·综述·

色素内镜在溃疡性结肠炎癌变监测与活动度判断中的应用

李抒薏 钟 捷

摘要:内镜检查对溃疡性结肠炎(UC)患者的诊断、判断疾病活动度及癌变监测至关重要。传统白光内镜在UC相关癌变监测等方面有诸多不足,其应用受限。色素内镜、电子染色内镜及共聚焦激光显微内镜(CLE)等新技术的问世弥补了传统内镜的不足,为UC患者疾病活动度判断及癌变监测提供了新方法。

关键词:溃疡性结肠炎;色素内镜;电子染色内镜;共聚焦激光显微内镜

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2014.06.003

溃疡性结肠炎(UC)是一种病因尚不明确的肠道慢性非特异性炎性疾病。多项研究均显示,UC患者患结直肠癌(CRC)的风险较一般人群高[1-3],且癌变风险可能随着病程的延长而升高[2]。结肠炎相关癌(CAC)早期的上皮内瘤变在形态上与普通腺瘤不同,此类病灶往往多发,且多为扁平病灶,边界不清,称为DALM(dysplasia-associated lesion or mass)。这类病灶恶变程度高,不宜进行内镜下治疗,应行结肠切除术。早期发现DALM对CAC的监测至关重要,但DALM在普通内镜下观察困难,不易被发现。以往通过内镜下随机多点活检的方法监测CAC,这种方法费时费力,且敏感性不够高。近年来,色素内镜、电子染色内镜及共聚焦激光显微内镜(CLE)等新技术的问世弥补了传统内镜的不足,为UC患者疾病活动度判断及癌变监测提供了新方法。本文就上述新型内镜在UC的癌变监测及疾病活动度判断中的应用作一综述。

1 传统色素内镜

色素内镜通过内镜钳道喷洒或口服,对胃肠道黏膜导入色素,使病变黏膜与正常黏膜的颜色对比更明显,有助于辨认传统内镜下难以发现的病灶及协助定点活检。

1.1 分类

检查UC常用的色素染料分对比染色、直接吸收染色两种。对比染色法中,色素沉积于黏膜凹陷处,不被吸收;常用染料为靛胭脂,染色后腺管开口及其分布更明显,可以清晰显示炎性反应范围及上皮内瘤变。直接吸收染色法中,色素可被特定细胞吸收,染色后该类细胞着色较深;常用染料为亚甲基蓝,染色后正常细胞着色,活动期感染细胞及上皮内瘤变细胞不显色,便于在内镜下观察。

1.2 在监测UC癌变中的应用

色素染色后,原先在普通内镜下较难发现的扁平CAC病变与正常黏膜对比明显,容易观察。此时,可应用放大内镜仔细观察腺管开口,并根据腺管开口分类法[4]仔细观察病变,Ⅰ~Ⅱ型提示非恶性病变,染色的Ⅲ~Ⅴ型提示上皮内瘤变或癌变,对Ⅲ~Ⅴ型病变进行定点活检可显著提高CAC的检出率。

Kiesslich等[5]的随机对照试验发现,亚甲基蓝染色+放大内镜可显著提高UC患者上皮内瘤变的检出率(色素+放大内镜组32/84,传统内镜组10/81,$P=0.003$),应用放大内镜观察腺管开口后,判断病变良恶性的敏感性及特异性均高达93%。此后,Rutter等[6]对100例UC患者进行前瞻性队列研究,发现靛胭脂染色也可提高UC患者异型增生的检出率(色素内镜组定点活检7/100,传统内镜组随机活检2/100,$P=0.02$)。

一项Meta分析指出,与传统内镜相比,色素内镜对UC患者异型增生的敏感性为83.3%(95%*CI*:0.359~0.996),特异性为91.3%(95%*CI*:0.438~1),诊断优势比(*DOR*)为17.5(95%*CI*:1.2~247.1);亚甲基蓝亚组敏感性为0.737,特异性为0.917;靛胭脂组敏感性为0.930,特异性为0.910;靛胭脂的敏感性更高,亚甲基蓝的特异性更高[7]。

1.3 在判断疾病活动度中的应用

内镜在判断UC疾病活动度及累及范围中所起的作用无可替代,临床医生需要依靠内镜检查结果决定后续治疗方案。普通白光内镜往往会低估UC的活动度,影响治疗。Kesslich等[5]的研究发现,亚甲基蓝染色+放大内镜检查对UC活动度及病变范围的判断优于白光内镜。两种内镜检查与病理金

作者单位:200025 上海交通大学附属瑞金医院消化内科

通信作者:钟捷,Email: jimmyzj64@medmail.com.cn

标准对 UC 活动度判断的契合率分别为 84.5%(72/84)和 60%(49/81),对病变范围判断的契合率分别为 89%(75/84)和 52%(42/81),差异均有统计学意义。

色素内镜下,活动期炎性细胞与正常细胞显色不同,而放大内镜在腺管开口观察方面具有优势,两者相结合后能更有效地区分炎性反应活动期黏膜与正常黏膜,协助判断 UC 活动度及病变范围。色素 + 放大内镜下,正常肠道黏膜腺管开口排列整齐,着色均匀,UC 轻度活动期黏膜腺管开口排列紊乱,UC 中重度活动期黏膜完全不被亚甲基蓝染色。色素 + 放大内镜下,中重度 UC 黏膜与异型增生黏膜形态相似,区分困难。UC 活动度本身与癌变发生率呈正相关,中重度活动期患者需要格外警惕癌变,应建议患者在病情缓解后及时复查内镜。

1.4 安全性和局限性

目前尚无靛胭脂染色相关严重不良反应的报道。虽然亚甲基蓝本身毒性较小,但被白光照射后可对细胞 DNA 造成氧化损伤。Olliver 等[8]发现,亚甲基蓝色素内镜可能会增加 Barrett 食管(BE)患者的癌变率。Davies 等[9]的体外研究表明,亚甲基蓝会对结肠上皮 DNA 造成氧化损伤,靛胭脂则是安全的。虽然体外实验结果不容乐观,但一项平均随访时间为 23 个月的报道却指出,接受亚甲基蓝色素内镜检查的 UC 患者上皮内瘤变发生率反而较普通内镜检查组低[10]。这可能和色素与结肠黏膜接触时间较短,在体内的浓度较体外实验低等有关。目前仍认为亚甲基蓝色素内镜检查是安全有效的。

色素 + 放大内镜对诊断 CAC 安全有效,但仍存在一定的局限性和不足。首先,炎性反应会干扰放大内镜的图像质量,造成假阳性,影响良恶性疾病的鉴别。因此,应尽量选择临床缓解期的患者进行色素 + 放大内镜诊断。其次,色素内镜需要消耗染料,如前文所述,在体外实验中亚甲基蓝存在一定的安全隐患,但这一点在体内试验中并未得到证实;另外,色素染色要求黏膜着色均匀,否则会影响观察,传统色素染色对喷洒技术要求较高,不易掌握,且耗时较长。最后,色素染色下对黏膜下毛细血管网的观察不够清晰,对轻度活动期 UC 的观察也欠清晰。

2 电子染色内镜

电子染色通过分光技术提高毛细血管形态的对比度,有助于观察黏膜表面及黏膜下血管,只需一个按钮即可在不使用色素的情况下达到色素内镜的图像效果。与传统色素内镜相比,电子染色易掌握、耗时短,一定程度上克服了传统色素染色的不足。

2.1 分类

目前常用的两种电子染色内镜为奥林巴斯公司的窄带成像技术(NBI)和富士公司的智能分光比色技术(FICE)。NBI 系统在冷光源上多配置了一个窄带干涉滤光片,利用不同波长光穿透到黏膜深度不同的特点,采用不同波长的光源成像,其窄带光为蓝绿光。血红蛋白能吸收大量蓝绿色窄带光,使黏膜下血管显色明显,黏膜下血管纹理走向显示清晰,弥补了传统白光内镜的不足。FICE 系统则增加了光谱估计处理电路和相应程序,将普通内镜图像进行数据分析后分解为某一特定单一波长的分光图像,根据所观察病变的不同,波长可以任意选择[11]。

2.2 在监测 UC 癌变中的应用

NBI 对散发结肠良恶性疾病的鉴别诊断有其独到之处,能较准确地区分腺瘤与正常黏膜[12]。然而,现有证据却指出,NBI 并不能提高 UC 中上皮内瘤变的检出率。Dekker 等[13]的研究中,42 例 UC 患者先后接受 NBI 内镜及传统内镜检查,NBI 内镜在 17 例 UC 患者中发现 52 处可疑病灶,传统内镜在 13 例 UC 患者中发现 28 处可疑病灶;对相应可疑病灶进行活检后共发现 11 处癌变,其中 4 处为两种内镜均诊断明确,3 处为 NBI 内镜漏诊,4 处为传统内镜漏诊,两者差异无统计学意义,NBI 内镜的假阳性率较高。van den Broek 等[14]的研究比较了 NBI + 放大内镜与普通白光内镜 + 放大内镜对 CAC 的检出率。结果显示,16 例癌变中,普通白光内镜 + 放大内镜发现 11 例(69%),NBI + 放大内镜发现 13 例(81%),两者差异无统计学意义。2011 年,Pellisé 等[15]的研究比较了 NBI 内镜与靛胭脂色素内镜对 UC 癌变的检测效果,结果发现 NBI 内镜较色素内镜用时短(NBI 内镜组 15.7 min,色素内镜组 26.9 min,$P<0.01$);13 例癌变中,NBI 内镜组漏检 6 例,色素内镜组漏检 2 例,尽管差异无统计学意义,但目前仍不推荐应用 NBI 内镜替代传统色素内镜来筛查 CAC。目前还没有 FICE 内镜用于检测 UC 癌变的相关临床资料。

电子染色内镜在监测 UC 癌变方面并不能取代传统色素内镜,这可能与 CAC 的形态特点有关。CAC 以扁平病变多见,而电子染色内镜并不善于观察平坦病灶,对病灶范围的显示不如传统色素内

镜。此外，UC患者背景黏膜血管纹理因受炎性反应影响而紊乱，影响电子染色成像，不利于观察。

2.3 在判断疾病活动度中的应用

内镜下黏膜愈合已成为UC治疗的重要目标之一，有助于判断疾病活动度及预后。血管纹理再生与UC的疾病活动度密切相关。缓解期或正常黏膜的血管纹理清晰可见，活动期病变黏膜的血管纹理模糊不清、紊乱甚至消失。而电子染色内镜对黏膜及黏膜下血管的显示较传统内镜更清晰，故应在UC早期诊断及判断疾病活动度方面有一定优势。

Kudo等[16]以病理检查为金标准，评价了NBI内镜对UC疾病活动度的判断，发现与传统白光内镜相比，NBI内镜可以更清晰地显示血管纹理；根据NBI内镜中血管纹理情况分为清晰组和模糊组，模糊组肠道中可见炎性细胞浸润、杯状细胞消失、基底层浆细胞增多等急慢性炎性病理改变，均显著甚于清晰组。一项FICE内镜研究也得到类似结果，该研究将78例UC患者随机分为两组，一组接受传统白光内镜检查，一组接受FICE内镜检查，两组平均检查时间的差异无统计学意义；将内镜下疾病范围及活动度与病理检查结果作对比，白光内镜组疾病范围和活动度的一致率仅为49%和54%，而FICE内镜组则为92%和90%[17]。

电子染色内镜用于判断疾病活动度也存在一定的局限性。活动期UC患者肠道黏膜的质地往往较脆，易出血，血红蛋白能吸收大量蓝绿色窄带光，影响了对血管纹理的观察，故目前电子染色内镜主要应用于临床缓解期或轻度活动期患者，不适用于中重度活动期患者。

3 CLE

CLE在传统内镜头端安装了共聚焦激光探头，能将内镜图像放大1 000倍，采用荧光对比剂增加黏膜对比度后，可以观察活体细胞及亚细胞水平结构，提供可靠的实时组织学诊断。

3.1 在监测UC癌变中的应用

CLE的主要优势在于对可疑病变的精准观察，可提供实时组织学诊断。完成全结肠CLE检查的难度较大，耗时耗力。因此，在监测UC癌变时往往与色素内镜联合应用，在找到可疑病变后再用CLE进一步诊断。Kiesslich等[18]的研究表明，CLE联合亚甲基蓝色素内镜检查可以提高UC癌变的检出率，减少活检次数；两者联合检查对UC癌变的敏感性、特异性分别为95%、98%，与传统白光内镜相比可减少近50%的活检次数，提高效率。原发性硬化性胆管炎(PSC)常与UC合并发生，此类UC的病变范围广，常累及右半结肠，但疾病活动度并不严重。虽然此类UC的癌变发生率高于普通UC，但由于疾病活动度较轻，患者较少进行内镜检查，故应引起足够重视。一项正在进行的研究初步结果显示，CLE+放大内镜检查对合并PSC的UC癌变监测的敏感性、特异性分别为93%、100%[19]。

3.2 在判断疾病活动度中的应用

CLE下可见，正常黏膜隐窝小而圆，形态规则，呈轴幅状排列，无炎性细胞浸润，毛细血管排列整齐。轻度感染的结肠黏膜隐窝大小及形态仍规则，但排列不整齐，可见少量炎性细胞浸润，毛细血管纹理紊乱。中重度感染的结肠黏膜隐窝大，形态不规则，排列紊乱，有较多炎性细胞浸润，毛细血管纹理消失。

Keisslich等[18]的研究发现，CLE与UC病理活动度一致率为92.5%，普通白光内镜仅为58.9%。山东的一项研究也得到了类似的结果，CLE在隐窝结构、微血管变化等方面的观察结果均与病理结果高度一致，优于普通内镜，普通白光内镜下UC缓解期黏膜中有近50%的病理结果为活动期感染，CLE下UC缓解期黏膜的病理结果均为缓解期，可见CLE可大幅度提高对UC活动度判断的敏感性[20]。

4 结论

UC是一种慢性、潜在致残性疾病，而癌变是其重要的长期并发症，在临床上需足够重视。色素内镜联合放大内镜检查可显著提高UC患者中CAC检出率，安全有效，值得推广。与传统色素内镜相比，电子染色内镜具有操作简便，耗时较短，无需染料，对毛细血管网显示清晰等优点，但对平坦病灶不如传统色素内镜敏感。目前不推荐用电子染色内镜代替传统色素内镜来监测UC癌变。电子染色内镜对黏膜血管纹理的观察较清晰，在早期UC诊断及疾病活动度判断中有一定价值。CLE能提供可靠的活体组织学诊断，有助于准确判断UC的活动度，其优势在于有针对性地观察可疑病变，故在监测UC癌变时需与色素内镜、放大内镜等联合应用。

参 考 文 献

1 Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23: 1097-1104.

2 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut, 2001, 48: 526-535.

(下转第392页)

glucuronosyltransferase gene expression. Curr Drug Metab, 2008, 9: 439-452.
21 Shen J, Stass SA, Jiang F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. Cancer Letters, 2013, 329: 125-136.
22 Li J, Wang Y, Yu W, et al. Expression of serum miR-221 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 406: 70-73.
23 Callegari E, Elamin BK, Sabbioni S, et al. Role of microRNAs in hepatocellular carcinoma: a clinical perspective. Onco Targets Ther, 2013, 6: 1167-1178.
24 郭晓东，熊璐，张红萍，等. 肝细胞癌肝移植患者血清 miR-221 检测及其临床意义. 现代生物医学进展，2013，6：1079-1082.
25 Sun K, Zeng JJ, Wang W, et al. MicroRNA-221 controls CDKN1C/P57 expression in human colorectal carcinoma. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2011, 14: 279-283.
26 Zhang X, Sun K, Lei S, et al. Anti-microRNA-221 enhances radiosensitivity of colorectal carcinoma cells by up-regulating PTEN. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2013, 33: 728-732.
27 Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, et al. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. Cancer Res, 2010, 70: 9798-9807.
28 Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol, 2011, 29: 4781-4788.
29 王红阳. 肝癌诊断与预后判断的分子标志物. 中华肝脏病杂志，2011，19：241-243.
30 Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. Cell Res, 2008, 18: 997-1006.
31 Köberle V, Pleli T, Schmithals C, et al. Differential stability of cell-free circulating microRNAs: implications for their utilization as biomarkers. PLoS One, 2013, 8: e75184.

（收稿日期：2014-02-20）
（本文编辑：林磊）

（上接第 371 页）

3 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10: 639-645.
4 Kudo S, Tamura S, Nakajima T, et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest Endosc, 1996, 44: 8-14.
5 Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology, 2003, 124: 880-888.
6 Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. Gut, 2004, 53: 256-260.
7 Wu L, Li P, Wu J, et al. The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials. Colorectal Dis, 2012, 14: 416-420.
8 Olliver JR, Wild CP, Sahay P, et al. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. Lancet, 2003, 362: 373-374.
9 Davies J, Burke D, Olliver JR, et al. Methylene blue but not indigo carmine causes DNA damage to colonocytes in vitro and in vivo at concentrations used in clinical chromoendoscopy. Gut, 2007, 56: 155-156.
10 Kiesslich R, Burg J, Kaina B, et al. Safety and efficacy of methylene blue-aided chromoendoscopy in ulcerative colitis: a prospective pilot study upon previous chromoendoscopies. Gastrointest Endosc, 2004, 59: 97.
11 张平，董卫国，汤绍迁，等. 电子内镜窄带成像技术与智能分光比色技术的对比研究. 中国医疗设备，2009，24：55-57，61.
12 Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. J Biomed Opt, 2004, 9: 568-577.
13 Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. Endoscopy, 2007, 39: 216-221.
14 van den Broek FJ, Fockens P, van Eeden S, et al. Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. Endoscopy, 2011, 43: 108-115.
15 Pellisé M, López-Cerón M, Rodríguez de Miguel C, et al. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. Gastrointest Endosc, 2011, 74: 840-848.
16 Kudo T, Matsumoto T, Esaki M, et al. Mucosal vascular pattern in ulcerative colitis: observations using narrow band imaging colonoscopy with special reference to histologic inflammation. Int J Colorectal Dis, 2009, 24: 495-501.
17 Neumann H, Vieth M, Günther C, et al. Virtual chromoendoscopy for prediction of severity and disease extent in patients with inflammatory bowel disease: a randomized controlled study. In amm Bowel Dis, 2013, 19: 1935-1942.
18 Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology, 2007, 132: 874-882.
19 Dlugosz A, Barakat AM, Ost A, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy in colonoscopic surveillance of patients with primary slerosing cholangitis related inflammatory bowel disease (PSC-IBD). Gastroenterology, 2013, 144 (5 Suppl 1): S87.
20 Li CQ, Xie XJ, Yu T, et al. Classi cation of in ammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. Am J Gastroenterol, 2010, 105: 1391-1396.

（收稿日期：2014-04-10）
（本文编辑：林磊）