

Barrett's食管的研究现状

黄颖秋

黄颖秋, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000

黄颖秋, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科主任, 主任医师, 中国医科大学教授、研究生导师, 主要从事胃肠动力疾病、消化道肿瘤及肝硬化的基础与临床研究。

通讯作者: 黄颖秋, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科。

huangyingqiu_bx@126.com

电话: 0414-2215137

收稿日期: 2007-05-14 修回日期: 2007-08-13

Current approaches to treating Barrett's esophagus

Ying-Qiu Huang

Ying-Qiu Huang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group) Co. Benxi 117000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ying-Qiu Huang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group) Co., 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. huangyingqiu_bx@126.com

Received: 2007-05-14 Revised: 2007-08-13

Abstract

Barrett's esophagus is a pre-malignant condition of the distal esophagus characterized by step-wise progression from metaplasia and dysplasia to adenocarcinoma of the esophagus. The author undertook a systematic review that included new concepts, and the pathogenesis, diagnostic methods, carcinogenesis with cyclooxygenases 2 inhibitors, ablation of the metaplastic area by endoscopic laser, plasma argon mucosectomy, and photodynamic therapy for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. These new advanced treatment modalities may provide strategies for the elucidation of the mechanism involved, allow for early diagnosis as well as a radical cure of Barrett's esophagus, thus preventing esophageal adenocarcinoma.

Key Words: Barrett's esophagus; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy; Advancement

Huang YQ. Current approaches to treating Barrett's esophagus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(24): 2567-2571

摘要

Barrett's食管是以食管下段逐步肠化及不典型增生为主要特征的食管腺癌癌前状态。本文系统阐述了Barrett's食管定义、发病机制、诊断方法、环氧化酶2(COX-2)等癌基因治疗及内镜下激光、黏膜下切除、光动力治疗等最新进展,为Barrett's食管发病机制的揭示、早期诊断、根治性治疗以及食管腺癌的预防提供了新的思路。

关键词: Barrett's食管; 发病机制; 诊断; 治疗; 进展

黄颖秋. Barrett's食管的研究现状. *世界华人消化杂志* 2007;15(24):2567-2571

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2567.asp>

0 引言

Barrett's食管(BE)是胃食管反流病(GERD)的并发症,为食管腺癌的癌前状态,是指食管下段的复层鳞状上皮被单层柱状上皮替代的一种病理现象^[1]。随着基因芯片DNA测序等分子生物学技术的迅猛发展,内镜诊断和治疗技术的不断进步,人们对BE的定义及发病机制有了更新的认识,同时也为BE的诊断及治疗手段拓展了更大的空间。

1 Barrett's食管定义的新认识

BE早期的定义:食管下段的上皮化生包括贲门交界处上皮、胃底贲门样上皮和肠样上皮,且要求化生上皮长度大于3 cm。但诸多研究表明,尚无胃样上皮化生与食管腺癌发生直接相关的证据,而食管下段3 cm以内的肠化同样可导致食管腺癌的发生。因此,美国胃肠病学学会对BE的最新定义为:食管下段内任何长度的肠上皮化生存在,即可诊断BE,包括长节段BE,病变长度大于或等于3 cm;短节段BE,病变长度小于3 cm;超短节段BE,内镜下无明显病变,但病理证实有肠化。但日本及欧洲学者持不同观点,认为肠化并非BE诊断的必要条件^[2-4]。

■背景资料

Barrett's食管(BE)是食管腺癌的癌前状态。研究发现,食管腺癌几乎都产生于BE,而食管腺癌的预后很差,5 a生存率不足10%。因此,探讨BE的发病机制,对BE及其相关食管腺癌的早期诊断、早期治疗尤为重要。分子生物学的发展促进了BE发病机制的更新认识,也为寻找血清标记物诊断BE提供了可能;内镜技术的进步为BE的早期诊断及治疗拓展了更广阔的空间。

■研发前沿

基因表达谱芯片在BE诱发的食管腺癌的基因组学研究方面发挥了重要的作用,尤其是他可以检测肿瘤组织和正常组织基因表达水平的差异,不仅为研究食管腺癌的发病机制提供了有利的工具,也为食管腺癌的早期诊断和治疗提供了更多的参考依据。

2 Barrett's食管发病机制的新认识

p16, p53基因异常与BE及食管腺癌密切相关。在BE及食管腺癌组织中, p16, p53基因呈现显著的异常表达, p16, p53基因突变率也显著增高,且突变率与BE的不典型增生程度呈显著正相关,提示p16, p53基因可能参与BE的发病机制^[5-7],但也有研究认为p53基因异常与BE不典型增生程度无关^[8-9]。近期研究发现, APC, TIMP3, TERT 3种基因的甲基化可作为预见BE患者发生食管腺癌的标志物,提示APC, TIMP3, TERT基因异常在BE的发病机制中起一定作用^[10]。转录因子CDX2是肠化过程中的关键性调节因子,在肠化及高度不典型增生的BE上皮及BE相关腺癌组织中,转录因子CDX2与黏蛋白基因MUC2均呈现显著高表达,而PITX1基因却呈现显著低表达,由此可见, CDX2, MUC2, PITX1等相关基因在BE的发生、发展及食管腺癌的致病机制中起重要作用^[11-12]。转化生长因子 β (TGF- β)在各阶段的BE上皮中显著高表达,其可能通过抑制PAI, SMAD4基因而起致病作用^[13]。

在高度不典型增生的BE上皮中,细胞增殖抗原Ki-67呈现显著的高表达,而当BE上皮消退时, Ki-67的活性却显著减低,提示Ki-67在BE向食管腺癌的转化过程中起重要作用^[14-15]。此外,肝细胞抗原Hep、白介素4(IL-4)等在BE的上皮组织中均异常升高,说明二者可能也参与BE的发病过程^[16-17]。

环氧合酶(COX)是前列腺素生物合成过程中一个重要的限速酶,可将花生四烯酸代谢成各种前列腺素产物,从而维持机体的各种生理功能,也参与病理过程。COX包括COX-1和COX-2 2种亚型。其中COX-2由于同多种肿瘤的发生关系密切,近年来倍受关注。BE黏膜、食管黏膜不典型增生及食管腺癌组织中COX-2蛋白依次递增的高表达^[15],说明COX-2在BE逐渐衍变成食管腺癌的过程中起重要作用,选择性COX-2抑制剂可显著降低BE相关食管腺癌患者癌细胞的生长,减少细胞增殖,增加细胞凋亡,从另一角度证实了COX-2在BE发生、发展中的病理生理学作用^[15]。

谷胱甘肽S转移酶(GST)在BE及食管腺癌组织中呈低表达或缺失,而基质金属蛋白酶9(MMP-9)则呈递增的高表达,提示GST的缺失、MMP-9的获得可作为BE发生食管腺癌的高危标志^[18]。

一氧化氮(NO)不仅在GERD的发病中起作用,过量的NO通过干扰线粒体硫铁蛋白功能、抑制DNA中 O^6 -甲基鸟嘌呤的修复、使DNA脱氨基以及致DNA基因突变等对食管上皮细胞有损伤作用。BE黏膜及食管腺癌组织中iNOS的表达率显著增高,提示NO在BE的形成和食管腺癌的发生中可能起一定作用^[19]。

GERD患者中BE的发生率较高,患BE的风险与酸和/或胆汁相关,而且胆汁反流与短节段BE有关,近年研究发现,高达95%的BE患者存在酸碱混合反流,且BE及腺癌黏膜胆酸受体表达显著上调,说明酸碱混合反流与BE发生更为密切^[20]。其原因是胃酸、胃蛋白酶,加上碱性胆汁、胰液的侵蚀作用,引发了食管下段的化学性炎症性改变,因为食管的复层鳞状上皮对胃酸、胆汁及胰液的耐受性远低于胃的单层柱状上皮,致使柱状上皮逐渐向上移行至食管下段替代之原有的复层鳞状上皮,胃酸和胆汁、胰液的反流较单纯的胃酸或十二指肠液反流更易引发BE。在上述的衍变过程中,食管下段黏膜复层鳞状上皮的多能干细胞在反流物的不断刺激下,其促上皮生长因子受体被激活,进而引发了细胞分化异常^[21-22]。

BE患者较正常人有更多的食管酸暴露,这可能与食管下段括约肌张力下降,导致其对胃酸清除力减弱,加剧胃酸对食管下段黏膜的损害。酸暴露可能通过增加细胞增殖、减少细胞凋亡,在BE的癌变过程中有重要的病理生理学作用^[23]。多发性内分泌腺瘤病(MEN- I)及胃泌素瘤患者,因其食管长期处于酸暴露状态,已发现其并发BE及食管腺癌的机率显著升高^[24]。通过对BE患者酸抑制性治疗发现,患者食管内pH恢复正常后, BE细胞增殖程度显著降低,进一步证实了酸暴露在BE发生、发展中的致病作用。酸暴露是通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径导致BE相关腺癌细胞系(SEG-1)细胞增殖、细胞凋亡减少以及BE肠化上皮p38活性增加而在BE的腺癌癌变过程中起重要作用^[25]。

BE患者的*H pylori*感染率很高,且部分患者仅有原发于BE的*H pylori*感染。因此,有理由相信, *H pylori*感染是导致BE的重要原因之一,也是形成食管腺癌的危险因素之一,而且*H pylori*可能并不依赖于胃食管反流而引起BE^[22]。业已证实,离胃食管连接处稍远一些的贲门肠化常由*H pylori*直接导致,贲门部位的炎症可能与*H*

*pylori*感染有关,而与GERD无关^[4],但抗*H pylori*治疗能否降低BE引发食管腺癌的风险尚有待于深入研究。

3 Barrett's食管诊断技术的新尝试

光动力学诊断技术是利用外源性荧光物质在肿瘤组织聚集的原理,在应用外源性荧光物质后再利用激光诱导荧光光谱对疾病进行诊断。在诱导性继发性荧光的药物中,较为常用的是5-氨基乙酰基丙酸(5-ALA),其可选择性地造成食管黏膜内卟啉蓄积,其中的原卟啉IX即为产生继发性荧光的主要物质,高度不典型增生组织中继发性荧光强度显著增高。光动力学诊断技术在区分高度不典型增生及非不典型增生的BE黏膜的敏感性和特异性均较高^[26-27]。

光学相干断层摄影技术(OCT)的原理是通过发射并收集机体组织反射回的光线,测量其延迟时间而成像。但因光速太快,几乎无法测量延迟时间,故应用低相关干涉测量法直接测得光反射所经过的距离而成像。OCT的分辨率极高,几乎与光学显微镜相当,所以OCT成像技术又称为光学活检。OCT对BE诊断的敏感性 & 特异性近乎100%,可见其用于BE诊断的前景较为乐观,但因其每次成像范围较小,OCT的应用尚有局限性^[22]。

弹性散射分光术(ESS)可准确区分高度不典型增生、低度不典型增生及非不典型增生的BE黏膜及食管腺癌组织,并可进一步观察到上皮细胞内细胞核大小及排列分布密度,对于低度不典型增生的诊断十分有益^[28]。

散射光分光术(LSS)和弥散反射分光术(DRS)均是通过检测组织对紫外线、可见光及接近红外线波长的光线吸收和散射能力的光谱活检技术,其原理为收集检测时经一次或多次散射后形成的背向散射光获得组织信息,对散射效应的综合分析得到上皮细胞内细胞核大小及排列分布密集程度,对于低度不典型增生的诊断也十分有益。研究发现,LSS和DRS对BE诊断的敏感性和特异性几乎达到100%,其对区分高度不典型增生、低度不典型增生及非不典型增生的BE黏膜的敏感性和特异性也在90%以上,因此LSS和DRS无疑是BE诊断技术的新尝试^[28]。

激光诱导荧光光谱(LIF)是通过向组织发出一定波长的激光,并探测组织激发出的荧光,从而获得组织的成分和浓度的相关信息。因为机体组织内物质构成及其浓度是特定的,据此激

光诱导荧光光谱可以区分不同组织的特性,从而达到诊断目的。有研究发现,LIF区别高度不典型增生、低度不典型增生及非不典型增生的BE黏膜的敏感性和特异性均十分高。但目前LIF技术尚处于实验室阶段,由于LIF用于人体会受到多种因素的限制,该项技术真正意义上的临床应用尚待时日^[29]。

共聚焦激光显微内镜(CLE)技术^[30]是将传统电子内镜头端整合上一个小型的共聚焦激光显微镜,其成像原理是由激光器发出的激光束经过扩束透镜、物镜会聚在物镜焦点上,检测组织中荧光物质被激光激发的不同方向荧光而用以诊断BE和食管腺癌。由于癌细胞和杯状细胞在CLE下有突出的特点,其对BE和早期食管腺癌的诊断有显著优势,其敏感性和准确性都较高。

此外,染色内镜、变焦放大内镜、超声内镜及研磨球囊技术也已用于BE的诊断,但因其有一定的假阳性率和局限性,其应用前景尚待观察^[4,22]。

4 Barrett's食管治疗技术的新进展

多种质子泵抑制剂(PPI)药物为内科治疗的首选,但PPI治疗后症状消失的BE患者中仍有部分人存在持续的酸和胆汁反流,此种情况可联合应用促动力药物或中和胆酸的药物。BE具有与食管动力异常相关的高频率反流,极易导致夜间酸暴露,经PPI持续强化治疗使食管黏膜正常,可减少细胞增殖,从而致BE黏膜上皮退化。但此观点尚存争议,因PPI在消除反流症状时并不能完全清除酸反流,酸性环境中酸和胆汁的混合刺激是导致BE发展成食管腺癌的重要原因。此外,一氨基丁酸及COX-2抑制剂治疗也是一种新尝试,但其疗效有待于进一步观察^[1]。

光动力学治疗(PDT)原理^[26,31]是通过注射光敏物质,在食管黏膜吸收光敏物质后采用特定波长的光线照射靶区使该处组织变性、坏死而达到治疗目的。采用不同光敏剂实施PDT治疗的随访结果均表明,多数高度或低度不典型增生的BE黏膜均被完全消融,若辅以PPI治疗其效果更为显著,且PDT治疗能显著降低高度不典型增生的发生率及食管腺癌的发生率^[32]。

内镜技术的进步为BE的内镜治疗拓宽了思路,由于其具备微创性和可重复性的特点,内镜治疗具有其显著的优势^[33]。

经内镜行Nd:YAG激光对高度不典型增生

■创新盘点

以往关于BE的综述或类似文章只从单一角度加以阐述,而本文从BE的概念、发病机制、诊断及治疗手段的最新进展4个层面逐一评述,尤其是诊断和内镜治疗技术的新观点对临床工作有指导意义。

■应用要点

本文详细介绍了BE各种诊断技术的新尝试,其中,共聚焦激光显微内镜、弹性散射分光、弥散反射分光等技术的应用为BE及食管腺癌的早期诊断提供了更多途径;而内镜下黏膜切除术等腔镜治疗技术的应用则为BE的微创治疗开拓了新的思路。

■名词解释

共聚焦激光显微内镜: 将一小型共聚焦激光显微镜整合于电子内镜前端, 激光器发出的激光束经过扩束透镜、物镜会聚于物镜的焦点上, 由监视器接收被检组织中被激光激发的荧光物质向各方向的荧光, 经图像分析系统判断不同组织结构的微细差异而达到诊断目的。由于此成像方式为共聚焦成像, 因此称其为共聚焦激光显微内镜。

BE治疗后的组织学证实, BE组织几乎完全被根除, 仅极少数患者残留低度不典型增生BE上皮, 而联合Nd:YAG激光和PPI药物或抗反流手术治疗BE, 其疗效更为显著, 内镜及组织学均证实消融成功。Nd:YAG激光对早期食管腺癌的治疗不受病变部位的限制, 因此, 内镜下Nd:YAG激光气化切除术是一种安全有效的治疗手段, 其主要并发症为出血和食管狭窄^[22]。

内镜下氩等离子凝固术(APC)治疗后的病理活检中未发现BE上皮组织残留, 提示APC是一种有价值的治疗手段, 应用APC结合PPI药物及Nissen胃底折叠术等抗反流治疗后随访发现, 除极少数患者BE上皮复发, 大多数患者BE上皮完全根除^[34]。但更长时间的随访观察发现, APC治疗后BE上皮的复发率仍较高, 且存在食管狭窄、胸骨后疼痛等并发症, 其远期疗效有待于进一步证实。

多极电凝术(MPEC)联合PPI治疗BE后的随访观察发现, 大多数BE上皮得以逆转, 但少数患者的新生鳞状上皮有肠化出现。因此, MPEC治疗BE后的定期内镜活检十分必要。而内镜下热探头联合PPI对BE的治疗效果基本与上述几种热力学疗效相似^[34]。

内镜下黏膜切除术(EMR)治疗BE及早期食管腺癌已较成熟, 现在也已有多种EMR方法, 其中, 透明帽法食管黏膜切除术的远期疗效较好^[33]。

此外, 内镜下腔内折叠缝合术、内镜下加厚折叠术、内镜下射频消融术以及内镜下植入等治疗手段也对BE的治疗进行了有益的尝试, 但其远期效果尚有待于进一步观察^[23,33,35]。

Nissen手术、Beley Mark IV手术、Hill手术、Guarner手术及Dor手术等多种传统术式目前仍是外科治疗BE的主要手段^[36]。与应用PPI药物治疗相比, 单纯的手术治疗在预防BE进展方面并无明显区别, 但手术后辅以PPI治疗比单纯的外科治疗似乎更有益于减少并发症及BE上皮的复发率^[37-39]。近年来, 腹腔镜抗反流手术的应用无疑拓宽了BE的治疗空间。电视辅助腹腔镜和胸腔镜联合治疗的应用为BE及食管腺癌的外科治疗提供了新的思路^[40]。

5 展望

Barrett's食管作为食管腺癌的癌前病变, 已引起国内外学者的广泛关注。近年来, 随着分子生物学技术的迅猛发展, 人们对BE的病因学及其发

病机制有了更深层次的认识。各种细胞因子及癌相关基因介导BE发病机制的证据, 为人们寻找多种血清学标记物用以早期诊断BE引发的食管腺癌以及评估其病变程度提供了新的思路 and 更多途径。对BE患者的合理随访仍是预防食管腺癌的重要手段。各种内镜诊断和治疗技术的新进展, 更为BE及食管腺癌的早期治疗拓展了广泛的空间。但因有些技术还处于实验或起步阶段, 其远期疗效尚不十分清楚, 更广泛的临床应用有待于进一步深入研究。

6 参考文献

- 1 Tutuian R. Update in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 243-247
- 2 Tang LH, Klimstra DS. Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: a pathologic perspective. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 715-732
- 3 Peters JH, Hagen JA, DeMeester SR. Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 1-17
- 4 Odze RD. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1029-1038
- 5 Segal F, Kaspary AP, Prolla JC, Leistner S. p53 protein overexpression and p53 mutation analysis in patients with intestinal metaplasia of the cardia and Barrett's esophagus. *Cancer Lett* 2004; 210: 213-218
- 6 Leistner-Segal S, Kaspary AP, Lopez P, Pilger DA, Segal F. TP53 gene R72P polymorphism analysis in patients with Barrett esophagus. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 170: 76-77
- 7 Fitzgerald RC. Genetics and prevention of oesophageal adenocarcinoma. *Recent Results Cancer Res* 2005; 166: 35-46
- 8 Robert ME, Washington MK, Lee JR, Goldenring JR, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart JA, Lamps LW, Lauwers GY, Lewin D, Lazenby AJ, Montgomery E, Crawford JM. Rab11a immunohistochemical analysis does not distinguish indefinite, low-, and high-grade dysplasia in Barrett esophagus. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 519-527
- 9 Williams LJ, Guernsey DL, Casson AG. Biomarkers in the molecular pathogenesis of esophageal (Barrett) adenocarcinoma. *Curr Oncol* 2006; 13: 33-43
- 10 Clement G, Braunschweig R, Pasquier N, Bosman FT, Benhattar J. Methylation of APC, TIMP3, and TERT: a new predictive marker to distinguish Barrett's oesophagus patients at risk for malignant transformation. *J Pathol* 2006; 208: 100-107
- 11 Lord RV, Brabender J, Wickramasinghe K, DeMeester SR, Holscher A, Schneider PM, Danenberg PV, DeMeester TR. Increased CDX2 and decreased PITX1 homeobox gene expression in Barrett's esophagus and Barrett's-associated adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138: 924-931
- 12 Hu Y, Jones C, Gellersen O, Williams VA, Watson TJ, Peters JH. Pathogenesis of Barrett esophagus: deoxycholic acid up-regulates goblet-specific gene MUC2 in concert with CDX2 in human esophageal

- cells. *Arch Surg* 2007; 142: 540-544; discussion 544-545
- 13 Onwuegbusi BA, Aitchison A, Chin SF, Kranjac T, Mills I, Huang Y, Lao-Sirieix P, Caldas C, Fitzgerald RC. Impaired transforming growth factor beta signalling in Barrett's carcinogenesis due to frequent SMAD4 inactivation. *Gut* 2006; 55: 764-774
- 14 van Baal JW, Milano F, Rygiel AM, Bergman JJ, Rosmolen WD, van Deventer SJ, Wang KK, Peppelenbosch MP, Krishnadath KK. A comparative analysis by SAGE of gene expression profiles of Barrett's esophagus, normal squamous esophagus, and gastric cardia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1274-1281
- 15 Hammoud ZT, Badve S, Saxena R, Kesler KA, Rieger K, Malkas LH, Hickey RJ. A novel biomarker for the detection of esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 82-87
- 16 Steininger H, Pfofe DA, Muller H, Haag-Sunjic G, Fratianu V. Expression of CDX2 and MUC2 in Barrett's mucosa. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 573-577
- 17 Dvorak K, Ramsey L, Payne CM, Sampliner R, Fass R, Bernstein H, Prasad A, Garewal H. Abnormal expression of biomarkers in incompletely ablated Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2006; 244: 1031-1036
- 18 Herszenyi L, Hritz I, Pregun I, Sipos F, Juhasz M, Molnar B, Tulassay Z. Alterations of glutathione S-transferase and matrix metalloproteinase-9 expressions are early events in esophageal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 676-682
- 19 黄颖秋. 一氧化氮与消化系统疾病. 见萧树东. 胃肠病学和肝病学-基础理论与临床进展. 第1版. 上海: 上海世界图书出版公司, 2004: 52-59
- 20 Zaninotto G, Cassaro M, Pennelli G, Battaglia G, Farinati F, Ceolin M, Costantini M, Ruol A, Guirrola E, Rizzetto C, Portale G, Ancona E, Rugge M. Barrett's epithelium after antireflux surgery. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1253-1260; discussion 1260-1261
- 21 Cowgill SM, Al-Saadi S, Villadolid D, Zervos EE, Rosemurgy AS 2nd. Does Barrett's esophagus impact outcome after laparoscopic Nissen fundoplication? *Am J Surg* 2006; 192: 622-626
- 22 Anandasabapathy S, Jhamb J, Davila M, Wei C, Morris J, Bresalier R. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia. *Cancer* 2007; 109: 668-674
- 23 Yeh RW, Triadafilopoulos G. Endoscopic antireflux therapy: the Stretta procedure. *Thorac Surg Clin* 2005; 15: 395-403
- 24 Hoffmann KM, Gibril F, Entsuaeh LK, Serrano J, Jensen RT. Patients with multiple endocrine neoplasia type 1 with gastrinomas have an increased risk of severe esophageal disease including stricture and the premalignant condition, Barrett's esophagus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 204-212
- 25 Kyrgidis A, Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. New molecular concepts of Barrett's esophagus: clinical implications and biomarkers. *J Surg Res* 2005; 125: 189-212
- 26 Foroulis CN, Thorpe JA. Photodynamic therapy (PDT) in Barrett's esophagus with dysplasia or early cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 30-34
- 27 Rossi E, Villanacci V, Bassotti G, Casa DD, Missale G, Minelli L, Cestari R. Her-2/neu in barrett esophagus: a comparative study between histology, immunohistochemistry, and fluorescence in situ hybridization. *Diagn Mol Pathol* 2006; 15: 125-130
- 28 Lovat LB, Johnson K, Mackenzie GD, Clark BR, Novelli MR, Davies S, O'Donovan M, Selvasekar C, Thorpe SM, Pickard D, Fitzgerald R, Fearn T, Bigio I, Bown SG. Elastic scattering spectroscopy accurately detects high grade dysplasia and cancer in Barrett's oesophagus. *Gut* 2006; 55: 1078-1083
- 29 Falk GW, Skacel M, Gramlich TL, Casey G, Goldblum JR, Tubbs RR. Fluorescence in situ hybridization of cytologic specimens from Barrett's esophagus: a pilot feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 280-284
- 30 Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, Hoffman A, Jung M, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 979-987
- 31 Mino-Kenudson M, Ban S, Ohana M, Puricelli W, Deshpande V, Shimizu M, Nishioka NS, Lauwers GY. Buried dysplasia and early adenocarcinoma arising in barrett esophagus after porfimer-photodynamic therapy. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 403-409
- 32 Globe J, Smythe A, Kelty CJ, Reed MW, Brown NJ, Ackroyd R. The effect of photodynamic therapy (PDT) on oesophageal motility and acid clearance in patients with Barrett's oesophagus. *J Photochem Photobiol B* 2006; 85: 17-22
- 33 Tokar JL, Haluszka O, Weinberg DS. Endoscopic therapy of dysplasia and early-stage cancers of the esophagus. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 10-21
- 34 Rossi M, Barreca M, de Bortoli N, Renzi C, Santi S, Gennai A, Bellini M, Costa F, Conio M, Marchi S. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the regression of low-grade dysplasia in patients with Barrett esophagus: a prospective study. *Ann Surg* 2006; 243: 58-63
- 35 Pilloud R, Jaquet Y, Monnier P. Extensive circumferential endoscopic mucosal resection with a new rigid esophagoscope: an animal study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1399
- 36 Csendes A. Surgical treatment of Barrett's esophagus: 1980-2003. *World J Surg* 2004; 28: 225-231
- 37 Canon CL, Morgan DE, Einstein DM, Herts BR, Hawns MT, Johnson LF. Surgical approach to gastroesophageal reflux disease: what the radiologist needs to know. *Radiographics* 2005; 25: 1485-1499
- 38 Chang EY, Morris CD, Seltman AK, O'Rourke RW, Chan BK, Hunter JG, Jobe BA. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246: 11-21
- 39 Oksala NK, Atalay M, Rantanen TK. Antireflux surgery and esophageal mucosal DNA damage. *Pathophysiology* 2006; 13: 23-27
- 40 Ng EK. Endoscopic therapy for oesophageal cancer. *Dig Dis* 2005; 23: 102-105

■同行评价

本文探讨了Barrett's食管 的诊断 和治疗进展, 对认识Barrett's食管及食管腺癌的发生规律有一定帮助, 行文流畅, 综述全面, 引用的参考文献较新, 对临床有指导意义, 有一定的参考价值。

编辑 程剑侠 电编 张敏