

· 论著 ·

糖皮质激素预防食管内镜黏膜下剥离术后狭窄的临床观察

邱钰 冯亚东 杨超虎 施瑞华

东南大学 东南大学附属中大医院消化内科, 南京 210009

通信作者: 施瑞华, Email: ruihuashi@126.com

【摘要】 目的 评估口服醋酸泼尼松和口服醋酸泼尼松联合局部注射曲安奈德预防食管早期癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后食管狭窄的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2014 年 12 月—2019 年 2 月在东南大学附属中大医院就诊的 52 例食管早期癌或癌前病变患者的病例资料, 其中对照组 20 例(ESD 术后未采取任何预防狭窄的措施), 口服组 17 例, 口服联合局部注射组 15 例。主要观察: 狭窄率、难治性狭窄率、ESD 术后内镜下扩张次数、ESD 术后首次内镜下扩张距 ESD 完成的间隔时间; 以及是否有手术和糖皮质激素相关不良事件, 是否有内镜下扩张的不良反应。**结果** 对照组、口服组和口服联合局部注射组 ESD 术后狭窄率分别为 85.0% (17/20)、47.1% (8/17) 和 46.7% (7/15), ESD 术后难治性狭窄率分别为 75.0% (15/20)、23.5% (4/17) 和 20.0% (3/15), 内镜下扩张次数分别为 3.50 (2.25, 6.00) 次, 0.00 (0.00, 2.50) 次和 0.00 (0.00, 2.00) 次, ESD 术后首次内镜下扩张距 ESD 完成的间隔时间分别为 (27.7±9.4) d、(110.1±46.0) d 和 (147.4±9.4) d, 上述四个指标口服组和口服联合局部注射组均明显低于或少于对照组 ($P < 0.05$), 并且口服组与口服联合局部注射组比较, ESD 术后狭窄率、难治性狭窄率和内镜下扩张次数方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 ESD 术后首次内镜下扩张距 ESD 完成的间隔时间方面差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。仅对照组有 2 例发生穿孔, 其余患者均未发生 ESD、糖皮质激素、内镜下扩张相关的严重不良事件。**结论** 口服泼尼松或者口服泼尼松联合局部注射曲安奈德均可有效且安全地预防食管 ESD 术后的狭窄, 且口服联合局部注射激素可延长 ESD 术后首次内镜下扩张距 ESD 完成的间隔时间, 有利于患者术后的心理恢复和生活质量的提高。

【关键词】 食管狭窄; 糖皮质激素类; 早期食管癌; 内镜黏膜下剥离术

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200229-00144

Efficacy and safety of glucocorticoids for prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection

Qiu Yu, Feng Yadong, Yang Chaohu, Shi Ruihua

Southeast University; Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: Shi Ruihua, Email: ruihuashi@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of oral prednisone acetate and oral prednisone acetate combined with local injection of triamcinolone acetonide for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection (ESD) for early esophageal cancer and precancerous lesions. **Methods** Data of 52 patients with early esophageal cancer or precancerous lesions hospitalized from December 2014 to February 2019 in Zhongda Hospital of Southeast University were analyzed retrospectively. They were divided into the control group (group A, $n=20$), oral hormone group (group B, $n=17$) and oral medication combined with local injection group (group C, $n=15$). The rates of stenosis and refractory stenosis, endoscopic dilatation times after ESD, time interval of first dilatation after ESD and adverse events related to the operation and administration of glucocorticoids were compared among the three groups. **Results** The differences in stenosis rates [85.0% (17/20) VS 47.1% (8/17) VS 46.7% (7/15), $P <$

0.01], rates of refractory stenosis [75.0% (15/20) VS 23.5% (4/17) VS 20.0% (3/15), $P<0.01$], and endoscopic dilatation times [3.50 (2.25, 6.00) VS 0.00 (0.00, 2.50) VS 0.00 (0.00, 2.00), $P<0.01$] were statistically significant among the three groups. In pairwise comparison, the above indicators in group B and group C were significantly lower or less than those in group A ($P<0.05$), but there were no statistical differences between group B and group C ($P>0.05$). The time intervals of the first dilation after ESD were significantly different among the three groups (27.7 $\pm$ 9.4 d VS 110.1 $\pm$ 46.0 d VS 147.4 $\pm$ 9.4 d, $P<0.01$). In pairwise comparison, the first dilation intervals in group B and group C were longer than that in group A ($P<0.01$), and this indicator in group C was longer than that in group B ($P<0.01$). Two patients in the control group developed perforation after ESD but they were treated actively and recovered finally. No severe ESD, steroid, or perforation related adverse events occurred in any other patient of the three groups.

Conclusion Both oral prednisone and oral prednisone combined with local injection of triamcinolone acetonide after ESD can effectively and safely prevent esophageal stricture after ESD. Oral administration combined with local injection of corticosteroids can prolong the time interval of the first dilation after ESD, which is beneficial to the psychological recovery and the improvement of patients' life quality after the operation.

【Key words】 Esophageal stenosis; Glucocorticoids; Early esophageal neoplasm; Endoscopic submucosal dissection

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200229-00144

目前食管早期癌或癌前病变多推荐采用内镜技术治疗,如内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD),具有创伤小、住院时间短、术后并发症少等优势。但 ESD 术后常发生食管狭窄,影响患者吞咽功能,从而降低患者的生活质量。对于 $>3/4$ 食管周径的 ESD,术后狭窄率高达 83.3%~94.1%^[1]。内镜下扩张是目前公认的治疗食管 ESD 术后狭窄的有效方法,但其复发率高,且反复的扩张治疗会引起穿孔、出血等并发症^[2]。因此,探求食管 ESD 术后狭窄有效且安全的预防方法,对于目前内镜治疗的发展是非常必要的。近年来,激素逐渐被临床用于预防食管 ESD 术后狭窄,主要有两种给药方式,即口服醋酸泼尼松龙和局部注射曲安奈德,但国内外多项研究的结果差异很大^[3-9]。基于这些现有的研究和我们自身的经验,我们开展了一项回顾性研究,以评估口服及口服结合局部注射糖皮质激素在预防食管 ESD 术后狭窄方面的有效性和安全性。

资料与方法

一、病例纳入及分组

本研究为回顾性分析,我们查阅了 2014 年 12 月—2019 年 2 月在我院就诊的食管早期癌及癌前病变患者的病例资料,在其中查找接受食管 ESD 治疗且存在至少 $3/4$ 食管环周黏膜缺损的病例。纳入标准:(1)食管超声内镜和胸腹部 CT 提示无淋巴结

转移;(2)无器官衰竭或难以纠正的凝血障碍;(3)无控制不佳的糖尿病、精神障碍、股骨头坏死、消化性溃疡和肺结核;(4)无贲门失弛缓症或食管的腐蚀性和机械性损伤;(5)ESD 术后无放射治疗和追加外科手术。本研究设立了两个大组,即对照组和激素组,对照组患者食管 ESD 术后未采取任何预防狭窄的措施,激素组患者食管 ESD 术后采取激素预防狭窄。其中,激素组按给药方式又分成两个亚组,即口服组和口服联合局部注射组。收集纳入患者的背景信息,包括年龄、性别、病变部位、病变周径、病变长度、病理诊断、浸润深度等。

二、ESD 治疗及相关定义

所有食管 ESD 由我科副主任医师及以上职称内镜医师完成。患者均行气管插管麻醉,ESD 操作过程按照标准化流程进行^[10],术中使用 CO₂泵缓解穿孔引起的纵隔气肿。ESD 术后食管狭窄定义为:食管 ESD 术后出现进食困难的状况,或者标准内镜(直径 0.9 cm)难以通过食管狭窄处^[11]。食管难治性狭窄定义为:需要 3 次或 3 次以上的内镜下扩张才能解决狭窄。手术相关不良事件:包括出血、穿孔和术后感染等。内镜下扩张的不良事件:包括黏膜撕裂、食管穿孔和消化道出血等。糖皮质激素相关不良事件:指局部注射曲安奈德后出现迟发性穿孔或者口服醋酸泼尼松后出现迟发性出血、穿孔、感染,以及免疫抑制、消化性溃疡、糖尿病、骨折、精神障碍等全身不良反应。

三、激素预防及随访

口服组采用 8 周疗法,即 ESD 术后第 3 天开始口服醋酸泼尼松 30 mg/d,2 周后减为 25 mg/d,再 2 周后减为 20 mg/d,再 1 周后减为 15 mg/d,再 1 周后减为 10 mg/d,再 1 周后减为 5 mg/d,第 9 周停药。口服结合局部注射组 ESD 手术过程中予曲安奈德注射液 80 mg 多点注射至创面的残余黏膜下层,注意避免注射至黏膜肌层,术后第 3 天开始 8 周口服激素疗法(同口服组)。对照组、口服组、口服结合局部注射组 ESD 术后均常规予质子泵抑制剂口服。ESD 术后 3 个月进行胃镜检查,中途患者出现吞咽困难症状随时就诊,进行内镜下探条扩张。随访时间截止到 2019 年 2 月 28 日,结局资料主要包括:(1)有效性指标:狭窄率,难治性狭窄率,ESD 术后内镜下扩张次数,ESD 术后首次内镜下扩张距 ESD 完成的间隔时间;(2)安全性指标:是否有手术及糖皮质激素相关不良事件,以及内镜下扩张的不良反应。

四、统计学分析

使用 SPSS 20.0 统计学软件。符合正态分布的计量资料以 $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 S-N-K 法;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用独立样本中位数检验,两两比较采用中位数成对比较;计数资料以频数、百分比或率表示,多组间比较采用卡

方检验或 Fisher 确切概率法,两两比较采用 Bonferroni 法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者的背景信息

经过严格的筛查,最终纳入对照组 20 例、口服组 17 例、口服联合局部注射组 15 例,3 组间在患者平均年龄、性别构成、病变部位构成、病变周径构成、病变平均长度、病变深度构成和病理诊断构成方面差异均无统计学意义(表 1)。

二、有效性指标

1.ESD 术后狭窄率:对照组为 85.0%(17/20),口服组为 47.1%(8/17),口服联合局部注射组为 46.7%(7/15),3 组间差异有统计学意义($\chi^2 = 7.559, P < 0.01$);两两比较发现,口服组和口服联合局部注射组均明显低于对照组($P < 0.05$),口服组和口服联合局部注射组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.ESD 术后难治性狭窄率:对照组为 75.0%(15/20),口服组为 23.5%(4/17),口服联合局部注射组为 20.0%(3/15),3 组间差异有统计学意义($\chi^2 = 14.27, P < 0.01$);口服组和口服联合局部注射组均明显低于对照组($P < 0.05$),口服组和口服联合局部注射组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.ESD 术后内镜下扩张次数:对照组为 3.50

表 1 入组患者的背景信息及多组间比较

背景信息	对照组 (n=20)	口服组 (n=17)	口服联合局部注射组 (n=15)	统计量	P 值
年龄(岁, $\text{Mean} \pm \text{SD}$)	64.0 $\pm$ 5.6	66.7 $\pm$ 4.0	64.0 $\pm$ 4.5	$F = 1.78$	0.18
性别(男/女)	10/10	11/6	11/4	$\chi^2 = 2.08$	0.35
病变部位(例)				$\chi^2 = 1.58$	0.98
颈段食管	1	2	1		
胸上段食管	5	3	4		
胸中段食管	7	6	4		
胸下段食管	7	6	6		
病变周径[例(%)]				$\chi^2 = 1.03$	0.60
$\geq 3/4$ 周但未近全周	11(55.0)	7(41.2)	6(40.0)		
全周或近全周	9(45.0)	10(58.8)	9(60.0)		
病变长度(mm, $\text{Mean} \pm \text{SD}$)	49.8 $\pm$ 16.4	57.0 $\pm$ 9.5	53.3 $\pm$ 13.8	$F = 1.28$	0.29
病理诊断[例(%)]				$\chi^2 = 0.25$	0.89
高级别上皮内瘤变	13(65.0)	10(58.8)	10(66.7)		
鳞状细胞癌	7(35.0)	7(41.2)	5(33.3)		
浸润深度[例(%)]				$\chi^2 = 1.32$	0.52
M1+M2	8(41.2)	10(58.8)	7(52.9)		
M3+SM1	12(58.8)	7(41.2)	8(47.1)		

注:浸润深度项目中,M1 指限于黏膜层,M2 指侵及固有层,M3 指侵及黏膜肌层,SM1 指侵及黏膜下层上 1/3

(2.25, 6.00) 次, 口服组为 0.00 (0.00, 2.50) 次, 口服联合局部注射组为 0.00 (0.00, 2.00) 次, 3 组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 两两比较发现, 口服组和口服联合局部注射组均明显少于对照组 ($P < 0.05$), 口服组和口服联合局部注射组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4. ESD 术后首次内镜下扩张距 ESD 完成的间隔时间: 对照组为 (27.7 ± 9.4) d, 口服组为 (110.1 ± 46.0) d, 口服联合局部注射组为 (147.4 ± 9.4) d, 3 组间差异有统计学意义 ($F = 89.4, P < 0.01$); 两两比较发现, 口服组和口服联合局部注射组均明显长于对照组 ($P < 0.01$), 口服联合局部注射组明显长于口服组 ($P < 0.01$)。

三、安全性指标

对照组: 1 例发生 ESD 术后迟发性穿孔, 主要表现为少量皮下气肿和轻度呼吸困难, 经保守治疗后好转; 另有 1 例食管扩张后出现贲门黏膜撕裂, 行钛夹闭合, 术后腹部 CT 提示消化道穿孔, 转普外科行全麻下腹腔镜下胃破裂修补、腹腔冲洗引流术, 之后患者好转出院。其余所有患者未发生 ESD 手术或糖皮质激素或内镜下扩张等相关不良事件。

讨 论

目前 ESD 已成为治疗食管早期癌及癌前病变的首选治疗方法, 但术后的食管狭窄问题一直困扰着临床医生。Ezoe 等^[12]曾尝试预防性内镜下球囊扩张 (endoscopic balloon dilatation, EBD) 防止狭窄形成, 然而即使经过 6 次预防性 EBD, 仍有 59% 的患者最终发生狭窄。因此, 探讨出一种真正有效且安全地预防食管 ESD 术后狭窄的方法尤为重要。研究表明, 食管 ESD 术后狭窄形成的过程如下: (1) 上皮屏障的破坏, 使黏膜下层暴露于食物、胃酸、胆汁、食管真菌或细菌等的刺激; (2) 炎症细胞浸润和血管生成, 使得肉芽组织增生; (3) 成纤维细胞增生, 瘢痕组织形成^[13-14]。

针对上述狭窄形成的机制以及激素具有抗炎和抗成纤维细胞增生的作用, Hashimoto 等^[3]首次介绍了激素在预防食管 ESD 术后狭窄中的应用, 在局部多次注射曲安奈德后, 食管狭窄率由对照组的 75% 显著降低至 19%。与之类似, Hanaoka 等^[6]验证了单次局部注射曲安奈德的有效性, 激素组狭窄率仅为 10%。以上两项研究中, 患者均未出现并发症。然而, 另一项随机对照试验却得出了截然相反

的结论, 激素组狭窄发生率高达 62.5% (10/16), 与对照组 (87.5%, 14/16) 比较差异无统计学意义^[9]。在我们早期的临床实践中, 有 6 例患者采取单纯局部注射, 6 例黏膜缺损均大于 3/4 食管环周, 未取得令人满意的结果, 与对照组相比, 术后行食管扩张次数未见明显下降。因此, 对于局部注射激素预防食管 ESD 术后狭窄是否有效还存在争议, 还需要更多的大样本临床研究。

几乎与 Hashimoto 等^[3]的研究同时, Yamaguchi 等^[5]首次探讨口服泼尼松龙预防食管 ESD 术后狭窄的有效性, 狭窄率仅为 5.3% (1/19), 在狭窄的预防方面, 口服激素的效果似乎优于局部注射。但是, 对于环周黏膜切除的患者, Sato 等^[7]发现单独口服激素对预防 ESD 术后狭窄效果不佳。以前的研究显示, 只要是食管全周黏膜缺损的患者, 即使采取了激素预防的措施, 还是会发生狭窄^[6,9]。因此, 一些研究倾向于排除全周或近全周切除的患者。而在我们的研究中, 关于全周或近全周缺损的狭窄率, 对照组是 7/9, 口服组是 6/10, 口服联合局部注射组为 5/9, 由此可见, 对于全周或近全周切除的食管 ESD, 术后采取激素预防措施后并不是百分之百发生狭窄, 但也可能与本研究随访时间短有关。

Chu 等^[15]的最新研究将口服与局部注射激素结合, 探讨其预防食管 ESD 术后狭窄的有效性及安全性, 与对照组 (52.8%, 19/36) 相比, 激素组狭窄率降低至 14.7% (5/34), 此外, 他们发现口服结合局部注射的另一个优势是可以帮助预防难治性狭窄 (需要 3 次及 3 次以上的 EBD 才能解决狭窄), 在他们的研究中对对照组难治性狭窄率为 30.6% (11/36), 而激素组未发现难治性狭窄 ($P < 0.001$)。在我们的研究中, 和狭窄率结果相似, 关于难治性狭窄率, 与对照组 (75.0%) 相比, 口服组 (23.5%) 和口服联合局部注射组 (20.0%) 均明显下降, 且差异均有统计学意义, 但口服组和口服联合局部注射组间差异无统计学意义。在本研究中, 与单独口服比较, 口服联合局部注射预防食管 ESD 术后狭窄虽然无法降低 ESD 术后狭窄率、难治性狭窄率及减少扩张次数, 但延长了 ESD 术后首次内镜下扩张距 ESD 完成的间隔时间, 为患者 ESD 术后的恢复争取了时间, 一定程度上有利于改善患者的术后生活质量。

在安全性方面, 局部注射可能的并发症主要是迟发性穿孔。Yamashina 等^[16]曾报道过 1 例局部曲

安奈德注射后迟发性穿孔的病例,可能是由于注射到食管固有肌层引起的组织损伤。因此,局部注射激素时,内窥镜医生必须在不损伤固有肌层的情况下将激素注射到残留的黏膜下组织的薄层中,这一操作需要技术精湛的医生才能完成。由于传统的局部激素注射法可能损害食管固有肌层,Shumeiko 等^[17]创造了一种新的局部注射方法,他们发明了一种注射器导管——a needle catheter,将其释放到食管腔后,将导管的尖端连接到固有肌表面,并在不开针的情况下将激素注入残留的黏膜下组织,这样就避免了 needle injection 对固有肌层的直接损伤。另外,口服激素的不良反应包括免疫抑制、精神障碍、消化性溃疡、糖尿病、骨折等^[18]。在我们的研究中,口服泼尼松龙的累积剂量为 1 120 mg,累积时间为 8 周,同时我们会给予适当的质子泵抑制剂和钙剂,与其他研究相似^[5,7],未发生与口服泼尼松龙有关的不良事件。但是,Klein 等^[19]的报道称,口服激素达 21 d 或服用超过 700 mg 的泼尼松龙会增加患者的感染风险。Waljee 等^[20]研究发现,即使是短期使用激素(30 d 以内),也会增加 3 年内发生不良事件的风险。因此,关于食管 ESD 术后口服激素的时间和剂量仍有争议,如何获得最有效且安全的口服泼尼松龙方式有待进一步研究。

除了口服和局部注射外,一些研究者也在创新给药方式,如激素凝胶、静脉滴注和曲安奈德填充法等,这些给药方式的有效性和安全性还需要更多的大样本研究来确认^[21-22]。除了激素外,其他抗炎或抗纤维化药物,如丝裂霉素 C、A 型肉毒素和曲尼司特已被证明能有效预防 ESD 后狭窄^[23-25]。一些先进的生物材料和技术,如生物可降解支架、口腔黏膜上皮细胞或羊膜移植、胃黏膜移植等也正被研究用于预防食管 ESD 术后的狭窄^[26-28]。总之,许多新方法似乎效果良好,临床应用前景广阔,但仍需大样本研究,并且结合成本收益、技术难度等现实问题,以求给患者带来更多福音。

当然,我们的研究也存在局限性,主要有以下几个方面:首先,本研究是单中心回顾性分析,可能存在选择偏倚;其次,纳入的样本量相对较小,未来需要更多大样本量的研究;再者,口服类固醇的不良反应,如骨质疏松、血糖异常等,应通过更系统的方式进行更密切的监测;最后,在这项回顾性研究中,对照组患者在 ESD 术后未得到任何预防,主要是因为在我们早期的实践中,我们不确定激素在预

防狭窄中的有效性和安全性,并且单独局部激素注射的结果并不令人满意。

总之,ESD 术后口服泼尼松或者口服泼尼松联合局部注射曲安奈德均可有效且安全地预防食管 ESD 术后的狭窄,值得进一步推广并且探讨最有效且安全的口服时间和剂量。虽然口服结合局部注射激素在降低狭窄率和减少扩张次数方面无明显优势,但可延长 ESD 术后第一次扩张的间隔时间,有利于患者术后的心理恢复及生活质量的提高。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Shi Q, Ju H, Yao LQ, et al. Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(8):640-644. DOI: 10.1055/s-0034-1365648.
- [2] Yoda Y, Yano T, Kaneko K, et al. Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic strictures after curative nonsurgical treatment for esophageal cancer[J]. *Surg Endosc*, 2012, 26(10):2877-2883. DOI: 10.1007/s00464-012-2273-9.
- [3] Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, et al. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6):1389-1393. DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.070.
- [4] Isomoto H, Yamaguchi N, Nakayama T, et al. Management of esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11:46. DOI: 10.1186/1471-230X-11-46.
- [5] Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, et al. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(6):1115-1121. DOI: 10.1016/j.gie.2011.02.005.
- [6] Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, et al. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study[J]. *Endoscopy*, 2012, 44(11):1007-1011. DOI: 10.1055/s-0032-1310107.
- [7] Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, et al. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone[J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 78(2):250-257. DOI: 10.1016/j.gie.2013.01.008.
- [8] Kataoka M, Anzai S, Shirasaki T, et al. Efficacy of short period, low dose oral prednisolone for the prevention of stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection (ESD) for esophageal cancer[J]. *Endosc Int Open*, 2015, 3(2):E113-117.

- DOI: 10.1055/s-0034-1390797.
- [9] Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, et al. A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection[J]. BMC Gastroenterol, 2015,15;1. DOI: 10.1186/s12876-014-0226-6.
- [10] Takahashi H, Arimura Y, Masao H, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video) [J]. Gastrointest Endosc, 2010, 72(2):255-264, 264.e1-2. DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.040.
- [11] Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, et al. Endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer: choice of new approach[J]. Radiat Oncol, 2018,13(1):246. DOI: 10.1186/s13014-018-1195-7.
- [12] Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection[J]. J Clin Gastroenterol, 2011,45(3):222-227. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181f39f4e.
- [13] Wick G, Grundtman C, Mayerl C, et al. The immunology of fibrosis[J]. Annu Rev Immunol, 2013,31:107-135. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095937.
- [14] Duffield JS, Lupher M, Thannickal VJ, et al. Host responses in tissue repair and fibrosis[J]. Annu Rev Pathol, 2013,8:241-276. DOI:10.1146/annurev-pathol-020712-163930.
- [15] Chu Y, Chen T, Li H, et al. Long-term efficacy and safety of intralesional steroid injection plus oral steroid administration in preventing stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal epithelial neoplasms[J]. Surg Endosc, 2019,33(4):1244-1251. DOI: 10.1007/s00464-018-6404-9.
- [16] Yamashina T, Uedo N, Fujii M, et al. Delayed perforation after intralesional triamcinolone injection for esophageal stricture following endoscopic submucosal dissection[J]. Endoscopy, 2013, 45 Suppl 2 UCTN:E92. DOI: 10.1055/s-0032-1326253.
- [17] Shumeiko O, Yoshida M, Ono H. Safe method of steroid injection following esophageal endoscopic submucosal dissection for postoperative stricture prevention[J]. Dig Endosc, 2019,31(6):e118-119. DOI: 10.1111/den.13506.
- [18] Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review[J]. Clin Ther, 2011, 33(10):1413-1432. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.09.009.
- [19] Klein NC, Go CH, Cunha BA. Infections associated with steroid use[J]. Infect Dis Clin North Am, 2001,15(2):423-432, viii. DOI: 10.1016/s0891-5520(05)70154-9.
- [20] Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study[J]. BMJ, 2017,357:j1415. DOI: 10.1136/bmj.j1415.
- [21] Yang F, Ma D, Cai QC, et al. Esophageal strictures after extensive endoscopic submucosal dissection: steroid gel application, the ideal choice? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013,28(12):1795-1797. DOI: 10.1111/jgh.12370.
- [22] Shibagaki K, Ishimura N, Oshima N, et al. Esophageal triamcinolone acetate-filling method: a novel procedure to prevent stenosis after extensive esophageal endoscopic submucosal dissection (with videos) [J]. Gastrointest Endosc, 2018,87(2):380-389. DOI: 10.1016/j.gie.2017.08.016.
- [23] Zhang Y, Wang X, Liu L, et al. Intramuscular injection of mitomycin C combined with endoscopic dilation for benign esophageal strictures[J]. J Dig Dis, 2015,16(7):370-376. DOI: 10.1111/1751-2980.12255.
- [24] Uno K, Iijima K, Koike T, et al. A pilot study of scheduled endoscopic balloon dilation with oral agent tranilast to improve the efficacy of stricture dilation after endoscopic submucosal dissection of the esophagus[J]. J Clin Gastroenterol, 2012,46(9):e76-82. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31824fff76.
- [25] Wen J, Lu Z, Linghu E, et al. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection with the injection of botulinum toxin type A [J]. Gastrointest Endosc, 2016,84(4):606-613. DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.1484.
- [26] Saito Y, Tanaka T, Andoh A, et al. Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection[J]. Dig Dis Sci, 2008,53(2):330-333. DOI: 10.1007/s10620-007-9873-6.
- [27] Ohki T, Yamato M, Ota M, et al. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets[J]. Gastroenterology, 2012,143(3):582-588.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.050.
- [28] Barret M, Pratico CA, Camus M, et al. Amniotic membrane grafts for the prevention of esophageal stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection[J]. PLoS One, 2014,9(7):e100236. DOI: 10.1371/journal.pone.0100236.

(收稿日期:2020-02-29)

(本文编辑:顾文景)