

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.049

胃食管反流病的治疗进展*

禹晓娟¹ 刘丽^{2△} 熊志强² 潘佳² 曾微²

(1 南华大学长沙市第一医院 湖南长沙 410005; 2 长沙市第一医院消化内科 湖南长沙 410005)

摘要: 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是医疗实践中的最常见的疾病之一,其发病率在世界范围内呈逐年上升趋势,且随年龄增长而增加,40-60岁为高发年龄^[1]。GERD是一种由胃、十二指肠内容物反流入食管引起不适症状和(或)并发症的疾病,GERD在临床上大致可分为:糜烂性食管炎(EE)(反流性食管炎(RE))和非糜烂性食管炎(NERD)。其中NERD最多见,约占60%。GERD远期危害较小,但其病情漫长且极易复发,严重影响了生活质量。主要表现为食管症状(包括典型的烧心和反流)和食管外症状(包括咽部异物感、咳嗽、声嘶、哮喘、咽喉炎等表现),还有增加发展为Barrett食管及食管癌的危险^[2,3]。GERD的治疗目的是愈合食管炎,快速缓解症状、减少复发、提高生活质量,治疗方法主要包括以下4个方面:一般治疗,药物治疗,内镜下治疗和外科治疗。近年来已成为国内外研究的热点,本文就近年来对GERD的治疗进展做一综述。

关键词: 胃食管反流病; 药物治疗; 内镜治疗; 手术治疗

中图分类号:R571 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)13-2577-03

The Recent Advances in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease*

YU Xiao-juan¹, LIU Li^{2△}, XIONG Zhi-qiang², PAN Jia², ZENG Wei²

(1 University of South China, the First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan, 410005, China;

2 Department of Gastroenterology, the First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan, 410005, China)

ABSTRACT: Gastroesophageal reflux disease (gastroesophageal reflux diseases, GERD) is one of the most common disease in medical practice, there is an upward trend in the incidence of a disease throughout the world, and increases with age, 40-60 years for high-risk age^[1]. GERD is a caused by the stomach, duodenum content into esophageal symptoms and (or) complications of the disease, GERD in clinic can be roughly divided into: erosive esophagitis (EE) (reflux esophagitis (RE) and non erosive esophagitis (NERD). See the largest NERD, accounts for about 60%. GERD forward less damaging, but it was a long and easy to relapse, seriously affected the quality of life. Mainly for esophageal symptoms (including typical heartburn and reflux) and extraesophageal symptoms (including pharyngeal foreign body sensation, cough, hoarseness, sore throat, asthma, etc.), and increase the development of Barrett's esophagus and esophageal cancer risk^[2,3]. Aim of treatment for GERD is healing esophagitis, quickly relieve symptoms, reduce the recurrence, improve the quality of life, treatment method mainly includes the following four aspects: general treatment, drug therapy, endoscopic treatment and surgical treatment. In recent years has become a hot research at home and abroad, this paper summarize the progress in treatment of GERD.

Key words: Gastroesophageal reflux disease; Drug treatment; Endoscopic treatment; Surgical treatment

Chinese Library Classification(CLC): R571 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2577-03

1934年,美国胃肠病学家 Winkelstein 首次将烧心与反流导致的食管炎联系起来,从而逐渐建立了 GERD 这一概念。GERD 在临床上多表现反酸、烧心、非心源性胸痛等症状^[2]。临床上一般分为①糜烂性食管炎(EE),也称反流性食管炎(RE),即胃和十二指肠的反流物导致食管粘膜的损伤;②Barrett食管(BE),即化生的单层柱状上皮取代食管下段复层鳞状上皮;③非糜烂性反流病(NERD),即存在反流相关不适症状,但并无食管粘膜破损及 Barrett 食管;其中 NERD 最多见,约占 60%。GERD 在西方国家较常见。在我国,随着人民生活水平的不断

提高,GERD 的发生率日渐增高。GERD 的初始治疗目标是快速缓解症状、治愈食管炎和提高生活质量,维持治疗目标为预防复发和并发症。

1 一般治疗

我国胃食管反流病治疗共识意见^[3]和美国 GERD 诊治指南^[4]中指出,改变生活方式和饮食习惯可有效缓解反流相关症状,包括:进食不宜太饱,应少食多餐,忌烟、酒、咖啡、巧克力、辛酸食物及脂肪油腻食品。避免睡前 2 小时进食,睡觉时抬高

* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(12JJ3105)

作者简介:禹晓娟(1987-),女,硕士研究生,医师,主要研究方向:胃肠疾病,E-mail:568009634@qq.com

△ 通讯作者:刘丽,女,主任医师,主要研究方向:胃肠疾病,E-mail:370176471@qq.com

(收稿日期:2013-07-25 接受日期:2013-08-25)

床头以防止胃酸反流。尽量避免引起腹压增高的一切因素,如肥胖、紧束腰带、严重呃逆、便秘时屏气等^[5]。如一些老年患者同时合并有心血管疾病而服用硝酸甘油制剂或钙拮抗剂可加重反流症状,应适当避免。通过改变生活方式及饮食习惯,减低攻击因素的影响,提高抵御能力,一定程度上可有效缓解 GERD 患者的症状。

2 药物治疗

2.1 抑制胃酸药物

2.1.1 质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor,PPI) 目前主要有奥美拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑及艾普拉唑。一项临床研究提示 10mg 和 20mg 的艾普拉唑比 20mg 的埃索美拉唑能够产生更显著和持久的抑酸效果^[6]。2009 年 1 月 30 日获得美国食品及药物管理局 (Food and Drug Administration,FDA) 上市批准的一种新药为右旋拉唑 (dexlansoprazole,Kapindex)。右兰索拉唑控释胶囊是首个设计提供分 2 次释药的双重控释 (DDR) 的质子泵抑制剂,通过关闭胃内许多酸泵来减少胃酸的产生,为兰索拉唑对映异构体。III 期临床研究显示,右兰索拉唑控释胶囊可 24 小时解除非糜烂性胃食管反流病患者引起的胃灼热,且给药时间与用餐时间无关,其不良反应与兰索拉唑相似。关于本药的临床研究仍在进一步开展^[7]。

质子泵抑制剂抑酸作用强,一般疗程为 4-8 周,特别适用于症状重、有严重食管炎的患者。对疗效不佳者可加大剂量或者联用 H₂ 受体拮抗剂和 (或) 促胃肠动力药物,并适当延长疗程。虽然质子泵抑制剂具有极佳的安全记录,但越来越多的病例报告描述长期 PPI 的使用会造成患者严重的低镁血症^[8]。目前仍约有 40% 的胃食管反流病 (GERD) 患者在质子泵抑制剂 (PPI) 治疗过程中症状并没有完全缓解^[9],即难治性胃食管反流病,指通过较高剂量 PPI (使用双倍 PPI 标准剂量的时间至少达 12 周) 治疗后胃内容物反流引起的症状仍然无好转^[10]。可能与夜间酸突破、食管高度敏感性、弱酸返流、患者依从性差等相关,至于如何来制定治疗的方式,仍需要更多的研究来论证。

2.1.2 H₂ 受体拮抗剂 (histamine 2 receptor antagonist, H₂RA) H₂RA 可用于有夜间酸突破的病人,能减少 24 小时胃酸分泌 50%-70%,但不能有效抑制进食刺激引起的胃酸分泌,且易产生耐药,所以 H₂RA 应用渐少。主要有西米替丁、法莫替丁、雷尼替丁等。Rackoff 等^[11]的一项包括 56 名患者的回顾性研究表明,每日服用两次 PPI 的患者睡前加用 H₂RA 后,72% 的患者报告症状总体改善,74% 的患者夜间反流症状可改善。由西班牙 Ferrer 公司研发的具有胃保护活性的第一个新一代 H₂ 受体拮抗剂乙溴替丁 (Ebrotidine) 及由日本富士 (Fujireblo) 公司和大鹏 (Taiho) 公司联合研发的拉呋替丁 (Lafutidine) 的开发,将进一步加大 GERD 患者临床药物的选择范围。

2.2 调节胃肠动力药物

此制剂可通过促动力、增加食管下括约肌 (LES) 的功能、改善食管蠕动功能和促进胃排空以治疗 GERD。主要有多潘立酮 (domperidone)、莫沙必利 (mosapride) 及依托必利 (itopride)。多潘立酮 (吗丁啉) 是第一个作用于外用多巴胺受体的阻滞剂。该药不通过血脑屏障、对中枢神经系统无影响,直接作用于胃肠壁,可增加胃肠道的蠕动和张力,促进胃排空,增加胃窦和十二

指肠运动,同时也能增强食道的蠕动和食道下端括约肌的张力。常用 10 mg 饭前口服。当质子泵抑制剂治疗效果欠佳时,可加用促动力药物,单独使用促动力剂治疗轻度的 GERD 患者疗效仅仅与 H₂RA 相当^[12]。促胃肠动力药物可通过促进胃排空改善糖尿病胃轻瘫临床症状,是缓解其餐后饱腹感、恶心、呕吐等消化道症状的重要药物^[13]。

2.3 保护胃黏膜药物

主要有铝剂、铋剂和前列腺素及其衍生物等。一般不单独用于 GERD 的治疗。铝碳酸镁 (商品名:达喜) 的研究和应用较多,具有层被结构排列,能阻止胃蛋白酶和胆酸对食管的损伤。在 GERD 发病中出来酸反流还可能夹有碱反流^[14],而铝碳酸镁能迅速中和酸性或者碱性的反流物,特别适合碱反流为主者,且副作用小,依从性好,可接受的范围大,是治疗 GERD 较好的选择,值得临床推广^[15]。

2.4 抗抑郁药

GERD 患者中约有 40% 存在有抑郁、焦虑,大多数为轻中度,比例明显高于一般人群。马晓邨等^[16]的一项研究表明抗抑郁剂氟哌噻吨 / 美利曲辛可降低内脏的高敏感性及有效缓解胃食管反流病患者的抑郁、焦虑等不良情绪。

2.5 中西医结合治疗

有报道称^[17]将 200 例 RE 患者随机分为三组,西药组、中药组、中西药组,4 周后复查,结果发现中西药组中总有效率为 93.2%,显著高于中药组 (76.9%) 和西药组 (80.0%)。另有报道称,胃肠动力药、制酸剂及粘膜保护剂的联合应用对治疗胃食管反流病有一定疗效,但治疗 1 个疗程后,若停药复发率高,加用中药制剂,实行中西医结合治疗,可取得较为满意的效果^[18]。

3 内镜治疗

内镜下治疗的原理是通过改变胃食管交界处解剖或组织结构上的异常来减少反流频率和反流量。内镜抗反流治疗技术是近几年问世的新方法,总体上可分为缝补、植入或注射合成药物,以及射频能量传递到胃食管交界处^[19]。经口咽入路,无切口胃底折叠术治疗胃食管反流 (GERD) 是一种新的内镜下治疗手术,目前正在评估中。如果治疗失败,修正版的腹腔镜胃底折叠术是可行的,同时可减少食管炎、食管裂孔疝的发生率^[20]。内镜下治疗的近期效果显示可以改善返流、减少药物依赖,但远期疗效需进一步观察。

4 手术治疗

外科治疗的适应症:如果采用正规内科药物治疗无效或反复出血,严重的返流伴食管裂孔疝、合并反复发生肺炎、Barrett 食管可疑恶变者,可以选择外科抗反流手术或施行腹腔镜下胃底折叠术。目的是为降低反流,增进食管排空速度,减低胃酸及解除食管梗阻。手术及内镜治疗主要适用于食管瘢痕狭窄 (可行扩张术或手术纠正术) 以及内科治疗无效的患者^[21]。腹腔镜胃底折叠术是一种安全的、耐受性良好的治疗方法,可消除胃食管反流病 (GERD) 的症状和显著提高患者的生活质量^[22]。

综上所述,GERD 严重影响了患者的生活质量,并花费了大量医疗资源^[23]。虽然目前对 GERD 的自然病程知之甚少,但是治疗方法却不断的改进并进行了更深入的研究。近年来对

GERD 的治疗采取了多种手段,如药物治疗、内镜下治疗及外科手术治疗等都取得了较大的进展,虽然治疗手段很广泛,但很多的 GERD 患者仍长期被该病困扰,许多问题仍有待进一步明确,尤其是难治性 GERD 的治疗,以便为更加有效的治疗提供理论依据。

参考文献(References)

- [1] Martin-de-Argila C, Martinez-Jimenez P. Epidemiological study on the incidence of gastroesophageal reflux disease symptoms in patients in acute treatment with NSAIDs [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013,7(1):27-33
- [2] 党海燕.反流性食管炎的病因机制及治疗进展 [J]. *中国医学创新*, 2010,7(5):187-188
- Dang Hai-yan. Reflux esophagitis etiological mechanism and treatment progress [J]. *China medical innovation*, 2010, 7 (5):187-188
- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力组.胃食管返流病治疗共识意见 [J]. *中华消化杂志*, 2007,27(10):689
- The Chinese medical association digestion of neurology, gastrointestinal group. Treatment of gastroesophageal reflux disease consensus opinion [J]. *Chinese digest magazine*, 2007, 27 (10) : 689
- [4] Devauh K, Castell D. American College of Gastroentrology.Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gas-troesophageal reflux disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005,100:190
- [5] 郭文娟,张艳丽.胃食管反流病的诊治 [J]. *中国临床医生*, 2011,39 (3):23-26
- Guo Wen-juan, Zhang Yan-li. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. *Journal of Chinese clinical doctors*, 2011, 33(3):23-26
- [6] J.P.Galmiche, S.Sacher-Huvelin, S.Brulley Des Varannes, et al. A comparative study of the early effects of tenatoprazole 40mg and esomeprazole 40mg on intrafastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005,21:575-582
- [7] 莫善.胃食管反流病治疗进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2009,7(2): 114-116
- Mo Shan. Recent advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. *Journal of China national folk medicine*, 2009, 7 (2): 114-116
- [8] Lameris AL, Hess MW, van Kruijsbergen I, et al. Omeprazole enhances the colonic expression of the Mg^{2+} transporter TRPM6 [J]. *Pflugers Arch*, 2013 [Epub ahead of print]
- [9] Kandulski A, Monkemuller K, et al. GERD assessment including PH metry predicts a high response rate to PPI standard therapy [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013,13(1):12
- [10] Albert J, Bredenoord, Andre'J, Smout. Refractory gastroesophageal reflux disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008,20:217-223
- [11] Rackoff A, Agrawal A, Hilal, et al. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy [J]. *Dis Esophagus*, 2005,18 (6):370-373
- [12] Khan M, Santana I, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagiti [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007,18(2):CD003244
- [13] Hejazi RA, McCallum RW, Sarosiek I. Prokinetics in diabetic gastroparesis [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2012,14(4):297-305
- [14] 姜佳丽,王虹,王敏丽,等.反流性食管炎的临床研究 [J]. *中华内科杂志*, 2002,41,82
- Jiang Jia-li, Wang Hong, Wang Min-li, et al. Of reflux esophagitis clinical research [J]. *Chinese internal medicine*, 2002,41,82
- [15] 周洁.雷贝拉唑联合铝碳酸镁治疗胃食管反流病临床疗效观察 [J]. *齐齐哈尔大学医学杂志*, 2011,32(18):2956
- Zhou Jie. Ray Bella azole joint hydrotalcite treatment of gastroesophageal reflux disease clinical curative effect observation [J]. *Journal of qiqihar university medical journal*, 2011, 32 (18): 2956
- [16] 马晓娜,周宇,魏国丽.雷贝拉唑结合氟哌塞吨/美利曲辛治疗非糜烂性返流病伴抑郁、焦虑患者的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2009,9(2):141-143
- Ma Xiao-li, Zhou Yu, Wei Guo-li. Bella azole combined with fluorine pp thiamethoxam tons/beauty QuXin non erosive reflux disease treatment with curative effect observation of patients with depression and anxiety [J]. *The China hospital drug use evaluation and analysis*, 2009, 9(2): 141-143
- [17] 许文才.中药基本方辨证加减治疗反流性食管炎 36 例 [J]. *中医药临床杂志*, 2005,17(2):177
- Xu Wencai. Traditional Chinese medicine basic party and subtract syndrome differentiation in treatment of reflux esophagitis, 36 cases [J]. *Journal of traditional Chinese medicine clinical journal*, 2005 (2) : 177
- [18] 段磊,段长.中西医结合治疗反流性食管炎 70 例 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1999;19(2):120
- Duan Lei, Duan Zhang. Combine traditional Chinese and western medicine in treatment of reflux esophagitis (n = 70) [J]. *Chinese journal of combine traditional Chinese and western medicine*, 1999,19(2): 120
- [19] 冯塘,李娜,杨姝洁.胃食管返流病的治疗 [J]. *中国实用医药*, 2010,5(12):261-263
- Feng Tang, Li Na, Yang Shu-jie. The treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. *Journal of practical medicine in China*, 2010, 5 (12): 261-263
- [20] Witteman BP, Kessing BF, et al. Revisional laparoscopic antireflux surgery after unsuccessful endoscopic fundoplication [J]. *Surg Endosc*, 2013 [Epub ahead of print]
- [21] 赵洪川.胃食管反流病的治疗进展 [J]. *合理用药*, 2010,8(1):37-41
- Zhao Hong-chuan. Recent advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. *The rational use of drugs*, 2010, 8(1): 37-41
- [22] Kaindlstorfer A, Kochoo. Full-thickness Gastroplication for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: short-term Results of a Feasibility Clinical Trial [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2012,22(6):503-8
- [23] Gunasekaran T, Tolia V, Colletti RB, et al. Effects of esomeprazole treatment for gastroesophageal reflux disease on quality of life in 12-to 17-year-old adolescents: an international health outcomes study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2009,9:84