

EAS 法评估 PPI 联合黏膜保护剂对 ESD 术后溃疡愈合的影响

张 猛, 孙 斌, 王亚雷, 孔德润, 韩 玮, 许建明, 张 磊

摘要 **目的** 利用计算机视觉测量软件法(EAS)对艾司奥美拉唑联合替普瑞酮治疗内镜黏膜下剥离术(ESD)后溃疡疗效的评价。**方法** 选取69例行胃ESD治疗的患者,随机数字表法分为药物联合组35例、质子泵抑制剂(PPI)组34例。药物联合组给予艾司奥美拉唑联合替普瑞酮治疗,PPI组仅给予艾司奥美拉唑治疗,疗程均为4周。应用EAS法评价两组患者术后2周及术后4周溃疡愈合情况及并发症发生率。**结果** 药物联合组无迟发性出血的发生,两组均未出现术中及术后穿孔。ESD术后2周两组溃疡分期、溃疡面积比较差异无统计学意义;术后4周药物联合组溃疡愈合级别高于PPI组($P < 0.05$),药物联合组溃疡面积小于PPI组($P < 0.05$)。**结论** 艾司奥美拉唑联合替普瑞酮能有效提

高ESD术后溃疡愈合的质量,减少术后并发症的发生率。EAS法有利于ESD术后溃疡愈合疗效的评价。

关键词 内镜黏膜下剥离术;医源性溃疡;替普瑞酮;艾司奥美拉唑

中图分类号 R 573.11

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2017)08-1214-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.08.025

目前对早癌及癌前病变的治疗主要采用内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD),具有创伤小、恢复快、复发少、提高患者生活质量等优点^[1]。如何促进ESD术后医源性溃疡的愈合,防止出血及穿孔等并发症,国内共识推荐胃ESD术后使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI),但是否联合胃黏膜保护剂尚无统一意见^[2]。另外,国内外目前对于溃疡大小的测量多采用目测法,误差较大,不利于评价药物治疗对溃疡愈合的影响。计算机视觉测量软件(endoscope assistant,

2016-03-31 接收

基金项目:安徽省科技攻关项目(编号:15011404043)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院消化内科,合肥 230022

作者简介:张 猛,男,硕士研究生;

张 磊,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: chinazhanglei@163.com

The cutoff point of chronic nasal sinusitis with nasal polyps classified by the tissue eosinophils

Li Yue, Wang Yinfeng

(Dept of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract **Objective** To study the cutoff point of chronic nasal sinusitis with nasal polyps(CRSwNP) classified by the tissue eosinophils(Eos). **Methods** 140 CRSwNP patients were enrolled in this study. The data of their clinical feature were collected before surgery. Mucosal specimens were assessed for the presence of tissue eosinophil cells. Follow up and record the data at 3 months and 6 months after surgery. **Results** When the tissue Eos grouped by 50/HPF, the VAS, nasal sinus CT, endoscopic preoperative score, and the endoscopic postoperative score at 3 months and 6 months showed significant difference($P < 0.05$). The tissue Eos between skin prick test(SPT) positive group and SPT negative group showed no significant difference. The tissues Eos was significantly correlated with the peripheral Eos($\rho = 0.459, 0.473, P < 0.01$). **Conclusion** The most meaningful cutoff point may be 50 Eos/HPF nearby to distinguish ECRS and non-ECRS(taken nasal polyps, by random HPF). Allergic factors may have no effect or little effect on the increase in Eos of nasal polyps in patients with CRSwNP; peripheral blood Eos may be an indicator of the level of Eos in tissues.

Key words eosinophils; sinusitis; nasal polyp

EAS) 是基于原有胃镜系统,以获取病灶准确物理面积为最终目的,运用数字图像处理技术,矫正胃镜镜头桶形畸变并借助于 Qt 库开发^[3]。经体内外试验^[4]证明,EAS 法测量内镜病灶面积具有可行性和准确性。因此,该试验拟采用 EAS 法测量 ESD 术后溃疡面积,以评价不同药物治疗方案对 ESD 术后溃疡愈合的影响,以期指导临床用药。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2015 年 4 月~2016 年 4 月于安徽医科大学第一附属医院行胃 ESD 术的早期胃癌或癌前病变患者 69 例,随机数字表法分为药物联合组 35 例、PPI 组 34 例。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;术前胃镜见胃内肉眼可见病灶及病理结果提示低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)/高级别上皮瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)或原位癌;病变范围局限于黏膜层或黏膜下层;具有一定的理解和语言表达能力。排除标准:影像学检查提示有明显淋巴结转移或远处转移及明显溃疡型病灶;术中因出血、穿孔等内镜治疗无效需转外科行手术治疗;术后病理提示病变浸润至肌层或浆膜层或脉管内见可疑癌栓;术中或术后有严重并发症者;药物过敏史者;目前服用阿司匹林、非甾体类抗炎药及皮质激素者;合并有其它严重威胁生命的疾病。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 研究方法 两组患者均于术后 3 d 给予艾司奥美拉唑 40 mg Bid 静脉滴注,术后第 4 天,药物联合组给予艾司奥美拉唑 20 mg 口服 Bid $\times 4$ 周+替普瑞酮 50 mg 口服 Tid $\times 4$ 周;PPI 组给予艾司奥美拉唑 20 mg 口服 Bid $\times 4$ 周。两组患者术中及术后 2、4 周进行胃镜检查同时采用 EAS 法测量溃疡面积,评价溃疡愈合情况,第 4 周复查胃镜后根据溃疡愈合情况决定是否继续服用药物。

EAS 法: 本试验对术后溃疡面积的测量主要采用 EAS 法。EAS 法^[3-4]由中国科学技术大学与安徽医科大学第一附属医院消化内科共同研制,胃 ESD 手术结束后,由胃镜活检孔插入一根带有刻度的测量尺,将测量尺放在溃疡面中央,胃镜镜头尽量垂直于病灶表面拍摄图片,将采集到的图片导入 EAS 系统, EAS 首先对广角镜头所产生的图像桶形畸变进行矫正(图 1),使得广角镜头所成图像尽可

能接近于原始图像,用鼠标勾勒出矫正后的溃疡面边缘(图 2),得到溃疡的总像素值,再与测量尺 1 cm 所代表的像素值做比照,将溃疡面像素值转化为实际面积。

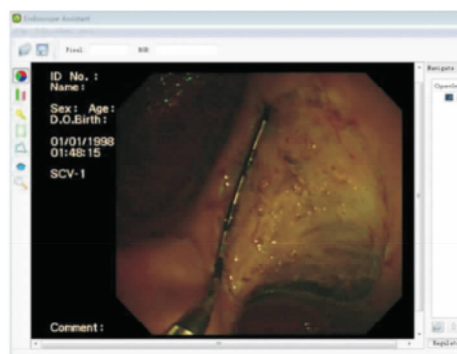


图 1 桶形畸变的矫正

注:将 ESD 术后溃疡图片导入 EAS 软件,先进行图片桶形畸变的校正,校正后的图片,采用 EAS 软件的工具栏中的工具,将图片中直尺 1 cm 距离转化为像素,得出物理距离与像素的关系

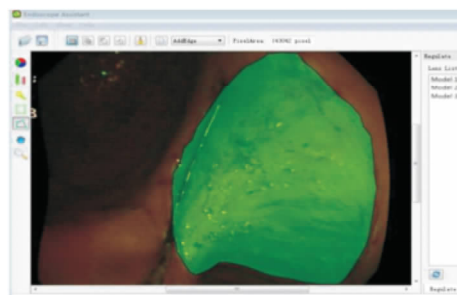


图 2 术后溃疡的测量

注:应用 EAS 软件勾勒溃疡边缘,得到溃疡的总像素,并且将像素转化为实际面积,出现在 EAS 软件窗口的右上角

1.3 观察指标

1.3.1 溃疡愈合情况 溃疡分期的观察方法:溃疡内镜下分期采用吉田隆夫分期法^[5]:A 期为活动期:分为 A1 期和 A2 期;H 期为愈合期:分为 H1 期和 H2 期;S 期为疤痕期:分为 S1 期和 S2 期。

1.3.2 术后并发症的观察 迟发性出血及穿孔情况迟发性出血是指胃 ESD 手术结束时无活动性出血,而术后 24 h~1 个月出现呕血、黑便、便血等消化道出血,需行急诊内镜或外科手术止血的情况(结合术后胃镜复查的结果);迟发性穿孔是指手术结束时未发现内镜下可见穿孔且未出现相关症状及体征或腹部游离气体,而在术后出现腹膜刺激症状等相应临床表现,X 线片或 CT 提示游离气体等穿孔征象^[6]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组符合正态分布的资料采用 *t* 检验的方法;计数资料采用率描述,两组定性数据的比较采用 χ^2 检验或确切概率法,两组等级数据的比较采用秩和检验;术后溃疡愈合的影响因素采用非条件 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 共收集 69 例患者,排除术后追加手术或放疗者 3 例及失访 2 例,最终纳入 64 例,药物联合组 33 例,男 21 例,女 12 例,男:女为 1.75 : 1,年龄 48 ~ 78(66.88 ± 6.82) 岁。PPI 组 31 例,男 18 例,女 13 例,男:女为 1.38 : 1,年龄 46 ~ 79(66.32 ± 7.33) 岁。两组患者均随访至术后 4 周,术中及术后均未追加手术或放疗,期间均无患者死亡。两组患者年龄、性别、病变性质、病变部位、创面大小均差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	药物联合组	PPI 组	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别(男/女, <i>n</i>)	21/12	18/13	0.208	0.798
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.88 ± 6.82	66.32 ± 7.33	0.314	0.592
病变部位(<i>n</i>)			1.171	0.760
贲门	8	5		
胃体	4	5		
胃角	8	6		
胃窦	13	15		
病理类型(<i>n</i>)			0.710	0.701
黏膜内癌	10	7		
HGIN	19	21		
LGIN	4	3		
初始溃疡面积($\text{mm}^2, \bar{x} \pm s$)	1 518.68 ± 519.75	1 501.80 ± 451.78	0.138	0.890

2.2 ESD 术后迟发性出血及穿孔的发生情况 药物联合组无迟发性出血, PPI 组 1 例发生迟发性出血,内镜下成功止血,两组差异无统计学意义。两组均未见术中及术后穿孔情况。

2.3 ESD 术后溃疡面积愈合情况 术后 2 周,两组溃疡面积差异无统计学意义,术后 4 周药物联合组溃疡面积显著小于 PPI 组($P < 0.05$) (表 2)。

2.4 ESD 术后溃疡分期的观察 术后 2 周,药物联合组 12 例 A1 期,18 例 A2 期,3 例 H1 期; PPI 组 16 例 A1 期,13 例 A2 期,2 例 H1 期,溃疡分期差异无统计学意义。术后 4 周,两组均以愈合期溃疡为

主,药物联合组 6 例 H1 期,20 例 H2 期,7 例 S1 期; PPI 组 16 例 H1 期,12 例 H2 期,3 例 S1 期,药物联合组溃疡愈合级别高于 PPI 组($P < 0.05$) (表 3)。

表 2 两组患者术后溃疡面积比较($\text{mm}^2, \bar{x} \pm s$)

项目	药物联合组 (<i>n</i> = 33)	PPI 组 (<i>n</i> = 31)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
初始溃疡面积	1 518.68 ± 519.75	1 501.80 ± 451.78	0.138	0.890
术后 2 周	707.73 ± 298.01	785.95 ± 290.61	1.062	0.292
术后 4 周	344.45 ± 183.16	467.21 ± 221.28	2.424	0.018

表 3 两组术后 2、4 周溃疡分期比较(*n*)

项目	<i>n</i>	A1	A2	H1	H2	S1	S2	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
术后 2 周									
药物联合组	33	12	18	3	0	0	0	0.359	0.549
PPI 组	31	16	13	2	0	0	0		
术后 4 周									
药物联合组	33	0	0	6	20	7	0	8.091	0.018
PPI 组	31	0	0	16	12	3	0		

2.5 ESD 术后溃疡愈合的影响因素分析 通过单因素分析,病变部位、病理类型及初始溃疡面积对 ESD 术后溃疡愈合有影响($P < 0.05$) (表 4)。以溃疡愈合为应变量,单因素分析中有统计学意义的 3 个因素为自变量,进行 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 水平作为自变量进入标准,进行变量赋值(表 5)。通过进一步多因素逐步 Logistic 回归分析表明,初始溃疡面积及病变部位与 ESD 术后溃疡愈合显著相关($P < 0.01$) (表 6)。

表 4 术后 4 周溃疡愈合的单因素分析(*n*)

变量	愈合	未愈合	χ^2 值	<i>P</i> 值
病变部位			139.913	<0.001
贲门	1	12		
胃体	1	8		
胃角	3	11		
胃窦	5	23		
病理类型			68.000	<0.001
黏膜内癌	1	16		
HGIN	3	37		
LGIN	6	1		
初始溃疡面积(mm^2)			36.574	<0.001
< 1 000	5	11		
1 000 ~ 1 999	3	23		
≥ 2 000	2	20		

3 讨论

ESD 能有效将发生胃癌前病变或早癌的胃黏膜

表5 Logistic 回归自变量赋值表

指标	编码			
病变部位(X1)		X11	X12	X13
	胃窦	0	0	0
	胃角	1	0	0
	胃体	0	1	0
	贲门	0	0	1
病理类型(X2)		X21	X22	
	癌变	0	0	
	HGIN	1	0	
	LGIN	0	1	
初始溃疡面积(X3)		1 ≤ 1000, 2 = 1000 ~ 1 999, 3 ≥ 2000		

完整大块切除且病灶残留、复发少见,5 年生存率为 96% ~ 99%^[7]。但术后溃疡面积较大,尤其是出血的可能性明显增加且 8 周溃疡瘢痕愈合率常不足 70%^[8]。因此术后使用药物促进 ESD 术后溃疡愈合显得尤为重要,国内相关共识推荐使用 PPI 治疗 ESD 术后医源性溃疡,但是否联合胃黏膜保护剂尚无统一意见^[2]。

Araki et al^[9] 等研究证实 PPI 联合黏膜保护剂疗法优于 PPI 单独疗法,对 ESD 术后溃疡的愈合较有效,且能防止 ESD 术后的并发症。这是由于黏膜保护剂通过提高细胞保护性因子如前列腺素、表皮生长因子、一氧化氮的水平,降低氧自由基,从而促进溃疡愈合进程。黏膜保护剂的这些功能可增加术后溃疡边缘的血液循环,加速损伤的黏膜及黏膜下层的重建。替普瑞酮是萘烯类胃黏膜保护剂,具有广谱抗溃疡作用,对各种因素引起的溃疡及胃黏膜病变有较强的抗溃疡作用和改善胃黏膜病变的作用,临床上常与抑酸剂联合使用治疗消化性溃疡,其作用机制为增加胃黏膜层黏胶厚度及氨基己酸含量;增加胃黏膜疏水层磷脂含量;促进内源性前列腺素合成及黏膜血管再生,清除胃黏膜氧自由基、抑制中性粒细胞浸润等。替普瑞酮作为胃黏膜保护剂,在治疗慢性胃炎、胃溃疡,预防各种因素所致胃黏膜损伤等作用上,已经获得临床上广泛认可和充足的证据^[10]。本研究中术后 4 周药物联合组溃疡愈合

级别高于 PPI 组,溃疡面积小于 PPI 组,提示 PPI 加用黏膜保护剂对 ESD 术后溃疡愈合有促进作用且无出血、穿孔并发症出现,这与李海燕等^[11] 研究结果一致,Kato et al^[12] 的研究指出 ESD 术后溃疡的愈合采用 PPI 联合黏膜保护剂的治疗方法时能取得理想的治疗效果,本研究结果也证实了这一观点。

通过对术后溃疡愈合进行影响因素分析,结果表明术后创面面积及病变部位与溃疡愈合显著相关,与 Kobayashi et al^[13] 提出的 ESD 术后医源性溃疡愈合程度与初始创面面积有关的观点一致。除了切除病变后的创面面积影响溃疡愈合的速度,病变部位也参与影响 ESD 术后溃疡的愈合,胃窦 ESD 术后溃疡愈合较快,贲门 ESD 术后溃疡愈合较慢,这一结果可能与食管-胃连接处黏膜下血管丰富,而胃体、胃窦部病变由于内镜切除时空间和角度都较理想,创面上裸露的血管及切缘的血管残端通常处理得很彻底有关。

既往学者研究^[14-15] ESD 术后溃疡大小多采用目测法或比较法,上述方法受研究者主观因素影响比较大,误差较大,且无统一标准,不具备可比性,且只能估测病灶长径和短径,对溃疡面积的测量也只能采用长径×短径粗略估计,ESD 术后溃疡形状多为不规则,采用传统的长径×短径估测面积误差会更大。而本研究采用的 EAS 法则能较为准确地测量病灶面积,经体内外试验证明,EAS 法测量内镜下病灶面积具有可行性和准确性。随着内镜下微创手术如 EMR、ESD 手术的广泛开展,内镜下的面积测量也为手术指征的掌握、早期胃癌治疗方法的选择提供客观、准确的指导,也有利于对溃疡愈合程度的评估及药物治疗效果的评价。

综上所述,ESD 是治疗消化道癌前病变及早癌的可靠、有效的手段。ESD 术后医源性溃疡面积较大,需要促进溃疡愈合,预防出血、穿孔等并发症的发生。本研究采用不同药物治疗方案治疗 ESD 术后溃疡,结果显示 PPI 联合黏膜保护剂疗法优于 PPI

表6 术后 4 周溃疡愈合影响因素的多元逐步回归分析

影响因素	回归系数(B)	Wald 值	P 值	OR 值(95% CI)
初始溃疡面积(X3)	2.113	8.783	0.003	8.796(2.048 ~ 35.452)
病变部位(X1)	-	18.344	0.001	-
X11	0.511	1.584	0.208	1.662(0.752 ~ 3.684)
X12	0.533	1.924	0.161	1.703(0.803 ~ 3.624)
X13	-1.461	7.793	0.005	0.231(0.083 ~ 0.644)

单独疗法,提示 PPI 联合黏膜保护剂能更有效促进溃疡愈合,减少术后并发症的发生率。同时,采用 EAS 法准确测量 ESD 术后溃疡面积,有利于对溃疡愈合情况的评估及药物治疗效果的客观评价。

参考文献

- [1] Chun H J, Keum B, Kim J H, et al. Current status of endoscopic submucosal dissection for the management of early gastric cancer: a Korean perspective [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(21): 2592 - 6.
- [2] 廖 专,孙 涛,吴 浩,等. 中华医学会消化内镜分会等. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 34(7): 433 - 48.
- [3] 王志化. 内镜下病灶面积数字图像处理技术的临床初步研究及计算机视觉测量软件的研制与应用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2012: 15 - 7.
- [4] 张 磊,王志化,付忠谦,等. 内镜下病灶面积计算机视觉测量技术的设计与研究 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2013, 30(5): 1091 - 6.
- [5] Sakita T, Fukutomi H. Endoscopic diagnosis. In: Yoshitoshi Y, editor. *Ulcer of stomach and duodenum* [J]. Nankodo, 1971: 198 - 208.
- [6] Hanaoka N, Uedo N, Ishihara R, et al. Clinical features and outcomes of delayed perforation after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer [J]. *Endoscopy*, 2010, 42(12): 1112 - 5.
- [7] Chung I K, Lee J H, Lee S H, et al. Therapeutic outcomes in 1 000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD study group multicenter study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(7): 1228 - 35.
- [8] Park J H, Baek E K, Choi C H, et al. Comparison of the efficacy of 4 and 8 week lansorazole treatment for ESD-induced gastric ulcers: a randomized, prospective, controlled study [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(1): 235 - 41.
- [9] Araki H, Kato T, Onogi F, et al. Combination of proton pump inhibitor and rebamipide, a free radical scavenger, promotes artificial ulcer healing after endoscopic submucosal dissection with dissection size >40 mm [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2012, 51(3): 185 - 8.
- [10] Iwakiri R, Fujimoto K. PPI vs. teprenone in preventing recurrence of ulcers during low-dose aspirin—authors' reply [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(11 - 12): 1367 - 8.
- [11] 李海燕,李晓波. 替普瑞酮联合雷贝拉唑预防胃 ESD 术后出血的疗效研究 [J]. *胃肠病学*, 2015, 20(9): 546 - 9.
- [12] Kato T, Araki H, Onogi F, et al. Clinical trial: rebamipide promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection—a randomized controlled study [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(3): 285 - 90.
- [13] Kobayashi M, Takeuchi M, Hashimoto S, et al. Contributing factors to gastric ulcer healing after endoscopic submucosal dissection including the promoting effect of rebamipide [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(1): 119 - 26.
- [14] Vakil N, Smith W, Bourgeois K, et al. Endoscopic measurement of lesion size: improved accuracy with image processing [J]. *Gastrointest Endosc*, 1994, 40(2 Pt 1): 178 - 83.
- [15] Vakil N. Measurement of lesion by endoscopy: an overview [J]. *Endoscopy*, 1995, 27(9): 694 - 7.

Effect of teprenone combined with esomeprazole on prevention of gastric ulcer after gastric ESD evaluated with endoscope assistant softwares

Zhang Meng, Sun Bin, Wang Yalei, et al

(Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To evaluate the effect of teprenone combined with esomeprazole on ulcer healing after gastric ESD with endoscope assistant softwares. **Methods** Sixty-nine cases of early gastric cancer treated by gastric ESD were divided randomly into drug combination group and PPI group. Patients in drug combination group were given teprenone combined with esomeprazole, while patients in PPI group were given PPI group alone. The treatment course was 4 weeks. Ulcer healing after ESD were evaluated with EAS. Ulcer healing and the rate of complication in the two groups were compared. **Results** No delayed bleeding was occurred in drug combination group and no intraoperative or postoperative perforation were occurred in the two groups. The stage and area of ulcer had no differences after 2 weeks of ESD, while showed a better healing stage and smaller area in drug combination group after 4 weeks of ESD ($P < 0.05$). **Conclusion** Teprenone combined with esomeprazole can effectively promote post ESD ulcer healing, especially reducing the rate of complication after gastric ESD. EAS is helpful to evaluate the effect on ulcer healing after gastric ESD.

Key words endoscopic submucosal dissection; stomach ulcer; teprenone; esomeprazole