

精神障碍的疾病负担

翟金国¹ 赵靖平² 陈敏 国效峰² 吉峰¹

(1 济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067; 2 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011)

【摘要】 精神障碍造成严重的疾病负担, 本文对评价疾病负担的指标伤残调整生命年、全球疾病负担研究、中国精神障碍疾病负担情况、精神障碍的经济负担和家庭负担等方面的文献进行综述, 以引起社会对精神障碍疾病负担的重视。

【关键词】 精神障碍; 疾病负担; 经济花费; 家庭负担

中图分类号: R195

文献标识码: A

文章编号: 1671-8194 (2012) 21-0060-04

随着医学模式的转变和疾病谱、死亡谱的变化, 各类疾病对人类

健康的影响也在发生变化。20世纪70年代以前, 传染性疾病是影响人类健康的主要疾病, 发病率和病死率高, 导致人类平均寿命较短。现代医学的高速发展, 传染性疾病在全球大部分地区得到有效控制, 已

基金项目: 山东省软科学研究计划项目 (2009RKB499)

- Tuberculosis Co-infection Cases in Mainland China [J].*South Med J.*2008.101(9):914-917.
- [3] 沈银中. 艾滋病合并结核患者的抗结核治疗[J].*上海医药.*2009.30(1):8-10.
- [4] Agal S, Baijal R, Pramanik S, et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity [J].*Gastroenterol Hepatol.*2005.20(11):1745-1752.
- [5] 李健, 王修齐, 杨桂仙, 等. 药源性消化系统疾病[M]. 北京: 科学出版社. 2001: 265-267.
- [6] 赵凤芹. 抗结核药物诱导肝损伤的评价[J].*国外医学呼吸系统分册.*2003.23(6):322-324.
- [7] Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity [J].*Respirology.*2006.11(6):699-707.
- [8] Jussi J, Saukkonen, David L, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy [J].*Am J Respir Crit Care Med.*2006.174(8):935-952.
- [9] Hest RV, Baars H, Kik S, et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment [J].*Clin Infect Dis.*2004.39(4):488-496.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations: United States, 2001 [J].*MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*2001.50(34):733-735.
- [11] Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis [J].*Eur Respir J.*1996.9(10):2026-2030.
- [12] Huang YS, Chem HD, Su WJ, et al. Polymorphism of the N-acetyl-transferase 2 gene as a susceptibility risk factor for anti-tuberculosis Drug-induced hepatitis [J].*Hepatology.*2002.35(4):883-889.
- [13] Hussain Z, Kar P, Husain SA. Antituberculosis drug-induced hepatitis: risk factors, prevention and management [J].*Indian J Exp Biol.*2003.41(11):1226-1232.
- [14] Fuselli S, Gilman RH, Chanock SJ, et al. Analysis of nucleotide diversity of NAT2 coding region reveals homogeneity across native American populations and high intra population diversity [J].*Pharmacogenomics J.*2007.7(2):144-452.
- [15] Rae JM, Johnson MD, Lippman ME, et al. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays [J].*J Pharmacol Exp Ther.*2001.299(3):849-857.
- [16] Tost JR, Vidal T, Cayl J, et al. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain [J].*Tuberc Lung Dis.*2005.9(5):534-540.
- [17] Kwon YS, Koh WJ, Suh GY, et al. Hepatitis C virus infection and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy [J].*Chest.*2007.131(3):803-808.
- [18] Sharifzadeh M, Rasoulinejad M, Valipour F, et al. Evaluation of patient related factors associated with causality, preventability, predicatability and severity of hepatotoxicity during antituberculosis [correction of antituberculosis] treatment [J].*Pharmacol Res.*2005.51(4):353-358.
- [19] Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors [J].*Ann Pharmacother.*2004.38(6):1074-1079.
- [20] Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection [J].*Hepatology.*2000.31(1):201-206.
- [21] Tostmann A, Boeree MJ, Aaranoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity [J].*J Gastroenterol Hepatol.*2008.23(2):192-202.
- [22] Gao YZ. HIV/TB with combined infection [J].*J World Infect.*2006.6(2):102-105.
- [23] Sulkowski MS, Benhamou Y. Therapeutic issues in HIV/HCV co-infection Patients [J].*J Viral Hepatitis.*2007.14(6):371-386.
- [24] 汪亚玲, 祁燕伟, 白劲松, 等. AIDS/HIV药物性肝损伤的临床分析 [J].*昆明医学院学报.*2009.(3):129-132.
- [25] 李健. HIV/TB患者治疗过程中抗结核药物性肝损伤的临床分析 [J].*胃肠病学和肝脏病学杂志.*2008.17(8):627-628.

不再是造成疾病负担的主要疾病,相反,经济的高速发展,工业化加剧,竞争日益激烈,与其相关的慢性疾病造成的疾病负担日趋严重,其中精神障碍及相关心理卫生问题更为突出^[1,2]。

全球疾病负担(global burden of disease, GBD)研究数据显示,1990年在全球范围内,神经精神疾病造成的疾病负担在总疾病负担中位居第二(10.5%),仅次于感染和寄生虫病(22.9%),在发达国家位居第一(22.0%),在中国位居第一(14.2%),神经精神疾病中抑郁症居首位,预测到2020年中国神经精神疾病造成的疾病负担占总疾病负担的比例还会升高,将达到疾病总负担的20%以上^[3-6]。精神障碍的疾病负担已经引起各个国家和地区的高度重视^[7-9]。本文对精神障碍的疾病负担及相关文献进行综述。

1 疾病负担及其研究意义

疾病负担(burden of disease)是指疾病(disease)、伤残(disability)和过早死亡(premature death)对整个社会经济及健康的压力。包括发病、残疾、死亡、生活质量下降以及经济损失等内容,概括起来主要包括健康和寿命损失、经济损失以及除此之外的其他损失。

研究疾病负担,就是要为政策决策者提供一个科学依据,正确制订卫生政策,实施正确的方法来控制疾病,使有限卫生资源得到合理配置,确保医疗卫生的投入能获得最大利益。另一方面,进行疾病负担研究,可用于评价政府和卫生系统的职能绩效、社会的功能、疾病的经济负担和具有成本效果的疾病防治策略。疾病负担研究逐渐成为疾病预防控制和卫生行政决策部门的一项重要工作。

2 伤残调整生命年

评价疾病负担的传统方法常采用发病率、患病率、平均寿命等指标,这些指标只能反映健康状况的某一侧面,是评价个体或群体健康状况的单一测量,各有局限性。疾病对人类健康造成的危害不外乎死亡和残疾(失能)两大结局,其共同特点是都造成了个体健康生命年的减少。

伤残调整生命年(disability adjusted life years, DALYs)就是采用客观定量的方法综合评价各种疾病因早逝或残疾造成的健康生命年的损失。该指标综合地考虑了死亡、患病、伤残(disability)、疾病严重程度(失能权重disability weighting)、年龄相对重要性(年龄权重age weighting)、时间相对重要性(贴现率discounting rate,或时间偏好time preference)等多种因素,客观地反映疾病对人类社会造成的危害程度。一个DALYs就是一个健康生命年的损失。DALYs是以时间为单位对生命数量和生命质量的综合度量^[3-6]。

DALYs主要由以下4个方面构成:①因早逝造成的健康生命年的损失(years of life lost, YLLs);②因残疾造成健康生命年的损失(years lived with disability, YLDs),即在残疾状态下生存的非健康生命年相对于死亡损失的健康生命年的测量和转换;③健康生命年的年龄相对重要性(年龄权重);④健康生命年的时间相对重要性(贴现率)^[3-6]。

尽管目前认为DALYs是“最科学”的评价指标,但它仍然存在各种各样的问题和缺陷,如:根据DALYs的设计,其计算很大程度上依赖于可获的人口学资料和流行病学资料,然而多数发展中国家难以得到用于计算DALYs的完整信息;DALYs中的失能权重(disability weight)是由专家人为制定的,存在较大的主观因素;疾病负担是多维的,通常包括经济负担、家庭负担和社会负担等方面,DALYs无法体现疾病所造成的具体经济负担及心理负担、社会负担等方面^[10]。

3 全球疾病负担研究的结果

1993年世界银行和世界卫生组织(world health organization, WHO)应用伤残调整生命年对全球疾病负担进行研究。GBD研究将全球划分为八个地区:①已建立市场经济的国家(the established market

economies, EME);②欧洲前社会主义国家(the formerly socialist economies of Europe, FSE);③印度(India, IND);④中国(China, CHN);⑤亚洲其他地区及岛屿(other Asia and islands, OAI);⑥撒哈拉以南非洲(sub-Saharan Africa, SSA);⑦拉丁美洲和加勒比地区(Latin American and Caribbean, LAC);⑧中东伊斯兰地区(the Middle Eastern Crescent, MEC)(发达地区指EME+FSE,发展中国家指其他地区)。GBD把疾病和伤残情况划分成三大类:①感染/产期(母婴)疾病/营养不良;②非感染性疾病;③外伤;对全球107种疾病和损伤共483种结果的疾病负担进行研究,比较了不同地区、不同疾病间的疾病负担。疾病负担主要集中在发展中国家,而对疾病负担的投入主要集中在发达国家。发达国家的疾病负担以慢性非传染性疾病为主,而发展中国家面临传染性疾病和慢性非传染性疾病的双重考验^[3-6]。

GBD结果还显示,在全球范围内精神障碍所造成的疾病负担占全部疾病负担的10.5%,发达国家和发展中国家分别为22.0%(第1位)和9.0%(第2位),并预测2020年将分别达到14.7%(第1位)、21.8%(第2位)和13.7%(第3位)。WHO1990年GBD资料中前10位死因主要是感染性疾病,无精神障碍,而造成残疾的前10位原因中,有五种是精神障碍,依次为抑郁症、酒精滥用、双相障碍、精神分裂症和强迫障碍。在1998年DALYs比例超过1%的25种疾病中,精神疾病占了5项,分别是抑郁症(4.2%)、自杀/自伤(1.6%)、酒精中毒(1.3%)、双相情感障碍(1.2%)和精神分裂症(1.0%),另外DALYs比例超过0.5%的还有:药瘾、强迫症、Alzheimers病/痴呆和惊恐障碍,这些精神障碍在全球范围内都是常见的高负担疾病。2000年神经精神疾病造成的疾病负担仍位居第一,造成3130万DALYs损失,其中抑郁症占45%^[3-6]。

可见,精神障碍和相关的心理卫生问题所导致的疾病负担远非人们从前所评价的那样,应用DALYs这一指标可科学、客观、全面地评价精神障碍所导致的疾病负担。21世纪竞争日益激烈,工业化的进程日益加剧,各种精神障碍和心理卫生问题将会大幅度上升。人类已由躯体疾病时代进入精神障碍时代,精神障碍将是21世纪的流行病,精神障碍防治任重道远。

4 中国精神障碍疾病负担情况

WHO的GBD研究中应用DALYs对中国的精神障碍的疾病负担进行了评定,并与全球疾病负担进行比较,认为精神障碍同样是中国主要的疾病负担,并有逐渐升高的趋势。1990年我国神经精神疾病占疾病总负担的14.2%,1998年为15.1%,比全球数字高得多,如果加上自杀/自伤达19.3%,到2020年神经精神疾病占疾病总负担的比例将升至15.5%,加上自杀/自伤将达20.2%,也就是说,疾病总负担的1/5是由精神障碍和自杀所引起,自杀也大多与精神障碍有关。这不能不引起我们的高度重视。中国女性的精神卫生问题和自杀所造成的疾病负担更加突出,约占女性全部疾病负担的1/4,远高于精神障碍疾病负担的平均水平,女性精神卫生问题也是将来精神卫生工作的重点^[3-6,11-12]。

与精神障碍相关的心理和行为问题在中国乃至全球都是严重的卫生问题,如吸烟、酒精和毒品滥用、不洁性行为、酒后驾驶、不系安全带、随地吐痰等,这些不健康和不安全的行为可导致心血管和呼吸系统疾病、意外事故、AIDS病等,在疾病负担前几位疾病中,几乎都与不健康和不安全的行为有关。在中国精神疾病和这些不健康和不安全的行为所导致的疾病负担几乎占全国总疾病负担的一半,公众、卫生主管部门未充分认识到这些问题的严重性。要改变这些不健康和不安全的行为,首先应进行科学知识普及,但更重要的是改变这些不健康和不安全的生活方式,倡导“行为决定健康”的理念^[13],减少诱发

和加重精神障碍的社会压力,从而减轻精神障碍和不健康和不安的心理和行为问题所导致的疾病负担^[1]。

5 精神障碍的经济负担

经济负担是疾病负担的主要组成部分,精神障碍造成的经济花费十分惊人。由于精神障碍属于慢性非传染性疾病,其所造成的疾病负担以间接负担为主,不像急性传染性疾病所造成的经济花费那么直接和明显,往往不被人们所重视,这也是精神障碍造成严重经济花费的原因之一。

Andin-Sobocki等^[14](2005)对欧洲多个国家、多种神经精神疾病的经济花费进行研究,结果显示,神经精神疾病的经济花费占疾病总花费的35%,其中以抑郁症和精神分裂症为主。以抑郁症为例,在欧洲抑郁症人均经济花费瑞士最高,达6622欧元,爱沙尼亚最低为952欧元。Thomas等^[15](2003)对英国15岁以上抑郁症的经济花费进行研究,2000年的总经济花费为90亿英镑,其中直接治疗花费为3.7亿英镑,另外造成1.097亿个工作日的损失和2615人死亡。澳大利亚1998年抑郁症的经济花费为18亿美元,直接经济花费占22%;台湾地区1994年抑郁症造成14亿美元的经济花费,直接花费占25%。美国1985年精神障碍造成的总经济花费为1037亿美元,其中精神分裂症为227亿美元,占美国年度总卫生保健花费的2.5%,1994年上升为449亿美元。

作者曾经对我国部分地区的精神分裂症和抑郁症的经济负担进行研究,以2004年的数据计算,精神分裂症人均总花费15669.60元(人民币),直接花费4370.00元(33.4%),间接花费10081.34元(66.6%)。抑郁症患者人均总经济花费为13293.26元(人民币),直接经济花费5017.61元(37.7%),间接经济花费8275.64元(62.3%)^[16-17]。美国学者胡德伟在2005亚太精神科学高峰论坛(北京)上发表题为“抑郁症在亚洲尤其是中国引起的社会经济负担”的演讲,估计2002年抑郁症在中国造成的直接经济损失约为140亿元人民币,间接损失是480亿元,一共超过600亿元的经济损失,其中间接损失占77%,远远超过23%的直接损失^[18]。

精神疾病多系慢性疾病,病程长,症状特殊,治疗较为困难,对患者、照料者、整个家庭和社会均造成严重的健康和经济负担。不少国家和地区对精神疾病的经济负担进行研究,尽管结果悬殊较大,却一致地发现其经济负担的严重性。单从经济的角度也可以看出,精神障碍疾病负担的严重性,对个人、家庭和国家经济造成极大的影响。

6 精神障碍的家庭负担

家庭负担是指患者因患病给家庭造成的问题、困难和不良影响,是疾病负担的重要组成部分。家庭负担是普遍的、复杂的、多维的,任何疾病对于患者及其家庭都是负性生活事件,可能对家庭的各个层面产生影响。精神障碍作为一类特殊疾病,造成的家庭负担往往更重,超过了高血压、冠心病、糖尿病、癌症等慢性疾病。

家庭负担主要表现为:对疾病的情感反应、对患者紊乱行为的应激反应、被打乱的家庭日常活动、面对耻感、社会活动的限制、经济困难等。Lauber等(2003)的研究结果显示,家庭负担重要的指标是患者对家庭造成的悲伤和疾病急性期家庭成员关系的变化。除此之外,对家庭的威胁、伤害、家庭成员的时间花费和对社会、休闲活动的限制、对家庭日常活动的影响、对家庭关系的影响、对家庭成员生理健康的影响和对家庭成员心理健康的影响等等,也是家庭负担的重要方面。

作者在山东省范围内以家庭负担问卷(family burden scale of diseases, FBS)评价了抑郁障碍的家庭负担,以健康状况问卷(short form 36 health survey questionnaire, SF-36)评定照料者的生活质量和心理负担,结果,在FBS的6个因子中,家庭经济负担、家庭日常活动、家庭休闲娱乐活动、家庭关系、家庭成员心理健康5个维

度的阳性回答率均高于50%,均造成严重的负担。在SF-36的8个因子中,抑郁障碍直接照料者组的生理职能、一般健康、社会功能、情感职能和精神健康因子评分显著低于对照组,认为抑郁障碍造成严重的家庭负担,对家庭成员的生活质量和心理健康造成严重影响。精神分裂症造成的家庭负担更为严重。神经症等轻性精神疾病尽管单一个体造成的负担不十分严重,但是这类患者患病率高,去群体庞大,仍造成较严重的疾病负担。

由于精神障碍患者特殊的表现,有的可能出现自杀观念和和行为,有的出现幻觉、妄想等精神病性症状,甚至冲动、伤人行为,家庭成员会出现恐惧、担心、焦虑等心理问题,由于社会对精神病人的偏见,其家属往往也会产生自卑心理,或者自杀观念和和行为,这些都是精神障碍造成的疾病负担。

精神障碍造成的耻感(Stigma)和法律问题也是家庭社会负担的重要组成部分。社会上对精神疾病的消极态度是普遍现象,他们被视为危险的和不可预料的,人们对对他们严重地恐惧,事实上更多潜在的危險主要针对患者和近亲属。患者家属的耻感的形成与社会偏见和歧视密切相关并形成恶性循环,抛开疾病本身的损害不算,仅耻感就足以导致患者的社会隔离、失业、药物滥用、长时间被收容或无家可归,所有这些因素导致患者康复和回归社会更加困难。过去10年,对精神障碍的耻感进行研究,发展起来一些对抗耻感的策略,世界精神病协会在全球范围内开展了反对耻感项目“打开门”(Open the Doors),其他国家在这一框架内,针对不同的特定目标人群如学生、警官等开展研究,形成了特定的干预措施,并取得了一定的成效^[2]。推广这些干预措施对降低精神障碍的疾病负担定有裨益。

参考文献

- [1] Phillips. Mental health problem in China: challenge and choice in 21st century[J]. Chin J Nerv Ment Dis. 2004, 30(1): 1-10.
- [2] 翟金国. 抑郁症和精神分裂症等疾病负担研究[D]. 长沙: 中南大学. 2006.
- [3] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study[J]. Lancet. 1997, 349(9061): 1269-1276.
- [4] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study[J]. Lancet. 1997, 349(9064): 1498-1504.
- [5] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study[J]. Int J Gynecol Obstet. 1997, 59(1): 83-84.
- [6] Zere E, Walker O, Kirigia J, et al. Health financing in Malawi: Evidence from National Health Accounts[J]. BMC Int Health Hum Rights. 2010, 10(10): 27.
- [7] 翟金国, 赵靖平. 伤残调整生命年在精神障碍疾病负担中的应用及有关问题[J]. 中国心理卫生杂志. 2006, 20(2): 125-128.
- [8] Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors[J]. Lancet. 2003, 362(9380): 271-280.
- [9] Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, et al. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study[J]. PLoS Med. 2004, 1(1): e27-e28.
- [10] 杨志寅. 行为决定健康[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2010.
- [11] Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, et al. Cost of disorders of the brain in Europe[J]. Eur J Neurol. 2005, 12(Suppl 1): 1-27.

[12] Thomas CM, Morris S. Cost of depression among adults in England in 2000[J]. Br J Psychiatry. 2003; 183(6): 514-519.
 [13] 翟金国, 陈敏, 赵靖平, 等. 山东省抑郁障碍患者的经济负担研究

[J]. 中国卫生经济. 2011; 30(10): 80-82.
 [14] 翟金国, 赵靖平, 陈晋东, 等. 湘鲁两个医疗机构精神分裂症患者经济负担的调查[J]. 中华精神科杂志. 2007; 40(1): 41-44.

结直肠神经内分泌肿瘤的病理研究进展

卢林明

(皖南医学院病理教研室, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】 结直肠神经内分泌肿瘤源自肠道的神经内分泌细胞, 只占肿瘤的一小部分, 但是近几年的资料显示其发病率有增长的趋势。依据近期的研究资料, 本文针对结直肠神经内分泌肿瘤的分类及其病理特征、预后、分期、危险因素及分子遗传学研究做以综述。

【关键词】 结直肠神经; 内分泌肿瘤; 病理; 研究进展

中图分类号: R735.3; R736

文献标识码: A

文章编号: 1671-8194 (2012) 21-0063-03

神经内分泌细胞分布于全身各处, 包括甲状腺、肾上腺、胃肠道、胰腺、肺和其他组织。胃肠道是非内分泌器官神经内分泌细胞分布最多的部位。流行病学资料证实^[1], 在过去的30年间小肠和消化道类癌发病率各自增长了460%、720%。胃肠道神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET) 每年的发病率是(2.5~5)/10万人; 男性多于女性, 比例为1.8:1; 结直肠NET中直肠更为多见占54%, 其次为盲肠20%、乙状结肠7.5%、直乙交界5.5%和升结肠5%^[2]。

1 分类

依据病变的分化程度, 2000年和2010年WHO^[3-5]采用了广义的, 如肿瘤和癌这样的术语, 见表1。分类中增加了包括肿瘤大小、血管侵犯、增殖活性、组织分化、转移、侵犯、激素活性(与临床症状或疾病相关)等指标。

表1 WHO胃肠道神经内分泌肿瘤分类比较

WHO2000	WHO2010
高分化神经内分泌肿瘤(类癌)	神经内分泌肿瘤G1(类癌)
高分化神经内分泌癌(非典型类癌)	神经内分泌肿瘤G2(非典型类癌)
分化(小细胞)神经内分泌癌	神经内分泌癌(小细胞/大细胞)
混合性内分泌-外分泌癌	混合性腺-神经内分泌癌
瘤样病变	增生和瘤前病变

高分化或G1神经内分泌肿瘤指典型类癌, 高分化或G2神经内分泌癌指非典型类癌, 分化或G3神经内分泌癌与小细胞或大细胞癌同义, 尽管这种框架是有益的, 但对于生物学行为不确定的病变却很少界定, 如大细胞神经内分泌癌和混合性肿瘤并未阐明明确分化。尽管2000年WHO有关结直肠NET分类已经使用了多年, 但是不同病理学家或者不同机构并未取得一致的可重复性的诊断意见。然而如治疗策略, 尤其是针对特定亚型的特定化疗, 大部分都依赖并取决于对肿瘤的病理认识^[6]。

2 病理特征及预后

2.1 高分化的神经内分泌肿瘤(类癌)

结直肠类癌约占胃肠道NET的6%, 且常伴发慢性炎症性疾病如溃疡性结肠炎或Crohn's病, 资料显示Crohn's病时发生类癌的概率约增高15倍^[7]。大多数结直肠类癌病例没有明显的征兆或症状, 以致多年未被发现^[2]。诊断的大多是因为其他腹部疾病行外科手术偶尔发现的。

高分化神经内分泌肿瘤有典型的组织学结构如小梁状、岛状或缎带样细胞巢, 无或仅见轻度细胞异型性, 核分裂象罕见^[2]。结直肠类癌显示中等强度的神经纤维染色, 70%以上的病例表达CgA, 50%以上表达NSE, 80%~100%表达前列腺酸性磷酸酶。其他标志物如Syn、

生长抑素抑制素、5-HT和CD56也可表达。Ki-67指数在直径>5mm的类癌中表达较高^[8]。

直肠类癌常发现于结肠镜检查时, 肿瘤体积常常较小, 无功能且无局部及远处转移^[9]。患者5年生存率可达88%。而结肠类癌的预后要比直肠类癌相对差些^[2]。有资料显示近端结肠NET合并腺癌的概率较高^[10], 这也可能是结肠类癌预后差于相应直肠类癌的原因之一。

2.2 高分化的神经内分泌癌(恶性类癌)

组织学上恶性类癌也就是非典型类癌, 由于其名称不明确, 仅有少数大肠恶性类癌的病例报道。

高分化的神经内分泌癌的组织学特征和生物学行为介于高分化的神经内分泌肿瘤和分化神经内分泌癌之间^[2]。为侵袭性病变, 与类癌比较分化较差、可见坏死、分裂象增多1~10个/10HPF。坏死是恶性类癌的重要特征^[2,11]。恶性类癌可表现为一致的、大的、多角的、或具有丰富嗜酸性颗粒胞质的纺锤形细胞, 也可表现为缺乏胞质的多形性细胞, 圆形或椭圆形核或具有大小和形状多变的粗染色质的核。肿瘤非亲银性但强嗜银性, 免疫组化可表达神经内分泌分化的标志物。

关于结直肠恶性类癌临床预后的报道较少见。就目前所知, 肺非典型类癌较典型类癌患者的预后明显要差^[12]。

2.3 低分化的神经内分泌癌(小细胞癌)

结直肠小细胞癌(small cell carcinoma, SCC)占结直肠肿瘤的0.2%~0.8%, 大多位于右侧结肠^[13,14]。有时是在结肠炎症性疾病, 或者神经内分泌细胞增生基础上而诊断的^[15]。

结直肠SCC形态学与肺小细胞癌相似。这些小至中等大小小蓝圆肿瘤细胞, 排列呈实性片状、巢状、玫瑰花样或缎带样结构, 细胞呈卵圆形、梭形或纺锤形, 胞质少, 核大小约为成熟淋巴细胞核的2倍^[16], 染色质呈粉尘样, 核分裂象超过10个/10HPF^[13]。

具有经典组织学特征的病例, 没有必要通过证实神经内分泌分化而诊断。然而对于存在疑惑的病例做进一步分析还是有必要的。典型的SCC免疫组化表达CgA、Syn、NSE和CD56。Ki-67指数常>75%^[13]。Shida等^[17]报道70%胃肠道SCC表达人hASH1(human achaete-scute homologue gene-1, hASH1), 其在正常胃肠神经内分泌细胞、类癌和腺癌中通常不表达。hASH1的特异性和敏感性好于其他经典标志物如CgA、Syn, 可作为胃肠道SCC诊断的新的生物学标志物。

胃肠道SCC临床呈侵袭性经过, 患者预后通常非常差。80%以上在诊断时已有局部或者明确的远处转移。当肿瘤大小超过5cm, 中位生存时间通常少于4个月, 瘤体小些的患者中位生存时间大约为12个月^[13]。

2.4 大细胞神经内分泌癌