



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.023

· 继续教育园地 ·

食管裂孔疝及 Barrett 食管的危险因素

彭世宇 高峰

【摘要】 Barrett 食管 (BE) 作为食管腺癌 (EAC) 最重要的癌前病变, 与 EAC 的发生密切相关。准确掌握 BE 的危险因素, 有助于识别高危人群和对患者进行监测, 及时采取有效措施降低危险因素带来的影响, 从而能降低 BE 和 EAC 的发生风险。本文对 BE 的定义和危险因素进行综述。

【关键词】 Barrett 食管; 食管裂孔疝; 危险因素

【中图分类号】 R571

【文献标识码】 A

食管癌在组织类型上分为食管鳞癌和食管腺癌 (EAC)。虽然我国食管癌的组织类型以食管鳞癌为主, 但是随着世界范围胃食管反流病 (GERD) 发病率增加, 我国 Barrett 食管 (BE) 和 EAC 的发病率也在增加^[1]。食管癌患者的预后与诊断时的肿瘤分期密切相关, 为明确 BE 的相关危险因素, 对于 BE 的早期筛查、诊治是防治 EAC 的关键, 现对 BE 危险因素的研究进展进行综述。

一、Barrett 食管的定义

食管和近端胃的正常黏膜分别是层状鳞状黏膜和含氧酸黏膜。由于食管下端的抗反流机制失效, 胃内容物会发生反流并刺激鳞状上皮的化生。BE 是 GERD 的并发症, BE 的定义是胃食管交界处上方至少 1cm 的化生柱状上皮延伸, 经病理组织活检证实, 肠化生取代食管复层鳞状上皮黏膜^[2]。BE 分为短段 BE (SSBE) 或长段 BE (LSBE)。如肠化生在胃食管结合部以上延伸长度 < 3 cm 则称为 SSBE, 如果延伸长度 ≥ 3 cm 则称为 LSBE^[3]。BE 被认为是慢性、长期胃食管反流导致的获得性病变, 因其可能演变为 EAC 而被定性为癌前病变, 且是 EAC 唯一被公认的癌前病变。低度异型增生 (LGD)、高度异型增生 (HGD) 及非异型增生的 BE 均可能进展为 EAC (风险约为每年 0.5%)^[4]。与其他器官的癌变发生机制一致, BE 是一个从炎症到化生到不典型增生再到癌症的发展过程^[5]。

二、BE 的危险因素

1. 食管裂孔疝: 食管裂孔疝常见于 BE 患者, 估计比例高达 96%, 是一种消化道常见的疝气类型^[6], 是指由于肌肉裂孔扩大和膈食管膜的松弛引起的食管下括约肌和部分贲门向上突出, 导致腹部组织异常进入胸腔。食管的主要功能是将摄取的物质从咽部输送到胃, 裂孔疝的存在会导致食管胃交界处的解剖学损害, 从而导致胃内容物反流进入食道, 包括盐酸、胃蛋白酶、胰酶和胆汁^[7]。

(1) 食管裂孔疝促进上皮化生: 已知的 BE 致病因素众多, 但大量临床研究证据表明酸暴露刺激引起的食管黏膜微环境改变与 BE 的发生最为密切。食管裂孔疝可能通过增加食管对胃内容物 (如酸和胆汁) 的暴露来增加食管内胆汁淤积的风险。因此, 食管裂孔疝可能通过增加食管暴露于胃内容物的机制而导致食管上皮化生。肠化生程度与食管酸暴露密切相关, 有研究发现, 有无食管裂孔疝的 GERD 患者均有相同的短暂性食管下括约肌 (LES) 松弛 (TLESR) 频率, 但有食管裂孔疝组的酸暴露量是对照组的两倍^[8]。除胃酸反流外, 胆汁反流在 BE 的发生发展中也可能起重要作用。胆汁酸由胆固醇合成, 并通过甾醇反应元件结合蛋白下调食管上皮细胞中的血清陷窝蛋白 (Caveolin-1), 而 Caveolin-1 可保护鳞状上皮细胞。此外, 胆汁酸可通过激活磷酸肌醇特异磷脂酶 C (PI-PLC)、蛋白质细胞外信号调节激酶 2 (ERK2)、还原性辅酶 2 (NADPH)、氧化酶 (NOX5-S) 增加活性氧的产生和细胞增殖, 从而促进 BE 的发生发展^[9]。

(2) 食管裂孔疝长度与 BE 长度显著相关: 食管裂孔疝与 BE 的长度相关。有研究表明 BE 及其长度与食管酸暴露的程度和持续时间具有很强的相关性。也有学者提出 BE 长度不会随时间发生显著变化, 认为食管裂孔疝或使用 H₂ 受体拮抗剂的患者更有可能患 LSBE, 而吸烟或使用质子泵抑制剂的患者更可能患 SSBE^[10]。LSBE 和 SSBE 可能有不同的致病机制, 食管裂孔疝与任何长度的 BE 都有关联, 但与 LSBE 的关联更大。长度较长裂孔疝患者比长度较短裂孔疝患者更易出现病理性胃食管反流和胃酸反流症状^[11]。有研究发现, BE 患者的食管裂孔疝平均长度为 3.95cm, 而单纯食管裂孔疝人群为 2.81 cm, 差异有统计学意义; 且进一步研究表明, 正常对照组、非糜烂性反流性疾病组、糜烂性食管炎组、SSBE 组和 LSBE 组患者食管裂孔疝的发生频率逐渐增加 (分别为 20%、29%、71%、72%、96%), 食管裂孔疝长度也呈现出类似的逐渐增加趋势, 提示食管裂孔疝长度与 BE 长度显著相关^[12]。食管酸暴露时间和食管裂孔疝长度联合预测比单独使用任一因素更能预测 BE 的长度^[13]。

(3) 食管裂孔疝与 BE 风险增加有关: Wu 等^[14]进行的一项研究将患者分为 4 组, 分别为无食管反流类疾病组、无食管裂孔疝但有其他食管反流类疾病病史组及有食管裂孔疝但无其他食管反流类疾病病史组、有食管裂孔疝及其他反流性疾病病

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学研究生院 (彭世宇); 新疆维吾尔自治区人民医院消化科 (高峰)

通讯作者: 高峰, E-mail: xjgf@sina.com

史组,结果表明,无食管裂孔疝但有其他反流类疾病病史组患者的 EAC 风险未显著增加,而有食管裂孔疝但无其他食管反流类疾病病史组患者的 EAC 风险较无食管反流疾病组增加 3 倍,有食管裂孔疝及其他反流性疾病病史组患者的 EAC 风险增加 9 倍。由此可见,食管裂孔疝是 EAC 的危险因素。对食管裂孔疝进行早期干预,可能对改善甚至逆转 BE 形成具有重要意义,对于部分患者 EAC 的早期发现、治疗及预后具有一定临床意义。

2. 肥胖:肥胖是 BE 发生发展过程中的一项重要危险因素。腰围、BMI、脂肪细胞释放的细胞因子对 BE 的发展很重要。近年来由于饮食习惯的改变,肥胖症发生率不断增加,而中心性肥胖会慢性增加腹内压和胃内压,导致反流性食管炎和相继发生的食管裂孔疝,增加胃食管反流,导致 Barrett 上皮的形成,最终发展为 BE 甚至 EAC^[15]。此外,内脏脂肪过度堆积可能会导致腹内压力增加,引起各种生物活性物质(脂肪细胞因子)的释放,包括肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、抵抗素、瘦素和脂联素。内脏脂肪过度堆积可能增加炎症反应,从而发展为 BE^[16]。

3. 性别与种族:白人种族与男性是 BE 的高风险因素,而黑人种族和女性的发病率则较低。一项大型社区研究结果显示,BE 和 EAC 在非西班牙裔白人中的发病率远高于其他种族,非西班牙裔男性的发病率是非西班牙裔女性的 4 倍,非西班牙裔白人发病率是非西班牙裔黑人的 2 倍^[17]。男性 BE 的患病率是女性的两倍;绝经后女性比年轻女性更容易出现 BE。动物研究结果表明,雌激素可能具有抗炎作用,并降低壁细胞质量和基础胃酸分泌,可能解释了这些发现^[18]。同时男性血清瘦素浓度高可能与 BE 风险增加相关,考虑瘦素受体在 BE 中的高表达以及分布不同可能解释这一现象^[19]。

4. 饮食与药物:有研究提出水果和蔬菜摄入量高的个体发生 EAC 的几率显著降低,也有研究认为增加纤维摄入量与减少各类型食管癌相关,但该结论尚存在争议。高脂饮食在一定程度上增加了 BE 的患病风险,高含糖量食品和饮料的摄入量与 BE 的发生风险呈正相关^[20]。特定的饮食因素影响致癌途径的可能潜在机制尚不清楚,但食物作为食管管腔的内容物可能会更直接地影响 BE 和 EAC 的发展,如破坏食管黏膜的完整性或通过影响其他已知的危险因素(如质子泵抑制剂),但是否会导致 BE 分化尚有争议。

5. 饮酒:目前的流行病学研究显示,饮酒与 BE 风险增加之间的关系尚不明确。饮酒导致 LES 压力降低,并引起 GERD 症状,可能导致 BE。有研究认为,饮酒的影响可能仅限于无食管裂孔疝的男性患者,推测因为食管裂孔疝可以导致 LES 压力调节的障碍,而饮酒并不影响食管裂孔疝患者的 LES 压力^[21]。

6. 吸烟:吸烟是 BE 的危险因素,同时与食管癌发病风险有关,已被确认为食管鳞癌的主要危险因素之一,但目前尚不清楚吸烟在 EAC 中的作用机制。有研究表明,吸烟与 BE 在男性中的相关性可能更强,提示吸烟在 BE 发病机制中的作用可能存在性别差异。推测其机制可能是吸烟可以诱发 TLESR,从而引起 GERD 症状,且烟草烟雾具有已知的基因毒性作用^[22]。

综上所述,BE 作为 EAC 最重要的癌前病变,与 EAC 的发生密切相关,多中心研究证实 BE 患者 EAC 的发病风险是正常人的 30~50 倍。因此,及时防治 BE 可能从源头降低 EAC 的

病率。准确掌握 BE 的危险因素,有助于识别高危人群和对患者进行监测,并采取措施降低危险因素带来的风险,如修复抗反流屏障、培养健康的饮食习惯、减少吸烟和饮酒等,从而能降低 BE 和 EAC 的发生风险。

参 考 文 献

- [1] 彭芸. Barrett's 食管与食管腺癌的关系[J]. 临床内科杂志,2015,32(1):59.
- [2] Roupheal C, Anil Kumar M, Sanaka M, et al. Indications, contraindications and limitations of endoscopic therapy for Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2020, 13: 1756284820924209.
- [3] Yamasaki A, Shimizu T, Kawachi H, et al. Endoscopic features of esophageal adenocarcinoma derived from short-segment versus long-segment Barrett's esophagus[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(2):211-217.
- [4] Riegler M, Kristo I, Nikolic M, et al. Update on the management of Barrett's esophagus in Austria[J]. Eur Surg, 2017, 49(6):282-287.
- [5] Romero D. A genomic instability-based model for Barrett's esophagus progression[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(11):654.
- [6] Zagari R, Fucci L, Wallander M, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's esophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study[J]. Gut, 2008, 57(10):1354-1359.
- [7] Andrici J, Tio M, Cox MR, et al. Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(3):415-431.
- [8] Zachariah R, Goo T, Lee R, et al. Mechanism and Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease[J]. Gastrointestinal Endosc Clin N Am, 2020, 30(2):209-226.
- [9] Hammoud GM, Hammad H, Ibdah J, et al. A Endoscopic assessment and management of early esophageal adenocarcinoma[J]. World J Gastrointest Oncol, 2014, 6(8):275-288.
- [10] Iwaya Y, Shimamura Y, Mosko J, et al. Clinical characteristics may distinguish patients with esophageal adenocarcinoma arising from long-versus short-segment Barrett's esophagus[J]. Dig Liver Dis, 2019, 51(10):1470-1474.
- [11] Franzén T, Tibblin L. Is the severity of gastroesophageal reflux dependent on hiatus hernia size? [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(6):1582-1584.
- [12] Roman S, Kahrilas P. Mechanisms of Barrett's esophagus (clinical): LOS dysfunction, hiatal hernia, peristaltic defects[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29(1):17-28.
- [13] Wakelin D, Al-Mutawa T, Wendel C, et al. A predictive model for length of Barrett's esophagus with hiatal hernia length and duration of esophageal acid exposure[J]. Gastrointest Endosc, 2003, 58(3):350-355.
- [14] Wu A, Tseng C, Bernstein L, et al. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma[J]. Cancer, 2003, 98(5):940-948.
- [15] Nishi T, Makuuchi H, Ozawa S, et al. The Present Status and Future of Barrett's Esophageal Adenocarcinoma in Japan[J]. Digestion, 2019, 99(2):185-190.
- [16] Sogabe M, Okahisa T, Kimura T, et al. Influence of metabolic syndrome on upper gastrointestinal disease[J]. Clin J Gastroenterol, 2016, 9(4):191-202.
- [17] Corley D, Kubo A, Levin T, et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's esophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006[J]. Gut, 2009, 58(2):182-188.
- [18] Bonavina L, Fisichella P, Gavini S, et al. Clinical course of gastroesophageal reflux disease and impact of treatment in symptomatic young patients[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1481(1):117-126.
- [19] Tanțău M, Laszlo M, Tanțău A. Barrett's Esophagus-State of the Art[J]. Chirurgia (Bucur), 2018, 113(1):46-60.
- [20] Burkitt DP. Hiatus hernia: is it preventable? [J]. Am J Clin Nutr, 1981, 3:428-431.
- [21] Masuda A, Fujita T, Murakami M, et al. Influence of hiatal hernia and male sex on the relationship between alcohol intake and occurrence of Barrett's esophagus[J]. PLoS one, 2018, 13(2):e0192951.
- [22] Cook M, Shaheen N, Anderson L, et al. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium[J]. Gastroenterology, 2012, 142(4):744-753.

(收稿日期:2020-07-09)

(本文编辑:张一冰)