

慢性炎症在食管癌发生发展中的作用及机制研究进展

丁 勋¹, 薛丽英^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年2月21日; 录用日期: 2025年3月14日; 发布日期: 2025年3月26日

摘 要

食管癌是全球范围内高发且预后不良的恶性肿瘤之一。近年来, 越来越多的研究表明, 慢性炎症在食管癌的发生、发展和转移过程中扮演着关键角色。本文综述了慢性炎症在食管癌中的作用及其机制研究进展。胃酸/胆汁反流可诱发食管炎症, 导致Barrett's食管的形成。炎症细胞和炎性细胞因子, 如IL-8、IL-6、TGF- β 、IL-1 β 及TNF- α 等, 在食管炎、BE及EAC中发挥着关键作用。NF- κ B和STAT3信号通路作为核心炎症信号通路, 对食管癌的发生发展具有重要影响。此外, 本文还讨论了未来的研究应深入探索炎症在食管癌进展中的机制, 开发靶向药物和新的生物标志物, 为食管癌的精准治疗提供新的策略与途径。

关键词

食管癌, 炎症, 炎症细胞, 细胞因子, 免疫

Research Progress on the Role and Mechanisms of Chronic Inflammation in the Carcinogenesis and Progression of Esophageal Cancer

Xun Ding¹, Liying Xue^{2*}

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 21st, 2025; accepted: Mar. 14th, 2025; published: Mar. 26th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 丁勋, 薛丽英. 慢性炎症在食管癌发生发展中的作用及机制研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 70-77. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42148

Abstract

Esophageal cancer is one of the malignant tumors with high incidence and poor prognosis worldwide. In recent years, an increasing number of studies have indicated that chronic inflammation plays a crucial role in the occurrence, progression, and metastasis of esophageal cancer. This review article summarizes the role of chronic inflammation in esophageal cancer and the progress in research on its mechanisms. Gastroesophageal reflux of acid/bile can induce esophageal inflammation, leading to the formation of Barrett's esophagus. Inflammatory cells and cytokines, such as IL-8, IL-6, TGF- β , IL-1 β , and TNF- α , play key roles in esophagitis, BE (Barrett's esophagus), and EAC (esophageal adenocarcinoma). The NF- κ B and STAT3 signaling pathways, as core inflammatory pathways, significantly influence the development of esophageal cancer. Furthermore, this article discusses that future research should delve into the mechanisms of inflammation in the progression of esophageal cancer, develop targeted drugs and new biomarkers, and provide new strategies and approaches for precision treatment of esophageal cancer.

Keywords

Esophageal Cancer, Inflammation, Inflammatory Cells, Cytokines, Immunity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

食管癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均居高不下。根据组织学特征,食管癌主要分为两大类:食管鳞状细胞癌(Esophageal Squamous Cell Carcinoma, ESCC)和食管腺癌(Esophageal Adenocarcinoma, EAC)。ESCC 主要发生在食管中上段,是全球范围内最常见的食管癌类型,尤其在亚洲、非洲等地区高发。EAC 则主要发生在食管下段和胃食管交界处,其发病率在西方国家呈上升趋势。全球流行病学数据显示,食管癌的发病和死亡人数在癌症中位居前列。其发病原因复杂,包括吸烟、饮酒、不良饮食习惯、慢性炎症刺激以及遗传因素等。食管癌的预后较差,多数患者确诊时已处于晚期,失去了手术根治的机会。尽管治疗手段不断进步,包括手术、放疗、化疗以及靶向治疗等,但食管癌的整体生存率仍然较低,给全球公共健康带来了巨大的威胁[1]。

炎症是机体对损伤和感染的正常生理反应,旨在清除病原体和修复组织损伤。然而,如果炎症反应持续存在,则会转化为慢性炎症,这不仅会导致组织损伤,还可能促进肿瘤的发生和发展。慢性炎症是多种癌症的驱动因素之一,它可以影响肿瘤的起始、生长、血管生成、转移和免疫逃逸等多个方面。研究表明,慢性炎症可以通过多种机制参与食管癌的发生和发展,包括促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进血管生成、塑造肿瘤微环境以及影响免疫反应[2][3]。本文旨在综述慢性炎症在食管癌中的作用及其机制研究进展,为食管癌的预防和治疗提供新的思路。

2. 胃酸/胆汁反流可诱发食管炎症

Barrett's 食管(Barrett's Esophagus, BE)的病理特征为特化的肠上皮化生(Specialized Intestinal Metaplasia, SIM),它是一种由胃食管反流病(Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)诱发的癌前病变。通常认为,

GERD 导致的慢性粘膜损伤, 是由于酸性胃液回流至远端食管, 对鳞状上皮管腔表面造成的直接腐蚀性伤害所引起的。食管炎症损伤与胃内容物反流之间的关联最早可追溯至 19 世纪末, Quincke 首次报道了胃反流可引起食管炎症损伤的现象, Winkelstein 在 1935 年进一步证实了这一观点[4] [5]。目前学界普遍认为, 食管下括约肌(Lower Esophageal Sphincter, LES)压力不足是 GERD 的主要诱因, 而裂孔疝则常与 LES 功能障碍相伴出现。近期的研究成果显示, 一过性食管下括约肌松弛(Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations, TLESRs)是 GERD 患者中的关键病理生理异常机制。值得注意的是, TLESRs 在 GERD 患者中的发生频率显著高于健康人群, 且反流物质的主要成分为胃酸, 但在特定情境下, 也可能包含胆汁或胃酸与胆汁的混合物。值得一提的是, 在 BE 患者群体中, 反流物质包含胆汁或胃酸与胆汁混合体的现象更为普遍[6]。

食管胆汁浸润与食管动力障碍之间存在着紧密的相互关联。在生理状态下, 胆汁酸主要以共轭形式存在, 其中牛磺胆酸盐与甘胆酸盐构成了胆汁盐的主要组成部分, 占比高达总量的约 80%, 且这两种共轭胆汁酸的解离常数均接近于 7。体内研究表明, 相较于健康对照组, GERD 及 BE 患者的食管吸出物中胆汁酸浓度呈现出显著升高的趋势。此外, 由胃酸和胆汁的混合物引起的食管损伤程度, 相较于单纯酸反流所导致的损伤, 表现出更为严重的特征。动物模型实验进一步验证了这一观察结果, 即当食管通过直接灌注或食管空肠吻合术暴露于胆汁环境中时, 可诱发严重的食管炎症、Barrett's 化生以及食管腺癌的发生[7]。临床研究表明, 约有 50% 的严重食管炎及 BE 患者伴有胆汁酸反流现象, 且其浓度可达 200 微摩尔以上。值得注意的是, 即便在低浓度条件下, 胆汁酸在酸性环境中亦能发挥协同作用, 加剧食管上皮的损伤程度。在细胞层面, 胆汁酸暴露能够激活细胞内的 IL-6/STAT-3 抗凋亡通路, 这一机制被视为食管发育不良及肿瘤进展的潜在解释因素[7] [8]。

在 GERD 患者中, 慢性炎症的发生不仅与持续的酸性暴露密切相关, 还可能受到胆汁反流的协同影响。食管黏膜的修复过程通常依赖于鳞状上皮的再生, 然而在某些特定情境下, 柱状上皮及肠上皮化生可能取代受损的鳞状上皮, 最终导致 Barrett's 食管的形成。这种持续的慢性炎症状态可促使促炎介质的释放, 进而推动细胞生长、增殖及侵袭, 并最终加速肿瘤的发生与发展。目前的研究已明确证实, IL-8、IL-6、TGF- β 及 IL-1 β 等细胞因子在这一病理过程中扮演着至关重要的角色。尽管基质微环境在 BE 患者中诱导肿瘤发生的具体机制尚待深入探究, 但日益增多的证据表明, 炎症细胞与促炎细胞因子在反流损伤过程中发挥着关键作用。

3. 炎症细胞和炎性细胞因子与食管癌

T 细胞在炎症反应的启动、维持和终止中始终扮演着至关重要的角色。有研究表明, 在反流性食管炎的大鼠模型实验中, T 细胞早于任何组织损伤及其他免疫细胞的浸润, 便已渗透至黏膜下层, 这一发现提示 T 细胞可能在食管炎患者炎症反应的初期阶段即扮演着关键性的启动角色。在临床研究中, 食管炎患者的食管组织内 T 细胞趋化因子水平显著升高, 这一变化促进了 T 细胞的募集过程。然而, 值得注意的是, 在食管炎及 BE 患者中, 通过植物血凝素诱导的胚细胞生成测定显示, T 细胞功能呈现出显著降低的趋势, 同时 BE 患者体内全身性 IL-2 的产生也有所减少。鉴于 IL-2 在激活 T 细胞的克隆扩增过程中扮演着至关重要的角色, 这些研究结果暗示了在 BE 中可能存在潜在的 T 细胞功能障碍[9]-[11]。

CD4⁺T 细胞根据其细胞因子分泌模式可进一步细化为不同的亚群, 具体包括 Th1、Th2 及 Th17 细胞。Th1 CD4⁺细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α , 通过驱动 CD8⁺细胞毒性应答来介导肿瘤排斥反应及组织破坏过程。而 Th2 CD4⁺细胞则主要产生 IL-4、IL-6 及 IL-10, 这些细胞因子在促进体液免疫应答的同时, 对细胞介导的免疫具有抑制作用[12]。研究表明, 这些 T 细胞反应的平衡状态在从食管炎向食管腺癌的进展过程中发挥着至关重要的作用。Souza 等人的研究揭示了反流的酸性物质并非直接对食管上皮

细胞造成损伤,而是通过诱导趋化因子和细胞因子(例如 IL-8 和 IL-1 β)的产生,间接介导组织损伤的发生[9]。他们利用大鼠反流模型进行实验,发现在诱导反流后的 3 天内,食管表面上皮细胞并未出现明显的损伤迹象,反而观察到了基底细胞的增生。值得注意的是,在诱导反流后的第 3 天,研究人员在黏膜下层检测到了淋巴细胞的浸润,且这种浸润现象在 1 周时扩展至固有层,而上皮层中的浸润则直至 3 周时才出现。这些结果强烈表明,炎症反应起源于黏膜下层,并随着时间的推移逐渐向腔表面发展。此外, Souza 等人的研究还发现,鳞状细胞在暴露于酸和胆汁盐的条件下,可促进趋化因子 IL-8 和细胞因子 IL-1 β 的分泌,进而显著提高淋巴细胞的迁移能力。这些发现提示我们,上皮细胞在响应酸性刺激时所分泌的细胞因子可能是引发炎症反应,并最终导致上皮损伤的关键因素[11]-[17]。

Fitzgerald 等人深入研究了食管炎及 BE 患者的细胞因子谱与炎症细胞浸润情况。研究结果显示,与健康对照组相比,食管炎患者的 IL-1 β 、IFN- γ 及 IL-8 水平显著升高,而 BE 患者则主要表现出 IL-10 和 IL-4 水平的上升。这一发现表明,食管炎的主要病理特征是由促炎细胞因子介导的炎症反应,而在 BE 中,则似乎以抗炎性的 Th2 样反应为主导。有研究推测,这种向 Th2 应答的转变可能是驱动 BE 发展的关键因素。与食管炎及正常食管组织相比, BE 组织中 IL-4 的水平呈现增加趋势。已知 IL-4 具有诱导 MUC2 (Mucin 2)表达的能力,并能促进人肺黏液表皮样细胞系中上皮细胞向杯状细胞的分化。此外,在小鼠模型中的研究表明,产生 IL-4 的 CD4⁺T 细胞同样能够诱导肠上皮细胞向杯状细胞分化。这些发现提示我们,IL-4 水平的升高可能通过诱导 BE 中 MUC2 基因的表达,从而驱动肠上皮化生的过程。BE 所展现的独特炎症特征,构成了食管腺癌发生与发展的关键促进因素,原因在于其可能抑制经典的细胞介导抗肿瘤免疫反应[14]-[16]。与健康对照组及 BE 患者相比, EAC 中促炎细胞因子(例如 IFN- γ 、IL-2、IL-1 β 及趋化因子 IL-8)的表达水平均呈现出显著上升的趋势。这一发现表明, EAC 的免疫表型进一步向以细胞介导的 1 型免疫应答为主导的方向转变。然而,关于这种免疫表型转变在疾病进展过程中的确切作用机制,目前仍有待深入探讨与明确,对该领域的进一步研究将有助于深入理解疾病的发生和发展机制。

在 BE 中,促炎细胞因子扮演着启动肿瘤与促进生长的重要角色[18]。具体而言,以 IL-1 β 为代表的促炎细胞因子,在肿瘤邻近的鳞状黏膜区域内呈现出最为显著的炎症聚集现象。研究表明,这一炎症梯度展现出一种分子层面的递减趋势,即随着距离的增加,炎症程度逐渐降低,这主要体现在抗炎细胞因子 IL-10 的表达量显著增加。在 BE 转基因小鼠模型中,食管 IL-1 β 的过度表达成功地模拟了人类病理进程中从食管炎到 Barrett 样化生,再到食管腺癌连续演变过程。这一发现表明了肿瘤细胞所促进的 IL-1 β 和 IL-6 信号上调在 BE 向 EAC 转变过程中的关键意义。此外,IL-8 和 IL-1 β 在食管炎和 BE 活检标本中的表达水平显著升高,并且在 EAC 中进一步上调,这进一步证实了这些细胞因子在疾病进展中的重要性。值得注意的是,这些细胞因子的来源并非仅限于浸润性炎症细胞, Barrett 上皮细胞本身同样具备表达 IL-8 和 IL-1 β 的能力。有趣的是,胆汁酸,尤其是去氧胆酸,能够通过激活 NF- κ B 通路诱导 IL-8 和 IL-1 β 的表达[17] [19] [20]。

TNF- α 在 BE 向 EAC 的进展过程中表达上调,并通过独立于 NF- κ B 通路的 β -连环蛋白介导的转录机制,诱导癌基因 c-myc 的表达。与未转化的细胞系相比,在转化的 Barrett 细胞系中,IL-6 及其 mRNA 的表达水平显著增高,且与 STAT3 通路的激活密切相关。在正常生理条件下, TGF- β 1 展现出了抗炎和肿瘤抑制的特性,然而在异常的肿瘤微环境中,它却与肿瘤发生密切相关[21]。对切除的远端食管 Barrett 腺癌的研究揭示,肿瘤组织中 TGF- β 1 基因的相对表达量显著高于鳞状上皮和 Barrett 黏膜。此外, TGF- β 1 的高表达还与晚期淋巴结转移、过度增殖、淋巴管浸润以及不良生存预后显著相关。TGF- β 1 信号通路的激活依赖于 I 型和 II 型跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体的启动,进而促使细胞内信号分子 Smad2 和 Smad3 发生磷酸化。磷酸化的 Smad2/3 与 Smad4 结合后,复合物易位至细胞核内,从而转录调控包括 c-Myc 和

周期蛋白依赖性激酶抑制剂在内的多种靶基因, 使其在某些条件下发挥负性生长调节因子的作用。研究还发现, 在 Barrett 化生至发育不良的连续过程中, 由于信号通路中多个节点, 特别是 Smad4 处的异常, 导致 TGF- β 1 的反应性逐渐降低[22] [23]。

此外, 非甾体抗炎药(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)与食管癌发病率降低之间的流行病学关联, 引发了人们对炎症和肿瘤相关环氧化酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)表达的深入研究[24]。研究结果显示, 胆汁酸暴露可显著上调食管组织中 COX-2 的表达水平。与正常鳞状上皮相比, 伴有肠上皮化生、非典型增生和腺癌患者的组织中, COX-2 的表达均显著增高。作为 COX 酶的一种亚型之一, COX-2 被认为在抑制细胞凋亡、促进细胞增殖、刺激血管生成以及调节癌细胞侵袭特性等过程中发挥重要作用, 且与 Barrett 相关 EAC 中淋巴结转移的增加和生存率的降低密切相关[25]-[27]。

4. 炎症信号通路与食管癌

在食管癌的演变进程中, NF- κ B 通路与 STAT3 通路构成了两大核心炎症信号通路, 对肿瘤的发生发展起着至关重要的作用[28]。STAT3 通过调控多种促癌炎症细胞因子活性, 在肿瘤细胞的增殖、存活维持、血管新生等多个关键环节展现出显著影响。具体而言, STAT3 的激活与 NF- κ B 信号通路紧密相关, 这一过程往往由一系列细胞因子(例如: IL-2、IL-6、IL-9、IL-10、IL-11、IL-15、IL-17 及瘦素)与其相应受体的结合所触发。以 IL-6 为例, IL-6 与 IL-6 受体 α (interleukin-6 receptor α , IL-6R α)以及糖蛋白 130 (glucoprotein 130, gp130)结合后, 触发 SHP2、Ras-MAPK、PI3K 等下游分子的募集和激活, 进一步激活转录因子 STAT1 与 STAT3。在正常生理情况下, 免疫系统为杀死病原体而创造出高毒性炎症环境, 而该通路通过抑制细胞凋亡而使正常细胞得以存活; 然而在食管鳞癌患者中, 该通路被肿瘤细胞利用以抑制其凋亡, 并使得食管鳞癌细胞逃逸免疫监视, 从而得以生存、生长, 促进血管生成和转移[29]。细胞因子和受体结合之后可促使 STAT3 发生磷酸化、二聚化, 并随后向细胞核内转移。一旦磷酸化的 STAT3 与特定的 DNA 序列位点结合, 即可诱导基因转录活动, 此过程通常在激活信号发出后的 30 至 60 分钟内即可观测到。这一系列反应导致了食管癌中促炎、促转移、促血管生成及抗凋亡基因的上调表达, 进而形成了一个正向反馈循环, 进一步加剧了 STAT3 的表达水平。值得注意的是, STAT3 也可能在肥胖与食管炎症之间的关联中扮演关键角色, 因为脂肪组织能分泌多种促炎细胞因子, 包括瘦素、IL-6、IL-8、IL-1 β 、抑癌素 M、TNF- α 及单核细胞趋化蛋白-1, 这些因子均为 STAT3 信号的激活剂[30]-[33]。此外, 针对 HET-1A 细胞的研究揭示, 胆汁与胃酸的暴露能够显著增强 STAT3/NF- κ B 信号传导, 且相较于亲本细胞, 这种激活效应在信号水平上更为显著, 这为胆汁与胃酸反流在食管炎症发生中的作用提供了有力证据。尤为重要的是, 有研究表明仅在转化的 Barrett 细胞中, 活化的磷酸化 STAT3 才展现出抑制细胞凋亡的功能。通过 STAT3 的敲低实验, 已明确证实其可减少 Barrett 腺癌中的细胞增殖与迁移潜能。NF- κ B 家族包含五个 Rel 蛋白成员, 其中 RELA 的持续激活高度依赖于 STAT3。RELA 能编码多种细胞因子与生长因子, 这些因子反过来又能再次激活 STAT3, 从而构建了一个复杂的正向反馈环路。值得注意的是, 研究还发现, NF- κ B 的转录活性在 BE 向 EAC 的恶性进展序列中呈现上调趋势, 同时, 其负调控因子 I- κ B 的表达则相应下调[17] [34] [35]。

5. 结论

从正常鳞状上皮向异型增生、化生乃至食管腺癌的演变是一个错综复杂且尚未完全明晰的过程。食管下段长期暴露于酸性及胆汁反流物的环境中, 会诱发食管黏膜经历一系列炎症性病理变化。日益增多的证据表明, 此类暴露会诱导炎症趋化因子的生成, 进而促使淋巴细胞发生组织浸润。免疫细胞的浸润随后引发炎症介质及活性氧(ROS)的产生, 这些物质可能进一步加剧组织损伤过程。研究表明, 在发炎的

食管组织中, T 细胞的浸润数量显著增加, 并且其表型随着疾病从食管炎向 BE 再至 EAC 的逐步进展而发生变化, 具体表现为从 Th1 型向 Th2 型, 再回归至 Th1 型的动态转换。急性食管炎早期以 Th1 型免疫反应为主, Th1 细胞表达 CCR5、CXCR3 等趋化因子受体, 介导早期炎症浸润, 与抗损伤反应相关[36]。TBX21 基因(T-box 转录因子蛋白 21; T-bet)是 Th1/Th2 极化的关键转录调控基因, 其与食管鳞癌的发生风险显著相关[37]。对该领域的进一步研究将极大地促进我们对适应性免疫在食管癌进展中所扮演角色的理解。此外, 针对肥胖相关炎症的靶向干预同样至关重要, 因为通过 STAT3、NF- κ B 等信号通路的激活, 可显著增强机体的促炎状态和致癌潜能[38]。当前, 研究人员正积极致力于探索化学预防策略及特异性抗炎疗法, 这些新兴方法有望为当前针对酸产生和反流的间接治疗策略提供有力补充或替代方案。深入理解炎症在食管癌发生与发展中的复杂作用机制, 开发针对炎症相关信号通路的靶向药物, 以及探寻新的生物标志物以监测炎症状态, 是未来食管癌研究领域的核心方向。通过综合运用多组学方法, 我们能够更全面地揭示炎症在食管癌发生与发展过程中的关键作用, 从而为食管癌的精准治疗开辟新的策略与途径。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金项目, 项目编号: 2020LH08047。

参考文献

- [1] Lee, B., Hutchinson, R., Wong, H., Tie, J., Putoczki, T., Tran, B., *et al.* (2018) Emerging Biomarkers for Immunomodulatory Cancer Treatment of Upper Gastrointestinal, Pancreatic and Hepatic Cancers. *Seminars in Cancer Biology*, **52**, 241-252. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.009>
- [2] Elinav, E., Nowarski, R., Thaiss, C.A., Hu, B., Jin, C. and Flavell, R.A. (2013) Inflammation-Induced Cancer: Crosstalk between Tumours, Immune Cells and Microorganisms. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 759-771. <https://doi.org/10.1038/nrc3611>
- [3] Coussens, L.M. and Werb, Z. (2002) Inflammation and Cancer. *Nature*, **420**, 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- [4] Poehlmann, A., Kuester, D., Malfertheiner, P., Guenther, T. and Roessner, A. (2012) Inflammation and Barrett's Carcinogenesis. *Pathology—Research and Practice*, **208**, 269-280. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.03.007>
- [5] Newton, M., Bryan, R., Burnham, W.R. and Kamm, M.A. (1997) Evaluation of Helicobacter Pylori in Reflux Oesophagitis and Barrett's Oesophagus. *Gut*, **40**, 9-13. <https://doi.org/10.1136/gut.40.1.9>
- [6] Freedman, J., Lindqvist, M., Hellström, P.M., Granström, L. and Näslund, E. (2002) Presence of Bile in the Oesophagus Is Associated with Less Effective Oesophageal Motility. *Digestion*, **66**, 42-48. <https://doi.org/10.1159/000064420>
- [7] Hopwood, D., Bateson, M.C., Milne, G. and Bouchier, I.A. (1981) Effects of Bile Acids and Hydrogen Ion on the Fine Structure of Oesophageal Epithelium. *Gut*, **22**, 306-311. <https://doi.org/10.1136/gut.22.4.306>
- [8] Nehra, D., Howell, P., Williams, C.P., Pye, J.K. and Beynon, J. (1999) Toxic Bile Acids in Gastro-Oesophageal Reflux Disease: Influence of Gastric Acidity. *Gut*, **44**, 598-602. <https://doi.org/10.1136/gut.44.5.598>
- [9] Souza, R.F., Huo, X., Mittal, V., Schuler, C.M., Carmack, S.W., Zhang, H.Y., *et al.* (2009) Gastroesophageal Reflux Might Cause Esophagitis through a Cytokine-Mediated Mechanism Rather than Caustic Acid Injury. *Gastroenterology*, **137**, 1776-1784. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.055>
- [10] Isomoto, H., Wang, A., Mizuta, Y., Akazawa, Y., Ohba, K., Omagari, K., *et al.* (2003) Elevated Levels of Chemokines in Esophageal Mucosa of Patients with Reflux Esophagitis. *The American Journal of Gastroenterology*, **98**, 551-556. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07303.x>
- [11] Oka, M., Attwood, S.E., Kaul, B., Smyrk, T.C. and DeMeester, T.R. (1992) Immunosuppression in Patients with Barrett's Esophagus. *Surgery*, **112**, 11-17.
- [12] Ostrand-Rosenberg, S. (2008) Immune Surveillance: A Balance between Protumor and Antitumor Immunity. *Current Opinion in Genetics & Development*, **18**, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2007.12.007>
- [13] Kohata, Y., Fujiwara, Y., Machida, H., Okazaki, H., Yamagami, H., Tanigawa, T., *et al.* (2011) Role of TH-2 Cytokines in the Development of Barrett's Esophagus in Rats. *Journal of Gastroenterology*, **46**, 883-893. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0405-y>

- [14] Dabbagh, K., Takeyama, K., Lee, H., Ueki, I.F., Lausier, J.A. and Nadel, J.A. (1999) IL-4 Induces Mucin Gene Expression and Goblet Cell Metaplasia *in Vitro* and *in Vivo*. *The Journal of Immunology*, **162**, 6233-6237. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.162.10.6233>
- [15] Dohi, T., Fujihashi, K., Koga, T., Shirai, Y., Kawamura, Y.I., Ejima, C., *et al.* (2003) T Helper Type-2 Cells Induce Ileal Villus Atrophy, Goblet Cell Metaplasia, and Wasting Disease in T Cell-Deficient Mice. *Gastroenterology*, **124**, 672-682. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50092>
- [16] van Sandick, J.W., Boermeester, M.A., Gisbertz, S.S., ten Berge, I.J.M., Out, T.A., van der Pouw Kraan, T.C.T.M., *et al.* (2003) Lymphocyte Subsets and TH1/TH2 Immune Responses in Patients with Adenocarcinoma of the Oesophagus or Oesophagogastric Junction: Relation to PTNM Stage and Clinical Outcome. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **52**, 617-624. <https://doi.org/10.1007/s00262-003-0406-7>
- [17] O’Riordan, J.M., Abdel-latif, M.M., Ravi, N., McNamara, D., Byrne, P.J., McDonald, G.S.A., *et al.* (2005) Proinflammatory Cytokine and Nuclear Factor Kappa-B Expression along the Inflammation-Metaplasia-Dysplasia-Adenocarcinoma Sequence in the Esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*, **100**, 1257-1264. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41338.x>
- [18] Quante, M., Bhagat, G., Abrams, J.A., Marache, F., Good, P., Lee, M.D., *et al.* (2012) Bile Acid and Inflammation Activate Gastric Cardia Stem Cells in a Mouse Model of Barrett-Like Metaplasia. *Cancer Cell*, **21**, 36-51. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.12.004>
- [19] Tselepis, C., Perry, I., Dawson, C., Hardy, R., Darnton, S.J., McConkey, C., *et al.* (2002) Tumour Necrosis Factor- α in Barrett’s Oesophagus: A Potential Novel Mechanism of Action. *Oncogene*, **21**, 6071-6081. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205731>
- [20] Dvorakova, K., Payne, C.M., Ramsey, L., Holubec, H., Sampliner, R., Dominguez, J., *et al.* (2004) Increased Expression and Secretion of Interleukin-6 in Patients with Barrett’s Esophagus. *Clinical Cancer Research*, **10**, 2020-2028. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-0437-03>
- [21] Hong, S. (2010) Connection between Inflammation and Carcinogenesis in Gastrointestinal Tract: Focus on TGF- β Signaling. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 2080-2093. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i17.2080>
- [22] Zhang, Y.E. (2008) Non-Smad pathways in TGF- β Signaling. *Cell Research*, **19**, 128-139. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.328>
- [23] Onwuegbusi, B.A. (2006) Impaired Transforming Growth Factor Signalling in Barrett’s Carcinogenesis Due to Frequent SMAD4 Inactivation. *Gut*, **55**, 764-774. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.076430>
- [24] Buskens, C.J., Ristimäki, A., Offerhaus, G.J.A., Richel, D.J. and van Lanschot, J.J.B. (2003) Role of Cyclooxygenase-2 in the Development and Treatment of Oesophageal Adenocarcinoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **38**, 87-93.
- [25] Shaheen, N.J. (2005) Advances in Barrett’s Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*, **128**, 1554-1566. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.032>
- [26] Shirvani, V.N., Ouatu-Lascar, R., Kaur, B.S., Omary, M.B. and Triadafilopoulos, G. (2000) Cyclooxygenase 2 Expression in Barrett’s Esophagus and Adenocarcinoma: *Ex Vivo* Induction by Bile Salts and Acid Exposure. *Gastroenterology*, **118**, 487-496. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)70254-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70254-x)
- [27] Möbius, C., Stein, H.J., Spieß, C., Becker, I., Feith, M., Theisen, J., *et al.* (2005) COX2 Expression, Angiogenesis, Proliferation and Survival in Barrett’s Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, **31**, 755-759. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2005.01.006>
- [28] Jarnicki, A., Putoczki, T. and Ernst, M. (2010) STAT3: Linking Inflammation to Epithelial Cancer—More than a “Gut” Feeling? *Cell Division*, **5**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/1747-1028-5-14>
- [29] Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H.M., Müller-Newen, G. and Schaper, F. (2003) Principles of Interleukin (Il)-6-Type Cytokine Signalling and Its Regulation. *Biochemical Journal*, **374**, 1-20. <https://doi.org/10.1042/bj20030407>
- [30] Shuai, K., Horvath, C.M., Huang, L.H.T., Qureshi, S.A., Cowburn, D. and Darnell, J.E. (1994) Interferon Activation of the Transcription Factor STAT91 Involves Dimerization through SH2-Phosphotyrosyl Peptide Interactions. *Cell*, **76**, 821-828. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90357-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90357-3)
- [31] Kawashima, T., Bao, Y.C., Minoshima, Y., Nomura, Y., Hatori, T., Hori, T., *et al.* (2009) A Rac GTPase-Activating Protein, Mgcragap, Is a Nuclear Localizing Signal-Containing Nuclear Chaperone in the Activation of STAT Transcription Factors. *Molecular and Cellular Biology*, **29**, 1796-1813. <https://doi.org/10.1128/mcb.01423-08>
- [32] Zhang, H.Y., Zhang, Q., Zhang, X., Yu, C., Huo, X., Cheng, E., *et al.* (2011) Cancer-Related Inflammation and Barrett’s Carcinogenesis: Interleukin-6 and STAT3 Mediate Apoptotic Resistance in Transformed Barrett’s Cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **300**, G454-G460. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00458.2010>
- [33] Dvorak, K., Chavarria, M., Payne, C.M., Ramsey, L., Crowley-Weber, C., Dvorakova, B., *et al.* (2007) Activation of the

- Interleukin-6/STAT3 Antiapoptotic Pathway in Esophageal Cells by Bile Acids and Low Ph: Relevance to Barrett's Esophagus. *Clinical Cancer Research*, **13**, 5305-5313. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-0483>
- [34] Jenkins, G.J.S., Mikhail, J., Alhamdani, A., Brown, T.H., Caplin, S., Manson, J.M., *et al.* (2007) Immunohistochemical Study of Nuclear Factor- κ B Activity and Interleukin-8 Abundance in Oesophageal Adenocarcinoma; A Useful Strategy for Monitoring These Biomarkers. *Journal of Clinical Pathology*, **60**, 1232-1237. <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.043976>
- [35] Jenkins, G.J.S. (2003) The Bile Acid Deoxycholic Acid (DCA) at Neutral Ph Activates NF-B and Induces IL-8 Expression in Oesophageal Cells *in Vitro*. *Carcinogenesis*, **25**, 317-323. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh032>
- [36] Watanabe, S., Yamada, Y. and Murakami, H. (2019) Expression of TH1/TH2 Cell-Related Chemokine Receptors on CD4⁺ Lymphocytes under Physiological Conditions. *International Journal of Laboratory Hematology*, **42**, 68-76. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13141>
- [37] Li, H., Zhen, H., Han, L., Yan, B., Yu, J., Zhu, S., *et al.* (2015) Association between the Genetic Variations within TBX21 Gene Promoter and the Clinicopathological Characteristics of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High-Risk Chinese Population. *Tumor Biology*, **36**, 3985-3993. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3042-x>
- [38] Kamat, P., Wen, S., Morris, J. and Anandasabapathy, S. (2009) Exploring the Association between Elevated Body Mass Index and Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*, **87**, 655-662. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.08.003>