

port during childbirth[J]. Midwifery, 2010, 26 (2): 173-80.

Canada[J]. Midwifery, 2011, 27(4): 525-31.

[8] 吴立娜,孙爽. 导乐分娩对产妇心理、分娩方式及母乳喂养影响分析[J]. 中国实用医学, 2010, 5(8): 241.

[10] 徐金玉. 导乐分娩中的人文素质培养[J]. 常州实用医学, 2009, 25(3): 204.

[9] Gilliland AL. After praise and encouragement: Emotional support strategies used by birth doulas in the USA and

(收稿日期: 2011-12-22)

胃食管反流病研究进展

杨 健¹, 刘 梅¹, 何 健¹, 张兴明¹ 综述, 王汉斌² 审校 (1. 重庆市潼南县人民医院 402660; 2. 军事医学科学院附属医院, 北京 100071)

【关键词】 胃食管反流病; 非糜烂性反流病; 反流性食管炎; Barrett 食管

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 14. 037 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)14-1752-03

胃食管反流病(GERD)是指胃十二指肠内容物反流入食管,引起不适症状和(或)并发症的一种疾病,包括非糜烂性反流病(NERD)、反流性食管炎(RE)和巴雷特食管(BE)。1934年,美国胃肠病学家 Winkelstein 首先将烧心和反流导致的食管炎联系起来,建立了 GERD 概念。典型表现为烧心和反流。反流相关的症状对患者生活质量产生明显负面影响时,称为不适症状。GERD 西方国家发病率约 10%~20%,国内较低。据北京、上海两地统计,GERD 为 5.77%,RE 为 1.92%。40~60 岁为发病高峰,男女之间发病率差异无统计学意义。但在 RE 中,男女之比约为 2~3:1。由于 GERD 的病因与发病机制尚未完全明确,分类与治疗等方面也有较多争议^[1-3]。因此,一直受到消化科医师的广泛关注,其相关研究也取得了一定进展。

1 发病机制研究

目前认为,GERD 是由于多种因素引起的消化道动力障碍性疾病,其主要发病机制为抗反流防御功能减弱如抗反流屏障功能下降、食管清除作用减弱、食管黏膜屏障作用减弱、一过性食管下括约肌(LES)松弛、食管壁抵抗力下降、近端胃扩张与胃排空延迟、食管裂孔疝与近端酸池错位及反流物(如胃酸、胆汁、胃蛋白酶等)对食管黏膜攻击作用的结果。GERD 的发生与酸反流和非酸反流(即 pH>4 的胃食管反流)相关。胃十二指肠反流物包括反流前所进食物和吞咽的气体、胃分泌物、胰腺分泌物和胆汁,非酸反流成分为反流前所进食物和气体、非酸胃分泌物、胰腺分泌物和胆汁。有关非酸反流研究发现^[4],胃食管胆汁反流在 NERD 患者中占 50%,RE 79%,而 BE 则高达 95%。胃食管交界处(EGJ)高压带是防御胃食管反流发生的重要屏障,其组织结构包括 LES、膈脚、膈食管韧带及食管胃(His)角等。引发 EGJ 抗反流屏障功能降低的机制有 3 种:(1)LES 压力低下或膈脚功能障碍,无解剖结构异常;(2)存在一过性 LES 松弛,不伴有解剖结构的异常;(3)EGJ 的组织结构异常及食管裂孔疝^[3]。

动力异常是发生 GERD 的基础,其他也包括胃排空减慢及胃十二指肠协调运动障碍等因素,其中 LES 压力降低、一过性 LES 松弛、食管体部无效运动起到了重要作用。某些激素如胆囊收缩素、胰升血糖素、酪胺肽、胃动素、神经降压素、氮氧化物及血管活性肠肽等异常,也可导致 LES 压力降低。胃食-小肠吻合导致的慢性混合型 RE 模型研究证实^[5],引起食管黏膜炎症的主要原因并非胃酸,而是胆汁和胰液中的胆汁酸。多数认为,胃酸或胆汁是 GERD 的直接致病因素,如果仅

有动力障碍而无胃酸或胆汁的存在,也不会引发 GERD。在进行胃部分切除的患者中,单纯的胆汁反流并不导致食管炎的发生,而混合型(胆汁和胃酸)反流患者食管炎及其并发症(如 BE)发生概率则明显增加;酸反流是导致 GERD 反酸、烧心、胸痛等症状的主要原因,抑酸治疗直接针对致病因素,能促进黏膜愈合。有报告,幽门螺杆菌(Hp)是 GERD 的保护因子,根除 Hp 使质子泵抑制剂(PPI)治疗 GERD 无效且可诱发 GERD。但近年证实,根除 Hp 与 GERD 发病大多无关,且一般不加重已存在的 GERD。

NERD 的临床表现与 RE 大致相同,其发病机制还不清楚,可能与酸反流、食管高敏感性、上皮细胞间隙增宽^[6]、神经精神因素、遗传等相关。主要包括外周因素(管腔、黏膜、感觉传入)和中枢因素(心理、压力、睡眠等)。50% 的 NERD 患者反流的原因是频繁发生的一过性 LES 松弛。长期吸烟、饮酒及抑郁等,可导致食管黏膜屏障作用减弱。虽然饮茶和吸烟不会直接引起 GERD,但可促发酸反流,加重 GERD 症状。Mosienko 等指出,自主神经功能紊乱是青年 GERD 的致病因素,约 1/3 的 GERD 患者存在心理问题。遗传易感性在 GERD 发病中也有一定作用。G 蛋白 β3 亚单位基因 C825T 多态性可导致内脏高敏感性,增强对反流的感知。T 等位基因中 7208C 与非特异性腹痛有关,3010G 与胃排空延迟有关,线粒体 DNA 的基因型与饱感、胃排空和可能的疼痛有关。

2 GERD 的分类探讨

2006 年 Montreal 共识意见指出^[1],GERD 食管并发症包括 RE、食管出血、食管狭窄、BE 和腺癌。2007 年国内共识意见则主张将 GERD 分为 NERD、RE 和 BE 3 类,BE 不作为 GERD 的并发症,而是列为一个类型。NERD 约占全部 GERD 的 70%,96% 的 RE 和 76% 的 NERD 患者有异常组织学改变。RE 又称糜烂性食管炎,是指存在反流相关不适症状,内镜下可见食管远端黏膜破损。经抑酸治疗后,食管炎患者的食管黏膜可恢复正常。而 NERD 为存在与酸相关的不适症状,但内镜下无 BE 及食管黏膜糜烂或破损,且近期末接受抑酸治疗,故又称内镜检查阴性的 GERD。BE 与 GERD 之间可能存在一定关系,为食管腺癌前期病变。有人认为,NERD、RE 及 BE 各有其病理改变,一般不会相互转化,因此三者属于相对独立的疾病,或至少应将 BE 独立出来。NERD 在人口学特征、胃食管酸反流机制、与功能性疾病重叠等方面均与 RE 不同,也无确切证据证明二者症状递进加重^[2]。但也有认为,诊断 NERD 或 RE 并不重要,关键是看患者有无症状,只要患者有

典型烧心、反流等症状就应积极治疗。另外,症状较轻或没有症状的 GERD 患者(已接受药物治疗)发生食管腺癌的风险显著高于症状较重(已接受抑酸治疗)的 GERD 患者^[7],值得注意。

对于 NERD,根据 24 h pH 值监测结果可分为阳性患者和阴性患者两类。前者约占 NERD 的 45%,存在异常酸暴露。后者与酸反流无直接关系,抑酸治疗效果不佳,明显表现出心理状态对症状的影响。

3 GERD 的诊断与鉴别诊断

GERD 的典型症状为烧心和反流,非典型症状包括胸痛、恶心、嗝气、早饱、吞咽困难及上腹疼痛等。食管外症状有慢性咳嗽、哮喘、慢性咽喉炎、龋齿、鼻窦炎、肺纤维化和中耳炎,其中咽炎、鼻窦炎、肺纤维化和复发性中耳炎与 GERD 的关系尚不明确。有人将 GERD 分为食管症状综合征和食管外症状综合征,关于 GERD 的诊断标准为^[5]:(1)典型反流症状且无预警表现。(2)PPI 试验阳性(约 20%~30%的 GERD 患者 PPI 试验无效)。方法奥美拉唑 20 mg,每日 2 次,连用 7~14 d。(3)内镜检查有食管炎的存在。(4)24 h 食管 pH 值监测阳性。方法(1)与(2)结合排除消化性溃疡(PU)后可作出临床诊断,方法(1)与(3)或方法(1)与(4)结合可确诊。GERD 是一个症状性疾病,虽然临床使用的检查方法不少,但诊断率一般不大于 40%。据统计,临床诊断时 90%根据症状,仅 10%依靠检查。最新的 GERD 问卷诊断工具 Gerd Q 具有诊断准确性高、评估患者生活质量、监测治疗效果、减少繁杂检查、降低检查费用等优势^[3]。食管动力功能检查虽然不是诊断所必须,但可以明确食管动力异常的种类和有助于治疗方案的确定;食管黏膜活检变异较大,其价值尚难确定;食管多通道腔内阻抗 pH(MII-pH)监测不仅可提高反流事件和反流症状发生关系的检出率,而且有助于判断反流物的种类(如弱酸反流、非酸反流),但其研究尚少;胃镜下微小病变的发现对诊断很有意义,但目前尚未普及^[3]。关于 RE 的分级,根据内镜下所见食管黏膜的损害程度,现多采用 1994 年洛杉矶(LA)分级(1)正常:食管黏膜无破损。(2)A 级:≥1 个食管黏膜破损,长径小于 0.5 cm。(3)B 级:≥1 个食管黏膜破损,长径大于 0.5 cm 但无融合性病变。(4)C 级:黏膜破损有融合,但小于 75%的食管周径。(5)D 级:黏膜破损有融合,至少达到 75%的食管周径。1999 年 Armstrong 标准得以完善,包括了不典型增生、溃疡、狭窄及糜烂等病变的定量表述,并按严重程度对每类黏膜病变进行评分,克服了 LA 分级之不足。

GERD 的症状特异性差,临床上需注意与其他食管病变(如真菌性或药物性食管炎、食管癌、食管贲门失弛缓症等)、PU、胆道疾病等相鉴别。胸痛为主要表现者,应除外心源性胸痛和其他非心源性胸痛,以及功能性疾病(如功能性烧心、功能性胸痛、功能性消化不良^[8])。

4 GERD 的治疗

GERD 治疗的目的是消除症状、提高生活质量、治愈食管炎、预防复发和防止并发症。治疗 GERD 的主要手段是药物(如 PPI)和改变生活方式,其中改变生活方式是基础,抑酸剂是其主要措施。大量研究证明,PPI 治疗 GERD 明显优于安慰剂和 H₂受体阻滞剂(H₂RA),为首选方法^[4]。经 PPI 治疗效果较差者大于 50%为非酸反流,可考虑抗反流治疗。对于大于 40 岁者,病后出现体质量减轻显著、出血、吞咽困难等预警症状者,应首先进行胃镜检查,明确诊断后再进行治疗。

4.1 一般治疗 改善生活方式和饮食习惯,床头抬高 15~20 cm。避免睡前 2 h 进食,白天进食后也不宜立即卧床。减少增

高腹压的因素(如肥胖、便秘、紧束腰带),避免降低 LES 压力食物(如高脂肪、腌制品、酸性食物、巧克力、咖啡、浓茶、薄荷、大蒜),戒烟、酒。避免使用降低胃排空药以及地西洋、钙离子拮抗剂、茶碱类、抗胆碱药、非类固醇抗炎药、多巴胺受体激动剂等。

4.2 药物治疗^[3-4]

4.2.1 PPI 包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑等,疗效优于 H₂RA 及促动力药,特别适用于症状重、有严重食管炎的患者。按 PU 常规量用药^[9],疗程 4~8 周,可与促动力药联合。在 RE 中,食管黏膜中中性粒细胞和酸性粒细胞浸润与白介素-8(IL-8)有关,IL-8 的表达量与 GERD 炎症程度成正比,经兰索拉唑治疗 8 周后 IL-8 mRNA 迅速降低^[10],内镜所见改善及临床症状也随之消失,但维持时间较短。PPI 是目前治疗 GERD 最有效、安全的方法,标准剂是从每日 1 次开始;如一日 2 次,治疗无效,提示 NERD 的诊断可能不成立^[3]。如伴有明显动力不足或功能性消化不良,应合用促动力药。下列情况需考虑大剂量用药:非心源性胸痛,GERD 伴有食管外症状、伴食管动力低下、伴发新症状及 BE 等。

4.2.2 抗酸药 如氢氧化铝等,仅用于症状轻、间歇发作的患者作为临床缓解症状用药。疗效与安慰剂相同。但有报告,铝碳酸镁具有抑酸、吸附胆汁和改善病理性炎症作用^[8]。

4.2.3 H₂RA 如西米替丁、雷尼替丁、法莫替丁等,适用于轻、中度患者。按 PU 常规量用药^[9],疗程 8~12 周,其食管炎愈合率 50%~60%,烧心缓解率约 50%。且 4~6 周后大部分患者出现耐受性,长期疗效不佳。33 个随机临床试验($n=3\ 000$)中,GERD 症状缓解率与食管炎愈合率 H₂RA、PPI、安慰剂组分别为 60%和 50%、83%和 78%、27%和 24%^[4]。许多研究表明,重度食管炎和 BE 患者夜间(卧位)酸暴露时间明显长于立位,夜间胃食管反流的食管炎及其严重并发症发生率较高^[4];睡前加服一次 H₂RA 或 PPI 一日 2 次用药,有助于消除 GERD 患者的夜间酸突破现象(NAB)。

4.2.4 促动力药^[8] 包括多潘立酮、莫沙必利、伊托必利等,可通过提高 LES 压力、改善食管蠕动功能、促进胃排空,从而达到减少胃内容物食管反流及减少其在食管的暴露时间。有人认为,在绝大多数(79%)的 NERD 患者中,一过性 LES 松弛和内脏高敏性是胃食管反流的主要机制^[11]。理论上讲,如能纠正食管和胃动力障碍,则可能从根本上消除 GERD,并无抑酸必要。但目前的促动力药尚无有效的靶点制剂,疗效有限,且动力异常并非 GERD 发病的惟一原因。实践证明,GERD 的治疗优势为 PPI>H₂RA>促动力药。因此,促动力药仅在抑酸治疗效果不佳时作为辅助用药和用于轻度患者。

4.3 抗反流手术 主要为不同术式的胃折叠术、内镜下腔内黏膜缝合术、内镜下注射术(如液态聚合物乙烯-乙烯基-乙醇注射到贲门部)等^[3],目的是增强 LES 功能,疗效与 PPI 相当,选择宜谨慎。其适应证为药物治疗无效的严重 GERD、反复发作的食管炎伴巨大裂孔疝、或出现并发症者。

4.4 非酸反流性 GERD 的治疗 (1)PPI;(2)促动力药;(3)抗反流手术;(4)巴克洛芬(baclofen):Van 等^[11]证明反流患者中,r-氨基丁酸受体激动剂巴克洛芬能显著抑制一过性 LES 松弛,减少餐后酸反流时间,服用 1 个月后(10 mg 口服,每日 4 次)症状改善;(5)黏膜保护剂:如海藻酸钠可治疗胆汁或胃蛋白酶所造成的损伤,其与食管黏膜结合(与黏膜蛋白发生反应)后抑制胃蛋白酶的扩散与活性,并调节免疫功能^[4];(6)内脏感觉调节剂及精神心理治疗的价值,尚无明确定论。伴有夜间阵

发性睡眠障碍的 GERD 患者单用安眠药仅 62.5% 有效, 合用 PPI 可达 90% 以上, 这可能与 PPI 打断了夜间酸反流与睡眠障碍之间的恶性循环有关。

4.5 膈肌生物反馈治疗及其他 膈肌生物反馈治疗可增强 GERD 患者 EGJ 屏障功能, 减少酸暴露时间及对酸抑制剂的依赖程度。针灸、中医中药等也可能有一定效果。一些减少 LES 松弛药包括胆囊收缩素-A 拮抗剂(如右旋氯谷胺)、一氧化氮合成酶抑制剂、5-HT 拮抗剂、 α -氨基丁酸受体激动剂(如巴克洛芬)、辣椒素^[8]等已成为治疗 GERD 的新靶点, 但现有药物疗效尚不满意, 难以取代 PPI 在治疗 GERD 患者中的地位。

4.6 GERD 的维持治疗 GERD 具有慢性复发倾向, 为减少症状复发、防止食管炎反复发作引起的并发症, 大部分患者急性期治疗后需长期维持治疗(症状缓解后维持原量或原剂量减半 PPI, 每日 1 次, 长期使用), 并做到治疗个体化。有报道, GERD 急性期治疗后 6 个月, 食管炎与症状的复发率分别为 80% 和 90%。食管炎伴食管溃疡、食管狭窄、BE 者, 肯定需长期维持治疗; 无食管炎的患者可考虑按需治疗(有症状用药, 症状消失停药规律用药)。H₂RA 和 PPI 均可用于维持治疗, 但 H₂RA 的疗效不及 PPI。目前, GERD 维持治疗的方案包括持续治疗、间歇治疗(PPI 剂量保持不变, 但延长间隔时间, 最常用间日 1 次)和按需治疗 3 种。2007 年亚太地区共识标准初始治疗 NERD 为 4 周、RE 4~8 周后进入维持治疗阶段^[12], 国内推荐均为 8 周。NERD 是 GERD 最常见的一个临床亚型, 是否具有病理性酸反流并不影响 NERD 症状的出现, 但是具有病理性酸反流的 NERD 更易进展为 RE。NERD 患者对 PPI 的反应明显低于 RE^[13], 且现有 PPI 制剂之间的疗效无明显差异, 公认按需治疗为 NERD 患者适当的现行治疗策略^[12]。

RE 由于其自然病程尚不清楚, 且内镜下的严重程度存在较大差异。因此, 选择何种维持治疗方案尚无一致意见。通常, 严重的 RE(LA-C、D 级)患者需足量 PPI 持续治疗, 轻、中度 RE(LA-A、B 级)可采用持续治疗、间歇治疗或按需治疗^[11,14]。但有人对 477 例 RE 患者应用埃索美拉唑 20mg 持续治疗或按需治疗 6 个月对比研究发现, 尽管两组症状缓解率差异无统计学意义, 但内镜下食管炎症改善持续治疗组为 81%, 按需治疗组仅 58%; 且这种差异在轻、中度 RE 中也同样存在, 并随着炎症的加重其差异也更明显。因此, 主张 RE 患者不论轻重均应选择持续治疗^[15]。部分患者经标准剂量 PPI 治疗 8 周后症状仍不能缓解, 称为难治性 GERD。其原因可能为: (1) 患者依从性差, 服药不规范; (2) 个体差异; (3) 存在 NAB 或非酸反流; (4) 内脏高敏性。此类患者, 要积极寻找原因, 予以相应处理。阿米替林能降低应激所致的高敏电活动, 改善 GERD 症状。铝碳酸镁等抗胆碱治疗, 可能对 BE 的防治具有重要意义^[3]。

BE 的维持治疗包括 PPI、抗反流手术和内镜下消融术。Leaergren 等证明, 对 14 102 例接受反流手术治疗的 GERD 患者研究表明, 与社区未接受抗反流手术的 GERD 患者对比, 至少 15 年内手术组食管癌危险并未降低^[16]。

参考文献

[1] Vakil N, Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(8): 1900-1920.

[2] Bai L, Hu YD, Lin F. Research progress and relationship

between non-erosive reflux disease and erosive esophagitis [J]. *Int J Dig Dis*, 2009, 29(6): 379-380/401.

- [3] 陈昊湖, 房殿春, 韩英, 等. 胃食管反流病高峰论坛会议纪要(2011 年 5 月, 深圳)[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(8): 698-700.
- [4] 许军英, 王邦茂. GERD 的酸反流和抑酸治疗[J]. *中华消化杂志*, 2009, 29(12): 834-837.
- [5] Kuroda M, Altorki NK, Wu YC, et al. Gastroduodenal reflux induces cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in the esophageal mucosa in rats: evidence for involvement of pancreatic proteases[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(Suppl): A230-A239.
- [6] Vela MF, Craft BM, Sharma N, et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs functional heartburn[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(5): 844-850.
- [7] Nason KS, Wichienkuer PP, Awais O, et al. Gastroesophageal reflux disease symptom severity, proton pump inhibitor use, and esophageal carcinogenesis[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(7): 851-858.
- [8] Yang J, Chen GH, Peng Y, et al. Progress of medical treatment of functional dyspepsia [J]. *Int J Dig Dis*, 2011, 31(4): 198-200.
- [9] Yang J, Chen GH, Wang HB. Some important points on diagnosis and treatment for peptic ulcer[J]. *Int J Intern Med*, 2009, 36(8): 441-444.
- [10] Yoshida N, Uchiyama K, Kuroda M, et al. Interleukin-8 expression in the esophageal mucosa of patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2004, 39(9): 816-822.
- [11] van Herwaarden MA, Samsam M, Rydholm H, et al. The effect of baclofen on gastroesophageal reflux lower esophageal sphincter function and reflux symptom in patients with reflux disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(9 Suppl): 1655-1662.
- [12] Fock KM, Talley NJ, Fass R, et al. Asia-pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: Update[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(1): 8-22.
- [13] Miwa H, Sasaki M, Furuta T, et al. Efficacy of rabeprazole on heartburn symptom resolution in patients with non-erosive and erosive gastroesophageal reflux disease: a multicenter study from Japan[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(1): 69-77.
- [14] Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, et al. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(4): 642-653.
- [15] Sjostedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that on-demand for maintenance of healed erosive esophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(3): 183-191.
- [16] Lagergren J, Ye W, Lagergren P, et al. The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(4): 1297-1301.