

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180344

全球首例经口内镜肌切开术治疗贲门失弛缓症合并先天性成骨不全的临床实践

诸 炎, 李全林, 蔡明琰, 胡健卫, 钟芸诗, 蔡世伦, 陈巍峰, 张轶群, 周平红*

复旦大学附属中山医院内镜中心, 复旦大学内镜诊疗研究所, 上海 200032

[摘要] **目的:** 总结全球首例经口内镜肌切开术(POEM)治疗贲门失弛缓症合并先天性成骨不全患者的临床实践经验。**方法:** 患者男性, 21岁, 术前 Eckardt 评分 7分, 确诊贲门失弛缓症伴先天性成骨不全。完善相关术前检查后于全麻下实施 POEM 术: 首先距离门齿 28 cm 作黏膜切口, 胃镜进入黏膜下层并分离至贲门下 3 cm, 随后距门齿 29 cm 至贲门下 2 cm 将环状肌束切断, 观察贲门口松弛后电凝止血并使用钛夹关闭黏膜下隧道口。**结果:** 手术顺利完成, 总用时 28 min, 术后 30 h 拔除胃管并饮用清水。患者于术后第 4 天出院, 出院时无不适主诉。术后 2 周随访 Eckardt 评分为 0 分。**结论:** POEM 治疗贲门失弛缓症合并先天性成骨不全安全、有效。

[关键词] 经口内镜肌切开术; 贲门失弛缓症; 先天性成骨不全

[中图分类号] R 655 **[文献标志码]** A

Peroral endoscopic myotomy for achalasia of cardia complicated with congenital osteogenesis imperfecta: the first clinical practice in the worldwide

ZHU Yan, LI Quan-lin, CAI Ming-yan, HU Jian-wei, ZHONG Yun-shi, CAI Shi-lun, CHEN Wei-feng, ZHANG Yi-qun, ZHOU Ping-hong*

Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To solve the symptoms of achalasia complicated with osteogenesis imperfecta through peroral endoscopic myotomy (POEM). **Methods:** The 21-year-old male patient, being diagnosed as achalasia complicated with osteogenesis imperfecta, underwent POEM under general anesthesia after preoperative assessment of achalasia (Eckardt score of 7). The mucosal incision was made at a distance of 28 cm from the incisor, then the gastroscope entered the submucosal layer and tunnel in it, and myotomy was performed about 29 cm from the incisor extending 2 cm into the cardia. Electrocoagulation was performed to stop bleeding and the mucosal incision was then closed. **Results:** The operation was completed successfully in about 28 minutes. The stomach tube was removed 30 h after surgery. The patient was discharged in a stable condition on the fourth postoperative day. The follow-up result showed no recurrence in symptom with Eckardt score of 0 two weeks after operation. **Conclusions:** POEM is a feasible and effective way for achalasia of cardia complicated with osteogenesis imperfecta.

[Key Words] peroral endoscopic myotomy; achalasia of cardia; osteogenesis imperfecta

贲门失弛缓症(achalasia of cardia)是临床上较为常见的一种食管动力疾病, 患者多以吞咽困难和未消化食物或唾液反流为主要症状^[1-2], 主要病因是食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力增高导致食物无法顺利通过。因此, 临床需要采用生物化学方法(如注射肉毒素或口服钙通道阻滞剂)或机械性破坏(如内镜下球囊扩张或外科肌

切开术)来降低 LES 压力从而解除梗阻^[2-3]。经口内镜肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)具有微创、疗效显著、术后恢复快等优点, 逐渐成为目前贲门失弛缓症的重要治疗手段^[2-3]。

成骨不全(osteogenesis imperfecta, OI)又称脆骨病, 大多数系常染色体显性遗传, 是遗传性中胚层发育障碍引起胶原蛋白形成不良所致的罕见

[收稿日期] 2018-03-10 **[接受日期]** 2018-04-08

[基金项目] 国家自然科学基金(81301760, 81470811, 81670483), 上海市科委重大项目(16411950400). Supported by National Natural Science Foundation of China (81301760, 81470811, 81670483) and the Major Project of Shanghai Municipal Science and Technology Committee (16411950400).

[作者简介] 诸 炎, 博士, 住院医师。E-mail: zhuyan1992521@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: zhou.pinghong@zs-hospital.sh.cn

的先天性结缔组织疾病,也可累及眼、耳、皮肤等,表现为易骨折、关节松弛、牙质发育不全、蓝巩膜等。患者一般会出现脆骨症、身材矮小及脊柱侧凸等一系列症状,接受有创手术和治疗的风险较大。因此,本研究对全球首例贲门失弛缓症合并先天性OI患者采用POEM治疗,取得较好疗效,现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者男性,21岁,因“进食困难6个月余,加重2个月”于2018年3月14日来我院内镜中心就诊。患者自2017年2月出现进食期间胸骨下胸痛及烧心等不适,停止进食后症状可好转,胸痛症状在2017年5月后缓解。2018年1月上旬开始于夜间侧卧时出现反流,反流物为唾液及未消化食物,平躺或垫高枕头休息时症状会有所缓解。同时进食困难症状加重,仅可进食半流质(如食物糊、烂面等)。发病以来体质量减轻2.5 kg,术前参照标准(表1)进行Eckardt评分。

表1 贲门失弛缓症患者Eckardt评分标准				
分值	体质量减轻 m/kg	吞咽困难	胸骨后疼痛	反流
0	无	无	无	无
1	<5	偶尔	偶尔	偶尔
2	5~10	每日	每日	每日
3	>10	每餐	每餐	每餐

患者自幼被诊断为先天性OI,曾因轻度外力致骨折累计10余次,先后包括锁骨、双侧肘关节、右侧肩关节、双侧肱骨、双侧膝关节、双侧踝关节,骨折后均使用外固定保守治疗。生长发育过程中四肢均逐渐出现弯曲畸形,目前已无法顺利行走(图1A),四肢肌力均为3级。所有直系亲属均无类似病史,考虑患者为Ⅵ型OI。

1.2 术前影像学及胃镜检查 外院上消化道钡餐造影显示患者胸廓畸形,右胸狭小,纵隔、心脏右移;食管中下段扩张、扭曲,内壁光整,贲门纤细呈鸟嘴征;口服钡剂通过贲门受阻,20 min后仅少量钡剂进入胃内,考虑为贲门失弛缓症(图1B、1C)。胸部CT平扫可见食管中下段扩张积液,脊柱及肋骨变形,未发现食管壁增厚及周边淋巴结肿大。术前胃镜检查见食管管腔明显扩张,食管中下段扭曲,食管壁上附有少量食物残渣;进镜36 cm可通过贲门,贲门口狭窄,食管下端及贲门附近黏膜光滑,呈白色(图2A)。

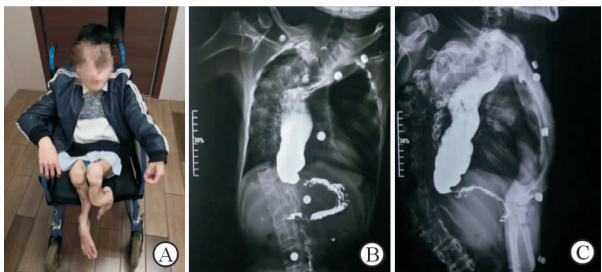


图1 患者体型及上消化道钡餐造影

A:患者身材矮小,四肢畸形;B,C:患者上消化道造影正位片(B)、右前斜位片(C)示食管中下段显著扩张,贲门口呈鸟嘴征

1.3 POEM手术治疗 完善相关术前检查并获取患者及家属书面知情同意后,于全麻、气管插管下实施POEM。术前先行普通胃镜检查,采用大量生理盐水(0.9%NaCl)冲洗食管壁上的黏液及食物残渣,并将冲洗后的生理盐水吸净。术中胃镜前置透明帽,进入食管腔后,距门齿28 cm食管黏膜下注射含0.01%肾上腺素和0.25%靛胭脂的生理盐水黏膜下注射液,采用海博刀切开黏膜(图2B),沿黏膜下层向下逐步小心分离直至贲门下3 cm,从而建立黏膜下层隧道(图2C)。采用海博刀自距门齿29 cm至贲门下2 cm,将环状肌束横断(图2D)。通过反转视野观察胃贲门部,确定食管下括约肌已足够松弛。隧道内创面可见少量出血,用热活检钳止血,确认创面无渗血后应用钛夹将黏膜切口关闭(图2E)。此时贲门口明显扩大,胃镜通过无阻力(图2F)。再次检查确定食管、胃黏膜无异常且黏膜下隧道口关闭完全后留置胃管后结束手术。

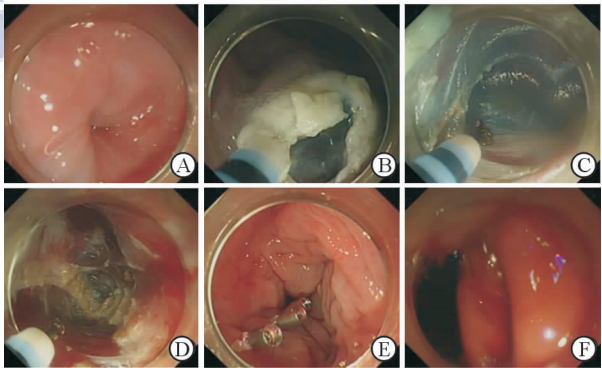


图2 患者POEM术前及术中所见

A:术前贲门口紧,黏膜发白;B:术中采用海博刀将黏膜切开;C:建立黏膜下隧道;D:切开环形肌束;E:术后予以钛夹夹闭隧道入口;F:术后贲门口松弛,内镜可轻松进入胃内

1.4 术后处理及随访 患者麻醉清醒后安全返回病房,予以禁食24 h。24 h后确认胃管内引流物情况并考虑拔除胃管。胃管拔除后可少量饮用清水,

术后 36 h 开始进食流质 5 d。5 d 后根据患者实际情况调整为半流质及正常饮食。患者出院后每 2 周 1 次电话随访了解术后是否有不适主诉并进行 Eckardt 评分,术后 3 个月复查上消化道钡餐造影及胃镜检查。

2 结 果

2.1 手术相关情况 手术顺利完成,总用时 28 min。术后即刻内镜检查发现贲门口松弛,胃镜可顺利通过无阻力。手术结束 30 h 确认患者胃管引流物内无活动性出血后拔除胃管。胃管拔除后当日少量饮用清水并于次日进食冷流质。

2.2 术后随访及疗效 患者于术后第 4 天出院,出院时无不适主诉。术后 2 周随访已开始正常饮食且进食后无哽咽感、胸痛等不适主诉。患者术前 Eckardt 评分为 7 分,术后为 0 分(表 2)。

表 2 患者术前、术后 Eckardt 评分的对比

分值	体质量减轻 <i>m</i> /kg	吞咽困难	胸骨后疼痛	反流
术前评分	1	3	1	2
术后评分	0	0	0	0

3 讨 论

原发性贲门失弛缓症是最常见的食管运动障碍疾病,其典型临床表现为吞咽困难、食物反流、胸痛、体质量减轻及呼吸系统症状,如夜间咳嗽、反复误吸等^[4]。该病年发病率约为 1.63/10 万人,年患病率为 10.82/10 万人,发病率呈明显上升趋势^[5]。其发病机制目前尚不明确,但大多认为是由于食管壁肌间神经节丛中的神经节细胞进行性退变导致远端 2/3 食管无蠕动以及食管下括约肌不完全松弛;但进展迅速的吞咽困难和体质量减轻往往提示恶性肿瘤导致的假性贲门失弛缓,需要注意鉴别^[6]。

原发性贲门失弛缓症目前尚无有效的根治方法,大多数治疗手段是通过降低 LES 压力及减轻食管狭窄来缓解症状。常见的治疗手段包括服用药物、内镜下球囊扩张术、内镜下注射肉毒素^[7]以及腔镜下食管肌层切开等。Meta 分析结果显示腔镜下食管肌层切开术合并抗反流手术术后症状缓解率(90%)要显著高于内镜下注射肉毒素及内镜下球囊扩张术^[8]。Heller 肌切开联合胃底折叠术被认为是治疗贲门失弛缓症最佳的外科手段,其术后有效率可高达 97%^[9],并且在解除 LES 功能性梗阻的同时,还能防止胃食管反流。在经自然腔道内镜手术

(NOTES)理念逐渐深入人心后,2007 年 Pasricha 等^[10]在猪模型内成功实施了内镜下食管肌层切开术。Inoue 等^[11]对 17 例贲门失弛缓症患者实施了 POEM,患者术后吞咽困难评分显著降低且相关症状均有所缓解。2017 年,一项纳入了 19 项研究^[12]共计 1 299 例 POEM 手术的 meta 分析显示,中位随访时间 13 个月的情况下,POEM 手术前后 Eckardt 评分和 LES 压力差异显著。POEM 手术治疗贲门失弛缓症短期疗效显著^[12]。考虑到 Heller 肌切开术术后症状缓解率会随着时间的推移而下降,POEM 术是一种安全、有效的补救措施,在中位随访时间为 28 个月的情况下,总体有效率为 95.7%^[13]。

OI 是一种罕见疾病,其估计发病率约为每 20 000 名新生儿 1 例^[14-15]。大部分 OI 患者表现为常染色体显性遗传,其突变点位于 COL1A1 基因(17q21.31-q22)或 COL1A2 基因(7q22.1),从而影响 I 型胶原中 α 链的结构^[16]。而小部分表现为常染色体隐性遗传的患者 COL1A1 和 COL1A2 基因则表现正常。由于 I 型胶原是构成骨骼、肌腱、韧带及巩膜的重要蛋白,因此 OI 患者常有脆骨症或易于骨折倾向,往往具有身材矮小、脊柱侧凸、颅底畸形、蓝色巩膜、听力缺失、牙本质发育不全等表现^[17]。OI 目前并无有效治愈手段,其治疗目标主要为降低患者骨折率,避免长骨及关节畸形和脊柱侧凸,减轻慢性疼痛及最大程度增加活动度^[18]。OI 患者少见有吞咽困难的临床表现。一项包含 52 例 OI 合并颅底凹陷患者的研究发现 66% 的患者有吞咽困难的表现,这些患者往往需要进行脑积水分流减压后症状才能缓解^[19]。患者因合并食管疾病导致吞咽困难的临床报道仅 1 例。Mizrak 等^[20]于 2015 年报道了伴吞咽困难及体质量减轻的先天性 OI 患者,该患者食管造影时发现了食管扩张,食管测压发现了食管下括约肌不完全松弛。患者经历了多次食管球囊扩张等治疗后,症状仍未见好转。考虑到了症状的进展,最后实施了食管下端切除术及近端胃切除术,病理发现了贲门腺癌,肿瘤细胞已浸润至浆膜层(T₃N₁M₀)。

本例患者术前诊断为先天性成骨不全合并贲门失弛缓症。治疗贲门失弛缓症的首要步骤是鉴别原发性贲门失弛缓症、假性贲门失弛缓症、贲门恶性肿瘤及食管机械性梗阻。在术前评估的过程中内镜医生需要详细询问患者有症状以来的病史,

并且对其既往病史、合并症及已有的检查结果进行仔细分析,才能得出准确的最终诊断。该患者由于患有先天性成骨不全,其脊柱有明显侧凸,胸腔狭小且纵隔和心脏均向右发生了偏移,其可能具有因胸腔畸形导致的食管机械性梗阻。根据患者钡餐造影的结果及术前胃镜检查对贲门附近的观察,最终排除了这一可能性。多数伴有吞咽困难的贲门失弛缓症患者往往会通过餐后适量运动及改变体位来帮助缓解吞咽困难,而该患者由于四肢弯曲畸形,无法自行走动或改变体位,因而只能通过减少进食或大量饮用水来减轻症状,导致了食管中下段的严重扩张及体质量的减轻。同时患者食管长度较短,食管内滞留未消化食物时其反流、误吸的可能性更高。而患者夜间翻身不便,若发生误吸无法及时处理,可能导致肺炎等并发症的发生,后果严重。

我院内镜中心目前已实施了超过 3 000 例 POEM 手术治疗贲门失弛缓症,针对特殊的贲门失弛缓症患者如儿童、乙状结肠型食管或 Heller 术后复发的贲门失弛缓症患者,都有着丰富的手术经验。鉴于该患者的特殊合并症,我们考虑尽快实施 POEM 缓解 LES 松弛障碍,解决 LES 流出道梗阻,避免疾病的进一步进展。在术中要谨慎选择黏膜下隧道的开口位置,缩短隧道长度,同时在建立隧道的过程中,要避免损伤到肌层从而增加穿孔的风险。患者在环状肌束切开后,贲门口立即发生了松弛,目前进食困难的症状已消失,但考虑到术后有发生胃食管反流的可能,需要密切随访。

综上所述,全球首例贲门失弛缓症合并先天性成骨不全患者接受 POEM 术后短期内临床症状得到明显改善,手术安全性好,但长期疗效仍有待进一步随访。

参考文献

[1] VAEZI M F, PANDOLFINO J E, VELA M F. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013,108(8):1238-1249; quiz 1250.

[2] 齐志鹏,李全林,钟芸诗,等. 复旦大学附属中山医院经口内镜下肌切开术(POEM)治疗贲门失弛缓症诊疗规范(v1. 2018)[J]. *中国临床医学*,2018,25(2):318-封三.

[3] SPIESS A E, KAHRILAS P J. Treating achalasia: from whalebone to laparoscope[J]. *JAMA*, 1998,280(7):638-642.

[4] RICHTER J E, BOECKXSTAENS G E. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation[J]. *Gut*, 2011,60(6):869-876.

[5] SADOWSKI D C, ACKAH F, JIANG B, et al. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010,22(9):e256-e261.

[6] CAMPOS C T, ELLIS F H Jr, LOCICERO J 3rd. Pseudoachalasia: a report of two cases with comments on possible causes and diagnosis[J]. *Dis Esophagus*, 1997,10(3):220-224.

[7] CAI X B, DAI Y M, WAN X J, et al. Comparison between botulinum injection and removable covered self-expanding metal stents for the treatment of achalasia[J]. *Dig Dis Sci*, 2013,58(7):1960-1966.

[8] CAMPOS G M, VITTINGHOFF E, RABL C, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(1):45-57.

[9] ZANINOTTO G, COSTANTINI M, RIZZETTO C, et al. Four hundred laparoscopic myotomies for esophageal achalasia: a single centre experience[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(6):986-993.

[10] PASRICHA P J, HAWARI R, AHMED I, et al. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia [J]. *Endoscopy*, 2007, 39(9):761-764.

[11] INOUE H, MINAMI H, KOBAYASHI Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia[J]. *Endoscopy*, 2010,42(4):265-271.

[12] CRESPI N O M, LIU L W C, PARMAR A, et al. Safety and efficacy of POEM for treatment of achalasia: a systematic review of the literature[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(5): 2187-2201.

[13] ZHANG X, MODAYIL R J, FRIEDEL D, et al. Per-oral endoscopic myotomy in patients with or without prior Heller's myotomy: comparing long-term outcomes in a large U. S. single-center cohort (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018,87(4):972-985.

[14] SAM J E, DHARMALINGAM M. Osteogenesis imperfecta [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(6):903-908.

[15] MARINI J C. Osteogenesis imperfecta: comprehensive management[J]. *Adv Pediatr*, 1988,35:391-426.

[16] GAJKO-GALICKA A. Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans [J]. *Acta Biochim Pol*, 2002,49(2):433-441.

[17] GREELEY C S, DONARUMA-KWOH M, VETTIMATTAM M, et al. Fractures at diagnosis in infants and children with osteogenesis imperfecta [J]. *J Pediatr Orthop*, 2013,33(1):32-36.

[18] RAUCH F, GLORIEUX F H. Osteogenesis imperfecta[J]. *Lancet*, 2004,363(9418):1377-1385.

[19] MENEZES A H. Specific entities affecting the craniocervical region: osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management of basilar impression[J]. *Childs Nerv Syst*, 2008,24(10):1169-1172.

[20] MIZRAK D, ALKAN A, ERDOGDU B, et al. Osteogenesis imperfecta, pseudoachalasia, and gastric cancer[J]. *Case Rep Gastrointest Med*, 2015,2015:685459.