

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.  
Liu Y, Jin SZ, Xu WY. Recent progress in the pathogenesis of achalasia [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(10): 138-142.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.10.021

# 贲门失弛缓症发病机制的研究进展

刘 瑛,金世柱\*,徐婉莹

(哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科,哈尔滨 150086)

**【摘要】** 贲门失弛缓症(achalasia, AC)是一种以食管体部正常蠕动消失、食管下括约肌松弛异常为特征的运动障碍性疾病。近年来这种疾病的发病率连年增加,其发病机制及治疗成为人们关注的热点,研究 AC 的发病机制有利于本病的治疗及预后,AC 主要的发病机制包括遗传性、神经源性、免疫性、病毒感染以及精神心理或多因素共同作用,本文就关于 AC 的发病机制进行讨论。

**【关键词】** 贲门失弛缓症;食管下段括约肌;食管肌间神经丛;发病机制

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 10-0138-05

## Recent progress in the pathogenesis of achalasia

LIU Ying, JIN Shizhu\*, XU Wanying

(Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

**【Abstract】** Achalasia of the cardia is a movement disorder characterized by the absence of normal peristalsis of the esophagus and abnormal relaxation of the lower esophageal sphincter. In recent years, the incidence of this disease has increased yearly, and its pathogenesis and treatment have become a research focus. Studying the pathogenesis of AC is beneficial for the treatment and prognosis of this disease. Its main pathogeneses include inheritance, nerves, immunity, viral infection, and psychology or multifactorial interactions. This article discusses the pathogenesis of achalasia cardia.

**【Keywords】** achalasia; lower esophageal sphincter; myenteric plexus of the esophagus; pathogenesis

贲门失弛缓症(achalasia, AC)是一种以食管动力障碍为特征性疾病,其主要特征是,食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛障碍,吞咽时食管蠕动停止。临床表现为吞咽困难、食物反流、胸痛,体重减轻以及因食物反流所致的刺激性干咳、肺炎等症状。按照最新 2014 年国际芝加哥分类标准,可将 AC 分为三型, I 型为无蠕动性收缩型; II 型为体部增压型; III 型为痉挛高压型,三种亚型的 AC 患者有着不同的临床特征。采用人口统计学的方法,贲门失弛缓症的发病率和患病率分别为

2.2/10 万和 15.3/10 万,发病率随着年龄的增长而增加,无明显性别、地区和种族差异<sup>[1]</sup>。AC 发病机制的研究及新治疗方法的探索有助于改善患者的治疗及预后,然而 AC 的发病机制尚未完全阐明。

### 1 遗传性因素

#### 1.1 神经元型一氧化氮合酶基因 1 缺乏

神经元型一氧化氮合酶基因 1 (neuronal nitric oxide synthase gene 1, *nNOS*<sup>(-/-)</sup>) 其减少或缺乏将导致贲门失弛缓症的典型表现。被人类发现的一氧

[作者简介] 刘瑛(1994—), 硕士研究生, 研究方向: 贲门失弛缓症发病机制的研究进展。E-mail: 1206442341@qq.com

[通信作者] 金世柱(1977—), 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 消化系病的内镜下诊治。E-mail: drshizhujin@hrbmu.edu.cn

化氮合酶基因的遗传多态性包括内皮型 NOS4a4a、诱导型 NOS22GA 和神经元型 NOS29TT<sup>[2-3]</sup>。nNOS (-/-) 与 AC 关系密切,它位于人类染色体 12q24.2 上。研究者们通过小鼠实验,用微型探头导管进行食管测压,吞咽诱发食管压力增高,测定食管压力变化,结果发现 nNOS<sup>(-/-)</sup> 降低时可引起 LES 功能障碍和食管蠕动减慢<sup>[4]</sup>。

### 1.2 血管活性肠肽受体基因 1 (vasoactive intestinal peptide receptor 1, VIPR1) 缺失

VIPR1 正常在食管末端神经元中表达,AC 患者 VIPR1 表达下调,其缺失可能导致食管末端运动神经元受损。VIPR1 位于 3p22 染色体上,在 VIP/VIPR 1 信号应答时,VIPR1 单倍型组合可作为炎症反应的负调节因子。某些个体的亚急性炎症可能导致 VIPR 1 信号在位于食管末端和 LES 的富含 VIP 的肌肠神经元中受损,VIPR1 在肌间质神经元上的丢失会导致 VIP 对肌肠神经元的营养作用减少,最终可能导致其变性,VIPR1 已被证明在肌肠神经元上大量表达,在那里它有潜在的作用<sup>[5]</sup>。Paladini 等<sup>[6]</sup>发现在贲门失弛缓症患者中存在 5 个 VIPR1 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) 位点,包括 (rs421558) Intron-1、(rs437876) Intron-4、(rs417387) Intron-6、rs896、rs9677(3'UTR);其中 (rs421558) Intron-1 的 A 等位基因及 rs9677(3'UTR) 的 C 等位基因与受体下调作用减弱有关。

### 1.3 白细胞介素-23 受体基因 (interleukin-23 receptor, IL-23R)

IL-23R 基因突变可能是 AC 发病的遗传易感因素。IL-23R 位于 1p31 染色体上,是一种编码蛋白,IL-23R 主要由 Th17 细胞表达。一项研究发现 AC 患者 IL-23R 基因在 381 号密码子处精氨酸取代了谷氨酰胺(Arg381Gln),并且暗示了 IL-23R 基因多态性与 AC 有着密切的联系,是 AC 的遗传易感因素<sup>[7]</sup>。Kim 等<sup>[8]</sup>发现 IL-23R 主要出现在炎症和自身免疫性疾病中,比如炎症性肠病(IBD)、牛皮癣和强直性脊柱炎等。但是 IL-23R 具体如何引起贲门失弛缓症,暂时还未明确。

### 1.4 Ras 相关区域家族 1 A 基因 (Ras-association domain family1A gene, RASSF1A 基因)

AC 患者中发现 RASSF1A 基因表达增加。RASSF1A 基因可通过多种途径抑制细胞生长、促进细胞凋亡和衰老,在绝大多数肿瘤中表达下降或缺

失。Van 等<sup>[9]</sup>通过建立小鼠的运动障碍模型(由食道扩张和食道中下部扩张的肌层神经丛中神经细胞数量减少所组成),用 S100 蛋白标记神经元,发现携带 RASSF1A 基因的小鼠像人类贲门失弛缓症一样,肌层被慢性炎症浸润并纤维化,所以考虑 RASSF1A 基因可能通过某种途径对食管肌层产生炎症性损伤从而诱导 AC 的发生。

### 1.5 c-kit 基因多态性

Bonora 等<sup>[10]</sup>通过免疫组化检测发现 AC 患者的 c-kit 的下调会导致 Cajal 细胞减少,从而食管的运动功能受损。c-kit 基因位于人染色体 4q12-13,属于原癌基因的一种,可编码酪氨酸激酶的受体 KIT,它对食管下括约肌的 Cajal 细胞有一定的调节作用。Alahdab 等<sup>[11]</sup>发现 c-kit rs6554199 多态性 T 等位基因与 AC 相关,携带有该等位基因的人更易患 AC。同时有研究发现 AC 患者有一个特别的 KIT 外显子 9 的激活突变,通过信号转导抑制剂抑制这种激活有望成为一种新的治疗方式<sup>[12]</sup>。

### 1.6 遗传性疾病

研究发现 AC 有家族聚集性的特点,与其他遗传疾病比如帕金森病、Down 综合征、唐氏综合症和 MEN2B 综合征等有密切关联,Hirschprung 病的主要易感基因同时也与唐氏综合症有关,Hirschprung 病和贲门失弛缓症同为肠内神经病,Hirschprung 病的基础研究较为详细,这对于揭示引起 AC 的病理过程有一定的启示作用<sup>[13]</sup>。Shoji 等<sup>[14]</sup>也通过研究发现 miR-130a 在贲门失弛缓症患者食管粘膜中高表达,高度提示它是贲门失弛缓症的一个生物标志物。

### 1.7 microRNA (miRNA)-mRNA 调控网络

最新发现的 microRNA (miRNA)-mRNA 调控网络为 AC 的遗传背景研究提供了新见解。Palmier 等<sup>[15]</sup>通过微阵列技术对 11 例 AC 患者和 5 例对照组的组织标本进行研究,并进行综合生物信息学分析,发现 miRNAs 调控基因参与平滑肌的收缩及细胞信号通路的突触传递,在 2 组中差异性表达。而 Yuichiro 等<sup>[16]</sup>通过 POEM 术少量肌肉取样,经分子生物学转化以及 PCR 检测证实了 HSV1-miR-H1 和 HSV1-miR-H18 在 AC 患者肌肉中过表达。microRNA (miRNA)-mRNA 调控网络为近几年的研究热点,它与 AC 的关系值得我们关注。

## 2 神经源性因素

目前多半学者认为 AC 可归类为神经源性疾

病,食管的正常运动由兴奋性神经元和抑制性神经元共同协调,由于调节 LES 的抑制性神经元受损,导致调节 LES 的兴奋性和抑制性神经元无法维持平衡<sup>[17]</sup>。目前在 AC 患者的食管肌层病理标本中发现 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)数量和细胞形态发生了一些变化,ICC 细胞内线粒体和滑面内质网的分布稀疏,数量明显减少。ICC 起搏胃食管平滑肌的慢波电位,ICC 的减少可引起细胞间信号传导功能发生障碍,导致 LES 运动功能减弱或消失<sup>[18]</sup>。LES 由神经节后神经元支配,包括兴奋性神经元和抑制性神经元,通常神经节后兴奋性神经元释放乙酰胆碱,而抑制性神经元释放血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和一氧化氮(NO),两种神经元分别引起 LES 的收缩和舒张,抑制性神经元受损, VIP 和 NO 释放减少导致了贲门失弛缓症的发生<sup>[19]</sup>。一氧化碳敏感鸟苷环化酶(NO-sensitive guanylyl cyclase, NO-GC)作为 NO 的关键靶点,NO-GC 在介导吞咽引起的 LES 舒张中起主要作用,功能性亚硝酸盐信号转导异常或缺失会导致食管下括约肌的松弛减弱或消失<sup>[20]</sup>。

硫化氢是一种新型信号分子,类似于 NO、CO,可用于传导信号<sup>[21]</sup>。它是一种抑制性神经递质,机体很多组织都可合成释放硫化氢,胱硫醚- $\beta$ -合酶(CBS)和胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶(CSE)是机体内源性硫化氢合成的关键酶。有学者发现正常人食管平滑肌组织中大量分布 CBS、CSE 这两种酶<sup>[22]</sup>。接下来该课题组进一步研究发现与正常对照组相比,AC 患者的 CBS 和 CSE 表达明显降低,60%以上的患者几乎或完全无表达<sup>[23]</sup>。因此有这种可能性,由于某种原因 CBS 和 CSE 减少导致硫化氢的合成减少,引起 LES 的松弛不良或使 LES 压力增高,然后诱发 AC 或使原有的 AC 症状进一步恶化。

### 3 炎症免疫因素

有证据证明 AC 是一种免疫介导的炎症性疾病,早期贲门失弛缓症的可能致病机制是食道肌肉骨骼系统的免疫介导反应以及 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞浸润和活性标记物的表达<sup>[24]</sup>。然而越来越多的研究表明 AC 表现出来的炎症反应既可能是引起 AC 的病因,也可能是各种因素引起 AC 后表现的结果。接下来就从以下三种炎症免疫机制来进行阐述。

#### 3.1 自身免疫性疾病

Romero 等<sup>[25]</sup>通过一项横断面研究,研究对象

是 114 例 AC 患者和 114 例年龄和性别匹配的 GERD 对照组患者。其中 19 例 AC 患者患有自身免疫性疾病(16.7%),主要诊断为甲状腺功能减退,对照组为 4.2%。19 例自身免疫性疾病 AC 患者中 13 例(68.4%)有家族自身免疫史。与 GERD 组相比,AC 组自身免疫性疾病的发病率高 3.8 倍(95% CI: 1.47-9.83),患甲状腺疾病的发病率高 3.0 倍(95% CI: 1.00-9.03)。可推测贲门失弛缓症与自身免疫性疾病密切相关,而且贲门失弛缓症患者更易患其他自身免疫性疾病。

#### 3.2 人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)

HLA 是人类组织相容性复合体的表达产物,是构成移植排斥反应的重要抗原物质,主要分为 I 类抗原、II 类抗原、III 类抗原。Wong 等<sup>[26]</sup>指出 HLA II 类组织相容性抗原与 AC 发病有着密切关联,携带有 DQA-1 的人患这种疾病的风险是其他人组的 4.2 倍,HLA-DQ1 表型与 AC 之间存在密切的关系。此外, Furuzawa-Carballeda 等<sup>[27]</sup>发现 HLA II 类等位基因 HLA-DRB1\*14:54:01 和 DQB1\*05:03:01 以及扩展的单倍型是墨西哥混合祖先人群门失弛缓症的危险因素。还有研究表明由 HLA-DQB1\*05:03 和 HLA-DQB1\*06:01 编码的 HLA-DQB1 的细胞质尾部第 227-234 位插入了 8 个残基;在胞外区域 HLA-DQA1 中第 41 号位点的赖氨酸和 HLA-DQA1 中第 45 号位点的谷氨酸发生了氨基酸替换<sup>[28]</sup>。HLA II 类组织相容性抗原基因表型的改变导致 HLA 正常免疫功能发生异常,这可能是 AC 发病的原因之一。

#### 3.3 嗜酸性粒细胞及其脱颗粒产物

最近有研究发现贲门失弛缓症患者嗜酸性粒细胞及其脱颗粒产物在食管固有肌异常积聚,脱颗粒的嗜酸性粒细胞也会释放出可降解的有毒蛋白质和神经毒素,这些物质会损伤食管末端肌层的神经细胞,从而诱导贲门失弛缓症的发生<sup>[29]</sup>。但 Jin 等<sup>[30]</sup>发现患者食管外肌层嗜酸性粒细胞广泛浸润,并在食道肌肉中观察到有毒碱性蛋白质和神经毒素的免疫染色水平增加,同时神经细胞明显减少或缺失,这表明 AC 患者的嗜酸性粒细胞和脱颗粒产物数量增加,因此他们认为 AC 患者肌神经细胞的改变与嗜酸性粒细胞浸润和脱颗粒产物有关。使用抑制嗜酸性粒细胞的药物可能成为治疗 AC 的一种新方法。

#### 4 病毒感染

关于病毒感染与 AC 之间的研究从未停止。Boeckxstaens<sup>[31]</sup>发现从 AC 患者食管下括约肌分离出的 T 细胞,对人疱疹病毒-1(HSV-1)产生了强烈的增殖反应,并且在绝大多数贲门失弛缓症患者体内发现了 HSV-1 DNA,病毒可能触发延迟的自身免疫反应,潜在感染 HSV-1 导致持续的免疫激活和自我毁灭食管神经元,激发有遗传易感性的人产生了自身免疫反应。Farrukh<sup>[32]</sup>研究比较了 AC 患者与正常对照组患者外周血单个核细胞(mononuclear cells of peripheral blood, PBMCs)的反应性,以确定患者 PBMCs 是否对病毒表现出类似的高度反应性,结果发现患者的 PBMCs 对 HSV-1 抗原的免疫反应增强,研究数据提示 HSV-1 持续刺激免疫细胞,而免疫系统能使机体避免受到其他微生物侵害的重要作用。病毒感染可能是通过免疫机制攻击机体,导致遗传易感性患者产生自身免疫反应,但具体是通过何种方式导致贲门失弛缓症,暂时还在研究当中。

#### 5 精神心理因素

AC 患者的症状受精神心理因素的影响,其症状有反复性、长期性等特征,生活质量不高,长期如此产生的负面情绪可能会引起机体各个系统的生理变化,甚至加重原有的症状<sup>[33]</sup>。王智凤等<sup>[34]</sup>通过研究 166 名 AC 患者观察精神心理因素对 AC 的影响,发现精神心理因素可诱发或加重患者的症状,其中有 37% 的 AC 患者发病是精神因素引起的。Storr 等<sup>[35]</sup>通过流行病学调查,研究结果表明 AC 发病与精神因素有关,他们认为机制可能是通过多种脑肽和调节因子来影响食管的运动,但未得到证实。目前精神心理因素在该病中的具体作用及机制仍不清楚,但是基础治疗上辅助心理治疗,可能改善患者的长期生活质量。

假性贲门失弛缓症与 AC 有着相似的临床表现和体征,假性 AC 常见的病因有胃食管恶性肿瘤、反流性食管炎以及食管下段良性肿瘤等,恶性肿瘤是最常见原因,高龄、症状持续时间短、体重减轻以及在内镜检查期间难以通过胃食管连接处是恶性肿瘤相关假性 AC 的重要危险因素<sup>[36]</sup>。关于假性 AC 误诊的个案报道并不少见<sup>[37-38]</sup>,因此早期且准确辨别 AC 和假性 AC 变得愈发重要,但也极具挑战性,

因为这两种疾病的临床表现和诊断检查差别不大,因此临床医生必须提高自己的影像学诊断和内镜下诊断能力,减少误诊的发生。

AC 的诊断依赖于经典的临床表现、内镜检查、上消化造影和食道高分辨率测压,其中食道测压是诊断贲门失弛缓症的金标准。目前主要治疗方式有药物治疗、内镜下注射肉毒杆菌毒素、内镜下气囊扩张、经口内镜下肌切开术(peroralendoscopicmyotomy, POEM)及经腹腔镜贲门肌切开术(laparoscopic Heller myotomy, LHM),近年来 POEM 基本成为 AC 的首选治疗方式,但是目前的治疗都只能缓解食道梗阻,降低 LES 压力,减轻患者的症状,并不能让食管肌层恢复正常运动,要想取得治疗的突破,必须将 AC 的机制机理研究的更透彻,然后与恰当的治疗方法结合起来。

综上所述,AC 的发病机制主要包括遗传性、神经源性、免疫性、病毒感染以及精神心理或多因素共同作用。虽然 AC 的病因尚未最终确定,但越来越多的证据表明,AC 的发病机制极可能是遗传易感个体受到环境因素的变化如病毒感染等引起的 LES 局部炎症和延迟免疫反应。临床医师应分析不同患者的发病机制,并根据其机制为患者提供最有效的治疗。

#### 参考文献:

- [1] Van Hoeij FB, Ponds FA, Smout AJ, et al. Incidence and costs of achalasia in the Netherlands [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(2): 10.
- [2] Ghoshal UC, Daschakraborty SB, Singh R. Pathogenesis of achalasia cardia [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(24): 3050-3057.
- [3] Shteyer E, Edvardson S, Wynia-Smith SL, et al. Truncating mutation in the nitric oxide synthase 1 gene is associated with infantile achalasia [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(3): 533-536.
- [4] Müller M, Colcuc S, Drescher DG, et al. Murine genetic deficiency of neuronal nitric oxide synthase (nNOS(-/-)) and interstitial cells of Cajal (W/W<sup>v</sup>): Implications for achalasia? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 29(10): 1800-1807.
- [5] Abad C, Jayaram B, Becquet L, et al. VPAC1 receptor (Vipr1)-deficient mice exhibit ameliorated experimental autoimmune encephalomyelitis, with specific deficits in the effector stage [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 169.
- [6] Paladini F, Cocco E, Cascino I, et al. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21

- (6): 597-602.
- [ 7 ] De León AR, de la Serna JP, Santiago JL, et al. Association between idiopathic achalasia and IL23R gene [ J ]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(7): 734-e218.
- [ 8 ] Kim HS, Choi D, Lim LL, et al. Association of interleukin 23 receptor gene with sarcoidosis [ J ]. *Dis Markers*, 2011, 31(1): 17-24.
- [ 9 ] Van der Weyden L, Happerfield L, Arends MJ, et al. Megaesophagus in *Rassfla*-null mice [ J ]. *Int J Exp Pathol*, 2010, 90(2): 101-108.
- [ 10 ] Bonora E, Bianco F, Stanzani A, et al. INPP4B overexpression and c-KIT downregulation in human achalasia [ J ]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(9): e13346.
- [ 11 ] Alahdab YO, Eren F, Giral A, et al. Preliminary evidence of an association between the functional c-kit rs6554199 polymorphism and achalasia in a Turkish population [ J ]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(1): 27-30.
- [ 12 ] Halpern AL, Torphy RJ, Mccarter MD, et al. A familial germline mutation in KIT associated with achalasia, mastocytosis and gastrointestinal stromal tumors shows response to kinase inhibitors [ J ]. *Cancer Genet*, 2019, 233-234: 1-6.
- [ 13 ] Gockel HR, Gockel I, Schimanski CC, et al. Etiopathological aspects of achalasia: lessons learned with Hirschsprung's disease [ J ]. *Dis Esophagus*, 2012, 25(6): 566-572.
- [ 14 ] Shoji H, Isomoto H, Yoshida A, et al. microRNA-130a is highly expressed in the esophageal mucosa of achalasia patients [ J ]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 898-904.
- [ 15 ] Palmieri O, Mazza T, Bassotti G, et al. microRNA-mRNA network model in patients with achalasia [ J ]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32(3): e13764.
- [ 16 ] Yuichiro I, Kanda T, Ikeda H, et al. Identification of human herpes virus 1 encoded micro RNA s in biopsy samples of lower esophageal sphincter muscle during peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia [ J ]. *Digest Endosc*, 2020, 32(1): 132-146.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] Kwon YH, Kim N, Nam RH, et al. Change in the interstitial cells of Cajal and nNOS positive neuronal cells with aging in the stomach of F344 rats [ J ]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169113.
- [ 19 ] Groneberg D, Zizer E, Lies B, et al. Dominant role of interstitial cells of Cajal in nitrergic relaxation of murine lower oesophageal sphincter [ J ]. *J Physiol*, 2015, 593(2): 403-414.
- [ 20 ] Gao Y, Liu JF, He X, et al. Calcium receptor and nitric oxide synthase expression in circular muscle of lower esophagus from patients with achalasia [ J ]. *Chin Med J ( Engl )*, 2018, 131(23): 2882-2885.
- [ 21 ] Wang R. Hydrogen sulfide: the third gasotransmitter in biology and medicine [ J ]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(9): 1061-1064.
- [ 22 ] 张莉莉, 赵威, 郑忠青, 等. 人食管 H<sub>2</sub>S 合成酶的免疫组化研究 [ J ]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(12): 1478-1479.
- [ 23 ] 张莉莉, 赵威, 晋弘, 等. 贲门失弛缓症患者食管硫化氢合成酶表达的研究 [ J ]. *胃肠病学*, 2017, 22(2): 87-90.
- [ 24 ] Torres-Villalobos G, Furuzawa-Carballeda J, Coss-Adame E, et al. Histopathologic patterns among achalasia subtypes [ J ]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(4): 608.
- [ 25 ] 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.
- [ 26 ] Wong RK, Maydonovitch CL, Metz SJ, et al. Significant DQw1 association in achalasia [ J ]. *Dig Dis Sci*, 1989, 34(3): 349-352.
- [ 27 ] Furuzawa-Carballeda J, Zuñiga J, Hernández-Zaragoza DI, et al. An original Eurasian haplotype, HLA-DRB1 \* 14:54-DQB1 \* 05:03, influences the susceptibility to idiopathic achalasia [ J ]. *Plos One*, 2018, 13(8): e0201676.
- [ 28 ] 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.
- [ 29 ] Sato H, Nakajima N, Takahashi K, et al. Proposed criteria to differentiate heterogeneous eosinophilic gastrointestinal disorders of the esophagus, including eosinophilic esophageal myositis [ J ]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(13): 2414-2423.
- [ 30 ] Jin H, Wang B, Zhang LL, et al. Activated eosinophils are present in esophageal muscle in patients with achalasia of the esophagus [ J ]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2377-2383.
- [ 31 ] Boeckxstaens GE. Achalasia: virus-induced euthanasia of neurons? [ J ]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(7): 1610-1612.
- [ 32 ] Farrukh A, Mayberry JF. Achalasia: an epidemiology update [ J ]. *Esophagus*, 2015, 12(2): 170-174.
- [ 33 ] Cardi M, DeMarchi C, Felli F, et al. Cardial achalasia and emotional stress. Considerations on 47 clinical cases [ J ]. *Minerva Med*, 1984, 75(8): 405-408.
- [ 34 ] 王智凤, 柯美云, 宋志强, 等. 贲门失弛缓症患者的精神心理因素和生活质量调查 [ J ]. *胃肠病学*, 2006, 11(8): 481-483.
- [ 35 ] Storr M, Allescher HD. Esophageal pharmacology and treatment of primary motility disorders [ J ]. *Dis Esophagus*, 1999, 12(4): 241-257.
- [ 36 ] Ponds FA, Van Raath MI, Mohamed SMM, et al. Diagnostic features of malignancy-associated pseudoachalasia [ J ]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(11): 1449-1458.
- [ 37 ] Haberstroh W, Shafa S. Pseudoachalasia secondary to metastatic bladder cancer [ J ]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2019, 6(1): e000284.
- [ 38 ] Milito P, Kelly MD, Asti E, et al. Pseudoachalasia secondary to pleural mesothelioma [ J ]. *Europ Surg*, 2018, 50(1): 37-40.