

• 综述 •

从反流性食管炎到巴雷特食管:食管菌群扮演的角色*

郭政¹ 唐艳萍^{2Δ} 李明莉³ 杨磊² 李培彩² 刘磊² 刘茜² 弓艳霞²

[摘要] 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)在未经临床干预的情况下存在向巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)发展的风险,而 BE 将进一步发展成为食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)。食管菌群的改变可介导食管炎症,影响 RE 的进展,促进“RE-BE”转变的进程。识别食管菌群的改变将进一步促进人类对 RE 和 BE 发病机制及进展的理解。本文主要综述了食管菌群对 RE 和 BE 影响,以及饮食、吸烟、药物、益生菌、抗生素或中药等对食管微生物群的调节作用,为临床 RE 和 BE 的诊断及个性化治疗提供新思路。

[关键词] 反流性食管炎;巴雷特食管;食管菌群

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.10.16

[中图分类号] R571 **[文献标志码]** A

From reflux esophagitis to Barrett's esophagus: the role of esophageal microbiome

GUO Zheng¹ TANG Yanping² LI Mingli³ YANG Lei² LI Peicai² LIU Lei²
LIU Xi² GONG Yanxia²

(¹Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617, China; ²Department of Gastroenterology, Tianjin Nankai Hospital; ³Graduate School, Tianjin Medical University)

Corresponding author: TANG Yanping, E-mail: cb1699@sina.com

Abstract Reflux esophagitis (RE) is at risk of progressing to Barrett's esophagus (BE) without clinical intervention, which will further develop into esophageal adenocarcinoma (EAC). The esophageal microbiome is one of the hotspots in the research of esophageal diseases. It has been shown that the alteration of the esophageal microbiome can mediate esophageal inflammation and influence the progression of reflux esophagitis, promoting disease progression between RE-BE. Identifying the changes in esophageal flora will further promote our understanding of the pathogenesis and disease progression of RE and BE. This article mainly reviews the influence of esophageal flora on RE and BE, as well as the regulatory effect of diet, smoking, drugs, probiotics, synbiotics, antibiotics, or Traditional Chinese Medicine on esophageal flora, to provide new ideas for clinical diagnosis of RE and BE diseases and personalized treatment.

Key words reflux esophagitis; Barrett's esophagus; esophageal microbiome

食管传统上被认为是无微生物的部位,食管菌群因食管独特的解剖生理结构长期被人们忽视^[1]。随着 16S rRNA 基因测序技术被应用于检测健康人与胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)患者食管菌群生态之间的差异,食管菌群在食管疾病中的面纱被逐步揭开^[2]。

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是

GERD 的常见类型之一,是指胃或十二指肠内容物如胃蛋白酶等反流进入食管,引起食管黏膜损伤,在临床主要表现为反酸和烧心,镜下可见食管黏膜糜烂或溃疡的疾病^[3]。BE 是 GERD 的并发症,是指内镜下可见食管鳞状上皮与胃柱状上皮的交界线,且其相对于胃食管结合部上移超过 1 cm,病理证实食管下段的正常复层鳞状上皮被化生的柱状上皮所取代的疾病^[4]。有学者对 10 463 篇文献进行分析,发现与无胃食管反流症状者相比,有食管反流症状者内镜下疑似 BE 的患者合并 OR 值为 1.67,组织学确诊 BE 的患者合并 OR 值为 2.42,每周胃食管反流症状与长节段 BE 强相关,OR 值为 6.30,提示 RE 存在发展成为 BE 的风险^[5]。且与一般人群相比,BE 患者发生食管腺癌(esopha-

*基金项目:国家自然科学基金(No:82274253、82204988、82074213)

¹天津中医药大学研究生院(天津,301617)

²天津市南开医院消化内科

³天津医科大学研究生院

^Δ审校者

通信作者:唐艳萍, E-mail: cb1699@sina.com

geal adenocarcinoma, EAC) 的风险增加 24 倍^[6],在非发育不良的 BE 患者中,每年有 0.33% 进展为 EAC^[7]。

菌群微生态可能是影响 RE 和 BE 疾病发生发展的关键因素^[8-9]。明确不同个体如健康人与 RE 和 BE 患者食管菌群的组成差异,以及菌群差异造成的影响及机制,能够为临床通过调节菌群生态平衡进而达到干预疾病提供理论依据和个体化的治疗方案。

1 食管菌群的影响因素

对于健康人来说,改变食管菌群组成的因素主要包括年龄、饮食、口腔卫生和吸烟等^[2]。有研究表明,无论疾病状态如何,随着年龄的增长,食管微生物中革兰阳性菌数量增加,革兰阴性菌(黑色素普雷沃菌)数量减少^[10]。

1.1 饮食

食物对人类体内微生物菌群组成分布起着核心作用^[11]。高膳食纤维可以使 BE 患者食管黏膜菌群厚壁菌门相对丰度增加,变形菌门相对丰度降低,有益于患者的治疗,而低膳食纤维则会使革兰阴性菌相对丰度增加^[12],与 RE 患者食管菌群改变类似,即低膳食纤维可能是 RE 和 BE 的不利因素。在动物实验中,与较低脂肪饮食组相比,高脂肪乳制品组 BE 的成模率明显升高,这可能与菌群改变导致脂肪摄入后胆汁中牛磺酸结合物浓度增加有关^[13]。

1.2 吸烟

全世界约有 20 亿人使用烟草产品,与吸烟有关的疾病每年导致全球至少 400 万人死亡^[14]。环境因素在塑造人类相关微生物群落和免疫反应方面发挥着重要作用,主动吸烟或暴露于二手烟均与潜在致病菌的定植有关^[15-17]。吸烟者食管菌群较不吸烟者和戒烟者 α 多样性高、 β 多样性低,而不吸烟者和戒烟者之间无明显差异^[18]。主动吸烟可导致一些潜在有益菌属(梭状芽孢杆菌属、苏黎世杆菌属等)的相对丰度降低,而潜在有害菌属(脱硫弧菌属、嗜胆菌属等)相对丰度增加^[19]。

1.3 药物

对食管菌群产生影响的常见药物有抗生素、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)等。青霉素暴露与 EAC 发生风险增加呈剂量依赖性关系,这可能与青霉素导致食管保护性细菌减少有关^[20]。对 EAC 根治术后大鼠使用青霉素、链霉素后,相对正常组,抗生素组大鼠食管菌群中乳酸杆菌相对丰度降低,梭状杆菌相对丰度显著升高^[21]。PPIs 可通过增加抗生素合成和乙酸盐产生途径进而影响食管菌群结构,其对 RE 患者食管菌群的影响大于正常人^[10]。经 PPIs 处理的远端食管活检组织中食管菌群梭菌科、毛螺菌科等增加,从毛单胞菌科减少^[22]。经瑞巴派特治疗后的 BE 患者食管黏膜中乳杆菌属等有益菌属较治疗前显著

增高^[23]。

1.4 其他因素

此外,食管菌群的特征与年龄、心理、胃内菌群、口腔卫生等相关。随着年龄的增长食管中厚壁菌相对丰度升高,拟杆菌相对丰度降低^[10]。“菌群-消化道-脑轴”在中枢神经系统的功能和行为以及消化系统疾病中发挥着重大作用,焦虑、抑郁等心身疾病可能导致食管疾病进一步加重,间接或直接改变食管菌群生态结构^[24]。胃内菌群也可能随胃液反流进入食管,定植于食管进而影响食管菌群,但相关研究较少^[25]。口腔细菌可通过吞咽向食管和胃迁移,在不同口腔健康情况的人群中食管菌群生态也会有所不同^[26]。

2 RE、BE 的食管菌群变化及其影响

2.1 健康人与 RE、BE 患者的食管菌群

2.1.1 健康人食管菌群 1983 年 Mannell 等^[27]发现食管有自己独特的微生物群,以绿链球菌、流感嗜血杆菌、卡他奈瑟菌、B 组链球菌和肺炎克雷伯菌为主。2004 年 Pei 等^[28]发现健康人食管菌群主要包含厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门等 6 大门,菌属中以链球菌属占比最高。2009 年 Yang 等^[29]发现健康人食管菌群中以革兰阳性菌为主,优势菌多为厚壁菌门、链球菌属,并将其归纳为 I 型。2018 年 Dong 等^[30]发现食管菌群构成相对稳定,食管上中下段菌群构成无显著差异。

2.1.2 RE 患者食管菌群 Liu 等^[31]发现 RE 的食管菌群在门水平为变形菌门 43%、厚壁菌门 33%、拟杆菌门 10%、梭菌门 10%、放线菌门 2% 和 TM 72%,属水平为链球菌 20%、巴氏杆菌 10%、克雷伯菌 9%、梭杆菌 9%、嗜血杆菌 9%、普雷沃菌 5%、奈瑟菌 4%、幽门螺杆菌 3%、芽孢杆菌 3% 和细孔菌 3%。Deshpande 等^[32]发现革兰阴性菌富集及功能改变与“RE-BE”转变密切相关,在 GERD 中食管菌群结构改变,部分是由弯曲杆菌等特定类群的持续富集驱动的,其中弯曲杆菌相对丰度水平与肥大细胞活化及溶酶体转录表达水平有关。Blackett 等^[33]再次印证了 GERD 与 BE 患者食管菌群中革兰阴性菌增多,其他菌属减少。

2.1.3 BE 患者食管菌群 Liu 等^[31]发现 BE 食管菌群在门水平为厚壁菌门 55%、变形菌门 20%、拟杆菌门 14%、梭菌门 9%、放线菌门 2%,属水平为细孔菌 19%、普雷沃菌 12%、链球菌 11%、梭杆菌 9%、双歧杆菌 4%、幽门螺杆菌 4%、奈瑟菌 4%、放线菌 4%、乳酸杆菌 4%、透析菌 3% 和无色杆菌 3%,其中 BE 患者食管菌群中梭杆菌较正常人食管菌群相对丰度高。Amir 等^[22]研究发现肠杆菌科(主要是大肠杆菌属)可能与食管异常有关的。Zaidi 等^[34]发现 BE 患者食管菌群中大肠杆菌丰度高于健康人及 GERD 患者食管菌群。另外还发现 BE 患者较健康人的食管菌群弯曲杆菌增多^[33]、嗜血杆菌在 BE 食管黏膜中富集^[35],其他菌

群下降。Gall 等^[36]发现 BE 危险因素与链球菌属和普雷沃菌属比率呈负相关。

总体来说, BE 与 RE 食管菌群组成既有相似又存在一定差异(表 1),但两者革兰阳性菌均较正

常人食管菌群减少,革兰阴性菌增多,这可能与弯曲杆菌属、梭杆菌属等革兰阴性菌属相对丰度增高,链球菌属相对丰度下降有关。

表 1 不同研究对象的食管菌群结构

作者	出版时间	研究方法	研究对象	食管菌群结构
Dong 等 ^[30]	2018	16S rRNA	健康人	门水平:主要为变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、梭菌门和 TM7; 属水平:以链球菌、奈瑟菌、普雷沃菌、放线菌和细孔菌的相对丰度较高。
Yu 等 ^[37]	2019	16S rDNA	健康人	门水平:厚壁菌门 36.9%、放线菌门 34.6%、拟杆菌门 16.5%、变形菌门 10.6%; 属水平:双歧杆菌属 32.5%、拟杆菌属 7.0%、克雷伯菌属 6.9%、链球菌属 2.8%。
Liu 等 ^[31]	2013	16S rDNA	RE 患者	门水平:主要为变形菌门 43%、厚壁菌门 33%、拟杆菌门 10%、梭菌门 10%; 属水平:链球菌 20%、巴氏杆菌 10%、克雷伯菌 9%、梭杆菌 9%、嗜血杆菌 9%、普雷沃菌 5%。
Yu 等 ^[37]	2019	16S rDNA	RE 患者	轻度 RE:门水平:厚壁菌门 36.6%、放线菌门 38.4%、拟杆菌门 13.2%、变形菌门 10.8%；属水平:双歧杆菌属 32.3%、拟杆菌属 6.3%、克雷伯菌属 7.0%、链球菌属 2.7%。 重度 RE:门水平:厚壁菌门 38.0%、放线菌门 34.2%、拟杆菌门 13.7%、变形菌门 12.0%；属水平:双歧杆菌属 31.5%、拟杆菌属 6.8%、克雷伯菌属 7.5%、链球菌属 2.8%。
Amir 等 ^[22]	2014	16S rRNA	BE 患者	发现胃液中肠杆菌科(主要是大肠杆菌属)与食管异常有关,可能通过反流进入食管。
Liu 等 ^[31]	2013	16S rDNA	BE 患者	门水平:厚壁菌门 55%、变形菌门 20%、拟杆菌门 14%、梭菌门 9%、放线菌门 2%; 属水平:细孔菌 19%、普雷沃菌 12%、链球菌 11%、梭杆菌 9%、双歧杆菌 4%、幽门螺杆菌 4%、奈瑟菌 4%、放线菌 4%、乳酸杆菌 4%、透析菌 3%和无色杆菌 3%。
Blackett 等 ^[33]	2013	共培养实验	BE 患者	BE 患者较健康人的食管菌群弯曲杆菌增多。
Zaidi 等 ^[34]	2016	PCR-ESI-MS-TOF	BE 患者	食管菌群中大肠杆菌丰度较健康人及 RE 患者食管菌群高。
Okereke 等 ^[35]	2019	16S rDNA	BE 患者	嗜血杆菌在 BE 食管黏膜中富集。
Gall 等 ^[36]	2015	16S rRNA	BE 患者	BE 危险因素与链球菌属和普雷沃菌属比例呈负相关。
高峰等 ^[38]	2021	16S rDNA	RE 大鼠	有益菌减少;消化链球菌属(1.7±0.7)%,螺杆菌属(1.0±0.5)%,苏黎世杆菌属(0.5±0.2)%。
贾梦真等 ^[39]	2019	16S rDNA	RE 大鼠	消化链球菌属增多,螺杆菌属、乳球菌属减少。

2.2 食管菌群变化对 RE 和 BE 的影响及可能机制

2.2.1 对食管屏障的影响

RE 和 BE 中食管菌群革兰阴性菌富集,革兰阴性菌细胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)增多激活 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR),并激活 NF-κB、MAPK 等炎症信号通路,从而促进食管黏膜炎性细胞的浸润和食管屏障的破坏,导致正常食管向 RE、BE 转化^[40-42]。LPS 还可通过 TLR4 信号通路激活 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3),增加炎性细胞因子的释放,引发炎症级联反应^[43]。普雷沃菌在异常的食管远端菌群中大量存在,被证明是 LPS 的关键生产者,促进了 TLR 激活^[10]。另外,食管菌群可以影响上皮细胞黏蛋

白(mucin, MUC)的分泌, MUC 表达于 BE 食管中,在正常食管上皮中不表达, MUC 可以通过与 IL-1、IL-6 和 TNF-α 等结合,调节炎症反应^[44-46]。

2.2.2 对食管下括约肌动力的影响

食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)动力障碍是导致 RE 发生的重要因素^[47]。革兰阴性菌增多可诱导一氧化氮合成,进而降低 LES 蠕动频率,加重胃液反流的同时诱导食管癌的发生^[48]。研究表明被 LPS 感染的小鼠,其括约肌释放过量的一氧化氮,可能下调神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)导致 LES 收缩障碍^[49]。此外其他研究发现, LES 松弛可能与局部炎症和自身免疫相关,而炎症和免疫与癌症的发生密切

相关^[50]。

2.2.3 对内脏高敏感的影响 内脏高敏感评估与反流症状严重程度有关^[51]。LPS 释放增多可激活肥大细胞表面的 TLR4,活化肥大细胞使其脱颗粒释放类胰蛋白酶(tryptase,TPS)及多种炎性因子,TPS 激活蛋白酶活化受体 2(protease-activated receptor 2,PAR2),而 PAR2 广泛表达于食管上皮及神经纤维,对食管内脏高敏感发挥着重要调节作用^[52-53]。PAR2 与辣椒素受体(transient receptor potential vanilloid 1,TRPV1)具有协同作用,在 RE 食管内脏高敏感和食管下端炎症的病理机制中具有重要意义^[52,54-55]。这提示食管菌群中革兰阴性菌富集可能通过 LPS 的增多间接调控食管内脏高敏感,从而对 RE 和 BE 产生影响。

3 改善食管菌群平衡的方法

3.1 益生菌、益生元

益生菌是食物或补充剂中有益人体健康的活细菌,益生元由难消化非淀粉多糖和低聚糖构成,可被有益菌分解吸收,促进有益菌生长。双歧杆菌和乳杆菌可降低 2 种不同 BE 细胞系中 TNF- α 和 COX2 的表达^[56]。临床研究表明,RE 患者中埃索美拉唑联合益生菌(枯草芽孢杆菌和粪便大肠杆菌)干预组的治疗效果明显优于安慰剂组^[57]。临床研究表明,益生元甘蔗粉可能通过调节细菌产物间接促进胃排空,减轻 GERD 患者症状^[58]。

3.2 抗生素

抗生素可以直接改变菌群,在各种消化道感染性疾病中可发现,如幽门螺杆菌感染、小肠细菌过生长等^[59]。Tian 等^[60]发现使用抗生素根除幽门螺杆菌感染会影响下段正常的食管微生物菌群。另外给予 BE 大鼠青霉素 G 和链霉素,可以改变食管微生物的组成,但不影响其发生率^[61]。但目前仍无临床研究证明抗生素对 RE 或 BE 中食管菌群失调有直接治疗作用,如何在 RE 和 BE 的治疗中合理使用抗生素有待更多的研究。使用抗生素临床治疗 RE,在追求临床益处的同时,会加重微生物组生态失调,保护、适应性塑造或恢复生态平衡的疗法可能是未来治疗 RE 的关注点。

3.3 中医药

已经有多项研究表明中医药可改善 RE 患者症状,在临床上取得良好的疗效^[62-63],虽然关于中医药治疗直接影响食管菌群的研究较少,但是中医药对于胃肠道菌群生态改善效果显著,这提示着中医药对于食管菌群改善作用具有很大潜力。如在一项动物实验研究中,给予 RE 大鼠灌服香连片后,改善了 RE 大鼠食管黏膜炎症及菌群结构,使食管菌群有益菌比例增加^[39]。

4 小结与展望

通过对食管菌群在 RE 和 BE 中相关文献的梳理,发现食管菌群受到饮食、吸烟、药物、年龄、口腔卫生情况、PPI 药物、反流物成分、患者情志等多因

素影响。RE 与 BE 的食管菌群存在明显差异,优势菌和差异菌的变化可能预示着“RE-BE”转变的进程,相较于正常人的食管微生物组成,RE 和 BE 患者食管菌群中革兰阴性菌增多,引起食管炎症反应、LES 松弛、食管屏障破坏等,导致 RE 进一步向 BE 转化。其中大肠杆菌属可能是 RE 向 BE 转化关键菌属,此外,弯曲杆菌属、梭杆菌属也可能促使 RE 向 BE 转变。LPS 是革兰阴性菌细胞壁的重要组成部分,通过结合 TLR4 受体激活 MAPK 和 NF- κ B 等炎症信号通路参与 RE 和 BE 的发病过程。

目前,可以通过合理的干预调节食管菌群紊乱。抗生素能直接影响菌群分布,但抗生素滥用将带来一系列负面问题,而益生元、益生菌、中医药调节食管菌群的作用更为值得推广。中药复方香连片^[39]、清郁和降汤^[64]具有恢复食管菌群微生态作用,深入研究中医药与食管菌群的相互作用,有利于阐明中医药防治 RE 的潜在机制,丰富中医药理论。未来的研究应集中在中药如何改善菌群结构和影响菌群的代谢产物方面,以及这些生物转化代谢产物对中药治疗 RE 是否具有协同或拮抗作用。此外,还需要开展更多高质量的研究,验证中医药调节肠道菌群改善 RE 的安全性,以促进临床应用,为中医药防治 RE 提供新的参考,但关于中医药对于食管菌群的直接作用需要进一步研究。

但是,目前对食管菌群如何调节 RE 和 BE 的机制研究仍处于早期阶段,主要揭示了相关性而不是因果关系。RE、BE 食管菌群研究有一定的局限性,一方面,食管菌群在不同健康人群中有一定的差异,且食管特殊的解剖结构,使样本不易获得,需要对大量的样本进行分析,才能获得食管菌群对 RE、BE 更准确的影响效果。另一方面是否有特定的致病菌驱动 RE 向 BE 的发展仍不明确,迄今为止,关于 RE 和 BE 相关的特定分类群所知甚少。已证明核梭杆菌通过 E-cadherin/ β -catenin 途径直接促进结直肠癌的发生^[65],在 BE 中注意到大肠杆菌的相对丰度较健康人和 RE 患者食管菌群增加,需要进一步的研究来评估其在 RE 向 BE 转化过程中发挥的作用。

食管菌群一方面未来可能作为 RE 与 BE 的鉴别要素,完善补充两者之间的诊断方法,另一方面也可以作为阻断食管癌“炎癌转化”的干预靶点,通过调节食管肠道微生物的组成,进而调节人体新陈代谢,免疫和炎症反应,打破“炎症加重-菌群失衡-炎症加重”这一恶性循环,或可有效改善 RE 症状,减少 BE 的发生和延缓 BE 的进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nardone G, Compare D, Rocco A. A microbiota-centric view of diseases of the upper gastrointestinal tract[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(4):298-312.

- [2] DSouza SM, Houston K, Keenan L, et al. Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of esophageal mucosal disease: A paradigm shift from acid to bacteria? [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(18): 2054-2072.
- [3] 刘思雨, 唐艳萍. 细胞程序性死亡在反流性食管炎发病机制中作用的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2022, 42(4): 218-221.
- [4] 李鹏, 王拥军, 陈光勇, 等. 中国巴雷特食管及其早期腺癌筛查与诊治共识(2017 万宁)[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(9): 798-809.
- [5] Eusebi LH, Telese A, Cirotta GG, et al. Effect of gastro-esophageal reflux symptoms on the risk of Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(8): 1507-1516.
- [6] Cook MB, Coburn SB, Lam JR, et al. Cancer incidence and mortality risks in a large US Barrett's oesophagus cohort[J]. *Gut*, 2018, 67(3): 418-529.
- [7] Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2012, 61(7): 970-976.
- [8] Okereke I, Hamilton C, Wenholz A, et al. Associations of the microbiome and esophageal disease[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 12): S1588-S1593.
- [9] Hunt RH, Yaghoobi M. The Esophageal and Gastric Microbiome in Health and Disease[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(1): 121-141.
- [10] Deshpande NP, Riordan SM, Castaño-Rodríguez N, et al. Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 227.
- [11] Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 360-373.
- [12] Nobel YR, Snider EJ, Compres G, et al. Increasing Dietary Fiber Intake Is Associated with a Distinct Esophageal Microbiome[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(10): 199.
- [13] Dvorak K, Chavarria M, Payne CM, et al. Activation of the interleukin-6/STAT3 antiapoptotic pathway in esophageal cells by bile acids and low pH: relevance to Barrett's esophagus[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(18 Pt 1): 5305-5313.
- [14] DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review[J]. *Mutat Res*, 2004, 567(2-3): 447-474.
- [15] Brook I, Gober AE. Recovery of potential pathogens and interfering bacteria in the nasopharynx of smokers and nonsmokers[J]. *Chest*, 2005, 127(6): 2072-2075.
- [16] Brook I, Gober AE. Recovery of potential pathogens in the nasopharynx of healthy and otitis media-prone children and their smoking and nonsmoking parents[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2008, 117(10): 727-730.
- [17] Shiloah J, Patters MR, Waring MB. The prevalence of pathogenic periodontal microflora in healthy young adult smokers[J]. *J Periodontol*, 2000, 71(4): 562-567.
- [18] Vogtmann E, Flores R, Yu G, et al. Association between tobacco use and the upper gastrointestinal microbiome among Chinese men[J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(4): 581-588.
- [19] Wang X, Ye P, Fang L, et al. Active Smoking Induces Aberrations in Digestive Tract Microbiota of Rats[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 737204.
- [20] Boursi B, Mamtani R, Haynes K, et al. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation--Another step in understanding the role of the human microbiota? [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2655-2664.
- [21] Neto AG, Whitaker A, Pei Z. Microbiome and potential targets for chemoprevention of esophageal adenocarcinoma[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(1): 86-96.
- [22] Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M, et al. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors[J]. *Environ Microbiol*, 2014, 16(9): 2905-2914.
- [23] Kohata Y, Nakahara K, Tanigawa T, et al. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(9): 2654-2661.
- [24] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 926-938.
- [25] Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(1): 27-36.
- [26] Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals[J]. *mBio*, 2015, 6(2): e00037.
- [27] Mannell A, Plant M, Frolich J. The microflora of the oesophagus[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 1983, 65(3): 152-154.
- [28] Pei Z, Bini EJ, Yang L, et al. Bacterial biota in the human distal esophagus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(12): 4250-4255.
- [29] Yang L, Lu X, Nossa CW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 588-597.
- [30] Dong L, Yin J, Zhao J, et al. Microbial Similarity and Preference for Specific Sites in Healthy Oral Cavity and Esophagus[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1603.
- [31] Liu N, Ando T, Ishiguro K, et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 130.
- [32] Deshpande NP, Riordan SM, Gorman CJ, et al. Multi-omics of the esophageal microenvironment identifies

- signatures associated with progression of Barrett's esophagus[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1):133.
- [33] Blackett KL, Siddhi SS, Cleary S, et al. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(11):1084-1092.
- [34] Zaidi AH, Kelly LA, Kreft RE, et al. Associations of microbiota and toll-like receptor signaling pathway in esophageal adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:52.
- [35] Okereke I, Hamilton C, Reep G, et al. Microflora composition in the gastrointestinal tract in patients with Barrett's esophagus[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 12):S1581-S1587.
- [36] Gall A, Fero J, McCoy C, et al. Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett's Esophagus Cohort[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129055.
- [37] Yu Y, Gao F, Chen X, et al. Changes in the distal esophageal microbiota in Chinese patients with reflux esophagitis[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(1):18-24.
- [38] 高峰, 贾梦真, 孙玥. 奥美拉唑治疗对反流性食管炎模型大鼠食管菌群构成的影响[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(3):370-375.
- [39] 贾梦真, 高峰, 孙玥, 等. 香连片治疗反流性食管炎大鼠后食管黏膜菌群构成变化研究[J]. *中国医药*, 2019, 14(12):1842-1846.
- [40] Pikarsky E, Porat RM, Stein I, et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer[J]. *Nature*, 2004, 431(7007):461-466.
- [41] Tsukamoto H, Takeuchi S, Kubota K, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein stimulates CD14-dependent Toll-like receptor 4 internalization and LPS-induced TBK1-IKK-IRF3 axis activation[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(26):10186-10201.
- [42] Barona I, Fagundes DS, Gonzalo S, et al. Role of TLR4 and MAPK in the local effect of LPS on intestinal contractility[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(5):657-662.
- [43] Nadatani Y, Huo X, Zhang X, et al. NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome Priming and Activation in Barrett's Epithelial Cells[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(4):439-453.
- [44] Hollingsworth MA, Swanson BJ. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(1):45-60.
- [45] Dohrman A, Miyata S, Gallup M, et al. Mucin gene (MUC 2 and MUC 5AC) upregulation by Gram-positive and Gram-negative bacteria[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1406(3):251-259.
- [46] Glickman JN, Blount PL, Sanchez CA, et al. Mucin core polypeptide expression in the progression of neoplasia in Barrett's esophagus[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(10):1304-1315.
- [47] Xie C, Wang J, Li Y, et al. Esophagogastric Junction Contractility Integral Reflect the Anti-reflux Barrier Dysfunction in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(1):27-33.
- [48] Peter S, Pendergraft A, VanDerPol W, et al. Mucosa-Associated Microbiota in Barrett's Esophagus, Dysplasia, and Esophageal Adenocarcinoma Differ Similarly Compared With Healthy Controls[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(8):e00199.
- [49] Lee SJ, Park H, Chang JH, et al. Generation of nitric oxide in the opossum lower esophageal sphincter during physiological experimentation[J]. *Yonsei Med J*, 2006, 47(2):223-229.
- [50] Priego-Ranero Á, Opdenakker G, Uribe-Uribe N, et al. Autoantigen characterization in the lower esophageal sphincter muscle of patients with achalasia[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34(9):e14348.
- [51] Wong MW, Liu TT, Yi CH, et al. Oesophageal hypervigilance and visceral anxiety relate to reflux symptom severity and psychological distress but not to acid reflux parameters [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(7):923-930.
- [52] Kim JJ, Kim N, Choi YJ, et al. Increased TRPV1 and PAR2 mRNA expression levels are associated only with the esophageal reflux symptoms, but not with the extraesophageal reflux symptoms [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(32):e4387.
- [53] Winkelsett L, Malfertheiner P, Wex T, et al. Mucosal Two-Step Pathogenesis in Gastroesophageal Reflux Disease: Repeated Weakly Acidic Stimulation and Activation of Protease-Activated Receptor-2 on Mucosal Interleukin-8 Secretion[J]. *Digestion*, 2018, 98(1):19-25.
- [54] Wu L, Oshima T, Shan J, et al. PAR-2 activation enhances weak acid-induced ATP release through TRPV1 and ASIC sensitization in human esophageal epithelial cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(8):G695-G702.
- [55] Ma J, Altomare A, Guarino M, et al. HCl-induced and ATP-dependent upregulation of TRPV1 receptor expression and cytokine production by human esophageal epithelial cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(5):G635-G645.
- [56] Snider EJ, Compres G, Freedberg DE, et al. Barrett's esophagus is associated with a distinct oral microbiome[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(3):135.
- [57] Sun QH, Wang HY, Sun SD, et al. Beneficial effect of probiotics supplements in reflux esophagitis treated with esomeprazole: A randomized controlled trial[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(17):2110-2121.
- [58] Beckett JM, Singh NK, Phillips J, et al. Anti-Heartburn Effects of Sugar Cane Flour: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6).

- [15] Xie Y, Zhan X, Tu J, et al. Atractylodes oil alleviates diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by regulating intestinal inflammation and intestinal barrier via SCF/c-kit and MLCK/MLC2 pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 272: 113925.
- [16] You Y, Luo L, You Y, et al. Shengmai Yin formula modulates the gut microbiota of spleen-deficiency rats [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 114.
- [17] Ma P, Peng Y, Zhao L, et al. Differential effect of polysaccharide and nonpolysaccharide components in Sijunzi decoction on spleen deficiency syndrome and their mechanisms [J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153790.
- [18] Junxiu Z, Yu F, Yanyan H, et al. Mast cell activation, TLR4-NF- κ B/TNF- α pathway variation in rats' intestinal ischemia-reperfusion injury and Tongxinluo's therapeutic effect[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2020, 33(4): 1599-1608.
- [19] Xu X, Li D, Gao H, et al. Protective effect of the traditional Chinese medicine xuesaitong on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 1768-1779.
- [20] Wang Y, Zhang X, Li J, et al. Sini Decoction Ameliorates Colorectal Cancer and Modulates the Composition of Gut Microbiota in Mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 609992.
- [21] Li C, Zhu F, Wang S, et al. Danggui Buxue Decoction Ameliorates Inflammatory Bowel Disease by Improving Inflammation and Rebuilding Intestinal Mucosal Barrier[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8853141.
- [22] Wu X, Chen H, Gao X, et al. Natural Herbal Remedy Wumei Decoction Ameliorates Intestinal Mucosal Inflammation by Inhibiting Th1/Th17 Cell Differentiation and Maintaining Microbial Homeostasis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(7): 1061-1071.
- [23] Zhao Y, Luan H, Gao H, et al. Gegen Qinlian decoction maintains colonic mucosal homeostasis in acute/chronic ulcerative colitis via bidirectionally modulating dysregulated Notch signaling[J]. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153182.
- [24] Song F, Wang S, Pang X, et al. An Active Fraction of *Trillium tschonoskii* Promotes the Regeneration of Intestinal Epithelial Cells After Irradiation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 745412.
- [25] Hu J, Huang H, Che Y, et al. Qingchang Huashi Formula attenuates DSS-induced colitis in mice by restoring gut microbiota-metabolism homeostasis and goblet cell function[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113394.
- [26] Che Q, Luo T, Shi J, et al. Mechanisms by Which Traditional Chinese Medicines Influence the Intestinal Flora and Intestinal Barrier[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 863779.
- [27] 沈灵娜, 刘军, 徐瑾, 等. 顾氏健脾益气柔肝方联合恩替卡韦对代偿期乙肝肝硬化患者疗效及肠道菌群和肠黏膜屏障功能的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(4): 255-259.
- [28] Yun HF, Liu R, Han D, et al. Pingkui Enema Alleviates TNBS-Induced Ulcerative Colitis by Regulation of Inflammatory Factors, Gut Bifidobacterium, and Intestinal Mucosal Barrier in Rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3896948.
- [29] Li Y, Li ZX, Xie CY, et al. Gegen Qinlian decoction enhances immunity and protects intestinal barrier function in colorectal cancer patients via gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(48): 7633-7651.
- [30] Dong Y, Fan H, Zhang Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1381-1397.

(收稿日期: 2023-03-06)

(上接第 815 页)

- [59] Rao S, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(10): e00078.
- [60] Tian Z, Yang Z, Gao J, et al. Lower esophageal microbiota species are affected by the eradication of *Helicobacter pylori* infection using antibiotics[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 685-692.
- [61] Sawada A, Fujiwara Y, Nagami Y, et al. Alteration of Esophageal Microbiome by Antibiotic Treatment Does Not Affect Incidence of Rat Esophageal Adenocarcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(11): 3161-3168.
- [62] 宋庆增, 谢胜, 黎丽群. 4 种经方对比质子泵抑制剂治疗反流性食管炎疗效的网状 Meta 分析[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(1): 249-252.
- [63] 郭震浪, 苏振宁, 王正飞, 等. 半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎疗效的 Meta 分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(24): 219-224.
- [64] 黄雨晴, 周易, 黄鹤, 等. 清郁和降汤对反流性食管炎模型大鼠食管组织 LPS/TLR4/NF- κ B 通路及食管黏膜屏障的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(22): 2170-2178.
- [65] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195-206.

(收稿日期: 2023-03-26)