

近年胃-食管反流病的研究概况

★ 许喆 郭莉 (广西中医学院 2003 级中西医结合临床消化专业研究生 南宁 530001)

关键词:胃-食管反流病;综述

中图分类号:R 57 文献标识码:A

胃-食管反流病(gastroesophageal reflux disease,GERD)是指胃、十二指肠内容物反流入食管,对食管粘膜刺激或造成损伤,从而引起的临床症状或食管炎症,临床上可以表现为内镜阳性和内镜阴性的 GERD,即 NERD (non-erosive reflux disease)。前者即是反流性食管炎(reflux esophagitis,RE),内镜下具有食管粘膜破损、糜烂、溃疡等形成;后者内镜下无糜烂性食管炎表现。GERD 呈慢性过程,临床表现不一,且容易复发;部分患者诊断困难,严重影响了人们的生活质量,长期的维持治疗也加重了经济负担。现就近年胃-食管反流病的研究概况综述如下:

1 疾病谱的变化

传统观念认为 GERD 的发病过程是从非糜烂性食管炎到 RE,然后演变为 Barrett 食管和食管腺癌,目前这一观点受到置疑。近年研究发现^[1~5]:NERD 患者随着病史延长很少会发展为 RE,RE 亦很少会发展为 Barrett 食管,长期随访均未观察到明确的演变过程;复发患者中也未观察到明确的演变过程;NERD 和 RE 对质子泵抑制剂(PPI)等抗酸药物的反应不同,PPI 对 NERD 的治疗效果较对 RE 差,NERD 患者对 PPI 的反应率较 RE 患者低 30%,这可能进一步表明二者存在发病机制上的差异;NERD 和 RE 的临床表现有所不同,NERD 患者更易有食管外表现。因此 Fass 提出^[6]NERD、RE 和 Barrett 食管是 GERD 范畴内的三种独立的、互无关联的疾病,每一种疾病均有自己的单独发病机制和并发症。三种疾病的复发仍以原有形式存在,不会发展成另一种疾病。

2 病因及发病机制

GERD 有多种因素促成,其中以反流物对食管粘膜的攻击增强和抗反流的防御机制下降为主。

2.1 攻击因子 酸作为 GERD 发病最主要的攻击因子,历来为大家所共识。但近年研究显示胆汁反流是 GERD 发病的一个不可忽视的因素。许军英等^[7]对 GERD 患者行 24 小时食管 pH 和胆汁监测,结果显示 RE 组中有胆汁反流者高达 72.4%,其中酸与胆汁并存的混合反流占 62.1%,NERD 组以单纯胆汁反流为主者占 42.9%。临床和动物的研究^[8,9]也表明混合反流对食管的损伤比单纯酸反流更严重。而单纯胆汁反流和外源性攻击因子,如酒精、刺激性食物和非甾体抗炎药等药物可加重对 GERD 患者食管的损害,这也

可能是部分 NERD 患者抑酸治疗效果不佳的原因之一。

2.2 防御机制的削弱 虽然反流物是损伤食管粘膜的直接因素,但防御机制的削弱却是前提条件。胃-食管连接部抗反流屏障的削弱,包括下食管括约肌压力(LES)降低、一过性下食管括约肌松弛(tLESR)、解剖结构缺陷^[10],可导致胃食管反流(GER)事件增多,其中一过性下食管括约肌松弛是引起胃-食管反流的最主要机制。食管清除能力下降是 GERD 发病的另一重要机制。食管清除(容量清除和化学清除)能力的下降使反流物接触食管粘膜时间延长^[11]而导致发病,提示与 RE 严重程度密切相关的是食管酸暴露时间(即食管清除能力)而不是反流频率。此外目前已注意到胃电活动和胃排空延迟与 GERD 相关。Leahy 等^[12]报道 50% 伴反酸的 GERD 患者胃电异常;近 1/2 的 GERD 患者存在胃排空延迟,且胃排空延迟者餐后酸反流明显增多^[13],而胃排空延迟使近端胃扩张,容易引起 tLESR^[14]。

2.3 神经功能异常 近年来的研究还涉及到神经调控。Lluch 等^[15]报道,累及心血管自主神经(CVAN)功能的糖尿病患者中有 38.7% 存在病理性反流,远高于未累及者,提示自主神经功能异常很可能与 GERD 有关。另一项研究^[16]比较了 GERD 患者和健康者反应自主神经系统(ANS)功能的心率变异性(HRV),结果也表明 GERD 患者存在 HRV 频谱异常。由于 tLESR 主要受迷走神经控制,因而 GERD 很可能是迷走神经功能受影响的结果。但 Campo 等^[17]认为交感神经功能障碍导致对 tLESR 的抑制减弱,使 tLESR 频发,反流增加。

2.4 其他 GERD 的发病机制还可能包括心理因素,可能与防御机制削弱有关。Avidan 等^[18]研究显示人群中存在心理障碍者反流症状比非心理障碍者出现率更高,另有 Pilotto 报道^[19]RE 的愈合与抑郁状态的改善明显相关。此外,最近的研究还显示 GERD 的遗传可能性为 31%,具明显的遗传倾向^[20]。另外胃肠手术尤其贲门切除术、一些药物、生活方式(如吸烟、饮酒、高脂饮食)等也通过削弱防御机制,加重 GER 而参与发病。

3 GERD 的临床表现

近年来发现与 GERD 相关的症状日益增多。Fass 和 Ofman 提出将其分为三类^[6],即:典型症状、不典型症状与消化

道外症状。典型症状是烧心、反酸、反食;非典型症状为胸痛、上腹部疼痛和恶心;消化道外症状包括口腔、咽喉部、肺及其他部位(如脑、心)的症状。非典型症状和消化道外临床表现是 GERD 研究的热点,也是诊断和治疗的难点。尽管这些症状和 GERD 之间有明显的相关性,特别与非心源性胸痛和哮喘的相关性很高,但因果关系的程度还不清楚,一些相关学科对此也在作深入探讨。目前研究得较多的是反流性哮喘。对于没有任何原因夜间发生的阵发性咳嗽和哮喘应疑及 GERD,必要时给予 PPI 试验治疗。GERD 哮喘发生的机制可能有以下两方面^[21]:(1) H^+ 激活食管粘膜感觉神经,将信息传入中枢并引发出迷走神经反应;食管传入神经触突也可调节副交感神经兴奋并激活食管-气道局部神经反射;(2)酸微吸入下呼吸道,刺激周围感觉神经,继发速激肽(tachykinins)、乙酰胆碱和神经激肽 A、P 物质的释放,引起气管、支气管收缩。

4 GERD 的诊断方法

临床上诊断是依据典型的临床症状及过多反流的客观证据。GERD 的检测方法发展很快,目前有上消化道内镜检查、24 小时食管 pH 监测、胆汁检测、食管测压、食管核素检查以及食管超声、MRI 等。24 小时食管 pH 是临床最有诊断价值的方法之一。现在新的 pH 监测技术正不断涌现和完善,出现了胶囊 pH 监测技术,它能 72 小时监测食管 pH 变化且患者痛苦小,将更有利于 GERD 的诊断和对治疗药物的观察。此外目前研究的热点是反流性诊断问卷(RDQ)、PPI 治疗试验的运用。

4.1 反流性诊断问卷(reflux diagnostic questionnaire, RDQ)

GERD 的症状学近来受到进一步的重视,对 GERD 症状进行精确评估非常重要,也是进一步实行 PPI 诊断试验的基础。让患者每天自行评估症状(包括频度和严重程度)是最客观的,可以减少由医师评估和回顾性填表所带来的偏差,这对于正确评定药物疗效也同样重要。国外近几年来研发了一些 RDQ,内容大多包括烧心、反酸、反食、上腹饱胀、疼痛等症状及其严重程度与发作频率。国内亦进行了 1 项由 11 个医院参与的关于 RDQ 研究^[22]:对 128 例有烧心、胸骨后疼痛、反酸、反食等四种症状的患者进行以症状积分为主的病史调查,并以胃镜和 24 小时食管 pH 检测为诊断 GERD 的标准,发现以 RDQ 分值 12 为临界时,对 GERD 诊断阳性符合率达 88.07%,阴性符合率为 68.42%,敏感度为 94.12%,特异度为 50%。认为 RDQ 调查是诊断 GERD 的一个良好筛选试验。在这方面有待进一步的工作,以建立适合中国人的 RDQ,通过问卷就可初步确诊 GERD。

4.2 PPI 试验 质子泵抑制剂(PPI)具有强大而迅速的抑酸作用,是治疗 GERD 的有效药物。据此,近几年来国内外探讨 PPI 治疗试验用于诊断 GERD 并被认为是简便及实用的方法^[23-24]。PPI 试验是应用较高剂量 PPI 在较短的时间内对有典型 GERD 症状患者进行经验性治疗,症状显著缓解者确诊为 GERD。食管 24 小时 pH 监测及内镜检查在诊断 GERD,尤其诊断 NERD 时存在着一定的局限性,同时费用昂贵并需有专门技术的操作者,难以在临床普及,不能作为

大部分 GERD 患者的初筛方法。不同于这些有创的侵入性检查,PPI 治疗试验为非侵入性,价格便宜,可应用于任何人,并在较短时间内作出诊断,且敏感性较高,可达 80% 左右^[24];且随着抑酸作用更强的新一代 PPI 推出,其临床诊断价值可能更显著。PPI 试验主要针对较年轻、无明显警示症状的患者,可在较短时间内做出诊断,避免部分检测阴性者不能得到充分的治疗,尤其适用于一些初级医疗单位^[25]。目前对 PPI 试验的方法尚无一致意见,对于不同临床表现的 GERD,要求有相应不同的 PPI 试验,即所用 PPI 的最佳剂量、服药频次、试验的疗程可能都不一样^[26],且各 PPI 间的比较仍处于研究之中。

5 GERD 的治疗

5.1 药物治疗 基于对 GERD 的认识,目前对 GERD 的治疗主要是运用抑酸剂和促胃肠动力药物;临床上 GERD 尚无一种药物是针对抗反流机制来进行治疗的,但在药物开发方面已取得进展。r 氨基丁酸(CABAB)激动剂巴氯芬(baclofen)通过抑制迷走神经信号的传入、迷走神经中枢孤束核和背核间信号传递以及迷走神经信号的传出来降低 TLESR 的发生率,用于 GERD 的对因治疗前景广阔^[27]。因而抗酸是当今最基本的治疗,而且为了防止复发和并发症,需要长期用药。而 PPI 是目前治疗 GERD 最有效的药物。现今大多数学者推崇的方法^[28]是递减法(step-down)给药:即治疗首先选用 PPI 和促动力剂治疗,迅速控制症状、治愈食管炎症,症状控制后再减量维持。该方法临床控制满意率高,而且不增加患者总体治疗费用。GERD 是慢性复发性疾病,停用抗酸药 1 年内有 50%~80% 的 GERD 患者复发,因此 GERD 的治疗是一个长期过程。目前有 3 种方式维持治疗方案,一是常规维持治疗,在正规治疗 8 周,食管炎症愈合后开始,一般用治疗量的半量或减少用药品种,维持时间依据病情而定。PPIs 的常规剂量或半量均能有效防止复发^[29],PPIs 明显优于 H_2 RA^[30]。二是间歇治疗,是指在症状复发时短期药物治疗,其成本效益高于常规维持治疗^[31]。三是按需治疗,指在症状出现,需要用药时单剂治疗。目前按需治疗资料还限于 NERD 患者中,但无疑和常规维持治疗相比已经显示出其较高的成本效益^[31,32]。

5.2 其他治疗 近期开展的内镜下腔内粘膜缝合术可能更适合于 NERD 患者;射频治疗、氩离子凝固消融术、胃底折叠术、内镜下注射/植入治疗、内镜下粘膜切除术等,虽然可起到抗反流的作用,但其适应征、长期效应及安全性仍是进一步研究的方向^[33]。

6 GERD 与幽门螺杆菌(Hp) 幽门螺杆菌(Hp)感染同慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃粘膜相关淋巴瘤的关系越来越明确。但其与反流性食管炎的关系尚不能确定,国内外对 Hp 与 GERD 的关系研究较多,但结论仍不一致。有研究表明 Hp 感染与 GERD 的发生无明显关系^[34];另外也有学者认为^[35-37],Hp 感染会减少 RE 的发病率,具有保护作用,而根治 Hp 后,使得 RE 的发病率增高,其机制可能与 Hp 感染后胃炎的发生,特别是发生萎缩性胃炎时胃酸分泌减少,从而降低 RE 的发病,同时由于 Hp 产生的尿素酶分解尿素产氨,

中和胃酸,减少了反流液对食管的损伤有关。但其确切作用及机制仍需深入探讨。面对多年关于 Hp 感染、根治与 GERD 关系的不少相互矛盾的研究结果,确有必要对之进行一次较多病例全球性严格随机、盲法评价研究。

综上所述,近年来对 GERD 的研究在病因、发病机制、诊断治疗等方面取得了较大的进展,但许多问题仍有待进一步明确,如发病机理,从组织学、细胞学、胃肠动力等方面综合观察的实验较少;在治疗方面,仍有待开发更有效的治疗药物。相信今后此方面的研究将是研究的热点。

参考文献

- [1] Isola J, Luostarinen M, Isola E, et al. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17~22 year follow up of 60 patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92(1): 37~41
- [2] Carlsson R, Dent J, Wyatt R, et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 10(2): 119~124
- [3] Bate CM, Booth SH, Crowe JP, et al. Omeprazole 10mg or 20mg once daily in the prevention of recurrence of reflux oesophagitis[J]. *Gut*, 1995, 36(4): 492~498
- [4] Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn with out oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32(10): 974~979
- [5] Richter JE. Extra esophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(8, suppl): S1~S3
- [6] Fass Ronnie, Ofman Joshua J. Gastroesophageal reflux disease should we adopt a new conceptual framework? [J] *Am J Gastroenterol*, 2002, 97: 1 901~1 909
- [7] 许军英, 陈健, 谢小平, 等. 胃十二指肠混合反流在食管粘膜损伤中的作用[J]. *中华消化杂志*, 2003, 23: 244~245
- [8] Martinez de Haro L, Ortiz A, Parrilla P, et al. Intestinal metaplasia in patients with columnar lined esophagus is associated with high levels of duodenogastroesophageal reflux[J]. *Ann surg*, 2003, 233: 34~38
- [9] 许国铭. 胆盐在 GERD 中的作用及治疗的思考[J]. *基础医学与临床*, 2001, 21(增刊): 17~18
- [10] Mittl RK, Balaban DH. The esophagogastric junction[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336: 924~932
- [11] 孙晓红, 柯美云, 王智凤, 等. 膈肌屏障及食管体部清除功能在胃食管反流中的作用[J]. *中国医学科学院学报*, 2002, 24: 289~293
- [12] Leahy A, Besherdas K, Clayman C, et al. Gastric dysrhythmias occur in gastroesophageal reflux disease complicated by food regurgitation but not in uncomplicated reflux[J]. *Gut*, 2001, 48: 212~215
- [13] Esteveao~Costa J, Campos M, Dias JA, et al. Delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux: a pathophysiologic relationship[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32: 471~474
- [14] Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, et al. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(3): 688~695
- [15] Lluch I, Ascaso JF, Mora F, et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94: 919~924
- [16] Blaut U, Dobrek L, Laskiewicz I, et al. Disturbances of the autonomic nervous system in gastroesophageal reflux disease[J]. *Folia Med Cracov*, 2001, 42: 63~73
- [17] Campo SM, Capria A, Antonucci F, et al. Decreased sympathetic inhibition in gastroesophageal reflux disease[J]. *C; in Auton Res*, 2001, 11: 45~51
- [18] Avidan B, Sonnenberg A, Giblovich H, et al. Reflux symptoms are associated with psychiatric disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15: 1 907~1 912
- [19] Pilotto A, Aging O. The healing of esophagitis is associated with an improvement of the depression state in geriatric patients: a prospective long time study[J]. *Gut*, 2002, 51(Suppl II): A230
- [20] Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, et al. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122: 55~59
- [21] Ricciardolo FIM. Mechanisms of citric acid~induced bronchoc constriction[J]. *Am J Med* 2001, 111(suppl 8A): 18~23
- [22] 中国胃食管反流病研究协作组. 反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值[J]. *中华消化杂志*, 2003, 23: 651 654
- [23] 寇继光, 张雷, 钟敏华, 等. 雷贝拉唑试验对胃食管反流病的诊断价值[J]. *临床消化病杂志*, 2003, 15(5): 205~207
- [24] Pandak WM, Arezo S, Everett S, et al. Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to non~cardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24hour oesophageal pH monitoring[J]. *J clin Gastroenterol*, 2002, 35: 307~314
- [25] Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintenberg AC, et al. Symptom relieving effect of esomprazol 40mg daily in patients with heartburn[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38: 347~353
- [26] Vakil N. Review article: test and treat or treat and test in reflux disease? [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(suppl 2): 57~59
- [27] Lidums I, Lehmann A, Checklin H, et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxation and reflux by the CABAB agonist Baclofen in normal subject[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(1): 7~13
- [28] Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step~down management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(5): 1 095~1 100
- [29] 兰索拉唑协作组. 小剂量兰索拉唑维持治疗反流性食管炎多中心临床研究[J]. *基础医学与临床*, 2001, 21(Suppl): S39
- [30] Thjodleifsson B, Beker JA, Dekkers C, et al. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease, a double~blind, multicenter, European trial[J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(5): 845~853
- [31] Inadomi IM. On demand and intermittent therapy for gastroesophageal reflux disease: economic considerations[J]. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20(9): 565~576
- [32] Bytzer P. On~demand therapy for gastroesophageal reflux disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13(Suppl 1): S19~S22
- [33] Jean Y Liu MD, Steven Wolishin MD, William S, Laycock MD, et al. Symptoms and Treatment Burden of Gastroesophageal Reflux Disease. *Archives of Internal Medicine*, 2004, 164(18): 2 058~2 064
- [34] Fallone CA, Barkun AN, Friedman MSG, et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 2 206~2 211
- [35] 冯桂建, 胡伏莲, 王化虹. 幽门螺杆菌感染与消化性溃疡和反流性食管炎的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2004, 14(9): 64~67
- [36] Vaira D, Vakil N, Rugge M, Gatta L, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of dyspeptic and reflux disease in healthy asymptomatic subject[J]. *Gut*, 2003, 52(11): 1 543~1 547
- [37] 于德顺, 冯计萍. 幽门螺杆菌感染与反流性食管炎的相关性研究[J]. *临床医药实践杂志*, 2004, 13(1): 40~41

(收稿日期: 2006-01-16)