

内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的预防与治疗^{*}

聂 丹 综述 黄永辉^{**} 审校

(北京大学第三医院消化科, 北京 100191)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2018)04-0333-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.04.012

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已成为食管早期癌及癌前病变的首选治疗方法,对早期食管癌整体切除率可达95%^[1]。目前,公认的绝对适应证:病变局限在上皮层或黏膜固有层(M₁、M₂);食管黏膜重度异型增生;相对适应证:病变浸润黏膜肌层或黏膜下浅层(M₃、SM₁),但未发现淋巴结转移的临床证据。并发症包括出血、穿孔、食管狭窄。国外报道ESD术中出血常见,术后迟发出血率不足1%,穿孔率2%~10%^[2]。国内报道ESD术中出血率为22.9%~59.6%,迟发性出血率为0~4.88%,ESD穿孔率0~11.5%^[2]。早期食管癌大面积ESD术后狭窄是困扰众多临床医生的主要并发症。ESD术后发生食管狭窄与患者的性别、年龄、病变的位置和长度以及术后病理分型无关,切除病变的范围和深度是术后狭窄的独立预测因子,并且狭窄程度亦与其相关^[3,4]。食管环周或累及范围>75%管周的食管早期病变行ESD术后狭窄风险可达到88%~100%^[3],其机制是ESD大面积黏膜损伤后,2~4周内会形成瘢痕狭窄。ESD术后狭窄主要是与损伤引起的深层溃疡和炎症诱发的胶原纤维形成、星形肌成纤维细胞迁移增殖、平滑肌细胞纤维转化有关。

根据狭窄的长度、形状和管腔直径,食管狭窄可分为单纯性狭窄和复杂性狭窄2种。若狭窄局限于食管的某一段,食管管腔无明显迂曲,常规胃镜尚能通过,为单纯性狭窄;若食管狭窄段长度>2 cm,食管管腔明显迂曲或常规胃镜无法通过狭窄段,为复杂性狭窄。ESD术后造成的瘢痕狭窄多属于复杂性难治性食管狭窄。目前,国际上尚无公认的预防及治疗方法,本文就防治ESD术后食管狭窄的预防和治疗进行文献总结。

1 机械性方法

1.1 球囊或探条扩张

目前,食管球囊或探条扩张主要应用于ESD术后食管狭窄的治疗,可改善患者吞咽困难等症状,但往往需要多次操作,有一定复发率,且有穿孔、出血和菌血症等并发症风险。用于预防ESD术后狭窄仅见于小样本回顾性研究。

球囊扩张目前主要是在内镜直视下进行,对于ESD术后食管狭窄,内镜下球囊扩张(endoscopic balloon dilation, EBD)是一种安全有效的方法^[5]。Lian等^[6]对2006~2012年29例ESD术后食管狭窄行球囊扩张进行分析,平均扩张4次,成功(扩张后吞咽困难症状缓解持续3个月以上视为操作成功)率达92.9%,且无并发症发生,故认为EBD治疗ESD术后食管狭窄是安全有效的。

目前,临床上应用较为广泛的探条扩张为沙氏探条,其达到缓解症状和减轻狭窄的平均时间和次数在不同的研究中不尽相同。Takahashi等^[7]的随机对照研究显示,单独用探条扩张治疗14例ESD术后食管狭窄达到症状缓解用时6.1月,平均扩张12.5次。Takahashi等^[8]报道76例内镜术后食管狭窄应用探条扩张达到症状缓解平均用时3个月,平均扩张5次。

目前,对于EBD和探条扩张的应用没有哪种更具明显的优势。钱云等^[9]认为由于EBD时压力垂直作用于食管壁,相较于探条扩张可减少对食管的纵向压力,减少食管损伤,降低穿孔的可能性。EBD是大部分情况下ESD术后食管狭窄的首选治疗方案,但EBD需要再扩张的比例相对高,且缓解时间相对长,对于长度>8 cm的狭窄,原则上选择探条扩张。探条可反复使用,经济性优于球囊^[10]。对于

* 基金项目:北京市科技重大专项“首都临床特色应用研究与成果推广”项目(Z171100001017091)

** 通讯作者, E-mail:13911765322@163.com

扩张方法能否预防 ESD 术后狭窄,目前仅有一些小样本试验进行了研究。Ezoe 等^[11]报道 41 例食管癌内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)/ESD 术后行 EBD 预防狭窄,29 例术后 1 周内开始每周 1 次行预防性 EBD 至黏膜缺损愈合,6 次预防性 EBD 后,17 例(59%)发生食管狭窄;余 12 例作为对照组未行预防性 EBD,11 例(92%)发生食管狭窄,且食管狭窄更严重,之后需要进行治疗性 EBD 而达到症状缓解的时间更长(29 d vs. 78 d)。结果显示实验组狭窄发生率、严重程度及狭窄后需治疗的时间均较对照组明显减少,但仍有一半多的患者出现食管狭窄。Yamaguchi 等^[12]报道 22 例食管早期癌 ESD 术后第 3 天开始行每周 2 次、持续 8 周的预防性 EBD,3 个月内仍有 7 例出现狭窄。因此,EBD 对 ESD 术后食管狭窄有预防作用,但作用有限,加之需要多次扩张,耗时长、痛苦大,有出血、穿孔、菌血症、再狭窄等风险,故目前临床应用 EBD 预防食管狭窄较少,多用于食管狭窄后的对症治疗。

1.2 食管支架

食管支架由于存在侵入性并且费用比较高,更多应用于吻合口狭窄及食管炎症遗留的瘢痕狭窄。近年来,随着自膨式可回收覆膜金属支架的发展,支架置入逐渐成为治疗难治性食管良性狭窄的新选择,目前主要包括以下几种。

1.2.1 自膨式可回收覆膜金属支架 该支架的置入对于缓解食管良性狭窄具有一定程度的有效性,可以使部分患者得到缓解。Matsumoto 等^[13]报道 1 例因鳞癌行 ESD 切除后出现食管狭窄,多次行探条扩张,效果欠佳,行金属支架置入,1 周后移除,患者无明显并发症发生,1 个月后再次复查胃镜无狭窄再发,且无食管黏膜损伤。此支架优点在于可以对狭窄段食管产生一段时间的持续性扩张作用,待狭窄缓解后和发生并发症时可随时取出。但暂时性金属自膨支架置入远期疗效并不理想,且伴有较高的并发症发生率,包括肉芽组织增生(31%,17/55)、胸痛(24%,13/55)、支架移位(25%,14/55)等^[14]。

为验证 ESD 术后置入支架能否预防食管狭窄,Wen 等^[15]做了一项随机对照研究,22 例 ESD 术后,11 例置入全覆膜式金属支架至术后 8 周(实验组),余 11 例作为对照,2 组出现吞咽困难时均予探条扩张。实验组仅 2 例(18.2%)因为支架移位发生食管狭窄,对照组 8 例(72.7%)发生食管狭窄,实验组食管狭窄发生率及需探条扩张的次数明显低于对照组,但部分患者有轻微胸痛、少量消化道出血、肉芽组织增生等并发症,还有 2 例出现支架移位。可见,金属支架对食管狭窄有一定预防作用,但并发症较多,缺乏更多的临床试验依据,远期效果尚不清楚,目前临床应用少。

1.2.2 生物可降解支架 近些年一些学者开始尝试使用生物可降解支架治疗食管良性狭窄。目前,应用最广的是聚乳酸材料,具有良好组织相容性、可降解性且无毒性,可减少取出支架时对食管的损伤。Saito 等^[16]最先将聚乳酸生物降解支架应用于 2 例食管狭窄,取得良好的效果。Saito 等^[17]对 7 例食管癌 ESD 术后预防性置入聚乳酸可降解支架,随访 7 个月~2 年未发现狭窄。但该支架自扩性及机械强度较差,放置过程较复杂,随着聚乳酸的降解,支架在 10~21 d 后即脱位,这一时长对食管狭窄的预防是否足够尚不清楚。此外,该领域的研究样本较少,还需要进一步大样本研究。

1.2.3 细胞外基质支架 细胞外基质是由细胞合成并分泌到胞外、分布在细胞表面或细胞之间的大分子。这种细胞外基质可以通过猪膀胱处理后制备,再脱细胞、灭菌制成管道形状,最终作为生物支架应用于食管的重建。细胞外基质支架脱细胞处理后不具有促炎作用,能很好地适应溃疡愈合过程,并含大量细胞活性成分,促进组织修复^[18]。Nieponice 等^[18]研究应用犬动物模型在环周 EMR 术后应用细胞外基质支架预防食管狭窄,5 只试验组犬应用细胞外基质支架,结果未出现食管狭窄,5 只空白对照犬均出现食管狭窄,且再生上皮未能覆盖黏膜缺损并伴有炎性反应。但目前有关生物支架试验较少,尚未广泛应用于临床,还需要进一步研究了解。

1.3 狭窄部位放射状切开

Minamino 等^[19]在 2 例采用 EBD 及激素局部注射效果均不佳的难治性食管狭窄中证实放射状切开治疗的有效性和安全性,但由于缺乏大样本长时间随访的研究,该方法的适应证及并发症尚不明确,可作为难治性食管狭窄的选择之一。

2 药物

2.1 糖皮质激素

糖皮质激素能减轻组织损伤,阻止炎性细胞集聚,抑制纤维母细胞的活性,从而减少或延缓瘢痕形成;可以抑制胶原合成,也可以促进胶原降解,从而抑制瘢痕形成。糖皮质激素还可通过阻止细胞的迁移和活化,从而抑制组织的纤维化。目前,激素应用的途径主要包括口服、局部注射及局部应用激素凝胶。

2.1.1 口服糖皮质激素 Yamaguchi 等^[12]的一项回顾性非随机对照研究中,口服泼尼松龙组 19 例(30 mg/d 起始,逐渐减量,为期 8 周)食管狭窄明显少于内镜下扩张组 22 例(术后第 3 天起每周 2 次,为期 8 周)(5.3% vs. 31.8%),需要内镜下扩张治疗的次数明显少于内镜下扩张组。他们还采用类似方法进行了一项前瞻性对照研究^[20],4 例口服泼尼松

龙组需要内镜下扩张治疗的次数明显少于 3 例内镜下扩张组。Kataoka 等^[21]的一项回顾性非随机对照研究中,预防性应用口服激素组(泼尼松龙 30、20、10 mg 各 1 周)17 例,3 例出现食管狭窄,对照组 16 例中 11 例出现食管狭窄,结果显示预防性应用小剂量短疗程口服激素后食管狭窄发生率明显减低,且需用 EBD 的次数亦减少。Sato 等^[22]在回顾性非随机对照研究中,预防性内镜下扩张联合口服泼尼松龙组 10 例(术后第 2 天 30 mg/d 起始,逐渐减量,持续 8 周)进行内镜下扩张的总次数、总时长明显少于仅行预防性内镜下扩张组 13 例(13.8 次 vs. 33.5 次;4.8 月 vs. 14.2 月)。以上研究表明,口服糖皮质激素对预防 ESD 术后食管狭窄有较明显作用,且操作方便,无明显痛苦,但副作用如消化道出血、电解质紊乱等成为临床应用的主要顾虑。

2.1.2 创面局部注射曲安奈德 相比于口服激素,内镜下局部注射可以减少系统反应和全身并发症。Hashimoto 等^[23]报道内镜黏膜下注射曲安奈德预防 ESD 术后狭窄,实验组分别于术后 3、7、10 d 创面局部多点注射 10 mg/ml 曲安奈德,每点 0.2 ml,根据创面大小注射 9~31 点,实验组狭窄发生率明显低于对照组(19% vs. 75%),球囊扩张次数也明显减少(平均 1.7 次 vs. 平均 6.6 次),且注射激素并没有增加并发症的发生率。Hanaoka 等^[24]对 30 例大面积 ESD 术后立即局部注射曲安奈德 1 次,仅 3 例(10%)发生食管狭窄,狭窄发生率和后续 EBD 治疗次数均少于对照组(10% vs. 66%;平均 0 次 vs. 2 次)。Nagami 等^[25]应用倾向得分匹配的方法对比 56 例 ESD,28 例局部激素注射者食管狭窄发生率为 10.7%(3/28),28 例仅行手术者食管狭窄发生率为 35.7%(10/28),研究表明局部注射激素能预防 ESD 术后食管狭窄,减少后续 EBD 治疗次数,术后立即一次性注射可减少多次内镜治疗给患者带来的痛苦。Wang 等^[26]的一项 meta 分析 2015 年 3 月之前有关激素预防 ESD 术后食管狭窄的结果显示,在预防性行 EBD 的基础上应用激素可以明显降低 ESD 术后食管狭窄发生率,且口服与局部注射效果相近,然而局部注射可以更显著地减少行 EBD 的次数。直接黏膜下层进行激素注射,不仅对技术要求高,而且可能会出现相应的并发症。Rajan 等^[27]报道直接对暴露的黏膜下层注射曲安奈德,4 只试验猪都发生食管脓肿。因此,有必要进一步研究该方法的操作细节及其安全性和有效性。

基于糖皮质激素的抗炎、抑制胶原合成、促进胶原分解的性质,将激素应用于 ESD 术后食管狭窄患者的治疗取得一定的疗效。邵亮等^[28]对 45 例 ESD 术后狭窄进行分组研究,黏膜下注射地塞米松联合探条扩张较单独应用探条扩张能延缓再发狭窄的时

间(49 d vs. 28 d),减少患者手术的次数,且未出现严重并发症。马丽梅等^[29]回顾性比较内镜下注射地塞米松联合扩张术和单纯扩张术治疗早期食管癌 ESD 术后狭窄各 10 例的疗效,平均随访 6 个月,观察组出现再狭窄时间明显晚于对照组[(41.2 ± 8.9) d vs. (28.2 ± 5.8) d]。2 个小样本试验均说明联合地塞米松局部注射治疗 ESD 术后食管狭窄安全有益,但地塞米松能延缓却不能阻止再狭窄的形成。

2.1.3 内镜下应用激素凝胶 鉴于内镜下局部注射糖皮质激素的危险性相对较高,有研究者对内镜下应用激素凝胶进行试验。Mori 等^[30]将 43 例 ESD 术后随机分为 2 组,23 例行内镜下多点激素注射联合球囊扩张,20 例内镜下局部应用激素凝胶联合球囊扩张,2 组食管狭窄率无明显差异,但手术 20 d 后治疗吞咽困难所需的球囊扩张最多次数及平均次数后者明显少于前者(12 次 vs. 4 次;5 次 vs. 2 次),且后者出血例数较前者少,表明激素凝胶对 ESD 术后食管狭窄的有效性和安全性。

2.2 其他药物

其他药物包括丝裂霉素 C 等,部分研究证实其有效^[31],但因其副作用临床应用较少。

3 新型方法

由于常规方法均有一定的不足之处,有研究者将目光转向一些新型方法。

3.1 细胞膜片

目前,预防 ESD 术后食管狭窄的组织工程细胞膜片主要有由犬/人口腔黏膜上皮细胞(oral mucosal epithelial cells, OMECs)制成的细胞膜片,OMECS 与小肠黏膜下层(small intestinal submucosa, SIS)组成的复合膜片,由皮肤上皮细胞制成的细胞膜片。

Ohki 等^[32]最早在 3 只犬的食管 ESD 术后黏膜缺损处移植自体 OMECs 膜片,无需缝合,便可在缺损处黏附、增殖并形成完整的复层上皮。另取 3 只犬作对照,4 周后实验组切口完全愈合,未见狭窄,组织学无纤维蛋白原形成,对照组有明显狭窄,组织学可见大量纤维蛋白网及炎症细胞。Takagi 等^[33]将 7 名志愿者的 OMECs 膜片成功移植到 3 只犬食管 ESD 术后缺损处,表明人 OMECs 在食管缺损处可黏附并增殖。近年来,Ohki 等^[34]将 9 例食管早期癌的 OMECs 膜片移植到自体食管 ESD 术后创面,移植膜片可附着生长,8 例无吞咽困难、狭窄或其他并发症。Wei 等^[35]将犬 OMECs 与猪 SIS 组成的复合膜片和猪 SIS 分别移植到犬食管 ESD 术后的缺损处,术后 4 周复合膜片组完全上皮化且几乎无炎症反应,而 SIS 组仅部分上皮化且伴有炎症反应,食管表面有较多瘢痕组织。表明该复合膜片在加快食管

完全上皮化、减轻炎症反应等方面比 SIS 更有优势。Kanai 等^[36]将 4 只猪自体皮肤的细胞膜片植入食管环周 ESD 术后缺损处,另取 4 只作对照。术后 2 周,实验组较对照组动物体重明显增加,食管狭窄程度轻及缺损处炎性细胞少,组织学上实验组早期就出现再生上皮且肌层纤维化较轻,对照组再生上皮较少,黏膜下层较厚且纤维组织侵入肌层。

虽然目前相关研究已取得一定进展,但仍主要处于动物试验阶段,尚有诸多问题需要进一步研究解决。

3.2 内镜下注射自体细胞悬液

细胞膜片制作繁琐,不易固定,研究者开始关注直接注射自体细胞悬液的方法。目前,预防食管 ESD 术后狭窄的自体细胞悬液有:OMECs 悬液,皮肤角化细胞悬液,脂肪源性基质细胞(adipose tissue derived stromal cells, ADSCs)悬液。Sakurai 等^[37]、Zuercher 等^[38]、Honda 等^[39]分别在猪、羊、犬上进行试验,均证实内镜下注射自体细胞悬液对预防 ESD 术后食管狭窄有一定的积极作用。直接注射细胞悬液虽简单易行,无须花费大量时间经费,但有限的离体细胞数及较低的利用率是值得考虑的问题。另外,目前尚无 ADSCs 与食管肿瘤作用关系的研究,将其注射到未完全切除的食管肿瘤病灶是否会增加肿瘤生长的风险仍存在争议。

3.3 自体胃黏膜移植

Hochberger 等^[40]报道对 1 例食管颈段早期鳞癌行从下咽喉部至颈部食管的全周 ESD,在胃窦前壁行第 2 次 ESD,将获得的胃标本移植至食管缺损处,并用未覆盖式金属支架轻压使其贴于管壁。考虑到支架可能压迫喉部且移除时有剧痛,食管上括约肌处未植入胃黏膜及支架,术后 20 d 移除支架。术后 24 d 内镜下可见食管缺损处条状胃黏膜,术后第 6 个月内镜下可见食管黏膜缺损处几乎已完全愈合,组织学证实愈合处黏膜为幽门螺杆菌阴性的胃窦黏膜。食管上括约肌处作为对照,反复形成狭窄,随访超过 32 个月无明显并发症出现。虽然研究自体胃黏膜预防 ESD 术后食管狭窄的临床试验极少,但为以后的研究开阔了视野。

4 操作时机

鉴于目前食管早期癌 ESD 术后狭窄没有明确的预测因素,庄耘等^[3]建议病变浸润 M₃ 或 SM₁ 以及病变累及 >3/4 周的患者,可考虑进行早期预防,对于病变浸润未及 M₃ 或 <3/4 周的患者可进行定期随访观察。Wang 等^[26]对近近年来 12 个临床试验结果的分析建议对于高危患者(病变累及 3/4 以上食管环周)考虑应用早期预防措施。另外,操作时机问题一直没有一致的结论。大部分研究者在报

道中将预防手段在 ESD 操作当天即实施^[22,24,25],也有部分研究者在术后 3 d、1 周等开始操作^[11,12,23],结束时间一般在 8 周左右^[12,15,22],与狭窄形成的过程有关。

综上所述,食管狭窄是食管大面积 ESD 术后的常见并发症,且狭窄后的治疗风险高,治疗效果不尽人意。因此,对其早期预防就显得尤为重要。预防性 EBD、食管支架及局部注射/口服糖皮质激素等方法有一定的效果,但也存在一定的弊端。应用移植自体胃黏膜和组织工程技术在缩短上皮化时间、预防狭窄形成、减轻患者痛苦等方面疗效显著且副作用小,能提高生活质量,结果令人鼓舞,但尚缺乏大规模的临床试验。总的来说,目前针对 ESD 术后食管狭窄的防治研究已取得众多成果,但种种问题还需大规模研究来解决。

参考文献

- 1 Ishizaka K, Machida T, Tanaka M, et al. Clinical efficacy of naftopidil on lower urinary tract symptoms after radical prostatectomy. *Int J Urol*, 2009, 16(3): 299–302.
- 2 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(4): 320–377.
- 3 庄耘,陈建平,孙静,等. 早期食管癌及其癌前病变内镜黏膜下剥离术后狭窄的临床分析. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33(6): 404–407.
- 4 鞠辉,钟芸诗,姚礼庆,等. 早期食管癌内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的危险因素分析. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30(6): 310–314.
- 5 方林,陈简,施瑞华. 内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的防治新进展. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(17): 2736–2743.
- 6 Lian JJ, Ma LL, Hu JW, et al. Endoscopic balloon dilatation for benign esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for early esophageal neoplasms. *J Dig Dis*, 2014, 15(5): 224–229.
- 7 Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, et al. A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenosis after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15(1): 1–10.
- 8 Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, et al. Risk of perforation during dilation for esophageal stricture after endoscopic resection in patients with early squamous cell carcinoma. *Endoscopy*, 2011, 43(3): 184–189.
- 9 钱云,范志宁. 食管良性狭窄的治疗进展. *中国医疗器械信息*, 2012, 18(10): 17–21.
- 10 Wen J, Lu Z, Liu Q. Prevention and treatment of esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 2014: 457101.
- 11 Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(3): 222–227.
- 12 Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, et al. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(6): 1115–1121.
- 13 Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y, et al. Cicatricial stenosis

- after endoscopic submucosal dissection of esophageal cancer effectively treated with a temporary self-expandable metal stent. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(6): 1309 – 1312.
- 14 Kim JH, Song HY, Choi EK, et al. Temporary metallic stent placement in the treatment of refractory benign esophageal strictures: results and factors associated with outcome in 55 patients. *Eur Radiol*, 2009, 19(2): 384 – 390.
- 15 Wen J, Yang Y, Liu Q, et al. Preventing stricture formation by covered esophageal stent placement after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(3): 658 – 663.
- 16 Saito Y, Tanaka T, Andoh A, et al. Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(2): 330 – 333.
- 17 Saito Y, Tanaka T, Andoh A, et al. Usefulness of biodegradable stents constructed of poly-L-lactic acid monofilaments in patients with benign esophageal stenosis. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(29): 3977 – 3980.
- 18 Nieponice A, McGrath K, Qureshi I, et al. An extracellular matrix scaffold for esophageal stricture prevention after circumferential EMR. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(2): 289 – 296.
- 19 Minamino H, Machida H, Tominaga K, et al. Endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal carcinoma. *Dig Endosc*, 2013, 25(2): 200 – 203.
- 20 Isomoto H, Yamaguchi N, Nakayama T, et al. Management of esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11(1): 46.
- 21 Kataoka M, Anzai S, Shirasaki T, et al. Efficacy of short period, low dose oral prednisolone for the prevention of stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection (ESD) for esophageal cancer. *Endosc Int Open*, 2015, 3(2): E113 – E117.
- 22 Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, et al. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc*, 2013, 78(2): 250 – 257.
- 23 Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, et al. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6): 1389 – 1393.
- 24 Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, et al. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy*, 2012, 44(11): 1007 – 1011.
- 25 Nagami Y, Shiba M, Tominaga K, et al. Locoregional steroid injection prevents stricture formation after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc*, 2016, 30(4): 1441 – 1449.
- 26 Wang W, Ma Z. Steroid Administration is effective to prevent strictures after endoscopic esophageal submucosal dissection: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39): e1664.
- 27 Rajan E, Gostout C, Feitoza A, et al. Widespread endoscopic mucosal resection of the esophagus with strategies for stricture prevention: a preclinical study. *Endoscopy*, 2005, 37(11): 1111 – 1115.
- 28 邵亮, 李春田, 张平, 等. 地塞米松注射联合扩张对早期食管癌 ESD 后狭窄的评价. *西南国防医药*, 2016, 26(6): 615 – 618.
- 29 马丽梅, 张银, 钱云, 等. 内镜黏膜下注射糖皮质激素联合扩张术治疗早期食管癌内镜黏膜下剥离术后狭窄的初步探索. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(8): 732 – 734.
- 30 Mori H, Rafiq K, Kobara H, et al. Steroid permeation into the artificial ulcer by combined steroid gel application and balloon dilatation: prevention of esophageal stricture. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(6): 999 – 1003.
- 31 Machida H, Tominaga K, Minamino H, et al. Locoregional mitomycin C injection for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*, 2012, 44(6): 622 – 625.
- 32 Ohki T, Yamato M, Murakami D, et al. Treatment of esophageal ulcerations using endoscopic transplantation of tissue engineered autologous oral mucosal epithelial cell sheets in a canine model. *Gut*, 2006, 55(12): 1704 – 1710.
- 33 Takagi R, Murakami D, Kondo M, et al. Fabrication of human oral mucosal epithelial cell sheets for treatment of esophageal ulceration by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(6): 1253 – 1259.
- 34 Ohki T, Yamato M, Ota M, et al. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue engineered cell sheets. *Gastroenterology*, 2012, 143(3): 582 – 588.
- 35 Wei RQ, Tan B, Tan MY, et al. Grafts of porcine small intestinal submucosa with cultured autologous oral mucosal epithelial cells for esophageal repair in a canine model. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009, 234(4): 453 – 461.
- 36 Kanai N, Yamato M, Ohki T, et al. Fabricated autologous epidermal cell sheets for the prevention of esophageal stricture after circumferential ESD in a porcine model. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(4): 873 – 881.
- 37 Sakurai T, Miyazaki S, Miyata G, et al. Autologous buccal keratinocyte implantation for the prevention of stenosis after EMR of the esophagus. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66(1): 167 – 173.
- 38 Zuercher BF, George M, Escher A, et al. Stricture prevention after extended circumferential endoscopic mucosal resection by injecting autologous keratinocytes in the sheep esophagus. *Surg Endosc*, 2013, 27(3): 1022 – 1028.
- 39 Honda M, Hori Y, Nakada A, et al. Use of adipose tissue derived stromal cells for prevention of esophageal stricture after circumferential EMR in a canine model. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(4): 777 – 784.
- 40 Hochberger J, Koehler P, Wedi E, et al. Transplantation of mucosa from stomach to esophagus to prevent stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection of early squamous cell. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 906 – 909.

(收稿日期: 2017-07-11)

(修回日期: 2017-10-21)

(责任编辑: 李贺琼)