文章编号:1000-5404(2013)09-0905-05

论著

食管上段异位胃黏膜的组织学特点及临床意义

陶 林[1],樊丽琳[1],刘海燕[1],沈小春[1],闫庆军[1],兰春慧[1],王 军[1],李 宁[1],傅 鑫[1],赵敦勇[1],刘 卉[1],刑寒阳[1],张艳梅[1],李 丽[1],杨 均[1],肖 潇[1],樊 玲[1],潘大维[1],颜綦先[1],敖 兴[1],李 平[1],牟江洪[2],肖华亮[2],陈东风[1]
(400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所:消化内科[1],病理科[2])

[摘要] **目的** 观察食管上段异位胃黏膜(heterotopic gastric mucosa in upper esophagus,HGMUE)的组织学特点以及内镜下表现,研究患者各相关临床症状与HGMUE泌酸功能之间的联系。**方法** 分析40例普通内镜下诊断为HGMUE的患者的临床表现、NBI内镜以及共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy,CLE)特点,采用透射电镜、HE、免疫组化观察其病理学特征。**结果** 40例患者中,平坦型38例(95%),隆起型2例(5%),病变形态有椭圆形18例(45%)、圆形9例(22.5%)、不规则岛状7例(17.5%)、条索状6例(15%);NBI内镜下,可清楚区分病变区域与周围正常食管黏膜,小凹形态以管状(92.5%)为主,未发现表面微血管扩张变异;CLE扫描腺管开口呈胃底型27例,非胃底型13例,结合HE病理诊断,符合率为92.5%,有不同程度的荧光素钠渗出;透射电镜显示细胞超微结构与正常胃黏膜无明显差异,HE染色胃底型腺体28例(70%),非胃底型腺体12例(30%);免疫组化结果显示,胃底型腺体中质子泵、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ表达均为阳性;相关临床症状中除胸骨后疼痛与壁细胞有关外($P<0.05$),其余症状壁细胞均无统计学差异($P>0.05$)。**结论** HGMUE患者病理分型以胃底型为主,此种异位胃黏膜可能有分泌胃酸及胃蛋白酶的能力,与患者胸骨后疼痛的症状相关;NBI内镜及CLE对于HGMUE的诊断比普通内镜可能具有更好的分辨效果及价值。

[关键词] HGMUE;NBI;共聚焦激光显微内镜;组织学
[中图法分类号] R322.43; R322.44; R571 [文献标志码] A

Histological features and clinical significance of heterotopic gastric mucosa in upper esophagus

Tao Lin[1], Fan Lilin[1], Liu Haiyan[1], Shen Xiaochun[1], Yan Qingjun[1], Lan Chunhui[1], Wang Jun[1], Li Ning[1], Fu Xin[1], Zhao Dunyong[1], Liu Hui[1], Xin Hanyang[1], Zhang Yanmei[1], Li Li[1], Yang Jun[1], Xiao Xiao[1], Fan Lin[1], Pan Dawei[1], Yan Qixian[1], Ao Xing[1], Li Ping[1], Mou Jianghong[2], Xiao Hualiang[2], Chen Dongfeng[1] ([1]Department of Gastroenterology, [2]Department of Pathology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the histological characteristics and endoscopic features of heterotopic gastric mucosa in upper esophagus (HGMUE), and explore the correlation between the clinical symptoms and acid secretion of the patches. **Methods** The clinical manifestations, narrow band imaging (NBI) endoscopy and confocal laser endomicroscopy (CLE) characteristics of 40 cases of HGMUE patients diagnosed by common endoscopy in our department from March to November 2011 were retrospectively collected and analyzed. Transmission electron microscopy, HE staining, immunohistochemical assay was used to observe pathological features. **Results** In 40 patients, flat type was in 38 cases (95%), and 2 cases were with elevated type (5%). Lesion morphology with oval shape was found in 18 cases (45%), 9 cases (22.5%) with round, irregular island in 7 cases (17.5%), and cords in 6 cases (15%). NBI endoscopy clearly distinguished the lesion and surrounding normal esophageal mucosa. Pits were mainly tubular (92.5%). No surface microvascular dilatation was observed. CLE scanning showed fundic type in 27 cases, with a coincidence rate of 92.5% when combined with HE pathologic diagnosis. The patches had different degrees of sodium fluorescence exudation. Transmission electron microscopy showed no significant difference between ectopic gastric mucosa and normal gastric mucosa in cell ultra-structure. HE staining showed fundic type gastric mucosa in 28 cases (70%), and non-fundic type in 12 cases (30%). Immunohistochemical assay displayed that proton pump,

[通信作者] 陈东风,电话:(023)68757741,E-mail:chendf1981@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130325.0919.017.html(2013-03-25)

pepsinogen Ⅰ, and pepsinogen Ⅱ were all positively expressed. In the symptoms associated with HEMUE, retrosternal pain related to the presence of parietal cells ($P<0.05$), but others did not ($P>0.05$). **Conclusion** Most of the topic gastric mucosa in HGMUE are fundic type gastric mucosa, which secretes gastric acid and pepsin, and directly related to the symptoms of retrosternal pain. NBI endoscopy and CLE have better resolution and value in the diagnosis of HGMUE than ordinary endoscopy.

[**Key words**] heterotopic gastric mucosa in upper esophagus; narrow band imaging; confocal laser endomicroscopy; histology

Corresponding author: Chen Dongfeng, Tel: 86-23-68757741, E-mail: chendf1981@126.com

近年来,随着内镜技术的不断发展,食管上段异位胃黏膜(heterotopic gastric mucosa in upper esophagus, HGMUE)的检出率逐渐提高,得到国外学者越来越多的关注。大部分食管胃黏膜异位患者无明显临床症状,多因上腹部不适就诊行胃镜检查时发现,部分患者有胸骨后疼痛或烧灼感、吞咽困难、咽部球状异物感、声音嘶哑和咳嗽等症状,严重时会出现环咽肌痉挛、狭窄、食管环或蹼的形成、腺瘤伴异型增生、穿孔、食管瘘及溃疡等并发症[1]。有多学者认为其症状的发生及形态学改变主要与该部位的异位胃黏膜的泌酸功能有关[2]。本研究的目的在于明确食管异位胃黏膜的组织学特点、内镜特征,为临床诊治提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2012年3-11月来我院消化科内科住院的患者,入选标准:普通胃镜下诊断为食管胃黏膜异位,年龄为18~65周岁的男性或女性患者,并签署知情同意书。排除标准:妊娠或哺乳期妇女,急性胃肠道出血、消化道梗阻或穿孔,合并有其他严重器官损害不适合胃镜检查及对荧光素钠过敏者。对患者进行临床信息的询问并记录。该研究已得到第三军医大学大坪医院野战外科研究所伦理委员会的认可。

1.2 内镜下观察

主要包括白光内镜、窄波成像技术(narrow band imaging, NBI)放大内镜及共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)观察。患者行普通内镜检查时,观察病变区域距门齿的距离、大小、形态以及数量。后用NBI放大内镜检查,观察病变边界、与周围区域的颜色差异、小凹开口形态及微血管情况。CLE检查所用对比剂为10%荧光素钠,检查前需对患者行过敏试验,如无过敏反应方可进行,CLE下观察腺体形态、微血管形态及荧光素钠渗出情况,并根据腺管开口形态与相应胃黏膜腺管开口形态的接近程度分为贲门型、胃底型、胃窦型。

检查完成后用活检钳夹取病变组织2块,分别置于5%戊二醛固定电镜观察备用及甲醛固定进行石蜡包埋。上述检查均于第三军医大学大坪医院消化内镜中心完成。

1.3 异位胃黏膜组织形态学观察

将5%戊二醛固定的标本送第三军医大学中心实验室行透射电镜,观察异位黏膜组织的细胞构成及形态特点。石蜡标本在我院病理科行常规HE染色,观察腺体的结构特点及分型:以主细胞及壁细胞为主的腺体为胃底型;不含有主细胞及壁细胞或只有少量壁细胞为非胃底型。对标本中的质子泵、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ行S-P免疫组化染色,质子泵兔抗人单克隆抗体、胃蛋白酶原Ⅰ鼠抗人单克隆抗体、胃蛋白酶原Ⅱ兔抗人多克隆抗体均购于Abcam公司。HRP标记的羊抗兔和鼠抗体购自北京中杉。操作步骤按说明书进行。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行分析,统计方法采用χ^2检验,检验水准$\alpha=0.05$。

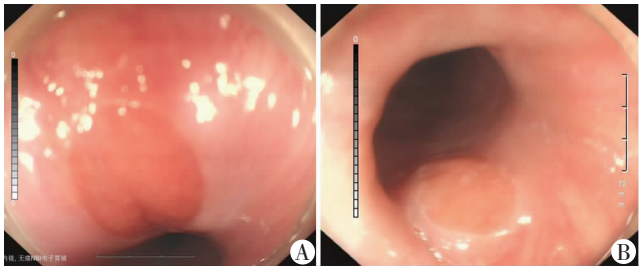
2 结果

2.1 临床资料

本组患者共40例,其中男性25例,女性15例,男女比例1.7∶1,年龄22~64(43.5±9.3)岁,就诊时33例(82.5%)诉上腹部不适,6例(15%)胸骨后疼痛或烧灼感,1例(2.5%)为吞咽困难。入院后详细评估后发现,40例患者中,有24例(60%)出现与HGMUE相关的症状:胸骨后疼痛或烧灼感的16例,咽部球状异物感10例,吞咽困难或吞咽痛的4例,咳嗽3例,声音嘶哑2例。无上述症状的患者16例(40%)。

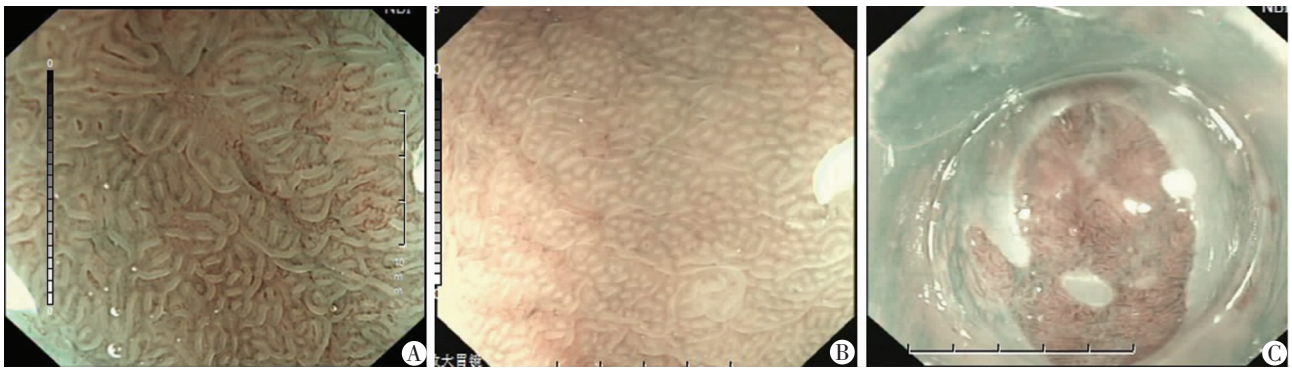
2.2 白光胃镜下形态

HGMUE在白光内镜下,40例患者病变区域均显示为大小不等橘红色黏膜,位于距门齿14~18 cm处。单发20例(50%),双发14例(35%),多发6例(15%)。相较于周围食管黏膜,平坦型38例(95%),隆起型2例(5%)(图1)。病变形态可见椭圆形18例(45%)、圆形9例(22.5%)、不规则岛状7例(17.5%)、条索状6例(15%)。病变最大长径范围为0.3~2.3 cm。未发现有食管瘘、食管狭窄、息食管环或蹼等并发症。有3例(7.5%)患者伴发有Barrett食管。



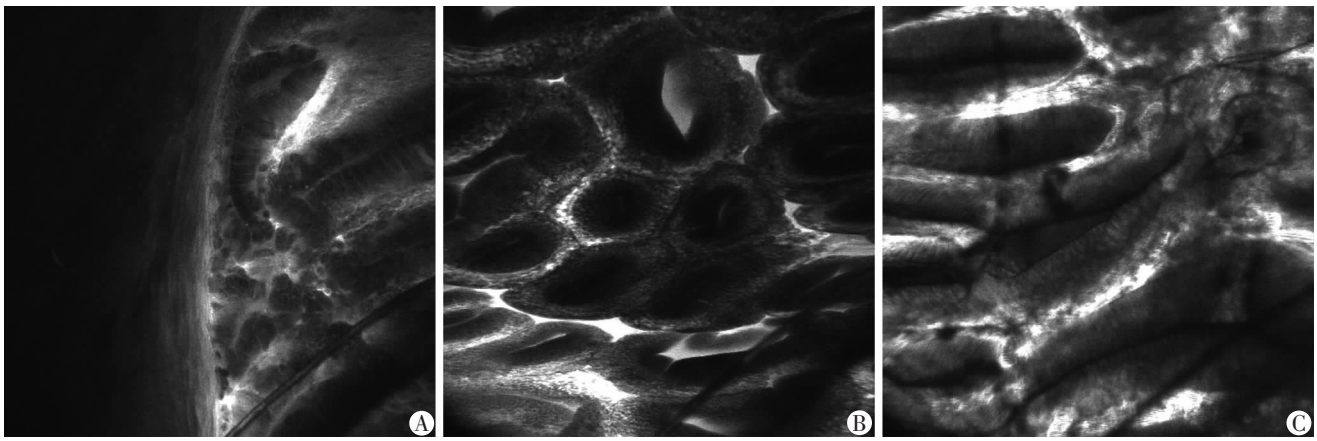
A:平坦型 病变边缘区域与周围食管黏膜平齐;B:隆起型 病变边缘区域略隆起于周围食管黏膜

图1 食管上段异位胃黏膜的白光胃镜观察



A:以管状胃小凹为主的异位胃黏膜;B:以星状及点状胃小凹为主的异位胃黏膜;C:异位胃黏膜中散在鳞状上皮,中间显示的白色区域为鳞状上皮

图2 食管上段异位胃黏膜的NBI放大内镜观察



A:左侧为食管部鳞状细胞,右侧为柱状细胞;B:胃底型异位胃黏膜;C:贲门型异位胃黏膜

图3 食管上段异位胃黏膜组织的共聚焦激光显微内镜观察 (×1 000)

2.3 NBI放大内镜下表现

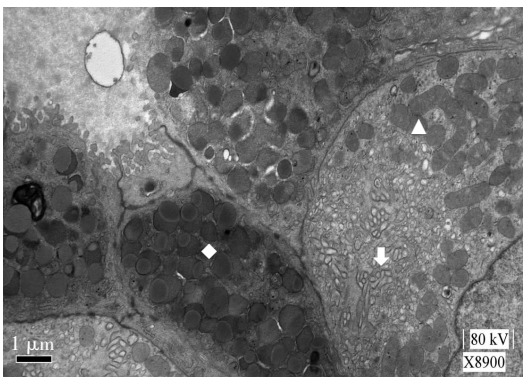
在NBI模式下,病变区域为棕褐色斑块,与周围正常食管上皮界限分明,可清楚看到黏膜表面微血管及小凹形态,微血管均清晰无扩张,表面腺体结构清晰,40例患者中,小凹形态呈管状37例(92.5%)(图2A),管型长短不均一,偶有弯曲;以点状或星状为主3例(7.5%)(图2B)。本组患者有2例观察到鳞状上皮以岛状形式存在于异位胃黏膜中(图2C)。

2.4 共聚焦激光显微内镜形态

40例患者均未出现荧光素钠过敏现象,CLE下,可见清晰的腺体结构,相较于正常胃部腺体略粗大,腺体数量较正常胃黏膜少,排列疏松,欠规则,腺体结构不均一,各患者均有不同程度的荧光素钠渗出;在腺体与鳞状上皮交界处,可见延长的真皮乳头内毛细血管袢(图3A),均未见异型细胞及特殊血管影像。CLE显示,40例患者中,腺管开口接近胃底型27例(67.5%)(图3B),可见圆形开口的胃小凹,分布较规整,周围可见排列规则的腺上皮细胞;贲门型13例(32.5%)(图3C),腺管开口较大,可见分支,发亮部位为血管,可见荧光素钠渗漏。未观察到肠化及异型增生影像。

2.5 透射电镜下超微形态

电镜下,异位胃黏膜中含有表面黏液细胞、主细胞、壁细胞以及内分泌细胞,细胞超微结构与胃部细胞无明显差异,壁细胞细胞核周围可见丰富的微管泡系统及大量线粒体(图4)。与正常胃黏膜电镜下表现无明显差异。

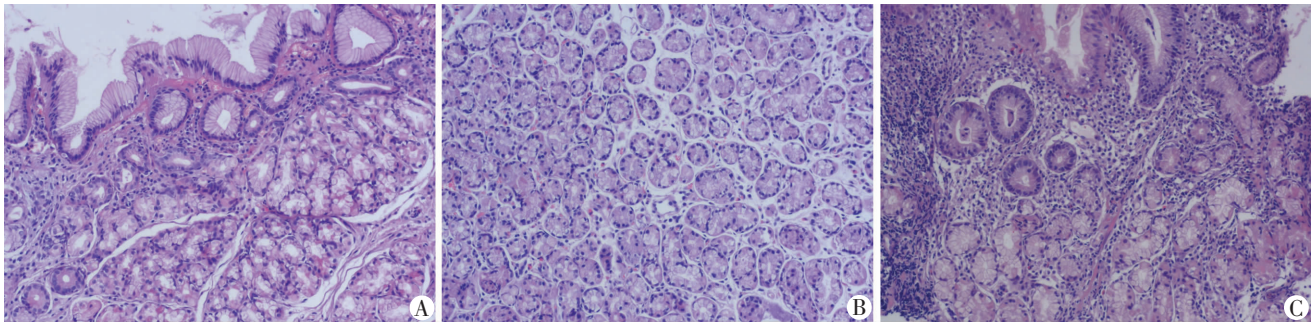


△:线粒体; ⇧:微管泡系统; ◇:酶原颗粒

图4 食管上段异位胃黏膜组织的透射电镜观察

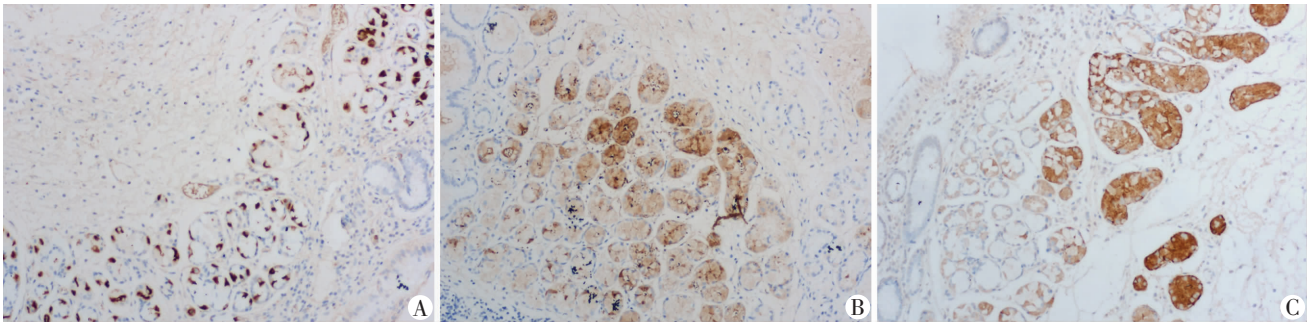
2.6 HE染色及免疫组化

经HE染色观察,可见含有壁细胞及主细胞的胃底腺,其中部分腺体均由黏液腺构成。组织中均有不同程度的炎细胞浸润。偶见腺管的囊性扩张,未发现肠上皮化生。40例标本中,胃底型28例(70%),非胃底型12例(30%),其中胃底型分结节型27例、正常型1例[3],结节型是指胃底腺经纤维束包围分隔成小叶状(图5A),正常型则不被纤维束包裹(图5B)。1例患者出现轻度不典型增生(图5C)。免疫组化结果显示,胃底型黏膜中含有质子泵、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ表达均为阳性(图6),非胃底型腺中表达为阴性。



A:黏膜呈结节型胃底腺;B:黏膜呈正常型胃底腺;C:黏膜腺体中有轻度的不典型增生

图5 食管上段异位胃黏膜组织的HE染色观察 (×100)



A:黏膜质子泵的表达阳性;B:黏膜胃蛋白酶原Ⅰ表达阳性;C:黏膜胃蛋白酶原Ⅱ表达阳性

图6 免疫组织化学法检测质子泵、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ在食管上段异位胃黏膜组织中的表达 (S-P×100)

2.7 患者HGMUE相关症状与食管异位胃黏膜壁细胞的相关性

分析HGMUE相关症状与HGMUE黏膜壁细胞的关系,结果见表1。有胸骨后疼痛与无胸骨后疼痛患者间是否含有壁细胞差异有统计学意义($P<0.01$),提示HGMUE患者胸骨后疼痛症状与黏膜的泌酸功能可能有相关性。而吞咽困难、球状异物感、声音嘶哑、咳嗽等症状与无吞咽困难患者间是否含有壁细胞差异无统计学意义($P>0.05$),提示HGMUE患者吞咽困难症状与黏膜的泌酸功能无明确相关性。

表1 食管胃黏膜异位患者临床症状与腺体内是否有壁细胞的关系分析

临床症状	是否含有壁细胞		合计	P值
	有	无		
胸骨后疼痛				
有	16	1	17	0.004
无	12	11	23	
吞咽困难				
有	6	0	6	0.098
无	22	12	34	
球状异物感				
有	13	2	15	0.074
无	15	10	25	
声音嘶哑				
有	2	0	2	0.485
无	26	12	38	
咳嗽				
有	2	1	3	0.668
无	26	11	37	

3 讨论

食管上段异位胃黏膜(heterotopic gastric mucosa in upper esophagus,HGMUE)是发生于食管上段的正常鳞状上皮黏膜被胃黏膜所取代的一种病理过程。常发生于颈段食管,多位于食管上括约肌下方,故又被称为颈段食管入口斑(cervical inlet patch)。检出率国内外报道不一,国内报道为0.25%~1.26%[4-5],国外报道为0.1%~13.8%[2,6]。在本组患者中,病变区域均发生在距门齿14~18 cm处的食管上段,食管其他部位并未观察到该病变的发生,有3例患者伴有Barrett食管。

病理切片观察发现,在异位的胃黏膜中,以胃底型黏膜为主(28例,70%),非胃底型次之(12例,30%)。而胃底型腺体中,结节型27例,正常型1例,结节型胃底腺表现为含有壁细胞及主细胞的胃底腺被纤维束分隔,以及可见腺管的囊性扩张,这些特征如发生在胃的胃底腺中,便被认为是腺体萎缩的表现,但这些病理改变在异位胃黏膜中出现,有何意义值得进一步研究。结合透射电镜及免疫组化,我们发现HGMUE黏膜中,含有主细胞、壁细胞及黏液细胞,且质子泵及胃蛋白酶原染色阳性,提示异位胃黏膜中部分腺体可能具有分泌胃酸和胃蛋白酶的功能。

根据表1结果可知,相关临床症状中除胸骨后疼痛与异位胃黏膜是否含有质子泵有关外($P<0.05$),其余症状的发生与是否存在壁细胞均无统计学差异($P>0.05$),胸骨后疼痛被认为是食管酸反流的一种相对特异性症状,本组患者虽然未进行酸反流检测,但我们发现胸骨后疼痛与异位胃黏膜中壁细胞存在与否密切相关,这是否提示食管异位胃黏膜中壁细胞可以分泌盐酸,从而引起这类非反流所致的与胃酸密切相关的胸骨后疼痛,值得进一步研究。

NBI内镜又称"电子染色"内镜,可观察到类似染色剂染色的图像。Hori等[6]在用NBI检测食管上段胃黏膜异位时,检出率达到13.8%,远远高出于通常所报道的1.0%~5.1%,说明NBI内镜对HGMUE有更高的检出率,更易分辨出异位胃黏膜与正常食管黏膜之间的界限。同时NBI放大内镜能够清晰的显示小凹的形态及表面微血管的走形,更有利于癌前病变的诊断。

CLE是传统内镜和激光共聚焦显微镜的有机组合,可以清晰地显示微血管网细微的变化,包括血管管径、血管壁,甚至血细胞都可以辨认,同时能够区分腺体形态、细胞大小、炎症浸润情况因为被誉为"光学活检"。在本组研究中,对病变进行扫描时发现,相对于正常胃黏膜,黏膜表层显示为粗大增宽的腺体结构,腺体排列紊乱,部分表面细胞缺损,并有较明显的荧光素钠渗漏,可能是由于该黏膜处于颈段食管处长期受到磨损等缘故所致。在黏膜腺体中,含壁细胞的腺体主要存在于腺管的深层,对于采用CLE对异位胃黏膜进行分型时,需进行深层扫描。根据CLE分型,40例患者中胃底型27例,非胃底型13例,结合HE病理诊断,符合率为92.5%。从我们经验看CLE对HGMUE病理分型及炎症状态有较好的评估价值。

关于HGMUE的治疗,目前临床上常用方法是随访、抑酸剂和黏膜保护剂及氩气刀等治疗。根据我们的研究提出,多数患者可以随访观察,对于胸骨后疼痛明显,且与体表对应位置相匹配,药物治疗无效时,可行氩气刀、微波、或内镜下黏膜切除或剥离术,因HGMUE病变部位较高,内镜治疗有一定的难度,应由操作熟练的内镜医师进行操作。对于40例患者中,33例(82.5%)因上腹部不适就诊内镜检查时发现,内镜下观察均无食管瘘、食管狭窄、息食管环或蹼等并发症,病理未发现肠上皮化生等其他癌前病变,故我们认为HGMUE仍为一类相对"安全"的疾病。本组患者中有3例患者伴有Barrett食管,Chatelain等[7]通过研究推断HGMUE和Barrett食管有相同的病理机制,均与胃食管反流有关,而本组临床资料不足以证明两者之间是否有必然联系。

综上所述,HGMUE患者病理分型以胃底型为主,其中结节型常见,胃底型异位胃黏膜可能具有分泌胃酸及胃蛋白酶的能力;与HGMUE相关的临床症状中,胸骨后疼痛与泌酸功能可能密切相关。NBI内镜对于HGMUE的诊断分辨率更高;激光共聚焦显微内镜对于HGMUE可起到"光学活检"的作用。本研究结果还提示,有明显胸骨后疼痛症状患者采用抑酸等药物治疗无效且HGMUE局部有明显炎症证据,可考虑行内镜下氩气刀或内膜下黏膜切除术或剥离术。

参考文献:

[1] 黄宣, 宋震亚, 钱可大. 食管上段胃粘膜异位症[J]. 国外医学:消化系疾病分册, 2004, 24(4): 227-229.

[2] von-Rahden B H, Stein H J, Becker K, *et al*. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(3): 543-551.

[3] Borhan-Manesh F, Farnum J B. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus[J]. Gut, 1991, 32(9): 968-972.

[4] 麻树人, 潘汝明, 袁爱娇, 等. 食管异位胃黏膜23例报告及文献复习[J]. 中华消化内镜杂志, 2006, 23(4): 300-301.

[5] 斯望春, 杨才朵, 周金岳, 等. 上食管异位胃黏膜68例分析[J]. 浙江医学, 2007, 29(3): 261, 282

[6] Hori K, Kim Y, Sakurai J, *et al*. Non-erosive reflux disease rather than cervical inlet patch involves globus[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(11): 1138-1145.

[7] Chatelain D, de-Lajarte-Thirouard A S, Tiret E, *et al*. Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in heterotopic gastric mucosa: common pathogenesis with Barrett's adenocarcinoma? [J]. Virchows Arch, 2002, 441(4): 406-411

(**收稿**:2013-02-17;**修回**:2013-03-16)

(编辑 王 红)