

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.09.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230328.1119.014.html\(2023-03-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230328.1119.014.html(2023-03-28))

内镜下喷洒苦参素预防食管黏膜下剥离术后 瘢痕狭窄的临床研究*

唐 静,沈文拥,杨 丹,吴 涛,况 晶,何小庆,刘爱民[△]

(重庆大学附属涪陵医院消化内科,重庆 408099)

[摘要] **目的** 探讨早期食管癌患者内镜黏膜下剥离术(ESD)后创面局部喷洒硫糖铝凝胶和苦参素(OM)的混合液对食管瘢痕狭窄的预防作用及其安全性。**方法** 选取2019年6月至2021年12月该院消化内镜中心收治并经胃镜及病理证实的食管高级别上皮内瘤变或黏膜内癌患者40例,所有患者均行ESD。依据系统随机化法将患者分为研究组与对照组(各20例),研究组术后创面喷洒硫糖铝凝胶与OM注射液的混合液,对照组术后创面喷洒硫糖铝凝胶。观察两组术后短期并发症发生情况;术后2个月随访观察创面愈合情况及临床症状,进行吞咽困难程度评分并计算食管再狭窄率;采用免疫组织化学法检测术后2个月创面瘢痕组织 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达水平。**结果** 研究组术后并发症总发生率明显低于对照组(10.0% vs. 45.0%, $P < 0.05$)。术后2个月随访,研究组患者创面均完全愈合,未见溃疡,局部可见瘢痕形成,部分患者狭窄处黏膜皱襞向管腔中央聚集。对照组18例患者完全愈合,1例呈愈合期溃疡灶(H1期),1例为瘢痕期溃疡灶(S1期)。研究组吞咽困难程度评分[(1.842±1.112)分 vs. (2.526±0.905)分]与食管再狭窄率(30.0% vs. 65.0%)均明显低于对照组($P < 0.05$)。术后2个月,研究组创面瘢痕组织 α -SMA表达水平明显低于对照组[(7.30±1.17)分 vs. (10.46±1.87)分, $P < 0.05$]。**结论** 局部使用硫糖铝凝胶联合OM有助于预防ESD后瘢痕狭窄的发生。

[关键词] 苦参素;内镜黏膜下剥离术;食管狭窄;瘢痕;纤维化**[中图分类号]** R735.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)09-1325-05

Clinical study on the prevention of cicatricial stenosis after esophageal submucosal dissection by spraying oxymatrine under endoscope*

TANG Jing, SHEN Wenyong, YANG Dan, WU Tao, KUANG Jing, HE Xiaoqing, LIU Aimin[△]

(Department of Gastroenterology, Chongqing University Fuling Hospital, Chongqing 408099, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the preventive effect and safety of local spray of sucralfate gel and oxymatrine (OM) mixture on cicatricial stenosis of the esophagus in patients with early esophageal cancer after endoscopic mucosal dissection (ESD). **Methods** A total of 40 patients with high-grade intraepithelial neoplasia or intramucosal carcinoma confirmed by gastroscopy and pathology who were admitted to the Digestive Endoscopy Center of the hospital from June 2019 to December 2021 were selected, and all patients underwent ESD. They were divided into the study group and the control group (20 cases in each group) according to the systematic randomization method. The study group was sprayed with mixture solutions of sucralfate and OM injection on the wound after surgery, while the control group was sprayed with sucralfate gel on the wound after surgery. The occurrence of postoperative short-term complications was observed in the two groups. The wound healing and clinical symptoms were observed two months after the operation. Dysphagia score was performed and esophageal restenosis rate was calculated. The expression level of α -smooth muscle actin (α -SMA) in scar tissue was detected by immunohistochemistry two months after surgery. **Results** The total incidence of postoperative complications in the study group was significantly lower than that in the control group (10.0% vs. 45.0%, $P < 0.05$). Two months after the operation, the wounds of the study group were completely healed, no ulcer was observed, local scar formation was observed, and the mucosal folds in the stenosis of some patients gathered toward the center of the lumen. In the control group, 18 patients completely healed,

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2019ZY023479)。 作者简介:唐静(1982—),副主任医师,硕士,主要从事消化疾病及内镜诊治研究。

[△] 通信作者, E-mail: 512667798@qq.com。

one patient showed healing stage ulcer lesion (H1 stage), and one patient showed cicatricial stage ulcer (S1 stage). The dysphagia score $[(1.842 \pm 1.112) \text{ vs. } (2.526 \pm 0.905)]$ and esophageal restenosis rate (30.0% vs. 65.0%) in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Two months after the surgery, the expression level of α -SMA in wound scar tissue in the study group was significantly lower than that in the control group $[(7.30 \pm 1.17) \text{ vs. } (10.46 \pm 1.87), P < 0.05]$. **Conclusion** The local use of sucralfate gel combined with OM is helpful to prevent the occurrence of scar stenosis after ESD.

[Key words] oxymatrine; endoscopic submucosal dissection; esophageal stenosis; scar; fibrosis

随着消化内镜技术的提高,食管早癌治疗首选内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)^[1],而食管瘢痕狭窄是 ESD 后最常见的并发症之一^[2],严重影响部分患者后续生活质量。预防食管术后狭窄成为近年来的研究热点与难点,目前学界针对食管术后狭窄的预防措施仍未达成共识。抑制内镜治疗后纤维瘢痕形成,是预防食管狭窄的关键因素之一,目前常用抗纤维化药物,如细胞毒性药物、糖皮质激素等,但长期使用副作用大,仍存在一定争议。而中药在治疗肺、肝等脏器纤维化及皮肤瘢痕中的作用已被证实,但国内在食管术后狭窄中尚无中药研究与应用。苦参素(Oxymatrine, OM)即氧化苦参碱,具有抗菌、消炎、抗病毒、免疫抑制、抗肿瘤等多种药理作用。本研究旨在探讨食管病变部位 ESD 后局部喷洒 OM 注射液对食管瘢痕狭窄的预防作用及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2019 年 6 月至 2021 年 12 月在本院消化内镜中心行 ESD 治疗的早期食管癌患者为研究对象。纳入标准:(1)食管黏膜病变经病理活检证实为早期食管癌(食管高级别上皮内瘤变或黏膜内癌);(2)影像学、超声内镜等检查排除黏膜下深层浸润及远处转移。排除标准:(1)病变环周程度 $<3/4$ 者;(2)免疫缺陷或严重感染者;(3)行多次(≥ 2 次)手术治疗者;(4)未规律随访者;(5)术后追加外科手术者;(6)合并结核、糖尿病、血液病、凝血功能障碍等基础疾病者。术前与患者及家属充分沟通手术方式(ESD),术中、术后存在的风险和并发症,以及手术获益等,经同意签字后开展此手术。本研究获本院伦理委员会批准后开展实施。最终纳入术前经胃镜、超声内镜及黏膜病理检查证实高级别上皮内瘤变或黏膜内癌,且符合纳入排除标准的患者共 40 例,采用系统随访化法分为对照组和研究组,各 20 例。对照组中男 14 例,女 6 例;平均年龄 (65.05 ± 9.08) 岁;病变部位以中段为主,占 60%(12/20);平均病变长度 (4.657 ± 0.913) cm;高级别上皮瘤变 13 例,黏膜内癌 7 例。研究组中男 11 例,女 9 例;平均年龄 (68.3 ± 5.2) 岁;病变部位以中段为主,占 65%(13/20);平均病变长度 (4.895 ± 0.922) cm;高级别上皮瘤变 15 例,黏膜内癌 5 例。两组性别、年龄、病变部位及长度、病理类型均无明显差

异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 手术器械

单钳道电子胃镜(日本 FUJIFILM 公司,型号:EG-600ZW;国产开立生物医疗科技公司,型号:EG-550L)、超细胃镜(日本 FUJIFILM 公司,型号:EG-530NW,直径 5.9 mm)、主机(日本 FUJIFILM 公司,型号:VP-3500 HD;国产开立生物医疗科技公司,型号:HD-550Pro)、黄金刀、海博刀(德国 ERBE 公司,O 型)、热活检钳(日本 OLYMPUS 公司)、注射针(日本 OLYMPUS 公司,型号 NM-400L-0423)、透明帽(日本 OLYMPUS 公司,型号:D-201-14304)、二氧化碳(CO₂)泵[重庆金山科技(集团)有限公司,型号:JSQB-P1]、喷洒管(南京微创医学科技有限公司)。

1.2.2 手术及创面处理方法

两组均行 ESD 完整切除病变,术后予以氩气刀、热活检钳柔和电凝模式处理创面边缘及裸露的小血管。术后创面处理:硫糖铝凝胶作为胃肠黏膜保护剂被广泛应用于临床,其与胃肠黏膜吸附力强,且对受损黏膜基底部亲和力和为正常黏膜的 6 倍;此外,凝胶体系中分子以立体网状缔结,形成独特的双八面体结构,水分还可渗入至结构层隙间,黏性更强,附着时间更长。本研究两组患者术后创面处理均使用硫糖铝凝胶。其中,对照组术后创面使用一次性内镜喷洒管镜下局部喷洒硫糖铝凝胶 5~10 mL(1.0~2.0 g);研究组术后一次性内镜喷洒管镜下局部喷洒硫糖铝凝胶与 OM 注射液的混合液:病变 ≤ 4 cm,取 OM 注射液 2 mL(0.6 g)+硫糖铝凝胶 5 mL(1.2 g)混合;病变 > 4 cm,取 OM 注射液 4 mL(1.2 g)+硫糖铝凝胶 10 mL(2.0 g)混合,保证整个创面喷洒均匀。

1.2.3 术后处理

术后抽吸胃肠道腔内气体,并嘱患者禁食禁饮,常规质子泵抑制剂抑酸、止血、预防感染、营养支持、补液维持水电解质平衡等治疗,手术 72 h 后恢复流质饮食。同时两组患者术后原则上采取序贯多种介入联合治疗,分别于术后 1、2、4 周再次按照 1.2.2 中术后创面处理方式镜下喷洒相应溶液。

1.2.4 观察指标

(1)术后短期并发症:观察胸痛、出血、感染、皮下气肿等症状及体征。(2)术后随访:术后 2 个月复查

胃镜观察创面愈合情况及临床症状,进行吞咽困难程度评分并计算食管再狭窄率。吞咽困难程度评估采用 Stooler 分级法,共分为 5 级:0 级,吞咽正常(0 分);I 级,能进软食(1 分);II 级,半流质饮食(2 分);III 级,流质饮食(3 分);IV 级,饮水困难(4 分)。食管狭窄定义为患者术后出现吞咽困难症状且内镜下观察食管管腔狭小致胃镜(日本 FUJIFILM 公司,型号:EG-530NW,直径 5.9 mm)无法通过。(3)术后 2 个月创面瘢痕组织 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达情况:术后 2 个月取患者瘢痕组织,采用免疫组织化学法检测 α -SMA 表达情况,参照 Sinicrope 标准^[3]对每个视野阳性细胞数及染色深度分别进行评分,将染色强度和阳性细胞百分比得分的乘积作为评估 α -SMA 表达的总分值。

1.3 统计学处理

使用 SPSS19.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组术后短期并发症发生情况比较

研究组术后并发症总发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.144, P = 0.013$),见表 1。

2.2 两组术后 2 个月随访情况

研究组患者创面均完全愈合,未见溃疡,局部可

见瘢痕形成,部分患者狭窄处黏膜皱襞向管腔中央聚集,见图 1。对照组 18 例患者完全愈合,见图 2;1 例呈愈合期溃疡灶(H1 期),溃疡面较前缩小,底附白苔,周边黏膜皱襞纠集,见图 3A;1 例为瘢痕期溃疡(S1 期),可见瘢痕形成,表面色泽发红,见图 3B。术后 2 个月,研究组吞咽困难程度评分与 ESD 后食管再狭窄率均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组术后并发症发生情况 [$n = 20, n(\%)$]

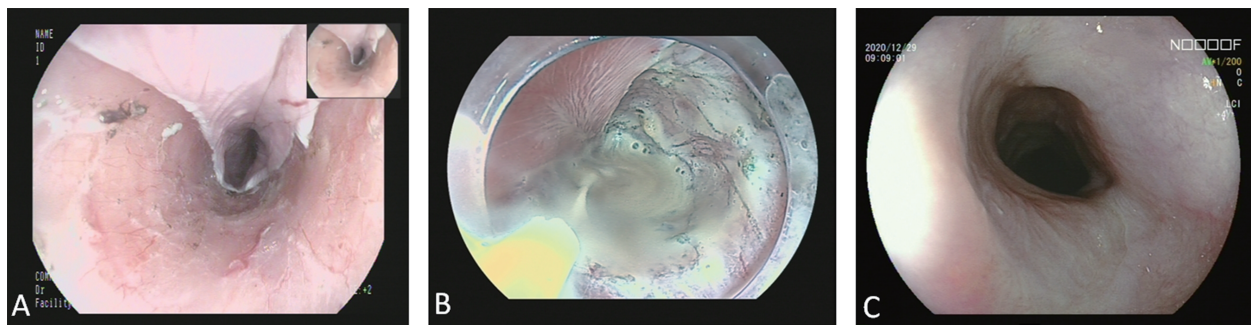
组别	胸痛	皮下气肿	出血	感染	合计
对照组	6(30.0)	1(5.0)	1(5.0)	1(5.0)	9(45.0)
研究组	2(10.0)	0	0	0	2(10.0)

表 2 两组吞咽困难程度评分与食管再狭窄率比较 ($n = 20$)

组别	吞咽困难程度评分($\bar{x} \pm s$, 分)	食管再狭窄率 [$n(\%)$]
对照组	2.526 \pm 0.905	13(65.0)
研究组	1.842 \pm 1.112	6(30.0)
t/χ^2	5.667	4.912
P	0.001	0.027

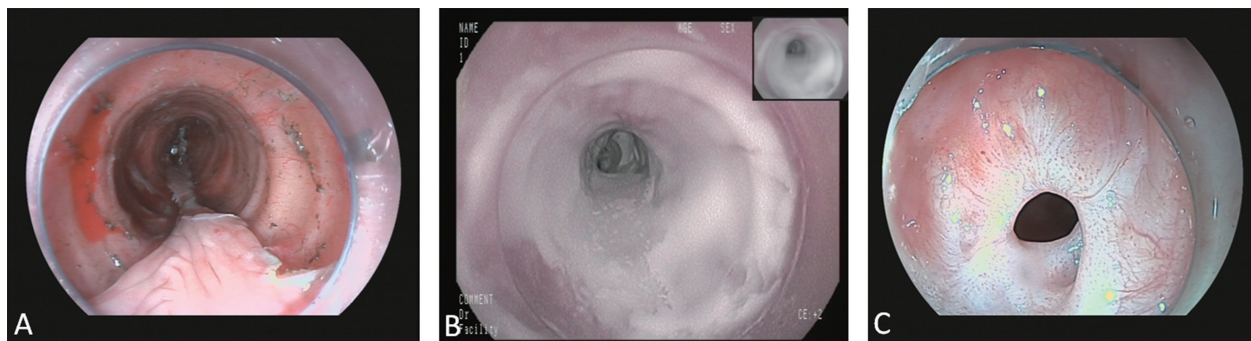
2.3 两组术后创面瘢痕组织 α -SMA 表达水平比较

术后 2 个月,研究组创面瘢痕组织 α -SMA 表达总分为 (7.30 \pm 1.17) 分,低于对照组的 (10.46 \pm 1.87) 分,差异有统计学意义($t = 13.565, P < 0.001$)。



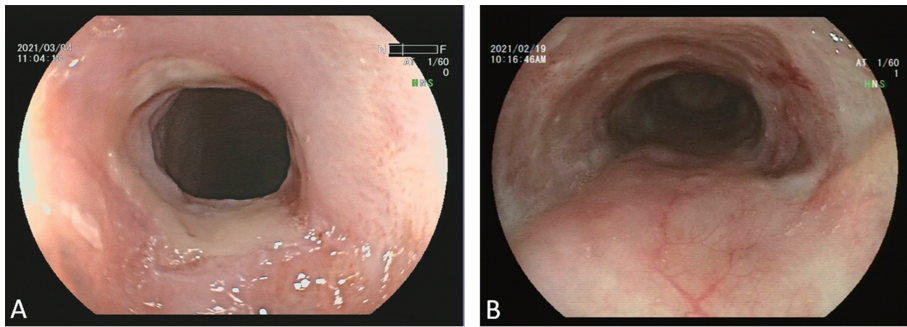
A:ESD 后创面;B:ESD 后创面局部喷洒硫酸铝凝胶与 OM 混合溶液;C:术后 2 个月复查。

图 1 研究组术中创面处理及术后复查胃镜影像



A:ESD 后创面;B:ESD 后创面局部喷洒硫酸铝凝胶;C:术后 2 个月复查。

图 2 对照组术中创面处理及术后复查胃镜影像



A:愈合期溃疡灶(H1期);B:瘢痕期溃疡灶(S1期)。

图3 对照组术后2个月胃镜复查创面未完全愈合影像

3 讨论

近年来,随着内镜医师早癌诊断水平的提高,食管早癌的诊断率呈上升趋势,目前食管早癌治疗首选ESD,其远期疗效与外科手术切除相当^[3-5],术后常见迟发性出血、穿孔、食管狭窄等并发症,其中食管狭窄发生率较高,约占16.7%^[6-7]。ONO等^[8]报道,食管环周ESD后狭窄发生率达到90%~100%;食管病变>3/4食管周径、病变长度>40mm及病变位于食管颈段被认为是食管术后狭窄的危险因素。食管瘢痕狭窄易导致吸入性肺炎、吞咽困难等并发症,严重影响患者的生活质量,并加重患者的心理及精神负担^[9-11]。

迄今为止,国内外仍无公认有效的食管ESD后狭窄预防措施。目前临床常用预防术后食管狭窄的方法包括注射激素、食管支架置入、自体细胞移植等创面局部处理方法,但激素局部注射可能导致食管脓肿、穿孔等并发症发生,食管支架存在出血、支架移位等风险^[12],自体细胞移植对设备及技术要求高导致应用受限。另外,口服糖皮质激素、细胞毒性药物等可抑制纤维瘢痕形成,但可能导致感染、骨髓抑制等全身不良反应,临床争议较大^[13-14]。

ESD后食管狭窄形成除患者为瘢痕体质、黏膜不完全再生修复、过度炎症反应等因素外,术后食管黏膜缺损是其形成的最主要因素^[15]。局部黏膜缺损致急性炎症反应,诱导自身免疫系统,缺损处上皮细胞增殖、迁移,纤维组织增生,同时黏膜下层被大量纤维组织替代,胶原沉积,导致食管壁纤维化,最终出现食管狭窄^[16]。因此,如何抑制内镜治疗后纤维瘢痕形成,是预防食管狭窄的关键因素之一。目前,中药在抗纤维化、抑制瘢痕形成等方面的作用已被证实,同时因副作用少、疗效满意,大多已在临床推广应用。但国内外尚无中药在防治食管狭窄方面的报道。中药OM是一种源自苦参、广豆根等中药的生物碱,具有抗菌、消炎、免疫抑制、抗肿瘤等多种药理作用^[17]。有研究表明,中药OM在抑制肝脏、心脏、肾脏、肺等组织纤维化,以及皮肤的增生性瘢痕等方面有很好的作用^[18-19]。本研究中,研究组患者ESD后创面喷洒

硫酸铝凝胶与OM注射液的混合液,对照组仅喷洒硫酸铝凝胶,结果显示:研究组术后发生胸痛、皮下气肿、出血、感染患者例数均少于对照组,并发症总发生率明显低于对照组($P<0.05$),术后食管再狭窄率亦明显低于对照组($P<0.05$),表明OM可抑制炎症反应,减少ESD后迟发性穿孔、感染等炎症相关并发症的发生,同时可抑制瘢痕形成,减少食管狭窄的发生。

良性食管瘢痕狭窄的病理学与皮肤增生性瘢痕、脏器肺纤维化相似。多项研究证实,创面愈合及瘢痕形成是个复杂的过程,涉及细胞、细胞基质和细胞因子间的相互作用^[20-21],但目前机制仍未完全明确。其中,创面愈合过程需通过成肌纤维细胞增殖实现,同时肌成纤维细胞增殖、胶原沉积被认为可能是狭窄的主要机制^[22]。本研究结果也证实,研究组ESD后创面瘢痕组织中 α -SMA表达明显低于对照组($P<0.001$),表明OM可抑制成纤维细胞增殖,从而抑制创面瘢痕组织形成。

综上所述,OM注射液可减少及预防食管ESD后瘢痕狭窄的发生,具有安全性及可行性。但由于本研究样本量较小,需进一步扩大样本量、开展多中心临床研究,探讨OM在预防食管狭窄的作用机制及临床价值。

参考文献

- [1] TANG J, KONG F, LI J, et al. Independent risk factors for esophageal refractory stricture after extensive endoscopic submucosal dissection[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(7): 3618-3627.
- [2] RIZVI Q U, BALACHANDRAN A, KOAY D, et al. Endoscopic management of early esophagogastric cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2017, 26(2): 179-191.
- [3] SUN D, SHI Q, LI R, et al. Experience in simultaneous endoscopic submucosal dissection treating synchronous multiple primary early esophageal cancers[J]. *J Laparoendosc Adv Surg*

- Tech A, 2019, 29(7):921-925.
- [4] WANG C H, HAN Y T. Interpretation of the 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of esophageal cancer by Chinese society of clinical oncology[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(4):285-290.
- [5] WATANABE M, OTAKE R, KOZUKI R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer[J]. Surg Today, 2020, 50(1):12-20.
- [6] KISHIDA Y, KAKUSHIMA N, KAWATA N, et al. Complications of endoscopic dilation for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal cancer[J]. Surg Endosc, 2015, 29(10):2953-2959.
- [7] 钟海彬, 王世豪, 邓果明, 等. 表浅食管鳞状细胞癌 ESD 治疗的有效性及安全性分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(2):233-236.
- [8] ONO S, FUJISHIRO M, NIIMI K, et al. Long-term outcome of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal superficial esophageal squamous cell neoplasms[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70(5):860-866.
- [9] ISOMOTO H, YAMAGUCHI N, MINAMI H, et al. Management of complications associated with endoscopic submucosal[J]. Dig Endosc, 2013, 25(Suppl. 1):29-38.
- [10] 程英升, 李明华, 庄奇新, 等. 上胃肠道良性狭窄的介入治疗随访研究和评价[J]. 中华放射学杂志, 2009, 35(10):771-775.
- [11] 聂丹. 内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的预防与治疗[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 24(4):333-337.
- [12] 粟宇, 黄其密, 吕金莎. 食道支架置入术后合并肺部感染 51 例临床特征分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(4):527-529.
- [13] 刘冉冉, 程克纪, 胡馨月. 曲安奈德局部注射治疗食管癌(早期)ESD 术后食管狭窄的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(2):174-177.
- [14] 吕瑛, 邹晓平, 朱悦, 等. 口服醋酸泼尼松预防内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的疗效观察[J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(1):41-45.
- [15] SHI K D, JI F. Prophylactic stenting for esophageal stricture prevention after endoscopic submucosal dissection[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(6):931-934.
- [16] ZHOU G, YUAN F, CAI J, 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.
- [17] 史艳平, 陈涛, 李丹, 等. 氧化苦参碱药理作用研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(2):271-273.
- [18] SAMARAKOON R, HIGGINS P J. Integration of non-SMAD and SMAD signaling in TGF-beta1-induced plasminogen activator inhibitor type-1 gene expression in vascular smooth muscle cells[J]. Thromb Haemost, 2008, 100(6):976-983.
- [19] KOCHHAR R, MAKHARIA G K. Usefulness of intralesional triamcinolone in treatment of benign esophageal strictures[J]. Gastrointest Endosc, 2002, 56(6):829-834.
- [20] ISAKA Y, TSUJIE M, ANDO Y, et al. Transforming growth Factor betalantisens eoligodeoxy-nucleotides block interstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction[J]. Kidney Int, 2000, 58(5):1885-1892.
- [21] LIU B R, LIU D, YANG W, et al. Mucosal loss as a critical factor in esophageal stricture formation after mucosal resection: a pilot experiment in a porcine model[J]. Surg Endosc, 2020, 34(2):551-556.
- [22] NONAKA K, MIYAZAWA M, BAN S, et al. Different healing process of esophageal large mucosal defects by endoscopic mucosal dissection between with and without steroid injection in an animal model[J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13(72):1471-1480.