

糖皮质激素联合临时支架置入预防环周或近环周内镜黏膜下剥离术后食管狭窄中的应用价值

高 雄¹, 姜 萌², 高 鹰³

- (1. 陕西省铜川市耀州区人民医院 消化内分泌科, 陕西 铜川, 727000;
2. 陕西省铜川市人民医院 消化内科, 陕西 铜川, 727000;
3. 江苏省苏北人民医院 妇产科, 江苏 扬州, 225001)

摘要: **目的** 探讨糖皮质激素联合临时支架置入预防环周或近环周内镜黏膜下剥离术(ESD)后食管狭窄的疗效。方法 前瞻性纳入2019年1月—2021年6月在陕西省铜川市耀州区人民医院接受环周或近环周ESD患者为研究对象。ESD后应用全覆膜支架附着在手术创面上,术后6~8周取出支架。所有患者术后第3天起口服泼尼松,逐渐减量至第8周结束。根据临时性支架置入情况将患者分为支架置入组和无支架置入组。收集所有患者的年龄、性别、术前病理结果、病变位置、ESD后的黏膜纵向缺损长度、病变占食管环周范围;记录食管狭窄患者的内镜下球囊扩张术(EBD)次数;记录可能与激素给药相关的不良反应。分析临时性支架置入预防ESD后食管狭窄的有效性;分析影响狭窄预防措施效果的因素。**结果** 本研究最终共纳入36例患者,其中支架置入组26例,无支架置入组10例。支架置入组患者平均随访(13.7±4.5)个月,食管狭窄发生率为38.5%(10/26),平均EBD次数为(5.5±3.3)次;无支架置入组食管狭窄发生率为90.0%(9/10),平均EBD次数为(10.5±4.3)次。无支架置入组狭窄发生率及ESD次数高于支架置入组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。病理结果为鳞状细胞癌,ESD后的黏膜纵向缺损长度越长、病灶范围为全周食管的患者术后食管狭窄发生率较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 临时支架置入结合糖皮质激素在减少环周或近环周ESD后狭窄发生和提高生活质量方面是有效和可行的。

关键词: 临时支架置入;糖皮质激素;内镜黏膜下剥离术;食管狭窄;鳞状细胞癌;医工结合

中图分类号: R 735.1; R 571 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)18-016-05 DOI: 10.7619/jcmp.20221954

Application value of glucocorticoid combined with temporary stent placement in preventing esophageal stenosis after circumferential or near circumferential endoscopic submucosal dissection

GAO Xiong¹, JIANG Meng², GAO Ying³

- (1. Department of Gastroenterology and Endocrinology, People's Hospital of Yaozhou District in Tongchuan City of Shaanxi Province, Tongchuan, Shaanxi, 727000; 2. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Tongchuan City of Shaanxi Province, Tongchuan, Shaanxi, 727000; 3. Department of Gynecology and Obstetrics, Northern Jiangsu People's Hospital in Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of glucocorticoid combined with temporary stent placement in preventing esophageal stenosis after circumferential or near circumferential endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** Patients received circumferential or near circumferential ESD in People's Hospital of Yaozhou District in Tongchuan City of Shaanxi Province from January 2019 to June 2021 were prospectively included in the study. After ESD, the fully covered stent was attached to the surgical wound, and the stent was removed 6 to 8 weeks after operation. All the patients took prednisone orally from the 3rd day after operation, and then the dosage gradually reduced to the end of the 8th week. According to the situation of temporary stent placement, the patients were divided into stent placement group and non-stent placement group. The age, gender, preoperative

pathological results, lesion location, length of longitudinal mucosal defect after ESD and the range of lesion around the esophagus were collected in all the patients; the number of endoscopic balloon dilation (EBD) in patients with esophageal stenosis was recorded; adverse reactions that may be related to hormone administration were recorded. Efficiency of temporary stent placement in preventing esophageal stenosis after ESD was analyzed; the factors affecting the efficacy of stenosis prevention measures were analyzed as well. **Results** Finally, a total of 36 patients were included in this study, including 26 patients in the stent placement group and 10 patients in the non-stent placement group. In the stent placement group, the average follow-up was (13.7 ± 4.5) months, the incidence of esophageal stenosis was 38.5% (10/26), and the average number of EBD was (5.5 ± 3.3) times; in the non-stent placement group, the incidence of esophageal stenosis was 90.0% (9/10), and the average number of EBD was (10.5 ± 4.3) times. The incidence of stenosis and the number of ESD in the non-stent placement group were significantly higher than those in the stent placement group ($P < 0.01$). Patients with pathological result confirmed as squamous cell carcinoma, the longer longitudinal defect of mucosa after ESD was, and the higher incidence rate of postoperative esophageal stenosis was in patients with focus range involved the whole esophagus, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Temporary stent placement combined with glucocorticoids is effective and feasible in reducing incidence of stenosis and improving quality of life after circumferential or near circumferential ESD.

Key words: temporary stent placement; glucocorticoids; endoscopic submucosal dissection; esophageal stenosis; squamous cell carcinoma; combination of medicine and engineering

食管癌是较为常见的肿瘤,其中鳞癌是其最常见的亚型。早期食管癌是指病变局限于黏膜层的食管癌,约占所有食管癌的 20%,其远处转移的风险较低^[1-2]。随着内窥镜技术的发展,内镜治疗逐步成为早期食管癌的首选治疗方式。内镜黏膜下剥离术(ESD)可整块切除和治疗性切除病变,可作为早期食管癌及上皮内瘤变的重要治疗方式,但是 ESD 后并发症较多,其中食管狭窄是最为常见的并发症^[3]。ESD 后食管狭窄的原因是早期严重的炎症反应,大量的炎症细胞和成纤维细胞聚集,导致黏膜下纤维化,严重的纤维组织增生侵及食管壁,会导致食管肌层的破坏和萎缩^[4]。同时,人工溃疡面的上皮再生较晚,导致创面再修复过程中的皱缩,进一步形成食管良性狭窄^[5]。

糖皮质激素可减轻术后局部炎症反应,减少创面的纤维化,软化瘢痕。KATAOKA M 等^[6]研究发现,未使用激素治疗的 ESD 后患者狭窄发生率为 68.7%,而口服激素治疗者的狭窄发生率仅为 17.6%。另一项研究^[7]也发现,不使用激素预防的 ESD 后狭窄发生率为 80.0%,而使用激素预防后的狭窄发生率仅为 23.1%。需要注意的是,这 2 项研究未对 ESD 切除的范围进行分析。研

究^[3,8]发现,切除范围大于 3/4 周的 ESD 后患者的食管狭窄发生率为 94.1%。HANAOKA N 等^[9]研究发现,对于大于 3/4 环周的 12 例 ESD 后患者行激素治疗预防狭窄,有 11 例患者出现了食管狭窄,主要原因是近环周 ESD 后的溃疡面在缺乏食管肌层的情况下,生长没有支撑,容易皱缩,也容易导致食管狭窄,激素无法解决这一问题。食管支架主要用于狭窄后的治疗,但是利用食管支架来预防狭窄的相关研究仍较少。理论上而言,食管支架置入可以为近环周 ESD 后创面提供一个支撑作用,在创面生长的过程中避免挛缩,减少术后狭窄的发生。本研究探讨糖皮质激素联合临时支架置入在预防环周或近环周 ESD 后狭窄中的应用效果,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2021 年 6 月在陕西省铜川市耀州区人民医院行早期食管癌 ESD 的患者为研究对象。纳入标准:①病灶仅有 1 处,超声胃镜提示肿瘤侵犯深度不超过黏膜下层 1/3 的早期食管癌患者;②切除范围大于 3/4 的食管环周患者;③ CT 检查无淋巴结转移者。排除标准:

① CT 提示存在淋巴结转移者；② 术前存在食管狭窄者；③ 伴有心、肝、肾等重要脏器功能不全者；④ 存在凝血功能障碍或应用抗凝药物、糖皮质激素类药物者；⑤ 存在糖皮质激素治疗禁忌证者，如糖尿病、严重感染、严重精神疾病、重度骨质疏松、结核等。本研究获得了陕西省铜川市耀州区人民医院伦理委员会批准，所有患者均签署知情同意书。

本研究将 ESD 切除范围大于 3/4 食管环周定义为近环周切除。术前告知患者研究方案，患者根据自身情况选择是否行临时性支架置入，所有患者术后均按照实验方案口服糖皮质激素。根据临时性支架置入情况将患者分为支架置入组和无支架置入组；若术后 2 周内支架脱落或因并发症取出，也应纳入无支架置入组；若支架置入时间 ≥ 2 周者，则纳入支架置入组。将支架置入组患者按狭窄发生情况分为狭窄组和无狭窄组。

1.2 研究方法

1.2.1 ESD 操作步骤：① 标记。进镜后用白光内镜寻找病变位置，应用窄带成像技术 (NBI) 在放大内镜下观察可疑病灶，再结合卢戈氏碘染色，确定病灶的位置、大小、累及管腔范围，评估病变深度。在距离病变边缘 0.3 ~ 0.5 cm 处点状环绕使用 Dual 刀热凝固标记病变。② 黏膜下注射。在病灶边缘标记处进行多点黏膜下注射含甘油果糖、美兰、肾上腺素的生理盐水溶液，每点 2 ~ 3 mL，使病变黏膜充分隆起。③ 切除病灶。在距离标记点外约 0.5 cm 处使用 Dual 刀切开黏膜直至黏膜下层，边切开边止血。沿黏膜下层逐步剥离，扩大病灶边缘切开范围，直到剥离病变黏膜完全脱落，剥离过程中补充黏膜下注射，可反复进行。④ 创面处理。根据创面出血情况，采用 Dual 刀或电热止血钳凝固止血。⑤ 临时支架置入。ESD 后立即置入临时支架以预防狭窄。支架的直径 18 mm，支架的选择根据黏膜缺损的长度决定。镜下评估黏膜缺损的长度后，从活检孔道插入导丝，将导丝置入胃内，退出胃镜。沿导丝将已安装好的支架置入器送至预期刻度，缓慢释放后将导丝与置入器一同退出。再次进镜见支架开口刚好超过剥离面上下端各 2 cm。术后 8 周取出支架。手术结束后，在内镜下放置胃管。

1.2.2 ESD 术后治疗：术后第 1 天禁食，常规补液使用质子泵抑制剂、抗生素，观察并发症及胸痛情况；术后第 2 天进流食，第 3 天进无渣软食。

ESD 后第 3 天开始口服泼尼松，第 1、2 周为每天 30 mg，第 3、4 周为每天 25 mg，此后每周减量 5 mg，第 8 周结束后停药。

1.2.3 随访：术后第 8 周来院行内镜检查，对行临时性支架置入的患者行支架取出，评估食管改变情况，未满 8 周而需取出支架的患者要记录取出时间。食管狭窄是指术后进食困难且标准内镜（直径为 9 mm）难以通过食管的狭窄管腔^[10]。对出现食管狭窄的患者，给予内镜下球囊扩张术 (EBD) 治疗。

1.3 评价标准

收集所有患者的年龄、性别、术前病理结果、病变位置、ESD 后的黏膜纵向缺损长度、病变占食管环周范围；记录食管狭窄患者的 EBD 次数；记录可能与激素给药相关的不良反应。分析临时性支架置入预防 ESD 后食管狭窄的有效性；分析影响狭窄预防措施效果的因素。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示，组间比较采用 *t* 检验；计数资料采用百分率表示，组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究最终共纳入 36 例患者，其中支架置入组 26 例，无支架置入组 10 例。支架置入组中男 12 例，女 14 例，平均年龄为 (59.4 ± 6.2) 岁；病灶位于食管中上部、中部、中下部分别为 9、7、10 例；环周切除、近环周切除各 13 例；切除后黏膜纵向缺损长度为 (93.8 ± 19.2) mm；术后病理提示高级别上皮内瘤变 17 例，鳞状细胞癌 9 例，均局限于黏膜层内。

无支架置入组中男 5 例，女 5 例，平均年龄为 (60.2 ± 7.5) 岁；病灶位于食管中上部、中部、中下部分别为 3、3、4 例；环周切除、近环周切除各 5 例；切除后黏膜纵向缺损长度为 (88.0 ± 18.7) mm；术后病理提示高级别上皮内瘤变 7 例，鳞状细胞癌 3 例，均局限于黏膜层内。

所有患者随访时间均超过 6 个月，支架置入组患者平均随访 (13.7 ± 4.5) 个月，期间发生食管狭窄者 10 例，狭窄发生率为 38.5% (10/26)，平均 EBD 次数为 (5.5 ± 3.3) 次；2 例患者分别在随访第 4、5 周因胸痛取出支架；1 例患者发生反

复支架移位,在第 5 周取出支架。无支架置入组中有 9 例患者发生食管狭窄,狭窄发生率为 90.0% (9/10),平均 EBD 次数为 (10.5 ± 4.3) 次。无支架置入组狭窄发生率及 ESD 次数高于支架置入组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 1。随访期间有 4 例 ESD 后患者出现了口腔疱疹感染和念珠菌性食管炎等可能与口服激素相关的并发症,但经内科治疗后痊愈,未出现 Clavien-Dindo

分级 II 级以上的并发症。

2.2 支架置入组发生狭窄的危险因素分析

根据随访结果将支架置入组患者分为狭窄组和无狭窄组,2 组患者在年龄、性别、病灶位置、随访时间方面比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);病理结果为鳞状细胞癌、ESD 后的黏膜纵向缺损长度越长、病灶范围为全周食管的患者术后食管狭窄发生率较高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 支架置入组与无支架置入组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

一般资料	分类	支架置入组 (n=26)	无支架置入组 (n=10)
年龄/岁		59.4 ± 6.9	60.2 ± 7.5
性别	男	12(46.2)	5(50.0)
	女	14(53.8)	5(50.0)
病理结果	高级别上皮内瘤变	17(65.4)	7(70.0)
	鳞状细胞癌	9(34.6)	3(30.0)
病灶位置	中上部	9(34.6)	3(30.0)
	中部	7(26.9)	3(30.0)
	中下部	10(38.5)	4(30.0)
ESD 后的黏膜纵向缺损长度/mm		93.8 ± 19.2	88.0 ± 18.7
病灶占食管环周范围	全周	13(50.0)	5(50.0)
	大于 3/4 周	13(50.0)	5(50.0)
随访时间/月		13.7 ± 4.5	13.9 ± 4.9
狭窄发生情况	发生	10(38.5)	9(90.0)**
	未发生	16(61.5)	1(10.0)**
狭窄患者 ESD 次数/次		5.5 ± 3.3	10.5 ± 4.3**

ESD: 内镜黏膜下剥离术。与支架置入组比较, ** $P < 0.01$ 。

表 2 ESD 术后无狭窄组与狭窄组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

一般资料	分类	无狭窄组 (n=16)	狭窄组 (n=10)
年龄/岁		57.6 ± 4.9	61.4 ± 7.5
性别	男	6(37.5)	6(60.0)
	女	10(62.5)	4(40.0)
病理结果	高级别上皮内瘤变	13(81.2)	4(40.0)*
	鳞状细胞癌	3(18.8)	6(60.0)*
病灶位置	中上部	6(37.5)	3(30.0)
	中部	6(37.5)	1(10.0)
	中下部	4(25.0)	6(60.0)
ESD 后的黏膜纵向缺损长度/mm		86.9 ± 16.2	105.0 ± 19.0*
病灶占食管环周范围	全周	5(31.2)	8(80.0)*
	大于 3/4 周	11(68.8)	2(20.0)*
随访时间/月		13.4 ± 5.1	14.2 ± 3.6

ESD: 内镜黏膜下剥离术。与无狭窄组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

全周或近全周病变切除后,仅使用激素预防食管狭窄的效果欠佳。若术后发生狭窄,则需行 EBD 治疗,EBD 手术越多,则患者的经济负担和身心损伤越重。随着医疗技术的不断发展,可取出式食管支架在临床的应用也愈发常见,但在预防 ESD 后食管狭窄方面的应用仍较少。全覆膜

支架可使食物顺利通过支架,而且不会与食管黏膜粘连,同时还能够减少食管支架对食管黏膜的刺激,减少黏膜肉芽组织增生。因此,利用全覆膜支架覆盖 ESD 后的手术创面,使创面在愈合过程中保持一定的管腔直径,支撑食管黏膜的生长,可减少愈合过程中狭窄的形成^[9]。

本研究 26 例环周或近环周的 ESD 后患者行激素联合临时支架置入治疗,随访发现 10 例患者

(38.5%)出现了食管狭窄,显著低于仅使用皮质激素预防患者的90.0%狭窄率,证实了这种预防狭窄的策略是有效的。进一步分析发现,13例行环周手术的患者中,8例患者(61.5%)在联合临时支架置入预防狭窄的情况下仍发生了食管狭窄,表明食管环周ESD后狭窄的发生概率仍较高,但仍低于未使用临时支架置入的患者,也证实了糖皮质激素联合临时支架置入的有效性。

糖皮质激素可抑制局部炎症反应,减少纤维结缔组织形成,进而达到软化瘢痕的作用。既往研究^[6-7]报道了口服糖皮质激素在降低ESD后狭窄发生率方面的疗效。一项Meta分析^[11]发现,大剂量类固醇可导致胃肠道溃疡、骨质疏松、免疫抑制、高血糖甚至全身感染,因此本研究采用了递减剂量和短周期的给药方式,并未出现Clavien-Dindo分级Ⅱ级以上的并发症。本研究将临时支架置入与口服糖皮质激素结合起来干预周围黏膜缺损的狭窄,结果也证实了该方案的有效性。本研究还发现,鳞状细胞癌、ESD后的黏膜纵向缺损长度越长、环周ESD后出现狭窄的风险更高。

本研究的不足:首先,本研究是一个小样本的单中心研究,存在选择偏倚和统计偏差,需要更进一步的多中心、大样本的研究去证实结论的有效性;其次,本研究对照病例较少,统计分析效能较差,后期需要更严谨、精密的设置对照和随机分组来验证结论的准确性。

综上所述,本研究初步表明临时支架置入结合糖皮质激素在减少环周或近环周ESD后狭窄和提高患者生活质量方面是有效和可行的。

参考文献

[1] ISHIHARA R. Prevention of esophageal stricture after endo-

scopic resection[J]. *Dig Endosc*, 2019, 31(2): 134-145.
 [2] CHEN M H, DANG Y N, DING C, *et al*. Lesion size and circumferential range identified as independent risk factors for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(9): 4065-4071.
 [3] GUO H M, ZHANG X Q, CHEN M, *et al*. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18): 5540-5547.
 [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.
 [5] FUNAKAWA K, UTO H, SASAKI F, *et al*. Effect of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms and risk factors for postoperative stricture[J]. *Medicine*, 2015, 94(1): e373.
 [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-E117.
 [7] ZHOU G S, YUAN F F, CAI J Z, *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.
 [8] SHI Q, JU H, YAO L Q, *et al*. Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(8): 640-644.
 [9] HANAOKA N, ISHIHARA R, UEDO N, *et al*. Refractory strictures despite steroid injection after esophageal endoscopic resection[J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(3): E354-E359.
 [10] ONO S, FUJISHIRO M, NIIMI K, *et al*. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(5): 860-866.
 [11] OLIVEIRA J F, MOURA E G, BERNARDO W M, *et al*. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(7): 2779-2791.

(本文编辑:梁琥)

(上接第15面)

[13] 刘以俊,李涛.《2016年国际肝移植学会实践指南:肝肺综合征与门脉性肺动脉高压的诊断与管理》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(10): 1838-1842.
 [14] 谭年花,陈斌.慢加急性性肝衰竭大鼠肠源性内毒素血症时Th17/Treg表达变化的实验研究[J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(3): 134-138.
 [15] RAEVENS S, FALLON M B. Potential clinical targets in hepatopulmonary syndrome: lessons from experimental models[J]. *Hepatology*, 2018, 68(5): 2016-2028.
 [16] RAEVENS S, GEERTS A, VAN STEENKISTE C, *et al*. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment[J]. *Liver Int*, 2015, 35(6): 1646-1660.

[17] 石明霞,张薇,刘磊,等. D-二聚体测定在慢性阻塞性肺疾病的疗效评价及预后意义的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(29): 5797-5800.
 [18] 黎尚荣,沈宁,易慧敏,等. 肝肺综合征病人肺循环及血浆iNOS、ET-1水平变化[J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(10): 2030-2032.
 [19] 王立国,郭月宁,刘喃喃,等. 肿瘤坏死因子α在大鼠肝肺综合征发病机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(2): 219-222.
 [20] 程凯,杨振林,吕长俊. ET-1、NO、NOS、ETB受体在大鼠肝肺综合征作用中的初步研究[J]. *滨州医学院学报*, 2011, 34(6): 401-406.

(本文编辑:梁琥)