·综 述·

内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的药物预防研究进展

张天天[1]，叶 华[2*]，柴旭煜[1*]
（1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2.宁波市第二医院胃肠外科，浙江宁波 315010）

摘要：内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD）是在内镜辅助下完全切除整体黏膜病变的微创手术，常用于早期食管癌（esophageal cancer）及癌前病变。但 ESD 导致的黏膜缺损极易引起食管狭窄，严重影响患者生活质量。目前已有多种药物被尝试用于 ESD 术后狭窄的预防，应用最成功的是口服和局部注射糖皮质激素。该文从食管狭窄的原因及机制入手，对 ESD 术后狭窄的预防药物尤其是糖皮质激素作一综述。

关键词：内镜黏膜下剥离术；食管狭窄；糖皮质激素
中图分类号：R735.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188(2024)05-0561-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.05.019

Research progress of drug prevention of esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection

ZHANG Tiantian[1], YE Hua[2*], CHAI Xuyu[1*]
(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Ningbo NO.2 Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China*)

Abstract: Endoscopic submucosal dissection (ESD) is a minimally invasive operation to completely resect the overall mucosal lesions with the assistance of an endoscopy, which is often used for early esophageal cancer and precancerous lesions. However, the mucosal defect caused by ESD is very easy to cause esophageal stenosis, which seriously affects the quality of life of patients. At present, many drugs have been tried for the prevention of ESD postoperative stenosis, and the most successful application is oral and local injection of glucocorticoids. Based on the causes and mechanisms of esophageal stenosis, this article reviewed the preventive drugs especially glucocorticoids for ESD postoperative stenosis.

Key words: endoscopic submucosal dissection; esophageal stenosis; glucocorticoids

食管癌（esophageal cancer）是全球上第 7 大常见恶性肿瘤和第 6 大死亡原因，5 年相对生存率仅为 20%，远低于所有恶性肿瘤的 68%[1—2]。在我国，食管癌新发病例数和死亡病例数分别居常见恶性肿瘤的第 6 和第 4 位[3]。早期食管癌及癌前病变若尽早采取恰当治疗措施可获得根治，其中完整剥离黏膜层和黏膜下层的内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD）根治切除率可达 71%[4]，已成为临床治疗首选手段[5]。但 ESD 会引起出血、穿孔和食管狭窄等并发症[6]，其中非全环周切除术和全环周切除术导致食管狭窄的发生率分别高达 56% ～ 76% 和 100%，导致患者生活质量显著下降[7]。目前尚无药物被批准用于 ESD 所引起食管狭窄预防或治疗，也无制药企业发起相关临床

收稿日期：2023-11-10
作者简介：张天天，硕士研究生，专业方向：消化道定位输送技术。
通信作者：叶华，主任医师，从事消化道疾病的基础和临床研究。
柴旭煜，研究员，从事固体制剂新技术及产业化的研究。

研究报道。临床医生依赖经验选择口服或局部注射糖皮质激素（glucocorticoid，GC）等方法进行预防，存在着有效性、安全性、给药剂量以及给药方式等方面的风险和挑战[7]。

1 食管狭窄形成原因与机制

ESD 引起食管狭窄与术后黏膜缺损及缺损后胃液反流、食物摩擦等引发的炎症反应有关。导致食管狭窄的起因是黏膜缺损[8]，缺损组织通过正常上皮细胞的再生或肉芽组织成熟为纤维结缔组织进行修复[9]。Honda 等[10]建立黏膜损伤但未剥离黏膜下层的比格犬模型，在 4 周时观察到黏膜缺损处完全被修复，固有肌层纤维化，黏膜下层被致密的胶原纤维所取代，但缺乏食管腺和黏膜肌层等原有组分，推测食管狭窄发生与黏膜愈合过程中黏膜下层和固有层纤维化有关。Wu 等[11]建立良性食管狭窄大鼠模型，在术后第 14 天观察到丰富的纤维结缔组织，并在炎症消退后的瘢痕组织中观察到胶原蛋白增多，且结构与正常胶原蛋白不同，推测食管狭窄的发生可能与瘢痕形成有关。

Barret 等[12]研究黏膜破损后食管狭窄形成的机制，结果发现，与术后未发生食管狭窄患者相比，术后 14 天食管狭窄患者的白介素（interleukin，IL）-1 水平上调，干扰素（interferon，IFN）γ 和核蛋白（nuclear protein，NUPR）1 水平下调，证实 IL-1 和 IFNγ 与食管狭窄形成有关，推测术后给予 IL-1 抑制剂、补充 IFNγ 对预防食管狭窄或有帮助。

2 GC 预防食管狭窄

ESD 术后食管狭窄的预防主要的是减少缺损黏膜处严重炎症反应引起的纤维化及瘢痕。GC 有强大而广泛的抗炎作用，可减轻炎症早期红、肿、热、痛等症状以及预防炎症后期组织黏连及瘢痕形成。Kawamurade 等[13]对 ESD 术后有无注射 GC 患者的食管进行组织学评估，与未注射的患者相比，局部注射 GC 后，黏膜切除位置瘢痕上皮下层纤维组织变薄（$P < 0.05$），而再生上皮和固有肌层厚度则无显著差异。

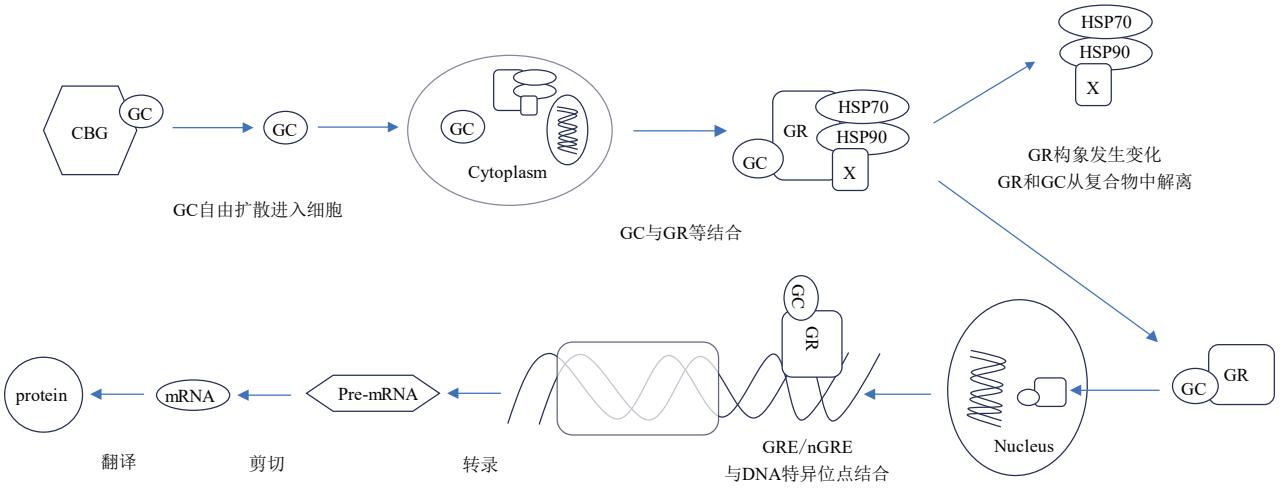
2.1 预防食管狭窄的机制

GC 抗炎机制主要通过基因效应（也称基因组效应）实现。如图 1 所示，GC 受体（glucocorticoid receptor，GR）在没有 GC 时与热休克蛋白（heat shock protein，HSP）70 及 HSP90 等结合，以复合物形式存在于细胞质中。GC 有亲脂性，以自由扩散的方式穿过细胞膜，进入细胞后与 GR 结合，GR 构象发生变化，GC 及 GR 从复合物中解离出来并转移至细胞核，与 DNA 特异位点结合，促进或抑制基因转录，进而诱导或抑制炎症相关蛋白的合成[14—15]。

Ⅰ型胶原蛋白（type Ⅰ collagen，COL Ⅰ）和转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β_1 对纤维化过程有重要作用，碳水化合物磺基转移酶（carbohydrate sulfotransferase，CHST）15 可对其直接调控。吴海露等[16]研究发现，患者在应用 GC 后，CHST15 信使 RNA、TGF-β_1 以及 COL Ⅰ的表达均下降，这表明 GC 通过抑制 CHST15 及其调控的 TGF-β_1 和 COL Ⅰ的表达抑制食管纤维化，起到防止食管狭窄形成的作用。Wu 等[17]研究也表明，GC 对胶原蛋白的表达有抑制作用，小鼠瘢痕组织中胶原蛋白 COL Ⅰ、COL Ⅲ和 α 平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）的蛋白含量以及信使 RNA 表达水平在小鼠皮肤创面注射曲安奈德（triamcinolone acetonide）后降低，且增生性瘢痕成纤维细胞形成的抑制程度呈剂量依赖性。

2.2 不良反应

增加给药剂量和延长给药时间有利于预防食管狭窄，但也需考虑长期、大量使用 GC 所引发的不良反应。研究表明，服用 GC 超过 60 天的患者不良反应发生率可高达 90%，延长激素使用时间，更易引起骨质疏松、骨坏死、肌病及免疫抑制等不良反应[18]。因此，临床制定治疗方案时应慎重考虑 GC 用药剂量和给药周期。由于 GC 抑制下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴，会引起患者自身 GC 合成障碍，引



皮质类固醇结合球蛋白：(corticosteroid-binding globulin，CBG)；
GR 元件：(GR elements，GRE)；负性 GRE：(negative GRE，nGRE)

图 1　GC 的基因组效应

Figure 1　Genomic effects of GC

发肾上腺皮质功能不全或危象，故 GC 使用后不可立即停药，减药速度可根据治疗进展和下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴恢复情况综合确定 [19]。

3　临床应用

临床上用于 ESD 术后食管狭窄预防的主要是 GC，该类药物以口服或局部注射使用，也可两种给药途径联合使用 [7]。

3.1　口服给药

常用的预防 ESD 术后食管狭窄的口服药物是泼尼松龙 (prednisolone) 和泼尼松 (prednisone)。泼尼松口服后在 11-β 羟甾脱氢酶作用下在肝脏中转化为泼尼松龙才能起作用，肝功能不全患者应选择泼尼松龙而非泼尼松 [20]。目前临床上多采用的是 Yamaguchi 等 [21] 报道的泼尼松龙口服给药法，即术后 3 天开始口服药物，一日 30 mg，服药第 3 周开始每周递减 5 mg，疗程为 8 周。前 2 周药物剂量高是发挥泼尼松龙的抗炎作用，后几周剂量缓慢递减是为防止停药反应的发生。

3.2　局部注射

相比于口服 GC，食管局部注射可有效增加组织内药物浓度，减少全身给药的不良反应，缩短给药周期，提高患者依从性。常用于预防食管狭窄的局部注射药物是曲安奈德 (triamcinolone acetonide)。注射方法分单次局部注射和多次局部注射，注射剂量根据黏膜切除面积合理设定。Hashimoto 等 [22] 报道多次局部注射曲安奈德预防食管狭窄的有效性，分别在第 3、7 及 10 天根据黏膜切除大小注射 18 ～ 62 mg 曲安奈德。该法治疗后，食管狭窄发生率可降低至 19%，但多次注射会增加穿孔风险，也会增加患者痛苦和经济负担。ESD 术后立即单次局部注射曲安奈德对食管狭窄的预防同样有效。Nagami 等 [23] 报道，ESD 术后立即在切除区域黏膜下层注射 80 mg 曲安奈德，食管狭窄发生率可降低至 18.9%。

3.3　联合给药

口服和局部注射 GC 同时进行可发挥协同作用，往往比单独使用效果更好。靳芳莉等 [24] 分析 76 例 ESD 术后出现食管狭窄患者联合口服和局部注射 GC 预防食管狭窄的效果，结果显示，口服泼尼松联合局部注射曲安奈德治疗有效率高于单纯局部注

射曲安奈德（92.11% *vs* 71.05%，$P < 0.05$）。吴海露等[16]比较81例≥3/4环周切除患者无预防措施、口服醋酸泼尼松和口服醋酸泼尼松联合局部注射曲安奈德对患者术后食管狭窄的影响，结果显示，联合用药的食管狭窄发生率低于单纯口服给药（20.0% *vs* 46.4%，$P < 0.001$）。以上研究表明，联合用药预防食管狭窄效果优于单独口服或局部注射给药。但许鸣超等[25]分析87例ESD术后3种不同预防手段预防食管狭窄的效果，结果显示，口服醋酸泼尼松与其联合局部注射曲安奈德的食管狭窄发生率无统计学差异（41.38% *vs* 40.54%，$P > 0.05$）。杜秋红等[26]纳入56例患者探索不同GC给药途径预防食管狭窄效果，结果显示，口服泼尼松、注射曲安奈德和联合使用的食管狭窄发生率无统计学差异（17.9% *vs* 30.0% *vs* 20.0%，$P > 0.05$）。各项研究的结果不同可能与纳入的病例数及患者黏膜缺损范围等有关。

4 其他潜在药物

除了GC外，其他药物如A型肉毒毒素（botulinum toxin）、丝裂霉素（mitomycin）C、雷帕霉素（rapamycin）、瑞舒伐他汀（rosuvastatin）也被报道对ESD术后食管狭窄具有一定预防作用。A型肉毒毒素通过抑制TGF-β_1的表达促进成纤维细胞内凋亡因子半胱氨酸蛋白酶-3的表达，抑制成纤维细胞的增殖，促进成纤维细胞凋亡，从而抑制瘢痕形成，也有研究指出其有预防食管狭窄的作用[27—28]。丝裂霉素C具有抗纤维化作用，通过抑制长链非编码RNA-ATB的表达、上调微小RNA-200b的表达，调节细胞凋亡和自噬，起到预防术后食管纤维化形成的作用[29]。雷帕霉素通过阻断细胞G1期到S期的进程发挥免疫抑制作用，通过抑制成纤维细胞哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路活化，影响部分自噬相关非编码信使RNA表达，对炎症反应、成纤维细胞生长、瘢痕形成起抑制作用，也可减轻ESD术后食管狭窄的程度[30—31]。瑞舒伐他汀可通过抑制TGF-β_1诱导的结缔组织生长因子和α-SMA的产生发挥抗纤维化作用，也有望用于ESD术后食管狭窄的预防[32—33]。除此之外，还有运用内镜下喷洒蒙脱石、局部注射四臂聚乙二醇水凝胶等手段，促进伤口愈合，减少炎症因子，用于预防食管狭窄的报道[34—35]。

5 结语

ESD术后食管狭窄会导致患者吞咽困难，给患者带来巨大痛苦。术后食管狭窄的形成与炎症反应密切相关。药物预防食管狭窄的主要作用机制在于减轻ESD术后的炎症反应，进而抑制组织的纤维化，达到减轻瘢痕程度的目的。目前临床选择用于预防ESD术后食管狭窄的药物主要是泼尼松、泼尼松龙以及曲安奈德等GC，以口服、局部注射及联合给药方式使用，还未见有针对ESD术后食管狭窄预防的创新药物或改良新药的报道，存在未被满足的临床需求。GC的使用需要从患者个体情况、药物剂型、药效强度以及作用时间等因素综合考虑、精准用药，此外还应控制好给药时间、给药剂量及停药时间，以减少患者骨质疏松、肾上腺皮质功能不全等不良反应的发生。

参考文献：

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al*. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.

[3] Cao W, Chen HD, Yu YW, *et al*. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J(Engl), 2021, 134(7): 783-791.

[4] Lorenzo D, Barret M, Leblanc S, *et al*. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early oesophageal squamous cell neoplasia at a Western centre[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(8): 1084-1092.

[5] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国食管癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(6): 401-436.

[6] 叶洁桐, 季雪良, 武群燕, 等. 不同年龄及部位消化系统疾病内镜黏膜下剥离术后并发症的发生风险比较[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(6): 53-58.

[7] 柴宁莉, 李隆松, 邹家乐. 中国食管良恶性狭窄内镜下防治专家共识意见(2020, 北京)[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2020, 7(4): 165-175.

[8] Liu BR, Liu D, Yang W, *et al*. Mucosal loss as a critical factor in esophageal stricture formation after mucosal resection: a pilot experiment in a porcine model[J]. Surg Endosc, 2020, 34(2): 551-556.

[9] 纪晨光, 刘丽. 内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的发生机制、预防及治疗[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(9): 1099-1103.

[10] Honda M, Nakamura T, Hori Y, *et al*. Process of healing of mucosal defects in the esophagus after endoscopic mucosal resection: histological evaluation in a dog model[J]. Endoscopy, 2010, 42(12): 1092-1095.

[11] Wu R, Fu M, Tao HM, *et al*. Benign esophageal stricture model construction and mechanism exploration[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 11769.

[12] Barret M, Doridot L, Le Gall M, *et al*. Mechanisms of esophageal stricture after extensive endoscopic resection: a transcriptomic analysis[J]. Endosc Int Open, 2023, 11(2): E149-E156.

[13] Kawamura Y, Kawada K, Ito T, *et al*. Histological changes in the human esophagus following triamcinolone injection to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. Esophagus, 2021, 18(3): 594-603.

[14] 朱依谆, 殷明. 药理学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 315-323.

[15] Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, *et al*. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(1): 42-54.

[16] 吴海露, 陈璐, 未明, 等. 糖皮质激素预防食管内镜黏膜下剥离术术后狭窄效果及机制研究[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(20): 1506-1511.

[17] Wu Z, Huang D, Xie J, *et, al*. Triamcinolone acetonide suppressed scar formation in mice and human hypertrophic scar fibroblasts in a dose-dependent manner[J]. Cell Mol Biol(Noisy-le-grand), 2023, 69(8): 226-231.

[18] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, *et al*. Long-term side effects of glucocorticoids[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(4): 457-465.

[19] Baker EH. Is there a safe and effective way to wean patients off long-term glucocorticoids?[J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 87(1): 12-22.

[20] 文富强, 谢其冰. 糖皮质激素规范使用手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 5-7.

[21] Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, *et al*. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73(6): 1115-1121.

[22] Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, *et al*. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74(6): 1389-1393.

[23] Nagami Y, Shiba M, Ominami M, *et al*. Single locoregional triamcinolone injection immediately after esophageal endoscopic submucosal dissection prevents stricture formation[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2017, 8(2): e75.

[24] 靳芳莉, 赵治国, 曹智博, 等. 泼尼松联合局部注射曲安奈德对早期食管癌ESD术后食管狭窄的疗效和安全性研究[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(7): 1132-1135.

[25] 许鸣超, 姜玉洋, 杨爱峰, 等. 糖皮质激素的不同给药方式预防食管内镜黏膜下剥离术后狭窄的效果[J]. 中国内镜杂志, 2023, 29(2): 20-27.

[26] 杜秋红, 陈永昱, 周智航, 等. 食管癌内镜黏膜下剥离术后激素预防狭窄[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(12): 1327-1332.

[27] 杨青文, 李梁, 陈远征. A型肉毒毒素在增生性瘢痕防治中的研究进展[J]. 中华整形外科杂志, 2023, 39(6): 685-689.

[28] Wen J, Lu Z, Linghu E, *et al*. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection with the injection of botulinum toxin type A[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(4): 606-613.

[29] 张银. 丝裂霉素通过调控IncRNA-ATB和miR-200b抑制食管ESD术后狭窄的机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2021.

[30] 高景. 雷帕霉素对瘢痕疙瘩成纤维细胞的作用和机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.

[31] 杨小强. 内镜下注射雷帕霉素对内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的预防作用[D]. 福州: 福建医科大学, 2017.

[32] Zhu B, Song B, Wang Y, *et al*. Protective effect of rosuvastatin against the formation of benign esophageal stricture[J]. Esophagus, 2022, 19(2): 343-350.

[33] Wang Y, Xia W, Tian L, *et al*. Comparison of statins with steroids and botulinum toxin A in the prevention of benign strictures after esophageal endoscopic submucosal dissection: a retrospective cohort study[J]. Surg Endosc, 2023, 37(6): 4328-4337.

[34] Swapnil Z, Wang J, He K, *et al*. Endoscopic spraying of smectite for preventing esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2024. doi: 10.17235/reed.2024.10203/2023.

[35] Wei Y, Tang J, Li J, *et al*. A novel tetra-PEG based hydrogel for prevention of esophageal stricture after ESD in a porcine model[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2023, 226: 113321.

（编辑：沈佳婕）

