

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10月 第41卷 第10期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 41 Number 10
October 2024



中华医学会

CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



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10期 2024年10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.zhdxhnjzz.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

述 评

我国食管癌筛查现状及研究进展 757

王洛伟 李兆申

论 著

人工智能食管细胞学风险预测模型在食管癌前病变中的

构建和验证 762

蒋惠珊 高野 林寒 辛磊 王伟 李兆申 王洛伟

食管海绵细胞学在食管癌高发县食管癌筛查中的应用研究 768

黄曙 高野 冯亚东 周海浪 王维 韩秀艳 徐法贞

周爱军 王洛伟

特征可视化浅表食管鳞状细胞癌浸润深度预测系统的

构建及验证 774

罗任权 张丽辉 罗济杰 于红刚

食管早期癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术后新发病灶的

临床特征分析 782

焦晨阳 钱云 李昱江 杨斌 伏亦伟

全周及近全周型食管早期癌和癌前病变内镜射频消融术后

食管狭窄影响因素的病例对照研究 787

丁源 刘洋 雷思雨 张婉月 朱翎楠 钱琦镠 施瑞华

成人嗜酸性食管炎的临床特征及超声内镜诊断价值 792

陈伟 李成志 郝璐 李波 章粉明 黄伟 陈洪潭

单个宽隧道结合线夹牵引的内镜黏膜下剥离术在

大面积早期食管癌及癌前病变中的应用研究 798

孙中尚 叶连松 李雪莲 高志颖 潘振国 胡兵 潘峰

内镜下胃静脉曲张注射点定位准确性的影响因素初探 805

陈丽红 王治虹 梅雪灿 张辅民 张倩倩 时晨 孔德润

深在性囊性胃炎的临床特点及合并胃癌的危险因素分析 809

王珏 林佳佳 龚辰 姜琦 周平红 胡健卫

短篇论著

- 快速现场细胞学评估在西藏地区超声内镜细针穿刺诊断消化系
占位中的初步应用 815
次央 伊比然恨 巴桑卓玛 次旦拉姆 穆晶 王俊雄

病例报道

- 超声内镜辅助诊断高收缩食管1例(含视频) 819
拓小凤 马师洋 张盼 郭晓燕 许晓毓 戴菲 史海涛
新型内镜吻合夹治疗重症胰腺炎后结肠瘘1例(含视频) 821
杨威 李静 仇玉平 陈曦 李书培 汪芳裕 宣喆
挽救性内镜黏膜下剥离术治疗食管癌根治性放疗后局部复发1例(含视频) 824
曾骏成 梁群 汪福群 刘波颖

综 述

- 人工智能在小肠内镜影像诊断中的应用进展 827
郝伟娜 朱惠云 杜奕奇
生物医学材料在内镜黏膜下剥离术后食管狭窄预防中的应用与进展 831
庄颖佳 王频 戴建武 邹晓平
结肠镜检查前肠道准备中利那洛肽的应用现状 836
徐浩馨 朱鹤 徐红

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 761
中华医学会系列杂志论文作者署名规范 804

插页目次 781

本刊稿约见第41卷第1期第82页、第7期第586页

本期责任编辑 周昊

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

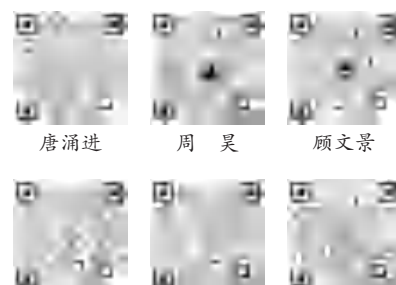
朱 悦, Email: zhuyue@xhnj.com

钱 程, Email: qian@xhnj.com

许文立, Email: xwl@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。



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)

·综述·

生物医学材料在内镜黏膜下剥离术后食管狭窄预防中的应用与进展

庄颖佳¹ 王频^{1,2} 戴建武³ 邹晓平¹¹南京医科大学鼓楼临床医学院 南京鼓楼医院消化内科, 南京 210008; ²南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科, 南京 210008; ³中国科学院遗传与发育生物学研究所 分子发育生物学国家重点实验室, 北京 100101

通信作者: 邹晓平, Email: zouxp@nju.edu.cn

【摘要】 食管癌的发病率和死亡率居高不下, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)为早期食管癌患者提供了有效的治疗策略, 但ESD术后食管狭窄这一问题尚未得到完全解决。近年来, 各种生物医学材料因良好的生物相容性、可降解性和可调节的机械性能, 以及抗炎和抗纤维化作用, 在预防ESD术后食管狭窄方面的潜力得到了广泛关注, 结合组织工程技术, 已带来新的解决方案。综述总结了生物医学材料在ESD术后食管狭窄防治中的相关应用。

【关键词】 食管狭窄; 早期食管癌; 内镜黏膜下剥离术; 生物医学材料

基金项目: 南京鼓楼医院临床研究专项资金(2021-LCYJ-MS-02)

Application and advances of biomedical materials in prevention of esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection

Zhuang Yingjia¹, Wang Pin^{1,2}, Dai Jianwu³, Zou Xiaoping¹¹Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; ²Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China;³State Key Laboratory of Molecular Developmental Biology, Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Corresponding author: Zou Xiaoping, Email: zouxp@nju.edu.cn

食管癌是目前困扰全球, 尤其是东亚、南非和东非的沉重肿瘤负担^[1]。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)可以实现病灶的治愈性切除, 为早期食管癌的首选治疗方式^[2], 但术后食管狭窄的防治仍是一项临床难题。ESD术后食管创面的愈合过程涉及大量炎症细胞和成纤维细胞迁移以及细胞外基质生成, 而纤维过度增生会导致后期狭窄发生。一些新型生物医学材料不仅能调节细胞的增殖、分化和黏附, 还能负载药物、多种因子甚至细胞, 增强了这些生物医学材料促进修复的作用, 有望在减轻炎症反应和抑制纤维过度增生等方面发挥作用。本综述针对狭窄的发生机制讨论了多种生物医学材料在ESD术后食管狭窄预防中应用的可行性、有效性。

一、生物医学聚合物

1. 聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)

PGA是化学结构最简单的线性可降解聚酯, 由单体乙醇酸聚合而成, 具有优异的机械性能、生物相容性和可降解性。与其他聚合物相比, PGA具有较高的拉伸强度, 且优越的热性能也使得它能够耐高温, 并在体内保持良好的弹性。早在1962年就被美国氰胺公司开发为生物可降解缝合线, 现已广泛应用于生物医学领域, 包括药物释放、损伤愈合和组织支架^[3]。

工业生产率的提高为PGA医学应用提供了技术基础。考虑到PGA膜覆盖创面可以起到物理屏障、细胞骨架的作用, 应用于预防ESD术后狭窄的研究络绎不绝。在Iizuka等^[4]的研究中, 15例患者ESD切除范围为食管7/12~11/12周,

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20231121-00480

收稿日期 2023-11-21 本文编辑 朱悦

引用本文: 庄颖佳, 王频, 戴建武, 等. 生物医学材料在内镜黏膜下剥离术后食管狭窄预防中的应用与进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2024, 41(10): 831-836. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20231121-00480.



将切成小块的 PGA 膜尽可能完整地覆盖黏膜缺损处,并用纤维蛋白胶喷洒起到固定作用,结果令人满意,6 周内狭窄率为 7.7%。其中黏膜缺损范围超过 3/4 周的 5 例中仅有 1 例发生了狭窄(狭窄率 20%)。参考既往应用口服激素方式预防大面积黏膜缺损(超过 3/4 周)术后食管狭窄的研究数据,Zhou 等^[5]报道的临床常用 8 周口服激素治疗的狭窄发生率约为 23.1%,Kataoka 等^[6]报道的短期 3 周口服激素治疗的狭窄发生率约为 17.6%。相比之下,PGA 膜覆盖术后创面的方式可以取得相当的预防效果,且避免了口服激素的多种并发症。

然而,采用上述方法时,内镜必须反复进出食管,非常耗时。此外,食管作为肌肉组织,蠕动性强,小的膜片容易脱落,导致 2 周内移位率高达 60%。为了弥补这种方法造成的高移位率,PGA 膜加支架植入可能是解决高移位率的有效方法,因为支架对食管壁的压力会将 PGA 膜牢牢固定在伤口上,同时 PGA 膜也会增加食管壁与支架之间的摩擦力。Li 等^[7]对这一问题进行了深入探讨,研究纳入 9 例大于 3/4 周食管黏膜切除的患者,其中 6 例为环周食管黏膜切除,黏膜切除平均长度为 9 cm,ESD 后立即植入了曲安奈德浸泡的聚乙二醇酸片和全覆膜金属支架,所有支架在术后 4~6 周取出。结果显示,这种新方法对非环周切除效果显著,但在环周黏膜切除的患者中,仍有约一半的患者出现狭窄。

除了浸泡激素,PGA 联合类固醇激素局部注射的作用,在东京大学医院一项队列研究得到了验证,研究纳入了 2013 年以后病变超过食管 1/2 周的患者,均在 ESD 后立即接受 PGA 膜治疗、类固醇激素注射治疗或类固醇激素注射+PGA 膜治疗,结果显示,类固醇激素注射+PGA 膜治疗是唯一能有效预防狭窄发生的方法^[8],阐明了二者联合应用的效果优于单纯激素或单纯 PGA 膜治疗。另外,为了加强抗炎、抗纤维化的作用,研究者们还通过在 PGA 膜上附带相关作用的因子或药物进行了新的探索,Nishimura 等^[9]将负载碱性成纤维细胞生长因子的 PGA 膜通过纤维蛋白胶固定于猪环周 3 cm 长的 ESD 创面,术后 22 d 切除食管,病理结果显示这一方式可以抑制急性期肌成纤维细胞激活,从而防止猪食管收缩。

以上多项研究证明 PGA 膜与其他预防方法结合是一种值得考虑的选择,但需要进行更多样本量更大的随机对照试验。而且不得不提的是,由于伤口愈合是从边缘向中心方向进行的,一些切除面积较大的患者在使用 PGA 膜治疗后,创面中部出现狭窄。这可能是由于在伤口完全愈合之前,中间部分的 PGA 膜已经发生了降解,这是 PGA 膜的缺点之一,在未来其相关性能仍有待进一步提高与研究。

2. 羧甲基纤维素(carboxymethyl cellulose,CMC)

CMC 是由组成纤维素的葡萄糖单元上的第 2、3、6 位羟基部分被羧甲基取代而产生的,可从多种天然材料中提取。低成本和资源丰富的原料为 CMC 产品在各领域的应用奠定了基础^[10]。不过,单纯的聚合物本身有许多缺点。因此,越来越多的学者开始研究添加不同的材料对 CMC 进行物理、化学或生物化学改性,主要有淀粉、海藻酸钠、明胶、纳米纤维素、壳聚糖等,以制备一些具有良好机械性能、热稳

定性、可降解性和抗菌性的复合材料^[11]。此外,CMC 具有良好的生物相容性,不会引起组织反应,并可在体内完全吸收。考虑到这些特点,CMC 最初被用于防止术后粘连,因为具有生物力学隔离性,能减少炎症反应,防止纤维化成分过度增生。然而近年来,人们开始尝试将 CMC 膜应用于预防 ESD 后食管狭窄。在 Tang 等^[12]的实验中,首次将 CMC 膜应用于接受长 5 cm 环周食管黏膜切除的猪模型,与对照组(仅行 ESD 未覆盖 CMC 膜)相比,实验组的血清学显示炎症反应明显减轻,病理学显示纤维化程度减轻,但对狭窄的防治效果仍不够理想(CMC 实验组术后 7 d 的狭窄发生率为 71.4%)。Lua 等^[13]纳入了 7 例 ESD 后可能发生食管狭窄的高危患者进行研究,患者 ESD 后食管黏膜缺损均大于 3/4 周,术后立即将 CMC 片应用于创面,结果也得出了类似结论,即仅使用 CMC 膜不足以预防 ESD 后狭窄,尤其是对于大面积黏膜缺损。目前的研究结论认为,环周的食管切除后狭窄的发生几乎不可避免,常用的激素治疗效果也不佳。在 Kadota 等^[14]的研究中,26 例行食管环周 ESD 的患者,在术后立即行曲安奈德注射,随后口服 8 周类固醇激素治疗,然而狭窄的发生率仍高达 62%。对于环周食管黏膜缺损后的狭窄预防,目前的预防方式效果普遍不理想,这一问题仍是我们目前研究的难点与重点。CMC 膜具有良好的水溶性,能在几分钟内黏附在黏膜缺损处,与 PGA 膜相比,能达到更完全的覆盖,但 CMC 膜在 7~14 d 内就会完全降解,作用时间短,因此抑制纤维化的效果可能会因此减弱,而且 CMC 膜具体的细胞机制也还不清楚,需要更多的基础研究。

二、生物医学衍生材料

1. 自体组织移植

与 PGA 或 CMC 膜相比,自体组织移植不仅具有物理屏障的保护作用,还携带有自身的细胞外基质相关成分,可调节缺损处的血管生成和细胞再生。Hochberger 等^[15]在一项研究中使用自体胃窦黏膜覆盖食管 ESD 后 10 cm 长的环周创面,并用支架固定,20 d 后移除。在术后 32 个月的随访中未发现明显的狭窄,结果相对较好,但研究的样本量太小,难以令人完全信服。此外,也存在一些顾虑,胃黏膜移植后可能会出现胃酸和胃蛋白酶分泌问题,不利于食管创伤的修复,甚至可能造成食管的进一步损伤。之后的一系列研究表明,自体食管黏膜移植对狭窄有一定的防治作用。He 等^[16]的实验中,3 例难治性腐蚀性食管狭窄患者在接受自体食管黏膜移植后,吞咽困难在 1 年的随访中均显示不同程度的缓解和改善,移植部位的黏膜也出现了再生。随后,研究者们对患者进行了类似的临床试验,Liao 等^[17]的研究使用患者自己正常的食管黏膜覆盖环周切除术后的创面,并用支架固定,7 d 后取出,结果显示,移植植物存活率为 96.5%,但 9 例患者中仍有 8 例出现狭窄,但内镜球囊扩张术(endoscopic balloon dilation,EBD)的平均次数减少至 2.7 次。这表明自体食管黏膜移植虽然不足以完全防止狭窄的发生,但可以在一定程度上减轻狭窄的严重程度。关于类固醇激素治疗在这方面的研究,一项 meta 分析共纳入 10 项研究,共 499 例患者,结果也验证了注射曲安奈德可以明显降低患者后续行 EBD 的次数^[18]。Isomoto 等^[19]报道对于食管

黏膜环周切除患者,口服激素治疗后需行 EBD 的平均次数约为 3.25 次,Zhou 等^[5]的研究中,对于超过食管 3/4 周但非环周的黏膜缺损,口服激素治疗后需行 EBD 的平均次数约为 0.69 次。因此,自体黏膜移植的方法更使患者获益,但是具体的预防狭窄的效果还需要在未来进一步确认。

考虑到表皮与食管黏膜均为复层鳞状上皮,Chai 等^[20]将 8 例行内镜环周黏膜下隧道剥离术的患者纳入研究,将患者大腿皮肤移植到食管术后创面上,7 个月内狭窄发生率为 37.5%,这一尝试结果令人满意。为了进一步探索如何更好地利用自体组织移植的方法,取得更佳的防治效果,近期 Liu 等^[21]尝试将自体食管黏膜构建于聚乙醇酸膜上,并通过支架植入的方式贴于创面,术后 6~8 周取出,纳入研究的 25 例环周食管黏膜切除的患者中,有 14 例(56%)在平均 10.2 个月的随访期间没有出现狭窄,表明自体黏膜移植联合 PGA 和临时支架的治疗方式可能在一定程度上增强了预防狭窄的效果。

虽然自体移植技术一直是研究热点,但在食管 ESD 后创面修复中的应用仍然有限,尤其是对于创面较大的患者,难以获得足量的自体黏膜,甚至可能对其他部位造成新的损伤,这很大程度上限制了这一方法的应用。

2. 内镜下注射自体细胞悬液

内镜下注射自体细胞悬液是通过直接从自体组织中收集细胞,如口腔黏膜上皮细胞、皮肤角化细胞和脂肪基质细胞,制备相应的细胞悬液,并最终通过内镜注射到 ESD 部位。最早在 2007 年,Sakurai 等^[22]在猪食管自身对照模型上,将自体口腔黏膜细胞直接注射到其中一个 EMR 位点,另一个 EMR 位点不做任何处理,每个 EMR 部位黏膜缺损直径约为 2 cm。2 周后,未注射的对照组可观察到明显的狭窄和瘢痕,而行注射的 EMR 部位基本无瘢痕和狭窄形成。考虑到此试验黏膜切除范围较小,为了进一步探索该方法对食管术后大面积黏膜缺损的预防效果,Zuercher 等^[23]试验中的绵羊均采取了内镜下黏膜环周切除(6 cm 长)后注射自体角化细胞的方法,最终结果令人满意,实验中的 9 只绵羊在 6 个月内均未出现狭窄,可见自体细胞悬液注射在大范围食管黏膜缺损的狭窄预防中仍有一定的作用。

自体细胞容易获得,也不存在排斥问题。但这种方法分离的细胞数量有限,细胞利用率低,可能会增加肿瘤细胞转移的风险。此外,这种方法仅在少量的动物实验中使用过,尚未在临床试验中得到验证。

3. 细胞片移植

自 2006 年以来,研究者们便开始尝试将口腔黏膜上皮细胞片移植到动物的食管溃疡或 EMR 位点,结果发现可以减轻炎症反应,促进食管黏膜的再上皮化,从而促进伤口愈合^[24-25]。经过一系列动物实验后,2012 年,Ohki 等^[26]首次将口腔黏膜上皮细胞片应用于 9 例食管癌患者,取患者各自的口腔黏膜标本在体外制作细胞片,ESD 后立即在内镜下将细胞片放置于创面上,患者的黏膜缺损范围从 1/2 周到几乎全周,最终其中 8 例患者避免了狭窄发生。考虑到可能是因为黏膜缺损较小而取得较好的效果,对于环周食管黏膜缺损的预防作用则是研究者们普遍更关注的重点。近两

年,Na 等^[27]的研究进一步评估了同种异体上皮细胞片移植预防食管狭窄的作用,11 只猪在环形 ESD 后接受了细胞片移植,虽然未见明显的移植排斥反应,但仍有 90.9% 的狭窄率,表明效果不够理想,未来仍需更多探索验证其有效性。

其他常见的用来制作细胞片的材料还包括脂肪组织源性基质细胞和自体表皮细胞。脂肪组织源性基质细胞片被认为具有抗炎、促进血管新生和抑制纤维化亢进的作用,常常被用于医疗整形和美容行业,理论上可在预防食管狭窄方面发挥作用。一项猪的动物实验表明,在半周(5 cm 长)食管黏膜切除术后 28 d,脂肪组织源性基质细胞膜片植入可降低狭窄的发生率和严重程度,最终病理结果显示轻度纤维化^[28]。除此之外,自体皮肤表皮细胞片作用也在另一个猪模型的研究中得到了验证,行环周 ESD+自体皮肤表皮细胞片移植的实验组,食管狭窄率与仅行环周 ESD 的对照组相比有一定程度降低(实验组狭窄率 56%,对照组 88%)^[29]。以上试验证明了细胞片移植的治疗方式在一定程度上可使食管黏膜缺损患者获益,但对于预防大面积黏膜切除术后狭窄的效果仍不确切且不够理想,但可以为未来的进一步试验提供理论基础与方向。

细胞片移植是组织工程学的重要技术之一,它是将分离的细胞进行体外培养,得到的细胞片最大限度地保护了原始细胞及其细胞外基质,因此细胞片可以为再上皮化提供部分细胞来源,同时分泌一些细胞因子促进愈合,但其确切原理仍不清楚。与细胞悬液注射相比,细胞片克服了自体细胞悬液注射易扩散的缺点,提高了细胞利用率。不过,细胞片需要完全覆盖黏膜缺损处才能发挥作用,这对内镜医师的内镜技术要求很高。即使在操作过程中实现了良好的贴合,细胞薄片仍有可能因食管蠕动和进食而移位甚至脱落,这也是该技术的问题之一。而且这种方法对体外制备技术的要求也很高,高成本、长周期,这在很大程度上限制了它在临床上的广泛应用。

4. 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)支架

近年来,ECM 在损伤修复中的角色得到了不断肯定,研究人员发现 ECM 是由细胞表面或细胞间合成和分泌的生物大分子组成的复杂的三维大分子网络,不仅为细胞生长提供必要的组织结构,还通过与细胞黏附分子、调节因子和连接蛋白相互作用,调节细胞的增殖、迁移和分化等各种功能,为不同类型的细胞提供生存环境,并调节生物学活动^[30-31]。基于此,人们认为 ECM 可通过促进食管伤口愈合和结构重塑来预防食管狭窄。早年,Nieponice 等^[32]就应用由猪膀胱黏膜通过脱细胞技术制成的 ECM 支架,植入 5 只行环周 EMR 的狗食管创面上,术后 8 周内均未出现明显狭窄,组织学评估也显示无明显炎症或瘢痕组织。脱细胞技术可通过生物和化学方法去除同种异体组织的免疫原性,同时保留细胞外基质的三维结构和组成,形成无细胞真皮基质。在盛京医院团队 2017 年的另一项动物实验中,14 头猪被分为两组,对照组只进行半周 ESD,实验组则在半周 ESD 创面上用金属夹固定无细胞真皮基质,4 周后显示对照组与实验组的狭窄发生率为 42.8% 比 0%^[33]。这表明脱细胞真皮基质材料对半环周黏膜切除术后的食管狭窄有一定

的预防作用,但对于环周缺损的结果却存在争议,对此,2022年,该团队在环周食管黏膜切除猪模型上,进一步讨论了利用全覆盖自膨胀金属支架置入脱细胞真皮基质对预防ESD后食管狭窄的作用,认为是有效的^[34]。

不过,Schomisch等^[35]的报道却给出了完全相反的结论,在减少食管环周黏膜切除术后狭窄形成方面,添加生物细胞外基质,不管是小肠黏膜下层、脱细胞真皮基质或膀胱基质,其效果并不比单独使用支架好。因此ECM防治狭窄形成的有效性仍需更多的实验进一步验证。此外,ECM不仅能促进上皮细胞再生,还能为细菌和肿瘤细胞的植入提供机会,故该技术的安全性也有待商榷。

三、新型生物医学材料

尽管激素疗法和机械扩张疗法已经成熟,组织工程等新策略也提供了一些新的可能性,但各种方案的不足之处仍促使学者们打开思路,进行更广泛的探索。学者们将目光转向了一种新型生物医学材料:水凝胶,这种材料正在多个领域得到探索和应用。

研究人员最常用的定义是“水凝胶是由一种或多种单体、聚合物或交联剂单元经简单反应生成的遇水膨胀和交联的聚合物网络”^[36]。水凝胶可以与亲水性的高分子通过物理或化学交联形成,从组成成分来分主要包括多糖类、多肽类两种,其仿生三维结构类似于细胞外基质,可为细胞提供适宜的微环境,从而改善上皮化并引导细胞向伤口迁移^[37]。除此之外,水凝胶还可用于培养各种细胞,并可携带多种功能蛋白、细胞因子以及药物,促进修复或抑制瘢痕形成。水凝胶可降解,无须二次去除,因此更方便、更安全,而且现在可以控制降解速度,使之与组织再生速度相匹配。

近年来,水凝胶的各种特性都在不断改进,如抗菌和抗氧化特性,这对伤口修复至关重要^[38]。由壳聚糖和聚苯胺接枝壳聚糖制成的水凝胶具有出色的抗菌效果,而添加了银、金、锌或金属氧化物等金属纳米颗粒的纳米复合水凝胶可抑制革兰阳性和阴性细菌^[39-42]。过多的活性氧会导致血管生成受损和伤口处持续发炎,因此在水凝胶中添加抗氧化剂可以改善组织愈合。常用的抗氧化材料有没食子酸、单宁酸、姜黄素等^[43]。为了改善水凝胶的机械性能,通常会使用双网络水凝胶,这种水凝胶具有良好的可注射性、快速自愈性和良好的生物相容性^[44]。这些创新和改进使水凝胶成为伤口愈合中较有前景的组织再生材料之一。

近几年,已有研究者尝试将自组装多肽,即物理交联形成的多肽水凝胶,应用于行食管黏膜环周切除术的猪模型上。术后14d,自组装多肽治疗组的狭窄发生率仅为27%,效果甚至优于联合曲安奈德治疗组^[45]。水凝胶这一生物医学材料因组成成分的多样性,性能塑造的灵活性,在多个领域被尝试用来促进修复、减少狭窄。在猪肝外胆管缺损模型中,用水凝胶贴片重建缺损后,可见移植部位的腺体和上皮细胞逐渐再生,血管浸润增加,炎症减少,12周后移植部位未形成狭窄,这对于食管狭窄的防治值得借鉴^[46]。其可行性在子宫损伤后纤维化的治疗中也得到了相应的验证,负载脐带间充质基质细胞^[47]或成纤维细胞生长因子^[48]的水凝胶被证明可显著促进子宫内膜的增殖和分化能力,是解

决子宫内膜瘢痕问题的可行方法。除了负载细胞、因子,药物结合、释放也能通过水凝胶做到。近期,结合可控给药系统的水凝胶也被应用于脊髓损伤修复,并且可以做到药物释放与内源性神经干或祖细胞的迁移过程相匹配,结果显示可以促进神经发生和运动功能恢复^[49]。一系列研究结果均为水凝胶在食管黏膜缺损中的促进再生修复、防治狭窄作用奠定了理论基础,但其有效性和安全性还需要进一步探索、验证。

四、总结与展望

总之,食管狭窄是周径大于3/4的ESD术后难以避免的并发症,狭窄的发生会导致明显的吞咽困难,需要反复机械扩张,并极大影响患者的生活质量。本综述介绍了一些生物医学材料,描述了PGA和CMC膜等生物聚合材料的特性,他们在一些临床患者身上显示出一定的预防效果,但其机制仍不清楚。此外,一些生物医学衍生材料可以与组织工程技术相结合,如内镜下注射自体细胞悬液、细胞片和ECM支架,理论上可在狭窄预防中取得较好的效果,且更为安全,前景较好,但有不同的优势和问题。最后,新型生物医学材料水凝胶也引起了学者们的关注,在多项研究中显示出促进组织再生和伤口修复的重要作用。作为一种支架,它不仅能促进细胞黏附、增殖和分化,还能装载功能性生物制剂,良好的生物相容性、组织黏附性和机械性能也非常引人注目,而且改进后的水凝胶还可增加抗菌和抗氧化性能,这是创伤修复中必不可少的。以往的研究认为它可能有助于预防食管狭窄,甚至比现有的预防方法更安全有效,但还需要进一步的前瞻性大规模研究来证实。

基于目前的研究,各种方式,包括目前临床最为常用的激素治疗方案,对于环周食管黏膜缺损后发生狭窄的预防效果均不够理想,均无法完全规避狭窄的发生,对于新兴材料的进一步探索以及多种方案的联系治疗,可能成为未来的趋势。总之,目前不同的预防方法各有利弊,临床上应根据患者的具体情况进行选择和制定,以达到最佳效果。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

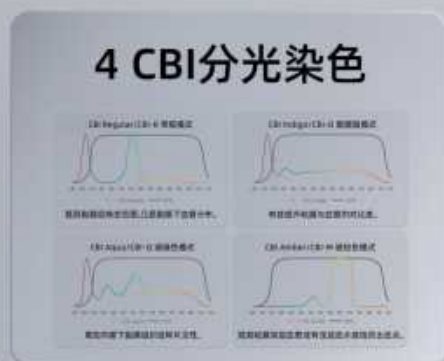
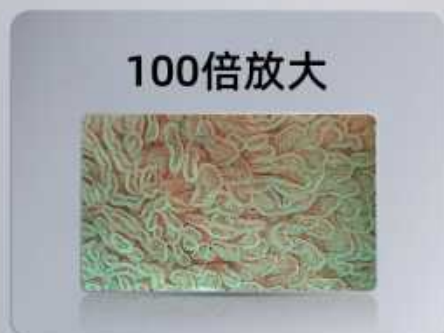
- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. Endoscopy, 2015,47(9):829-854. DOI: 10.1055/s-0034-1392882.
- [3] Ulery BD, Nair LS, Laurencin CT. Biomedical applications of biodegradable polymers[J]. J Polym Sci B Polym Phys, 2011, 49(12):832-864. DOI: 10.1002/polb.22259.
- [4] Iizuka T, Kikuchi D, Yamada A, et al. Polyglycolic acid sheet application to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Endoscopy, 2015,47(4):341-344. DOI: 10.1055/s-0034-1390770.
- [5] Zhou G, Yuan F, Cai J, et al. Efficacy of prednisone for

- prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(5): 489-494. DOI: 10.1111/1759-7714.12473.
- [6] 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.
- [7] Li L, Linghu E, Chai N, et al. Efficacy of triamcinolone-soaked polyglycolic acid sheet plus fully covered metal stent for preventing stricture formation after large esophageal endoscopic submucosal dissection[J]. *Dis Esophagus*, 2019, 32(2):1-7. DOI: 10.1093/dote/doy121.
- [8] Sakaguchi Y, Tsuji Y, Sato J, et al. Repeated steroid injection and polyglycolic acid shielding for prevention of refractory esophageal stricture[J]. *Surg Endosc*, 2023, 37(8): 6267-6277. DOI: 10.1007/s00464-023-10111-z.
- [9] Nishimura Y, Ono M, Okubo N, et al. Application of polyglycolic acid sheets and basic fibroblast growth factor to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection in pigs[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(11): 1094-1104. DOI: 10.1007/s00535-023-02032-4.
- [10] 陈子健, 唐艳军, 朱鹏, 等. 羧甲基纤维素的制备及其应用进展[J]. *中国造纸学报*, 2022, 37(3): 144-154. DOI: 10.11981/j.issn.1000-6842.2022.03.144.
- [11] 郑燕, 王笑, 代楚涓, 等. 壳聚糖/羧甲基纤维素/茶多酚抗氧化复合膜的制备及性能研究[J]. *塑料工业*, 2021, 49(z1): 59-65. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5770.2021.Z1.011.
- [12] Tang J, Ye S, Ji X, et al. Deployment of carboxymethyl cellulose sheets to prevent esophageal stricture after full circumferential endoscopic submucosal dissection: a porcine model[J]. *Dig Endosc*, 2018, 30(5): 608-615. DOI: 10.1111/den.13070.
- [13] Lua GW, Tang J, Liu F, et al. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection: a promising therapy using carboxymethyl cellulose sheets[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(6): 1763-1769. DOI: 10.1007/s10620-016-4034-4.
- [14] Kadota T, Yoda Y, Hori K, et al. Prophylactic steroid administration against strictures is not enough for mucosal defects involving the entire circumference of the esophageal lumen after esophageal endoscopic submucosal dissection (ESD) [J]. *Esophagus*, 2020, 17(4): 440-447. DOI: 10.1007/s10388-020-00730-z.
- [15] Hochberger J, Koehler P, Wedi E, et al. Transplantation of mucosa from stomach to esophagus to prevent stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection of early squamous cell[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 906-909. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.063.
- [16] He K, Zhao L, Bu S, et al. Endoscopic mucosal autograft for treating esophageal caustic strictures: preliminary human experience[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(10): 1017-1021. DOI: 10.1055/a-0622-8019.
- [17] Liao Z, Liao G, Yang X, et al. Transplantation of autologous esophageal mucosa to prevent stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(3): 543-546. DOI: 10.1016/j.gie.2018.04.2349.
- [18] Jia Y, Guo B, Zhang W, et al. Efficacy and safety of triamcinolone acetate in the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis[J]. *Dis Esophagus*, 2022, 35(12): doac039. DOI: 10.1093/dote/doac039.
- [19] 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.
- [20] Chai N, Zou J, Linghu E, et al. Autologous skin-grafting surgery to prevent esophageal stenosis after complete circular endoscopic submucosal tunnel dissection for superficial esophageal neoplasms[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(5): 822-825. DOI: 10.14309/ajg.000000000000169.
- [21] Liu Y, Li Z, Dou L, et al. Autologous esophageal mucosa with polyglycolic acid transplantation and temporary stent implantation can prevent stenosis after circumferential endoscopic submucosal dissection[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(7):546. DOI: 10.21037/atm-20-6987.
- [22] Sakurai T, Miyazaki S, Miyata G, et al. Autologous buccal keratinocyte implantation for the prevention of stenosis after EMR of the esophagus[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66(1): 167-173. DOI: 10.1016/j.gie.2006.12.062.
- [23] Zuercher BF, George M, Escher A, et al. Stricture prevention after extended circumferential endoscopic mucosal resection by injecting autologous keratinocytes in the sheep esophagus [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(3): 1022-1028. DOI: 10.1007/s00464-012-2509-8.
- [24] Ohki T, Yamato M, Murakami D, et al. Treatment of oesophageal ulcerations using endoscopic transplantation of tissue-engineered autologous oral mucosal epithelial cell sheets in a canine model[J]. *Gut*, 2006, 55(12): 1704-1710. DOI: 10.1136/gut.2005.088518.
- [25] Yang GP, Soetikno RM. Treatment of oesophageal ulcerations using endoscopic transplantation of tissue-engineered autologous oral mucosal epithelial cell sheets in a canine model[J]. *Gut*, 2007, 56(3): 313-314. DOI: 10.1136/gut.2006.100073.
- [26] 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.
- [27] Na HK, Lee JH, Shim IK, et al. Allogeneic epithelial cell sheet transplantation for preventing esophageal stricture after circumferential ESD in a porcine model: preliminary results [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2021, 56(5):598-603. DOI: 10.1080/00365521.2021.1897669.
- [28] Perrod G, Rahmi G, Pidial L, et al. Cell sheet transplantation for esophageal stricture prevention after endoscopic submucosal dissection in a porcine model[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0148249. DOI: 10.1371/journal.pone.0148249.
- [29] Kanai N, Yamato M, Ohki T, et al. Fabricated autologous epidermal cell sheets for the prevention of esophageal stricture after circumferential ESD in a porcine model[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(4):873-881. DOI: 10.1016/j.gie.2012.06.017.
- [30] Faulk DM, Johnson SA, Zhang L, et al. Role of the extracellular matrix in whole organ engineering[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(8):984-989. DOI: 10.1002/jcp.24532.
- [31] 罗雅馨, 毕浩然, 陈晓旭, 等. 细胞外基质与组织的再生与修复[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(11):1785-1790.
- [32] Nieponice A, McGrath K, Qureshi I, et al. An extracellular matrix scaffold for esophageal stricture prevention after circumferential EMR[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(2):

- 289-296. DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.022.
- [33] Han Y, Guo J, Sun S, et al. Acellular dermal matrix for esophageal stricture prevention after endoscopic submucosal dissection in a porcine model[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(6):1160-1167. DOI: 10.1016/j.gie.2017.02.038.
- [34] Zhang B, Zhang Y, Wang Y, et al. Acellular dermal matrix prevents esophageal stricture after full circumferential endoscopic submucosal dissection in a porcine model[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 884502. DOI: 10.3389/fbioe.2022.884502.
- [35] Schomisch SJ, Yu L, Wu Y, et al. Commercially available biological mesh does not prevent stricture after esophageal mucosectomy[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(2): 144-148. DOI: 10.1055/s-0033-1344997.
- [36] Ahmed EM. Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review[J]. *J Adv Res*, 2015,6(2):105-121. DOI: 10.1016/j.jare.2013.07.006.
- [37] 赵新美. 水凝胶复合材料在生物医学方面的研究进展[J]. *广州化工*, 2018, 46(5): 3-5. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9677.2018.05.003.
- [38] Asadi N, Pazoki-Toroudi H, Del Bakhshayesh AR, et al. Multifunctional hydrogels for wound healing: special focus on biomacromolecular based hydrogels[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021,170:728-750. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.202.
- [39] Dai T, Tanaka M, Huang YY, et al. Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(7): 857-879. DOI: 10.1586/eri.11.59.
- [40] Raghavendra GM, Jung J, Kim D, et al. Microwave assisted antibacterial chitosan-silver nanocomposite films[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 84: 281-288. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.12.026.
- [41] Arafa MG, El-Kased RF, Elmazar MM. Thermoresponsive gels containing gold nanoparticles as smart antibacterial and wound healing agents[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13674. DOI: 10.1038/s41598-018-31895-4.
- [42] Khorasani MT, Joorabloo A, Moghaddam A, et al. Incorporation of ZnO nanoparticles into heparinised polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels for wound dressing application[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 114: 1203-1215. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.010.
- [43] Thi PL, Lee Y, Tran DL, et al. In situ forming and reactive oxygen species-scavenging gelatin hydrogels for enhancing wound healing efficacy[J]. *Acta Biomater*, 2020, 103: 142-152. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.12.009.
- [44] Xu Q, A S, McMichael P, et al. Double-cross-linked hydrogel strengthened by UV irradiation from a hyperbranched PEG-based trifunctional polymer[J]. *ACS Macro Lett*, 2018, 7(5):509-513. DOI: 10.1021/acsmacrolett.8b00138.
- [45] Oumrani S, Barret M, Beuvon F, et al. Prevention of esophageal stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection using a modified self-assembling peptide[J]. *Dis Esophagus*, 2021,34(8):doaa133. DOI: 10.1093/dote/doaa133.
- [46] Tao L, Li Q, Ren H, et al. Repair of extrahepatic bile duct defect using a collagen patch in a Swine model[J]. *Artif Organs*, 2015,39(4):352-360. DOI: 10.1111/aor.12388.
- [47] Cao Y, Sun H, Zhu H, et al. Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: a phase I clinical trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 192. DOI: 10.1186/s13287-018-0904-3.
- [48] Jiang P, Tang X, Wang H, et al. Collagen-binding basic fibroblast growth factor improves functional remodeling of scarred endometrium in uterine infertile women: a pilot study [J]. *Sci China Life Sci*, 2019,62(12):1617-1629. DOI: 10.1007/s11427-018-9520-2.
- [49] Sun X, Xiong T, Yang K, et al. Individually tailored modular "egg" hydrogels capable of spatiotemporally controlled drug release for spinal cord injury repair[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023,12(27):e2301169. DOI: 10.1002/adhm.202301169.

AQ-300^{NEW}

4K 超高清内镜解决方案





一次性使用成像导管

规格型号	导管直径	器械通道直径	有效工作长度	最大视场角
CDS22001	2.9±0.2 mm	≥1.0mm	2200 mm	120°
CDS11001	3.7±0.2 mm	≥1.8 mm		

成像控制器

BS-W-100



器械通道直径
≥1.0mm



四向转角



器械通道直径
≥1.8mm



手术诊疗
提供成像

② 即用即抛弃，
无需清洗消毒



广告

苏械广审(文) 250226-24752号
苏械注准 20212061554 苏械注准 20212061309
南微医学科技股份有限公司生产 Version:CY-240815
禁忌内容或注意事项详见说明书 仅限专业医疗人员使用

C400 全国服务电话
025 3000
www.micro-tech.com.cn

南微医学科技股份有限公司
南京高新区高科三路10号
025 5874 4269
info@micro-tech.com.cn