

· 综述 ·

# 内镜下移植技术预防内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的研究进展

李彤彤, 宋红召(综述), 李喆楠, 王军民\*(审校)

(河北医科大学第三医院消化内科, 河北 石家庄 050051)

**[摘要]** 随着内镜技术的不断发展, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submarginal dissection, ESD)在食管癌及癌前病变的治疗中得到广泛应用, 其具有创伤小、并发症少及预后好等优势。然而, 食管大面积或全周病变 ESD 术易发生食管狭窄, 导致患者吞咽困难, 严重影响患者的生活质量, 亟需有效的预防和治疗手段。传统方法如内镜下球囊扩张、全覆膜自膨式金属支架置入、狭窄部位放射状切开、局部注射糖皮质激素等均存在一定局限性。近年来, 内镜下移植技术作为一种新兴手段, 在预防 ESD 术后食管狭窄中显示出良好的应用前景。该技术主要包括细胞移植、组织黏膜移植及细胞外基质支架移植等方法, 已在临床研究中取得了全新进展。本文对 ESD 术后食管狭窄的危险因素及机制、内镜下移植技术防治 ESD 术后食管狭窄的研究进展作一综述, 以为未来的临床应用提供参考依据。

**[关键词]** 食管狭窄; 内镜黏膜下剥离术; 自体移植; 异体移植 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.06.019

**[中图分类号]** R571.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-3205(2025)06-0740-06

食管癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 严重威胁人类生命健康<sup>[1]</sup>。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submarginal dissection, ESD)能够将大面积食管病变完整剥离从而获得整块标本, 创伤小、预后好, 现已成为早期食管癌及癌前病变的首选治疗方式。但研究表明, 大面积早期食管癌患者 ESD 术后狭窄的发生率为 83.3%~94.1%, 尤其当病变累及食管环周, 其狭窄发生率将更高<sup>[2]</sup>。因此, 需要积极在术后采取相关措施预防其狭窄发生。食管狭窄定义为内镜下评估狭窄部的直径 $<1$  cm 或常规型号内镜镜身(直径约 1 cm)无法通过, 常伴有不同程度的吞咽困难<sup>[3]</sup>。根据管腔直径及症状分类: 轻度狭窄指食管直径为 0.7~1.0 cm, 能进半流质饮食; 重度狭窄指食管直径 $<0.3$  cm, 进流质饮食相对困难; 介于两者之间为中度狭窄<sup>[4]</sup>。然而, 目前为止仍没有统一的针对食管狭窄防治的方法。传统方法有内镜下球囊扩张、全覆膜自膨式金属支架置入、狭窄部位放射状切开、局部注射糖皮质激素等, 在一定程度上可减少 ESD 术后食管狭窄的发生, 但当创面较大时, 效果却并不令人满意<sup>[5]</sup>。近年研究显示, 通过内镜

下移植技术不仅可以修复缺损的组织, 还可以促进创面的快速愈合, 该技术预防食管 ESD 术后狭窄取得了可观的成效。因此, 对 ESD 术后食管狭窄的危险因素及机制、内镜下传统技术用于食管狭窄的发展现状和内镜下移植技术预防食管狭窄的研究进展综述如下。

## 1 ESD 术后食管狭窄的危险因素及机制

**1.1 ESD 术后食管狭窄的危险因素** 食管狭窄是食管 ESD 术后常见的并发症, 对相关危险因素进行分析将有助于对高危患者术后尽早采取有效的预防。Hsu 等<sup>[6]</sup>对 133 例行 ESD 术的食管癌患者进行分析显示, 全周病变切除是食管狭窄最重要的危险因素, 而黏膜病变范围 $\geq 3/4$  环周是独立的危险因素。可见 ESD 术后食管狭窄与病变范围及病变大小密切相关。狭窄也与病变位置有关, 颈段和上胸段食管行 ESD 术后更容易发生狭窄, 可能与上段食管直径较下段食管小有关<sup>[7]</sup>。此外, 组织浸润深度为 M3+SM1、病变纵向长径 $>40$  mm 及肌损伤是独立的危险因素<sup>[8-9]</sup>。年龄、合并糖尿病、手术时间、血小板计数等可能是额外的危险因素<sup>[10]</sup>。

**1.2 ESD 术后发生食管狭窄的机制** 食管 ESD 术现已成为早期食管癌及癌前病变的首选的治疗方法, 但术后发生食管狭窄的机制尚未完全阐明。ESD 术后出现食管狭窄的主要原因有黏膜大面积缺损、炎症反应及纤维化和瘢痕化<sup>[11]</sup>。黏膜大面积

[收稿日期] 2024-07-01

[基金项目] 河北省卫生和计划生育委员会科研基金(20201040)

[作者简介] 李彤彤(2000-), 女, 甘肃白银人, 河北医科大学第三医院医学硕士研究生, 从事消化内科疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: somatostatin@126.com

缺损会导致黏膜下组织暴露在食物、消化液等刺激物中,黏膜屏障功能受损,导致感染。较小的黏膜缺损可通过周围正常上皮细胞再生完全修复。但ESD术后创面一般较大,通常采用肉芽组织成熟为纤维结缔组织进行修复<sup>[12]</sup>。因此,创面发生纤维化导致管壁弹性、顺应性降低及切口的挛缩,进一步导致瘢痕组织形成、收缩。炎症反应往往贯穿于创面愈合的全过程中,内镜治疗的电流效应或食管上皮屏障功能的缺失等因素导致局部损伤,炎症反应加重,进一步引起黏膜下层、肌层的炎症反应,从而肌层出现萎缩,导致瘢痕广泛形成,即使之后炎症消退,这种肌纤维的损伤也可能无法修复<sup>[13]</sup>。因此,应尽量减少不必要的黏膜缺损、炎症反应及食管深层组织的损伤,在一定程度上可降低食管ESD术后狭窄的发生率。

## 2 内镜下传统技术的发展现状

传统的方法有内镜下球囊扩张、全覆膜自膨式金属支架置入、狭窄部位放射状切开、局部注射糖皮质激素等,但以上方法各有优劣。内镜下球囊扩张一般需要多次反复扩张,可导致出血、穿孔、胸痛等并发症,增加了患者的治疗风险,患者的依从性也较差。内镜下全覆膜自膨式金属支架置入可持续扩张食管,在狭窄缓解时及时取出。但存在支架移位及脱落、肉芽组织增生导致难以取出及取出后再狭窄等并发症。内镜下狭窄部位放射状切开可导致穿孔,其可能与术中对狭窄段的厚度及长度无法精确评估有关<sup>[14]</sup>。内镜下局部注射糖皮质激素(如曲安奈德),存在一定的技术难度,且可能会增加创面愈合延迟、出血、穿孔的风险。

## 3 内镜下移植技术的方法

内镜下移植技术是一种新兴的预防食管ESD术后狭窄的方法。主要通过移植健康的细胞、组织黏膜及生物材料修复或替代缺损的食管黏膜,促进创面再上皮化,减少瘢痕形成,维持正常生理功能。首先,移植细胞通过增殖形成了复层上皮层,可改善食管黏膜缺损,复层上皮层作为屏障可减少创面与刺激物质的接触,抑制炎症反应,降低感染的风险<sup>[15]</sup>。其次,移植细胞可分泌细胞因子和生长因子等成分,对组织提供血供及营养,防止缺血坏死,促进伤口愈合。

**3.1 细胞移植** 近年来,研究者们尝试了多种细胞移植方法,如干细胞移植、自体细胞悬液注射及细胞膜片移植等。这些方法的原理是利用细胞的再生能

力,促进食管黏膜的修复,从而减少狭窄的发生。其中,细胞膜片最为常用。

**3.1.1 干细胞移植** 干细胞是一种未分化的细胞,具有自我复制和分化的能力。干细胞移植是指将干细胞移植到患者体内,修复或替代受损的组织或器官。脂肪源性基质细胞(adipose tissue derived maelstrom cell, ADSC)即脂肪干细胞,类似于骨髓干细胞,较易从脂肪组织获得并具有旁分泌活性,可减少炎症反应、调节免疫、促进组织再生和修复。研究<sup>[16]</sup>表明,ADSC可以调节角质形成细胞与成纤维细胞的相互作用,抑制过度纤维化。Perrod等<sup>[17]</sup>通过动物实验探索了异体ADSC膜片移植预防食管狭窄。首先从异体猪中分离出ADSC培养制备成双层细胞膜片,然后对ADSC组6头母猪在食管ESD术后立即将膜片移植于创面,其余5头母猪仅行ESD术作为对照,结果显示ADSC组母猪出现消化道问题(如反流、呕吐)的频率较低,纤维化发展缓慢。内镜复查显示ADSC组中有1只(17%)出现严重的食管狭窄,而对照组均出现食管狭窄,证明异体ADSC膜片移植不仅可以降低食管狭窄的发生,还可以抑制其纤维化的发展。此外,Honda等<sup>[18]</sup>将狗的自体ADSC制成细胞悬液注射至食管内镜下黏膜切(endoscopic mucosal resection, EMR)术后创面,显示ADSC组固有肌层的萎缩和纤维化程度较对照组轻,吞咽困难症状也较轻,证实了自体ADSC注射可缓解吞咽困难症状,抑制食管黏膜收缩。但干细胞移植存在操作复杂、成本高昂,移植后的细胞可能会引起感染、肿瘤形成等问题。

**3.1.2 自体细胞移植** 自体细胞悬液注射直接将自体口腔黏膜上皮细胞(oral mucous epithelial cells, Comes)、皮肤角质形成细胞或脂肪源性基质细胞等制成细胞悬液镜下注射至创面预防ESD术后食管狭窄。由于口腔黏膜细胞与食管上皮细胞一样均为复层鳞状上皮且易于采集,因此Sakurai等<sup>[19]</sup>对4只猪行食管EMR术前2h在猪口腔颊部取小块标本制备成Comes悬液,并在EMR术后立即镜下注射到创面黏膜下组织中。术后2周随访显示病变管腔表面平坦,无溃疡,未观察到狭窄。表明创面局部注射Comes悬液是可行的,加速了创面愈合过程和创面的再上皮化。同样,研究<sup>[18,20]</sup>显示,分别对狗背部皮下脂肪组织、羊腹股沟表皮进行相应细胞悬液制作并注射至创面,获得相似的试验结果。研究表明了细胞悬液注射可以抑制食管黏膜收缩,改善临床症状。该技术操作简单快速,制备后可直接在内镜下注射。但也有一定的缺陷,首先,悬液

不能均匀注射至创面且扩散快,不能为食管提供机械屏障,可能会诱发炎症反应,降低疗效;其次,分离的细胞数量有限,细胞利用率较低,可能增加肿瘤细胞转移的风险。在未来研究中提高从组织中分离的细胞数量及保证注射细胞存活率仍是需要解决的难题。此外,如果未能够完全切除病变,基质细胞的移植反而可促进瘤细胞的生长和转移。

细胞膜片移植通过将获得的自体细胞培养,形成细胞膜片后移植到食管缺损处。Ohki等<sup>[21]</sup>继2004年在动物模型中取得不错效果后,将该方法应用于9例浅表食管癌患者,留取患者口腔黏膜制作上皮细胞膜片,之后在ESD术后立即将膜片移植到食管创面。结果仅1例患者发生狭窄。同样,Yamguchi等<sup>[22]</sup>将Comes膜片应用于10例行ESD术患者,术后有4例患者发生食管狭窄,管腔狭窄率为40%。以上研究证明,细胞膜片是一种安全可行的方法。此外,ADSC细胞膜片、自体表皮细胞膜片等<sup>[17,23]</sup>也展示出良好的应用前景。相比于细胞悬液注射易扩散的缺点,该技术的优势在于保证膜片在创面上分布均匀,留存时间较长,细胞利用率较高。但技术要求高,制作步骤复杂,成本较高及耗时长。此外,当唾液、食物等通过食管时,膜片可能会由于缺乏稳定性而移位甚至脱落<sup>[24]</sup>。培养细胞膜片需在一定的实验室环境中,基层医院条件有限,限制其应用。未来可进一步探索改进技术材料,建立标准的操作程序,简化繁琐的步骤,以便更加方便的应用于临床中。

**3.2 组织黏膜移植** 组织黏膜移植直接从食管、胃黏膜及皮肤等部位进行取材,并用金属夹及支架固定于食管ESD术后创面。操作简便、取材范围广,被认为是一种有前景的预防ESD术后食管狭窄的方法。其中食管黏膜移植应用更为广泛。

**3.2.1 自体食管黏膜移植** Zhang等<sup>[25]</sup>报道了应用自体食管黏膜移植预防ESD术后食管狭窄的研究,15例食管浅表病变的患者行ESD术后,先在健康食管黏膜部位取材,贴片平均尺寸约为10 mm×10 mm,用钛夹和金属网状支架固定,术后1周取出支架。结果表明,13例患者(86.7%)出现了食管上皮化,7例患者出现食管狭窄(46.7%)。Liao等<sup>[26]</sup>也报道了类似研究,其贴片平均尺寸约为3 mm×10 mm,并于7 d取出支架。研究显示术后平均7.1 d出现食管上皮化,移植物的存活率高达96.5%。但术后随访期间显示绝大部分患者形成食管狭窄,其狭窄率高达88.9%。可见该方法并不能完全缓解食管狭窄发生,但可降低狭窄发生的严重

程度。但对于需行广泛食管ESD术的患者而言,无法获取大量食管黏膜,并对取材部位可造成人为二次损伤导致狭窄。再者,食管黏膜的植入也可能会导致癌变,还需进一步手术<sup>[27]</sup>。此外,若患者基础疾病较多,可能会影响黏膜的质量及预后。因此,得出以下结论:首先,贴片的大小并不一致,那么贴片的大小及数量、取材厚度、位置及种植间隔等与预防食管狭窄的效果是否有关;其次,支架放置的时间平均为7 d,那么支架放置的最佳合适时间是否与其效果有关,并且支架本身作为一种预防食管狭窄的方式,所起的作用也不能够忽视;此外,上述研究主要通过临床表现和内镜观察对自体食管黏膜移植效果进行了探究,并未在组织学上进一步验证,研究结论有待进一步证实。

**3.2.2 自体胃黏膜移植** 2014年Hochberger等<sup>[28]</sup>首次报道了使用胃窦黏膜移植物应用于1例72岁男性行食管环周ESD术后创面的病例。在食管ESD术后立即在胃窦前壁再次行ESD术取材,并用钛夹和支架固定,术后20 d取出支架。术后5个月显示移植处黏膜上皮再生,并证实为胃黏膜组织。该研究证实胃黏膜移植在预防食管ESD术后狭窄有一定效果。虽然有足够的胃黏膜可以移植,但若取材大量组织,可导致其出血、穿孔。其次,胃黏膜自身可分泌胃酸、胃蛋白酶等刺激食管的物质进而损伤食管,引起相应临床症状,甚至导致食管溃疡等并发症发生。其安全性、可行性及长期的并发症情况还有待于进一步研究观察,未来还需大样本的临床试验证实。

**3.2.3 自体皮肤移植** 《中国食管良恶性狭窄内镜下防治专家共识(2020,北京)》<sup>[29]</sup>推荐对于全环周食管黏膜切除术的患者,可使用自体皮片移植预防食管狭窄。自体皮肤表皮层与食管上皮一样均为复层鳞状上皮,且有足够组织可采集,打破了大面积食管黏膜缺损移植的限制。Tang等<sup>[30]</sup>研究了食管ESD术后引起的食管狭窄是否可以通过自体皮瓣移植预防。共选用6只猪,其中3只猪(皮瓣植入组)行ESD术后进行自体皮瓣移植,并用钛夹固定。另外3只猪(对照组)仅行ESD术,结果显示在术后第3周,皮瓣植入组动物出现临床轻度狭窄,内镜通过有轻微阻力,而对照组出现显著狭窄,内镜难以通过。证明了自体皮瓣移植可显著降低食管狭窄的程度。Chai等<sup>[31]</sup>成功实施了内镜黏膜下隧道剥离术(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD)联合大腿自体植皮术,首先从患者右侧大腿取皮做成袖状,放置于支架表面,然后放至创面处,术后1

个月取出支架。研究显示,移植皮肤黏膜存活率为80%,术后狭窄发生率为37.8%(3/8)。Zou等<sup>[32]</sup>也进行了类似研究,证实自体皮肤移植的患者取出支架后食管狭窄发生率相比单独放置支架显著降低(36.8% vs. 78.9%)。上述研究证明该技术对食管狭窄的预防安全有效,明显降低了ESD术后狭窄的发生率。但对支架放置的最佳时间、固定移植皮片的适当压力、提高移植皮片的存活率等问题未来仍需要更大规模的临床研究。

### 3.3 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)支架移植

ECM是指组织或器官脱细胞的同时保留一些重要的生化成分,如黏多糖、生长因子等。ECM支架显著优势首先在于无需取出支架,避免二次手术。其次,该支架降解释放的肽可抑制炎症反应、血管生成及趋化性作用,促进组织修复及创面的愈合<sup>[33-34]</sup>。Nieponice等<sup>[35]</sup>选用了猪膀胱来源的ECM支架。首先留取猪膀胱的黏膜上皮层和黏膜固有层,再行脱细胞、消毒,制成管状支架。在犬行ESD术后放置ECM支架,创面与支架间注射1 mL可降解黏合剂,再经球囊扩张15 min充分固定。结果显示,放置ECM支架组未出现食管狭窄,而对照组均有狭窄。

在上文所述的自体黏膜移植技术中可知,自体黏膜的获取和制备可对患者造成继发性损伤,基于此点,一项关于脱细胞真皮基质(acellular dermal matrix, ADM)的研究<sup>[36]</sup>假设了ADM预防食管狭窄可能与自体黏膜移植相似,研究显示自体黏膜移植组(9例)狭窄2例,狭窄率为22.22%,而ADM移植组(11例)狭窄2例,狭窄率为18.18%。Zhou

等<sup>[37]</sup>通过对7例ESD术后食管狭窄的高危患者用不同大小的ADM贴片修补黏膜缺损,再用支架固定,得出了3例患者术后出现狭窄,狭窄率为42.86%的结果。该研究提供了一种可比较的替代方法,为预防食管狭窄展现了新希望。尽管ECM移植技术在临床应用中取得了成功,但仍然存在一些问题,例如制备过程复杂、支架固定困难且易发生移位等。未来需积极探索并改进材料与技术,如何将支架移植物牢牢固定以及保证与创面紧密贴合也需进一步解决。

## 4 总结与展望

食管狭窄作为ESD治疗食管病变后的一种常见并发症,其预防和治疗策略一直是医学研究的热点。尽管现有的传统技术在预防食管狭窄方面已相对成熟,但它们仍存在一些局限性。近年来,新兴的内镜下移植技术在预防食管狭窄方面显示出了显著的潜力,通过在结构和功能上重建正常组织,促进了早期再上皮化的过程。表1概述了各种移植技术在预防ESD术后食管狭窄方面的应用,每种方法都有其独特的优势和局限性。尽管这些技术在临床试验中显示出了一定的效果,但在广泛应用之前,仍面临着诸多挑战。未来的研究需要在以下几个方面进行深入探讨:扩大样本量以增强研究的统计学效力,建立标准化的操作程序以确保治疗的一致性和可重复性,与传统技术进行疗效对比以评估其相对优势,以及探索改进材料和技术以提高移植技术的安全性和有效性。

表1 不同移植技术预防食管狭窄方法对比

方法	方式	研究结果	优缺点
细胞移植			
干细胞移植	制备 ADSC 细胞膜片 + ESD 术后移植	可缓解吞咽困难,抑制纤维化,抑制黏膜收缩,降低食管狭窄发生	优点:较易获得,具有旁分泌活性 缺点:操作复杂、成本高昂
自体细胞移植			
细胞悬液注射	制备细胞悬液 + EMR 术后注射	抑制黏膜收缩,加速创面愈合和再上皮化	优点:操作简单快速 缺点:不能均匀注射且扩散快,不能提供机械屏障;分离细胞数量有限,细胞利用率较低
细胞膜片移植	制备 OMEC 膜片 + ESD 术后移植	安全可行,狭窄发生率较低	优点:分布均匀,留存时间较长,细胞利用率较高 缺点:技术要求高,制作步骤复杂,成本较高及耗时长,移位甚至脱落
自体组织黏膜移植			
食管黏膜移植	ESD 术 + 食管黏膜取材 + 支架固定	可部分缓解食管狭窄发生可降低狭窄发生严重程度	优点:操作简单便捷 缺点:若病变范围大,则取材受限制,可造成人为二次损伤
胃黏膜移植	ESD 术 + 胃黏膜取材 + 支架固定	有一定效果	优点:取材范围大 缺点:胃黏膜可分泌刺激食管物质损伤食管,引起症状,甚至导致食管溃疡

表 1 (续)

皮肤移植	ESD术+皮肤取材+支架固定	安全有效,降低食管狭窄的程度及食管狭窄发生率	优点:取材范围更大 缺点:移植皮片的存活率可影响疗效
ECM支架移植	制备ECM/ADM支架+ESD术+应用黏合剂、球囊固定	缺损食管黏膜完全重塑,可替代自体黏膜移植	优点:无需取出支架,避免二次手术;降解产物促进组织修复及创面的愈合 缺点:生物材料并未商业化,制备过程复杂

[参考文献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.

[2] Zhan SG, Wu BH, Li DF, et al. Oral higher dose prednisolone to prevent stenosis after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(36):13264-13273.

[3] Bao YC, Li ZG, Li YZ, et al. Recent advances of biomedical materials for prevention of post-ESD esophageal stricture[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9:792929.

[4] 杜艳华, 白霞. 早期食管癌患者内镜黏膜下剥离术后并发食管狭窄的相关影响因素分析[J]. *实用癌症杂志*, 2024, 39(5):796-799.

[5] Yu MH, Tan YY, Liu DL. Strategies to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection[J]. *An Trans Med*, 2019, 7(12):271.

[6] Hsu WH, Shih HY, Shen CS, et al. Prevention and management of esophageal stricture after esophageal ESD: 10 years of experience in a single medical center[J]. *J Formos Med Assoc*, 2023, 122(6):486-492.

[7] Sakaguchi Y, Tsuji Y, Sato J, et al. Repeated steroid injection and polyglycolic acid shielding for prevention of refractory esophageal stricture[J]. *Surg Endosc*, 2023, 37(8):6267-6277.

[8] Geng ZH, Zhu Y, Li QL, et al. Muscular injury as an independent risk factor for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2023, 98(4):534-542.

[9] 张欣欣, 张耀丹, 伊利亚尔·买买提力, 等. 早期食管癌术后食管狭窄发生情况及影响因素分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(12):42-45, 56.

[10] 陈美霞, 潘碧钦, 韩慧梅. 早期食管癌患者ESD后并发症危险因素分析[J]. *现代医药卫生*, 2024, 40(8):1281-1284.

[11] Akita S. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6328-6329.

[12] 徐宁, 李隆松, 令狐恩强, 等. 自体及异体移植预防内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的研究进展[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2022, 27(12):1499-1502.

[13] Uno K, Iijima K, Koike T, et al. Useful strategies to prevent severe stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasm[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23):7120-7133.

[14] Samanta J, Dhaka N, Sinha SK, et al. Endoscopic incisional therapy for benign esophageal strictures: Technique and results[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(19):1318-1326.

[15] Honda M, Nakamura T, Hori Y, et al. Process of healing of mucosal defects in the esophagus after endoscopic mucosal resection: Histological evaluation in a dog model [J]. *Endoscopy*, 2010, 42(12):1092-1095.

[16] Oki K, Yoshihara S, Urushihata N, et al. Anti-fibrotic effect of adipose-derived mesenchymal stem cell conditioned medium in muscle fibrosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(15):4953-4963.

[17] Perrod G, Pidial L, Camilleri S, et al. ADSC-sheet transplantation to prevent stricture after extended esophageal endoscopic submucosal dissection[J]. *J Vis Exp*, 2017, (120):55018.

[18] 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[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(4):777-784.

[19] Sakurai T, Miyazaki S, Miyata G, et al. Autologous buccal keratinocyte implantation for the prevention of stenosis after EMR of the esophagus[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66(1):167-173.

[20] Zuercher BF, George M, Escher A, et al. Stricture prevention after extended circumferential endoscopic mucosal resection by injecting autologous keratinocytes in the sheep esophagus [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(3):1022-1028.

[21] Ohki T, Yamato M, Ota M, et al. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(3):582-588.

[22] Yamguchi N, Isomoto H, Kobayashi S, et al. Oral epithelial cell sheets engraftment for esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection of squamous cell carcinoma and airplane transportation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17460-17472.

[23] 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[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, (76):873-881.

[24] Na HK, Lee JH, Shim IK, et al. Allogeneic epithelial cell sheet transplantation for preventing esophageal stricture after circumferential ESD in a porcine model: preliminary results [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2021, 56(5):598-603.

[25] Zhang Y, Mao XL, Zhu W, et al. Esophageal mucosal autograft for preventing stricture after widespread endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal lesions [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2022, 33(4):312-319.

[26] Liao ZL, Liao GB, Yang X, et al. Transplantation of