

# 内镜下球囊扩张联合博来霉素注射在难治性直肠术后吻合口良性狭窄中的应用<sup>\*</sup>

徐 康 王建坤<sup>①</sup> 于 泓<sup>\*\*①</sup> 赵黎黎<sup>①</sup> 王 翔<sup>①</sup> 缪 林<sup>②</sup>

(江苏省东台市人民医院消化内科, 东台 224200)

**【摘要】 目的** 探讨内镜下球囊扩张联合博来霉素注射在难治性直肠术后吻合口良性狭窄中的疗效和安全性。 **方法** 回顾性分析 2012 年 6 月 ~ 2016 年 6 月三家医院 16 例内镜下球囊扩张联合或不联合博来霉素注射治疗难治性直肠术后吻合口良性狭窄的临床资料。其中球囊扩张联合药物注射(博来霉素组)9 例,单纯球囊扩张(球囊扩张组)7 例。比较 2 组治疗效果和并发症。 **结果** 16 例吻合口狭窄均成功解除,术后临床症状消失。博来霉素组轻微并发症 1 例,球囊扩张组未发生并发症,2 组差异无统计学意义(Fisher 检验,  $P = 1.000$ )。再次治疗时间间隔博来霉素组为  $(8.0 \pm 1.5)$  月,球囊扩张组为  $(5.1 \pm 1.0)$  月,差异有统计学意义( $t = 4.417, P = 0.001$ )。 **结论** 与单纯内镜下球囊扩张相比,球囊扩张联合博来霉素注射可以延长再次治疗时间间隔,安全,有效。

**【关键词】** 直肠手术; 吻合口狭窄; 内镜下扩张; 博来霉素

文献标识: B 文章编号: 1009 - 6604(2018)07 - 0657 - 04

doi: 10.3969/j.issn.1009 - 6604.2018.07.022

## Endoscopic Dilation Combined With Injection of Bleomycin for Refractory Anastomotic Benign Stricture After Rectal Surgery

Xu Kang<sup>\*</sup>, Wang Jiankun, Yu Hong, et al. <sup>\*</sup> Department of Gastroenterology, Dongtai People's Hospital, Dongtai 224200, China

Corresponding author: Yu Hong, E-mail: fish0021@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of endoscopic dilation combined with injection of bleomycin for refractory anastomotic benign stricture after rectal surgery. **Methods** Clinical data of 16 patients with refractory anastomotic benign stricture after rectal surgery who received endoscopic dilation or combined with injection of bleomycin were retrospectively analyzed, including 9 cases of dilation with bleomycin injection (bleomycin group) and 7 cases of simple dilation (dilation group). The clinical efficacy and adverse events were compared between the two groups. **Results** All the patients received endoscopic treatment with a 100% success rate. The strictures were managed successfully and the obstruction symptoms were relieved. Minor complication occurred in 1 case in the bleomycin group and no complication occurred in the dilation group. The two groups had no significant difference in the complication rate (Fisher's Exact Test,  $P = 1.000$ ). The mean re-intervention interval was  $(8.0 \pm 1.5)$  months in the bleomycin group and  $(5.1 \pm 1.0)$  months in the dilation group. The difference between the two groups was significant ( $t = 4.417, P = 0.001$ ). **Conclusion** Compared with endoscopic dilation, endoscopic dilation combined with bleomycin injection can prolong re-intervention interval, which is a safe and effective endoscopic management.

**【Key Words】** Rectal surgery; Anastomotic stricture; Endoscopic dilation; Bleomycin

随着外科保肛技术的不断发展,越来越多的直肠肿瘤患者可以保留肛门,但术后吻合口良性狭窄是常见的并发症之一。受肿瘤生长位置、是否使用吻合器等因素的影响,吻合口良性狭窄发生率可达 5% ~ 30%<sup>[1,2]</sup>。其临床症状常表现为排便困难、腹

痛、腹胀,严重影响生活质量。目前应对吻合口良性狭窄的方法主要分为外科手术和内镜治疗:外科治疗因创伤较大,并且容易形成再次狭窄,往往只适用于内镜难以处理的情况;内镜下治疗最常用的方法为球囊扩张,大多数吻合口良性狭窄经过 1 ~ 3 次扩张可

<sup>\*</sup> 基金项目:国家自然科学基金青年基金(81700577)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者, E-mail: fish0021@163.com

① (江苏省人民医院消化内镜中心, 南京 210029)

② (南京医科大学第二附属医院消化内科, 南京 210011)

以明显改善相关症状,但也有部分患者经多次治疗仍效果不佳,这种情况称为难治性吻合口狭窄<sup>[3]</sup>。博来霉素是常见的化疗药物,可以选择性诱导 DNA 单链或双链断裂,进而使恶性细胞的 DNA 合成与复制被抑制<sup>[4]</sup>;还可以抑制成纤维细胞的活性,并减少胶原蛋白沉积,在慢性炎症性病变和增生性瘢痕中的作用已得到证实<sup>[5-7]</sup>。2012 年 6 月~2016 年 6 月,我们三家医院采用内镜下球囊扩张联合注射博来霉素治疗难治性直肠术后吻合口良性狭窄 16 例,其中联合博来霉素注射 9 例,现进行回顾性对比分析,以评价内镜下球囊扩张联合注射博来霉素治疗难治性直肠术后吻合口良性狭窄的有效性与安全性。

# 1 临床资料与方法

## 1.1 一般资料

纳入标准:①直肠癌根治保肛术后出现排便困

难、便秘、腹胀等梗阻症状;②内镜无法通过吻合口,证实为吻合口狭窄;③曾接受单纯球囊扩张治疗 3 次及以上;④经腹部 CT、病理活检等证实吻合口狭窄为良性病变。

排除标准:①吻合口狭窄经病理证实为恶性肿瘤导致;②吻合口附近存在脓肿、瘘等病灶;③存在严重器质性疾病、凝血功能障碍等无法耐受手术。

三家医院共 16 例,根据患者多次(≥3 次)出现吻合口狭窄,吻合口狭窄形成的原因(炎症增生与瘢痕形成)以及患者同意联合注射博来霉素的意愿,最终球囊扩张联合博来霉素注射 9 例(博来霉素组),单纯球囊扩张 7 例(球囊扩张组)。直肠癌术后 8~14 个月出现狭窄相关症状,通过肠镜检查最终明确诊断,吻合口狭窄的病因包括黏膜炎性增生 6 例,瘢痕形成 10 例。2 组一般资料比较见表 1,有可比性。

表 1 2 组一般资料比较

组别	年龄(岁)	性别		狭窄与肛门 距离(cm)	既往扩张 次数	狭窄原因		治疗前直径 (cm)	就诊医院		
		男	女			炎性	瘢痕		A	B	C
博来霉素组 (n=9)	58.4±14.6	8	1	6.56±3.09 (2~10)	4.1±0.8 (3~5)	3	6	0.51±0.18 (0.2~0.8)	1	5	3
球囊扩张组 (n=7)	64.6±12.0	4	3	7.43±2.70 (4~10)	4.0±1.1 (3~6)	3	4	0.50±0.16 (0.3~0.8)	2	3	2
<i>t</i> ( $\chi^2$ )值	<i>t</i> =-0.897			<i>t</i> =-0.592	<i>t</i> =0.230			<i>t</i> =0.126	$\chi^2$ =0.796		
<i>P</i> 值	0.385	0.262*		0.563	0.822	1.000*		0.902	0.672		

A-东台市人民医院;B-江苏省人民医院;C-南京医科大学第二附属医院

\* Fisher's Exact Test

## 1.2 操作方法

左侧卧位,行清醒麻醉,静脉注射咪达唑仑(2 mg/kg)或丙泊酚(0.02 mg/kg)。将肠镜(CF-Q260,Olympus,日本)插至吻合口处,以活检钳测量扩张前吻合口直径。经内镜工作孔道插入球囊(CRE Wireguided Balloon Dilator,Boston Scientific,美国),球囊直径 16~20 mm,使球囊中间段横跨于狭窄部位。向球囊充气,压力 2~4 atm(1 atm=101.325 kPa),持续扩张 2~3 min,间隔 3~5 min,若无严重出血、黏膜撕裂等并发症,可行下一次扩张。一般每次治疗扩张 2~3 次。确定无穿孔或大出血后,博来霉素组于内镜下在吻合口狭窄段 3、6、9、12 点处分别向黏膜下层注射博来霉素 1.5 万 U 10 ml(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20055883,每支 1.5 万博来霉素单位,用生理盐水配成 10 ml),注射时有阻力感且未见液体外漏(图 1)。2 组均用球囊再次测量狭窄部位直径。

## 1.3 术后治疗及随访

术后禁食 24 h,预防性使用抗生素、止血等药物治疗 1~3 d。如无发热、腹痛、血便等情况,可逐渐

过渡至正常饮食。内镜治疗后排便困难、腹痛、腹胀等症状消失,肠镜可顺利通过吻合口即为缓解。术后 1、3、6、12 个月门诊复诊,无条件者可电话随访。一旦有症状复发或相关并发症,则行影像学或内镜检查,证实为吻合口狭窄且排除恶性即为复发,博来霉素组继续行球囊扩张联合药物注射,扩张组继续行单纯球囊扩张。

## 1.4 统计学分析

采用 SPSS19.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,2 组比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用卡方检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

# 2 结果

2 组均成功完成内镜下治疗,肠镜可以顺利通过吻合口,术后狭窄相关症状消失。所有患者术后第 1、3 个月复查肠镜,博来霉素组吻合口通畅时间(再次治疗时间间隔)明显长于扩张组,术后第 3 个月吻合口直径也显著大于扩张组(*P*<0.05)(表 2)。2 组术后均无大出血、穿孔等严重并发症发生。

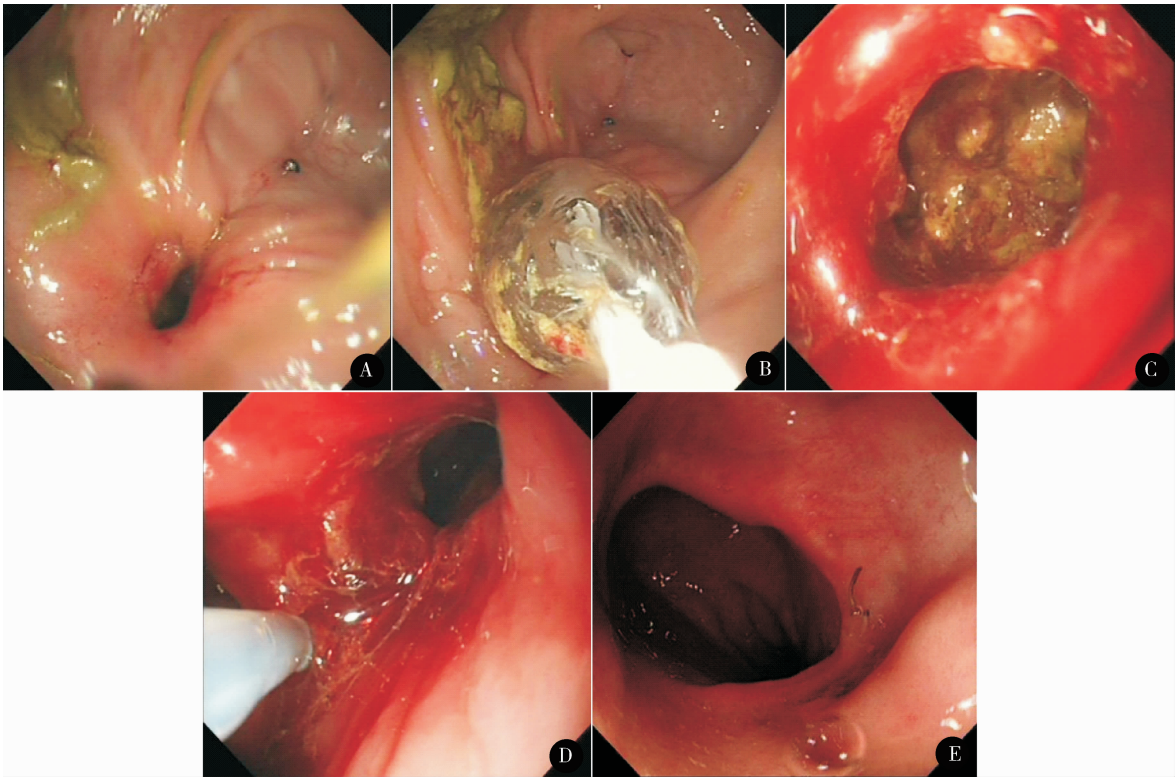


图 1 内镜下球囊扩张联合博来霉素注射 A. 直肠术后吻合口狭窄, 直径 0.5 cm; B. 内镜下球囊扩张; C. 扩张后吻合口直径 1.5 cm; D. 扩张后狭窄部位注射博来霉素; E. 1 个月后吻合口直径 1.5 cm

博来霉素组术后低热 1 例, 体温最高 37.8℃, 血常规、降钙素原无明显异常, 予物理降温 1 天后恢复正  
常。2 组并发症发生率无统计学差异 ( $P > 0.05$ ) (表 2)。

表 2 2 组观察指标比较

组别	吻合口直径 (cm)			通畅时间 (月)	并发症	随访时间 (月)
	治疗后	术后 1 个月	术后 3 个月			
博来霉素组 ( $n=9$ )	1.66 ± 0.19 (1.4 ~ 2.0)	1.59 ± 0.14 (1.4 ~ 1.8)	1.52 ± 0.10 (1.4 ~ 1.7)	8.0 ± 1.5	1	19.40 ± 4.17
球囊扩张组 ( $n=7$ )	1.70 ± 0.14 (1.5 ~ 1.9)	1.61 ± 0.11 (1.5 ~ 1.8)	1.41 ± 0.07 (1.3 ~ 1.5)	5.1 ± 1.0	0	17.57 ± 3.40
$t(\chi^2)$ 值	$t = -0.508$	$t = -0.404$	$t = 2.483$	$t = 4.417$		$t = 0.941$
$P$ 值	0.619	0.692	0.026	0.001	1.000 *	0.363

\* Fisher's Exact Test

3 讨论

吻合口狭窄是结直肠肿瘤术后常见的并发症之一, 有良性狭窄和恶性狭窄。恶性狭窄常为肿瘤复发导致。在良性狭窄中, 因为吻合方式的原因, 直肠肿瘤术后吻合口狭窄较结肠更为常见。导致狭窄发生的危险因素包括吻合器吻合、吻合口漏、肠缺血、放射治疗等<sup>[8-10]</sup>。目前应用最广泛的内镜下治疗方法为球囊扩张, 大部分患者经内镜下球囊扩张可获得满意的治疗效果, 但也有部分患者扩张 3 次及

以上仍不能解决问题。反复多次扩张不仅会造成黏膜损伤, 使瘢痕形成加剧, 还会增加肠穿孔的风险。因此, 延长狭窄通畅时间与减少内镜治疗次数成为目前亟待解决的问题。内镜下支架置入是难治性吻合口狭窄的一种解决方案, 尤其对于急性梗阻, 可以迅速缓解症状。但支架置入后的长期效果欠佳, 有移位或再次堵塞的风险<sup>[11,12]</sup>。内镜下切开最早用于先天性食管环的治疗<sup>[13]</sup>, 随后用于消化道难治性吻合口良性狭窄, 国内外均有成功的报道<sup>[14,15]</sup>, 但技术有一定的难度, 对内镜医师的要求较高, 目前尚

未能普及到广大基层医院。有学者在球囊扩张的基础上联合局部注射糖皮质激素,希望能够减少扩张的次数,降低复发率,但文献报道的结果不一,还有引起真菌感染的风险,因此仍需进一步研究<sup>[16~18]</sup>。

博来霉素可以抑制转化生长因子表达,降低成纤维细胞活性,减少胶原蛋白沉积,而过度成纤维细胞增生和胶原蛋白合成是术后慢性炎性增生和瘢痕形成的重要机制,因此博来霉素具有抗狭窄的作用<sup>[4]</sup>。作为博来霉素的类似物,丝裂霉素在治疗消化道良性狭窄中的价值已得到证实<sup>[19~21]</sup>。博来霉素在抗瘢痕形成方面优于丝裂霉素<sup>[22]</sup>,但尚未见博来霉素治疗消化道术后狭窄方面的报道。

本研究对比分析内镜下球囊扩张联合或不联合博来霉素注射治疗难治性直肠术后吻合口良性狭窄的相关资料,结果显示博来霉素组的吻合口通畅时间长,提示联合博来霉素后的效果可能较单纯扩张更好。本研究纳入的均是已扩张 3 次及以上的难治性吻合口狭窄,单纯球囊扩张效果差,这使可纳入例数较少,但却是我们联合博来霉素的原因所在,能够体现博来霉素在治疗上的优势,本研究结果最终也证实了博来霉素在此部分患者中的作用。此外,2 组术后均未发生严重不良事件,仅博来霉素组 1 例低热,经对症治疗后缓解,随访也未发现其他并发症。因此,我们认为在直肠局部注射博来霉素不会引起肠壁坏死和全身副作用,安全可靠。当然,本研究也有不足之处:本研究为回顾性分析,无法做到随机分组;因为是新技术,愿意接受的患者少,且纳入的病例均是已扩张 3 次及以上的难治性吻合口狭窄,导致样本量较少;随访时间较短,无法得知远期的安全性。

综上,内镜下球囊扩张联合或不联合博来霉素注射均是治疗直肠术后吻合口良性狭窄的有效方法。与单纯球囊扩张相比,球囊扩张联合博来霉素注射能够延长吻合口通畅时间,更适用于难治性吻合口狭窄。但本研究例数少,随访时间短,长期效果尚待大样本随机对照研究结果验证。

## 参考文献

- Kraenzler A, Maggiori L, Pittet O, et al. Anastomotic stenosis after coloanal, colorectal and ileoanal anastomosis: what is the best management? *Colorectal Dis*, 2017, 19(2): 090–096.
- Polese L, Vecchiato M, Frigo AC, et al. Risk factors for colorectal anastomotic stenosis and their impact on quality of life: what are the lessons to learn. *Colorectal Dis*, 2012, 14(3): e124–128.
- Kwon YH, Jeon SW, Lee YK. Endoscopic management of refractory benign colorectal strictures. *Clin Endosc*, 2013, 46(5): 472–475.
- 李 军, 陈汝贤. 博来霉素族抗生素研究概况. *中国新药杂志*, 2003, 12(8): 612–615.
- 王子君, 穆建华. 平阳霉素局部注射治疗进展期翼状胬肉 106 例分析. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(36): 8973–8974.
- Payapvipapong K, Niumpradit N, Piriyanand C, et al. The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color. *J Cosmet Dermatol*, 2015, 14(1): 83–90.
- Ledon JA, Savas J, Franca K, et al. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review. *Dermatol Surg*, 2013, 39(12): 1745–1757.
- Neutzing CB, Lustosa SA, Proenca IM, et al. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 15(2): CD003144.
- Hiranyakas A, Da Silva G, Denoya P, et al. Colorectal anastomotic stricture: is it associated with inadequate colonic mobilization? *Tech Coloproctol*, 2013, 17(4): 371–375.
- Davis B, Rivadeneira DE. Complications of colorectal anastomoses: leaks, strictures, and bleeding. *Surg Clin North Am*, 2013, 93(1): 61–87.
- Caruso A, Conigliaro R, Manta R, et al. Fully covered self-expanding metal stents for refractory anastomotic colorectal strictures. *Surg Endosc*, 2015, 29(5): 1175–1178.
- Repici A, Pagano N, Rando G, et al. A retrospective analysis of early and late outcome of biodegradable stent placement in the management of refractory anastomotic colorectal strictures. *Surg Endosc*, 2013, 27(7): 2487–2491.
- Ravich WJ. Endoscopic management of benign esophageal strictures. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(10): 50.
- Bravi I, Ravizza D, Fiori G, et al. Endoscopic electrocautery dilation of benign anastomotic colonic strictures: a single-center experience. *Surg Endosc*, 2016, 30(1): 229–232.
- 谭玉勇, 张 洁, 刘德良, 等. 内镜下电切治疗难治性结直肠吻合口良性狭窄二例. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(4): 226–227.
- Pereira-Lima JC, Lemos Bonotto M, Hahn GD, et al. A prospective randomized trial of intralesional triamcinolone injections after endoscopic dilation for complex esophagogastric anastomotic strictures: steroid injection after endoscopic dilation. *Surg Endosc*, 2015, 29(5): 1156–1160.
- Atreja A, Aggarwal A, Dwivedi S, et al. Safety and efficacy of endoscopic dilation for primary and anastomotic Crohn's disease strictures. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(5): 392–400.
- Hirdes MM, van Hoof JE, Koornstra JJ, et al. Endoscopic corticosteroid injections do not reduce dysphagia after endoscopic dilation therapy in patients with benign esophagogastric anastomotic strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(7): 795–801.
- 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.
- Zhang Y, Wang X, Liu L, et al. Intramuscular injection of mitomycin C combined with endoscopic dilation for benign esophageal strictures. *J Dig Dis*, 2015, 16(7): 370–376.
- 张 银, 刘 莉, 王 敏, 等. 内镜下扩张联合注射丝裂霉素治疗食管良性狭窄的疗效评价. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32(12): 828–831.
- 龚振华, 周 峰, 姚 建, 等. 基于网络 Meta 分析的瘢痕药物预防及治疗评价. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2017, 12(3): 176–181.

(收稿日期: 2017–12–24)

(修回日期: 2018–03–09)

(责任编辑: 王惠群)