·论著·

特殊肠化生型巴雷特食管的内镜治疗效果评价

田敏秀　王珊珊　沈磊
武汉大学人民医院消化内科，武汉 430060
通信作者：沈磊，Email：leishenwuhan@126.com

【摘要】　目的　评价特殊肠化生型巴雷特食管（Barrett esophagus，BE）的内镜治疗效果。**方法**　2017年1月—2019年12月在武汉大学人民医院确诊特殊肠化生型BE，并分别行内镜下射频消融术（endoscopic radiofrequency ablation，ERFA）、内镜黏膜切除术（endoscopic mucosal resection，EMR）治疗的56例患者纳入回顾性分析，主要观察术后出血、进食梗阻、手术时间、住院时间和残留或复发等。**结果**　ERFA组（n=43）与EMR组（n=13）在患者年龄、性别、BE长度、术前消化道症状及合并症方面差异均无统计学意义（P>0.05）。相对于ERFA组，EMR组术后出血发生率[23.1%（3/13）比0，P=0.010]、进食梗阻发生率[30.8%（4/13）比4.7%（2/43），P=0.022]较高，手术时间[6.0（5.6，6.2）min比5.4（5.2，5.5）min，Z=4.95，P<0.001]及住院时间[6.0（5，7）d比3.5（3，4）d，Z=5.76，P<0.001]较长。术后疼痛及发热发生率2组比较差异无统计学意义（P>0.05）。EMR组患者随访期间均未见肠化生病灶残留或复发，ERFA组第1次治疗后随访活检发现41.9%（18/43）的患者存在肠化生残余病灶，差异有统计学意义（P=0.005）。**结论**　EMR治疗特殊肠化型BE更彻底；而ERFA治疗操作更简单，用时较短，术后并发症较少，在临床应用更为广泛。

【关键词】　巴雷特食管；　化生；　内镜下粘膜切除术；　内镜下射频消融术

Endoscopic therapeutic effect on Barrett esophagus with special intestinal metaplasia

Tian Minxiu, Wang Shanshan, Shen Lei
Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
Corresponding author: Shen Lei, Email: leishenwuhan@126.com

【Abstract】　Objective　To evaluate the endoscopic therapeutic effect on Barrett esophagus (BE) with special intestinal metaplasia. **Methods**　A retrospective analysis was performed on data of 56 patients of BE with special intestinal metaplasia who were diagnosed in Renmin Hospital of Wuhan University from January 2017 to December 2019 and treated with endoscopic radiofrequency ablation (ERFA) or endoscopic mucosal resection (EMR). The postoperative bleeding rate, feeding obstruction rate, operative time, hospital stay and residual or recurrent intestinal metaplasia lesions were studied. **Results**　There were no significant differences between the ERFA group (n=43) and the EMR group (n=13) in terms of age, gender, length of BE, preoperative gastrointestinal symptoms and comorbidity (P>0.05). The postoperative bleeding rate [23.1% (3/13) VS 0, P=0.010] and feeding obstruction rate [30.8% (4/13) VS 4.7% (2/43), P=0.022] were higher in the EMR group compared with those in the ERFA group, and the operative time [6.0 (5.6, 6.2) min VS 5.4 (5.2, 5.5) min, Z=4.95, P<0.001] and hospital stay [6.0 (5, 7) d VS 3.5 (3, 4) d, Z=5.76, P<0.001] were longer in the EMR group. There were no significant differences in the incidences of postoperative pain or fever between the two groups (P>0.05). No residual or recurrent intestinal metaplasia lesions were observed during the follow-up in any EMR patient, and follow-up biopsies after the first treatment in the ERFA group revealed residual intestinal metaplasia lesions in 41.9% (18/43) patients, with a significant difference (P=0.005). **Conclusion**　EMR is more thorough in the treatment of BE with special intestinal

DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20210318-00922
收稿日期　2021-03-18　　**本文编辑**　朱悦
引用本文：田敏秀，王珊珊，沈磊. 特殊肠化生型巴雷特食管的内镜治疗效果评价[J]. 中华消化内镜杂志，2022，39(2)：123-127. DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20210318-00922.

metaplasia, while ERFA is more widely used in clinical practice for simpler operation, shorter operative time, and less postoperative complications.

【Key words】 Barrett esophagus; Metaplasia; Endoscopic mucosal resection; Endoscopic radiofrequency ablation

正常食管黏膜上皮为复层鳞状上皮，胃镜下呈现均匀光滑的粉红色，当黏膜受到刺激如胃食管反流损伤时，复层鳞状上皮被化生的柱状上皮替代，镜下呈橘红色，多为环形、舌形或岛状，且多位于胃食管连接处（gastroesophageal junction，GEJ）的齿状线近端，考虑为巴雷特食管（Barrett esophagus，BE）。在我国，因上消化道症状行内镜检查的人群中，BE 检出率为 2.39%[1]。美国约有 5.6% 的成年人患有 BE[2]。越来越多的证据表明，BE 是一种癌前状态，发展为食管腺癌的风险增加了 30~125 倍[3-4]。根据长度，BE 可分为长节段 BE（化生的柱状上皮累及食管全周，且长度≥3 cm）、短节段 BE（化生的柱状上皮未累及食管全周，或虽累及全周但长度<3 cm）和超短节段 BE（指 BE 黏膜长度<1 cm 的形态改变）。日本一项关于长节段 BE 的多中心前瞻性队列研究发现，长节段 BE 发展为食管腺癌的发生率为 1.2%/年[5]。根据组织学分类，BE 可分为贲门腺型、胃底腺型和特殊肠化生型，其中特殊肠化生型发展为食管腺癌的风险更高。对 BE 进行早期干预可改善患者预后。目前对于 BE 的治疗主要包括外科手术、药物及内镜下治疗。随着内镜技术的成熟，越来越多的内镜治疗方法在临床广为应用，且效果显著，主要有内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD）、内镜黏膜切除术（endoscopic mucosal resection，EMR）、内镜下射频消融术（endoscopic radiofrequency ablation，ERFA）等。目前国内对于特殊肠化生型 BE 内镜诊治的相关报道较少，本研究对我院内镜下治疗的特殊肠化生型 BE 病例进行了回顾性分析，以期为临床工作提供参考与指导。

资料与方法

一、资料收集

2017 年 1 月—2019 年 12 月在武汉大学人民医院消化内科行普通胃镜检查发现食管黏膜异常病灶，结合窄带光成像放大染色内镜观察及活检病理结果，诊断为特殊肠化生型 BE 的患者共 56 例，行 ERFA 或 EMR 治疗。治疗前患者均完成心电图、血常规、血型、凝血功能等相关检查。了解患者基础疾病及用药史，排除相关禁忌证，并告知内镜下治疗的相关风险及可能的并发症，签署知情同意书。对患者临床、内镜和病理资料进行收集和汇总。

二、方法

1. 器械：日本 Olympus GIF-Q260J 胃镜，LUCERA CV-290 电子内镜系统，FD-410LR 一次性高频治疗钳，钛夹释放装置，圈套器，二氧化碳气泵；美国 Medtronic Barrx 射频消融发生器（包含环周消融导管和局灶性消融导管）；德国 ERBE VIO-200D 高频电凝电切装置。治疗过程中内镜头端附加 D-201-11804 透明帽（日本 Olympus）。

2. 手术操作：患者术前 15 min 口服 10 mL 胃镜润滑胶浆，所有患者采用气管插管下静脉麻醉。手术前再次行胃镜检查确认 BE 在 GEJ 的位置，Prague CM 分型（BE 的周向范围及最大长度），有无狭窄、溃疡及结节存在。

ERFA 操作（图 1）：首先根据 BE 长度及是否环周选择导管。全周型 BE 且最大长径≥3 cm，使用 Barrx 360 Express RFA 球囊导管；最大长径<3 cm 或为非全周型 BE，使用 Barrx 90 RFA（消融 260 mm^2）、Barrx 90 超长 RFA（消融 520 mm^2）、Barrx 60 RFA（消融 150 mm^2）或 Barrx 通道 RFA 进行局部消融。采用标准消融方案（12 J/cm^2—清洁—12 J/cm^2）进行消融[6]。消融前用 1% 氮-乙酰半胱氨酸喷洒食管黏膜，清除可能对射频传导产生干扰的分泌物。第 2 次消融前应再次进行清洗，以免脱落的上皮阻碍消融能量的传递。

EMR 操作（图 2）：普通胃镜及窄带光成像放大染色内镜观察定位后，黏膜下注射生理盐水（含肾上腺素）溶液抬高病灶；胃镜前端置透明帽，将病灶吸入透明帽内，采用一次性圈套器行高频电凝电切术；术后采用热活检钳处理创面，观察创面有无渗血。较大病灶无法一次性切除时采用分次切除。

3. 术后处理：EMR 术后切除标本及时固定并送病理科行病理性质检查。所有患者术后卧床休息并禁食禁水 24~48 h，予胃肠减压，根据患者症状及体征调整禁食禁水时间。密切关注患者生命体征及有无腹痛、发热、黑便等症状及腹膜炎体征，并予补液、质子泵抑制剂、止血、营养补充等对症支持治疗，必要时应用抗生素预防感染。开始进食后观察患者有无吞咽困难。

4. 观察指标及随访：观察 ERFA、EMR 2 种手术方式患者术中、术后出血情况，手术时长，有无胸痛、腹痛、发热等症状，是否出现食管狭窄、穿孔及复发，住院时间。内镜切除或消融术后 8 周进行内镜检查及活检，从 GEJ 至鳞状柱状上皮交界处每间隔 1~2 cm 取活检，原柱状上皮存在的区域也取活检，采集新生的鳞状上皮以检查是否有残留的 BE 腺体，以期进行进一步的内镜切除或消融。如果无残余的 BE，以后每 3 个月行普通白光及窄带光成像内镜复查，必要时取活检送病理检查，持续 1 年，然后每 6 个月行内镜下检查，持续 1 年，以明确有无复发。连续 2 次内镜及活检未见新生肠化生或无残余腺体可认为达到组织学缓解（图 3、4）。复发定义为组织学缓解后随访，活检存在肠化生或发育异常。

三、统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计学分析。满足正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较行 t 检验；不满足正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，2 组间比较行 U 检验；计数资料用例数（%）表示，2 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

一、病例特点

1. 临床特点：56 例患者中男 40 例、女 16 例，年龄 64（63，66）岁，体重指数 23.7（23.0，24.8）kg/m^2。49 例因伴有上消化道症状就诊，包括反酸、烧心、胸痛、咽喉部异物感、上腹痛等；5 例因体检行胃镜发现病变，2 例因上消化道吞入异物发现病变。22 例有吸烟史，31 例有饮酒史。

2. 内镜特点：56 例患者中长段 BE 3 例，短段 BE 37 例，超短段 BE 16 例；全周型 BE 2 例，舌型 BE 26 例，岛型 BE 28 例；伴有食管浅表性溃疡者 2 例，未见明显食管狭窄。全部长段及 10 例短段 BE 行 EMR 治疗，余患者均接受 ERFA 治疗。BE 长径 1.1（0.8，1.2）cm，42 例位于 GEJ 右前方（12~2 点钟

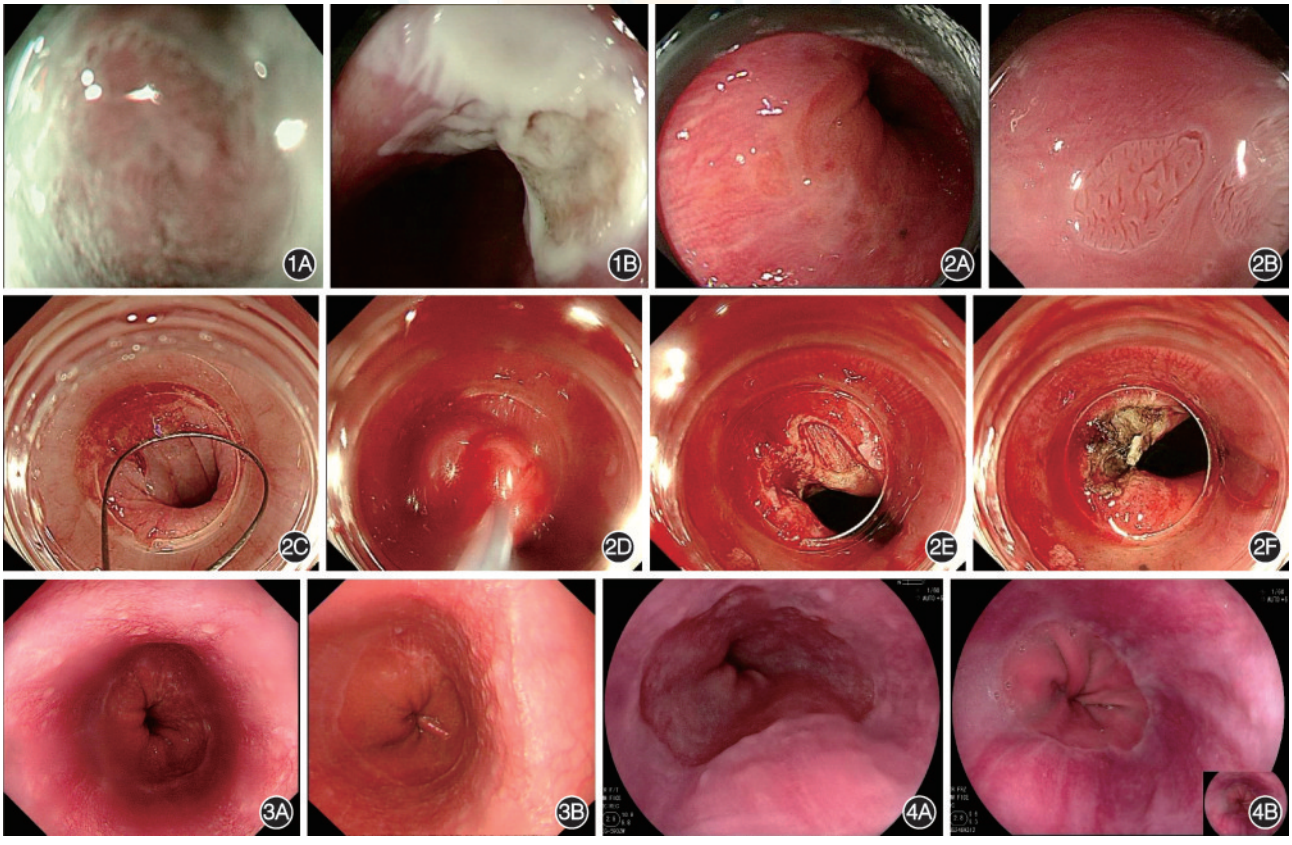

图 1　内镜下射频消融术治疗巴雷特食管　1A：射频消融术前可见舌状红色柱状上皮黏膜；1B：针对病变区域进行内镜下射频消融术　**图 2**　内镜黏膜切除术治疗巴雷特食管操作过程　2A：普通白光内镜下观察到岛状红色柱状上皮黏膜；2B：放大内镜下观察病变部位；2C：置入一次性圈套器；2D：将病灶吸入透明帽；2E：术后创面；2F：热活检钳处理后创面　**图 3**　巴雷特食管射频消融术后内镜复查　3A：术后 2 个月复查，巴雷特上皮几乎完全消失，达到内镜下治愈；3B：术后 8 个月，齿状线清晰，未见病灶残留及复发　**图 4**　巴雷特食管内镜黏膜切除术后内镜复查　4A：术后 2 个月复查，黏膜愈合，未见瘢痕残留，未见明显病灶残留，达到内镜下治愈；4B：术后 8 个月复查，黏膜愈合完好，齿状线清晰，未见病灶残留及复发

方位），10 例位于 GEJ 右后方（4～6 点钟方位），4 例位于 GEJ 左后方（6～8 点钟方位）。

3. 病理组织学特点：术前食管活检及术后标本病理均提示镜下胃底腺黏膜组织呈中-重度慢性炎症伴糜烂，个别腺体呈肠化生伴绒毛状改变，未见明显异型性细胞（图 5）。

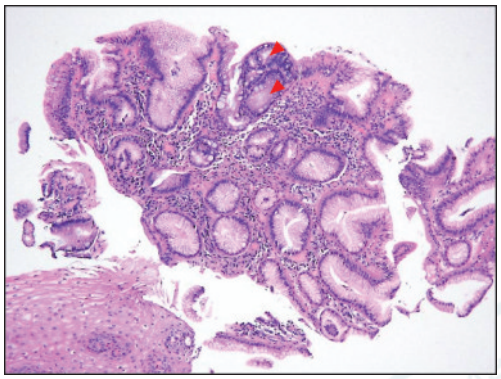

图 5　特殊肠化生型巴雷特食管病理组织学改变，红色箭头所指为肠上皮化生（杯状细胞）病变部位　HE　×40

二、治疗效果评价

1. ERFA 组：共 43 例患者，其中男 30 例、女 13 例，中位手术时间 5.4 min。患者术中均有出血，均使用 APC 电凝止血成功，未见术后出血。39 例患者术后诉胸骨后疼痛，予止痛、抑酸、护胃、禁食水后好转；2 例患者诉进食梗阻感，术后 1 周自行好转；所有患者术后未出现发热、腹膜炎、穿孔等症状及体征。中位住院时间 3.5 d。43 例患者中 25 例第 1 次治疗后即达到完全根除肠化生，在随访 3 年的 11 例患者中未见肠化生，随访 5 年的 5 例患者中未见肠化生；18 例患者继续行 1~4 次 ERFA 后全部达到完全根除肠化生，随访期间未见肠化生复发。所有患者随访期间无食管腺癌发生。

2. EMR 组：共 13 例患者，其中男 10 例、女 3 例，中位手术时间 6.0 min。患者术中均有出血，APC 电凝止血成功；3 例患者术后出现黑便，予禁食水、止血、抑酸等对症治疗后好转。13 例患者术后诉不同程度胸骨后、上腹部疼痛，予止痛、抑酸、护胃、禁食水后好转；4 例患者诉进食后胸骨后梗阻感，1 周后自行好转，均无需食管支架置入或外科干预；2 例患者出现发热，予抗感染治疗后好转；未出现穿孔。中位住院时间 6.0 d。13 例患者术后均达到完全根除肠化生。随访期间未见肠化生复发或发展为食管腺癌。2 组比较见表 1、2。

讨　论

据统计，食管癌是全球第八大常见肿瘤，致死率排名第六[7]，五年生存率仅 15%~25%[8]。1975—2001 年，美国食管腺癌发病率上升了约 6 倍，其上升幅度高于乳腺癌、黑色素瘤或前列腺癌[9]。BE 是目前唯一已知的食管腺癌癌前病变，活检证实存在肠化生增加了进化为食管腺癌的风险。肠化生是 BE 转化为食管腺癌历经化生—异型增生—癌的第 1 步，目前对于其干预时机及手段尚未有确切的指南规定。

随着内镜及内镜下活检技术的提高，BE 的检出率及干预率逐年提高。BE 的演变存在地域差

表 1　不同内镜方法治疗的巴雷特食管患者一般情况比较

组别	例数	年龄[岁，$M(Q_1,Q_3)$]	性别（男/女）	病灶长度[cm，$M(Q_1,Q_3)$]	术前上消化道症状[例(%)]	合并症[例(%)]					吸烟[例(%)]	饮酒[例(%)]
						心脏病	呼吸系统疾病	高血压	肾脏疾病	糖尿病		
ERFA 组	43	64(63,66)	30/13	1.0(0.8,1.1)	38(88.4)	12(27.9)	16(37.2)	23(53.5)	4(9.3)	8(18.6)	16(37.2)	23(53.5)
EMR 组	13	63(62,65)	10/3	1.5(0.9,2.2)	11(84.6)	4(30.8)	4(30.8)	7(53.8)	1(7.7)	1(7.7)	6(46.2)	8(61.5)
统计量		Z=-1.143	χ^2=0.023	Z=-1.778				χ^2=0.001			χ^2=0.335	χ^2=0.262
P 值		0.253	0.881	0.075	0.658[a]	1.000[a]	0.752[a]	1.000	1.000[a]	0.668[a]	0.747	0.754

注：ERFA 表示内镜下射频消融术；EMR：内镜黏膜切除术；[a]：采用 Fisher 精确概率法

表 2　不同内镜方法治疗的巴雷特食管患者并发症及治疗效果比较

组别	例数	手术时间[min，$M(Q_1,Q_3)$]	术中出血[例(%)]	术后出血[例(%)]	术后疼痛[例(%)]	进食梗阻感[例(%)]	术后发热[例(%)]	住院时间[d，$M(Q_1,Q_3)$]	术后残余病灶[例(%)]	手术次数[次，$M(Q_1,Q_3)$]
ERFA 组	43	5.4(5.2,5.5)	43(100.0)	0	39(90.7)	2(4.7)	0	3.5(3,4)	18(41.9)	2.3(2,3)
EMR 组	13	6.0(5.6,6.2)	13(100.0)	3(23.1)	13(100.0)	4(30.8)	2(15.4)	6.0(5,7)	0	1(1,1)
统计量		Z=-4.947						Z=-5.764		Z=-5.756
P 值		<0.001	1.000[a]	0.010[a]	0.563[a]	0.022[a]	0.051[a]	<0.001	0.005[a]	<0.001

注：ERFA 表示内镜下射频消融术；EMR：内镜黏膜切除术；[a]：采用 Fisher 精确概率法

异，欧美以长段 BE 为主，内镜治疗多采用 ESD 或 EMR，辅以 EMR 或 ERFA 以期消除全部 BE 黏膜；日本多以短段或超短段 BE 多见，治疗常以 EMR 为主[10]。本研究回顾性分析了 56 例经内镜及活检证实存在特殊肠化生型 BE 患者的临床特点及内镜下治疗，比较接受 ERFA 及 EMR 治疗的患者结局，2 组患者在年龄、性别、BE 长度、术前消化道症状及合并症方面差异均无统计学意义（P>0.05）。在手术用时方面，ERFA 组用时更短（P<0.05）。2 组患者术中均有不同程度的出血，热活检钳或 APC 电凝止血成功，无需输血治疗；治疗过程中未见穿孔。EMR 组术后有 3 例患者出现黑便，相对于 ERFA 组，EMR 治疗术后出血率较高（P<0.05）。术后进食梗阻感发生率 EMR 组较高（P<0.05）。术后疼痛及发热发生率 2 组比较差异无统计学意义（P>0.05）。相对于 EMR 组，ERFA 组患者中位住院时间短（P<0.05）。所有 EMR 治疗患者随访期间未见肠化生病灶残留或复发，ERFA 组第 1 次治疗后随访活检发现 41.9%（18/43）的患者存在肠化生残余病灶，差异有统计学意义（P<0.05）。ERFA 组患者在 1~4 次射频消融后均达到组织学缓解。所有患者在随访期间未见肠化生复发。

近十余年来，ERFA 已经广泛应用于 BE 的治疗，尤其是肠化生及低级别上皮内瘤变的治疗，但是由于地域差异，其最佳能量剂量及消融方案尚未达到一致。ERFA 对肠化生型 BE 的治疗效果是毋庸置疑的。本研究中，43 例肠化生型 BE 患者接受 ERFA 治疗，所有患者在经过 1~4 次 ERFA 后完全根除了肠化生，在随后的随访中未见肠化生复发及异型增生。ERFA 治疗后患者出现短暂疼痛、进食梗阻感等并发症，但可以自行好转。此外，ERFA 患者有时需要多次治疗并坚持进行消融后监测，且费用较高，在一定程度上患者依从性较差。消融治疗一般只能在扁平黏膜上进行，对于结节性增生性病变或其他可见病变如溃疡、斑块、狭窄等，采用 ERFA 治疗有可能错过浸润性癌，导致治疗不充分。存在食管静脉曲张的患者亦不适合行 ERFA 治疗，可能造成曲张静脉破裂或延迟出血。

在本研究中，EMR 对于一次性彻底根除肠化生效果显著，且由于 EMR 可完整切除 BE，其水平及垂直切缘病理检查阴性对于治疗效果更具有说服力。但是相对于 ERFA，EMR 治疗创伤更大，手术用时较长，且术后出血率更高，在临床上患者接受程度相对较低。除一般禁忌证如患者依从性差、正在进行抗凝治疗、正在进行放射治疗、持续性反流性食管炎外，对于超过食管周长 50% 的 BE 病灶也是不推荐 EMR 治疗的，因为术后会导致严重的食管狭窄形成。

本研究发现 ERFA、EMR 均可用于特殊肠化生型 BE 的治疗，ERFA 操作简单且创伤较小，在临床应用范围更广，但是 EMR 治疗更彻底，可完整切除病灶，进一步行病理检查明确切缘病理情况及有无异型增生。术前需评估患者情况并根据术前病理选择手术方式。本研究病例数较少，随访时间较短，存在一定的局限性，对于 BE 的最佳治疗方式仍需大量的研究以明确。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明　田敏秀：酝酿和设计课题、采集数据及内镜图像、处理分析数据、文章撰写；王珊珊：材料支持与指导；沈磊：酝酿和设计课题、对文章的知识性内容作批评性审阅、技术及材料支持

参 考 文 献

[1] 陈霞, 朱良如, 侯晓华. 中国人 Barrett 食管临床特点分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2008,17(2):102-105. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2008.02.005.

[2] Hayeck TJ, Kong CY, Spechler SJ, et al. The prevalence of Barrett′s esophagus in the US: estimates from a simulation model confirmed by SEER data[J]. Dis Esophagus, 2010,23(6): 451-457. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01054.x.

[3] Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, et al. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett′s esophagus: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(3): 235-244; quiz e32. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.10.010.

[4] 张帅, 刘迎娣, 令狐恩强. Barrett 食管的内镜下治疗进展[J]. 中华胃肠内镜电子杂志,2021,8(3):125-129.

[5] Matsuhashi N, Sakai E, Ohata K, et al. Surveillance of patients with long-segment Barrett′s esophagus: a multicenter prospective cohort study in Japan[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017,32(2):409-414. DOI: 10.1111/jgh.13491.

[6] Belghazi K, Pouw RE, Sondermeijer C, et al. A single-step sizing and radiofrequency ablation catheter for circumferential ablation of Barrett′s esophagus: results of a pilot study[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(7): 990-999. DOI: 10.1177/2050640618768919.

[7] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005,55(2):74-108. DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74.

[8] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma[J]. Lancet, 2013,381(9864):400-412. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6.

[9] Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence[J]. J Natl Cancer Inst, 2005,97(2): 142-146. DOI: 10.1093/jnci/dji024.

[10] 李荣雪, 翟惠虹, 邢洁, 等. 早期巴雷特食管腺癌临床、内镜、病理特征和内镜黏膜下剥离术治疗效果[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(2): 83-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2020.02.002.