

食管动力障碍相关疾病的研究进展

周金洁 于梓涵 孟庆国 王邦茂 陈鑫
天津医科大学总医院消化内科, 天津 300052
通信作者: 陈鑫, Email: xchen03@tmu.edu.cn

【提要】 食管动力障碍相关疾病的典型症状包括胸痛、吞咽困难、反流等,严重影响患者的生活质量,引发一系列健康问题。本文深入且全面地论述了食管动力障碍相关疾病目前的研究进展,从炎症、神经调节等角度剖析食管动力障碍的发病机理、目前的诊断手段等方面,重点介绍贲门失弛缓症、胃食管反流病等原发性食管动力障碍的研究进展,关注炎症因子和免疫机制在食管动力障碍相关疾病中的作用,这可能是未来食管动力障碍相关疾病研究的重要方向之一,同时概述一些继发性食管动力障碍相关疾病,以求为今后的研究提供思路。

【关键词】 食管活动障碍; 贲门失弛缓症; 胃食管反流病; 高分辨率测压法; 综述

Research progress on diseases associated with esophageal motility disorders

Zhou Jinjie, Yu Zihan, Meng Qingguo, Wang Bangmao, Chen Xin

Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Chen Xin, Email: xchen03@tmu.edu.cn

食管是复杂管状肌肉器官,通过上下食管括约肌收缩与松弛传送食团。食管胃交界处有食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)和膈肌脚^[1]。正常吞咽时,上括约肌及 LES 先后松弛,口咽食团入胃^[2]。正常食管蠕动由兴奋性和抑制性神经元调节,神经元功能障碍致食管动力障碍,引起食管体扩张或 LES 松弛障碍等症状。患者常见症状有非心源性胸痛和胃灼热感,食管高敏感性和低顺应性^[3]。食管动力障碍相关疾病分原发性和继发性,当前研究热点在原发性。LES 或食管胃连接部功能障碍可能是原发性食管动力障碍主因^[1]。关于诊断食管动力障碍性疾病的相关检查有内镜检查、影像学检查等,钡餐造影进行但诊断主观;高分辨率测压法(high resolution manometry, HRM)可完整描述食管运动功能^[4-5],是评估金标准,但阳性率低^[6];"芝加哥分类 4.0 (Chicago Classification, CCv4.0)"(2021 年 1 月)建议进行直立位吞水和快速饮水激发试验^[7];内镜下功能管腔成像探头(endoscopic functional intracavity imaging probe, EndoFLIP)处于早期临床阶段,为 HRM 支持性诊断工具^[8]。

本文将重点介绍几类原发性食管动力障碍相关疾病,

从贲门失弛缓症(achalasia of cardia, AC)、胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)等几种疾病入手,详细论述现如今食管动力障碍相关疾病的研究进展。

一、原发性食管动力障碍相关疾病

1. AC

AC 是一种典型的食管动力障碍^[9],其临床表现为吞咽困难、未消化食物反流、呼吸道症状(夜间咳嗽、反复误吸和肺炎)、胸痛、胃灼热和体重减轻^[10-13]。HRM 是 AC 诊断和分型的金标准,可表现为中位综合松弛压(integrated relaxation pressure, IRP)升高。CCv4.0 将 AC 分为 3 种亚型,均伴有食管体平滑肌无效蠕动和 LES 松弛障碍,区别在于食管松弛和收缩的模式: I 型 AC(占全部病例的 20%~40%)定义为 LES 综合松弛压 ≥ 15 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和食管体无效蠕动; II 型 AC(最常见,占全部病例的 50%~70%)定义为 LES 综合松弛压 ≥ 15 mmHg 和食管体无效蠕动,伴 20% 或以上的吞咽活动引起全食管增压; III 型 AC(最少见,占全部病例的 5%)定义为 LES 综合松弛压 ≥ 15 mmHg 和食管体无效蠕动,伴 20% 或以上的吞咽活动表现为过早收缩^[7]。目前关于其发病机制已有较多研究。

DOI: 10.3760/ema.j.cn321463-20241028-00488

收稿日期 2024-10-28 本文编辑 许文立

引用本文:周金洁,于梓涵,孟庆国,等.食管动力障碍相关疾病的研究进展[J].中华消化内镜杂志,XXXX,XX(XX):1-10. DOI: 10.3760/ema.j.cn321463-20241028-00488.



多数研究认为协调食管蠕动和LES松弛的肠肌层神经元消失是AC主要病因。环境因素和遗传易感性引发免疫介导的神经节炎可能是AC肠肌层神经元丢失的基础^[9,14]。研究发现LES中有T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞等炎性细胞浸润^[14-15],AC患者全外显子组和RNA测序确定了富含免疫学和神经学过程的AC相关位点^[16-17],表明免疫反应是关键因素。晚期病例(I型和II型)中肌间神经节被纤维组织取代;III型AC病例神经节细胞被慢性炎性细胞(T、B淋巴细胞,T细胞为主)包围。有研究发现C1QC⁺巨噬细胞和组织驻留记忆T细胞(tissue-resident memory T cells, T_{RM})在AC的LES组织中显著扩增并定位在肠肌丛周围,C1QC⁺巨噬细胞具神经退行性功能障碍表型,T_{RM}也表达AC免疫反应失调转录本^[18],且I型AC免疫细胞活化程度高于II型,C1QC⁺巨噬细胞和T_{RM}是AC疾病相关免疫细胞亚群^[18]。在III型AC中,T淋巴细胞释放的细胞因子和抗神经元抗体可能致兴奋性和抑制性运动神经元失衡^[1],抑制性神经元选择性丧失致神经元不平衡,引起LES松弛失败和食管扩张中断^[19-21]。

在遗传易感性方面,虽有研究报道儿童AC患者中存在12q13染色体上的ALADIN基因突变^[22-23],但目前尚未明确特异性的致病基因谱,遗传学机制仍有待大样本研究进一步阐明^[24]。在食管局部,血管活性肠肽受体1(vasoactive intestinal peptidoreceptor 1, VIPR1)的功能障碍被视为关键环节,该受体密集分布于食管远端肌间神经丛及LES,主要负责介导松弛功能;VIPR1信号通路受损与AC的发病及进展存在显著关联^[24]。另有一项大型遗传研究提示6号染色体上人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DQB1基因中的单核苷酸多态性rs28688207与AC相关^[25],Vackova等^[26]证明了三种AC测压亚型的HLA-DQB1风险变异频率不同。这为AC的发病机制探索提供了重要思路,但确切作用仍有待阐明。未来研究应关注整合遗传变异与食管局部关键信号通路的功能探索,以阐明遗传易感性如何具体转化为LES功能障碍进而导致AC。

另有研究亦关注于AC的感染性因素以及引发的免疫应答。寄生虫感染方面,寄生虫克氏锥虫感染所致南美锥虫病可导致肌间神经丛广泛破坏,是流行区继发性AC的病因^[27]。病毒感染的潜在作用则更为复杂,较多研究报道AC患者血清中单纯疱疹病毒1型、水痘-带状疱疹病毒、麻疹病毒及人乳头瘤病毒抗体阳性率升高^[28-30],提示既往感染可能与AC发病相关。单纯疱疹病毒、麻疹病毒及人乳头瘤病毒被认为可能通过诱发针对肌间神经元的自身免疫反应参与致病^[31]。有证据表明,单纯疱疹病毒感染可触发个体的特异性细胞免疫,这种持续的异常免疫激活被认为是导致食管神经元损伤、驱动AC发生的重要始动因素^[32];另有研究发现AC患者LES来源的淋巴细胞在单纯疱疹病毒1型抗原刺激下呈现特异性增殖及IFN- γ 和IL-2释放增加^[33]。有观点认为SARS-CoV-2病毒可能影响肠肌神经丛,且COVID-19感染的AC患者存在CD4⁺T细胞效应和调节功能

失衡^[34]。然而,有关研究存在争议,例如Moradi等^[35]的研究未发现AC患者外周血与乳头状瘤病毒、腺病毒和神经性病毒存在显著关联。这种争议可能由于病毒感染引发自身免疫的机制极为复杂,样本量小、对照组匹配等研究方法学问题,或缺乏对相关组织中的病毒基因组或抗原的鉴定,存在一定的不确定性,后续研究应当在此领域继续挖掘。

AC与自身免疫性疾病之间存在显著的共病现象^[36],AC患者自身免疫性疾病的发病率较GERD患者高2~3.8倍^[37-38],这提示AC发病可能涉及免疫机制。常见共病包括自身免疫性糖尿病、甲状腺疾病、结缔组织病(如系统性红斑狼疮、干燥综合征)、类风湿关节炎、葡萄膜炎、银屑病、溃疡性结肠炎、原发性胆汁性胆管炎、自身免疫性脱发及多发性硬化症等^[37]。研究显示,AC患者的LES组织常显示神经周围炎性浸润、内膜结缔组织增生及肌病样改变^[30]。此外,抗肠神经元抗体在AC发病中具有一定作用,包括抗Hu抗体、抗乙酰胆碱受体抗体和抗GAD65抗体等^[36]。其中,抗Hu抗体可能通过作用于Cajal间质细胞参与致病,Cajal间质细胞的分布、结构和数量异常与AC密切相关,患者食管组织中Cajal间质细胞数量减少、形态畸变、线粒体与滑面内质网减少,可导致食管运动障碍^[39-41]。研究表明,Cajal间质细胞减少与神经型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)表达下调显著相关^[42-43],抗Hu抗体可能通过引起肌层神经细胞退化及nNOS减少,导致LES松弛功能障碍。抗乙酰胆碱受体抗体也可能参与AC的发病机制,抗毒蕈碱型乙酰胆碱受体抗体可诱发LES收缩^[44-45],可能与AC患者的LES高压状态有关;而针对神经节乙酰胆碱受体的IgG抗体则可引起受体内化或降解,导致功能性受体减少,从而损害胃肠道运动协调性,这已在动物模型中得到验证^[46]。从临床共病、病理浸润到特定的自身抗体,多条线索共同指向自身免疫机制在AC发病中的核心作用。未来的研究方向在于明确这些抗体的致病性,并探索免疫调节疗法应用于AC患者的潜力。

近年来,神经影像学进展为探索AC的中枢机制提供了新视角。静息态功能磁共振研究发现,AC患者存在特征性脑功能改变,其迷走神经背核与右侧中央前回、左侧中央前回及左侧岛叶的功能连接增强,迷走神经核-迷走神经背运动核和迷走神经核-孤束核连接的静息态功能连接性值较高。AC患者的迷走神经核、迷走神经背运动核和孤束核区域的低频波动分数振幅值降低,迷走神经核和迷走神经背运动核区域的区域同质性值升高。这些异常脑活动模式提示AC可能存在中枢自主神经整合功能失调^[47]。

有关AC的研究目前取得了重要进展,多数研究聚焦于其发病机制,包括遗传、感染及自身免疫密切相关等多因素。AC患者可能在感染等因素作用下,通过某种机制打破免疫耐受,产生自身抗体,最终导致肠肌层神经元功能异常与食管功能丧失。这些研究为未来开展基于分子生物学的AC新的治疗方式奠定了坚实的理论基础。未来研究的方向应当利用更先进的单细胞测序、空间转录组学等技术直

接分析病变食管组织中的免疫细胞和病毒痕迹,建立更大型的多中心队列,深入探索遗传易感基因与特定病毒抗原之间的相互作用机制。

AC 的治疗目前主要为药物治疗和手术治疗。目前用于治疗 AC 的口服药物包括硝酸酯类、钙通道阻滞剂、磷酸二酯酶抑制剂等^[48],这些药物可短暂松弛 LES 平滑肌,促进食管排空,但整体上作用欠佳^[8]。内镜下注射肉毒杆菌毒素 (botulinum toxin, BT) 是一种局部药物治疗,适用于老年患者。BT 可以抑制突触前神经元中兴奋性神经递质乙酰胆碱的胞吐作用,降低 LES 压力^[49]。目前有三种治疗 AC 公认的手术方式,包括内镜下球囊扩张、腹腔镜 Heller 肌切开术和经口内镜下肌切开术 (per-oral endoscopic myotomy, POEM)^[8]。有报道称 POEM 的成功率可达到 82%~94.5%^[50-51],由于 POEM 有着创伤小、恢复快、成功率高等优点,成为 AC 多数患者的选择。但 POEM 的治疗效果也受 AC 分型的影响^[52],术后需关注反流等并发症。AC 治疗方式的改进仍是需要关注的研究方向。

2. GERD

反流指胃内容物流入或反流至咽部,烧心是胃或下胸部向颈部喉咙上升的烧灼感,常与 GERD 相关,18%~28% 的北美居民患有 GERD^[53]。GERD 的诊断需结合形态学、功能学与临床症状评估,主要包括上消化道内镜检查、HRM 及 24 h 食管阻抗-pH 监测等。首先,上消化道内镜检查是诊断黏膜并发症的基石,不仅可直接观察并划分非糜烂性胃食管反流病 (non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎及巴雷特食管,还可依据洛杉矶标准对反流性食管炎进行 A 至 D 级严重程度分级^[54]。在功能层面,HRM 能够精确评估食管蠕动功能及精准检测 LES 压力数据^[55];而 24 h 食管阻抗-pH 监测则可动态识别酸与非酸反流事件,明确分析病理性酸反流的昼夜规律、反流模式及症状关联性,是实现病理生理分型与精准治疗的关键^[56]。此外,临床症状评估包括胃食管反流病问卷 (gastroesophageal reflux disease questionnaire, GERDQ)^[57]等标准化工具,有助于客观评估症状频率、严重程度及对生活质量的影响。综上所述,GERD 的现代诊断已形成了由形态、功能及问卷症状构成的完整评估框架,为 GERD 的精准诊断与分型提供了全面支撑。

正常情况下,LES、脚膈膜和膈食管膜组成食管胃交界处 (esophagogastric junction, EGJ) 的复杂三维结构。腹压升高、体位、吸烟、妊娠、心理压力和某些药物 (抗胆碱能药物、亚硝酸盐和钙通道阻滞剂) 都会影响 EGJ 压力^[58]。焦虑、抑郁等情感障碍会导致血清中 5-羟色胺减少,导致胃排空减慢而引起 GERD^[59]。油腻食物是通过刺激十二指肠延缓胃排空而成为 GERD 的诱发因素^[60]。饱餐是较为公认的 GERD 危险因素,进食过多使胃内压升高引起 GERD^[61]。胃内容物反流主要涉及三种病理生理机制:LES 短暂松弛、LES 静息压降低以及滑动性食管裂孔疝^[1]。其中,LES 短暂松弛是无食管裂孔疝的 GERD 患者及健康人出现反流和呃逆的主要机制^[62]。胃扩张可诱发该过程,而瞬时受体电位

香草酸 1 型在介导相关反流症状中亦发挥一定作用。肥胖作为 GERD 的重要危险因素^[63],可通过升高胃内压力促进 LES 短暂松弛的发生^[64]。饮食因素如酒精对 GERD 的影响尚存争议,有待进一步研究明确^[1]。

发生反流后,食管能否有效清除反流物是决定黏膜损伤程度的关键。这一过程包括物理清除与化学清除:前者依赖食管蠕动和重力,后者则依赖于唾液及食管腺分泌的碳酸氢盐中和残余酸。GERD 患者常存在食管蠕动功能障碍,导致物理清除能力下降^[65-66];同时,睡眠等状态下唾液分泌减少,也会削弱化学清除,共同延长黏膜暴露时间^[58]。除酸性反流外,非酸反流、气体及固体反流同样参与 GERD 的发病^[67]。餐后近端胃内酸袋 (postprandial proximal gastric acid pockets, PPGAP) 作为重要的反流物来源,在 GERD 患者中表现为持续时间更长、酸度更高,是导致餐后反流加重的重要原因^[68]。尤其合并食管裂孔疝时,会进一步延长酸袋的滞留,增加食管酸暴露^[58]。

当清除机制失效,反流物对食管的损伤远非简单的化学腐蚀。深入研究揭示,其核心在于触发黏膜的炎性级联反应。反流物可破坏食管上皮细胞的紧密连接结构,导致细胞间隙扩张和黏膜通透性增加^[58,69-71]。该损伤并非单纯由腐蚀性化学刺激引起,更深层的机制在于反流物中的胃酸及胆盐可通过激活缺氧诱导因子-2 (hypoxia-inducible factor-2, HIF-2),进而增强转录因子活化 B 细胞核因子 κ 轻链增强子结合因子 (nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 的活性,促进食管鳞状上皮细胞释放 IL-8 等促炎细胞因子,募集 T 淋巴细胞、中性粒细胞等炎性细胞浸润^[71-73]。这些细胞释放细胞毒性物质,通过自身免疫机制加剧组织损伤^[71,73]。此外,受损上皮细胞产生的前列腺素 E2 等炎症介质,不仅能敏化外周痛觉神经末梢,直接与胃灼热症状相关^[74-75],还能正反馈式地加剧炎症过程。另外仍需注意的是,食管下段的反复炎症可损伤 Cajal 间质细胞,导致其数量减少与分布异常,这进一步损害了食管蠕动功能,加重反流物的清除障碍^[76]。

由此可见 GERD 的发病是多重机制协同作用的结果,这一过程主要涉及 LES 功能障碍与解剖结构异常,最终导致胃内容物反流并出现黏膜损伤。反流物通过激活 HIF-2/NF- κ B 等信号通路,诱发以 IL-8 为核心的食管黏膜炎性反应,而非单纯的化学腐蚀。此后,食管清除功能 (包括依赖于蠕动的物理清除和依赖于唾液碳酸氢盐的化学清除) 的强弱是决定黏膜接触反流物时长及损伤程度的关键。PPGAP 的存在与持续则解释了 GERD 患者餐后反流加重现象。综上,反流发生、黏膜损伤及清除代偿,最终导致 GERD。

既往 GERD 的治疗是以质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 及腹腔镜胃底折叠术为主,但无法涵盖所有人群,内镜技术的出现填补了这一空白。首先,内镜下射频治疗,是利用 Stretta 射频治疗仪及专用治疗食管导管,在胃镜引导下,将导管的治疗电极置于 EGJ,利用球囊扩张,使

电极进入EGJ固有肌层,最后将低功率、低温射频能量通过针头传送到肌层进行治疗^[77],其术后并发症发生率仅为0.93%^[78]。内镜下贲门黏膜缩窄术是将套扎器置于胃镜头端,经胃镜引导至EGJ,在EGJ近端约1 cm处小弯及大弯侧依次充分吸引黏膜及部分肌层,而后释放套扎环套扎并固定^[79],使黏膜下固有肌层局部坏死而形成瘢痕,增加LES压力,缩小贲门直径而减少反流,短期效果令人满意,术后长期疗效、并发症及二次手术率等方面鲜有研究与报道。抗反流黏膜切除术(anti-reflux mucosectomy, ARMS)是基于传统的内镜黏膜下剥离术所创的一种新型治疗方法。不过现今多采用更加简便的基于内镜黏膜切除术的透明帽法。两种方法机制均是对EGJ上下长约3 cm的黏膜进行新月形切除,利用术后瘢痕收缩重建抗反流屏障^[80]。ARMS在短期内的抗反流效果明显,但再次手术率较高且缺乏大样本、术后长期疗效的临床研究。抗反流黏膜消融术(anti-reflux mucosal ablation, ARMA)利用内镜的电灼将EGJ贲门黏膜做一个类似瘢痕的处理,利用黏膜破坏后重建时的瘢痕,可将原本松弛的贲门做拉紧的处理,ARMA平均手术时间在0.5~1 h,约有3%的出血概率^[81]。ARMS联合带结扎术将Durtte带结扎装置安装在具有大手术通道(3.8 mm)的内镜上^[82],朝向胃的较小曲率,用带状结扎装置捕获黏膜,并使用六角圈套进行EGJ周长的3/4分段黏膜切除术^[83]。经口无切口胃底折叠术目前有两种手术装置,即Esophy X装置和MUSE装置。Esophy X系统仅有不到0.36%的患者术后出现出血、黏膜撕裂、穿孔、感染等较为严重的并发症,没有发生与治疗相关的死亡事件^[84]。MUSE系统式改良及装置更新后,仅有上腹痛、少量皮下气肿等轻微的一过性并发症^[85]。内镜下全层折叠术是经食管放置NDO Plicator胃内折叠系统,在胃镜直视引导下,将EGJ的组织全层牵引至折叠器内,进行透壁缝合并结扎部分胃组织,形成浆膜对浆膜的折叠,并且至少需要两次,重建EGJ,加强瓣膜机制以防止反流^[86]。内镜下贲门缝合术主要将Endoinch缝合系统置于胃镜头端,在胃镜直视下,在EGJ处环周缝合胃壁形成褶皱,收紧贲门,延长腹段食管,增强抗反流屏障^[86],但疗效有限^[87]。

近年来,内镜下抗反流治疗的蓬勃发展,多种治疗技术为GERD治疗提供了微创新选择,通过重塑EGJ抗反流屏障发挥作用。然而,其长期疗效与最佳适应证仍需大规模、长期研究证实。未来方向在于开展高质量比较研究、明确疗效预测指标以实现个体化精准治疗,从而构建更完善的GERD治疗体系。

3. EGJ流出道梗阻

EGJ流出道梗阻(esophagogastric junction outflow obstruction, EGJOO)是基于HRM系统所定义的一类食管动力障碍性疾病,其特征为EGJ松弛障碍,同时伴有食管体部完整或减弱的蠕动功能。有观点认为,部分动力性EGJOO可能代表AC的早期或过渡阶段。根据CCv4.0,EGJOO的测压诊断标准为IRP在仰卧位及直立位均升高,且 $\geq 20\%$ 的吞

咽在仰卧位时伴有EGJ压力增高,但不符合AC的诊断标准^[7]。值得注意的是,21%~28%的IRP升高病例存在结构性异常基础^[88-91],包括胃底折叠术或减重手术导致的解剖学改变、肿瘤或其他浸润性疾病、食管旁疝、管腔狭窄或外压性因素(如血管压迫),以及测压导管本身所引起的“导管效应”^[88-89,91-92]。此外,功能性因素如阿片类镇痛药的使用,亦可导致一过性EGJOO表现^[93-96]。

EGJOO的临床确诊需结合多方面证据,明确的HRM测压异常、相关临床症状(如吞咽困难和非心源性胸痛),以及辅助检查的支持性证据,例如定时钡剂食管造影显示钡剂滞留^[8]。近年来研究提示,EGJOO与AC在部分临床特征上存在重叠,但在神经免疫学层面具有显著差异。两者均可见肌间神经丛神经节细胞与Cajal间质细胞数量减少,但纤维化改变仅见于AC患者;在免疫细胞谱方面,EGJOO患者与健康对照组的Th22/Th17/Th2细胞比例均低于AC组;血清学检测亦显示,EGJOO患者抗核抗体多为阴性,而AC患者阳性率可达54%^[97]。这些差异提示EGJOO与AC可能具有不同的病理生理机制,在疾病谱中的定位及临床转归仍需进一步研究明确。

EGJOO的治疗策略需依据症状严重程度进行个体化选择。研究显示,52%~92%的轻度症状患者可能随病程进展出现自行缓解^[92,98-99],因此对于此类患者可优先采取观察随访。若患者主要表现为非心源性胸痛,可选用平滑肌松弛剂或低剂量三环类抗抑郁药物进行对症治疗^[92,100];如合并反流症状,则建议联用PPI控制反流^[101]。对于症状持续或严重影响生活质量的患者,可考虑内镜下干预,如球囊扩张术或LES内注射BT,但其合并症发生率可达60%^[101],故具体治疗方式应综合评估术后穿孔风险、症状缓解概率及长期胃食管反流风险等因素谨慎抉择。

关于EGJOO未来的研究应聚焦于其异质性,实现基于病因、免疫特征的精准诊断。关键在于通过整合多组学生物标志物与长期纵向队列数据,探讨EGJOO是否为AC的前驱状态,从而提供个体化临床决策,并开展前瞻性研究比较不同干预策略在特定亚组患者中的长期疗效与安全性。

4. 食管蠕动障碍

如前文所述,食管神经元功能障碍可致食管蠕动障碍,引起食管体扩张或LES松弛中断,出现吞咽困难、非心源性胸痛、胃灼热和反流等临床症状。研究表明,Prox2和Runx3的迷走神经亚型中有3种以区域化模式支配食管和胃,在食管和胃中形成节内板层末梢,对小鼠食管蠕动起重要作用^[102]。CCv4.0将食管蠕动障碍分为收缩力缺失、无效的食管动力(ineffective esophageal motility, IEM)、远端食管痉挛(distal esophageal spasm, DES)和食管过度收缩。

仰卧位和直立位正常中位IRP且100%舒张失败[远端收缩积分(distal contractile integral, DCI) < 100 mmHg·s·cm]可诊断为收缩力缺失。IEM需无效吞咽次数超过70%或蠕动失败率至少达50%,无效吞咽包括弱收缩(100 mmHg·s·cm DCI < 450 mmHg·s·cm)、吞咽失败(DCI < 100 mmHg·s·cm)或

碎片性吞咽^[7]。有关这类疾病治疗药物的相关研究没有较好的效果,应侧重于改善主要症状和控制反流。吞咽困难的患者应进行内镜检查以评估机械性狭窄,可考虑经验性食管扩张。在大多数情况下,IEM的自然病程表明其不会随着时间的推移而进展,并且生活质量不会受到影响^[103]。

DES作为特殊异常食管运动模式,临床定义为在DCI>450 mmHg·s·cm的条件下,食管收缩的远端潜伏期短于4.5 s^[7]。其症状包括吞咽困难和非心源性胸痛等。原发性DES少见,应与Ⅲ型AC鉴别。食管过度收缩有明显测压异常,表现为过度蠕动活力,可能包括过度LES后收缩且与机械性梗阻无关,诊断需临床相关症状和确切测压诊断:20%以上吞咽呈现高收缩性,伴有收缩过度(DCI>8 000 mmHg·s·cm)且IRP正常。只有不符合AC或DES标准且仔细排除机械性梗阻时,才能诊断为食管过度收缩^[7],包括三个亚型:单峰过度收缩吞咽、手提钻食管或重复延长收缩(特别是在后峰阶段)、过度收缩吞咽及有力的LES后收缩。这类疾病应依据病因及症状特点进行治疗。若合并胃食管反流,应优先使用PPI进行抗反流治疗,以避免抗痉挛药物潜在的反流加重风险。针对痉挛症状,可选用平滑肌松弛剂,如钙通道阻滞剂、硝酸酯类或磷酸二酯酶抑制剂,但需注意头痛、低血压等不良反应^[104-106]。BT注射可短暂改善非心源性胸痛^[107],或使用低剂量三环类抗抑郁药及曲唑酮进行神经调控治疗^[108]。药物治疗无效时,POEM可作为介入手段,以实现长期症状控制。

当前研究对各类动力障碍的具体神经通路及分子机制认识仍较为局限。基于迷走神经亚型(如Prox2、Runx3表达谱)调控的食管-胃协同运动机制研究,可能为理解疾病表型提供新视角。此外,现有诊断标准依赖HRM参数,尚缺乏与临床症状、治疗反应及长期预后紧密结合的有效分层工具。今后应致力于整合功能影像、生物标志物与临床表型,构建更具预测价值的分类体系,并探索针对神经调控或平滑肌功能恢复的靶向治疗策略,以推动食管动力障碍的个体化精准管理。

二、继发性食管动力障碍相关疾病

1. 嗜酸性粒细胞食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)

嗜酸性粒细胞可能引发可逆的食管动力障碍。EoE的诊断需结合内镜检查及病理活检结果,其中内镜表现包括轮状沟、波纹、白斑、纵行沟、黏膜水肿、狭窄等改变,病理活检可见食管上皮内嗜酸性粒细胞计数增多,每个高倍视野可见15个及以上的嗜酸性粒细胞^[109-110]。EoE严重指数(index of severity for EoE, I-SEE)包括症状与并发症、炎症特征、纤维狭窄程度三部分,共同评估疾病活动性^[111]。一项针对109例EoE患者的研究显示,队列中38%患者的HRM结果异常,其中多数(59%)为轻微疾病(23例为IEM),41%患有严重运动障碍(8例为AC、1例为DES、2例为手提钻食管、5例为EGJOO、1例收缩力缺失)^[112]。另一项针对20例有症状的EoE患者的研究发现,35%的患者存在轻微食管动力异常,且其中86%的患者在布地奈德治疗后异常消退

并达组织学缓解^[113]。目前临床尚无法治愈EoE,以缓解症状为主,并尽量清除食管黏膜中的嗜酸性粒细胞,避免疾病发展及不良预后,饮食控制,包括糖皮质激素、PPI、生物制剂等药物治疗,及食管扩张术等^[114]。达必妥单抗是一种针对IL-4受体的单抗,2022年5月经美国食品药品监督管理局批准用于治疗EoE,为首个被批准用于治疗EoE的药物^[115-116]。值得注意的是,某些动力障碍性疾病(如AC)亦可继发黏膜嗜酸性粒细胞浸润^[29,117],在诊断时需注意与原发性EoE相鉴别;同时需考虑,这种浸润现象亦可能是食管长期淤滞所致的慢性黏膜刺激的结果。

2. 全身性疾病

干燥综合征和系统性硬化症是与食管动力障碍相关的常见结缔组织疾病。干燥综合征患者吞咽困难发生率约为64.4%,通常以小口吃饭、反复咀嚼、喉咙异物感、难以吞咽等为主要表现^[118],经喉镜检查可发现咽部多存在食物残渣,患者在进餐时必须频繁喝水、费力清喉咙、反复吞咽才可清除,导致用餐时间延长,严重影响患者日常生活。Graf等^[119]的研究表明,吞咽困难与干燥程度有关,干燥指数越高,吞咽越困难,生活质量越差。系统性硬化症主要特征为进行性皮肤纤维化,胃肠道是仅次于皮肤的常受累器官^[120],26%~65%的患者有吞咽困难^[121-122],该人群吞咽困难严重程度与特定运动模式无关^[123],高达32%患者出现反流症状和糜烂性食管炎^[124]。研究发现LES压力降低、食管远端蠕动丧失、无效食管运动是系统性硬化症患者较为典型的食管动力异常^[125]。该类风湿免疫系统疾病起病隐匿,缺乏特效药物,临床表现多样,需早期诊断、分型、整体评估并治疗。

其他全身性疾病如皮肌炎、重症肌无力可有食管上括约肌压力低与食管肌疲劳伴重复吞咽;硬皮病患者70%累及食管,肌肉被纤维组织替代且胆碱能神经功能障碍^[126-127],硬皮病食管患者括约肌松弛和膨胀致严重反流病和狭窄,可有LES压力低至无、食管收缩和食管平滑肌蠕动消失;糖尿病患者存在与自主神经病变相关的膨胀性和多峰食管蠕动收缩,可致轻度吞咽困难和GERD风险增加^[128],可有低幅度、多峰食管收缩和LES低压^[1]。此类疾病以治疗原发疾病为主,辅以对症支持治疗。

3. 阿片类药物诱发的食管功能障碍

目前阿片类药物诱发的食管功能障碍的相关研究较少。在最近一项针对2 342例患者(其中224例患者长期每日服用阿片类药物)的回顾性研究中,62%的阿片类药物患者报告吞咽困难,他们也更有可能出现Ⅲ型AC、EGJOO、DES等测压异常^[95]。停用阿片类药物可能会逆转动力异常。

4. 术后食管动力障碍

抗反流手术后吞咽困难见于6%~26%的患者^[129-130]。Nissen胃底折叠术后多达7%的患者可发现食管动力障碍,其中大多数患者有非特异性动力异常,以及继发性AC和食管远端痉挛^[131]。腹腔镜袖状胃切除术后有51%的患者出

现吞咽困难,Roux-en-Y胃旁路术后有46%的患者出现吞咽困难^[132]。大多数患者吞咽困难的症状是由于食管无法扩张来将食糜输送到胃中而产生的。

继发性食管动力障碍涉及局部炎症浸润、系统性自身免疫、外源性药物影响及术后解剖改变。在EoE中,黏膜嗜酸性粒细胞浸润可导致从轻微蠕动减弱到类似AC的严重动力障碍,部分患者在抗炎治疗后动力异常可逆,提示炎症的关键作用。干燥综合征、系统性硬化症等结缔组织病则常伴随食管平滑肌纤维化或神经调节异常,表现为LES压力降低、远端蠕动丧失等特征性改变。此外,阿片类药物使用与Ⅲ型AC、EGJOO等高压型障碍显著相关,而抗反流或减重手术后亦常见功能性梗阻或蠕动协调性下降。未来研究需进一步阐明不同病因所致动力异常的特定病理生理通路,例如EoE中嗜酸性粒细胞介导的神经肌肉损伤机制、免疫疾病中纤维化与神经退化的时间关联等。在临床方面,应推动针对继发因素的早期识别与病因治疗,并探索生物制剂等靶向药物对动力异常的治疗潜力。对于药物或手术所致动力障碍,需实现正确诊断并在对症治疗的同时针对病因进行个体化治疗。

三、总结与展望

本综述深入且全面地论述了食管动力障碍相关疾病目前的研究进展,从炎症、神经调节等角度剖析了食管动力障碍的发病机理、目前的诊断手段等,创新点在于着重梳理并详述了炎症因子、免疫机制等在疾病发生发展中的潜在作用,为明确免疫系统在该类疾病病理生理及未来治疗干预中的角色提供新的见解。未来研究亟需在现有基础上,进一步聚焦于分子水平的机制探索,深化对炎症刺激、免疫失调及神经元异常等机制的理解。此外研发更精确便捷的诊断工具至关重要。目前主要依据测压结果区分食管动力障碍,但部分以吞咽困难为主诉的患者测压数据与症状不匹配。“芝加哥分类”不断迭代,CCv4.0虽为最新分类方案,但仅HRM结果不能作为结论性诊断。需临床症状或其他检测支持,对不同类型食管动力障碍性疾病精准诊断。未来研究应致力于优化食管动力障碍相关疾病现有治疗方案,注重患者身心健康,降低不良反应发生率,提升患者生活质量。同时通过建立大型、多中心的数据库,强化多学科合作,为患者提供更为个体化的治疗策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(20):1961-1972. DOI: 10.1056/NEJMra2000328.

[2] Wilkinson JM, Halland M. Esophageal motility disorders[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 102(5):291-296.

[3] Rao SS, Gregersen H, Hayek B, et al. Unexplained chest pain: the hypersensitive, hyperreactive, and poorly compliant esophagus[J]. *Ann Intern Med*, 1996, 124(11):950-958. DOI: 10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00002.

[4] Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave[J]. *Am J Physiol*, 1991, 261(4 Pt 1): G677-684. DOI: 10.1152/ajpgi.1991.261.4.G677.

[5] Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, et al. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(10):2720-2730. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03178.x.

[6] Pandolfino JE, Roman S, Carlson D, et al. Distal esophageal spasm in high-resolution esophageal pressure topography: defining clinical phenotypes[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(2):469-475. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.058.

[7] Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(©) [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(1):e14058. DOI: 10.1111/nmo.14058.

[8] Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders: Current approach to diagnostics and therapeutics [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(6):1617-1634. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.289.

[9] Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 83-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0.

[10] Vantrappen G, Hellemans J, Deloof W, et al. Treatment of achalasia with pneumatic dilatations[J]. *Gut*, 1971, 12(4): 268-275. DOI: 10.1136/gut.12.4.268.

[11] Richter JE, Boeckxstaens GE. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation[J]. *Gut*, 2011, 60(6): 869-876. DOI: 10.1136/gut.2010.212423.

[12] Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(8): 1238-1249; quiz 1250. DOI: 10.1038/ajg.2013.196.

[13] Francis DL, Katzka DA. Achalasia: update on the disease and its treatment[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2):369-374. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.024.

[14] Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia [J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(3): 648-654. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780569.

[15] Liu ZQ, Chen WF, Wang Y, et al. Mast cell infiltration associated with loss of interstitial cells of Cajal and neuronal degeneration in achalasia[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(5):e13565. DOI: 10.1111/nmo.13565.

[16] Bonora E, Bianco F, Stanzani A, et al. INPP4B overexpression and c-KIT downregulation in human achalasia[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(9):e13346. DOI: 10.1111/nmo.13346.

[17] Li Q, Chen W, Wang C, et al. Whole-exome sequencing reveals common and rare variants in immunologic and neurological genes implicated in achalasia[J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(8): 1478-1487. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.06.004.

[18] Liu ZQ, Dai H, Yao L, et al. A single-cell transcriptional landscape of immune cells shows disease-specific changes of T cell and macrophage populations in human achalasia[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4685. DOI: 10.1038/s41467-023-39750-5.

[19] Singaram C, Sengupta A, Sweet MA, et al. Nitrinergic and peptidergic innervation of the human oesophagus[J]. *Gut*, 1994, 35(12):1690-1696. DOI: 10.1136/gut.35.12.1690.

[20] Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(6):

- 1404-1414. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41775.x.
- [21] Mearin F, Mourelle M, Guarner F, et al. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction[J]. *Eur J Clin Invest*, 1993, 23(11): 724-728. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1993.tb01292.x.
- [22] Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, et al. Mutant WD-repeat protein in triple-a syndrome[J]. *Nat Genet*, 2000, 26(3):332-335. DOI: 10.1038/81642.
- [23] Jung KW, Yoon IJ, Kim DH, et al. Genetic evaluation of ALADIN gene in early-onset achalasia and alacrima patients [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(2): 169-173. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.2.169.
- [24] 谢文星, 赵静, 杨丽娜. 贲门失弛缓症的发病机制研究进展 [J]. *海南医学*, 2022, 33(12): 1606-1609. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2022.12.030.
- [25] Gockel I, Becker J, Wouters MM, et al. Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(8):901-904. DOI: 10.1038/ng.3029.
- [26] Vackova Z, Niebisch S, Triantafyllou T, et al. First genotype-phenotype study reveals HLA-DQB1 insertion heterogeneity in high-resolution manometry achalasia subtypes [J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(1):45-51. DOI: 10.1177/2050640618804717.
- [27] de Oliveira RB, Rezende Filho J, Dantas RO, et al. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90(7):1119-1124.
- [28] Naik RD, Vaezi MF, Gershon AA, et al. Association of achalasia with active varicella zoster virus infection of the esophagus[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(2): 719-721. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.057.
- [29] Sodikoff JB, Lo AA, Shetuni BB, et al. Histopathologic patterns among achalasia subtypes[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(1):139-145. DOI: 10.1111/nmo.12711.
- [30] Furuzawa-Carballeda J, Aguilar-León D, Camboa-Domínguez A, et al. Achalasia--an autoimmune inflammatory disease: a cross-sectional study[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015:729217. DOI: 10.1155/2015/729217.
- [31] Kahrilas PJ, Boeckstaens G. The spectrum of achalasia: lessons from studies of pathophysiology and high-resolution manometry[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5):954-965. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.038.
- [32] 刘瑛, 金世柱, 徐婉莹. 贲门失弛缓症发病机制的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(10):138-142. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.10.021.
- [33] Jia X, Chen S, Zhuang Q, et al. Achalasia: the current clinical dilemma and possible pathogenesis[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2023, 29(2):145-155. DOI: 10.5056/jnm22176.
- [34] Furuzawa-Carballeda J, Icaza-Chávez ME, Aguilar-León D, et al. Is the Sars-CoV-2 virus a possible trigger agent for the development of achalasia?[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2023, 35(3):e14502. DOI: 10.1111/nmo.14502.
- [35] Moradi A, Fazlollahi N, Eshraghi A, et al. Is there any evidence for a viral cause in achalasia?[J]. *Middle East J Dig Dis*, 2018, 10(3):169-173. DOI: 10.15171/mejdd.2018.106.
- [36] 胡耀文, 李晓青. 贲门失弛缓症自身免疫机制研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2023, 32(12): 1389-1393. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2023.12.014.
- [37] Sara C, Marcella P, Martina C, et al. Clinical correlation and disease phenotype in patients with esophageal achalasia and comorbid autoimmune diseases[J]. *Dis Esophagus*, 2021, 34(1):doaa072 [pii]. DOI: 10.1093/dote/doaa072.
- [38] Romero-Hernández F, Furuzawa-Carballeda J, Hernández-Molina G, et al. Autoimmune comorbidity in achalasia patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1): 203-208. DOI: 10.1111/jgh.13839.
- [39] 黄振鹏, 邱虎, 容谦, 等. Cajal 间质细胞在消化系统动力性疾病发病中作用机制的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2018, 38(1): 28-31. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.01.007.
- [40] Villanacci V, Annese V, Cuttitta A, et al. An immunohistochemical study of the myenteric plexus in idiopathic achalasia[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(6): 407-410. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181bc9ebf.
- [41] Huang X, Xu WX. The pacemaker functions of visceral interstitial cells of Cajal[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2010, 62(5): 387-397.
- [42] Gockel I, Bohl JR, Eckardt VF, et al. Reduction of interstitial cells of Cajal (ICC) associated with neuronal nitric oxide synthase (n-NOS) in patients with achalasia[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(4): 856-864. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01667.x.
- [43] Groneberg D, Zizer E, Lies B, et al. Dominant role of interstitial cells of Cajal in nitrenergic relaxation of murine lower oesophageal sphincter[J]. *J Physiol*, 2015, 593(2): 403-414. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.273540.
- [44] Thomas EA, Ehlert FJ. Involvement of the M2 muscarinic receptor in contractions of the guinea pig trachea, guinea pig esophagus, and rat fundus[J]. *Biochem Pharmacol*, 1996, 51(6):779-788. DOI: 10.1016/0006-2952(95)02396-8.
- [45] Goin JC, Sterin-Borda L, Bilder CR, et al. Functional implications of circulating muscarinic cholinergic receptor autoantibodies in chagasic patients with achalasia[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(4): 798-805. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70337-9.
- [46] Meeusen JW, Haselkorn KE, Fryer JP, et al. Gastrointestinal hypomotility with loss of enteric nicotinic acetylcholine receptors: active immunization model in mice[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(1): 84-88. e10. DOI: 10.1111/nmo.12030.
- [47] Zhang N, Teng B, Lu X, et al. Exploring the neural mechanisms underlying achalasia: a study of functional connectivity and regional brain activity[J]. *Neuroimage*, 2023, 284:120447. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2023.120447.
- [48] Ramchandani M, Nageshwar Reddy D, Nabi Z, et al. Management of achalasia cardia: expert consensus statements [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(8): 1436-1444. DOI: 10.1111/jgh.14097.
- [49] Kumbhari V, Tieu AH, Onimaru M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study[J]. *Endosc Int Open*, 2015, 3(3): E195-201. DOI: 10.1055/s-0034-1391668.
- [50] Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2):309-311.e1-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.057.
- [51] Familiari P, Gigante G, Marchese M, et al. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: outcomes of the first 100 patients with short-term follow-up[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(1): 82-87. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000992.
- [52] Andolfi C, Fisichella PM. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes[J].

- Br J Surg, 2019, 106(4):332-341. DOI: 10.1002/bjs.11049.
- [53] Dent J, Becher A, Sung J, et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(8):863-873.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.028.
- [54] 李兆申, 徐晓蓉, 许国铭, 等. 反流性食管炎的临床特征分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2005, 22(5): 315-318. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2005.05.008.
- [55] Jehangir A, Malik Z, Parkman HP. Characterizing reflux on high resolution esophageal manometry with impedance[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 112. DOI: 10.1186/s12876-022-02194-0.
- [56] 宋冰, 张文婧, 王翊, 等. 难治性胃食管反流病食管动力异常与反流特点的研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(2):160-164. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.02.008.
- [57] Labenz J, Menzel M, Hirsch O, et al. Symptoms, the GerdQ score and patients' characteristics do not predict gastroesophageal reflux disease in patients with proton-pump-inhibitor-refractory reflux symptoms-results from a large prospective database[J]. *PeerJ*, 2023, 11:e14802. DOI: 10.7717/peerj.14802.
- [58] Kasugai K, Ogasawara N. Gastroesophageal reflux disease: pathophysiology and new treatment trends[J]. *Intern Med*, 2024, 63(1):1-10. DOI: 10.2169/internalmedicine.1551-23.
- [59] Wang KY, Chen YW, Wang TN, et al. Predictor of slower gastric emptying in gastroesophageal reflux disease: survey of an Asian-Pacific cohort[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(5):837-842. DOI: 10.1111/jgh.14572.
- [60] Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 12):S1594-S1601. DOI: 10.21037/jtd.2019.06.42.
- [61] Yuan LZ, Yi P, Wang GS, et al. Lifestyle intervention for gastroesophageal reflux disease: a national multicenter survey of lifestyle factor effects on gastroesophageal reflux disease in China[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 1756284819877788. DOI: 10.1177/1756284819877788.
- [62] Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 277-288. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.047.
- [63] Eusebi LH, Ratnakumar R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2018, 67(3):430-440. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
- [64] Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(3): 639-649. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.016.
- [65] Zheng Z, Shang Y, Wang N, et al. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(15):4154-4164. DOI: 10.7150/ijbs.65066.
- [66] Jung HK, Tae CH, Song KH, et al. 2020 Seoul consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2021, 27(4):453-481. DOI: 10.5056/jnm21077.
- [67] Li J, Wang J, Wu M, et al. The role of nonacid reflux in laryngopharyngeal reflux diseases[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(10): 2813-2819. DOI: 10.1007/s00405-020-06015-6.
- [68] Nian YY, Meng XM, Wu J, et al. Postprandial proximal gastric acid pocket and its association with gastroesophageal acid reflux in patients with short-segment Barrett's esophagus[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(7):581-589. DOI: 10.1631/jzus.B1900498.
- [69] Miwa H, Kondo T, Oshima T. Gastroesophageal reflux disease-related and functional heartburn: pathophysiology and treatment[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(4): 344-352. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000282.
- [70] Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1776-1784. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.055.
- [71] Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes[J]. *JAMA*, 2016, 315(19):2104-2112. DOI: 10.1001/jama.2016.5657.
- [72] Souza RF. From reflux esophagitis to esophageal adenocarcinoma[J]. *Dig Dis*, 2016, 34(5): 483-490. DOI: 10.1159/000445225.
- [73] Smout AJ, Bredenoord AJ. GERD: A challenge to our view of reflux oesophagitis pathogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(9): 504-505. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.106.
- [74] Kondo T, Oshima T, Tomita T, et al. The nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac reduces acid-induced heartburn symptoms in healthy volunteers[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(7): 1249-1255. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.01.014.
- [75] Kondo T, Sei H, Yamasaki T, et al. A novel prostanoid EP1 receptor antagonist, ONO-8539, reduces acid-induced heartburn symptoms in healthy male volunteers: a randomized clinical trial[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(10): 1081-1089. DOI: 10.1007/s00535-017-1308-3.
- [76] Shafik A, El-Sibai O, Shafik I, et al. Electroesophagogram in gastroesophageal reflux disease with a new theory on the pathogenesis of its electric changes[J]. *BMC Surg*, 2004, 4:13. DOI: 10.1186/1471-2482-4-13.
- [77] Franciosa M, Triadafilopoulos G, Mashimo H. Stretta radiofrequency treatment for GERD: a safe and effective modality[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 783815. DOI: 10.1155/2013/783815.
- [78] Fass R, Cahn F, Scotti DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(12): 4865-4882. DOI: 10.1007/s00464-017-5431-2.
- [79] 于雪梅. 经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的疗效及安全性研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020.
- [80] Sumi K, Inoue H, Kobayashi Y, et al. Endoscopic treatment of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease with anti-reflux mucosectomy: experience of 109 cases [J]. *Dig Endosc*, 2021, 33(3): 347-354. DOI: 10.1111/den.13727.
- [81] Rodríguez de Santiago E, Sanchez-Vegazo CT, Peñas B, et al. Antireflux mucosectomy (ARMS) and antireflux mucosal ablation (ARMA) for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endosc Int Open*, 2021, 9(11):E1740-E1751. DOI: 10.1055/a-1552-3239.
- [82] Monino L, Gonzalez JM, Vitton V, et al. Anti-reflux mucosectomy with band ligation in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease[J]. *Endoscopy*, 2019, 51(8): E215-E216. DOI: 10.1055/a-0875-3479.
- [83] 王永康, 买买提·依斯热依力, 克力木·阿布都热依木. 内

- 镜技术在胃食管反流病诊疗中的应用与研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4): 649-655. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.015.
- [84] Ramai D, Shapiro A, Barakat M, et al. Adverse events associated with transoral incisionless fundoplication (TIF) for chronic gastroesophageal reflux disease: a MAUDE database analysis[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(7): 4956-4959. DOI: 10.1007/s00464-021-08851-x.
- [85] 宗冠兆. 内镜下胃底折叠术治疗胃食管反流病的临床研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [86] 张良. 胃食管反流病内镜下治疗的方法与评价[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(7):514-517,522. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2023.07.06.
- [87] Ozawa S, Kumai K, Higuchi K, et al. Short-term and long-term outcome of endoluminal gastroplication for the treatment of GERD: the first multicenter trial in Japan[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(7):675-684. DOI: 10.1007/s00535-009-0064-4.
- [88] Scherer JR, Kwiatek MA, Soper NJ, et al. Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia[J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(12): 2219-2225. DOI: 10.1007/s11605-009-0975-7.
- [89] van Hooij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Characterization of idiopathic esophagogastric junction outflow obstruction[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(9): 1310-1316. DOI: 10.1111/nmo.12625.
- [90] DeLay K, Austin GL, Menard-Katcher P. Anatomic abnormalities are common potential explanations of manometric esophagogastric junction outflow obstruction[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(8): 1166-1171. DOI: 10.1111/nmo.12814.
- [91] Clayton SB, Patel R, Richter JE. Functional and anatomic esophagogastric junction outflow obstruction: manometry, timed barium esophagram findings, and treatment outcomes[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(6): 907-911. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.041.
- [92] Lynch KL, Yang YX, Metz DC, et al. Clinical presentation and disease course of patients with esophagogastric junction outflow obstruction[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(6):1-6. DOI: 10.1093/dote/dox004.
- [93] Babaei A, Shad S, Szabo A, et al. Pharmacologic interrogation of patients with esophagogastric junction outflow obstruction using amyl nitrite[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(9): e13668. DOI: 10.1111/nmo.13668.
- [94] Ratuapli SK, Crowell MD, DiBaise JK, et al. Opioid-induced esophageal dysfunction (OIED) in patients on chronic opioids [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(7):979-984. DOI: 10.1038/ajg.2015.154.
- [95] Babaei A, Szabo A, Shad S, et al. Chronic daily opioid exposure is associated with dysphagia, esophageal outflow obstruction, and disordered peristalsis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(7):e13601. DOI: 10.1111/nmo.13601.
- [96] Snyder DL, Crowell MD, Horsley-Silva J, et al. Opioid-induced esophageal dysfunction: differential effects of type and dose[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(9): 1464-1469. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000369.
- [97] Furuzawa-Carballeda J, Coss-Adame E, Romero-Hernández F, et al. Esophagogastric junction outflow obstruction: characterization of a new entity? Clinical, manometric, and neuroimmunological description[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32(8):e13867. DOI: 10.1111/nmo.13867.
- [98] Pérez-Fernández MT, Santander C, Marinero A, et al. Characterization and follow-up of esophagogastric junction outflow obstruction detected by high resolution manometry[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(1):116-126. DOI: 10.1111/nmo.12708.
- [99] Schupack D, Katzka DA, Geno DM, et al. The clinical significance of esophagogastric junction outflow obstruction and hypercontractile esophagus in high resolution esophageal manometry[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(10): 1-9. DOI: 10.1111/nmo.13105.
- [100] Beveridge C, Lynch K. Diagnosis and management of esophagogastric junction outflow obstruction[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2020, 16(3):131-138.
- [101] Zikos TA, Triadafilopoulos G, Clarke JO. Esophagogastric junction outflow obstruction: current approach to diagnosis and management[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2020, 22(2): 9. DOI: 10.1007/s11894-020-0743-0.
- [102] Lowenstein ED, Ruffault PL, Misios A, et al. Prox2 and Runx3 vagal sensory neurons regulate esophageal motility[J]. *Neuron*, 2023, 111(14): 2184-2200. e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.04.025.
- [103] Ravi K, Friesen L, Issaka R, et al. Long-term outcomes of patients with normal or minor motor function abnormalities detected by high-resolution esophageal manometry[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(8):1416-1423. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.02.046.
- [104] Cattau EL, Castell DO, Johnson DA, et al. Diltiazem therapy for symptoms associated with nutcracker esophagus[J]. *Am J Gastroenterol*, 1991, 86(3):272-276.
- [105] Konturek JW, Gillessen A, Domschke W. Diffuse esophageal spasm: a malfunction that involves nitric oxide? [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30(11): 1041-1045. DOI: 10.3109/00365529509101604.
- [106] Fox M, Sweis R, Wong T, et al. Sildenafil relieves symptoms and normalizes motility in patients with oesophageal spasm: a report of two cases[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(10): 798-803. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00957.x.
- [107] Miller LS, Pulella SV, Parkman HP, et al. Treatment of chest pain in patients with noncardiac, nonreflux, nonachalasia spastic esophageal motor disorders using botulinum toxin injection into the gastroesophageal junction[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(7): 1640-1646. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05821.x.
- [108] Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(20):1411-1417. DOI: 10.1056/NEJM199405193302003.
- [109] Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system[J]. *Gut*, 2013, 62(4):489-495. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301817.
- [110] Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1):1-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.011.
- [111] Dellon ES, Khoury P, Muir AB, et al. A clinical severity index for eosinophilic esophagitis: development, consensus, and future directions[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(1): 59-76. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.025.
- [112] Ghisa M, Laserra G, Marabotto E, et al. Achalasia and obstructive motor disorders are not uncommon in patients with eosinophilic esophagitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021,

- 19(8):1554-1563. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.07.056.
- [113] Nennstiel S, Bajbouj M, Becker V, et al. High-resolution manometry in patients with eosinophilic esophagitis under topical steroid therapy—a prospective observational study (HIMEOS-study) [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(4): 599-607. DOI: 10.1111/nmo.12753.
- [114] Biedermann L, Straumann A. Mechanisms and clinical management of eosinophilic oesophagitis: an overview[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(2): 101-119. DOI: 10.1038/s41575-022-00691-x.
- [115] Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(25): 2317-2330. DOI: 10.1056/NEJMoa2205982.
- [116] Straumann A. Biologics in eosinophilic esophagitis - ready for prime time?[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(25):2379-2380. DOI: 10.1056/NEJMe2213030.
- [117] Reddy CA, Allen-Brady K, Uchida AM, et al. Achalasia is strongly associated with eosinophilic esophagitis and other allergic disorders[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(1): 34-41.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.06.013.
- [118] Pierce JL, Tanner K, Merrill RM, et al. Swallowing disorders in Sjögren's Syndrome: prevalence, risk factors, and effects on quality of life[J]. *Dysphagia*, 2016, 31(1):49-59. DOI: 10.1007/s00455-015-9657-7.
- [119] Graf S, Kirschstein L, Knopf A, et al. Systematic evaluation of laryngeal impairment in Sjögren's syndrome[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(7): 2421-2428. DOI: 10.1007/s00405-021-06746-0.
- [120] Marabotto E, Savarino V, Savarino E. Towards a more precise classification of esophageal motility disorders in patients with systemic sclerosis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34(7): e14416. DOI: 10.1111/nmo.14416.
- [121] Anselmino M, Zaninotto G, Costantini M, et al. Esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome: correlation with dysphagia and xerostomia[J]. *Dig Dis Sci*, 1997, 42(1): 113-118. DOI: 10.1023/a:1018845323765.
- [122] Mandl T, Ekberg O, Wollmer P, et al. Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Scand J Rheumatol*, 2007, 36(5):394-401. DOI: 10.1080/03009740701607638.
- [123] Grande L, Lacima G, Ros E, et al. Esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(3):378-381.
- [124] Marie I, Ducrotte P, Denis P, et al. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(11-12): 1593-1601. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03180.x.
- [125] Akiyama J, Sumida J, Nakagawa K, et al. New developments in esophageal function testing and esophageal manifestations of connective tissue disorders[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1481(1):170-181. DOI: 10.1111/nyas.14424.
- [126] Kumar S, Singh J, Rattan S, et al. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(7): 883-898. DOI: 10.1111/apt.13963.
- [127] Roberts CG, Hummers LK, Ravich WJ, et al. A case-control study of the pathology of oesophageal disease in systemic sclerosis (scleroderma)[J]. *Gut*, 2006, 55(12):1697-1703. DOI: 10.1136/gut.2005.086074.
- [128] Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(5): 611-624. DOI: 10.1111/nmo.12330.
- [129] Athanasiadis DI, Selzer D, Stefanidis D, et al. Postoperative dysphagia following esophagogastric fundoplication: does the timing to first dilation matter? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25(11):2750-2756. DOI: 10.1007/s11605-021-04930-5.
- [130] Yang H, Meun C, Sun X, et al. Outcome following management of dysphagia after laparoscopic anti-reflux surgery[J]. *World J Surg*, 2012, 36(4):838-843. DOI: 10.1007/s00268-011-1416-9.
- [131] Wehrli NE, Levine MS, Rubesin SE, et al. Secondary achalasia and other esophageal motility disorders after laparoscopic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(6): 1464-1468. DOI: 10.2214/AJR.07.2582.
- [132] Miller AT, Matar R, Abu Dayyeh BK, et al. Postobesity surgery esophageal dysfunction: a combined cross-sectional prevalence study and retrospective analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(10): 1669-1680. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000733.