

嗜酸细胞食管炎研究进展

王 驰, 王化虹

王驰, 王化虹, 北京大学第一医院消化内科 北京市 100034
作者贡献分布: 王驰与王化虹对此文所作贡献均等; 本论文由王驰写作; 王化虹负责指导与修改工作.
通讯作者: 王化虹, 教授, 主任医师, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院消化内科. huaw73816@gmail.com
收稿日期: 2009-10-17 修回日期: 2009-11-16
接受日期: 2009-11-23 在线出版日期: 2009-12-28

Advances in research of eosinophilic esophagitis

Chi Wang, Hua-Hong Wang

Chi Wang, Hua-Hong Wang, Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Correspondence to: Professor Hua-Hong Wang, Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. huaw73816@gmail.com

Received: 2009-10-17 Revised: 2009-11-16

Accepted: 2009-11-23 Published online: 2009-12-28

Abstract

Eosinophilic esophagitis (EE) is being recognized with increasing frequency. Numerous studies have investigated its pathogenesis, pathophysiologic manifestations, and effective diagnosis and treatment methods in recent years. In this article, we will review the recent advances in research on EE.

Key Words: Eosinophilic esophagitis; Eosinophil; Dysphagia; Food impaction; Reflux

Wang C, Wang HH. Advances in research of eosinophilic esophagitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(36): 3693-3698

摘要

由于嗜酸细胞食管炎(eosinophilic esophagitis, EE)的发病率逐年升高, 因此越来越引起国内外医师的重视. 近年来关于EE发病机制、病理生理表现、诊断及有效治疗方法的研究越来越多, 本文就以上诸多问题的研究进展作一综述.

关键词: 嗜酸细胞食管炎; 嗜酸细胞; 吞咽困难; 食物梗阻; 反流

王驰, 王化虹. 嗜酸细胞食管炎研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(36): 3693-3698

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3693.asp>

0 引言

嗜酸细胞食管炎(eosinophilic esophagitis, EE)由Landres *et al*^[1]在1978年首先报道, 此后陆续有“特发性EE”、“原发性EE”、“过敏性食管炎”等个案报道, 直到1993年Attwood *et al*^[2]才对其进行了全面评述. 20世纪80-90年代, 人们认为EE是一种少见疾病, 且主要在儿童和青少年中发病. 但近10年来关于EE的报道和研究迅速增多, 其中成年人EE患者也不少见. 这不仅仅是由于医学工作者对于该疾病认识的增加, 更是因为EE的发病率迅速上升^[3].

1 流行病学

儿童和成人均可发病, 男性居多. Dellon *et al*^[4]总结了424例成年EE患者和927例儿童EE患者, 结果发现在成人中男女发病比例为3.4:1, 在儿童中男女发病比例为2.3:1. Straumann *et al*^[5]研究显示, 瑞士成人EE患病率约1/4000, Ronkainen *et al*^[6]最近1项随机研究显示, 0.4%瑞典成人存在EE.

2 发病机制

EE的发病机制尚未明确, 有可能是多因素共同作用的结果. 有假说认为EE的发生与食物中的过敏源或可吸入过敏源有关, 这些过敏物质通过IgE介导的I型过敏反应和/或Th2淋巴细胞介导的IV型过敏反应导致了基因表达(趋化因子-3)和细胞因子产生(IL-4, IL-5和IL-13), 从而引起了大量嗜酸细胞的聚集^[7]. 关于这一发病机制, 大多数研究认为细胞免疫的高敏感性(特别是Th2淋巴细胞相关的免疫反应)是主要原因, 而体液免疫则相对不那么重要. 在这一疾病中, 致敏的Th2淋巴细胞引起了IL-5等细胞因子的释放, 而Th1淋巴细胞是否参与该反应还需进一步的研究. 肥大细胞也参与了EE的发病, 但他是否是

■背景资料

嗜酸细胞食管炎(EE), 自1978年由Landres *et al*发现以来发病率逐年上升, 但其发病机制尚未明确. 目前, 关于EE的发病机制、病理、临床表现、辅助检查、诊断以及治疗等各方面都引起了研究者和医务人员的关注.

■同行评议者

任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科; 蔡新明, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科

■相关报道

Pasha *et al*总结了42例成年EE患者的内镜表现,发现环状食管最多见,约占55%;其次分别为线样凹沟(33%)、食管狭窄(10%)、斑块样改变(5%)和息肉样病变(5%)。且Gonsalves *et al*的研究则表明,每1患者取5块活检标本扩大了诊断的敏感度,同时选取食管近侧端和远侧端明显增加检出率。

通过IgE介导的速发型过敏反应目前还不明确。IL-5和不同类型的趋化因子在嗜酸细胞向食管聚集的过程中也发挥了重要的激活作用^[8]。

此外,由于许多EE患者存在胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的症状,并且有些患者应用抑酸剂有效;因此也有假说^[9]认为GERD参与了EE的发病。这些学者发现反流入食管的胃酸和胃蛋白酶可以损伤食管上皮间的紧密连接^[10-11],从而增加了细胞间的渗透性,引起了过敏源、抗原和炎症细胞的自由通过,也使胃酸进入食管组织深层,加重了组织的损伤,引起了炎症细胞特别是嗜酸细胞的聚集。同时这种炎症反应可以引起纤维化等形态学的改变,而纤维化则进一步影响下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)的功能以及食管本身的蠕动^[7]。并且嗜酸细胞可以分泌许多影响食管功能的物质,如血管活性肠肽和血小板活化因子可以引起LES的松弛。嗜酸细胞分泌的IL-6抑制了食管的收缩。Fox *et al*^[12]应用食管超声内镜发现EE患者的食管壁较正常人显著增厚。这种结构上的改变可以进一步影响食管的蠕动和LES的功能。因此是GERD引起了EE,还是EE引起了GERD,还是两者共存,目前尚无定论。

3 病理

EE的食管组织中可见黏膜层大量嗜酸细胞浸润(>15个/高倍镜视野HP),越接近黏膜表层嗜酸细胞的密度越高,甚至形成嗜酸细胞微小脓肿。在食管黏膜表层嗜酸细胞活化和脱颗粒的现象也是最明显的^[13]。Lucendo *et al*^[13]病理学家应用免疫组织化学和立体测量学的方法对EE患者的食管组织进行研究,结果发现EE患者食管组织中嗜酸细胞的密度是正常人的300倍,无论与正常人还是与GERD患者相比,只有EE中具有嗜酸细胞活化和脱颗粒的现象。除嗜酸细胞外EE中上皮内的T淋巴细胞(主要为CD8⁺ T淋巴细胞)、肥大细胞和产生IgE的浆细胞也明显增多,但与GERD相比B淋巴细胞无明显变化。在应用激素治疗后,嗜酸细胞、T淋巴细胞和肥大细胞的密度恢复到与GERD患者相当的水平,嗜酸细胞活化、脱颗粒的现象以及产生IgE的浆细胞也随之消失。最近,也有学者应用嗜酸细胞过氧化物酶的单克隆抗体对食管组织进行免疫组化染色,从而更好的显示嗜酸细胞脱颗粒现象。并且他们的研究也支持EE的患者食管组织中嗜酸细胞脱颗粒现象明显多于正常人和GERD患者^[14]。

此外,食管黏膜下的纤维化现象也是EE的特异性表现。Chehade *et al*^[15]发现与GERD和正常人相比食管黏膜下的纤维化现象是EE的特异性表现,并且纤维化的程度与嗜酸细胞活化脱颗粒的程度相关,而与嗜酸细胞个数和症状的持续时间无关。并且纤维化有可能是吞咽困难、食物梗阻等症状出现的病理基础。

4 临床表现

临床表现多种多样,主要有吞咽困难和哽咽感,反复的呕吐和上腹痛等。根据发病年龄的不同而有不同的侧重,成人症状以食物梗阻和固体食物的吞咽困难为主,而儿童则可表现为恶心、呕吐、腹痛^[7]。西班牙的1项研究表明^[16]有72%的成人EE患者具有吞咽困难的症状,并且食物梗阻的发生率也高达52%。以上症状多为急性出现或间断出现,较少表现为渐进性发展。并且许多患者同时具有遗传性过敏症、过敏性鼻炎或哮喘的病史。

5 辅助检查

食物过敏实验多抗原阳性;需要进行皮肤点刺实验(skin prick testing, SPT)和皮肤斑贴实验(skin patch testing, APT)来确定可食入和可吸入过敏源的诊断;其中SPT用来检测IgE介导的I型超敏反应,而APT用来检测Th2淋巴细胞介导的迟发性IV型超敏反应。

钡餐可见弥漫性的狭窄或上段食管狭窄。食管压力测定:食管运动不良,可有高幅的收缩波和无效的蠕动波;Lucendo *et al*^[17]发现在12例成人EE者中有10人存在食管运动的异常,其中6例表现为严重的非特异性的食管运动障碍,即食管体部下2/3段非推进性或低幅蠕动波;3例存在食管远段1/3的异常高幅蠕动波;1例食管远段2/3存在由2个原发性同步蠕动波和随后出现的继发性蠕动波组成的复合蠕动波。上食管括约肌无明显变化,LES的压力只有2例存在轻微的降低。而Hejazi *et al*^[18]对14名EE患者的研究表明,有50%的患者存在以食管平滑肌受累为主的动力学表现,其中包括贲门失弛缓样改变、胡桃夹食管样改变等。并且部分患者经过激素治疗后动力学指标可以完全恢复正常。食管超声可见食管壁增厚^[12]。内镜检查:只有少数EE患者没有明显的食管异常表现,大多数患者可表现为:食管环、食管管腔变窄、直线裂缝或线型(猫样食管)、红斑、水肿、白点样渗出(此处病理可见嗜酸细胞的微小脓肿)、颗粒样或结节样

改变^[19];也有食管多发纤维炎性息肉的个案报道^[20]。Pasha *et al*^[21]总结了42例成年EE患者的内镜表现,发现环状食管最多见,约占55%;其次分别为线样凹沟(33%)、食管狭窄(10%)、斑块样改变(5%)和息肉样病变(5%)。而内镜阴性的EE只占7%。Müller *et al*^[22]认为即使内镜检查显示正常,从食管黏膜多个部位取出活检组织的检查结果对诊断EE是不可缺少,应该从食管远端、中段和近端取黏膜活检组织以提高检查准确率。同时,每例患者应该取多块活检标本,有报道117例患者取750份标本,发现嗜酸细胞聚集仅出现于36%的活检标本中。而Gonsalves *et al*^[23]的研究则表明,每1患者取5块活检标本扩大了诊断的敏感度,同时选取食管近侧端和远侧端明显增加检出率。

6 诊断

多年来关于EE的诊断一直存在分歧,有人认为2块食管黏膜标本中嗜酸细胞浸润大于15个/高倍镜(HP)或一块食管黏膜标本嗜酸细胞大于25个/HP方可诊断EE^[19];还有学者认为0-7个/HP的嗜酸细胞浸润代表GERD,7-24个/HP的嗜酸细胞说明存在GERD合并过敏,而只有25个/HP以上的嗜酸细胞浸润食管才能诊断EE^[24-25]。美国胃肠病学会^[26]在2007年提出的EE诊治共识中指出EE的诊断标准为:(1)具有食管和/或上消化道症状;(2)食管一块或多块组织中存在>15个/HP的嗜酸细胞浸润;(3)24 h PH监测正常或对大剂量PPI治疗无效,从而排除了GERD的可能。

7 治疗

7.1 要素饮食或饮食控制 大量研究表明食物过敏参与了EE特别是儿童EE的发病,常见的过敏源包括奶制品、鸡蛋、小麦、大豆、花生和鱼。许多研究表明限制饮食或应用要素饮食可以缓解儿童EE的临床症状^[27-28],Markowitz *et al*^[29]应用要素饮食(成分为氨基酸、玉米糖浆和中链甘油三酯)治疗51例儿童EE患者,平均症状缓解时间为8.5 d,1 mo后复查内镜发现浸润的嗜酸细胞中位数由治疗前的33个/HP降至1个/HP。Liacouras *et al*^[30]应用氨基酸为主的要素饮食或根据过敏实验(SPT和APT)剔除过敏食物的饮食分别治疗172名和75名儿童EE患者,两组在临床症状和组织学上都得到了显著的改善,并且在组织学的改善中要素饮食组优于饮食控制组。以上研究表明对于应用要素饮食或饮食控制治疗儿童

EE是确实有效的方法,但由于成人的食谱很广,以上治疗是否适用于成人仍需进一步研究。

7.2 口服激素 许多研究均表明^[31-32]口服激素能够缓解EE的临床症状和组织学改变,但除了可以引起一系列不良反应外,停药后还具有较高的复发率。Liacours *et al*^[31]研究发现停药后12 mo内的复发率高达45%,而Schaefer *et al*^[32]的观察发现激素治疗后的平均复发时间为停药后的5.5 wk。因此,美国胃肠病学会发表的EE诊治共识^[26]中指出:应尽量避免应用口服激素治疗,他可以用于那些出现急性吞咽困难症状的、在接受扩张治疗时具有较高穿孔风险的、体质量严重下降的或对其他所有治疗都无效的EE患者;并仅用于短期治疗。

7.3 吞咽吸入剂型的激素 1998年Faubion *et al*^[33]首次应用吞咽吸入剂型的激素来治疗儿童EE,并证明有效。其后许多研究均证明了这一方法的有效性^[34-35],其主要的不良反应为霉菌性食管炎(发生率约为15%^[32]),但可以减少口服激素所引起的全身不良反应。在成人EE的治疗中,吞咽吸入型激素也是有效的^[36-37],但无论在儿童还是成人,停药后的复发仍十分常见并且似乎是不可避免的^[38]。由于以上研究所证明的均为吞咽激素的短期疗效,而对于其长期作用尚未明确,因此美国胃肠病学会提出的诊治共识中指出:可以应用氟替卡松作为EE的短期治疗,但并不推荐作为长期维持治疗方案。初始剂量为儿童440-880 μg/d,青少年和成人880-1760 μg/d,分2-4次应用,疗程6-8 wk^[26]。具体方法为用嘴包严喷雾器,将喷出的粉末咽下后30 min内禁止漱口、进食和饮水。

7.4 其他药物

7.4.1 IL-5的单克隆抗体-美泊珠单抗(Mepolizumab) IL-5是由Th-2淋巴细胞产生的细胞因子,他可以将骨髓中的嗜酸细胞动员入外周血。IL-5在嗜酸细胞的成熟、活化和存活过程中起到了重要作用。Mishra *et al*发现应用IL-5可以制造EE的小鼠模型,而去除IL-5则抑制了过敏源诱发的EE的产生^[39-41]。因此IL-5的单克隆抗体-美泊珠单抗具有一定的临床应用价值。Stein *et al*^[42]应用美泊珠单抗(750 mg静脉滴注,每月1次)治疗4名成人EE患者,所有患者的症状均得到了不同程度的改善,生活质量量表评分明显好转。外周血和食管组织内的嗜酸细胞也较治疗前明显减少,内镜下的改善表现在近段食管狭窄程度的减轻以及食管环的减少。但由于该项研究的病例数

■创新盘点

本文从流行病学特征、发病机制、病理生理、临床表现、诊断治疗等方面对EE进行全面、深入的综述,有助于医务人员清晰认识EE,减少临床误诊和漏诊。

■同行评价

本文全面综述了EE的研究进展,内容新颖,具有较好的参考价值。

量太小,因此还需要大规模的研究来证实美泊珠单抗的临床应用前景。

7.4.2 顺尔宁(Montelukast):顺尔宁是选择性的白三烯受体拮抗剂,他主要抑制半胱氨酰白三烯受体。白三烯参与了哮喘的发病,他可以使气道水肿、平滑肌收缩并且改变了细胞的活性。Attwood *et al*^[43]应用顺尔宁100 mg/d(这一剂量是FDA批准用于治疗哮喘剂量的10倍)治疗了8例成人EE患者。治疗数周后有7例症状得到完全缓解,1例症状部分缓解。但食管组织中的嗜酸细胞并未明显减少,而且有4例出现了恶心、1例出现了肌痛的不良反应。在症状缓解后改为20-40 mg/d小剂量维持治疗14 mo, 8例中的6例在停药或减量后出现了症状的反复。由于顺尔宁并未能改变白三烯的水平和食管中嗜酸细胞的浸润,因此美国胃肠病学会没有将其列为治疗EE的药物^[26]。

7.4.3 色甘酸钠(cromolyn sodium):色甘酸钠可以抑制肥大细胞产生组胺、白三烯。并且可以通过抑制肥大细胞脱颗粒而减轻过敏源激发的过敏反应。因此FDA批准色甘酸钠作为治疗哮喘和过敏性鼻炎的药物。Liacouras *et al*^[30]应用色甘酸钠治疗14名EE患者,但并没有发现任何症状和组织学的改善。

7.5 食管扩张治疗 食管扩张可以改善EE患者的症状^[44-45],但并不能达到组织学的缓解,因此部分患者需要反复进行该项治疗。Straumann *et al*^[44]对11名EE患者进行食管扩张治疗,平均随访7.2年,其中4例需要进行反复的食管扩张治疗。Pasha *et al*^[45]的临床观察发现需要进行食管扩张的中位次数为2次。食管扩张的并发症包括较深的黏膜撕裂、穿孔和术后镇痛药物的应用。Cohen *et al*^[46]对36名成人EE患者进行扩张治疗后,并发症的发生率为31%,其中包括严重的黏膜撕裂、食管穿孔和1例因呕吐引起的食管破裂。并且发现那些长期具有严重吞咽困难症状、食管狭窄、高密度嗜酸细胞浸润的患者较易发生以上并发症。Bohm *et al*^[7]认为初始时应用直径8-10 mm的探条或球囊,分次反复扩张至15-16 mm的做法可以减少并发症的发生。

7.6 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)有许多研究均发现EE和GERD共存的现象,Rodrigo *et al*^[47]对食管活检嗜酸细胞>20个/HP的40例患者进行分析发现其中15%为“EE”、5%同时具有EE和GERD、70%为GERD、5%为贲门失弛缓、5%为憩室。因此Rodrigo *et al*认为过敏

不是引起食管嗜酸细胞聚集的唯一原因,任何引起食管鳞状上皮损坏的情况都可以引起局部嗜酸细胞的增多。Ngo *et al*^[48]也报道了3例具有食物过敏、食管呈典型EE样内镜改变(同心圆样改变、纵行凹沟或白色渗出),食管近端和远端的嗜酸细胞均明显增多(>20个/HP)的患者经过2 mo的PPI治疗后症状和组织学完全缓解的病例,因此Ngo建议对于所有具有症状且食管嗜酸细胞增多的患者都应先进行至少2 mo的PPI治疗。Desai *et al*^[49]回顾性的研究了31例具有食物梗阻病史的患者,发现其中有17例食管组织中存在嗜酸细胞浸润(≥ 20 个/HP),应用PPI治疗4-8 wk后有50%的患者症状得到改善。最近,美国胃肠病学会提出的EE的诊治共识^[26]中指出:对于经大剂量PPI治疗无效的食管嗜酸细胞增多者方可诊为EE。但上述研究提示GERD可以引起EE,并且PPI在某些患者中的疗效与激素相当,因此PPI在EE中的应用还需要进一步大规模的安慰剂对照的临床试验来评价。

7.6 食管扩张联合PPI治疗:Morrow *et al*^[50]应用食管扩张联合PPI的方法治疗19例EE患者,并随访19 mo。结果发现绝大部分患者吞咽困难的症状得到显著缓解,并且只有1例症状反复需要再次进行食管扩张治疗。这表明在食管扩张后应用PPI是治疗EE的有效方法,特别是对EE合并环状食管的患者更有效。这有可能是由于食管扩张伸展了固有层内的纤维,缓解了环状食管,扩张了食管腔;而PPI抑制了胃酸促进了上皮细胞间紧密连接的愈合,防止了上皮渗透性的增加,抑制了炎症和免疫细胞的浸润,抑制了炎症和纤维化的形成。

8 结论

对于具有吞咽困难等临床表现并且合并食管嗜酸细胞增多的患者,首先应该进行进一步检查从而除外可以引起类似表现的GERD、贲门失弛缓和憩室等疾病,随后才能作出EE的诊断;第二,在诊断EE后应该同时应用SPT和APT的方法进行食物和可吸入过敏源的检查,并开始限制过敏食物的摄入;第三,如果饮食控制无效,则有两种治疗方法可以选择:(1)吞咽吸入剂型激素或口服激素治疗4-8 wk;(2)食管扩张联合PPI治疗。这两种方法各有利弊,应用激素治疗可以减少浸润的嗜酸细胞,但停药后复发率较高。而食管扩张治疗虽可较长时间缓解症状,但存在食管撕裂、穿孔的并发症,且并不能减少嗜酸

细胞的浸润. 因此关于EE的治疗还需要长期大量的进一步研究.

9 参考文献

- Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74: 1298-1301
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109-116
- Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 989-998, xi
- Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2300-2313
- Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 418-419
- Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Walker MM, Agréus L. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007; 56: 615-620
- Bohm M, Richter JE. Treatment of eosinophilic esophagitis: overview, current limitations, and future direction. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2635-2644; quiz 2645
- Lucendo AJ. Immunopathological mechanisms of eosinophilic oesophagitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36: 215-227
- Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1301-1306
- Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux--damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; 111: 1200-1205
- Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 13-22
- Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, Badizadegan K, Furuta GT. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 30-36
- Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, Pascual JM, Burgos E, Santamaría L, Larrauri J. Immunophenotypic characterization and quantification of the epithelial inflammatory infiltrate in eosinophilic esophagitis through stereology: an analysis of the cellular mechanisms of the disease and the immunologic capacity of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 598-606
- Protheroe C, Woodruff SA, de Petris G, Mukkada V, Ochkur SI, Janarthanan S, Lewis JC, Pasha S, Lunsford T, Harris L, Sharma VK, McGarry MP, Lee NA, Furuta GT, Lee JJ. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 749-755.e11
- Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 319-328
- Nantes Castillejo O, Zozaya JM, Jiménez-Pérez FJ, Martínez-Peñuela JM, Borda F. [Incidence and characteristics of eosinophilic esophagitis in adults] *An Sist Sanit Navar* 2009; 32: 227-234
- Lucendo AJ, Castillo P, Martín-Chávarri S, Carrión G, Pajares R, Pascual JM, Manceñido N, Erdozain JC. Manometric findings in adult eosinophilic oesophagitis: a study of 12 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 417-424
- Hejazi RA, Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Disturbances of Esophageal Motility in Eosinophilic Esophagitis: A Case Series. *Dysphagia* 2009 Aug 26. [Epub ahead of print]
- Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG, Jawa HA, Driman DK. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol* 2006; 19: 90-96
- Mulder DJ, Gander S, Hurlbut DJ, Soboleski DA, Smith RG, Justinich CJ. Multiple squamous hyperplastic-fibrous inflammatory polyps of the oesophagus: a new feature of eosinophilic oesophagitis? *J Clin Pathol* 2009; 62: 845-846
- Pasha SF, DiBaise JK, Kim HJ, De Petris G, Crowell MD, Fleischer DE, Sharma VK. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus* 2007; 20: 311-319
- Müller S, Pühl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007; 39: 339-344
- Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 313-319
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28; quiz 29
- Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 891-894
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-1363
- Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, Melin-Aldana H, Li BU. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1097-1102
- Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503-1512
- Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 777-782
- Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma

- R, Mascarenhas M, Semeao E, Flick J, Kelly J, Brown-Whitehorn T, Mamula P, Markowitz JE. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198-1206
- 31 Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 380-385
- 32 Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, Lim JD, Steiner SJ, Gupta SK. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 165-173
- 33 Faubion WA Jr, Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Freese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 90-93
- 34 Langdon DE. Corrugated ringed esophagus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1461
- 35 Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, Badizadegan K, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122: 1216-1225
- 36 Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 3-12
- 37 Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 830-835
- 38 Helou EF, Simonson J, Arora AS. 3-yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2194-2199
- 39 Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001; 107: 83-90
- 40 Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol* 2002; 168: 2464-2469
- 41 Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology* 2003; 125: 1419-1427
- 42 Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, Filipovich AH, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1312-1319
- 43 Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003; 52: 181-185
- 44 Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125: 1660-1669
- 45 Pasha SF, Sharma VK, Crowell MD. Current concepts and treatment options in eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7: 992-996
- 46 Cohen MS, Kaufman AB, Palazzo JP, Nevin D, Dimarino AJ Jr, Cohen S. An audit of endoscopic complications in adult eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1149-1153
- 47 Rodrigo S, Abboud G, Oh D, DeMeester SR, Hagen J, Lipham J, DeMeester TR, Chandrasoma P. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 435-442
- 48 Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, Fox VL. Eosinophils in the esophagus--peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1666-1670
- 49 Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 795-801
- 50 Morrow JB, Vargo JJ, Goldblum JR, Richter JE. The ringed esophagus: histological features of GERD. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 984-989

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》投稿方式

本刊讯 本刊只接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail, 印刷版. 在线投稿网址: <http://wcjd.wjgnet.com/>在线提交未成功, 请通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538 1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址<<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>>审稿过程平均时间需要14 d. 来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审. 接受后的稿件作者需缴纳稿件处理费及发表费, 文章发表后可获得2本样刊及20套单行本(稿酬). (科学编辑: 李军亮 2009-12-28)