


实用临床 老年医学

王志新等◎主编

(下)



 吉林科学技术出版社

实用临床老年医学

(下)

王志新等◎主编

第四篇 老年消化系统疾病

老年消化系统疾病

第二十一章 胃食管反流病

第一节 概述

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 系指胃内容物反流入食管, 引起不适症状和 (或) 并发症的一种疾病。胃食管反流病的临床表现轻重不一, 主要的临床症状是反酸、烧心、胸骨后疼痛、胃灼热, 但有的患者表现为食管以外的症状, 而忽视了对本病的诊断。

一、流行病学

GERD 在西方国家很常见, 人群中约 7% ~ 15% 有胃食管反流症状, 发病随年龄增加而增加, 40 ~ 60 岁为发病高峰。反流性食管炎 (reflux esophagitis, RE) 近年来在国内发病率逐步上升, 据北京、上海两地 1996 年调查, 有反流症状者为 5.77%, RE 为 1.92%。亚洲国家的资料显示内镜检查对 RE 的检出率为 3.0% ~ 5.2%。上海长海医院回顾总结了 14 年间近 13 万例接受内镜检查的病例, 结果显示 RE 的内镜检出率为 2.95%。北京大学第三医院报告十年间共进行 50 901 例次胃镜检查, 原发性 RE 总检出率为 4.1%。自 1995 年至 2004 年, RE 发病年龄和检出率随年代变迁逐步上升, 随年龄增长 RE 检出率升高、病变程度加重。这种情况的发生可能与人们生活方式改变、饮食结构逐步西化、人口老龄化, 以及随年龄增长食管下段括约肌 (LES) 张力下降、唾液分泌减少、食管上皮修复能力下降和食管裂孔疝发病率增加有关。与国外报道相似, 男性 RE 检出率高于女性, 中老年人多见, 轻度的 (A、B 级) 占大多数 (82.5%)。虽然总的 RE 检出率男性高于女性, 但随着年龄的增长, 女性 RE 检出率增长幅度高于男性。伴食管裂孔疝的 RE 发生率随年龄增长而增高, 女性高于男性。随年龄增长 LES 张力下降是食管裂孔疝形成的一个主要因素, 较高的食管裂孔疝发病率是中老年人, 特别是中老年女性 RE 发病率大幅增长的原因之一。

老年人 RE 临床症状多不典型, 多表现为嗝气、厌食、纳差、吞咽困难及消化道出血, 而反酸、胃灼热、胸骨后疼痛等典型 RE 症状表现较少, 其原因可能为老年人食管、胃肠神经末梢感觉迟钝, 对食管扩张产生的疼痛敏感度下降, 对食管酸碱灌注缺乏敏感性有关。有研究显示, RE 的发生率和严重度随年龄增长而增加, 而有胃灼热、反酸症状者并不增加。

研究发现老年人 RE 并存疾病种类多,病情较重。易并发食管裂孔疝、萎缩性胃炎、胃溃疡。

二、危险因素

国内外资料显示,GERD 发病的危险因素包括年龄、性别、吸烟、体质指数(BMI)增加、过度饮酒、阿司匹林、非甾体抗炎药、抗胆碱能药物、体力劳动、社会因素、心身疾病、家族史等。近年来,关于 RE 和 Hp(幽门螺杆菌)感染关系的研究很多,但是结果差异很大。有研究显示, Hp 感染与 RE 无关;还有人认为, Hp 可能是 RE 的致病因素。国内外较多的学者认为, Hp 感染是唯一与食管炎严重程度呈负相关的因素。我们的研究在排除了干扰因素后采用了灵敏度及特异度较好的检测 Hp 的方法,结果显示老年组和非老年组 RE 患者 Hp 感染率之间差异无统计学意义。老年人 RE 患病率与 Hp 的关系可能与非老年人相似。

三、病因及发病机制

胃食管反流病是食管抗反流的防御机制下降和反流物对食管黏膜的攻击作用增强,保护因子与攻击因子建立的动态平衡被打破所致。主要表现为 LES 压力降低、一过性食管下括约肌松弛(TLESR)过度等。GERD 的主要损伤因素为过多的胃内容物(主要是胃酸)反流入食管,引起食管黏膜损伤,胆汁和消化酶也可造成食管黏膜损伤。

(一) 食管抗反流屏障功能下降

正常时,胃食管交界的特殊解剖结构有利于抗反流,它包括 LES、膈肌、膈食管韧带、食管和胃之间的锐角等,其中主要是 LES。LES 在抗胃食管反流屏障中起关键作用。LES 是指食管末端约 3~4cm 长的环形高压区。正常 LES 静息压为 1.3~4.0kPa(10~30mmHg),构成了防止胃食管反流的压力屏障。LES 的舒缩受多种因素的影响,如某些激素(如胆囊收缩素、胰升糖素、血管活性肠肽等)、食物(如脂肪、咖啡、巧克力等)、药物(如钙离子通道抑制剂、多巴胺、地西洋)等。引起胃食管反流抗屏障功能下降的机制有三种:

1. LES 压力降低 正常人静息状态下的 LES 保持张力性收缩(高于胃内压),如 LES 压力降低(<6mmHg)会造成胃内容物自由反流至食管,中重度食管炎患者 LES 压力降低明显。GERD 患者 LES 压力降低多见,但无解剖结构异常。

2. 一过性食管下括约肌松弛(TLESR)增多 TLESR 是与吞咽无关的 LES 松弛,为 LES 压力正常时反流发生的最常见机制。GERD 患者 TLESR 频繁发生,多为酸反流,而正常人气体反流为多。胃扩张、腹内压增加可通过迷走神经诱发 TLESR 的发生。胃食管反流病患者 TLESR 较频,持续时间长,是目前认为引起胃食管反流的主要原因。

3. 胃食管交界处结构改变 胃食管交界处的膈肌脚、膈食管韧带、食管和胃之间的 His 角等是抗反流功能的重要保证。最常见的异常为食管裂孔疝,它是指部分胃经过膈肌的食管裂孔进入胸腔,相当多的食管裂孔疝患者有 RE。

(二) 食管对反流物廓清能力降低

胃反流物中胃酸和胃蛋白酶是损害食管黏膜最强的致病因子。除了胃酸和胃蛋白酶外,反流物中还常混有含胆汁和胰酶的十二指肠液,由这类物质引起的食管黏膜损害又称为碱性

反流性食管炎。胆酸、胰酶能增加食管黏膜的渗透性，加重胃酸、胃蛋白酶对食管黏膜的损害作用。正常食管对反流物的廓清能力包括容量清除和化学清除两部分。容量清除指正常时食管内容物通过重力作用，一部分排入胃内，大部分通过食管体部的自发和继发推进性蠕动将食管内容物排入胃内，是食管廓清的主要方式。化学清除指唾液的中和作用。GERD 时食管体部蠕动减弱，如同时有唾液分泌的减少，则不仅对反流物的容量清除下降，且对反流物的化学清除作用也降低。

（三）食管黏膜的屏障功能减弱

在 GERD 中，仅有 48% ~ 79% 患者发生食管炎症，而另一部分患者反流症状虽突出，却不一定有明显的食管黏膜损害，提示食管黏膜的损害是攻击因子和黏膜本身作用的结果。食管黏膜对反流物有防御作用，这种防御作用被称为食管黏膜的屏障功能。包括上皮前屏障：即食管黏膜上皮附着的黏液，对胃蛋白酶起着屏障作用，黏膜表面的 HCO_3^- 能中和一部分反流的 H^+ ；上皮屏障：在结构上有紧密排列的多层鳞状上皮细胞，不具有渗透和吸收作用，使反流物难以通过，且能中和进入上皮细胞内的 H^+ ，减轻 H^+ 对黏膜的损害作用；上皮后屏障：指黏膜下毛细血管提供的血液供给等保护作用。

（四）胃排空障碍

胃食管反流多发生在餐后，在 GERD 患者中有 1/2 的胃排空延缓，研究显示餐后胃扩张可引起 LES 松弛，促进反流。反流的频率与胃内容物的含量、成分、胃排空情况有关。

（五）胃食管感觉异常

部分患者有食管感觉过敏，特别是 NERD（非糜烂性反流病）患者食管对球囊扩张感知阈和痛阈降低、酸敏感增加，抗酸治疗后食管对酸的敏感降低。

（六）其他因素

婴儿、妊娠、肥胖易发生胃食管反流，而硬皮病、糖尿病、腹水、高胃酸分泌状态也常有胃食管反流。十二指肠胃反流可增加胃容量，十二指肠液（胆盐和胰酶）对食管有消化作用。

四、GERD 的分类

GERD 可分为非糜烂性反流病（non-erosive reflux disease, NERD）、糜烂性食管炎（erosive esophagitis, EE）和 Barrett 食管（Barrett's esophagus, BE）三种类型，也可称为 GERD 相关疾病。大多数学者认为 GERD 的三种类型相对独立，相互之间不转化或很少转化，但有些学者则认为这三者之间可能有一定相关性。

NERD 系指存在反流相关的不适症状，但内镜下未见 BE 和食管黏膜破损。

EE 系指内镜下可见食管远段黏膜破损。

BE 系指食管远段的鳞状上皮被柱状上皮所取代。

在 GERD 的三种疾病形式中，NERD 最为常见，EE 可合并食管狭窄、溃疡和消化道出血，BE 有可能发展为食管腺癌。这三种疾病形式之间相互关联和进展的关系需作进一步研究。

（一）NERD

NERD 主要依赖症状学特点进行诊断，典型的症状为胃灼热和反流。患者以胃灼热症状

为主诉时,如能排除可能引起胃灼热症状的其他疾病,且内镜检查未见食管黏膜破损,可作出NERD的诊断。内镜检查对NERD的诊断价值在于可排除EE或BE以及其他上消化道疾病,如溃疡或胃癌。便携式24小时食管pH监测可测定是否存在病理性酸反流,但仅约50%~75%的NERD患者达到阳性标准。结合症状指数可判断酸反流是否与胃灼热症状相关,症状指数系指与酸反流(pH<4)相关的胃灼热症状发生次数占胃灼热发作总次数的比例,超过50%为阳性。PPI(质子泵抑制剂)试验是目前临床诊断NERD最为实用的方法。PPI治疗后,胃灼热等典型反流症状消失或明显缓解提示症状与酸反流相关,如内镜检查无食管黏膜破损的证据,临床可诊断为NERD。症状不典型的NERD患者,如上腹痛、腹胀、非心源性胸痛、慢性咳嗽、哮喘或慢性咽喉痛等,需行与反流相关证据的检查,明确症状与胃食管反流的关系。

NERD应与功能性胃灼热鉴别。根据罗马Ⅲ标准,功能性胃灼热的诊断标准为患者有胃灼热症状,但缺少反流引起该症状的证据,如:①内镜检查无食管黏膜损伤;且②24小时食管pH监测示食管酸反流阴性;或③症状指数<50%。PPI试验阴性提示胃灼热症状与酸反流的关系不密切,并非GERD,但因其特异性不高,故阳性结果不能排除功能性胃灼热。

(二) EE

1994年洛杉矶会议提出了明确的EE分级标准,根据内镜下食管病变的严重程度分为A~D级。A级:≥1个食管黏膜破损,最大长径<5mm;B级:≥1个黏膜破损,最大长径>5mm,破损黏膜无融合;C级:≥1个黏膜破损,有融合,但<75%的食管周径;D级:≥1个黏膜破损,有融合,并≥75%的食管周径。

(三) BE

BE本身通常不引起症状,临床主要表现为GERD的症状,如胃灼热、反流、胸骨后疼痛、吞咽困难等。但约25%的患者无GERD症状,因此在筛选BE时不应仅局限于有反流相关症状的人群,行常规胃镜检查时,对无反流症状的患者也应注意有无BE存在。

1. BE的诊断 主要根据内镜检查和食管黏膜活检结果。目前国际上对BE的诊断存在两种见解:①只要食管远端鳞状上皮被柱状上皮取代即可诊断为BE;②只有食管远端化生柱状上皮存在肠上皮化生时才能诊断。鉴于我国对BE的研究还不够深入,因此,以食管远端存在柱状上皮化生作为诊断标准较为稳妥,但必须详细注明组织学类型和是否存在肠上皮化生。除内镜下诊断外,还必须有组织学诊断、内镜与病理诊断相结合,有助于今后对BE临床诊断的进一步深入研究。内镜检查明确区分鳞、柱状上皮交界(SCJ)和食管胃交界(EGJ)对识别BE十分重要:①SCJ内镜标志:为食管鳞、柱状上皮交界处构成的齿状Z线;②EGJ内镜标志:为管状食管与囊状胃的交界处,其内镜下定位的标志为最小充气状态下胃黏膜皱襞的近侧缘和(或)食管下端纵行栅栏样血管末梢;③BE内镜下典型表现为EGJ近端出现橘红色柱状上皮,即SCJ与EGJ分离。BE的长度测量应从EGJ开始向上至SCJ。内镜下亚甲蓝染色有助于对灶状肠化生的定位,并能指导活检。

2. BE病理学诊断 活检取材推荐使用四象限活检法,即常规从EGJ开始向上以2cm的间隔分别在4个象限取活检;对疑有BE癌变者应向上每隔1cm在4个象限取活检;对有溃疡、糜烂、斑块、小结节狭窄和其他腔内异常者,均应取活检行病理学检查。组织分型:①贲门腺型:与贲门上皮相似,有胃小凹和黏液腺,但无主细胞和壁细胞;②胃底腺型:与

胃底上皮相似,可见主细胞和壁细胞,但BE上皮萎缩较明显,腺体较少且短小,此型多分布于BE远端近贲门处;③特殊肠化生型:化生的柱状上皮中可见杯状细胞为其特征性改变。BE的异型增生:①低度异型增生(low grade dysplasia, LGD):由较多小而圆的腺管组成,腺上皮细胞拉长,细胞核染色质浓染,核呈假复层排列,黏液分泌很少或不分泌,增生的细胞可扩展至黏膜表面;②高度异型增生(highgrade dysplasia, HGD):腺管形态不规则,呈分支或折叠状,有些区域失去极性。与LGD相比,HGD细胞核更大、形态不规则且呈簇状排列,核膜增厚,核仁呈明显双嗜性,间质无浸润。

3. 分型 ①按化生柱状上皮长度分类:长段BE(longsegment Barrett's esophagus, LSBE)指化生柱状上皮累及食管全周,且长度 $\geq 3\text{cm}$;短段BE(short segment Barrett's esophagus, SSBE)指化生柱状上皮未累及食管全周或虽累及全周,但长度 $< 3\text{cm}$;②按内镜下形态分类:可分为全周型(锯齿状)、舌型和岛状;③按布拉格C&M分类法进行记录:C(circumferential metaplasia)代表全周型化生黏膜长度,M(maximal proximal extent of the metaplastic segment)代表化生黏膜最大长度。如C3~M5表示食管圆周段柱状上皮为3cm,非圆周段或舌状延伸段在EGJ上方5cm;C0~M3表示无全周段化生,舌状伸展为EGJ上方3cm。

4. 监测和随访 鉴于BE有发展为食管腺癌的危险性,因此应对BE患者进行定期随访,目的是早期发现异型增生和癌变。随访周期:内镜检查的时间间隔应根据异型增生的程度而定。无异型增生的BE患者应每2年复查一次内镜,如两次复查均未检出异型增生和癌变,可酌情放宽随访时间间隔;对伴有轻度异型增生的患者,第一年应每6个月复查一次内镜,如异型增生无进展,可每年复查一次;对重度异型增生的BE患者应建议行内镜下黏膜切除术或手术治疗,并密切监测随访。

(杜言辉)

第二节 临床表现及并发症

一、主要的临床症状

GERD的临床表现轻重不一,主要的临床症状是反酸、胃灼热、胸骨后疼痛。胃灼热是GERD的最常见症状,约50%的患者有此症状。胃灼热是指胸骨后或剑突下烧灼感,常在餐后出现,饮酒、甜食、浓茶、咖啡可诱发;肢体前屈、卧位或腹压增高时加重,可向颈部放射。胃灼热是由于酸反流刺激了食管深层上皮感觉神经末梢所致。胸骨后疼痛常发生在胸骨后或剑突下,向胸部、后背、肩、颈、下颌、耳和上肢放射,此时酷似心绞痛。部分患者不伴有胃灼热、反酸症状,给临床诊断带来了一定困难。胃内容物在无恶心和不用力情况下涌入口腔,空腹时反胃为酸性胃液反流,称为反酸,但此时也可有胆汁和胰液溢出。部分患者有吞咽困难,可能由于食管痉挛或食管动力障碍所致,症状呈间歇性,进食固体或液体食物时均可发作。少数患者因食管瘢痕形成而狭窄,吞咽困难呈进行性加重。有食管重度糜烂或并发食管溃疡的患者可见吞咽疼痛。

二、食管外症状

食管外症状有如慢性咳嗽、咽喉炎、哮喘等。随着流行病学和病理生理学研究的深入,GERD引起的食管外表现越来越受到各学科重视。常见的食管外表现包括:

1. 反流性喉炎综合征 胃内容物反流至喉部引起损伤和炎症,继而产生的临床综合征称为反流性喉炎综合征或喉咽反流(LPR)。约10%的耳鼻喉门诊患者的症状和反流相关。对于慢性难治性咽喉炎患者,在排除其他原因且常规治疗疗效较差时,应考虑反流的存在。多数LPR患者没有GERD。LPR和GERD的症状特点有较大差异:前者多发生在白天、直立位,而后者多发生在夜间、平卧位。喉镜诊断LPR的敏感性和特异性较差,目前尚无诊断LPR的统一标准。

2. 反流性哮喘综合征 目前研究认为反流并非哮喘的主要致病因素,但反流可诱发或加重哮喘。有研究显示,哮喘患者存在GERD症状的比例高于普通人群(59.2% vs 38.1%),而GERD患者合并哮喘的比例也高于非GERD患者(4.6% vs 3.9%),具有夜间反流症状患者的哮喘发生率更高。虽然临床上较难甄别反流性哮喘综合征,但这类患者常对哮喘常规治疗的反应欠佳,而使用泵离子抑制剂(PPI)可缓解部分患者的哮喘症状。因此在临床上,对成年发病、夜间发作频繁、进餐、运动和卧位时易诱发,以及常规治疗效果不佳的哮喘,均应考虑胃食管反流的存在。GERD和哮喘的关系相当复杂,两者在发病机制上相互促进,但通过抑酸治疗抑制哮喘发作可能只适用于少数哮喘患者。

3. 反流性咳嗽综合征 反流性咳嗽综合征曾被称为“胃食管反流性咳嗽”,是慢性咳嗽最常见三大原因之一(另两个为哮喘和鼻后滴流综合征),占20%左右。多数反流性咳嗽综合征患者没有胃灼热、反酸等GERD典型症状和糜烂性食管炎表现。临床常使用24小时食管pH监测诊断该病。最近随着阻抗技术在食管监测中的应用,反流监测的敏感性有所提高。

4. 反流性牙侵蚀症 当胃酸反流至口腔且 $\text{pH} < 5.5$ 时,牙齿表层的无机物可发生溶解而引起反流性牙侵蚀症。流行病学研究提示83%的牙侵蚀症患者具有病理性胃食管酸反流,40%具有典型反流症状或病理性胃食管酸反流的患者患有或曾经患有牙侵蚀症。GERD患者患牙侵蚀症的可能性是普通人群的3~8倍。反流性牙侵蚀症没有特异性的临床表现。早期诊断较困难,可仅表现为轻度釉质表面脱矿而失去光泽,往往牙本质暴露时才被察觉。反流性牙侵蚀症病变分布有一定特点,常在舌面、颊面和颌面,且后牙的侵蚀程度比前牙严重。而外源性牙侵蚀症的病变常发生在唇面且前牙侵蚀程度比后牙严重。24小时食管pH监测显示食管近端酸反流增多,且牙侵蚀程度同食管远端、近端 $\text{pH} < 4$ 的时间百分比呈正相关。

三、并发症

(一) 食管狭窄

长期的胃食管反流,引起食管黏膜充血、水肿、糜烂、溃疡,纤维组织增生,瘢痕形成,食管壁的顺应性降低而狭窄。有8%~20%的严重性食管炎患者发生食管狭窄。

(二) 消化道出血

反流性食管炎可引起少量渗血;弥漫性食管炎或食管溃疡时可发生较大出血,表现为

呕血和（或）黑便。

（三）癌变

BE 是食管腺癌的主要癌前病变，合并食管腺癌比一般人群高 30 ~ 50 倍。

（杜言辉）

第三节 诊断及辅助检查

一、诊断

根据 GERD 症状群作出诊断：①有典型的胃灼热和反流症状，且无幽门梗阻或消化道梗阻的证据，临床上可考虑为 GERD；②有食管外症状又有反流症状，可考虑是反流相关或可能相关的食管外症状，如反流相关的咳嗽、哮喘；③如仅有食管外症状，但无典型的胃灼热和反流症状，尚不能诊断为 GERD，宜进一步了解食管外症状发生的时间、与进餐和体位的关系以及其他诱因。需注意有无重叠症状（如同时有 GERD 和肠易激综合征或功能性消化不良）、焦虑、抑郁状态、睡眠障碍等。

二、上消化道内镜检查

对拟诊 GERD 患者一般先行内镜检查，特别是症状发生频繁、程度严重、伴有报警征象或有肿瘤家族史的患者。上消化道内镜检查有助于确定有无反流性食管炎以及有无合并症和并发症，如食管裂孔疝、食管炎性狭窄、食管癌等，有助于 NERD 的诊断。

三、诊断性治疗

对拟诊 GERD 患者或疑有反流相关食管外症状的患者，尤其是上消化道内镜检查阴性时，可采用诊断性治疗。质子泵抑制剂（PPI）诊断性治疗（PPI 试验）已被证实是行之有效的方法。建议服用标准剂量 PPI，一日两次，疗程 1 ~ 2 周。服药后如症状明显改善，则支持酸相关 GERD 的诊断；如症状改善不明显，则可能有酸以外的因素参与或不支持诊断。PPI 试验不仅有助于诊断 GERD，同时还启动了治疗。PPI 试验阴性有以下几种可能：①抑酸不充分；②存在酸以外因素诱发的症状；③症状不是反流引起的。PPI 试验具有方便、可行、无创和敏感性高的优点，缺点是特异性较低。

四、胃食管反流证据的检查

1. X 线片和放射性核素检查 传统的食管钡餐检查将胃食管影像学 and 动力学结合起来，可显示有无黏膜病变、狭窄、食管裂孔疝等，并显示有无钡剂的胃食管反流，因而对诊断有互补作用，但敏感性较低。放射性核素胃食管反流检查能定量显示胃内放射性核素标记的液体反流，胃食管交界处（EGJ）屏障功能低下时较易出现阳性结果，但阳性率不高，应用不普遍。

2. 24 小时食管 pH 监测 24 小时食管 pH 监测的意义在于证实反流存在与否。24h 食管 pH 监测能详细显示酸反流、昼夜酸反流规律、酸反流与症状的关系以及患者对治疗的反应，使治疗个体化。其对 EE 的阳性率 > 80%，对 NERD 的阳性率为 50% ~ 75%。

五、食管测压

食管测压不直接反映胃食管反流,但能反映EGJ的屏障功能。在GERD的诊断中,食管测压除帮助食管pH电极定位、术前评估食管功能和预测手术外,还能预测抗反流治疗的疗效和是否需长期维持治疗。因而,食管测压能帮助评估食管功能,尤其是对治疗困难者。

六、食管胆汁反流测定

部分GERD患者的发病有非酸性反流物质因素参与,特别是与胆汁反流相关。可通过检测胆红素以反映是否存在胆汁反流及其程度。但多数十二指肠内容物反流与胃内容物反流同时存在,且抑酸治疗后症状有所缓解。因此胆汁反流检测的应用有一定局限性。

七、其他

对食管黏膜超微结构的研究可了解反流存在的病理生理学基础;无线食管pH测定可提供更长时间的酸反流检测;腔内阻抗技术的应用可监测所有反流事件,明确反流物的性质(气体、液体或气体液体混合物),与食管pH监测联合应用可明确反流物为酸性或非酸性以及反流物与反流症状的关系。

八、鉴别诊断

- (1) 胃灼热的患者在PPI试验性治疗无效时多考虑功能性胃灼热或非酸反流。
- (2) 以胸痛为主要症状的应与冠心病鉴别。
- (3) 吞咽困难应考虑是否有食管运动紊乱、食管癌、贲门失弛缓症、嗜酸性粒细胞性食管炎等。
- (4) 内镜下食管下段炎症和溃疡须与真菌感染、药物、克罗恩病、结核或白塞病等所致者鉴别。
- (5) 症状不典型的患者,应排除原发性咽喉或肺部疾病。

(杜言辉)

第四节 治疗及预后

一、治疗

GERD的治疗目标为治愈食管炎,缓解症状,提高生活质量,预防并发症。治疗包括以下几方面的内容:

(一) 改变生活方式

抬高床头、睡前3小时不再进食、避免高脂肪食物、戒烟、戒酒、减肥等生活方式的改变可能使部分GERD患者从中受益,但这些改变对于多数患者而言并不足以控制症状。目前尚无关于改变生活方式与GERD治疗的对照研究,亦缺乏改变生活方式对患者生活质量潜在负面影响的研究资料。

(二) 药物治疗

用抑酸药物抑制胃酸分泌是目前治疗 GERD 的基本方法。抑制胃酸的药物包括 H_2 受体拮抗剂 (H_2RA) 和质子泵抑制剂 (PPI) 等。

1. 初始治疗 西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁治疗 GERD 的临床试验结果显示 H_2RA 缓解轻、中度 GERD 症状的疗效优于安慰剂, 疗效为 60% ~ 70%。但 4 ~ 6 周后大部分患者出现药物抵抗, 长期疗效不佳。提示 H_2RA 仅适用于轻、中度 GERD 的初始治疗和短期缓解症状。

PPI 治疗 GERD 的疗效已在世界各国得到认可。目前临床上使用的 PPI 主要包括埃索美拉唑镁肠溶片、奥美拉唑、泮托拉唑钠、雷贝拉唑钠、艾普拉唑等。EE 患者中、短期应用 PPI 的临床试验表明, PPI 治愈食管炎和完全缓解胃灼热症状的速度较 H_2RA 更快。标准剂量的各种 PPI 治疗 EE 的疗效基本相同。PPI 对 H_2RA 抵抗的 EE 患者同样有疗效。PPI 治疗 EE 4 周和 8 周时的内镜下愈合率分别为 80% 和 90% 左右。

基于 PPI 在疗效和症状缓解速度上的优势, 治疗 EE 应首选标准剂量的 PPI。部分患者症状控制不满意时可加大剂量。多项临床试验已证实, PPI 缓解 NERD 患者胃灼热症状的疗效低于 EE 患者, 但在改善症状方面的疗效优于 H_2RA 和促动力药。对于 NERD 患者, 应用 PPI 治疗的时限尚未明确, 但已有研究资料显示其疗程应大于 4 周。

GERD 的食管外症状, 如反流性咽喉炎等, 应用 PPI 治疗对大部分患者有一定疗效。

2. 维持治疗 GERD 具有慢性、复发性特点, 据欧美国家报道, 停药半年复发率为 70% ~ 80%, 故应进行维持治疗, 避免 GERD 反复发作及由此引起并发症。PPI、促胃肠动力药均可作为维持治疗的药物长期使用, 其中 PPI 疗效肯定。维持治疗应注重个体化, 根据患者的反应, 选择适合个体的药物和剂量。以 PPI 标准剂量维持治疗, 随访半年后 80% 以上的患者仍可维持正常。按需治疗是间歇治疗的一种, 即只在症状出现时服用药物, 持续使用至症状缓解。

目前尚无对 NERD 患者行 PPI 维持治疗的多中心、随机、双盲对照研究资料。已有的文献显示按需治疗对 NERD 患者也有效。

促动力药物治疗: 在 GERD 的治疗中, 促动力药可作为抑酸药物治疗的辅助用药。目前临床主要用药如莫沙必利。

黏膜保护剂: 目前临床主要用药如硫糖铝等。铝碳酸镁对食管黏膜也有保护作用, 能吸附胆酸等碱性物质, 保护黏膜。

(三) 手术治疗

抗反流手术在缓解症状和愈合食管炎方面的疗效与药物治疗相当。手术并发症发生率和死亡率与外科医师的经验和技术水平密切相关。术后常见的并发症包括腹胀 (12%)、吞咽困难 (6%), 相当一部分患者 (11% ~ 60%) 术后仍需规则用药。研究表明抗反流手术并不能降低食管腺癌的风险。因此, 对于是否行抗反流手术治疗, 应综合考虑患者个人意愿和外科专家的意见后再作决定。抗反流手术治疗适应证主要为: ①内科治疗有效, 但无法长期服用 PPI; ②持续存在与反流有关的咽喉炎、哮喘, 内科治疗无效; ③LES 压力降低, 食管体部动力正常。手术方式主要为胃底折叠术, 合并有食管裂孔疝应行修补术。抗反流手术十年复发率为 62%, 并发症率 5% ~ 20%。对已证实有癌变的 BE 患者, 原则上应行手术

治疗。

(四) 内镜治疗

短期初步研究提示内镜治疗可改善 GERD 症状评分, 提高患者满意度和生活质量, 并可减少 PPI 用量。然而, 目前尚无内镜治疗与药物治疗直接比较的数据。此外, 也观察到一些少见但严重的并发症 (包括穿孔、死亡等)。由于内镜治疗尚有许多问题未得到解决, 包括远期疗效、患者的可接受性和安全性、对 GERD 不典型症状是否有效等, 因此建议训练有素的内镜医师可谨慎开展内镜治疗。内镜治疗方法包括射频能量输入法、注射法和折叠法等。PPI 治疗有效的患者不主张用该类方法。禁忌证有 C 级或 D 级食管炎、BE、>2cm 的食管裂孔疝、食管体部蠕动障碍等。

伴有异型增生和黏膜内癌的 BE 患者, 超声内镜检查排除淋巴结转移后, 可考虑内镜切除。

综上所述, 大多数 GERD 患者的症状和食管黏膜损伤可通过药物治疗得到控制。药物治疗无效时, 应重新考虑诊断是否正确。适时调整药物和剂量是提高治疗 GERD 疗效的重要措施之一。手术和内镜治疗应综合考虑后再慎重作出决定。

二、预后

大多数 GERD 病例呈慢性复发性, 终止治疗后复发, NERD 对治疗的反应较差, 长期病程对患者生活质量影响很大。与食管炎有关的死亡率极低, 但 BE 有发生腺癌倾向。随着治疗方法的不断改进和深入研究, RE 治愈率逐渐提高, 严重并发症的发生率趋向减少。

(杜言辉)

第二十二章 消化性溃疡与幽门螺杆菌感染

消化性溃疡 (peptic ulcer disease, PUD) 是指消化道黏膜被胃酸和胃蛋白酶等自身消化而发生破损, 且其深度达到或穿透黏膜肌层, 好发于胃和十二指肠近端, 也可以发生在食管下段、十二指肠远端、空肠、胃空肠吻合口及其附近以及异位的胃黏膜。在过去的 200 年中, 消化性溃疡在人群中一直有着相当高的发病率和死亡率, 而到了 20 世纪 90 年代以后, 由于抑酸剂的发展和幽门螺杆菌的发现, 使它的发病率则出现了显著的下降。但是由于非甾体类抗炎药和小剂量阿司匹林越来越广泛地应用, 消化性溃疡在目前仍然是一个不容忽视的临床问题。

老年人消化性溃疡 (peptic ulcer in the aged, PUA), 是指 60 岁以上的老年人患有胃溃疡、十二指肠溃疡, 或同时患有这两种溃疡, 属于一种特殊类型的消化性溃疡。由于机体随着年龄的增长, 胃黏膜呈现衰退性老化, 表现为胃黏膜萎缩、血流减少, 胃黏膜-黏液屏障功能减弱, 加之老年人常同时患有多种疾病, 服用多种药物, 尤其是阿司匹林在老年人群中的广泛应用, 导致 PUA 占 PUD 的比例有增高趋势。PUA 的临床表现具有一定的特点, 治疗上也不完全等同于青年人, 临床医生应当予以重视。

第一节 流行病学

消化性溃疡是一种全球范围内的常见病和多发病, 据估计全球近十分之一的人口会在一生中的某个阶段罹患溃疡病。不同国家、不同人群、不同时期, PUD 的发病率有很大差异。欧美文献报道 PUD 内镜检出率为 5.3% ~ 15.7%, 年发病率 0.15% ~ 0.40%, 近年来在很多国家和地区 PUD 的发病率已呈现明显的下降趋势。

PUD 在 40 ~ 60 岁的人群中检出率最高, PUA 约占 PUD 的 18% ~ 22%, 中青年人群以十二指肠溃疡 (duodenal ulcer, DU) 多见, 老年人群中胃溃疡 (gastric ulcer, GU) 的检出率则明显高于中青年患者组, 且并发症发生率高。国内一项临床荟萃分析显示老年组胃溃疡占 50.6%, 十二指肠溃疡占 39.2%; 中青年组胃溃疡占 24.7%, 十二指肠溃疡占 67.5%; 老年组出血并发症的发生率为 43.1%, 中青年组为 25.2%, 老年组消化道穿孔的发生率为 8.62%, 中青年组为 3.82%。

(王 乐)

第二节 病因学

经过几十年的探索, 溃疡病发病机制逐渐趋向明朗。目前认为消化性溃疡的发生是因胃黏膜的损害因素与防御因素之间失衡。损害因素包括: 胃酸、胃蛋白酶; 幽门螺杆菌感染; 药物因素如阿司匹林/非甾体类药物 (NSAIDs); 乙醇; 胆盐等。胃黏膜防御因素包括:

①胃黏膜黏液屏障；②碳酸氢盐；③细胞再生；④前列腺素和表皮生长因子；⑤黏膜血流等。当对胃黏膜的损害因素大于防御因素时，溃疡病就可能形成，另外还有精神因素、遗传因素及其他一些因素的参与，构成了溃疡病发生的复杂致病机制。

胃溃疡与十二指肠溃疡在发病机制上有不同之处，前者主要是防御因素或修复因素的削弱，后者则是损害因素的增强，也可能两者兼有之。

一、胃酸和胃蛋白酶

胃酸和胃蛋白酶在消化性溃疡发病中仍起主导作用，传统的“无酸无溃疡”理念至今仍沿用不衰。胃蛋白酶对胃黏膜具有侵袭作用，胃酸加胃蛋白酶比单纯胃酸更容易形成溃疡，胃蛋白酶的作用与酸密切相关，其生物活性取决于胃液 pH。胃液 pH > 4 时胃蛋白酶活性迅速下降。

二、幽门螺杆菌 (H. pylori)

H. pylori 于 1983 年由 Warren 和 Marshall 成功分离，它的发现使消化性溃疡病因学和治疗学发生了重大变革。H. pylori 与上胃肠道疾病关系密切、是消化性溃疡的主要病因已成为共识。H. pylori 为微需氧的革兰氏阴性杆菌，呈螺旋形，可以定植在从幽门前区到贲门的全胃的上皮表面。

H. pylori 致消化性溃疡的发病机制：目前认为 H. pylori 的致病机制包括 H. pylori 的毒素引起胃黏膜损害、宿主的免疫应答介导胃黏膜损伤及 H. pylori 感染致胃酸分泌和调节异常。

H. pylori 致病因子按其致病机制大致分为四大类：与 H. pylori 定植有关的致病因子（包括鞭毛、尿素酶、H. pylori 的黏附因子）；以损伤胃黏膜为主的致病因子（包括 vacA、cagA、溶血素、脂多糖、尿素酶、脂酶和蛋白酶）；与炎症和免疫有关的致病因子（包括脂多糖、cagA、热休克蛋白、趋化因子、尿素酶）；其他致病因子（包括过氧化氢酶和过氧化物歧化酶、离子结合蛋白和 ice 基因）。

H. pylori 感染对胃酸分泌和调节的影响，取决于 H. pylori 感染所致胃炎的类型和胃黏膜的萎缩程度。胃窦为主的非萎缩性胃炎可增加胃酸分泌，这种类型的患者易发生十二指肠溃疡。萎缩性全胃炎（累及胃窦和胃体，并以胃体为主）可导致胃酸分泌减少，这种类型的患者易发生高位胃溃疡和胃癌。

H. pylori 是一种非侵袭性细菌，但可通过与胃上皮细胞的相互作用导致显著的炎症反应。H. pylori 定植于胃黏膜后，可使上皮细胞分泌 IL-8、IL-1 α ，趋化和激活中性粒细胞和巨噬细胞等炎症细胞，释放溶酶体酶、白三烯、反应性氧代谢物等炎症因子损伤黏膜屏障。T 和 B 淋巴细胞被细菌抗原和炎症因子活化后，通过进一步释放 IL-1、IL-2、IL-6、IL-10、TNF 以及抗体等来调节局部及全身免疫反应。Th1 细胞为主的免疫应答造成宿主胃上皮的损伤，而 Th2 应答则有利于宿主清除细菌。此外，血小板活化因子、补体等也参与炎症反应。

H. pylori 感染后如不采用正规治疗干预将终身受累，自愈率接近为零，故人群感染率随年龄而上升。发达国家 60 岁以上老年人 H. pylori 感染率约为 50%，我国可达 78%~83%。

三、非甾体类抗炎药

NSAIDs 目前已成为目前全世界应用最广泛的药物之一，每天有超过 30 000 000 人在使用，尤其是老年人。人们为了治疗骨骼和肌肉疾病（骨关节炎、类风湿关节炎、骨质疏松）、神经性疼痛、甚至是肿瘤性疼痛而长期服用 NSAIDs，并且有越来越多的老年人为了预防心脑血管疾病而服用小剂量的阿司匹林。据统计在新西兰有 15% 的 65 岁以上老年人在服用 NSAIDs，在意大利则是 25%，而由于很多人使用的是 OTC 药物，所以实际上 NSAIDs 的使用率是远高于此的。

15% ~ 30% 的服用 NSAIDs 的患者内镜检查可发现溃疡。国外的临床研究显示，NSAIDs 导致消化性溃疡的危险系数为 2.12 ~ 3.10，导致消化道出血的危险系数为 5.13。NSAIDs 导致溃疡和出血的风险是与年龄明显相关的，据统计，由 NSAIDs 导致的消化道出血在 65 岁以下人群中发生率为 1.65/10 万，在 65 岁以上人群中为 5.7/10 万，在 75 岁以上人群中则为 12.7/10 万。

NSAIDs 主要通过以下两个主要机制损害胃黏膜：①NSAIDs 对上皮细胞的局部作用：以阿司匹林为代表的 NSAIDs 呈酸性，通过离子捕获（ion trapping）效应，使得药物在局部细胞内聚积，产生直接细胞毒效应，导致上皮细胞内离子异常流动， H^+ 反渗增加，造成黏膜损伤；此外，NSAIDs 还可以降低胃内黏液层的疏水性，破坏黏液屏障，导致黏膜损伤。局部作用不是导致消化性溃疡的主要因素，胃肠外给药或者直肠应用 NSAIDs 亦可出现严重副作用。②NSAIDs 通过抑制环氧化物酶（cyclooxygenase, COX）活性，导致内源性前列腺素的合成减少。前列腺素是胃黏膜防御机制中的重要环节，具有刺激黏液和碳酸氢盐分泌、增加黏膜血流、促进上皮的更新和修复、减少炎症介质释放等作用。前列腺素合成的减少削弱了黏膜的保护机制，易导致溃疡的发生。

NSAIDs 导致溃疡的危险因素包括：老年、既往有消化性溃疡或并发症史、有其他合并症、使用大剂量 NSAIDs、联合使用皮质醇激素或抗凝药物、*H. pylori* 感染等。小剂量阿司匹林会使消化道出血的风险增加 2 ~ 3 倍，尤其是同时存在 *H. pylori* 感染时，根除 *H. pylori* 可以降低出血的风险。在服药后 12 个月内为消化道损伤的高发阶段，3 个月达高峰。疗程延长，危险度反而下降，可能与适应性细胞保护作用有关。泡腾片或肠溶片等剂型并不能明显降低 NSAIDs 消化道损伤的危险。选择性的 COX-2 抑制剂可以降低发生溃疡及并发症的风险，但不能完全避免。

四、胃及十二指肠黏膜屏障的受损

黏膜屏障的损伤是消化性溃疡发病的基本原因，一个健康的黏膜屏障不会有溃疡形成，胃黏膜有抵御各种物理和化学损伤的功能，溃疡的发生是黏膜屏障被破坏的结果。老年人本身胃黏膜呈现老化状态，胃黏膜萎缩、上皮更新速度减慢，黏膜血流减少，胃黏膜-黏液屏障功能减弱，导致黏膜屏障作用薄弱，受到损伤因子攻击时易发生溃疡。老年人除 NSAIDs 外还会经常服用其他药物，如某些抗生素、抗癌药等，亦会对胃黏膜产生损伤。

五、胃及十二指肠运动功能异常

1. 胃排空与胃酸分泌 正常情况下胃排空速度随十二指肠内 pH 下降而减慢，十二指肠

溃疡患者酸负荷超过正常人,但其排空速度反比正常人快,提示十二指肠溃疡患者的十二指肠腔内 pH 对胃反馈调节的机制发生了缺陷,其原因目前尚不清楚。也有认为与胃酸关系不大,因为部分胃酸分泌正常的十二指肠溃疡患者也有胃排空加快的表现。

2. 胃排空延缓与胆汁反流 胃溃疡时多有胃排空延缓。研究表明,胃溃疡患者胃窦部肌肉肥厚,自主神经节细胞损伤或减少,肌纤维变性和纤维化。这种退行性改变可使胃窦收缩失效,从而影响食糜推进。胃排空迟缓同时又促进了胃十二指肠反流,反流的胆汁酸和溶血卵磷脂可损伤胃黏膜,受损的胃黏膜在胃酸和胃蛋白酶的作用下形成胃溃疡。

六、精神因素

精神因素在消化性溃疡发病中的作用不可忽视。精神因素可使胃酸分泌增加。应激状态还可使胃排空率下降,使胃十二指肠运动发生改变。慢性生活应激事件及恐惧程度与溃疡的发生明显相关。精神因素对溃疡愈合和复发也有影响。

七、遗传因素在消化性溃疡发病中的作用仍应肯定

十二指肠溃疡病患者的子女溃疡发病率较无溃疡病者的子女高 3 倍。胃溃疡患者后代易罹患胃溃疡,而十二指肠溃疡患者后代易罹患十二指肠溃疡,提示这两种病的遗传是互相独立的,是两种不同基因遗传性疾病。O 型血者溃疡发生率高于其他血型。近年发现 *H. pylori* 的特异定植是由于其黏附因子与胃上皮细胞上特异的受体相结合,在 O 型血者的胃上皮细胞表面这种特异的黏附受体表达较多。

消化性溃疡与人类白细胞抗原 (HLA) 具有相关性,HLA - B5、HLA - B12、HLA - BW35 型人群易罹患十二指肠溃疡。

八、其他因素

消化性溃疡发病机制复杂,除上述主要因素之外,还有其他因素参与,如:环境因素、吸烟及饮食因素,还有伴随一些老年患者常见的疾病如肝硬化、慢性肺病、冠状动脉硬化性心脏病,胰腺外分泌功能减退者及慢性肾功能不全,其溃疡病发病率增加。

(王 乐)

第三节 病理

老年人群胃溃疡的发生率较十二指肠溃疡为高。在组织学上胃溃疡发生于胃窦幽门腺和胃体胃底腺移行交界区的幽门腺区侧。老年患者幽门腺区沿胃小弯向胃的近端上移扩大,故老年胃溃疡易发生于胃体中上部,称为高位溃疡,约占 20% 左右,老年患者还可发生胃底及贲门溃疡。胃大部切除术后发生的吻合口溃疡,多发生于吻合口的空肠侧。十二指肠溃疡多发生于球部,仅有 5% 位于球部以下部位,称为球后溃疡。胃溃疡一般直径小于 2.5cm,大于 2.5cm 者称为巨大溃疡,老年患者巨大溃疡的发生率明显高于年轻患者。巨大溃疡需与恶性肿瘤鉴别。

(王 乐)