

# 嗜酸性粒细胞性食管炎

潘小萍, 王雯

潘小萍, 王雯, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化内科 福建省福州市 350000

潘小萍, 硕士, 主要从事胃肠动力障碍性疾病的研究.

作者贡献分布: 潘小萍完成本文综述; 王雯审校.

通讯作者: 王雯, 教授, 主任医师, 350000, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化内科.

wangw68@medmail.com.cn

收稿日期: 2012-12-04 修回日期: 2013-01-07

接受日期: 2013-01-25 在线出版日期: 2013-02-18

## Eosinophilic esophagitis

Xiao-Ping Pan, Wen Wang

Xiao-Ping Pan, Wen Wang, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital, Nanjing Military Region of PLA, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

Correspondence to: Wen Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital, Nanjing Military Region of PLA, Fuzhou 350000, Fujian Province, China. wangw68@medmail.com.cn

Received: 2012-12-04 Revised: 2013-01-07

Accepted: 2013-01-25 Published online: 2013-02-18

## Abstract

Eosinophilic esophagitis (EoE) represents a chronic, immune/antigen-mediated inflammatory esophageal disease characterized clinicopathologically by symptoms related to esophageal dysfunction and eosinophil-predominant inflammation. The pathogenesis of EoE is incompletely understood but is generally considered to be related to IgE- and non-IgE-mediated hypersensitivity. The diagnosis of EoE relies mainly on typical clinical presentations, esophageal pathological changes, and exclusion of gastroesophageal reflux disease (GRED) and other conditions that cause esophageal eosinophilia. Management options include dietary modifications, pharmacological therapy, and endoscopic dilation.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Eosinophilic esophagitis; Diagnosis; Treatment

Pan XP, Wang W. Eosinophilic esophagitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 403-408 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/403.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.403>

## 摘要

嗜酸性粒细胞性食管炎是一种免疫/抗原介导的慢性食管炎症, 以食管黏膜嗜酸性粒细胞浸润为主及食管功能障碍相关症状为临床病理特点. 其发病机制尚未明确, 普遍认为系由IgE和非IgE联合介导引起的变态反应. 其诊断主要依据典型的临床表现及食管组织病理学改变, 并排除胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GRED)及其他可引起食管黏膜嗜酸性粒细胞浸润等疾病. 其治疗方法主要包括饮食调节、药物治疗、食管扩张等.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 嗜酸性粒细胞性食管炎; 诊断; 治疗

潘小萍, 王雯. 嗜酸性粒细胞性食管炎. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 403-408 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/403.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.403>

## 0 引言

嗜酸性粒细胞性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)是一种免疫/抗原介导的慢性食管疾病, 其临床病理学特点在组织学上表现为以食管黏膜嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)浸润为主的炎症变化, 临床上表现为食管功能障碍相关症状, 如吞咽困难、食物嵌顿、呕吐、上腹痛等<sup>[1]</sup>. 近年来国外对EoE的报道及研究大大增加, 而国内较少关注该病, 本文拟对EoE的发病机制、诊断及治疗等进展作一综述.

## 1 流行病学

自从Dobbins等<sup>[2]</sup>于1977年首次报道EoE, 近年来国外对该病的报道逐渐增多, 主要分布于发达国家(北美、欧洲、东亚、澳大利亚等), 非洲尚无该病的相关报道<sup>[3]</sup>. 国外多篇文献表明, EoE的患病率正快速的生长. Prasad等<sup>[4]</sup>研究美国某个地区EoE的患病率, 发现该地区1991-1995年EoE患病率为0.35/10<sup>5</sup>, 而2001-2005年EoE患病率为9.45/10<sup>5</sup>, 增长近30倍. Spergel等<sup>[5]</sup>研究估计美国EoE患病率约52/10<sup>5</sup>. 各个地区报道的患病率不

## ■背景资料

嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)是一种罕见的慢性食管疾病, 其发病率正快速增长, 其症状与胃食管反流病相似, 由于缺乏对EoE的认识, 极易误诊, 造成诊断、治疗的偏差, 使患者长期处于病痛中, 降低了生活质量, 也造成了巨大的费用浪费, 加重了社会压力. 故加大对EoE的重视, 使广大医师认识、了解EoE, 非常有意义.

## ■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

## ■ 研究前沿

EoE的发病机制尚不明确, 研究表明TSLP基因在其发病中发挥了一定的作用, 并有可能指导临床应用, 有待进一步的研究论证. EoE与GERD症状相似, 其鉴别尚无统一标准, 需广大学者及临床医师进一步研究对比.

一致, 但均较之前有明显增高趋势. 然而患病率的提高到底是该病的发病率的真实反映, 还是更多的医师对该病的认识及报道有所提高而引起的<sup>[6,7]</sup>, 仍存在争议. 该病可发生于各个年龄段<sup>[7,8]</sup>, 青少年及儿童好发, 男性多于女性(3:1)<sup>[9]</sup>, 在不同种族和民族中, 非西班牙裔白人患病率相对较高<sup>[10]</sup>, 具体原因有待进一步研究. 目前, 中国尚无完善的流行病学资料.

## 2 发病机制

EoE的发病机制尚不明确, 多数研究者认为EoE是由于接触食物及空气中的过敏原, 由免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)和非IgE联合介导引起的变态反应(I型、IV型), 但以非IgE介导的IV型变态反应为主. 研究表明, 嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、白介素-5(interleukin-5, IL-5)、IL-13、IL-15、eotaxin3、TSLP、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等可能参与了EoE的发病过程. 其中食管黏膜嗜酸性粒细胞浸润可能在EoE的发病过程中起到关键作用, EOS释放的嗜酸性颗粒, 包括: 主要碱性蛋白(major basic protein, MBP)、嗜酸性过氧化物酶(eosinophilic peroxidase, EPO)、嗜酸性细胞源性神经毒素(eosinophilic cell source sex nerve toxin, EDN)、嗜酸性细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)及炎性因子等可引起食管黏膜的损坏, 进而引起相关临床症状. eotaxin3是EoE的标志基因, 其在食管黏膜的EOS聚集发挥着重要作用, 有研究认为其基因单核苷酸多态性与EoE有关<sup>[11]</sup>. 一项通过RT-PCR及免疫组织化学手段检测EoE患者外周血及食管黏膜组织中的eotaxin3和FGF水平的研究<sup>[12]</sup>, 显示二者表达均增多, 且协同促进EOS的活化及延长其半衰期. 还有研究<sup>[13]</sup>发现EoE患者食管黏膜及外周血中肥大细胞数目增多, 肥大细胞相关基因(TPSAB1, CPA3)的表达上调, 且激素治疗及饮食治疗可改善这些变化, 提示了肥大细胞可能参与了EoE的发病机制.

EoE是一种Th2介导的免疫反应(IV型变态反应)已得到广大认同<sup>[14]</sup>, 一项关于EoE全基因组分析结果显示<sup>[15]</sup>, EoE遗传易感基因位点位于5q22, 该位点包含TSLP基因. Sherrill等<sup>[16]</sup>研究表明TSLP可能参与了EoE的发病机制. 胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)是一种上皮细胞衍生因子, 研究发现EoE

患者食管上皮细胞分泌TSLP增多, TSLP通过激活树突状细胞(dendritic cells, DCs)促进T细胞的活化并分泌Th2细胞因子(如IL-5、IL-13), 进而促进Th2细胞分化增殖, 参与了Th2细胞介导的炎症反应. 也有研究<sup>[17]</sup>显示TSLP在特应性皮炎、哮喘等炎症发生中具有重要意义. 因此可以把TSLP作为基因靶位, 研制相应的生物制剂以治疗EoE、特应性皮炎、哮喘等特应反应性疾病, 为临床治疗提供一个新方向.

## 3 诊断

目前EoE尚无统一的诊断标准. 美国胃肠病学会于2007年在EoE诊断共识中提出的诊断标准<sup>[18]</sup>: (1)临床症状: 食管功能障碍相关症状; (2)组织病理学改变: 食管黏膜嗜酸性粒细胞计数 $\geq 15/\text{HPF}$ ; (3)排除胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GRED)及其他可引起EOS浸润的疾病. 2011年共识<sup>[1]</sup>对2007共识进行了修改, 提出了PPIRee(PPI-responsive esophageal eosinophilia)这个新概念. 值得注意的是EoE的诊断不能建立在任何单一的诊断依据上, 应包括以下几方面.

**3.1 临床表现** EoE的临床症状复杂多样, 易与胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)相混淆, 且不同年龄段的患者的临床表现有所差异<sup>[19]</sup>. 婴幼儿EoE主要表现为哺育困难及发育迟缓; 儿童EoE主要为反流样症状(烧心、反酸)、呕吐、腹痛等; 青少年及成人主要为间歇性吞咽困难及食物嵌顿(主要为固体食物), 其次为胸痛、上腹痛、GERD样症状等. 多项研究表明<sup>[20,21]</sup>, 50%-60%EoE患者既往有过敏体质病史, 如鼻炎、支气管哮喘、特应性皮炎、食物过敏等特应反应性疾病, 并出现相应症状. 当然, 有些患者先前因没有明显的EoE相关临床症状而考虑其他疾病, 之后通过内镜下发现并诊断为EoE. Straumann等<sup>[22]</sup>研究表明EoE是一种慢性病, 其自然发病史至少十余年.

为了排除GERD, 可经验性给予6-8 wk大剂量抑酸剂(如PPI)治疗, 或行24 h食管内pH检测, EoE患者对抑酸剂不敏感且24 h pH正常. 有研究发现一部分患者食管黏膜EOS浸润数目达到诊断EoE标准, 但其对PPI治疗有效, 称为PPIRee<sup>[1]</sup>. 此类患者PPI单独治疗短期可暂时降低嗜酸性粒细胞浸润数目及改善内镜下表现, 主要考虑两方面: (1)EoE伴随GERD可能加重或减轻食管嗜酸性粒细胞浸润, 而这些嗜酸性细胞对PPI有

反应; (2)PPI可能不仅仅是一种抑酸剂, 有可能可以对抗嗜酸性粒细胞, 其机制尚不明确<sup>[1]</sup>. 但之后即使维持PPI治疗也会反弹. 不少学者认为PPIRee可能是早期的EoE, 是EoE亚型, 因此在长期PPI单独治疗过程中应监测EoE, 以减少漏诊. 但PPIRee是一种EoE亚型或GERD亚型或自成一类疾病尚不明确<sup>[23]</sup>.

**3.2 内镜表现** EoE内镜下表现缺乏特异性, 主要表现为<sup>[24,25]</sup>: 线状沟槽、白色渗出物、皱纸样黏膜(黏膜粗大水肿变脆)、一过性或持续性同心环、弥漫性食管狭窄、小管径食管等; 超声内镜可发现黏膜肌层呈环形但不对称性增厚<sup>[26,27]</sup>. 若出现1种以上的表现, 即可怀疑EoE, 并可进一步取病理组织检查以明确. 随着内镜医师对EoE的认知和经验技术的增长, 可发现轻微黏膜病变, 减少漏诊. 一项回顾性研究<sup>[28]</sup>显示24.79%EoE患者因内镜下黏膜无变化而被漏诊, 因此有吞咽困难或食物嵌顿症状的患者, 即使内镜下未发现任何异常变化, 亦建议行组织病理学检查.

**3.3 组织学表现** EoE以食管黏膜EOS的高度浸润为特征, 因此组织学检查是必不可少的检查手段, 也是目前公认的EoE诊断手段. 但目前仍未制定具体的嗜酸性粒细胞数作为区分EoE及GERD的诊断, 根据多数研究的临床经验, 美国胃肠病学会于2007年在EoE诊断共识中提出上皮内嗜酸性粒细胞峰值计数至少为15/HPF<sup>[18]</sup>. 2011共识亦支持该建议<sup>[1]</sup>.

EoE组织病理学表现主要包括嗜酸性微脓肿形成、表层的嗜酸性粒细胞浸润、基底层增生、固有层乳头状延伸、细胞间隙扩大、细胞外嗜酸性颗粒、黏膜固有层纤维化等. 其中表层的嗜酸性粒细胞浸润、嗜酸性微脓肿、细胞外嗜酸性颗粒(MBP、EPO、EDN、ECP)的沉积可区别EoE和GERD<sup>[29-32]</sup>. 目前建议于上段食管(距门齿20-25 cm)、下段食管(距SCJ 3-5 cm)及病变处食管黏膜总共取5-6块组织活检(5块组织活检的诊断敏感性达100%<sup>[33]</sup>), Shah等<sup>[34]</sup>研究显示, 取2、3、6块组织活检, 其敏感性分别为84%、97%和100%. 同时应取胃和十二指肠黏膜活检以排除该部位病变.

EoE病变组织中亦可见肥大细胞、IgE分泌细胞、IL-5、eotaxin-3、FGF、IL-13、IL-15、TGF等浸润.

**3.4 放射学检查** 放射学检查并非诊断EoE的主要方法, 其表现正常亦不排除EoE. 但是, 对于有吞咽困难的EoE患者, 特别是婴幼儿患者, 食管X线

检查及CT检查可发现小儿食管解剖学畸形, 亦可提供食管狭窄及管壁增厚情况, 有助于提示在进行内镜检查时选择不同口径的内镜以及判断是否需进行食管扩张术. 一项研究<sup>[35]</sup>以食管钡餐检查作为EoE食管狭窄范围的诊断方法, 结果显示狭窄段黏膜光滑, 边缘逐渐变细, 平均长约15.4 cm, 宽约2.0 cm左右.

**3.5 食管功能检查** 24 h食管pH监测对明确是否EoE酸反流及是否为酸反流引起的EOS增多具有重要诊断价值. 大多数EoE患者pH监测正常<sup>[36]</sup>. 多项研究通过食管压力测定法表明EoE患者有食管动力障碍, 但食管动力障碍并不是EoE所特有, 还可见于食管贲门失弛缓症、弥漫性食管痉挛、胡桃夹食管、食管下括约肌高压症等.

**3.6 实验室检查** 无任何单一生化标志物对EoE的诊断具有特异性. 外周血嗜酸性粒细胞、肥大细胞、IgE、皮肤过敏原实验(单刺试验、斑片试验<sup>[37]</sup>)均不能作为诊断标准, 但其可能对EoE的诊断提供一定的证据. Eotaxin3、EDN、CPA3、TSLP、IL-13、IL-5等非侵袭性生物标志物的检测有助于诊断、评估对治疗的反应、判断预后, 有待进一步研究.

## 4 治疗

**4.1 饮食调节** 食物过敏引起的变态反应可能参与了EoE的发病机制, 且研究发现通过饮食调节可显著改善EoE的症状和组织学变化<sup>[38]</sup>.

饮食调节主要有3种类型的限制饮食<sup>[1]</sup>: (1)要素饮食: 仅允许给予以氨基酸为基础的营养处方; (2)经验性限制饮食: 清除常见的过敏食物(如牛奶、黄豆、鸡蛋、小麦、花生、海鲜); (3)针对性剔除饮食: 要求清除已知有明确或可疑变应原的食物(单刺试验、斑片试验). 3种限制饮食的有效率分别为90%、70%-80%和75%<sup>[39-41]</sup>. 但转变为普通饮食后症状易复发, 故应长期维持膳食治疗, 至于维持时间有待进一步的研究. 然而由于限制饮食口感较差, 患者的生活质量受到了限制, 导致依从性较差, 故应联合药物治疗.

**4.2 糖皮质激素治疗** 糖皮质激素可有效缓解EoE的急性期症状, 但停药后易复发, 且长期应用不良反应大, 因此不建议长期应用. 包括全身用药和局部用药.

全身用药: 适用于紧急情况, 如需要住院治疗的急性吞咽困难、严重的体质量下降、脱水等. 长期全身使用激素可能出现水和电解质紊

## ■ 相关报道

国外相关研究报道表明EoE的发病率逐渐增长, 而国内尚无完善的流行病学资料.



## ■应用要点

国内文献对EoE的报道较少,本文对EoE进行了较为全面的阐述,使读者广泛认识、了解EoE,以减少漏诊、误诊,一方面可以及时的减轻患者的病痛,另一方面可以减少社会人力、财力的耗费。文中提出EoE遗传易感基因位点位于5q22, TSLP基因的表达产物TSLP参与了EoE的发生发展,故可把TSLP作为靶位,研制相应的生物制剂,为临床治疗提供新方向。

乱、糖耐量降低、类库兴综合征、生长抑制、骨质脱钙、垂体和肾上腺皮质反应低下、免疫低下、感染加重等不良反应。

局部用药: 由于全身用药的不良反应大, 局部用药成为首选的药物治疗方法。包过: (1)使用加压计量吸入器(喷雾器)将丙酸氟替卡松(500-1 000  $\mu\text{g}/\text{d}$ )喷入口腔并吞咽下去, 而非吸入; (2)口服黏稠的布地奈德制剂(500-1 000  $\mu\text{g}/\text{d}$ ), 使其黏附于食管。二者的有效率约50-80%<sup>[42,43]</sup>。服药后30 min需禁饮禁食禁漱口<sup>[44]</sup>。6-8 wk后复查内镜并取病理以评估疗效, 若治疗有效则可开始逐渐减低剂量至最低有效剂量并维持治疗。因停药后易复发, 故建议长期维持治疗。其不良反应主要为局部真菌感染<sup>[45]</sup>。多项研究表明短期局部应用激素可改善临床症状、内镜下表现及组织学变化<sup>[46]</sup>。

4.3 抑酸治疗 普遍认为酸反流不是EoE的原发致病因素, 故抑酸治疗在EoE中的应用尚有争议。抑酸治疗可能有以下2方面作用: (1)对怀疑有EoE而尚未确诊者, 有助于EoE的诊断, 如抑酸治疗无效且无GERD依据则支持EoE的诊断, 如抑酸治疗有效而无GERD依据则支持PPIRee; (2)对确诊为EoE而存在反流症状的患者, 抑酸治疗可改善其症状。多项研究表明抑酸治疗并不能改善EoE组织学变化, 故不推荐为首选治疗方法, 只作为辅助治疗。

4.4 白三烯受体拮抗剂及肥大细胞膜稳定剂 此类药物在其他变态反应性疾病的治疗中已得到广泛认可, 但对EoE患者的症状改善作用有限, 且对组织学变化无明显影响, 故其应用尚未得到认可。

孟鲁司特是选择性的白三烯受体拮抗剂, 大剂量孟鲁司特可改善临床症状, 但对组织学改变无明显影响, 长期应用无明显不良反应。

色甘酸钠是一种肥大细胞膜稳定剂, 抑制肥大细胞脱颗粒, 减少过敏原接触后组胺、白三烯的释放从而减轻变态反应。

4.5 生物制剂 IL-5在介导嗜酸性粒细胞聚集中的作用已经得到了广大学者的认可, 因此抗IL-5(mepolizumab, 美泊单抗)治疗作为一种很有潜力的治疗手段得到了广泛关注。而抗IgE(omalizumab, 奥马珠单抗)的主要功能在于阻断IgE与肥大细胞表面的受体结合, 进而阻止细胞的活化与炎性介质释放。但由于缺乏大规模的临床资料, 该类药物尚不能作为常规用药, 有待进一步研究<sup>[47,48]</sup>。

4.6 食管扩张术 对表现为吞咽困难和食物嵌顿的EoE患者, 内镜下表现为食管狭窄, 经药物治疗后无明显好转者, 可行食管扩张术以缓解症状。但该手术并不减轻食管炎症反应, 不改善组织学变化, 且治疗后3-8 mo可能复发, 建议联合药物治疗。该手术并发症主要为胸痛、出血、黏膜撕裂和穿孔。Jacobs等<sup>[49]</sup>研究表明EoE患者行食管扩张术的风险不大, 且其穿孔风险并不比其他原因引起的食管狭窄患者高, 但亦有研究持相反意见<sup>[50]</sup>。

## 5 结论

EoE是近年来逐渐引起人们广泛重视的一类慢性炎症性食管疾病, 严重的影响人们的生活质量, 其临床表现与GERD相似, 极易造成误诊。而关于EoE的研究才刚刚起步, 对EoE的发病机制、诊断、治疗、预后、与GERD的关系等还需要广大医者坚持不懈的探究。

## 6 参考文献

- 1 Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spigelman JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20. e6; quiz 21-22 [PMID: 21477849]
- 2 Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977; 72: 1312-1316 [PMID: 870380]
- 3 Bonis PA. Putting the puzzle together: epidemiological and clinical clues in the etiology of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 41-52, viii [PMID: 19141340 DOI: 10.1016/j.jiac.2008.09.005]
- 4 Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, Locke GR, Talley NJ. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1055-1061 [PMID: 19577011 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.06.023]
- 5 Spigelman JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, Bonis PA. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 300-306 [PMID: 21057327 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181eb5a9f]
- 6 Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 418-419 [PMID: 15696105 DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.006]
- 7 Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent

- disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008; 134: 1316-1321 [PMID: 18471509 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.016]
- 8 García-Compeán D, González González JA, Marrofo García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez G, Mar Ruiz MA, de León Valdez D, Jaquez Quintana JO, Maldonado Garza HJ. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 204-208 [PMID: 20843755 DOI: 10.1016/j.dld.2010.08.002]
  - 9 Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus* 2007; 20: 2-8 [PMID: 17227302 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00649.x]
  - 10 Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Bindslev-Jensen C, Ljungberg S, Larsen K, Walsted AM, Husby S. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 280-282 [PMID: 20512060]
  - 11 Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, Jameson SC, Kirby C, Konikoff MR, Collins MH, Cohen MB, Akers R, Hogan SP, Assa'ad AH, Putnam PE, Aronow BJ, Rothenberg ME. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006; 116: 536-547 [PMID: 16453027 DOI: 10.1172/JCI26679]
  - 12 Huang JJ, Joh JW, Fuentebella J, Patel A, Nguyen T, Seki S, Hoyte L, Reshamwala N, Nguyen C, Quiros A, Bass D, Sibley E, Berquist W, Cox K, Kerner J, Nadeau KC. Eotaxin and FGF enhance signaling through an extracellular signal-related kinase (ERK)-dependent pathway in the pathogenesis of Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 25 [PMID: 20815913 DOI: 10.1186/1710-1492-6-25]
  - 13 Hsu Blatman KS, Gonsalves N, Hirano I, Bryce PJ. Expression of mast cell-associated genes is upregulated in adult eosinophilic esophagitis and responds to steroid or dietary therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1307-1308.e3 [PMID: 21333344]
  - 14 Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 954-961 [PMID: 11742273 DOI: 10.1067/mai.2001.119917]
  - 15 Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, Annaiah K, Martin LJ, Cianferoni A, Gober L, Kim C, Glessner J, Frackelton E, Thomas K, Blanchard C, Liacouras C, Verma R, Aceves S, Collins MH, Brown-Whitehorn T, Putnam PE, Franciosi JP, Chiavacci RM, Grant SF, Abonia JP, Sleiman PM, Hakonarson H. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet* 2010; 42: 289-291 [PMID: 20208534 DOI: 10.1038/ng.547]
  - 16 Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, Blanchard C, Collins MH, Putnam PE, Franciosi JP, Kushner JP, Abonia JP, Assa'ad AH, Kovacic MB, Biagini Myers JM, Bochner BS, He H, Hershey GK, Martin LJ, Rothenberg ME. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 160-165. e3 [PMID: 20620568]
  - 17 Reefer AJ, Hulse KE, Lannigan JA, Solga MD, Wright PW, Kelly LA, Patrie J, Chapman MD, Woodfolk JA. Flow cytometry imaging identifies rare T(H)2 cells expressing thymic stromal lymphopoietin receptor in a "proallergic" milieu. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1049-1058. 1049-1058 [PMID: 20888036]
  - 18 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 [PMID: 17919504 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.017]
  - 19 Carr S, Watson W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 Suppl 1: S8 [PMID: 22165816 DOI: 10.1186/1710-1492-7-S1-S8]
  - 20 Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR, Wolfsen H, Raimondo M, Guarderas JC, Achem SR. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 828-833 [PMID: 19240704 DOI: 10.1038/ajg.2008.169]
  - 21 Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 264-268 [PMID: 17489046 DOI: 10.1097/ACI.0b013e32814a5607]
  - 22 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 [PMID: 14724818 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.09.024]
  - 23 Dohil R, Newbury RO, Aceves S. Transient PPI responsive esophageal eosinophilia may be a clinical sub-phenotype of pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1413-1419 [PMID: 22134787 DOI: 10.1007/s10620-011-1991-5]
  - 24 Franciosi JP, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 19-27, viii [PMID: 19141338 DOI: 10.1016/j.iac.2008.09.001]
  - 25 Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Durup J, Husby S. Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH, multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1029-1035 [PMID: 20504244 DOI: 10.3109/00365521.2010.487917]
  - 26 Stevoff C, Rao S, Parsons W, Kahrilas PJ, Hirano I. EUS and histopathologic correlates in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 373-377 [PMID: 11522985 DOI: 10.1067/mge.2001.116569]
  - 27 Furuta K, Adachi K, Kowari K, Mishima Y, Imaoka H, Kadota C, Koshino K, Miyake T, Kadowaki Y, Furuta K, Kazumori H, Sato S, Ishihara S, Amano Y, Honda M, Kinoshita Y. A Japanese case of eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 706-710 [PMID: 16933010 DOI: 10.1007/s00535-006-1827-9]
  - 28 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 [PMID: 17427070 DOI: 10.1055/s-2007-966216]
  - 29 Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 59-71; viii-ix [PMID: 18061102 DOI: 10.1016/j.giec.2007.09.014]
  - 30 Kephart GM, Alexander JA, Arora AS, Romero Y,

## ■名词解释

变态反应: 也称超敏反应, 是指机体对某些抗原初次应答后, 再次接受相同抗原刺激时, 发生的一种以机体生理功能紊乱或组织细胞损伤为主的特异性免疫应答。人们日常遇到的皮肤过敏, 皮肤瘙痒、红肿, 就是一种变态反应。分4型: I型-速发型, II型-细胞毒型/细胞溶解型, III型-免疫复合物型, 以上3型均由抗体所介导, IV型-迟发型或细胞介导型。而本文所描述的EoE主要是由Th2介导的IV型变态反应。

# 同行评价

本文对EoE的诊断及治疗进行了较全面的概括总结, 文献引用充实新颖, 为该领域的进一步研究提供了大量有价值的参考信息, 具有一定的理论价值和临床指导意义。

- Smyrk TC, Talley NJ, Kita H. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 298-307 [PMID: 19888203 DOI: 10.1038/ajg.2009.584]
- 31 Mueller S, Neureiter D, Aigner T, Stolte M. Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. *Histopathology* 2008; 53: 676-684 [PMID: 19076684 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03187.x]
- 32 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 [PMID: 19345285]
- 33 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 [PMID: 16923475 DOI: 10.1016/j.gie.2006.04.037]
- 34 Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 716-721 [PMID: 19209168 DOI: 10.1038/ajg.2008.117]
- 35 White SB, Levine MS, Rubesin SE, Spencer GS, Katzka DA, Laufer I. The small-caliber esophagus: radiographic sign of idiopathic eosinophilic esophagitis. *Radiology* 2010; 256: 127-134 [PMID: 20505062 DOI: 10.1148/radiol.10091060]
- 36 Genevay M, Rubbia-Brandt L, Rougemont AL. Do eosinophil numbers differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease? *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 815-825 [PMID: 20524860]
- 37 Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 509-511 [PMID: 17291865 DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.016]
- 38 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 [PMID: 16361045 DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00885-2]
- 39 Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 336-343 [PMID: 16279563 DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61151-9]
- 40 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 [PMID: 12738455 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07390.x]
- 41 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 [PMID: 16860614 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.026]
- 42 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 [PMID: 18237866 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.11.008]
- 43 Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2271-2279; quiz 2280 [PMID: 17581266]
- 44 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 [PMID: 11984507 DOI: 10.1053/gast.2002.32998]
- 45 Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD004065 [PMID: 20238328]
- 46 Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, Bastian JF, Broide DH. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy* 2010; 65: 109-116 [PMID: 19796194 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02142.x]
- 47 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 [PMID: 17157662 DOI: 10.1016/j.jaci.2006.09.007]
- 48 Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 459-465 [PMID: 15753888 DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.053]
- 49 Jacobs JW, Spechler SJ. A systematic review of the risk of perforation during esophageal dilation for patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1512-1515 [PMID: 20238250 DOI: 10.1007/s10620-010-1165-x]
- 50 Hirano I. Dilation in eosinophilic esophagitis: to do or not to do? *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 713-714 [PMID: 20363413 DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.026]

编辑 田滢 电编 鲁亚静





百世登  
**Baishideng**®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Room 1701, 17/F, Henan Building,

No. 90 Jaffe Road, Wanchai, Hong Kong, China

Fax: +852-31158812

Telephone: +852-58042046

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

