

窄带成像技术联合放大内镜靶向活检 在早期胃癌诊断中的价值

江婷婷, 王亚雷

摘要 回顾性分析 67 例行窄带成像技术联合放大内镜 (NBI-ME) 进行胃部病变检查的患者内镜资料。患者均经白光内镜检查疑为恶性病变者, 后进一步行 NBI-ME 并靶向活检。最终患者接受内镜下切除或手术切除, 以术后病理结果为金标准, 分析比较两次活检结果在早期胃癌诊断中的诊断准确率。最终诊断胃炎 1 例, 低级别上皮瘤变 8 例, 高级别上皮瘤变 24 例, 早期胃癌 34 例。白光内镜活检及 NBI-ME 靶向活检的敏感性、特异性及准确率分别为 48.28%、88.89%、53.73% 及 72.41%、77.78%、73.13%。NBI-ME 靶向活检诊断早期胃癌的敏感性、准确率明显高于白光内镜活检 ($P < 0.05$), 两者特异性差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。诊断阳性率与性别、年龄、病变位置、肉眼分型无关。故对于白光内镜下疑似恶性病变, 需结合 NBI-ME 进行靶向活检病理检查, 有助于提高早期胃癌的检出率。

关键词 窄带成像技术; 放大内镜; 早期胃癌; 活检

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)11-1693-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.11.033

早发现、早诊断、早治疗是胃癌诊治中的关键。目前, 内镜结合病理检查是诊断早期胃癌的金标准, 但由于内镜检查医师经验不足、病变不均一、取材局限等因素, 使得普通内镜与内镜切除术后病理诊断一致率约 56%^[1]。近年来, 随着窄带成像技术联合放大内镜 (narrow band imaging-magnifying endoscopy, NBI-ME) 的开展, 医师可以对微小病灶进行仔细观察, 并进行靶向活检, 早期胃癌的诊断准确度得到了进一步提高^[2]。该研究对进行 NBI-ME 靶向活检患者进行回顾性分析, 探讨 NBI-ME 靶向活检对提高早期胃癌诊断性的临床价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料

收集 2013 年 6 月~2015 年 9 月于

2016-07-28 接收

基金项目: 安徽省公益性技术应用研究联动计划项目 (编号: 15011d04043)

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: 江婷婷, 女, 硕士研究生;

王亚雷, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: alei416@163.com

安徽医科大学第一附属医院行 NBI-ME 胃部病变检查的患者资料。患者均曾行白光内镜 (white light endoscopy, WLE) 检查, 发现胃部有肉眼可见病变, 病理活检为高级别上皮内瘤变 (high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN) 或者病理提示为炎症或低级别上皮内瘤变 (low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN), 但内镜下表现仍高度怀疑为恶性病变者。入组患者均经内镜下黏膜剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 或外科手术切除后进行准确的病理组织学诊断。最终共纳入 67 例, 其中男 57 例, 女 10 例; 年龄 44~82 (69.69 ± 7.99) 岁。

1.2 检查方法 所有患者在检查前禁食水 8 h, 术前 15 min 肌肉注射山莨菪碱 10 mg 及地西泮 10 mg 解痉镇静, 口服 100 ml 链酶蛋白酶 20 000 单位和 1 g 碳酸氢钠混合液祛泡及盐酸利多卡因 10 ml 口咽部麻醉。胃镜进入胃部后反复冲洗干净, 吸尽黏液, 在白光内镜下观察病变的位置、大小及形态等, 然后进行 NBI-ME 观察, 了解病变的表面微结构和微血管形态, 检查完成后使用一次性活检钳根据观察结果, 于病变最明显处进行活检, 进行病理组织学检查。最后根据患者病变情况和自身意愿, 采取 ESD 或外科手术切除治疗, 切除标本进行病理学评估。检查设备采用内镜主机 (Olympus CV-260SL)、电子放大胃镜 (Olympus GIF-H260Z)。

1.3 内镜下诊断 依据 2002 年巴黎会议上通过的浅表肿瘤性病变共识分型, 将早期胃癌分为 3 型, 即 0-I 型 (隆起型)、0-II 型 (浅表型) 及 0-III 型 (凹陷型)。其中 0-II 型 (浅表型) 进一步分为 0-II a 型 (浅表隆起型)、0-II b 型 (浅表平坦型) 及 0-II c (浅表凹陷型)。对于混合型病变 I + IIa 并入 I 型, IIa + IIc 并入 IIa 型, IIc + IIa 并入 IIc 型进行分析。

1.4 病理诊断 参照修正的 Vienna 分类方法^[3], 将高级别上皮内瘤变、原位癌、黏膜内癌等归类为癌性病变; 将炎症、低级别上皮内瘤变等归类为非癌性病变。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行分析, 计数资料以 % 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 计量资

料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后病理诊断结果 本研究最后共纳入 67 例, 其中 31 例行经内镜下黏膜剥离术, 36 例行外科手术切除。术后病理诊断胃炎 1 例, LGIN 8 例, HGIN 24 例, 早期胃癌(early gastric cancer, EGC) 34 例, 胃癌均局限于黏膜层内, 未出现脉管浸润及淋巴结转移。

2.2 WLE、NBI-ME 活检病理结果 经 WLE 活检病理诊断为胃炎 16 例, LGIN 21 例, HGIN 23 例, EGC 7 例, 经 NBI-ME 活检病理诊断为胃炎 7 例, LGIN 16 例, HGIN 26 例, EGC 18 例。见表 1。

表 1 WLE 与 NBI-ME 对早期胃癌诊断的比较(%)

术后病理 诊断	例数	WLE		NBI-ME	
		癌性病变	非癌性病变	癌性病变	非癌性病变
癌性病变	58	28	30	42	16
非癌性病变	9	1	8	2	7
合计	67	29	38	44	23

2.3 两种方法的活检诊断率比较 以术后病理结果为诊断早期胃癌的金标准, 分别计算两种方法下活检诊断早期胃癌的敏感性、特异性及准确率。NBI-ME 靶向活检诊断早期胃癌的敏感性、准确率均高于 WLE 活检($\chi^2 = 7.061, 5.437, P < 0.05$), 两者特异性差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两种方法对早期胃癌诊断率的比较(%)

检查方法	敏感性	特异性	准确率
WLE	48.28(28/58)	88.89(8/9)	57.73(36/67)
NBI-ME	72.41(42/58)	77.78(7/9)	73.13(49/67)

2.4 诊断阳性率的影响因素分析 通过对性别、年龄、病变位置、肉眼分型的单因素分析, 采用 Fisher 确切概率法来计算以上各因素与术后病理的相关性, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 表明上述因素皆不是术后病理独立的影响因素。见表 3。

3 讨论

早期胃癌起病隐匿, 症状不典型, 同时其病灶多较小、呈凹陷或扁平隆起, 不易察觉, 内镜下容易漏诊。既往大多数胃癌患者在确诊时已处于进展期, 即便是行手术切除, 5 年生存率也仅有 35% ~ 45%^[4]。大部分早期胃癌可行内镜下治疗, 提高早

表 3 术后病理的单因素分析(n)

因素	术后病理分型				χ^2 值	P 值
	胃炎	LGIN	HGIN	EGC		
性别						
男	1	8	22	26	3.902	0.294
女	0	0	2	8		
年龄(岁)						
≤60	0	4	9	11	1.548	0.735
>60	1	4	15	23		
病变位置						
胃底	1	5	15	17	8.680	0.541
胃体	0	1	2	10		
胃角	0	1	1	1		
胃窦	0	1	6	6		
肉眼分型						
0-II a	1	1	8	7	4.592	0.634
0-II b	0	2	5	10		
0-II c	0	5	11	17		

注: 胃底包括贲门; II a + II c 并入 II a 型

期胃癌的诊断率是提高胃癌患者生存率的重中之重。

迄今, 内镜活检标本的病理结果是选择治疗方式的决定性因素, 如果活检结果有偏差, 将直接影响患者的预后。目前活检诊断的准确率较低, 国外有学者报道内镜切除术前术后诊断一致率为 59.9%^[5], 我国的普通白光内镜与手术病理符合率也只有约 40%^[4]。常见的原因包括: ① 内镜检查医师对早期胃癌内镜下认识不足, 一些癌性病变与炎性病变在内镜下表现极为相似, 如仅表现为胃黏膜轻微凹陷或隆起, 有的仅有颜色的轻微改变^[6], 检查者常误以为是炎性改变; ② 普通白光内镜分辨率和清晰度不足, 以致于胃黏膜的微细结构显示不清, 使白光内镜下活检有一定的主观性、经验性和随机性, 故诊断准确性较低^[7], 发现早癌的概率甚微; ③ 活检深度不够^[8]和活检块数^[9]等影响取材的准确性, 导致诊断准确率低。国内有报道^[9]显示活检块数 ≥ 4 块, 漏诊率明显低于活检少于 4 块者。但活检过深、块数过多, 发生出血风险增大, 同时局部易形成瘢痕, 对后续内镜下治疗可能产生影响。

NBI 是一种新兴的内镜检查技术, 其基本原理是利用滤光器将过滤掉传统的电子内镜所发出的红、蓝、绿光波中的宽带光谱, 仅留下 415 nm、540 nm 和 600 nm 波长的蓝、绿、红色窄带光波。NBI 通过光学处理, 不同波长的窄带光波可增加黏膜上皮和黏膜下血管模式的对比度和清晰度, 与放大内镜结合对胃黏膜的表面形态结构和微血管形态的显示优于普通内镜。

本研究结果显示,与 WLE 相比,NBI-ME 靶向活检的敏感性和准确性分别由白光内镜活检的 44.28%、57.73% 提高到 72.41%、73.13%,在诊断早期胃癌方面有一定优势,与本研究采用 NBI-ME 靶向活检提高了早期食管癌及癌前病变的诊断率结果相似^[10]。国外学者曾进行类似研究,Ezoe et al^[11]进行了一项多中心、前瞻性、大规模的随机对照试验,353 例患者随机分为普通白光组和 NBI 组,两组诊断的敏感性、特异性和准确率分别为 40.0%、67.9%、64.8% 和 60.0%、94.3%、90.4%。国内也有相关研究^[12]显示,NBI-ME 诊断早期胃癌的敏感性、特异性、准确率分别为 70.9%、90.0%、72.6%,本研究敏感性及准确率与之类似,特异性稍低于上述文献报道水平,原因可能为本研究纳入的患者 WLE 拟诊为恶性病变,非癌组样本量较小。

本研究进一步通过单因素与多因素分析显示病变分布和内镜下分型不是术后病理的独立影响因素。此前国外研究者发现病变的形态、病变的大小、病变的分化程度等是影响病理准确性的因素^[13],Won et al^[14]报道内镜下伴凹陷的病理准确率低于不伴凹陷的病灶,Kim et al^[15]报道病变表面黏膜呈结节样改变和表面色泽改变也与其有关,但尚无统一结论,国内也缺少这方面系统的报道,本研究未能得到文献相似结果,可能与样本量少有关。

本研究也存在着一些不足之处。首先,现实工作中不可能每个行内镜检查的患者全都进行 NBI-ME 检查,只有在 WLE 检查怀疑有早期胃癌或者癌前病变才会进一步检查,所以造成了选择偏倚。其次,疑有早癌的患者由于各种原因不一定会寻求进一步诊治,或者患者未在本院行内镜下切除或外科手术切除,也会被排除在准入标准之外。由于本研究纳入样本量相对较小,仍有待于多中心、大样本的随机前瞻性临床深入研究,以进一步证明 NBI-ME 靶向活检对早期胃癌的诊断价值。

参考文献

- [1] Kato M, Nishida T, Tsutsui S, et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric noninvasive neoplasia: a multicenter study by Osaka University ESD Study Group[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(3): 325-31.
- [2] Ang T L, Fock K M, Teo E K, et al. The diagnostic utility of narrow band imaging magnifying endoscopy in clinical practice in a population with intermediate gastric cancer risk[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24(4): 362-7.
- [3] 郑洪伟,薛会光,杨爱华,等.窄带成像技术联合放大内镜与胃镜活检诊断早期胃癌的价值比较[J].世界华人消化杂志, 2015, 23(24): 3917-22.
- [4] 赵海莘,丁士刚,刘琳娜.胃癌患者术前胃镜活检病理与外科术后病理异同的研究[J].中国全科医学, 2012, 15(8): 874-5.
- [5] Lee C K, Chung I K, Lee S H, et al. Is endoscopic forceps biopsy enough for a definitive diagnosis of gastric epithelial neoplasia? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(9): 1507-13.
- [6] Uedo N, Yao K, Ishihara R. Screening and treating intermediate lesions to prevent gastric cancer[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2013, 42(2): 317-35.
- [7] Singh R, Hussain A, Loong C K. Narrow band imaging with magnification for the diagnosis of lesions in the upper gastrointestinal tract[J]. World J Gastrointest Endosc, 2013, 5(12): 584-9.
- [8] 张游,令狐恩强,卢忠生,等.胃粘膜病变内镜下形态与内镜活检准确率的关系[J].中国继续医学教育, 2011, 3(12): 104-7.
- [9] 程树红,张志坚,詹磊磊,等.早期胃癌与高级别上皮内瘤变内镜漏诊原因分析[J].中国内镜杂志, 2015, 21(9): 919-22.
- [10] 王亚雷,冯慧,孙斌,等.窄带谱成像放大胃镜在早期食管鳞癌及癌前病变中的诊断价值[J].安徽医科大学学报, 2015, 50(11): 1708-10.
- [11] Ezoe Y, Muto M, Uedo N, et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer[J]. Gastroenterology, 2011, 141(6): 2017-25.
- [12] 宋洁莹,李海燕,朱凌音,等.放大内镜结合窄带成像技术指导活检对诊断早期胃癌的重要性[J].中华消化内镜杂志, 2014, 31(8): 455-8.
- [13] Takao M, Kakushima N, Takizawa K, et al. Discrepancies in histologic diagnoses of early gastric cancer between biopsy and endoscopic mucosal resection specimens[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(1): 91-6.
- [14] Won C S, Cho M Y, Kim H S, et al. Upgrade of lesions initially diagnosed as low-grade gastric dysplasia upon forceps biopsy following endoscopic resection[J]. Gut Liver, 2011, 5(2): 187-93.
- [15] Kim Y J, Park J C, Kim J H, et al. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions[J]. Endoscopy, 2010, 42(8): 620-6.

Value of NBI-ME target biopsy in diagnosis of early gastric cancer

Jiang Tingting, Wang Yalei

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

Abstract To explore the value of narrow band imaging-magnifying endoscopy (NBI-ME) target biopsy in the diagnosis of early gastric cancer. A total of 67 patients' data with gastric lesions under narrow band imaging endoscopic

直接贴壁法体外分离培养大鼠骨髓内皮祖细胞

方 晓,王康康,高维陆,张 辉,尹宗生

摘要 取 90 g SPF 级 SD 大鼠的双后肢骨髓,分别使用直接贴壁法和密度梯度离心法获得大鼠骨髓单个核细胞,用内皮培养体系 EGM-2 培养基进行定向诱导分化 7~14 d 获得大鼠内皮祖细胞。免疫荧光染色和细胞功能学鉴定内皮祖细胞,观察内皮祖细胞出现的时间和数量,CKK-8 法鉴定细胞的增殖能力。与密度梯度离心法相比,直接贴壁法在内皮祖细胞出现的时间、数量和增殖能力差异有统计学意义($P < 0.01$)。因此,相对于密度梯度离心法,直接贴壁法培养出的内皮祖细胞分化时间更短、数量更多且增殖能力更强。

关键词 内皮祖细胞;骨髓;直接贴壁法;密度梯度离心法
中图分类号 R 394.26

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)11-1696-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.11.034

Asahara et al^[1] 于 1997 年首次成功从人外周血中分离出内皮祖细胞,并指出这种细胞是血管生成的前体细胞,参与出生后血管生成,此后对内皮祖细胞的研究不断深入。内皮祖细胞作为内皮细胞的前

体细胞,有向缺血区定向归巢并分化为成熟内皮细胞、迟发的高增殖潜能等特性,在维持血管内皮完整性、修复受损血管内皮细胞、促进新生血管形成及组织修复等方面起重要作用^[2]。内皮祖细胞对心脑血管疾病^[3]、外周血管疾病^[4]及中枢神经系统损伤^[5]等的治疗有重要意义,并为缺血性疾病的治疗提供了新思路。因此,内皮祖细胞的生物学特性在临床疾病上的应用成为了医学界研究的热点。内皮祖细胞主要存在于骨髓中,由骨髓中单个核细胞分化而来,传统的培养方法是使用密度梯度离心法,该研究主要使用直接贴壁法分离培养获得目的细胞,并与密度梯度离心法进行多方面的比较。

1 材料与方法

1.1 材料 90 g 健康 SD 大鼠,雄性,SPF 级,由安徽医科大学实验动物中心提供;EGM-2 完全培养基购自瑞士 LONZA 公司;大鼠淋巴细胞分离液购自天津灏洋科技有限公司;鼠纤维连接蛋白(rat fibronectin, FN)购自瑞士 Gene Operation 公司;CD133 抗体购自美国 Biorbyt 公司;DiI 标记的乙酰化低密度脂蛋白(Dil-ac-LDL)购自美国 Invitrogen 公司;异硫氰酸荧光素荆豆凝集素-4(FITC-UEA-4)购自美国 Sigma 公司;TRITC-羊抗兔 IgG 和 FITC-羊抗小鼠 IgG

2016-06-27 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81171173)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院骨关节与骨肿瘤科,合肥 230022

作者简介:方 晓,男,硕士研究生;

尹宗生,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: yinzongsheng1961@sina.com

(NBI-ME) were collected. All patients underwent white light imaging endoscopy, and endoscopic performance was still highly suspected early gastric lesion. Then these patients were using NBI-ME and target biopsy. Eventually, all patients received endoscopic resection(ER) or surgical resection. Taking findings of the histology as the gold standard, the diagnostic accuracy of WLE biopsy was compared with NBI-ME target biopsy. Among 67 cases collected in the study, there were one case of gastritis, 8 cases of low-grade intraepithelial neoplasia, 24 cases of high-grade intraepithelial neoplasia, 34 cases of early gastric cancer. The diagnostic sensitivity, specificity and coincidence rate of WLE biopsy and NBI-ME target biopsy were 48.28%, 88.89%, 53.73% and 72.41%, 77.78%, 73.13%, respectively. The sensitivity and coincidence rates of the NBI-ME guide targeted biopsy were significantly higher than the WLE biopsy in the diagnosis of early gastric cancer ($P < 0.05$); the specificity of the two methods had no statistical significance ($P > 0.05$). The positive rate of diagnosis has nothing to do with gender, age, location of the lesion and endoscopic classification. For suspicious gastric lesions within white light endoscopy should be combined with narrow band imaging-magnifying endoscopy and target biopsy. NBI-ME target biopsy helps us to improve the detection rate of early gastric cancer.

Key words narrow band imaging; magnifying endoscopy; early gastric cancer; biopsy