

# 胆汁返流与Barrett食管及食管肿瘤

台卫平, 张玫, 罗和生

## ■背景资料

Barrett食管是一类公认的食管腺癌癌前病变, 目前有研究显示胆汁返流与Barrett食管及食管腺癌有关联。有研究显示胆汁返流可能导致Barrett食管发病率上升, 从而食管腺癌发生率亦上升。其可能的机制涉及到返流时胆盐在Barrett食管过程中对有关癌基因的影响、慢性炎症在其中的作用、胆囊切除术后相应的解剖学改变等。

台卫平, 张玫, 首都医科大学宣武医院消化内科 北京市 100053

罗和生, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060  
北京市委组织部北京市优秀人才培养专项基金资助, No. 20042D0501814

通讯作者: 台卫平, 100053, 北京市, 首都医科大学宣武医院消化内科, taiweiping@sohu.com

电话: 010-63010046

收稿日期: 2006-01-11 接受日期: 2006-02-08

## 摘要

Barrett食管是一类公认的食管腺癌癌前病变, 在西方国家常见。近年来在中国也有上升的趋势。目前有研究显示胆汁返流与Barrett食管及食管腺癌有关联。有研究显示胆汁返流可能导致Barrett食管发病率上升, 从而食管腺癌发生率亦上升。其可能的机制涉及到返流时胆盐在Barrett食管过程中对有关癌基因的影响、慢性炎症在其中的作用、胆囊切除术后相应的解剖学改变等。本文就此作一综述。

**关键词:** 胆汁返流; Barrett食管; 肿瘤

台卫平, 张玫, 罗和生. 胆汁返流与Barrett食管及食管肿瘤. 世界华人消化杂志 2006; 14(9): 884-887

http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/884.asp

## 0 引言

1950年, 英国医师Barrett首次报告了食管的柱状上皮化病例, Barrett食管(Barrett esophagus, BE)最初的定义为食管远端的正常鳞状上皮被替代, 其受累长度大于3 cm。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, 无论是化生的胃上皮、小肠上皮或者大肠上皮, 都可以定义为BE, 而不考虑其受累长度。Barrett食管是一类公认的食管腺癌癌前病变, 在西方国家常见。近年来在中国也有上升的趋势。食管腺癌的发病率在西方国家中在过去的数十年间上升了数倍, 食管腺癌的主要危险因素为Barrett食管。结直肠腺瘤-腺癌序列及其潜在的分子突变序列已经作为癌变进展模型被广泛接受, 与之类似的食管腺癌模型发生通路正在建立, 包括食管黏膜炎症-化生-不典型增生-癌序列。许多学者的研究显示不仅胃返流, 十二指肠返流在

BE和腺癌的病理生理过程中也起到一个重要的作用。以前有观点认为BE是先天性发育异常所致, 现认为BE是胃食管返流疾病(GERD)的严重并发症, 大多继发于返流性食管炎。长期以来, 胃酸一直被认为是引起GERD患者食管损伤的主要因素<sup>[1]</sup>。随着食管内24 h pH检测及胆红素监测的应用, 胆汁返流在BE形成中的作用日益受到重视<sup>[2]</sup>。胆汁是十二指肠内容物的主要成分, 故测定食管内胆汁的含量可代表食管暴露于十二指肠内容物的时间及量。

## 1 相关结果

十二指肠食管返流已被证实可以促进实验动物中食管癌的发生, 最近的研究证实十二指肠返流(DERD)或者十二指肠胃返流(DGRD)可以促进食管癌的发生, 甚至是在没有致癌物质存在的情况下<sup>[3]</sup>。相反, 单纯胃返流并不能导致这一化生-癌的序列发生<sup>[4]</sup>。这些试验证实了暴露于十二指肠内容物情况下食管腺癌肿瘤发生的重要性<sup>[5]</sup>。

BE的抗返流手术其效果尚不确切。有文献报道抗返流手术后BE可以完全缓解<sup>[6]</sup>, 化生和肿瘤的危险性可以下降, 但同时也有报道认为抗返流手术很少能够导致完全缓解<sup>[7]</sup>。一篇综述报道在340名经历抗返流手术的BE患者中, 74% BE没有变化, 完全和部分缓解的比例分别为4%和12%<sup>[8]</sup>。

相反, 最近一项全美国范围的回顾性序列研究提示在经历抗返流手术后, BE患者发展为食管腺癌的危险性较普通人群要高。因此, 抗返流手术可否诱导BE的衰退以及预防其发展为肿瘤仍需要进一步研究<sup>[9]</sup>。

也有研究证实十二指肠以及十二指肠胃内容物不仅可以诱导大鼠腐蚀性食管炎, 而且可以诱导为食管腺癌<sup>[10]</sup>。相反, 单独胃内容物诱导BE的几率很低, 并不能诱导任何食管腺癌。这些证据显示十二指肠内容物而非胃内容物在大鼠BE的起源和随后的食管腺癌发生中起着重要作用。近年来随着Bilitec 2000胆汁返流检测仪的应

用,使更加可靠的诊断十二指肠返流成为可能,其检测结果与其他十二指肠返流检测方法的大量临床对照研究结果基本一致,被认为能准确地反映十二指肠胃返流和十二指肠胃食管返流。张俊*et al*<sup>[11]</sup>研究证实酸返流和胆汁返流在GERD病中均具有重要作用,二者可能具有正性协同作用。

## 2 机制

**2.1 胆盐在Barrett食管病理过程对癌基因的影响** 在Barrett食管患者中可以检测到比正常人或者GERD患者更高的胆盐浓度<sup>[12]</sup>。其确切机制尚不甚明了,他可以导致c-myc,一类前癌基因的过表达<sup>[13]</sup>。一类假设是胆酸可以引起正常细胞凋亡,而已经有p53基因突变的细胞则不然<sup>[14]</sup>。给予这些患者明显的胆汁返流而非胃酸,例如,那些经历过胃部手术的患者,其Barrett食管患病率并没有明显的提高,似乎胆酸在其中并不是起关键性的作用<sup>[15-16]</sup>。有证据显示只有在胆盐被酸化的情况下,才可以诱导COX-2和c-myc的上调,而在中性pH值环境中则不然<sup>[17]</sup>。在pH位于3和6之间时,胆酸是可溶解的而非离子化的,这样使得其可以通过黏膜屏障,集聚于黏膜细胞间,可能导致细胞损伤<sup>[18]</sup>。但是,在高pH值时,其仍保持离子状态,从而不能通过细胞屏障。在更低的pH值时,胆酸则被排斥出来。因此,不完全的酸抑制可能事实上促使胆酸施加其毒性作用。同时,联合胆汁和酸性返流在体内已被证实有损伤作用<sup>[19]</sup>,在体外的作用尚不能够支持这一点<sup>[20]</sup>。

**2.2 慢性炎症在其中的作用** Fein *et al*<sup>[21]</sup>采用以下术式:在胃-食管连接处以上横断食管,切除全胃,十二指肠旷置,将食管断端吻合到Treitz韧带远端、肠系膜对侧的空肠壁上。于术后2 wk和6 wk均未在反流液中检测到N-亚硝基-牛磺胆酸、N-亚硝基-甘氨酸或其他N-亚硝基产物;所有反流液标本虽均表现有细胞毒性,但均无基因毒性。因此胆汁反流的致癌机制与特异性致癌物无关,尤与N-亚硝基-胆汁酸无关,他们认为胆汁反流的致癌作用与食管黏膜的慢性炎症有关。这一观点得到Buttar *et al*<sup>[3]</sup>的支持,他们发现胆汁反流能诱导食管黏膜环氧合酶-2(COX-2)的表达,导致组织中前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)水平显著升高。组织中PGE<sub>2</sub>水平的升高与黏膜炎症程度加重和腺癌发生率增加显著相关。肿瘤组织中PGE<sub>2</sub>的水平显著升高,黏膜的炎症程度亦显著加重。选择性COX-2抑制剂能显著减轻黏

膜炎症,腺癌发生率亦随之降低。但是,组织中COX-2的表达及PGE<sub>2</sub>水平的升高不影响Barrett食管和不典型增生的发生率,而Barrett食管是公认的食管腺癌的癌前病变,说明存在其他原因与两者有关。研究认为慢性炎症中的氧化应激损伤可能是原因之一,这一发现来自于大鼠补铁治疗纠正贫血后,食管黏膜炎症显著加重,Barrett食管、不典型增生和腺癌的发生率均显著增高,且癌组织显著增大,表明腺癌发生较早或癌细胞浸润加快<sup>[22]</sup>,研究发现组织中脂质、蛋白质和DNA的氧化损伤产物水平显著增高,Barrett上皮细胞和癌细胞中具有细胞保护效应的氧化应激反应基因血红素氧化酶21(HO-1)和金属硫蛋白(MT)基因的表达异常活跃,食管鳞状上皮的基底层细胞亦有MT过量表达,另外,通过组织化学染色发现,铁颗粒在Barrett上皮及围绕其周围的巨噬细胞中沉积明显增多<sup>[23]</sup>,说明长期胆汁反流能造成食管黏膜炎症,补铁治疗虽纠正了贫血,却使铁离子在炎症局部沉积,而铁离子是目前已知的诱导氧自由基产生最有效的金属离子,因此导致食管黏膜存在持续的氧化应激损伤<sup>[24]</sup>。研究认为食管鳞状上皮的基底层细胞内存在上皮内干细胞<sup>[24]</sup>,其MT基因的过量表达,表明其亦遭受氧化应激损伤,氧自由基使其基因发生突变,致使其向腺上皮分化,形成Barrett食管,而Barrett上皮细胞是Barrett食管黏膜中氧化应激损伤的靶细胞,其基因受氧自由基的损伤,亦发生突变,导致不典型增生,继而形成腺癌。癌细胞中基因的氧化损伤可能与恶性度增加、肿瘤浸润加快有关,表现为癌组织显著扩张。以上研究表明长期胆汁反流能诱导食管黏膜COX-2表达,使PGE<sub>2</sub>水平升高,导致食管黏膜炎症。炎症时氧化应激活跃,产生大量氧自由基,氧自由基使食管鳞状上皮基底层内的上皮内干细胞发生基因突变,向腺上皮化生,形成Barrett食管。Barrett上皮细胞内基因受氧自由基的损伤,发生突变,形成不典型增生。快速增生的细胞分裂活跃,基因经常暴露于氧自由基而受损伤,因突变累积而形成腺癌。癌细胞的基因再受氧自由基的损伤,使其恶性程度增加、浸润加快。在Barrett食管组织体外培养系统中,酸和胆汁的刺激均能造成COX-2的表达增加,而二羟基胆酸能促进COX-2的转录。

**2.3 胆囊切除术与胆汁返流及食管癌** 有研究证实患者大于60岁的,比起年轻患者其食管

### ■研究前沿

目前该领域的研究热点集中在有关癌基因的影响、慢性炎症在其中的作用、胆囊切除术后相应的解剖学改变、动物模型的制作以及大规模的临床前瞻性实验等。

### ■创新盘点

本文率先对胆汁返流与Barrett食管及食管肿瘤的相关性进行了综述。

腺癌的危险性要高。没有发现食管鳞癌和胆囊切除术的联系。该文发现胆囊切除术和食管腺癌有关,而非胆囊结石。和食管鳞癌之间有关联。其可能的机制是十二指肠胃食管返流(DGER)引起的GERD。胆囊切除后十二指肠胃返流和胃食管返流增加的可能是因为十二指肠液进入食管的可能性增加。在动物试验中已经发现十二指肠液可以增加腺癌的可能性。在鼠的实验研究中,通过建立食管胆囊吻合,可以诱导食管腺癌,而当胆汁引流到下消化道时,则食管腺癌并无增加;已经发现十二指肠胃食管返流(DEGR)导致前肠黏膜(pre-intestinal mucosal)增生,淀粉酶和胆盐对肝脏细胞、结肠细胞以及食管黏膜是有害的<sup>[25-26]</sup>。Barrett食管患者有一个高流行的DGER,在发展为腺癌的患者中其发病率更高。其病理生理机制尚不清楚。有不同的理论来解释。一个理论是DGER的食管黏膜中的表皮生长因子的增加,导致了不成熟的细胞转移到表皮表面<sup>[27-28]</sup>,他们对胆汁成分所引起的损害更加易感。这一机制似乎是由环氧合酶-2介导,在体外已有实验发现选择性阻断该酶可以降低肿瘤细胞在体外的生长。更深入的研究发现胆酸可以主动转运入表皮细胞,因此使细胞内膜和外膜以及连接断裂<sup>[29]</sup>。该报道深入的阐述了DGER在食管腺癌的肿瘤发生过程中的作用。以下的发现支持GERD合并DGER是胆囊切除后食管腺癌患者的主要危险暴露因素:(1)食管鳞癌和返流性疾病没有联系;(2)外科手术而非胆囊结石增加了食管腺癌的危险性。胆汁返流在人类食管腺癌发生中的作用需要进一步研究。

总之,胆汁返流与Barrett食管和食管肿瘤关系密切,目前已经有相当的动物试验和大规模的临床回顾性研究证实了这一点,其涉及到的可能机制有前癌基因的改变、慢性炎症等,还需要进一步的动物和临床试验来证实这一点。

### 3 参考文献

- 1 孟立娜. Barrett食管的研究现状和展望. 浙江中医学院学报 2003; 27: 1-3
- 2 Raj A, Jankowski J. Acid suppression and chemoprevention in Barrett's oesophagus. *Dig Dis* 2004; 22: 171-180
- 3 Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, Westcott JY, Pacifico RJ, Anderson MA, Krishnadath KK, Lutzke LS, Burgart LJ. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122: 1101-1112
- 4 Miwa K, Sahara H, Segawa M, Kinami S, Sato T, Miyazaki I, Hattori T. Reflux of duodenal or gastro-

- 5 duodenal contents induces esophageal carcinoma in rats. *Int J Cancer* 1996; 67: 269-274
- 5 Nishijima K, Miwa K, Miyashita T, Kinami S, Ninomiya I, Fushida S, Fujimura T, Hattori T. Impact of the biliary diversion procedure on carcinogenesis in Barrett's esophagus surgically induced by duodenoesophageal reflux in rats. *Ann Surg* 2004; 240: 57-67
- 6 Bowers SP, Mattar SG, Smith CD, Waring JP, Hunter JG. Clinical and histologic follow-up after antireflux surgery for Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 532-538
- 7 Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, Canteras M. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2003; 237: 291-298
- 8 DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000; 231: 303-321
- 9 Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyren O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-1293
- 10 Sato T, Miwa K, Sahara H, Segawa M, Hattori T. The sequential model of Barrett's esophagus and adenocarcinoma induced by duodeno-esophageal reflux without exogenous carcinogens. *Anticancer Res* 2002; 22: 39-44
- 11 张峻, 杨昭徐. 酸返流与胆汁返流在胃食管返流病中的作用. 胃肠病学 2000; 5: 207-210
- 12 Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA. Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1992; 216: 35-43
- 13 Tselepis C, Perry I, Dawson C, Hardy R, Darnton SJ, McConkey C, Stuart RC, Wright N, Harrison R, Jankowski JA. Tumour necrosis factor-alpha in Barrett's oesophagus: a potential novel mechanism of action. *Oncogene* 2002; 21: 6071-6081
- 14 Jankowski JA, Harrison RF, Perry I, Balkwill F, Tselepis C. Barrett's metaplasia. *Lancet* 2000; 356: 2079-2085
- 15 Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Gastric surgery is not a risk for Barrett's esophagus or esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1281-1285
- 16 Taha AS, Angerson WJ, Morran CG. Reflux and Barrett's oesophagitis after gastric surgery-long-term follow-up and implications for the roles of gastric acid and bile in oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 547-552
- 17 Tselepis C, Morris CD, Wakelin D, Hardy R, Perry I, Luong QT, Harper E, Harrison R, Attwood SE, Jankowski JA. Upregulation of the oncogene c-myc in Barrett's adenocarcinoma: induction of c-myc by acidified bile acid in vitro. *Gut* 2003; 52: 174-180
- 18 Batzri S, Harmon JW, Schweitzer EJ, Toles R. Bile acid accumulation in gastric mucosal cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 197: 393-399
- 19 Fass R, Sampliner RE, Malagon IB, Hayden CW, Camargo L, Wendel CS, Garewal HS. Failure of oesophageal acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 597-602

- 20 Kaur BS, Triadafilopoulos G. Acid- and bile-induced PGE (2) release and hyperproliferation in Barrett's esophagus are COX-2 and PKC-epsilon dependent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G327-G334
- 21 Fein M, Fuchs KH, Stopper H, Diem S, Herderich M. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis: analysis of duodenal juice in a rodent model of cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21: 2079-2084
- 22 Chen X, Yang G, Ding WY, Bondoc F, Curtis SK, Yang CS. An esophagogastrroduodenal anastomosis model for esophageal adenocarcinogenesis in rats and enhancement by iron overload. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1801-1808
- 23 Chen X, Ding YW, Yang G, Bondoc F, Lee MJ, Yang CS. Oxidative damage in an esophageal adenocarcinoma model with rats. *Carcinogenesis* 2000; 21: 257-263
- 24 Pera M, Brito MJ, Poulson R, Riera E, Grande L, Hanby A, Wright NA. Duodenal-content reflux esophagitis induces the development of glandular metaplasia and adenosquamous carcinoma in rats. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1587-1591
- 25 Spivey JR, Bronk SF, Gores GJ. Glycochenode-oxycolate-induced lethal hepatocellular injury in rat hepatocytes. Role of ATP depletion and cytosolic free calcium. *J Clin Invest* 1993; 92: 17-24
- 26 Latta RK, Fiander H, Ross NW, Simpson C, Schneider H. Toxicity of bile acids to colon cancer cell lines. *Cancer Lett* 1993; 70: 167-173
- 27 Liron R, Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Robles R, Lujan JA, Fuente T, Andres B. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 32-36
- 28 Stein HJ, Kauer WK, Feussner H, Siewert JR. Bile reflux in benign and malignant Barrett's esophagus: effect of medical acid suppression and nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 333-241
- 29 Stein HJ, Kauer WK, Feussner H, Siewert JR. Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 66-73

## ■同行评价

本文内容新颖, 叙述完整, 对读者具有一定启发。

电编 韩江燕 编辑 王瑾晖

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

•消息•

## 全国胃黏膜癌前病变与癌前疾病诊治研讨会

本刊讯 全国胃黏膜癌前病变与癌前疾病诊治研讨会将于2006年秋季在重庆将行, 现将征文通知如下:

### 1 稿件要求及截稿日期

全文及摘要800字(附软盘), 2006-07-15截稿。

### 2 联系方式

重庆市第三军医大学西南医院消化科赵晶京收(邮编: 400038); E-mail: zhaojingjing-1@sina.com.