

贲门失弛缓症发病机制的研究进展

李淑香, 曲波, 李惠

■背景资料

贲门失弛缓症是一种食管运动障碍性疾病, 其主要特征是吞咽时食管蠕动停止, 食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)松弛障碍。原发性贲门失弛缓症主要是由于抑制性神经元缺失引起的。但本病的确切发病机制仍不明确, 目前的研究表明主要涉及感染、自身免疫、遗传因素。

李淑香, 曲波, 李惠, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086
 李淑香, 在读硕士, 主要从事贲门失弛缓症发病机制的研究。
 作者贡献分布: 本文综述由李淑香与李惠完成; 曲波审校。
 通讯作者: 曲波, 副教授, 副主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科。qubo1970-@hotmail.com
 电话: 0451-86297243
 收稿日期: 2014-11-24 修回日期: 2015-01-08
 接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-18

Pathogenesis of achalasia

Shu-Xiang Li, Bo Qu, Hui Li

Shu-Xiang Li, Bo Qu, Hui Li, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
 Correspondence to: Bo Qu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Health Care Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. qubo1970-@hotmail.com
 Received: 2014-11-24 Revised: 2015-01-08
 Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-18

Abstract

Achalasia is a kind of esophageal motility disorder, and it is mainly characterized by loss of the peristalsis of the esophagus during swallowing and insufficient lower esophageal sphincter (LES) relaxation. Primary achalasia is mainly due to the lack of inhibitory nerve fibers in the esophageal myenteric nerve plexus. However, the exact pathogenesis of the disease is still clear. This paper reviews recent progress in understanding the pathogenesis of achalasia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Achalasia; Pathophysiology; Etiology

Li SX, Qu B, Li H. Pathogenesis of achalasia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(8): 1252-1257 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1252.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1252>

摘要

贲门失弛缓症(achalasia)是一种食管运动障碍性疾病, 其主要特征是吞咽时食管蠕动停止, 食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)松弛障碍。原发性贲门失弛缓症主要是由于食管肌间神经丛抑制性神经纤维缺乏所引起的。但是, 本病的确切发病机制仍未明确, 本文就关于贲门失弛缓症发病机制的文献进行了回顾。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 贲门失弛缓症; 病理生理学; 病因

核心提示: 贲门失弛缓症主要是由于抑制性神经元缺乏引起的, 但已有研究发现路易小体、Cajal细胞、局部的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system)可能参与该病的病理生理学。虽然引起该病的确切发病机制未明, 但国内外研究发现病毒感染、血清中存在的自身抗体及多种基因多态性与之相关。

李淑香, 曲波, 李惠. 贲门失弛缓症发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1252-1257 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1252.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1252>

0 引言

贲门失弛缓症(achalasia)是一种食管运动障碍性疾病, 其主要特征是吞咽时食管蠕动停止,

■同行评议者

姜慧卿, 教授, 河北医科大学第二医院消化科; 周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)松弛障碍。临床表现为吞咽困难、胸骨后疼痛、消瘦、食物反流以及因食物反流误吸入气管所致的咳嗽、肺炎等症状^[1]。它是一种少见病,在成年人中发病率仅为(0.30-1.63)/(10万人·年)^[2,3],在<16岁的青少年中约为0.18/(10万人·年)^[4]。在成年人中,原发性贲门失弛缓症的发病率在不同性别^[2]、不同种族人群中差异无统计学意义^[5],但发病率随年龄增加而呈逐渐上升趋势。1674年Sir Thomas Willis第一次描述贲门失弛缓症为“食物阻塞食道”^[6]。1929年, Sir Arthur Hurst首次提出了“贲门失弛缓症”这个概念,暗示这可能是由于食管远端“失去正常的抑制”^[6]。原发性贲门失弛缓症主要是由于食管肌间神经丛抑制性神经纤维缺乏所引起的^[7]。自从首次描述后,大量研究试图探索贲门失弛缓症的确切发病机制,但仍然难以捉摸。本文就关于贲门失弛缓症发病机制的文献进行了回顾。

1 食管运动神经支配

理解贲门失弛缓症病理生理学意义的关键是了解食管远端神经支配。远端食管平滑肌由节前迷走神经和背运动核(dorsal motor nucleus, DMN)的细胞体支配^[8]。节前纤维首先通过胆碱能纤维支配肌间神经丛^[9]。随后由节后神经元支配食管壁和LES,包括兴奋性和抑制性神经元。节后兴奋性神经元释放乙酰胆碱,而抑制性神经元释放一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP),分别引起食管和LES的收缩与舒张^[10]。另外,食管蠕动是肌间神经丛中兴奋和抑制性神经元沿食管介导的协调性收缩和舒张的净结果^[11]。静息状态下,食管处于收缩状态;吞咽时,抑制性神经元的兴奋作用覆盖了兴奋性神经元的兴奋作用引起食管舒张。因此,贲门失弛缓症中抑制性神经支配缺失引起了LES松弛不良的测压结果以及食管的蠕动停止。

2 病理生理学

食管抑制性神经支配缺失可以是外源性的也可以是内源性的。外源性缺失可能是中枢神经系统(central nervous system, CNS)涉及DMN或迷走神经纤维的病变,而内源性缺失可能是肌间神经丛内抑制性神经节细胞。

2.1 外源性神经病变 有研究发现贲门失弛缓

症患者DMN中神经元数目减少。为了检查上述结果的影响, Higgs等^[12]使用直流电对13只猫诱导产生双侧DMN病变。其中有9只(69%)进展为与贲门失弛缓症一致的测压和X线片结果。此外, CNS以外的迷走神经纤维也与贲门失弛缓症有关。Cassella等^[13]利用电子显微镜在贲门失弛缓症患者中发现了类似Wallerian变性的迷走神经异常。也有报道^[14]在一个复发性十二指肠溃疡出血的患者行高选择性迷走神经切断术后出现了贲门失弛缓症的测压结果。但是,大多数迷走神经切断术后的患者没有出现贲门失弛缓症的症状或测压结果。实际上,外源性神经支配异常在贲门失弛缓症患者中很罕见^[15],很有可能不是该病的主要发病机制。

2.2 内源性神经缺失 研究^[16-18]表明,贲门失弛缓症更可能的神经元异常是肌间神经内兴奋性和抑制性神经元的失衡。Holloway等^[16]的研究已经证明了胆碱能兴奋性神经元的完整性。已有研究表明胆囊收缩素(cholecystokinin octapeptide, CCK-OP)可以降低正常受试者的LES压力,增加贲门失弛缓症患者的LES压力,即证实贲门失弛缓症患者抑制性神经元的缺失。随后大量的动物和人类研究表明贲门失弛缓症患者肌间神经丛中含VIP^[17,18]和NO^[17]的神经纤维减少或缺少,更进一步强化了抑制性神经元的改变是原发性贲门失弛缓症的主要病理特征。

食管肌间神经丛的形态学研究^[19]也证实了贲门失弛缓症患者肌间神经节细胞的缺乏,而且与淋巴细胞、嗜酸性粒细胞的炎性浸润相关。更严重者会出现肌间神经纤维化。在疾病的早期阶段,表现为有神经节炎的肌间炎症,而没有神经节细胞缺失或神经元纤维化(称之为高动力型贲门失弛缓症);晚期则表现为神经节细胞减少或缺如,神经元纤维化(称之为经典型贲门失弛缓症)。因此可以推论,随着抑制性神经元渐进性破坏和神经元纤维化,贲门失弛缓症由高动力型进展为经典型^[17]。

然而,有研究^[20]在贲门失弛缓症患者中发现路易小体,所以提出贲门失弛缓症和帕金森病等神经系统疾病有类似神经元变性机制的假说。另有研究^[18]发现在贲门失弛缓症患者LES中Cajal细胞数量减少。但是未能证明其在疾病进展中的作用。除此之外,最近一项研究^[21]表明,贲门失弛缓症患者中存在局部的肾

■ 研究前沿

目前研究者们通过各种途径寻找贲门失弛缓症的确切发病机制,其中以自身免疫和遗传因素为研究重点。进一步的血清蛋白质组学分析有待证实自身免疫在发病机制中的作用。同样,全基因组相关性研究对于遗传因素的支持有待探索。

■ 相关报道

许多国内外文献对贲门失弛缓症的病理生理学及发病机制进行了详细报道与对照研究,分别从不同角度讲述了各种相关因素与该病的联系。随着基因组研究的进展,基因组研究的文献逐渐增多。

■ 创新盘点

本文从病理生理学和病因学方面总结了贲门失弛缓症发病机制的最新进展, 并重点讨论了自身免疫和遗传因素。同时提出局部的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)可能参与贲门失弛缓症的病理生理学改变。

素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)。且患者血管紧张素Ⅱ受体(angiotensin Ⅱ type 1 receptor, AT1R)、肾素表达下降, 血管紧张素-(1-7)[Ang-(1-7)]、MAS受体表达上升。正常情况下血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)通过AT1R可以引起LES收缩^[22]。Ang-(1-7)通过MAS受体, 可以直接拮抗Ang Ⅱ的作用^[23]。因此, RAS可能在贲门失弛缓症患者的生理运动调节中起到显著作用, 但是仍需更多研究证实。

3 病因

虽然引起贲门失弛缓症的发病机制众说纷纭, 但人们普遍认同的观点是食管肌间神经丛内抑制性神经元缺乏。目前国内外也一直在研究发生上述病理生理变化的原因, 主要集中在3个方面: 感染、自身免疫、遗传因素。

3.1 感染 许多研究表明病毒因素在贲门失弛缓症的发病机制中呈现出相互矛盾的结果。Boeckxstaens^[24]报道了麻疹病毒(measles virus, MV)和水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染与贲门失弛缓症患者之间的关系。Brun等^[25]的报告显示了单纯疱疹病毒-1型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)感染与贲门失弛缓症患者之间的关系。但是Villanacci等^[18]对贲门失弛缓症患者肌间神经丛的免疫组织化学研究结果显示不存在HSV和人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染。

考虑到上述可能性, 最近的一项研究试图在缺乏病毒直接证据的食管组织中证明感染的存在。Facco等^[26]从食管黏膜中分离出寡克隆T细胞, 并在暴露于HSV-1抗原的情况下可以发生特异性增殖并释放细胞因子^[26,27]。然而, 在对照组中亦发现HSV-1 DNA^[27]。总之, 现有的证据^[28]表明, 感染可能不是贲门失弛缓症的一个明确病因。但是, 有一个支持其是贲门失弛缓症发病原因的强有力证据, 克氏锥虫病感染引起的美洲锥虫病, 其病理生理学与贲门失弛缓症极为接近。

3.2 自身免疫 贲门失弛缓症存在神经炎症, 而缺乏感染的确凿证据, 因此又被认为是一种自身免疫性疾病。而且, 流行病学调查显示, 患有贲门失弛缓症的人群中自身免疫性疾病如1型糖尿病、甲状腺功能减退症、干燥综合征及葡萄膜炎的发病率显著高于一般人群^[29]。贲门失弛缓症患者血清中存在自身抗体^[30,31]及该病

与主要组织相容性复合物Ⅱ类抗原的联系^[30,32]进一步支持上述假设。另外, Im等^[33]对贲门失弛缓症患者血清的蛋白质组学分析支持自身免疫作用。

3.2.1 贲门失弛缓症自身抗体: Ruiz-de-León等^[30]比较了贲门失弛缓症患者和对照组中奥尔巴赫神经丛抗体, 报道贲门失弛缓症患者中该抗体发生率(55% vs 8%)明显升高, 从而提出了自身免疫的作用。

Moses等^[31]的研究表明当与贲门失弛缓症患者和胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者血清进行免疫染色时, 鼠的食管肌间神经丛表现出相似的免疫程度。与正常人相比, 两组均有较高的免疫反应性。但是, 免疫印迹分析未能揭示贲门失弛缓症或GERD患者血清中可与自身抗体靶向结合的特异性肌间神经元蛋白^[34]。所以以上结果不支持抗神经元自身抗体是贲门失弛缓症的主要病因。

3.2.2 人类白细胞抗原联系: 贲门失弛缓症与人类白细胞抗原(HLA)Ⅱ类组织相容性抗原之间的联系是由Wong等^[35]第一次提出的。随后的研究^[36]证明了贲门失弛缓症与HLA-DQA1*0101等位基因, DQB1*15等位基因之间的关联, 并证实了Wong等^[35]的研究结果。另有研究^[30]显示贲门失弛缓症患者与对照组相比, DQA1*0103等位基因、DQB1*0603等位基因、DQA1*0103-DQB1*0603异源二聚体等位基因出现的频率较高。他们还发现, 有DQA1*0103、DQB1*0603等位基因的贲门失弛缓症患者抗肌间抗体的发生率明显升高。相反, Latiano等^[32]未能发现HLA等位基因与抗神经元抗体之间的任何关联。但是, 在贲门失弛缓症患者中DQB1*0502和DQB1*0601等位基因出现的频率较高。所有这些报告可能得出贲门失弛缓症的自身免疫性病因; 然而并非所有贲门失弛缓症患者都有易感的HLA, 也不是所有含有特定HLA的人都患该病。

3.3 遗传因素 通过对候选基因的研究, 人们发现在贲门失弛缓症发病和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)^[37]、血管活性肠肽受体1(vasoactive intestinal peptide receptor 1, VIPR1)^[38]、白介素-23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)基因^[39]和蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22(protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22, PTPN22)基因^[39,42]的多态性之

间存在相关性. 而且, 也有报道发现家族性贲门失弛缓症的存在^[43]. 现在仍在进行的一项贲门失弛缓症全基因组相关性研究将为这一假说提供更多的证据^[44].

3.3.1 NOS多态性: NO是食管肌间神经丛中的抑制性神经递质, 参与松弛LES. NOS负责催化合成NO. 有研究^[45]表明, 贲门失弛缓症患者LES中NOS少于对照组. 目前, 报道有3种不同的NOS同工酶, 神经元型NOS(NOS1), 诱导型NOS(NOS2)和内皮型NOS(NOS3). *NOS1*、*NOS2*和*NOS3*基因分别定位于人类染色体12q24.2, 17q11.2-q12, 7q36. 在*NOS1*基因第29外显子的3'端非翻译区内发现了一个微卫星(CA重复)多态性. *NOS2*基因内存在2个双等位基因多态性, 分别在第16和22外显子代表C/T、G/A转换. *NOS3*基因在内含子4内有一个27 bp的可变数目串联重复序列多态性. 已发表的研究^[46]未能解释这些功能多态性在贲门失弛缓症易感性中如何发挥强有力的作用.

3.3.2 VIPR1基因多态性: *VIPR1*基因位于人类染色体3p22. 血管活性肠肽是一种小神经肽、抗炎性神经递质; 他存在于肌间神经丛中调节远端食管壁和LES松弛^[47,48]. 研究^[49]表明该神经肽是维持神经内分泌免疫系统作用的主要元素, 此系统通过存在于免疫细胞的特定受体激活信号转导. 持续的炎症刺激可导致*VIPR1*信号受损, 从而改变肌间神经元上VIP的作用, 进展为神经节细胞缺失和神经纤维间质纤维化^[30,45].

3.3.3 IL-23R基因多态性: *IL-23R*基因, 位于染色体1p31, 编码IL-23R复合物的异源二聚体亚基^[47]. IL-23R是一种I型跨膜蛋白, 表达于T细胞衍生的Th1细胞表面, 该细胞可产生IL-17, 命名为Th17细胞. 以往的数据支持Th17细胞和这些细胞因子在炎症和自身免疫过程中的作用^[48]. IL-23结合于IL-23R/IL-12 β 1受体后激活JAK-STAT信号通路, 从而影响下游的免疫反应数量^[47]. 因此IL-23R与炎症和慢性自身免疫性疾病相关^[50]. 在*IL-23R*基因上有一个单核苷酸多态性, 使精氨酸取代了381号密码子的谷氨酰胺. de León等^[39]报道*IL-23R*编码的381号谷氨酰胺变异在贲门失弛缓症患者中比对照组更为常见. 因此, 这种*IL-23R*基因多态性可能是贲门失弛缓症的一个危险因素.

3.3.4 PTPN22基因多态性: *PTPN22*基因位于染

色体1p13.3-p13, 一种与自身免疫性疾病相关的区域^[39]. 他编码一种淋巴细胞特异性磷酸酶被称为Lyp. Lyp是一种细胞内的蛋白酪氨酸磷酸酶, 是T细胞活化的重要负调节因子^[40]. *PTPN22*基因在1858C/T处有单核苷酸多态性, 导致620号精氨酸(R)密码子被色氨酸(W)所取代. 研究^[41]表明, Lyp-W620有更强的磷酸酶活性, 可能比Lyp-R620更能有效地减弱T细胞信号. 在不同的人群中, 已报道*PTPN22* T等位基因是自身免疫性疾病的一个危险因素. Santiago等^[42]报道*PTPN22* C1858T多态性增加了西班牙人群贲门失弛缓症的患病风险.

4 结论

贲门失弛缓症是由于食管肌间神经丛内抑制性神经元缺失引起的. 神经元变性的逐步进展, 促使该病从高动力型发展为经典型贲门失弛缓症. 虽然一些研究试图探索引起该病的触发因素, 但肌间神经丛神经节细胞变性的确切病因仍然难以明确. 该病可能是多因素疾病, 涉及宿主的遗传因素、自身免疫和环境因素如感染等, 不过需要更多的研究来证实, 以便更好地指导治疗, 造福人类.

5 参考文献

- 1 Richter JE, Boeckstaens GE. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. *Gut* 2011; 60: 869-876 [PMID: 21303915 DOI: 10.1136/gut.2010.212423]
- 2 Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: e256-e261 [PMID: 20465592 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01511.x]
- 3 Gennaro N, Portale G, Gallo C, Rocchietto S, Caruso V, Costantini M, Salvador R, Ruol A, Zaninotto G. Esophageal achalasia in the Veneto region: epidemiology and treatment. *Epidemiology and treatment of achalasia. J Gastrointest Surg* 2011; 15: 423-428 [PMID: 21116729 DOI: 10.1007/s11605-010-1392-7]
- 4 Marlais M, Fishman JR, Fell JM, Haddad MJ, Rawat DJ. UK incidence of achalasia: an 11-year national epidemiological study. *Arch Dis Child* 2011; 96: 192-194 [PMID: 20515971 DOI: 10.1136/adc.2009.171975]
- 5 Enestvedt BK, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiology and practice patterns of achalasia in a large multi-centre database. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1209-1214 [PMID: 21480936 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04655.x]
- 6 Birgisson S, Richter JE. Achalasia: what's new in diagnosis and treatment? *Dig Dis* 1997; 15 Suppl 1: 1-27 [PMID: 9177942]
- 7 Ghoshal UC, Daschakraborty SB, Singh R. Pathogenesis

应用要点

本文较详尽的讲述了贲门失弛缓症发病机制的研究进展, 能够较好的指导研究者进行下一步研究, 从而研发出更有效的治疗方案, 指导临床疗效.

■ 名词解释

PTPN22 基因: 位于染色体 1p13.3-p13, 一种与自身免疫性疾病相关的区域。主要涉及自身免疫甲状腺病、白癜风、类风湿性关节炎。

- of achalasia cardia. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3050-3057 [PMID: 22791940 DOI: 10.3748/wjg.v18.i24.3050]
- 8 Collman PI, Tremblay L, Diamant NE. The central vagal efferent supply to the esophagus and lower esophageal sphincter of the cat. *Gastroenterology* 1993; 104: 1430-1438 [PMID: 8387041]
- 9 Goyal RK, Rattan S. Nature of the vagal inhibitory innervation to the lower esophageal sphincter. *J Clin Invest* 1975; 55: 1119-1126 [PMID: 164484]
- 10 Goyal RK, Rattan S, Said SI. VIP as a possible neurotransmitter of non-cholinergic non-adrenergic inhibitory neurones. *Nature* 1980; 288: 378-380 [PMID: 6107863]
- 11 Crist J, Gidda JS, Goyal RK. Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and noncholinergic nerves. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 3595-3599 [PMID: 6587375]
- 12 Higgs B, Kerr FW, Ellis FH. The experimental production of esophageal achalasia by electrolytic lesions in the medulla. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 50: 613-625 [PMID: 5843968]
- 13 Cassella RR, Ellis FH, Brown AL. Fine-Structure Changes in Achalasia of the Esophagus. I. Vagus Nerves. *Am J Pathol* 1965; 46: 279-288 [PMID: 14256751]
- 14 Duntemann TJ, Dresner DM. Achalasia-like syndrome presenting after highly selective vagotomy. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2081-2083 [PMID: 7555468]
- 15 Khajanchee YS, VanAndel R, Jobe BA, Barra MJ, Hansen PD, Swanstrom LL. Electrical stimulation of the vagus nerve restores motility in an animal model of achalasia. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 843-849; discussion 849 [PMID: 14592656]
- 16 Holloway RH, Dodds WJ, Helm JF, Hogan WJ, Dent J, Arndorfer RC. Integrity of cholinergic innervation to the lower esophageal sphincter in achalasia. *Gastroenterology* 1986; 90: 924-929 [PMID: 3949120]
- 17 Gockel HR, Gockel I, Schimanski CC, Schier F, Schumacher J, Nöthen MM, Lang H, Müller M, Eckardt AJ, Eckardt VF. Etiopathological aspects of achalasia: lessons learned with Hirschsprung's disease. *Dis Esophagus* 2012; 25: 566-572 [PMID: 22050474 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01277.x]
- 18 Villanacci V, Annese V, Cuttitta A, Fisogni S, Scaramuzzi G, De Santo E, Corazzi N, Bassotti G. An immunohistochemical study of the myenteric plexus in idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 407-410 [PMID: 19834336 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181bc9ebf]
- 19 Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology* 1996; 111: 648-654 [PMID: 8780569]
- 20 Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 848-856 [PMID: 6088351]
- 21 Casselbrant A, Kostic S, Lönroth H. The muscular expression of RAS in patients with achalasia. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014 Jan 27. [Epub ahead of print] [PMID: 24468662]
- 22 Casselbrant A, Edebo A, Wennerblom J, Lönroth H, Helander HF, Vieth M, Lundell L, Fändriks L. Actions by angiotensin II on esophageal contractility in humans. *Gastroenterology* 2007; 132: 249-260 [PMID: 17241875]
- 23 Brzozowski T, Ptak-Belowska A, Kwiecień S, Krzysiek-Maczka G, Strzalka M, Drozdowicz D, Pajdo R, Olszanecki R, Korbut R, Konturek SJ, Pawlik WW. Novel concept in the mechanism of injury and protection of gastric mucosa: role of renin-angiotensin system and active metabolites of angiotensin. *Curr Med Chem* 2012; 19: 55-62 [PMID: 22300076]
- 24 Boeckstaens GE. Achalasia: virus-induced euthanasia of neurons? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1610-1612 [PMID: 18557706 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01967.x]
- 25 Brun P, Giron MC, Zoppellaro C, Bin A, Porzionato A, De Caro R, Barbara G, Stanghellini V, Corinaldesi R, Zaninotto G, Palù G, Gaion RM, Tonini M, De Giorgio R, Castagliuolo I. Herpes simplex virus type 1 infection of the rat enteric nervous system evokes small-bowel neuromuscular abnormalities. *Gastroenterology* 2010; 138: 1790-1801 [PMID: 20102717 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.036]
- 26 Facco M, Brun P, Baesso I, Costantini M, Rizzetto C, Berto A, Baldan N, Palù G, Semenzato G, Castagliuolo I, Zaninotto G. T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show a skewed TCR repertoire and react to HSV-1 antigens. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1598-1609 [PMID: 18557707 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01956.x]
- 27 Castagliuolo I, Brun P, Costantini M, Rizzetto C, Palù G, Costantino M, Baldan N, Zaninotto G. Esophageal achalasia: is the herpes simplex virus really innocent? *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 24-30; discussion 30 [PMID: 14746832]
- 28 de Oliveira RB, Rezende Filho J, Dantas RO, Iazigi N. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1119-1124 [PMID: 7611209]
- 29 Booy JD, Takata J, Tomlinson G, Urbach DR. The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus* 2012; 25: 209-213 [PMID: 21899655 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01249.x]
- 30 Ruiz-de-León A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C, Fernández AM, Pérez-de-la-Serna J, González VA, Rey E, Figueredo A, Díaz-Rubio M, De-la-Concha EG. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 15-19 [PMID: 11837716]
- 31 Moses PL, Ellis LM, Anees MR, Ho W, Rothstein RI, Meddings JB, Sharkey KA, Mawe GM. Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003; 52: 629-636 [PMID: 12692044]
- 32 Latiano A, De Giorgio R, Volta U, Palmieri O, Zagaria C, Stanghellini V, Barbara G, Mangia A, Andriulli A, Corinaldesi R, Annese V. HLA and enteric antineuronal antibodies in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 520-525 [PMID: 16771767]
- 33 Im SK, Yeo M, Lee KJ. Proteomic identification of proteins suggestive of immune-mediated response or neuronal degeneration in serum of achalasia patients. *Gut Liver* 2013; 7: 411-416

- [PMID: 23898380 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.4.411]
- 34 Goin JC, Sterin-Borda L, Bilder CR, Varrica LM, Iantorno G, Ríos MC, Borda E. Functional implications of circulating muscarinic cholinergic receptor autoantibodies in chagasic patients with achalasia. *Gastroenterology* 1999; 117: 798-805 [PMID: 10500061]
 - 35 Wong RK, Maydonovitch CL, Metz SJ, Baker JR. Significant DQw1 association in achalasia. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 349-352 [PMID: 2920639]
 - 36 Verne GN, Hahn AB, Pineau BC, Hoffman BJ, Wojciechowski BW, Wu WC. Association of HLA-DR and -DQ alleles with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 1999; 117: 26-31 [PMID: 10381906]
 - 37 Alahdab YO, Eren F, Giral A, Gunduz F, Kedrah AE, Atug O, Yilmaz Y, Kalayci O, Kalayci C. Preliminary evidence of an association between the functional c-kit rs6554199 polymorphism and achalasia in a Turkish population. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 27-30 [PMID: 21951831 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01793.x]
 - 38 Paladini F, Cocco E, Cascino I, Belfiore F, Badiali D, Piretta L, Alghisi F, Anzini F, Fiorillo MT, Corazzari E, Sorrentino R. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 597-602 [PMID: 19309439 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01284.x]
 - 39 de León AR, de la Serna JP, Santiago JL, Sevilla C, Fernández-Arquero M, de la Concha EG, Nuñez C, Urcelay E, Vigo AG. Association between idiopathic achalasia and IL23R gene. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 734-738. e218 [PMID: 20367798 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01497.x]
 - 40 Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, Chen WV, Shigeta R, Etzel C, Damle A, Xiao X, Chen D, Lum RF, Monteiro J, Kern M, Criswell LA, Albani S, Nelson JL, Clegg DO, Pope R, Schroeder HW, Bridges SL, Pisetsky DS, Ward R, Kastner DL, Wilder RL, Pincus T, Callahan LF, Flemming D, Wener MH, Gregersen PK. Screening the genome for rheumatoid arthritis susceptibility genes: a replication study and combined analysis of 512 multicase families. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 906-916 [PMID: 12687532]
 - 41 van Oene M, Wintle RF, Liu X, Yazdanpanah M, Gu X, Newman B, Kwan A, Johnson B, Owen J, Greer W, Mosher D, Maksymowych W, Keystone E, Rubin LA, Amos CI, Siminovitch KA. Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn's disease, in Canadian populations. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1993-1998 [PMID: 15986374]
 - 42 Santiago JL, Martínez A, Benito MS, Ruiz de León A, Mendoza JL, Fernández-Arquero M, Figueredo MA, de la Concha EG, Urcelay E. Gender-specific association of the PTPN22 C1858T polymorphism with achalasia. *Hum Immunol* 2007; 68: 867-870 [PMID: 17961776]
 - 43 De la Concha EG, Fernandez-Arquero M, Mendoza JL, Conejero L, Figueredo MA, Perez de la Serna J, Diaz-Rubio M, Ruiz de Leon A. Contribution of HLA class II genes to susceptibility in achalasia. *Tissue Antigens* 1998; 52: 381-384 [PMID: 9820602]
 - 44 Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet* 2014; 383: 83-93 [PMID: 23871090 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0]
 - 45 De Giorgio R, Di Simone MP, Stanghellini V, Barbara G, Tonini M, Salvioli B, Mattioli S, Corinaldesi R. Esophageal and gastric nitric oxide synthesizing innervation in primary achalasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2357-2362 [PMID: 10483991]
 - 46 Vigo AG, Martínez A, de la Concha EG, Urcelay E, Ruiz de León A. Suggested association of NOS2A polymorphism in idiopathic achalasia: no evidence in a large case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1326-1327 [PMID: 19337240 DOI: 10.1038/ajg.2009.72]
 - 47 Pozo D, Delgado M. The many faces of VIP in neuroimmunology: a cytokine rather a neuropeptide? *FASEB J* 2004; 18: 1325-1334 [PMID: 15333575]
 - 48 Gonzalez-Rey E, Chorny A, Fernandez-Martin A, Ganea D, Delgado M. Vasoactive intestinal peptide generates human tolerogenic dendritic cells that induce CD4 and CD8 regulatory T cells. *Blood* 2006; 107: 3632-3638 [PMID: 16397128]
 - 49 Voice JK, Dorsam G, Chan RC, Grininger C, Kong Y, Goetzl EJ. Immunoefector and immunoregulatory activities of vasoactive intestinal peptide. *Regul Pept* 2002; 109: 199-208 [PMID: 12409234]
 - 50 Hollis-Moffatt JE, Merriman ME, Rodger RA, Rowley KA, Chapman PT, Dalbeth N, Gow PJ, Harrison AA, Highton J, Jones PB, O'Donnell JL, Stamp LK, Merriman TR. Evidence for association of an interleukin 23 receptor variant independent of the R381Q variant with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1340-1344 [PMID: 18647855 DOI: 10.1136/ard.2008.090142]

同行评价

本文清晰的阐述了有关贲门失弛缓症的发病机制的研究近况, 对今后的研究方向、探索新的治疗药物有一定的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

