



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.002

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.002

贲门失弛缓的内镜治疗进展

鲁嘉熙 梁成柏

[摘要] 贲门失弛缓是一种病因不明的食管动力障碍疾病,其主要特征是食道蠕动异常和食管下端括约肌不完全舒张。贲门失弛缓患者可能出现吞咽困难、反酸、胸痛、体重下降等症状,食道癌的风险也会增加。贲门失弛缓尚无治愈手段,诊治的主要目标应基于早期诊断防止晚期并发症的发生及维持食管的正常结构和功能。目前贲门失弛缓的内镜下治疗措施包括毒杆菌毒素注射、球囊扩张及经口内镜下肌切开(POEM)等。近年来,POEM 作为一种新的贲门失弛缓微创治疗方式被广泛应用于临床,临床试验中也发现其治疗效果和安全性与传统外科手术治疗方法具有可比性。本文主要对贲门失弛缓的内镜治疗进展进行综述。

[关键词] 贲门失弛缓; 内镜; 治疗

[中图分类号] R571 **[文献标识码]** A

贲门失弛缓是一种以食道蠕动异常和食管下端括约肌不完全舒张为主要特征的食管动力障碍疾病^[1]。贲门失弛缓的发病率约 2~3/100 000 人,患病率约为 0.01%^[2]。贲门失弛缓的症状多种多样,常见的症状包括吞咽困难、呃逆、胸痛、体重下降等^[3]。在贲门失弛缓的患者中,食管癌、吸入性肺炎、下呼吸道感染的发病率及死亡率显著升高^[4]。贲门失弛缓的诊断需要患者表现出典型的症状及食管测压、钡餐 X 线摄影或上消化道内镜检查中的 1 项或多项提示贲门失弛缓^[5]。贲门失弛缓的治疗措施包括如硝酸酯类或钙离子通道阻滞剂类的药物治疗及腔镜下 Heller 肌切开(LHM)和内镜下治疗。贲门失弛缓的内镜治疗方法包括食管下端括约肌肉毒杆菌毒素(BT)注射、球囊扩张(PD)及经口内镜下肌切开(POEM)等。本文主要对近年来贲门失弛缓的内镜治疗措施研究进展进行总结,并对未来的发展进行展望。

一、BT 注射

BT 是一种通过快速而紧密地与胆碱能神经末梢结合,阻止乙酰胆碱释放,从而达到致瘫痪肌肉效果的药物。在贲门失弛缓患者的食管下端括约肌注射 BT,会使括约肌瘫痪,收缩减弱,压力降低,从而达到治疗贲门失弛缓的目的。一般采用 25 U 的 BT 注射至食管下端括约肌的 4 个壁。多项随机对照试验结果证明了

BT 注射对于贲门失弛缓的治疗效果显著优于安慰剂组,初次治疗效果与球囊扩张或 Heller 肌切开相同,但远期(6 个月以上)效果劣于球囊扩张^[6,9]。有研究表明,BT 注射作为初次治疗的方法对于缓解症状有较好的效果,但这种效果只能持续 3~4 个月,因此必须每年进行多次治疗^[10-14]。使用过 BT 的患者可能会产生纤维化,使进一步的外科手术治疗的难度更大,有研究表明会使穿孔的发生率增加^[15-16]。

二、PD

PD 是贲门失弛缓最早的治疗方法之一,其主要作用是伸展并撕裂环形肌纤维,从而使受破坏的食管下端括约肌失去收缩功能,进而降低静息压。进行球囊置入时,使用硬质导丝在影像学引导下将球囊定位在食管下端压力较大处,再在监控压力的同时进行打气,通常将气囊的压力加至 50~70 kPa,维持 15~60 秒,从而达到断裂肌纤维的效果。PD 在儿童患者中也广泛使用,多项研究表明一次或多次 PD 能够改善儿童贲门失弛缓患者的吞咽困难症状^[17-19]。虽然 PD 在缓解吞咽困难方面疗效较好,但对于治疗前有胸痛患者的胸痛症状疗效较差^[7]。一系列研究发现 PD 相比 POEM 或 Heller 肌切开疗效较差,但在安全性方面与这两种方法比较无明显差异^[20-23]。最近的一项 Meta 分析发现对于初次治疗的患者,PD 与 POEM 在穿孔率、需要进一步手术治疗、胃食管反流、反流性食管炎及严重并发症的发生率方面比较无明显差异,但 PD 的并发症发生率较高,总的来说,PD 的手术成功率低

作者单位:410011 长沙,中南大学湘雅二医院消化内科 中南大学消化病研究中心

通讯作者:梁成柏,E-mail:liangchengbai@csu.edu.cn

于 POEM^[24]。PD 的并发症包括穿孔、胸痛、胃食管反流等,其中穿孔最为严重,发生率约为 1.5%,但患者术后出现的并发症大多较轻且可控^[25-26]。由于有穿孔的风险,指南建议未曾治疗过的患者使用 30 mm 的球囊开始治疗^[5,27-28]。第二次扩张使用 35 mm 的球囊可延长复发时间^[5,29]。

三、POEM

自 2008 年 POEM 问世以来,作为一种创伤小、安全且有效的贲门失弛缓及食管动力障碍的治疗方法迅速在全世界流行起来。POEM 的手术指征广泛,包括被认为是外科肌切开手术相对禁忌证的 S 形食管在内均可应用^[30]。POEM 也可在经其他治疗方式失败的患者中进行。

POEM 在患者全身麻醉下进行,包括 4 个步骤:首先,在胃食管结合部(GEJ)上方 10 cm 处进行黏膜下注射生理盐水和靛胭脂,将黏膜层“垫”起;然后切开黏膜层暴露黏膜下层形成 2 cm 的切口;再分离黏膜下层,形成黏膜下层隧道,并延长隧道至贲门 3 cm 处;最后沿隧道切开环形肌,钛夹夹闭隧道入口。

在过去的 10 年里,关于 POEM 的安全性、有效性、手术指征的研究相继问世,且将其与传统治疗手段(如 Heller 肌切开)进行比较^[31-32]。这项技术已在许多研究中证明并发症的发生率较低且具有初次治疗临床反应好、短期持续性好的特点,通常 80%~90% 的患者会在术后立刻获得症状的缓解^[30,33-35]。在首次接受治疗的患者中,POEM 与 Heller 肌切开的成功率无明显差异,但均显著高于 PD^[24]。在长期疗效方面,POEM 的症状缓解率达到 73%~80%,与 Heller 肌切开的症状缓解率无明显差异^[36-37]。POEM 治疗食管动力障碍的手术失败率与术前 Eckardt 评分、是否曾经接受过治疗、S 形食管及食管扩张度 \geq II 级(即食管直径 \geq 3.5 cm)有关^[38]。由于 POEM 相关研究出现仅有 10 余年,因此更长期的临床疗效和更大样本的临床试验还有待报道。此外,由于贲门失弛缓是一种进展性疾病,因此随着时间的推移,POEM 术后患者可能再次出现症状而需要再次手术,但关于再次 POEM 手术的相关研究较少。对于曾进行 Heller 肌切开后仍有复发或存在持续吞咽困难的患者,POEM 是一个较好的选择^[39-42]。POEM 不仅比再次进行腔镜手术风险小,而且可以更简单地避开前次手术的位置。

POEM 的一个主要问题在于食管下端括约肌的破坏会导致胃食管反流。有学者认为 Heller 肌切开术合并胃底折叠术可以防止反流的发生,仍应该作为贲门失弛缓的治疗方法。有短期临床研究发现,接受 POEM

的患者相比接受 Heller 肌切开和胃底折叠术的患者确实更容易出现胃食管反流症状、反流性食管炎及食管 pH 异常^[43]。

四、小结

BT 注射疗效好且安全可靠,但长期疗效较差,需要多次治疗,可以考虑作为短期症状缓解的治疗方法。PD 由于其良好的治疗效果和较低的并发症发生率,仍是贲门失弛缓的一线治疗手段,但需注意穿孔的可能。POEM 作为一种新的、微创的治疗方法,具有创伤小、疗效好、安全性高的优点,目前也已成为贲门失弛缓的一线治疗方法之一,但也存在手术医生学习周期长的缺点。在临床上,需要根据患者的具体病情选择最佳的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Hertz AF. Achalasia of the Cardia (so-called Cardio-spasm) [J]. Proc R Soc Med, 1915, 8 (Clin Sect): 22-25.
- [2] Sadowski DC, Aekah F, Jiang B, et al. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study [J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(9): e256-e261.
- [3] Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia [J]. Lancet, 2014, 383(9911): 83-93.
- [4] Harvey PR, Thomas T, Chandan JS, et al. Incidence, morbidity and mortality of patients with achalasia in England: findings from a study of nationwide hospital and primary care data [J]. Gut, 2019, 68(5): 790-795.
- [5] Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G, Roman S, et al. European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations [J]. United European Gastroenterol J, 2020, 8(1): 13-33.
- [6] Jung HE, Lee JS, Lee TH, et al. Long-term outcomes of balloon dilation versus botulinum toxin injection in patients with primary achalasia [J]. Korean J Intern Med, 2014, 29(6): 738-745.
- [7] Hulselms M, Vanuytsel T, Degrege T, et al. Long-term outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(1): 30-35.
- [8] Annese V, Basciani M, Perri F, et al. Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilation in achalasia [J]. Gastroenterology, 1996, 111(6): 1418-1424.
- [9] Zaninotto G, Annese V, Costantini M, et al. Randomized controlled trial of botulinum toxin versus laparoscopic heller myotomy for esophageal achalasia [J]. Ann Surg, 2004, 239(3): 364-370.
- [10] Franklin AL, Petrosyan M, Kane TD. Childhood achalasia: A comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management [J]. World J Gastrointest Endosc, 2014, 6(4): 105-111.
- [11] Lee CW, Kays DW, Chen MK, et al. Outcomes of treatment of childhood achalasia [J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(6): 1173-1177.
- [12] Meyer A, Catto-Smith A, Cramer J, et al. Achalasia: Outcome in children [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(2): 395-400.
- [13] Hurwitz M, Bahar RJ, Ament ME, et al. Evaluation of the use of botulinum toxin in children with achalasia [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000, 30(5): 509-514.
- [14] Smith I, Kahaleh M. An Update on Current Management Strategies for Achalasia and Future Perspectives [J]. J Clin Gastroenterol, 2018, 52(4): 277-286.
- [15] Sharp KW, Khaiteh L, Scholz S, et al. 100 consecutive minimally invasive Heller myotomies: lessons learned [J]. Ann Surg, 2002, 235(5): 631-638.
- [16] Horgan S, Hudda K, Eubanks T, et al. Does botulinum toxin injection make esophagomyotomy a more difficult operation? [J]. Surg Endosc, 1999, 13(6): 576-579.
- [17] Hamza AF, Awad HA, Hussein O. Cardiac achalasia in children. Dilation or surgery? [J]. Eur J Pediatr Surg, 1999, 9(5): 299-302.
- [18] Di Nardo G, Rossi P, Oliva S, et al. Pneumatic balloon dilation in pediatric achalasia: efficacy and factors predicting outcome at a single tertiary pediatric gastroenterology center [J]. Gastrointest Endosc,

- 2012, 76(5):927-932.
- [19] Sharp NE, Si Peter SD. Treatment of Idiopathic Achalasia in the Pediatric Population: A Systematic Review [J]. Eur J Pediatr Surg, 2016, 26(2): 143-149.
- [20] Ponds FA, Fockens P, Lei A, et al. Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilatation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2019, 322(2):134-144.
- [21] Chrystoja CC, Darling GE, Diamant NE, et al. Achalasia-Specific Quality of Life After Pneumatic Dilatation or Laparoscopic Heller Myotomy With Partial Fundoplication: A Multicenter, Randomized Clinical Trial [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(11):1536-1545.
- [22] Borges AA, Lemme EM, Abrahao LJ Jr, et al. Pneumatic dilatation versus laparoscopic Heller myotomy for the treatment of achalasia: variables related to a good response [J]. Dis Esophagus, 2014, 27(1):18-23.
- [23] Novais PA, Lemme EM. 24-h pH monitoring patterns and clinical response after achalasia treatment with pneumatic dilatation or laparoscopic Heller myotomy [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32(10):1257-1265.
- [24] Mundre P, Black CJ, Mohammed N, et al. Efficacy of surgical or endoscopic treatment of idiopathic achalasia: a systematic review and network meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(1):30-38.
- [25] Allescher HD, Storr M, Seige M, et al. Treatment of achalasia: botulinum toxin injection vs. pneumatic balloon dilatation. A prospective study with long-term follow-up [J]. Endoscopy, 2001, 33(12):1007-1017.
- [26] Bansal R, Nostrant TT, Scheiman JM, et al. Intraspincteric botulinum toxin versus pneumatic balloon dilatation for treatment of primary achalasia [J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 36(3):209-214.
- [27] Moonen A, Annese V, Belmans A, et al. Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilatation versus laparoscopic Heller myotomy [J]. Gut, 2016, 65(5):732-739.
- [28] Sediqi E, Tsoposidis A, Wallenius V, et al. Laparoscopic Heller myotomy or pneumatic dilatation in achalasia: results of a prospective, randomized study with at least a decade of follow-up [J]. Surg Endosc, 2021, 35(4):1618-1625.
- [29] van Hooij FB, Prins LI, Smout AJPM, et al. Efficacy and safety of pneumatic dilatation in achalasia: A systematic review and meta-analysis [J]. Neurogastroenterol Motil, 2019, 31(7):e13548.
- [30] Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia [J]. Endoscopy, 2010, 42(4):265-271.
- [31] Moura ET, Farias GF, Coutinho LM, et al. 472 A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING PERORAL ENDOSCOPIC MYOTOMY (POEM) VERSUS LAPAROSCOPIC HELLER MYOTOMY WITH FUNDOPLICATION IN THE TREATMENT OF ACHALASIA [J]. Gastr Endosc, 2019, 89(6Suppl):AB84.
- [32] Werner YB, Hakanson B, Martinek J, et al. Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia [J]. N Engl J Med, 2019, 381(23):2219-2229.
- [33] NOSCAR POEM White Paper Committee, Stavropoulos SN, Desilets DJ, et al. Per-oral endoscopic myotomy white paper summary [J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80(1):1-15.
- [34] Lee Y, Brar K, Doumouras AG, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for the treatment of pediatric achalasia: a systematic review and meta-analysis [J]. Surg Endosc, 2019, 33(6):1710-1720.
- [35] Crespin OM, Liu LWC, Parmar A, et al. Safety and efficacy of POEM for treatment of achalasia: a systematic review of the literature [J]. Surg Endosc, 2017, 31(5):2187-2201.
- [36] Shea GE, Johnson MK, Venkatesh M, et al. Long-term dysphagia resolution following POEM versus Heller myotomy for achalasia patients [J]. Surg Endosc, 2020, 34(4):1704-1711.
- [37] Filicori F, Dunst CM, Sharata A, et al. Long-term outcomes following POEM for non-achalasia motility disorders of the esophagus [J]. Surg Endosc, 2019, 33(5):1632-1639.
- [38] Urakami S, Abe H, Tanaka S, et al. Development of a preoperative risk-scoring system for predicting poor responders to peroral endoscopic myotomy [J]. Gastrointest Endosc, 2021, 93(2):398-405.
- [39] Kamal F, Ismail MK, Khan MA, et al. Efficacy and safety of peroral endoscopic myotomy in the management of recurrent achalasia after failed Heller myotomy: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Gastroenterol, 2021, 34(2):155-163.
- [40] Dirks RC, Kohn GP, Slater B, et al. Is peroral endoscopic myotomy (POEM) more effective than pneumatic dilatation and Heller myotomy? A systematic review and meta-analysis [J]. Surg Endosc, 2021, 35(5):1949-1962.
- [41] Vigneswaran Y, Yetasook AK, Zhao JC, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM): feasible as reoperation following Heller myotomy [J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(6):1071-1076.
- [42] Onimaru M, Inoue H, Ikeda H, et al. Peroral endoscopic myotomy is a viable option for failed surgical esophagocardiomyotomy instead of redo surgical Heller myotomy: a single center prospective study [J]. J Am Coll Surg, 2013, 217(4):598-605.
- [43] Schlottmann F, Lockett DJ, Fine J, et al. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Ann Surg, 2018, 267(3):451-460.

(收稿日期:2021-03-08)

(本文编辑:周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2021 年 10 期《临床内科杂志》综述与讲座——“治疗内镜新进展”栏目导读

近年来,随着内镜技术的发展,内镜作为重要的治疗手段提高了多种消化系统疾病的诊疗水平和疗效,受到越来越多关注。本期“综述与讲座”栏目特别邀请武汉大学消化内科罗和生教授为“治疗内镜新进展”专栏组稿,并邀请该领域的资深专家撰稿。首都医科大学附属北京朝阳医院郝建宇教授撰写的《胃食管反流病的内镜诊疗进展》强调目前胃食管反流病的一线治疗方案仍首选质子泵抑制剂等抑酸药物和促胃肠动力药物等药物治疗,对于诊断明确但不宜长期应用质子泵抑制剂治疗的患者而言,可选择内镜治疗,包括射频治疗、经口内镜下贲门缩窄术、抗反流黏膜切除术、内镜下胃底折叠术等。中南大学湘雅二医院梁成柏教授撰写的《贲门失弛缓的内镜治疗进展》对贲门失弛缓的内镜治疗方法包括食管下端括约肌肉毒杆菌毒素注射、球囊扩张及经口内镜下肌切开等的治疗机制、操作方法、适应证、疗效、不良反应等进行详细阐述。首都医科大学附属北京友谊医院李鹏教授撰写的《肥胖的胃镜下治疗》指出胃镜下减重手术治疗主要通过 3 种病理生理机制实现:限制胃容量,延迟胃排空;促进胃内容物的清除;减少肠道吸收,全面阐述目前胃镜下减重治疗的各种术式,包括胃内球囊置入术、内镜下袖状胃成形术、胃腔内肉毒素注射、内镜下胃电刺激术、内镜下十二指肠-空肠旁路套管置入术、十二指肠黏膜重建术、内镜下经口流出道缩小术、内镜下硬化治疗及射频治疗等。武汉大学人民医院肖勇教授撰写的《内痔的内镜下治疗进展》主要对痔的基本概念和治疗概况、消化内镜治疗痔的两种主要方法——胶圈套扎术和硬化剂注射至特殊人群予内镜痔治疗的方法进行论述。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!