

综上,与传统的血脂指标相比,血清 non-HDL-C 水平与 T2DM 患者发生 MCI 的风险更为密切,且独立于其他危险因素。在临床实践中,血清 non-HDL-C 水平对 T2DM 患者认知功能障碍的早期监测、早期诊断、早期干预具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, et al. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(6): 535-545.
- [3] 黄静文, 陆春丽, 许诚楷, 等. 中年 2 型糖尿病患者踝肱指数与认知功能的相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(3): 169-172.
- [4] 李晓玲, 朱艳霞, 胡丽叶, 等. 津力达颗粒对 2 型糖尿病轻度认知功能障碍患者血管内皮功能及认知功能的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(8): 765-769.
- [5] Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(11): 1439-1450.
- [6] 黄静文, 陆春丽, 许诚楷, 等. 中年 2 型糖尿病患者踝肱指数与认知功能的相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(3): 169-172.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者认知功能障碍专家共识 [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(7): 678-694.
- [8] Kasper S, Bancher C, Eckert A, et al. Management of mild cognitive impairment(MCI): The need for national and international guidelines [J]. World J Biol Psychiatry, 2020, 21(8): 579-594.
- [9] Sun L, Diao X, Gang X, et al. Risk Factors for Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 4591938.
- [10] Carmichael OT, Neiberg RH, Dutton GR, et al. Long-term Change in Physiological Markers and Cognitive Performance in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(12): e4778-e4791.
- [11] Iwai K, Ushigome E, Matsumoto S. Home blood pressure is associated with cognitive impairment among elderly patients with type 2 diabetes: KAMOGAWA-HBP study [J]. Diab Vasc Dis Res, 2019, 16(6): 506-512.
- [12] Jamalnia S, Javanmardifard S, Akbari H, et al. Association Between

- Cognitive Impairment and Blood Pressure Among Patients with Type II Diabetes Mellitus in Southern Iran [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 289-296.
- [13] Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, et al. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Baseline data analysis of the Japanese elderly diabetes intervention trial [J]. Geriatr Gerontol Int, 2012, 12(1): 110-116.
- [14] Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. Circulation, 2019, 139(25): e1144-e1176.
- [15] Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol [J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1): 134-141.
- [16] Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? [J]. Diabetologia, 2015, 58(5): 886-899.
- [17] Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 56(1): 215-228.
- [18] Mospan CM. Are statins protective or harmful to cognitive function? [J]. JAAPA, 2016, 29(1): 11-12.
- [19] Niu MJ, Yin FZ, Liu LX, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and other risk factors of mild cognitive impairment among Chinese type 2 diabetic patients [J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(5): 443-446.
- [20] Reed B, Villeneuve S, Mack W, et al. Associations Between Serum Cholesterol Levels and Cerebral Amyloidosis [J]. JAMA Neurology, 2014, 71(2): 195-200.
- [21] Takeda JRT, Matos TM, de Souza-Talarico JN. Cardiovascular risk factors and cognitive performance in aging [J]. Dement Neuropsychol, 2017, 11(4): 442-448.
- [22] Grochowski C, Litak J, Kamieniak P, et al. Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species [J]. Free Radic Res, 2018, 52(1): 1-13.
- [23] Mamo JC, Jian L, James AP, et al. Plasma lipoprotein β -amyloid in subjects with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment [J]. Ann Clin Biochem, 2008, 45(4): 395-403.

(收稿日期: 2021-09-14)

(本文编辑: 高婷)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.013

• 病例报告 •

内镜黏膜下剥离术治疗食管乳头状瘤癌变一例

徐文 刘晓波 郜元军 李胜保 贾冬梅

【关键词】 内镜黏膜下剥离术; 食管乳头状瘤; 癌变

【中图分类号】 R571 【文献标识码】 B

患者,女,64岁,2021年1月2日因“腹痛30余年”收入我院。患者30年前出现腹痛,间断胀痛,以剑突下明显,伴咽部

作者单位:442000 湖北十堰,湖北医药学院附属医院 十堰市太和医院 消化内科

通讯作者:郜元军, E-mail: xinl2012@163.com

异物感、嗝气,无进食梗阻感、反酸、恶心、呕吐、呕血、胸闷、胸痛、声音嘶哑等不适,院外自服“奥美拉唑”等药物后症状可缓解,为寻求进一步诊治遂收入我科治疗。既往无特殊病史、吸烟及饮酒史。入院体格检查: T 36℃, P 76次/分, R 18次/分, BP 130/84 mmHg。一般情况可,全身浅表淋巴结未触及,皮肤、黏膜、心、肺、腹部及四肢均未见异常。妇科检查: 外阴发育正

常,阴道通畅,少量白色分泌物,宫颈萎缩,双侧附件未及明显异常。实验室检查:血常规、肝功能、肾功能、电解质、凝血功能、尿常规均正常;大便常规+隐血试验结果为阴性;肿瘤标记物[甲胎蛋白(AFP)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA211)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199、CA724]结果均正常;细胞免疫:总 T 细胞($CD3^{+}$)% 63.77% (65.00%~80.00%, 括号内为正常参考值范围,以下相同),辅助性 T 细胞($CD4^{+}$)% 30.47% (35.00%~45.00%), $CD4^{+}/CD8^{+}$ 比值 0.93 (1.00~2.00), 其余淋巴细胞、 $CD8^{+}$ 均正常;体液免疫: IgG、IgA、IgM、IgE、C3、C4、IgG4、Kap、Lam 均正常;乙肝五项:表面抗体及核心抗体均为阳性,其余项目均为阴性;感染性疾病筛查:丙型肝炎、HIV、梅毒均为阴性;食管白光及窄带成像(NBI)内镜检查结果:距门齿约 18~33 cm 见黏膜粗糙,多发白色半透明的扁平隆起,以距门齿 22~25 cm 隆起明显,呈环周生长,病变范围占食管腔 4/5 (图 1)。NBI 染色见隆起处颗粒样增生改变,中央可见血管,食管乳头内毛细血管环(IPCL)呈 B1 型改变。诊断:食管多处乳头状瘤伴上皮内瘤变(B1 改变)、慢性浅表性胃炎伴糜烂隆起(II-III 级)。胃镜组织病理检查结果:食管多处鳞状细胞乳头状增生,(取检位置:食管 22 cm、25 cm)局灶鳞状上皮高级别上皮内瘤变,(取检位置:食管 28 cm)局灶鳞状上皮低级别上皮内瘤变,伴人乳头状瘤病毒(HPV)感染,(取检位置:食管 32 cm)黏膜慢性炎症;超声内镜检查结果:食管下段肌层增厚明显,管壁厚约 0.7 cm,食管中上段黏膜层明显增厚,以距门齿约 22~25 cm 处明显,黏膜层中低回声,管壁厚约 0.75 cm,黏膜层厚约 0.4 cm,周围未见明显肿大淋巴结。心电图检查结果正常。心脏彩超检查结果:二、三尖瓣少量反流,左室舒张功能减退。胸部增强 CT 检查结果:1. 食管上段局部壁稍厚;2. 右肺中叶少许纤维灶;3. 主动脉及冠脉硬化。全腹部增强 CT 检查结果:1. 肝右叶胆管结石或钙化灶;2. 子宫腔内积气。宫颈液基细胞检查结果:无上皮内病变或恶性病变。宫颈上皮细胞 HPV 筛查结果:高危 HPV、疑似高危型 HPV 及低危型 HPV 均为阴性。针对患者组织病理检查结果,取得患者知情同

意后,行食管上段病变(距门齿约 20~25 cm 病变)内镜黏膜下剥离术(ESD),术中见食管上段病变呈半透明扁平隆起(图 2),部分病变呈环周生长,碘染色淡染,手术顺利。术后切除标本大小约 2.0 cm × 4.0 cm,术后病检结果:Type II a,鳞状细胞癌形成,中分化(面积约 3.3 cm × 0.8 cm),侵及黏膜固有层,未见神经及脉管侵犯,周围食管黏膜呈高级别上皮内瘤变,少部分呈低级别上皮内瘤变,切缘阴性(图 3)。免疫组化结果:P53(-)、Ki-67(+)、D2-40(-)、Desmin(黏膜肌层+)、HPV 分型检测(28 型)阴性。针对其余食管广泛病变,建议口服胸腺肽肠溶胶囊(每次 15 mg,每日 3 次)增强免疫力,3 个月后复查胃镜及必要时再次内镜下治疗。患者术后予禁食水 72 h、艾司奥美拉唑肠溶片抑酸及营养支持治疗,术后第 3 天开始使用甲泼尼龙 30 mg 静脉滴注预防术后食管狭窄,并鼓励患者进食馒头等弹性食团扩张食管。患者病情稳定后出院,院外继续口服强的松片每日 30 mg,每 2 周减量 5 mg 直至停药。截至 2021 年 4 月 28 日,随访过程中患者均未发生食管狭窄。

讨论

食管乳头状瘤(EP)是一种来源于食管复层上皮组织的息肉样良性肿瘤,一般不引起临床症状,患者通常因为胃部疾病行胃镜检查时偶然发现,体积较大及多发病灶时可有吞咽困难、胸骨后疼痛等症状^[1]。EP 相对少见,可发生于食管任何部位,最常见的位置是食管中下段,上段最少见^[2]。我国 EP 内镜下检出率约 0.114%,中老年群体多见^[3]。很少有报道报道 EP 癌变,本文报道 1 例食管上段乳头状瘤患者,通过 ESD 治疗,术后病检证实癌变。

EP 大多单发,像本文报道的食管广泛密集分布者少见。EP 通常体积较小,直径多在 0.2 cm~1.0 cm, >2 cm 很少见^[4]。根据才郎卓玛^[5]的统计,EP 在白光内镜下主要为 3 种形态:(1)乳白色的多乳头隆起,呈匍匐状,质地柔软,可观测到树枝状分支,部分可见乳头中心的细线样血管影,此型占总数 86%;(2)淡红色的半球状隆起,表面可观察到排列紧密的乳头状结构,此型占总数 10%;(3)偏白色的扁平微隆起,表面呈短绒毛

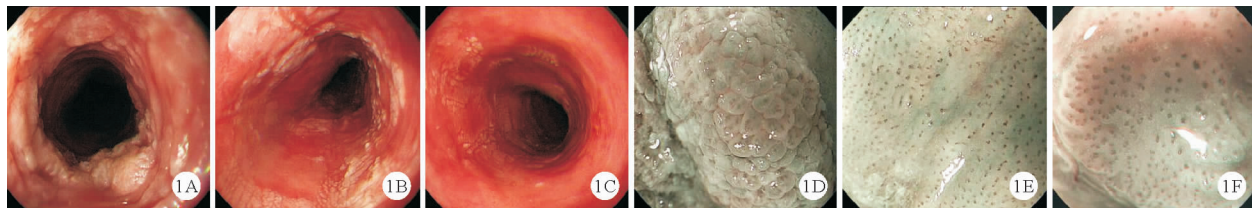


图 1 2021 年 1 月 4 日患者食管白光及 NBI 内镜检查结果(A、D:食管上段;B、E:食管中段;C、F:食管下段;A、B、C:白光内镜;D、E、F:NBI 内镜)

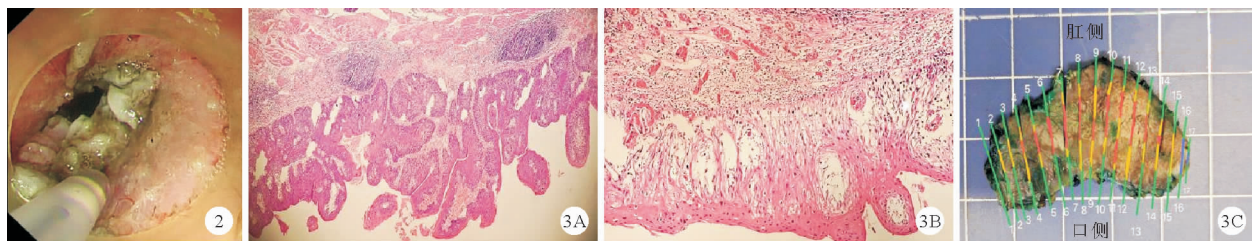


图 2 2021 年 1 月 7 日患者食管上段病变 ESD 术中所见病灶 图 3 2021 年 1 月 12 日患者 ESD 后组织病理检查结果[A:食管鳞状上皮呈乳头状外生型生长,鳞状细胞癌形成,侵犯黏膜固有层(HE 染色,×100);B:食管鳞状上皮乳头状瘤棘层可见散在挖空细胞(HE 染色,×400);C:ESD 后病理复原图,绿线代表正常鳞状上皮,蓝线代表低级别鳞状上皮内瘤变,黄线代表高级别鳞状上皮内瘤变,红线代表鳞状细胞癌]

状或细颗粒状,此型占总数 4%。胃镜是发现和诊断 EP 的首选方法,需要与黏膜白斑、食管息肉、食管糖原棘皮病、疣状鳞癌等疾病鉴别,最终确诊依赖病理检查^[6-7]。

EP 的组织病理学常表现为肿瘤表面覆盖乳头状增生的鳞状上皮,伴有不全角化,部分上皮内可见挖空细胞,中央为纤维血管轴心,间质内有炎性细胞浸润,生长方式主要为外生型,次为内生型,峰型少见,三种类型可混合出现^[8]。EP 多呈局限生长,无明显突破基底层向深层浸润的表现,癌变极为罕见^[8]。何明等^[9]报道 19 例 EP 有轻至中度异型增生,1 例直径 7 cm 的巨大 EP 发生癌变。Huart 等^[10]对 78 例 EP 患者进行的 2 年随访中,有 2 例发生癌变。因此对病灶较大的 EP,建议积极内镜下治疗,警惕癌变。

EP 的病因尚不明确。有学者认为 HPV 感染可能与 EP 有关,Syrjanen 等^[11]通过 Meta 分析纳入了 427 例不同地域的 EP 患者,其中 132 例(30.9%)患者被检测出 HPV DNA 阳性。本例患者 ESD 后标本可见较多的挖空细胞,但 HPV 免疫组化分型检测为阴性。文献报道与 EP 有关的常见亚型为 HPV6 及 HPV11 型^[12],HPV 感染后会被人体清除或处于潜伏状态,在肿瘤形成过程中,HPV 首先整合入宿主 DNA,破坏基因连续性,促使 P53 降解及 pRb 蛋白失活,从而阻断了这两种抑癌基因的抑制肿瘤作用,导致细胞过度增殖和恶性转化^[13]。另一个被广泛认同的病因是食管黏膜的慢性损伤,如胃食管反流、食管支架置入、食管曲张静脉的硬化剂治疗、反复食管探条扩张等^[14]。总之,EP 是多因素共同作用的结果,HPV 感染与黏膜慢性损伤起协同作用。

EP 的自然病程有消退、生长、复发或癌变,临床进展过程缓慢,对体积较大的病灶建议积极治疗^[1]。目前普遍认为单纯药物治疗对 EP 无效,应首选内镜下治疗^[15]。但具体治疗方式的选择尚未达成共识。通过检索文献,根据 EP 瘤体直径可选择不同的治疗方法,大致总结如下:EP 直径 <0.5 cm 可采用热活检钳除或电凝烧灼,也可用普通活检钳直接完整钳除;直径 >0.5 cm 建议圈套器完整切除病灶并送病理检查^[15-16];直径 >1.0 cm 需警惕癌变,建议行 ESD 完整干净剥离病灶。

ESD 逐渐成为上消化道早期癌的主要治疗方式^[17-20],本例患者 ESD 术后病理提示局灶鳞状细胞癌侵犯黏膜固有层,水平及垂直切缘阴性,且无神经管侵犯征象,达到治愈性切除。因此,对于体积较大、表面有出血或表面不规则的乳头状瘤,完整干净的切除病变尤为重要^[21],ESD 能对病灶进行整块切除并获得完整的组织病理诊断,具有创伤小、不改变消化道的结构、避免外科手术风险及恢复快等优点,是一种安全有效的治疗方法^[22]。对于食管广泛乳头状瘤的治疗方法尚无先例可循,本例患者食管上段及中段广泛病变,外科难以行全病变食管切除术,我们采取内镜微创手术联合免疫调节的治疗方式,并分阶段治疗,先采用 ESD 处理食管上段明显隆起的病变,考虑剥离标本环周 >3/4,术后有发生狭窄的高风险,术后口服激素,同时院外口服胸腺肽增强免疫力^[23],定期复查胃镜,必要时再次行内镜治疗,直至病变全部消除。

随着内镜检查的普及,EP 的检出率逐渐升高,未来还需制定系统的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] 朱明山,唐佳新,王爱明,等. 食管乳头状瘤 32 例内镜下诊治[J]. 中华消化内镜杂志,2008,25(1):45-46.
- [2] 储效梅,刘晓昌,梅俏. 食管乳头状瘤的研究现状[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(1):166-168.
- [3] 韩笑,赵志峰,麻树人,等. 咽部乳头状瘤的消化内镜诊断和切除治疗[J]. 中华消化内镜杂志,2016,33(9):618-620.
- [4] 丘延俊,叶惠惠,张凌云,等. 广东省食管乳头状瘤临床特点分析[J]. 中国中西医结合消化杂志,2016,24(9):684-686.
- [5] 才郎卓玛. 食管乳头状瘤临床内镜诊治与结果分析[J]. 甘肃科技纵横,2020,49(12):49-51.
- [6] Fraga E, Almeida J, Camacho C, et al. A case of esophageal carcinoma due to esophageal squamous papillomatosis[J]. Int J Surg Case Rep, 2020,71:335-337.
- [7] Wong MW, Bair MJ, Shih SC, et al. Using typical endoscopic features to diagnose esophageal squamous papilloma[J]. World J Gastroenterol, 2016,22(7):2349-2356.
- [8] 林克荣,林朗,黄兆浪,等. 食管乳头状瘤 35 例临床病理分析[J]. 温州医学院学报,2013,43(6):397-399.
- [9] 何明,白世祥,张明道,等. 食管乳头状瘤癌变 1 例[J]. 中华胸心血管外科杂志,1999,15(5):302.
- [10] D' Huart MC, Chevaux JB, Bressenot AM, et al. Prevalence of esophageal squamous papilloma (ESP) and associated cancer in northeastern France[J]. Endosc Int Open, 2015,3(2):E101-E106.
- [11] Syrjanen K, Syrjanen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal carcinoma: systematic review and meta-analysis[J]. Human Pathology, 2013,44(6):983-991.
- [12] 林克荣,陈国荣,王维维,等. 食道乳头状瘤与人乳头状瘤病毒感染的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(3):599-601.
- [13] 朱红霞,周晓波,刘梅,等. HPV16E7 蛋白对 TNF- α 诱导食管癌细胞凋亡及其机制的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2013,20(1):5-9.
- [14] Takeshita K, Murata S, Mitsufuji S, et al. Clinicopathological characteristics of esophageal squamous papillomas in Japanese patients-with comparison of findings from Western countries[J]. Acta Histochem Cytochem, 2006,39(1):23-30.
- [15] Kim E, Byrne MF, Donnellan F. Endoscopic mucosal resection of esophageal squamous papillomatosis[J]. Can J Gastroenterol, 2012,26(11):780-781.
- [16] Cho JY, Cheung DY, Kim TJ, et al. A Case of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in situ Arising from Esophageal Squamous Papilloma[J]. Clin Endosc, 2019,52(1):72-75.
- [17] 王志英,乔月芹,滕兆霞,等. 内镜下黏膜剥离术治疗上消化道早期癌和癌前病变 204 例临床分析[J]. 临床内科杂志,2019,36(9):634-635.
- [18] 郭锐,李湘杰,沈磊. 结直肠内镜黏膜下剥离术后迟发性出血的危险因素分析[J]. 临床内科杂志,2021,38(7):487-488.
- [19] 曹阳,杨卓,刘传宏,等. 经内镜黏膜下不同术式治疗贲门周围黏膜下肿瘤疗效分析[J]. 临床军医杂志,2022,50(2):149-151.
- [20] 蔡培,张妮娜,李雯,等. 早期胃癌内镜黏膜下剥离术后出血的危险因素分析[J]. 疑难病杂志,2021,20(2):163-166.
- [21] Frank E, Singh S, Talwar A, et al. Esophageal Squamous Papilloma: An Interesting Find in a Patient Presenting With Dysphagia: 2113 [J]. ACG, 2017,112:S1173.
- [22] Nishizawa T, Suzuki H. Long-Term Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2020,12(10):2849.
- [23] 赵海蓉. 重组人干扰素 α -2b 加胸腺肽 α 1 治疗高危 HPV 感染的效果及对免疫功能的影响[J]. 医药界, 2020,19:121-122.

(收稿日期:2022-05-07)

(本文编辑:高婷)