

· 论著 ·

影响胃黏膜病变内镜黏膜下剥离术操作效率的相关因素分析

卢小强 赵蕊 黄蕊 郭萌 范晓通 方娜 刘志国

【摘要】 目的 探讨影响胃黏膜病变内镜黏膜下剥离术(ESD)操作效率的相关因素。**方法** 2009 年 4 月至 2017 年 2 月,空军军医大学西京消化病医院 304 例行 ESD 的胃黏膜病变病例纳入回顾性分析,以操作时间和完整切除率(R0 切除率)作为 ESD 操作效率的主要评价指标,先后采用单变量(卡方检验)和多变量(logistic 回归检验)分析影响操作时间及完整切除率的相关因素。**结果** 以中位操作时间 45 min 作为界值进行二分类,卡方检验显示标本大小($P=0.000$)、病变位置($P=0.001$)、组织学类型($P=0.003$)对操作时间有明显影响,进一步多变量 logistic 回归分析提示标本大小(≥ 40 mm/ <40 mm, $P<0.001$, $OR=3.748$, 95% CI : 2.247~6.254)、病变位置(胃上中部/下部, $P=0.001$, $OR=2.180$, 95% CI : 1.318~3.606)是影响操作时间的独立危险因素。以是否 R0 切除进行二分类,单变量卡方检验未发现具有统计学差异的指标,进一步的多变量 logistic 回归分析同样未能发现影响 R0 切除率的独立危险因素。**结论** 标本大小及病变位置是影响胃黏膜病变 ESD 操作效率的主要因素,在临床操作中应结合这两个因素对操作时间进行正确预估。

【关键词】 内窥镜; 内镜黏膜下剥离术; 胃黏膜病变; 操作时间

Risk factors influencing operating efficiency of endoscopic submucosal dissection for gastric mucosal lesions Lu Xiaoqiang, Zhao Xin, Huang Rui, Guo Meng, Fan Xiaotong, Fang Na, Liu Zhiguo. Xijing Hospital of Digestive Disease, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China
Corresponding author: Liu Zhiguo, Email: liuzhiguo@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore risk factors of influencing operating efficiency of endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastric mucosal lesions. **Methods** The data of 304 cases with gastric mucosal lesion undergoing ESD in Xijing Hospital of Digestive Disease from April 2009 to February 2017 were retrospectively analyzed. The procedure time and complete resection rate (R0 resection rate) were regarded as indicators of ESD efficiency. Risk factors influencing procedure time and R0 resection rate were analyzed using Chi-square test and logistic regression. **Results** Using median procedure time of 45 min as the cutoff value, Chi-square test showed that specimen size ($P=0.000$), lesion location ($P=0.001$), and pathological type ($P=0.003$) affected the operation time. Further logistic regression analysis indicated that specimen size (≥ 40 mm/ <40 mm, $P<0.001$, $OR=3.748$, 95% CI : 2.247-6.254) and lesion location (upper or middle 1/3 of stomach/lower 1/3 of stomach, $P=0.001$, $OR=2.180$, 95% CI : 1.318-3.606) were independent risk factors of procedure time. Using R0 resection as outcome measure, neither single nor multiple parameter analysis was statistically significant. **Conclusion** Specimen size and lesion location are independent risk factors influencing efficiency of gastric mucosal ESD, and could be possibly used to estimate the procedure time of ESD.

【Key words】 Endoscopes; Endoscopic submucosal dissection; Gastric mucosal lesion; Procedure time

胃癌及相关的癌前病变是我国目前发病率较

高的病变类型,随着内镜技术的快速发展,ESD 已成为公认的胃黏膜病变的一线治疗方案^[1-4]。尽管 ESD 长期临床效果显著,具有较高的完整切除率,但与其它内镜切除术包括 EMR 相比,在技术上仍然

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.10.006

作者单位:710032 西安,空军军医大学西京消化病医院

通信作者:刘志国,Email:liuzhiguo@fmmu.edu.cn

具有挑战性且需要相对较长的操作时间^[5-7]。操作时间的延长将会大大增加手术的风险及发生术后并发症的可能,若在术前可以对所需操作时间进行有效预估,将有利于制定更为合理、安全的手术方案。但实际临床操作中,影响 ESD 对胃黏膜病变操作效率的主要因素目前尚不确定。以往的相关报道显示,病变大小、位置、浸润深度、黏膜下层纤维化、穿孔和溃疡是造成操作时间较长的因素^[5,8-9]。为此,本研究对我院近年接受 ESD 的胃黏膜病变的临床资料进行了回顾性分析,旨在明确影响 ESD 对胃黏膜病变操作效率的相关因素,从而为术前选择合理、安全的手术方案提供帮助。

资料与方法

一、病例资料

纳入从 2009 年 4 月至 2017 年 2 月西京医院消化内科行胃 ESD 治疗的胃黏膜病变病例。纳入标准:年龄介于 18~80 岁;胃部扁平型腺瘤或息肉,活检证实为早期分化型腺癌或高级别上皮内瘤变(HGIN),符合胃 ESD 适应证^[10],或内镜检查提示疑似肿瘤的黏膜病变;内镜超声和计算机断层扫描显示肿瘤局限于黏膜层或黏膜下浅层;多个病变只分析最大病变;术前 7 d 内无服用抗凝药物或抗血小板药物的服药史。排除标准:内镜或外科治疗后复发的胃癌;孕妇或哺乳期患者。

二、ESD 操作

患者插管麻醉。ESD 使用单通道内镜(GIF-Q260J, Olympus),附件使用 O 型海博刀(ERBE)或 IT2 刀及 Dual 刀(Olympus)。手术过程包括标记、注射、环周切开、黏膜下剥离和止血。注射使用含肾上腺素(0.01 mg/mL)和少量靛胭脂的生理盐水。当黏膜下层纤维化(纤维化定义为黏膜下组织呈现白色,无注射浅蓝色透明层^[11])严重时使用 Dual 刀辅助剥离。止血钳(FD-410LR, Olympus)进行内镜止血。剥离后对渗血或暴露的血管进行预防性止血。电刀 VIO 200D(ERBE)用于所有 ESD。

三、观察指标

操作时间定义为从标记病变至完全切除标本,包括止血、穿孔等处理的时间。黏膜下剥离时间定义为从完成环周切开至完全切除病变,不包括止血、穿孔的处理时间。记录术中和术后的并发症包括腹痛、肺炎、穿孔和出血。患者住院观察 3 d,除穿孔病例外一般术后 24 h 恢复口服摄入,术后 1 个月

进行内镜检查随访。同时记录迟发并发症。

四、组织学分析

标本间隔 2~3 mm 切条,组织学评估 ESD 标本的治愈性^[10]。R0 切除定义为整块切除且水平和基底切缘无肿瘤。R0 切除且无脉管侵犯和黏膜下层深层浸润(<500 μ m)为治愈性切除。

五、统计学分析

使用 SPSS 19.0 进行统计学分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;由于 Shapiro-Wilk 检验显示操作时间为偏态分布,故采用 $M(P25, P75)$ 表示,回归中使用操作时间的中位数作为截断点进行分析。使用卡方检验对操作时间及完整切除率等相关影响因素进行单变量分析,单变量分析中显示具有统计学差异的因素纳入多变量分析,再使用 logistic 回归检验进行多变量分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组情况

本研究共纳入 304 例胃黏膜病变病例,包括扁平型息肉、腺瘤及早期胃癌患者。男 209 例,女 95 例。平均年龄(59.4 ± 11.1)岁。中位操作时间 45.5(26.3, 69.8) min,中位黏膜下剥离时间 20.0(10.0, 36.0) min。标本长径平均为(38.4 ± 15.6)mm。病灶位于胃上 1/3 者 90 例(29.6%),中 1/3 者 64 例(21.1%)、下 1/3 者 150 例(49.3%)。有黏膜层纤维化 73 例(24.0%),无黏膜层纤维化 231 例(76.0%)。术中使用海博刀 175 例(57.6%),IT 刀+Dual 刀 129 例(42.4%)。整块切除 294 例(96.7%),R0 切除 297 例(97.7%),治愈性切除 277 例(91.1%)。术后病理为早期胃癌 206 例(67.8%),非癌(含腺瘤及低级别瘤变)98 例(32.2%)。发生术后出血 21 例(6.9%),穿孔 6 例(2.0%),腹痛 78 例(25.7%),肺炎 1 例(0.3%)。

二、操作时间的影响因素分析

以中位操作时间 45 min 作为界值界定结局变量为操作时间是否延长,通过卡方检验进行单变量分析显示,标本大小、病变位置、组织学类型对操作时间有明显影响(表 1)。将标本大小、病变位置、组织学类型及纤维化进一步纳入多变量 logistic 回归分析发现,标本大小(≥ 40 mm)、病变位于近端胃(上 2/3)是影响操作时间的独立危险因素(表 2)。

表 1 影响胃 ESD 操作时间的单因素分析结果

变量	P 值	OR 值(95%CI)
年龄(≥60 岁/<60 岁)	0.145	1.399(0.890~2.200)
性别(男/女)	0.369	1.249(0.769~2.031)
标本大小(≥40 mm/<40 mm)	0.000	3.923(2.409~6.388)
病变位置(上中部/下部)	0.001	1.471(1.168~1.853)
病变纤维化(有/无)	0.303	1.243(0.447~1.285)
海博刀使用(有/无)	0.221	0.752(0.476~1.188)
组织学类型(癌/非癌)	0.003	2.106(1.291~3.435)

注:病变位置项中,上中部指胃上 2/3,下部指胃下 1/3

表 2 影响胃 ESD 操作时间的多因素分析结果

变量	P 值	OR 值(95%CI)
标本大小(≥40 mm/<40 mm)	<0.001	3.748(2.247~6.254)
病变位置(上中部/下部)	0.001	2.180(1.318~3.606)
组织学类型(癌/非癌)	0.200	1.505(0.860~2.633)
病变纤维化(有/无)	0.291	1.307(0.795~2.148)

注:病变位置项中,上中部指胃上 2/3,下部指胃下 1/3

三、R0 切除率的影响因素分析

值得注意的是,除操作时间外,完整切除率(R0)也是用于评估 ESD 效率的参考指标。因此,本研究中以是否完全切除作为终点指标,通过卡方检验进行单变量分析,结果未发现对 R0 切除率有明显影响的变量(表 3)。进一步的多变量 logistic 回归分析亦未发现影响 R0 切除率的独立危险因素(表 4)。

表 3 影响胃 ESD 完整切除率的单因素分析结果

变量	P 值	OR 值(95%CI)
年龄(≥60 岁/<60 岁)	0.289	0.419(0.080~2.195)
性别(男/女)	0.877	0.877(0.167~4.606)
标本大小(≥40 mm/<40 mm)	0.459	0.568(0.125~2.583)
病变位置(上中部/下部)	0.266	2.483(0.474~13.002)
病变纤维化(有/无)	0.132	1.326(1.243~1.415)
海博刀使用(有/无)	0.982	0.982(0.216~4.468)
组织学类型(癌/非癌)	0.304	0.344(0.041~2.894)
操作时间(<45 min/≥45 min)	0.339	0.455(0.087~2.381)

注:病变位置项中,上中部指胃上 2/3,下部指胃下 1/3

讨 论

随着内镜诊断技术的发展,早期胃病变包括癌前病变和早期癌的检出率正稳步上升。由于其微创性和高的整块切除率,ESD 已经成为一线治疗方案之一。ESD 对于局限于黏膜层的早期胃癌通常

表 4 影响胃完整切除率的多因素分析结果

变量	P 值	OR 值(95%CI)
病变位置(上中部/下部)	0.469	1.930(0.326~11.436)
组织学类型(癌/非癌)	0.485	2.219(0.237~20.801)
年龄(≥60 岁/<60 岁)	0.500	1.800(0.326~9.944)
标本大小(≥40 mm/<40 mm)	0.839	1.190(0.222~6.394)
海博刀使用(有/无)	0.998	1.002(0.211~4.761)
操作时间(≥45 min/<45 min)	0.696	1.447(0.227~9.243)

注:病变位置项中,上中部指胃上 2/3,下部指胃下 1/3

根治效果优异,但与以往的 EMR 相比,ESD 仍然在技术上具有挑战性,且具有较长的操作时间。当操作时间延长则会在一定程度上增加肺部感染、迟发型出血等相关手术并发症的发生,对操作者也具有较高的技术要求^[12-13]。因此,保证操作安全性、有效提高手术效率是内镜下治疗的关键。

以往的相关报道显示,病变大小、位置、浸润深度、黏膜下层纤维化、穿孔和溃疡是造成操作时间较长的因素^[5,8-9]。本研究通过对单因素分析得出,标本大小、病变位置、组织学类型是对 ESD 操作时间有明显影响。Goto 等^[12]曾通过对由 4 名内镜医师共同完成的共 222 例早期胃癌患者的相关临床数据进行分析后得出,当病变位于胃上 1/3、存在溃疡以及病变大小>20 mm 时,将会影响 ESD 的操作时间。其结果与本研究相似,不同的是,本研究中黏膜下纤维化对手术操作效率的影响并未见统计学差异,一方面的原因可能与本队列中的纤维化病例比例不高有关,特别是严重纤维化的情况,如残胃癌或复发病变在纳入时未列入,此外部分原因可能由于本研究均由一位有经验的内镜医生完成,因此纤维化的处理对手术效率的影响不大,这有待于更大规模的前瞻性研究进行验证。此外手术操作附件也可能对操作有影响。O 型海博刀是一种新型 ESD 附件,可快速注射溶液至黏膜下层形成水垫,无需更换器械,从而提高手术的安全性及手术效率,我们既往的前瞻性随机对照研究也证实了海博刀对手术时间的影响^[14]。但在本研究中,O 型海博刀较常规刀对 ESD 操作效率的影响没有发现显著差异,考虑主要的原因是大病变使用海博刀的频率更高。多因素分析中发现病变位置与标本的大小是影响手术操作时间的主要因素,而标本长径影响意义较大,在以往的研究中也得到了同样的结论^[15-16],病变的大小往往是决定操作时间的主要因

素,这将对术前选择合理、安全、高效的手术方式提供帮助。应该注意的是,本研究中所包含的所有研究因素,标本大小、病变位置等均为术前可预估的,术中存在的麻醉风险、术中大出血、设备故障或手术失败等不可预估的相关因素也将会影响手术时间。

本研究存在局限主要有:首先是包含的病例数有限,为了更好地比较 ESD 的差异,只纳入了胃部病变患者,仅适于胃黏膜病变手术时间的判断;其次,手术均由有经验的单一术者操作,尽管可以更好地控制差异,但也影响到对普遍适用性的评估。值得注意的是,除了操作时间,完整切除率同样是评估 ESD 操作效率的有效指标,但在本研究中,由于 R0 切除比例达 97.7%,相对较高,因此造成非根治性切除病例数过少,在单变量分析中未能显示出明显差异。因此有待于进行纳入不同等级医院、不同操作经验内镜医师的更大规模临床前瞻性研究。

综上所述,标本大小、病变位置会影响胃黏膜病变 ESD 的操作效率,在实际临床操作中应对具有相关因素的病变进行正确术前评估,使患者获得最大的收益。

参 考 文 献

- [1] Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, et al. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract[J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (20): 4490-4498. DOI: 10.1200/JCO.2005.19.935.
- [2] Probst A, Golger D, Arnold H, et al. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(2):149-155. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.09.005.
- [3] Maple JT, Abu DBK, Chauhan SS, et al. Endoscopic submucosal dissection[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81 (6): 1311-1325. DOI: 10.1016/j.gie.2014.12.010.
- [4] Kim MY, Cho JH, Jain P, et al. ESD around the world: Asia [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2014, 24 (2): 283-293. DOI: 10.1016/j.giec.2013.11.001.
- [5] Chung IK, Lee JH, Lee SH, et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study [J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69(7):1228-1235. DOI: 10.1016/j.gie.2008.09.027.
- [6] Cao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract[J]. Endoscopy, 2009, 41 (9): 751-757. DOI: 10.1055/s-0029-1215053.
- [7] Lian J, Chen S, Zhang Y, et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76 (4): 763-770. DOI: 10.1016/j.gie.2012.06.014.
- [8] Ahn JY, Choi KD, Choi JY, et al. Procedure time of endoscopic submucosal dissection according to the size and location of early gastric cancers: analysis of 916 dissections performed by 4 experts[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73 (5): 911-916. DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.046.
- [9] Nagata N, Honda M, Kobayakawa M, et al. Mycobacterium lentiflavum ileitis using aspirated intestinal fluid during endoscopy in HIV-infected patient [J]. Dig Endosc, 2011, 23 (3): 271-272. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01091.x.
- [10] Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition [J]. Gastric Cancer, 2011, 14 (2): 101-112. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5.
- [11] Higashimaya M, Oka S, Tanaka S, et al. Outcome of endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm in relationship to endoscopic classification of submucosal fibrosis[J]. Gastric Cancer, 2013, 16 (3): 404-410. DOI: 10.1007/s10120-012-0203-0.
- [12] Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Is it possible to predict the procedural time of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24 (3): 379-383. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05675.x.
- [13] Lu ZS, Yang YS, Feng D, et al. Predictive factors of endoscopic submucosal dissection procedure time for gastric superficial neoplasia[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18 (47): 7009-7014. DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.7009.
- [14] Huang R, Yan H, Ren G, et al. Comparison of O-Type Hybrid-Knife to Conventional Knife in Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Mucosal Lesions[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (13): e3148. DOI: 10.1097/MD.0000000000003148.
- [15] Ribeiro-Mourão F, Veloso N, Dinis-Ribeiro M, et al. Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Superficial Lesions: Predictors for Time of Procedure in a Portuguese Center [J]. GE Port J Gastroenterol, 2015, 22 (2): 52-60. DOI: 10.1016/j.jpge.2015.01.002.
- [16] Ahn JY, Choi KD, Choi JY, et al. Procedure time of endoscopic submucosal dissection according to the size and location of early gastric cancers: analysis of 916 dissections performed by 4 experts[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73 (5): 911-916. DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.046.

(收稿日期:2018-03-23)

(本文编辑:顾文景)