

奥美拉唑配合内镜下氩离子凝固术治疗 Barrett 食管疗效及对患者 p53 蛋白表达的影响

张月晓, 陈 健

(承德医学院附属医院 消化内科, 河北 承德 067000)

摘要:[目的]探讨奥美拉唑配合内镜下氩离子凝固术(APC)治疗 Barrett 食管(BE)的临床效果。[方法]选取 2017 年 3 月~2018 年 6 月我院收治的 104 例 BE 患者,利用随机数字表法将其随机分成观察组及对照组,各 52 例。观察组采取内镜下 APC 联合奥美拉唑治疗,对照组则单用奥美拉唑治疗,治疗 3 个月后观察 2 组疗效。比较 2 组临床疗效,治疗前后主要症状评分、BE 黏膜中 p53 蛋白表达量变化,药物不良事件发生情况。并统计观察组术后并发症和复发情况。[结果]观察组总有效率为 84.62%(44/52),与对照组的 61.54%(32/52)比较显著升高($P<0.05$)。2 组治疗后各项主要症状(反酸、烧心、胸骨后痛、上腹不适)评分均较治疗前显著降低,且观察组下降更显著($P<0.05$)。与治疗前比较,2 组治疗后 BE 黏膜中 p53 蛋白表达量均有显著减少($P<0.05$);且观察组降低亦更显著($P<0.05$)。2 组药物不良反应均少而轻。52 例观察组术后出现 1 例黏膜下气肿,1 例吞咽困难,但经对症处理后均消失,且未发生严重并发症(如出血、溃疡、穿孔等)。观察组术后随访 3 个月内无复发,随访 6 个月内仅复发 1 例,再次行内镜下 APC 治疗后病灶消失。[结论]奥美拉唑配合内镜下 APC 治疗 BE 能有效促进患者临床症状的缓解,下调 BE 黏膜中 p53 蛋白表达,疗效确切。

关键词:内镜下氩离子凝固术;奥美拉唑;Barrett 食管;p53 蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.08.06

中图分类号:R571 文献标志码:A

Clinical efficacy of endoscopic argon plasma coagulation combined with omeprazole on Barrett's esophagus and its impact on the expression of p53 protein in patients

ZHANG Yue-xiao, CHEN Jian

(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

Corresponding author: CHEN Jian, E-mail: topp016@163.com

Abstract:[Objective]To explore the clinical efficacy of endoscopic argon plasma coagulation(APC)on patients with Barrett's esophagus(BE). [Methods]The subjects of this study,104 BE patients admitted in our hospital from March 2017 to June 2018,were divided into observation group($n=52$)and control group ($n=52$)on the basis of random number table. The observation group was treated with combination of endoscopic APC and omeprazole,while the control group omeprazole only. Clinical efficacy was evaluated after 3 months of treatment. The clinical efficacy,changes of major symptom scores and p53 expression in BE patients' mucous membrane before and after treatment,as well as occurrence of side effect were compared between the two groups. The postoperative complications and recurrence of the observation group were also counted. [Results]The overall effective rate of the observation group was 84.62%(44/52),much higher than 61.54%(32/54)of the control group($P<0.05$). After treatment both groups saw a great decrease in major symptoms scores(sour regurgitation,heartburn,retrosternal pain,epigastric discomfort)as compared with those before the treatment,and the decrease the observation group witnessed were more significant

收稿日期:2019-03-11

基金项目:2018 年承德市科学技术研究与发展计划项目(No:201804A015)

作者简介:张月晓,女,医学硕士,主治医师,研究方向:消化内科疾病诊治

通讯作者:陈 健,E-mail:topp016@163.com

($P < 0.05$). After treatment both groups had much less p53 expression than they did before the treatment ($P < 0.05$), and the decline the observation group saw were more significant ($P < 0.05$). Both groups seldom saw side effect and those they saw were mild. Among the 52 cases from the observation group, there were 1 case of submucosal emphysema and 1 case of dysphagia, but the symptoms were eliminated with symptomatic treatment, and there were no severe complications like hemorrhage, anabrosis, perforation, etc. No relapse was found for the observation group during the 3 months follow-up visit, and only 1 case of relapse was witnessed during the 6 months follow-up visit which was eliminated by reapplying endoscopic. [Conclusion] In treating BE patients, the combination of endoscopic APC and omeprazole can significantly relieve clinical symptoms in patients and lower p53 expression in their mucous membrane.

Key words: endoscopic argon plasma coagulation; omeprazole; Barrett's esophagus; p53 protein

Barrett 食管(BE)是指食管下段黏膜的鳞状上皮被化生的柱状上皮替代的一种病理现象,可伴有肠化生或无肠化生^[1]。研究表明,伴有肠化生和(或)不典型增生的 BE 是食管腺癌的癌前病变与重要危险因素,因此加强对 BE 的治疗有助于预防食管腺癌的发生,改善患者预后^[2]。目前临床治疗 BE 的原则主要是控制胃食管反流,防治并发症,常用的治疗方法有药物治疗、手术治疗以及内镜下治疗。其中抑酸药物能改善反流症状,但无法逆转柱状上皮化生,手术治疗存在禁忌证与并发症,均具有明显的局限性^[3]。内镜下治疗由于具有创伤小、疗效确切、安全性高等优点而被广泛应用于 BE 的治疗中^[4]。内镜下氩离子凝固术(APC)属非接触性电凝固技术,可在内镜辅助下靶向清除病变黏膜。为进一步探讨内镜下 APC 联合奥美拉唑治疗方案在 BE 中的应用价值,本研究对我院近年来收治的此类病症患者给予了奥美拉唑配合内镜下 APC 治疗,并与单用奥美拉唑治疗作为对照。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月~2018 年 6 月我院收治的 104 例 BE 患者,利用随机数字表法将其随机分成观察组($n=52$)及对照组($n=52$)。本研究经我院医学伦理委员会同意。其中观察组男 30 例,女 22 例;年龄 32~68 岁,平均(54.20 ± 7.75)岁;病程 1~8 年,平均(3.71 ± 1.23)年;BE 长度 1.1~3.4 cm,平均(2.53 ± 0.54)cm;内镜下形态:岛状 23 例,舌型 17 例,环型 12 例。对照组男 32 例,女 20 例;年龄 30~69 岁,平均(53.63 ± 8.22)岁;病程 1~7 年,平均(3.52 ± 1.14)年;BE 长度 1.2~3.5 cm,平均(2.42 ± 0.61)cm;内镜下形态:岛状 26 例,舌型 16 例,环型 10 例。2 组一般资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

BE 诊断参照《中国巴雷特食管及其早期腺癌筛

查与诊治共识》(2017 万宁)^[5]中制定的有关内容:内镜见食管鳞状上皮、胃柱状上皮交界线与胃食管结合部比较上移了至少 1 cm,病理检查结果显示食管下段复层鳞状上皮被柱状上皮替代,可伴肠上皮化生。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合 BE 诊断标准,均经胃镜、病理活检等确诊;②表现为不同程度反酸、烧心、胸骨后痛、上腹不适等症状;③年龄 18~70 岁,性别不限;④具有 APC 适应证;⑤对该研究知情,自愿签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①合并心、肺、肝、肾等重要脏器功能不全;②凝血功能异常;③合并恶性肿瘤;④病理活检结果伴重度异型增生或细胞癌变;⑤食管、胃底静脉曲张或食管狭窄;⑥正在接受可影响疗效的其他治疗;⑦对研究药物过敏,或为严重过敏体质;⑧精神疾病、智力异常;⑨不愿参与该研究。

1.4 方法

对照组单用奥美拉唑口服治疗,20 mg/次,2 次/d,连续用至反流症状消失。观察组:采取内镜下 APC+奥美拉唑治疗,具体为手术器械为 GIF-260 内镜,高频电发生器与氩等离子凝固电极 200 型,功率 45 W,流量 2 L/min;术前 8 h 禁食禁水,手术于无痛胃镜下进行,常规监测血压、心率、呼吸、血氧饱和度等。于内镜直视下将氩离子电凝导管经活检孔插入,窄带成像技术下定位病灶 1 cm 处,自胃食管结合处至 BE 末端反复烧灼呈纵形长条状,后烧灼岛状黏膜,至病灶黏膜变为灰白色;为减轻术后疼痛,减少食管狭窄的发生,对于病变较长的 BE(≥ 4 cm)或全周型 BE,单次治疗范围控制在食管全周长 50%内,长度 < 4 cm。第 2 次治疗应间隔 1~2 周,至化生黏膜完全消失;治疗当日禁食,随后改为流食 2 d,再恢复正常饮食;治疗后口服奥美拉唑治疗,用法用量同对照组。治疗 3 个月后观察 2 组疗效。

1.5 观察指标

1.5.1 症状量化标准 治疗前及治疗后(治疗 3 个月时)对 BE 主要症状进行分级量化,包括反酸、烧心、胸骨后痛、上腹不适;0 分:无症状;1 分:症状轻微、间断出现;2 分:症状持续。

1.5.2 BE 黏膜中 p53 蛋白表达量 取病灶处黏膜组织,采用免疫组化链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物(SABC)法分析 p53 蛋白表达情况,操作按说明书;利用医学图像分析系统对测定结果进行数据分析,每张切片按照顺序选取 5 个视野,记录每个视野染色细胞平均光密度(OD),统计每个标本 OD 均值。

1.5.3 不良反应 统计患者因服药而引起的不良事件(胃肠胀气、头痛、便秘等)。

1.5.4 术后并发症和复发情况 记录观察组患者内镜下 APC 术后并发症(黏膜下气肿、吞咽困难、出血等)发生情况。并于术后 3、6 个月时对每位患者各进行 1 次胃镜及病理复查,统计观察组术后复发情况。

1.6 疗效判定标准^[6]

治愈:反酸、胸骨后烧灼感、疼痛等症状完全消失;有效:临床症状基本消失或显著好转;无效:未达上述标准,或病情恶化。总有效率=(治愈+有效)/总例数。胃镜检查 BE 根除标准:病灶消除,无化生柱状上皮。

1.7 统计学处理

利用统计软件 SPSS 23.0 处理数据,计数资料以 % 表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较

观察组总有效率与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效率
观察组	52	15	29	8	44(84.62) ¹⁾
对照组	52	6	26	20	32(61.54)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 2 组主要症状评分比较

2 组治疗后各项主要症状(反酸、烧心、胸骨后痛、上腹不适)评分均较治疗前显著改善,以观察组下降更明显($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组 BE 黏膜中 p53 蛋白表达量比较

与治疗前比较,2 组患者治疗后 BE 黏膜中 p53 蛋白表达量均有显著减少($P < 0.05$);与对照组比较,观察组降低更显著($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组主要症状评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	时间	反酸	烧心	胸骨后痛	上腹不适
观察组	治疗前	2.41 ± 0.69	1.30 ± 0.51	1.25 ± 0.38	1.92 ± 0.47
	治疗后	1.08 ± 0.47 ¹⁾²⁾	0.72 ± 0.31 ¹⁾²⁾	0.68 ± 0.27 ¹⁾²⁾	0.98 ± 0.32 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	2.39 ± 0.72	1.28 ± 0.47	1.22 ± 0.42	1.90 ± 0.53
	治疗后	1.62 ± 0.54 ¹⁾	0.93 ± 0.37 ¹⁾	0.94 ± 0.33 ¹⁾	1.34 ± 0.44 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 2 组 BE 黏膜中 p53 蛋白表达量比较 $\bar{x} \pm s$, OD 值

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
观察组	52	0.62 ± 0.15	0.30 ± 0.07 ¹⁾²⁾	0.31 ± 0.08
对照组	52	0.66 ± 0.17	0.42 ± 0.09 ¹⁾	0.23 ± 0.06

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 2 组不良反应比较

52 例观察组有 1 例便秘,1 例胃肠胀气;52 例对照组发生 1 例腹泻,1 例头痛。

2.5 观察组术后并发症和复发情况

52 例观察组术后出现 1 例黏膜下气肿,1 例吞

咽困难,但经对症处理后均消失,且未发生严重并发症(如出血、溃疡、穿孔等)。观察组术后随访 3 个月内无复发,随访 6 个月内仅复发 1 例,而复发病例为长段 BE,且内镜下可见舌型橘红色黏膜,病理检查为柱状上皮,再次行内镜下 APC 治疗后病灶消失。

3 讨论

食管下段黏膜正常鳞状上皮破坏后转变成有效抵抗消化液的化生柱状上皮是 BE 的主要病理过程,但关于其病因发病机制目前尚未完全明确。而绝大多数研究认为, BE 的发生与胃食管反流病(GERD)密切相关,报道显示,在普通人群中, BE 的发病率为 0.9%~4.5%,而在 GERD 患者中, BE 的发病率可升高至 10%~15%^[7]。BE 根据病理检查可分为 3 种类型,即泌酸-贲门型、贲门型与肠上皮化生型,其中肠上皮化生型 BE 被证实具有高度癌变风险,其他 2 类尚无可靠证据表明与癌症有关。研究证实,食管癌的发生和 BE 关系密切,与普通人群比较, BE 患者食管癌的发生风险显著升高^[8]。报道显示,80%的食管腺癌与 BE 有关, BE 的癌变率约为 61%^[9]。但由于 Barrett 食管上皮与鳞状上皮比较更耐受消化性酸的侵袭,因而 BE 反酸、烧心等症状表现相对于无 BE 的 GERD 症状明显较轻,患者由于未及时察觉或未重视,而导致病情延误,柱状上皮癌变的风险也随之增加。近年来,随着内镜技术的不断发展, BE 的早期检出率不断提高,使得早期治疗 BE、预防食管癌的发生成为可能^[10]。

在 BE 的治疗上,外科食管切除治疗存在一定的风险,手术致死率可随年龄的增加而增加,且术后恢复慢,存在一定的手术禁忌证。质子泵抑制剂在 BE 患者中应用则十分广泛,奥美拉唑是常用的质子泵抑制剂之一,具有有效抑制胃酸分泌的作用,目前临床报道的奥美拉唑的治疗总有效率为 55%~65%^[11-12]。本研究中,对照组单用奥美拉唑治疗的总有效率为 61.54%,与临床报道基本相符。奥美拉唑等抑酸药物尽管能在一定程度上减轻反酸、烧心等临床症状,但无法逆转柱状上皮化生,也无法消除 BE 病灶。因此,寻找更为安全有效的治疗措施,从根本上消除 BE 病灶处柱状上皮组织,降低食管癌风险,对于改善患者预后具有重要价值。

内镜下治疗 BE 由于具有创伤小、操作简单、疗效确切、患者耐受性好、安全性高等优点而被临床广泛使用。APC 是目前常用的内镜下治疗方法之一,其属于一种非接触性电凝固技术,是在高频电凝固技术基础上改良而来,其通过将高频电流经氩离子束电转导进而传递高频电能至靶细胞表面,消融病变组织,促使病变组织凝固变性,进而发挥治疗作用。因氩气流是散发的,故可发生轴向与侧向电流传导,治疗范围更广。该方法可避免电极直接接触病灶处,安全性较高。本研究对观察组 52 例 BE 患者行内镜下 APC 治疗,经 1 次或 2 次治疗后,病变的黏膜上皮完全清除,于术后 3、6 个月时随访发现,

术后 3 个月内无复发,术后 6 个月内仅复发 1 例,复发率为 1.91%。且复发的患者为长段 BE,其产生原因考虑与病变范围广、反流症状重或抑酸治疗效果欠佳有关。在安全性方面,本研究结果显示,52 例行内镜下 APC 治疗的患者并无严重并发症发生,仅出现 1 例黏膜下气肿,1 例吞咽困难,经对症处理后消失。可见,内镜下 APC 治疗 BE 具有较高的安全性。关于 APC 的远期疗效临床尚有争议,有学者认为,采用内镜下 APC 治疗 BE 并不能降低 BE 进展为食管腺癌的概率;但有报道显示,内镜下 APC 治疗 BE 能获得更高的无复发生存率^[13]。卢娟等^[14]研究显示,内镜下 APC 联合奥美拉唑治疗后 1、2 年复发率为 6.9%、10.34%,可见远期疗效仍较为理想。有学者指出,内镜下 APC 治疗 BE 后不会导致食管运动能力的明显改变,但会在一定程度上降低食管敏感性,由于食管敏感性的下降,使得 APC 治疗后患者反酸、烧心等症状不明显,因而应重视患者术后的抑酸治疗。

本研究结果显示,观察组患者在行奥美拉唑配合内镜下 APC 治疗后总有效率为 84.62%,与单用奥美拉唑治疗比较显著提高。且治疗后,观察组各项主要症状评分降低程度均明显大于对照组同期。可见,相对于单用奥美拉唑,联合内镜下 APC 治疗能显著提高 BE 的临床治疗效果,进一步促进反酸、烧心、胸骨后痛、上腹不适症状的缓解。BE 是目前公认的食管腺癌的癌前病变,尽管食管腺癌在所有食管癌患者中的占比低,但因其早期症状体征不明显,临床确诊时多数患者病情已进展至中晚期,导致病死率增加。p53 基因突变与人类肿瘤的发生密切相关,超过 50%的人类肿瘤组织存在 p53 基因突变,突变的 p53 基因在许多肿瘤发展过程中,严重影响着细胞周期的改变和凋亡基因的转化,促使肿瘤的发生。BE 向食管腺癌发展的主要原因之一是 p53 基因突变。研究证实,在 BE 与食管腺癌中均有 p53 蛋白表达升高,且随着 BE 不典型增生的加重, p53 蛋白表达随之明显升高, p53 蛋白过度表达与 BE 进展至食管腺癌具有密切的相关性^[15-16]。因此,若能采取有效的治疗手段,下调病灶黏膜中 p53 蛋白表达,有助于预防食管腺癌的发生。本研究结果显示,2 组患者治疗后 BE 黏膜中 p53 蛋白表达量均较治疗前有明显降低,但观察组下降更明显。提示,奥美拉唑配合内镜下 APC 治疗 BE 能进一步下调 BE 黏膜中 p53 蛋白表达,其原因可能与 APC 能消除 BE 病灶黏膜有关,也从侧面表明了内镜下 APC 联合奥美拉唑相对于单用奥美拉唑治疗的效果更为确切。

综上所述,奥美拉唑配合内镜下 APC 治疗 BE 可取得显著的临床疗效,相对于单用奥美拉唑,联合内镜下 APC 治疗后能有效消除 BE 患者病灶黏膜组织,进一步下调 BE 黏膜中 p53 蛋白表达,缓解反酸、烧心等临床症状。

参考文献

- [1] 徐立宇,钦丹萍. 134 例 Barrett 食管的内镜特点[J]. 中国中西医结合消化杂志,2019,27(3):208-210.
- [2] Urbanska AM, Ponnazhagan S, Mozafari M. Pathology, Chemoprevention, and Preclinical Models for Target Validation in Barrett Esophagus[J]. *Cancer Res*, 2018,78(14):3747-3754.
- [3] Westerveld D, Khullar V, Mramba L, et al. Adherence to quality indicators and surveillance guidelines in the management of Barrett's esophagus: a retrospective analysis[J]. *Endosc Int Open*, 2018,6(3):E300-E307.
- [4] Committee SOP, Wani S, Qumseya B, et al. Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018,87(4):907-931.
- [5] 国家消化系统疾病临床医学研究中心,中华医学会消化内镜学分会,中国医师协会消化医师分会. 中国巴雷特食管及其早期腺癌筛查与诊治共识(2017 万宁)[J]. *中国实用内科杂志*, 2017,37(9):798-809.
- [6] 于皆平,沈志祥,罗和生. 实用消化病学[M]. 北京:科学出版社,2007:306.
- [7] Russo A, Bronte G, Cabibi D, et al. The molecular changes driving the carcinogenesis in Barrett's esophagus: which came first, the chicken or the egg? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013,86(3):278-289.
- [8] 刘庭玉,党旖旎,庄雅,等. 消化道微生态与胃食管反流病、Barrett 食管与食管腺癌的关系研究现状[J]. *中华消化杂志*, 2016,36(3):211-213.
- [9] 陈霞,朱良如,侯晓华. 中国人 Barrett 食管临床特点分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2008,17(2):102-105.
- [10] Sami SS, Iyer PG. Recent Advances in Screening for Barrett's Esophagus[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2018,16(1):1-14.
- [11] Gashi Z, Bahtiri E, Gashi A, et al. Proton Pump Inhibitors Diminish Barrett's Esophagus Length: Our Experience[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018,6(6):1041-1045.
- [12] 卢娟,刘爱华,赵成波. 内镜下氩离子凝固术联合质子泵抑制剂治疗 Barrett 食管的近远期疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2016,20(1):81-82.
- [13] Manner H, Rabenstein T, Pech O, et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study)[J]. *Endoscopy*, 2014,46(1):6.
- [14] 卢娟,刘爱华,赵成波. 内镜下氩离子凝固术联合质子泵抑制剂治疗 Barrett 食管的近远期疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2016,20(1):81-82.
- [15] 肖菲菲,张永宏. P53、Bcl-2 在正常食管黏膜、Barrett 食管及食管腺癌中的表达及临床意义[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016,24(7):538-540.
- [16] Krothapalli M, Kini JR, Kini H, et al. Evaluation of p53 protein expression in Barrett esophagus [J]. *Indian J Pathol Micr*, 2018,61(2):170.
- (上接第 586 页)
- [14] Yamaguchi D, Yamaguchi N, Takeuchi Y, et al. Comparison of sedation between the endoscopy room and operation room during endoscopic submucosal dissection for neoplasms in the upper gastrointestinal tract [J]. *BMC Gastroenterol*, 2017,17(1):127.
- [15] 何小建,李达周,刘建强,等. 局部注射曲安奈德与口服甲泼尼龙预防食管早期癌内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的疗效观察[J]. *中华消化杂志*, 2017,37(4):227-231.
- [16] 刘东碧,杨雁,于双. 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[J]. *国际消化病杂志*, 2018,38(3):213-216.