

# 胃食管反流病食管上皮损伤的机制

徐特, 张晓琦, 邹晓平

**背景资料**  
人们对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)中食管上皮损伤机制的研究经历呈逐步深入的过程。研究者们首先专注于何种损伤物质能造成的食管上皮组织何种的损伤的形态表现。然后逐步深入到造成这种损伤表现的细胞分子层面的机制。免疫损伤的机制最初由SOUZA于2009年提出, 这个机制提升了人们对GERD发展的认识, 却仍有其不足之处。

**同行评议者**  
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

徐特, 张晓琦, 邹晓平, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科 江苏省南京市 210000  
徐特, 在读硕士, 主要从事ERCP术后胰腺炎发生和预防的研究。  
作者贡献分布: 本文综述由徐特与张晓琦完成; 邹晓平审校。  
通讯作者: 邹晓平, 教授, 主任医师, 210000, 江苏省南京市鼓楼区中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科。13770771661@163.com  
收稿日期: 2014-04-04 修回日期: 2014-05-01  
接受日期: 2014-05-19 在线出版日期: 2014-07-28

## Mechanisms of esophageal epithelial injury in gastroesophageal reflux disease

Te Xu, Xiao-Qi Zhang, Xiao-Ping Zou

Te Xu, Xiao-Qi Zhang, Xiao-Ping Zou, Department of Gastroenterology, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical College, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China  
Correspondence to: Xiao-Ping Zou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical College, 321 Zhongshan Road, Gulou District Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. 13770771661@163.com  
Received: 2014-04-04 Revised: 2014-05-01  
Accepted: 2014-05-19 Published online: 2014-07-28

## Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a disease frequently encountered in gastroenterology department. Domestic scholars paid much attention on the anatomical basis of reflux when trying to describe the mechanisms of GERD, such as the decrease of tension of the lower esophageal sphincter (LES) and a transient lower esophageal sphincter (tLESR) and diaphragmatic hernia, and neglected the pathophysiological mechanisms of esophageal epithelial histological changes including cell necrosis, dilated intercellular space (DIS), and infiltration of inflammatory cells which were induced by the reflux contents including gastric acid, pepsin and bile. In this paper, we will elaborate the mechanisms of esophageal epithelia injury induced by common reflux contents at the cellular and molecular levels, focusing on the introduction and analysis of immune injury mechanism.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastroesophageal reflux disease; Chemical injury; Dilated intercellular space; Immune injury

Xu T, Zhang XQ, Zou XP. Mechanisms of esophageal epithelial injury in gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(21): 3030-3035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3030.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i21.3030>

## 摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化内科常见的疾病。国内对GERD机制的阐述较集中在引起反流的解剖基础上, 如降低的食管下括约肌的张力(lower esophageal sphincter, LES)、一过性的食管下括约肌的松弛(transient esophageal sphincter relaxation, tLESR)以及膈疝等, 而对于各种反流物: 胃酸、胃蛋白酶以及胆汁在存在反流的解剖基础上反流至食管远端引起食管上皮组织学的改变, 包括细胞坏死、扩大的细胞间隙增宽(dilated intercellular space, DIS)、炎症细胞的浸润等改变机制的探讨较少。本文就常见的反流物引起的食管上皮组织损伤的细胞分子层面的机制予以阐述, 并且重点介绍、分析近来引起学界广泛关注的免疫损伤机制。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃食管反流病; 化学性损伤机制; 扩大的细胞间隙; 免疫性损伤

**核心提示:** 炎症在胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的病理过程中起着重要的作用, 但是最初始的、最早期的损伤应当还是来源于各种反流物的化学性损伤, 对于损伤做出不同反应的炎症导致GERD不同结果, 例如: 糜烂性食管炎和Barret食管等。

徐特, 张晓琦, 邹晓平. 胃食管反流病食管上皮损伤的机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22(21): 3030-3035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3030.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i21.3030>

## 0 引言

自1906年Tileston首次报道他观察到的食管消化性溃疡开始, 胃食管反流病的研究历经一个世纪. 与其他疾病的研究一样, 人们从最先关注的症状、引起症状的原因以及引起疾病的原因的研究过渡到更多对细胞分子层面的研究, 探讨胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)食管上皮细胞损伤的分子机制. 而国内的医学文献在对GERD机制的分析中却大多数仍集中在一过性下食管括约肌松弛(transient lower esophageal sphincter relaxation, tLESR)以及膈疝等解剖学层面, 很少论及损伤因子如胃酸、胃蛋白酶、胆汁等如何在细胞分子层面发挥他们的损伤作用. 本文将对各种损伤因子的细胞分子层面的机制做分析、阐述; 并且重点介绍目前免疫损伤的机制, 对其存在的不足以及疑点做分析.

## 1 胃酸

20世纪50、60年代西方医学大家对化学性的损害作用进行了系统的研究. 那时人们的研究多集中于胃酸是否能单独的损伤食管上皮以及是否一定需要胃蛋白酶的参与. 1959年Redo等<sup>[1]</sup>通过对活体犬类食管灌流不能的液体, 包括不同pH的胃酸、单独的胃蛋白酶、不同pH下胃酸和蛋白酶的混合液体证实只有在pH<2.0并且联合蛋白酶的情况下才能出现食管的糜烂、溃疡, 当时他们对食管上皮损伤的局限于食管的肉眼观糜烂损伤以及光镜观察下的损伤, 并未涉及到扩大的细胞间隙增宽(dilated intercellular spaces, DIS)等超微结构的变化, 所以他得出的结论是胃酸不能单独损害食管上皮, 需要有活性的胃蛋白酶的参加才能够损伤食管上皮. 1981年为了对胃食管反流病的早期病理改变做出连续性观察, 著名的食管方面的医学研究者Orlando<sup>[2]</sup>采用测定实验兔子电位差改变的方法来观察食管的病理改变, 他使用的造模的灌流液为80 mmol HCl, 80 mmol NaCl(pH为1.3)的缓冲液, 他发现当电位改变40%-50%的时候, 食管上皮未能出现光镜下的改变, 仅仅出现了DIS, 超微结构的改变; 当电位改变80%-100%的时候食管上皮出现了光镜下的改变, 出现了细胞水肿、坏死等病理改变. 同时他对缓冲液中加入了胃蛋白酶进行进一步的实验, 结果发现达到相同程度损伤的时间明显缩短. 因此他得出的结论是, 胃酸(至少在pH为1.3的情况下)能单独造成食管上

皮的损伤, 胃蛋白酶与胃酸起协同作用, 加速胃酸的损伤作用. 并且Orlando对胃酸损伤食管上皮做出了细胞分子层面的机制的阐述, 在他的实验中他发现食管上皮组织的损伤集中于上皮组织的基底层, 而不是表皮层. 对此, 他引用了1977年Mills等<sup>[3]</sup>发现的在蛙类皮肤上皮钠泵的位置的特征来解释这一现象, 在Mills的实验中, 他证实蛙类皮肤上皮组织的钠泵大多数位于上皮组织乳头层细胞以及基底细胞的基底面. 故此Orlando猜测钠泵在食管上皮中也是同样的分布特征, 胃酸可以影响钠泵的活性, 从而使细胞内的钠离子浓度上升, 故而由于液体顺着离子浓度高处向低处流动的特点, 故此基底层细胞间隙首先扩大, 并且引起细胞基于渗透压的坏死. 2008年Tobey等<sup>[4]</sup>在兔食管上皮细胞的实验中却推翻了这个机制, 他们通过乌本苷预处理食管上皮细胞, 再予以灌注盐酸后发现依然会引起DIS, 而予以灌注硫酸虽然会引起食管上皮细胞的损伤, 却不会引起DIS, 这样看来DIS并不是依赖于钠泵存在了, 氯离子才是引起浓度梯度的主要离子, 但是必须在酸的情况下才能形成这一离子梯度. DIS是证实存在渗透压梯度的重要形态学依据, 随着DIS在GERD患者中的证实<sup>[5-9]</sup>, 这一系列的酸损伤的细胞分子机制被广泛接受. 但是动物实验存在无法解决的问题, 那就是无论将模型做的多好, 这只是动物模型, 况且Orlando的模型与真正的GERD患者的反流情况有很大的不同. 对GERD患者24 h-pH监测证实, 其实大多数GERD患者只是存在pH<4的弱酸反流, 而且每次持续时间大多只是5-20 min<sup>[10-12]</sup>, 这与上述设计的模型大不相同. 上诉实验基本采用连续灌流强酸HCl(pH 1-2)30 min的方法来制备模型. 这样的一个短时间脉冲式的弱酸反流是否也是同样的机制损伤食管上皮? 因此在GERD患者的食管上皮损伤机制中, 胃蛋白酶必须是重要的一环.

## 2 胃蛋白酶

按照胃蛋白酶的酸依赖活性的特点, 单独胃蛋白酶, 或者说中性条件下的胃蛋白酶是不能发挥其对蛋白以及肽的水解作用的. 但是胃蛋白酶的存在肯定能加重或者加速食管上皮损伤这一点是肯定的, 上述1981年Orlando的实验也证明了这一点. 几篇想要强调胃蛋白酶在食管上皮损伤中的重要作用的文献其实也只能证明胃蛋白酶起着加重损伤的作用. 2006年Nagahama

**研发前沿**  
GERD病理发展过程中, 炎症的参与以及重要作用毋庸置疑, 免疫类型不同导致不同的结果, 其中起关键性作用以及参与重要调控的炎症介质、通路、基因是研究的热点.

### 相关报道

2009年Souza等研究通过对胃肠道的改造对大鼠建立一个胃液和十二指肠液混合反流的模型,然后观察到在术后第4周大鼠上皮组织(表皮层)才出现光镜下的坏死损伤,但是炎症却出现在更早的阶段-在术后第3天就有比较明显的炎症细胞(主要是淋巴细胞)的浸润。

等<sup>[13]</sup>通过结扎大鼠幽门的方法建立单纯胃内容物反流的模型,通过加入胃蛋白酶的抑制剂胃酶抑素(pepstatin)观察到食管损伤上皮基本消失,但是此模型中酸反流的持续时间以及pH都会达到直接单独损伤的强度。但是上诉我们已经讲过在GERD患者中反流应该是一个短时间的、弱酸的脉冲式反流,所以这个实验倒可以从一个层面证明:在GERD患者中,如果反流物中的胃蛋白酶不能发挥其活性,则很难引起食管上皮的损伤。2001年Tobey等<sup>[14]</sup>实验结果被广泛应用来证明酸以及胃蛋白酶之间的关系,他也证明只有酸化的胃蛋白酶才能发挥其损伤组织的作用。在他的实验中比较重要的另外一发现是添加胃蛋白酶的损伤是不可逆性,可以引起细胞间连接的破坏,而单独酸损伤的食管上皮却是可逆性的。他的实验也可以很好解释DIS、以及渗透压梯度引起的细胞损伤:首先胃蛋白酶与H<sup>+</sup>破坏细胞内紧密连接(主要由黏附素E等蛋白构成),从而氯离子使进入到上皮的基底部,引起细胞间渗透压的改变以及DIS。但是胃蛋白酶在咽上皮组织中被证实在中性环境下也可以起到损伤上皮的作用,Johnston等<sup>[15,16]</sup>对此作了系列的研究,他的研究证实咽上皮细胞表面存在的胃蛋白酶的受体通过内吞似的作用摄入胃蛋白酶,使胃蛋白酶在偏酸性条件下的细胞器内,比如线粒体,细胞核内发生损伤作用,这些损伤激发细胞的异常增生,就是引起肿瘤的原因。我们认为胃蛋白酶其实在咽上皮细胞看来可能是一种异物,和其他致癌异物一样引起了咽上皮的异常增生,不过胃蛋白酶涉及的细胞内致癌的通路也是值得研究。但是目前为止并未研究过中性环境下胃蛋白酶对食管上皮细胞的超微结构的损伤,上述两者只是研究细胞学层面的。

### 3 胆汁

在说明胆汁损伤作用之前,必须先探讨胆汁反流是否存在。其中比较精确的两个实验是:1996年Vaezi等<sup>[17]</sup>用Bilitec 2000测定的,另外一个1998年Nehra等<sup>[18]</sup>运用自动吸引食管远端的反流物然后运用高频色谱分析测定的方法,他们得到的结论是一致的:大多数的反流为酸与胆汁的混合反流,并且GERD疾病严重程度和Barret食管的发生率与胆汁反流强度密切相关。在动物实验中,我国上海长海医院王雯等<sup>[19]</sup>在2000年所制备的大鼠3种不同反流模型的结

果也可以证实胆汁反流与GERD严重程度的相关性。接下来我们探讨胆汁损伤食管上皮的可能机制。从理论上讲,胆汁损伤细胞的机制是比较容易解释的:结合胆汁酸因为其去污作用水解细胞膜表面的磷脂成分而导致细胞损伤,非结合胆汁酸因为其脂溶性而进入到细胞内发挥其细胞内损伤作用。对于脂溶性的胆汁酸进入到细胞内发挥损伤作用有很多间接的证据,McQuaid等<sup>[20]</sup>在2011年对胆汁在GERD中的作用作了系统性回顾,其中研究胆汁酸导致氧化应激、DNA损伤的文献得出的结论是一致的:胆汁可以引起细胞氧化应激的损伤,使细胞内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)等抗氧化分子下调。这些损伤可以很好地说明胆汁细胞内损伤的结果。胆汁另外一个研究较多的是其在促进上皮细胞异型增生的作用,在肠上皮中高表达的基因CDX会在胆汁刺激下的食管上皮细胞中高表达已在多个细胞学实验中被证实<sup>[21-25]</sup>,并且在理论上也容易解释Barret食管与胆汁酸刺激的作用,因为我们知道与Barret食管癌高度相关的异型增生是食管上皮的肠上皮化生,而化生是对于环境一种适应的一种结果,这说明食管是对类似于肠环境的一种适应性反应,因此来源于十二指肠反流液胆汁似乎是这个刺激物,而不是胃酸和胃蛋白酶等胃内容物。

### 4 免疫性损伤

2009年Souza<sup>[26]</sup>等的研究最引人注目,她通过对胃肠道的改造对大鼠建立一个胃液和十二指肠液混合反流的模型,然后观察到在术后第4周大鼠上皮组织(表皮层)才出现光镜下的坏死损伤,但是炎症却出现在更早的阶段-在术后第3天就有比较明显的炎症细胞(主要是淋巴细胞的浸润。因此她认为GERD的损伤机制主要是炎症损伤,而非化学性的损伤。因为化学性损伤就像酸滴到皮肤一样,首先损伤的是表皮层,然后有大量中性粒细胞的浸润帮助修复,而非先发生炎症细胞的浸润和基底层细胞的异型增生,再有表皮层的损伤;并且在她的细胞学实验中,通过对人类食管上皮细胞酸化胆汁的刺激后会有白介素(interleukin, IL)-8等细胞因子的分泌进一步说明的自己论证。GERD中食管上皮组织存在炎症是毋庸置疑的,只是Orlando等<sup>[27-29]</sup>认为炎症继发于损伤,而Souza等<sup>[26,30]</sup>认为炎症是引起损伤



的原因. 虽然她自己在2009年的文献中没有发表关于DIS的实验结果, 但是在2013年的一篇文章中指出她观察到DIS出现在表皮层还是完整的时候<sup>[31]</sup>. 这一结果其实是和以前的实验结果是相符合的. Orlando在1981年的实验就说明当食管上皮电位差改变40%-50%的时候就有DIS, 而此时没有观察到食管表皮细胞的损伤, 因此DIS是最早期的病理改变. DIS存在可以说明细胞间过多液体的聚集, 但是这个改变可以有两个原因, 一个就是化学性损伤细胞间隙聚集高浓度氯离子而导致液体流入, 另外一个炎症引起的渗出. 故此, 解决DIS形成的原因成为探讨GERD食管上皮损伤机制的关键点. 2008年Tobey等<sup>[4]</sup>实验好像更倾向于第一个解释, 因为硫酸的灌注不能引起DIS, 但是酸却是可以引起炎症的, 这说明单独酸导致的炎症似乎不能引起DIS. 其实我们可以设计实验来更加深入的探讨这个问题. 我们可以检测硫酸、盐酸灌注的食管上皮组织分泌炎症介质的情况, 尤其是引起渗出的炎症介质的检测, 如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、前列腺素等. Souza<sup>[31]</sup>还在文献中引用Miwa等<sup>[32]</sup>研究的GERD患者的组织学特点来证明自己的观点. Miwa等<sup>[32]</sup>通过研究对质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)有不同反应的GERD患者的组织病理学标本发现: DIS提示PPI的抵抗. 如果DIS由酸-胃蛋白酶机制介导, 那么PPI将会改善症状, 然而此研究却是相反结果, Souza因此认为酸-蛋白酶损伤机制存在缺陷. Huo<sup>[31]</sup>和Miwa等<sup>[32]</sup>其实都忽略了GERD症状的复杂性, GERD的症状的严重并不是由组织学损伤的程度来决定, 他涉及反流的高度、食管的高敏感性等其他方面的问题<sup>[33-38]</sup>. 再者, 很多研究<sup>[39-41]</sup>也提示PPI可以改善DIS. Souza等<sup>[26,30]</sup>和Huo<sup>[31]</sup>的研究将人们对GERD的研究注意力拉向了炎症, 自2009年以来Souza的文献被引用58次, 其中有很多研究<sup>[42-51]</sup>致力于炎症通路分析研究, 例如: Masaka等<sup>[43]</sup>的研究提示性激素的不同导致不同的食管黏膜的损伤; Teng等<sup>[44]</sup>研究了GERD的炎症过程中内皮素-1以及受体所起的作用; Shan等<sup>[45,46]</sup>重点研究了IL-8产生的信号通路, 如: p38 MAPK和PKA, 而Ma等<sup>[47]</sup>阐述了辣椒素受体的上调在炎症中的作用. 这些研究都可以反应炎症在GERD的慢性过程中起着重要的作用, 但是最初始的、最早期的损伤应当还是来源于各种反流物的化学性损伤, 对于损伤做出不同反应的炎症导致GERD不同结果, 或是糜烂性食

管炎、或是NERD、或是Barret食管.

## 5 结论

通过总结GERD发生机制的历史进程以及最新研究成果, 我们可以知道: 首先, 动物GERD模型的建立中灌流模型比改道模型可以更好模拟GERD患者的反流情况(反流的物质、持续时间等), 但是失去了动物的正常活动. 然而可将灌流的概念引入到细胞学实验中, 使细胞学的实验更加接近人类病理学反流的特点. 改道手术保证术后动物的正常的活动, 但是空白对照设计有困难、并且真正的反流情况难以得知. 其次, GERD病理发展过程中, 炎症的参与以及重要作用毋庸置疑, 免疫类型不同导致不同的结果, 其中起关键性作用的炎症介质、通路、基因是以后研究的重点.

## 6 参考文献

- 1 Redo SF, Barnes WA, De La Sierra AO. Perfusion of the canine esophagus with secretions of the upper gastro-intestinal tract. *Ann Surg* 1959; 149: 556-564 [PMID: 13637669]
- 2 Orlando RC, Powell DW, Carney CN. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J Clin Invest* 1981; 68: 286-293 [PMID: 6788804 DOI: 10.1172/JCI110246]
- 3 Mills JW, DiBona DR. On the distribution of Na<sup>+</sup>-pump sites in the frog skin. *J Cell Biol* 1977; 75: 968-973 [PMID: 144738]
- 4 Tobey NA, Gambling TM, Vanegas XC, Carson JL, Orlando RC. Physicochemical basis for dilated intercellular spaces in non-erosive acid-damaged rabbit esophageal epithelium. *Dis Esophagus* 2008; 21: 757-764 [PMID: 18522636 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00841.x]
- 5 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 [PMID: 8898633]
- 6 Solcia E, Villani L, Luinetti O, Trespi E, Strada E, Tinelli C, Fiocca R. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch* 2000; 436: 207-216 [PMID: 10782878]
- 7 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 [PMID: 14687135 DOI: 10.1046/j.1572-0241.2003.04018.x]
- 8 Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C, Rindi G. Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 510-515 [PMID: 16707972]
- 9 Neumann H, Mönkemüller K, Fry LC, Dombrowski F, Kuester D, Beyer M, Malfertheiner P. Intercellular space volume is mainly increased in the basal layer of esophageal squamous epithelium in patients with

**创新盘点**  
在介绍免疫损伤机制的同时, 指出其理论的核心部分和最重要的实验依据, 对其推断的依据进行反思, 指出证据的不充分性.

## 应用要点

GERD机制的研究过程中必须重视重视最早期的形态学变化, 注意超微结构的变化以及指导实验GERD模型的建立。

- GERD. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1404-1411 [PMID: 21053078 DOI: 10.1007/s10620-010-1458-0]
- 20 曾艳凌, 林志辉, 章丽金. 胃食管反流病亚型反流特点分析. *福建医药杂志* 2012; 34: 13-16
- 21 Demeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184: 459-470 [PMID: 13747 DOI: 10.1097/0000658-19761000-00009]
- 22 Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, Janssens J. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588-1598 [PMID: 11375941]
- 23 Nagahama K, Yamato M, Nishio H, Takeuchi K. Essential role of pepsin in pathogenesis of acid reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 303-309 [PMID: 16534673]
- 24 Tobey NA, Hosseini SS, Caymaz-Bor C, Wyatt HR, Orlando GS, Orlando RC. The role of pepsin in acid injury to esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3062-3070 [PMID: 11721751 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05260.x]
- 25 Johnston N, Wells CW, Blumin JH, Toohill RJ, Merati AL. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116: 934-938 [PMID: 18217514]
- 26 Johnston N, Wells CW, Samuels TL, Blumin JH. Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118: 677-685 [PMID: 19810610]
- 27 Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-1199 [PMID: 8898632 DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898632]
- 28 Nehra D, Howell P, Pye JK, Beynon J. Assessment of combined bile acid and pH profiles using an automated sampling device in gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 1998; 85: 134-137 [PMID: 9462405]
- 29 王雯, 李兆申, 许国铭, 王烈, 邹多武. 不同方式建成3种反流性食管炎模型. *解放军医学杂志* 2000; 25: 171-173
- 30 McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 146-165 [PMID: 21615439]
- 31 Huo X, Zhang HY, Zhang XI, Lynch JP, Strauch ED, Wang JY, Melton SD, Genta RM, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Acid and bile salt-induced CDX2 expression differs in esophageal squamous cells from patients with and without Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 139: 194-203.e1 [PMID: 20303354]
- 32 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 540-544 [PMID: 17576890]
- 33 Kazumori H, Ishihara S, Rumi MA, Kadowaki Y, Kinoshita Y. Bile acids directly augment caudal related homeobox gene Cdx2 expression in oesophageal keratinocytes in Barrett's epithelium. *Gut* 2006; 55: 16-25 [PMID: 16118348]
- 34 Matsuzaki J, Suzuki H, Tsugawa H, Watanabe M, Hossain S, Arai E, Saito Y, Sekine S, Akaike T, Kanai Y, Mukaisho K, Auwerx J, Hibi T. Bile acids increase levels of microRNAs 221 and 222, leading to degradation of CDX2 during esophageal carcinogenesis. *Gastroenterology* 2013; 145: 1300-1311 [PMID: 23933602 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.008]
- 35 Tamagawa Y, Ishimura N, Uno G, Yuki T, Kazumori H, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y. Notch signaling pathway and Cdx2 expression in the development of Barrett's esophagus. *Lab Invest* 2012; 92: 896-909 [PMID: 22449796 DOI: 10.1038/labinvest.2012.56]
- 36 Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, Zhang X, Yu C, Hormi-Carver K, Genta RM, Spechler SJ. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009; 137: 1776-1784 [PMID: 19660463 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.055]
- 37 Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 873-882 [PMID: 21126700 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.08.008]
- 38 Orlando RC. Current understanding of the mechanisms of gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs* 2006; 66 Suppl 1: 1-5; discussion 29-33 [PMID: 16869342]
- 39 Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 584-588 [PMID: 18364588 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31815d0628]
- 40 Souza RF. The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8: 263-265 [PMID: 22723758]
- 41 Huo X, Souza RF. Acid burn or cytokine sizzle in the pathogenesis of heartburn? *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 385-387 [PMID: 23441717 DOI: 10.1111/jgh.12103]
- 42 Miwa H, Takubo K, Shimatani T, Furuta T, Oshima T, Tanaka J, Aida J, Ito M, Kurosawa S, Joh T, Wada T, Habu Y, Watanabe Y, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y. Histology of symptomatic gastroesophageal reflux disease: is it predictive of response to proton pump inhibitors? *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 479-487 [PMID: 22989221 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07266.x]
- 43 Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2470-2475 [PMID: 17090278]
- 44 Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, Dulbecco P, Pohl D, Marabotto E, Parodi A, Sammito G, Gemignani L, Bodini G, Savarino V. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1053-1061 [PMID: 19997095 DOI: 10.1038/ajg.2009.670]
- 45 Hartono JL, Qua CS, Goh KL. Non-erosive reflux disease (NERD), symptomatic and asymptomatic erosive reflux disease (ERD): from hypersensitive to hyposensitive esophagus. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 90-96 [PMID: 20467897 DOI: 10.1007/s10620-010-1275-5]
- 46 Miwa H, Minoo T, Hojo M, Yaginuma R, Nagahara A, Kawabe M, Ohkawa A, Asaoka D, Kurosawa A, Ohkusa T, Sato N. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1: 112-117 [PMID: 15298616]
- 47 Nagahara A, Miwa H, Minoo T, Hojo M, Kawabe M, Osada T, Kurosawa A, Asaoka D, Terai T, Ohkusa T, Sato N. Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastro-esophageal

- reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 891-895 [PMID: 17063106]
- 38 Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995; 37: 7-12 [PMID: 7672684]
  - 39 Calabrese C, Treré D, Liguori G, Gabusi V, Vici M, Cenacchi G, Derenzini M, Di Febo G. Esophageal cell proliferation in gastroesophageal reflux disease: clinical-morphological data before and after pantoprazole. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 936-941 [PMID: 19248192]
  - 40 Xue Y, Zhou LY, Lin SR. Dilated intercellular spaces in gastroesophageal reflux disease patients and the changes of intercellular spaces after omeprazole treatment. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 1297-1301 [PMID: 18713551]
  - 41 Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, Cenacchi G, Carlo S, Zahlane D, Miglioli M, Di Febo G. Effect of omeprazole on symptoms and ultrastructural esophageal damage in acid bile reflux. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1876-1880 [PMID: 15793885]
  - 42 Zaika E, Bhardwaj V, Wei J, Washington MK, Souza R, El-Rifai W, Zaika A. Proinflammatory cytokines and bile acids upregulate ΔNp73 protein, an inhibitor of p53 and p73 tumor suppressors. *PLoS One* 2013; 8: e64306 [PMID: 23717592 DOI: 10.1371/journal.pone.0064306]
  - 43 Masaka T, Iijima K, Endo H, Asanuma K, Ara N, Ishiyama F, Asano N, Koike T, Imatani A, Shimosegawa T. Gender differences in oesophageal mucosal injury in a reflux oesophagitis model of rats. *Gut* 2013; 62: 6-14 [PMID: 22287598 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301389]
  - 44 Teng XJ, Liu R, Li XJ, He JF, Xiao SS. Increased expression of endothelin-1 and endothelin receptor A in reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2013; 26: 668-673 [PMID: 23384184 DOI: 10.1111/dote.12031]
  - 45 Shan J, Oshima T, Chen X, Fukui H, Watari J, Miwa H. Trypsin impaired epithelial barrier function and induced IL-8 secretion through basolateral PAR-2: a lesson from a stratified squamous epithelial model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G1105-G1112 [PMID: 22997195 DOI: 10.1152/ajpgi.00220]
  - 46 Shan J, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Acidic deoxycholic acid and chenodeoxycholic acid induce interleukin-8 production through p38 mitogen-activated protein kinase and protein kinase A in a squamous epithelial model. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 823-828 [PMID: 23425072 DOI: 10.1111/jgh.12139]
  - 47 Ma J, Altomare A, Guarino M, Cicala M, Rieder F, Fiocchi C, Li D, Cao W, Behar J, Biancani P, Harnett KM. HCl-induced and ATP-dependent upregulation of TRPV1 receptor expression and cytokine production by human esophageal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G635-G645 [PMID: 22790593 DOI: 10.1152/ajpgi.00097]
  - 48 Fang Y, Chen H, Hu Y, Djukic Z, Tevebaugh W, Shaheen NJ, Orlando RC, Hu J, Chen X. Gastroesophageal reflux activates the NF-κB pathway and impairs esophageal barrier function in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G58-G65 [PMID: 23639809 DOI: 10.1152/ajpgi.00438]
  - 49 Shaker A, Binkley J, Darweh I, Swietlicki E, McDonald K, Newberry R, Rubin DC. Stromal cells participate in the murine esophageal mucosal injury response. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G662-G672 [PMID: 23370675 DOI: 10.1152/ajpgi.00225]
  - 50 Altomare A, Ma J, Guarino MP, Cheng L, Rieder F, Ribolsi M, Fiocchi C, Biancani P, Harnett K, Cicala M. Platelet-activating factor and distinct chemokines are elevated in mucosal biopsies of erosive compared with non-erosive reflux disease patients and controls. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 943-e463 [PMID: 22734465 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01963.x]
  - 51 Zampeli E, Karamanolis G, Morfopoulos G, Xirouchakis E, Kalampoki V, Michopoulos S, Savva S, Tzias V, Zouboulis-Vafiadis I, Kamberoglou D, Ladas SD. Increased expression of VEGF, COX-2, and Ki-67 in Barrett's esophagus: does the length matter? *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1190-1196 [PMID: 22147251 DOI: 10.1007/s10620-011-1990-6]

同行评价  
本文具有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

