



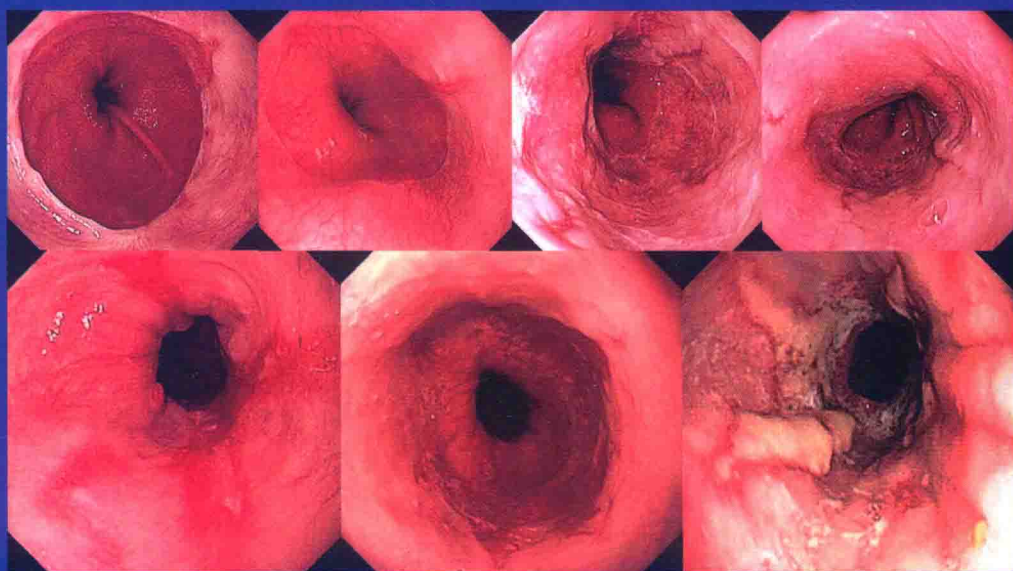
中华医学会
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION

继续医学教育教材

The Principles and Updates in the Diagnosis
and Management of Gastroesophageal Reflux Disease

胃食管反流病 诊疗规范与进展

主 编 陈旻湖 周丽雅



 人民卫生出版社

The Principles and Updates in the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease

内容提要

胃食管反流病是临床常见病，近年来其患病率逐年增加，已经成为临床医生面临的主要挑战。本书结合最新的国内及国际共识，描述了该病的流行病学、发病机制、诊断及治疗，在治疗部分对包括药物治疗、内镜治疗及外科治疗等在内的各种治疗手段均进行了详细的阐述。此外，本书还对与胃食管反流病相关的特殊情况如食管外症状、功能性烧心、难治性胃食管反流病、食管动力障碍性疾病、儿童胃食管反流病及 Barrett 食管等进行了分别介绍，以丰富读者对该病的认识。

销售分类 / 消化内科

策划编辑 吴超
责任编辑 吴超
封面设计 水长流文化
尹岩
版式设计 单斯

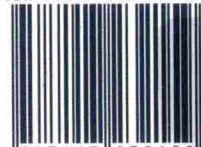
人卫智网
www.ipmph.com
医学教育、学术、考试、健康，
购书智慧智能综合服务平台

人卫官网
www.pmph.com
人卫官方资讯发布平台



关注人卫健康
提升健康素养

ISBN 978-7-117-23215-9



9 787117 232159 >

定价：68.00 元



中华医学会 继续医学教育教材

The Principles and Updates in the Diagnosis
and Management of Gastroesophageal Reflux Disease

胃食管反流病 诊疗规范与进展

主 编 陈旻湖 周丽雅
统筹策划 左 力 赵秋平

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

胃食管反流病诊疗规范与进展 / 陈旻湖, 周丽雅主编.
—北京: 人民卫生出版社, 2016
ISBN 978-7-117-23215-9

I. ①胃… II. ①陈…②周… III. ①胃疾病 - 诊疗
IV. ①R573

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 211430 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

胃食管反流病诊疗规范与进展

主 编: 陈旻湖 周丽雅
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830
印 刷: 北京铭成印刷有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 16 插页: 4
字 数: 389 千字
版 次: 2016 年 10 月第 1 版 2016 年 10 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-23215-9/R · 23216
定 价: 68.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编辑委员会名单

(按姓氏拼音排序)

主 管 国家卫生和计划生育委员会
主 办 中华医学会
编 辑 中华医学会继续医学教育教材编辑部

陈旻湖	中山大学附属第一医院	潘卫东	北京协和医院
崔荣丽	北京大学第三医院	孙晓红	北京协和医院
方秀才	北京协和医院	汤玉茗	上海交通大学医学院附属瑞金医院
冯 诚	西安交通大学医学院第二附属医院	王 晔	北京大学第三医院
龚四堂	广州市妇女儿童医疗中心	王 远	北京大学人民医院
侯晓华	武汉协和医院	王秋生	北京大学人民医院
李 斌	北京协和医院	王智凤	北京协和医院
李慧雯	广州市妇女儿童医疗中心	吴 菁	西安交通大学医学院第二附属医院
李晓青	北京协和医院	肖英莲	中山大学附属第一医院
李延青	山东大学齐鲁医院	闫秀娥	北京大学第三医院
李长青	山东大学齐鲁医院	杨 燊	北京大学人民医院
林思慧	厦门大学附属第一医院	袁耀宗	上海交通大学医学院附属瑞金医院
柯美云	北京协和医院	张 军	西安交通大学医学院第二附属医院
刘 冬	西安交通大学医学院第二附属医院	张 玲	上海长海医院
刘建军	火箭军总医院	张 蓉	西安交通大学医学院第二附属医院
刘劲松	武汉协和医院	张艳丽	北京协和医院
罗玉梅	西安交通大学医学院第二附属医院	周丽雅	北京大学第三医院
年媛媛	西安交通大学医学院第二附属医院	邹多武	上海长海医院

主编简介

陈旻湖,中山大学附属第一医院副院长、消化内科学科带头人、首席专家、教授、博士生导师,国务院特殊津贴专家。现任中华医学会消化病学分会候任主任委员、中华医学会消化内镜分会常委,广东省医学会消化内镜学分会主任委员,中国医师协会消化医师分会副会长,世界胃肠病学会指南专家委员会委员、出版委员会委员,亚洲神经胃肠病与动力障碍性疾病学会常务理事,担任《Journal of Gastroenterology and Hepatology》

《Journal of Digestive Disease, Journal of Esophagus》杂志编委及

《中华消化杂志》副主编。从事胃食管反流病、功能性胃肠病及炎症性肠病的研究,已发表包括《Lancet》在内的 SCI 论文 160 余篇,中文论文 300 余篇。主持国家自然科学基金 4 项,国家和省部级基金近 20 项;主编出版学术著作 8 部;曾获教育部自然科学奖一等奖及教育部科技进步奖二等奖等多项科研成果奖。



主编简介



周丽雅,主任医师,教授,博士生导师,北京大学第三医院消化科主任。中华医学会消化分会副主任委员,北京医学会消化分会候任主任委员,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组候任组长。《中华消化杂志》副主编,《中华内科杂志》、《中华消化内镜杂志》等核心期刊编委。从事消化内科的临床、教学、科研工作 30 余年,临床经验丰富。对幽门螺杆菌、胃食管反流病及早期胃癌有系列、深入的研究。

前言

20 世纪 90 年代以来,胃食管反流病逐渐成为我国常见病。记得 20 世纪 80 年代初期陈旻湖教授还在医学院读书时,全国医学院校统编教材《内科学》里只有反流性食管炎一节,且不是教学大纲要求学习的重点内容,患者也不多见。随着我国经济社会的发展,人民生活水平逐步提高,国民的饮食习惯及营养状态发生了很大变化,消化系统疾病谱也发生了很大变化,胃食管反流病在临床上也逐渐多见起来,并成为消化内科最常见的疾病之一。

近几年随着研究的深入及食管测酸技术等胃食管反流检测手段的进步,广大临床医生对本病有了更全面的认识,临床诊疗水平也不断提高。由于胃食管反流病的不典型症状如非心源性胸痛容易与心绞痛混淆;反流相关的食管外症状可表现为声音嘶哑、咳嗽或哮喘,患者可能到耳鼻喉科就诊;少数患者可能因为同时存在食管裂孔疝需要外科手术治疗,因此本病的诊疗虽然以消化内科为主,但也与多个学科相关。不同级别医院、不同科室的医生对本病的认识参差不齐。对胃食管反流病的诊断标准、药物治疗的时间、维持用药的方法、难治性胃食管反流病的界定、胃食管反流病的食管外表现、手术适应证以及巴雷特食管该如何处理等临床常见问题经常存在疑问及不一致的看法,影响了临床诊治的规范性。中华医学会继续教育及人民卫生出版社正是针对上述问题,组织我国本领域的专家编撰了本书,以期在今后的继续医学教育学术活动中,有一本可以参照的教材。

本书的作者均来自国内各知名大学的教学医院,长期从事胃食管反流病的临床实践及研究,具有丰富的临床经验与较高的理论水平。本书的编撰参考了国内外公开发表的诊治指南及共识意见,力求全面反映胃食管反流病的全貌,做到规范性与实用性。同时也适当介绍本领域的最新研究成果,使读者能够了解胃食管反流病的最新研究进展。

现代科技日新月异,知识更新加快。随着研究技术的进步及临床经验的积累,相信人们对胃食管反流病的认识也在不断深入。受编者的理论水平及临床经验所限,本书的错漏在所难免,希望广大读者在阅读本书过程中予以指出,以便在今后的再版时加以纠正。

陈旻湖 周丽雅

2016 年 8 月

目 录

第一章 胃食管反流病概述	1
第二章 胃食管反流病的流行病学	8
第三章 胃食管反流病的病理生理学	16
第一节 抗反流功能减弱	17
第二节 抗损伤因素下降	23
第三节 攻击因素增强	26
第四节 食管感觉功能异常	28
第五节 胃食管反流的危险因素	29
第六节 影响反流导致症状的因素	31
第七节 Barrett 食管发生机制	34
第四章 胃食管反流病的诊断技术和诊断流程	39
第一节 临床诊断和诊断流程	39
第二节 唾液胃蛋白酶检测	45
第三节 内镜诊断	47
第四节 组织病理学检查	52
第五节 食管 pH 监测	57
第六节 食管胆红素监测	63
第七节 食管阻抗检查	67
第八节 食管压力测定	72
第九节 食管传输功能检查	82
第十节 消化道造影	85
第五章 胃食管反流病的治疗概况	90
第六章 胃食管反流病的抑酸治疗	100
第七章 胃食管反流病的内镜治疗	107
第八章 胃食管反流病的外科治疗	116
第一节 手术治疗胃食管反流病简史	116

● 目 录

第二节	手术适应证与禁忌证	117
第三节	术前准备	118
第四节	抗反流手术的机制、术式与选择原则	119
第五节	手术并发症、手术失败与防治	126
第六节	疗效评价	129
第七节	胃食管反流病术后管理、随访与健康教育	130
第九章	胃食管反流病特殊临床情况	133
第一节	难治性胃食管反流病	133
第二节	非心源性胸痛	139
第三节	咽喉反流	145
第四节	胃食管反流病与呼吸道症状	149
第五节	胃食管反流病与睡眠	154
第六节	功能性烧心	159
第七节	吞气症与嗝气症	163
第八节	食管动力障碍性疾病与胃食管反流	167
第九节	胃食管反流病与吞咽困难	171
第十节	胃食管反流病与嗜酸性食管炎	174
第十一节	胃食管反流病与幽门螺杆菌	178
第十二节	继发性胃食管反流	183
第十三节	食管裂孔疝与胃食管反流病	188
第十章	儿童胃食管反流病	197
第一节	儿童食管和胃的解剖生理	197
第二节	儿童胃食管反流病	199
第三节	早产儿胃食管反流	203
第四节	足月新生儿及婴儿胃食管反流	204
第五节	幼儿及学龄前儿童胃食管反流	205
第六节	学龄期及青少年胃食管反流	206
第十一章	Barrett 食管	208
第一节	Barrett 食管的定义	208
第二节	Barrett 食管流行病学	212
第三节	Barrett 食管的病因	217
第四节	Barrett 食管的病理	223
第五节	Barrett 食管的诊断	230
第六节	Barrett 食管的治疗	238
第七节	Barrett 食管的筛查、监测和随访	244

第一章 胃食管反流病概述

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是胃内容物反流入食管引起的症状和(或)并发症,常见的典型症状包括烧心和反流,亦可引起包括耳、鼻、喉等的相关症状,称为食管外症状。尽管 GERD 的患病率在西方人群中较高,但近年来中国人群的患病率逐渐增高。GERD 的发病机制包括抗反流功能减弱和反流物对食管黏膜的攻击作用。GERD 的诊断手段包括症状问卷、上消化道内镜、食管反流检测等。质子泵抑制剂是 GERD 的主要治疗手段,部分患者可选择外科手术或内镜下治疗。难治性 GERD 的比例占 30%~40%,其原因多样,需根据进一步评估制定不同的治疗策略。

一、定义及流行病学

胃食管反流病(GERD)是胃内容物反流至食管、咽喉部引起的症状和(或)并发症,最常见的典型症状有烧心、反流。烧心是指胸骨后自下而上的烧灼感,反流是胃内容物向咽喉、口腔流动的感觉,可以是明确的反酸、反食,或反流物有苦味。其他不典型的胃食管反流的症状还有胸骨后疼痛、吞咽痛、吞咽困难、上腹痛、上腹烧灼感、嗝气等,此外部分 GERD 患者还存在食管外表现如咳嗽、哮喘、喉炎和牙蚀症等。尽管一直认为烧心和反流是 GERD 的典型症状,但是这两个症状诊断 GERD 的敏感性和特异性均有限,且目前缺乏中国地区 GERD 典型症状的流行病学研究,因此仍需进一步研究探讨中国人群的典型反流症状。

GERD 在根据内镜下的表现可分为 Barrett 食管(BE),糜烂性食管炎(EE)和非糜烂性反流病(NERD)三个类型,有学者认为这三者是 GERD 的不同发展阶段,其严重程度从 NERD → EE → BE 发展。但也有学者认为这三者为独立的类型,彼此不存在相互转化。2006 年全球 GERD 共识对其分类做了修改,将 GERD 分为食管综合征及食管外综合征。该分类对 GERD 食管外症状做了具体的分类,使得 GERD 的意义及范围更加明晰。

GERD 的患病率在全球不同国家和不同地区存在很大差异。欧美国家患病率较高,约占社区人口的 10%~20%,亚洲国家 GERD 患病率约为 5%。国内基于人群的流行病学调查显示,每周至少 1 次烧心症状的患病率为 1.9%~7.0%。近期国内的一项大型流行病学调查显示,我国有 GERD 症状的患者为 3.1%。随着年龄的增长,GERD 的发病率增加,发病高峰年龄为 40~60 岁。GERD 的危险因素包括吸烟、肥胖、年龄、饮酒、非甾体抗炎药、阿司匹林、抗胆碱能药物、社会因素、心身疾病、遗传因素等。

二、GERD 的发病机制

GERD 是一种多因素相关的疾病,主要病理生理机制包括抗反流功能减弱和反流物对食管黏膜的损伤,参与引起或增加反流的因素包括:①胃食管交界处功能与结构障碍,如下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力下降、TLESR(transient lower esophageal

sphincter relaxation, TLESR)、滑动性食管裂孔疝、食管胃连接部位的扩张性增加等。近年来关于 TLESR 的研究不断深入,对于其诊断标准进一步细化,有利于临床对 GERD 患者发病原因的评估。此外胃食管交界处抗反流屏障的检测如扩张性能等随着其检测技术 Endoflip (endoscopic functional luminal image probe) 的研发成为可能。②食管清除功能障碍和上皮防御功能减弱,如食管酸清除时间延长、上皮间隙增宽等。食管超微结构的破坏目前被用来作为 NERD 患者诊断的客观标准,有学者认为食管上皮细胞间隙增宽导致其中化学感受器感应反流物的刺激,从而引起中枢和周围的反射,产生食管症状。但是其超微结构改变的具体机制仍不明确。③肥胖和饮食等生活相关因素削弱食管抗反流功能。攻击因素则以胃酸、胆汁等主要反流物质刺激食管,诱发免疫反应使食管黏膜产生不同程度的炎症反应,上皮细胞增殖异常,影响食管的感知运动功能、诱发病状。此外,近端反流、气体反流、纵行肌收缩、周边和中枢敏感化等多个机制也参与 GERD 症状的产生。

三、GERD 的诊断方法

GERD 的诊断方法包括典型的临床症状、专用量表(Gerd Q 量表)、质子泵抑制剂(PPI)试验、上消化道内镜、食管测压、24 小时反流监测等。

对多数 GERD 患者,根据典型的临床表现即可做出初步诊断。这种简单的判断方法也常用于流行病学调查。如前所述,烧心和反流诊断 GERD 的敏感性和特异性有限;而借助于典型的反流症状而衍生的症状问卷也存在同样的缺陷。尤其是在我国,上消化道肿瘤发病率和幽门螺杆菌感染率较高,单纯症状诊断可能导致上消化道肿瘤的漏诊。广州地区的一个研究提示,在 469 名典型反流症状为主诉进行内镜检查的患者中,发现 4 例无报警症状的肿瘤患者(1 例食管癌,3 例胃癌);且我国上消化道内镜检查普及率高,检查成本较低,因此我国 2014 年 GERD 专家共识提出,在具有典型的烧心和反流症状的患者中,需及时进行内镜学检查以排除上消化道肿瘤。上消化道内镜除了排除上消化道肿瘤及引起反流症状的其他器质性疾病外,尚可对 BE 及 EE 患者做出内镜下诊断,是 GERD 诊断及分类的重要手段。

食管测压是食管动力学检测的重要手段。食管压力测定、食管传输功能检查可以帮助了解食管体部的动力功能状态、LES 的压力、TLESR 的频率,不但有助于了解 GERD 发生的病理生理机制,也有助于治疗方案的选择;同时还是 GERD 患者评估手术治疗和预测手术疗效和术后并发症的指标之一。对临床症状不典型的患者,食管动力学检查可与其他动力学疾病如贲门失迟缓、胡桃夹食管等加以鉴别。但是食管测压本身并不能检测胃食管反流,不能为 GERD 提供客观的反流证据。

24 小时胃食管反流检测是诊断 GERD 的客观方法,该技术可明确反流物的类型和严重程度。反流的检查方法包括食管 pH 监测和腔内阻抗联合 pH 检测等。食管 pH 监测可检测食管的病理性酸反流,但是仅有 30%~70% 的 GERD 患者存在病理性食管酸反流。食管腔内阻抗-pH 监测可同时检测酸和非酸反流,并且区分反流内容物的性状如液体和气体等,在难治性 GERD 患者中探讨其病因作用尤其重要。

唾液胃蛋白酶检测简便、无创,是近年来新研发用来作为 GERD 快速诊断的手段。其诊断 GERD 的敏感性为 78.6%,特异性为 64.9%,值得进一步探讨该方法在 GERD 诊断及随访中的价值。

四、GERD 的治疗方法

GERD 的治疗主要为改变生活方式、药物治疗及非药物治疗等。其中生活方式的改变包括避免摄入可诱发下食管括约肌松弛而造成反流的食物,如咖啡、酒精、巧克力、高脂食物等;避免服用酸性食物,如柑橘、碳酸饮料、酸辣食物,这些食物可通过直接刺激食管黏膜而加重烧心症状;控制体重,养成良好的生活习惯,如戒烟、睡眠时抬高床头和避免餐后 2~3 小时内睡卧等,这些措施有助于减少反流、加强食管酸清除,从而减少食管酸暴露。但是改变生活方式对 GERD 症状缓解作用有限,尤其是存在以上各种危险因素的严重患者。

药物治疗包括抑酸治疗、抗反流药物、黏膜保护剂、促动力药、低剂量的抗焦虑抑郁药及复方海藻酸等。其中质子泵抑制剂(PPI)是 GERD 治疗的首选药物。多个荟萃分析显示,在食管炎愈合率、愈合速度和反流症状缓解率方面,PPI 均优于 H_2 受体阻滞剂,是治疗 GERD 的首选药物。对于标准剂量 PPI 治疗未完全缓解的患者,可换用另一种 PPI 或将原有 PPI 剂量加倍可使部分患者改善症状。在使用双倍剂量 PPI 时,应分两次分别在早餐前和晚餐前服用,这种给药方式比早餐前 1 次服用双倍剂量 PPI 能更好地控制胃内 pH 值。为了达到更理想的症状控制和食管炎愈合状态,PPI 初始治疗的疗程至少应为 8 周,有研究提示 8 周疗程较 4 周疗程的症状缓解率提高 10%~20%。

GERD 往往需要维持治疗。研究显示 NERD 及轻度食管炎(LA-A 和 LA-B 级)患者可采用按需治疗或间歇治疗。按需治疗指患者根据自身症状出现的情况自行服用药物,以症状的满意控制为目的。间歇治疗指当患者症状出现时给予规律服药一段时间,通常为两周,以达到症状的缓解。PPI 为首选药物,抗酸剂也是可选药物。对于停用 PPI 后症状持续存在的 GERD 患者,以及重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)和 Barrett 食管患者需要 PPI 长期维持治疗。重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)则宜使用 PPI 进行维持治疗。我国的 GERD 患者以轻度为多,重度食管炎、BE 及出现并发症患者的比例较低,但是后者三者均需要予 PPI 长期维持治疗。

长期使用 PPI 需注意其药物相互作用及潜在不良反应,包括其对增加机会性感染的风险及导致心血管事件发生的风险等。现有的研究结果支持长期使用可导致艰难梭状芽孢杆菌相关性腹泻的风险,与社区获得性肺炎有一定关系;但是在关于矿物质及微量元素的吸收方面仍存在争议。

GERD 非药物治疗包括外科手术治疗及内镜下治疗等。当 PPI 治疗有效且需要维持治疗而患者不愿长期服药时,可以考虑外科手术治疗。不建议对与症状无关的非酸反流者、PPI 治疗无效的食管外症状者行手术治疗。常用的抗反流手术术式是腹腔镜下胃底折叠术(Nissen fundoplication)。荟萃分析比较了外科治疗与药物治疗的疗效,提示外科治疗组的健康相关生活质量评分和反流相关生活质量评分均优于药物治疗组,术后并发症的发生率为 0.9%~14%,包括腹胀、食管狭窄和呼吸道感染,未发生与手术相关的死亡。关于抗反流手术的长期疗效,有 4 项随机临床对照研究分别对 EE 患者术后随访 5~12 年,均显示外科治疗组疗效优于药物治疗组。但也有大型多中心随机对照研究提示两者疗效相当。

此外,部分 PPI 治疗失败的患者抗反流手术也有效,因有研究表明腹腔镜下胃底折叠术能改善 PPI 治疗失败患者中的酸和弱酸反流,术后有较高的症状缓解率。尽管有小样本的研究显示难治性 GERD 患者抗反流手术后随访 3 年,症状缓解率及停药后食管阻抗-pH 监

测结果仍较为理想,但这些 PPI 疗效欠佳的 GERD 患者需慎重选择手术治疗。对与症状无关的非酸反流者不建议行手术治疗,因目前未有足够证据证实这些患者能从抗反流手术中获益。此外,为确保更好地选择抗反流手术的患者,往往手术前需进行评估如食管测压等排除动力障碍性疾病如贲门失迟缓及胡桃夹食管等。

目前用于 GERD 内镜治疗方法主要有射频治疗(stretta procedure)、注射或植入技术和内镜腔内胃食管成形术 3 类。其中射频治疗和经口内镜下胃底折叠术(transoral incisionless fundoplication, TIF)是近年来研究的热点。

stretta 射频治疗是一种针对胃食管反流病的眼镜下微创治疗方法,将射频治疗仪电极刺入食管下括约肌和贲门肌层,多层面多点对胃食管结合部位进行烧灼。通过热能引起组织破坏、再生,诱导胶原组织收缩、重构,并阻断神经通路,从而增加食管下括约肌厚度和压力,减少一过性下食管括约肌松弛,以达到改善反流症状的目的。目前大部分患者术后虽然症状改善,但仍有反流症状,仍需使用 PPI 治疗,而 pH 监测参数和食管炎愈合率等客观指标改善不明显。因此,射频治疗的长期有效性仍需进一步的研究证实。

TIF 是近年来新兴的眼镜下抗反流手术,该术在内镜下将齿状线附近胃食管交接处的全层组织通过牵引器旋转下牵拉 4~5cm 并加固固定,形成一个胃腔内全层抗反流阀瓣,达到治疗食管裂孔疝、增加下食管括约肌压力(LESP)的目的。相对于腹腔镜下胃底折叠术,创伤更小。近期发表的一篇随机、多中心、交叉对照研究纳入 63 例 GERD 患者,结果显示在术后 6 个月,手术组症状缓解率和食管炎愈合率均优于高剂量 PPI 组。TIF 术可在短期内改善患者症状,减少 PPI 使用,已成为治疗 GERD 的热门技术,但其远期疗效尚需验证。

内镜下注射治疗是在内镜下用注射针于食管下段 - 贲门局部黏膜下注射生物相容性物质或硬化剂,以增加 LES 压力,达到抗反流的目的。注射治疗的研究较少,多为小样本、短期试验。有待进一步行大样本对照研究及长期随访,观察其确切疗效及安全性。

总体来说,GERD 的眼镜下治疗目前均为小样本、单中心的研究,随访期限短,操作者的操作规程不一,尚缺乏长期疗效的数据,需谨慎选择内镜下治疗的患者。

五、GERD 治疗新进展

GERD 治疗新进展包括 LinX 抗反流磁环及 LES 电刺激疗法(endostim)等。LinX 抗反流磁环是由一串含磁力的钛珠构成的圆环,可经腹腔镜置于患者胃食管交界的 LES 处。静息状态下,该系统主要靠钛珠间的弱磁力吸引关闭 LES,增强抗反流屏障。研究结果提示 LinX 抗反流磁环能长期改善 GERD 症状,降低患者对 PPI 的依赖性,提高生存质量,且 LinX 抗反流磁环植入操作简单、不改变正常胃食管解剖结构,可重复性强,是一种值得进一步研究的抗反流治疗手段。其主要并发症为术后吞咽困难。迄今为止该技术最长随访时间为 5 年,更长期的疗效及并发症包括植入物对胃食管交界处的长期异物刺激等仍需进一步通过随访研究进行观察。

Endostim (LES-EST)是一种通过电刺激 LES 治疗 GERD 的方法,作用原理是经腹腔镜将双电极脉冲式刺激器置于患者 LES 处,通过间歇电脉冲刺激方式使 LES 收缩,增强 LES 压力,维持正常的 LES 功能,但不影响松弛。LES-EST 治疗 GERD 的短期疗效显著,现有的时间最长的疗效观察为 1 年。目前欧洲地区正在进行该技术的多中心临床对照研究,试图通过该长期研究探讨该技术治疗 GERD 的疗效。

六、GERD 食管外症状

GERD 可出现与耳、鼻、咽喉或呼吸道相关的症状,称为 GERD 的食管外症状。总体来说,GERD 食管外症状的确认首先有赖于患者是否合并典型的反流症状,若存在典型的反流症状如烧心和反酸,其食管外症状与反流的相关程度增强,进一步 PPI 治疗的有效率也较高。若未合并典型的 GERD 症状,其与 GERD 的相关存在不确定性,需通过进一步的客观检查进一步明确。

GERD 是慢性咳嗽包括哮喘和鼻后滴漏在内的三大病因之一。其发病的可能机制包括微吸入,食管支气管反射及咳嗽反射。咳嗽和反流的关系确定存在难度,如咳嗽本身可导致胸腔压力的变化,为反流提供机会。尽管联合阻抗-pH 监测可与咳嗽监测同步,有利于客观监测反流及咳嗽之间的关系;但是反流引起咳嗽的时间窗无法确定,与典型症状如烧心与客观反流监测中出现的酸反流之间的 2 分钟时间窗不同,目前暂无对这一时间窗的统一定义,所以无法准确的诊断反流与咳嗽的相关关系。为进一步确定咳嗽与反流的关系,临床往往采用经验性 PPI 治疗进一步确定。但是 PPI 治疗的应答率较低,其原因与部分咳嗽与反流的关系无法确定外,慢性咳嗽中重要的发病机制食管支气管反射的活化也扮演重要角色。研究显示当食管支气管反射已经被激活后,反流物的酸化作用有限。抗反流手术在一些小样本非对照研究中提示治疗反流性咳嗽有效,但仍需要前瞻性对照研究进一步证实其疗效。

反流性哮喘发病机制与反流性咳嗽类似,但夜间反流在其发病中有重要作用。其评估还需行支气管激发试验等。PPI 亦为反流性哮喘最常用的治疗方法,但往往不能使症状完全缓解。抗反流手术的作用未得到证实。

耳鼻喉科就诊的患者中 4%~10% 的症状与 GERD 相关;其中慢性喉炎的症状约 60% 与 GERD 相关,作为耳鼻喉科及消化内科交叉的疾病,越来越引起临床的重视。与慢性咳嗽类似,GERD 与咽喉症状的关系往往也难以明确。反流监测如单纯 pH 监测或者联合阻抗-pH 监测有助于为疑诊 GERD 相关喉炎的患者提供客观证据。但是食管下段的客观反流证据并不能作为咽喉反流的证据,而咽喉反流的监测阳性率极低,因此应用反流监测来寻找咽喉反流的证据也存在难度。此外,疑诊咽喉反流的患者还可以应用 PPI 进行诊断性治疗,与典型食管反流症状的 2 周 PPI 诊断性试验不同,咽喉症状的患者需要更长疗程的观察,据本中心的研究提示,观察疗程 4 周时其诊断的敏感性和特异性最高。

七、难治性 GERD

尽管抑酸治疗对多数 GERD 患者有效,仍有 30%~40% 患者经过 PPI 治疗后症状无改善,这部分患者被称为难治性 GERD。难治性 GERD 尚无统一定义,对其治疗疗程及剂量各国未有统一共识。目前我国专家共识意见确定难治性 GERD 的概念统一为:采用双倍剂量 PPI 治疗 8~12 周后,烧心和(或)反流等症状无明显改善。对于难治性 GERD,首先应检查其依从性,研究发现 GERD 患者的依从性差是造成其治疗失败的重要原因,需要临床医生仔细询问患者的服药时间、剂量及疗程。此外,难治性 GERD 的原因还包括抑酸不足、非酸反流、功能性烧心、质子泵抑制剂代谢的基因差异、自身免疫性疾病及食管裂孔疝等。对于难治性 GERD 患者,需进一步行包括上消化道内镜(必要时进行食管活检排除其他类型的食管炎)、食管测压及 24 小时阻抗-pH 监测等检查评估其持续存在症状的原因。

24 小时食管阻抗 -pH 监测在难治性 GERD 患者的评估中具有极其重要的作用。为寻找难治性 GERD 的原因,需根据患者 GERD 的诊断可能性决定其是否在服用 PPI 的情况下进行。若推测 GERD 的诊断可能性高,则不需要停用 PPI,此时该项检查可检测患者的抑酸程度是否足够,是否存在非酸反流导致其症状持续,其客观反流与症状的关联程度。但若推测患者 GERD 的诊断可能性低,则需停用 PPI,以通过该检查确定患者的诊断,排除功能性烧心。

本中心对 39 名难治性 GERD 患者进行 24 小时阻抗 -pH 监测后分析,15% 患者存在抑酸不足的情况,加大 PPI 用量后多数患者症状得到缓解;31% 患者存在弱酸反流或者症状指数阳性,加上 PPI 剂量仅能使部分患者症状缓解,抗焦虑抑郁药亦对部分加大 PPI 剂量后症状仍未能缓解的患者有效;超过 50% 的患者可诊断为功能性烧心。因此对于难治性 GERD 患者需行相应检查进一步评估,确定病因。对于难治性食管外症状的患者,其定义不一,但目前大多数专家认为,若治疗无效,需推荐这些患者到相应专科进一步治疗。

(肖英莲 陈旻湖)

● 参考文献

- [1] Vakil N, van 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: 1900-1920, 1943.
- [2] Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, et al. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109: 171-177.
- [3] Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1383-1391, 1391.
- [4] 许国铭, 方裕强, 程能能, 等. 质子泵抑制剂(奥美拉唑)试验在胃食管反流病中的诊断价值. *中华消化杂志*, 2002, 22(1): 7-10.
- [5] 中华医学会消化病学分会. 2014 年中国胃食管反流病专家共识意见. *中华消化杂志*. 2014, 34(10): 649-661.
- [6] Numans ME, Lau J, de Wit NJ, et al. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(7): 518-527.
- [7] Nicodeme F, Pipa-muniz M, Khanna K, et al. Quantify esphagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ contractile integral: normative value and preliminary evaluation in PPI non-responders[J]. *NeurogastroenterolMotil*, 2014, 26: 353-360.
- [8] vanHerwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excessgastroesophagealreflux in patients with hiatus herniais caused by mechanisms other thantransient LES relaxations[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119: 1439-1446.
- [9] Kwiatek MA, Pandolfino JE, HiranoI, et al. Esophagogastric junctiondistensibility assessed with anendoscopic functional luminal imagingprobe (EndoFLIP)[J]. *GastrointestEndosc*, 2010, 72: 272-278.
- [10] Corley DA, Katz P, Wo JM, et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(3): 668-676.
- [11] Bell RC, Barnes WE, Carter BJ, et al. Transoral incisionless fundoplication: 2-year results from the prospective multicenter U. S. study[J]. *Am Surg*, 2014, 80(11): 1093-1105.

[12] Broeders JA, Rijnhart-de Jong HG, Draaisma WA, et al. Ten-year outcome of laparoscopic and conventional Nissen fundoplication: randomized clinical trial[J]. Ann Surg, 2009, 250: 698-706.

[13] Benini L, Ferrari M, Talamini G, et al. Reflux associated cough is usually not associated with reflux: role of reduced cough threshold[J]. GUT, 2006, 55(4): 583-584.

[14] Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring[J]. GUT, 2005, 54(4): 449-454.

[15] Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC et al. Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy[J]. ClinGastroenterolHepatol, 2009, 7(7): 743-748.

[16] Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease[J]. ClinGastroenterolHepatol, 2009, 7(4): 372-378, 367.

[17] Shaker R, Brunton S, Elfant A, Golopol L, Ruoff G, Stanghellini V. Review article: impact of night-time reflux on lifestyle-unrecognized issues in reflux disease[J]. Aliment PharmacolTher, 2004, (Suppl 9): 3-13.