

# Barrett 食管的光动力治疗

颉永乐<sup>1</sup>, 徐克成<sup>2</sup>

(1. 天水市第一人民医院 消化内科, 甘肃 天水 741000; 2. 广州复大肿瘤医院, 广州 510300)

关键词: Barrett 食管; 光动力疗法

中图分类号: R571

文献标识码: A

文章编号: 1004-583X(2006)06-0442-03

Barrett 食管(BE)是食管及食管、胃连接部腺癌惟一已知的癌前病变。目前认为, 食管下端的复层鳞状上皮被化生的柱状上皮所代替, 无论化生的是胃上皮、小肠上皮, 还是大肠上皮, 都可以定义为 BE。BE 的癌变将经历特殊肠化生—不典型增生—原位癌—浸润性腺癌的病理进程。BE 腺癌的诊断依据如下: ①确诊的原发性食管腺癌; ②有 BE 病史; ③具备确切的组织学形态; ④找 BE 从异型增生发展到原位癌和浸润癌的过渡形态。

国外研究报道, BE 的癌变率较一般人群高 30~125 倍, 且 80% 的食管腺癌来源于 BE。因此, 对 BE 及与其相关的异型增生和黏膜内腺癌的治疗, 已日益引起消化界的重视。BE 的治疗方法主要是抑酸药物治疗和外科食管切除术, 但前者只能控制反流症状, 不会减少 BE 发生癌变的危险性; 后者有一定的风险和手术致死率以及手术禁忌证。即使在有经验(且手术数量大)的外科中心, 经过认真的患者挑选, 其病死率仍为 3%~5%, 并发症发生率为 18%~48%<sup>[1]</sup>。近年来, 内镜治疗技术, 如激光、氩等离子凝固术、多极电凝术、光动力学治疗(photodynamic therapy, PDT)和内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)等发展很快, 取得了较好的效果。现仅就 BE 的光动力学治疗方面的进展作一综述。

## 1 PDT 治疗 Barrett 食管的机制

PDT 是目前治疗恶性肿瘤的一种高新技术, 随着光敏药物的提纯及半导体激光制造技术的进步, 使 PDT 治疗技术逐步走向成熟。它是通过注射某种光敏物质, 利用特定的光敏物质在肿瘤或新生物组织中高浓度集中, 而其他正常组织和器官中代谢迅速而浓度甚低, 然后以一定敏感波长的光照射物质集中的部位, 使该部位组织及细胞变性、坏死, 而正常组织不受到损伤, 达到治疗目的。PDT 治疗时肿瘤局部被照射后并不产生热效应而是产生一种光效应, PDT 所选的低能激光本身对生物组织无直接破坏作用, 但它能激活光敏剂向氧分子递能产生单体氧。后者对细胞成分产生不可逆的氧化、直接损伤细胞, 诱导细胞凋亡, 并损伤肿瘤血管使肿瘤缺血坏死<sup>[2]</sup>。与钬石榴的激光(Nd:YAG)治疗相似, PDT 可经纤维内镜完成。因此, PDT 可以治疗呼吸道、消化道肿瘤, 如复发性乳癌、头颈部鳞癌、气管癌、消化道癌和膀胱癌。目前应用最广的光敏物质是氨基乙酰丙酸, 如 5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)、δ-氨基乙酰丙酸(delta-aminolevulinic acid, delta-ALA)、血卟啉的衍生物(hematoporphyrin derivative, HPD)、叶菲尔钠(porphimer sodium)和 nr 氯四羟基苯(nr tetrahydroxy-phenyl chlorin, mTHPC)等。

sodium) 和 nr 氯四羟基苯(nr tetrahydroxy-phenyl chlorin, mTHPC)等。

## 2 PDT 治疗 BE 的疗效

光动力学治疗最初是用来治疗食管癌, 但后来一些研究发现它也可以消除 BE 黏膜。最早在 1995 年 Laukka 等<sup>[3]</sup>就用 HPD 作光敏剂治疗 5 例 BE 患者, 结果发现 BE 患者上皮长度平均减少了 24%, 高度不典型增生(high grade dysplasia, HGD)均转复为低度不典型增生(low grade dysplasia, LGD), 疗效能持续 1 年。

Ackroyd 等<sup>[4]</sup>将 36 例 LGD BE 患者随机分为治疗组(光敏剂为 5-ALA)和对照组(服用安慰剂), 发现治疗组( $n=18$ )中 16 例治疗有效, BE 上皮平均减少了 30%; 对照组中只有 2 例减少了 10%, 其余 16 例无变化。治疗组没有不典型增生, 而对照组中有 12 例仍存在 LGD。治疗效应可持续 24 个月。他们的另一个 PDT 的长期疗效观察发现, 40 例低分化 BE 患者, 口服 5-ALA (30 mg/kg) 4 小时后, 给予激光照射治疗, 此后数年定期内窥镜和活检监测病情进展, 平均随访 53 个月, 发现 35 例患者表现为肉眼可见的柱状上皮面积减少, 只有 1 例患者在治疗 3 年后, 在未行激光照射的区域形成腺癌<sup>[5]</sup>。

Overholt 等<sup>[6]</sup>随访 103 例 PDT 治疗后的 BE 和早期食管癌患者(光敏剂为 Porfimer)辅以 Nd:YAG 激光消融处理残余的 BE 黏膜, 所有患者均服用奥美拉唑 20 mg, 每日 2 次, 以抑制胃酸反流。其中有 82 例一直接受随访, 平均随访期 58.5 个月, PDT 治疗后 BE 黏膜长度平均减少 6.92 cm, 65 例高分化 BE 患者中, 60 例完全根除, 3 例发展成为黏膜下腺癌。高分化、低分化 BE 和早期食管癌的治愈率分别是 92.9%、77.5% 和 44.4%。

Ortner 等<sup>[7]</sup>通过局部给予 delta-ALA 作为光敏剂治疗 14 例 BE 患者(其中 7 例为 LGD)。治疗后予服用奥美拉唑(80 mg/d) 2 个月, 之后则根据反流症状的有无决定是否服药。平均随访 33 个月后发现所有的 LGD BE 均被根治成功, 但有 1 例治疗前无不典型增生治疗后发展成 HGD。第 1 次消融成功率为 21%, 第 2 次为 20%。平均消除 BE 上皮的长度第 1 次为  $(1.54 \pm 1.29)$  cm, 第 2 次为  $(1.02 \pm 0.80)$  cm, 并且发现光敏剂剂量不同所产生的效果和并发症均有差别。

Hur 等<sup>[8]</sup>在 BE 患者中调查 PDT 和手术切除食管的费用-疗效比, 结果显示 PDT 的生活质量改善期(quality-adjusted life years, QALYs)更长, 比外科手术长 2.17 年, 虽然 PDT 的花费较手术高, 但每个生活质量改善年(QALY) 3300 美元的费用, 患者普遍乐于接受。

Hemminger 等<sup>[9]</sup>以 Porfimer sodium 为光敏剂, 采用光动力疗法治疗 16 例高分化 BE, 其中男性 11 例, 女性 5 例, 平均年龄 75 岁, 然后调查了患者对治疗的满意程度(平均的反馈时间是治疗后 27 个月), 发现 75% 患者治疗后的主要症状是

吞咽功能障碍和吞咽困难,但只有2例患者症状持续超过4周。皮肤光敏反应持续平均达6周,16例患者均在门诊实施治疗,仅2例患者因有光毒性反应而住院治疗。所有患者表示,如果再次面临相同的选择(是手术切除还是光动力治疗),他们仍会选择后者。结论认为光动力治疗高分化BE的疗效在患者中有很高的满意度。

由美国食物与药品管理委员(FDA)会批准进行的一项多中心的随机对照研究,将分散于世界30多处的200例HGD的BE患者作为研究对象,予以统一的病理分析。这些患者被随机分为奥美拉唑加PDT组和单独以奥美拉唑(20mg,每日2次)治疗组。Porfimer sodium PDT治疗后12周随访时,41%的患者的Barrett黏膜得到完全清除,72%的患者HGD被清除,这表明,相比于单用奥美拉唑组,PDT获得了非常满意的疗效。最重要的是它表明Porfimer sodium PDT可以几乎3倍的降低腺癌(由最初的30%变成10%)发生的可能<sup>[10]</sup>。这令人满意的疗效可以保持达两年,在加拿大Porfimer sodium PDT治疗HGD BE患者已获正式批准。

PDT治疗后主要的并发症是食管动力障碍和食管狭窄,同时施行食管扩张预防食管狭窄。Malhi Chowla等<sup>[11]</sup>发现,治疗后30%的患者可发生无效食管运动(ineffective esophageal motility),43%可发生食管蠕动停止。Overholt等<sup>[6]</sup>发现1次PDT治疗后食管狭窄发生率为18%,2次的发生率是50%,总的发生率30%。有报告在成功的进行PDT治疗的病例,可发生鳞状上皮下的HGD。有学者报道,在48例患者中,有11例在未治疗的黏膜区出现新的不典型增生。因此,即使柱状上皮被清除,长期随访仍属必要。

### 3 展望

治疗肿瘤的目的是尽可能的杀伤肿瘤细胞同时尽量少损伤正常组织,PDT具有常规治疗所不具备的优点,它的光化学反应主要作用在瘤细胞,而对正常组织损伤较少。不良反应小,而且疗程短,见效快,操作方便,可重复治疗,这是其他治疗肿瘤的方法包括手术、放疗和化疗等所无法比拟的,故对年老体弱、不能手术,或化疗、放疗的患者尤为适宜,可起到延长患者生命、减轻症状、提高生存期生活质量的作用。不少研究已经表明,PDT对于BE的治疗优于传统的手术治疗,这对不典型增生BE和腺癌的防治很有意义。药物和手术治疗BE有一定的局限性,PDT技术不失为一种可能的替代治疗方法或者补充治疗。BE内病变不一定是局限性的,常可多灶性,肉眼不能见到,后者疗法不一定能清除,而PDT可以作用于较广泛区域,并能透入和清除黏膜下病变。因此较之内镜下的其它治疗方法,如Nd:YAG激光消融,氩等离子凝固术(argon plasma coagulator, APC),内镜下黏膜切除术,PDT的疗效更加彻底。但是现有的PDT疗法,有几点缺点:①光敏剂如血中卟啉衍生物(HPD)、光敏素等在皮肤中排泄慢,滞留时间长,易产生皮肤光毒反应,治疗期间应避光20天以上;②静脉给HPD可达全身,在肝、肾、脾内较多,影响机体代谢;③常规PDT对肿瘤治疗时,激光照射仅限于表浅或内腔道内包块,深部包块因激光穿透作用表浅,杀伤作用有限。为克服以上缺点,选择具有对肿瘤选择性滞留强、代谢快,对皮肤、内脏等光敏不良反应小,吸收峰位于红光或近红外线等特性的光敏剂已成为光动力治疗肿瘤的重要方向之一。5-氨基乙酞丙酸(5 amino levulinic, 5 ALA)是一种低毒性、代谢快、

疗效好的内源性光敏物。它可达到常规光敏剂相同的效果,而治疗患者仅需要避光1~2天。它有几个优于普通光敏剂的特点:①5 ALA不良反应小,它本身不是光敏剂,是一种诱导剂。一旦停用ALA,体内原卟啉IX(protoporphyrin IX, PPIX)迅速代谢分解;②肿瘤细胞内PPIX比正常组织高5~8倍,PDT时就增加了选择性肿瘤坏死可能;③PPIX定位局限在上皮源性细胞中,无Photofrin的直接血管损伤作用,狭窄和穿孔的危险性较小,能产生高选择性的黏膜光敏作用,这使得它仅破坏异常黏膜而不损伤下面的肌层,从而避免形成狭窄。

单纯PDT中多采用激光照射,因激光在肿瘤组织中穿透力受限,作用较表浅;对于附近转移灶或激光不能照射到的部位的肿瘤无能为力,因此限制了PDT的进一步应用。近来有研究表明<sup>[12]</sup>,放射线照射亦可激发光敏剂产生单态氧,杀伤肿瘤,且放射剂量可明显低于普通单独放射治疗剂量,不良反应轻。该方法应用较理想地解决了激光照射较表浅、致PDT作用表浅的难题。放射线可激活照射范围的所有肿瘤组织中的光敏物产生光比反应、杀伤深部恶性肿瘤或转移灶,扩大了PDT治疗范围。亦有人报道<sup>[13]</sup>超声波可激发某些光敏剂产生光化反应,杀伤肿瘤细胞。这样可解决常规光动力疗法杀伤肿瘤细胞的局限性,但超声波能激发的光敏剂有限。

PDT增效作用主要从两个方面入手,一是增加光敏剂在肿瘤组织中的含量,二是增加激光照射后产生光化作用。有人将传统的光敏剂与抗肿瘤的单克隆抗体在体外连接后再输入体内,既可增加光敏剂在肿瘤中的含量,又可利用单克隆抗体和PDT双重作用杀伤肿瘤细胞。有研究者<sup>[14]</sup>通过转基因技术,将对光动力学作用的敏感基因bcl 2转染给肿瘤细胞。使肿瘤细胞对光动力学作用更加敏感,从而达到增加PDT作用目的,该方法已在动物肿瘤模型中得到证实;该方法是一种很有创意的方法。亦有人<sup>[15]</sup>设想将表达荧光蛋白的基因转染给肿瘤细胞,使之在肿瘤内大量表达,注入光敏剂后,利用肿瘤内自体荧光来激发产生光化反应,达到杀伤肿瘤细胞的作用,但其可行性如何尚需实践检验。

近期,随着5-ALA的出现,PDT正被逐步广泛应用。它诱导的皮肤光敏反应仅持续24小时,这使得PDT极为方便。研究表明PDT治疗BE不但创伤小,而且柱状黏膜清除率较高,并发症较少,复发率低,能有效的减少食管腺癌的发生率。随着科技的发展,激光光源的不断改进和光敏剂的创新,照射方法的不断探索,PDT将会有更新的前景。

### 参考文献:

- [1] Shama P. Controversies in Barrett's esophagus: management of high grade dysplasia[J]. *Semin Gastrointest Dis*, 2001, 12(1): 26-32.
- [2] Webber J, Herman M, Kessel D, et al. Photodynamic treatment of neoplastic lesions of the gastrointestinal tract. Recent advances in techniques and results[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2000, 385(4): 299-304.
- [3] Laukka MA, Wang KK. Initial results of using low dose photodynamic therapy in the treatment of Barrett's esophagus[J]. *Gastrointest Endosc*, 1995, 42(1): 59-63.
- [4] Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, et al. Aminolevulinic acid-induced photodynamic therapy: safe and effective ablation of dysplasia in Barrett's esophagus[J]. *Dis Esophagus*, 2000, 13

- (1): 18-22.
- [5] Ackroyd R, Kelty CJ, Brown NJ, et al. Eradication of dysplastic Barrett's esophagus using photodynamic therapy: long term follow-up[J]. Endoscopy, 2003, 35(6): 496-501.
- [6] Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results[J]. Gastrointest Endosc, 2003, 58(2): 183-188.
- [7] Ortner M A, Zumbusch K, Liebetrich J, et al. Is topical delta aminolevulinic acid adequate for photodynamic therapy in Barrett's esophagus? A pilot study[J]. Endoscopy, 2002, 34(8): 611-616.
- [8] Hur C, Nishioka NS, Gazelle GS. Cost-effectiveness of photodynamic therapy for treatment of Barrett's esophagus with high grade dysplasia[J]. Dig Dis Sci, 2003, 48(7): 1273-1283.
- [9] Hemminger LL, Wolfsen HC. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus and high grade dysplasia: results of a patient satisfaction survey[J]. Gastroenterol Nurs, 2002, 25(4): 139-141.
- [10] Wolfsen HC. Photodynamic therapy for mucosal esophageal adenocarcinoma and dysplastic Barrett's esophagus[J]. Dig Dis, 2002, 20(1): 5-17.
- [11] Malhi Chowla N, Wolfsen HC, Devault KR. Esophageal dysmotility in patients undergoing photodynamic therapy[J]. Mayo Clin Proc, 2001, 76(10): 987-989.
- [12] Luksiene Z. Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment[J]. Medicina (Kaunas), 2003, 39(12): 1137-1150.
- [13] Jin ZH, Miyoshi N, Ishiguro K, et al. Combination effect of photodynamic and sonodynamic therapy on experimental skin squamous cell carcinoma in C3H/HeN mice[J]. J Dermatol, 2000, 27(5): 294-306.
- [14] Zhang WG. Antisense bcl-2 retrovirus increase the sensitivity of a human gastric adenocarcinoma cell line to photodynamic therapy[J]. Photochem Photobiol, 1999, 69(5): 582-586.
- [15] Babincova M, Sourivong P, Babinec P. Gene transfer mediated intracellular photodynamic therapy[J]. Med Hypotheses, 2000, 54(2): 180-181.

收稿日期: 2005 08 30 修回日期: 2005 12 03 编辑: 姜恒丽

## 糖尿病与骨质疏松

沈芸<sup>a</sup>, 宋滇平<sup>b</sup>

(昆明医学院第一附属医院 a. 干疗科; b. 糖尿病科, 云南 昆明 650032)

关键词: 糖尿病; 骨质疏松

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1004-583X(2006)06-0444-03

自 1948 年 Albright 首次报告长期血糖控制不佳的糖尿病患者可发生骨质疏松以来, 糖尿病与骨质疏松及其骨折的关系也越来越引起人们的关注。许多学者进行了相关的研究, 研究的内容包括骨密度、骨折、病理机制、胰岛素及胰岛素样生长因子、激素、细胞因子、遗传因素、骨转换的生化指标、药物的影响等, 但有些结论是相互矛盾的。笔者就此问题复习近年来文献作一综述。

### 1 骨密度

骨量减少最初在青少年 1 型糖尿病患者中被发现, 随后的研究发现有 4~6 年糖尿病病史的 1 型糖尿病儿童前臂骨密度较对照组降低 20%~50%, 以后的大多数研究多认为成人及儿童 1 型糖尿病患者骨密度降低<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病患者的骨密度大多数报道是增高和无变化, 少有降低<sup>[2,3]</sup>的报道, 多数认为 2 型糖尿病患者骨密度在前臂降低、不变, 甚至升高, 在椎体或股骨颈无变化或升高<sup>[4]</sup>。导致 1 型及 2 型糖尿病骨量改变的机制不清楚, 一些研究认为糖尿病代谢控制与骨密度间无相关性<sup>[4]</sup>, 另一些研究则发现 1 型糖尿病患者血糖控制后, 骨密度稳定或增高<sup>[1]</sup>。

### 2 骨折

骨质疏松的最主要危害在于其骨折风险增加, 特别是髌

部骨折。有证据表明糖尿病患者髌部骨折风险增加, 一项糖尿病髌部骨折的研究对挪威 35 444 例年龄 50 岁以上受试者随访 9 年, 在这期间, 1 643 例新发髌部骨折, 1 型糖尿病妇女髌部骨折相对风险是 6.9%, 统计学呈有意义的增加, 且髌部骨折与糖尿病病程有关<sup>[5]</sup>。

2 型糖尿病骨折风险的研究报道较多, 一项对超过 65 岁老年 2 型糖尿病妇女的研究发现, 尽管骨密度增加, 但髌部、肱骨近端和足的骨折风险增加。导致骨折风险增加的危险因素包括跌倒、视力差、缺乏锻炼、肢体功能受限和长效的苯二氮草类药物的应用<sup>[2]</sup>, 而澳大利亚的蓝山眼科研究 (Blue Mountains Eye Study) 指出, 糖尿病与肱骨近端骨折有关, 糖尿病视网膜病变、病变范围 ≥25% 晶体面积的皮质白内障、糖尿病病程 ≥10 年和胰岛素治疗与骨折风险增加相关<sup>[6]</sup>。Schwartz 等<sup>[7]</sup>对 9 249 例老年糖尿病妇女的研究报道, 老年糖尿病妇女, 特别是使用胰岛素治疗者跌倒的风险增加。可能的原因包括: 视网膜病变和白内障导致的视力下降, 急性高或低血糖导致的视力受损, 平衡功能差, 关节炎, 心血管疾病, 外周或自主神经病变所致的直立性低血压, 抑郁, 抗焦虑和失眠药物的应用等。也有 2 型糖尿病患者骨折风险下降的报道<sup>[4]</sup>。

### 3 病理机制

3.1 组织形态学研究 动物研究表明, 糖尿病所致的骨异常主要是骨形成的缺陷。其机制不清, 可能与代谢紊乱和自身免疫介导的因素有关, 动态组织学研究的糖尿病鼠的成骨细胞数量、类骨质形成和骨矿化均减少。对 T 细胞介导的自身