

Barrett食管的昨天与今天: 历史沿革和研究热点

惠洋洋, 陈鑫, 王邦茂

惠洋洋, 陈鑫, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

陈鑫, 副主任医师, 主要从事消化内镜下消化道肿瘤的早诊早治研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81200261.

作者贡献分布: 本文由陈鑫与惠洋洋撰写; 陈鑫与王邦茂修改

通讯作者: 陈鑫, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. chenxindoc@163.com

收稿日期: 2016-04-15

修回日期: 2016-04-28

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-07-18

Yesterday and today of Barrett's esophagus: Historical evolution and research hotspots

Yang-Yang Hui, Xin Chen, Bang-Mao Wang

Yang-Yang Hui, Xin Chen, Bang-Mao Wang, Department of Digestive Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81200261.

Correspondence to: Xin Chen, Associate Chief Physician, Department of Digestive Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. chenxindoc@163.com

Received: 2016-04-15

Revised: 2016-04-28

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-07-18

Abstract

It has been more than 60 years since the concept

of Barrett's esophagus (BE) was put forward, and over these a few decades, we have made great progress in the diagnosis and treatment of BE. BE does not cause clinical symptoms, but it attracts wide attention, because it is an important precursor lesion of esophageal adenocarcinoma. The purpose of this article is to review the process of the recognition of BE and the current research hotspots as well as to discuss the current status of esophageal adenocarcinoma screening in BE patients. We aim to provide clinicians with an overview of the ins and outs of the disease, which will help them improve the diagnosis and treatment of BE in clinical practice and provide patients with beneficial treatment.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Barrett's esophagus; Esophageal adenocarcinoma; Diagnostic criteria; Research hotspot

Hui YY, Chen X, Wang BM. Yesterday and today of Barrett's esophagus: Historical evolution and research hotspots. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3077-3086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3077.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3077>

摘要

Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)概念的提出距今已有60余年, 而在这短短几十年内, 人类对BE的认识不断提高, 在BE的研究诊治方面也取得了极大的进展. BE本身并不引起临床症状, 之所以受到广泛关注是因为BE为恶性肿瘤食管腺癌的癌前病变. 因此我们

背景资料

虽然Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)提出已有60余年, 但是对于BE的认识仍不全面. BE作为恶性肿瘤食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的癌前病变而受到重视. 但EAC早期诊断率低, 而晚期死亡率较高, 因此为提高EAC的早期诊断, 降低死亡率, 大家有必要对BE本身有更深入的了解.

同行评议者

王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科

■ 研究前沿

目前通过BE筛查随访策略对EAC的诊断并不理想, 最近随着基因和基因组学技术的进步, 越来越多的学者开始从基因方面寻找BE与EAC的关系, 从而通过掌握环境与突变过程来完善预防和早期诊断EAC的策略。亦有学者通过寻找其他更为敏感简便的生物学标志物来诊断早期EAC。从日常生活中寻找能够降低BE发病风险的药物, 寻找BE进展为EAC更为准确且适用于临床的生物学标志物, 提高BE的诊疗技术, 降低BE进展为EAC的风险, 提高早期EAC的诊断是目前该领域亟待解决的问题。

将对该疾病提出到现在, 人类认识该疾病的过程进行探讨, 并将目前的研究热点进行罗列与分析, 同时浅谈目前对BE患者进行食管腺癌筛查的现状, 以便于广大临床医师全面认识该疾病的来龙去脉, 从实践中寻找诊断和治疗该疾病更好的方法, 从而在临床上做出有益于患者的治疗。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Barrett食管; 食管腺癌; 诊断标准; 研究热点

核心提示: Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)本身并不引起临床症状, 之所以受到广泛关注是因为BE为恶性肿瘤食管腺癌的癌前病变。但是通过当前BE筛查随访策略对食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的诊断并不理想。最近对BE发生及进展为EAC的基因和基因组学的研究, 为EAC的早期诊断带来了曙光。

惠洋洋, 陈鑫, 王邦茂. Barrett食管的昨天与今天: 历史沿革和研究热点. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3077-3086
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3077.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3077>

0 引言

Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)即食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 可伴有肠化生或不伴有肠化生。BE本身并不引起临床症状, 之所以受到广泛关注是因为BE为恶性肿瘤食管腺癌的癌前病变。从BE发现到目前为止, 随着对该疾病的认识, 其定义不断更新, 诊断标准不断完善, 对解开BE发病机制的研究亦越来越多, 但是通过当前对BE筛查随访策略所诊断的食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)患者仅占极小一部分, 而大部分EAC患者是由于晚期的报警症状而诊断的, 很显然目前的筛查效果并不理想, 这种基于临床医疗观念而监测EAC的筛查随访策略, 导致了对BE的过度诊断和对EAC的诊断不足。因此, 目前仍需更佳的方法来对BE患者进行危险程度分级, 找出那些最能从复查监测或其他手段中获益的患者。本文就BE相关领域所取得的主要研究进展进行简要综述, 以便于广大临床医师全面认识该疾病的来龙去脉, 从实践中寻找诊断和治疗该疾

病更好的方法, 从而在临床上做出有益于患者的治疗。

1 BE的昨天: BE的发现

BE概念的首次提出是在1950年, 出生于澳大利亚的英国胸外科医生Barrett^[1]发现就诊患者的食管下段出现了红色黏膜病变, 认为该病变的发生可能是因为食管下端溃疡疤痕收缩而导致胃黏膜被拉入食管下所致, 且显微镜下发现病变上皮如胃柱状上皮, 因此推测食管下端的溃疡其实为胃溃疡。

Allison等^[2]在1953年的研究结果发现, 并不是Barrett医生所描述的胃黏膜被拉入食管所致, 他们认为岛样胃黏膜在食管鳞状黏膜的里边, 看起来是被覆胃黏膜的食管, 而不是类似食管的胃。Barrett^[3]在接下来的几年里继续研究, 发现了同样的结果, 在1957年发表文章同意Allison等的说法。当代学者认为BE患者大部分都伴有食管狭窄、食管溃疡或胃食管裂孔疝。而患者的病史如烧心、反流、胸骨后疼痛和X线图像的“三节段现象”是诊断BE的重要依据。三节段包括: 主动脉弓水平的狭窄近侧端, 管状狭窄段, 狭窄远端疝入的胃囊段。在食管镜下可以看到狭窄近侧端被覆鳞状上皮, 管状狭窄被覆的胃黏膜上皮, 狭窄远端疝入的胃囊段是正常的胃黏膜上皮^[2,4,5]

BE从发现直至今, 其定义更新从未间断过。美国2008年BE指南中对BE定义为: 内镜下食管远端鳞状上皮发生柱状上皮化生, 且食管组织活检显示肠化生^[6]。这一将典型肠化生归入诊断的BE定义一直被多个消化病学会所接受。研究发现长期胃食管反流最终导致食管胃贲门上皮化生的事件同样屡见不鲜。欧洲消化病协会认为贲门化生是EAC的高风险因素, 且将该型归入到BE的诊断中。

2011年美国胃肠病学会更新了BE的定义, 将任何可能进展成EAC的取代食管远端正常鳞状上皮的柱状化生上皮都视为BE^[7,8]。

2014年英国胃肠病学会在BE指南中将BE定义为, 在内镜下正常食管远端胃食管连接处上方任何部位的鳞状上皮被柱状上皮所取代, 长度>1 cm, 且被活检证实。而现今由于尚缺乏对不伴肠上皮化生的BE进展为腺癌的风险评估数据, 故该定义不再将肠化生作为诊断BE的先决条件^[9]。

我国最新的BE指南中对BE的定义为: 食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 可伴有肠化生或不伴有肠化生. 其中伴有肠化生者属于食管腺癌的癌前病变, 至于不伴有肠化生者是否属于癌前病变, 目前仍有争议^[10].

值得一提的是, 因BE最主要的组织学表现为食管正常的复层鳞状上皮被柱状上皮所取代, 因此从1950年Barrett医生描述该疾病到现在为止, 很多学者也称BE为柱状上皮食管(columnar-lined oesophagus, CLO). 在2008年, Bani-Hani等^[11]曾强烈呼吁, 用CLO代替BE, CLO在组织学上可以细分为肠型和贲门型, 因为他允许研究者可以对来自世界不同国家及地区的研究数据进行更好比较和归档, CLO的称谓在目前似乎更为适用.

2 BE的今天: 流行病学、发病机制、诊疗现状

2.1 近年来BE的流行病学

BE确切的人群患病率很难统计, 因为许多BE患者并无明显的临床症状. 不同地区的人口学危险因素不同, 所得出的患病率差异较大.

在西方国家, 20世纪90年代末期的流行病学研究结果报道普通人群患病率为0.9%-4.5%, 反流性食管炎患者中患病率可高达10%-15%, 并随反流性食管炎严重程度而增加^[12]. 近期流行病学研究结果报道人群患病率为1.3%-1.6%^[13,14], 这两项研究结果包含了无症状的BE患者, 为目前BE患病率最为确切的报道, 并且写进了美国2008年BE指南^[6]与2014年英国胃肠病学会最新的BE指南^[9]. 有研究^[13,15]发现, 男性、老龄、吸烟、饮酒为BE的危险因素, 但吸烟和饮酒为BE最为显著的危险因素, 而英国指南中明确的危险因素为男性、高龄(≥ 50 岁)、反流病史, 此外7%的BE或者EAC患者存在BE家族聚集性, 提示BE具有家族遗传易感性^[9].

在我国, 根据最新的高质量流行病学研究结果报道, 国内BE一般人群患病率仅为0.06%, 远远低于西方国家, 且男性、老龄、代谢紊乱为BE的危险因素^[16].

2.2 目前对于BE发病机制的研究

在发现BE这种疾病的初期, 学者认为BE是由于胎儿早期食管鳞状上皮替代柱状上皮的过程中断所致的一种先天性改变^[1]. 从胚胎角度来讲, 人体胚胎

发育至3-16 mm阶段, 食管被覆复层柱状上皮, 以后到胚胎发育至130 mm时, 复层鳞状上皮开始逐渐取代柱状上皮. 这个过程由食管中段向两端延伸, 至出生前完成^[4]. 如果这种延伸发生障碍可能导致食管下段被覆柱状上皮或食管下段残留柱状上皮细胞.

1953年以后, 多数学者认为, BE是一种获得性病变, 他们在研究中证实, 经过长期的随访, 在原来为复层鳞状上皮被覆的食管黏膜区域出现了柱状上皮, 并且这种情况在胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)的患者当中较为普遍^[2], 但是当时反流在食管黏膜异常中的作用尚不确定. 随后的研究证实临床胃食管反流与BE确实存在密切关系^[5], Bremner等^[17]应用动物模型也证实了BE是胃食管反流的结果.

随后30年间, 大量研究认为长期持续且严重的GERD是导致食管远端柱状上皮产生的病因, 认为BE是GERD病理生理的最终表现^[18]. 随后有学者认为单纯酸反流不是BE的唯一病因, 混合性反流或与BE关系更密切. 有研究表明, 十二指肠食管反流在BE的发生中起着重要作用^[19], 认为酸和胆汁的共同反流比单有酸或十二指肠液反流更易导致BE的发生^[20].

特别值得一提的是, 近期, Nguyen等^[21]建立了一项前瞻性研究, 研究结果显示先天性BE极其罕见, 或者说根本不存在.

尽管有关BE与胃食管反流之间的关系已被大多数学者接受, 但BE确切的发病机制仍不清楚. 之所以这样说是因为不少流行病学资料发现在GERD患者当中, 只有5%-10%发展为BE^[22], 且43.7%的BE患者并无胃食管反流的症状^[13].

我们所在课题组通过外科手术建立酸碱混合反流的动物模型^[23], 45 wk后, 发现吻合口以上0.5 cm的食管处发现了小岛样柱状上皮, 证实BE可通过反流诱导形成, 但BE发生率并不高.

目前认为BE与反流有关, 那么反流造成BE发生的确切机制是什么? BE的起源又是怎样的呢?

过去认为BE的柱状上皮是胃上皮向食管上皮迁移, 是食管上皮酸损伤后的一种修复机制. 但是Gillen等^[24]首次在犬类反流手术模型中否定了这一说法. 而现今, 更多的人认为BE

■ 相关报道

Ross-Innes等在BE的基因及基因组学方面有深刻的研究. Massimiliano等研究发现生物学标志物组合后能够更好的预测BE的异型增生.

■ 创新盘点

本文系统全面的总结讨论了BE从发现至今的定义的更新, 诊断标准的完善, 发病机制的探讨, 流行病学的变化, 目前的治疗随访策略及研究热点。

的柱状上皮是食管腺体(黏膜下腺)颈部区域多能干细胞或基底部鳞状干细胞在各种刺激因子作用下发生多向分化, 形成各种类型的柱状上皮, 来修复反流导致的上皮损伤^[25-27]。

也有学者认为在长期酸和胆汁酸刺激下, 原始部位的鳞状上皮转变为多能干细胞最后分化转化为柱状上皮, 就如Yamanaka^[28]描述的将分化良好的人体细胞通过一定的条件诱导多能干细胞(induced pluripotent stem, iPS)最后转化为不同组织类型的细胞。Epperly等^[29]通过小鼠试验研究, 认为循环骨髓干细胞或许参与了反流导致的食管上皮损伤的黏膜修复和BE的形成。但是最近的一项研究^[30]得出了相反的研究结果, 认为GERD小鼠动物模型中的柱状上皮并不是来源于骨髓。至于这两种相互矛盾的研究结果以及小鼠的试验能否同样适用于人类还有待我们进一步探讨。另外也有学者推测, BE的出现可能是由于阻塞的食管腺管所形成的食管潴留囊肿腔的开放造成的, 因为食管末端富有食管腺管, 可能会形成囊肿^[31]。Wang等^[32]认为BE的形成来源于鳞柱交界区残留的胚胎细胞。本课题组研究发现: 酸或酸化胆盐导致了食管上皮紧密连接的破坏, 导致了食管上皮通透性增加, 透达食管间质的酸或胆盐刺激成纤维细胞表达BMP4等导致了上皮细胞CDX2的表达, 进而发生肠化生^[33-35]。这些新观点的提出, 为解开BE发病机制提供了新的突破口。

2.3 近年来BE诊断标准的更新 从发现该疾病到现在, 随着对该疾病的认识和医疗技术的进步, BE诊断标准也在不断的修正, 虽然目前对BE的定义已不局限于是否发生肠上皮化生, 但其诊断标准尚未达成共识, 主要争议为是否将出现肠化生作为BE诊断的先决条件。

20世纪80年代, 由于内镜技术的飞速发展, 普通白光内镜下诊断逐渐替代了X线诊断技术。Skinner等^[36]提出内镜下正常的食管鳞状上皮被柱状上皮替代, 且受累长度 ≥ 3 cm即可诊断为BE, 这个标准在很长的一段时间内被各国医师广泛采用。20世纪90年代末期, 美国胃肠病学会认为只要活组织检查发现肠上皮化生柱状黏膜存在, 不论长度, 均可诊断为BE^[37]。2011年美国胃肠病学会对BE更新的指南中, 对BE的诊断标准为: 内镜下在胃食管交界处(gastroesophageal junction, GEJ)以上的食

管末端见到柱状上皮化生表现时为可疑BE, 当活组织检查证实GEJ以上有肠型上皮时可以确诊BE^[7]。2014年英国最新BE指南诊断标准为: 内镜下食管远端Z线的任何部分上移, 且高于GEJ ≥ 1 cm, 活组织检查证实为柱状上皮^[9]。

我国最新的BE指南中对BE的诊断标准为: 内镜下GEJ以上的食管末端见到柱状上皮化生表现时称为内镜下可疑BE, 经病理学检查证实有柱状细胞存在时即可诊断为BE, 发现有肠上皮化生存在时更支持BE的诊断^[10]。

目前除美国外, 英国和中国诊断BE均无需肠上皮化生现象存在, 欧洲与亚洲遵循英国BE指南。

2.4 BE的治疗现状 BE本身并无症状, BE的临床症状如烧心、反酸和吞咽困难等与食管炎、溃疡、食管狭窄有关, 早期主要是对症治疗。在认识该疾病随后的50年间, 对症状较轻的BE患者一般采用抑酸药治疗如西咪替丁; 药物治疗无效者, 建议行胃底折叠术等外科治疗; 对伴有食管狭窄或有癌变倾向的行外科食管切除术。

目前, BE治疗目的主要是控制GERD、消除症状, 预防和治疗并发症, 包括异型增生和癌变。主要治疗方法包括药物治疗, 内镜治疗, 食管切除治疗, 抗反流手术治疗。

药物治疗: PPI是目前经典的抑酸药, 是临床上控制GERD相关反流症状的最佳选择, 但是PPI是否能降低患者癌变风险目前说法不一^[38,39]。除此之外, 最近Schneider等^[40]的一项队列研究发现定期使用阿司匹林与BE风险下降有关, 尤其是伴有GERD症状的人群。Beales等^[41]的一项队列研究发现定期使用他汀类药物能够明显降低BE患者食管癌的发病率, 他汀类与阿司匹林结合使用发病率降低更为显著。Kohata等^[42]研究发现在大鼠GERD模型中, 与对照组相比, 瑞巴派特能够减少BE的发生。在该研究中瑞巴派特改变了食管菌群, 与正常食管相比BE乳杆菌属表达增多, 梭菌属表达降低, 推测菌群在BE的发生中可能起重要作用。

内镜治疗: 伴有高度异型增生(high grade dysplasia, HGD)的BE患者及局限于黏膜层的早期癌患者, 目前常采用内镜治疗。目前虽然有多种不同类型的内镜治疗方法, 但美国胃肠病学会和美国胃肠内镜外科学会推荐的内镜治疗方法有射频消融术(radiofrequency

ablation, RFA)、光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)和内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)^[7,43]. RFA即使用热能或光化学能破坏食管黏膜, 但无法提供组织活检. 射频消融术需要多个步骤达到根治性治疗, 最常见的并发症为食管狭窄; PDT即向食管病变部位注射光敏剂, 然后经特定波长光照后, 引发肠化细胞或异型细胞的坏死和凋亡; EMR即使用透热圈套器切下一段食管(包括黏膜层和黏膜下层), 并送病理检查. 这项技术不仅可以用于切除治疗, 还是目前评估BE患者早期肿瘤浸润深度最准确的方法(用于TNM分期). 虽然有文献报道低度异型增生(low grade dysplasia, LGD)的BE患者通过RFA根除率为95%^[44], 但是这不足以证明LGD是临床患者内镜治疗的适应证. 英国BE指南推荐LGD的诊断应由两名病理学专家确诊, 患者进行每6 mo一次的内镜随访监测, 不推荐将RFA作为LGD的常规治疗方法^[9].

食管切除治疗: 有证据显示伴有高度异型增生的BE和局限于黏膜层的早期癌患者, 内镜治疗和手术治疗能达到同样的效果, 但是手术治疗患者容易出现并发症, 生活质量受到严重影响, 死亡率高^[45,46], 因此除非是射频治疗失败后的高度异型增生或高度怀疑癌变的BE患者采用食管切除治疗. DeMeester等^[47]建议如果必须要进行食管切除治疗, 建议行保留迷走神经的食管切除术.

抗反流手术治疗: 包括外科手术和内镜下抗反流手术, 虽然抗反流手术能阻止所有胃内容物反流(包括酸和胆汁), 可在一定程度上改善反流的症状, 但是能否降低进展为EAC的风险目前说法不一^[48-50], 因此, 如果仅仅是为了预防癌症这一目的, 并不建议采用抗反流手术.

3 BE的明天: BE与食管腺癌、BE研究热点

3.1 BE的随访与食管腺癌 BE的黏膜化生并不引起症状, 其引起临床医生重视只是因为BE可能导致食管腺癌的发生. 在20世纪70年代, 学者逐渐发现BE具有潜在恶性^[51]. 经典的BE癌变的演变过程为“慢性胃食管反流→鳞状上皮增生→食管炎→BE→柱状上皮异型增生→EAC”^[52]. 早期研究发现, BE患者进展为EAC的发生率为0.12%-0.38%^[53,54], 而近期的研究发现BE患者进展为EAC的发生率为0.5%-1.0%^[55].

自20世纪80年代起, 西方国家的EAC发病率逐渐升高^[56-58], 而自1988年开始对胃食管反流所导致的BE进行系统的筛查和监测, 从而期望诊断早期EAC, 降低EAC死亡率^[37].

美国胃肠病学会提出的最新随访标准, 建议HGD患者每3 mo进行一次活组织检查或考虑行内镜根除治疗; 建议LGD患者每6-12 mo进行一次活组织检查; 而不伴异型增生的BE患者为3-5年^[7].

英国胃肠病学会提出的最新随访标准, 建议HGD患者进行多学科综合治疗团队(Multi-disciplinary Team, MDT)进行讨论后进行治疗干预; 建议LGD患者每6 mo进行一次活组织检查随访, 直到连续两次病理结果为不能确诊是否伴有异型增生(按照不伴异型增生随访标准)或HGD(按照HGD随访标准); 建议不伴异型增生的BE患者, 短段(≤ 3 cm)可3-5年进行1次活组织检查, 长段(> 3 cm)可2-3年进行1次活组织检查; 对不能确诊是否伴有异型增生的BE患者抑酸治疗的同时进行6 mo随访后如果确诊为异型增生者则按HGD或LGD的标准进行随访, 如果还是不能确诊是否伴有异型增生, 则按照不伴异型增生的标准进行随访^[9].

但最近研究发现, 在诊断为BE的患者中, 90%患者死因与EAC无关; 只有7%的EAC患者是通过当前对BE筛查随访策略所诊断, 而93%的EAC患者是由于晚期的报警症状而诊断的, 很显然目前的筛查效果并不理想, 这种基于临床医疗观念而监测EAC的筛查随访策略, 导致了对BE的过度诊断和对EAC的诊断不足^[59].

因此, 目前仍需更佳的方法来对BE患者进行危险程度分级, 找出那些最能从复查监测或其他手段中获益的患者. 最近随着基因和基因组学技术的进步, 越来越多的学者开始从基因方面寻找BE与EAC的关系, 从而通过掌握环境与突变过程来完善预防和早期诊断EAC的策略.

3.2 BE的研究热点 正如上文所述, 目前对BE的随访监测是基于内镜组织病理学诊断, 但是越来越多的研究发现, 当前随访策略对于BE进展为EAC预测价值极低, 且造成医疗资源浪费和BE患者巨大的精神思想负担. 因此, 最近更多的学者致力于寻找预测BE进展为EAC更好的方法.

由于基因及基因组学技术的进步, 对BE

应用要点

目前对诊断BE及BE进展为EAC的基因标志物及生物学标志物处于研究阶段, 可继续研究使之适用于临床, 以便于提高EAC的早期诊断及治疗.

同行评价

文章对BE的历史沿革, 对目前的发病机制、诊断治疗及各国指南进行了系统全面的综述, 并分析了目前和今后的研究热点和方向, 对临床工作者及研究者有一定的参考价值。

的发生及进展为EAC的基因和基因组学的研究, 寻找基因标志物成为这两年研究的热点^[60-69]。如Palles等^[62]的研究发现了两个新的增加BE发生风险的单核苷酸多态性位点, 即: rs3072(2p24.1)与rs2701108(12q24.21)。最接近的蛋白编码基因分别为*GDF7*(rs3072)与*TBX5*(rs2701108), 前者编码骨形态形成蛋白通路的一个配体, 后者编码能够调节食管和贲门发育的转录因子。Ross-Innes等^[60]研究发现BE存在多克隆和高度突变, 甚至在不伴有异型增生的情况下也是如此; 当EAC发生时, 拷贝数增加和异质性存在, 但是令人意外的是突变谱显示EAC和BE重叠很少; 尽管特定编码突变存在差异, 突变环境提示BE和EAC具有共同的致病因素。且从临床的角度来看, 异型增生的组织病理学评估似乎无法代表BE上皮内紊乱的分子组成, 因为伴有异型增生与不伴有异型增生的BE具有相同的基因特征。

Samuels等^[70]最近研究发现, 由BE化生黏膜组织合成的非酸性胃蛋白酶在BE进展为EAC的过程中起重要作用, 并且解释了目前PPI虽能改善BE相关的症状, 但不能降低EAC发生率的原因。Davelaar等^[71]研究发现, 在BE进展为EAC的过程中, 金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs)活性逐渐增高。Whorton等^[72]研究发现, BE和EAC组织中双肾上腺皮质激素样激素1表达增加。van Olphen等^[73]研究发现, 非异型增生的BE进展为高度异型增生或EAC的过程, SOX2蛋白表达缺失, 且与肿瘤进展的风险相关。di Pietro等^[74]研究发现, 生物学标志物组合后能够更好的预测BE的异型增生。以自体荧光图像(autofluorescence imaging, AFI)阳性区域进行组织活检, 检测由p53, 细胞周期蛋白A和非整倍体组成的生物学标志物组合, 对BE是否伴有异型增生进行准确客观的诊断, 对高度异型增生或EAC诊断的敏感性与特异性分别为100%和85%, 这种方法能够减少传统活检组织量并且能够准确地诊断。我们所在课题组研究发现, 骨形成蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)能够使正常的食管上皮细胞CDX2表达上升, 而酸或酸化胆盐刺激食管间质如成纤维细胞可以使BMP4表达上升, 提示在反流情况下间质产生的BMP4在BE发生过程中的重要作用。

4 结论

BE作为恶性肿瘤EAC的癌前病变, 引起广泛关注。虽然目前在BE的发生机制及致癌机制方面提出了许多新见解, BE治疗技术也较过去更为安全高效, 但仍特别期待未来在干细胞, 微生物学, 胚胎发育信号学, 基因等方面的进一步研究, 从而使我们深入了解BE的发病机制及致癌机制, 从而能够使得人类全面认识该疾病, 并从日常生活中寻找能够降低BE发病风险的药物, 寻找BE进展为EAC更为准确且适用于临床的生物学标志物, 提高BE的诊疗技术, 降低BE进展为EAC的风险, 提高早期EAC的诊断。

5 参考文献

- Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br J Surg* 1950; 38: 175-182 [PMID: 14791960]
- Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8: 87-101 [PMID: 13077502 DOI: 10.1136/thx.8.2.87]
- Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41: 881-894 [PMID: 13442856]
- Johns BA. Developmental changes in the oesophageal epithelium in man. *J Anat* 1952; 86: 431-442 [PMID: 12999645]
- Goldman MC, Beckman RC. Barrett syndrome. Case report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology* 1960; 39: 104-110 [PMID: 13850707]
- Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797 [PMID: 18341497 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x]
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091 [PMID: 21376940 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.030]
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: e18-52; quiz e13 [PMID: 21376939 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.031]
- Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]
- 中华医学会消化病学分会. Barrett食管诊治共识(修订版, 2011年6月, 重庆). *中华消化杂志* 2011; 31:

- 555-556
- 11 Bani-Hani KE, Bani-Hani BK. Columnar-lined esophagus: time to drop the eponym of "Barrett": Historical review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 707-715 [PMID: 18410605 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05386.x]
- 12 Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 277-285 [PMID: 9922307 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70123-X]
- 13 Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agr us L. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1825-1831 [PMID: 16344051 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.053]
- 14 Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, Farahmand BY, Winchester CC, Roda E, Bazzoli F. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57: 1354-1359 [PMID: 18424568 DOI: 10.1136/gut.2007.145177]
- 15 Edelstein ZR, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 834-842 [PMID: 19319131 DOI: 10.1038/ajg.2009.137]
- 16 Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, Huang SP, Liao WC, Chen CC, Wang HP, Wu MS, Lin JT. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1074-1079 [PMID: 18360296 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31809e7126]
- 17 Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970; 68: 209-216 [PMID: 10483471]
- 18 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]
- 19 Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001; 49: 359-363 [PMID: 11511557 DOI: 10.1136/gut.49.3.359]
- 20 Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995; 222: 525-531; discussion 531-533 [PMID: 7574932]
- 21 Nguyen DM, El-Serag HB, Shub M, Integlia M, Henderson L, Richardson P, Fairly K, Gilger MA. Barrett's esophagus in children and adolescents without neurodevelopmental or tracheoesophageal abnormalities: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 875-880 [PMID: 21354565 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.017]
- 22 Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, Robinson RJ. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1465-1477 [PMID: 17900269 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03528.x]
- 23 惠洋洋, 郭俊怡, 杨沫, 陈鑫等, 王邦茂. 反流性食管炎、Barrett食管与食管腺癌的动物模型的研究进展. *实用医学杂志* 2015; 31: 302-304
- 24 Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 113-115 [PMID: 3349294 DOI: 10.1002/bjs.1800750208]
- 25 Hanby AM, Jankowski JA, Elia G, Poulsom R, Wright NA. Expression of the trefoil peptides pS2 and human spasmodic polypeptide (hSP) in Barrett's metaplasia and the native oesophageal epithelium: delineation of epithelial phenotype. *J Pathol* 1994; 173: 213-219 [PMID: 7931841]
- 26 Seery JP. Stem cells of the oesophageal epithelium. *J Cell Sci* 2002; 115: 1783-1789 [PMID: 11956310]
- 27 Farr  R, van Malenstein H, De Vos R, Geboes K, Depoortere I, Vanden Berghe P, Fornari F, Blondeau K, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut* 2008; 57: 1366-1374 [PMID: 18593808 DOI: 10.1136/gut.2007.141804]
- 28 Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell* 2009; 137: 13-17 [PMID: 19345179 DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.034]
- 29 Epperly MW, Guo H, Shen H, Niu Y, Zhang X, Jefferson M, Sikora CA, Greenberger JS. Bone marrow origin of cells with capacity for homing and differentiation to esophageal squamous epithelium. *Radiat Res* 2004; 162: 233-240 [PMID: 15333000 DOI: 10.1667/RR3224]
- 30 Aikou S, Aida J, Takubo K, Yamagata Y, Seto Y, Kaminishi M, Nomura S. Columnar metaplasia in a surgical mouse model of gastro-esophageal reflux disease is not derived from bone marrow-derived cell. *Cancer Sci* 2013; 104: 1154-1161 [PMID: 23734763 DOI: 10.1111/cas.12213]
- 31 Meining A, Bajbouj M. Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 603-605 [PMID: 20801291 DOI: 10.1016/j.gie.2010.05.008]
- 32 Wang X, Ouyang H, Yamamoto Y, Kumar PA, Wei TS, Dagher R, Vincent M, Lu X, Bellizzi AM, Ho KY, Crum CP, Xian W, McKeon F. Residual embryonic cells as precursors of a Barrett's-like metaplasia. *Cell* 2011; 145: 1023-1035 [PMID: 21703447 DOI: 10.1016/j.cell.2011.05.026]
- 33 陈鑫, 魏安伟, 李姝, 姜葵, 王邦茂. 尾侧同源转录因子-2、肝素结合性表皮生长因子样生长因子和骨形态发生蛋白-4在Barrett食管中的表达及相互关系. *中华消化杂志* 2015; 35: 323-327
- 34 Chen X, Oshima T, Matsumoto T, Fukui H, Watari J, Matsumoto T, Miwa H. Acid and acidic bile salts modulate the human stratified squamous epithelial barrier function by modulating tight junction proteins. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2770-2770
- 35 Chen X, Oshima T, Tomita T, Fukui H, Watari J, Matsumoto T, Miwa H. Acidic bile salts modulate the squamous epithelial barrier function by

- modulating tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G203-G209 [PMID: 21617116 DOI: 10.1152/ajpgi.00096.2011]
- 36 Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iascone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983; 198: 554-565 [PMID: 6625723]
 - 37 Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-1032 [PMID: 9672324 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00362.x]
 - 38 Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, Kleibeuker JH. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999; 45: 489-494 [PMID: 10486353 DOI: 10.1136/gut.45.4.489]
 - 39 Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD004060 [PMID: 20091557 DOI: 10.1002/14651858.CD004060.pub2]
 - 40 Schneider JL, Zhao WK, Corley DA. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 436-443 [PMID: 25213077 DOI: 10.1007/s10620-014-3349-2]
 - 41 Beales IL, Vardi I, Dearman L. Regular statin and aspirin use in patients with Barrett's oesophagus is associated with a reduced incidence of oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 917-923 [PMID: 22569083 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283543f01]
 - 42 Kohata Y, Nakahara K, Tanigawa T, Yamagami H, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2654-2661 [PMID: 25862640 DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4]
 - 43 Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2010; 24: 2647-2669 [PMID: 20725747 DOI: 10.1007/s00464-010-1267-8]
 - 44 Sharma VK, Jae Kim H, Das A, Wells CD, Nguyen CC, Fleischer DE. Circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus containing dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 310-317 [PMID: 19174783 DOI: 10.1038/ajg.2008.142]
 - 45 Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölischer AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011; 254: 67-72 [PMID: 21532466 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6]
 - 46 Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnadath KK, Nichols FC, Lutzke LS, Borkenhagen LS. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 132: 1226-1233 [PMID: 17408660]
 - 47 DeMeester SR. Vagal-sparing esophagectomy: is it a useful addition? *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2156-S2158 [PMID: 20494001 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.039]
 - 48 Gurski RR, Peters JH, Hagen JA, DeMeester SR, Bremner CG, Chandrasoma PT, DeMeester TR. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 706-712; discussion 712-713 [PMID: 12742201]
 - 49 Bowers SP, Mattar SG, Smith CD, Waring JP, Hunter JG. Clinical and histologic follow-up after antireflux surgery for Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 532-538; discussion 539 [PMID: 12127118]
 - 50 Lagergren J, Ye W, Lagergren P, Lu Y. The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2010; 138: 1297-1301 [PMID: 20080091 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.004]
 - 51 Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 1-5 [PMID: 696666 DOI: 10.1093/ajcp/70.1.1]
 - 52 Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Healy M, O'Moore RR, Hennessy TP. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 540-543 [PMID: 3395818 DOI: 10.1002/bjs.1800750612]
 - 53 Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1049-1057 [PMID: 21680910 DOI: 10.1093/jnci/djr203]
 - 54 Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365: 1375-1383 [PMID: 21995385 DOI: 10.1056/NEJMoa1103042]
 - 55 Grant KS, DeMeester SR, Kreger V, Oh D, Hagen JA, Chandrasoma P, DeMeester TR. Effect of Barrett's esophagus surveillance on esophageal preservation, tumor stage, and survival with esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 31-37 [PMID: 23312980 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.058]
 - 56 Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer* 2009; 101: 855-859 [PMID: 19672254 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605246]
 - 57 Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol* 2014; 25: 283-290 [PMID: 24356640 DOI: 10.1093/annonc/mdt486]
 - 58 Kroep S, Lansdorp-Vogelaar I, Rubenstein JH, Lemmens VE, van Heijningen EB, Aragonés N, van Ballegooijen M, Inadomi JM. Comparing trends in esophageal adenocarcinoma incidence and lifestyle factors between the United States, Spain, and the Netherlands. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 336-343; quiz 335, 344 [PMID: 24343546 DOI: 10.1038/ajg.2013.420]
 - 59 Vaughan TL, Fitzgerald RC. Precision prevention of oesophageal adenocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 243-248 [PMID: 25862640 DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4]

- 2566644 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.24]
- 60 Ross-Innes CS, Becq J, Warren A, Cheetham RK, Northern H, O'Donovan M, Malhotra S, di Pietro M, Ivakhno S, He M, Weaver JM, Lynch AG, Kingsbury Z, Ross M, Humphray S, Bentley D, Fitzgerald RC. Whole-genome sequencing provides new insights into the clonal architecture of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015; 47: 1038-1046 [PMID: 26192915 DOI: 10.1038/ng.3357]
 - 61 Reid BJ, Paulson TG, Li X. Genetic Insights in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1142-1152.e3 [PMID: 26208895 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.010]
 - 62 Palles C, Chegwidden L, Li X, Findlay JM, Farnham G, Castro Giner F, Peppelenbosch MP, Kovac M, Adams CL, Prenen H, Briggs S, Harrison R, Sanders S, MacDonald D, Haigh C, Tucker A, Love S, Nanji M, deCaestecker J, Ferry D, Rathbone B, Hapeshi J, Barr H, Moayyedi P, Watson P, Zietek B, Maroo N, Gay L, Underwood T, Boulter L, McMurtry H, Monk D, Patel P, Ragunath K, Al Dulaimi D, Murray I, Koss K, Veitch A, Trudgill N, Nwokolo C, Rembacken B, Atherfold P, Green E, Ang Y, Kuipers EJ, Chow W, Paterson S, Kadri S, Beales I, Grimley C, Mullins P, Beckett C, Farrant M, Dixon A, Kelly S, Johnson M, Wajed S, Dhar A, Sawyer E, Roylance R, Onstad L, Gammon MD, Corley DA, Shaheen NJ, Bird NC, Hardie LJ, Reid BJ, Ye W, Liu G, Romero Y, Bernstein L, Wu AH, Casson AG, Fitzgerald R, Whiteman DC, Risch HA, Levine DM, Vaughan TL, Verhaar AP, van den Brande J, Toxopeus EL, Spaander MC, Wijnhoven BP, van der Laan LJ, Krishnadath K, Wijnga C, Trynka G, McManus R, Reynolds JV, O'Sullivan J, MacMathuna P, McGarrigle SA, Kelleher D, Vermeire S, Cleynen I, Bisschops R, Tomlinson I, Jankowski J. Polymorphisms near *TBX5* and *GDF7* are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015; 148: 367-378 [PMID: 25447851 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.041]
 - 63 Frankel A, Armour N, Nancarrow D, Krause L, Hayward N, Lampe G, Smithers BM, Barbour A. Genome-wide analysis of esophageal adenocarcinoma yields specific copy number aberrations that correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer* 2014; 53: 324-338 [PMID: 24446147 DOI: 10.1002/gcc.22143]
 - 64 Nones K, Waddell N, Wayte N, Patch AM, Bailey P, Newell F, Holmes O, Fink JL, Quinn MC, Tang YH, Lampe G, Quek K, Loffler KA, Manning S, Idrisoglu S, Miller D, Xu Q, Waddell N, Wilson PJ, Bruxner TJ, Christ AN, Harliwong I, Nourse C, Nourbakhsh E, Anderson M, Kazakoff S, Leonard C, Wood S, Simpson PT, Reid LE, Krause L, Hussey DJ, Watson DI, Lord RV, Nancarrow D, Phillips WA, Gotley D, Smithers BM, Whiteman DC, Hayward NK, Campbell PJ, Pearson JV, Grimmond SM, Barbour AP. Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis. *Nat Commun* 2014; 5: 5224 [PMID: 25351503 DOI: 10.1038/ncomms6224]
 - 65 Li X, Galipeau PC, Paulson TG, Sanchez CA, Arnaudo J, Liu K, Sather CL, Kostadinov RL, Odze RD, Kuhner MK, Maley CC, Self SG, Vaughan TL, Blount PL, Reid BJ. Temporal and spatial evolution of somatic chromosomal alterations: a case-cohort study of Barrett's esophagus. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 114-127 [PMID: 24253313 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0289]
 - 66 Streppel MM, Lata S, DelaBastide M, Montgomery EA, Wang JS, Canto MI, Macgregor-Das AM, Pai S, Morsink FH, Offerhaus GJ, Antoniou E, Maitra A, McCombie WR. Next-generation sequencing of endoscopic biopsies identifies *ARID1A* as a tumor-suppressor gene in Barrett's esophagus. *Oncogene* 2014; 33: 347-357 [PMID: 23318448 DOI: 10.1038/onc.2012.586]
 - 67 Slaby O, Srovnal J, Radova L, Gregar J, Juracek J, Luzna P, Svoboda M, Hajdich M, Ehrmann J. Dynamic changes in microRNA expression profiles reflect progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2015; 36: 521-527 [PMID: 25784377 DOI: 10.1093/carcin/bgv023]
 - 68 Eluri S, Brugge WR, Daglilar ES, Jackson SA, Styn MA, Callenberg KM, Welch DC, Barr TM, Duits LC, Bergman JJ, Shaheen NJ. The Presence of Genetic Mutations at Key Loci Predicts Progression to Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 828-834 [PMID: 26010308 DOI: 10.1038/ajg.2015.152]
 - 69 Ek WE, Lagergren K, Cook M, Wu AH, Abnet CC, Levine D, Chow WH, Bernstein L, Risch HA, Shaheen NJ, Bird NC, Corley DA, Hardie LJ, Fitzgerald RC, Gammon MD, Romero Y, Liu G, Ye W, Vaughan TL, MacGregor S, Whiteman DC, Westberg L, Lagergren J. Polymorphisms in genes in the androgen pathway and risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2016; 138: 1146-1152 [PMID: 26414697 DOI: 10.1002/ijc.29863]
 - 70 Samuels T, Hoekzema C, Gould J, Goldblatt M, Frelich M, Bosler M, Lee SH, Johnston N. Local Synthesis of Pepsin in Barrett's Esophagus and the Role of Pepsin in Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124: 893-902 [PMID: 26077392 DOI: 10.1177/0003489415590657]
 - 71 Davelaar AL, Straub D, Buttar NS, Fockens P, Krishnadath KK. Active matrix metalloproteases are expressed early on and are high during the Barrett's esophagus malignancy sequence. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 321-332 [PMID: 25562781 DOI: 10.3109/00365521.2014.940379]
 - 72 Whorton J, Sureban SM, May R, Qu D, Lightfoot SA, Madhoun M, Johnson M, Tierney WM, Maple JT, Vega KJ, Houchen CW. *DCCLK1* is detectable in plasma of patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 509-513 [PMID: 25283374 DOI: 10.1007/s10620-014-3347-4]
 - 73 van Olphen S, Biermann K, Spaander MC, Kastelein F, Steyerberg EW, Stoop HA, Bruno MJ, Looijenga LH. *SOX2* as a novel marker to predict neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1420-1428 [PMID: 26323187 DOI: 10.1038/ajg.2015.260]

74 di Pietro M, Boerwinkel DF, Shariff MK, Liu X, Telakis E, Lao-Sirieix P, Walker E, Couch G, Mills L, Nuckcheddy-Grant T, Slininger S, O'Donovan M, Visser M, Meijer SL, Kaye PV, Wernisch L, Ragunath K, Bergman JJ, Fitzgerald RC. The

combination of autofluorescence endoscopy and molecular biomarkers is a novel diagnostic tool for dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2015; 64: 49-56 [PMID: 24721904 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305975]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

