹, Guisheng Liu^{2*}, Yifei Lyu²

¹Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: May 17th, 2022; accepted: Jun. 7th, 2022; published: Jun. 21st, 2022

Abstract

In recent years, the incidence of ulcerative colitis has increased. The use of hormones or immunosuppressants is unavoidable in the treatment of this disease, and the subsequent infection of the disease is mainly caused by cytomegalovirus. With the gradual understanding of the disease, it is necessary to start therapeutic interventions on it as soon as possible to avoid worsening of the disease or the development of refractory ulcers. This article reviews the correlation between the

*通讯作者。

two and describes the treatment and prognosis of the disease.

Keywords

Ulcerative Colitis, Cytomegalovirus, Antiviral Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是一组慢性炎症,以结肠溃疡性炎症为特点,原因不详,开始缓慢,严重程度不同。此病多见于直肠和乙状结肠,主要累及粘膜和粘膜下层,呈连续、弥漫性分布,以腹泻为主要症状,包括化脓性血便、粘液性血便或血便,常伴有内科急症和重症。由于该病发作反复,需要长期维持治疗,药物主要分为 5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂。目前,UC 的病因尚不清楚,导致疾病进展严重性的机制也不十分清楚。同时,随着对病毒研究的深入,病毒因子在溃疡性结肠炎中的作用越来越受到重视,尤以巨细胞病毒的影响明显。

巨细胞病毒(CMV)是广泛分布于人群中的疱疹病毒组的一种 DNA 病毒,一般呈隐性感染,多数被感染的人并不会表现出临床症状,但在一定的条件下,它可以侵入人体多个器官和系统,从而导致产生严重的疾病。机体的细胞免疫功能在巨细胞病毒感染的发生发展中起着重要作用。细胞免疫缺陷症患者可导致严重和长期的巨细胞病毒感染,身体的细胞免疫进一步受到抑制。一些研究表明,UC 患者通常具有异常的自身免疫性,治疗中经常使用糖皮质激素和免疫抑制剂,导致 UC 患者更容易感染 CMV。

CMV 与炎症之间存在恶性循环,同时 CMV 与免疫系统之间有密切的相互作用[1]。CMV 感染可能会导致类固醇抵抗,但尚未发现 CMV 的潜伏感染是发生激素抵抗的危险因素[2]。有研究对 CMV 感染相关 UC 的患者进行分组治疗,研究发现使用抗病毒药物联合益生菌治疗不仅可以改善腹泻和血便症状,而且复查发现血液 CMV DNA 可能转为阴性[3]。认为当单独使用抗病毒药物时,虽然效果相对显著,但也存在诸多的副作用,如恶心、肝功能损害及骨髓抑制;当与益生菌联合使用时,可以减轻甚至消除这些副作用,但作用的具体机制尚不十分清楚。

2. UC 与 CMV 相关性

UC 病程与 CMV 感染或再激活风险的荟萃结果表明,UC 的持续时间与 CMV 感染或再激活风险无关,但与年龄有关,中年 UC 患者的风险高于年轻 UC 患者[4]。另一方面,对于一些难治性病例[5]或老年患者[6],病程进展迅速,容易合并机会性感染,但症状往往不典型,激素治疗后没有改善,据认为是巨细胞病毒感染可诱导激素抵抗,这可能增加中毒性巨结肠的风险,甚至可能增加外科手术的风险;激素难治性疾病患者和东亚患者 CMV 感染和/或肠道疾病的患病率最高[7]。与 CMV 感染相关的患者在相关手术或死亡率方面的数值较无感染者相持平,但住院时间和总费用相对偏高。因此,对于这些患者,医生需要结合辅助检查来考虑病情,及时调整治疗计划。接受治疗的有症状患者出现发热,CMV 感染的风险为 100%,由此可以推断,任何 CS 衰竭并在急性加重期高热的 UC 患者都应高度怀疑并评估是否存在 CMV 感染。然而,伴 CMV 感染的 UC 患者发热和炎症标志物的增加并不反映系统性病毒感染,而是促炎组织对病毒的反应[8]。在 UC 患者中,当血液中白蛋白及血红蛋白水平较低时,在结肠镜下看到深

大溃疡, 或者在发病前 1 的第一个月使用了糖皮质激素, 则更可能合并 CMV 感染, 应加强对这些患者的预防, 以避免后续一系列风险及损害[9] [10] [11] [12]。

一项回顾性分析表明, 在比较手术和非手术组在多个指标上的差异后, 得出结论, 活动性 CMV 感染是 UC 患者手术的独立危险因素[13]。有研究通过建立小鼠模型来模拟 UC 伴 CMV 感染, 得出了炎症可导致 UC 疾病活动性的恶化, 并诱导 CMV 的激活[14]。因此, 在 UC 患者的诊断和治疗中应重视 CMV 的感染, 以改善预后。

目前, 有大量证据表明 CMV 可能在激素难治性 UC 的发病机制中发挥作用。例如, 巨细胞病毒可以引起 T 细胞功能障碍和加重炎症反应, 但没有大样本临床研究来证实这些因素的真实性。潜在的巨细胞病毒是肠道感染的主要驱动因素。CMV 感染可导致复杂的病程和激素抵抗, 但目前尚无研究可以证实抗病毒治疗是否能提高激素的敏感性。肠粘膜损伤和局部炎症可导致 CMV 再激活, 促进疾病的发生, 进而加重粘膜损伤, 缩短缓解期[15]-[21]。

由于根据临床表现难以诊断 CMV 感染, CMV 的最高患病率或感染率主要通过血清或组织 PCR 检测, 因此, 应用基因探针杂交、PCR 等核酸检测技术辅助诊断是应用发展的方向[22]。血清学和组织学联合检测可提高 CMV 感染诊断的准确性。在 UC 中, 苏木精 - 伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE)、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)和组织聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)是确定结肠组织中是否存在 CMV 的首选方法[23] [24]。伴有 CMV 感染的 UC 的内窥镜常显示深凿或穿孔的溃疡、不规则的溃疡和铺路石样改变[25], 溃疡底部和边缘是比较适合活检的部位, 因为具有较高的敏感性和特异性, 但临床实用性比较低[26]。有研究发现 CMV 病毒包涵体在 UC 的左半结肠更常见, 因此, 在多部位取活检的基础上, 应将重点放在左半结肠标本上, 这样可以使 CMV 的检出率提升[27]。金标准是病理学诊断, 可以确定组织中是否存在 CMV 感染[28], UC 患者伴 CMV 感染表现出非典型小病毒包涵体, 主要影响溃疡肉芽组织的内皮细胞。通常, HE 染色用于发现炎症反应时肠黏膜中的 CMV 感染细胞, 或免疫组化染色发现抗原存在[29]。

UC 的发病率不断上升, 临床治愈率仍不容乐观, 该病引起的肠粘膜溃疡是分段的和可变的, 肠道细菌与免疫与其代谢密切相关, 然而, 肠道菌群与 UC 的发生及葡萄糖代谢之间的关系仍不清楚。一像研究使用 UC 患者和健康对照者的粘膜活检进行了调查, 结果表明, UC 患者肠道菌群的多样性和丰度与健康受试者相比显著降低, 然而这些都与溃疡的严重程度无关, 血清葡萄糖素样肽 2 水平与 UC 中微生物多样性和丰度的降低有关。UC 病理状态的主要决定因素不是特定微生物群的定植; 提高肠粘膜 GLP-2 水平的思路也许会利于 UC 的治疗, 这也是以后 UC 治疗的新思路[30]。

3. 抗病毒等治疗情况

一些研究认为, 抗病毒治疗的必要性应基于疾病的严重程度, 而不仅仅是 CMV 感染, CMV 感染的一个潜在致病因素可能是肠粘膜免疫紊乱[31]。如果病情严重, 可能导致抗病毒治疗效果不佳, 组织中 CMV 可能无法决定临床结果。一些研究表示更昔洛韦抗病毒治疗没有益处, 其应用应取决于结肠组织中 CMV 病毒载量。然而, 其他人指出, 更昔洛韦的应用显著改善了临床进程, 因此应进行快速准确的感染诊断, 并快速建立抗病毒类药物的治疗[32]。然而, 近年来有报道称更昔洛韦的耐药导致了 CMV UL97 出现基因突变。仍然未知的是结肠巨细胞病毒感染中 UL97 基因突变的患病率。在研究了伴或不伴 UC 的结肠 CMV 感染患者中 CMV UL97 基因突变的患病率中, 没有发现已知的 GCV 抗性突变, UC 及非 UC 患者之间的多态性比率没有差异。总之, 在新治疗的 GCV 患者中未检测到与 GCV 耐药性相关的 UL97 基因突变, D605E 密码子多态性可作为巨细胞病毒的遗传标记[33]。

ECCO 指南建议严重类固醇耐药的 UC 患者需要进行抗病毒治疗并停止使用免疫调节剂[34], 但对于

UC 患者伴 CMV 有加重趋势者, 应该继续使用免疫调节剂, 同时给予抗 TNF 治疗。根据欧洲指南的建议, 免疫抑制剂停止后开始才被允许抗病毒治疗, 在发作结束时需要再次引入免疫抑制剂[35]。总之, 中重度、类固醇难治、高病毒载量复发的最合适的治疗方法是抗病毒治疗。有 CMV 感染的 UC 患者接受英夫利昔单抗治疗, 其治疗反应不受 CMV 感染的影响。糖皮质激素作为一线用药, 可促进巨细胞病毒的再激活[36]。活动性 UC 患者在开始给予激素之前可应用 GMAA 治疗, 好处是其不会激活潜伏的 CMV。抗肿瘤坏死因子治疗是推荐的, 但这种治疗的安全性需要进一步研究。因此, 抗病毒、抗 TNF- α 或 GMAA 治疗对合并 CMV 感染的 UC 有一定的疗效。

应用免疫抑制剂会增加机会性感染, UC 应用免疫抑制治疗期间常发生的机会性感染是肺炎和巨细胞病毒结肠炎, 这两类疾病的预后欠佳, 有报告一例罕见的病例, 一名 74 岁的 UC 患者, 同时患有肺炎和 CMV 结肠炎, 经过强化治疗获得成功。肺炎的发展很快速, 治疗的时机和选择尤为重要。另外, 有本例类似的相关病例的发表的文献显示, 预防性治疗机会性感染非常必要, 尤其在老年人中, 在未来, 可以进行大量的进一步分析, 以了解潜在肺炎、CMV 结肠炎和 UC 的特征和机制[37]。

一研究建立了一个研究 UC 患者病毒特异性免疫的模型, UC 患者 EBV 的特异性 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的反应与对照组相比明显降低, 而 HCMV 特异性 T 细胞反应无差异。EBV 的特异免疫损害在 UC 患者中更加明显, 在难治患者中尤为突出; 这也支持以下观点: 病毒复制与宿主、防御、记忆和免疫机制之间的不平衡是 UC 病毒感染的主要病理和遗传因素, 应用类固醇治疗是 UC 病毒感染的主要触发因素。因此, 对于难治性患者很有必要监测粘膜病毒载量和宿主免疫应答; 对于有机会感染病毒风险的患者必须及时且有效的采取应对方法。应该明确, 与 HCMV 不同的是, 治疗其感染疾病已开始使用有效的抗病毒药物。另外, 由于使用实时定量 PCR, 已证实出标准治疗无效患者发生 UC 的主要原因是 EBV 和 HCMV 结肠炎的叠加, 由于 EBV 与 HCMV 之间存在着多层次的相互作用, UC 患者的免疫系统才刚刚开始掌握, 并了解监管中涉及的因素。未来研究的新领域包含着这种临床背景下的病毒复制和潜伏期[38]。

4. 结论

综上所述, CMV 会加重 UC 病情, 甚至进展成难治性 UC, 改善预后的有效途径是尽早开始抗病毒治疗。然而, 需要更多的临床试验来进一步研究如何为不同的患者选择对其最合适的治疗方案[39]。

参考文献

- [1] Jentzer, A. (2020) Cytomegalovirus and Inflammatory Bowel Diseases (IBD) with a Special Focus on the Link with Ulcerative Colitis (UC). *Microorganisms*, **8**, 1078. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8071078>
- [2] Mourad, F.H. (2020) Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *Journal of Crohn's and Colitis*, **14**, 1162-1171. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa036>
- [3] 温航卫, 肖吉平, 肖成平, 刘辉, 夏欢. 布拉氏酵母菌联合更昔洛韦治疗巨细胞病毒感染相关性溃疡性结肠炎[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(19): 1525-1526.
- [4] 魏民华, 尹凤荣, 杨少鹏, 雷蕾, 郭金波, 王冬, 张晓岚. 溃疡性结肠炎患者巨细胞病毒感染或再激活危险因素的 Meta 分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2019(5): 541-546.
- [5] 陈白莉, 钟碧慧, 张芳宾, 胡品津. 重度溃疡性结肠炎合并巨细胞病毒肠炎一例[J]. 中华内科杂志, 2010(5): 437-438.
- [6] 孙渊, 杨红. 初发型溃疡性结肠炎合并机会感染 1 例报道[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016(3): 359-360.
- [7] Römkens, T.E. (2016) Cytomegalovirus in Inflammatory Bowel Disease: A 1. Systematic Review. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 1321-1330. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1321>
- [8] Levin, A. (2017) Diagnosis of Cytomegalovirus Infection during Exacerbation of Ulcerative Colitis. *Digestion*, **96**, 142-148. <https://doi.org/10.1159/000479865>
- [9] 黎涛, 赵平. 溃疡性结肠炎患者感染巨细胞病毒的临床特征及相关危险因素分析[J]. 解放军预防医学杂志,

- 2019(1): 28-31.
- [10] 张瑜鸿, 苗新普. 溃疡性结肠炎并发巨细胞病毒感染的临床特征及危险因素[J]. 实用预防医学, 2018, 25(3): 338-341.
- [11] 徐刚, 余林蔓, 何兴元. 溃疡性结肠炎感染巨细胞病毒的危险因素、临床特征、临床结局分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(10): 1144-1147.
- [12] 费秀昆. 溃疡性结肠炎合并巨细胞病毒感染的临床特点分析[J]. 中国农村卫生, 2017(14): 14-15.
- [13] 李骥, 韦明明, 谭蓓, 李玥, 杨红, 吕红, 王丽瑛, 李景南, 朱峰, 钱家鸣. 活动性巨细胞病毒感染和糖皮质激素抵抗是溃疡性结肠炎患者手术的独立危险因素[J]. 中华内科杂志, 2015(11): 936-939.
- [14] Nakase, H. (2014) Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus Infection: Importance of Controlling Mucosal Inflammation to Prevent Cytomegalovirus Reactivation. *Intestinal Research*, **12**, 5-11. <https://doi.org/10.5217/ir.2014.12.1.5>
- [15] 薛猛, 姒健敏. 巨细胞病毒: 激素难治性溃疡性结肠炎的一个可能病因[J]. 胃肠病学, 2013, 18(10): 580-585.
- [16] 陈健, 甘少光, 陈铸雄, 严衍伟, 欧建爱. 巨细胞病毒感染和难治性溃疡性结肠炎的关系分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(13): 2495-2496.
- [17] 林冠霞, 黄伟峰, 史美娜, 徐桂华. 溃疡性结肠炎合并巨细胞病毒感染患者临床特点[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(3): 305-308.
- [18] 黄英, 杨雪松, 李军, 陈晨. 溃疡性结肠炎合并巨细胞病毒感染的临床特点及转归[J]. 临床消化病杂志, 2020, 32(1): 25-30.
- [19] 焉鹏, 陈双峰, 梁爱军, 马宁. 人巨细胞病毒感染与溃疡性结肠炎关系的研究[J]. 山东医药, 2005, 45(22): 36-37.
- [20] 李甜甜, 吕宗舜, 王邦茂, 张洁. 难治性溃疡性结肠炎与巨细胞病毒的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(11): 1174-1177.
- [21] 申洋, 胡仁伟. 重度溃疡性结肠炎患者感染巨细胞病毒的危险因素分析及抗病毒治疗[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(6): 791-794+798.
- [22] 刘萱, 于中麟, 张澍田. 诊治溃疡性结肠炎应警惕人巨细胞病毒感染[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(8): 648.
- [23] 刘京龙, 席静静. 巨细胞病毒感染的难治性溃疡性结肠炎优化治疗方案[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 477-479.
- [24] 贾国葆, 吴建胜, 吴亮, 黄智铭, 陈向荣. 巨细胞病毒在炎症性肠病中的临床意义及其诊治策略[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(3): 102-105.
- [25] 张淑芳, 杨涛, 姚萍. 溃疡性结肠炎合并巨细胞病毒感染的相关研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(12): 89-90.
- [26] Park, S.C. and Jeon, Y.M. (2017) Approach to Cytomegalovirus Infections in Patients with Ulcerative Colitis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **32**, 383-392. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.087>
- [27] 王晓喆, 杨红, 庞钧译, 周炜洵. 巨细胞病毒在左半及右半结肠中感染检出量差异分析[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(6): 583-587.
- [28] 杨红, 钱家鸣. 溃疡性结肠炎合并巨细胞病毒感染中病毒血症及内镜特点与组织病理相关性[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(8): 617-617.
- [29] Zidar, N. (2016) Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis: What Can We Learn From Pathology? *The American Journal of Gastroenterology*, **111**, 1658. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.313>
- [30] Li, D., Yang, Y., Yin, X., et al. (2021) Glucagon-Like Peptide (GLP)-2 Improved Colonizing Bacteria and Reduced Severity of Ulcerative Colitis by Enhancing the Diversity and Abundance of Intestinal Mucosa. *Bioengineered*, **12**, 5195-5209. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1958600>
- [31] 赵可, 李弼民, 邸雅南, 谢正兴, 李雨坤, 张波, 彭德银. 巨细胞病毒感染与炎症性肠病相关性研究[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(11): 1863-1865.
- [32] Pillet, S. (2016) Cytomegalovirus and Ulcerative Colitis: Place of Antiviral Therapy. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 2030-2045. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2030>
- [33] Tamura, S., Osawa, S., Ishida, N., et al. (2021) Prevalence of UL97 Gene Mutations and Polymorphisms in Cytomegalovirus Infection in the Colon Associated with or without Ulcerative Colitis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 13676. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93168-x>
- [34] 吴斌, 钟敏儿. 《溃疡性结肠炎外科治疗欧洲循证共识》解读[J]. 胃肠病学, 2016, 21(12): 705-707.

<https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-7125.2016.12.001>

- [35] Wada, Y. (2003) Intractable Ulcerative Colitis Caused by Cytomegalovirus Infection: A Prospective Study on Prevalence, Diagnosis, and Treatment. *Diseases of the Colon & Rectum*, **46**, S59-S65.
- [36] 黄丽, 唐清. 炎症性肠病合并巨细胞病毒感染的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(2): 320-325.
- [37] Watanabe, Y., Hayashi, K. and Terai, S. (2021) A Rare Case of Ulcerative Colitis with Severe *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and Cytomegalovirus Colitis: A Case Report and Literature Review. *Internal Medicine*, **61**, 339-344.
- [38] Ciccocioppo, R., Mengoli, C., Betti, E., *et al.* (2021) Human Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Specific Immunity in Patients with Ulcerative Colitis. *Clinical and Experimental Medicine*, **21**, 379-388.
<https://doi.org/10.1007/s10238-021-00702-2>
- [39] 尹凤荣, 魏民华, 雷蕾, 郭金波, 霍晓霞, 张晓岚. 巨细胞病毒感染和抗病毒治疗对溃疡性结肠炎患者预后影响的 meta 分析[J]. 胃肠病学, 2018, 23(4): 231-237.