

2006;4(Suppl 2):W1795.

26 Schwizer W, Hinder RA, DeMeester TR. Does delayed gastric emptying contribute to gastroesophageal reflux disease? *Am J Surg* 1989;157:74-81.

27 Herculano JR Jr, Troncon LE, Aprile LR, et al. Diminished retention of food in the proximal stomach correlates with increased acidic reflux in patients with gastroesophageal reflux disease and dyspeptic symptoms. *Dig Dis Sci* 2004;49:750-756.

28 Emerenziani S, Sifrim D. Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:190-195.

29 Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996;111:1192-1199.

30 Tack J, Koek G, Demedts I, et al. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients

without Barrett's esophagus; acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol* 2004;99:981-988.

31 Lee YC, Wang HP, Lin LY, et al. Circadian change of cardiac autonomic function in correlation with intra-esophageal pH. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1302-1308.

32 Chen CL, Orr WC, Yang CC, et al. Cardiac autonomic regulation differentiates reflux disease with and without erosive esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1001-1006.

33 Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354:2340-2348.

(收稿日期:2008-01-17)

(本文编辑:何美蓉)

·专家笔谈·

胃食管反流病定义及临床分型的演变

汪安江 陈旻湖

近年来随着对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)发病机制和病理生理研究的深入,其定义、症状谱及临床分类发生了较大变化。胃食管反流病的蒙特利尔定义和分类^[1]就是在循证医学的基础上制定的全球共识意见。该共识意见对GERD重新进行了统一的定义和分类(见图1),科学地阐述了该病的本质,为以后的研究奠定了基础。

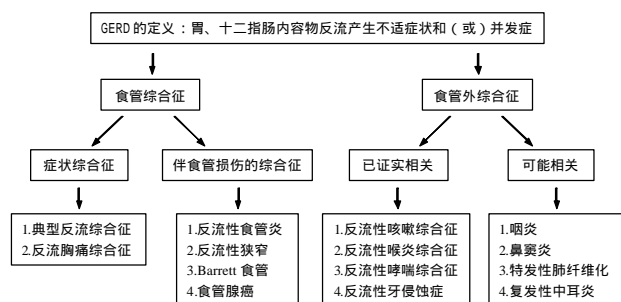


图1 胃食管反流病的全球新定义及分型

一、胃食管反流病定义、分类和自然病程的演变

GERD是胃内容物反流引起不适症状及(或)并

发症的一种疾病^[1]。GERD实际上包含了多种症状(如烧心、反酸、胸痛、咳嗽、声音嘶哑、吞咽困难、咽部异物感等)和(或)并发症(包括食管黏膜糜烂、出血、狭窄、口腔和咽喉溃疡、哮喘等)。其本质是胃内容物反流入食管引起的临床综合征。虽然GERD临床症状多样,但烧心和反流是GERD的典型症状。很多反流相关的食管外症状或并发症多伴有烧心与反流;而不伴有烧心与反流的食管外表现,如慢性咳嗽、哮喘等,多与反流关系不大,抑酸疗效也不佳。全球共识意见提出只有反流症状引起患者感觉不适才对GERD的诊断有意义。不适症状是由患者本人主观感受决定,而不是由医生决定。这种界定症状的方法避免了对GERD的过度诊断。临床实践中如果患者主要因为反流症状求诊,就可认定这种症状已经引起了患者的不适感觉,影响了生活质量。

既往根据内镜和病理结果可将GERD分为三类:(1)非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD);(2)糜烂性食管炎或反流性食管炎(reflux esophagitis, RE);(3)Barrett食管(Barrett esophagus, BE)。根据24h食管pH监测及症状指数(symptom index, SI)又可将非糜烂性反流病分为3个亚型^[2]:
①24h食管pH监测显示病理性酸反流,约占50%;

作者单位:510080 广州市中山大学附属第一医院消化内科

通信作者:陈旻湖,Email:chenminhu@vip.163.com

②24 h 食管 pH 监测未显示病理性酸反流,但症状的产生与酸反流相关,症状指数 $\geq 50\%$,约占 18%;
③症状产生与酸反流无关,即 24 h 食管 pH 监测显示酸反流在正常范围内,且症状指数阴性,约占 32%。曾有人认为此亚型是功能性烧心。把症状与反流无关的功能性烧心归入 GERD 的范畴显然违背了 GERD 的定义。目前对此部分病人的研究尚不充分,是否部分病人的症状与弱酸反流或非酸反流有关,目前不得而知。新近颁布的功能性胃肠病罗马 III 诊断标准把内镜下食管黏膜正常、食管测酸在正常范围内且症状指数阴性、PPI 试验性治疗无效的烧心患者纳入功能性烧心范畴^[9]。

罗马 III 标准定义的功能性烧心基本排除了症状与酸反流的相关性。但是否存在非酸反流导致的烧心症状,目前尚无充分依据说明这个问题。食管阻抗技术可以检测包括液体、气体等所有性质的反流,联合 24 h 食管 pH 测定及症状指数应该可以说明上述问题。因此,借助现代的检测技术,我们将来应该可以比较准确的区分非糜烂性反流病与功能性烧心,即一切与反流(包括传统定义的 pH < 4 的酸反流、弱酸反流、非酸反流)相关的症状归为 GERD,而与反流不相关的“烧心”症状归为功能性烧心,属于功能性胃肠病的范畴。

目前定义的 NERD 是常规内镜下食管黏膜未见破损。近几年有研究^[4,5]发现食管黏膜虽然肉眼观察未见异常,但电镜下观察发现存在超微结构的变化,即食管黏膜细胞间隙增宽,且增宽程度和酸反流程度呈正相关,并在质子泵抑制剂治疗后增宽的细胞间隙可恢复正常,且是否恢复正常与症状是否消失相关。此说明反流相关的症状可能存在一定的病理基础。食管黏膜细胞间隙增宽能否成为诊断非糜烂性反流病、评价其治疗效果及鉴别功能性烧心的客观指标,目前的资料还不充分,有待进一步研究证实。

Barrett 食管(BE)的定义及诊断标准也有很多的争论。国际上有两大流派。经典的定义是当食管黏膜与胃黏膜交界处上移,鳞状上皮被胃柱状上皮所替代,称为 BE。但因为只有存在肠上皮化生的 BE 演变为食管腺癌的危险性才高,因此有人认为只有病理证实存在肠上皮化生的胃黏膜上移,诊断 BE 才有意义。后者可以避免过度诊断,加重病人的心理负担。我国关于 BE 的共识意见^[6]采取了经典的诊断标准,即食管鳞状上皮被胃柱状上皮所替代,即可诊断 BE。但不论什么标准,大家观点一致的是,BE

的诊断需经病理证实,肠上皮化生是 BE 癌变的危险因素。病理诊断需说明有无伴肠上皮化生、是否存在不典型增生及其程度。全球共识意见提出,未经病理证实的内镜检查只能疑诊 BE,称为内镜下拟诊的食管柱状上皮化生(endoscopically suspected esophageal metaplasia, ESEM)。必须取活检病理证实才能诊断为 BE,且要标明 BE 的长度和上皮化生类型(胃上皮化生或肠上皮化生)。伴长节段(受累食管黏膜 ≥ 3 cm)肠上皮化生的 BE 被认为是食管腺癌的危险因素。

NERD、RE 和 BE 是 GERD 的三个表型。曾经认为 NERD 是 GERD 的轻型表现,由 NERD 到 RE、BE 是一个由轻到重的发展过程。美国学者 Fass 首先对上述理论提出挑战,认为三种亚型可能相对独立,相互之间不转化或很少转化,GERD 病人的表型可能由遗传因素决定^[7]。上述两种观点均有各自的支持依据。有限的临床随访结果显示,随访过程中上述三种亚型转换的发生率确实不高,NERD 病人复发仍为 NERD,RE 病人复发仍为 RE。目前的有限资料似乎支持 Fass 的观点多一些,即 GERD 的三种亚型相对独立。此问题的阐明有待于设计良好的大宗病例长期临床随访结果。

二、GERD 的不典型表现和食管外表现

临床医生比较熟悉与重视 GERD 的典型症状与并发症。实际上 GERD 除了烧心和反流的典型症状外,还可表现为不典型的反流相关胸痛综合征和反流性咳嗽、反流性喉炎、反流性哮喘等食管外表现。这些病人往往在消化科以外的科室如心脏科、呼吸科或耳鼻喉科就诊,造成诊断延误。熟悉 GERD 的不典型表现和食管外表现对提高临床诊治水平有重要意义。

1. GERD 和非心源性胸痛

非心源性胸痛(non-cardiac chest pain, NCCP)是指排除心脏因素所引起的复发性胸骨后疼痛,通常指食管源性的胸痛,其中最常见原因是 GERD,占 NCCP 的 50%左右。反流相关性胸痛的特点是胸痛持续时间长,多出现在餐后,无向它处放射,可伴有烧心、反酸等症状。应用抗酸剂胸痛症状可以缓解。临床上对于胸痛病人原则上先进行心脏方面的检查。在排除心脏因素引起的胸痛后,可以进行 GERD 相关的检查,包括胃镜及 24 小时食管 pH 测定。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)试验性治疗诊断 GERD 相关性胸痛有很高的敏感性与特异性,可达 85%左右^[8]。由于心源性胸痛和反流相关性胸痛

痛的危险因素相似,两者可以同时存在并相互影响,值得注意。

2. 反流相关性咽喉炎

胃内容物反流至咽喉部,可以产生咽喉部的症状和体征,称为反流相关性咽喉炎或咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)。LPR常见的症状包括咽喉疼痛、咽部异物感、慢性咳嗽、声嘶、频繁清喉动作和吞咽不适等。喉镜下最常见的体征是黏膜红斑、水肿和铺路石样改变,但均没有特异性。目前认为LPR相关的症状、体征和24h食管pH监测诊断LPR的敏感性和特异性都较差。最近发现LPR患者痰液中胃蛋白酶浓度较健康志愿者明显升高,且诊断LPR具有较好的敏感性和特异性^[9]。此项检查作为非侵入性手段诊断LPR有较高的应用价值。虽然部分LPR患者PPI治疗后病情缓解,但荟萃分析^[10,11]并未发现PPI治疗LPR疗效优于安慰剂。如何确定咽喉症状由反流引起是目前研究的重点。把电极置于接近咽喉部位的食管上括约肌附近的pH检测或阻抗测定也许可以回答部分问题。目前对疑诊LPR的患者推荐首选3个月的PPI试验性治疗。无效者再行详细的检查以寻找可能的致病因素^[12]。

3. 反流相关性哮喘

与反流相关的哮喘称为反流相关性哮喘。研究认为反流并非哮喘的主要致病因素,但酸反流可诱发或加重哮喘。此部分患者常常对哮喘的常规治疗如 β_2 受体激动剂和糖皮质激素的反应欠佳,使用PPI可以缓解或减轻部分病人的哮喘症状。同时存在烧心等反流症状往往可以预测PPI的治疗效果。临床上对于成年发病、夜间发作频繁、诱发因素为进餐、运动和卧位,以及常规治疗效果不佳的哮喘应注意有无反流因素的存在。随机研究表明对于存在反流症状和夜间呼吸道症状的哮喘患者使用PPI治疗可改善哮喘症状,减少抗喘药的使用,但对肺功能的改善有限^[13]。

反流相关性哮喘的机制目前仍未完全明确。可能与反流物直接反流入气道刺激黏膜和反流物刺激食管黏膜下的化学感受器而引发食管-气管迷走反射有关。

4. 反流性牙侵蚀症

当胃酸反流至口腔且pH < 5.5时,牙齿表层的无机物可发生溶解而引起反流性牙侵蚀症。目前认为发病机制可能有两种:胃内容物反流的直接刺激作用和唾液腺分泌速率减低而导致中和胃酸作用减弱。腭黏膜上皮萎缩和成纤维细胞增生是常见的

病理表现。反流性牙侵蚀症没有特异性的临床表现。患者可以有口腔内烧灼感、舌部敏感或口臭等症状或无明显临床症状。早期诊断较困难,可仅表现为轻度的釉质表面脱矿而失去光泽,往往牙本质暴露才被察觉。24h食管pH监测显示食管近端酸反流增多,且反流程度和牙侵蚀程度呈正相关,但和患者主观的口内症状严重程度无关。反流性牙侵蚀症有一定特点,病变常分布在舌面、颊面和牙合面,且后牙的侵蚀程度比前牙严重。而外源性牙侵蚀症的病变常发生在唇面且前牙侵蚀程度比后牙严重。临床上治疗可采用脱敏牙膏和有麻醉作用的含漱液缓解症状,使用PPI抑制胃酸反流。低唾液流量患者可用人工唾液替代治疗。严重患者则需行牙体修复治疗^[14]。

随着现代诊断技术的应用和对GERD研究的深入,GERD的定义、范畴及分型发生了很大的变化。GERD不仅表现为食管的症状与损伤,同时也可以表现为食管外症状与损伤,涉及多个学科。深入探讨GERD各临床表型的特征、研究食管外表现的诊断与治疗方法将是GERD的研究热点。

参考文献

- 1 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.
- 2 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.
- 3 Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1459-1465.
- 4 Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, et al. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:525-532.
- 5 Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, et al. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:537-542.
- 6 中华医学会消化病学分会. Barrett食管诊治共识. *中华消化杂志* 2006;26:138-139.
- 7 Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-1909.
- 8 Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, et al. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1226-1232.
- 9 Knight J, Lively MO, Johnston N, et al. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2005;115:1473-1478.
- 10 Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, et al. Meta-analysis: the efficacy of

- 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。是近年来消化病学研究的热点,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