

- [20] Rattan S, Chakder S. Role of nitric oxide as a mediator of internal anal sphincter relaxation[J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(11):107-112.
- [21] Kuncová J, Faitová S, Capouch J, et al. Chronic atropine administration diminishes the contribution of vasoactive intestinal polypeptide to heart rate regulation[J]. *Physiol Res*, 2008, 57(6):827-829.
- [22] Markos F, Snow HM. Vagal postganglionic origin of vasoactive intestinal polypeptide(VIP) mediating the vagal tachycardia[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2006, 98(4):419-22.
- [23] Kupari M, Mikkola TS, Turto H, et al. Vasoactive intestinal

peptide-release from the heart and response in heart failure due to left ventricular pressure overload[J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(4):361-365.

- [24] Lucia P, Caiola S, Coppola A, et al. Vasoactive intestinal peptide in heart failure[J]. *Ital Heart J Suppl*, 2000, 1(5):679-681.
- [25] 黎之宁, 庞玉生. 心力衰竭患儿血浆血管活性肠肽的变化及其临床意义[J]. *广西医学*, 2004, 26(9):1256-1257.

(收稿日期:2010-09-10 修回日期:2010-10-10)

· 综 述 ·

小儿先天性心脏病体外循环术后肾功能损伤的研究进展

提运幸 综述, 潘征夏[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院心胸外科 400014)

关键词: 儿童; 体外循环; 肾功能

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.10.045

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)10-1028-04

体外循环是进行小儿先天性心脏病(简称先心病)心内直视手术的必备条件之一。由于体外循环的非生理环境可引起机体病理生理方面的多种改变,可导致机体重要器官(心、脑、肾和肺等)的损伤。本文将近期小儿先心病体外循环术后肾功能损伤及其保护措施的研究综述如下。

1 体外循环术后肾功能损伤

虽然对体外循环术后心、肺等器官损伤的研究已较多,但目前对小儿先心病体外循环术后肾功能损伤的研究还较少。2006年 Lema 等^[1]对低温(28~30℃)体外循环下行非紫绀型心脏病手术(房间隔缺损、非紫绀型法洛四联症及主动脉瓣修补术)的9例儿童(年龄4~20个月)进行围术期肾功能变化的前瞻性研究。结果显示术前和术后肾小球滤过率、有效肾血浆流量和滤过分数均正常;术后尿肌酐显著降低,血浆渗透压显著升高;仅1例患儿术后尿 α -谷胱甘肽S-转移酶超过正常范围。故作者认为在这个简单心脏手术及术前肾功能正常的儿童的小样本体外循环手术中没有相关证据证明肾功能有严重的损害,而可能存在较小的肾小管上皮细胞损害。之后,2008年陈涛等^[2]对低温体外循环下行房间隔缺损修补术、房间隔缺损加房间隔缺损修补术及法洛四联根治术的40例患儿(观察组)和非体外循环胸部手术的16例患儿(对照组)[两组患儿年龄分别为(6.62±4.65)岁和(6.33±5.07)岁]进行两组术前与术后3、24h血肌酐、胱抑素C(cystatin C, CysC)及尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-beta-D-Glucosaminidase, NAG)、肌酐测定,并计算尿NAG活性及内生肌酐清除率。结果显示尿NAG活性和血CysC术后24h仍保持较高水平,观察组术后3、24h尿NAG活性、血肌酐明显高于对照组,而观察组与对照组之间及组内各时间点血CysC及内生肌酐清除率比较差异无统计学意义。提示体外循环可对肾小管功能产生不利的影响。

在2005年 Mishra 等^[3]将术后血肌酐从基线增加50%定义为急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),将房间隔缺损、法洛四联症、主动脉缩窄、左心发育不全、房室间隔缺损和肺动脉

狭窄等儿童71例分为AKI组和非AKI组,两组儿童年龄分别为(2.1±1.2)岁和(4.0±0.7)岁。结果显示28%儿童发生AKI。同年Bahar 等^[4]对低温[(28.69±3.6)℃]体外循环下行心内直视术患者共14437例,按术后是否发生急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)分为ARF组和对照组,两组患者年龄分别为(56.4±14.3)岁与(48.6±14.9)岁。结果显示术后发生ARF患者为1.1%(168例)。而后2007年Pedersen 等^[5]对先天性心脏病手术评分(risk adjusted classification of congenital heart surgery, RACHS-1)1~6分的儿童1382例进行数据统计分析。结果显示体外循环下行心脏手术的1128例患者中11.5%(130例)术后发生ARF,而未在体外循环下行心脏手术的254例患者中仅2.4%(6例)术后发生ARF,两组ARF发生率比较差异有统计学意义。最近2008年Ricci 等^[6]对非单纯房间隔缺损和房间隔缺损(RACHS-1 3~4分)的新生儿进行研究,结果显示AKI发生率为30.0%(6/20)。

2 体外循环致肾功能损伤的病理生理机制

体外循环导致肾功能损伤的机制是复杂的、多因素的。近年来大量研究证实心脏手术后的脏器损伤与体外循环诱发的全身炎症反应有关^[7]。2006年王旭和董斌^[8]对轻度全身炎症反应综合征的儿童38例与对照组儿童28例进行两组间肾功能指标比较。全身炎症反应综合征患儿血尿 β_2 -微球蛋白、血尿视黄醇结合蛋白、尿NAG和尿清蛋白均明显改变,与对照组比较差异有统计学意义。提示全身炎症反应综合征患儿早期已存在肾功能损害并且病变累及肾小球和肾小管。已有报道体外循环期间许多因素可诱发炎症反应,包括补体活化、细胞因子释放、白细胞活化与黏附分子表达,并产生氧自由基、花生四烯酸代谢物、血小板活化因子、一氧化氮和内皮素^[9]等各种物质,而且体外循环期间产生的这些炎症介质在诱导器官损伤中起到关键的作用^[10]。

以前的研究显示体外循环期间炎症反应代表性的细胞因子有肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1beta, IL-1 β)、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10等。

[△] 通讯作者, Tel:13983366811; E-mail: Panzhengxia@yahoo.com.cn.

2004 年 Dittrich 等^[11]在新生儿和婴儿中的研究提示体外循环过程中血清 IL-6 和 IL-8 浓度升高与新生儿和婴儿的肾小管功能不全有关,表明肾小球滤过的促炎症白细胞介素可损害肾脏肾小管细胞并导致体外循环术后新生儿和婴儿的术后肾功能不全。2006 年陈涛等^[12]研究提示 TNF- α 的表达程度及部位与肾损伤的程度及部位保持一致。2008 年肖政辉等^[13]对急性肾损伤患儿 25 例、同期入院无急性肾损伤患儿 167 例以及同期健康体检儿童 22 例,抽血查血浆 IL-1、IL-6 和 TNF- α 。结果显示急性肾损伤组血浆 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平比无急性肾损伤组及健康体检组明显升高。李建立等^[14]对室间隔缺损、法洛四联症和室间隔缺损伴右室流出道狭窄的患儿共 30 例[年龄(7.64 \pm 4.21)岁]在浅低温体外循环下行心内直视术。结果显示血浆 TNF- α 、IL-10 在体外循环后均有明显升高。此外,许多研究还显示体外循环中和体外循环后炎性细胞因子 TNF- α 、IL-8、IL-10 水平增加^[9,15]。

据文献报道 TNF- α 具有直接细胞毒作用,大量释放可导致休克和多器官功能衰竭,收缩肾脏血管,降低肾血流量和诱导中性粒细胞和单核细胞聚集^[12];TNF- α 可降低肾小球血流量和滤过率,提高肾小球对清蛋白的通透性,导致肾小球纤维蛋白沉积,并刺激细胞浸润^[12];TNF- α 还具有直接损伤血管内皮细胞作用,导致血管内皮大片脱落和形态改变^[16];TNF- α 单独或协同补体 C3 α 、C5 α 诱导其他细胞合成和分泌炎性细胞因子,具有放大炎症损伤作用^[16]。

体外循环中白细胞活化导致大量的氧自由基释放,包括超氧阴离子、过氧化氢、羟自由基和单态氧等^[9]。此外,体外循环过程中触发释放儿茶酚胺、血管紧张素 II、加压素和血栓素^[17]等肾血管收缩性化合物,体外循环过程中灌注流量降低,体外循环过程中血液被不同程度地稀释,体外循环过程中主动脉被阻断等。所有变化直接或间接地引起肾缺血性改变。由于肾缺血时氧自由基增加,流入肾小管内皮的钙离子增加,促使细胞 ATP 降低,进一步加重了对肾脏的损伤^[18]。氧自由基不仅可作为细胞毒性物质对肾脏造成损伤,而且氧自由基可活化 NF- κ B(nuclear factor-kappa B)。后者是众多炎症介质、黏附分子和急性期反应蛋白高表达所必需的转录因子,是炎症介质的合成及其瀑布式级联反应信号传导通路的中心环节^[19]。所以,氧自由基可能通过活化 NF- κ B 信号通路引起机体内炎症介质增加,增强全身炎症反应的程度。

体外循环过程中低灌注血流以及内脏血管收缩可导致肠道缺血引起缺血性损伤,使肠道黏膜的屏障功能减弱,通透性增加,从而使内毒素从肠道移位进入血液。内毒素是一种强大的炎症级联反应激活剂,可增加细胞因子释放^[9],故内毒素也可增强全身炎症反应程度。除此之外,进入血液的内毒素形成内毒素血症,后者能直接造成肾毒性损伤^[17]。

体外循环过程中中心负压吸引可能破坏红细胞引起溶血,使血液中血红蛋白释放增多,引起血红蛋白尿及肾小管阻塞,可是尚未见游离血红蛋白与急性肾衰竭有直接明确关联的报道^[20]。目前对小儿先心病体外循环导致肾功能损伤的其他机制的报道还很少,有的机制的研究尚未开展。体外循环对肾功能损伤的机制是体外循环引起机体多种病理生理改变,他们之间相互作用、相互影响,形成复杂的网络系统。虽然目前尚不确定是哪种病理改变在肾功能损伤中起决定性主导作用,但是多数报道倾向于认同体外循环过程中诱发的全身炎症反应可对肾功能造成损伤的观点。尽管如此,这些已报道的研究结果大多数是来自成人中的研究,在先天性心脏病小儿中的研究还较少,在婴幼儿中的研究就更少。

3 影响术后肾功能的危险因素

除了体外循环本身可对肾功能产生损害以外,围术期并存的一些危险因素也可对术后的肾功能产生不利影响,进而可影响患者术后肾功能的预后。

在成人中的研究认为高龄是影响体外循环术后肾功能预后的危险因素,而在先天性心脏病小儿中,2005 年 Bahar 等^[4]对体外循环下行心内直视术患者的数据进行统计学分析,结果提示年龄、术前尿素氮水平、体外循环时间、低温程度、二次手术、术后主动脉内球囊反搏、因出血及心包填塞二次剖胸手术和全身性/深部感染是心脏术后发生 ARF 的独立危险因素。此后,2007 年 Pedersen 等^[5]对先天性心脏病 1 128 例进行性别、年龄、体质量、RACHS-1、体外循环时间、主动脉阻断时间等临床资料的关联性分析,结果提示年龄小、RACHS-1 高和体外循环时间是小儿先天性心脏病术后 ARF 的独立危险因素。

4 肾功能保护的措施

4.1 透析和超滤 婴幼儿肾脏功能只及成人的 1/2~2/3,浓缩和稀释功能较差,对水的调节范围窄^[21]。体外循环中血液稀释造成水负荷增加,通过透析和超滤能克服此不良反应,保护婴幼儿重要脏器的功能。2004 年 Dittrich 等^[11]将复杂型先天性心脏病(如大动脉转位合并两个室间隔缺损、主动脉弓中断及室间隔缺损和完全性肺静脉异位引流等)及简单型先天性心脏病(如室间隔缺损)的新生儿和婴儿共 23 例随机分为腹膜透析(peritoneal dialysis,PD⁺)组和非腹膜透析(PD⁻)组,在中低温[PD⁺组和 PD⁻组分别为(26 \pm 1.30) $^{\circ}$ C、(31 \pm 0.1) $^{\circ}$ C]体外循环下进行心脏手术。结果显示所有患者术后血清 IL-6 和 IL-8 浓度均升高,PD⁺组 IL-8 在所有时间点以及 IL-6 在术后 6、8 h 比 PD⁻组显著升高;利尿、肌酐清除率、尿清蛋白和 NAG 的检测提示 PD⁺组肾功能损害更重,体外循环后两组利尿和肌酐清除率明显恢复;两组间尿 NAG 值比较差异无统计学意义。表明通过平衡超滤和腹膜透析行肾前性清除致炎性 IL-6 和 IL-8 有肾脏保护作用。此后 2008 年黄辉等^[22]将简单型先天性心脏病(室间隔缺损和房间隔缺损及室间隔缺损加房间隔缺损)手术患儿 40 例随机分成对照组(C 组, $n=20$)和超滤组(U 组, $n=20$),两组患儿年龄分别为(25.31 \pm 13.80)个月和(28.52 \pm 11.97)个月。测量两组患儿围术期不同时间点尿中微量清蛋白、转铁蛋白和免疫球蛋白 G 的浓度并进行对比分析。结果显示 C 组尿微量清蛋白术后第 1、3 天比 U 组明显升高,C 组尿转铁蛋白术后各时间点均比 U 组明显升高,C 组免疫球蛋白 G 术后第 1、3 天均比 U 组明显升高,差异有统计学意义。证实超滤技术对体外循环心脏手术后肾小球功能具有保护作用。同时黄辉等^[23]还测量了两组手术期不同时间点尿中视黄醇结合蛋白、 α 1-微球蛋白水平。结果显示 C 组 α 1-微球蛋白在术后第 1、3、5 天均比 U 组明显升高,差异有统计学意义。表明改良超滤技术对婴幼儿心脏体外循环术后肾小管功能具有保护作用。

4.2 搏动性血流灌注 2007 年 Alkan 等^[24]将先天性心脏病小儿 215 例随机分为搏动灌注组(P 组, $n=151$)和非搏动灌注组(NP 组, $n=64$)。两组患儿年龄分别为 2 d 至 15 岁、2 d 至 16 岁。结果显示重症监护期间 P 组与 NP 组相比乳酸水平较低,清蛋白水平和尿量较高。证明使用搏动性血流灌注可改善中低温(24 $^{\circ}$ C~28 $^{\circ}$ C)体外循环后早期患者的肾功能预后。

4.3 不停搏技术 由于心脏不停跳及轻度降温,心肌组织含氧血持续灌注,减少低温及体外循环造成外周阻力增加,微循环持续开放,周围组织灌注良好,可避免血红蛋白氧解离曲线的左移,血红蛋白结合氧易释放,增加氧利用率^[25]。

4.4 药物干预

4.4.1 抑肽酶 一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,具有抗血栓形成、抗纤溶和抗炎作用;有效地减少体外循环心脏手术后出血和输血需要。早期的研究结果显示抑肽酶具有一定有效性,但是近来的研究认为没有有力证据证明其有效性,反而其安全性受到质疑,因为有研究报道抑肽酶在成人中使用后肾功能障碍发病率增加^[26],结果使其在临床上应用受到限制。为了确定抑肽酶在小儿中应用的安全性,2008 年 Székely 等^[26]将体外循环下行先心病手术的小儿 657 例分为应用抑肽酶组和未应用抑肽酶组,进行两组间数据对比分析。两组透析的发生率分别为 9.6%与 4.1%($P=0.005$),两组肾功能不全与肾衰竭的发生率分别为 26.3%与 18.1%($P=0.019$)。提示接受抑肽酶的患者透析和肾功能不全(定义为肌酐清除率与术前值比较减少 25%)与肾衰竭的发病率明显升高。然而,倾向调整的风险比不显著。故认为尽管抑肽酶组有较高肾功能不全与肾衰竭的发病率,药物在肾功能不全或透析的发生中的独立作用无法在低温体外循环心脏手术的患儿中得到证明。后来,2009 年 Guzzetta 等^[27]将深低温体外循环下心脏手术的新生儿 200 例分为应用抑肽酶组和未应用抑肽酶组,年龄分别为(6.4±5.1)d 和(7.2±5.6)d,比较两组间术前、术后 24、72 h 调整后的平均肌酐值。两组间相比术前、术后 24、72 h 肌酐平均值的 P 值分别是 0.89、0.15 和 0.16。提示术后肾功能不全与是否应用抑肽酶无关。

4.4.2 乌司他丁 乌司他丁是从人尿中提取的蛋白酶抑制剂,对多种蛋白酶、糖和脂水解酶有抑制作用,并稳定溶酶体膜,抑制多种炎症递质释放对机体造成的损伤。2009 年李维东^[18]将室间隔缺损的婴幼儿 56 例随机分为实验组和对照组,前者一次性将乌司他丁(按 1.2 万 U/kg 计算)加入预充液中,后者以等量的生理盐水代替。比较两组间手术前、后肾功能指标(血肌酐和血尿素氮)的改变。两组尿素氮和肌酐在体外循环前差异无统计学意义($P>0.05$);与体外循环前相比,两组术后 24 h 尿素氮均明显升高($P<0.05$),差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组相比,实验组尿素氮明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示乌司他丁减少了术后血尿素氮的升高程度,故认为乌司他丁对体外循环后肾功能损害起到了保护作用。

4.4.3 其他 其他在成人研究中证明有一定效果但是还没有或很少在先心病小儿中研究的药物有类固醇、多巴胺、钙通道阻滞剂、N-乙酰半胱氨酸、蛋白酶抑制剂(奈莫司他)等。还没有探索但有潜在价值的研究有抗细胞因子治疗(TNF- α 抗体或其可溶性受体的抗体),即应用抗体降低全体的游离 TNF- α 或阻断其作用的受体进而可减弱 TNF- α 的效应。从炎症反应起始阶段进行抑制可能要比其发生后再进行抑制的效果更好,故药物干预实施应在 TNF- α 等炎症介质释放至最大效应之前^[28]。IL-1 α 是有潜在的改善炎症反应作用的物质^[28]。另外,拮抗内皮素作用、前列腺素和多巴胺受体激动剂(选择性多巴胺 1 受体)^[29],以及尿钠肽及肾素-血管紧张素-醛固酮轴具体调节器的肾效应等,今后也值得研究。

参考文献:

[1] Lema G, Vogel A, Jalil R, et al. Renal function and cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgical patients [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(10): 1446-1451.

[2] 陈涛,潘铁成,李军,等.尿 NAG 活性及血 CysC 在小儿心脏术后的变化及其临床意义[J]. *江西医学院学报*, 2008, 48(2): 47-49.

[3] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery [J]. *Lancet*, 2005, 365(9466): 1231-1238.

[4] Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis [J]. *Perfusion*, 2005, 20(6): 317-322.

[5] Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(10): 1344-1349.

[6] Ricci Z, Stazi GV, Chiara L, et al. Fenoldopam in newborn patients undergoing cardiopulmonary bypass: controlled clinical trial [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008, 7(6): 1049-1053.

[7] 张国华,侯凡凡,王武军,等.心脏直视手术过程中循环细胞因子的变化及其与术后肾、肺功能改变的关系[J]. *中国血液净化*, 2005, 4(9): 500-503.

[8] 王旭,董斌.儿童全身炎症反应综合征早期肾损伤指标的探测[J]. *中国现代实用医学杂志*, 2006, 5(8): 5-6.

[9] Wan S, Leclerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies [J]. *Chest*, 1997, 112(3): 676-692.

[10] Wan S, Yim AP. Multi-organ protection during open heart surgery [J]. *Chin Med J*, 2001, 114(1): 3-8.

[11] Dittrich S, Aktuerk D, Seitz S, et al. Effects of ultrafiltration and peritoneal dialysis on proinflammatory cytokines during cardiopulmonary bypass surgery in newborns and infants [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 25(6): 935-940.

[12] 陈涛,潘铁成,李军,等. HO-1 在体外循环中的肾保护作用及其机制初探[J]. *江西医学院学报*, 2006, 46(2): 24-27.

[13] 肖政辉,易著文,祝益民,等.急性肾损伤患儿血浆 IL-1、IL-6、TNF- α 变化及临床意义[J]. *医学临床研究*, 2008, 25(10): 1785-1786.

[14] 李健立,赵砚丽,景吉林,等.体外循环致炎与抗炎反应免疫指标的动态观察[J]. *中国体外循环杂志*, 2005, 3(2): 70-73.

[15] 高增栋,仲崇俊,陆晨希,等.体外循环状态下血液肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 8、白细胞介素 10 水平变化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(5): 890-893.

[16] 路东明,汪栋,韩开宝.川芎嗪对体外循环中炎症因子 IL-8、TNF- α 的影响[J]. *山东医药*, 2007, 47(19): 108-109.

[17] Sladen RN, Landry D. Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasomotor nephropathy [J]. *Anesthesiol Clin North America*, 2000, 18(4): 791-807.

[18] 李维东.乌司他丁对小儿体外循环手术中炎症反应和肾功能的影响[J]. 2009, 26(6): 1014-1016.

[19] 余杨,何德沛,向小勇.体外循环全身炎症反应机制及防治进展的探讨[J]. *创伤外科杂志*, 2005, 7(3): 236-238.

[20] Bellomo R, Aurieremma S, Fabbri A, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI) [J]. *Int J Artif Organs*, 2008, 31(2): 166-178.

- [21] 顾天玉,刘麟,陈金凤.改良超滤在婴幼儿体外循环中的临床应用[J].重庆医学,2010,39(8):985-1002.
- [22] 黄辉,王世端,柴洁,等.超滤对婴幼儿体外循环围术期肾小球功能的影响[J].青海医药杂志,2008,38(6):5-8.
- [23] 黄辉,李筱琴,袁莉,等.改良超滤术对婴幼儿体外循环围手术期肾小管功能的影响[J].山东医药,2008,48(8):54-56.
- [24] Alkan T, Akcevin A, Undar A, et al. Benefits of pulsatile perfusion on vital organ recovery during and after pediatric open heart surgery[J]. ASAIO J, 2007, 53(6): 651-654.
- [25] 周灵飞,鲜渝斌,马双慰,等.体外循环心内直视手术 16 例报道[J].重庆医学 2009,38(9):1140.
- [26] Székely A, Sápi E, Breuer T, et al. Aprotinin and renal

dysfunction after pediatric cardiac surgery[J]. Paediatr Anesth, 2008, 18(2): 151-159.

- [27] Guzzetta NA, Evans FM, Rosenberg ES, et al. The impact of aprotinin on postoperative renal dysfunction in neonates undergoing cardiopulmonary bypass: A retrospective analysis[J]. Anesth Analg, 2009, 108(2): 448-455.
- [28] Hall RI, Smith MS, Rocher G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations [J]. Anesth Analg, 1997, 85(4): 766-782.
- [29] Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period [J]. Br J Anaesth, 2005, 95(1): 20-32.

(收稿日期:2010-10-18 修回日期:2010-12-03)

Barrett 食管相关腺癌的组织病理学诊断

张亚飞¹, 王 鹏²综述, 房殿春^{1△}审校

(第三军医大学西南医院:1. 消化内科;2. 病理科, 重庆 400038)

关键词: Barrett 食管; 腺癌; 组织病理学诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.10.046

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)10-1031-03

Morson 和 Belcher 等于 1952 年报道了首例起源于 Barrett 食管(Barrett's esophagus, BE)的食管腺癌。1959 年, Adl 和 Rodriguez 进一步明确了 BE 与食管腺癌发生间的关系。自此, 大量研究证实, 食管腺癌可发生于 BE 上皮, 支持由 BE 到异型增生、原位癌、最后发展为浸润性腺癌的病理过程。目前的数据显示, BE 患者食管腺癌发生的危险性是正常人的 30~40 倍, 而在食管腺癌中, 约 50% 来自 BE^[1]。

1 BE 相关腺癌的组织病理学概论

1.1 组织学定义 BE 相关腺癌的病理诊断依赖组织学证据^[2]; 若腺癌组织完全位于 BE 化生上皮中, 则可确诊为 BE 相关腺癌(definite Barrett's adenocarcinoma); 若腺癌组织与 BE 上皮化生连接而非被完全环绕, 则诊断为不确定性 BE 相关腺癌(indefinite Barrett's adenocarcinoma)。

1.2 组织学表现 在组织学表现上, BE 相关腺癌与胃及肠道来源腺癌没有明显差异, 都可分为乳头状腺癌、管状腺癌、印戒细胞癌等几种类型。此外, BE 相关腺癌组织中还可可见内分泌细胞、潘氏细胞及鳞状上皮细胞等。继发于 BE 的腺癌多呈高或中等分化, 表现为形态较好的管状或乳头状结构。由于 BE 黏膜常存在不规则且分散的腺体, 所以高分化腺癌活检标本可能在诊断上存在问题, 因为很难辨认浸润程度。低分化腺癌中仅见少许腺体结构, 未分化癌中则没有腺体成分。

1.3 组织学来源 BE 由来的腺癌大多出现在靠近食管胃连接处, 腺癌周围的异型增生病灶非常多见, 而且也可以见到腺癌的多中心发育。在 BE 相关腺癌的切除标本中, 异型增生的检出率为 70%~100%。而随访研究显示, 异型增生是 BE 相关腺癌发生的先兆, 是癌前病变, 其与发生程度及范围有关。Reid 等^[3]报道, 高度异型增生若为弥漫或多灶性, 其癌变概率达 59%; 而若为局灶性, 其癌变概率为 31%。肠上皮化生作为 BE 相关腺癌的癌前病变目前尚存争议。有多篇报道显示, BE 相关腺癌发生与肠上皮化生密切相关。如 Ruol 等^[4]报道, 超

过 95% 的 BE 相关腺癌可于癌旁组织中发现肠化生上皮(杯状细胞)。2005 年, 中华医学会重庆会议形成了中国 BE 诊治共识(草案), 其中也明确指出 BE 伴肠上皮化生者属于食管腺癌的癌前病变^[5]。然而, 新近的研究显示, 肠上皮化生可能并非食管腺癌发生的危险因素, 如 2007 年, 英国学者 Kelty 等^[6]报道了一项对 700 多例 BE 患者进行为期 12 年的随访结果, 显示有肠上皮化生与无肠上皮化生者食管腺癌发生率没有明显差异。

1.4 鉴别诊断 发生于食管胃连接处的腺癌可源于 BE 或者胃贲门黏膜及食管贲门腺等。由于此区域腺癌难以判定其组织来源, 因而有学者建议将之统称为食管胃交界部腺癌(esophagogastric junction adenocarcinoma)。但在临床上, 由于不同类型腺癌的淋巴转移模式有所不同, 因此有必要进一步分型。根据发生部位, Siewert 等^[7]将发生于胃食管连接处的腺癌分为三型: I 型, 远端食管腺癌, 多与 BE 有关; II 型, 贲门腺癌, 发生于食管胃交界部的贲门黏膜; III 型, 贲门下胃癌。

明确食管胃连接处对 BE 及相关腺癌的诊断具有重要意义。目前多将胃皱襞近侧端作为食管胃连接处的解剖位置。约 30% 的食管胃连接处活检组织标本单纯依靠病理诊断可以确认其取材位置, 但剩下的 70% 病例, 单纯依靠病理难以判断其组织来源(远端食管还是近端胃贲门), 这时就需内镜医师提供取材的精确位置, 即明确取材是位于食管胃连接处之上还是之下^[8]。据此, 病理医师可判定所查柱状上皮是 BE 上皮还是单纯胃贲门柱状上皮, 并确诊 BE 相关腺癌。

食管贲门腺(esophageal cardiac glands)位于食管黏膜固有层中, 为分支管状腺体, 其分泌物类似胃上皮细胞所分泌的黏液。食管贲门腺的多少个体差异较大, 有时可以完全缺如。目前有多篇报道显示远端食管腺癌可起源于食管贲门腺, 其往往覆盖正常鳞状上皮。在食管胃连接处, 柱状上皮上覆鳞状上皮并不罕见, 但其长度一般不超过 12 mm。发生于此区域的腺