

· 综 述 ·

Barrett 食管内镜诊断的研究进展*

吴巧艳[#]综述,周旭春[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

关键词:Barrett 食管;内镜诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.19.056

中图分类号:R571.04

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)19-2668-03

Barrett 食管(Barrett's esophagus, BE)是胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)的一种特殊类型,在蒙特利尔 GERD 定义和分类的全球专家共识中 BE 也被认为是 GERD 的一种并发症。流行病学调查显示 GERD 中约有 5%~10% 患者是 BE,约 2%~5% BE 患者最终可发展为食管腺癌^[1]。目前研究认为, BE 是食管腺癌的癌前病变。近年来中国和西方国家食管腺癌的发病率呈上升趋势,因此, BE 的及时诊断对预防和减少食管腺癌发生有重要的意义^[2]。

1 BE 的定义

BE 是指食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代。对 BE 化生柱状上皮的定义,目前尚未达成全球共识。在 2008 年的美国胃肠病学学会关于 BE 的诊断指南中指出:只有食管下段出现特异性肠化上皮(specialized intestinal metaplasia, SIM)才能诊断 BE,因为肠化的柱状上皮有发生癌变的可能,需要特殊监测^[3]。但日本及英国学者认为由于某些患者食管下段的肠化呈灶性分布,同时由于胃镜活检的取样误差导致部分肠化患者首次胃镜检查未能发现肠化,若按照美国标准可能造成某些 BE 的漏诊,因此,他们认为肠化并非是 BE 诊断的必要条件,食管下段任何类型的柱状上皮化生均可诊断 BE^[4-5]。重庆 BE 会议共识及中华医学会消化病学分会制订的中国 GERD 共识意见指出, BE 的诊断应以食管远端存在柱状上皮化生作为诊断标准,但必须详细注明组织学类型及是否存在肠化生^[6]。据此,在中国内镜检查发现食管下段有可疑的柱状上皮化生且经病理学活检证实存在化生细胞,即可诊断为 BE。

2 BE 的诊断

2.1 普通内镜结合病理学检查对 BE 的诊断 诊断 BE,内镜下必须分清鳞、柱状上皮交界线(squamocolumnar junction, SCJ)和胃食管结合线(esophagogastric junction, GEJ)。SCJ 的内镜标志为:淡粉色的食管鳞状上皮和橘红色的胃柱状上皮构成的鳞、柱状上皮交界线,即齿状线为 SCJ;而 GEJ 内镜检查标志为:食道下端纵行栅栏样血管末梢或最小充气状态下胃黏膜皱襞的近侧缘^[7]。生理情况下, SCJ 和 GEJ 在同一部位。当 GEJ 的近端出现橘红色柱状上皮,即 SCJ 和 GEJ 分离时应该考虑 BE。按照镜下形态, BE 可分为舌型、岛型、全周型。按照化生的柱状上皮长度, BE 分为长节段、短节段、超短节段 3 种。对 BE 目前公认的是按照布拉格 C&M 分类法进行记录。BE 的活检目前推荐采用每隔 2 cm 四象限活检的方法,但这种活检方法可能漏检早期的 BE 腺癌,同时对食管黏膜的创伤比较大

大,且由于活检耗时及取材误差,增加了内镜检查的成本。近年,特殊内镜检查发展很快,以期提高 BE 及 BE 伴不典型增生、腺癌的检出率。

2.2 特殊内镜

2.2.1 染色内镜 传统的染色内镜是经内镜喷洒染液以使病变更清晰。常用的染液有:1.5% Lugol 碘液、1%~2% 亚甲蓝、甲苯胺蓝、1.5% 乙酸等。Ormeci 等^[8]使用普通内镜及亚甲蓝染色内镜分别观察了 109 例 BE 患者,同时行食管黏膜组织活检,发现染色内镜对 BE 肠化诊断的敏感性为 87%,优于传统内镜的 66%。染色内镜有助于区分不典型增生和肠化生,提高 BE 诊断的敏感性,有利于 BE 靶向活检。但 Ngamruengphong 等^[9]对 9 个研究组 450 例染色内镜的研究进行 meta 分析发现,对 BE 患者肠化和不典型增生的检出率,染色内镜下的靶向活检和普通内镜结合四象限活检法比较并无显著优势。同时使用染色内镜喷洒染液需要额外的时间,增加患者的痛苦,由于喷洒方法不当、个体差异等因素,可致病变处染色深浅不一、定位不准确导致病变遗漏。近年发展起来的电子(智能)染色内镜有效地避免上述缺陷。采用电子染色增加表面黏膜的对比度和使血管更清晰。Pohl 等^[10]用电子染色内镜随机检测了 57 例 BE 患者,发现电子染色内镜对 BE 诊断的敏感性达 92%,可指导靶向活检,与标准的四象限活检相比,电子染色内镜仅漏诊 1 例 BE 高度不典型增生。作者认为智能染色内镜可用于 BE 的早期诊断和病变监测。

2.2.2 放大内镜 通过按钮进行变焦,可使图像放大 80~200 倍,可观察黏膜表面各种微小病变,如腺管开口的情况。Toyoda 等^[11]使用放大内镜进行检查,提出 BE 内镜下的黏膜分型, I 型小圆凹型; II 型裂缝、网状型; III 型脑回绒毛型。其中 III 型与肠化生相关。但放大内镜的检查受呼吸、心跳、食管收缩和胃蠕动影响较大。单用放大内镜检查 BE,敏感性和特异性均不能令人满意。目前,多将放大内镜与染色内镜等其他内镜技术联合使用检查远端食管 GEJ,以提高 BE 的肠化生上皮检出率。

2.2.3 共聚焦内镜(confocal endomicroscopy, CEM) 将共聚焦激光显微镜整合于传统电子内镜的头端,能获取放大 1 000 倍的内镜图像,使浅表黏膜层的腺体、毛细血管网显像,对黏膜病变作出即时的诊断,达到“光学活检”的目的。BE 在 CEM 中表现为有深色球形细胞的规则绒毛样上皮,脑回状的黏膜结构和长春藤状的毛细血管。BE 样瘤变表现为深色细胞增加和不规则的上皮层,基底膜的完整性丢失和绒毛样上皮结构破

* 基金项目:杨森科学基金资助项目(XJMAPAR0811)。 △ 通讯作者,电话:13883083222; E-mail:chqxchzh@163.com。 # 现工作地点:宁波市第一医院。

坏。CEM 有助于靶向活检,提高对 SIM 和 BE 腺癌的诊断率。CEM 对 BE 及 BE 癌变诊断的敏感性分别是 98.8% 和 91.7%; 特异性分别是 94.4% 和 99.0%; 精确性达 97.5%,除了短暂的皮肤脱色未见其他不良反应^[12]。Becker 等^[13]发现 CEM 食管腺癌的微血管密度高于 BE,使用 CEM 与普通内镜结合病理组织活检相比,对 BE 食管腺癌的诊断率相近。但 CEM 的扫描深度、扫描面积有限,主要用于检测小范围黏膜。

2.2.4 光学相干断层摄影术(optical coherence tomography, OCT)和多普勒光学相干断层摄影术 OCT 又称层成成像术,其成像原理是通过发射并收集反射回的红外线,测量其延迟时间从而判定病变浸润深度。OCT 空间分辨率高达 2~10 μm,能清晰地显示食管壁内 1~2 mm 结构,客观地区分黏膜层和黏膜下层,可达到或接近组织病理水平,可快速、实时显示生物组织深层显微结构的无创成像技术。BE 食管在 OCT 中的特异表现为灰色鳞状上皮层的消失,取而代之的是较正常上皮厚,形态紊乱的结构,且可在上皮中发现腺体或腺窝样结构。Zagaynova 等^[14]使用 OCT 技术检查了 78 例 BE 患者,发现 OCT 对 BE 癌变检测的敏感性为 71%~85%,特异性为 68%。OCT 对 BE 肠化诊断的敏感性和特异性分别达到 85% 和 95%。OCT 对于监测 BE 患者的肠化生和上皮内瘤变有很高的应用前景。但炎症可能影响 OCT 的检测结果,使其假阳性增加。

2.2.5 荧光内镜(florescence endoscopy) 在不使用外源性光敏物质的情况下,直接向组织发出适当波长的激光,探测组织激发出的荧光,这种荧光采集后做光谱分析,从而获得组织的成分及浓度的信息。由于正常组织和病变组织中的结构和生物成分不一样,两者产生光谱亦不相同,从而进行鉴别。该方法不需服用光敏剂,对人体无损伤、无不良反应,有实时快速地发现早期病变的潜力。在荧光模式下,正常组织呈淡绿色,而深部的血管则呈深绿色,重度异型增生的组织由于黏膜厚度的改变和微血管密度的增加,激发荧光强度也发生改变。BE 癌由于肿瘤组织胶原减少使绿色荧光减少,红色荧光增加,使组织显示绛红色^[15]。有学者使用前瞻双盲法研究了 101 例患者,发现荧光内镜检测 BE 肿瘤的平均精确度达 78%(56%~98%)。荧光内镜检查 BE 高度不典型增生和腺癌的敏感性很高,可增加重度不典型增生(HGD)的检出率,可以减少活检的块数,提高活检的阳性率,但特异性较低(60%)。与四象限活检相比,荧光内镜可提高 BE 癌诊断的敏感性但不能代替四象限活检^[16]。在溃疡和炎症性病变更容易出现假阳性,影响其分辨率,导致假阳性率增高。

2.2.6 窄带成像内镜(narrow band imaging, NBI) NBI 通过应用特殊的滤光片,使构成白光各组份的光谱变窄,利用蓝光波长更短且落在血红蛋白吸收光谱内来清晰地显示黏膜表面结构、毛细血管及隐窝的形态。Curvers 等^[17]报道 NBI 能清晰显示 BE 黏膜图像(规则形、不规则形或变形)和毛细血管图像(正常/规则、不规则形或变形),其中规则的黏膜图像又可分为圆形、卵圆形、绒毛状、脑回状。用 NBI 检测如发现有 2 个或 2 个以上部位存在不规则或变形的黏膜图像及异常扩张和弯曲的血管图像则提示重度异型增生。Fock 等^[18]使用 NBI 检查发现 BE 患者 94% 有血管分布异常,检出率为 80%,相对于普通内镜(23.3%、36.7%)差异有统计学意义。Herrero 等^[19]使用 NBI 进行检查发现,NBI 能清晰地显示病变轮廓;显示黏膜腺管开口形态可与染色内镜相媲美;并能清晰显示浅表毛细血管结构及隐窝形态;操作简便,可提高对 BE 的靶向活性,NBI

检测 BE 肠上皮化生的敏感性和特异性分别为 93.5%~100% 和 83%。检测 BE 重度异型增生的敏感性达 86%,其中 88% 得到病理学活检证实。NBI 能够对早期病变进行初步的组织学诊断,对病变的靶向活检具有指导意义。

2.2.7 胶囊内镜(string capsule endoscopy, SCE) SCE 是一种具有内置摄像与信号传输装置的智能胶囊,借助消化道蠕动使之在消化道内运动并拍摄图像,从而了解受检者的消化道情况。SCE 具有检查方便、无创伤、无痛苦、不影响患者的正常工作等优点,克服了传统的插入式内镜所具有的耐受性差、不适用于年老体弱和病情危重者的缺陷。由于检出敏感度问题以及胶囊昂贵的价格使 SCE 目前不被推荐为 BE 的首选筛查方法。为降低 SCE 的成本,有学者用一根线固定在胶囊上制成线性 SCE,观察食管、胃食管交界线和近端胃,经过消毒,胶囊可重复使用。Ramirez 等^[20]采用线性 SCE 并配合体位观察 100 例食管病变患者,发现使用线性 SCE 诊断 BE 的敏感性和特异性分别为 78.3%、82.8%,80% 患者表示检查时愿首选 SCE。此次研究作者仅使用了 4 个胶囊。在最近的一个 meta 分析中,有学者分析了 9 个研究组 618 例患者行 SCE 检查的结果,发现其诊断 BE 的敏感性和特异性分别为 77% 和 86%,而普通内镜检查其敏感性和特异性是 78% 和 90%,组织病理学检查证实肠化敏感性和特异性是 78% 和 73%,表明 SCE 有潜力成为诊断 BE 的重要手段^[21]。

尽管内镜检查新技术不断进展,但 BE 的上皮内瘤变和早期腺癌的内镜检出率仍令人不满意。目前,内镜诊断进展还体现在各种成像技术的联合应用上,将相关技术结合,使各项技术之间取长补短。如 Boeriu 等^[22]将放大内镜与色素内镜相结合观察黏膜的微细结构,发现有助于鉴别贲门肠化和 BE 肠化,提高 BE 诊断的准确率。Kato 等^[23]联合应用高清晰放大内镜、荧光内镜和 NBI 3 种内镜检查方法检测 BE 的早期癌变,认为与高清晰放大内镜相比,荧光内镜检查可以显著提高 BE 患者早期癌变的检出率,具有很高的阴性预测价值,但其假阳性率较高。如果同时联合 NBI 检查,则可以降低荧光内镜的假阳性率。若 3 种内镜检查方法联合应用,检出 BE 的敏感性和特异性(89.4%、98%)高于普通内镜(76.6%、84.3%)。

综上所述,利用各种新型的内镜学检查诊断及结合多点活检,可提高 BE 的诊断率,显著提高早期食管腺癌的检出率,改善患者的预后,为临床诊断、治疗 BE 开辟新道路。

参考文献:

- [1] Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus[J]. Lancet, 2009, 373(96): 850.
- [2] Zhang HY, Spechler SJ, Souza RF. Esophageal adenocarcinoma arising in Barrett esophagus [J]. Cancer Lett, 2009, 275(2): 170.
- [3] Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(3): 788.
- [4] Playford RJ. New british society of gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus[J]. Gut, 2006, 55(4): 442.
- [5] Takubo K, Junko Aida DDS, Naomoto Y, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma [J]. Hum Pathol, 2009, 40(1): 65.

- [6] 房殿春,许国铭,赵晶京. Barrett 食管诊治共识(草案, 2005,重庆)[J]. 中华消化杂志,2006,11(1):46.
- [7] Takubo K,Aida J,Sawabe M,et al. The normal anatomy around the oesophagogastric junction: A histopathologic view and its correlation with endoscopy[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol,2008,22(4):569.
- [8] Ormeci N,Savas B,Coban S,et al. The usefulness of chromoendoscopy with methylene blue in Barrett's metaplasia and early esophageal carcinoma[J]. Surg Endosc,2008,22(3):693.
- [9] Ngamruengphong S,Sharma VK,Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus:a meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc,2009,69(6):1021.
- [10] Pohl J,May A,Rabenstein T,et al. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus[J]. Endoscopy,2007,39(7):594.
- [11] Toyoda H,Rubio C,Befrits R,et al. Detection of intestinal metaplasia in distal esophagus and esophagogastric junction by enhanced-magnification endoscopy[J]. Gastrointest Endosc,2004,59(1):15.
- [12] Nguyen NQ,Leong RW. Current application of confocal endomicroscopy in gastrointestinal disorders[J]. J Gastroenterol Hepatol,2008,23(10):1483.
- [13] Becker V,Vieth M,Bajbouj M,et al. Confocal laser scanning fluorescence microscopy for in vivo determination of microvessel density in Barrett's esophagus[J]. Endoscopy,2008,40(11):888.
- [14] Zagaynova E,Gladkova N,Shakhova N,et al. Endoscopic OCT with forward-looking probe:clinical studies in urology and gastroenterology[J]. J Biophotonics,2008,31(2):114.
- [15] Falk GW. Autofluorescence endoscopy[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am,2009,19(2):209.
- [16] Curvers WL,Singh R,Song LM,et al. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's esophagus:a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system[J]. Gut,2008,57(2):167.
- [17] Curvers WL, Van den Broek FJ,Reitsma JB,et al. Systematic review of narrow-band imaging for the detection and differentiation of abnormalities in the esophagus and stomach(with video)[J]. Gastrointest Endosc,2009,69(2):307.
- [18] Fock KM,Teo EK,Ang TL,et al. The utility of narrow band imaging in improving the endoscopic diagnosis of gastroesophageal reflux disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2009,7(1):54.
- [19] Herrero LA,Curvers WL,Bansal A,et al. Zooming in on Barrett oesophagus using narrow-band imaging:an international observer agreement study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2009,21(9):1068.
- [20] Ramirez FC,Akins R,Shaukat M. Screening of Barrett's esophagus with string-capsule endoscopy:a prospective blinded study of 100 consecutive patients using histology as the criterion standard[J]. Gastrointest Endosc,2008,68(1):25.
- [21] Bhardwaj A,Hollenbeak CS,Pooran N,et al. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Gastroenterol,2009,104(6):1533.
- [22] Boeriu AM,Dobru DE,Mocan S. Magnifying endoscopy and chromoendoscopy of the upper gastrointestinal tract[J]. J Gastrointest Liver Dis,2009,18(1):109.
- [23] Kato M,Kaise M,Yonezawa J,et al. Trimodal imaging endoscopy may improve diagnostic accuracy of early gastric neoplasia:a feasibility study[J]. Gastrointest Endosc,2009,70(5):899.

(收稿日期:2010-04-12 修回日期:2010-05-24)

· 综 述 ·

大肠埃希菌外排泵 AcrAB-TolC 研究相关进展

王 旭 综述,黄永茂 审校

(泸州医学院附属医院感染科,四川泸州 646000)

关键词:大肠埃希菌;耐药;外排泵

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.19.057

中图分类号:R378.21;R969.3

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)19-2670-04

细菌的外排系统是一种非特异性耐药机制,是通过细菌外排泵将进入菌体内的药物或其他底物排出膜外,它可以泵出多种对其自身有害的物质,包括喹诺酮类、氯霉素、红霉素、四环素、青霉素、利福平等多种抗菌药物、染料和去污剂等,从而加强细菌在药物选择压力下的生存能力。目前,已在不同细菌上发现几十种外排泵,依据氨基酸序列的同源性,将与抗菌药物

相关的膜外排泵分子分为 5 个主要超家族^[1],包括主要易化子超家族(major facilitator superfamily,MFS)、ATP 结合盒(ATP binding cassette,ABC)超家族、耐药节结化细胞分化(resistance nodulation division,RND)超家族、小多重耐药性(small multidrug resistance,SMR)家族、多药和有毒化合物排出(multidrug and toxic compound extrusion,MATE)家族。按