

## · 医学继续教育 ·

## 嗜酸性粒细胞性食管炎研究进展

晋 弘\* 赵 威 王邦茂#

天津医科大学总医院消化内科(300052)

**摘要** 嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)是一种由免疫介导的慢性食管疾病,以食管功能障碍为主要临床表现,主要病理学表现为食管黏膜层大量嗜酸性粒细胞浸润。近年来,EoE 的发病率和患病率逐年增长。在儿童患者中,EoE 主要以炎症表型存在,而成人患者则以纤维狭窄表型为主要特征。临床和内镜评分系统有助于规范 EoE 的评估标准。目前对 EoE 的治疗终点尚存在争议。临床医师需进一步提高对 EoE 的认识,理解 EoE 的疾病演变进程,从而更为简单、有效地诊断、评估和治疗 EoE。

**关键词** 嗜酸性粒细胞性食管炎; 流行病学; 自然史; 诊断; 治疗

**Advances in Research on Eosinophilic Esophagitis** JIN Hong, ZHAO Wei, WANG Bangmao. Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin (300052)

**Correspondence to:** WANG Bangmao, Email: gi\_tmuh@yeah.net

**Abstract** Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic, local immune-mediated esophageal disease, characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by eosinophil-predominant inflammation. The incidence and prevalence are increasing rapidly in recent years. Children often present with symptoms and endoscopic patterns of inflammation, whereas most adolescents and adults have manifestations of esophageal fibrosis and stricture. Clinical and endoscopic scoring systems are helpful for standardizing the disease assessment. There is controversy over the optimal treatment endpoint of EoE. Clinicians should improve their understanding of EoE and its progression for effective diagnosis, assessment and treatment of the disease.

**Key words** Eosinophilic Esophagitis; Epidemiology; Natural History; Diagnosis; Therapy

嗜酸性粒细胞性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)是一种由免疫介导的慢性疾病,一般认为与食管对过敏物质的免疫炎症反应有关,主要病理学表现为食管黏膜层大量嗜酸性粒细胞浸润。成人患者临床表现主要为吞咽困难、食管狭窄、食物嵌顿以及反流样症状;儿童则主要表现为拒食和营养不良<sup>[1]</sup>。经过近30年的临床病理学研究,目前国际消化学界认为 EoE 是一种独立的、局限于食管的疾病,具有重要的临床意义。随着各种检查技术的进步以及新的评估标准的问世,人们对 EoE 的认识也逐步深入。本文就近年来 EoE 的研究进展作一简要介绍。

### 一、流行病学

EoE 是一种全球性疾病,但地区分布并不均衡,在北美和南美、东欧和西欧以及澳大利亚可见大量

病例,亚洲(包括中东地区)病例数相对较少。近20年来,EoE 患病率显著增高<sup>[2]</sup>,据报道,美国某地 EoE 患病率从1991—1995年的0.35/10万上升至2001—2005年的9.45/10万,增幅近30倍<sup>[3]</sup>。最新文献报道 EoE 年发病率为(5~10)/10万,年患病率为(0.5~1)/1000,且其发病率和患病率增高并不能完全用临床对该病认识的深入和检查手段的完善加以解释<sup>[4]</sup>。EoE 可发生于任何年龄段的人群,但在儿童和50岁以下成年人中更为常见。男性发病率高于女性,男女比例约为(3~4):1。

关于 EoE 发病率增高的原因,目前认为总体上是与环境因素有关。EoE 的危险因素及其具体作用机制迄今尚未完全明确,已知的可能危险因素包括幽门螺杆菌(Hp)感染率降低、抗菌药物早期暴露等。此外,有研究表明 EoE 在干冷地区和农村更为常见,同时也可能与结缔组织病和自身免疫性疾病有关。

### 二、自然史

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.03.001

\* Email: j\_hdyx@126.com

# 本文通信作者,Email: gi\_tmuh@yeah.net

正确认识 EoE 的疾病进程有助于临床医师选择合适的治疗方案并对临床疗效进行预测。早自 20 世纪 90 年代起,大量临床研究开始采用质子泵抑制剂(PPIs)、饮食疗法、糖皮质激素以及食管扩张等不同方式治疗 EoE 并评估其疗效。现已发现年龄因素与 EoE 的临床疗效和预后密切相关。此外,许多研究表明 EoE 是一种慢性病,表现为嗜酸性粒细胞浸润和相关内镜特征持续存在。一直以来,研究者们都在猜测 EoE 是否与其他存在嗜酸性粒细胞增多的疾病有关,然而现有研究并未发现其可进展为嗜酸性粒细胞性胃肠疾病、嗜酸性粒细胞增多症、嗜酸性粒细胞白血病或肿瘤。但这也可能与随访时间不足有关。

在 EoE 疾病进程的研究基础上,研究者将其临床症状、内镜下表现和组织病理学检查结果相结合,归纳形成了该病的疾病进展模式,即 EoE 是从早期的炎症表型(以低龄、生长迟缓、上腹痛、烧心等非特异性临床表现,以及白色渗出、裂隙、黏膜水肿等内镜下表现为主要特征)逐渐进展至纤维狭窄表型(以年龄较长、吞咽困难、食物嵌顿等临床表现,以及食管环、食管狭窄等内镜下表现为主要特征)<sup>[4-5]</sup>。因此,以药物治疗或饮食疗法减轻黏膜水肿对年幼、处于疾病早期的 EoE 患者较为有效,而伴有明显食管狭窄的 EoE 患者则可从食管扩张治疗中获益。

### 三、诊断

EoE 的诊断标准尚存争议,一般需符合以下几点:①存在食管功能障碍相关临床症状;②食管黏膜活检显示黏膜层以嗜酸性粒细胞浸润为主的炎症,嗜酸性粒细胞 $\geq 15$ 个/HPF;③PPI 试验治疗(双倍剂量,疗程 2 个月)后,食管黏膜嗜酸性粒细胞浸润未显著减轻;④除外食管嗜酸性粒细胞增多的继发原因;⑤针对性治疗(饮食疗法、局部糖皮质激素)有效(支持本病诊断,但非必要条件)。随着检查技术的进步,临床医师对 EoE 疾病进程的认识逐步提高,越来越多的研究者发现上述诊断标准在 EoE 的临床评价过程中仍有缺陷。最近 Straumann 等<sup>[6]</sup>提出,EoE 的诊断需对人口学特征、临床表现、内镜下表现和组织学特征进行综合分析。

1. 临床表现:EoE 的症状随患者年龄增长和病程延长而发生显著变化,因此不易对整体症状进行标准化描述。儿童常表现为一个或多个症状,如恶

心、呕吐、反流、上腹痛、胸痛、食欲减退、挑食、生长缓慢等,婴幼儿易出现喂养困难(具体表现为拒食、呕吐、噎塞),吞咽困难症状在青春期前儿童 EoE 患者中较少见。与儿童 EoE 患者的临床表现不同,吞咽困难、食物嵌顿等现象在成人患者中常见<sup>[7-8]</sup>。60%~100%的成人 EoE 患者有吞咽困难症状,急诊食物嵌顿患者中超过 50% 系由 EoE 所致,25% 以上的成人 EoE 患者有食物嵌顿史。

EoE 是一种慢性病,从症状出现频率、持续时间和强度等方面进行综合评估诊断极为重要。近年一些机构致力于开发并验证用于 EoE 临床诊断的评估指标。国际 EoE 活动指数(EoE activity index, EEsAI)研究小组对吞咽困难程度指标 EEsAI 进行了评估,该指标系根据患者 1、7、30 d 临床症状、饮食行为和生物活动的改变评估吞咽困难程度<sup>[9]</sup>。Mayo 吞咽困难问卷同样是一种用于评价成人 EoE 患者吞咽困难症状的评分系统,该问卷含 28 个条目,患者一般可在 10 min 内完成,现已广泛应用于 EoE 治疗效果的评估<sup>[10]</sup>。此外,部分患者不能单纯根据吞咽困难症状进行疾病诊断,在病史采集过程中,还需询问患者是否有饮食习惯的改变。临床上,部分成人 EoE 患者可能不会主诉吞咽困难症状,但会通过其他叙述反映饮食习惯的改变,如需将食物嚼碎方能下咽、需借助饮水等润滑以帮助吞咽,以及需避免摄入可能导致嵌顿的固体食物等。将吞咽困难作为临床症状主要评分依据时,也需考虑以上非典型主诉<sup>[11]</sup>。

2. 内镜下表现:内镜检查是诊断 EoE 的主要手段之一,其不仅可观察食管黏膜形态,还可取得黏膜标本进一步行组织学检查。但越来越多的临床医师发现,少数(<5%) EoE 患者内镜下表现无明显异常,且儿童与成人 EoE 患者的内镜下表现存在较大差异。儿童 EoE 患者内镜检查最常见的表现为渗出、线状裂隙和水肿,而成人患者常见的内镜下表现为食管环或食管狭窄形成。根据此种与年龄和临床表现相关的内镜下表现的差异,推测 EoE 的病理生理过程可能是:炎症导致 EoE 的一些内镜下改变(裂隙、水肿、白色渗出)以及部分非特异性临床表现(恶心、呕吐、反流、上腹痛、胸痛、食欲减退等),慢性炎症逐渐导致与纤维化相关的内镜下改变(食管环和食管狭窄)以及相应的临床症状(吞咽困难)。

仅根据内镜下表现诊断 EoE,特异性和敏感性均不高。近年来,一个新的评分系统,即 EoE 内镜参考评分 (EoE Endoscopic Reference Score, EoE-EREFS) 被用于描述 EoE 相关内镜下表现及其严重程度,各字母分别对应该评分系统的主要内容: E (exudates), 渗出; R (rings), 环状征; E (edema), 水肿; F (furrows), 裂隙; S (strictures), 狭窄<sup>[12]</sup>。其中,白色渗出、裂隙和水肿为急性炎症反应,狭窄则是慢性炎症和纤维化的结果。固定的食管环是 EoE 的典型内镜下表现,也较为常见,但其出现可能是暂时的。某些病例可有食管弥漫性狭窄,即窄径食管,但该现象一般难以在内镜下观察到,通常是在食管钡餐检查中被发现。EREFS 评分系统目前已在临床上得到广泛应用,其不仅可用于描述 EoE 的内镜下改变,有助于诊断,还可用于评价临床治疗效果。

3. 食管钡餐造影:在 EoE 的临床诊断中,食管钡餐造影通常是作为内镜检查的辅助项目,目前仅用于青少年和成人患者。钡餐造影尽管不能准确探测食管黏膜病理改变,但与内镜检查相比,对食管狭窄有更高的敏感性,有助于临床医师判断部分内镜下难以观察到的狭窄(如窄径食管)。此外,食管钡餐造影同样可观察到食管环。由于风险和依从性问题,目前该项检查难以在儿童患者中广泛开展。

4. 病理学特征:EoE 的主要食管病理学改变为上皮内显著的嗜酸性粒细胞浸润。在大多数病例中,嗜酸性粒细胞  $\geq 15$  个/HPF 即可考虑 EoE 的诊断。但越来越多的研究指出,尽管该阈值的确立增加了 EoE 诊断的一致性,但其可能并不适用于所有情况。在 EoE 的诊断中,病理学特征,尤其是嗜酸性粒细胞计数需结合临床信息方能确立诊断<sup>[6]</sup>。

在活检取材方面,活检组织数量和部位对嗜酸性粒细胞浸润的检出有重要影响。单块活检标本高倍镜下嗜酸性粒细胞计数诊断 EoE 的敏感性仅为 73%,如活检组织增加到 2 块、3 块和 6 块,敏感性将分别上升至 84%、97% 和 100%<sup>[13]</sup>。在活检部位方面,早期研究多从食管远端取活检以鉴别胃食管反流病,但近年发现 EoE 的嗜酸性粒细胞在食管内呈散在片状分布,无论是近端还是远端食管黏膜均可能存在嗜酸性粒细胞浸润。因此,除在内镜下表现异常的部位取活检外,其近端和远端部位的食

管黏膜也应同时取活检。

其他 EoE 相关组织病理学特征包括嗜酸性粒细胞脱颗粒、嗜酸性微脓肿、基底层钉突状增生、细胞膨胀或海绵层水肿以及固有层纤维化等。但这些表现都并非 EoE 所特有,因此仅有组织学表现不能诊断 EoE。此外,传统活检方式很少能取到比固有层更深的组织,因此目前很多 EoE 组织学特征的描述仅限于黏膜层。部分病例报道中,EoE 患者的食管全层标本并未观察到透壁性嗜酸性炎症,对于 EoE 的食管壁累及深度,尚待进一步研究,从而对 EoE 获得更完整的病理学认识。

5. 食管动力学检查:随着食管动力学检查技术的进步,更多的 EoE 食管动力学异常得以被认知。采用传统食管测压技术研究 EoE 食管体部动力异常,可发现其测压表现与贲门失弛缓症、弥漫性食管痉挛、胡桃夹食管等类似,但最常见的仍是非特异性食管动力异常,包括高幅食管体部收缩、三次收缩等。

食管高分辨率测压 (high-resolution manometry, HRM) 压力采样密度大,可为诊断提供更多信息,包括远端收缩积分 (DCI)、收缩前沿速度 (CFV)、食管内压 (IBP) 等,并可提供直观的压力地形图。EoE 食管体部动力异常的检出率为 37% ~ 76%,主要表现为低幅蠕动、高幅蠕动、频发蠕动无效、失蠕动、潜伏期正常快速收缩、全食管增压和节段性压力增高<sup>[14]</sup>。

6. 新的检查方式:食管吞线试验 (esophageal string test) 吞咽后可提取管腔分泌物中源于嗜酸性粒细胞的蛋白,从而反映食管黏膜炎症活动度<sup>[15]</sup>。食管 pH 和阻抗监测可反映食管上皮完整性,进而反映炎症活动度。其他诸如窄带成像、胶囊内镜、尿液 3-溴酪氨酸检测等技术在 EoE 中的应用仍处于试验阶段。

虽然各种检查方式层出不穷,但目前认为 EoE 的诊断需结合临床、内镜和组织学表现,任一单项指标均不能作为疾病活动度和治疗效果评估的可靠指标。

#### 四、治疗

EoE 的治疗系基于其发病机制,目前主要有三种治疗策略:药物治疗、饮食疗法和食管扩张术。药物和饮食疗法主要改善与 EoE 发病机制相关的炎症,而扩张术则针对食管纤维化。在现阶段的研究

究中,对 EoE 最佳治疗终点的选择仍存在争议。过去使用最多的是根据活检发现嗜酸性粒细胞减少或消失,但症状的改善和内镜特征的改变正在成为重要的治疗终点指标。最新研究指出,EoE 的疗效评估指标应包括:①嗜酸性粒细胞数量减少或消失;②临床症状缓解;③逆转纤维化是 EoE 的长期治疗目标<sup>[6]</sup>。

1. 药物治疗:局部糖皮质激素如氟替卡松或布地奈德(通过吸入器经口送入,吞咽而不是吸入药物,初始疗程 8 周)是治疗 EoE 的一线药物,据估计症状和组织学缓解率可达到 50% 以上。儿童布地奈德常用剂量为 1 mg/d,青少年或成人为 2 mg/d。有研究表明,与安慰剂相比,布地奈德泡腾片效果显著。激素治疗开始后 6~8 周行内镜检查评估黏膜诱导缓解情况。局部激素治疗后未获症状缓解或组织学改善的患者可适当延长激素疗程,或加大激素用量<sup>[16]</sup>。迄今尚未发现局部使用激素的远期不良反应,但这可能与目前缺乏对相关患者的长期随访研究有关。

白三烯受体拮抗剂和肥大细胞稳定剂并不推荐作为 EoE 的常规治疗药物,现有关于孟鲁司特的研究结果矛盾。免疫调节剂对 EoE 可能有效,但有报道存在停药后复发问题,还需更多研究进一步探讨。前列腺素 D<sub>2</sub>受体拮抗剂 OCT000459 是一种口服药物,可阻断前列腺素 D<sub>2</sub>受体,从而发挥抗炎作用,但该药目前尚未应用于临床。此外,大量新型生物制剂,包括白细胞介素-13(IL-13)、IL-14、嗜酸性粒细胞趋化因子-3(eotaxin-3)单抗类药物都在临床研究中。相信在不久的将来,会有更多新药用于 EoE 的临床治疗。

2. 饮食疗法:食物过敏引起的变态反应可能参与了 EoE 的发病机制。研究发现通过饮食调节可显著改善患者的临床症状和组织学变化,将诱发病状的食物从食谱中剔除后,患者可不接受药物治疗即达到长期缓解。另有研究显示饮食疗法对食管纤维化亦有缓解作用。饮食疗法的成功率取决于饮食剔除的准确度,具体包括:①基于氨基酸的配方要素饮食,如患者要素饮食 4~6 周后内镜复查提示组织学缓解,则根据食物致敏程度(A~D)依次重新引入食物。如患者在摄入某种特定食物后产生症状,则剔除该食物,待症状缓解后,继续重新引入同组食物中的下一种。②靶向食物剔除,需根据

皮肤点刺试验和斑贴试验结果进行。③经验性剔除常见食物致敏原,包括牛奶、小麦、蛋类、大豆、坚果类、海鲜类食物<sup>[17]</sup>。

3. 食管扩张术:目的为撕裂黏膜,适应证为狭窄区域食管黏膜纤维化,但该手术并不能减轻食管炎症反应,也不能改善组织学变化,且术后复发率较高,建议与药物治疗联合使用。临床医师可根据患者具体情况选择治疗的先后顺序,实施个体化治疗。如患者因严重吞咽困难就诊,可考虑先行食管扩张术。扩张术后有近 75% 的患者主诉胸痛或胸部不适,因此临床医师应提前告知患者可能出现的并发症,并在术后对患者进行安慰,必要时使用镇痛药物。

EoE 理想的治疗终点应为临床症状、嗜酸性炎症浸润和内镜下表现均缓解,但临床实践中较难实现。现有临床试验的治疗终点指标多样。因此,仍需开展大量临床试验,以制订一组临床适用的统一化的治疗终点指标。

## 五、结语

随着 EoE 发病率和患病率的迅速上升,该病近年来逐渐引起临床医师的广泛关注,但由于其临床表现多样,易发生漏诊和误诊,对该病的认识亟待进一步提高。我国关于 EoE 的研究尚处于起步阶段,迄今为止仍缺少流行病学资料和大宗临床研究数据。其中一个很重要的原因可能是临床医师对该病普遍认识不足而导致的漏诊,干扰了相应流行病学研究和临床研究的开展。因此,临床医师有必要不断跟踪学习,加强对 EoE 的认识。在基础研究方面亦需不断深入,从各方面探讨 EoE 的发病机制,以期找到更有效的治疗方法。

## 参考文献

- 1 唐杜鹏,庄则豪. 嗜酸性粒细胞性食管炎诊断进展[J]. 国际消化病杂志, 2013, 33 (5): 311-314.
- 2 Lynch KL, Dhalla S, Chedid V, et al. Gender is a determinative factor in the initial clinical presentation of eosinophilic esophagitis [J]. Dis Esophagus, 2016, 29 (2): 174-178.
- 3 Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis [J]. Gastroenterology, 2014, 147 (6): 1238-1254.
- 4 Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of

- Eosinophilic Esophagitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (2): 319-332. e3.
- 5 邵洁,张自力. 认识嗜酸性食管炎——从基因学、免疫学到临床诊治[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31 (1): 1-4.
  - 6 Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (2): 346-359.
  - 7 黄勤,于成功,邹晓平,等. 嗜酸性食管炎的内镜和病理学诊断及鉴别诊断[J]. *中华消化内镜杂志*, 2011, 28 (12): 662-663.
  - 8 范颖楠,马洪升. 嗜酸性食管炎研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2011, 31 (2): 89-91.
  - 9 Schoepfer AM, Panczak R, Zwahlen M, et al; International EEsAI Study Group. How do gastroenterologists assess overall activity of eosinophilic esophagitis in adult patients? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110 (3): 402-414.
  - 10 Grudell AB, Alexander JA, Enders FB, et al. Validation of the Mayo Dysphagia Questionnaire[J]. *Dis Esophagus*, 2007, 20 (3): 202-205.
  - 11 李燕妮,曹晓沧,王邦茂. 嗜酸性食管炎的最新研究进展[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32 (12): 860-863.
  - 12 Hirano I. Role of advanced diagnostics for eosinophilic esophagitis[J]. *Dig Dis*, 2014, 32 (1-2): 78-83.
  - 13 Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 (3): 716-721.
  - 14 赵威,王邦茂. 嗜酸性粒细胞性食管炎的食管动力异常[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55 (7): 555-557.
  - 15 Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis [J]. *Gut*, 2013, 62 (10): 1395-1405.
  - 16 李建生. 嗜酸性食管炎的诊断和治疗:2013 ACG 临床指南介绍[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23 (7): 721-722.
  - 17 Wolf WA, Jerath MR, Sperry SL, et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12 (8): 1272-1279.

(2018-12-20 收稿)

## · 简 讯 ·

### 中华医学会第十九次全国消化系病学术会议通知

由中华医学会、中华医学会消化病学分会主办的中华医学会第十九次全国消化系病学术会议(CGC2019)将于2019年9月27-29日在贵阳召开。此次会议是中华医学会消化病学分会2019年重要的学术活动。会议将邀请国内外消化领域知名专家做专题讲座、专家面对面、病例讨论等内容丰富、形式多样的学术报告。

征文内容:与消化系统疾病有关的流行病学、基础及临床研究(投稿者可自荐做大会报告或专题报告);微创与介入;肿瘤;营养;身心疾病;老年;中西医结合;消化病理;消化病生物样本;肝胆;食管;幽门螺杆菌+溃疡;整合消化医学;胰腺;胃肠动力;胃肠功能;微生态;儿科;流行病;炎症性肠病;消化护理;消化诊疗各种新技术;青年分会专场(用英文交流并进行优秀论文评选)。

征文要求:报送的论文要求800字左右的中文摘要一份,摘要内容包括:目的、方法、结果、结论。请注明作者姓名、单位、邮编及邮箱地址,文责自负。投青年英文分会专场的论文要求递交英文摘要,第一作者年龄须在40周岁以下(1979年1月1日后出生)。凡已在全国性学术会议上或全国公开发行的刊物上发表过的论文不予受理。

投稿方式:登陆大会网站 [www.csgd.org.cn](http://www.csgd.org.cn) 在线投稿,恕不接收电子邮件和邮寄投稿。

截稿日期:2019年5月30日

网上注册截止日期:2019年9月27日

现场报到日期:2019年9月27日

CGC2019大会秘书处:中华医学会学术会务部,地址:北京市东四西大街42号

投稿注册技术支持:美迪康会务通-詹君;电话:010-89292552-821,13681433007;邮箱:nccsgd@126.com