

- ling regulates Nkx2-5 activity during cardiomyogenesis [J]. FEBS Lett, 2001, 509(1):126.
- [11] Dai YS, Cserjesi P, Markham BE, et al. The transcription factors GATA-4 and dHAND physically interact to synergistically activate cardiac gene expression through a p300-dependent mechanism [J]. J Biol Chem, 2006, 277(27):390.
- [12] Small EM, Krieg PA. Transgenic analysis of the atrial natriuretic factor (ANF) promoter; Nkx2-5 and GATA-4 binding sites are required for atrial specific expression of ANF [J]. Dev Biol, 2006, 261(1):116.

- [13] Sepulveda JL, Vlahopoulos S, Iyer D, et al. Combinatorial expression of GATA-4, Nkx2-5, and serum response factor directs early cardiac gene activity [J]. J Biol Chem, 2007, 277(28):775.
- [14] Benoit GB. Transcriptional regulation of vertebrate cardiac morphogenesis [J]. Circ Res, 2006, 90(5):509.
- [15] Garg V, Kathiriyi IS, Barnes R, et al. GATA-4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX-5 [J]. Nature, 2005, 424(6947):443.

(收稿日期:2009-05-05 修回日期:2009-07-13)

· 综 述 ·

Barrett 食管的诊治进展

王 珏 综述, 王江红[△] 审校

(重庆市肿瘤研究所内镜诊疗中心 400030)

关键词: Barrett 食管; 食管腺癌; 治疗; 内镜诊断技术

中图分类号: R735.1; R730.49

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)03-0362-03

Barrett 食管 (Barrett Esophagus, BE) 是指食管下段的复层鳞状上皮被单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 可伴肠化生或不伴肠化生, 其中伴有特殊肠化生者属于食管腺癌的癌前病变^[1]。Barrett 食管是由英国心胸外科医生 Barrett 在 20 世纪 50 年代首次报道并以其名字命名。近年来食管腺癌的发病率逐年升高, 尤其是西方国家。食管腺癌的预后差, 进展期患者 5 年生存率小于 20%, BE 的治疗已成为临床的研究热点。

1 诊断方法

1.1 内镜筛查及追踪 BE 内镜下的典型表现是胃食管结合处 (GEJ) 近端出现橘红色柱状上皮, 即鳞、柱状上皮交界 (SCJ) 与 GEJ 分离。国外研究报道, BE 的癌变率较一般人群高 30~125 倍, 且 80% 食管腺癌来源于 BE。所以有学者建议采用内镜检查对 BE 进行筛查观察^[2]。基于过去已经认同的 BE 从上皮化生到癌变发生尚需有一个相对较长的潜伏期, 其潜伏期可长可短各不相同, 进行长期追踪监测的方案和效果评估标准目前还无统一意见。追踪监测的病例在长期过程中流失很多。有报道显示 9 年期间坚持追踪监测的例数仅占 42%^[3]。对已确定为 BE 的患者支持进行筛检或追踪监测, 其意义在于观察不典型增生的发生, 并指导临床适时进行干预。有报道指出这种追踪监测指导下临床干预的结果与无追踪对照组比较, 平均生存率可延长 42d。总的来说, 对 BE 内镜追踪监测的临床意义是肯定的。

1.2 组织病理学监测 BE 活组织标本是在内镜下分点取样获得。这对 BE 不典型增生的判断十分重要, 是临床追踪监测的基本手段。但对病理判断的结果还存在一定的异议。除已涉及过的问题外, 更主要的是如何获得有价值的活组织标本。Reid 等^[4]报道对 BE 的诊断性活组织取样应在 2cm 间隔取 4 块组织为宜。他们研究了以 1cm 间隔取 4 块样本来观察高度不典型增生的相关性变化, 45 例高度不典型增生患者有 29% 癌变是发生在内镜取样的界限上 (达到 1cm 间隔), 而其他患者

(超过 1cm 间隔) 除 2 例外均发展为癌变。这一研究提示, 内镜下采用 1cm 间隔取样仅 1/3 患者可被病理检查确认为癌变; 而采用 2cm 间隔取样的被漏诊率也是 1/3 (29%)。总之, 多点间隔式内镜下取样可以减少对恶性变的遗漏。对追踪早期癌十分重要。

组织分型^[5]: (1) 胃底型与胃底上皮相似, 可见主细胞和壁细胞, 但 BE 上皮萎缩较明显, 腺体较少且短小, 此型多分布于 BE 远端近贲门处; (2) 贲门型与贲门上皮相似, 有胃小凹和黏膜液腺, 但无主细胞和壁细胞; (3) 特殊肠化生型又称为 III 型肠化生或者不完全小肠化生型, 分布于鳞状细胞和柱状细胞交界处, 具有不完全小肠或结肠表面, 表面有微绒毛和隐窝, 杯状细胞是其特征性细胞。

1.3 放大内镜 放大内镜是一种具有高像素和高分辨率特点的电子内镜, 可使肉眼直观所见到的黏膜组织被不同程度的放大, 达到与解剖显微镜相同的观察水平, 有利于观察微细结构变化, 以判断病变的良恶性、区分组织学类型及判断病变的深度和范围。乙酸是一种可与柱状细胞发生特异性、可逆性反应的染色剂, 乙酸与其他染色剂比较, 其优势在于使用前不需使用除黏液剂, 而且对 BE 上皮的特异性较强, 可增强鳞状上皮与柱状上皮之间的色调对比, 使柱状上皮的黏膜像显示更加清晰, 其与放大内镜联合使用称为增强放大内镜^[6]。

1.4 染色内镜 染色内镜是使用染色物质使其附于胃肠道黏膜以使某些病变在内镜下呈现特殊颜色的一种技术。有研究表明, 使用亚甲蓝染色对 BE 诊断的灵敏度和特异度分别为 95%、97%, 总体准确度为 95%。用复方碘溶液染色对 BE 诊断的灵敏度和特异度分别为 89%、93%。总体准确度为 91%。染色内镜是一种安全、便宜、可反复进行、准确性相对高的检查手段, 在 BE 的追踪监测手段中占有重要地位^[7]。

1.5 富士能电子分光图像处理技术 (fuji intelligent chromoendoscopy, FICE) 放大胃镜和 FICE 都旨在观察黏膜的细微

结构变化,为诊断提供帮助,实现对胃黏膜细微结构的观察,不但使早期胃癌及其癌前病变的定性诊断变得容易,而且可以满足定量的要求,甚至还能提供组织病理学诊断的信息,达到光学活检的目的,以提高病变的检出率。FICE 是近年发展起来的一种全新的内镜下成像诊断技术,有望很好地解决既往染色内镜存在的一些问题。FICE 主要着眼于观察消化道黏膜表面的微细腺管形(pit pattern)及微血管形态(capillary pattern),从而发现一些在普通内镜下难以发现的病灶,更加精确地引导活检,以提高对疾病的诊断准确率,可以更加精确地诊断消化道黏膜的组织学改变、异型增生及早期胃癌^[8]。

1.6 窄带成像技术(narrow band imaging, NBI) NBI 采用黑白 CCD,通过增加光源中的滤光板选择出特定波长的窄带光(415nm 及 540nm)作为照明光,可清晰地观察黏膜的细微血管形态,与传统内镜系统的内镜染色法相比, NBI 系统不必喷药,不必担心染色剂的剂量,减少了检查时间,降低了受检者的痛苦,同时亦降低了医师工作的疲劳度与困难度。Hamamoto 等^[9]研究认为,与普通放大内镜比较,联合了 NBI 的放大内镜能更清楚地显示,胃食管连接部、食管柱状上皮、黏膜毛细血管网等,更容易识别 BE,且与组织病理学的相关性更强。初步研究显示 NBI 具有类似染色内镜的对比增强能力,不仅能显示 SIM,而且能在 BE 中发现高度异型增生(high-grade dysplasia, HGD)和早期癌(early cancer, EC)。

1.7 激光共聚焦显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE) CLE 将激光共聚焦系统整合于传统内镜上,它是在荧光显微镜成像基础上加装了激光扫描装置,利用计算机进行图像处理,将光学成像的分辨率提高了 30%~40%,使用紫外光或可见光激发荧光探针,从而得到细胞或组织内部微细结构的荧光图像,使临床医生能够在活体内直接观察到细胞组织学变化,这在以往只能通过病理学检查证实。虽然染色内镜和放大内镜已经能够观察到胃肠道黏膜表面的详细结构,但是 CLE 却能进一步发现黏膜下的病变,直接指导活检以及更为有效的内镜治疗。通过 CLE 则可以放大病变部位,迅速确定食管远端黏膜有无杯状细胞而诊断 BE。近年来有研究报道,通过对 63 例 BE 患者进行 CLE 检查,能够区分食管上皮细胞、胃上皮细胞、BE 上皮细胞以及 BE 癌变上皮细胞,同时还能发现早期肿瘤血管病变^[10]。

1.8 光学相干断层摄影术(OCT) OCT 又称表面成像术,是一种快速、实时显示生物组织的深层显微结构的无创成像技术。用于 121 例 BE 患者的研究表明, OCT 诊断 BE 的敏感度达到 97%~100%,特异度达 92%~94%。目前 OCT 检查尚处于研究水平,国内尚未见应用的文献报道,进一步研究有可能对 BE 的监测有重要价值。

1.9 激光诱导荧光光谱技术(LIF) LIF 的原理是当短波(高能)光被某些物质吸收,其原子即被激发到一个不稳定的高能状态。此时的原子就会趋于恢复到原来的能量状态,便以热的形式向周围释放能量,或发射出另一种波长的光子。荧光的原理即是后者的一种。这些物质包括水、血红蛋白、黑色素及许多在代谢中涉及的分子,他们被统称为发光团。对于特定的物质,其发出荧光的光谱是特定的。所以通过向组织发出一定波长的光,并探测组织激发出的荧光,即可能获得组织的成分及浓度的信息。因为组织内物质组成及其浓度是特定的,所以可以由此鉴别不同组织, LIF 即是利用上述原理区分正常组织和病灶的诊断技术。LIF 的最大优点在于诊断实时、快速。Pan-jehpour 等通过对 36 例 BE 患者的研究表明, LIF 可以正确地

将 96%不典型增生的 BE 和 100%低度不典型增生的 BE 分为良性病变,而将 90%高度不典型增生识别为癌前病变。

1.10 散射分光镜技术(LSS) LSS 是一种检测组织对紫外光、可见光及接近红外线波长的光线的吸收和散射能力的光谱活检技术。有研究发现 ISS 对 BE 的灵敏度和特异度均达到 90%,并正确区分了 87%低度不典型增生及 100%高度不典型增生。

1.11 研磨球囊细胞学检查 研磨球囊是一种特制球囊,其表面有锥状凸起,球囊直径为 9mm,充气后直径为 3cm。将该球囊吞入胃内充气,再逆行拔出,利用锥状凸起研磨食管黏膜采取组织样本。Falk 等利用研磨球囊诊断 BE 时,对食管黏膜采取组织样本,其对高度不典型增生或腺癌的灵敏度为 80%。但对低度不典型增生的灵敏度只有 25%。该法操作简单,成本低廉,无需内镜直视,对 BE 的大规模普查很有意义。但由于该法不是在直视下进行的,所取样本存在随机性,漏诊可能性大,尤其该方法对低度不典型增生灵敏度较低,所以该技术要广泛应用于临床还需要不断改进。

一般认为, BE 按照肠化生、低度不典型增生、高度不典型增生、腺癌的顺序进展。监测是为了探查不典型增生,以便及早阻断癌变。虽然内镜监测有一定痛苦且费用昂贵,但就目前国内情况而言,定期内镜随访,多点活检组织病理学检查,同时配合染色内镜提高诊断的准确率仍是行之有效的办法。

2 治 疗

2.1 激光 激光技术已经比较普遍的用于胃肠道疾病的治疗。内镜激光治疗可用的激光器有掺钕钇、铝石榴石激光(Neodymium: yttrium-aluminum garnet laser, Nd: YAG 激光), At⁺(氩离子)激光和氩离子染料激光(argondye laser)等。其中 Nd: YAG 激光应用最广。Hamamoto 等^[9]报道了用 Nd: YAG 激光治疗 BE 上皮的结果,治疗前予奥美拉唑(40mg/d)控制食管酸暴露,11 个月后复查发现治疗区域的柱状上皮被鳞状上皮替代,而未治疗的对照区域无改变。激光治疗主要的并发症是食管狭窄、出血等,发生率分别为 11.8%、5.9%^[11]。

2.2 氩离子凝固术(APC) APC 通过热效应消融食管黏膜表面的病变组织。APC 是新型的非接触性凝固方法,可将高频电能通过电离的氩气传送到靶细胞表面,使其发生凝固变性。由于氩气流是散发的,因而可发生轴向和侧向传导,每次治疗的范围较电凝广泛,组织表面热凝固深度达 2~3mm,与组织接触处的电极配有绝缘装置,克服了治疗中黏膜粘连组织的弊端,操作简便,临床疗效肯定,已被许多国家应用于 BE 的内镜治疗。Morino^[12]等报道病变黏膜平均长度多为 3~5.8 cm,且在 APC 治疗的同时都加用了抑酸剂治疗, 59.2%~100%患者实现了内镜肉眼下病灶清除, 50%~100%患者在术后病理活检中未发现 BE 上皮组织残留。常见并发症是胸痛和吞咽痛,发生率为 6.5%~53%。白梅^[13]在内镜下以 APC 对 36 例病理证实为肠化生的 BE 完全损毁肠化生黏膜,再给予奥美拉唑抑酸治疗。术后进行内镜、病理检查随访 12 个月。34 例达到完全鳞状上皮再生(94.4%), 2 例再生鳞状上皮间混有岛状柱状上皮(5.6%)。

2.3 光动力学治疗(photodynamic therapy, PDT) PDT 是近年应用较多的内镜治疗新方法, PDT 是通过注射某种光敏物质,利用特定的光敏物质在肿瘤或某些组织中高浓度集中,而其他正常组织和器官中代谢迅速而浓度甚低,然后以一定敏感波长的光照射物质集中的部位(肿瘤或某些组织)可出现荧光(诊断用)和使该部位组织及细胞变性、坏死,而正常组织不受

到损伤,达到治疗目的。初期用血卟啉衍生物(Hematoporphyrin Derivative, HpD)和 Photofrin 作为光敏剂,因存在较严重的光敏反应等并发症,使其应用受到限制。目前常用 5-氨基乙酰丙酸(5aminolevulinic, 5-ALA)作为光致敏剂。5-ALA 是良好的上皮源性肿瘤的光敏剂,可使 PDT 的作用局限在上皮源性细胞中,皮肤光敏反应仅持续 24h,这使 PDT 的应用更为安全、方便。PDT 可用于治疗高度不典型增生的 BE 上皮和表浅癌灶。Foroulis 和 Thorpe^[14]对 31 例重度不典型增生和黏膜内腺癌进行 PDT 治疗,平均随访 14 个月,有效率为 80.95%。此外,一项随访超过 2 年的多中心、随机单盲研究显示,PDT 能明显降低重度不典型增生的发生率(治疗组为 39%,对照组为 77%),并能将癌变的发生率降低 50%。PDT 治疗后主要的并发症是食管动力障碍和食管狭窄,有研究发现治疗后 30%可发生无效食管运动(ineffective esophageal motility),43%可发生食管蠕动停止,食管狭窄发生率可达 34%。其他的并发症包括房颤、心力衰竭及光过敏、带状疱疹、多形红斑等皮肤并发症。

2.4 热探头(heaterprobe) 热探头是一种廉价的治疗 BE 的方法,相关报道不多。Michopoulos 等用热探头(5~10J 脉冲)治疗 13 例不典型增生的 BE 患者,之后服用奥美拉唑 40mg/d,1~5 个疗程后肉眼观察下所有患者的 BE 黏膜均被切除。1~3 个月后取活检发现其中有 3 例残留柱状上皮,但没有 p53 的过度表达。在 6~36 个月的随访中,发现有 23%残留柱状上皮,其中 1 例发展成低度不典型增生。2 例 BE 黏膜长度大于 2.5cm 者停用奥美拉唑后复发,而另外 2 例小于 2.5cm 者未复发。说明停用奥美拉唑后是否复发可能与 BE 上皮的原长度有关。

2.5 内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)

EMR 是利用电流通过人体时产生的热效应使组织凝固、坏死,达到凝固切割的目的。因 EMR 可获得较大面积组织,有利于病理学检查,能准确分期并估计边缘切除情况,故近年来经常被用于治疗 BE 合并重度异型增生和(或)黏膜内腺癌。常见并发症为出血、穿孔、狭窄等。May 和 Ell^[15]报道 115 例接受 EMR 治疗的 BE 患者中 70 例伴有重度不典型增生或早期食管癌,术后平均随访 34 个月,98%病灶完全切除,并发症发生率为 9.5%,术后复发率为 30%。目前,EMR 的局限性为:(1)切除后 BE 病灶仍然存在;(2)存在内镜下肉眼无法观察到的病灶;(3)多发性病灶不能用局部 EMR 治疗。

2.6 内科治疗 治疗的目的在于治愈合并的食管炎,缓解食管炎症状,改善食管炎内镜下或 X 线征象,早期检查和预防食管癌,主要控制反流性食管炎。发病初期要调整生活方式,如抬高枕头 15cm、适当控制睡眠时间、肥胖者要减体重、限制吃零食、控制吸烟、避免和降低食管下端狭窄(LES)压力的食物等。(1)抗酸治疗:正确使用抑酸剂,质子泵抑制剂(PPI)如奥美拉唑、埃索美拉唑等, H₂受体拮抗剂如雷尼替丁、法莫替丁等;(2)应用促动力药:用多潘立酮、马来酸曲美布汀等,以促进胃蠕动,加快胃内容物排空,减少反流,尽量避免使用抗胆碱能药物;(3)应用黏膜保护剂:用铝碳酸镁等,可减少反流液对食道黏膜的损伤,促进损伤黏膜的愈合。

由于药物和手术治疗 BE 有一定局限性,各种新的内镜治疗技术不失为可能的替代治疗方法或者补充治疗。相比较而言,内镜治疗不但创伤小,而且切除率较高,并发症较少,复发

率低,能有效减少食管腺癌的发生率。如果能进一步完善这些诊断和内镜治疗技术,对于 BE 的治疗和食管腺癌的预防都有很重要的意义。

参考文献:

- [1] Shanna P, MeQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus; the AGA Chicago Workshop [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127:310.
- [2] Falk GW, Ours TM, Richter JE. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the United States [J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 52:197.
- [3] Eckardt VF, Kanzler G, Bernhard G. Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: A prospective controlled investigation [J]. *Am J Med*, 2001, 111:33.
- [4] Reid BJ, Blount PL, Feng Z, et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95:3089.
- [5] 梅凡. Barrett 食管在增强放大内镜下黏膜像与病理关系的研究 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2007, 24(6):406.
- [6] 方亦斌, 廖专. Barrett 食管诊断技术进展 [J]. *国外医学消化系疾病分册*, 2004, 24(2):87.
- [7] 黄永辉, 周丽雅, 林三仁, 等. 胃黏膜萎缩、肠上皮化生及异型增生的放大内镜表现及其诊断价值 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2005, 22(4):231.
- [8] Yagi K, Honda H, Yang JM, et al. Magnifying endoscopy in gastritis of the corpus [J]. *Endoscopy*, 2005, 37(7):660.
- [9] Hamamoto Y, Endo T, Noshio K, et al. Usefulness of narrow band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus [J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39:14.
- [10] 刘红. 共聚焦内镜诊断 Barrett 食管的初步研究 [J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(2):211.
- [11] Weston AP, Sharma P. Neodymium: yttrium-aluminum-garnet contact laser ablation of Barrett's high grade dysplasia and early adenocarcinoma [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97:2998.
- [12] Morino M, Rebecchi F, Giaccone C, et al. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using argon plasma coagulation (APC) following surgical laparoscopic fundoplication [J]. *Surg Endosc*, 2003, 17:539.
- [13] 白梅. 氩离子凝固术联合奥美拉唑治疗 Barrett 食管疗效观察 [J]. *重庆医学*, 2009, 38(4):415.
- [14] Foroulis CN, Thorpe JA. Photodynamic therapy (PDT) in Barrett's esophagus with dysplasia or early cancer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29:30.
- [15] May A, Ell C. Diagnosis and treatment of early esophageal cancer [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2006, 22:433.