

吸烟对克罗恩病复发的影响及复发危险因素分析

林 晨 董卫国

摘要 **目的** 分析克罗恩病(Crohn's disease, CD)临床特点,探究吸烟对CD复发的影响及复发相关危险因素。**方法** 对2017年1月~2020年6月153例CD住院患者的临床资料进行回顾性分析。同时收集患者基本资料、实验室指标、病变部位、是否有CD复发、CD相关并发症、是否发生CD相关手术等信息,根据吸烟情况将患者分为吸烟组和非吸烟组,比较两组间临床资料差异,分析吸烟对CD病程进展的影响,探究CD复发与吸烟年限、每日吸烟量的相关性分析,以及复发的相关危险因素。**结果** 本研究共纳入153例CD住院患者,与非吸烟组比较,吸烟组在复发、穿孔、肠道狭窄、CD相关手术方面差异有统计学意义($P < 0.05$),且CD复发间隔时间与吸烟年限、平均每日吸烟量呈负相关($r = -0.693, P < 0.001; r = -0.479, P = 0.021$)。单因素Logistic回归分析显示,吸烟、疾病行为(穿透及狭窄)是CD复发的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 吸烟能增加CD患者复发、穿孔、肠道狭窄及手术的机会。复发时间与吸烟年限、平均每日吸烟量呈负相关。疾病行为与患者复发密切相关。分析CD复发的相关危险因素,对于评估CD患者的预后具有重要的指导意义。

关键词 克罗恩病 吸烟 复发 肠道狭窄 危险因素

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.010

Influence of Smoking on Recurrence of Crohn's Disease and Analysis of Relapse Related Risk Factors. LIN Chen, DONG Weigu. *General Practice, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China*

Abstract **Objective** To analyze the clinical characteristics of Crohn's disease (CD), explore the influence of smoking on the recurrence of CD and related risk factors. **Methods** Clinical data of 153 hospitalized patients with CD from January 2017 to June 2020 were retrospectively analyzed. Collected at the same time the basic data, and laboratory index, diseased region, and whether relapse, CD related complications, occurred CD related information such as the operation, according to their smoking status patients divided into smoking group and non-smoking group, more clinical data difference between the two groups, the analysis of the effect of smoking on CD progression, To explore the correlation analysis between CD recurrence and smoking years and average daily smoking amount, as well as the related risk factors for recurrence. **Results** A total of 153 hospitalized patients with CD were included in this study. Compared with the non-smoking group, the smoking group had significant differences in recurrence, perforation, intestinal stenosis, and CD-related surgery ($P < 0.05$). The time between CD recurrence was negatively correlated with smoking years and average daily smoking amount ($r = -0.693, P < 0.001; r = -0.479, P = 0.021$). Logistic regression analysis showed that smoking and disease behavior (penetration and stenosis) were risk factors for CD recurrence ($P < 0.05$). **Conclusion** Smoking increases the chances of CD recurrence, perforation, bowel stenosis, and surgery. The recurrence time was negatively correlated with smoking years and daily smoking amount. Disease behavior is closely related to relapse. Analysis of risk factors related to CD recurrence has important guiding significance for evaluating the prognosis of patients with CD.

Key words Crohn's disease; Smoking; Recurrence; Intestinal stricture; Risk factors

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种,病程长,且易反复发作。其病变可累及从口腔到肛门的胃肠道任何部分,临床症状以腹痛、腹泻、贫血、体重减轻为主。我国CD就诊人数呈快速增长趋势^[1]。据统计,

与前10年比较,近10年CD患者数量增长超过15倍^[2]。CD是一种多因素疾病,由遗传因素、环境因素、肠道黏膜屏障功能、肠道微生物群和免疫系统联合致病^[3]。

环境因素可能是过去10余年全球炎症性肠病(IBD)发生率增长的主要原因,包括吸烟、饮食、药物等因素^[4]。吸烟在CD发病机制中起着重要的作用, Somerville等^[5]研究发现,吸烟组患CD的风险比对照组高3倍以上。有研究表明,吸烟与CD复发率、

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81870392)

作者单位:430060 武汉大学人民医院

通信作者:董卫国,电子邮箱:dongweigu@whu.edu.cn

疾病严重程度、并发症、手术发生率有密切关系^[6]。分析患者吸烟对 CD 复发的关系及复发的相关危险因素,对疾病的治疗方式评估具有指导意义,且有助于人们戒掉不良行为习惯,改善预后。

资料与方法

1. 病例来源:对武汉大学人民医院 2017 年 1 月 ~ 2020 年 6 月 153 例 CD 住院患者的临床资料进行回顾性分析。根据患者临床表现,结合内镜、各种影像学检查以及病理活组织等检查确诊。本研究通过武汉大学人民医院医学伦理学委员会审核批准。

2. 纳入及排除标准:(1)纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②因 CD 或相关并发症入院,所有患者均符合 2018 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制订的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)》诊断标准^[1];③至少随访 1 年且随访期间病情变化符合 CD 者;④临床资料完整。(2)排除标准:①年龄 < 18 岁;②随访期间失访;③从事长时间与粉尘相关的职业活动;④临床资料严重缺失;⑤因其他疾病入院的 CD 患者;⑥连续两次入院时间间隔不超过 1 个月,则记录第 1 次入院时间;⑦随访过程中修改疾病诊断的患者。

3. 分组:本研究根据纳入患者的吸烟情况分为吸烟组与非吸烟组。其中吸烟组在确诊前有吸烟史,且吸烟量 ≥ 1 支/天或 7 支/周,持续至少半年;非吸烟组包括从未吸烟,吸烟量 < 1 支/天或 7 支/周,吸烟时间 $<$ 半年。

4. 分析方法:收集患者现病史、既往病史、确诊年龄、居住环境等基本资料,实验室指标、病变部位、疾病行为等临床资料,其中实验室指标包括中性粒细胞/淋巴细胞、血红蛋白、C 反应蛋白、红细胞沉降率、白蛋白水平,病变部位包括回肠(L_1)、结肠(L_2)、回结肠(L_3)、单独上消化道(L_4), L_4 可与 L_1 、 L_2 、 L_3 同时存在。疾病行为分为非狭窄非穿透(B_1)、狭窄(B_2)、穿透(B_3)。通过再入院、电话等方式记录患者 CD 复发、CD 相关并发症(肠道穿孔、狭窄、肛周病变)、CD 相关手术,并记录患者吸烟年限及每日吸烟量,根据比较吸烟组与非吸烟组、复发组与非复发组的组间差异,探究吸烟对 CD 复发的影响及相关危险因素。

5. 统计学方法:本研究采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,服从正态分布的计量资料组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料组间差异用非参数检验;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较用 χ^2 检验或确切概率法。CD 复发与吸

烟年限、平均每日吸烟量的相关性分析用 Spearman 相关性分析,采用单因素 Logistic 回归进行复发的危险因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料分析:本研究共纳入 153 例 CD 住院患者,其中吸烟组 39 例(25.49%),患者平均年龄为 38.10 ± 14.49 岁,非吸烟组 114 例(74.51%),患者平均年龄为 38.36 ± 14.89 岁。两组患者确诊年龄、居住环境、实验室指标(中性粒细胞/淋巴细胞、血红蛋白、C 反应蛋白、红细胞沉降率、白蛋白水平)、病变部位、CD 相关肛周病变等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在 CD 复发方面,两组患者比较,差异有统计学意义($P = 0.000$)。在 CD 相关并发症方面,吸烟组发生肠道穿孔、狭窄的机会更高(P 分别为 0.049、0.007)。吸烟组 CD 相关手术发生率明显高于非吸烟组($P = 0.003$),详见表 1。

表 1 153 例 CD 患者的临床资料分析 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	吸烟组 ($n = 39$)	非吸烟组 ($n = 114$)	P
确诊年龄(岁)	37.33 ± 2.35	37.25 ± 1.41	0.839
居住环境			0.087
城镇	26(66.67)	58(50.88)	
农村	13(33.33)	56(49.12)	
中性粒细胞/淋巴细胞	4.26 ± 2.45	4.71 ± 3.61	0.855
血红蛋白(g/L)	119.69 ± 26.28	117.75 ± 23.94	0.722
白蛋白(g/L)	37.30 ± 5.65	38.16 ± 6.12	0.234
C 反应蛋白(mg/L)	40.92 ± 55.53	35.09 ± 49.37	0.773
红细胞沉降率(mm/h)	33.95 ± 28.39	38.76 ± 30.07	0.361
CD 相关再入院	27(69.23)	33(28.95)	0.000
CD 相关并发症			
穿孔	8(20.51)	10(8.77)	0.049
狭窄或梗阻	21(53.85)	34(29.82)	0.007
肛周病变	4(10.26)	7(6.14)	0.390
CD 相关手术	14(35.90)	16(14.04)	0.003
CD 发生部位			0.252
回肠	22(56.41)	48(42.11)	
结肠	7(17.95)	33(28.95)	
回结肠	10(25.64)	33(28.95)	

2. 吸烟与 CD 的相关性分析:吸烟组中 CD 复发间隔时间与吸烟年限、平均每日吸烟量呈负相关($r = -0.693$, $P < 0.001$; $r = -0.479$, $P = 0.021$, 图 1、图 2)。

3. CD 复发相关危险因素的单因素分析:吸烟、疾病行为(穿透、狭窄)是 CD 复发的危险因素($P < 0.05$),详见表 2。

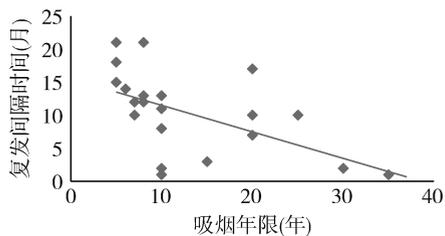


图 1 CD 复发间隔时间与吸烟年限的相关性

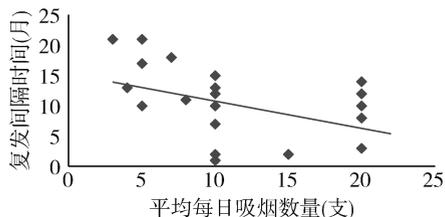


图 2 CD 复发间隔时间与平均每日吸烟量的相关性

表 2 CD 复发的单因素 Logistic 回归分析

项目	OR (95% CI)	P
性别	0.862 (0.335 ~ 2.216)	0.757
确诊年龄	0.986 (0.959 ~ 1.014)	0.327
吸烟	4.423 (1.787 ~ 10.949)	<0.001
贫血	0.947 (0.390 ~ 2.301)	0.904
低白蛋白血症	0.849 (0.361 ~ 1.995)	0.707
病变部位		
L ₂ vs L ₁	0.985 (0.386 ~ 2.513)	0.974
L ₃ vs L ₁	1.077 (0.421 ~ 2.754)	0.878
疾病行为		
穿透	4.359 (1.278 ~ 14.862)	0.019
狭窄	2.180 (1.005 ~ 4.731)	0.049

讨 论

目前,CD 的病因及发病机制仍未完全明确。近年来,我国 CD 发生率呈明显上升趋势。而吸烟被认为是导致 CD 的重要危险因素^[7]。本研究初步探讨了 CD 患者的临床特点,吸烟患者的复发率、肠道狭窄、穿孔以及手术的发生率明显增高,且长期大量吸烟可缩短 CD 患者复发时间。有研究表明,与不吸烟患者比较,吸烟患者狭窄和穿孔的发生率更高,手术风险更高,这与本研究结果相符^[8,9]。Cosnes 等^[10]认为可能是因为吸烟缩短了 CD 从炎症性病变进展为肠痿、肠梗阻的时间,无法通过保守治疗控制病情。吸烟不仅提高手术率,还能影响手术患者的预后^[11]。

首先,烟雾中产生的尼古丁和一氧化碳(CO)引起肠道黏膜微血管改变,导致肠道组织缺血和慢性炎症,进而造成溃疡和纤维化的形成^[12,13]。研究发现,吸烟者回肠 CD 患者中血管紧张素原水平降低,这表

明肠系膜血管和肠道黏膜缺氧是回肠 CD 发病的辅助因素^[14]。其次, Paneth 细胞可产生控制肠道微生物群落的抗菌剂。在小鼠身上进行的一项研究发现,在吸烟环境下, Paneth 细胞产生的抗菌物质显著减少^[15]。再者,并且烟草中的尼古丁能通过影响分布于肠上皮细胞的烟碱型乙酰胆碱受体,改变细胞因子如白细胞介素 - 8 (IL - 8) 和肿瘤坏死因子 - α (TNF - α) 水平,进而加重炎症反应^[12]。在肠道内皮细胞长期慢性缺血的状态下,细胞因子水平改变以及肠道抗菌作用减弱,是导致 CD 易反复发作、迁延不愈的重要原因^[16,17]。且在长期慢性炎症条件下,肠道组织反复损害与修复,这极易引起肠腔狭窄或梗阻^[18]。

有研究显示,与吸烟行为相关的单核苷酸多态性与 CD 患者手术风险的增加、更严重的病程有关,对于克罗恩病来说,更严重的疾病过程的风险似乎与患者接触的烟草烟雾的剂量直接相关,这可能部分解释了本研究结果中,每日吸烟量越多,吸烟年限越长,CD 患者复发时间越短^[19]。

CD 患者病情复杂,反复发作,迁延不愈。本研究对 CD 复发的危险因素进行分析,结果显示,吸烟、穿透型及狭窄型病变是复发的危险因素。Allez 等^[20]对分离的肠道黏膜 T 淋巴细胞的受体进行测序,发现吸烟与 CD8⁺ T 细胞克隆扩增的高百分比有关,证实了吸烟患者的 CD 复发率更高。Ozgun 等^[21]研究也显示穿透型病变手术后 CD 复发风险较高。本研究中,穿透型和狭窄型 CD 患者复发的风险较非穿透型和非狭窄型明显增高,提示疾病行为与 CD 患者复发存在一定关系。本研究未纳入患者的发病年龄和体重指数,但仍能证实对于吸烟、疾病行为为穿透型及狭窄型的患者需早期采取较为积极的治疗措施,降低复发率。

本次研究存在以下两点局限性。首先本研究为单中心的回顾性研究,吸烟组病例较少,且局限于住院病例,结果可能存在偏倚。其次,本研究未纳入确诊后戒烟的病例,因此不能观察戒烟后患者病情变化。再者,本研究未能对 CD 患者进行长期随访,因此各因素对 CD 复发远期关系仍有待于进一步研究以验证。吸烟对于 CD 进展影响的机制较为复杂,笔者需要扩大样本量,进行多中心、前瞻性研究来获得更有代表性的研究结果。

综上所述,与不吸烟患者比较,吸烟患者更容易复发,肠道狭窄、穿孔和手术的发生率更高,患者复发

间隔时间与吸烟年限、每日吸烟量呈负相关。吸烟、穿透型及狭窄型病变是复发的危险因素。分析患者吸烟行为对 CD 病情的影响对于评估 CD 患者的预后具有重要的指导意义,尽早对 CD 患者进行戒烟干预,可能会延长缓解期,改善患者的生活质量。探究 CD 复发的相关危险因素能帮助临床医生评估治疗方式的有效性。

参考文献

- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. 中华炎症肠病杂志, 2018, 3: 173-190
- 李亚周, 江慧琴, 秦阳华. 肠道真菌菌群和炎症性肠病[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(17): 1528-1535
- 廖紫琼, 纪秋风, 周本杰. 炎症性肠病的发病机制及基于肠道菌群的药物研究策略[J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(22): 1112-1120
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [J]. The Lancet, 2017, 390: 2769-2778
- Somerville KW, Logan RF, Edmond M, et al. Smoking and Crohn's disease [J]. British Medical Journal, 1984, 289(6450): 954-956
- To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: The adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2016, 43(5): 549-561
- Steven N, Abhinav V, Tony L, et al. The impact of tobacco smoking on treatment choice and efficacy in inflammatory bowel disease [J]. Intestinal research, 2021, 19(2): 158-170
- Vedamurthy A, Ananthakrishnan AN. Influence of environmental factors in the development and outcomes of inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2019, 15(2): 72-82
- Pariante B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score [J]. Journal of Crohns & Colitis, 2013, Supplement 1: S3-S3
- Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 1996, 110(2): 424-431

- 李毅, 曹磊, 郭振, 等. 单中心 1048 例克罗恩病手术患者临床特点及预后分析[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(1): 40-45
- 王岭玉, 吴瑾. 炎症性肠病发病机制的研究进展[J]. 胃肠病学, 2018, 23(10): 630-633
- Papoutsoyopoulou S, Satsangi J, Campbell BJ, et al. Review article: impact of cigarette smoking on intestinal inflammation—direct and indirect mechanisms [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51: 1268-1285
- Hume GE, Doecke JD, Huang N, et al. Altered expression of angiogenesis and mediators of angiogenesis in ileal Crohn's disease [J]. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD, 2016, 25(1): 39-48
- Berkowitz L, Pardo-Roa C, Salazar GA, et al. Mucosal exposure to cigarette components induces intestinal inflammation and alters antimicrobial response in mice [J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 2289-2289
- Ester AC, Esteban SG, Moret I, et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Crohn's Disease and the Interconnection with Immunological Response, Microbiota, External Environmental Factors, and Epigenetics [J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2021, 10(1): 64
- Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA, et al. Impact of cigarette smoking on the gastrointestinal tract inflammation: opposing effects in Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. Front Immunol, 2018, 9: 74
- Meima-van P, Buskens CJ, Hompes R, et al. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review [J]. International Journal of Colorectal Disease, 2021, 36(6): 1133-1145
- Lang BM, Biedermann L, Van Haaften WT, et al. Genetic polymorphisms associated with smoking behaviour predict the risk of surgery in patients with Crohn's disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(1): 55-66
- Allez M, Auzolle C, Ngollo M, et al. T cell clonal expansions in ileal Crohn's disease are associated with smoking behaviour and postoperative recurrence [J]. Gut, 2019, 68: 1961-1970
- Ozgur I, Kulle CB, Buyuk M, et al. What are the predictors for recurrence of Crohn's disease after surgery? [J]. Medicine, 2021, 100(14): e25340

(收稿日期: 2021-11-17)

(修回日期: 2021-12-07)

(上接第 8 页)

- Douglas B. Minervation. [EB/OL]. <http://www.minervation.com/welcome-to-the-lida-blog/>. [2020-02-01]
- 代涛. 中华医学百科全书·医学信息学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017: 106
- 苏慧红. 图书馆为老年读者提供健康信息服务的策略探索[J]. 牡丹江教育学院学报, 2014, 1: 126-127
- 葛畅. 新媒体背景下电视健康传播发展对策[J]. 中国市场, 2021, 29: 185-186
- 汪纯. 医疗健康类 App 的发展现状及其在健康传播中的作用[J]. 新闻世界, 2015, 5: 117-119
- 邵蕾蕾, 陶世奇. 一种基于用户识别特征模型的中医药健康养老信息推送算法[J]. 运筹与管理, 2017, 26(12): 183-188

- 陈柏霖. 老龄化社会背景下社区健康传播的价值与发展路径[J]. 青年记者, 2022, 2: 75-76
- 张兴文, 唐莹, 张义雄. 卫生信息化下的医院-社区-家庭三位一体老年慢性病健康服务模式探讨[J]. 中华全科医学, 2013, 11(10): 1602-1603
- 李晓南, 孙俊菲, 倪小玲, 等. 互联网+社区健康管理服务模式探讨[J]. 中国卫生信息管理杂志, 2016, 13(1): 85-88
- 段鑫玥, 张晓丹. 基于新媒体的中国老年人健康传播困境及对策[J]. 新媒体研究, 2021, 7(4): 59-61
- 徐漪. “信息弱势群体”信息公平权利的实现[J]. 产业与科技论坛, 2015, 5: 29-31

(收稿日期: 2022-04-10)

(修回日期: 2022-04-15)