

文章编号: 1672-3384 (2007) -03-0023-04

胃食管反流病抑酸治疗的若干基础与临床问题

【作者】 王燕斌 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; R45

【文献标识码】 B

胃食管反流病 (GERD) 是消化系统常见病, 且发病率逐年增高, 西方国家现已超过 20%^[1], 我国 GERD 发病率也在增加。GERD 最典型的症状是烧心和反流, 除此以外, 还包括非心源性胸痛、哮喘、慢性咳嗽、声嘶、咽喉炎、肺纤维化, 甚至龋齿等食管外症状。GERD 有 3 种类型: 非糜烂性反流性疾病 (NERD)、糜烂性食管炎 (EE) 和 Barrett 食管 (BE), 在治疗上具有一定的共性和连贯性。

近 20 年来, 医学界致力于 GERD 的研究, 除改变生活方式, 避免诱发因素等措施外, 抑酸治疗仍是目前治疗 GERD 的最基本也是最重要的方法。然而在实际工作当中, 有关 GERD 的抑酸治疗, 还存在大量的基础和临床问题需要探讨。

1 难治性 GERD 的治疗

GERD 严重影响患者的生活质量, 是临床亟待解决的问题。近年来第一代 PPI (奥美拉唑、兰索拉唑) 的应用, 通过降低胃及食管酸度从而减少酸性反流物对食管黏膜的损伤, 使 GERD 的治疗取得了长足的进步^[2]。但是, 临床不难发现: 一些患者虽然经第一代 PPI 治疗 4 周, GERD 的反流症状或食管炎症仍持续存在, 这类经第一代 PPI 治疗失败的 GERD 称为难治性 GERD (rGERD)^[3]。控制 rGERD 给临床带来了新的难题, 是对临床工作的一大挑战。

rGERD 的原因尚不十分清楚, 考虑与第一代 PPI 的 CYP 依赖性代谢和清除及 CYP2C19 的基因多态性所导致的不同个体抑酸效果的巨大差异有关^[4], 也有研究认为合并重度食管炎或 Barrett 食管

是主要原因^[3]。

作为新一代 PPI, 如雷贝拉唑和埃索美拉唑, 由于其 pKa 值高, 不仅对新生 H⁺-K⁺-ATP 酶, 而且对老化的 H⁺-K⁺-ATP 酶有抑制作用, 因而抑酸作用起效快、作用强、时间持久, 显著降低食管酸暴露时间^[5,6]。而且新一代 PPI 的代谢很少依赖 CYP2C19, 故个体差异小^[3]。因此对 rGERD 患者, 应用新一代 PPI 可以作为一种选择。

2 夜间酸突破的应对

治疗 GERD 的最佳抑酸环境是胃内 pH >4, 其疗效与胃内 pH >4 的时间呈线性关系。近年来研究发现, 服用 PPI 每天 2 次治疗的患者, 在午夜至凌晨 6 时仍有泌酸高峰现象, 并把夜间胃内 pH <4, 持续时间超过 1h 者定义为夜间酸突破 (NAB)。有文献报道^[7], 每天 2 次服用奥美拉唑或兰索拉唑的 GERD 患者, 有 70% 出现 NAB。宋军^[8]报道治疗后 10 例中有 7 例仍有 NAB, 这是一部分 GERD 难治的主要原因。PPI 要与有活性的质子泵结合才能发挥作用, 质子泵的活性具有晨高夜低的特点。夜间由于多数质子泵处于静止期, PPI 抑酸作用明显减弱。在缺乏进食刺激的夜间睡眠状态, 胃酸呈现一定时段的泌酸高峰。研究表明, 夜间胃酸分泌, 主要是由组胺及乙酰胆碱介导的。H₂受体拮抗剂 (H₂RA) 不仅明显地抑制组胺引起的胃酸分泌, 而且也抑制迷走神经和胃泌素刺激的胃酸分泌, 对控制夜间胃酸分泌和 NAB 比 PPI 更为有效。采用 PPI 联合 H₂RA 治疗, 就是以不同环节、不同时段抑制胃酸分泌, 这种联用方式作用互补、合理、有效, 不失为控制 NAB 的一种方法。此外, 新一代 PPI 因

抑酸作用起效快、作用强、时间持久,也可以作为一种选择。

3 GERD 的降阶梯疗法

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。降阶梯疗法又称递减疗法(stepdown),采用治疗的药物种类和剂量逐渐递减的方法。即开始首先选用 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。这种疗法作用强,起效快,临床控制症状满意率高,而且不增加患者总体治疗费用,这是目前大多数学者推崇的方法。笔者的经验表明,中、重度的 GERD 患者,尤其是内镜检查证实有反流性食管炎者此疗法较为实用。最初可以选用 1 种 PPI 制剂标准剂量(如奥美拉唑 20mg、兰索拉唑 30mg、泮托拉唑 40mg、雷贝拉唑 10mg 以及埃索美拉唑 20mg),每日 2 次,必要时加用促动力药,如多潘立酮 10mg,每日 3 次,餐前口服。反流性食管炎患者须正规治疗 8 周,食管炎症愈合后,再逐步减少药物的剂量和种类。无食管炎内镜表现的中、重度 GERD 患者,亦须在临床症状完全消失数日或数周后,逐步减少 PPI 用量。一般用原治疗量的半量,如 PPI 标准剂量由每日 2 次减为每日 1 次,数日或数周后再减为上述剂量 PPI 的 1/2,逐步再减为隔日 1 次或 PPI 与 H_2RA 交替使用。促动力药也可随症状缓解而逐渐递减。维持治疗的时间依据病情而定。临床经验表明,PPI 疗效明显优于 H_2RA 。新一代 PPI 无论从药代动力学方面,还是药效学方面都明显较第一代 PPI 更强、更持久地抑制胃酸。其他各种第一代 PPI 质子泵抑制剂的疗效似无明显的差异。目前普遍认为降阶梯疗法优于传统的递增(step up)治疗方法,能更有效、更经济地控制 GERD 症状。

4 GERD 的按需治疗

GERD 的按需治疗(on demand)是指在烧心、反酸等症状出现,需要控制胃食管反流症状时,应用药物短期治疗至症状消失。它是近年来提倡维持

治疗,有别于降阶梯疗法的一种治疗策略^[9]。资料显示,在 GERD 长期维持治疗过程中,许多患者并没有遵守医嘱每天服用药物,而是根据个人的病情和症状变化按需服药,进行经验性治疗,得到与长期维持用药相似的效果。近年来,基于非糜烂性反流病(NERD)、糜烂性食管炎(EE)、Barrett 食管(BE)是 3 种不同疾病的新理论的提出,GERD 治疗的重点亦从强调食管黏膜愈合演变为以控制症状为目的^[10]。由于更经济、方便,因此按需治疗为更多的 GERD 患者所接受。目前比较公认的观点是按需治疗主要对象是 NERD 患者。按需治疗首选药物为 PPI。自从雷贝拉唑和埃索美拉唑等新一代 PPI 问世以后,因其抑酸速度快、疗效持久、迅速缓解症状等优于第一代 PPI 制剂,被认为是按需治疗的理想药物。由于目前对药物按需治疗的每一阶段持续的时间尚无统一论,多强调个体化治疗,可根据每个患者的不同情况来调整药物剂量、药物种类和持续治疗的时间。一个不容争辩的事实是,那些没有食管炎内镜表现的 NERD 患者,他们的症状各不相同,治疗也应当因人而异,不能一概而论。总的原则是,应用最小的药物剂量达到最适宜的治疗效果是应当努力追求的目标。

5 NERD 的治疗

NERD 并不是一种轻型的 GERD,其与 EE 有一些相同的地方,两者症状的严重程度和出现频率并无差异,即临床上通过症状难以区分 NERD 和 EE,两者症状均较易反复,且对患者的生活质量有同等程度的影响。但是 NERD 对 PPI 的治疗反应不如 EE。在 24h 食管 pH 监测方面,NERD 和 EE 的酸暴露程度也不一样。NERD 可能是一组异质性疾病,烧心症状的出现可能与下列因素有关:①食管内病理性酸反流,属于典型的 GERD;②食管内酸反流在“正常”范围内,但症状的产生与“生理性”酸反流有关,即症状指数超过 50%,属于高敏感食管^[11];③另有部分患者,虽然有烧心症状,但 24h 食管测酸值在正常范围,症状指数也不超过 50%。对于这部分病人,首先必须认真鉴别其症状

是否真的是烧心。当然也不排除少数病人存在所谓的“弱酸”反流,即存在轻度的胃食管反流,这些反流使病人食管内呈弱酸性改变,食管内的pH虽然 >4 ,但足以引起对食管酸敏感病人的烧心症状。由于我们目前所用的pH检测仪对酸反流的界定是食管内pH值 <4 ,因此这部分病人24h食管pH监测阴性。故在诊断方面,对于NERD,目前主要依赖症状学特点进行诊断。当患者以烧心症状为主诉时,如能排除可能引起烧心症状的其他疾病,且内镜检查未见食管黏膜病变时,可做出初步诊断。近来有不少学者认为,食管黏膜细胞间隙增宽是诊断NERD的一个较为敏感的指标,且观察到经PPI治疗后,患者增宽的细胞间隙可恢复至正常,烧心症状也随之消失^[12]。食管黏膜细胞间隙增宽为NERD的诊断提供了组织学依据,很值得进一步研究。PPI试验应当是目前临床对NERD最为实用的诊断方法,但对存在病理性酸反流的NERD诊断的特异性和敏感性也只有60%~80%,而对于无病理性酸反流的烧心患者,其对PPI的反应就更差。PPI试验中药物的剂量、疗程及阳性判断标准目前并不统一,由于考虑到部分NERD病人症状可能是由于食管对酸敏感所引起,因此PPI的剂量可能需要加倍才能缓解症状。多项试验已证实,PPI对缓解NERD患者烧心症状的疗效低于EE患者,但PPI在改善症状方面的疗效优于 H_2RA 及促动力药。对于NERD患者,应用PPI治疗的时限尚未明确,但已有的研究资料显示应当大于4周。

6 GERD的食管外表现的治疗

GERD有一系列食管外表现,包括非心源性胸痛、哮喘、慢性咳嗽、声嘶、咽喉炎、肺纤维化甚至龋齿等。其发病机制,虽有动物实验发现酸反流可以造成咽部损伤,但是对一些病人食管pH监测异常率并不高,所以这些症状也可能与非酸反流有关。进一步的检查包括胆汁测定和阻抗监测可能对明确其病理生理学机制有帮助。对于耳鼻喉的表现,诊断方法主要包括喉镜检查 and 食

管咽pH监测。对于肺部的表现,食管pH监测可以有助于明确酸反流和哮喘的关系。对于慢性咳嗽的病人,除外了哮喘和鼻后滴漏,可给予大剂量PPI治疗,以助于明确症状和酸反流的关系。对于耳鼻喉症状,有作者提出给予PPI治疗,可以使症状得以缓解。但是还需要安慰剂平行对照研究来进一步明确。对于肺部的症状亦可予PPI治疗,但在剂量和疗效方面,不同作者仍有不同的观点^[13]。

【参考文献】

- [1] Thomson AB. The dyspepsia alphabet: DU, GU, GERD, NERD, NUD/FD and UD. *Can J Gastroenterol*, 2001, 15: 49-55
- [2] Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N, et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: Comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18: 1392-1398
- [3] 陈捷, 许军英, 侯晓华, 等. 难治性胃食管反流病因研究. *胃肠病学*, 2001, 6 (Suppl): A5
- [4] Inamori M, Togawa J, Takahashi H, et al. Comparison of the effect on intragastric of a single dose of omeprazole or rabeprazole: Which is suitable for on demand therapy? *Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18: 1034-1038
- [5] Gardner JD, Perdomo C, Sloan S, et al. Integrate acid it yand rabeprazole pharmacology. *Aliment Pharmacol Ther (England)*, 2002, 16 (3): 455-464
- [6] Calmiche JP, Zerbib F, Ducrotte P, et al. Decreasing oesophageal acid exposure in patients with GERD: a comparison of rabeprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther (England)*, 2001, 15 (9): 1343-1350
- [7] 王家, 马龙. 夜间酸突破. *中华消化杂志*, 2003, 23 (5): 176
- [8] 宋军. 法莫替丁可抑制夜间胃酸分泌和酸突破. *中华消化杂志*, 2003, 23 (6): 692
- [9] Kao AW, Sheu BS, Sheu MJ, et al. On demand therapy for Los Angeles grade A and B reflux esophagitis: esomeprazole versus omeprazole. *Formos Med Assoc*, 2003, 102: 607-612
- [10] Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual frame work? *Am J Gastroenterol*, 2002, 97: 1901-1909

(下转第22页)

173

- [20] Tutuian R, Katz P, Castell DO. A PPI is a PPI is a PPI, lessons from prolonged PH monitoring. *Gastroenterology*, 2000, 118: A332
- [21] Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rate in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump-inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther*, 2001, 23: 998-1017
- [22] Ro hss K, Hasselgen G, Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40mg vs omeprazole 40mg on 24-hour intergastric PH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*, 2002, 47 (5): 954-958
- [23] Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibition for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15 (11) 1729-1736
- [24] Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, et al. Cost effectiveness of esomeprazole compared with omeprazole in the acute treatment of patients with reflux oesophagitis in the UK. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20 (4): 279-287
- [25] Ruth M, Hamelin B, Rohss K, et al. The effect of mosapride, a novel prokinetic, on acid reflux variables in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12 (1): 35-40
- [26] Stein HJ, Kauer WK, Feussener H, et al. Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship of bilirubin, mechanism of injury and clinical relevance. *Hepato-gastroenterology*, 1999, 46 (25): 66-73
- [27] 王波, 王天才, 梁扩寰. 铝碳酸镁对反流性食管炎黏膜保护机制的实验研究. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2001, 10 (4): 313-314
- [28] 王力新, 林三仁, 董秀云, 等. 铝碳酸镁对胃黏膜保护的实验研究. *药学报*, 1999, 34 (3): 168-171
- [29] Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15: 927-935
- [30] Chiba N. Proton pump inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse esophagitis: a systematic overview. *Can J Gastroenterol*, 1997, 11 (Suppl B): 66B-73B
- [31] Peghini PL, Philip O, Katz NA, et al. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton inhibitors. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94: 763-767
- [32] Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles C and D reflux esophagitis. *Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16: 1191-1196
- [33] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16 (2): 167-180
- [34] Vigneri S, Termini R, Leandor G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med*, 1995, 333 (17): 1106-1110
- [35] Paul Moayyedy, Nicholas J Talley. Gastro-oesophageal reflux disease, *Lancet*, 2006, 6, 367 (9528): 2086-2100 Review
- [36] Donnellan C, Sharma N, Preston C, et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 4: CD003245
- [37] Inadomi JM. On demand and intermittent therapy for gastro-oesophageal reflux disease: economic considerations. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20 (9): 565-576
- [38] Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic for the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H₂-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 1299-1312

(上接第 25 页)

- [11] Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, et al. Non erosive reflux disease (NERD): acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 537-545
- [12] Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, et al. Dilate dinter cellular spaces of esophageal epithelium in non erosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 543-548
- [13] Review article: extra oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22 (Suppl): 70-80