

• 综述 •

早期食管癌和癌前病变内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的预防研究进展*

王苒霖, 包郁[△], 张真铭

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 内镜中心

[摘要] 食管癌是起源于食管黏膜上皮的恶性肿瘤, 是临床常见的恶性肿瘤之一。早期食管癌及癌前病变经内镜下微创治疗即可根治, 可取得与外科手术相当的疗效, 且具有更高的手术安全性及术后生活质量。内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 是最常采用的一种内镜微创技术, 具有多种优势, 但仍存在一定的并发症发生率。其中, 术后食管狭窄为最常见的并发症, 造成患者吞咽困难, 严重影响患者的生活质量。随着内镜技术的不断进步及大量临床研究的开展, 已有多种干预措施可用于食管 ESD 术后狭窄的预防。本文旨在通过检索近年来国内外最新文献, 就 ESD 术后食管狭窄的预防研究进展进行综述。

[关键词] 早期食管癌; 食管癌前病变; 内镜黏膜下剥离术; 食管狭窄; 预防进展

[中图分类号] R735.1; R730.56 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.04.013

引文格式: Wang RL, Bao Y, Zhang ZM. Progress in prevention of esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer and precancerous lesions[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(4): 365-372. [王苒霖, 包郁, 张真铭. 早期食管癌和癌前病变内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的预防研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(4): 365-372.]

Progress in Prevention of Esophageal Stenosis after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Esophageal Cancer and Precancerous Lesions

Wang Ranlin, Bao Yu, Zhang Zhenming

*Endoscopy Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China***Corresponding author:** Bao Yu, E-mail: baoyu514@163.com

This study was supported by National Key R&D Program of China (No. 2016YFC1303601).

[Abstract] Esophageal cancer which originates from esophageal mucosal epithelium is one of the most common malignant tumors. Early esophageal cancer and precancerous lesions can be cured by endoscopic minimally invasive treatment, which has the same curative effect as surgery, and has higher surgical safety and postoperative quality of life. Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the most commonly used minimally invasive endoscopic technique. It has many advantages, but there are still some complications. Esophageal stenosis is the most common complication after ESD, which causes dysphagia and seriously affects the quality of life of patients. With the continuous progress of endoscopic technology and the development of a large number of clinical studies, a variety of interventions could be used to prevent esophageal stenosis after ESD. The purpose of this article is to review the progress of preventive measures of esophageal stenosis after ESD by searching the latest articles at home and abroad in recent years.

[Key words] Early esophageal cancer; Esophageal precancerous lesions; Endoscopic submucosal dissection; Esophageal stenosis; Prevention progress

世界范围内, 食管癌发病率和死亡率呈逐渐上

升趋势; 在中国, 食管癌每年新发病例超过 22 万例, 死亡病例约 20 万例^[1]。内镜下粘膜剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 较广泛应用于食管黏膜肿瘤的切除, 由于其具有较高的病变治愈性切除率、5 年生存率以及较少的近远期不良事件发生

[收稿日期] 2020-03-25 **[修回日期]** 2020-08-25

[基金项目] * 国家重点研发计划 (编号: 2016YFC1303601)

[通讯作者] [△] 包郁, E-mail: baoyu514@163.com

率,且术后生活质量高,现已基本替代外科食管癌切除术,成为早期食管癌(early esophageal cancer, EEC)及食管癌前病变的首选治疗方法^[2-4]。

食管 ESD 术后主要并发症包括食管出血、穿孔、感染和狭窄,其中最具挑战性的远期不良事件为术后食管狭窄的形成^[5]。ESD 术后食管狭窄造成患者吞咽困难,严重影响患者生活质量,通常需要多次内镜下球囊扩张(endoscopic balloon dilation, EBD)治疗,给患者和社会带来沉重的经济负担^[6]。现已有研究报道 ESD 术后食管狭窄的多种预防方式,但目前国际上尚无公认的治疗指南,也未形成统一预防标准。本文旨在通过检索近年来国内外最新文献,就 ESD 术后食管狭窄预防等相关问题进行综述。

1 ESD 术后食管狭窄的发生机制

食管 ESD 术后狭窄发生机制尚未被完全阐明,但与黏膜缺损处的炎症反应和愈合过程中出现的纤维化、瘢痕化密切相关^[7-8]。

1.1 炎症反应

ESD 术后食管上皮屏障功能受损,引起黏膜缺损处感染以及过度的炎症反应。发生严重炎症反应的原因可能是食物和消化液的刺激,如唾液、胃酸的回流,以及使用高频电刀所产生的烧灼热等后遗症。这些因素引起的严重炎症可能会逐渐损伤食管的深层,从而使食管 ESD 术后黏膜缺损的愈合带加深,超出原本切除的范围,更易导致狭窄的发生。即使炎症消退后,固有肌层萎缩和纤维化的进展也可能通过损伤肌纤维和肌间神经丛产生直接影响^[9]。

1.2 纤维化和瘢痕化

愈合过程中出现的纤维化和瘢痕化是形成食管狭窄最常见的原因^[9-10]。食管 ESD 术后,固有肌层出现萎缩和纤维化,萎缩化的肌层和纤维化肌层在一段时间内完全恢复。胶原纤维形成,星形肌成纤维细胞迁移增殖,平滑肌细胞纤维转化,引起食管黏膜下层和固有肌层的纤维化和瘢痕化,导致食管壁的弹性和顺应性降低,形成食管狭窄^[10]。多项动物研究也表明,起保护作用的上皮缺失后,食管壁容易发生严重的炎症和溃疡,最终发展为食管狭窄。Nonaka 等^[11]研究者以猪为模型,探索 ESD 术后食管黏膜缺损后的愈合过程。在 ESD 术后 1 周的食管溃疡床上发现了梭形平滑肌肌动蛋白阳性的成肌成纤维细胞,它们呈平行排列并水平延伸;ESD 术后 3 周,管腔嵴被再生的成肌成纤维细胞覆盖,促进狭

窄管腔嵴的形成。并且,狭窄部位出现固有肌层变薄,部分肌细胞向肌成纤维细胞层过渡。Honda 等^[9]以比格犬为模型,研究 ESD 术后食管纤维化和瘢痕化的过程。其研究结果提示:ESD 术后黏膜下有一薄层缺损,固有肌层未见明显损伤;2 天后观察到溃疡形成;4 天后黏膜下层炎性细胞浸润;7 天后血管生成和胶原纤维增生,固有肌层进一步破坏和萎缩;28 天后溃疡完全上皮化,黏膜下层被致密的胶原纤维取代,最终导致犬模型的食管纤维化和瘢痕化。

2 ESD 术后食管狭窄形成的危险因素

食管狭窄的定义为患者有吞咽困难症状或标准胃镜(直径 9.6 ~ 11 mm)在胃镜检查中不能通过^[2,8,12]。ESD 剥离周长超过食管环周 3/4 是术后食管狭窄发生的重要危险因素之一^[2,8,13]。大量的回顾性研究证实:若食管剥离面积超过 3/4 环周,ESD 术后食管狭窄发生率高达 66% 至 90%^[14-16];若食管剥离面积为全环周,ESD 术后食管狭窄发生率几乎为 100%^[17-18]。食管黏膜的剥离长度过长与食管狭窄也密切相关。Katada 等^[8]认为食管黏膜剥离长度超过 30 mm 是 ESD 术后食管狭窄的独立危险因素。除此之外,Ono 等^[2]和 Shi 等^[13]研究者均认为组织学浸润深度超过黏膜固有层更易形成食管狭窄。另外,Mizuta 等^[7]的研究表明,上段(包括食管颈段及胸上段)较下段(包括食管胸中、下段)食管癌在 ESD 术后更易发生狭窄,不排除是因为上食道的直径比下食道的直径小;直径越小,ESD 术后狭窄形成的风险越大。另外,有研究认为切除深度超过固有肌层,狭窄形成的风险可能更高,但仍需进一步研究证实。

综上所述,现已明确 ESD 术后食管狭窄危险因素主要包括:1)食管黏膜的剥除面积 > 3/4 环周;2)食管黏膜剥离长度超过 30 mm;3)组织学浸润深度超过黏膜固有层;4)病变位置位于颈段和胸上段食管。食管狭窄会导致患者吞咽困难,对患者的生活质量产生负面影响。需要有效的方式进行干预和治疗。

3 ESD 术后食管狭窄预防措施

3.1 预防性药物干预

药物干预是预防食管 ESD 术后食管狭窄的有效方式,根据狭窄形成的机制,主要使用抗炎和抗纤维化形成的药物,包括糖皮质激素、肉毒杆菌毒素、

小干扰 RNA、止血粉、丝裂霉素 C、n-乙酰半胱氨酸等等。其中,糖皮质激素的应用最广,其具有强大抗炎作用,主要通过诱导抗炎因子和抑制炎症因子的合成,从而减少肉芽组织的增生以及黏膜下层的纤维化,减少纤维结缔组织的形成,抑制术后狭窄的形成;并且可以降低脯氨酰羟化酶的活性,增加胶原酶活性,从而减少胶原沉积,加速分解,减少瘢痕的形成^[19]。

糖皮质激素的使用方式主要包括口服全身治疗和内镜下局部注射两种。有研究表明,长期口服全身使用强的松龙可抑制食管 ESD 术后活动性炎症和纤维化^[20]。Yamaguchi 等^[20]率先纳入 41 例行大面积 ESD 的 EEC 患者,研究组从术后第 3 天开始口服强的松龙,具体方法为每天 30 mg,逐渐减少至每天 5 mg,8 周后停用,对照组则不使用强的松龙。结果显示,口服强的松龙组食管狭窄率明显低于对照组(5.3% vs 31.8%, $P < 0.05$);且 EBD 次数也明显更低(1.7 次 vs 15.6 次, $P < 0.001$)。之后, Kataoka 等^[21]研究者也报道,食管 ESD 术后口服强的松龙预防食管狭窄,30 mg 起口服,每周减 10 mg,3 周后停止服药。结果显示:非全环周切除食管狭窄发生率为 10% 至 14%,全环周切除食管狭窄发生率为 27% 至 33%。此外,大量文献也证实:口服糖皮质激素是预防食管 ESD 术后狭窄的有效治疗方法^[16-18, 22-23]。Yang 等^[24]的一项针对糖皮质激素预防 ESD 后食管狭窄的荟萃研究显示,按照糖皮质激素的使用方式将符合条件的研究分为安慰剂治疗组、长期口服类固醇组、中期口服类固醇组、短期口服类固醇组、单剂量类固醇注射组、多剂量类固醇注射组、局部浅表类固醇组、类固醇注射联合口服类固醇组、EBD 组。结果表明,与安慰剂相比,各种类固醇干预均可降低术后食管狭窄发生率,减少 EBD 治疗次数,且各种用药方式在并发症发生率上没有显著差异。根据网络结果和聚类排序,长期口服类固醇组可能是预防术后狭窄的较好方法,且疗效满意。此外,联合治疗并不优于单一的治疗方案。目前,糖皮质激素用于预防食管 ESD 术后狭窄的疗效已被证实^[25],但仍需大量前瞻性随机对照试验进一步明确糖皮质激素的给药时机、用法、用量、疗程等等。

在系统性类固醇治疗过程中,播散性诺卡-二联症等药物不良反应在此之前也有报告^[26]。且多数副反应与每日剂量或累积类固醇暴露有关,也就是说,类固醇诱导并发症存在剂量依赖性^[27]。但目前,大多数类固醇相关的不良反应还没有明确的阈

值剂量或治疗时间的定义^[28]。因此,在使用全身性类固醇预防性治疗食管狭窄时,特别针对老年与危重症患者,需要特别小心严重的并发症,例如感染,糖尿病,骨质疏松症等。

在大面积的食管 ESD 术后,通过内镜下黏膜缺损周围局部注射曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)来预防食管狭窄是目前研究的热点^[19, 22, 29-32]。由于炎性过程在 ESD 术后立即开始,因此在 ESD 术后立即注射 TA 是比较常用的方法。Hanaoka 等^[30]在一项前瞻性研究中报道,食管 ESD 术后立即单次注射 TA 100 mg 可将 ESD 术后食管狭窄率降低至 10%。Nagami 等^[32]也报道了大面积 ESD 术后立即单次注射 TA 80 mg 可将狭窄率降低至 16.8%。而 Takahashi 等^[22]的研究显示,对比未接受 TA 注射,单次注射 TA 40 mg 的狭窄率与常规组没有显著差异(62.5% vs 87.5%, $P = 0.22$),但 EBD 次数明显减少(6.1 次 vs 12.5 次, $P = 0.04$)。局部注射 TA 的疗效已被大多数研究认为有效,但其具体注射时间及注射剂量还未形成统一的标准。就类固醇注射的最佳间隔时间而言,Shibagaki 等^[33-34]开展的一项前瞻性多中心临床研究纳入 20 例行次环周(> 1/2 环的非全环)食管 ESD 患者,并在 ESD 术后 1 天及 1 周后分次行内镜下注射 TA(80 mg/次),结果显示,食管严重狭窄的发生率为 5%,且 EBD 的数量以及吞咽困难评分也都得到了较好的控制。Hashimoto 等^[19]对剥离面积 > 3/4 环周的食管 ESD 患者在术后立即及术后 2 周注射两次 TA(50mg/次),使其在局部保持活性作用 1 月余,同时口服强的松龙。结果表明, > 3/4 环研究组与对照组(仅口服强的松龙)相比,可明显降低食管狭窄发生率[45.7% (16/35) vs 73.9% (17/23), $P = 0.031$]。但在全周黏膜缺损的患者中,研究组与对照组之间的食管狭窄发生率没有显著差异。这些临床益处表明药物渗透到切除表面是有效的,但该方法存在治疗重现性不一致的问题,原因是 TA 难以均匀注射至大面积而无药物渗漏,肌注存在迟发性穿孔或壁脓肿的风险^[35]。各研究对于 TA 注入周期和注射剂量仍存在争议,未来的研究应该尝试优化类固醇注射疗法,以建立针对 ESD 后食管狭窄高危患者的最佳干预体系。

基于临床的可行性以及患者的经济状况,局部或口服类固醇治疗是预防 ESD 术后食管狭窄目前最广泛使用的方法。但类固醇的使用仍未形成统一的标准,日本一项多中心 III 期临床研究(JCOG

1217)正在比较这两种类固醇治疗方式的优劣。值得注意的是,大规模、多中心随机对照试验仍然缺乏,一些研究尝试了不同方法和剂量的类固醇应用,但结果不一致,且样本量也有限。因此,针对类固醇的最佳使用方法、使用剂量、频率以及副反应的防治仍有待进一步大样本量的前瞻性研究继续探索。

3.2 预防性内镜下球囊扩张 (preemptive endoscopic balloon dilation, PEBD)

若狭窄已经形成,反复的内镜下扩张会将食管穿孔率增加至 9%^[36],因此有研究者选择在狭窄形成前预防性使用 EBD,从而预防食管狭窄的发生。目前,关于 PEBD 的疗效,各研究者的观点有所不同。有报道称 PEBD 是预防食管狭窄形成的有效途径,可将 >3/4 环食管 ESD 术后狭窄的发生率从 92% 降低至 59%^[20,37]。Ezoe 等^[38]首次对 PEBD 疗效进行报道,研究纳入 41 例 ESD 剥离面积 >3/4 环周的患者,其中 29 例在 ESD 术后 1 周内行 PEBD,反复进行直至黏膜缺损完全愈合,余 12 例未行 PEBD 的患者作为历史对照。结果显示:PEBD 可降低食管狭窄率(59% vs 92%, $P=0.04$),并且缩短扩张治疗时间(29 天 vs 78 天, $P=0.04$)。Yamaguchi 等^[20]研究者将 PEBD 与口服激素疗效进行对比,A 组患者在 ESD 术后第 3 天开始进行 PEBD(每周进行 2 次,共 8 周),B 组口服强的松龙(开始 30 mg 每天,在 ESD 术后的第 3 天逐渐减少,8 周后停止)。8 周停用后两组患者在出现吞咽困难时均按需进行额外的 EBD。结果显示:B 组狭窄率低于 A 组,且 A 组中 >3/4 环的患者平均需行 15.6 次 EBD,全环 ESD 需行 32.7 次 EBD。该研究认为,与 PEBD 相比,口服激素能更好地降低食管狭窄率。

虽然 PEBD 可减少扩张次数,但在大多数情况下,其不会阻止狭窄形成,特别是在全环 ESD 的患者中。因此,仅 EBD 的预防作用在大多数情况下是不够的,并且多次进行 EBD 治疗会产生巨大的成本和不良事件的累积风险,因此需要寻找更积极有效的方法。

Li 等^[39]研究者提出了一种新的自助充气球囊,用于预防 ESD 术后食管狭窄。该自助充气球囊主要由两部分组成:类似胃管的引流管和带充气管的气球。带充气管的气球可用于自助扩张。引流管可观察到管内 1~5 cm 的连续编号间隔,有助于球囊位置偏移的细微调整。8 名接受食管全环周 ESD 的患者纳入本研究。球囊由患者自己在家使用,每天扩张 4~5 次,每次持续约 15~20 分钟,待缺损基本

愈合后取出。使用后仅有 1 例(12.5%)患者发生狭窄。球囊自我预防扩张的作用在一定程度上类似于食管支架;可避免传统 EBD 中可能发生的延迟性出血和穿孔。患者可以在引流管上清楚地看到刻度,当球囊具体位置发生偏移时,患者可自行调整。副反应方面,患者的饮食在放置球囊时没有受到明显影响。其最常见的不良反应是鼻及口咽部的疼痛,可通过适当调整引流管的位置缓解疼痛。局部类固醇注射或口服类固醇与自助充气球囊联合预防食管 ESD 后狭窄或顽固性狭窄的可行性、安全性和有效性需要进行更深入的探索。

3.3 预防性食管支架置入

自扩张内镜下金属支架 (self-expanding endoscopic metal stents, SEMS) 置入常作为预防和治疗良性和恶性食管狭窄的方法^[40]。SEMS 已被临床较广泛用于预防 ESD 术后食管狭窄,但支架移位等问题仍有待更好的方式进行解决^[41]。Ye 等^[42]应用内镜黏膜下隧道剥离术联合 SEMS 置入对 23 例食管全环 ESD 的患者进行干预。患者病灶平均纵向长度为 65 mm。结果显示术后狭窄发生率为 17.4% (4/23)。值得一提的是,发生狭窄的 4 个患者中有 3 个发生了支架移位。Wen 等^[41]对 22 例行超过 3/4 环周 ESD 的患者进行研究,将患者随机分组:ESD 术后放置 SEMS (A 组, $n=11$) 或未安置支架 (B 组, $n=11$)。A 组于术后 8 周取出食管支架。结果 A 组食管狭窄发生率及扩张次数均明显低于 B 组(18.2% vs 72.7%, $P=0.05$; 0.45 次 vs 3.9 次, $P=0.05$)。另外,A 组两例发生狭窄的患者也出现支架移位。支架置入后发生狭窄的患者大多都伴有食管支架的移位。鉴于此,可考虑使用金属夹、锚定、缝合固定支架以防止移位以减少食管狭窄的发生。另外,若没有发生支架移位,也可产生组织生长次生梗阻,近端和远端生长的肉芽组织可能导致另一组狭窄,使支架移除困难。此外,支架的最佳取出时间也是具有争议的问题,一些研究者放置 2~3 周,一些则放置 8 周,具体仍有待进一步研究。

近年来,可生物降解的食管支架也被开发出来并用于治疗难治性食管良性狭窄^[43]。Saito 等^[44]对 2 例 ESD 黏膜缺损均超过 7/8 环周的 EEC 患者使用了生物可降解聚左旋乳酸食管支架。接受支架治疗 6 个月后,2 例患者均未出现食管狭窄。然而,目前的证据还不足以确定预防性食管可生物降解支架的相对有效性或安全性。并且由于质量问题、多二恶英、肉眼炎症、降解颗粒和食物梗阻、高塑组织反

应等一系列问题,仍需进一步探索其临床使用的可行性。

3.4 生物材料工程学方法

3.4.1 聚乙醇酸 (polyglycolic acid, PGA) PGA 是一种经美国食品药品监督管理局和欧洲药物管理局批准的生物可降解的缝合线加强剂,它已与纤维蛋白胶一起用于覆盖人类伤口,促进伤口的愈合。有研究认为 PGA 片与纤维蛋白胶联合应用具有预防食管 ESD 术后狭窄的潜力^[45]。Chai 等^[46]将 70 例接受 ESD 的 EEC 患者按 1:1 的比例随机分为两组, A 组置入有 PGA 涂层的支架; B 组仅放置支架。结果显示: PGA 联合支架组食管狭窄发生率为 20.5%, 明显低于支架组 46.9% ($P=0.024$); 并且 EBD 次数也少于支架组(4 次 vs 6 次, $P=0.007$)。与单纯放置支架相比, PGA 加支架在预防 EEC 患者 ESD 术后食管狭窄方面更有效。Sakaguchi 等^[47]研究者将 PGA 薄片展开, 将 PGA 片用活检钳夹住, 包裹在内窥镜上, 然后将纤维蛋白胶沿上述薄片的整个长度注入 11 名均接受了 ESD 剥离面积 $>3/4$ 食管环周患者的术后创面(其中 2 例为全环)。结果显示: ESD 术后食管狭窄发生率为 18.2%。此外, 也有研究探索 TA 注射与 PGA 屏蔽法的协同效应。

3.4.2 羧甲基纤维素片 (carboxymethyl cellulose, CMC) CMC 是由透明质酸和羧甲基纤维素组成的一种生物可吸收膜。根据以往报道, 它可以同一些预防食管狭窄的药物一起使用, 最小化疤痕挛缩, 促进上皮细胞生长^[48]。另有研究描述了使用 CMC 片的组织固定化方法预防食管狭窄^[49]。尽管推测 PGA 和 CMC 薄片可以保护 ESD 位点不受细菌群的刺激, 从而降低炎症反应, 减少随后的愈合的纤维化, 但其作用的具体细胞机制仍不清楚。并且, 这种方法也只在小规模研究中进行了测试, 仍需要进一步评估临床使用的可行性。

3.4.3 人体组织工程学方法 人体组织工程学方法理论基础为: 移植自体基质细胞、黏膜或上皮等组织材料促进创面修复, 促进黏膜愈合。该方法也越来越多地被应用于食管 ESD 术后狭窄的防治, 但具体效果仍有待进一步证实^[50-52]。

Ohki 等^[53]收集了 9 例 EEC 患者的口腔黏膜细胞样本(食管和口腔两者黏膜都为鳞状上皮), 制备细胞膜片后通过内镜直接移植于 ESD 术后患者创面处。移植的细胞片能成功地附着在食管肌层并存活, 9 例患者均未发生吞咽困难和食管狭窄。这种组织工程学方法较新颖, 且口腔黏膜细胞获取方法

较微创, 并发症较少。但由于它需要从小鼠中提取 3T3 细胞来培养细胞片等问题, 制造细胞薄片的技术难度较大, 且价格相对较昂贵, 因此其在临床上的应用仍具有一定挑战性。

Liao 等^[54]评估了内镜下自体食管黏膜移植预防食管全环 ESD 术后狭窄形成的有效性和安全性, 其对 9 例接受了全环周 ESD 治疗的 EEC 患者, 采用止血夹将自体食管黏膜补片贴于溃疡表面, 再用金属网覆盖支架固定, 于手术 7 天后取出支架。结果显示: 移植黏膜存活率为 96.5%, 并在平均 7.1 天内发生上皮化, 术后平均 24.7 天出现狭窄, EBD 平均次数为 2.7 次。尽管自体食管黏膜移植不能减少狭窄的发生率, 但使用该方法后所需 EBD 的次数为平均值的一半。该研究者认为自体食管黏膜移植是解除食管狭窄的安全方法, 与 Ohki 等的方法相比, 这种方法易于实施, 并且可不需要细胞培养。然而, Zhai 等^[51]认为该方法只是减少了扩张治疗的频率, 该过程还有需进一步改进的地方。Liu 等^[52]认为自体食管黏膜移植预防 ESD 术后的食管狭窄很有希望, 但下结论仍为时尚早。与覆盖身体表面的皮肤不同, 食道是一个腔内器官, 暴露于唾液、胃液和食物中, 并表现出不断的蠕动运动。这些情况在设计自体细胞黏膜移植治疗方法时造成了技术上的困难。未来的研究应该包括内镜活检和组织学分析, 以确定食管缺损是否用正常的层状鳞状上皮修复。另外, 解放军总医院令狐恩强教授团队^[55-56]首创并对 5 例患者成功实施了内镜黏膜下隧道剥离术联合大腿自体皮片移植术, 平均移植皮片成活率为 86.0%。4 例患者术后平均随访 9.5 个月, 均未发生食管狭窄。结果显示内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术联合大腿自体皮片移植术可有效降低食管狭窄的发生率。

除了单一方法防治食管狭窄外, 也有多种方式联合治疗应用于食管 ESD 术后狭窄。Li 等^[57]对 9 例大面积($>3/4$ 环)食管 ESD 术后患者术后立即使用 TA 浸透 PGA 片加全覆盖金属支架 (triamcinolone-soaked polyglycolic acid sheet plus fully covered metal stent, TS-PGA + FCMS) 预防狭窄, 于 4~6 周后移除支架。结果显示: 使用 TS-PGA + FCMS 方法是安全的, 可以减少食管 ESD 术后食管狭窄的发生率和狭窄后 EBD 的次数。

4 各预防方式现状和展望

食管大面积 ESD 术后狭窄的预防有多种方案, 虽然证据水平仍不充分, 但口服或内镜下注射糖皮

质激素、预防性内镜下扩张术和支架置入术目前应用较成熟,其他手段临床实践中尚缺乏大样本的随机对照研究或系统评价。糖皮质激素这一防治方法仍需通过大型前瞻性临床对照研究以确定合适的用法和用量,以保证疗效同时减少并发症的发生。目前关于 PEBD 的疗效,各研究者的观点有所不同。组织防护法及组织工程学等方法的临床可行性仍有待进一步证实。剥离长度和肌层损伤是食管 ESD 术后难治性狭窄发生的重要因素。对于此类危险因素较大的患者,需要进一步大规模前瞻性研究来证实单一预防方式,或多种方式联合预防的有效性和安全性。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018,68(6):394-424.
- [2] Ono S, Fujishiro M, Niimi K, *et al.* Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms[J]. *Endoscopy*, 2009,41(8):661-665.
- [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] 王程浩,韩泳涛. 2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2020,33(4):285-290.
- [5] Yamamoto Y, Kikuchi D, Nagami Y, *et al.* Management of adverse events related to endoscopic resection of upper gastrointestinal neoplasms: Review of the literature and recommendations from experts[J]. *Dig Endosc*, 2019,31(Suppl 1):4-20.
- [6] Qi ZP, Chen T, Li B, *et al.* Endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer in elderly patients with relative indications for endoscopic treatment[J]. *Endoscopy*, 2018,50(9):839-845.
- [7] Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, *et al.* Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2009,22(7):626-631.
- [8] Katada C, Muto M, Manabe T, *et al.* Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions[J]. *Gastrointest Endosc*, 2003,57(2):165-169.
- [9] Honda M, Nakamura T, Hori Y, *et al.* Process of healing of mucosal defects in the esophagus after endoscopic mucosal resection: Histological evaluation in a dog model[J]. *Endoscopy*, 2010,42(12):1092-1095.
- [10] Radu A, Grosjean P, Fontolliet C, *et al.* Endoscopic mucosal resection in the esophagus with a new rigid device: An animal study[J]. *Endoscopy*, 2004,36(4):298-305.
- [11] 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.
- [12] Mizutani T, Tanaka M, Eba J, *et al.* A Phase III study of oral steroid administration versus local steroid injection therapy for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection (JCOG1217, Steroid EESD P3)[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015,45(11):1087-1090.
- [13] Shi Q, Ju H, Yao LQ, *et al.* Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma[J]. *Endoscopy*, 2014,46(8):640-644.
- [14] Wen J, Lu Z, Linghu E, *et al.* Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection with the injection of botulinum toxin type A[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016,84(4):606-613.
- [15] van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, *et al.* Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: A multicentre randomised trial[J]. *Gut*, 2011,60(6):765-773.
- [16] Kadota T, Yano T, Kato T, *et al.* Prophylactic steroid administration for strictures after endoscopic resection of large superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Endosc Int Open*, 2016,4(12):E1267-E1274.
- [17] Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, *et al.* Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: Oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone[J]. *Gastrointest Endosc*, 2013,78(2):250-257.
- [18] Isomoto H, Yamaguchi N, Nakayama T, *et al.* Management of esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2011,11:46.
- [19] Hashimoto S, Mizuno KI, Takahashi K, *et al.* Evaluating the effect of injecting triamcinolone acetonide in two sessions for preventing esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. *Endosc Int Open*, 2019,7(6):E764-E770.
- [20] Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, *et al.* Usefulness of oral

- prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73 (6) : 1115-1121.
- [21] Kataoka M, Anzai S, Shirasaki T, *et al.* Efficacy of short period, low dose oral prednisolone for the prevention of stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection (ESD) for esophageal cancer[J]. *Endosc Int Open*, 2015, 3(2) : E113-E117.
- [22] Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, *et al.* A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection [J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15 : 1.
- [23] Bahin FF, Jayanna M, Williams SJ, *et al.* Efficacy of viscous budesonide slurry for prevention of esophageal stricture formation after complete endoscopic mucosal resection of short-segment Barrett's neoplasia[J]. *Endoscopy*, 2016, 48(1) : 71-74.
- [24] Yang J, Wang X, Li Y, *et al.* Efficacy and safety of steroid in the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: A network meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(6) : 985-995.
- [25] Ishihara R. Prevention of esophageal stricture after endoscopic resection[J]. *Dig Endosc*, 2019, 31(2) : 134-145.
- [26] Tsukasa I, Yoshinori M, Namiko H, *et al.* Disseminated nocardiosis during systemic steroid therapy for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. *Dig Endosc*, 2015, 27(3) : 388-391.
- [27] Morikawa N, Honna T, Kuroda T, *et al.* High dose intravenous methylprednisolone resolves esophageal stricture resistant to balloon dilatation with intralesional injection of dexamethasone[J]. *Pediatr Surg Int*, 2008, 24(10) : 1161-1164.
- [28] Da SJ, Jacobs JW, Kirwan JR, *et al.* Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Published evidence and prospective trial data[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(3) : 285-293.
- [29] Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, *et al.* The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6) : 1389-1393.
- [30] Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, *et al.* Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: A controlled prospective study[J]. *Endoscopy*, 2012, 44(11) : 1007-1011.
- [31] Wakahara C, Morita Y, Tanaka S, *et al.* Optimization of steroid injection intervals for prevention of stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection: A randomized controlled trial[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2016, 79(2) : 315-320.
- [32] Nagami Y, Ominami M, Shiba M, *et al.* Prediction of esophageal stricture in patients given locoregional triamcinolone injections immediately after endoscopic submucosal dissection [J]. *Dig Endosc*, 2018, 30(2) : 198-205.
- [33] Shibagaki K, Yuki T, Taniguchi H, *et al.* Prospective multicenter study of the esophageal triamcinolone acetamide-filling method in patients with subcircumferential esophageal endoscopic submucosal dissection[J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(3) : 355-363.
- [34] Shibagaki K, Ishimura N, Oshima N, *et al.* Esophageal triamcinolone acetamide-filling method: A novel procedure to prevent stenosis after extensive esophageal endoscopic submucosal dissection (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(2) : 380-389.
- [35] Oyama T. Prevention of stricture after large esophageal endoscopic submucosal dissections[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(4) : 289-290.
- [36] Kobayashi S, Kanai N, Ohki T, *et al.* Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(41) : 15098-15109.
- [37] Lew RJ, Kochman ML. A review of endoscopic methods of esophageal dilation[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 35(2) : 117-126.
- [38] Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, *et al.* Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(3) : 222-227.
- [39] Li L, Linghu E, Chai N, *et al.* Clinical experience of using a novel self-help inflatable balloon to prevent esophageal stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection [J]. *Dig Endosc*, 2019, 31(4) : 453-459.
- [40] Fuccio L, Hassan C, Frazzoni L, *et al.* Clinical outcomes following stent placement in refractory benign esophageal stricture: A systematic review and meta-analysis [J]. *Endoscopy*, 2016, 48(2) : 141-148.
- [41] Wen J, Lu Z, Yang Y, *et al.* Preventing stricture formation by covered esophageal stent placement after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(3) : 658-663.
- [42] Ye LP, Zheng HH, Mao XL, *et al.* Complete circular endoscopic resection using submucosal tunnel technique combined with esophageal stent placement for circumferential superficial esophageal lesions[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(3) : 1078-1085.
- [43] Imaz-Iglesia I, Garcia-Perez S, Nachtnebel A, *et al.* Biodegradable stents for the treatment of refractory or recurrent benign esophageal stenosis [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2016, 13(6) : 583-599.
- [44] Saito Y, Tanaka T, Andoh A, *et al.* Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(2) : 330-333.
- [45] Iizuka T, Kikuchi D, Yamada A, *et al.* Polyglycolic acid sheet application to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(4) : 341-344.
- [46] Chai NL, Feng J, Li LS, *et al.* Effect of polyglycolic acid sheet plus esophageal stent placement in preventing esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection in patients with early-stage esophageal cancer: A randomized, controlled trial [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(9) : 1046-1055.
- [47] Sakaguchi Y, Tsuji Y, Fujishiro M, *et al.* Triamcinolone injection and shielding with polyglycolic acid sheets and fibrin glue for post-operative stricture prevention after esophageal endoscopic resection: A pilot study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(4) : 581-583.
- [48] Tang A, Ma C, Deng P, *et al.* Autologous flap transfer for esoph-

- ageal stricture prevention after endoscopic submucosal dissection in a porcine model[J]. *Dig Dis Sci*, 2018,63(9):2389-2394.
- [49] Lua GW, Tang J, Liu F, *et al.* Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection: A promising therapy using carboxymethyl cellulose sheets[J]. *Dig Dis Sci*, 2016,61(6):1763-1769.
- [50] Ozeki M, Narita Y, Kagami H, *et al.* Evaluation of decellularized esophagus as a scaffold for cultured esophageal epithelial cells[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2006,79(4):771-778.
- [51] Zhai W, Zhao L, Fan Z. Concerns about transplantation of autologous esophageal mucosa to prevent stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018,88(6):969.
- [52] Liu L, Wei H, Fu J. Autologous esophageal mucosa transplantation to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: Promising, but too early to draw a conclusion[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018,88(4):784.
- [53] Ohki T, Yamato M, Ota M, *et al.* Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets[J]. *Gastroenterology*, 2012,143(3):582-588.
- [54] Liao Z, Liao G, Yang X, *et al.* Transplantation of autologous esophageal mucosa to prevent stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018,88(3):543-546.
- [55] Chai N, Zhang W, Linghu E, *et al.* Autologous skin-grafting surgery for the prevention of esophageal stenosis after complete circular endoscopic submucosal tunnel dissection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018,113(7):938.
- [56] 邹家乐, 柴宁莉, 令狐恩强, 等. 自体皮片移植术预防食管环周早癌内镜黏膜下隧道剥离术后食管狭窄的临床研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2019,36(5):312-316.
- [57] Li L, Linghu E, Chai N, *et al.* Efficacy of triamcinolone-soaked polyglycolic acid sheet plus fully covered metal stent for preventing stricture formation after large esophageal endoscopic submucosal dissection[J]. *Dis Esophagus*, 2019,32(2):10.1093/dote/doy121.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

英文摘要的定义及其特点

摘要 (abstract) 是现代科技论文中必不可少的内容, GB/T6447-1986《文摘编写规则》对摘要的定义为: 文摘是“以提供文摘内容梗概为目的, 不加评论和补充解释, 简明、确切地记叙文献重要内容的短文”。英文摘要作为科技论文的重要组成部分, 有其特殊的意义和作用, 它是国际间知识传播、学术交流与合作的桥梁和媒介, 尤其是目前国际上各主要检索机构的数据库对英文摘要的依赖性很强; 因此, 好的英文摘要对于增加期刊和论文的被检索和引用机会、吸引读者、扩大影响起着不可忽视的作用。

摘要是论文主体的高度浓缩, 它应该能提炼论文的主要观点, 简明地描述论文的内容和规范, 简短地进行概括和总结。

英文摘要的基本特点:

- 1) 通常为一段, 应统一、连贯、简明、独立;
- 2) 应顺序体现论文的目的、方法、结果、结论和建议等;
- 3) 各个部分之间的联系和转换逻辑上要严谨;
- 4) 不能添加论文涉及范围以外的新的信息, 但可以总结本文;
- 5) 能被更加广泛的读者所理解;
- 6) 通常用被动语态, 弱化作者, 强化信息。

英文摘要的可能用途:

- 1) 作者在准备一篇论文的时候会自己或要求其助手为他从不同水平的期刊摘取相关论文的摘要, 供其快速决定是否需要阅读其全文;
- 2) 读者通常先阅读摘要, 然后判断是否值得花费时间阅读全文;
- 3) 图书馆采购人员通过摘要对期刊或系列读物内容得出一个总体判断;
- 4) 一些组织或会议的报纸也会为其会员提供有关的文章摘要。

本刊编辑部