

中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志®

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2024年6月 第41卷 第6期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 41 Number 6
June 2024



中华医学会

CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



9 771007 523243

中华消化内镜杂志[®]

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

月刊 1996年8月改刊 第41卷 第6期 2024年6月20日出版



微信: xhnjxw



新浪微博

主管

中国科学技术协会

主办

中华医学会
100710, 北京市东四西大街42号

编辑

中华消化内镜杂志编辑委员会
210003, 南京市紫竹林3号
电话: (025)83472831, 83478997
传真: (025)83472821
Email: xhnj@xhnj.com
http://www.zhxnjzz.com
http://www.medjournals.cn

总编辑

张澍田

编辑部主任

唐涌进

出版

《中华医学杂志》社有限责任公司
100710, 北京市东四西大街42号
电话(传真): (010)51322059
Email: office@cmaph.org

广告发布登记号

广登32010000093号

印刷

江苏省地质测绘院

发行

范围: 公开
国内: 南京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易集团
有限公司
(北京399信箱, 100048)
代号 M4676

订购

全国各地邮政局
邮发代号 28-105

邮购

中华消化内镜杂志编辑部
210003, 南京市紫竹林3号
电话: (025)83472831
Email: xhnj@xhnj.com

定价

每期25.00元, 全年300.00元

中国标准连续出版物号

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

2024年版权归中华医学会所有

未经授权, 不得转载、摘编本刊
文章, 不得使用本刊的版式设计

除非特别声明, 本刊刊出的所有
文章不代表中华医学会和本刊
编委会的观点

本刊如有印装质量问题, 请向本刊
编辑部调换

目次

共识与指南

中国早期胃癌内镜诊治共识(2023, 太原) 421

中华医学会消化内镜学分会

论著

计算机辅助检测系统提高腺瘤检出率的回顾性研究 443

王鹏举 李隆松 张波 程雅宣 孟凡奇 肖稳 柴宁莉

深度学习技术对胃肠道间质瘤与平滑肌瘤超声内镜图像的

鉴别诊断价值 449

郭康丽 朱建伟 黄张浩 刘纯平 胡端敏

青海地区结直肠小息肉内镜下冷切割疗效临床研究 455

薛晓红 刘芝兰 李晓林 白菊芳 逯艳艳 丹珠永吉 马颖才

超声内镜引导细针穿刺抽吸术在胰腺占位中应用的

安全性分析 459

陈柯 蔡继东 刘渊 姜子廷 杨秀疆 刘建强

探头式共聚焦激光显微内镜量化指标诊断幽门螺杆菌相关

萎缩性胃炎的临床研究 465

陈佳颖 吴迪 党彤 汤泊夫 刘琳 贾语婧 李志伟

儿童结肠镜操作及疾病谱分析 472

朱丹荣 周莉 盛伟松 管蓉 袁仪 靳新宇 季国忠

Roux-en-Y吻合术后内镜逆行胰胆管造影术选择性插管的

方法对比(含视频) 479

楼奇峰 金杭斌 杨建锋 马文聪 张筱凤

短篇论著

- 经口双气囊小肠镜圈套碎石治疗5例小肠结石伴梗阻的临床观察 484
石亮亮 李正超 黄淑玲 葛靖 童玉琴 张以洋
- 腹带在困难结肠镜检查中的临床应用研究 487
于广秋 朱建伟 孙琳 徐雨东 唐文 周维霞

病例报道

- 内镜诊断胃混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤1例 492
侯雯雯 赵光耀 魏鑫 曲卫 付金栋 姚静静
- 儿童直肠息肉癌变1例 494
赵春萍 张沁源 艾桂芹 郭顺红 李博文 马孟霞 杨晓英

综 述

- 胰腺实性占位超声内镜引导细针穿刺抽吸/活检术中内镜医师快速病理评估价值的研究进展 496
王奎 冉桃菁 秦昱政 周春华 张敏敏 王东 邹多武
- 胃黏膜肠上皮化生内镜诊断和分级的研究进展 500
沈严婕 金小亮 吕宾

读者·作者·编者

- 《中华消化内镜杂志》2024年可直接使用英文缩写的常用词汇 491

插页目次 448

本刊稿约见第41卷第1期第82页

本期责任编辑 朱悦

本刊编辑部工作人员联系方式

唐涌进, Email: tang@xhnj.com

周 昊, Email: zhou@xhnj.com

顾文景, Email: gwj@xhnj.com

本刊投稿方式

登录《中华消化内镜杂志》官方网站 <http://www.zhxnjzz.com> 进行在线投稿。

朱 悦, Email: zhuyue@xhnj.com

钱 程, Email: qian@xhnj.com

许文立, Email: xwl@xhnj.com



唐涌进



周 昊



顾文景



朱 悦



钱 程



许文立

(扫码添加编辑企业微信)

·论著·

探头式共聚焦激光显微内镜量化指标诊断 幽门螺杆菌相关萎缩性胃炎的临床研究

陈佳颖¹ 吴迪² 党彤¹ 汤泊夫¹ 刘琳¹ 贾语婧¹ 李志伟¹¹包头医学院第二附属医院消化内科, 包头 014030; ²包头医学院第一附属医院重症医学科, 包头 014010

通信作者: 党彤, Email: dtong999@sina.com.cn

【摘要】 目的 量化探头式共聚焦激光显微内镜(probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE)诊断幽门螺杆菌相关萎缩性胃炎(*H.pylori*-associated chronic atrophic gastritis, HpCAG)的诊断指标,并评价诊断效能。方法 研究分为2个阶段:第1阶段前瞻性纳入2021年11月至2022年9月在包头医学院第二附属医院行胃镜检查及内镜下活检并行¹³C呼气试验的患者作为研究对象,离线视频采用Image J图像分析软件测量pCLE视野中的毛细血管直径(capillary diameter, CD)、细胞间距(cells spacing, CS)、腺体间距(gland spacing, GS)、腺体面积(gland area, GA)这4个指标,通过分析受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积,建立pCLE下量化指标诊断HpCAG的标准;第2阶段回顾性纳入2021年10月至2022年10月间在包头医学院第二附属医院行pCLE检查及¹³C呼气试验的病例,剔除与第1阶段数据重合的病例,试验采用单盲法,内镜医师和病理医师对彼此的诊断结果不知情,pCLE的诊断根据第1阶段获得的标准进行,统计分析pCLE诊断与组织病理学+¹³C呼气试验结果的一致性。结果 第1阶段招募到35例患者共计191块标本入组,根据内镜活检病理结果及¹³C呼气试验结果将患者及胃黏膜标本分为4组,即幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)阳性萎缩性胃炎组(*n*=59)、HP阳性非萎缩性胃炎组(*n*=52)、HP阴性萎缩性胃炎组(*n*=40)、HP阴性非萎缩性胃炎组(*n*=40)。ROC曲线分析结果显示:在HP阳性患者中,GS区分慢性萎缩性胃炎与非萎缩性胃炎胃黏膜的最佳临界值为29.68 μm,在4个参数中ROC曲线下面积最大;在HP阴性患者中,GS区分慢性萎缩性胃炎与非萎缩性胃炎胃黏膜的最佳临界值为23.57 μm,在4个参数中ROC曲线下面积最大;在非萎缩性胃炎患者中,GS区分HP阳性与HP阴性胃黏膜的最佳临界值为20.57 μm,在4个参数中ROC曲线下面积最大;在慢性萎缩性胃炎患者中,CD、CS、GS、GA区分HP阳性与HP阴性胃黏膜的最佳临界值分别为13.23 μm、1.38 μm、34.03 μm、6 066.5 μm²,ROC曲线下面积分别为0.608、0.888、0.849、0.900。最终选择GS区分HpCAG与非HpCAG胃黏膜,最佳临界值为31.71 μm,但考虑到难以通过图像下方的标尺测量31.71 μm的距离,故将临界值改为30 μm,因此将GS>30 μm作为pCLE下HpCAG的诊断标准,此时诊断的敏感度和特异度分别为91.5%和76.0%。第2阶段观察了80例患者的224块标本:pCLE(GS>30 μm)诊断HpCAG的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为96.5%(164/170)、88.9%(48/54)、96.5%(164/170)、88.9%(48/54)和94.6%(212/224),与组织病理学+¹³C呼气试验的诊断一致性极好(Kappa=0.854)。结论 pCLE下可以实现胃黏膜微观结构的定量监测,量化后的指标有助于提高HpCAG诊断的准确率。

【关键词】 胃炎, 萎缩性; 幽门螺杆菌相关萎缩性胃炎; 探头式共聚焦激光显微内镜; 量化标准

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2021MS08125); 内蒙古自治区卫生科技计划项目(202201438); 包头卫生科技计划项目(wsjkkj018)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20231007-00075

收稿日期 2023-10-07 本文编辑 顾文景

引用本文: 陈佳颖, 吴迪, 党彤, 等. 探头式共聚焦激光显微内镜量化指标诊断幽门螺杆菌相关萎缩性胃炎的临床研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2024, 41(6): 465-471. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20231007-00075.



A clinical study of quantifying index of probe-based confocal laser endomicroscopy for diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated chronic atrophic gastritis

Chen Jiaying¹, Wu Di², Dang Tong¹, Tang Bofu¹, Liu Lin¹, Jia Yujing¹, Li Zhiwei¹

¹Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014030, China; ²Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010, China

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

【Abstract】 Objective To quantify the diagnostic index of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) for diagnosing *Helicobacter pylori* (HP)-associated chronic atrophic gastritis (HpCAG), and to evaluate the efficacy of the quantified diagnostic index for HpCAG. **Methods** The study was divided into two stages. The first stage prospectively included patients undergoing gastroscopy, endoscopic biopsy and ¹³C breath test from November 2021 to September 2022 at the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College. The capillary diameter (CD), cells spacing (CS), gland spacing (GS), and gland area (GA) in the pCLE field of offline video was measured with Image J. The diagnostic criteria of HpCAG by quantitative indicators under pCLE was established by analyzing the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC). In the second stage, the cases with pCLE examination and ¹³C breath test at the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College from October 2021 to October 2022 were included. The cases that overlapped with the first stage were excluded. The trial was single-blind, with endoscopists and pathologists blind to each other's diagnoses. The diagnosis of pCLE was conducted according to the criteria obtained in the first stage, and the consistency between pCLE diagnosis and the results of histopathology and ¹³C breath test was analyzed. **Results** The first stage enrolled 191 specimens from 35 patients. According to the pathological results of endoscopic biopsy and ¹³C breath test results, patients and gastric mucosa samples were divided into 4 groups, HP-positive CAG group (n=59), HP-positive non-CAG group (n=52), HP-negative CAG group (n=40), and HP-negative non-CAG group (n=40). ROC curve analysis results showed that in HP-positive patients, the optimal critical value of GS to distinguish between CAG and non-CAG gastric mucosa was 29.68 μm, and the AUC was the largest among the 4 parameters. In HP-negative patients, the optimal critical value of GS for distinguishing gastric mucosa from CAG and non-CAG was 23.57 μm, and the AUC was the largest among the 4 parameters. In patients with non-CAG, the optimal critical value for GS to distinguish HP-positive and HP-negative gastric mucosa was 20.57 μm, and the AUC was the largest among the 4 parameters. In patients with CAG, the optimal critical values of CD, CS, GS and GA to distinguish between HP-positive and HP-negative gastric mucosa were 13.23 μm, 1.38 μm, 34.03 μm and 6 066.5 μm², respectively, and the AUC were 0.608, 0.888, 0.849 and 0.900, respectively. Finally, GS was selected to distinguish between HpCAG and non-HpCAG gastric mucosa, and the optimal critical value was 31.71 μm. However, considering that it was difficult to measure the distance of 31.71 μm by the ruler below the image, the critical value was changed to 30 μm, so GS>30 μm was used as the diagnostic criteria for HpCAG in pCLE, and the diagnostic sensitivity and the specificity were 91.5% and 76.0%, respectively. In the second phase 224 specimens from 80 patients were observed. The sensitivity, the specificity, the positive predictive value, the negative predictive value and accuracy of pCLE (GS>30 μm) in the diagnosis of HpCAG were 96.5% (164/170), 88.9% (48/54), 96.5% (164/170), 88.9% (48/54) and 94.6% (212/224), respectively, with excellent diagnostic agreement with histopathology and ¹³C breath test (Kappa=0.854). **Conclusion** The quantitative monitoring of gastric mucosal microstructure can be achieved under pCLE, and the quantifying indicators are helpful to improve the accuracy of HpCAG diagnosis.

【Key words】 Gastritis, atrophic; *H. pylori*-associated chronic atrophic gastritis; Probe-based confocal laser endomicroscopy; Quantification criteria

Fund program: Natural Science Foundation of the Inner Mongolia Autonomous Region (2021MS08125); Health Technology Project of Inner Mongolia Autonomous Region (202201438); Baotou Health Science and Technology Project (wsjkkj018)

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 定义为在慢性炎症的背景下, 正常胃黏膜被结缔组织 (非化生萎缩) 或不同的非原上皮 (化生萎缩) 替代^[1]。CAG 已被证实是胃癌的癌前病变, 其诊断和随访对于早期胃癌的预防有重大意义^[2]。

在各种致病因素中, 幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, HP) 感染被认为是胃黏膜萎缩—肠上皮化生—胃癌 (Correa 级联反应) 的触发因素^[3]。在 HP 相关萎缩性胃炎 (*H. pylori*-associated chronic atrophic gastritis, HpCAG) 的诊治现状中, 早期根除 HP 可降

低 CAG 发病率、有效降低恶变风险^[4]。目前, HpCAG 的诊断、病变范围的判断主要依靠胃镜观察与活检后的病理结果, 但 HpCAG 在炎症与萎缩的双重影响下, 与单纯 HP 感染或单纯 CAG 的表现不同, 影响对实际萎缩程度和范围的判断, 最终导致患者漏诊、误诊, 影响治疗方案, 增加罹患胃癌的风险^[5]。

探头式共聚焦激光显微内镜 (probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE) 拥有即时虚拟组织学成像功能, 能在内镜检查的同时对消化系统黏膜层活细胞进行检查, 获得放大 500~1 000 倍的内镜图像, 提高胃肠道病变诊断的准确率^[6]。研究发现, 与色素内镜 (81.74%) 和窄带成像内镜 (79.84%) 相比, pCLE (84.7%) 具有更高的诊断准确率^[7]。但是, 有研究显示在 pCLE 的诊断中观察者间的一致性较差^[8]。由于 CAG 的 pCLE 描述以定性为主, 导致诊断的主观性较强, 因此有必要量化观察指标以提高 CAG 的诊断准确率。本研究应用 pCLE 测量不同状态胃黏膜 (萎缩与否、HP 感染与否) 的毛细血管直径 (capillary diameter, CD)、细胞间距 (cells spacing, CS)、腺体间距 (gland spacing, GS)、腺体面积 (gland area, GA) 这 4 个量化指标, 比较各指标在不同状态胃黏膜间的差异, 评估各指标诊断 HpCAG 的意义, 并尝试量化 pCLE 在 HpCAG 中的诊断标准。

资料与方法

一、所用器材

胃镜操作系统 (CV-290 主机、GIF-HQ290 内镜, 日本 Olympus 公司), pCLE 系统 (Gastroflex, 法国 Mauna Kea Technologies 公司), 荧光素钠注射液 (10%, 美国爱尔康公司), 一次性内镜使用活检钳 (Radial Jaw™ 4, 美国波士顿科学)。

二、研究方法

(一) 第 1 阶段

1. 研究对象: 本研究获我院医学伦理委员会批准 [编号: 2022 年科伦审第 (2X-82)], 前瞻性纳入 2021 年 11 月至 2022 年 9 月在包头医学院第二附属医院行胃镜检查及内镜下活检并行 ¹³C 呼气试验的患者作为研究对象。入组标准: (1) 年龄 18~80 周岁, 性别不限; (2) 拟行无痛胃镜检查、内镜下活检及 ¹³C 呼气试验; (3) 同意入组本研究, 并签署知情同意书。排除标准: (1) 有严重疾病, 一般情况

差, 不能耐受无痛胃镜检查及内镜下活检; (2) 既往行 HP 根除治疗或有荧光素钠过敏病史; (3) 未能完成无痛胃镜检查、内镜下活检及 ¹³C 呼气试验。

2. 内镜检查: 检查前禁食 8 h、禁水 2 h, 由同一位经验丰富的内镜医师 (内镜操作量 > 10 000 例) 进行白光内镜、pCLE 检查。检查前 20 min 口服去泡去黏液剂 (二甲硅油散 2.5 g+链霉菌蛋白酶颗粒 20 000 单位), 检查前 5 min 含服盐酸达克罗宁胶浆 (10 mL: 0.1 g)。静脉注射丙泊酚并连续监测生命体征。

首先行白光内镜检查, 依次观察食管、胃、十二指肠球部、降段, 规范化摄片并行内镜下诊断。CAG 的典型内镜下特征为黏膜苍白、变薄, 胃褶皱消失, 黏膜下血管透见, 如伴有肠上皮化生则为亮蓝色嵴^[9]。所有患者在 pCLE 检查前接受荧光素钠过敏试验 (2%, 1 mL, 静脉注射), 观察 20 min 无头晕、皮疹、瘙痒、休克等过敏反应后方可进行 pCLE 检查^[10]。白光内镜检查完毕后静脉注射荧光素钠 (10%, 1 mL), 30 s 后从胃镜活检钳道置入 pCLE 探头扫查整个胃腔。根据新悉尼系统推荐标准, 以胃窦大弯、胃窦小弯、胃角、胃体大弯、胃体小弯、贲门的顺序扫查, 保存每个部位图像进行离线后分析。操作时, 将探头轻轻放置在黏膜表面并尽量保持与胃壁垂直, 动作要轻、缓、柔, 避免造成黏膜损伤。Becker 等^[11]报道 pCLE 的成像具有时间依赖性, 注射后 0~8 min 为成像最佳时间段, 可显示图像长达 30 min。因此, 我们规定每个部位的观测时间不小于 1 min, 整体观察时间维持在 5~7 min。参考 Li 等^[12]提出的标准, 内镜医师在 pCLE 下给出实时诊断, 并对 pCLE 观察的所有可疑病变及病变边缘进行靶向活检。pCLE 视野为 240 μm, 成像深度为黏膜下 55~65 μm, 图像采集速度为 12 帧/s^[13]。

3. CAG 病理诊断: 活检标本置于 10% 甲醛溶液中固定后送病理科, 常规石蜡包埋、切片、HE 染色, 由同一位经验丰富的病理医师出具病理学诊断。参照《中国慢性胃炎共识意见 (2017, 上海)》的诊断标准, 只要活检显示固有腺体萎缩即可诊断为 CAG, 无论活检标本的萎缩块数和程度^[14]。

4. pCLE 图像评估: 离线的所有视频由同一位经验丰富的内镜医师进行测量与分析, 于收集所有病变图像后进行。pCLE 图像的特点是右下角有长度为 20 μm 的标尺, 在手术操作时, 可根据标尺实时评估一些参数。采用 Image J 图像分析软件测量 pCLE 视野中的 CD、CS、GS、GA 这 4 个指标 (图 1),

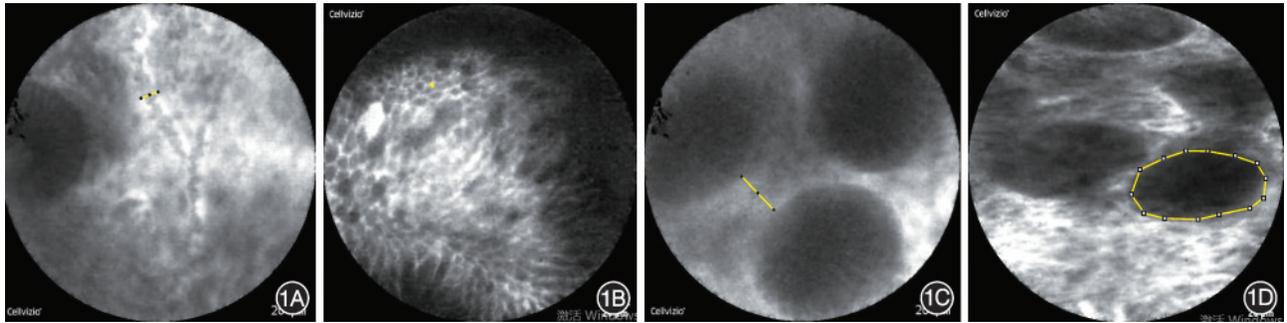


图1 应用 Image J 图像分析软件测量探头式共聚焦激光显微内镜(pCLE)视野中的各参数 1A:毛细血管直径(CD,图中黄线表示所测毛细血管直径);1B:细胞间距(CS,图中黄线表示细胞之间的距离);1C:腺体间距(GS,图中黄线表示两腺体之间的距离);1D:腺体面积(GA,图中黄线圈出的部位为腺体的面积)

取病变上连续观察到的3个同一指标测量值的平均值,例如CD定义为在病变上连续观察到的3个毛细血管的平均直径。每个人组的患者均在典型部位选取5~10张稳定性好、无伪影且胃小凹、毛细血管等微结构显示清晰的pCLE图片。

根据内镜活检病理结果及¹³C呼气试验结果将患者及胃黏膜标本分为4组,即HP阳性萎缩性胃炎组(A组)、HP阳性非萎缩性胃炎组(B组)、HP阴性萎缩性胃炎组(C组)、HP阴性非萎缩性胃炎组(D组),测量各组患者pCLE离线视频中的CD、CS、GS、GA这4个指标,比较组间各指标差异性,评估量化指标诊断HpCAG的意义,初步建立pCLE下HpCAG量化标准。

(二)第2阶段

回顾性纳入2021年10月至2022年10月间在包头医学院第二附属医院行pCLE检查及¹³C呼气试验的病例,剔除与第1部分数据重合的病例。患者经白光内镜规范检查胃腔后,用pCLE观察胃腔,对所有可疑病变处活检并实时给出pCLE诊断。pCLE的诊断根据第1阶段所获得的标准进行,统计分析pCLE诊断与组织病理学+¹³C呼气试验结果的一致性。试验采用单盲法,内镜医师和病理医师对彼此的诊断结果不知情。

三、统计学分析

使用SPSS 25.0统计学软件对数据进行分析。明显偏态分布的定量数据用M(最小值~最大值)表示,多组间比较行Kruskal-Wallis H检验。研究第1阶段通过分析受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积尝试建立pCLE下量化指标诊断HpCAG的标准;研究第2阶段使用McNemar检验,评估内镜诊断与组织病理学+¹³C呼气试验诊断的一致性,Kappa≤0.40说明诊断试验的可重复性差,Kappa>0.40~<0.75说明具有中、高度

可重复性,Kappa≥0.75则该诊断试验具有极好的可重复性。P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、第1阶段研究结果

1.一般信息:第1阶段招募到35例患者共计191块标本入组,中位年龄54岁(26~67)岁,女18例(55.8%)。A组5例(59块标本),中位年龄58岁(45~65岁),女1例(20.0%);B组9例(52块标本),中位年龄52岁(26~61岁),女5例(55.6%);C组7例(40块标本),中位年龄56岁(36~67岁),女5例(71.4%);D组14例(40块标本),中位年龄54岁(38~65岁),女7例(50.0%)。

2.pCLE下胃黏膜的影像学特征分析:4组间CS、CD、GS、GA测量值比较,差异均有统计学意义(表1)。4组pCLE及组织学胃黏膜成像见图2~5。

3.pCLE下CAG的量化标准:(1)在HP阳性的患者中,CD、CS、GS、GA区分CAG与非萎缩性胃炎胃黏膜的最佳临界值分别为11.57 μm、1.42 μm、29.68 μm、6 753.5 μm²,ROC曲线下面积分别为0.924、0.938、0.985、0.984,其中GS的ROC曲线下面积最大,诊断的准确性最高。(2)在HP阴性的患者中,CD、CS、GS、GA区分CAG与非萎缩性胃炎胃黏膜的最佳临界值分别为11.31 μm、1.29 μm、23.57 μm、5 248.0 μm²,ROC曲线下面积分别为0.984、0.700、1.000、0.771,其中GS的ROC曲线下面积最大,诊断的准确性最高。

4.pCLE下HP阳性的量化标准:(1)在非萎缩性胃炎的患者中,CD、CS、GS、GA区分HP阳性与阴性胃黏膜的最佳临界值分别为10.14 μm、1.13 μm、20.57 μm、4 924.5 μm²,ROC曲线下面积分别为0.848、0.617、0.880、0.626,其中GS的ROC曲线下

表 1 pCLE 下胃黏膜成像参数测量值的多组间比较[M(最小值~最大值)]

组别	标本数(块)	CS(μm)	CD(μm)	GS(μm)	GA(μm^2)
A 组	59	1.62(1.23~3.13)	13.44(10.23~21.56)	35.28(25.47~41.53)	8 740.0(6 246.0~10 603.0)
B 组	52	1.16(0.54~2.29)	10.95(9.50~15.19)	22.63(17.32~35.78)	5 688.5(3 856.0~7 925.0)
C 组	40	1.21(0.91~1.69)	13.02(10.48~16.51)	31.12(23.74~34.73)	5 668.0(5 368.0~8 622.0)
D 组	40	1.01(0.68~1.37)	9.80(8.65~12.19)	18.05(14.15~23.40)	4 819.0(3 765.0~7 880.0)
H 值		100.501	126.861	154.448	110.873
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:pCLE 指探头式共聚焦激光显微内镜;A 组为幽门螺杆菌(HP)阳性萎缩性胃炎组,B 组为 HP 阳性非萎缩性胃炎组,C 组为 HP 阴性萎缩性胃炎组,D 组为 HP 阴性非萎缩性胃炎组;CS 指细胞间距,CD 指毛细血管直径,GS 指腺体间距,GA 指腺体面积

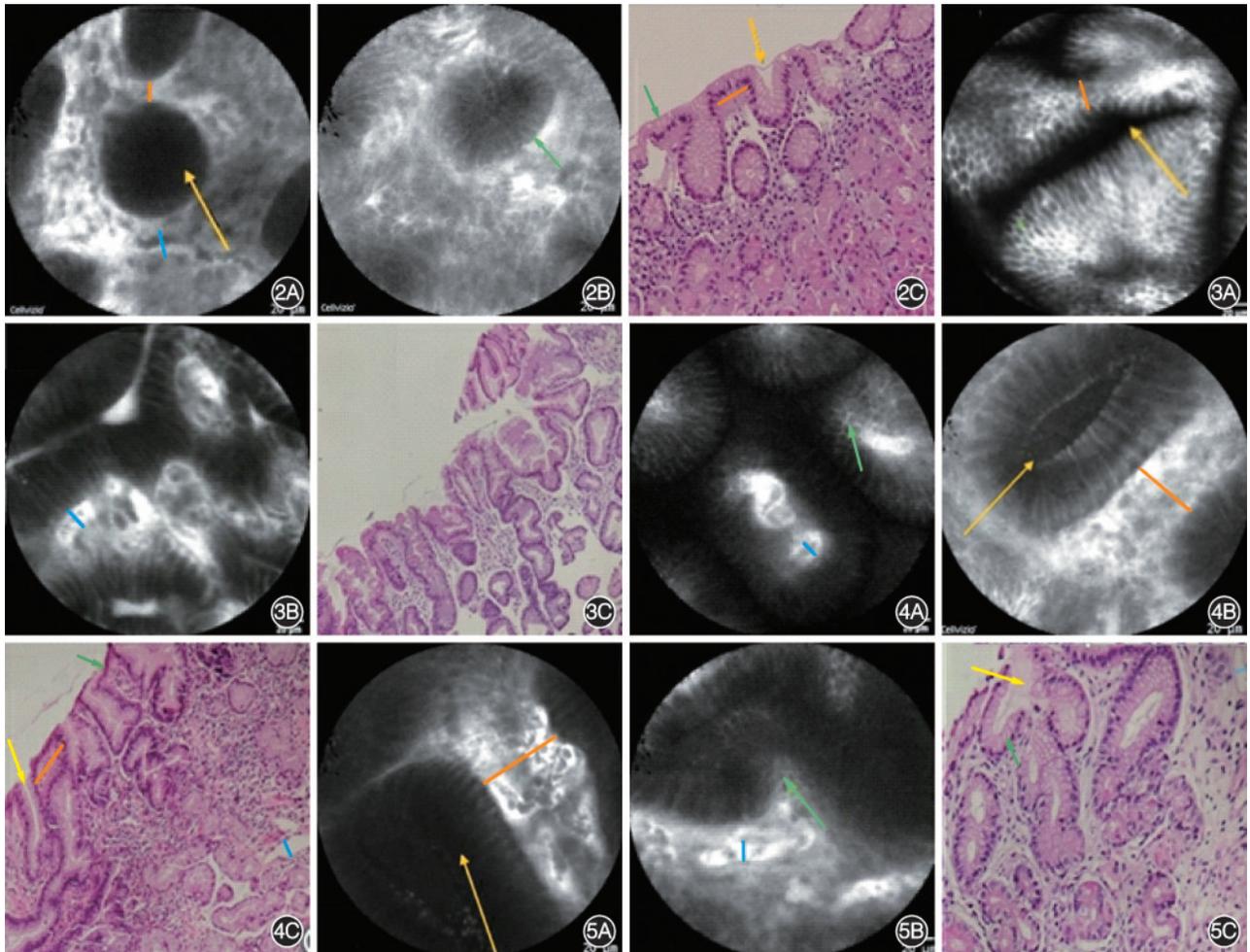


图 2 幽门螺杆菌(HP)阴性非萎缩性胃炎的探头式共聚焦激光显微内镜(pCLE)成像及组织病理学 2A:胃小凹大小一致(黄色箭头),开口为非连续的圆形或椭圆形;2B:排列规则,周围柱状上皮细胞呈铺路石样排列(绿色箭头);2C:对应的组织病理学图片 HE $\times 200$
 图 3 HP 阳性非萎缩性胃炎的 pCLE 成像及组织病理学 3A:腺体扭曲、拉长;3B:腺体形成分支;3C:对应的组织病理学图片 HE $\times 100$
 图 4 HP 阴性萎缩性胃炎的 pCLE 成像及组织病理学 4A:胃小凹减少;4B:胃小凹开口扩张;4C:对应的组织病理学图片 HE $\times 100$
 图 5 HP 阳性萎缩性胃炎的 pCLE 成像及组织病理学 5A:腺体明显减少,腺体间隙增宽(橙色线条),腺体开口明显扩张;5B:腺体开口明显扩张,并荧光素钠渗漏(蓝色线条为毛细血管直径);5C:对应的组织病理学图片 HE $\times 200$

面积最大,诊断的准确性最高。(2)在 CAG 的患者中,CD、CS、GS、GA 区分 HP 阳性与阴性胃黏膜的最佳临界值分别为 $13.23 \mu\text{m}$ 、 $1.38 \mu\text{m}$ 、 $34.03 \mu\text{m}$ 、 $6 066.5 \mu\text{m}^2$,ROC 曲线下面积分别为 0.608、0.888、0.849、0.900,其中 GA 的 ROC 曲线下面积最大,诊断的准确性最高。

5.pCLE 下 HpCAG 的诊断标准:根据 CAG 及 HP 阳性量化标准的 ROC 曲线下面积,得出诊断准确性相对最佳的 pCLE 下参数为 GS,因此我们选择 GS 区分 HpCAG 与非 HpCAG 胃黏膜。GS 区分 HpCAG 与非 HpCAG 胃黏膜的最佳临界值为 $31.71 \mu\text{m}$,ROC 曲线下面积为 0.949,诊断的灵敏性

度和特异度分别为 88.1% 和 87.9%。然而,很难通过图像下方的标尺测量 31.71 μm 的距离,若临界值改为 30 μm ,则诊断的敏感度和特异度分别为 91.5% 和 76.0%,因此我们选择了 $\text{GS}>30 \mu\text{m}$ 作为 pCLE 下 HpCAG 的诊断标准。

二、第 2 阶段研究结果

本阶段观察了 80 例患者的 224 块标本。白光内镜诊断 HpCAG 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 74.1%、55.6%、84.0%、40.5% 和 69.6% (表 2),与组织病理学+ ^{13}C 呼气试验的诊断一致性差 ($\text{Kappa}=0.263$); pCLE ($\text{GS}>30 \mu\text{m}$) 诊断 HpCAG 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 96.5%、88.9%、96.5%、88.9% 和 94.6% (表 2),与组织病理学+ ^{13}C 呼气试验的诊断一致性极好 ($\text{Kappa}=0.854$)。

讨 论

随着 pCLE 应用的推广, pCLE 在诊断消化道疾病时因其实时、快速、高效等特点越来越受到重视,尤其在判断肿瘤良恶性方面有很大的优势,许多文献报道了 pCLE 在消化道疾病中的应用,体现出很高的应用价值,但在针对 HpCAG 这一重要癌前病变进行指标量化分析方面鲜有报道^[15-17]。共聚焦激光显微内镜 (confocal laser endomicroscopy, CLE) 针对胃癌及其癌前病变方面的研究很多,但大多基于定性描述,目前已知定量描述包括克罗恩病及胃炎,通过测量小凹结构分析健康人群及患病人群间小凹结构的定量特点,对疾病的诊断表现出很高的价值,同时也为诊断其他病变提供了新的研究方向^[18-19]。本次研究中,我们分析了 HP 阳性与 CAG 互为变量的情况下的 pCLE 特征,并初步探究了 pCLE 的量化指标在体实时诊断 HpCAG 的价值。

本研究中,白光内镜诊断 HpCAG 与组织病理学+ ^{13}C 呼气试验检测结果的一致性差。Eshmuratov

等^[20]分析了 1 327 例应用白光内镜诊断 CAG 的患者,发现白光内镜诊断胃窦 CAG 的敏感度和特异度分别为 61.5% 和 57.7%,诊断胃体 CAG 的敏感度和特异度分别为 46.8% 和 76.4%。之后兴起的细胞内镜及窄带光成像在诊断萎缩的能力上有所提升,如 Liu 等^[21]研究表明细胞内镜诊断萎缩的敏感度、特异度分别为 83.85%、78.86%,窄带光成像内镜诊断萎缩的敏感度、特异度分别为 83.08%、76.42%,诊断效能依然不理想。这可能是由于自身的局限性引起的,因为这些技术不能显示黏膜的微观特征,也不能观察组织的细胞结构。

近些年出现的 CLE 技术可实现从细胞、亚细胞水平在体实时观察胃黏膜,明确病变位置,并实现靶向活检,提高检出率,同时可以减少活检的次数^[22]。大量研究表明, CLE 在消化系统疾病的诊断和应用有着独特的优势,可获得与病理准确性相当的诊断结果^[23]。本研究中,我们测量了 pCLE 下胃黏膜 CD、CS、GS 及 GA 这 4 个指标并将其量化,将这些参数特征与组织病理学+ ^{13}C 呼气试验结果结果结合,评估 pCLE 下 HP 阳性与 CAG 胃黏膜的微观结构表现。在 pCLE 下, HP 阴性非萎缩组的 CD 为 9.80 μm ,在伴 HP 感染和萎缩的胃黏膜中逐渐增加,同时, CS、GS 及 GA 也随之增加。此次研究我们发现,在 HP 阳性或阴性的患者中, pCLE 诊断 CAG 量化指标范围不同。同样,在非萎缩性胃炎或 CAG 的患者中, pCLE 诊断 HP 感染量化指标范围也不同。在白光内镜下,萎缩会影响 HP 的判断,主要原因可能是黏膜颜色的改变使得依赖黏膜颜色来诊断 HP 感染的方法出现误差^[24]。本研究也证实了两者之间存在相互影响,并且应用 pCLE 从黏膜微结构这一新角度,阐述两者之间相互影响的具体结构。由于这种影响体现在微观层面,在白光内镜下很难排除干扰,可能导致对 HpCAG 的诊断误差,最终使患者漏诊、误诊,增加罹患胃癌的风险,但是利用 pCLE 量化指标 ($\text{GS}>30 \mu\text{m}$) 作为参数诊断 HpCAG 可获得与组织病理学+ ^{13}C 呼气试验相当的

表 2 224 块胃黏膜标本白光内镜与 pCLE 量化指标 ($\text{GS}>30 \mu\text{m}$) 诊断 HpCAG 的准确性

诊断及结果	诊断金标准(块)		敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确率
	HpCAG	非HpCAG					
pCLE			96.5%	88.9%	96.5%	88.9%	94.6%
HpCAG ($n=170$)	164	6					
非HpCAG ($n=54$)	6	48					
白光内镜			74.1%	55.6%	84.0%	40.5%	69.6%
HpCAG ($n=150$)	126	24					
非HpCAG ($n=74$)	44	30					

注: pCLE 指探头式共聚焦激光显微内镜; GS 指腺体间距; HpCAG 指幽门螺杆菌相关性萎缩性胃炎; 诊断金标准指组织病理学+ ^{13}C 呼气试验检测

诊断准确性,也为今后研究 *HP* 感染与萎缩之间的关系提供了新的探索道路。

综上所述,本研究中建立的 CD、CS、GS 及 GA 4 个量化指标在诊断 *HP* 感染胃黏膜是否存在萎缩及诊断萎缩性胃炎是否存在 *HP* 感染方面均有很好的应用价值,GS 作为 pCLE 量化指标诊断 HpCAG 表现出与组织病理学+¹³C 呼气试验相当的准确性,并且利用 pCLE 诊断胃疾病时具有实时、活体、准确等优点。另外,本研究还证实了 *HP* 感染与 CAG 在内镜下表现存在相互影响的现象,pCLE 量化指标可以实现胃黏膜微观结构的定量监测,排除两者之间相互影响的干扰,提高 HpCAG 诊断准确率。我们相信,随着后期进一步的大样本研究,pCLE 量化指标将在消化道疾病的诊断中扮演重要角色。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

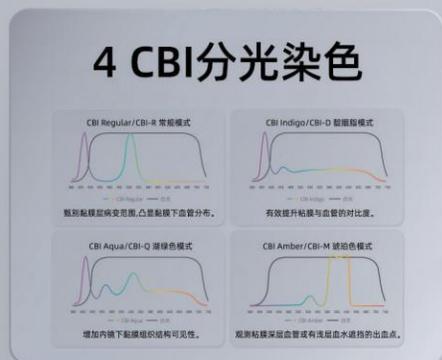
作者贡献声明 陈佳颖、吴迪、汤泊夫、刘琳:实施研究,内镜操作,采集数据,文章撰写;党彤:确定研究方向,酝酿和设计实验;贾语婧、李志伟:整理文献资料,收集数据,统计分析,解释数据

参 考 文 献

- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019[J]. Endoscopy, 2019, 51(4):365-388. DOI: 10.1055/a-0859-1883.
- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis[J]. IARC Sci Publ, 2004(157):301-310.
- Zhang J, Wei J, Wang Z, et al. Transcriptome hallmarks in *Helicobacter pylori* infection influence gastric cancer and MALT lymphoma[J]. Epigenomics, 2020, 12(8):661-671. DOI: 10.2217/epi-2019-0152.
- Kitagawa Y, Suzuki T, Nankinzan R, et al. Comparison of endoscopic visibility and miss rate for early gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication with white-light imaging versus linked color imaging[J]. Dig Endosc, 2020, 32(5): 769-777. DOI: 10.1111/den.13585.
- Hoffman A, Manner H, Rey JW, et al. A guide to multimodal endoscopy imaging for gastrointestinal malignancy — an early indicator[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7): 421-434. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.46.
- Liu T, Zheng H, Gong W, et al. The accuracy of confocal laser endomicroscopy, narrow band imaging, and chromoendoscopy for the detection of atrophic gastritis[J]. J Clin Gastroenterol, 2015,49(5):379-386. DOI: 10.1097/MCG.000000000000164.
- Peter S, Council L, Bang JY, et al. Poor agreement between endoscopists and gastrointestinal pathologists for the interpretation of probe-based confocal laser endomicroscopy findings[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(47):17993-18000. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17993.
- Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, et al. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review[J]. Gastroenterology, 2021, 161(4): 1325-1332.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.
- Wallace MB, Meining A, Canto MI, et al. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(5):548-552. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04207.x.
- Becker V, von Delius S, Bajbouj M, et al. Intravenous application of fluorescein for confocal laser scanning microscopy: evaluation of contrast dynamics and image quality with increasing injection-to-imaging time[J]. Gastrointest Endosc, 2008,68(2):319-323. DOI: 10.1016/j.gie.2008.01.033.
- Li Z, Zuo XL, Li CQ, et al. New classification of gastric pit patterns and vessel architecture using probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50(1): 23-32. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000298.
- Pilonis ND, Januszewicz W, di Pietro M. Confocal laser endomicroscopy in gastro-intestinal endoscopy: technical aspects and clinical applications[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2022,7:7. DOI: 10.21037/tgh.2020.04.02.
- 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)[J]. 中华消化杂志,2017,37(11):721-738. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.11.001.
- 余晓云, 陈婕, 郑丽端, 等. 激光共聚焦内镜对慢性萎缩性胃炎和肠上皮化生的诊断价值[J]. 临床消化病杂志,2013,25(5): 280-282. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2013.05.09.
- 方晓焱, 金杭斌, 楼奇峰, 等. 探头式共聚焦激光显微内镜在胆管狭窄中的诊断价值[J]. 中华消化内镜杂志,2021,38(3): 205-209. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200810-00072.
- 范晓飞, 薛寒冰, 赵韞嘉, 等. 共聚焦激光显微内镜与胃黏膜活检诊断早期胃癌及其癌前病变的对比研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(7): 365-368. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.07.003.
- Musquer N, Coquenlorge S, Bourreille A, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy: a new method for quantitative analysis of pit structure in healthy and Crohn's disease patients[J]. Dig Liver Dis, 2013,45(6):487-492. DOI: 10.1016/j.dld.2013.01.018.
- Wang P, Ji R, Yu T, et al. Classification of histological severity of *Helicobacter pylori*-associated gastritis by confocal laser endomicroscopy[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(41): 5203-5210. DOI: 10.3748/wjg.v16.i41.5203.
- Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(5): 1364-1375. DOI: 10.1007/s10620-009-0891-4.
- Liu T, Zheng H, Gong W, et al. The accuracy of confocal laser endomicroscopy, narrow band imaging, and chromoendoscopy for the detection of atrophic gastritis[J]. J Clin Gastroenterol, 2015,49(5):379-386. DOI: 10.1097/MCG.000000000000164.
- Wallace MB, Fockens P. Probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. Gastroenterology, 2009,136(5):1509-1513. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.034.
- 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.
- Wang L, Lin XC, Li HL, et al. Clinical significance and influencing factors of linked color imaging technique in real-time diagnosis of active *Helicobacter pylori* infection[J]. Chin Med J (Engl), 2019,132(20):2395-2401. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000486.

AQ-300^{NEW}

4K 超高清内镜解决方案



一次性使用胆胰管成像导管



电子内窥镜图像处理器

观入微，术无限，应于手

开启胆胰疾病诊治的直视操作时代

江苏唯德康医疗科技有限公司
Jiangsu Vedkang Medical Science and Technology Co., Ltd.

- A** 地址：江苏省武进经济开发区果香路52号
- T** 电话：0519-69877755, 69877756
- F** 传真：0519-69877753
- E** 邮箱：sales@vedkang.com

生产企业：江苏图云医疗科技有限公司

产品注册证及名称：

苏械注准 20222061594 (电子内窥镜图像处理器)

苏械注准 20222061739 (一次性使用胆胰管成像导管)

苏械广审(文)第 270803-07238 号

▲ 禁忌内容或注意事项详见说明书
以上仅指本公司产品

