

# 食管黏膜上皮内瘤变的临床症状分析101例

杨天, 张晓琦, 邹晓平

杨天, 张晓琦, 邹晓平, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科 江苏省南京市 210008

作者贡献分布: 杨天与张晓琦对此文所作贡献均等; 此课题由杨天、张晓琦及邹晓平设计; 研究过程由杨天与张晓琦操作完成; 研究数据分析由杨天完成; 本论文写作由杨天与张晓琦完成。

通讯作者: 张晓琦, 副主任医师, 210008, 江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科。zhangxiaoqi.nj@gmail.com  
电话: 025-83106666-20601

收稿日期: 2010-06-10 修回日期: 2010-08-22

接受日期: 2010-08-31 在线出版日期: 2010-09-28

## Clinical symptoms of esophageal intraepithelial neoplasia: an analysis of 101 cases

Tian Yang, Xiao-Qi Zhang, Xiao-Ping Zou

Tian Yang, Xiao-Qi Zhang, Xiao-Ping Zou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Qi Zhang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. zhangxiaoqi.nj@gmail.com

Received: 2010-06-10 Revised: 2010-08-22

Accepted: 2010-08-31 Published online: 2010-09-28

## Abstract

**AIM:** To analyze the clinical symptoms of esophageal intraepithelial neoplasia (EIN), their frequency, and relationship with disease location.

**METHODS:** One hundred and one patients with EIN treated by endoscopic mucosal resection (EMR) from January 2009 to December 2009 at the Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Medical School of Nanjing University were enrolled in this study. The patients were given questionnaires to fill in the gastroesophageal symptoms they experienced. The data were then analyzed.

**RESULTS:** The study population consists of 71 men and 30 women. Of all the patients, 41.58% (42/101) had symptoms of sour regurgitation and belching, 27.72% (28/101) had substernal pain, and 2.97% (3/101) had no symptoms. The frequency of these symptoms is 2-3 d per week. The pathological results after endoscopic mucosal resection showed that 35 patients had high-

grade intraepithelial neoplasia, 54 had low-grade intraepithelial neoplasia, and 12 had cancer. More patients with intraepithelial neoplasia in the middle of the esophagus had reflux symptoms than those with the lesions in the upper one third and lower one third of the esophagus ( $P < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** The majority of patients with EIN have reflux symptoms. The incidence of symptoms is related to the location of EIN. For patients with the above symptoms, comprehensive endoscopic and pathological examinations should be performed.

**Key Words:** Esophagus; Intraepithelial neoplasia; Symptom

Yang T, Zhang XQ, Zou XP. Clinical symptoms of esophageal intraepithelial neoplasia: an analysis of 101 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(27): 2909-2912

## 摘要

**目的:** 研究食管黏膜上皮内瘤变患者症状特点、频率及其与疾病范围的关系。

**方法:** 选择2009-01/2009-12因食管黏膜上皮内瘤变来南京大学医学院附属鼓楼医院行内镜下黏膜切除术(EMR)的患者, 对他们进行问卷调查, 建立信息库, 并对结果进行统计分析。

**结果:** 101例食管黏膜上皮内瘤变患者中男71例, 女30例。101例患者中有42例(41.58%)患者存在反酸、嗝气症状, 28例(27.72%)患者有胸痛, 仅3例(2.97%)患者无症状。多数患者发生上述症状频率为2-3 d/周, 食管黏膜切除术后病理结果显示, 高级别上皮内瘤变35例, 低级别上皮内瘤变54例, 癌变12例。病变位于中段的患者发生反流症状较病变位于下段和上段者更多( $P < 0.001$ )。

**结论:** 食管黏膜上皮内瘤变患者有反流相关症状, 而且与病变发生部位有一定相关性, 临床上应重视并对具有这类症状的患者进行全面的内镜检查。

**关键词:** 食管; 上皮内瘤变; 症状

## ■背景资料

食管鳞癌是我国常见的恶性肿瘤, 而食管黏膜上皮内瘤变的患者, 其发生癌变的机会显著高于无黏膜增生者, 因此食管黏膜上皮内瘤变的早期诊断和治疗尤为重要。

## ■同行评议者

陈洪, 副教授, 东南大学附属中大医院消化科

## ■创新盘点

本文发现部分食管鳞状上皮内瘤变的患者存在胃食管反流病相关症状,如反酸、嗝气、胸痛等,而且反流发生的比例与病变范围亦有一定相关性,故临床上应重视50岁以上有上述症状的患者并对其进行详尽地检查。

杨天, 张晓琦, 邹晓平. 食管黏膜上皮内瘤变的临床症状分析 101例. 世界华人消化杂志 2010; 18(27): 2909-2912

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2909.asp>

## 0 引言

食管鳞状细胞癌是一种亚洲国家常见的消化系统恶性肿瘤,2000年WHO资料显示,中国食管癌患者占世界总数的50%以上<sup>[1]</sup>,大多数食管癌患者就诊时已是中晚期,5年生存率低于10%,而早期食管癌经手术切除的5年生存率高达90%以上<sup>[2,3]</sup>。所以食管癌早期诊断意义重大。目前认为,食管鳞癌的发生是一个渐进的过程,正常食管鳞状上皮在各种原因的刺激下产生炎症,由炎性增生逐步发展为上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia),最后进展为癌<sup>[3]</sup>。近年来,随着内镜诊断技术的进步,食管上皮内瘤变的检出率不断增高,本研究拟分析这些患者的症状特点,了解癌前病变状态时,症状与病变范围、程度的关系,为进一步的临床研究提供依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-01/2009-12因食管黏膜上皮内瘤变来南京大学医学院附属鼓楼医院行内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)的患者,将其全部纳入本研究。全部患者入院前均经胃镜活检病理及超声胃镜诊断为食管黏膜上皮内瘤变,入院后立即接受症状问卷调查,病变行EMR并获得病理诊断。

## 1.2 方法

1.2.1 症状调查问卷: 内容包括一般资料(性别、年龄)、合并诊断及用药、疾病病程、症状特点及发生频率、程度、病灶范围及EMR后病理结果等; 频率按每周发作天数计分: 1分为不发作, 2分为<1 d/wk, 3分为1 d/wk, 4分为2-3 d/wk, 5分为4-5 d/wk, 6分为6-7 d/wk; 症状按严重程度计分: 0分为无症状, 1分为症状不明显, 在医师提醒下发现, 2分为介于1、3之间, 3分为症状明显影响日常生活, 偶尔服药, 4分为介于3、5之间, 5分为症状非常明显, 影响日常生活, 常常就医或服药。问卷由消化科住院医师填写完成, 并由本文第一作者全部审核确认。

1.2.2 建立信息库: 将所有患者资料输入Excel文件。

**统计学处理** 使用SPSS软件进行卡方检验,  $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入101例患者, 其中男

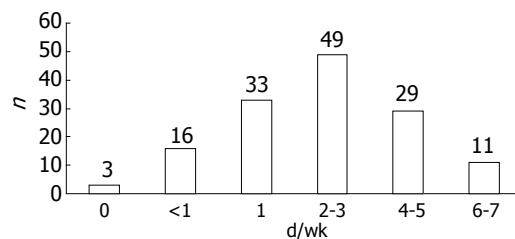


图1 食管上皮内瘤变患者症状发生频率。

71例, 女30例, 男女之比为2.37:1。年龄44-79(平均60.8)岁, 其中40-50岁5人, 50-60岁46人, 60-70岁36人, 70岁以上14人。病程最短为15 d, 最长为6年。合并症中, 有17例合并高血压病, 均有服用钙通道拮抗剂病史, 11例合并糜烂性胃炎, 2例合并食管平滑肌瘤; 4例有胆囊切除史。内镜下表现为: 片状充血糜烂55例, 粗糙不平41例, 白斑5例, 经Lugol's液喷洒均能明确显示病变范围, EMR后病理结果为高级别上皮内瘤变35例, 低级别上皮内瘤变54例, 癌变12例。

2.2 主要症状分析 患者主诉症状包括反酸42(41.58%), 嗝气42(41.58%), 胸骨后痛28(27.72%), 胸骨后不适21(20.79%), 梗噎感、咽下困难15(14.85%), 上腹痛14(13.86%), 烧心13(12.87%), 上腹不适11(10.89%), 腹胀8(7.92%), 恶心、呕吐5(4.92%), 异物感4(3.96%), 胸骨后闷胀感3(2.97%), 吞咽不适3(2.97%), 呃逆2(1.98%), 吞咽时食物滞留感2(1.98%), 纳差2(1.98%), 食物反流, 吞咽痛1(0.99%)。其中与胃食管反流相关的症状(反酸、嗝气、胸骨后痛、胸骨后不适、烧心)发生比例较高, 因此进一步就反流症状与病变部位作比较。上述症状中仅有1项症状者30人(29.70%), 2项症状者28人(27.72%), 3项症状者27人(26.73%), 4项症状者10人(9.9%), 5项及5项以上症状者3人(2.97%), 无症状者3人(2.97%)。

2.3 症状发生频率 所有症状发生频率中, 食管上皮内瘤变症状发生频率最高为2-3 d/wk(49例), 其次是1 d/wk(33例)和4-5 d/wk(29例, 图1)。

2.4 症状严重程度 食管上皮内瘤变患者的各种症状明显影响日常生活, 需要服药70例(图2)。

2.5 病灶范围与反流症状的关系 根据内镜结果, 在101处病灶中, 分布于食管上段(距门齿15-23 cm)的有12例, 中段(距门齿24-32 cm)58例, 下段(距门齿33-40 cm)19例, 另有5例为食管全段弥漫性分布, 7例病变位于中下段, 未纳入比较。其中有反流症状者上、中、下段分别为5、38、12例; 其中无反流症状者上、中、下段分别为7、

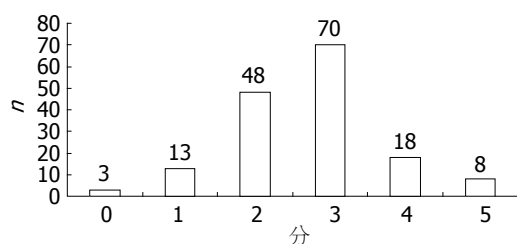


图2 食管上皮内瘤变患者症状严重程度。

20、7例统计学分析发现, 病变位于中段者反流症状的发生率较上段、下段反流症状发生率增多( $P<0.001$ )。

### 3 讨论

食管鳞癌是发生在食管鳞状上皮组织的恶性肿瘤, 与亚硝胺、慢性刺激、炎症与创伤、遗传因素以及饮水、粮食和蔬菜中的微量元素含量有关。目前较为明确的观点认为, 在促癌因素长期作用下, 食管黏膜上皮经历了基底细胞单纯性增生, 轻度、中度和重度异型增生, 原位癌, 早期浸润癌, 最终发展为浸润癌。2000年世界卫生组织将食管异型增生改称为上皮内瘤变, 分为高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)及低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)。HGIN包括以往所说的重度异型增生及原位癌, LGIN包括轻度及中度异型增生<sup>[4]</sup>。我国研究者长期深入到食管癌高发区进行研究, 发现食管黏膜重度异型增生的患者, 其发生癌变的机会可达30%, 明显高于无黏膜增生者, 重度异型增生者发生癌变几率比正常人群高出140倍<sup>[5]</sup>。因此若能阻断食管上皮内瘤变的进展对于食管癌治疗具有重大意义。

一般认为, 食管上皮内瘤变患者多没有症状<sup>[6]</sup>, 但我们的研究发现大多数食管病变的患者都有不同程度的症状, 主要表现为反酸、嗝气、胸骨后痛、胸骨后不适、梗噎感、咽下困难、烧心等, 并且多数人同时存在2-3种症状, 而仅有3人没有任何症状常规体检发现了食管上皮内瘤变。在食管的早期病变会有上述症状的原因, 一般认为这些微小癌灶的周围常伴有不同程度的炎症, 刺激局部黏膜导致神经性运动功能失调或局部痉挛。但是这些症状均为非特异性症状, 而且我们的研究提示大多数患者发生上述症状的频率较低(少于每周2-3 d者多见), 有些持续数月或数年无明显变化, 且程度也不严重, 故常常被患者或医生忽视, 未得到应有的重视, 也未进一步详细检查。本研究中上皮内瘤

变病变处黏膜表现多为充血、肿胀, 粗糙颗粒状斑块、轻度糜烂或有小结节突起, 肉眼不难辨认, 而且结合Lugol's液染色及超声内镜均明确诊断, 这同以往的文献报道是一致的<sup>[6,7]</sup>。我们的研究提示对于有上述不适主诉的50岁以上人群时, 应积极进行详尽的内镜检查, 同时进行必要的染色或放大内镜、超声内镜检查以尽早发现病变。

本研究发现, 食管鳞状上皮内瘤变患者最常见的症状为反酸、嗝气、胸骨后痛、胸骨后不适等。目前已经明确, 胃食管反流在Barrett's食管及食管腺癌的发病过程中起到重要作用, 但在食管鳞癌中的作用还未见报道<sup>[8,9]</sup>。另外本研究发现上皮内瘤变病灶位于食管中段者反流症状的发生率较上段及下段均增多, 提示反流因素可能参与了食管鳞状上皮内瘤变的发病过程, 还是食管上皮内瘤变的患者可能同时合并非糜烂性食管炎(non-erosive reflux disease, NERD), 这需要进行进一步的研究证实。

我们认为, 反流因素可能参与了食管鳞状上皮内瘤变的发病过程。首先, 既往的文献提示胃大部分切除术后患者更易发生食管下段鳞癌, 十二指肠内容物反流可能作为反流因素间接或直接的促进肿瘤的发生<sup>[10,11]</sup>。还有研究发现通过食管空肠吻合手术制造小鼠食管腺癌模型, 反而全部发生鳞癌<sup>[12]</sup>, 说明碱性反流因素在食管鳞状上皮内瘤变及鳞癌的发病过程中可能有一定作用<sup>[13]</sup>, 但酸性反流的作用还未见报道。部分学者认为反流最终导致鳞癌或腺癌与反流量有关, 长期大量的反流常常导致腺癌, 而少量反流可能引起鳞癌<sup>[14]</sup>。其次, 我们的研究发现, 嗝气发生比例也较高。众所周知嗝气的生理基础是过性食管下括约肌松弛, 可能由此带来胃内容物的反流。我国北京、上海地区调查表明每日发生烧心者占2.1%<sup>[15]</sup>, 而本研究中反酸、烧心、胸骨后痛的发生率均高于此项调查结果。

总之, 本研究表明食管鳞状上皮内瘤变常见的症状包括反酸、嗝气、胸骨后痛、胸骨后不适等, 反流症状与病变范围有一定的相关性, 故临床及内镜医师应充分关注50岁以上有上述症状的患者并给予详尽的内镜检查, 必要时结合染色内镜、超声内镜等以避免遗漏病灶。

### 4 参考文献

- 1 Parking DM, Whehan SL, Ferlay J. Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Available from: <http://www.dep.iarc.fr/>

### 同行评价

本文选题新颖, 有进一步深入研究的临床价值。

- dataava/globocan/who.htm
- 2 Wong Kee Song LM, Wilson BC. Endoscopic detection of early upper GI cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 833-856
  - 3 Song ZB, Gao SS, Yi XN, Li YJ, Wang QM, Zhuang ZH, Wang LD. Expression of MUC1 in esophageal squamous-cell carcinoma and its relationship with prognosis of patients from Linzhou city, a high incidence area of northern China. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 404-407
  - 4 黄受方, 廖松林. 重视WHO肿瘤组织学新分类. *中华病理学杂志* 2002; 31: 101-103
  - 5 张志庸. 早期食管癌诊疗新进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2009; 3: 1-3
  - 6 Shimizu M, Nagata K, Yamaguchi H, Kita H. Squamous intraepithelial neoplasia of the esophagus: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2009; 44: 103-112
  - 7 Dry SM, Lewin KJ. Esophageal squamous dysplasia. *Semin Diagn Pathol* 2002; 19: 2-11
  - 8 Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831
  - 9 Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 92: 151-159
  - 10 Cammarota G, Galli J, Cianci R, De Corso E, Pasceri V, Palli D, Masala G, Buffon A, Gasbarrini A, Almadori G, Paludetti G, Gasbarrini G, Maurizi M. Association of laryngeal cancer with previous gastric resection. *Ann Surg* 2004; 240: 817-824
  - 11 Hashimoto N, Inayama M, Fujishima M, Ho H, Shinkai M, Hirai N, Kawanishi K, Imano M, Shigeoka H, Imamoto H, Shiozaki H. Esophageal cancer after distal gastrectomy. *Dis Esophagus* 2006; 19: 346-349
  - 12 Chen KH, Mukaisho K, Ling ZQ, Shimomura A, Sugihara H, Hattori T. Association between duodenal contents reflux and squamous cell carcinoma-establishment of an esophageal cancer cell line derived from the metastatic tumor in a rat reflux model. *Anticancer Res* 2007; 27: 175-181
  - 13 Kuroiwa Y, Okamura T, Ishii Y, Umemura T, Tasaki M, Kanki K, Mitsumori K, Hirose M, Nishikawa A. Enhancement of esophageal carcinogenesis in acid reflux model rats treated with ascorbic acid and sodium nitrite in combination with or without initiation. *Cancer Sci* 2008; 99: 7-13
  - 14 Miwa K, Sahara H, Segawa M, Kinami S, Sato T, Miyazaki I, Hattori T. Reflux of duodenal or gastroduodenal contents induces esophageal carcinoma in rats. *Int J Cancer* 1996; 67: 269-274
  - 15 潘国宗, 许国铭, 郭慧平. 北京上海胃食管反流症状的流行病学调查. *中华消化杂志* 1999; 19: 223-226

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 2009年《世界华人消化杂志》编委审稿总结

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*)编辑委员会共计400人, 全部为副教授及副主任医师以上。WCJD编委会审稿费结算工作于次年01-05开始。本次统计为2008-01-01/2009-12-31编委审稿费费用, 共计40 850元, 数据以稿件审回日期为准。WCJD共计审稿1 418篇, 其中送审专家377位, 共计送审次数2 094次, 成功审回次数1 634, 成功率78.03%。其中审稿次数排前三位的为: 西安交通大学医学院第二附属医院感染科党双锁教授和福建医科大学附属协和医院消化内科王小众教授并列第一位, 各17篇; 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心曹秀峰教授第二位, 16篇; 中国医科大学附属第一医院消化内科王炳元教授和苏州大学附属第一医院消化科陈卫昌教授并列第三位, 各15篇。

WCJD编辑部感谢各位编委2009年对WCJD工作的支持, 同时希望各位编委更加积极主动的配合我们今后的工作。审稿费已经通过邮局汇款, 如有审稿费未收到或者审稿稿件有误差, 请各位编委与编辑部联系, 联系电话: 010-85381892, 联系人: 李军亮。(编辑部主任: 李军亮 2010-04-20)