

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01001

内镜下水囊扩张和肉毒毒素注射治疗贲门失弛缓症的疗效比较

周 慧¹, 戴彦苗², 陆伦根¹, 罗声政¹, 钱月琴¹, 宛新建^{1*}

1. 上海交通大学医学院附属第一人民医院消化内科, 上海 200080
2. 江苏省昆山市中医医院脾胃肝胆科, 苏州 215300

[摘要] **目的** 评估贲门失弛缓症患者的食管动力学和临床症状, 对比内镜下水囊扩张及肉毒毒素注射两种方法的疗效。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法, 选取临床初次确诊为原发性贲门失弛缓症的患者共 80 例, 随机分为 2 组, 分别接受内镜下水囊扩张和肉毒毒素注射治疗。记录患者治疗前及治疗后 1 周、1 个月的临床症状评分和食管动力学指标, 并记录随访 12 个月内患者的缓解率情况。**结果** 两组患者治疗后 1 周、1 个月的临床症状积分(总体症状、反食、吞咽困难、胸痛)和食管动力学指标(下食管括约肌静息压和松弛率、食管体部收缩幅度及顺行性收缩百分比)较治疗前均有改善($P < 0.01$)。治疗后 1 周水囊扩张组反食、吞咽困难症状积分的改善优于肉毒毒素注射组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 治疗后 1 周和 1 个月水囊扩张组下食管括约肌静息压的改善优于肉毒毒素注射组($P < 0.01$)。术后 12 个月水囊扩张组和肉毒毒素注射组临床缓解率分别为 73.2% 和 61.5%, Kaplan-Meier 法分析显示术后 12 个月两组累积缓解率差异无统计学意义($P = 0.29$)。**结论** 内镜下水囊扩张和肉毒毒素注射两种方法治疗贲门失弛缓症均有效, 而且前者的治疗效果更好。

[关键词] 贲门失弛缓症; 水囊扩张; 肉毒毒素类; 食管动力学

[中图分类号] R 571.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)09-1001-05

Endoscopic water-filled balloon dilatation and botulinum toxin injection for treatment of achalasia: a comparison of clinical effectiveness

ZHOU Hui¹, DAI Yan-miao², LU Lun-gen¹, LUO Sheng-zheng¹, QIAN Yue-qin¹, WAN Xin-jian^{1*}

1. Department of Gastroenterology, First People's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China
2. Department of Gastroenterology, Kunshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215300, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To compare the curative effects of water-filled balloon dilatation and botulinum toxin local injection in treatment of achalasia by evaluating the clinical symptoms and esophageal kinematics. **Methods** Eighty patients diagnosed as primary achalasia were randomly assigned to endoscopic water-filled balloon dilatation group and botulinum toxin group in a prospective randomized controlled trial. The clinical symptoms and esophageal kinematics of patients were evaluated before and 1 week, 1 month after therapy, and the data of remission were recorded during a follow-up of 24 months. **Results** The clinical symptom scores (overall symptom, regurgitation of food, dysphagia and chest pain) and esophageal kinematics (the lower esophageal sphincter resting pressure and relaxation rate of lower esophageal sphincter, contracting amplitude of esophageal body and the percentage of esophageal body antegrade peristalsis) were significantly improved in both treatment groups 1 week and 1 month after therapy ($P < 0.01$). One week after treatment the improvements in regurgitation and dysphagia scores were greater in water-filled balloon group than those in the botulinum toxin group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The reduction in lower esophageal sphincter resting pressure was greater in water-filled balloon group than that in the botulinum toxin group 1 week and 1 month after treatment ($P < 0.01$). After 12 months, the clinical remission rates in water-filled balloon group and botulinum toxin group were 73.2% and 61.5%, respectively; Kaplan-Meier analysis demonstrated no significant difference in the accumulated remission rates between the 2 groups ($P = 0.29$). **Conclusion** Both endoscopic water-filled balloon dilatation under endoscope and botulinum toxin local injection are effective for treatment of achalasia, with better therapeutic effect seen for water-filled balloon dilatation.

[Key words] achalasia; water-filled balloon dilation; botulinum toxins; esophagus kinematics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(9): 1001-1005]

[收稿日期] 2012-03-17 **[接受日期]** 2012-05-16

[作者简介] 周 慧, 博士, 主治医师. E-mail: zhouhui0305@gmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-63240090, E-mail: sywanxj2006@163.com

贲门失弛缓症(achalasia)是一种原发性的食管动力障碍性疾病,以下食管括约肌(lower oesophageal sphincter, LES)松弛不良为特征,因远端食管缺少蠕动而导致食管功能性梗阻^[1],临床表现为食物吞咽困难、胸骨后疼痛、食物反流、体重减轻、夜间咳嗽等症状。贲门失弛缓症目前尚无根治方法,主要通过降低 LES 压力来改善食管排空、缓解症状,其治疗方法包括药物治疗、内镜下治疗及手术治疗等^[2],其中药物治疗效果差,目前主要采用内镜下球囊扩张、肉毒毒素注射治疗和外科手术治疗^[3]。腹腔镜下食管肌层切开术效果明确,但创伤较大,不易为患者所接受。内镜下球囊扩张治疗已被证实疗效相对持久,但有食管穿孔的风险。内镜下注射肉毒毒素创伤小、安全、操作方便,适合于因合并并发症不适合手术治疗和扩张治疗的老年患者,但易复发,需要多次注射。当前国内研究报道的内镜下球囊扩张和肉毒毒素注射临床疗效与国外文献报道的疗效存在一定差距,不同的报道之间也差异显著^[3-5],这可能与操作者的技术、选择的治疗参数、患者的群体差异以及疾病本身的严重程度不同等多种因素相关。本研究采用前瞻性随机临床对照研究,以患者主观症状和食管动力学客观检测结果为依据,评估内镜下水囊扩张及肉毒毒素注射两种方法治疗贲门失弛缓症的疗效,为临床治疗选择提供参考。

1 材料和方法

1.1 病例选择 选择2003年7月至2009年12月在第二军医大学长海医院及上海市第一人民医院临床初次确诊的贲门失弛缓症患者。贲门失弛缓症诊断依据临床表现、X线钡餐、内镜下表现、食管测压结果,表现为食管体部蠕动消失,或LES松弛不全。所有患者均有液体和固体食物吞咽困难,可有食物反流、体质量减轻、胸痛和吸入性肺炎表现。所有患者入组前均行超声胃镜或CT检查以排除继发性贲门失弛缓症,以及食管静脉曲张、炎性狭窄和食管及食管外肿瘤造成的食管梗阻。既往经球囊扩张、肉毒毒素注射、Heller手术和胃底折叠术治疗的患者亦排除。入组前患者均接受知情告知并签署知情同意书。本项研究经长海医院及上海市第一人民医院伦理委员会讨论并获得通过。

1.2 研究设计 通过计算机产生随机数的方法将患者随机分为2组,分别接受内镜下水囊扩张和肉毒毒素注射治疗。患者均入院,治疗由专门人员操作。在治疗前和治疗后1周、1个月行临床症状评分和食管动力学检测,并于术后每6个月对患者进行电话随访或门诊随访,持续12个月,记录临床持续

缓解时间及并发症情况。治疗后患者临床持续缓解时间定义为:从治疗后症状缓解(总体症状积分 ≤ 3 分)到症状复发(总体症状积分 > 6 分)而需进一步治疗所持续的时间。

1.3 内镜下水囊扩张术 患者在扩张术前晚禁食。水囊扩张术在患者镇静后由专门人员完成,所采用的扩张水囊均为Rigiflex水囊(Boston Scientific, Waterdown, USA),直径为7 F。扩张前先行上消化道内镜检查,随后通过内镜活检孔道置导丝(Amp-latz, Boston Scientific, Waterdown, USA)入胃内。退镜,随导丝置入扩张水囊;再次进镜,整个过程均在内镜直视下完成,扩张后水囊直径约30 mm,压力达到并维持在8~10 psi(55.16~68.95 kPa),持续2 min。水囊扩张术后1~2 h患者均行上消化道造影以排除穿孔。记录单次水囊扩张的治疗效果。

1.4 内镜下肉毒杆菌毒素注射 所用的肉毒杆菌毒素均由中国兰州生物制品研究所生产,每支剂量为100 U。患者在注射前晚禁食,治疗时先行胃镜检查,在齿状线上缘约0.5 cm处的食管四壁选择间距相等的4个点作为注射点,使用7 mm长的注射针头在内镜直视下按每点1 ml的剂量(约20~25 U/次)逐点注射肉毒毒素。记录单次注射肉毒毒素的治疗效果。术后予抑酸等对症治疗,术中、术后密切观察有无并发症产生。

1.5 临床评估 “总体症状评分系统”^[5]评分结果从0(没有症状)到10(无法耐受),总体症状积分 ≤ 3 分定义为临床缓解。对反食、吞咽困难和胸痛情况的评分标准如下:从无症状计0分;偶尔发生计1分;每天均有症状计2分;每餐均有发生或持续存在计3分。密切随访所有患者,了解治疗相关的并发症,如胸痛、发热、肌无力以及食管反流等问题。

1.6 食管测压 食管压力采用多导胃肠功能检测仪(Synectics PC polygraf, 瑞典CTD)测定。数据采集、处理由配套软件完成。术前禁食6 h,患者取直立位,导管经鼻孔插入,将所有通道均插入LES下方胃内,检查时患者取平卧位,通过定点牵拉法获取LES静息压、LES松弛率、食管体部顺行性收缩百分比等相关指标^[6]。

1.7 统计学处理 采用SPSS 16.0软件进行统计分析。采用配对 t 检验对比各组治疗前后临床症状和食管动力学指标的改善,采用独立样本 t 检验或 χ^2 检验比较两组之间各项指标的差异。采用Kaplan-Meier法评估两组临床缓解率情况,并绘制生存分析图,通过log-rank检验比较两组缓解率的差异性。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者一般情况和基础状况 该项研究累计入选80例患者,其中水囊扩张组41例(男28例,女13例),年龄(49.0±28.5)岁,体质量(68.4±19.6)kg;肉毒毒素注射组39例(男25例,女14例),年龄

(51.4±26.2)岁,体质量(63.5±14.1)kg。两组患者的年龄、性别、体质量差异无统计学意义。两组患者的总体症状积分、反食积分、吞咽困难积分、胸痛积分,LES静息压、LES松弛率、食管体部顺行性收缩百分比及收缩幅度差异均无统计学意义(图1,图2)。

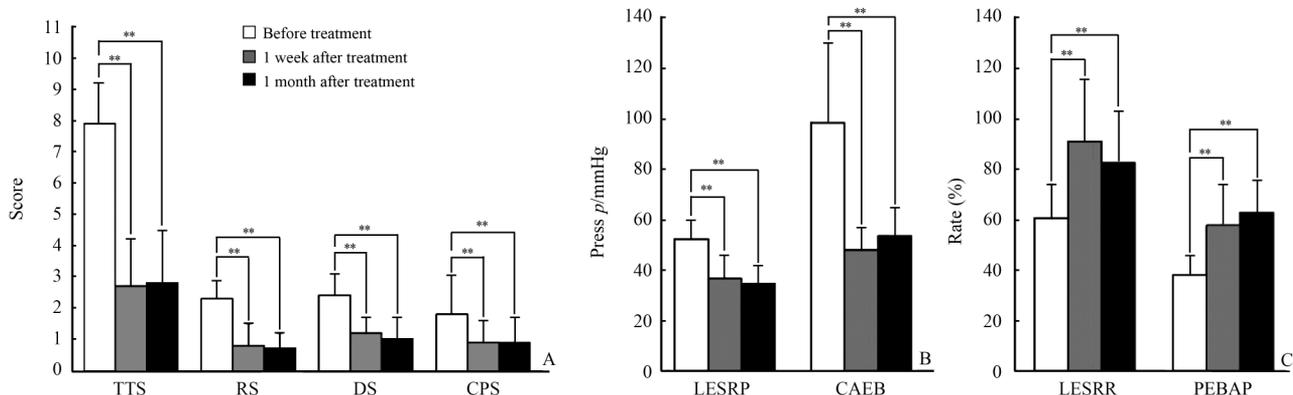


图1 肉毒毒素治疗后的临床症状积分(A)和食管动力学结果(B、C)

Fig 1 Clinical symptom scores(A) and esophageal kinematics(B,C) 1 week and 1 month after botulinum toxin injection

TTS: Total symptom score; RS: Regurgitation score; DS: Dysphagia score; CPS: Chest pain score; LESRP: Lower esophageal sphincter resting pressure; CAEB: Contraction amplitude of esophageal body; LESRR: Lower esophageal sphincter relaxation rate; PEBAP: percentage of esophageal body antegrade peristalsis. 1 mmHg=0.133 kPa. ** $P < 0.01$. $n = 39$, $\bar{x} \pm s$

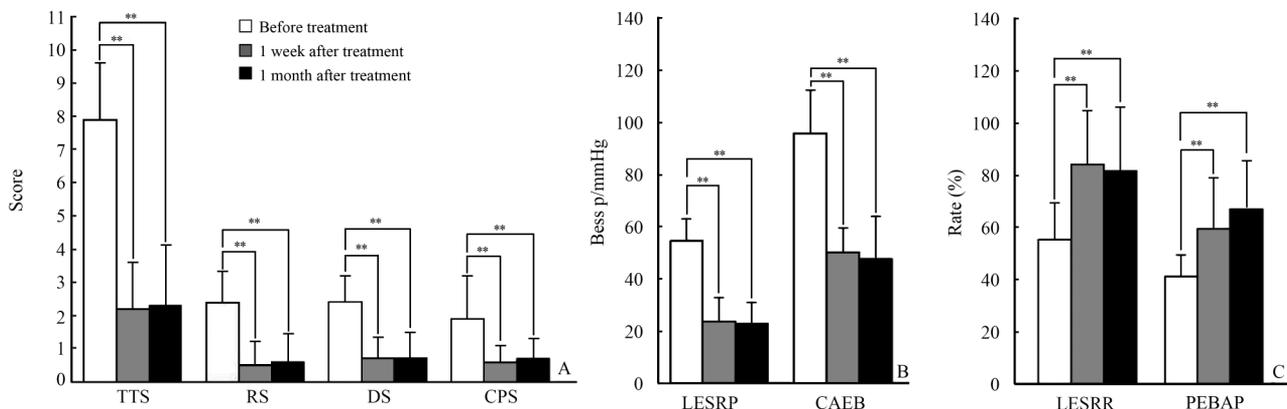


图2 水囊扩张后的症状积分(A)和食管动力学结果(B、C)

Fig 2 Clinical symptom scores(A) and esophageal kinematics(B,C) 1 week and 1 month after water-filled balloon dilation

TTS: Total symptom score; RS: Regurgitation score; DS: Dysphagia score; CPS: Chest pain score; LESRP: Lower esophageal sphincter resting pressure; CAEB: Contraction amplitude of esophageal body; LESRR: Lower esophageal sphincter relaxation rate; PEBAP: percentage of esophageal body antegrade peristalsis. ** $P < 0.01$. $n = 41$, $\bar{x} \pm s$

2.2 肉毒杆菌毒素注射组的疗效 肉毒毒素注射组治疗后1周和1个月总体症状积分、反食积分、吞咽困难积分、胸痛积分各项指标均较治疗前降低($P < 0.01$),随着治疗后临床症状的改善,相关的食管动力学指标也发生明显改善($P < 0.01$),结果见图1。随访12个月内,出现症状复发的患者15例,大多数接受了后续治疗,如再次肉毒杆菌毒素注射、水

囊扩张及括约肌切开术等。3例患者尽管症状复发却不愿再接受任何治疗,2例患者症状复发后失访。所有患者于术中及术后均未出现手术相关的严重并发症。

2.3 水囊扩张组的疗效 水囊扩张组治疗后1周和1个月总体症状积分、反食积分、吞咽困难积分、胸痛积分各项指标均较治疗前降低($P < 0.01$),随

着治疗后临床症状的改善,相关的食管动力学指标也发生明显改善($P < 0.01$),结果见图2。随访12个月内出现症状复发的患者11例,大多患者接受了后续治疗。4例患者尽管症状复发却不愿再接受任何治疗。所有患者于术中及术后均未出现手术相关的严重并发症。

2.4 肉毒杆菌毒素注射与水囊扩张疗效的比较

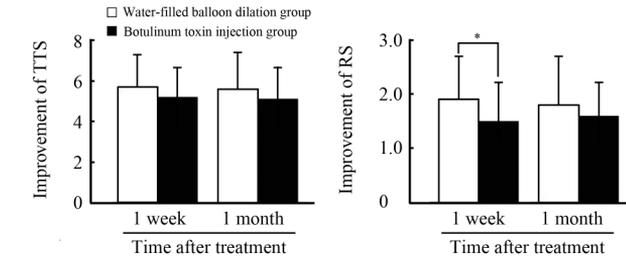


图3 两组治疗后临床症状积分改善的比较

Fig 3 Comparison of improvements after therapy in clinical symptom scores between the 2 groups

TTS; Total symptom score; RS; Regurgitation score; DS; Dysphagia score; CPS; Chest pain score. $n=39$ in botulinum toxin injection group, $n=41$ in water-filled balloon dilation group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.4.2 食管动力学改善情况 治疗后1周和1个月水囊扩张组LES静息压的改善优于肉毒毒素注射组($P < 0.01$);LES松弛率、食管体部顺行性收缩

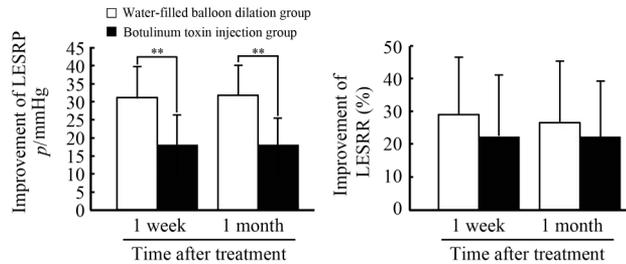


图4 两组食管动力学改善的比较

Fig 4 Comparison of improvements in esophageal kinematics between the 2 groups

LESRP; Lower esophageal sphincter resting pressure; LESRR; Lower esophageal sphincter relaxation rate; CAEB; Contraction amplitude of esophageal body; PEBAP; Percentage of esophageal body antegrade peristalsis. $n=39$ in botulinum toxin injection group, $n=41$ in water-filled balloon dilation group. ** $P < 0.01$

2.4.3 缓解情况 随访结果提示,肉毒杆菌毒素注射组和水囊扩张组患者的平均症状缓解时间分别为(423±367) d和(517±384) d,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。由图5可见,治疗5个月后水囊扩张组累积缓解率趋势逐渐高于肉毒毒素注射组,但在随访至12个月时两组的累积缓解率之间的差异尚未达统计学意义(水囊扩张组73.2%,肉毒毒素注射组61.5%, $P=0.29$)。

2.4.1 临床症状积分改善情况 治疗后1周和1个月,两组总体症状积分和胸痛积分的改善无统计学差异;治疗后1周水囊扩张组反食积分($P < 0.05$)和吞咽困难积分($P < 0.01$)的改善优于肉毒毒素注射组,而治疗后1个月两组2种症状的改善差异无统计学意义,结果见图3。

百分比和收缩幅度在治疗后1周和1个月的改善差异均无统计学意义,结果见图4。

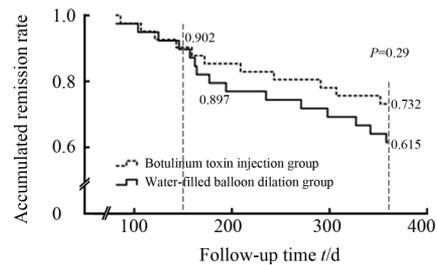


图5 两组缓解率的比较

Fig 5 Comparison of accumulated remission rates between the 2 groups

3 讨 论

内镜下水囊扩张和肉毒毒素注射是贲门失弛缓症常用的两种治疗方法。球囊扩张术治疗贲门失弛缓症的机制是应用机械扩张原理,对抗 LES 收缩,强行扩张,使部分平滑肌断裂,失去张力,达到治疗目的。肉毒毒素注射治疗是在内镜直视下于 LES 处注射肉毒毒素,通过抑制神经-肌接头处的乙酰胆碱释放,降低肌张力,从而抑制平滑肌的收缩功能。目前研究认为球囊扩张治疗长期效果好^[3],应作为一线治疗选择,但可能存在穿孔、出血、感染以及反流性食管炎等并发症的风险。肉毒毒素注射操作简单、安全,适合于高龄合并有并发症的患者,具有较好的短期疗效,且不会引起胃食管的反流,但复发率相对较高,可能需反复多次治疗^[7]。

本研究结果显示治疗后 1 周和 1 个月,患者的临床症状和食道动力学指标均得到明显改善;随访至 12 个月时水囊扩张组和肉毒毒素注射组的累积缓解率分别为 73.2% 和 61.5%。以上两种方法治疗时及随访期间内均未出现严重并发症,说明两种治疗方法均安全可行。本研究结果与 Wang 等^[4]对国人贲门失弛缓症治疗的 meta 分析报道的 1 年缓解率(球囊扩张为 65.2%,肉毒杆菌毒素为 45.3%)相近,但低于国外的一些报道^[2-3]。各研究之间的水囊扩张疗效的差异可以扩张球囊的直径大小、扩张压力和事件以及扩张次数的不同来解释^[8-9]。与国外扩张术多采取大直径球囊、反复多次扩张相比,国内目前内镜下扩张治疗所使用的扩张球囊直径相对较小,压力也较低,本研究中水囊扩张直径为 30 mm,扩张压力为 8~10 psi,扩张时间为 2 min,所记录为单次扩张后效果。本研究在扩张中及扩张后未发现有食管穿孔发生,较国外文献报道的穿孔率(约为 4%)^[10]低。本研究中肉毒毒素的缓解率不及部分国外报道,考虑本研究记录的为肉毒毒素单次注射治疗效果,另外可能存在注射点的选取和进针方向的偏移的问题,导致不能非常准确地注射到贲门平滑肌层,从而不能有效地松弛 LES。建议在超声内镜监视下进行肉毒毒素注射操作。

本研究还比较了内镜下水囊扩张和肉毒毒素注射两种方法疗效的差异,结果发现治疗后 1 周,两组患者的总体症状积分和胸痛积分的改善虽无统计学差异,但水囊扩张组吞咽困难和反食积分的改善优于肉毒毒素注射组;水囊扩张组 LES 静息压在治疗

后 1 周和 1 个月的改善均优于肉毒毒素注射组;随访数据显示从治疗 5 个月起水囊扩张组累积缓解率趋势逐渐高于肉毒毒素注射组,但至随访 12 个月时两组的累积临床缓解率的差异尚未达到统计学意义,推测延长随访时间可能观察到两种方法的统计学差异。上述结果提示单次肉毒毒素注射的疗效不如水囊扩张,而且中长期缓解率较低。有研究者采用短期反复注射肉毒毒素的方法治疗贲门失弛缓症,但长期疗效仍不甚理想^[10]。肉毒毒素疗效不理想考虑可能与毒素的消退或患者体内自身免疫反应产生抗体,降低毒素效应有关^[3]。

总之,本研究经 12 个月的随访,结果表明无论从患者主观症状、客观食管测压指标,还是从临床缓解率来说,对于贲门失弛缓症,内镜下水囊扩张是优于肉毒毒素注射的治疗选择。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Park W, Vaezi M F. Etiology and pathogenesis of achalasia; the current understanding[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 1404.
- [2] Francis D L, Katzka D A. Achalasia; update on the disease and its treatment[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139: 369-374.
- [3] Dughera L, Chiaverina M, Cacciottella L, Cisar F. Management of achalasia[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2011, 4: 33-41.
- [4] Wang L, Li Y M, Li L, Yu C H. A systematic review and meta-analysis of the Chinese literature for the treatment of achalasia[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 5900-5906.
- [5] Allescher H D, Storr M, Seige M, Gonzales-Donoso R, Ott R, Born P, et al. Treatment of achalasia: botulinum toxin injection vs pneumatic balloon dilation. A prospective study with long-term follow-up[J]. *Endoscopy*, 2001, 33: 1007-1017.
- [6] Stendal C. Practical guide to gastrointestinal function testing [M]. Oxford: Wiley-Blackwell Science, 2007: 156-181.
- [7] Leyden J E, Moss A C, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 18: CD005046.
- [8] Richter J E, Boeckxstaens G E. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation[J]. *Gut*, 2011, 60: 869-876.
- [9] Alderliesten J, Conchillo J M, Leeuwenburgh I, Steyerberg E W, Kuipers E J. Predictors for outcome of failure of balloon dilatation in patients with achalasia [J]. *Gut*, 2011, 60: 10-16.
- [10] Tuset J A, Luján M, Huguet J M, Canelles P, Medina E. Endoscopic pneumatic balloon dilation in primary achalasia: predictive factors, complications, and long-term follow-up[J]. *Dis Esophagus*, 2009, 22: 74-79.