

· 论著 ·

人源性纤维蛋白胶对食管早期鳞癌及癌前病变内镜黏膜剥离术后并发症的防治探索

刘洋¹ 雷思雨² 魏宁² 仲之恒² 施瑞华^{1,2}¹东南大学附属中大医院消化内科,南京 210009;²东南大学医学院,南京 210009

通信作者:施瑞华,Email:ruihuashi@126.com

【摘要】 目的 评价人源性纤维蛋白胶对食管早期鳞癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后并发症的防治效果。方法 2017年4月—2020年4月因食管早期鳞癌或癌前病变在东南大学附属中大医院消化内科行ESD治疗210例病例纳入回顾性分析,其中退镜前创面使用人源性纤维蛋白胶预防术后并发症的73例(79处病变)纳入观察组,剩余137例未使用者(156处病变)纳入对照组,对比分析2组ESD术后并发症及术后疼痛发生情况。结果 2组在患者一般资料及病变位置、纵径大小、巴黎分型、病理类型、浸润深度、病变环周范围、剥离面积、手术时长和局部使用激素方面,差异均无统计学意义($P>0.05$)。穿孔、迟发性出血和食管狭窄发生率观察组分别为2.7%(2/73)、1.4%(1/73)和16.4%(12/73),对照组分别为2.9%(4/137)、1.5%(2/137)、13.1%(18/137),2组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后疼痛总体发生率观察组为53.4%(39/73),对照组为70.8%(97/137),2组间差异有统计学意义($\chi^2=6.302, P=0.012$)。其中,轻度疼痛、中度疼痛和重度疼痛发生率手术当天观察组分别为9.6%(7/73)、6.8%(5/73)和5.5%(4/73),对照组分别为27.0%(37/137, $\chi^2=8.724, P=0.003$)、17.5%(24/137, $\chi^2=4.554, P=0.033$)和0.7%(1/137, $\chi^2=2.805, P=0.094$);术后第1天观察组分别为26.0%(19/73)、5.5%(4/73)和6.8%(5/73),对照组分别为29.2%(40/137, $\chi^2=0.237, P=0.626$)、14.6%(20/137, $\chi^2=3.912, P=0.048$)和4.4%(6/137, $\chi^2=0.193, P=0.660$);术后第2天观察组分别为5.5%(4/73)、0和1.4%(1/73),对照组分别为19.0%(26/137, $\chi^2=7.087, P=0.008$)、2.9%(4/137)和0。结论 人源性纤维蛋白胶对食管早期鳞癌及癌前病变ESD术后出血、穿孔、狭窄无明显预防作用,但可显著降低ESD术后轻度疼痛的发生率,尤其是术后轻-中度疼痛的发生率。

【关键词】 食管肿瘤; 食管早期鳞癌; 内镜黏膜下剥离术; 纤维蛋白胶; 术后并发症; 术后疼痛

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20201008-00815

Human-derived fibrin glue for preventing postoperative complications of endoscopic submucosal dissection in early esophageal squamous cancer and precancerous lesions

Liu Yang, Lei Siyu², Wei Ning², Zhong Zhiheng², Shi Ruihua^{1,2}¹Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China; ²School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China

Correspondence: Shi Ruihua, Email: ruihuashi@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of human-derived fibrin glue on prevention of postoperative complications of endoscopic submucosal dissection (ESD) in early esophageal squamous cancer and precancerous lesions. **Methods** A total of 210 patients with early esophageal squamous cancer or precancerous lesions who underwent ESD at the Gastroenterology Department of Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University from April 2017 to April 2020 were included in this retrospective study. Seventy-three cases (79 esophageal lesions) where human-derived fibrin glue was used before retrieving endoscope were included in the observation group, while 137 other cases (156 esophageal lesions) where fibrin glue was not used were included in the control group. The postoperative complications and pain were compared between the two groups. **Results** Clinicopathological features, including general information, longitudinal length, Paris

type, pathological type, invasion depth, circumferential range, area of resection, duration of operation and local steroid used were similar between the two groups ($P > 0.05$). The incidences of perforation, delayed bleeding and esophageal stenosis in the observation group were 2.7% (2/73), 1.4% (1/73), and 16.4% (12/73), respectively, and were 2.9% (4/137), 1.5% (2/137), and 13.1% (18/137), respectively in the control group. There were no statistical differences between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of postoperative pain in the observation group was 53.4% (39/73), which was significantly lower than that in the control group of 70.8% (97/137) ($\chi^2 = 6.302, P = 0.012$). The rate of mild, moderate and severe pain in observation group on the day of ESD were 9.6% (7/73), 6.8% (5/73) and 5.5% (4/73), respectively, and 27.0% (37/137, $\chi^2 = 8.724, P = 0.003$), 17.5% (24/137, $\chi^2 = 4.554, P = 0.033$) and 0.7% (1/137, $\chi^2 = 2.805, P = 0.094$), respectively in the control group. The rate of mild, moderate and severe pain in the observation group on the first day after the operation were 26.0% (19/73), 5.5% (4/73) and 6.8% (5/73), respectively, and 29.2% (40/137, $\chi^2 = 0.237, P = 0.626$), 14.6% (20/137, $\chi^2 = 3.912, P = 0.048$) and 4.4% (6/137, $\chi^2 = 0.193, P = 0.660$), respectively in the control group. The corresponding rates on the second day after the operation were 5.5% (4/73), 0 and 1.4% (1/73) in the observation group and 19.0% (26/137, $\chi^2 = 7.087, P = 0.008$), 2.9% (4/137) and 0 in the control group, respectively. **Conclusion** Human-derived fibrin glue shows no obvious preventive effect on post-ESD bleeding, perforation or stenosis in early esophageal cancer and precancerous lesions. However, it can significantly reduce the incidence of ESD-related postoperative pain, especially the incidences of mild and moderate pain.

【Key words】 Esophageal neoplasm; Early esophageal squamous carcinoma; Endoscopic submucosal dissection; Fibrin glue; Postoperative complications; Postoperative pain

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20201008-00815

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已广泛用于食管早期鳞癌和癌前病变的治疗中,术后常见并发症包括出血、穿孔和狭窄等,此外,胸骨后疼痛或腹痛也是术后比较常见的临床症状。纤维蛋白胶又称纤维蛋白粘合剂,是广泛应用于外科的一种用于创面止血的生物制剂。本研究旨在探讨人源性纤维蛋白胶对食管 ESD 术后常见并发症及疼痛的影响。

对象与方法

一、回顾对象

回顾性收集东南大学附属中大医院 2017 年 4 月—2020 年 4 月收治的食管早期鳞癌及癌前病变行 ESD 治疗的病例。纳入标准为:(1)内镜检查提示为食管早期鳞癌或癌前病变;(2)放大内镜、色素内镜和超声内镜综合评估提示病变浸润深度不超过黏膜下层浅层(SM1,黏膜肌层下缘至黏膜下层 200 μm 以内)且无周围淋巴结转移;(3)病变区活检病理为低级别上皮内瘤变(LGIN)或高级别上皮内瘤变(HGIN)或鳞状细胞癌(ESCC);(4)胸部或腹部 CT 排除远处转移或淋巴结转移;(5)剥离标本术后病理证实病变符合以上描述;(6)签署知情同

意书。共收集到符合纳入标准的病例 213 例,排除病例资料缺失 2 例、使用猪源性纤维蛋白胶 1 例,最终纳入 210 例进行数据分析。根据创面是否使用人源性纤维蛋白胶分为观察组 73 例(使用)79 处病灶和对照组(未使用)137 例 156 处病灶。2 组间平均年龄、性别构成以及高血压、2 型糖尿病、吸烟、饮酒占比方面比较,差异均无统计学意义(表 1)。

二、治疗方法

使用器材主要包括:日本 Olympus GIF-Q260J 胃镜,透明帽,NM-4L-1 注射针,Dual 刀(KD-650L),热活检钳;德国 ERBE VIO 300 高频电刀设备;南微医学止血夹;上海莱士血液制品股份有限公司外用冻干人纤维蛋白粘合剂。术中病灶处予卢戈碘液染色以确定病灶范围,内镜前端置放透明帽,Dual 刀标记病灶边界,标记点外黏膜下注射含亚甲蓝的肾上腺素盐水(肾上腺素浓度 1:10 000),使用 Dual 刀缓慢剥离,剥离过程中充分止血保持视野清晰,根据需要追加注射含亚甲蓝的肾上腺素盐水,尽量避免损伤固有肌层,直至将病灶完整剥离。剥离完成后,如有肌层破损可使用钛夹夹闭,创面以热活检钳电凝止血处理。对于部分切除范围较大的病变(主要为剥离环周范围超过 3/4 环周的病变),予

表 1 2 组食管病变内镜黏膜下剥离术治疗患者的一般资料比较

组别	例数	年龄 [岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	性别(男/女)	高血压 [例(%)]	2 型糖尿病 [例(%)]	吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]
观察组	73	66.0(61.5, 72.5)	45/28	21(28.8)	4(5.5)	10(13.7)	10(13.7)
对照组	137	64.0(61.0, 70.0)	99/38	39(28.5)	11(8.0)	31(22.6)	24(17.5)
统计量		$Z=1.311$	$\chi^2=2.492$	$\chi^2=0.002$	$\chi^2=0.467$	$\chi^2=2.417$	$\chi^2=0.512$
P 值		0.190	0.114	0.963	0.494	0.120	0.474

注:观察组退镜前使用外用冻干人纤维蛋白粘合剂喷洒创面;对照组未使用人源性纤维蛋白胶

曲安奈德局部注射预防术后狭窄。确认无活动性出血后退镜,剥离的病变标本送病理检查。2017 年 4 月—2018 年 12 月间,本中心尚无外用冻干人纤维蛋白粘合剂,故所有病例未使用;2018 年 12 月本中心引入外用冻干人纤维蛋白粘合剂,其后收治的病例大多于退镜前使用该试剂喷洒创面。术后禁食 24~48 h,予止血、抑酸、补液和抗感染等治疗。监测生命体征,观察患者是否出现迟发性出血、穿孔、术后疼痛及食管狭窄。对术后疼痛的患者,酌情给予镇痛治疗。

三、观察指标

包括病变特征、手术操作、并发症和疼痛程度。(1)病变特征包括:病变位置,病变纵径长度,术后病理,浸润深度。(2)手术操作包括:病变剥离环周范围,剥离面积,局部是否使用激素,手术时长。病变剥离环周范围指剥离病变横向范围占食管周长的比例。剥离面积为剥离病灶横径最大值与纵径最大值之积。(3)术后并发症包括:迟发性出血、穿孔、食管狭窄。迟发性出血定义为术后 30 d 内出现呕血、黑便或血红蛋白下降 2 g/dL,需要镜下止血处理。(4)术后疼痛程度:采用数字等级评分法(numerical rating scale, NRS)进行评估,以 0~10 共 11 个数字表示疼痛程度,0 分为无痛,1~2 分为轻度疼痛,3~5 分为中度疼痛,≥6 分为重度疼痛。患者根据自身疼痛情况在 11 个数字中挑选一个数字表示其疼痛程度,由护士每日询问并记录于护理记录单中。对于一日内进行多次疼痛评分者,选取其中最高分作为当日分值。

四、数据分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。正态分布定量资料以 $Mean \pm SD$ 表示,2 组间比较行两独立样本 t 检验;偏态分布定量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较行 Mann-Whitney U 检验。分类资料以频数(%)表示,组间比较用 Pearson χ^2 检验、校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;等级资料组间比较

用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、病变特征比较

在病变分布、病变纵径、巴黎分型构成、术后病理构成、浸润深度构成方面,2 组间比较差异均无统计学意义,见表 2。

表 2 管病变内镜黏膜下剥离术治疗患者的病变特征比较

项目	观察组	对照组	统计量	P 值
病变数(处)	79	156		
病变位置(处)			$\chi^2=0.853$	0.653
食管上段	8	19		
食管中段	51	91		
食管下段	20	46		
病变纵径 (cm, $Mean \pm SD$)	4.00±2.10	4.25±2.55	$t=-0.752$	0.453
巴黎分型(例)			$Z=-1.760$	0.078
0-II a 型	13	47		
0-II b 型	60	96		
0-II c 型	5	4		
0-II a+II c 型	1	9		
术后病理(例)			$Z=-1.162$	0.245
LGIN	12	22		
HGIN	25	37		
ESCC	42	97		
浸润深度(例)			$Z=-0.431$	0.667
EP	44	76		
LPM	17	52		
MM	15	24		
SM1	3	4		

注:观察组退镜前使用外用冻干人纤维蛋白粘合剂喷洒创面,对照组未使用人源性纤维蛋白胶;LGIN:低级别上皮内瘤变;HGIN:高级别上皮内瘤变;ESCC:鳞状细胞癌;EP:黏膜上层;LPM:黏膜固有层;MM:黏膜肌层;SM1:黏膜下浅层(黏膜肌层下缘至黏膜下层 200 μm 以内)

二、手术操作比较

在病变剥离环周范围构成、剥离面积、手术时长、局部使用激素占比方面,2 组间比较差异均无统计学意义,见表 3。

表 3 2 组食管病变内镜黏膜下剥离术治疗患者的手术操作比较

组别	例数	剥离环周范围(例) ^a			剥离面积 [cm ² , M(P ₂₅ , P ₇₅)] ^b	手术时长 [min, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	局部使用 激素[例(%)]
		<1/2 环周	1/2~3/4 环周	>3/4 环周			
观察组	73	50	8	15	10.88(6.39, 17.68)	60.0(37.5, 80.0)	6(8.2)
对照组	137	81	31	25	10.44(5.80, 18.57)	60.0(40.0, 90.0)	10(7.3)
统计量		Z=0.929			Z=0.328	Z=0.827	$\chi^2=0.057$
P 值		0.353			0.743	0.408	0.811

注:观察组退镜前使用外用冻干人纤维蛋白粘合剂喷洒创面,对照组未使用人源性纤维蛋白胶;^a:存在多处病灶时,记录剥离环周范围最大者;^b:存在多处病灶时,以所有病灶面积之和作为剥离面积

三、术后并发症比较

在术后穿孔、迟发性出血和食管狭窄发生率方面,2 组间比较差异均无统计学意义,见表 4。

表 4 2 组食管病变内镜黏膜下剥离术治疗患者的术后并发症比较[例(%)]

组别	例数	穿孔	迟发性出血	食管狭窄
观察组	73	2(2.7)	1(1.4)	12(16.4)
对照组	137	4(2.9)	2(1.5)	18(13.1)
P 值		1.000 ^a	1.000 ^a	0.515

注:观察组退镜前使用外用冻干人纤维蛋白粘合剂喷洒创面,对照组未使用人源性纤维蛋白胶;^a:使用校正 χ^2 检验

四、术后疼痛比较

观察组术后疼痛总体发生率为 53.4% (39/73),对照组为 70.8% (97/137),2 组差异有统计学意义($\chi^2=6.302, P=0.012$)。其中,手术当天疼痛发生率观察组为 21.9% (16/73),对照组为 45.3% (62/137),2 组差异有统计学意义($\chi^2=11.11, P=0.001$);术后第 1 天疼痛发生率观察组为 38.4% (28/73),对照组为 48.2% (66/137),2 组差异无统计学意义($\chi^2=1.857, P=0.173$);术后第 2 天疼痛发生率观察组为 6.8% (5/73),对照组为 21.9% (30/137),2 组差异有统计学意义($\chi^2=7.76, P=0.005$)。2 组疼痛发生情况详见表 5。

亚组分析发现:轻度疼痛、中度疼痛和重度疼

痛发生率手术当天观察组分别为 9.6%、6.8% 和 5.5%,对照组分别为 27.0% ($\chi^2=8.724, P=0.003$)、17.5% ($\chi^2=4.554, P=0.033$) 和 0.7% ($\chi_{c2}^2=2.805, P=0.094$);术后第 1 天观察组分别为 26.0%、5.5% 和 6.8%,对照组分别为 29.2% ($\chi^2=0.237, P=0.626$)、14.6% ($\chi^2=3.912, P=0.048$) 和 4.4% ($\chi_{c2}^2=0.193, P=0.660$);术后第 2 天观察组分别为 5.5%、0 和 1.4%,对照组分别为 19.0% ($\chi^2=7.087, P=0.008$)、2.9% 和 0。

讨 论

自 1996 年 ESD 技术出现后,ESD 对于消化道早期肿瘤性病变的临床效果已得到大量临床研究证实。对于 T1 期食管鳞癌,ESD 与传统外科手术疗效相似,但围手术期死亡率以及并发症发生率均低于外科手术^[1-2]。食管 ESD 术后常见并发症包括出血、穿孔和狭窄等,此外,胸骨后疼痛或腹痛也是术后比较常见的临床症状。人源性纤维蛋白胶是一类广泛用于外科创面止血的生物制品,其组成成分包括纤维蛋白原、VIII 因子、凝血酶和氯化钙等。在内镜下使用前,纤维蛋白原和 VIII 因子、凝血酶和氯化钙被分别装在 2 个专用注射器中,这两个注射器连接的双腔导管适配于胃镜的工作孔道。使用时,2 个注射器中的成分被推注入双腔导管,同步输

表 5 2 组食管病变内镜黏膜下剥离术治疗患者的术后疼痛发生情况及构成比较[例(%)]

观察时点	观察组(n=73)				对照组(n=137)			
	无痛	轻度	中度	重度	无痛	轻度	中度	重度
手术当天	57(78.1)	7(9.6)	5(6.8)	4(5.5)	75(54.7)	37(27.0)	24(17.5)	1(0.7)
术后第 1 天	45(61.6)	19(26.0)	4(5.5)	5(6.8)	71(51.8)	40(29.2)	20(14.6)	6(4.4)
术后第 2 天	68(93.2)	4(5.5)	0	1(1.4)	107(78.1)	26(19.0)	4(2.9)	0
术后第 3 天	69(94.5)	3(4.1)	1(1.4)	0	126(92.0)	9(6.6)	2(1.5)	0
术后第 4 天	72(98.6)	1(1.4)	0	0	132(96.4)	2(1.5)	3(2.2)	0
术后第 5 天	73(100.0)	0	0	0	132(96.4)	3(2.2)	2(1.5)	0

注:观察组退镜前使用外用冻干人纤维蛋白粘合剂喷洒创面,对照组未使用人源性纤维蛋白胶

送至导管末端后互相混合,模拟体内凝血过程的终末阶段,生成大量纤维蛋白单体,纤维蛋白单体交联形成纤维蛋白聚合物,聚合物在Ⅷ因子等的作用下形成更稳定的交联结构。这种结构附着在创面上可以起到止血、粘合、保护创面等作用^[3]。因此,本研究对纤维蛋白胶在食管 ESD 术后并发症和术后疼痛方面的作用进行了回顾性评价。

研究显示,食管 ESD 术后迟发性出血发生率为 0~4.88%^[1,4]。本研究中,观察组和对照组分别有 1 例(1.4%)和 2 例(1.5%)出现迟发性出血,2 组间迟发性出血发生率比较差异无统计学意义,未能显示出纤维蛋白胶对食管 ESD 术后迟发性出血的明显疗效。而王宇晴等^[5]的报道中,纳入病变包括食管、胃、肠三个部位,结果纤维蛋白胶组 ESD 术后迟发性出血发生率为 7.45%,明显低于对照组的 14.79%,提示纤维蛋白胶可明显降低 ESD 术后迟发性出血发生率,但该研究未将三个部位分别分析,故无法确定纤维蛋白胶对食管 ESD 术后迟发性出血的单独影响。由于食管 ESD 术后迟发性出血发生率较低,因此未来还需样本量足够大的研究来明确纤维蛋白胶在此方面的作用。

穿孔是食管 ESD 术后的另一常见并发症,发生率为 0~11.5%^[1]。本研究中,术中未出现较大穿孔,而较小的穿孔均已用钛夹夹闭,最终结果显示 2 组在术后穿孔发生率方面差异无统计学意义。Zhang 等^[6]的报道中,成功应用纤维蛋白胶封堵 21 例经口内镜下食管环形肌切开术中较小黏膜穿孔,孔状穿孔平均面积为 0.14 cm²,线状穿孔平均长度为 0.37 cm。此外,也有用纤维蛋白胶联合聚乙醇酸片(PGA)闭合 ESD 术中较大穿孔的病例报道^[7-8]。以上研究说明,纤维蛋白胶在 ESD 术中穿孔方面具有一定的应用价值。

食管呈管状结构,内径与消化道其他部位相比较小,故食管 ESD 术后狭窄发生率较高(10~20%)^[4]。食管 ESD 术后狭窄发生的危险因素主要包括黏膜剥离范围超过食管环周 3/4、病变浸润深度超过黏膜固有层、病灶剥离纵径较长等,尤其黏膜剥离范围超过食管环周 3/4 的病灶术后狭窄发生率可达 88%~100%^[1,9]。本研究中,2 组在上述食管狭窄发生的危险因素方面差异无统计学意义,术后狭窄发生率也近似,未能显示出纤维蛋白胶单独应用在预防食管 ESD 术后狭窄方面的明显作用。而纤维蛋白胶联合 PGA 用于大面积 ESD 术后预防

食管狭窄的作用逐渐被认识^[10-11],并展示出与传统使用局部注射激素预防食管狭窄方法的相似效果^[12]。此外,一些将纤维蛋白胶、PGA 和局部激素结合起来预防食管狭窄的探索也取得了较满意的结果^[13-15]。

食管 ESD 术后胸骨后疼痛和的腹痛发生率分别为 41.7%~45.5% 和 10%~11.1%^[16-18]。食管 ESD 手术剥离黏膜造成人工溃疡创面,其术后疼痛机制可能有以下几个方面:组织损伤释放细胞因子兴奋痛觉感受器使痛阈降低,胃酸对创面的化学刺激诱发疼痛,溃疡局部水肿及肌纤维痉挛引起疼痛等^[19]。食管 ESD 术后常规使用质子泵抑制剂类药物,在很大程度上可以减少胃酸分泌,故反流至食管的胃酸量较少,由此推断,食管 ESD 术后疼痛主要与痛阈降低、组织水肿、肌纤维痉挛等有关。此外,朱学文^[20]研究发现,ESD 术前高焦虑状态的患者术后 24 h 内疼痛发生率更高,对早期镇痛药物使用需求更大。本研究中,观察组术后疼痛总体发生率低于对照组,2 组比较差异有统计学意义,进一步分析显示,在手术当天和术后第 2 天观察组疼痛发生率均明显低于对照组,提示纤维蛋白胶可以有效减少术后疼痛的发生。术后第 1 天 2 组疼痛发生率均达到最高,虽然观察组疼痛发生率仍较对照组低,但 2 组间比较差异无统计学意义,可能与术后 24 h 创面内部炎症渗出较强,导致疼痛程度加重有关。亚组分析显示,轻度疼痛发生率在手术当天观察组明显低于对照组,术后第 1 天升高至接近对照组,到术后第 2 天又明显低于对照组,其原因主要与纤维蛋白胶的保护机制有关,它能较为均匀地覆盖在创面上,减少创面暴露在唾液、胃酸和胆汁等消化液的机会,但不能减少创面中组织细胞和炎症细胞释放的炎症因子,因而无法阻止组织的炎症、水肿和渗出,因而在术后 24 h 炎症反应最严重时疼痛发生率最高,2 组在轻度疼痛发生率上相近。到术后第 2 天时,随着炎症反应的减轻,创面开始愈合,疼痛开始逐渐减轻,纤维蛋白胶的保护作用再次显现出来。观察组手术当天和术后第 1 天的中度疼痛发生率均低于对照组,再次提示纤维蛋白胶有减轻疼痛程度的作用。2 组的重度疼痛发生率未显示出统计学差异,但是观察组的重度疼痛发生率较对照组稍高,可能与观察组中 0-II c 型病变和浸润深度为 SM1 型的病变相对较多有关,0-II c 型病变本身可能与活检有一定的关系,活检组织大而深时活检

处容易产生粘连,导致黏膜下层与固有肌层层次不清,ESD 剥离困难,容易损伤固有肌层,术后炎症反应更重,疼痛发生率更高。关于纤维蛋白胶对 ESD 术后人工溃疡创面的作用目前研究有限。Becker 等^[21]报道,在人工胃溃疡处注射纤维蛋白胶后发现,相较于注射生理盐水组,注射纤维蛋白胶组的溃疡病灶边缘增殖细胞数量变多,微血管数量增加,有益于溃疡愈合的 FGF-2 因子也增多,提示纤维蛋白胶在促进溃疡愈合方面的积极作用。Takao 等^[22]在动物实验中将 PGA 联合纤维蛋白胶应用于胃 ESD 创面上,8 周后观察发现,与创面未做处理的空白对照组相比,应用纤维蛋白胶组伤口挛缩程度更轻,溃疡底部的新生血管和优质肉芽组织更多。故纤维蛋白胶可能通过减少伤口挛缩、促进溃疡愈合等机制减轻 ESD 术后疼痛。

本研究的不足之处主要在于:(1)本研究仅围绕 NRS 评分分析术后疼痛情况,未能引入其他疼痛评分形式进行综合评估,加之疼痛评分有一定的主观性,可能导致结果的偏移,未来研究应结合多种疼痛评分,综合评估疼痛情况;(2)本研究纳入的样本量相对较小,还需大样本量的研究进一步验证结果。

综上,本研究结果显示,食管 ESD 术中应用纤维蛋白胶可降低术后疼痛发生率,尤其是术后轻-中度疼痛的发生率,但对于术后迟发性出血、穿孔、狭窄及重度疼痛等未显示明显预防作用。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会.中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年,北京)[J].中国实用内科杂志,2015,35(4):320-337. DOI: 10.7504/nk2015030402.
- [2] Zhang Y, Ding H, Chen T, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection vs esophagectomy for T1 esophageal squamous cell carcinoma in a real-world cohort[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019,17(1):73-81.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.038.
- [3] Bhat YM, Banerjee S, Barth BA, et al. Tissue adhesives: cyanoacrylate glue and fibrin sealant[J]. Gastrointest Endosc, 2013, 78(2):209-215. DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.166.
- [4] Aadam AA, Abe S. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2018,31(7):85-94. DOI: 10.1093/dote/doy021.
- [5] 王宇晴,刘高双,李培培,等.纤维蛋白胶预防内镜黏膜下剥离术后出血疗效的对照研究[J].中华消化内镜杂志,2018,35(5):341-344. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-5232.2018.05.009.
- [6] Zhang WG, Linghu EQ, Li HK. Fibrin sealant for closure of mucosal penetration at the cardia during peroral endoscopic myotomy: A retrospective study at a single center[J]. World J Gastroenterol, 2017,23(9):1637-1644. DOI: 10.3748/wjg.v23.i9.1637.
- [7] Yukimoto H, Tanaka K, Umeda Y, et al. Esophageal muscle layer tear during endoscopic submucosal dissection treated by polyglycolic acid sheets and fibrin glue[J]. Endoscopy, 2020,52(6):E211-212. DOI: 10.1055/a-1071-7527.
- [8] Takahashi R, Yoshio T, Horiuchi Y, et al. Endoscopic tissue shielding for esophageal perforation caused by endoscopic resection[J]. Clin J Gastroenterol, 2017,10(3):214-219. DOI: 10.1007/s12328-017-0738-z.
- [9] Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, et al. Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2009,22(7):626-631. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.00954.x.
- [10] 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.
- [11] Sakaguchi Y, Tsuji Y, Ono S, et al. Polyglycolic acid sheets with fibrin glue can prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. Endoscopy, 2015,47(4):336-340. DOI: 10.1055/s-0034-1390787.
- [12] Iizuka T, Kikuchi D, Hoteya S, et al. Polyglycolic acid sheet and fibrin glue for preventing esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: a historical control study[J]. Dis Esophagus, 2017,30(11):1-8. DOI: 10.1093/dote/dox053.
- [13] Nagami Y, Shiba M, Tominaga K, et al. Hybrid therapy with locoregional steroid injection and polyglycolic acid sheets to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection[J]. Endosc Int Open, 2016,4(9):E1017-1022. DOI: 10.1055/s-0042-111906.
- [14] Sakaguchi Y, Tsuji Y, Fujishiro M, et al. Triamcinolone injection and shielding with polyglycolic acid sheets and fibrin glue for postoperative stricture prevention after esophageal endoscopic resection: a pilot study[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(4):581-583. DOI: 10.1038/ajg.2016.60.
- [15] Kataoka Y, Tsuji Y, Sakaguchi Y, et al. Preventing esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: steroid injection and shielding with polyglycolic acid sheets and fibrin glue[J]. Endoscopy, 2015,47 Suppl 1 UCTN: E473-474. DOI: 10.1055/s-0034-1392975.
- [16] 何伟,张莉娜.内镜下黏膜剥离术治疗早期食管癌及癌前病变的近期疗效和安全性[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015(10):52-55. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2015.10.017.
- [17] 徐芳媛,尹成龙,袁志萍,等.内镜黏膜下剥离术治疗早期

- 食管癌及癌前病变的临床评价[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2013,3(5):9-14. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2013.05.003.
- [18] 孙圣斌,孙琛明,黄曼玲,等.内镜微创治疗早期食管癌及癌前病变的临床评价[J].中华航海医学与高压医学杂志,2017,24(2):151-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2017.02.017.
- [19] Texter EC Jr. Ulcer pain mechanisms. The clinical features of active peptic ulcer disease and implications for therapy[J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 1987, 134: 1-20. DOI: 10.3109/00365528709090135.
- [20] 朱学文. 内镜下黏膜剥离术患者术前焦虑对术后疼痛的影响[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(28):32-33.
- [21] Becker JC, Beckbauer M, Domschke W, et al. Fibrin glue, healing of gastric mucosal injury, and expression of growth factors: results from a human in vivo study[J]. Gastrointest Endosc, 2005, 61(4):560-567. DOI: 10.1016/s0016-5107(05)00291-9.
- [22] Takao T, Takegawa Y, Shinya N, et al. Tissue shielding with polyglycolic acid sheets and fibrin glue on ulcers induced by endoscopic submucosal dissection in a porcine model[J]. Endosc Int Open, 2015, 3(2): E146-151. DOI: 10.1055/s-0034-1391391.

(收稿日期:2020-10-08)

(本文编辑:顾文景)

