

内镜黏膜剥离术对早期胃癌患者血清胃蛋白酶原水平及预后的影响

刘东碧 杨 雁 于 双

【摘要】 目的 探讨内镜黏膜剥离术(ESD)对早期胃癌患者血清胃蛋白酶原水平及预后的影响。方法 选择 2013 年 7 月至 2014 年 6 月重庆三峡中心医院收治的早期胃癌患者 84 例为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组各 42 例。对照组行内镜下黏膜切除术(EMR),观察组行 ESD。比较两组病灶切除情况、术中出血率及胃穿孔发生率、血清胃蛋白酶原水平和术后复发率。结果 观察组手术时间明显长于对照组($P<0.01$),整块切除率、完全治愈性切除率明显高于对照组(92.86%比 59.52%, 78.57%比 47.62%, P 均 <0.05),术中胃穿孔发生率明显高于对照组($P<0.05$);术后 1 个月,观察组患者血清胃蛋白酶原 I (PG I)水平、PG I / PG II (PGR)明显高于对照组,PG II 水平明显低于对照组($P<0.05$);随访 3 年,观察组复发率明显低于对照组($P<0.05$)。结论 与 EMR 相比较,ESD 有助于提高早期胃癌病灶的切除效果,可调节血清胃蛋白酶原水平,且术后复发率较低。

【关键词】 早期胃癌;内镜黏膜剥离术;胃蛋白酶原;预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.03.015

早期胃癌(EGC)是指无论病灶大小、有无淋巴结转移,胃癌病变位于黏膜或黏膜下层者。患者行传统外科根治切除术后 5 年存活率 $>90\%$,但手术在一定程度上破坏了胃的正常解剖结构^[1]。随着内镜技术的发展,内镜下黏膜切除术(EMR)、内镜下黏膜剥离术(ESD)成为治疗 EGC 的主要方式。相关研究表明,EMR 适用于直径 <20 mm 且无淋巴结转移的 EGC 患者;ESD 是一种不依赖套扎而达到黏膜及黏膜下层剥离的新技术,具有较高的整块切除率,能有效减少病灶残留,降低复发率^[2-3]。胃蛋白酶原(PG)可反映胃黏膜的状态和功能,是检测 EGC 的有效指标^[4-5]。目前 EMR、ESD 应用于 EGC 的报道较多,国内研究多集中于有效性和安全性,本文采取随机对照研究的方法,探讨 ESD 对 EGC 患者血清 PG 及预后的影响。

1 对象与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)均符合 EGC 的诊断标准。肿瘤

组织局限于胃黏膜层或黏膜下层,微小胃癌病灶直径 ≤ 5 mm,小胃癌病灶直径 5~10 mm,且经内镜及病理活组织检查确诊^[6]。(2) ESD、EMR 手术指征均符合《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014 年 4 月·长沙)》相关标准^[7]。(3)经医院伦理委员会批准,告知研究事项后,所有患者或家属均签署知情同意书。排除标准:(1)内镜检查及手术禁忌者;(2)随访脱落者。

1.2 研究对象

选择 2013 年 7 月至 2014 年 6 月重庆三峡中心医院的 84 例 EGC 患者作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 42 例。观察组男性 24 例,女性 18 例;年龄 36~74 岁,平均(46.12 \pm 5.34)岁;病变位于胃底贲门部 10 例,胃体 12 例,胃窦部 20 例;浸润层次分别为 m1 层 36 例, m2 层 4 例, m3 层 2 例;TNM 临床分期为 I 期 12 例, II 期 30 例;病灶平均直径(2.52 \pm 0.34)cm。对照组男 27 例,女 15 例;年龄 35~72 岁,平均(45.53 \pm 5.26)岁;病变位于胃底贲门部 12 例,胃体 11 例,胃窦部 19 例;浸润层次分别为 m1 层 38 例, m2 层 2 例, m3 层 2 例;临床分期为 I 期 14 例, II 期

28 例;病灶平均直径(2.50 ± 0.42)cm。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P<0.05$)。

1.3 方法

对照组采用 EMR。全身静脉麻醉下,采用 Olympus GIF-H260 胃镜探查病变程度,于病灶周围黏膜下注射甘油果糖显露病灶,内镜前端套透明帽,将病变黏膜负压吸入透明帽内,使用圈套器切割,如病灶较大则分次切除。创面采用药物、电凝或金属夹止血。

观察组采用 ESD。全身静脉麻醉下,采用 Olympus GIF-H260 胃镜探查病变程度,于病灶边缘 0.5~1.0 cm 处应用针形切开刀作电凝标记,黏膜下多点注射美蓝与甘油果糖混合液,每点约 2 mL,致病灶明显抬起。使用针形切开刀沿病灶周围切开黏膜,剥离黏膜下层,同时多次黏膜下注射,保持剥离层在黏膜下层,术中随时止血。创面血管使用氩离子血浆凝固术治疗,必要时使用金属夹闭合创面^[8]。

所有患者术后禁食 24 h,第 2 天进流质食物,第 3 天进软食。术后常规给予质子泵抑制剂、抗生素、黏膜保护剂、止血药物等。

1.4 观察指标

(1)组织学疗效:根据 Neuhaus 等^[9]文献资料

分为完全治愈性切除(切缘边缘无肿瘤细胞)、可能治愈性切除(切缘可能存在肿瘤细胞)、非治愈性切除(分块切除),整块切除为完全治愈性切除与可能治愈性切除之和;(2)血清 PG 水平:于手术前、术后 1 个月,采集患者空腹静脉血 4 mL,取血清,采用酶联免疫法检测血清胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)水平,计算 PG I /PG II (PGR)值;(3)术中并发症:包括术中出血、胃穿孔等;(4)随访:所有患者随访时间均为 3 年,完整切除者每 12 个月复查,不完全切除者术后 3 个月、12 个月各复查 1 次,以后每 6 个月复查 1 次。局部复发判断标准:治疗部位出现任何损害均以病理检查确认才能判断为局部复发^[10]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,手术时间、血清 PG 等计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验,并发症、复发率等计数资料用[例(%)]表示,采用卡方检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术时间与切除情况

观察组手术时间明显长于对照组,整块切除率、完全治愈性切除率明显高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组手术时间与切除情况比较

组别	例数	手术时间/min	整块切除率/例(%)	完全治愈性切除率/例(%)
观察组	42	60.12±7.45	39(92.86)	33(78.57)
对照组	42	32.45±4.12	25(59.52)	20(47.62)
统计值		<i>t</i> = 21.064	χ^2 = 12.863	χ^2 = 8.640
<i>P</i>		0.000	0.000	0.002

2.2 血清 PG 水平

手术前,两组患者血清 PG I、PG II、PGR 比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后 1 个月,两组患者血清 PG I、PGR 均明显高于同组手术前,PG II

明显低于同组手术前($P<0.05$),观察组患者血清 PG I、PGR 明显高于对照组,PG II 明显低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组手术前后血清 PG 水平比较

组别	时间	PG I / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	PG II / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	PGR
观察组	手术前	67.50±9.12	21.24±4.12	3.28±0.75
	术后 1 个月	98.45±14.11 ^{bc}	14.52±2.36 ^{bc}	6.78±1.12 ^{bc}
对照组	手术前	68.14±9.31	20.56±4.32	3.31±0.78
	术后 1 个月	86.52±10.25 ^a	16.54±2.45 ^a	5.23±0.92 ^b

注:与手术前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与对照组比较,^c $P<0.05$

2.3 并发症与复发情况

两组患者均有术中出血发生,采用氩气刀、止血钳或金属夹成功止血,观察组胃穿孔患者采用内镜下金属夹闭合,术后禁食,抗生素抗感染,补液等保守治疗成功。两组术中出血率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组胃穿孔率明显高于对照组,随访复发率明显低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组术后并发症及随访复发率比较/例(%)				
组别	例数	术中出血	胃穿孔	复发
观察组	42	5(11.90)	5(11.90)	1(2.38)
对照组	42	4(9.52)	0	8(19.05)
χ^2		0.124	5.316	6.098
P		0.786	0.012	0.009

3 讨论

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,发病率与病死率均位于恶性肿瘤的前 5 位,早期诊断与治疗显得尤为重要。随着内镜技术的发展,内镜下治疗已逐步成为 EGC 的主要手段。EMR 具有手术时间短、创伤小的特点,对于直径 $<20\text{ mm}$ 的病灶有良好的治疗效果,但对于较大病灶采用分次切除仍存在局部复发的风险^[11],日本研究报道 EMR 术后复发率约为 8.5%^[12],临床应用存在一定的局限性。

ESD 是在 EMR 的基础上发展而来的,是一种通过内镜直接从黏膜下层剥离黏膜的新技术,实现了大面积病变组织的完整大块切除^[13]。相关研究表明,病灶的整块完整切除可以达到组织意义上的根治,是治疗 EGC 的关键。尽管 ESD 操作难度较高,步骤繁琐,手术时间相对较长,且术中出血率、胃穿孔发生率较高,但与 EMR 相比较,ESD 在保留器官功能完整性、预防复发方面仍具有优势^[14]。白顺滢等^[15]通过对 67 例 EGC 患者进行回顾性分析指出,ESD 的局部复发率明显低于 EMR,病灶整块切除率、治愈性切除率明显高于 EMR。刘岚等^[16]通过对 12 篇文献共 5 242 个病灶进行 Meta 分析,报道指出 ESD 的穿孔发生率(89/2 503)高于 EMR (24/2 500),认为 ESD 需要进一步改进。本文比较了两者的手术时间、病灶切除情况、术中并发症、复发率等指标,所得结论也支持上述文献观点。

PG 是胃蛋白酶的前体,包括 PG I、PG II 同工酶原。PG I 由胃底腺主细胞和黏液颈细胞分泌,

PG II 则由全胃黏膜层腺体细胞分泌^[17]。相关研究表明,在致癌因子的作用下,EGC 患者胃底腺主细胞和黏液颈细胞 PG 基因受损,表现为血清 PG I 水平异常减少,PG II 水平异常升高^[18-19]。ESD 具有整块切除率、治愈性切除率高的特点,因此更能有效改善胃壁受损病理结构,促进胃黏膜组织功能恢复。Iino 等^[20]研究指出 ESD 可增加患者 PG I 水平及 PGR,但该文献并非随机对照研究。本研究结果显示,观察组血清 PG I、PGR 明显高于对照组,PG II 水平明显低于对照组,与随访 3 年时的复发率有良好的匹配性。

综上所述,与 EMR 相比较,ESD 有助于提高病灶整块切除率、治愈性切除率,调节血清 PG 水平,预防术后复发;但同时,应注意提高术者的操作技能,缩短手术时间,降低术中出血率及胃穿孔发生率。

参 考 文 献

- 1 钟超,杨建宇,李启睿,等. 内镜黏膜下剥离术与外科手术治疗早期胃癌的有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(5): 57-63.
- 2 Sooltngos A, Davenport M, McGrath S, et al. Gastric endoscopic submucosal dissection as a treatment for early neoplasia and for accurate staging of early cancers in a United Kingdom Caucasian population [J]. World J Gastrointest Ednosc, 2017, 9(12): 561-570.
- 3 Suzuki S, Gotoda T, Hatta W, et al. Survival benefit of additional surgery after non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a propensity score matching analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(11): 3356-3360.
- 4 陈丽萍,颜秀娟,陈胜良. 血清胃蛋白酶原检测在胃癌预警和胃黏膜评价中的价值[J]. 胃肠病学, 2015, 20(10): 625-628.
- 5 Iquchi M, Kato J, Yoshida T, et al. Serum pepsinogen levels can quantify the risk of development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection[J]. Int J Cancer, 2016, 139 (5): 1150-1156.
- 6 Tsuburaya A, Hayashi T, Yoshikawa T. Points of revision in the new Japanese treatment guidelines for gastric cancer[J]. Nihon Rinsho, 2012, 70(10): 1758-1762.
- 7 中华医学会消化内镜学分会. 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014 年 4 月·长沙)[J]. 胃肠病学, 2014, 19(7): 408-427.
- 8 周平红,彭贵勇,杨仕明,等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌及癌前病变的临床疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36 (14): 1507-1511.
- 9 Neuhaus H, Costamagna G, Deviere J, et al. Endoscopic submucosal diddection (ESD) of early neoplastic gastric lesions using a new double-channel endoscope (the “R-scope”) [J]. Endoscopy, 2006, 38(10): 1016-1023.

- 10 Oka S, Tanaka S, Kaneko I, et al. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 64(6): 827-833.
- 11 牛应林, 蔡军, 李鹏, 等. 内镜黏膜下剥离术联合腹腔镜淋巴结切除治疗有淋巴结转移风险的早期胃癌的临床探讨[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(7): 508-509.
- 12 Karpińska-Kaczmarczyk K, Lewandowska M, Bialek A, et al. Clinicopathologic characteristics and resection rates of papillary early gastric cancer removed by endoscopic submucosal dissection[J]. *Pol J Pathol*, 2017, 68(1): 11-15.
- 13 杨帆, 李兆申. 内镜黏膜下剥离术后出血及溃疡的循证用药研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2015, 35(3): 161-166.
- 14 Jeon MY, Park JC, Hahn KY, et al. Long-term outcomes after noncurative endoscopic resection of early gastric cancer: the optimal time for additional endoscopic treatment [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(4): 1003-1013. e2.
- 15 白顺滢, 肖思洁, 吴俊超, 等. 内镜黏膜下剥离术和黏膜切除术治疗早期胃癌的临床对比分析[J]. *中国内镜杂志*, 2014, 20(8): 873-877.
- 16 刘岚, 王云霞, 郭建强. 内镜黏膜下剥离术和内镜下黏膜切除
- 术治疗早期胃癌的 Meta 分析[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(7): 1804-1808.
- 17 李海霞, 陈坤, 张可名, 等. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 检测对胃癌早期诊断价值研究[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(7): 1172-1173.
- 18 Iino C, Shimoyama T, Sasaki Y, et al. Influence of endoscopic submucosal dissection on serum levels of pepsinogens in patients with early gastric cancer [J]. *Dig Endosc*, 2012, 24(5): 339-342.
- 19 申星杰, 刘亮, 朱靖宇. 胃早癌患者内镜治疗前后血清胃蛋白酶原水平的变化和意义[J]. *医学与哲学*, 2017, 38(2B): 52-54.
- 20 Iino C, Shimoyama T, Sasaki Y, et al. Influence of endoscopic submucosal dissection on serum levels of pepsinogens in patients with early gastric cancer [J]. *Dig Endosc*, 2012, 24(5): 339-342.

(收稿日期:2017-12-11)

(本文编辑:周骏)

(上接第 207 页)

- 7 Guzmán Calderon E, Montes Teves P, Monge Salgado E. Bisap-O: obesity included in score BISAP to improve prediction of severity in acute pancreatitis[J]. *Rev Gastroenterol Peru*, 2012, 32(3): 251-256.
- 8 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102-111.
- 9 van Geenen EJ, van der Peet DL, Bhagirath P, et al. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(9): 495-502.
- 10 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9): 1400-1415, 1416.
- 11 Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, et al. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis[J]. *Digestion*, 2006, 73(4): 259-264.
- 12 Pérez Campos A, Bravo Paredes E, Prochazka Zarate R, et al. BISAP-O y APACHE-O: utility in predicting severity in acute pancreatitis in modified Atlanta classification [J]. *Rev Gastroenterol Peru*, 2015, 35(1): 15-24.

(收稿日期:2018-01-15)

(本文编辑:周骏)