

内皮素 1 及其受体在反流性食管炎及 Barrett 食管中的表达及意义

滕小军 刘荣 李祥金 朱珊玲 陈新皓 贺降福

【摘要】 目的 探讨内皮素 1(endothelin-1, ET-1)及其受体在反流性食管炎及 Barrett 食管(Barrett esophagus, BE)中的表达及其意义。方法 用免疫组化法及实时定量 PCR 方法检测内镜活检标本:正常食管上皮 20 例,反流性食管炎 22 例,长段 BE 14 例中 ET-1 及其受体 ET(A)R、ET(B)R 的表达。结果 反流性食管炎中 ET-1 及 ET(A)R mRNA 水平均显著高于正常食管上皮(3.25 ± 1.78 vs. 1.10 ± 0.71 , $P = 0.000$; 2.13 ± 1.06 vs. 1.12 ± 0.64 , $P = 0.001$)。BE 近侧端的 ET-1 mRNA 水平显著高于 BE 远侧端(3.03 ± 1.83 vs. 1.16 ± 0.70 , $P = 0.004$)及正常食管上皮($P = 0.002$)。BE 两端的 ET(A)R 及 ET(B)R mRNA 水平相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。免疫组化法显示,ET-1 在反流性食管炎中的阳性表达(51.18 ± 30.14)显著高于正常食管上皮(21.10 ± 18.17 , $P = 0.000$)及 BE 远侧端(28.02 ± 24.92 , $P = 0.022$),近侧端 BE 的阳性表达(50.07 ± 25.88)显著高于 BE 远侧端($P = 0.030$)及正常食管上皮($P = 0.001$)。在反流性食管炎,轻、中、重度炎症评级的 ET-1 表达分值分别为 36.08 ± 27.84 , 65.86 ± 11.82 , 98.00 ± 8.49 ,呈阶梯式升高,组间差异有统计学意义($P = 0.003$)。ET(A)R 及 ET(B)R 在炎症及非炎症组织中表达均较弱,各组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 ET-1 及 ET(A)R 在反流性食管炎中表达增加可能与炎症有关,ET-1 可能在 BE 的形成过程中起作用。

【关键词】 内皮缩血管肽 1; 食管炎; Barrett 食管; 免疫组织化学; 实时定量 PCR

Increased expression of endothelin-1 and its receptor in reflux esophagitis and Barrett esophagus TENG Xiao-jun, LIU Rong, LI Xiang-jin, ZHU Shan-ling, CHEN Xin-hao, HE Jiang-fu. Department of Gastroenterology, Institute of Digestive Disease of Huangshi City, The Fifth Hospital of Huangshi City, Huangshi 435005, China
Corresponding author: LIU Rong, Email: tfhoo2006@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To examine the expression of endothelin-1 (ET-1) and its receptors in human reflux esophagitis and Barrett esophagus. **Methods** Endoscopic biopsies of normal squamous epithelium (NSE) ($n = 20$), reflux esophagitis (RE) ($n = 22$), and long segment Barrett esophagus (BE) ($n = 14$) were obtained. The segmental degree of endoscopic and histopathological inflammation was graded, and immunohistochemistry and real-time quantitative polymerase chain reaction were used to determine the expression of ET-1 and its receptors: ET(A)R and ET(B)R. **Results** ET-1 and ET(A)R mRNA levels were higher in RE than in normal squamous epithelium (3.25 ± 1.78 vs. 1.10 ± 0.71 , $P = 0.000$; 2.13 ± 1.06 vs. 1.12 ± 0.64 , $P = 0.001$, respectively). In BE, relative ET-1 mRNA levels in the proximal segment were higher than in the distal segment (3.03 ± 1.83 vs. 1.16 ± 0.70 , $P = 0.004$) and in normal esophageal epithelium ($P = 0.002$). There was no significantly difference of ET(A)R mRNA levels between the proximal segment and the distal segment (1.99 ± 1.28 vs. 1.14 ± 0.67 , $P = 0.072$). ET(B)R mRNA expression was unaltered between the groups. Furthermore, immunohistochemistry demonstrated that ET-1 expression increased significantly in RE (51.18 ± 30.14) compared to those in normal squamous epithelium (21.10 ± 18.17 , $P = 0.000$) and in distal BE segment (28.02 ± 24.92 , $P = 0.022$). There were more ET-1 positive cells in proximal BE segment (50.07 ± 25.88) than in distal BE segment ($P = 0.030$) and in normal squamous epithelium ($P = 0.001$). ET-1 expression increased in a stepwise manner with the growing degree of inflammation, and there were significant differences between mild, moderate, and marked degree esophagitis (36.08 ± 27.84 , 65.86 ± 11.82 , 98.00 ± 8.49 , $P = 0.003$). However, expression of receptors remained unchanged. **Conclusions** This study demonstrates that overexpression of ET-1 and ETAR in esophagitis may be related to the inflammatory process. ET-1 may play a

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.24.105

作者单位: 435005 湖北省黄石市第五医院消化科 湖北省黄石市消化病防治研究所(滕小军、刘荣、李祥金、朱珊玲、贺降福);湖北省黄石市第五医院病理科(陈新皓)

通讯作者: 刘荣, Email: tfhoo2006@yahoo.com.cn

significant role in the progression of Barrett metaplasia.

【Key words】 Endothelin-1; Esophagitis; Barrett esophagus; Immunohistochemistry; Real-time quantitative polymerase chain reaction

内皮素(ET)是一种生物活性短肽,包括 ET-1、2、3、4 四种亚型,其受体有 ET(A)、ET(B)两种,研究证实它具有强烈的缩血管作用^[1-2]。同时 ET-1 能刺激细胞因子的产生、调节黏附分子表达及中性粒细胞的黏附与迁移,在炎症反应过程中发挥重要作用^[3-6]。胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)的发生主要是由于食管下段括约肌(LES)功能障碍,反流物导致食管下段暴露的食管黏膜发生病理损害,导致反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的发生。如果反流导致的损伤持续存在,则可能发生柱状上皮取代鳞状上皮形成 Barrett 食管(Barrett esophagus, BE)。有关 BE 形成的确切机制还不清楚,近来有研究显示, BE 与炎症反应密切相关,而且 BE 中的不同部位,炎症反应存在差异并伴有相应的炎症细胞因子的表达^[7-9]。本实验通过实时定量 PCR 及免疫组化法检测 ET-1 及其受体 ET(A)、ET(B)在 RE 和 BE 中的表达,探讨 ET-1 在 RE 和 BE 中所起的作用。

材料与方 法

1. 标本:所有组织均为我院内镜中心 2009 年 3 月至 2010 年 6 月活检标本,共 56 例,其中男 42 例,女 14 例。14 例长段 BE 是指胃食管连接处(GEJ)与齿状线(SCJ)的距离 ≥ 3 cm,同时合并肠上皮化生,其中男 10 例,女 4 例,年龄(62.1 \pm 18.5)岁。自 GEJ 按 4 象限每隔 2 cm 取活检。GEJ 上 1 cm 处为远端 BE,齿状线下 1 cm 处为近端 BE。22 例食管炎符合洛杉矶标准^[10],其中男 16 例,女 6 例,年龄(59.4 \pm 15.6)岁。炎症的组织学评分标准:无:0,轻度:1,中度:2,重度:3。20 例正常食管标本作为对照组,其中男 14 例,女 6 例,年龄(65.6 \pm 12.7)岁。每例标本被分为 3 份,石蜡固定行组织学及免疫组化检查,液氮保存行实时定量 PCR。入组病例均签署知情同意书,本实验获黄石市第五医院伦理委员会批准。

2. 实时定量 PCR:在低温中使用研钵将食管组织研磨成粉末状,加入 Trizol 试剂(美国 Gibco 公司)提取组织标本的总 RNA,用紫外分光光度仪测定 RNA 浓度。每例标本分别取 2 μ g,用逆转录试剂盒(美国 Gibco 公司)逆转录制备 cDNA。应用 Taqman 探针方法进行 PCR 反应,以 β -actin 作为内参,ET-1、ET(A)R、ET(B)R 和 β -actin 的引物和探针购自上海生工公司(表 1)。荧光定量 PCR 仪为 Applied Biosystems 公司的 ABI7000。反应条件为:50 $^{\circ}$ C 2 min,95 $^{\circ}$ C 10 min,

95 $^{\circ}$ C 延伸 15 s,扩增 40 个循环,60 $^{\circ}$ C 延伸 1 min。检测各模板的 Ct 值,所有试验均重复 3 次取均值,阴性对照不加模板。通过 Δ Ct = Ct 目的基因-Ct 内参基因公式,计算出目的基因相对于看家基因的表达强度。结果采用比较 Ct 法定量,根据 $\Delta\Delta$ Ct 值反映出该基因在不同标本中的相对表达水平。

表 1 引物和 Taqman 探针序列

基因及寡核苷酸	序列
ET-1	
上游引物	5'-GCTCGTCCCTGATGGATAAAG-3'
下游引物	5'-AGGGCTTCCAAGTCCATACG-3'
探针	5' F-TGTGTCTACTTCTGCCACCTGGACATCA-3' T
ET(A)R	
上游引物	5'-GGGATCACCGTCTCAACCT-3'
下游引物	5'-CAGACTCCAGGAGGCAACT-3'
探针	5' F-CTCTGTACCTGTCAACACTAAGA-3' T
ET(B)R	
上游引物	5'-GGTTCAAAATGGACAGCAG-3'
下游引物	5'-CACCAATCTTTTGTCTCTTG-3'
探针	5' F-ACAGCCAGAACCACAGACCACCC-3' T
β -actin	
上游引物	5'-TCGCCTTTGCCGATCC-3'
下游引物	5'-CGAAGCCGGCTTGC-3'
探针	5' F-TCGACAACGGCTCCGGCATG-3' T

3. 免疫组化:活检标本经 4% 甲醛固定,石蜡包埋,4 μ m 连续切片,ET-1、ET(A)R 和 ET(B)R 单克隆抗体购自 Abcam 公司,免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥公司。采取链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶免疫组化染色法(SP)检测,步骤严格按说明书进行。免疫组化评分标准:阳性细胞数(0~100) \times 染色强度(0 无,1 弱,2 中度,3 强),所得结果为免疫组化分值(0~300)。采用双盲阅片法,结果不一致时,经过讨论后获得最后分值。

4. 统计学分析:运用统计软件 SPSS 13.0 分析,免疫组化结果及荧光定量 PCR 结果均采用独立样本 *t* 检验;ET-1 在不同程度食管炎中的表达采用单因素方差分析(One-Way ANOVA);BE 两端炎症程度的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

结 果

1. RE 与 BE 的内镜及组织学炎症分级:22 例 RE

患者中,内镜下诊断为食管炎 B 级 8 例、A 级 14 例。组织学检查炎症程度轻、中、重度分别为 13、7、2 例。BE 的平均长度为 4.4 cm (3~7 cm),组织学检查显示均有不同程度的肠化, BE 的炎症程度,近侧端轻、中、重度分别为 9、4、1 例;远侧端轻度 9、无 5 例。近侧端的炎症评分显著高于远侧端 ($P=0.007$)。

2. 实时定量 PCR 检测 ET-1、ET(A)R 及 ET(B)R mRNA 表达水平:RE 的 ET-1 及 ET(A)R mRNA 水平均显著高于正常食管上皮 (3.25 ± 1.78 vs. 1.10 ± 0.71 , $P=0.000$; 2.13 ± 1.06 vs. 1.12 ± 0.64 , $P=0.001$)。BE 近侧端的 ET-1 mRNA 水平显著高于 BE 远侧端 (3.03 ± 1.83 vs. 1.16 ± 0.70 , $P=0.004$) 及正常食管上皮 ($P=0.002$), BE 近侧端的 ET(A)R mRNA 水平高于远侧端 BE,但差异无统计学意义 ($P=0.072$)。各组间 ET(B)R mRNA 水平相比无统计学意义 ($P>0.05$) (图 1)。

3. 免疫组化法检测 ET-1、ET(A)R 及 ET(B)R 表达结果:ET-1 阳性表达为棕褐色,见于食管炎及 BE 近侧端上皮细胞浆、炎性细胞以及血管内皮细胞,在 BE 远侧端及正常食管上皮,ET-1 的表达强度较弱。ET-1 在 RE 中的阳性表达 (51.18 ± 30.14) 显著高于正常食管上皮 (21.10 ± 18.17 , $P=0.000$) 及 BE 远侧端 (28.02 ± 24.92 , $P=0.022$),近侧端 BE 的阳性表达 (50.07 ± 25.88) 显著高于 BE 远侧端 ($P=0.030$) 及正常食管上皮 ($P=0.001$),见图 2,3。ET(A)R 及 ET(B)R 在 RE 中的阳性表达分别为 18.82 ± 12.19 , 12.32 ± 7.95 ,与正常食管上皮相比差异均无统计学意义 (12.70 ± 8.70 , $P=0.071$; 10.25 ± 6.45 , $P=0.363$)。在 BE,近侧端 ET(A)R 及 ET(B)R 的表达分别为 16.21 ± 8.93 , 9.43 ± 6.12 ,与远侧端相比差异无统计学意义 (13.07 ± 8.62 , $P=0.352$; 12.14 ± 7.66 , $P=0.310$)。

在 RE 中,轻、中、重度炎症评级的 ET-1 表达分值分别为 36.08 ± 27.84 , 65.86 ± 11.82 , 98.00 ± 8.49 ,呈阶梯式升高,组间差异有统计学意义 ($P=0.003$)。

讨 论

研究证实,ET-1 除了在血管中表达外,还广泛分布在消化道黏膜组织中,ET-1 在应激性溃疡、乙醇以及幽门螺旋杆菌诱导的胃黏膜损伤中起主要作用^[11-13]。在溃疡性结肠炎,黏膜层中浸润的单核细胞或多核细胞可能产生 ET-1,同时,ET-1 能作为一个促炎症因子诱导促炎症反应以及白细胞在黏膜下血管的黏附^[14-16]。目前,有关 ET-1 与食管炎的关系的研究较少^[17],本研究首次证实,与正常食管相比,ET-1 在 RE 中表达显著增加,而且炎症程度越重,ET-1 的表达越高。

目前,GERD 食管损伤的确切机制还不清楚。一般认为,胃内容物如酸、蛋白酶、胰酶以及胆盐导致食管黏膜的腐蚀及化学损伤,但食管黏膜的损伤程度与反流物的量无相关性。Souza 等^[18]报道,反流的胃液并没有对食管黏膜导致直接的损伤,食管损伤是反流物刺激了食管黏膜细胞分泌化学因子间接引起的。反流入食管的胃内容物能诱导黏膜下层的 T 细胞活化,进而释放细胞因子和化学因子。细胞因子和化学因子则可通过募集多核细胞和释放炎症介导因子启动、放大并终止炎症反应。本研究显示,ET-1 及 ET(A)R 在食管炎症组织中的表达显著高于非炎症组织,表明 ET-1 与 RE 的炎症反应关系密切。

ET(A)R 与 ET(B)R 受体广泛存在于人血管中,发挥血管调节功能并对平滑肌的增殖起重要作用。在消化道,ET-1 通过 ET(A)R 及 ET(B)R 调节胃、食管及肠道平滑肌的收缩和舒张^[19]。

本研究显示,ET-1 及 ET(A)R 受体在食管炎表达升高,这与 ET-1 及 ET(A)R 在其他炎症过程中表达增加一致。Mencarelli 等^[20]的研究显示,中性粒细胞及巨噬细胞同时表达 ET-1 及 ET(A)R,认为 ET-1 以自分泌或旁分泌形式通过自身特异性受体在募集和活化炎症细胞过程中发挥重要作用。在本研究中 ET(B)R 受体的表达较弱,而且在炎症及非炎症组织中表达无统计学差异,可能是由于 ET(B)R 仅在外周血中的单核细胞中表达,而在局部浸润的炎症细胞中无表达有关^[21]。文献报道 ET-1 的促炎作用包括:促进中性粒细胞聚集并产生过氧化物、增加血小板活化因子、刺激巨噬细胞产生细胞因子如 TNF- α 等^[22-24]。IL-1 β 作为一种强大的促炎症细胞因子在许多炎症疾病中表达增加,反流诱导的食管黏膜及肌层,IL-1 β 的表达亦增加^[25-26]。我们尚未发表的资料显示,用酸性胆盐刺激食管上皮细胞,ET-1 的表达未见变化,而用 IL-1 β 刺激时,ET-1 水平增加,并存在剂量依赖关系。这提示 ET-1 可能通过与其他细胞因子相互作用导致炎症持续存在。

目前公认的上皮细胞化生的机制是炎症诱导一种干细胞向另一种干细胞转化^[25]。在食管下端,长期酸和(或)胆盐刺激诱发炎症反应,使食管下端的鳞状上皮被柱状上皮替代,称为 BE。愈来愈多的证据表明,炎症在 BE 的形成过程中起重要作用。当 BE 形成时,炎症反应由 Th1 型(主要表达 IL-1 β 、IL-8 及 IFN- γ) 转化为 Th2 型(主要表达 IL-4 和 IL-10)^[27]。Fitzgerald 等^[9]的研究显示,长段 BE 的不同区域,细胞因子的表达不同。促炎细胞因子如 IL-1 β 及 IL-8 主要在 BE 的近端,即靠近鳞-柱状上皮交界处表达,而抗炎细胞因子如 IL-10 则主要在 BE 的远端,即邻近胃-食管交界处表

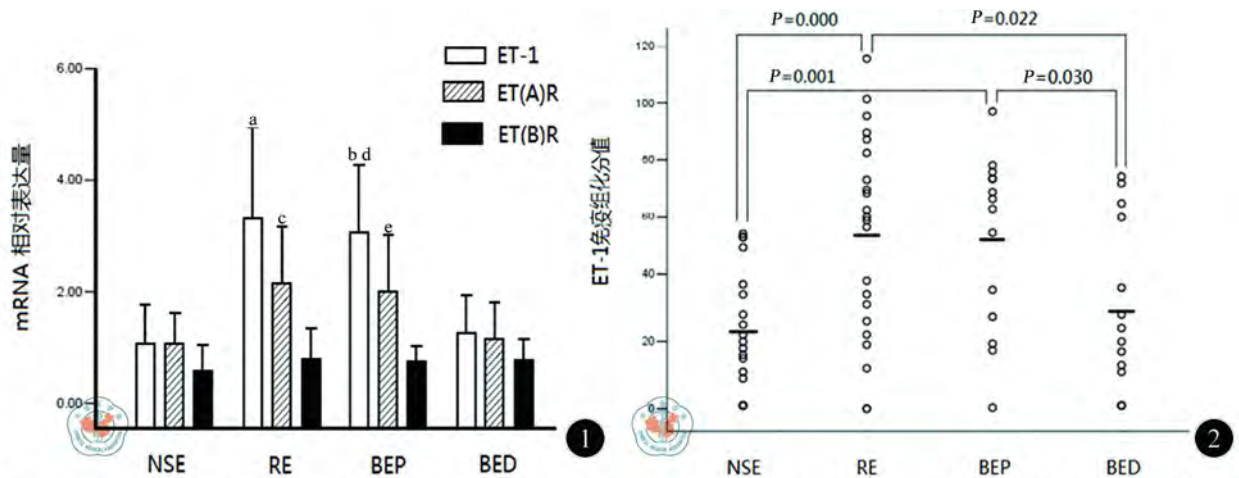


图1 NSE、RE、BE近端及远端ET-1、ET(A)R及ET(B)R mRNA表达水平的比较。与NSE比较, ^aP=0.000; ^bP=0.002; ^cP=0.001; 与BED比较, ^dP=0.004; ^eP=0.072。NSE: 正常食管上皮; RE: 反流性食管炎; BEP: BE近侧端; BED: BE远侧端 图2 正常食管黏膜、RE、BE近端及远端ET-1免疫组化分值的比较

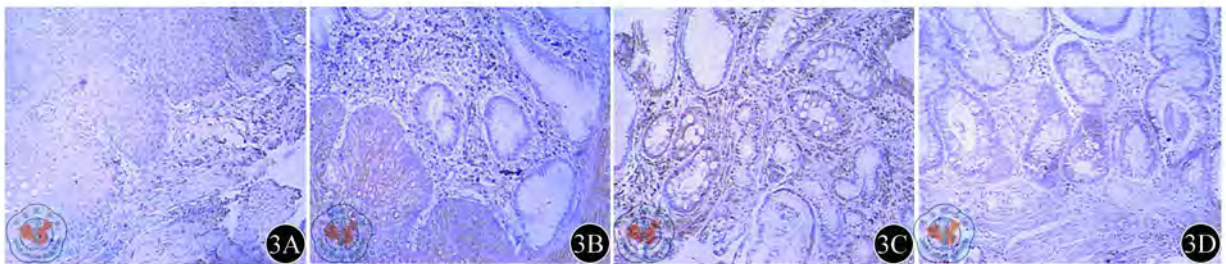


图3 ET-1蛋白在正常食管黏膜(3A)、RE(3B)、BE近端(3C)及BE远端(3D)中的表达(DAB染色+苏木素复染×400)。强阳性表达见于食管炎及BE近端上皮细胞质、炎性细胞以及血管内皮细胞,在BE远端及正常食管上皮,ET-1为弱表达

达。这表明柱状上皮的移行伴随着相应的免疫反应。本研究显示,近端BE的炎症程度显著高于远端BE,与文献报道相似。而且,ET-1在近端BE中的表达显著高于远端BE,提示可能是促炎症细胞因子或/和炎症细胞诱导ET-1的表达。ET-1可能在BE的形成过程中起作用。

综上所述,ET-1及ET(A)R在RE中高表达与炎症反应密切相关。ET-1在长段BE中不同区域表达的差异提示其可能在BE的形成过程中起作用。但有关ET-1在食管炎及BE发展过程中的确切机制及其与炎症、细胞因子之间的关系还有待深入研究。

参考文献

[1] McMillen MA, Sumpio BE. Endothelins: polyfunctional cytokines. *J Am Coll Surg*, 1995, 180: 621-637.
 [2] Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens*, 1998, 16: 1081-1098.
 [3] Schwarting A, Schlaak J, Lotz J, et al. Endothelin-1 modulates the expression of adhesion molecules on fibroblast-like synovial cells (FLS). *Scand J Rheumatol*, 1996, 25: 246-256.
 [4] Speciale L, Roda K, Saresella M, et al. Different endothelins stimulate cytokine production by peritoneal macrophages and microglial cell line. *Immunology*, 1998, 93: 109-114.
 [5] Sampaio AL, Rae GA, Henriques MG. Role of endothelins on lymphocyte accumulation in allergy. *J Leukoc Biol*, 2000, 67: 189-195.
 [6] Sampaio AL, Rae GA, Henriques MG. Participation of endogenous

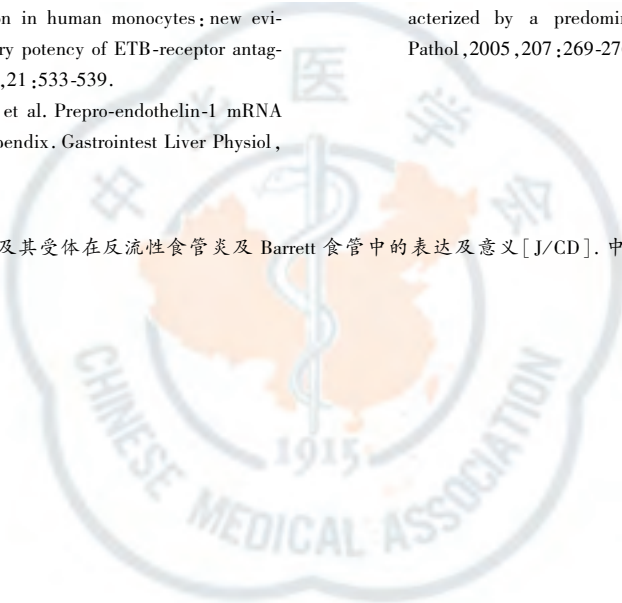
endothelins in delayed eosinophil and neutrophil recruitment in mouse pleurisy. *Inflamm Res*, 2000, 49: 170-176.
 [7] Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1999, 340: 825-831.
 [8] Abdel-Latif MM, O'Riordan J, Windle HJ, et al. NF-kappaB activation in esophageal adenocarcinoma; relationship to Barrett's metaplasia, survival, and response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg*, 2004, 239: 491-500.
 [9] Fitzgerald RC, Abdalla S, Onwuegbusi BA, et al. Inflammatory gradient in Barrett's oesophagus; implications for disease complications. *Gut*, 2002, 51: 316-322.
 [10] Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*, 1999, 45: 172-180.
 [11] Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A. Up-regulation of endothelin-converting enzyme-1 in gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267: 801-805.
 [12] Michida T, Kawano S, Masuda E, et al. Endothelin-1 in the gastric mucosa in stress ulcers of critically ill patients. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92: 1177-1181.
 [13] Ning JW, Lin GB, Ji F, et al. Preventive effects of geranylgeranylacetone on rat ethanol-induced gastritis. *World J Gastroenterol*, 2012, 18: 2262-2269.
 [14] Murch SH, Braegger CP, Sessa WC, et al. High endothelin-1 immunoreactivity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Lancet*, 1992, 339: 381-385.
 [15] Boros M, Massberg S, Baranyi L, et al. Endothelin 1 induces leukocyte adhesion in submucosal venules of the rat small intestine. *Gastroenter-*

- ology, 1998, 114:103-114.
- [16] Anthoni C, Mennigen RB, Rijcken EJ, et al. Bosentan, an endothelin receptor antagonist, reduces leucocyte adhesion and inflammation in a murine model of inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*, 2006, 21:409-418.
- [17] Ozel SK, Dagli TE, Yuksel M, et al. The roles of free oxygen radicals, nitric oxide, and endothelin in caustic injury of rat esophagus. *J Pediatr Surg*, 2004, 39:1381-1385.
- [18] Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*, 2009, 137:1776-1784.
- [19] Huang SC. Endothelin receptor in gastrointestinal smooth muscle. *Curr Protein Pept Sci*, 2005, 6:547-557.
- [20] Mencarelli M, Pecorelli A, Carbotti P, et al. Endothelin receptor A expression in human inflammatory cells. *Regul Pept*, 2009, 27:1-5.
- [21] Juergens UR, Racké K, Uen S, et al. Inflammatory responses after endothelin B (ETB) receptor activation in human monocytes; new evidence for beneficial anti-inflammatory potency of ETB-receptor antagonism. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21:533-539.
- [22] Massai L, Carbotti P, Cambiaggi C, et al. Prepro-endothelin-1 mRNA and its mature peptide in human appendix. *Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284:G340-348.
- [23] Achmad TH, Rao GS. Chemotaxis of human blood monocytes toward endothelin-1 and the influence of calcium channel blockers. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 189:994-1000.
- [24] Zouki C, Baron C, Fournie A, et al. Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: role of ETA receptors and platelet activating factor. *Br J Pharmacol*, 1999, 127:969-979.
- [25] Cao W, Cheng L, Behar J, et al. Proinflammatory cytokines alter/reduce esophageal circular muscle contraction in experimental cat esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287:G1131-1139.
- [26] Mönkemüller K, Wex T, Kuester D, et al. Interleukin-1beta and interleukin-8 expression correlate with the histomorphological changes in esophageal mucosa of patients with erosive and non-erosive reflux disease. *Digestion*, 2009, 79:186-195.
- [27] Moons LM, Kusters JG, Bultman E, et al. Barrett's oesophagus is characterized by a predominantly humoral inflammatory response. *J Pathol*, 2005, 207:269-276.

(收稿日期:2012-10-29)

(本文编辑:戚红丹)

滕小军, 刘荣, 李祥金, 等. 内皮素 1 及其受体在反流性食管炎及 Barrett 食管中的表达及意义 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(24): 8118-8122.



中 华 医 学 会