

胺酮和其他药物混合等等,多种药物的混合使用更容易出现中毒,是目前值得注意的现象。

【参考文献】

- [1] 姜佐宁,郭红利,朱振华,等.北京市城乡居民抗焦虑药物使用与滥用的流行病学调查.中华神经精神科杂志,1995,28(1):12-15
- [2] 汪利利.曲马多成瘾1例.新药与临床,1992,(3):148
- [3] 徐嗣芬,赵奕,彭晖.温州乐清市曲马多滥用情况调查.中国药物滥用防治杂志,2000,(2):22-25

- [4] 刘金祥.牛黄解毒片成瘾1例.中国医院药学杂志,1991,(11):516
- [5] 杨玉福.21例长期服用番泻叶致依赖性报告.中国中药杂志,1992,(3):184-185
- [6] 王兰萍,洪俊旦.长期口服心律平成瘾并Ⅲ度房室传导阻滞1例.河北中西医结合杂志,1999,8(5):794-795
- [7] 王浩.长期静点硝酸甘油致依赖性1例.海军总医院学报,1997,10(1):60
- [8] 刘桂全,赵鹏飞.利多卡因依赖性1例报道.中级医刊,1990,25(8):50

文章编号:1672-3384(2007)-03-0012-06

非酒精性脂肪性肝病的药物治疗

【作者】 蔡晓波 范建高

上海交通大学附属第一人民医院 (上海 200080)

【中图分类号】 R575.5; R453

【文献标识码】 B

由于缺少有组织学终点以及远期并发症和死亡转归的随机对照研究,药物对非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的治疗效果还不是很清楚,因此当前很难制定一套用于各型NAFLD治疗的药物干预方案,多数单纯性脂肪肝通常无需药物治疗。非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)为单纯性脂肪肝发生脂肪性肝硬化的中间阶段和限速步骤,对于NASH患者需在去除病因和诱因及改变生活方式的基础上给予相关药物^[1]。

1 减肥药物

对于肥胖相关的NAFLD患者,减肥能改善胰岛素敏感性、减轻肝脏脂肪变,部分患者随着体重的下降其NAFLD甚至逆转。尽管目前尚无随机对照试验评价减肥对NAFLD的效果,它依然是NASH患者治疗的主要手段。多个初步临床试验显示对于超重的肝病患者,减肥能使肝酶升高得到改善。另外,改善或逆转肥胖和代谢综合征与肝小叶

脂肪变、炎症坏死、纤维化显著改善相关。但过快的减肥反而能加重肝脏炎症和纤维化。因此,超重患者的目标是以(0.5~5) kg/月的速度减轻初始体重的5%~10%。

目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准的减肥药物包括奥利司他、芬特明、西布曲明。这些药物的使用能使肥胖患者体重减轻,但其对肝脏的作用尚不明确。两个小样本的研究显示奥利司他减肥能改善肥胖患者的肝病。然而,也有报道奥利司他存在肝毒性^[2]。因此,需要进一步研究评价减肥药物对NAFLD治疗效果及其风险。

中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组2006年制定的NAFLD诊疗指南指出,所有体重超重、内脏性肥胖以及短期内体重增长迅速的NAFLD患者,都需通过改变生活方式控制体重、减少腰围。基础治疗6个月体重下降每月<0.45kg,或体重指数(BMI)>27kg/m²合并血脂、血糖、血压等两项以上指标异常者,可考虑加用西布曲明或

奥利司他等减肥药物,每周体重下降不宜超过1.2kg(儿童每周不超过0.5kg)。BMI>40kg/m²或BMI>35kg/m²合并睡眠呼吸暂停综合征等肥胖相关疾病者以及顽固性肥胖症患者,可去减肥中心进行减肥手术治疗。

2 抗氧化剂

2.1 维生素E和C

尽管NASH的发病机制尚不清楚,多数研究认为氧应激和脂质过氧化损伤在NASH发生中起到了重要的作用。大鼠模型显示具有细胞毒性的游离脂肪酸能诱导肝脏细胞色素P450的表达并降低肝脏抗氧化剂的浓度。另外,氧应激的副产物如4-hydroxynonenal(HNE)可能导致细胞外基质过度沉积。因此,抗氧化剂如维生素E和C可能有助于保护受自由基损伤的肝脏。

多个研究评价了维生素对NASH的治疗效果。Lavine等^[3]的开放标签的先导研究评价了维生素E对伴有血清转氨酶升高(继发于NASH)的肥胖儿童的治疗作用。他们给予维生素E(400~1200)IU/d 4~10个月。治疗后其BMI并没有显著改变但血清转氨酶水平明显降低。这些研究对象丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平从175U/L降至40U/L($P<0.02$),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平从104U/L降至22U/L($P<0.002$),碱性磷酸酶(ALP)水平从279U/L降至202U/L($P<0.003$)。对治疗过程中肝酶水平一直保持正常而选择终止治疗的患者,终止治疗后肝酶水平再次升高。

Hasegawa等^[4]的另一个小规模研究对12例患者给予饮食指导6个月,然后给予维生素E(300mg/d)1年,并比较这1年前后血液生化和转化生长因子 β_1 及肝组织学的改变。研究显示经维生素E治疗后,NASH患者的肝组织学改变如脂肪变、炎症和纤维化得到明显改善。

前瞻性随机研究也显示维生素E治疗能使NASH患者的肝纤维化得到改善。Harrison等^[5]对45例患者的前瞻性、随机、双盲、对照研究显示维生素E和维生素C(分别为1000IU和1000mg)的

联合治疗能使肝纤维化积分得到显著改善。另外,Sanyal等^[6]的研究显示维生素E与胰岛素增敏剂(匹格列酮)联合使用,能使肝脂肪变程度明显降低。然而,荟萃分析显示高剂量的维生素E能增加总死亡率,因此维生素E在临床实践中不被常规推荐用于NASH患者的治疗。

2.2 甜菜碱

β -甜菜碱是蛋氨酸代谢通路的一个组分。它在酒精性肝病动物模型中能增加S-腺苷蛋氨酸水平并保护脂肪变的肝脏。一个对10例成年NASH患者的先导研究显示 β -甜菜碱对NASH有治疗效果。该10例患者在甜菜碱治疗1年后,7例血清ALT和AST水平、肝脂肪变程度、炎症坏死程度及肝纤维化等级等都得到显著改善^[7]。

3 降糖药物

3.1 二甲双胍

NAFLD与高胰岛素血症、胰岛素抵抗关系密切,改善胰岛素抵抗对脂肪性肝病有治疗价值。二甲双胍能降低过高的血清胰岛素水平并改善肝胰岛素抵抗,其主要作用位点在线粒体,能刺激丙酮酸激酶、脂肪酸 β 氧化、无氧呼吸和抑制脂肪生成酶的表达。此外,二甲双胍的胃肠道反应有助于增加饱腹感和减少进食,从而起到辅助减肥作用。

二甲双胍能使胰岛素抵抗伴脂肪肝的ob/ob小鼠的肝肿大、脂肪变和转氨酶异常显著减轻,然而二甲双胍对人类NAFLD的治疗效果并不明确。一个非对照的先导研究显示长期使用二甲双胍能显著降低血ALT浓度。另一个对15例NASH患者为期1年的开放标签的试点研究显示二甲双胍治疗使血清ALT、AST水平及胰岛素敏感性在最初3个月得到改善;3个月后,胰岛素敏感性无进一步改善,且ALT和AST逐步回到治疗前的水平^[8]。

Uygun等^[9]的对照研究将36例NASH患者分为2组:单纯饮食治疗组和饮食加二甲双胍治疗组,随访6个月。结果显示二甲双胍加饮食组与单纯饮食组相比,ALT平均水平从37U/L降至17U/L($P=0.003$),AST从22U/L降至7U/L($P=0.0001$),胰

胰岛素从 5IU/mL 降至 2IU/mL ($P=0.002$), C 肽水平从 1ng/mL 降至 0.1ng/mL ($P=0.002$)。除了生化指标的改善,二甲双胍组肝脏的炎症坏死也得到改善,但结果没有达到统计学差异。

尽管先前的研究认为二甲双胍是有效的,但其长期效应尚不清楚。目前美国国立卫生研究院对这个问题启动了 2 个大规模的临床研究 (PIVENS 和 TONIC)。在其结果出来之前,临床医生不宜将二甲双胍作为非糖尿病的 NASH 患者的常规药物使用。

3.2 噻唑烷二酮

噻唑烷二酮 (TZDs) 是一类增加外周脂肪细胞胰岛素敏感性的抗糖尿病药物。TZDs 降低血液游离脂肪酸浓度并可使体内脂质重分配,结果脂肪从腹部内脏向皮下分流,伴胰岛素抵抗改善。在中毒或胆汁淤积的肝纤维化模型中,口服 TZDs 能减少细胞外基质的沉积和肝星状细胞活化。有 3 种 TZDs 药物 (曲格列酮、罗格列酮及匹格列酮) 在 NASH 治疗中的价值已被评价。

3.2.1 曲格列酮 一个研究评价了曲格列酮对 10 例组织学证明为 NASH 的女性患者 (平均年龄为 44 岁) 的治疗价值。该研究以 400mg/d 的剂量给予曲格列酮 6 个月。其中 7 例在治疗结束时 ALT 恢复正常 (ALT 从 77U/L 降至 30U/L, $P=0.002$)。治疗前后的组织学比较显示持续的脂肪性肝炎只有轻度的改善。然而,有研究发现曲格列酮与急性特发性肝功能衰竭有关^[10],为此该药已被 FDA 叫停。

3.2.2 罗格列酮 一个研究给予 30 例肝活检证实 NASH 成人患者罗格列酮 (4mg, bid) 治疗 48 周。所有 NASH 患者伴有超重和糖耐量受损或糖尿病。其中完成治疗试验的 25 例患者胰岛素敏感性和血 ALT 水平 (104U/L 降至 42U/L) 得到显著改善。另外,肝细胞气球样变和窦周纤维化也得到明显改善。罗格列酮的副作用有血红蛋白降低、体重增加和梦魇。对于伴有血清转氨酶轻度升高的糖尿病患者,要慎用罗格列酮;对于转氨酶大于正常值上限 3 倍以上的患者则需禁用罗格列酮。也有研究认为

对肝酶升高的糖尿病患者,罗格列酮并没有明显的肝毒性。Chalisani 等^[11]的研究包括两组糖尿病患者:一组血清转氨酶升高 (AST>40U/L 和/或 ALT>35U/L),另一组则肝酶正常。在服用罗格列酮 12 个月后复查肝生化,结果显示肝酶轻到中、重度升高的发生率在两组之间没有明显差异。

3.2.3 匹格列酮 18 例肝活检证实为 NASH 的糖尿病患者用匹格列酮 (30mg/d) 治疗 48 周。在治疗过程中,所有患者 ALT 水平下降;治疗结束时,13 例 (72%) ALT、AST 水平保持正常。ALT 水平比治疗前平均降低 50U/L。肝脂肪变、细胞损伤、实质炎症、Mallory 小体和纤维化等组织学改变比先前明显改善^[12]。总的来说,匹格列酮治疗的主要副作用为耐药、体重增加,而不像其他 TZDs 有血红蛋白降低或血 ALT 水平增加等副作用。

4 降脂药

4.1 普罗布考

普罗布考是一种具有抗氧化特性的降脂药,它易在脂肪组织聚积。一项随机、双盲、对照研究给予 20 例肝活检证明为 NASH 的患者用普罗布考 500mg/d 或安慰剂治疗 6 个月。在完成试验的 27 例患者中,普罗布考组血清 ALT 水平明显降低,且 50% 的患者 ALT 恢复正常;而安慰剂组则没有明显改善。AST、ALT 平均水平在治疗组和对照组分别从 82U/L 降至 36U/L、102U/L 降至 45U/L 和 58U/L 至 50U/L、97U/L 至 96U/L。ALT 水平的降低在两组之间具有显著差异^[13]。

4.2 氯贝丁酯

氯贝丁酯能降低酒精诱导的肝脂肪变大鼠肝脏甘油三酯的含量。正因为如此,一个研究评价了氯贝丁酯 (2g/d) 对 NASH 患者的治疗价值。治疗 1 年后,肝脏生化和组织学都没有明显的改善^[14]。

4.3 吉非罗齐

最近一项研究对 46 例 NASH 患者随机给予吉非罗齐 (600mg/d) 4 周,对照组未治疗。吉非罗齐组血清 ALT 水平显著改善。治疗过程中没有体重改变,肝功能的改善独立于初始血清甘油三酯

的水平^[13]。日本学者报道苯扎贝特治疗药物(他莫昔芬)所致的高脂血症和脂肪性肝炎效果显著。

4.4 他汀类药物

尽管有关 NAFLD 患者应用他汀安全性的文章很少,但是现有资料显示他汀似可安全用于 NAFLD 患者,因为已有的临床试验入选前并没有剔除肝酶正常的 NAFLD 患者,并且 NAFLD 和 NASH 患者应用他汀无需加强肝酶监测。

Rallidis 等用普伐他汀(20mg/d)治疗 5 例 NASH 患者,结果半年后原有的肝酶增高均降至正常范围,4 例患者再次肝活检显示脂肪变和炎症亦有改善^[16]。Horlander 等报道 7 例 NASH 服用阿托伐他汀长达 21 个月,结果所有患者均无肝酶恶化且无其他不良事件发生,再次肝活检显示部分患者肝组织学显著改善^[17]。Ekstedt 等为了评估他汀对 NAFLD 的长期疗效,将两次肝活检平均相隔 14 年的 68 例肝酶持续异常的 NAFLD 患者纳入研究,其中 15 例服用他汀,他汀组在用药 6.5 年左右再次肝活检。入选前他汀组与对照组年龄、血脂和肝功能生化指标以及初次肝活检纤维化程度均无显著差异,但是他汀组体重指数(BMI)和肝脂肪变程度相对较高。随访中两组肝功能生化指标均无显著变化,但他汀组 BMI 仍较高且糖化血红蛋白较对照组增高。再次肝活检显示,他汀组肝脂肪变程度显著减轻且没有 1 例患者出现慢性肝病的临床症状,而对照组非但肝脂肪变未见减轻而且肝纤维化程度加重^[18]。这些研究提示他汀治疗可能使 NAFLD 患者获益,然而至今尚缺乏他汀有效防治 NAFLD/NASH 的正规临床试验。

5 其他

5.1 血管紧张素转化酶抑制剂

慢性肝病患者通常伴有体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活化。在动物模型中,血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂通过抑制肝星状细胞增殖而起到抗纤维化作用。一个先导研究评价了血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦对伴 NASH 的高血压患者的治疗效果。7 例患

者经氯沙坦(50mg/d)治疗 48 周后,不仅肝纤维化的血清标志物明显降低,转氨酶水平也明显改善^[19]。

5.2 利胆药

熊去氧胆酸(UDCA)具有细胞保护、抗凋亡、免疫调节的作用。UDCA 降低内生的疏水性胆汁酸而增加无毒的亲水性胆汁酸的生成。UDCA 的保肝作用使其应用于治疗肝病如原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎和囊性纤维化相关的胆汁淤积。一个先导研究显示以(13~15)mg/(kg·d)的剂量服用 UDCA 1 年后,ALP、ALT、GGT 水平与肝脂肪变等级明显降低^[20]。国内有学者报道中成药胆宁片对 NAFLD 亦有改善症状和血清生化指标的作用,部分患者 B 超下脂肪肝程度减轻,疗效与 UDCA(优思弗)接近^[21]。而另一个大规模随机对照研究显示同样剂量的 UDCA 治疗 2 年后,肝脂肪变、炎症坏死或纤维化程度的改善并不优于安慰剂组^[22]。因此,它在 NASH 患者中不被推荐为常规药物。

5.3 己酮可可碱

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生是多种类型肝损伤的原发事件,NASH 患者体内 TNF- α 水平升高。TNF- α 触发其他募集炎症细胞的细胞因子的生成而导致肝细胞的破坏并诱导纤维化形成。己酮可可碱(PTX)是一种能抑制 TNF- α 产生的甲基黄嘌呤。已经有 2 个试点研究评价了 PTX 在 NASH 治疗中的作用。这两个研究的研究对象都为 20 个或不足 20 个组织学证实为 NASH 的患者,治疗时间从 6 个月到 1 年。两个研究都显示其生化指标得到改善,然而随访中缺少组织学结果,且其胃肠道副反应明显导致高停药率^[23]。

6 保肝药物

保肝药物是药物干预的重要组成部分之一,旨在保护肝细胞、拮抗氧应激/脂质过氧化、抗炎、抗凋亡、抗纤维化,以提高单纯性脂肪肝(FLD)防范“二次打击”能力,避免减肥和降血脂药物可能诱发的肝胆损伤,减轻甚至逆转脂肪性肝炎患

者的肝内炎症、坏死及纤维化。鉴于 NAFLD 的自然病程尚不十分清楚, 预示肝病进展的诸多危险因素亦未完全阐明, 而保肝药物效果有限且长期用药的费用难以承受, 故不可能对所有影像学发现的 FLD 患者均给予保肝药物治疗。究竟哪些患者需用保肝药物, 应从循证医学角度根据最新临床试验结果综合考虑。

建议保肝药物用于以下类型 NAFLD: ①伴有肝酶异常或肝活检提示脂肪性肝炎、肝纤维化; ②脂肪性肝炎/进展性肝纤维化的高危人群, 例如合并代谢综合征或 2 型糖尿病的中老年脂肪肝患者; ③经基础治疗 6 个月仍无效或所采用的基础治疗有可能导致肝胆系统损伤, 或隐源性脂肪肝有慢性肝病相关症象者。一般选用多烯磷脂酰胆碱 (易善复)、水飞蓟制剂 (水林佳、利加隆)、甘草酸二胺脂质体 (甘平) 等 1~2 种保肝药物治疗半年至 1 年以上, 或用至肝酶复常和 (或) 影像学脂肪肝消退为止。原则上不单独使用五味子类可能仅降低血清转氨酶的各种中西药物^[24,25]。理想的治疗药物应该是有效、安全、给药方便、依从性高并且价格合理。但在 NASH 的治疗中尚无如此药物。目前大规模的随机试验正在进行, 这将有助于明确某种药物的治疗效果。

【参考文献】

- [1] Comar KM, Sterling RK. Review article: Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23: 207-215
- [2] Lau G, Chan CL. Massive hepatocellular [correction of hepatocellular] necrosis: was it caused by Orlistat? *Med Sci Law*, 2002, 42: 309-312
- [3] Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*, 2000, 136: 734-738
- [4] Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15: 1667-1672
- [5] Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 2485-2490
- [6] Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2: 1107-1115
- [7] Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 2711-2717
- [8] Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20: 23-28
- [9] Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19: 537-544
- [10] Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 519-525
- [11] NChalasani N, Teal E, Hall SD. Effect of rosiglitazone on serum liver biochemistries in diabetic patients with normal and elevated baseline liver enzymes. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 1317-1321
- [12] Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2004, 39: 188-196
- [13] Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probuco in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol*, 2003, 38: 414-418
- [14] Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of no-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*, 1996, 23: 1464-1467
- [15] Basaranoglu M, Achay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 1999, 31: 384
- [16] Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis*, 2004, 174: 193-196
- [17] Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH [Abstract]. *Gastroenterology*, 2001; 120:

A544

- [18] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Statins in patients with elevated liver enzymes because of nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and histopathological follow-up study. *J Hepatol*, 2006; 44 (Suppl 2): S254
- [19] Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology*, 2001, 34: 745-750
- [20] Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*, 1996, 23: 1464-1467
- [21] 季光, 范建高, 陈建杰, 等. 胆宁片治疗湿热型非酒精性脂肪性肝病的临床研究. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25: 485-488
- [22] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*, 2004, 39: 770-778
- [23] Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 2365-2368
- [24] 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病. 2005 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 453-522
- [25] 范建高, 贾继东. 脂肪性肝病诊疗进展. 2006 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2006, 21-52

文章编号: 1672-3384 (2007) -03-0017-06

胃食管反流病的药物治疗

【作者】 吕栋 徐有青

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R573.9; R453

【文献标识码】 B

胃食管反流病 (GERD) 是由于胃十二指肠内容物反流入食管, 对食管黏膜刺激或造成损伤导致的一种常见的、慢性酸相关性疾病。它的主要表现为烧心、反酸和胸骨后疼痛, 此外还可有咳嗽、哮喘和喉炎等食管外表现。GERD 临床上可以分为内镜阳性 GERD, 即反流性食管炎 (RE), 也就是内镜下具有食管黏膜破损、糜烂、溃疡等形成; 也可以为内镜阴性 GERD, 即内镜下无糜烂性食管炎 (NERD) 表现。在西方国家 GERD 为常见病, 估计有 20%~40% 的西方人有烧心症状, 更有大约 7% 的人每日出现此症状^[1,2]。在美国, 每年用于治疗 GERD 的直接花费估计超过 90 亿美元^[3]。在我国, 调查结果显示^[4]京沪两地的 GERD 发病率为 5.77%, RE 的发病率为 1.92%。

GERD 不仅严重影响生活质量, 还可以出现 Barrett's 食管和食管腺癌等并发症, 因此对 GERD

的治疗十分重要。治疗 GERD 的目的是缓解症状, 改善生活质量, 出现食管炎的情况下治愈食管炎, 预防并发症。目前 GERD 的治疗主要有一般内科治疗、药物治疗、内镜治疗和手术治疗。一般内科治疗适于轻症病人, 而内镜治疗和手术治疗主要在药物治疗效果不佳的情况下使用, 因此药物治疗是 GERD 治疗的主要方法。本文对 GERD 的药物治疗情况作一综述。

1 治疗 GERD 的药物

GERD 的发病机制主要是由于食管的抗反流功能下降和反流物对食管黏膜的侵袭作用加强所致。治疗 GERD 药物主要有抑酸剂、促动力药、抗酸剂和黏膜保护剂等。

1.1 抑酸剂

抑酸是治疗 GERD 的主要方法, Hunt^[5]指出食管内 pH<4.0 与食管黏膜损伤直接相关。Khan^[6]等