

·综述·

激光共聚焦显微内镜在消化系统疾病中的应用进展

汤泊夫 年媛媛 党彤

包头医学院第二附属医院消化内科 内蒙古消化病研究所, 包头 014030

通信作者: 党彤, Email: dtong999@sina.com

【摘要】 激光共聚焦显微内镜是一种可以配合各种内镜技术对消化系统器官进行探查, 获得细胞层面实时组织微观结构, 进行“活体病理诊断”的内镜技术, 广泛应用于临床诊疗。大量文献表明, 激光共聚焦显微内镜在判断病变良恶性方面具有很大优势, 本文对该技术在消化系统疾病中的应用进展进行了综述。

【关键词】 消化系统疾病; 内镜检查; 激光共聚焦显微内镜

基金项目: 国家自然科学基金(81960445); 内蒙古自治区自然科学基金(2021MS08125)

Advances of confocal laser endomicroscope in digestive diseases

Tang Bofu, Nian Yuanyuan, Dang Tong

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College; Inner Mongolia

Institute of Digestive Diseases, Baotou 014030, China

Corresponding author: Dang Tong, Email: dtong999@sina.com

激光共聚焦显微内镜(confocal laser endomicroscope, CLE)是一种新的内镜辅助手段, 可实时在体内黏膜表面行细胞层面组织学检查。由于CLE具有即时虚拟组织学成像及检测功能, 能在内镜检查的同时对消化系统黏膜层活细胞及亚细胞进行检查, 获得放大500~1 000倍的内镜图像, 因此可观测到组织微观结构, 有助于进行靶向活检, 显著提高消化系统肿瘤检出率, 被誉为“光学活检”或“光学切片”^[1]。CLE检查时静脉注射或局部喷洒荧光剂, 可突出黏膜某些成分, 提高实时“光学活检”的灵敏度。探头式激光共聚焦显微内镜(probe-based confocal laser endomicroscope, pCLE)和探针式激光共聚焦显微内镜(needle-based confocal laser endomicroscope, nCLE)的出现, 使CLE可以通过大多数内镜孔道, 大大增加使用范围, 目前已应用于包括胃肠道、胆胰管、胰腺和肝脏在内的几乎所有消化系统器官。已有大量研究对这项技术在消化内镜中的应用进行了评价。

一、显影剂的应用

CLE的应用离不开显影剂帮助, 显影剂可增强基底与血管显像, 将观察目标的细胞轮廓、血管甚至细胞核勾勒出来以利于诊断。荧光素钠是临床使用广泛的显影剂, 已在眼科领域应用几十年, 具有经济、安全且无致畸性的特

点。荧光素钠的标准用法是静脉注射10%溶液1~5 mL^[2], 主要副作用是过量使用可导致患者短时间内出现巩膜及尿液发黄, 极个别患者会出现呼吸困难、皮疹等过敏反应, 甚至威胁生命^[3]。一项使用不同剂量荧光素钠对胃高级别上皮内瘤变或结直肠肿瘤患者行CLE检查的研究认为, 荧光素钠最适合的浓度是0.5 mg/kg, 在获得清晰图像的前提下荧光素钠剂量仅为标准剂量的1/10^[4], 大大提高了安全性。

Sun等^[2]利用局部喷洒甲酚紫进行pCLE观察胃黏膜肠上皮化生, 对已知或疑似肠上皮化生患者进行的前瞻性研究结果提示, pCLE在诊断肠上皮化生方面价值很高, 甲酚紫染色还可提高胃镜下诊断肠上皮化生的准确率。局部喷洒甲酚紫可能成为更方便、更快速、更安全的CLE显影方法。

二、CLE在食管疾病中的应用

1. 胃食管反流病: 胃食管反流病是一种临床上常见的疾病, 一般认为是由于食管上皮细胞暴露于酸反流造成的化学损伤。但Dunbar等^[5]利用CLE、24 h食管pH值和阻抗监测及组织病理学检查观察停用质子泵抑制剂治疗2周后食管炎症的变化, 发现反流性食管炎的发病机制可

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210301-00057

收稿日期 2021-03-01 本文编辑 朱悦

引用本文: 汤泊夫, 年媛媛, 党彤. 激光共聚焦显微内镜在消化系统疾病中的应用进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(2): 164-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210301-00057.



能是细胞因子介导的,而不是传统认为的化学损伤所致。韩国的一项研究比较内镜下智能色彩增强技术(flexible spectral imaging colour enhancement, FICE)+放大和 pCLE 对微小病变性反流性食管炎的诊断有效性和一致性,发现 FICE 与 pCLE 的准确率分别为 79% 和 87%,灵敏度分别为 94% 和 97%,特异度分别为 50% 和 66%,阳性预测值分别为 79% 和 85%,阴性预测值分别为 82% 和 92%,认为 pCLE 比内镜下 FICE 染色诊断微小病变性反流性食管炎更准确^[6]。

2. 巴雷特食管:CLE 在食管疾病中的最早应用是诊断巴雷特食管,Wallace 等^[7]在 2011 年建立的 pCLE 迈阿密分类对不同程度巴雷特食管 CLE 表现进行了具体描述。有研究对巴雷特食管相关瘤变内镜治疗后内镜监测患者以 pCLE 作为虚拟活检,通过与病理活检结果对照,认为 pCLE 可获得不低于病理活检准确率的诊断,且可在不损伤患者黏膜的前提下进行更大范围的检查,获得更多病理信息,快速简便,可作为巴雷特食管相关瘤变内镜治疗后患者内镜监测时病理活检的替代手段^[8]。

三、CLE 在胃疾病中的应用

1. 胃癌及癌前病变:萎缩性胃炎(萎缩、肠化)和上皮内瘤变被认为是胃癌发展进程中的重要过程,属于癌前病变。目前 CLE 在胃疾病中的应用已细化到癌前病变辨别、肿瘤边界确定等方面。我国一项针对亚洲人群的 Meta 分析共纳入 23 项研究,以不同诊断标准和诊断模式进行亚组分析,表明在诊断胃癌及其癌前病变方面,即时 CLE 检查比回顾性 CLE 数据分析具有更高的敏感度和特异度^[9]。有的学者认为 CLE 对萎缩性胃炎、胃黏膜肠上皮化生、上皮内瘤变、胃黏膜低级别上皮内瘤变及高级别上皮内瘤变的诊断具有较高的敏感度和特异度,可将 CLE 作为一种替代内镜检查的方法^[10]。然而,研究之间存在显著的异质性。一项多中心随机对照研究比较 FICE 染色+CLE 靶向活检与单纯 FICE 染色定位活检在胃黏膜病变中诊断阳性率的差别,结果表明,增加 pCLE 靶向活检后胃黏膜肠上皮化生、上皮内瘤变、早期胃癌整体诊断阳性率从 31.5% 提升到 75.1%,而且 CLE 靶向活检块数更少(减少 48.0%),可更好地保持病变完整性,为患者后续治疗提供更好的方案^[11]。有研究认为在未分化型胃癌中,pCLE 下活检优于白光内镜靶向活检^[12]。一项利用 pCLE 定量诊断萎缩性胃炎的研究发现,pCLE 与靶向活检病理结果的一致性优于白光内镜,认为 pCLE 在诊断胃炎和萎缩方面具有很大潜力,在替代组织活检诊断胃弥漫性病变方面有较高的诊断价值^[13]。

2. 黏膜下病变:日本的一项研究对 25 例胃肠道黏膜下病变患者在内镜超声引导下细针抽吸术(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)过程中行 nCLE 实时检查,比较 nCLE 表现与 EUS-FNA 病理表现或手术标本,发现 nCLE 诊断结果与 EUS-FNA 病理结果差异无统计学意义,认为 nCLE 可作为胃肠道黏膜下病变实时诊断工具之一^[14]。

四、CLE 在十二指肠疾病中的应用

十二指肠疾病相对消化系统其他部位少见,但有研究表明某些胃肠道功能性疾病与十二指肠轻微炎症相关^[15]。有研究发现功能性消化不良患者 CLE 下十二指肠远端上皮间隙密度明显高于正常对照组,提示十二指肠屏障破坏是功能性消化不良的发病因素,CLE 结果可作为功能性消化不良的潜在诊断生物标志物^[16]。有研究比较白光内镜和 CLE 评估十二指肠溃疡瘢痕愈合程度,结果显示 CLE 准确率明显高于白光内镜,认为 CLE 在评价十二指肠溃疡愈合质量方面具有较高的价值^[17]。

五、CLE 在结肠疾病中的应用

1. 结肠息肉:2011 年迈阿密共识确定了 CLE 下结肠增生性及腺瘤性息肉的诊断标准^[7]。此外,对于无蒂锯齿状腺瘤,CLE 的特征性表现为黏液帽,CLE 下可见明亮而模糊的外观、细而分枝的隐窝、增多的杯状细胞和不规则隐窝^[18]。一项共纳入了 410 例患者 1 074 个病灶的 Meta 分析结果表明,CLE 在息肉中发现腺瘤的综合敏感度为 83%,特异度为 90%^[19]。CLE 在评估结肠息肉中还具有其他作用,包括评估病变边缘、深度和息肉切除后是否残留等^[20-22]。

一项评价计算机辅助诊断技术(computer-assisted diagnosis, CAD)辅助 pCLE 诊断结肠息肉准确性的研究中,CAD 与 2 名高级内镜医师、5 名初级内镜医师做比较,结果表明 CAD 算法表现出与高级内镜医师相当,比初级内镜医师高的准确度,可能有助于 pCLE 临床实时诊断,在加快 pCLE 检查速度的同时增加结肠息肉检出率^[23]。

2. 结直肠肿瘤:一项探究 PD-L2 联合 CLE 诊断结直肠癌的可行性研究发现,结直肠癌 PD-L2 高表达预示患者预后不良,PD-L2 在早期结直肠癌中的表达显著高于癌旁正常组织,CLE 观察到早期结直肠癌的 PD-L2 荧光强度高于正常组织,认为 PD-L2 联合 CLE 可能有助于结直肠癌的诊断^[24]。意大利一项研究使用 pCLE 检查肺外高级别神经内分泌直肠癌,发现与低分化腺癌相比,高级别神经内分泌癌黏膜结构变形和血管缺失很典型,表现为腺体结构仍存在,但黏膜组织颜色更黑、形态更不规则^[25],这突出了 pCLE 在区分二者时的实用性。

3. 炎症性肠病:在炎症性肠病中,黏膜愈合和深度缓解已成为新的治疗目标。上皮间隙在细胞间通讯中起着重要作用,反映上皮细胞间的功能。CLE 可显示结肠上皮、上皮间隙和固有层,可通过评估荧光渗漏来反映上皮屏障功能,为评估炎症性肠病的深度缓解、黏膜愈合和功能缓解提供可能^[26]。Quénérhervé 等^[27]报道,CLE 诊断炎症性肠病显示出 100% 敏感度和 100% 特异度。

CLE 还可通过隐窝形态和荧光渗漏评估显微镜下结肠炎^[26,28]及预测溃疡性结肠炎患者的复发^[29-30],并通过 CLE 引导的分子成像显示分子靶点,以选择适当的靶向药物治疗和预测疗效。也有研究表明,CLE 可大量减少炎症性肠病异型增生监测时的靶向活检,解决常规内镜下异型增生随机活检效率低的问题^[31]。一项使用 pCLE 观察溃疡性结肠

炎缓解阶段黏膜微循环不平衡的研究中,建立了平均血管直径、血管直径标准差、功能性毛细血管长度和功能性毛细血管密集区 4 个测量指标,以及周围型、蛛网型和缺乏型 3 种血流模式,与健康受试者比较,发现溃疡性结肠炎患者血管直径标准差显著增加,功能性毛细血管密集区显著减少,平均血管直径和功能性毛细血管长度差异无统计学意义;在健康受试者中观察到周围型和蛛网型血流(分别为 66.67% 和 33.33%),未发现缺乏型血流,而溃疡性结肠炎患者中蛛网型血流最多(71.3%),缺乏型血流只能在溃疡性结肠炎患者中发现(14.29%, $P<0.01$),认为 3 种黏膜血流形式可作为黏膜愈合的指标^[32]。

有研究利用 CLE 对结肠炎小鼠肠道干细胞移植后进展进行追踪,证实对结肠炎小鼠肠道靶向植入干细胞治疗有很高的可行性^[33]。Atreya 等^[34]利用 CLE 检测使用肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)抗体治疗的克罗恩病患者肠道 mTNF(+)免疫细胞,发现高 mTNF(+)细胞含量患者比低 mTNF(+)细胞含量患者表现出更高的短期应答率(92% 比 15%),这表明利用 CLE 观察荧光抗体分子成像有预测生物治疗效果的潜力,可用于克罗恩病或其他自身免疫性或炎症性疾病的个体化治疗。

4. 功能性肠病:肠易激综合征是一种功能性疾病,但有研究表明肠道黏膜轻微炎症反应是其发生机制^[35-36]。Robles-Medrand 等^[37]通过 pCLE 和组织学研究显示,肠易激综合征患者结直肠黏膜微炎症的发生率比健康对照组高 6 倍,提示 pCLE 可用于检测肠易激综合征患者结直肠黏膜微炎症。有研究对 115 例功能性肠病患者内镜下使用 4 种常见食物成分刺激后行 CLE 检查,发现超过一半的患者对特定食物成分有反应,表现为黏膜通透性障碍和嗜酸性粒细胞激活,认为肠易激综合征症状是由于非经典食物过敏引起的肠道屏障破坏^[38]。

六、CLE 在肝胆胰疾病中的应用

1. 胆管狭窄:目前胆管恶性狭窄活检病理的诊断准确率仅为 61%~77%^[39]。在经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)中使用 pCLE 观察胆管壁,判断胆管狭窄的良恶性,可提高活检阳性率^[40]。一项共纳入 8 项研究、280 例患者的 Meta 分析发现, pCLE 在诊断恶性胆管狭窄方面表现出良好的敏感度和诊断效率,具备临床诊断胆管瘤变的潜能^[41]。一项评价 ERCP 对原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)所致胆管狭窄患者的胆管癌诊断效果的 Meta 分析指出, CLE 相较于其他配合 ERCP 的检查,检出 PSC 患者患胆管癌的灵敏度更高[78%(95%CI: 40%~97%)]^[42]。Wen 等^[43]研究认为,利用 pCLE 诊断胆管内乳头状黏液性肿瘤可获得实时活体组织学图像,较传统组织学诊断恶性肿瘤可提供更详细的信息。

2. 胰腺疾病: nCLE 可通过 19 G 穿刺针,借助 EUS-FNA 技术探查胰腺实质及囊性疾病。有研究验证了 EUS-nCLE 操作的安全性,且可辅助标准 EUS-FNA 诊断不明原因胰腺

囊性疾病^[44]。一项关于 CLE 诊断胰腺导管结构的研究表明, CLE 对胰管腺癌和胰腺炎的诊断准确率(96.7% 和 93.3%)明显高于细胞学(76.7% 和 63.3%), CLE 对胰腺炎的诊断特异度明显高于细胞学(90.9% 比 50%, $P=0.0029$),而 CLE 对主干型胰腺导管内乳头状黏液瘤的诊断准确率与细胞学差异无统计学意义(分别为 96.7% 和 86.7%)^[45]。

有研究认为,需要建立 pCLE 在胰腺囊性病变中的标准图像和病变描述以提升诊断准确率,如浅表血管网可准确预测浆液性囊腺瘤等^[46],但 nCLE 联合 EUS-FNA 在胰腺囊性疾病中的应用更广泛。一项纳入 10 项研究共 586 例患者的 Meta 分析表明, nCLE 诊断胰腺囊性病变的准确率达 88.6%(83.7%~93.4%),敏感度和特异度分别为 82.4%(74.7%~90.1%)和 96.6%(94.3%~99%),对比单纯 EUS-FNA 更准确($OR=3.94$, 95%CI: 1.58~9.82, $P=0.003$),且 nCLE 平均操作时间仅 6.094 min(4.91~7.26 min),可更快速、高效、准确地诊断胰腺囊性病变^[47]。

3. 肝癌:在肝脏疾病中,准确识别肝癌组织及其边缘是肝癌手术面临的挑战。一项利用荷瘤小鼠的实验,采用双波段(荧光素钠和吲哚菁绿)CLE 结合图像镶嵌技术指导肝癌手术,研究表明利用荧光素钠和吲哚菁绿, CLE 能准确检测出肿瘤并识别肿瘤边缘,镶嵌的 CLE 图像扩大了成像视野,能更准确地发现肝肿瘤边缘,且在同一荷瘤小鼠中,正常肝组织的 CLE 图像荧光强度明显高于肿瘤组织($P<0.001$)。认为双波段 CLE 检查可识别肝脏肿瘤组织和边缘,有助于实现术中根治性切除^[48]。Fuks 等^[49]使用吲哚菁绿作为显影剂,在肝癌患者术中利用近红外照明进行实时 pCLE 检查,以诊断可疑结节良恶性并指导手术,发现腹膜上可疑结节瘤变的敏感度和特异度分别为 67% 和 100%,肝脏上分别为 38% 和 100%。一项利用人肝脏自身荧光性,在原发性肝癌术中使用 pCLE 评估肿瘤边界的研究发现, pCLE 显示背景肝脏的非癌区域为规则的高荧光结构,而肝细胞癌和肝内胆管癌表现为低荧光的 irregular 结构, pCLE 可以通过人体肝脏自身荧光技术实时确认肝癌边界^[50]。

4. 胆囊癌: CLE 在胆囊疾病中的研究甚少,我们仅发现 1 篇急性胆囊炎内镜超声引导下穿刺后胃镜经窦道进入胆囊腔行 CLE 检查意外发现胆囊癌的个案报道^[51],发现胆囊腺癌 CLE 下表现为深色不规则腺体结构,较正常胆囊黏膜有显著区别。

七、展望

随着技术的发展与创新, CLE 可以与多种内镜技术相结合,进行实时、快速扫查,获得活体黏膜实时病理诊断,在多种消化系统疾病中体现出诊断准确性。CLE 的出现,方便了临床工作,节省了诊断时间,简化了诊疗流程,使诊断更准确、定位更精确。相信在不久的将来, CLE 应用会更广泛,尤其在手术治疗方面,为确定病变范围和性质方面起到至关重要的作用,从而影响手术方案的选择,尽可能保留器官功能,提高患者生活质量,减少并发症。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 杨敏, 陈东风. 共聚焦激光显微内镜——诊断消化系统疾病的新“武器”[J]. 重庆医学, 2011, 40(14): 1353-1355. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.14.001.
- [2] Sun YN, Zhang MM, Li LX, et al. Cresyl violet as a new contrast agent in probe-based confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of gastric intestinal metaplasia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(3): 453-460. DOI: 10.1111/jgh.14864.
- [3] Xu K, Tzankova V, Li C, et al. Intravenous fluorescein angiography-associated adverse reactions[J]. Can J Ophthalmol, 2016, 51(5): 321-325. DOI: 10.1016/j.cjco.2016.03.015.
- [4] Inoki K, Abe S, Tanaka Y, et al. Reduced intravenous fluorescein dose for upper and lower gastrointestinal tract probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. Clin Endosc, 2021, 54(3): 363-370. DOI: 10.5946/ce.2020.058.
- [5] Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes[J]. JAMA, 2016, 315(19): 2104-2112. DOI: 10.1001/jama.2016.5657.
- [6] Pittayanon R, Aumkaew S, Rerknimitr R, et al. Flexible spectral imaging color enhancement and probe-based confocal laser endomicroscopy in minimal change esophageal reflux disease[J]. Korean J Gastroenterol, 2016, 68(1): 29-35. DOI: 10.4166/kjg.2016.68.1.29.
- [7] Wallace M, Lauwers GY, Chen Y, et al. Miami classification for probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. Endoscopy, 2011, 43(10): 882-891. DOI: 10.1055/s-0030-1256632.
- [8] Krajciova J, Kollar M, Maluskova J, et al. Confocal laser endomicroscopy vs biopsies in the assessment of persistent or recurrent intestinal metaplasia/neoplasia after endoscopic treatment of Barrett's esophagus related neoplasia[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2020, 29(3): 305-312. DOI: 10.15403/jgld-2467.
- [9] Zhang HP, Yang S, Chen WH, et al. The diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric cancer and precancerous lesions among Asian population: a system review and meta-analysis[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(4): 382-388. DOI: 10.1080/00365521.2016.1275770.
- [10] 马盼盼, 蔡利军, 吕宾, 等. 探头式激光共聚焦显微内镜在胃癌及癌前病变临床诊断中的作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48(5): 504-510. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2019.10.07.
- [11] Zuo XL, Li Z, Li CQ, et al. Probe-based endomicroscopy for in vivo detection of gastric intestinal metaplasia and neoplasia: a multicenter randomized controlled trial[J]. Endoscopy, 2017, 49(11): 1033-1042. DOI: 10.1055/s-0043-115382.
- [12] Park CH, Kim H, Jo JH, et al. Role of probe-based confocal laser endomicroscopy-targeted biopsy in the molecular and histopathological study of gastric cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(1): 84-91. DOI: 10.1111/jgh.14471.
- [13] Yu X, Chen J, Zheng L, et al. Quantitative diagnosis of atrophic gastritis by probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 9847591. DOI: 10.1155/2020/9847591.
- [14] Terada T, Tahara T, Hashimoto S, et al. Endoscopic ultrasound-guided needle-based confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal subepithelial lesions: feasibility study[J]. Dig Endosc, 2020, 32(4): 574-584. DOI: 10.1111/den.13542.
- [15] Kindt S, Tertychnyy A, de Hertogh G, et al. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia[J]. Neurogastroenterol Motil, 2009, 21(8): 832-e56. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01299.x.
- [16] Nojkov B, Zhou SY, Dolan RD, et al. Evidence of duodenal epithelial barrier impairment and increased pyroptosis in patients with functional dyspepsia on confocal laser endomicroscopy and "ex vivo" mucosa analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(11): 1891-1901. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000827.
- [17] Rong J, Zhang L, Liao W, et al. The Value of confocal laser endoscopy in assessing the quality of duodenal ulcer healing[J]. Lasers Surg Med, 2019, 51(8): 701-708. DOI: 10.1002/lsm.23098.
- [18] Parikh ND, Gibson J, Nagar A, et al. Confocal laser endomicroscopy features of sessile serrated adenomas/polyps[J]. United European Gastroenterol J, 2016, 4(4): 599-603. DOI: 10.1177/2050640615621819.
- [19] Fugazza A, Gaiani F, Carra MC, et al. Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal and pancreatobiliary diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 4638683. DOI: 10.1155/2016/4638683.
- [20] Abe S, Saito Y, Oono Y, et al. Pilot study on probe-based confocal laser endomicroscopy for colorectal neoplasms: an initial experience in Japan[J]. Int J Colorectal Dis, 2018, 33(8): 1071-1078. DOI: 10.1007/s00384-018-3059-x.
- [21] Kim B, Kim YH, Park SJ, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy for evaluating the submucosal invasion of colorectal neoplasms[J]. Surg Endosc, 2017, 31(2): 594-601. DOI: 10.1007/s00464-016-5003-x.
- [22] Wijsmuller AR, Ghnassia JP, Varatharajah S, et al. Prospective trial on probe-based confocal laser endomicroscopy for the identification of the distal limit in rectal adenocarcinoma[J]. Surg Innov, 2018, 25(4): 313-322. DOI: 10.1177/1553350618773011.
- [23] Taunk P, Atkinson CD, Lichtenstein D, et al. Computer-assisted assessment of colonic polyp histopathology using probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. Int J Colorectal Dis, 2019, 34(12): 2043-2051. DOI: 10.1007/s00384-019-03406-y.
- [24] 张昕恬, 陈锦南, 王奇雯, 等. 程序性细胞死亡蛋白 1 配体 2 在激光共聚焦显微内镜诊断结肠癌中的初步探索[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(8): 881-885. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.08.012.
- [25] Cannizzaro R, Maiero S, Fornasari M, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) is a suitable method for extrapulmonary high grade neuroendocrine rectal carcinoma (HGNEC) evaluation[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 4577-4583. DOI: 10.2147/OTT.S198034.
- [26] Maione F, Giglio MC, Luglio G, et al. Confocal laser endomicroscopy in ulcerative colitis: beyond endoscopic assessment of disease activity[J]. Tech Coloproctol, 2017, 21(7): 531-540. DOI: 10.1007/s10151-017-1654-4.
- [27] Quéhérvé L, David G, Bourrille A, et al. Quantitative assessment of mucosal architecture using computer-based analysis of confocal laser endomicroscopy in inflammatory bowel diseases[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89(3): 626-636. DOI: 10.1016/j.gie.2018.08.006.
- [28] Hundorfean G, Chiriac MT, Mihai S, et al. Development and validation of a confocal laser endomicroscopy-based score for in vivo assessment of mucosal healing in ulcerative colitis

- patients[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 24(1): 35-44. DOI: 10.1093/ibd/izz012.
- [29] Shavrov A, Kharitonova AY, Davis EM, et al. A pilot study of confocal laser endomicroscopy to predict barrier dysfunction and relapse in pediatric inflammatory bowel disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(6): 873-878. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001022.
- [30] Karstensen JG, Săftoiu A, Brynskov J, et al. Confocal laser endomicroscopy in ulcerative colitis: a longitudinal study of endomicroscopic changes and response to medical therapy (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(2): 279-286.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.069.
- [31] Buchner AM. Confocal laser endomicroscopy in the evaluation of inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(8):1302-1312. DOI: 10.1093/ibd/izz021.
- [32] Tian Y, Zheng Y, Teng G, et al. Imbalanced mucosal microcirculation in the remission stage of ulcerative colitis using probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 114. DOI: 10.1186/s12876-019-1037-6.
- [33] Bergenheim F, Seidelin JB, Pedersen MT, et al. Fluorescence-based tracing of transplanted intestinal epithelial cells using confocal laser endomicroscopy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 148. DOI: 10.1186/s13287-019-1246-5.
- [34] Atreya R, Neumann H, Neufert C, et al. In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn's disease[J]. *Nat Med*, 2014, 20(3):313-318. DOI: 10.1038/nm.3462.
- [35] Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, et al. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: association with digestive symptoms and quality of life[J]. *Cytokine*, 2017, 93:34-43. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.05.005.
- [36] Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(1). DOI: 10.1111/nmo.13192.
- [37] Robles-Medrand C, Oleas R, Valero M, et al. Confocal laser endomicroscopy detects colonic inflammation in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study[J]. *Endosc Int Open*, 2020, 8(4):E550-557. DOI: 10.1055/a-1119-6327.
- [38] Fritscher-Ravens A, Pflaum T, Mössinger M, et al. Many patients with irritable bowel syndrome have atypical food allergies not associated with immunoglobulin E[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(1): 109-118. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.046.
- [39] Lee SJ, Lee YS, Lee MG, et al. Triple-tissue sampling during endoscopic retrograde cholangiopancreatography increases the overall diagnostic sensitivity for cholangiocarcinoma[J]. *Gut Liver*, 2014, 8(6):669-673. DOI: 10.5009/gnl13292.
- [40] Loeser CS, Robert ME, Mennone A, et al. Confocal endomicroscopic examination of malignant biliary strictures and histologic correlation with lymphatics[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(3): 246-252. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181fbdc38.
- [41] Liu Y, Lu Y, Sun B, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of undetermined biliary stenoses: a meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(6):666-673. DOI: 10.1016/j.clinre.2016.05.007.
- [42] Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(11-12): 1139-1151. DOI: 10.1111/apt.13817.
- [43] Wen J, Ji JM, Gong B. Cholangioscopy and probe-based confocal laser endomicroscopy for real-time diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct[J]. *Dig Endosc*, 2019, 31(5):595. DOI: 10.1111/den.13472.
- [44] Keane MG, Wehnert N, Perez-Machado M, et al. A prospective trial of CONFocal endomicroscopy in CYSTic lesions of the pancreas: CONCYST-01[J]. *Endosc Int Open*, 2019, 7(9):E1117-1122. DOI: 10.1055/a-0957-2976.
- [45] Nakaoka K, Hashimoto S, Kawabe N, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of pancreatic ductal structures[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(1): 118-124. DOI: 10.1111/jgh.15111.
- [46] Almadi MA, Neumann H. Probe based confocal laser endomicroscopy of the pancreatobiliary system[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(44): 12696-12708. DOI: 10.3748/wjg.v21.i44.12696.
- [47] Facciorusso A, Buccino VR, Sacco R. Needle-based confocal laser endomicroscopy in pancreatic cysts: a meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(9): 1084-1090. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001728.
- [48] Zheng S, Zhang Y, Chen S, et al. A preliminary study of dual-band confocal laser endomicroscopy combined with image mosaic in the diagnosis of liver cancer[J]. *Nanomedicine*, 2020, 29: 102250. DOI: 10.1016/j.nano.2020.102250.
- [49] Fuks D, Pierangelo A, Validire P, et al. Intraoperative confocal laser endomicroscopy for real-time in vivo tissue characterization during surgical procedures[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(5):1544-1552. DOI: 10.1007/s00464-018-6442-3.
- [50] Maki H, Kawaguchi Y, Arita J, et al. Real-time confocal laser endomicroscopic evaluation of primary liver cancer based on human liver autofluorescence[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(2): 151-157. DOI: 10.1002/jso.24491.
- [51] Teoh AY, Chan AW, Chiu PW, et al. In vivo appearances of gallbladder carcinoma under magnifying endoscopy and probe-based confocal laser endomicroscopy after endosonographic gallbladder drainage[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(Suppl 1): E13-14. DOI: 10.1055/s-0033-1359139.