

论著·临床研究

色素内镜联合细胞黏附分子检测对肠上皮化生型 Barrett 食管的诊断价值

崔振芹, 赵卫东

(山东省东营市胜利油田中心医院消化科, 山东东营 257000)

摘要:目的 探讨联合色素内镜 Lugol's 液食管染色及上皮细胞黏附分子(EpCAM)检测对 Barrett 食管(BE)的诊断价值。方法 将内镜下怀疑 BE 的患者随机分为 A、B 两组, A 组(实验组)患者 49 例, 行 2% Lugol's 液食管染色, 在食管不着色区或淡着色区靶向活检 2~4 块行常规苏木精-伊红(HE)染色病理检查, 同时行免疫组化检测 EpCAM 表达情况; B 组(对照组)46 例, 采用传统随机活检 2~4 块, 送 HE 染色病理检查。结果 实验组病理诊断 BE 39 例, 其中 15 例为肠化型, 经免疫组化染色有 28 例 EpCAM 阳性表达; 对照组常规病理确诊 BE 23 例, 其中 8 例为肠化型 BE。两组 BE 检出率差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组最终肠化型 BE 检出率差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 Lugol's 液食管染色指导下靶向活检可以提高 BE 的检出率, 联合 EpCAM 检测可显著提高肠化型 BE 的诊断率。

关键词: Lugol's 液; 上皮细胞黏附分子; Barrett 食管

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.024

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)01-0069-03

Diagnostic value of chromoendoscopy combined with EpCAM detection in Barrett's esophagus

Cui Zhenqin, Zhao Weidong

(Department of Gastroenterology, Central Hospital of Shengli Oilfield, Dongying, Shandong 257000, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of chromoendoscopy combined with EpCAM detection in Barrett's esophagus. **Methods** 95 patients diagnosed BE under routine endoscopy were recruited in the study, and in which 49 patients were stained by 2% Lugol's solution and undergone biopsy as group A; 46 patients were undergone biopsy by routine endoscopy as group B. The expressions of EpCAM were also detected by immunohistochemical SP methods in biopsies of group A. **Results** 39 patients were diagnosed BE by routine histology in group A, in which 15 Colonic type metaplasia of BE were found, an EpCam expression was observed in 28 Barrett's esophagus patients conformed by histology with HE staining. And 23 patients were diagnosed BE by routine histology in group B, in which 8 Colonic type metaplasia of BE were found. Both diagnostic rate of BE and colonic type metaplasia of BE were significantly different between group A and B. **Conclusion** Targeted biopsies directed by Lugol's solution staining can improve the diagnostic rate of Barrett's esophagus, and diagnostic rate of colonic type metaplasia of BE can be improved fatherly by detecting the expression of EpCAM.

Key words: Lugol's solution; EpCAM; Barrett's esophagus

Barrett 食管(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的一种病理现象, 可伴有肠化或不伴有肠化, 其中伴有肠上皮化生者属于食管腺癌的癌前病变^[1]。研究发现 BE 患者发生癌变的概率约为 0.6%^[2], 随着目前我国食管癌发病率及病死率的逐年增高, 对 BE 进行早期筛查及干预, 可以有效降低 BE 患者发生癌变的危险性。Lugol's 液染色是目前临床上常用的食管染色方法, 对早期食管癌及其癌前病变有较高的检出率, 简便易行且可以直接用于筛查^[3]。上皮细胞黏附分子(EpCAM)在正常食管鳞状上皮中是无表达的, 而在 BE 中(包括各种不同程度的食管不典型增生及腺癌)强表达, 同时在胃体腺中也有一定的表达, 但明显较弱。因此 EpCAM 对于检测 BE 具有不错的特异性^[4-6]。本文旨在运用临床中常用的色素内镜方法联合免疫组化染色检测 EpCAM 对肠化型 BE 的检出情况进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2010 年 6 月至 2011 年 12 月于本院胃镜室进行检查的患者, 选择其中经内镜诊断为 BE 的患者共 95 例入组(男 52 例, 女 43 例, 年龄 26~78 岁, 平均 52.6

岁)。95 例患者中有胃灼伤症状者 60 例(63.16%), 反酸者 47 例(49.5%), 不同程度的腹胀及上腹部不适者 30 例(31.6%), 胸骨后疼痛者 15 例(15.8%)。按照就诊顺序, 采用随机数字法将所有入组 95 例患者随机分为两组: A 组为试验组, 入组患者 49 例(男 26 例, 女 23 例, 平均年龄 53.8 岁); B 组为对照组, 入组患者 46 例(男 26 例, 女 20 例, 平均年龄 51.6 岁)。

1.2 试剂 EpCAM 试剂盒(Maixn-Bio 福州迈新生物技术开发有限公司), 2% Lugol's 液(本院配制)。

1.3 研究方法

1.3.1 内镜检查 检查前首先对患者进行确认, 明确其无碘过敏等病史, 向患者交代 Lugol's 液食管染色的注意事项, 以及可能出现的不良反应, 获取患者同意后再进行内镜操作及染色。内镜下诊断 BE 的标准采用《Barrett 食管诊治共识》(2011 年 06 月重庆修订版)^[1]。实验组患者首先于食管可疑部位进行 Lugol's 液染色, 在食管不着色区或浅着色区组织活检 2~4 块; 常规苏木精-伊红(HE)染色病理诊断后行免疫组化染色检测 EpCAM 表达; 对照组患者则采用普通内镜检查, 常规随机活检及 HE 病理染色诊断。

1.3.2 染色方法 普通内镜观察后,将镜身退至食管上段,用 50~100 mL 蒸馏水反复冲洗食管黏膜,吸净残余蒸馏水后将喷洒管经活检孔道插入至贲门部,沿食管自下而上均匀喷洒 Lugol's 液,一般喷洒 10~20 mL 即可,2~3 min 后观察食管着色情况。在 Lugol's 液不着色或浅着色区行活检,取材 2~4 块。活检结束后继续进镜至胃底,吸净胃内黏液和残留的 Lugol's 液后再将胃镜退出。

1.3.3 病理诊断 将取得的组织标本进行固定,并石蜡包埋备用。采用石蜡标本集中连续切片,片厚 4 μm ,行 HE 染色病理诊断。EpCAM 的检测采用免疫组化染色方法,具体操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.3.4 组织分型标准^[7] (1)胃底型:上皮萎缩明显,腺体较少且短小,可见主细胞和壁细胞,类似胃底上皮。(2)贲门型:可见胃小凹和黏液腺,但无主细胞和壁细胞,类似贲门上皮。(3)肠化型:又称 III 型肠化生或不完全肠化生型,分布于鳞状细胞和柱状细胞交界处。具有不完全小肠和结肠表现,表面有微绒毛和隐窝,杯状细胞是其特征性细胞。

1.3.5 免疫组化染色诊断标准 EpCAM 表达的部位主要集中于细胞质,如果发现棕黄色颗粒沉着,则判断为表达阳性。400 倍光镜下至少观察 5 个视野,阳性细胞小于 5% 为一、5%~25% 为 +、26%~50% 为 ++、>50% 为 +++。

1.3.6 肠化型 BE 诊断条件 (1)常规 HE 染色发现杯状细胞即可判断为肠化;(2)如免疫组化染色后 EpCAM 表达阳性(+, ++, +++),无论 HE 染色是否发现杯状细胞均判断为肠化型 BE。

1.4 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行统计学分析,诊断结果的判断采用四格表的诊断性试验分析,检出率、诊断率等以率(%)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 BE 患者的镜下检出情况 A 组镜下诊断 BE 共 49 例,其中镜下分型全周型 11 例,岛型 23 例,舌型 15 例;B 组诊断 BE 共 46 例,其中镜下分型全周型 10 例,岛型 23 例,舌型 13 例。

2.2 两组 BE 患者常规病理诊断结果 见表 1。A 组病理确诊 BE 39 例(79.6%),返流性食管炎(RE)6 例,其余 4 例提示鳞状上皮增生;B 组病理确诊 BE 23 例(50.00%),RE 8 例,其余 15 例提示鳞状上皮增生,两组间诊断 BE 的准确率差异有统计学意义($P < 0.05$)。由表 1 可以看出,试验组与对照组中病理诊断 BE 检出率比较, $\chi^2 = 9.16, P < 0.05$,差异有统计学意义。由表 2 可以看出,对照组与试验组中肠化型 BE 检出率比较, $\chi^2 = 2.260, P > 0.05$,差异无统计学意义。

表 1 两组 BE 患者常规病理诊断结果 1[n(%)]

组别	n	鳞状上皮增生	病理诊断 RE	病理诊断 BE
A 试验组	49	4(8.16)	6(12.24)	39(79.59)
B 对照组	46	15(32.61)	8(17.39)	23(50.00)
P		0.03	0.48	0.002

2.3 A 组 BE 患者活检组织继续行免疫组化染色 HE 染色病理诊断的 15 例肠化型 BE 均见 EpCAM 表达,另外 24 例 BE 中 13 例 EpCAM 表达阳性,A 组合计诊断肠化型 BE 患者 28 例,EpCAM 阳性率 57.14%,两组肠化型 BE 诊断率差异有统

计学意义($P < 0.01$)。

表 2 两组 BE 患者常规病理诊断结果 2[n(%)]

组别	n	鳞状上皮增生	病理诊断 RE	HE 染色病理诊断 BE		
				肠化型 BE	胃底型 BE	贲门型 BE
A 试验组	49	4(8.16)	6(12.24)	15(30.61)	7(14.29)	17(34.69)
B 对照组	46	15(32.61)	8(17.39)	8(17.39)	6(13.04)	9(19.57)
P		0.03	0.48	0.13	0.86	0.10

表 3 两组患者肠化型 BE 最终检出情况[n(%)]

组别	肠化型 BE	非肠化型 BE	合计
A 组(免疫组化染色)	28(57.14)	21(42.86)	49
B 组(常规 HE 染色)	8(17.39)	38(82.61)	46

$$\chi^2 = 15.930, P < 0.01.$$

3 讨论

按照 2011 年 Barrett 食管诊治共识内容,BE 是指食管下段复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮替代的一种病理现象。目前认为 BE 发生癌变需要经过 SMI—低度异型增生—高度异型增生—原位癌—食管腺癌的过程^[8],因此可以看出伴肠上皮化生的 BE 是癌变过程中一个重要的环节,已被公认为是食管腺癌的癌前病变。另外,研究发现患有 BE 的人群发生食管腺癌的风险要远远高于无 BE 人群,大约是其 30~40 倍^[9]。改革开放以后,随着我国经济水平的提高,人民群众饮食卫生及饮食结构的改善,我国 BE 的发病率呈逐年上升趋势^[7]。但是,在实际的临床工作中却发现 BE 的发现率要远低于其真实的发病率。如何在内镜下能够准确的发现 BE 并取材进行活检,是目前研究较热的一个方面。

色素内镜是近年来兴起的一种内镜技术,目前已被临床广泛用于消化道早期癌及癌前病变的诊断,在食管疾病的诊断中使用最多的是 Lugol's 液染色。其优点在于简便易行,且染色效果较好。王贵齐等^[3]研究发现几乎所有的早期食管病变行 Lugol's 液后均不着色,可以有效地指导靶向活检,提高取材的准确性,减少标本数。另外食管碘染色后不仅可以明确病变染色级别、病变范围、病灶数目,也可初步判定病变可能的病理类型,可作为筛查的直接手段进行操作,能够有效提高各种早期病变的检出率。本研究结果显示,实验组内镜下检出 BE 共 39 例,对照组检出 23 例,实验组的诊断率高于对照组(79.59% vs 50.00%, $P < 0.05$),两组 BE 的检出率差异有统计学意义,与目前研究结果一致^[10],表明 Lugol's 液染色在提高 BE 检出率方面有明显作用。经常规病理诊断后,实验组诊断肠化型 BE 15 例,对照组诊断肠化型 BE 8 例,两组常规病理诊断肠化型 BE 的检出率,差异无统计学意义(30.61% vs. 17.39%, $P > 0.05$),与目前研究结果相符^[11],说明现阶段使用 Lugol's 液进行食管染色,可以有效提高 BE 检出率,但在鉴别诊断肠化型 BE 上差异无统计学意义。本研究中两组检出 BE 组织类型比较差异无统计学意义,可能与病例数较少有关。

目前临床中常用的鉴别肠化型与非肠化型 BE 手段为病理组织染色,然而常规病理的 HE 染色对鉴别是否肠化具有一定的局限性,如当病变缺乏典型的杯状细胞或病变较小难以观察时,则难以确诊。国内外研究表明 EpCAM 在正常食管鳞状

上皮中是无表达的,而在 BE 中(包括各种不同程度的食管不典型增生及腺癌)强表达,同时在胃体腺中也有一定的表达,但明显较弱。因此,如果在食管黏膜标本中检测到 EpCAM 的表达,即可强烈怀疑肠化型 BE。根据以上特点,作者将 EpCAM 作为本研究诊断肠化型 BE 的指标,采用免疫组化染色的方法对 A 组患者活检组织进行检测,结果显示 15 例肠化型 BE 均检测到 EpCAM,另外 24 例 BE 中 13 例 EpCAM 表达阳性,EpCAM 阳性表达率 57.14%,即 A 组合计诊断肠化型 BE 的检出率为 57.14%,明显高于试验组(A 组)常规 HE 染色肠化型 BE 的检出率(30.6%),亦明显高于对照组(B 组)肠化型 BE 的检出率(17.4%)。说明 Lugol's 液食管染色联合 EpCAM 免疫组化检测能够显著提高肠化型 BE 的检出率。

本研究表明,临床中采用 Lugol's 液色素内镜进行筛查可有效提高 BE 的检出率,而行免疫组化染色检测 EpCAM 后可进一步提高肠化型 BE 的诊断率,对于指导 BE 患者的随访、预防和发现早期食管癌有重要意义。

参考文献:

- [1] 房殿春,林三仁,于中麟,等. Barrett 食管诊治共识(修订版,2011 年 6 月,重庆)[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2011,16(8):485-486.
- [2] Chen X,Zhu LR,Hou XH. The characteristics of Barrett's esophagus:an analysis of 4120 cases in China[J]. Dis Esophagus,2009,22(4):348-353.
- [3] 王贵齐,魏文强,吕宁,等. 应用内镜下碘染色在食管癌高

发区进行普查的意义[J]. 癌症,2003,22(2):175-177.

- [4] Wong NA,Warren BF,Piris J,et al. EpCAM and gpA33 are markers of Barrett's metaplasia[J]. J Clin Pathol,2006,59(3):260-263.
- [5] Anders M,Sarbia M,Grotzinger C,et al. Expression of EpCam and villin in Barrett's esophagus and in gastric cardia. [J]. Dis Markers,2008,24(6):287-292.
- [6] 赵丽莉,刘铁夫. 角蛋白 7 与上皮细胞黏附分子在 Barrett 食管中的诊断价值[J]. 黑龙江医学,2009,33(5):321-323.
- [7] 房殿春. 提高国内 Barrett 食管的诊疗水平[J]. 中华消化杂志,2006,26(2):73-75.
- [8] Demeester TR. Clinical biology of the Barrett's metaplasia,dysplasia to carcinoma sequence. [J]. Surg Oncol,2001,10(3):91-102.
- [9] Pohl H,Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. [J]. J Natl Cancer Inst,2005,97(2):142-146.
- [10] 杨小荣,杨力. Lugol's 液食管染色对 Barrett 食管的诊断价值[J]. 宁夏医科大学学报,2009,31(4):453-455.
- [11] 胡鹏飞,钟广芝,张庆,等. 内镜下碘染色对 Barrett 食管的诊断价值[J]. 临床消化病杂志,2008,20(5):277-278.

(收稿日期:2013-08-11 修回日期:2013-09-18)

(上接第 68 页)

- administration after myocardial ischaemia[J]. Resuscitation,2010,81(12):1714-1717.
- [2] Tang JF,Chen PL,Tang EJ,et al. Dexmedetomidine controls agitation and facilitates reliable, serial neurological examinations in a non-intubate patient with traumatic brain injury[J]. J Neurocrit Care,2011,15(1):175.
- [3] 周红梅. 右旋美托咪定对体外循环下瓣膜置换术患者的脑氧代谢影响和脑保护作用[D]. 浙江大学,2011.
- [4] 康芳,李娟,马骏,等. 右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者脑损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2012,32(1):1457-1459.
- [5] 王广斌,季泰令. S-100 β 蛋白、NSE 作为脑损伤标志物的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2011,31(3):890-892.
- [6] Conlon N,Grocott HP,Mackensen GB. Neuroprotection during cardiac surgery[J]. Expen Rev Cardiovasc Ther,2008,6(4):503-520.
- [7] Huang J,Dinh M,Kuchle N,et al. Anesthetic management for combined mitral valve replacement and aortic Valve repair in a patient with osteogenesis imperfecta[J]. Ann Card Anaesth,2011,14(2):115-118.
- [8] Leino K,Hynynen M,Jalonen J,et al. Renal effects of dexmedetomidine during coronary artery bypass surgery:a

randomized placebo controlled study[J]. BMC Anesthesiol,2011,11(3):9.

- [9] Mantz J,Josserand J,Hamada S. Dexmedetomidine; new insights[J]. Eur J Anaesthesiol,2011,28(1):3-6.
- [10] 丁佳,皋源,杭燕南. 右美托咪定对脏器的保护作用[J]. 实用医学杂志,2011,27(3):538-540.
- [11] 易利丹,彭六保,谭重庆,等. 新型镇静镇痛药-右美托咪定[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(1):5-10.
- [12] 陈盼,赵明,蒋鹏,等. 盐酸右美托咪定预处理对缺血-再灌注损伤大鼠心肌 Bax 和 Bcl-2 表达的影响[J]. 重庆医学,2012,41(16):1604-1606.
- [13] 李晖,齐娟,戴双波. 右美托咪定对心脏手术麻醉诱导期间血流动力学的影响[J]. 福建医药杂志,2012,34(5):85-86.
- [14] Yapci NmCoruh T,Kehlibar T. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state[J]. Heart Surg Forum,2011,14(2):E93-98.
- [15] 张荣智,石翊飒,张幔敏,等. 不同剂量右美托咪定对单肺通气患者围手术期炎症反应的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2011,31(12):1443-1445.

(收稿日期:2013-08-08 修回日期:2013-09-23)