

- [22] 李鑫,潘月龙.艾迪注射液辅助治疗结直肠癌术后疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2011,21(10):701-703.
- [23] 李海金,董良,李英,等.艾迪注射液对晚期肿瘤患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J].中国中医药信息杂志,2007,14(6):66-67.

- [24] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会.中下段直肠癌外科治疗规范(草案)[J].中华胃肠外科杂志,2005,8(1):90-91.

(收稿日期:2012-10-27 修回日期:2012-11-29)

· 综 述 ·

## 食管上段胃黏膜异位症

陶 林 综述,陈东风 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科,重庆 400042)

**关键词:**食管上段胃黏膜异位;发病机制;临床表现;诊断;治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.05.041

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)05-0583-03

食管上段胃黏膜异位(heterotopic gastric mucosa in upper esophagus, HGMUE)是发生于食管上段的正常鳞状上皮黏膜被胃黏膜所取代的一种病症。常发生于颈段食管,多位于食管上括约肌下方,故又被称为颈段食管入口斑。近年来,随着内镜技术的不断发展,HGMUE 的检出率逐渐提高,得到国外学者越来越多的关注,发现许多病变均与 HGMUE 存在相关性。本文就 HGMUE 的流行病学、病理学表现、发病机制、临床表现、与幽门螺杆菌(Hp)感染的关系、诊断治疗等方面进行综述。

### 1 流行病学

HGMUE 最早由 Schmidt 于 1805 年报道,随后发现异位胃黏膜可出现在消化道的多个位置,十二指肠、回肠、直肠等。其发病与性别无关,平均发病年龄(52.5±16.8)岁<sup>[1]</sup>,但 Neumann 等<sup>[2]</sup>研究中发现男性更容易发病。其诊断主要依靠内镜检查,随着内镜技术的不断发展,检出率也有所提高,对于 HGMUE 的检出率国内外报道不一,国内报道为 0.25%~1.26%<sup>[3-4]</sup>,国外报道为 0.1%~13.8%<sup>[5-6]</sup>,普遍高于国内,其原因可能是我国的发病率较低或有关内镜医生对本病没有足够的认识、检查经验不足造成的。

### 2 病理学表现

异位胃黏膜病理组织学显示,其柱状上皮比正常胃黏膜薄,与正常胃黏膜相比较一般成萎缩状。其中含有壁细胞、主细胞,胃底型、胃体型及两者过渡型均有报道,以胃底型居多,可有不同程度的慢性炎症存在,可见中性粒细胞和淋巴细胞的浸润,周边的鳞状上皮多伴有轻到中度的慢性炎症存在,其可出现肠上皮化生、糜烂或溃疡、腺管的囊样扩张、壁细胞胞浆肿胀,偶有双核浆细胞、浆细胞的结节样增生<sup>[7]</sup>。

### 3 发病机制

关于 HGMUE 的发病机制尚不完全清楚,绝大多数观点认为是由于先天性胚胎残留病变,食管复层鳞状上皮替换原有的柱状上皮过程不完全,胚胎性胃黏膜残留于食管所致。这种替换从食管中部开始分别向两端进行,在近端食管处肯能因为某种原因替换不完全而使柱状上皮残留形成异位胃黏膜<sup>[8]</sup>。Feurle 等<sup>[9]</sup>对 11 例 HGMUE 患者的异位胃黏膜标本行免疫组化检查,发现异位的胃黏膜不但能分泌健康成人胃黏膜分泌的 5-羟色胺、胃泌素和生长抑素,还能够分泌健康成人胃所不能分泌的胰多肽和胰高血糖素;胰高血糖素只发现于妊娠 10 周左右的胚胎胃,因此认为异位胃黏膜是由胚胎来源的病变。

还有观点认为, HGMUE 的形成是由于创伤、反流、感染等因素损伤了原有的鳞状上皮,异位胃黏膜继发性增生以修复损伤,从而表现为黏膜固有层内的先天性异常,Chatelain 等<sup>[10]</sup>研究 1 例颈部食管腺癌,肿瘤表面和周围的 HGMUE 都测出具有和 Barrett 食管相同的 CK7、CK20 免疫组化标志,推断 HGMUE 和 Barrett 食管有相同的病理机制,均与胃食管反流有关。

### 4 临床表现

大部分 HGMUE 的患者无明显临床症状,多为上腹部不适就诊行胃镜检查时发现。但也有小部分患者出现如下症状。

**4.1 上消化道症状** 主要表现为:吞咽困难或吞咽痛、胸骨后疼痛和烧灼感及类似胃食管反流病的反流症状<sup>[11]</sup>。Ezerarslan 等<sup>[12]</sup>通过对胃食管反流患者的研究发现,食管胃黏膜异位是咽喉部反流的一个致病因素。消化道症状的发生与异位胃黏膜分泌功能有关,分泌的胃酸破坏食管黏膜及血管,严重时会出现有环咽肌痉挛、狭窄、息肉形成、食管环或蹼的形成、外突性憩室、乳头状瘤形成、出血、囊肿形成、致死性吸入性肺炎、腺瘤伴异型增生、穿孔、食管瘘及溃疡等并发症<sup>[13]</sup>,溃疡的发病率可能与黏膜中的壁细胞含量有关<sup>[14]</sup>。

**4.2 瘰疬球症** 瘰疬球症是主观上有某种说不清楚的东西或团块,在咽底部环状软骨水平处,引起胀满、受压或阻塞等不适感。Lancaster 等<sup>[15]</sup>发现 4 例诊断为瘰疬球症患者下咽或颈段食管存在小片异状黏膜,活检发现含有异位的胃黏膜,经抗反流治疗后所有患者症状消失,因而确定了异位胃黏膜是瘰疬球症的一个重要发病因素。有研究发现,HGMUE 是仅次于非糜烂性反流导致瘰疬球症的常见病因<sup>[16]</sup>。Alaani 等<sup>[17]</sup>对 5 例与 HGUME 相关的瘰疬球症患者进行随访,有 1 名患者不久后转化为腺癌。

**4.3 与呼吸道相关疾病** 由于异位胃黏膜常处于下咽及食管入口处,其分泌的胃酸可进入呼吸道引起相关症状,如胸痛、咳嗽、声嘶、继发性喉炎等。di Palmo 等<sup>[18]</sup>报道了 2 例与 HGMUE 相关的反复发作喉痉挛的患儿,经抑酸治疗后均取得良好的效果。对于 HGMUE 的患者,由于其缺乏特异性的临床表现,如有上述症状出现,需考虑 HGUM 的可能性。

### 5 临床分型

根据患者的临床表现及病理改变,Von Rahden 等<sup>[19]</sup>将食管胃黏膜异位分为 5 型。I 型:有食管胃黏膜异位而无症状

者;Ⅱ型:有症状而无相应病理形态学改变者(如狭窄、食管蹼、食管等);Ⅲ型:有症状同时伴有病理形态学改变者;Ⅳ型:由发育异常形成的上皮内肿瘤;Ⅴ型:发展至食管腺癌,该型少见。

## 6 与 Hp 感染的关系

Hp 对胃黏膜有特殊的侵袭力,在异位胃黏膜中也有发现,报道的有关 Hp 检出率从 3%~73%不等<sup>[20]</sup>。有研究表明,异位胃黏膜的 Hp 密度与胃内的 Hp 密切相关,异位胃黏膜周围的炎性浸润程度与胃内 Hp 感染的严重程度有关<sup>[21]</sup>。Hp 在异位胃黏膜的存在是以胃内 Hp 阳性为前提,可能和胃食管反流有关,不存在异位胃黏膜是 Hp 阳性而胃内 Hp 阴性的状况。在宋德顺等<sup>[22]</sup>研究中发现普通患者与食管胃黏膜异位患者的胃标本 Hp 阳性率上没有显著差异,因此,可考虑 Hp 感染与食管胃黏膜异位的发生没有必然的联系。

## 7 诊断与治疗

胃镜检查仍是发现 HGMUE 的主要手段,在内镜下可见到食管上段出现边界清楚的红色黏膜,大小 0.5~3.0 cm,多为单发也可多发或呈对吻状分布,常位于食管右壁及后壁,与周围鳞状上皮形成红色-灰白色的鲜明对比。咽食管部由于咽反射性收缩使该段食管扩张不明显,食管上段检查易被漏诊,Bhasin 等<sup>[23]</sup>采用导丝引导下退镜法对食道中段病变不易漏诊且很安全。随着内镜技术的发展,色素内镜、内镜成像窄带技术(NBI)、激光共聚焦等技术已常用于上消化道疾病的检测。色素内镜主要利用卢戈氏液可使鳞状上皮着色而异位胃黏膜的柱状上皮不着色的特点。NBI 又称“电子染色”内镜,可观察到类似染色剂染色的图像。Hori 等<sup>[24]</sup>在用 NBI 检测食管上段胃黏膜异位时,检出率达到 13.8%,远远高出于通常所报道的 1.0%~5.1%,说明 NBI 内镜对 HGMUE 有更高的检出率,更易分辨出异位胃黏膜与正常食管黏膜之间的界限。共聚焦内镜是传统内镜和激光共聚焦显微的有机组合,可以清晰地显示微血管网细微的变化,包括血管管径、血管壁,甚至血细胞都可以辨认。李政文等<sup>[25]</sup>通过对 14 例 HGMUE 患者行共聚焦内镜检查,发现共聚焦内镜能清晰地显示细胞结构,区别鳞、柱状细胞及腺体结构,可区别食管黏膜炎性改变、胃黏膜异位和食管肿瘤,可在内镜检查的同时,获得病理组织学诊断,是诊断食管胃黏膜异位症较为特异的检查方法。最近,光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)成为诊断 HGMUE 的新型手段,Zhou 等<sup>[26]</sup>研究发现 OCT 能够同步对病变部位进行检查并清楚观察到组织横断面的细胞构成,成为一种新型的光学活检。

由于 HGMUE 患者转化为肿瘤的可能性很小,通常治疗原则为随访、对症处理、防止并发症及根治性治疗。由于大多数患者无明显临床表现,对无症状患者可随访观察;对有吞咽困难、烧心、胸骨后疼痛等患者则采用对症治疗为主,主要为抑酸治疗;对一些伴发重度不典型增生、早期癌变、狭窄、反复发作及抑酸治疗无效者,可行电凝、黏膜切除、球囊扩张等治疗。氩气刀凝固术仍是现在较常用的方法。邓全军等<sup>[27]</sup>对 68 例 HGMUE 患者行氩离子凝固术治疗后证明其方法是安全有效的。源于 HGMUE 的食管上段的腺癌较为罕见,尚无统一的治疗方案,可行腺癌切除,辅以放疗,有一定的效果<sup>[28]</sup>。Akanuma 等<sup>[29]</sup>报道了 1 例来源于异位胃黏膜的原发性食管腺癌,术前诊断为食管腺癌 T3N1M0 第Ⅲ阶段,在食管切除及淋巴结清扫后进行放疗,术后 4 年仍存活,没有任何复发迹象。

## 8 结 语

由于 HGMUE 很少引起特异性临床症状,以及内镜检查

中医师遗漏等原因,其检出率不高,但实际发病率并不低。目前为止 HGMUE 尚未被认为是癌前病变,但仍有可能引起一系列的并发症,需引起临床医生的重视。对于 HGMUE 的患者,其预后转归仍需进行内镜检查随访。

## 参考文献:

- [1] Maconi G, Pace F, Vago L, et al. Prevalence and clinical features of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus(inlet patch)[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12(7):745-749.
- [2] Neumann WL, Lujan GM, Genta RM. Gastric heterotopia in the proximal oesophagus("inlet patch"); association with adenocarcinomas arising in Barrett mucosa[J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(4):292-296.
- [3] 麻树人,潘汝明,袁爱娇,等.食管异位胃黏膜 23 例报告及文献复习[J]. *中华消化内镜杂志*, 2006, 23(4):300-301.
- [4] 斯望春,杨才朵,周金岳,等.上食管异位胃黏膜 68 例分析[J]. *浙江医学*, 2007, 29(3):261-263.
- [5] von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, et al. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(3):543-551.
- [6] Hori K, Kim Y, Sakurai J, et al. Non-erosive reflux disease rather than cervical inlet patch involves globus[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(11):1138-1145.
- [7] 陈磊,房殿春.食管胃黏膜异位症[J]. *中国消化内镜*, 2008, 2(8):27-29.
- [8] Tang P, Mckinley MJ, Sporrer M, et al. Inlet patch: prevalence, histologic type, and association with esophagitis, Barrett esophagus, and antritis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128(4):444-447.
- [9] Feurle GE, Helmstaedter V, Buehring A, et al. Distinct immunohistochemical findings in columnar epithelium of esophageal inlet patch and of Barrett's esophagus[J]. *Dig Dis Sci*, 1990, 35(1):86-92.
- [10] Chatelain D, de Lajarte-Thirouard AS, Turet E, et al. Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in heterotopic gastric mucosa: common pathogenesis with Barrett's adenocarcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2002, 441(4):406-411.
- [11] Akbayir N, Sokmen HM, Calis AB, et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus; could this play a role in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux in a subgroup of patients with posterior laryngitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(10):1149-1156.
- [12] Ezerarslan H, Coban M, Kuran S, et al. The relationship between heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus and laryngopharyngeal reflux[J]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2012, 22(1):6-11.
- [13] 黄宣,宋震亚,钱可大.食管上段胃黏膜异位症[J]. *国外医学:消化系疾病分册*, 2004, 24(4):227-229.
- [14] Akbayir N, Alkim C, Erdem L, et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus(inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics [J].

- Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(8):891-896.
- [15] Lancaster JL, Gosh S, Sethi R, et al. Can heterotopic gastric mucosa present as globus pharyngeus[J]. Laryngol Otol, 2006, 120(7):575-578
- [16] Hori K, Kim Y, Sakurai J, et al. Non-erosive reflux disease rather than cervical inlet patch involves globus[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(11):1138-1145.
- [17] Alaani A, Jassar P, Warfield AT, et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical oesophagus(inlet patch) and globus pharyngeus—an under-recognised association [J]. Laryngol Otol, 2007, 121(9):885-888.
- [18] di Palma E, Cazzato S, Tursini S, et al. A rare association of inlet patch with laryngospasm; a report of two children and literature review[J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(9):934-938.
- [19] Von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, et al. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification [J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(3):543-551.
- [20] 唐宇, 马洪升. 食管上段胃黏膜异位症[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(29):2865-2867.
- [21] Gutierrez O, Akamatsu T, Graham D, et al. Helicobacter pylori and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus(the inlet patch) [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(6):1266-1270.
- [22] 宋德顺, 秦丕效, 于秉伦. 食管胃黏膜异位症与 Hp 感染关系分析[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(39):8413-8414.
- [23] Bhasin DK, Rana SS, Chandail VS, et al. Endoscopic examination of the upper esophagus by withdrawal of endoscope over guide wire [J]. Trop Gastroenterol, 2006, 27(4):172-174.
- [24] Hori K, Kim Y, Sakurai J, et al. Non-erosive reflux disease rather than cervical inlet patch involves globus[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(11):1138-1145.
- [25] 李政文, 吕黄勇, 尧登华, 等. 共聚焦内镜诊断食管胃黏膜异位症 14 例 [J]. 西南国防医药, 2010, 15(11):1230-1231.
- [26] Zhou C, Kirtane T, Tsai TH, et al. Cervical inlet patch-optical coherence tomography imaging and clinical significance[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(20):2502-2510.
- [27] 邓全军, 谢立群, 李华, 等. 无痛胃镜下氩离子凝固术治疗颈段食管胃黏膜异位症[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 13(7):698-699.
- [28] Von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, et al. Esophageal adenocarcinomas in heterotopic gastric mucosa: review and report of a case with complete response to neoadjuvant radiochemotherapy [J]. Dig Surg, 2005, 22(1/2):107-112.
- [29] Akanuma N, Hoshino I, Akutsu Y, et al. Primary esophageal adenocarcinoma arising from heterotopic gastric mucosa: report of a case [J]. Surg Today, 2012, 17(37):310-315.

(收稿日期:2012-10-13 修回日期:2012-11-04)

• 综 述 •

## 热休克蛋白在动脉粥样硬化中的作用研究进展

喻荷淋 综述, 陈 隽 审校

(重庆医科大学附属第二医院内分泌科 400010)

**关键词:**热休克蛋白类;动脉粥样硬化;免疫炎症反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.05.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)05-0585-03

热休克蛋白(HSP)是一组进化高度保守的蛋白质,普遍存在于从细菌到人类的整个生物界。最早是 Ritossa 于 1962 年从热诱导的果蝇染色体上看到蓬松现象,提示这些区域带基因的转录加强并可能有某些蛋白质的合成增加。至 1974 年, Tissieres 等才从热休克果蝇染色体幼虫的唾液腺等部位分离到新的蛋白质,并正式命名为 HSP。后来认识到除了高温外,其他因素(包括感染、组织创伤、氧化应激、营养缺乏、中毒等)均能诱导细胞生成 HSP,因此 HSP 又称做应激蛋白。但 HSP 家族中有部分成员在正常生理状态下也有表达。HSP 的主要生理功能是作为细胞的蛋白质分子伴侣,可以描述为“蛋白质结构的催化剂”。此外,HSP 在细胞周期调控、细胞增殖、组织的细胞结构、细胞凋亡中发挥作用。因此 HSP 在动脉粥样硬化(AS)中起作用也就不足为奇了。分子模拟或种间交叉反应表明,T 细胞、B 细胞反应的病理学机制已经证明 HSP 与各种

炎症及自身免疫反应(包括 AS)相关<sup>[1]</sup>。

### 1 AS 的本质

AS 是由于胆固醇的堆积,细胞代谢异常,钙和其他成分在动脉内壁的积聚而引起的动脉功能紊乱的疾病。近年来,对 AS 的机制已得到共识,认为其是一种慢性炎症性疾病,其中还涉及自身免疫反应。细胞和体液免疫都参与了 AS 的发生、发展。单核细胞和 T 淋巴细胞介导的细胞黏附分子(CAMs)是这种炎症免疫过程中的关键环节。引发各种心血管疾病的危险因素通过调控炎症细胞因子,同时与血流动力学的改变和细菌内毒素共同激活 CAMs 的表达。CAMs 使自身细胞的炎症反应和体液炎症反应相互作用。CAMs 能识别在 AS 中的巨噬细胞、T 细胞和促进炎症细胞因子的进一步释放。因此,这一理论支持适应性免疫反应参与 AS 的发病机制<sup>[2]</sup>。近年来有研究认为 HSP 可能做为自身抗原而引发免疫反应<sup>[3]</sup>。内皮细