

- proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:385-392.
- 11 Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2646-2654.
- 12 Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005;294:1534-1540.
- 13 Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091-1097.
- 14 Farrokhi F, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Oral Dis* 2007;13:349-359.

(收稿日期:2008-01-03)

(本文编辑:刘思德)

·专家笔谈·

胃食管反流病的诊断及药物治疗进展

邹多武

胃食管反流病(gastroesophageal reflux diseases, GERD)是指胃内容物反流引起的不适症状和/或并发症的一种疾病。GERD是一种常见的慢性疾病,严重影响人们的生活质量。是近年来消化病学的热点,其在西方发病率非常高,美国^[1]一项流行病学调查显示44%的成年人每月至少出现一次烧心症状,人群14%每月至少一次,7%成年人每天均有烧心症状。我国北京、上海^[2]两地流行病学调查结果提示:烧心、反酸等症状发病率为8.97%,食管24小时pH监测证实有异常反流的GERD发病率为5.77%,反流性食管炎发病率为1.92%。广州地区^[3]采用反流性疾病问卷调查发现,社区人群中GERD的患病率为2.3%,而每周至少有1次烧心及(或)反酸症状者占6.2%。虽低于西方国家,但远高于我们的估计。上述患病率的差异也与调查过程中采用不同的诊断标准有关,随着我国GERD诊断共识的发表,采用与国际一致的统一的诊断标准,在不同区域进行的流行病学调查可能会更好地反映我国GERD患病情况。近年来有关GERD的发病机制、诊断与治疗方面均有较大进展,需要我们不断学习,并在实践中应用和提高。

一、GERD的分类

非糜烂性胃食管反流病(non-erosive GERD, NERD)、反流性食管炎、Barrett食管以往常被认为是GERD随反流时间延长及反流量加重不同发病

阶段的表现。越来越多的长期临床研究发现NERD患者随着病史延长很少发展为反流性食管炎,反流性食管炎治愈后停药复发很少表现为NERD,而大多表现为食管下端黏膜损伤复发,无Barrett上皮的反流性食管炎很少进一步发展为Barrett食管。Barrett食管往往在第一次胃镜检查中就被发现,几乎没有资料表明它是由反流性食管炎或NERD演变而来。因此,Fass^[4]等学者将NERD、反流性食管炎及Barrett食管看成与胃食管反流有关的三个独立过程。但这一说法并无足够的循证医学证据,同时为什么食管会对反流产生不同的反应也无令人信服的解释。最近北京协和医院^[5]研究发现RE患者膈角压受损较NERD患者更加明显,提示RE与NERD在发病机制上可能存在差异。国外也有研究发现^[6],NERD患者随访过程中发生了RE。因此GERD是否为进展性疾病,我们还不能对此过早地下结论,需要更多的前瞻性的对自然病程进行随访的资料来证实这个问题。

二、GERD临床诊断的新方法

内镜检查可作为诊断RE的“金标准”,RE内镜下分类国内外有不同的诊断标准。目前多采用洛杉矶(LA)分级。近年来,随着高清晰内镜的广泛应用,日本及我国的部分学者提出增加“微小病变RE”,但其可重复性及临床可行性尚需更多临床应用证实。远端食管黏膜活检可发现一些反流的组织学改变,但其诊断价值一直存在较大的争议。近来有不少学者认为,食管黏膜细胞间隙增宽是诊断NERD

作者单位:200433 第二军医大学附属长海医院消化内科

的一个较为敏感的指标,有学者^[7]对 22 例 NERD 患者进行为期 3~6 个月的奥美拉唑 (40 mg/d) 治疗后,除 1 例外,所有患者增宽的细胞间隙恢复正常,烧心症状也随之消失。食管黏膜细胞间隙增宽为 NERD 的诊断提供了组织学依据,能否作为鉴别 NERD 与功能性烧心的依据,很值得进一步研究。

24 h 食管 pH 监测一直以来被认为是诊断 GERD 的“金标准”,但近年来有人报道,不足一半的 NERD 患者其 24 h 食管 pH 监测显示存在病理性酸反流,因此不能作为诊断 NERD 的“金标准”。无线 pH 监测为新近研发成果,其方法是通过内镜将 Bravo 胶囊固定于远端食管,监测食管 pH 值变化。该胶囊为半导体材料,监测过程无需导管。研究显示此方法安全、可靠,在更接近生理状态下记录长达 48 小时食管 pH 的变化。研究发现其可增加异常反流的检出率。但比较昂贵限制了其广泛应用。虽然 pH 监测作为临床诊断工具敏感性稍低,但目前仍是反应胃食管反流的主要方法。

抗反流屏障功能障碍是不仅引起胃酸反流,也可产生非酸性物质反流,而非酸性反流的检测一直是反流检测的难点,食管胆红素监测可以反应十二指肠胃反流,但是受食物等因素影响较大。腔内阻抗技术的应用可明确反流物的性质(气体、液体或气体液体混合物),它与 24 h 食管 pH 监测联合应用可明确反流物为酸性或非酸性。但费用昂贵,较难实施。

PPI 试验是应用较高剂量 PPI 在较短时间内(7 天)对怀疑 GERD 的患者进行诊断性治疗,是 GERD 的诊断方法之一。PPI 试验的优点在于其不同于食管 24 小时 pH 监测及内镜检查,为非侵入性,可应用于任何人,并在较短时间内作出诊断,且敏感性较高,可达 80% 左右。PPI 试验对有消化道外临床表现的 GERD 患者也有诊断价值,对有口咽部症状(咽部异物感、声音嘶哑、慢性咳嗽)的研究表明,口服奥美拉唑 20 mg,每日 2 次,可使症状消失。对咽炎患者进行了大剂量 PPI 试验(40 mg),67% 的患者症状消失。而且 PPI 对消除 GERD 相关哮喘症状有效,说明 PPI 试验可正确诊断 GERD 相关哮喘患者。

GERD 是以烧心、反酸等症状为主要表现的疾病。在询问病史中,对主要症状严重程度和发生率进行评分,积分多少对 GERD 诊断也有帮助。2002 年我国^[8]上海、北京、广州、杭州、西安、武汉和成都等地 10 家医院借鉴国外经验,设计出反流病问

卷调查表。研究发现反流症状评分与食管下端酸反流及食管下端炎症程度呈正相关。问卷调查对 GERD 诊断阳性符合率达 88.07%, 阴性符合率为 68.42%, 敏感度为 94.12%, 特异度为 50%。

三、GERD 治疗的研究进展

(一) 治疗药物

1. 质子泵抑制剂

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)已成为目前酸相关性疾病治疗的首选药物。PPI 抑制胃壁细胞泌酸的最终环节,抑酸能力大大超过组胺 H₂ 受体阻滞剂(H₂RA)等传统抑酸药,临床应用广泛。自第一个 PPI 奥美拉唑问世以来,近年来 PPI 研发不断创新,相继出现兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑。虽然新的 PPI 制剂已在不同程度上克服了原有同类产品的不能快速持久抑酸、药代动力学有明显个体差异、明显的药物相互作用等缺陷,增强了 GERD 的治疗效果,但仍有一定比例的 GERD 患者对目前市场上的 PPI 反应很低,这可能由于尽管增加了用药剂量,仍难以克服夜间酸突破(NAB)。替那拉唑^[9]为一种异咪唑吡啶衍生物,由异咪唑吡啶环取代其他 PPI 的苯并咪唑,血浆半衰期延长至 7 h,对胃酸分泌具有强大和持久的抑制作用,而且受服药时间和饮食的影响小。临床研究发现对健康志愿者替那拉唑血浆 AUC 和半衰期明显高于埃索美拉唑,抑酸时间长,夜间酸突破短,停药 5d 后,替那拉唑的作用仍然存在,以夜间为显著。总结近来的研究结果^[10],替那拉唑因其更长的半衰期(是目前临床应用的抑酸剂的 5~7 倍)因而具备能覆盖日夜的延长的抑酸效果,替那拉唑已成为目前最理想、最有前景的治疗酸相关疾病的药物之一。

目前口服 PPI 制剂均具有肠溶衣,保护对酸敏感的 PPI 在胃内不被降解,因此其吸收和抗酸作用也被延迟。新近研发的目前仅出现在美国市场上的奥美拉唑速释制剂(immediate-release omeprazole, IR-OME)较当前普遍用的缓释制剂有更高的血浆浓度的平均峰值和显著缩短的到达峰值的平均时间。其内的碳酸氢钠保护无外壳的奥美拉唑不被胃酸降解,而且能快速中和胃酸,导致质子泵活化。所以与延迟释放的奥美拉唑比较,速释奥美拉唑吸收更快,抗酸起效时间更短,而且不会影响抑酸持续时间^[11]。在有夜间烧心的 GERD 病人治疗中,睡前给予奥美拉唑速释制剂在控制夜间酸突破方面,比晚餐前给予潘妥拉唑和睡前给予兰索拉唑更有效。PPI 速释制剂为需要快速起效的按需治疗和有夜间酸突

破的 GERD 病人提供了更好的治疗选择。

2. 钾竞争性的酸阻滞剂

研究发现 PPI 较高的 NAB 发生率 (50% ~ 70%), 与 PPI 仅对分泌小管酸性环境中处于激活状态的质子泵有抑制作用, 而对静止状态的质子泵无抑制作用有关。为了获得更好的抑酸效果, 目前正在开发一种新型抑酸药物钾竞争性的酸阻滞剂 (potassium-competitive acid blockers, P-CABs)^[12], 该类物质在钾通道或其附近位置竞争性、可逆性结合 H⁺, 抑制 H⁺/K⁺-ATP 酶的活性, 能在给药 30 分钟内快速抑制酸分泌。而且, 与 PPI 不同, 其对激活状态和静止状态的质子泵均有抑制作用, 能在给药第一天和第七天产生同等酸抑制作用。一期临床试验显示这类药物起效更快, 与市场现有抑酸剂相比, 其抑酸作用更强更持久。上述优点对于接受按需治疗的病人可能具有较大的临床意义。

3. 胃肠动力调节剂

目前, 临床上仍缺少令人满意的针对 GERD 基础病因-消化道动力障碍的药物。该类制剂通过促动力和改善 LES 功能以治疗 GERD, 从 GERD 的发病机制着手, 不影响正常的胃酸分泌, 控制酸性和非酸反流, 尤其适用于夜间反酸伴有胆汁反流者, 将是一种很有前途的药物。目前促动力药在许多国家仅限于多潘立酮、莫沙必利及依托必利。但是当前尚无大量研究支持这些药物单独或与抑酸剂联合作为 GERD 的常规治疗。

下食管括约肌一过性松弛 (TLESR) 是 GERD 发生的重要机制。巴氯酚^[13] (baclofen) 是改善 TLESR 的药物, 近年来受到较多的关注, 其为 GA-BA- β 受体激动剂, 通过抑制 TLESRs 减少胃食管反流的发生。以往多个研究已显示巴氯酚能显著降低健康志愿者和 GERD 病人的胃食管反流事件, 改善反流相关症状。进一步的研究发现巴氯酚不仅能减少酸反流事件, 而且能控制对 PPI 治疗无效的十二指肠胃食管反流。但是, 巴氯酚对食管酸暴露的作用不大, 恶心、乏力等副反应也限制了其在临床的应用。

伊托必利 (Itopride) 是一种新型的消化道促动力药, 是苯甲酰胺的衍生物, 具有多巴胺 D₂ 受体阻断剂及乙酰胆碱酯酶抑制剂的双重作用, 通过刺激内源性乙酰胆碱释放并抑制乙酰胆碱水解, 可增加胃的内源性乙酰胆碱, 引起胃肠平滑肌收缩, 增强胃肠的正向动力, 抑制反流, 而且还具有中等强度的镇吐作用。由于其促进胃排空和调节胃感觉运动功能,

对治疗功能性消化不良有一定潜力。Holtmann 等^[14] 在安慰剂对照的试验研究显示, 伊托必利能显著改善功能性消化不良的症状。Kim 等^[15] 在剂量范围内的研究表明, 伊托必利 100 mg tid 能有效降低 GERD 病人的病理性反流。作为新型胃肠动力药, 伊托必利安全性好, 不良反应少, 患者能长期耐受, 伊托必利既无锥体外系不良反应, 其对 GERD 患者的治疗作用值得进一步研究。

4. 其他

近年还发现了其他一些有潜力用于 GERD 治疗的药物。现已发现 H₃ 受体 (Histamine H₃ receptor H₃R) 可能参与了酸分泌的调节, 其拮抗剂的抑酸分泌作用可能起效更快, 作用更持久, 有望超越 H₂RA 抑酸的局限。近年来黏膜保护剂的研究较少, 前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂), 表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF), 转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF α) 已在动物实验中显示有保护胃黏膜的作用。胃泌素受体 (CCKB 或 CCK₂) 拮抗剂的临床前研究表明其抑制五肽胃泌素刺激酸分泌的作用比法莫替丁强, 也可减少进餐诱导的大鼠和狗的酸产生。胃泌素释放肽 (GRP) 受体拮抗剂也参与胃酸分泌的调节, 并可调节胃的运动。

总之, 在众多的 GERD 治疗药物中, 我们应根据病情严重程度、可能的病因选择适宜的药物。新型 PPI 和钾竞争性的酸阻滞剂弥补了市场上现有抑酸剂的缺陷, 为酸相关疾病的抑酸治疗树立了新标准; 速释奥美拉唑似乎能解决当前 PPI 治疗中困扰的夜间酸突破问题; 针对上消化道动力的药物治疗进展也振奋人心; 其他药物的研究可能会进一步拓宽了 GERD 治疗的选择。但这些药物要广泛用于临床还有待进一步研究。

(二) 治疗策略

基于 NERD、RE 及 Barrett 食管是三个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。不同的疾病由于其治疗目的不同应采取不同的治疗策略。

NERD 治疗的主要目标是消除症状和提高生活质量。对于症状频繁发作的患者可考虑予以标准剂量的 PPI, 症状控制后即可考虑减量。以往认为 GERD 是慢性、易复发性疾病, 症状控制后还应维持治疗。近年由于新一代 PPI 的问世, 其起效快, 研究发现患者根据需要, 症状出现时立即服药, 即按需要治疗亦可较好控制症状。该治疗策略显然可以节约

大量医疗费用,值得进一步研究。此外,对于症状发作不太频繁的患者一开始即可考虑按需治疗。GERD食管外表现患者的治疗仍以PPI制剂为主。但是,食管外表现患者对现有的治疗效果反应相对较差,与不伴有食管外表现的GERD患者比较,需要增加PPI制剂的剂量,延长治疗疗程^[6]。RE长期反复发作可致食管溃疡、狭窄,甚至并发上消化道出血,其治疗的主要目标是治愈食管炎,防治并发症和复发。NERD,RE及Barrett食管中以RE症状最容易控制。研究表明PPI仍是目前治愈RE的最有效药物。目前认为RE应用标准剂量PPI治疗4~8周,以使病损愈合,再用半量维持,如症状复发则提示需全量维持。由于我国RE患者多为LA分级A及或B级患者,RE的自然病程尚无前瞻性研究,如果RE不随时间加重,按需治疗可能对我国RE患者也是有效的维持治疗方法。

Barrett食管治疗的主要目标是减轻腺上皮的不典型增生,预防癌变。由于Barrett食管上皮不典型增生及合并食管腺癌的发病机制尚不清楚,对Barrett食管亦缺乏公认的治疗方法。研究发现Barrett食管患者食管下段酸暴露明显增加,虽然标准剂量PPI可缓解患者症状,但对Barrett食管并无逆转作用,亦不能阻止不典型增生的发生。近年来少数研究表明,加倍剂量PPI,消除食管下段酸暴露可部分逆转Barrett食管上皮,阻止不典型增生。但其确切疗效尚需大量临床病例,长期观察来证实。目前认为对于Barrett食管特别是合并小肠腺化生或不典型增生的上皮应在内镜下行黏膜切除或热凝术。

抗反流手术治疗,如腹腔镜下胃底折叠术和内镜下贲门黏膜缝扎术是近年来不断发展的治疗措施,有多项研究报道其治疗是安全有效的,但远期疗效有待今后长期随访。不过,要明确的是,只有抗酸治疗有效的患者手术治疗才有效,因为手术的目的是降低酸反流,起到类似抗酸药的作用。

随着我们对GERD特别是NERD发病机制认识的深入,减少TLESRs的频率,降低食管腔内脏高敏感性将是未来新药研制的主要目标。通过上述新药的开发必将提高我们对GERD救治的成功率。

参考文献

- 1 Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:s2-s7.
- 2 潘国宗,许国铭,郭慧平,等.北京上海胃食管反流症状的流行病学调查. *中华消化杂志* 1999;19:223-226.
- 3 Chen MH, Xiong LS, Chen HX, et al. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: a population-based study in South China. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:759-767.
- 4 Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-1909.
- 5 丁召路,王智凤,李鸿斌,等.胃食管反流病患者胃食管连接部屏障功能的探讨. *中华医学杂志* 2006;86:2382-2385.
- 6 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.
- 7 Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*, 2005;100:543-548
- 8 中国胃食管反流病研究协作组.反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值. *中华消化杂志* 2003;23:651-654.
- 9 Hunt RH, Armstrong D, James C, et al. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1949-1956.
- 10 Scarpignato C, Pelosini I. Review article: the opportunities and benefits of extended acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (Suppl 2):23-34.
- 11 Howden CW. Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy—potential advantages. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl 3):25-30.
- 12 Andersson K, Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2005;108:294-307.
- 13 Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52: 1397-1402.
- 14 Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006;354:832-840.
- 15 Kim YS, Kim TH, Choi CS, et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005;11:4210-4214.
- 16 李兆申,徐晓蓉,邹多武,等.胃食管反流病食管外表现的临床研究. *中华内科杂志* 2006;45:13-16.

(收稿日期:2008-02-06)

(本文编辑:姚永莉)