

- [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130: 286-287.
- [9] Jamerot G, Hertervig E, Frijs-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128: 1805-1811.
- [10] D'Idia C, Marcelo C, Geraldo E, et al. Infliximab to treat severe ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (14): 1771-1773.
- [11] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 1997, (337): 1029-1035.
- [12] D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial [J]. *Gastroenterology*, 1999, 116 (16): 1029-1034.
- [13] Comerford LW, Bickston SJ. Treatment of luminal and fistulizing Crohn's disease with Infliximab [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2004, 33: 387-406.
- [14] Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled pilot study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2003, 1: 28-35.
- [15] Hanai H, Watanabe F, Saniabadi AR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in severe active ulcerative colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47: 2349-2353.
- [16] Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, et al. Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid Naive patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study [J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49: 565-571.
- [17] Matsumoto T, Andoh A, Okawa K. Multivariate analysis for factors predicting rapid response of leukocytapheresis in patients with steroid-resistant ulcerative colitis: a multicenter prospective open-label study [J]. *Ther Apher Dial*, 2008, 12 (6): 484-490.
- [18] Sigurbjörnsson FT, Bjarnason I. Leukocytapheresis for the treatment of IBD [J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008, 5 (9): 509-516.
- [19] Hanauer SB. Review article: the long-term management of ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20 (Suppl 4): S97-S101.
- [20] Dotan I, Hallak A, Arber N, et al. Low-dose low-molecular weight heparin (enoxaparin) is effective as adjuvant treatment in active ulcerative colitis: a pilot study [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2001, 46 (10): 2239.
- [21] Madsen SM, Schlichting P, Davidsen B, et al. An open-label, randomized study comparing systemic interferon- α -2A and prednisolone enemas in the treatment of left-sided ulcerative colitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 (60): 1807-1815.

文章编号: 1672-3384 (2010) -01-0037-05

胃食管反流病的治疗进展

【作者】 赵洪川

卫生部中日友好医院消化科 (北京 100029)

【摘要】 胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是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, 包括反流性食管炎 (RE) 和非糜烂性反流病 (NERD) 和 Barrett 食管 (BE)。GERD 治疗的目的是愈合食管炎, 快速缓解症状、减少复发、提高生活质量。虽然目前对 GERD 的自然病程知之甚少, 但是治疗方法不断改进并被深入研究。本文对近年 GERD 的治疗新进展包括药物治疗、内镜治疗和手术治疗方法进行综述。

【关键词】 胃食管反流病; 药物治疗; 内镜治疗; PPI

【中图分类号】 R571; R453

【文献标识码】 A

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是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。临床上分为反流性食管炎 (RE)、非糜烂性反流病 (NERD) 和 Barrett 食管

(BE)^[1]。GERD 治疗的目的是:治愈食管炎、缓解症状、提高生活质量、预防并发症。GERD 的治疗主要包括以下 4 个方面:改变生活方式;药物治疗,主要包括抑酸药和促动力药;内镜治疗和手术治疗。本文对近年若干 GERD 的治疗新进展进行综述。

1 药物治疗

1.1 抑酸药

目前临床常用的抑酸药包括质子泵抑制药(PPI)和 H_2 受体阻断药(H_2 RA)。

质子泵抑制药(PPI)包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑。抑酸是 GERD 治疗的主要手段,PPI 可以快速缓解症状和促进食管炎愈合。2001 年 2 月,新一代 PPI—埃索美拉唑(esomeprazole,商品名 nexium)获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,并成为第 1 个获准用于 GERD 治疗的 PPI。在 GERD 的初始和维持治疗中,埃索美拉唑每日 1 次就可以控制症状。埃索美拉唑是奥美拉唑的纯左旋异构体,为第 1 个治疗酸相关疾病的单一光学异构体,是壁细胞质子泵的特异性抑制药,可通过特异性靶向作用机制,减少胃酸分泌,起效迅速,抑酸能力强,效果持久,且生物利用度广,个体差异小,具有有效促进症状消失和黏膜愈合的功能,其控制胃酸分泌的能力比其他 PPI 更强、更快并持续时间更长。Andersson 等^[2]通过胃内 24h 的 pH 监测比较埃索美拉唑 20mg 和奥美拉唑 20mg 的作用,其结果表明埃索美拉唑比奥美拉唑有更加稳定的抑制分泌作用。

埃索美拉唑治疗反流性食管炎的用法:40mg,口服,qd,连服 4 周。如食管炎病灶未治愈或症状持续可再服药 4 周。最近也有作者提出埃索美拉唑 20mg,口服,bid,对胃酸抑制效果与夜间酸突破(night acid breakthrough, NAB)的控制较 40mg,口服,qd 为优^[3]。已经治愈食管炎的患者防止复发的长期维持治疗为 20mg,口服,qd;非糜烂性反流病:20mg,口服,qd。如果用药 4 周症状无缓解,应

对患者做进一步检查。

H_2 RA 是通过阻断胃壁细胞受体中最强有力的组胺 H_2 受体以抑制胃酸分泌的,其对夜间的酸分泌抑制力最强,但对白天饭后的酸分泌抑制有限。其缺点是药效短暂,在 Hp 感染阴性病例长期用药效果逐渐减退。雷尼替丁(ranitidine)及尼扎替丁(nizatidine)除有抑制酸分泌作用外,还有胃排空功能促进作用,尤其尼扎替丁更可使下食管括约肌(LES)压力上升,故其单独使用也有望对早期治疗与维持治疗发挥效用^[4]。

夜间胃酸突破是指夜间胃内 pH < 4 的时间超过 1h,发生在午夜至凌晨 6 时之间。为减少其发生,Ang TL 等^[5]建议 PPI 剂量增加为每日 2 次,对已经日服 2 次 PPI 的患者,于夜间加用 H_2 RA。

由于 GERD 是反复发作的慢性疾病,部分患者需长期治疗才有可能预防并发症的出现和复发。维持治疗方式可以分为连续治疗、间断治疗和按需治疗。按需治疗是指症状复发时需用抑酸药控制症状,按需治疗可间断服药,出现症状时服药,以缓解反流症状为原则。Goh KL^[6]对按需治疗临床观察表明,每 3 或 4 天服抑酸药物 1 次,大部分患者对此治疗的结果满意。

1.2 促动力药

LES 压力下降、食管酸廓清功能障碍、食管黏膜抗反流屏障功能障碍,以及胃排空延迟等均参与 GERD 的发病机制。因此,促进食管运动、增强 LES 收缩压力以及恢复胃动力的促动力药物常常被用于治疗 GERD,包括甲氧氯普胺、多潘立酮及莫沙必利等药物。目前认为,对于治疗轻度 GERD 促动力药物与 H_2 受体阻滞药具有相同的疗效,而在治疗重症 GERD 时促动力药物和抑酸药物联合治疗比单药治疗更有效^[7]。

袁晓英等^[8]采用随机、对照、单盲的临床试验观察奥美拉唑与莫沙必利联合治疗中、重度反流性食管炎的疗效。研究显示联合用药时的症状控制有效率和内镜有效率分别为 92.6% 和 86.4%,明

显高于奥美拉唑治疗组($P < 0.05$)。进一步提示使用抑酸药的同时联合动力药可以更好改善患者症状。

1.3. 新研发的药物

下食管括约肌一过性松弛(TLESR)是GERD的重要病生机制。降低TLESR频率,可减少食管远端酸暴露和弱酸反流,因此,针对TLESR的靶向药物,如 γ -氨基丁酸B受体(GABA-B)激动药和亲代谢谷氨酸盐受体5调节药(mGluR5)成为目前临床研究的热点^[9-10]。mGluR5的变构调节剂ADX10059能够改善GERD患者的症状,但存在眩晕等中枢不良反应。而巴氯芬作为一种GABA-B激动药,可以明显改善成人和儿童GERD患者的症状。Van Herwaarden等^[11]对37例GERD患者进行了一项双盲、安慰剂对照、交叉临床研究,发现巴氯芬明显减少酸反流时间和胃食管反流发作次数,下食管括约肌一过性松弛也明显减少;但是不影响下食管括约肌压力及食管下端括约肌一过性松弛相关反流的发生率;因此认为巴氯芬可通过抑制TLESR的发生,明显减少GERD患者餐后酸反流。

此外,GABA-B激动药AZD3355和AZD9343在临床前期研究中也显示了减少TLESRs发生和减少食管酸暴露的作用,但抑制中枢神经系统活动,目前正期待这些药物在临床研究阶段对GERD患者的疗效。以上可见,针对TLESR的药物有望成为GERD患者PPI以外的理想选择。

2. GERD内镜治疗

内镜治疗可以控制部分确诊GERD的患者症状。近几年新出现的内镜下微创治疗得到了人们的广泛关注。该方法可用于对PPI依赖或不愿长期服药的GERD患者,具有快速、安全、有效、简单等特点。内镜下微创治疗包括胃底折叠术、射频治疗、注射治疗和微球植入等方法。

2.1 内镜下胃底折叠术

2.1.1 腔内胃底折叠术(endoluminal gastroplication) 腔内胃底折叠术系将缝合器安装在胃镜前

端,于直视下在齿状线附近缝合胃壁组织形成皱褶,增加贲门附近的紧张度,延长腹腔内食管长度,从而减少反流。腔内胃底折叠术多用于对药物治疗敏感且依赖PPI的GERD患者。众多研究表明内镜下腔内胃底折叠术可使GERD患者的症状迅速改善,提高生活质量,但在减少PPI用量和疗效持久性方面不及腹腔镜下抗反流手术。腔内胃底折叠术的并发症有黏膜损伤、出血、一过性咽喉疼痛、胸痛等,一般较轻微,可自行缓解,极少数患者并发食管穿孔^[12]。

2.1.2 内镜下全层折叠术(endoscopic full thickness plication) 内镜下全层折叠术是在内镜下于胃食管交界处进行浆膜对浆膜的折叠术,从而重建胃食管交界处的阀门屏障。体外动物实验和活体实验证实这种方法能增加胃内输出压力,从而减少反流。同时实验表明当折叠部位靠近胃食管交界处1~2cm时效果最显著^[13]。

有许多报道该方法近期疗效明显,可改善患者症状,有效率达80%以上,而远期疗效的报道很少。国内杨云生从2001年开展此工作,后改进应用缝合结合射频治疗GERD,能显著提高远期效果,但仅属于单中心的经验^[14]。

2.2 Stretta射频治疗(Stretta radiofrequency energy delivery)

近年射频这项技术经FDA批准,成功用于临床治疗GERD。Stretta射频治疗系通过内镜定位将带有球囊探头的射频导管经活检孔道送至齿状线附近。然后将球囊上展开的4个针样电极刺入胃食管连接处肌层,释射频能量产生热量,引起组织破坏、再生,增加LES的厚度和压力,从而防止反流^[15]。射频治疗操作并发症的发生率为8.6%,多为短暂胸痛、吞咽困难及插管时表面黏膜损伤等急性并发症,且具有自限性。要预防该治疗并发症的发生,注意:①选择合适的患者;②选择合适的镇静药、黏膜保护法(冷却)、球囊压力(约2.5psi)、导管放置位置

(齿状线下 $<1\text{cm}$), 导管位置在首次治疗装置放置后需通过内镜确定, 并使用有导丝的导管; ③医生指导患者进行康复训练^[16]。(psi 磅/平方英寸)

Stretta 射频治疗对 LES 功能的影响与其抗反流屏障的改善有关。Corley 等^[17] 研究结果提示, 该治疗能使 GERD 患者症状得到短期或长期缓解。Stretta 射频治疗能明显改善 GERD 患者的生活质量, 其症状控制满意度明显优于药物治疗。

2.3 内镜下注射治疗

最近研究认为 LES 植入不吸收生物相容性多聚体 (Enteryn) 是一种快速、微创、安全、经济的方法^[18-19]。植入 Enteryn (由 8% 次乙基乙烯醇共聚物溶于二甲氧硫中形成) 引起 LES 膨胀, LES 压力和强度增加, 贲门部适应胃内压力变化的能力增强, 从而达到治疗 GERD 的目的。有研究表明植入的 Enteryn 或次乙基乙烯醇通过增加 GERD 患者静息时 LES 压力, 改善 GERD 患者的症状和生活质量, 降低 GERD 患者的食管酸暴露时间, 大部分行植入治疗的患者可停用 PPI。内镜植入治疗不依赖熟练的内镜操作技术, 无需全身麻醉, 操作简单。它的并发症有胸痛、一过性吞咽困难等, 无其他严重并发症。目前研究认为最理想的植入方法除了硬化针注射次乙基乙烯醇外, 还有通过硬化针注射聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)。

总之, GERD 的内镜治疗具有效果好、创伤小、不良反应少、恢复快、操作简单等特点, 此外, 从安全性和成本-效益比较分析来看, 内镜治疗优于药物治疗^[20]。随着内镜技术的不断完善, 该方法将得到进一步推广和应用。

3 手术治疗

GERD 抗反流手术的原则包括: 闭合食管裂孔, 修补裂孔疝; 重建胃食管连接处的高压带。手术过程包括: 暴露腹部食管, 胃底部的移动, 缝缩食管裂孔和贲门成形术 (将胃底部作贲门部折叠)。目前按手术方式的不同, 腹腔镜下抗反流手术可分

为全胃底折叠术、部分胃底折叠术和贲门固定术等 3 种。全胃底 360° 折叠术包括传统的和改良的 Nissen 手术; 部分胃底折叠术有 Toupet 手术、Dor 手术、Belsey4 号手术、Collis 手术; 贲门固定术有 Hill 手术和 Angelchik 手术等。金标准术式为腹腔镜 Nissen 胃底折叠术。但目前应用最广泛的术式主要是改良的 (短松) Nissen 手术, 即用全胃底包绕食管, 形成一个活瓣, 来达到抗反流的目的, 但折叠缝合仅 2cm 或更短, 且包绕缝合较松弛, 也称短松 Nissen 手术^[21-24]。

术中并发症如食管穿孔, 目前发生率约为 0.1% , 有严重的食管炎或大的食管裂孔疝的患者似乎易于发生穿孔, 但通常能在腹腔镜下闭合。术后吞咽困难是最常见的并发症, 术后早期发生率约为 17% , 但过一段时间后可降至 4% 左右。

目前, Medline 上可检索到很多近几年的评价腹腔镜手术近期和远期疗效, 比较腹腔镜手术和药物疗效的设计严格的临床试验。Mahon D 等^[25] 的研究将 217 例 GERD 患者随机分为腹腔镜手术 (LNF) 组和 PPI 治疗组。通过比较食管 24h 的 pH 监测、食管测压、胃肠道症状评分、生活质量、精神心理评分等指标, 发现治疗后 3 个月时, LNF 组患者的食管酸暴露较 PPI 治疗组明显减轻; 治疗后 12 个月时, LNF 组患者胃肠道症状评分和生活质量评分优于 PPI 治疗组。目前欧洲一项包括 11 个治疗中心参加的随机、对照研究 LOTUS 试验^[26], 公布了腹腔镜胃底折叠术或 PPI 治疗 GERD 随访 3 年的研究结果: 554 例 GERD 患者中, PPI 治疗组 266 例、腹腔镜手术组 288 例; 两组患者症状缓解率分别为 93% 和 90% ; 腹腔镜组无严重术后并发症; 两组患者总体症状缓解率无统计学差异; 生活质量比较: 手术组患者生活质量较 PPI 治疗组患者更好。可见, 两种治疗疗效相当。但我们期待 10 年随访的最后结果。

总之, 抗反流手术治疗是维持治疗有效手段之

一,正确的选择患者和术前评估是非常重要的。并且,最重要的决定手术疗效的因素是外科医生的经验、操作例数及熟练程度。但抗反流手术疗效与药物的优势仍存在争议,哪些患者最有效尚没有明确的数据。

【参考文献】

- [1] The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1900-1920.
- [2] Andersson T, Rohss K, Bredberg E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15: 1563-1569.
- [3] Hammer J, Schmidt B. Effect of Splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid break through [J]. *Aliment pharmacol ther*, 2004, 19: 1105.
- [4] 春間賢. GERD 的药物治疗现状 [J]. *日本医学介绍*, 2007, 10: 451-453.
- [5] Ang TL. Nocturnal acid break through: Clinical significance and management [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21: S125-128.
- [6] Goh KL. "On-demand" therapy for gastroesophageal reflux disease: Are current proton pump inhibitors good candidates [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2006, 215: S115-118.
- [7] 林三仁, 许国铭, 胡品津, 等. 中国胃食管反流病共识意见 [J]. *胃肠病学*, 2007, 12: 233-239.
- [8] 袁晓英, 王丹, 向明确, 等. 奥美拉唑与莫沙比利联合治疗中、重度反流性食管炎疗效观察 [J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28: 461-464.
- [9] Lehmann A. Novel treatments of GERD: focus on the lower esophageal sphincter [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008, 12 (Suppl): 103-110.
- [10] Vakil N. New pharmacological agents for the treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. *Rev Gastroenterol Disord*, 2008, 8 (2): 117-22.
- [11] Van Herwaarden MA, Samsom M, Rydholm H, et al. The effect of baclofen on gastro-oesophageal reflux, lower oesophageal sphincter function and reflux symptoms in patients with reflux disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 1655-1662.
- [12] Tuebergen D, Rijcken E, Senninger N. Esophageal perforation as a complication of EndoCinchendo luminal gastroplication [J]. *Endoscopy*, 2004, 36: 663-665.
- [13] Chuttani R, Kozarek R, Critchlow J, et al. A novel endoscopic full-thickness applicator for treatment of GERD: a animal model study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56: 116-122.
- [14] 杨云生, 令狐恩强, 孙刚, 等. 胃镜下腔内折叠术治疗胃食管反流病的研究 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2002, 19(5): 2651.
- [15] 周清清. 胃食管反流病的内镜治疗进展 [J]. *胃肠病学*, 2006, 11(3): 181-183.
- [16] 曲宝戈. 温控射频治疗胃食管反流病 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27(4): 251-252.
- [17] Corley DA, Katz P, WoJ M, et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125: 668-676.
- [18] Lehman GA. The history and future of implantation therapy for gastroesophageal reflux disease [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2003, 13(1): 157-165.
- [19] Louis H, Deviere J. Endoscopic implantation of enterix for the treatment of gastroesophageal reflux disease: technique, pre-clinical and clinical experience [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2003, 13(1): 191-200.
- [20] Harewood GC, Gostout CJ. Cost analysis of endoscopic antireflux procedures: endoluminal placement vs. radiofrequency coagulation vs. treatment with a proton pump inhibitor [J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58: 493-499.
- [21] Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report [J]. *Surg Laparosc Endosc*, 1991, 1: 1381.
- [22] Carson MA, Frantzides CT. Complications and results of primary minimally invasive antireflux procedures: a review of 10735 reported cases [J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 193: 4281.
- [23] 中华医学会消化内镜学分会. 反流性食管炎诊断及治疗指南 (2003) [J]. *中华消化内镜杂志*, 2004, 21(4): 221-222.
- [24] N. VAKIL. Review article: the role of surgery in gastro-oesophageal reflux disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 1365-1372.
- [25] Mahon D, Rhodes M. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux [J]. *Br J Surg*. 2005, 92: 695-699.
- [26] Lundell L, Attwood S, Ell C, et al. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: A 3-year interim analysis of the LOTUS trial [J]. *Gut*, 2008, 57(9): 1207-1213.