

· 论著 ·

探头式激光共聚焦显微内镜对巴雷特食管黏膜肠上皮化生的诊断价值

丁宇宸 宋汝云 邢洁 程芮 杨凯淇 孙秀静 李鹏 张澍田

首都医科大学附属北京友谊医院消化中心 消化健康全国重点实验室 国家消化系统疾病临床医学研究中心 北京市消化疾病中心 消化疾病癌前病变北京市重点实验室, 北京 100050

通信作者: 张澍田, Email: zhangshutian@ccmu.edu.cn

【摘要】 目的 评估探头式激光共聚焦显微内镜 (probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE) 对巴雷特食管黏膜肠上皮化生的诊断效能。方法 前瞻性收集 2023 年 1 月至 2024 年 6 月在首都医科大学附属北京友谊医院消化内镜中心行 pCLE 检查的巴雷特食管患者纳入诊断试验研究。入组患者先进行白光+窄带光成像检查, 然后应用 pCLE 对可疑的黏膜进行检查, 并进行 pCLE 引导的靶向活检, 最后按巴雷特食管的西雅图方案随机活检。以活检病理结果为金标准, 计算 pCLE 诊断巴雷特食管黏膜肠上皮化生的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率。结果 最终纳入 22 例巴雷特食管患者, pCLE 诊断巴雷特食管黏膜肠上皮化生的敏感度为 100.0% (11/11), 特异度为 63.6% (7/11), 阳性预测值为 73.3% (11/15), 阴性预测值为 100.0% (7/7), 准确率为 81.8% (18/22)。结论 pCLE 能够极为敏感地发现巴雷特食管黏膜中的肠上皮化生, 有减少多次活检的潜力。

【关键词】 巴雷特食管; 肠上皮化生; 探头式激光共聚焦显微内镜**基金项目:** 首都医科大学优秀青年人才 A 类项目 (A2408); 国家中医药局重大疑难疾病中西医结合临床协作项目 (ZDYN-2024-A-071)

Diagnostic value of probe-based confocal laser endomicroscopy for intestinal metaplasia in Barrett esophageal mucosa

Ding Yuchen, Song Ruyun, Xing Jie, Cheng Rui, Yang Kaiqi, Sun Xiujing, Li Peng, Zhang Shutian

Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, State Key Laboratory of Digestive Health, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Beijing Digestive Disease Center, Beijing Key Laboratory for Precancerous Lesion of Digestive Diseases, Beijing 100050, China

Corresponding author: Zhang Shutian, Email: zhangshutian@ccmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the diagnostic efficacy of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) for intestinal metaplasia in Barrett esophageal mucosa. **Methods** Patients with Barrett esophagus who underwent pCLE examination at the Digestive Endoscopy Center of Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University from January 2023 to June 2024 were prospectively included in the diagnostic trial. The enrolled patients first underwent white light and narrow band imaging examination, then pCLE was applied to examine the suspicious mucosa, and targeted biopsies were performed under pCLE guidance. Finally, random biopsies according to the Seattle protocol for Barrett esophagus were conducted. The biopsy pathological results were used as the gold standard to determine the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of pCLE in diagnosing intestinal metaplasia of the mucosa in Barrett esophagus. **Results** A total of 22 patients with Barrett esophagus were finally included. The sensitivity of pCLE in diagnosing intestinal metaplasia of

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20250113-00454

收稿日期 2025-01-13 本文编辑 顾文景

引用本文: 丁宇宸, 宋汝云, 邢洁, 等. 探头式激光共聚焦显微内镜对巴雷特食管黏膜肠上皮化生的诊断价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2026, 43(1): 50-55. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20250113-00454.



Barrett esophageal mucosa was 100.0% (11/11), the specificity was 63.6% (7/11), the positive predictive value was 73.3% (11/15), the negative predictive value was 100.0% (7/7), and the accuracy was 81.8% (18/22). **Conclusion** pCLE shows high sensitivity for identifying intestinal metaplasia in Barrett esophageal and may help reduce the need for multiple biopsies.

【Key words】 Barrett esophagus; Intestinal metaplasia; Probe-based confocal laser endomicroscopy

Fund program: Capital Medical University Outstanding Young Talents A Class Project (A2408); National Administration of Traditional Chinese Medicine Project on Clinical Collaboration between Traditional Chinese Medicine and Western Medicine for the Treatment of Major and Intractable Diseases (ZDYN-2024-A-071)

研究显示,巴雷特食管患者发生食管腺癌的风险显著升高^[1]。目前,巴雷特食管通常被认为继发于胃食管反流病,在胃食管反流的持续作用下,食管正常的复层鳞状上皮化生为柱状上皮,并可能进一步出现杯状细胞和微绒毛结构。内镜下巴雷特食管表现为相对上移的食管鳞状上皮与胃柱状上皮分界线(又称Z线),病理表现为食管下段复层鳞状上皮被化生的柱状上皮取代。

食管的黏膜化生大致可以归类为胃上皮化生和肠上皮化生。胃上皮化生是正常的食管黏膜发生病理性变化的第一阶段^[2],食管鳞状上皮被近似胃底腺或贲门腺的柱状上皮取代;肠上皮化生可以被视为癌前阶段,食管下段化生的黏膜出现肠上皮的特征,可见表面有微绒毛和隐窝,可见特征性的杯状细胞。肠上皮化生是巴雷特食管诊断和随访中的焦点之一,肠上皮化生的发生往往意味着巴雷特食管的病变范围更大^[3-5],而伴有肠上皮化生的巴雷特食管更可能发生癌变^[6-7]。因此,能够敏感地发现肠上皮化生,将有助于更好地识别食管腺癌的高危人群。

探头式激光共聚焦显微内镜(probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE)是一种可以借助荧光素钠实现对细胞直视观察的内镜技术,它可达到千级的放大倍数,从而分辨细胞和亚细胞层面的微观结构,同时能够避免大量活检造成的创伤^[8-9]。本研究,我们前瞻性地探索了pCLE对于巴雷特食管中的肠上皮化生的诊断效能。

对象与方法

一、研究对象

前瞻性纳入2023年1月至2024年6月在首都医科大学附属北京友谊医院消化内镜中心进行pCLE检查的巴雷特食管患者作为研究对象。纳入

标准:(1)年龄18~75周岁,性别不限;(2)既往已由上消化道内镜和病理明确诊断为巴雷特食管;(3)能够耐受无痛内镜检查并愿意接受检查要求,比如同意取活检行组织病理学检查、同意接受静脉注射荧光素钠;(4)自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)既往已确诊为食管癌;(2)既往接受过巴雷特食管内镜下治疗或外科手术治疗者;(3)对荧光素钠过敏者;(4)腐蚀性食管损伤急性期、严重的食管静脉曲张患者;(5)因患有严重心血管、脑血管、呼吸道等疾病,无法耐受无痛内镜检查者;(6)怀疑有休克、腹膜炎、消化道穿孔者;(7)正在服用抗凝、抗血小板药物者,或存在凝血障碍等血液系统疾病者;(8)妊娠或哺乳期妇女;(9)精神疾病不能配合检查者;(10)30 d内参加过其他临床试验者;(11)研究者认为因其他原因而不适宜参加本研究者。本研究方案经首都医科大学附属北京友谊医院伦理委员会审查通过(批准编号:2022-P2-145-01)。所有研究参与者在充分了解研究目的、方法、潜在风险与获益后,自愿签署书面知情同意书。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》及相关伦理规范执行。

二、检查流程

患者在内镜检查前完善必要的实验室检查,排除内镜检查禁忌证后签署知情同意书。每位患者都接受规范化的内镜检查:先进行白光+窄带光成像检查,然后静脉推注10%荧光素钠溶液,应用pCLE(BIOPSEE[®],精微视达,中国武汉)对可疑的黏膜进行检查,并进行pCLE引导的靶向活检,最后按巴雷特食管的西雅图方案^[10-12]随机活检。pCLE检查全程录像,由内镜医师联合工程师对图像进行实时诊断和离线诊断。病变性质以活检病理为金标准。

三、主要观察指标

本研究聚焦巴雷特食管黏膜上皮中的黏膜化

生类型,将黏膜化生分为胃上皮化生和肠上皮化生两大类,以活检病理为金标准,分析巴雷特食管患者的白光+窄带光成像内镜图像、pCLE 图像,评估 pCLE 诊断巴雷特食管黏膜发生肠上皮化生的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率。本研究应用 Prague CM 分型^[13]描述巴雷特食管中黏膜化生改变的范围。

结 果

一、入组情况

本研究最终纳入 22 例巴雷特食管患者,男 11 例、女 11 例,平均年龄 55 岁(35~74 岁)。Prague CM 分型: C0 14 例, C1 1 例, C2 4 例, C3 2 例, C4 1 例; M1 1 例, M2 10 例, M3 5 例, M4 3 例, M5 2 例, M6 1 例。

二、诊断效能

22 例巴雷特食管患者中, pCLE 诊断 15 例存在肠上皮化生, 7 例仅存在胃上皮化生, 与金标准活检病理的符合情况见表 1, pCLE 诊断巴雷特食管黏膜发生肠上皮化生的敏感度为 100.0%(11/11), 特异度为 63.6%(7/11), 阳性预测值为 73.3%(11/15), 阴性预测值为 100.0%(7/7), 准确率为 81.8%(18/22)。pCLE 检查代表性图像见图 1。

表 1 巴雷特食管黏膜肠上皮化生的 pCLE 及活检病理诊断结果

pCLE 诊断	活检病理诊断		合计
	存在 IM	仅存在 GM	
存在 IM	11	4	15
仅存在 GM	0	7	7
合计	11	11	22

注: pCLE 指探头式激光共聚焦显微内镜; IM 指肠上皮化生; GM 指胃上皮化生

三、不良反应

22 例患者在进行 pCLE 检查后均出现了皮肤黏膜轻微发黄, 但都在 6 h 内迅速缓解。所有患者内镜检查后未诉明显不适。

讨 论

大部分食管腺癌发生在巴雷特食管的背景下, 而巴雷特食管向食管腺癌的发展是一个循序渐进的过程。首先在无瘤变的黏膜中发展出低级别上皮内瘤变, 再演变为高级别上皮内瘤变, 如果患者没有及时进行内镜检查和干预, 高级别上皮内瘤变将最终演变为食管腺癌^[14-15]。一项研究显示, 伴肠上皮化生的巴雷特食管患者癌变风险相比于无肠上皮化生的巴雷特食管患者显著升高($HR=3.54$), 但考虑到巴雷特食管的活检可能遗漏黏膜中存在的肠上皮化生, 真实的伴肠上皮化生的巴雷特食管的癌变风险可能更高^[16]。因此, 这更突出了检出巴雷特食管中肠上皮化生的重要性。

pCLE 在检查消化道黏膜病变方面已有许多应用。在上消化道, pCLE 已被证实可用于巴雷特食管的诊断^[17-20], 而借助迈阿密分类^[21]、“齐鲁标准”^[22], pCLE 可以区分正常胃黏膜、萎缩性胃炎、胃不典型增生和早期胃癌。在下消化道, Kiesslich 等^[23]使用激光共聚焦显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)围绕杯状细胞、柱状上皮细胞、层状基质和微血管网在荧光素钠造影下的形态, 提出了正常黏膜—增生性息肉—腺瘤性息肉的共聚焦特征。pCLE 还可用于诊断炎症性肠病, 区分克罗恩病和溃疡性结肠炎, 评估炎症的严重程度, 预测复发或治疗反应, 检测不典型增生^[24-26]。

本研究中, pCLE 诊断巴雷特食管黏膜肠上皮化生的敏感度和阴性预测值均高达 100.0%, 这意

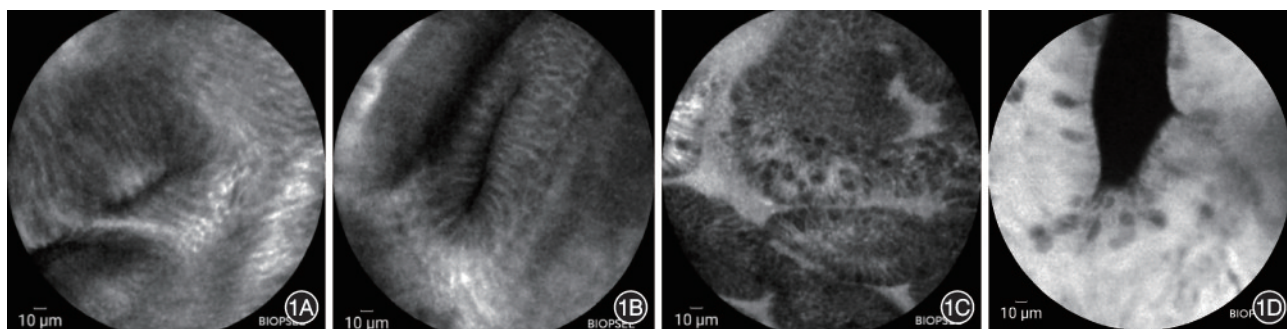


图 1 对巴雷特食管患者进行探头式激光共聚焦显微内镜(pCLE)检查时的代表性图像 1A、1B:规则排列的柱状上皮结构,上皮细胞及腺体极性正常,部分区域可见少量荧光素钠渗漏,考虑此区域存在胃上皮化生;1C、1D:可见绒毛样柱状上皮结构,上皮细胞及腺体结构尚存,其间可见大量大而黑的杯状细胞分布,部分区域可见少量荧光素钠渗漏,考虑此区域存在肠上皮化生

意味着 pCLE 能够极为敏感地检出巴雷特食管的肠上皮化生,这和欧洲提出的一项专家共识相符。该项专家共识指出,CLE 能够根据杯状细胞是否存在来区分胃上皮化生和肠上皮化生,CLE 在检测上皮内瘤变和癌变方面具有很高的敏感度和阴性预测值(均大于 90%)^[9]。但这项共识并未提到 CLE 诊断肠上皮化生的表现,本研究有望作为这方面的补充。

本研究中,pCLE 诊断巴雷特食管黏膜肠上皮化生的特异度和阳性预测值稍逊色,分别为 63.6% 和 73.3%,这意味着当以活检病理诊断为金标准时,pCLE 可能存在过度诊断。美国的一项研究中,61 例巴雷特食管患者按西雅图方案进行活检,病理并未发现肠上皮化生,但 pCLE 的图像显示其中 56 例患者存在肠上皮化生,最后经过专家评估,有 55 例患者被证实存在肠上皮化生^[27]。本研究中,有 6 例患者被 pCLE 诊断为存在肠上皮化生,而本次的活检病理未发现肠上皮化生,但回顾这 6 例患者的病历发现,其中有 2 例患者在我院既往的内镜活检病理中被诊断出肠上皮化生,因此我们将这 2 例患者最终归类为活检病理发现肠上皮化生,这 2 例病例的特点和前述研究有近似之处。根据西雅图方案,需要以 1~2 cm 为间隔进行四象限随机活检^[28-30],但这种随机活检方案容易出现取样误差,因为实际上取样的食管表面积非常小,而且受病变黏膜的长度、面积影响很大^[31],而在实际的临床操作中,受限于较小的病变面积或不规则的病变形状、多次活检带来的较高成本和较大损伤,内镜医师进行的活检数量很可能低于西雅图方案的标准^[32]。尽管西雅图方案是评估食管黏膜上皮化生的金标准^[33],但是西雅图方案的真正敏感度和特异度仍然未知,有数据表明西雅图方案可能存在取样不足的问题^[31,34]。由于对巴雷特食管患者进行全面、再次的活检是不现实的,基于美国的这项研究和我们的研究,我们只能推测这 4 例被 pCLE 发现肠上皮化生但活检未发现肠上皮化生的巴雷特食管患者中,实际上可能存在肠上皮化生,研究中 pCLE 的特异度、阳性预测值、准确率可能被低估了。

我们还发现了一个有趣的现象。我们对这 4 例被 pCLE 诊断为存在肠上皮化生患者的历次活检病理进行了回顾,先前的活检病理提示这 4 例患者的其中 2 例存在巴雷特食管背景下的胰腺腺泡化生。一些研究认为胰腺腺泡化生是一种与慢性

炎症^[35-36]或质子泵抑制剂^[37]相关的化生,而也有研究提出了胰腺腺泡化生是先天性的可能性^[38-40]。胰腺腺泡化生和肠上皮化生很少同时出现,而胰腺腺泡化生对肠上皮化生的发生可能存在保护作用^[41]。于是我们再次审查了这 2 例患者的 pCLE 捕获图像,发现其中 1 例患者部分胃上皮结构开口呈连续短棒状,间隙间距离增大,和胰腺腺泡化生的组织学特征近似。尽管现有的资料没有描述 CLE 下胰腺腺泡化生的形态特征,但我们不能除外该患者的 CLE 图像捕获到胰腺腺泡化生的可能性。这侧面提示了 CLE 可能存在独特的敏感度优势。

Canto^[42]通过对 10 余项研究的总结,评价了放大内镜和色素内镜结合时对巴雷特食管黏膜中是否存在肠上皮化生的诊断能力,以亚甲蓝、靛胭脂、结晶紫、醋酸作为染色剂,色素-放大内镜检查能够识别巴雷特食管黏膜中的肠上皮化生,诊断敏感度为 53%~97%,特异度为 15%~96%,准确率为 23%~92%。由此可见,应用不同种类、不同浓度的染色溶液,诊断效能会有较大的不同,而即使应用相同的染色溶液和内镜技术,不同的研究得出的结果也相差甚远。但总体而言,与 Canto 汇总得出的色素-放大内镜诊断效能相比,我们的研究中 pCLE 展现出远高于前者的敏感度和令人满意的准确率。德国的一项研究采集了色素-放大内镜的检查图像,并交由 4 位经验丰富的内镜医师进行识别和判断,结果发现醋酸增强或亚甲蓝染色后与未染色的放大内镜相比,诊断准确率没有显著提高,并且色素-放大内镜也存在显著的观察者间异质性。这意味着色素-放大内镜诊断巴雷特食管黏膜中的肠上皮化生时是不稳定的,这也证实了 Canto 的研究结果。德国的这项研究也指出一种可能性,如果这些经验丰富的内镜医师亲自进行内镜操作和采集,其诊断准确性可能会改善。这也提示我们进一步的研究方向,因为我们的研究中,pCLE 图像是由经验丰富的内镜医师进行采集的,对于经验相对缺乏的内镜医师,pCLE 的诊断效能是否会降低仍需进一步研究。目前,已有部分研究者在应用 pCLE 对胃上皮中的肠上皮化生进行诊断时,采集了高质量的图像并将其用作初学者训练,结果显示初学者经过培训,对 pCLE 图像识别的准确率达到 80% 以上,展示出满意的学习曲线^[43]。但是,pCLE 图像阅读准确性并不能代表 pCLE 在临床中对病变进行诊断的准确性,由于 pCLE 的放大倍数很高,减少图像抖动并实现高质量的图像输出并不容易。我们需要

设计更大规模的前瞻性研究确认 pCLE 是否存在显著的观察者间异质性,也需要进一步研究 pCLE 诊断巴雷特食管黏膜中肠上皮化生时的学习曲线,探索不同资历的内镜医师在应用 pCLE 进行巴雷特食管黏膜中肠上皮化生的检查时,其诊断效能是否存在差异。

总之,本研究为 pCLE 诊断巴雷特食管黏膜中肠上皮化生的准确性提供了更多的数据支撑。pCLE 可能具备极高的敏感度,足以大幅减少对巴雷特食管黏膜中肠上皮化生的漏诊,并且其准确率也达到了较高水平。本研究也存在一定的局限性,例如本研究是一个单中心的前瞻性研究,纳入的样本数量过少,而受限于部分患者的巴雷特食管黏膜形态不规则、面积较小,活检范围和次数有限,因此需要更大规模的前瞻性、多中心研究来进一步提供可靠数据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 丁宇宸:实施研究、数据收集、文献检索、论文撰写;宋汝云、邢洁、程芮:实施研究、数据收集;杨凯淇:数据整理、文献检索;孙秀静、李鹏、张澍田:研究设计、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? [J]. *Gut*, 2005, 54(Suppl 1):i1-5. DOI: 10.1136/gut.2004.041517.
- [2] Ghatwary N, Ahmed A, Grisan E, et al. In-vivo Barrett's esophagus digital pathology stage classification through feature enhancement of confocal laser endomicroscopy[J]. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2019,6(1):014502. DOI: 10.1117/1.JMI.6.1.014502.
- [3] Takubo K, Aida J, Naomoto Y, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2009,40(1): 65-74. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.008.
- [4] Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett[J]. *Gastroenterology*, 1996, 110(2): 614-621. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.agast960614.
- [5] Chandrasoma PT, Der R, Dalton P, et al. Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus [J]. *Am J Surg Pathol*, 2001,25(9): 1188-1193. DOI: 10.1097/00000478-200109000-00010.
- [6] Mabrut JY, Baulieux J, Adham M, et al. Impact of antireflux operation on columnar-lined esophagus[J]. *J Am Coll Surg*, 2003,196(1):60-67. DOI: 10.1016/s1072-7515(02)01502-8.
- [7] Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2012, 61(7): 970-976. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300730.
- [8] Wallace MB, Fockens P. Probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. *Gastroenterology*, 2009,136(5):1509-1513. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.034.
- [9] Wang KK, Carr-Locke DL, Singh SK, et al. Use of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) in gastrointestinal applications. A consensus report based on clinical evidence[J]. *United European Gastroenterol J*, 2015, 3(3):230-254. DOI: 10.1177/2050640614566066.
- [10] Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(1): 30-50; quiz 51. DOI: 10.1038/ajg.2015.322.
- [11] Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG guideline[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(4):559-587. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001680.
- [12] Alvarez Herrero L, Curvers WL, van Vilsteren FG, et al. Validation of the Prague C&M classification of Barrett's esophagus in clinical practice[J]. *Endoscopy*, 2013, 45(11): 876-882. DOI: 10.1055/s-0033-1344952.
- [13] Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus[J]. *Gut*, 2016, 65(9): 1402-1415. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715.
- [14] Hornick JL, Odze RD. Neoplastic precursor lesions in Barrett's esophagus[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007, 36(4):775-796, v. DOI: 10.1016/j.gtc.2007.08.004.
- [15] Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011,106(7): 1231-1238. DOI: 10.1038/ajg.2011.153.
- [16] Ma M, Shroff S, Feldman M, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia[J]. *Dis Esophagus*, 2017,30(3):1-5. DOI: 10.1093/dote/dow025.
- [17] Jayasekera C, Taylor AC, Desmond PV, et al. Added value of narrow band imaging and confocal laser endomicroscopy in detecting Barrett's esophagus neoplasia[J]. *Endoscopy*, 2012, 44(12):1089-1095. DOI: 10.1055/s-0032-1325734.
- [18] Sharma P, Meining AR, Coron E, et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(3): 465-472. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.004.
- [19] Pohl H, Rösch T, Vieth M, et al. Miniprobe confocal laser microscopy for the detection of invisible neoplasia in patients with Barrett's oesophagus[J]. *Gut*, 2008, 57(12): 1648-1653. DOI: 10.1136/gut.2008.157461.
- [20] Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(8): 979-987. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.010.
- [21] Wallace M, Lauwers GY, Chen Y, et al. Miami classification for probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. *Endoscopy*, 2011,43(10):882-891. DOI: 10.1055/s-0030-1256632.
- [22] Zuo XL, Li Z, Li CQ, et al. Probe-based endomicroscopy for in vivo detection of gastric intestinal metaplasia and neoplasia: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Endoscopy*, 2017, 49(11):1033-1042. DOI: 10.1055/s-0043-115382.
- [23] Kiesslich R, Burg J, Vieth M, et al. Confocal laser endomicroscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(3): 706-713. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.06.050.

- [24] Rasmussen DN, Karstensen JG, Riis LB, et al. Confocal laser endomicroscopy in inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(12): 1152-1159. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv131.
- [25] Hundorfean G, Chiriac MT, Mudter J, et al. Confocal laser endomicroscopy provides potential differentiation criteria between Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(4): E61-64. DOI: 10.1002/ibd.23033.
- [26] Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review[J]. *Gut*, 2012, 61(11): 1619-1635. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302830.
- [27] Richardson C, Colavita P, Dunst C, et al. Real-time diagnosis of Barrett's esophagus: a prospective, multicenter study comparing confocal laser endomicroscopy with conventional histology for the identification of intestinal metaplasia in new users[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(5): 1585-1591. DOI: 10.1007/s00464-018-6420-9.
- [28] Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(2): 336-346. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.032.
- [29] ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(6): 1087-1094. DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.004.
- [30] Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): e18-52; quiz e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.031.
- [31] Harrison R, Perry I, Haddadin W, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(6): 1154-1161. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01230.x.
- [32] Abrams JA, Kapel RC, Lindberg GM, et al. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(7): 736-742; quiz 710. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.027.
- [33] Sharma P, Allen JE, Gorrepati VS, et al. Improving quality of care in patients with Barrett's esophagus by measuring and improving neoplasia detection rates[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(5): 1195-1197. DOI: 10.1016/j.gie.2018.01.033.
- [34] Kariv R, Plesec TP, Goldblum JR, et al. The Seattle protocol does not more reliably predict the detection of cancer at the time of esophagectomy than a less intensive surveillance protocol[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(6): 653-658; quiz 606. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.024.
- [35] Doglioni C, Laurino L, Dei Tos AP, et al. Pancreatic (acinar) metaplasia of the gastric mucosa. Histology, ultrastructure, immunocytochemistry, and clinicopathologic correlations of 101 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 1993, 17(11): 1134-1143. DOI: 10.1097/00000478-199311000-00006.
- [36] Krishnamurthy S, Dayal Y. Pancreatic metaplasia in Barrett's esophagus. An immunohistochemical study[J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19(10): 1172-1180. DOI: 10.1097/00000478-199510000-00007.
- [37] Al Salihi S, Jaitly V, Saulino DM, et al. Pancreatic acinar metaplasia in distal esophageal biopsies is associated with chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, 143(4): 510-512. DOI: 10.5858/arpa.2018-0152-OA.
- [38] Johansson J, Håkansson HO, Mellblom L, et al. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(8): 893-902. DOI: 10.1080/00365520510015692.
- [39] Popiolek D, Kahn E, Markowitz J, et al. Prevalence and pathogenesis of pancreatic acinar tissue at the gastroesophageal junction in children and young adults[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124(8): 1165-1167. DOI: 10.5858/2000-124-1165-PAPOPA.
- [40] Schneider NI, Plieschnegger W, Geppert M, et al. Pancreatic acinar cells: a normal finding at the gastroesophageal junction? Data from a prospective Central European multicenter study[J]. *Virchows Arch*, 2013, 463(5): 643-650. DOI: 10.1007/s00428-013-1471-8.
- [41] Andersen M, Ren B, Romano ME, et al. Pancreatic acinar metaplasia at the gastroesophageal junction is associated with protective effect against intestinal metaplasia in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Hum Pathol*, 2023, 139: 1-8. DOI: 10.1016/j.humpath.2023.06.009.
- [42] Canto MI. Chromoendoscopy and magnifying endoscopy for Barrett's esophagus[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(7 Suppl 1): S12-15. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00289-2.
- [43] Pittayanon R, Rerknimitr R, Wisedopas N, et al. The learning curve of gastric intestinal metaplasia interpretation on the images obtained by probe-based confocal laser endomicroscopy[J]. *Diagn Ther Endosc*, 2012, 2012: 278045. DOI: 10.1155/2012/278045.