论著

文章编号:1000-5404(2009)16-1530-03

共聚焦激光显微内镜对 Barrett 食管诊断价值的研究

黄 锦[1],杨云生[1],韦立新[2],卢忠生[1],王淑芳[1],孙 刚[1],彭丽华[1],令狐恩强[1], 郭明洲[1] (解放军总医院:[1]消化内科,[2]病理科,北京 100853)

摘 要:目的 观察 Barrett 食管在共聚焦激光显微内镜下的形态学特征,评价共聚焦激光显微内镜对 Barrett 食管的诊断价值。**方法** 选取普通胃镜检查疑诊 Barrett 食管的患者,进行共聚焦激光显微内镜检查。对可疑或病变部位进行共聚焦内镜扫描,检查后即刻进行预测组织学诊断,即共聚焦激光显微内镜诊断。最后对扫描部位黏膜活检,将共聚焦激光显微内镜诊断与病理组织学诊断进行对比分析。**结果** 对入选的23例患者的73个部位进行共聚焦激光显微内镜扫描,结果显示共聚焦激光显微内镜诊断 Barrett 食管的灵敏度为95.6%,特异度为96.4%,阳性预测值为97.7%,阴性预测值为93.1%,诊断符合率为95.9%。**结论** 共聚焦激光显微内镜可以在内镜检查同时快速准确的诊断 Barrett 食管。

关键词: Barrett 食管;共聚焦激光显微内镜;诊断
中图法分类号: R446.8;R571;R768.3 **文献标识码:** A

Evaluation of confocal laser endomicroscopy for diagnosis of Barrett's esophagus *in vivo*

HUANG Jin[1], YANG Yun-sheng[1], WEI Li-xin[2], LU Zhong-sheng[1], WANG Shu-fang[1], SUN Gang[1], PENG Li-huang[1], LINGHU En-qiang[1], GUO Ming-zhou[1] ([1]Department of Gastroenterology and Hepatology, [2]Department of Pathology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To evaluate the application of confocal laser endomicroscopy for diagnosis of Barrett's esophagus (BE) *in vivo*. **Methods** Patients suspected to suffer from BE by video endoscopy underwent examinations of esophagus with fluorescein-aided confocal endomicroscopy. Images obtained from each site were stored digitally and targeted biopsies were obtained at the same location. The results of confocal endoscopic images and pathological results of the biopsy were compared. **Results** A total of 73 mucosal sites in 23 patients were examined by confocal endomicroscopy. Confocal endomicroscopy revealed Barrett's esophagus with the sensitivity of 95.6%, the specificity of 96.4%, the positive predictive value of 97.7%, the negative predictive value of 93.1%, and the accuracy of 95.9%. **Conclusion** Confocal endomicroscopy can diagnose BE *in vivo* with high accuracy and can facilitate rapid diagnosis of BE during routine endoscopy.

Key words: Barrett's esophagus; confocal laser endomicroscopy; diagnosis

Barrett 食管(Barrett's esophagus, BE)是胃食管反流病的一种并发症[1],与食管腺癌的发生关系密切。BE 的确诊需要病理学检查发现肠上皮化生,因此目前 BE 的诊断方法是电子内镜结合活检的病理组织学检查。共聚焦激光显微内镜(简称共聚焦内镜)实现了普通电子内镜和组织学检查的同步,在内镜检查时可以得到黏膜放大1 000倍的图像,实现活体组织学检查[2,3]。本研究将共聚焦内镜应用于 BE 的诊断,观察其在共聚焦内镜下的形态学特征,结合病理探讨其对 BE 的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2008年10月至2009年2月来我院行普通电子胃镜检查疑诊为 Barrett 食管(Barrett's esophagus,BE)的患者,排除标准:急性胃肠道出血,消化道梗阻或穿孔,凝血功能障碍,肾功能障碍,妊娠期及哺乳期妇女,对荧光素纳过敏,其他部位恶性肿瘤。23例患者纳入本研究,其中男性13例,女性10例,平均年龄44.9(27~77)岁。

1.2 仪器

Pentax 公司共聚焦内镜,主机 ISC-1000,内镜 EC-3870K,激光显微内镜检查时,发射至组织表面的氩离子激光激发波长为488 nm,共聚焦图像扫描速度0.8 帧/s(1 024×1 024)或1.6 帧/s(1 024×512)像素。每次扫描光学层面厚度为4 μm,

基金项目:解放军总医院科技创新高新技术研发基金(2007)
Supported by the Funds for Science and Technology Innovation of General Hospital of PLA (2007)
作者简介:黄 锦,女,河南省郑州市人,博士,主治医师,主要从事消化道肿瘤及分子影像方面的研究,发表论文10余篇。电话:(010)66937078,E-mail:lily712@vip.sina.com
通信作者:杨云生,E-mail:sunny888@medmail.com.cn
收稿日期:2009-04-09;修回日期:2009-04-20

分辨率为 0.7 μm,最大观察深度为 250 μm。共聚焦图像与内镜图像同时生成。

1.3　检查过程

共聚焦内镜检查前 15 min 静脉注入 1% 的荧光素钠溶液 5 ml 进行过敏试验,无过敏者可以进行下一步检查。所有共聚焦内镜检查的患者静脉给予咪唑安定、丙泊酚、芬太尼或杜冷丁进行静脉麻醉,并持续心电监护。术前 5 min 静脉推注丁溴东莨菪碱 10 mg。内镜检查时给予 10% 荧光素钠 5 ml 静脉注射,启动共聚焦激光扫描系统,调节内镜旋钮,将共聚焦内镜远端贴置病变处,调节激光获得清晰图像,观察病变处表面形态、血管和细胞结构。为保证图像的清晰,可以通过吸引将病变处贴紧内镜头端。参考 Kiesslich 等[4]的研究,将共聚焦内镜诊断分为无肠化生柱状上皮、Barrett 食管和食管腺癌。脚踏板采集图像。观察结束后对扫描部位进行靶向活检,活检部位为吸引点左下方 7 点位 5 mm 处。

1.4　病理组织学检查

对活检组织进行甲醛固定,石蜡包埋,4 μm 厚度连续切片,HE 染色,由有经验的一位病理医师对活检标本进行组织病理学诊断。

1.5　统计学分析

应用 SAS 9.0 统计软件分析共聚焦显微内镜诊断 BE 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和诊断符合率。

2　结果

2.1　一般情况

23 例患者共聚焦内镜平均检查时间 33(26 ~ 52) min。共聚焦内镜检查后患者均出现一过性皮肤黄染及尿色发黄,均在 24 h 内消退,无其他不良反应出现。

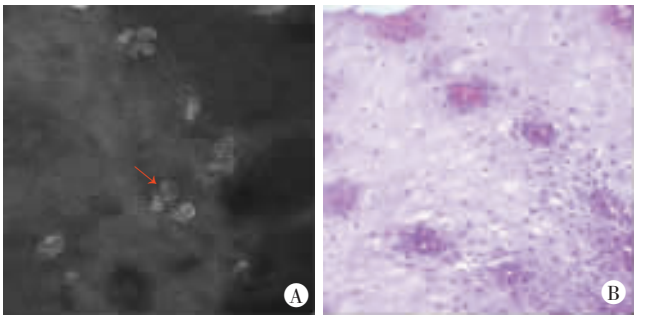
2.2　共聚焦图像

共聚焦内镜下显示活体食管黏膜,正常食管浅层可见排列整齐规则的菱形鳞状上皮细胞,荧光素钠染色后可见清晰的细胞边界。细胞大小形态均一,结构规则,排列整齐。食管深层扫描即可见鳞状上皮细胞,又可观察到上皮乳头内毛细血管袢,多为短棒状,由于血管内充满荧光素钠,显示为亮色(图 1)。正常齿状线可见鳞状上皮和柱状上皮交界(图 2),可以同时观察到鳞状细胞和柱状细胞的结构。胃的不同部位窦、体和底的共聚焦表现不同,正常胃柱状上皮可见胃小凹结构,浅层柱状细胞排列整齐,深层可见排列规则的微血管及微血管网。

Barrett 食管的诊断强调杯状细胞的检出,在共聚焦图像中,Barrett 食管上皮细胞结构表现为浅层可见柱状上皮细胞之间散在暗色或黑色杯状的细胞,深层呈绒毛样改变,出现排列规则的柱状上皮。血管结构表现为在黏膜浅层和深层均可见排列规则的微血管网。食管腺癌的共聚焦表现为形状不规则的体积大的黑色细胞(图 3),与周边组织有明显分界并色深;在黏膜浅层和深层可见排列不规则的微血管网,固有层内可见由于血管渗漏形成的明亮的区域。

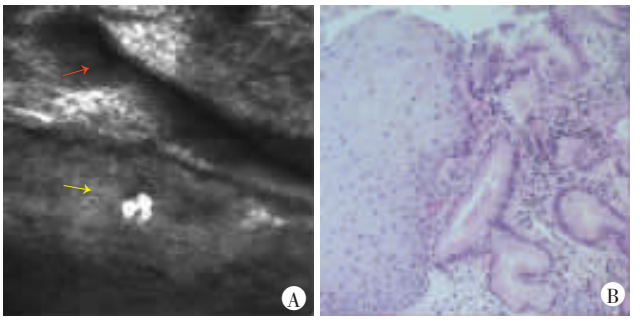
2.3　共聚焦诊断与病理组织学诊断结果比较

23 例患者中共聚焦内镜检查食管的 73 个部位,其中共聚焦诊断胃型上皮 24 个部位,Barrett 食管上皮 45 个部位,食管腺癌 4 个部位。病理组织学诊断胃型上皮 23 个部位,Barrett 食管上皮 44 个部位,食管腺癌 4 个部位。共聚焦内镜诊断 Barrett 食管的灵敏度为 95.6%,特异度为 96.4%,阳性预测值为 97.7%,阴性预测值为 93.1%,诊断符合率 95.9%。



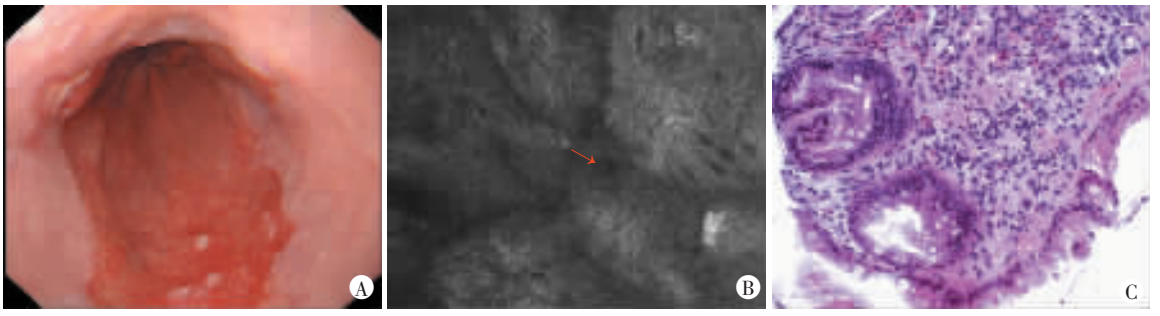
A:共聚焦内镜显示深层食管黏膜,红色箭头示上皮乳头内毛细血管袢(×1 000);B:相应部位病理组织切片(HE×100)

图 1　正常食管黏膜共聚焦内镜图像及病理学观察



A:共聚焦内镜显示齿状线,黄色箭头示鳞状上皮,红色箭头示柱状上皮(×1 000);B:相应部位病理组织切片(HE×400)

图 2　正常齿状线共聚焦内镜图像及病理学观察



A:内镜图像;B:共聚焦内镜扫描黏膜浅层,红色箭头所指为杯状细胞(×1 000);C:相应部位病理组织切片(HE×400)

图 3　Barrett 食管共聚焦内镜图像及病理学观察

3 讨论

BE 是食管腺癌的癌前病变,其发展至食管腺癌年发病率为 0.5% ~1%[5],提高 Barrett 食管的诊断对防治食管腺癌有重要的意义。尽管内镜技术的发展与普及,推出了窄波成像技术(NBI)、自体荧光技术(AFI)及激光诱导荧光光谱技术(LIF)等,BE 的内镜检查率仍不令人满意。目前 BE 的诊断方法是常规内镜结合镜下活检的病理组织学检查,传统的四象限活检法是诊断和监测 BE 的主要标准[6]。共聚焦内镜是一项全新的内镜检查技术,在检查同时既可以观察内镜图像又可以得到活体组织学图像,很多临床研究已证明共聚焦内镜在诊断胃癌[7]、溃疡性结肠炎[8]及结直肠癌[9]中具有独特的价值。

本研究应用共聚焦内镜检查 23 例疑似 Barrett 食管的患者,对 73 个部位进行观察,在内镜检查的同时,观察到食管鳞状上皮细胞,胃型黏膜柱状上皮细胞、肠化生上皮细胞及食管腺癌细胞等。结果显示,应用共聚焦内镜可以明确区分正常鳞状细胞、柱状细胞、杯状细胞和肿瘤细胞。共聚焦内镜扫描显示横断面的图像,正常食管鳞状上皮细胞排列整齐,结构及大小形态规则。细胞之间可见真皮乳头内毛细血管袢的影像,每一视野多 3 ~5 个。无肠化生柱状上皮可见柱状细胞排列整齐并形成腺管结构,幽门型及体型黏膜腺管结构略有不同,腺管大小基本一致,分布均匀的椭圆形或圆形结构,中央为腺腔开口,开口多为圆形。黏膜深层的微血管网在腺管周围规则排列,血管粗细均匀,呈蜂窝状或网格状,沿腺管规则排列。食管腺癌肿瘤细胞共聚焦内镜下表现为形状不规则的黑色细胞,与周边组织有明显分界并色深。而血管结构改变是黏膜浅层和深层可见排列不规则的微血管网,固有层内可见由于血管渗漏形成的明亮的区域。

由于杯状细胞内富含不被荧光素钠结合的黏液,因此在共聚焦内镜下表现为暗色黑色,在柱状上皮中间易于辨认。其次,细胞排列呈肠绒毛样改变也是肠化的表现。本研究中出现 3 个部位病理诊断和共聚焦诊断的不吻合,其中 1 处病理诊断为局部腺体肠化,而共聚焦内镜仅观察到无肠化生柱状上皮,考虑可能是共聚焦内镜仅观察的面积较小,胃食管交界处受呼吸心跳及消化道自身蠕动影响较大,在病变处观察层面的不同,可能出现了个别杯状细胞的漏诊。而出现假阳性的 2 个部位,原因可能为杂质如血细胞、脱离细胞或消化道黏液附着镜头表面,形成了黑色点状表现而被误认为杯状细胞。在共聚焦内镜操作中,应该对可疑病变部位反复调节激光扫描深度按钮以利于发现病变及明确病变。

荧光显色的持续时间和清晰度是影响共聚焦图像质量的重要因素。荧光素钠是一种常见的荧光染料,吸收波峰为 465 ~490 nm,发射波峰为 500 ~530 nm,临床多用于眼底微血管病变的造影[10]和循环时间测定,它不参与机体新陈代谢,与组织结合不牢固,静脉注射后大部分经肾脏随小便排出,安全性好。本研究中静脉注射后患者除出现皮肤和尿液一过性黄染外,未见其他不良反应发生。由于炎症或癌变使血管对荧光素钠的通透性改变,引起荧光素钠渗漏现象,内镜观察时病变部位的黏膜显示出较正常黏膜更明显的黄染表现,更有利于发现病变进行扫描。但由于荧光素钠不能显示细胞核,对早期上皮内瘤变的诊断有一定局限性,期待更加安全特异有效的荧光对比剂的研发,以提高共聚焦内镜对早期癌变的诊断能力。

总之,本研究显示共聚焦内镜对 BE 诊断的敏感度、特异度及准确性均较高,不仅避免了重复多次内镜活检引起的出血、组织损伤等并发症,减少了传统活检切片过程,节省了检查所需时间,而且可以指导靶向活检,提高临床诊断率,在 BE 的检出中有较高的价值。

参考文献:

[1] Falk G W. Barrett's esophagus[J]. Gastroenterology, 2002, 122(6): 1569 - 1591.

[2] Polglase A L, McLaren W J, Skinner S A, *et al*. A fluorescence confocal endomicroscope for *in vivo* microscopy of the upper- and lower-GI tract[J]. Gastrointest Endosc, 2005, 62(5): 686 - 695.

[3] 黄 锦, 孙 刚, 杨云生. 共聚焦显微内镜的研究现状[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(25): 2867 - 2870.

[4] Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, *et al*. *In vivo* histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(8): 979 - 987.

[5] Spechler S J. Clinical practice. Barrett's esophagus[J]. N Engl J Med, 2002, 346(11): 836 - 842.

[6] Levine D S, Blount P L, Rudolph R E, *et al*. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(5): 1152 - 1157.

[7] Kitabatake S, Niwa Y, Miyahara R, *et al*. Confocal endomicroscopy for the diagnosis of gastric cancer *in vivo*[J]. Endoscopy, 2006, 38(11): 1110 - 1114.

[8] Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, *et al*. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(3): 874 - 882.

[9] Kiesslich R, Burg J, Vieth M, *et al*. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer *in vivo*[J]. Gastroenterology, 2004, 127(3): 706 - 713.

[10] Gotzaridis E V, Ayliffe W H. Fluorescein dye improves visualization during capsulorhexis in mature cataracts[J]. J Cataract Refract Surg, 1999, 25(11): 1423.

(编辑 龙 亮)