

- terol 2005;40:629-635.
- 57 Stoltey J, Reebea H, Ullah N, et al. Does Barrett's oesophagus develop over time in patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:83-91.
- 58 McDougall NI, Johnston BT, Kee F, et al. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptoma-

- tology and quality of life. *Gut* 1996;38:481-486.
- 59 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:2008-01-23)

(本文编辑:龚伟)

·专家笔谈·

胃食管反流病发病机制的研究进展

吕 宾

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^[1]。迄今GERD的发病机制尚未完全阐明,有多种因素参与其中,本文就GERD发病机制的研究现状和进展作一介绍。

一、胃食管连接部(gastro-oesophageal junction, GEJ)异常

防御机制削弱是攻击因子损伤食管上皮的前提。抗反流屏障削弱包括下食管括约肌(LES)压力降低、一过性LES松弛(transient LES relaxations, TLESRs)和解剖结构缺陷。GEJ由LES、膈脚和胃悬吊(gastric sling)所构成。LES静息压降低以及LES长度缩短可致反流增加,LES压力可受一些生理因素影响,如呼吸、胃运动、体位、药物、激素以及某些食物等。以往,LES静息压力降低一直被认为是GERD发病的最重要因素。通过食管测压证实GERD患者LES静息压明显低于正常人,对伴有组织学损害的反流性食管炎(RE)患者,LES静息压力降低更加明显。但对某一具体患者,特别是较轻型的GERD患者LES静息压力常常是正常的。

近年来,随着袖套式导管长时间LES压力监测的广泛开展,人们对GERD的发病机制有了更深的认识。研究发现,TLESRs是引起胃食管反流的最主要因素^[2],TLESRs是指非吞咽情况下LES发生自发性松弛,其松弛时间明显长于吞咽时LES松弛,可持续8~10S,并常伴有胃食管反流。TLESRs是正常人生理性胃食管反流的主要原因,也是GERD

患者的主要发病机制。TLESRs相关的反流各报道结果不一,有的可高达93%,有的则低至9%~15%^[3,4]。日本的研究显示,TLESRs是食管炎和健康人胃食管反流的主要机制,食管炎患者TLESRs时酸反流的发生率显著高于健康人,但比西方国家报道低^[5]。Ouatou Lascar等^[6]的研究显示,非糜烂性反流病(NERD)组的反流主要表现为与TLESRs相关的直立位反流,而RE组LES压力低下,且低LES压相关的卧位反流与直立位反流相当。尽管许多研究显示GERD患者TLESRs的频率并不比健康者高,但GERD者发生TLESRs时伴有更多的酸反流^[3],说明反流的质量(如反流的程度和反流物的容量)比TLESRs的频率更能决定是否出现烧心症状。新近的研究显示,TLESRs总是先于GEJ的开放,证明TLESRs不是对GEJ被动的机械变化的反应,而是神经介导的迷走-迷走反射,由胃的牵张受体激活所触发^[7,8]。

胃悬吊纤维呈V形,形成胃与膈肌脚之间的压力屏障,GERD患者较健康者悬吊纤维压显著降低,提示胃悬吊纤维缺陷是GERD的原因之一^[9]。静息状态下,GERD患者的膈脚张力明显低于健康人,说明其膈脚的抗反流作用明显减弱^[10]。食管裂孔疝也是GERD的重要病理生理因素,滑动性裂孔疝破坏了正常抗反流机制的解剖和生理,降低LES压力及缩短LES长度,并削弱了膈肌的作用,且与食管蠕动减弱有关。食管裂孔疝与胃食管反流的症状有关,增加了反流性食管炎、Barrett食管及食管腺癌的发生和严重程度。GERD患者中,伴有食管裂孔疝者较没有食管裂孔疝者GEJ短而易扩张,并且对扩张诱

作者单位:310006 浙江中医药大学附属第一医院消化科

导的 TLESRs 的阈值降低^[11,12]。

二、食管清除能力降低

反流物进入食管后,防御食管损伤主要依靠尽快地清除有害物,通过食管的蠕动可以清除大约90%的反流量,通过唾液分泌的碳酸氢盐可以中和胃酸起到化学性清除作用。与RE严重程度密切相关的是食管酸暴露时间(反映食管清除功能),而不是反流频率,表明食管清除力下降是RE发病的重要机制。有效的食管蠕动是食管清除反流物的决定性因素,而蠕动功能障碍则导致清除能力减弱,结果延长了食管黏膜的酸暴露时间,从而加重食管黏膜的损害。孙晓红等^[10]报道GERD患者的食管远端蠕动波幅和有效收缩率明显低于健康对照组,且与酸反流程度呈负相关,表明食管远端酸清除障碍在反流中起重要作用;而刘会敏等^[13]观察到RE组食管蠕动波幅降低、速度减慢、时限延长,但LES压力与健康对照组无显著差异,进一步支持RE中食管清除力下降的存在及其在GERD发病中起重要作用。Wong等^[14]的研究认为中国的GERD患者食管原发蠕动明显缺乏。GERD患者中无效食管运动(IEM)发生率高,IEM通过影响食管排空和唾液转运,延长食管酸清除,其对直立时酸反流的食管清除影响很小。近来的研究显示,酸清除的削弱仅发生在卧位反流时^[15]。然而,尚不清楚食管蠕动减慢是反复酸损伤的原因抑或结果。睡眠时酸反流频率较清醒时少,但反流持续时间显著延长^[16],是由于继发性食管蠕动减少而削弱了食管酸清除能力^[17]。与立位反流持续时间短、清除快不同的是,卧位反流往往持续长、清除慢。夜间酸反流者食管炎的程度更重,并与GERD患者食管外症状相关,咽喉炎、哮喘、吸入性肺炎等食管外表现更多见于有夜间酸反流的GERD患者。

三、食管黏膜屏障功能受损

食管黏膜屏障包括上皮前屏障、上皮屏障和上皮后屏障。上皮前屏障包括表面黏液层、静水层和上皮细胞表面的 HCO_3^- ,可防止 H^+ 与食管鳞状上皮细胞直接接触,但由于黏液和碳酸氢盐分泌腺体较少,其作用甚微。唾液和食管分泌的前列腺素E、表皮生长因子、黏液素等保护因子减少可能与GERD的发生发展有关,但该方面的研究结果还有不少争议。上皮屏障可防止 H^+ 进入细胞内,并缓冲或清除透过的 H^+ 。表面的细胞角质层和细胞间的紧密连接构成其结构基础,能防止 H^+ 的逆弥散,并阻挡腔内有毒物质弥散到细胞和细胞间隙;细胞内的蛋白质、

磷酸盐及 HCO_3^- 对上皮细胞酸暴露具有缓冲作用。许多研究表明GERD患者在生理水平酸反流有可能导致烧心^[18],黏膜抵抗损伤和修复损伤可能是主要原因。进一步研究表明,GERD患者虽然没有食管炎,但电镜下可见食管黏膜细胞间隙增大。Solcia等^[19]在光镜和电镜下均观察到GERD患者有不同程度的细胞间隙增宽,其中光镜显示90%RE患者、68%NERD患者有细胞间隙增宽,正常对照组仅18%有细胞间隙增宽,而细胞间隙增宽与细胞间糖粘连蛋白的缺失与重构关系密切。Caviglia等^[20]在电镜下观察到所有NERD患者(包括酸暴露正常者和非正常者)的平均细胞间隙直径是正常对照组的3倍以上。上皮后屏障主要包括毛细血管,给细胞间质提供 HCO_3^- 以缓冲 H^+ ,并可排除上皮细胞的毒性代谢产物。

四、内脏敏感性增高

部分GERD患者有反流症状,但酸反流在生理范围;无食管炎的GERD患者较食管炎患者对酸灌注试验更为敏感^[21],提示存在食管高敏感。食管高敏感的确切原因不清,可能与黏膜防御削弱、内脏神经通路功能失常及持续的食管收缩有关。酸灌注导致的食管高敏感是由于脊髓感觉神经元兴奋性增加的结果^[22],采用食管气囊扩张和酸灌注记录皮层诱发电位,发现烧心患者的皮层诱发电位显著高于健康人,提示内脏神经通路异常和/或皮层变化与食管高敏感有关^[23]。最近的研究^[24]显示烧心症状积分与食管下段活检标本中肥大细胞数量相关,肥大细胞激活了食管伤害性受体,从而导致食管内炎性介质释放。近来一项动物基因表达的研究提示,腺苷选择性激活食管内的迷走食管伤害性受体,与烧心的感知有关^[25]。

五、胃排空功能异常

10%~33%的GERD患者存在胃排空延缓,胃排空延缓会导致胃容量增加,并引起近端胃扩张,从而诱发TLESRs。然而,其是否与GERD的发病相关还存争议,尚没有证实胃排空的持续时间与食管酸暴露间的密切相关性。一些研究显示,随着胃排空的时间延长,食管酸暴露减少^[26,27]。Emerenziani等^[28]采用同时监测胃排空和食管pH(阻抗法)发现,胃排空越慢,食管内反流物的酸度越低。

十二指肠胃食管反流(duodenogastroesophageal reflux, DGER)被认为是GERD发生的一种重要因素,食管炎的严重程度与食管酸和胆汁共同暴露有关,RE患者比NERD患者发生DGER的频率高、持

续时间长;Vaezi 等^[29]发现在 50 例 GERD 患者中,76%病理性酸反流合并 DGER,8%存在单一的病理性酸反流,4%存在单一的 DGER。Tack 等^[30]研究发现,在服用质子泵抑制剂期间仍反流症状持续存在的患者中,65%的患者反流物中含有胆汁,但只有 37%的患者存在病理性酸反流。DGER 与病理性酸反流同时存在比单纯病理性酸反流对黏膜危害更大,食管黏膜肠化生发生的危险性增高。

六、其他

Lee 等^[31]研究显示,食管 pH 与心率变异有一定关系;虽然在 RE 与 NERD 之间,症状严重程度没有差异,但自主神经功能的方式却有不同^[32],提示 GERD 与自主神经系统紊乱有关。

Jacobson 等^[33]的调查显示,BMI 与反流症状相关,正常体重者,即使适度体重增加也会加重反流症状。肥胖者易出现食管裂孔疝,可增加胃内压力和胃食管压力梯度,BMI 和腰围越大,胃内压和胃食管压力梯度越大。

尽管在 GERD 发病机制方面的研究已经取得许多进展,但还有不少问题有待澄清,唾液和食管分泌物的成分对 GERD 的影响尚需进一步研究;胃排空是否在 GERD 的发病中起作用尚不清楚;对 GERD 病因和发病机制的深入研究将对更合理的治疗产生积极的指导作用。

参考文献

- 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.
- Schoeman MN, Tippet MD, Akkermans LM, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995;108:83-91.
- Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601-610.
- Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 1990;31:4-10.
- Hayashi Y, Iwakiri K, Kotoyori M, et al. Mechanisms of Acid gastroesophageal reflux in the Japanese population. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1-6.
- Ouatu-Lascar R, Lin OS, Fitzgerald RC, et al. Upright versus supine reflux in gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1184-1190.
- Castell DO, Murray JA, Tutuian R, et al. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 9):14-25.
- Penagini R, Carmagnola S, Cantù P, et al. Mechanoreceptors of the proximal stomach: Role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2004;126:49-56.
- McKenna T, Korimilli A, Vegesna AK, et al. The gastric sling fiber/clasp fiber pressure profile is significantly decreased in patients with GERD. *Gastroenterology* 2006;4(Suppl 2):M1998.
- 孙晓红,柯美云,王智凤,等.膈脚屏障及食管体部清除功能在胃食管反流中的作用. *中国医学科学院学报* 2002;24:289-293.
- Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, et al. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000;118: 688-695.
- Pandolfino JE, Shi G, Curry J, et al. Esophagogastric junction distensibility: a factor contributing to sphincter incompetence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G1052-1058.
- 刘会敏,柯美云,王智凤,等.非重度反流性食管炎消化间期和消化期食管运动功能探讨. *中华消化杂志* 1997;17(增刊):34-37.
- Wong WM, Lai KC, Hui W M, et al. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux diseases in Chinese --role of transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal motor dysfunction. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2088-2093.
- Simrén M, Silny J, Holloway R, et al. Relevance of ineffective oesophageal motility during esophageal acid clearance. *Gut* 2003;52: 784-790.
- Schoeman MN, Holloway RH. Integrity and characteristics of secondary oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995;36: 499-504.
- Orr WC, Elsenbruch S, Harnish MJ, et al. Proximal migration of esophageal acid perfusions during waking and sleep. *Am J Gastroenterol* 2000;95:37-42.
- Fass R, Fennerty M, Vakil N. Nonerosive reflux disease--current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001;96:303-314.
- Solcia E, Villani L, Luinetti O, et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch* 2000;436:207-216.
- 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.
- Wu J, Cheung C, Wong V, et al. Distinct clinical characteristics of patients with non-erosive reflux disease (NERD) and reflux esophagitis (RE). *Gastroenterology* 2006;4(Suppl 2):888.
- Yang M, Li ZS, Xu XR, et al. Characterization of cortical potentials evoked by oesophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18: 292-299.
- Buckles DC, Sarosiek I, McMillin C, et al. Delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease: reassessment with new methods and symptomatic correlations. *Am J Med Sci* 2004;327:1-4.
- Dickman R, Pastricha PJ, Winston J, et al. Patients with non-erosive reflux disease (NERD) demonstrate upregulation of TRPV1 receptors in the distal esophagus as compared to the other GERD groups. *Gastroenterology* 2006;4(Suppl 2):M2002.
- Yu S, Bethards DM, Myers AC, et al. The role of esophageal mast cells in patients with symptoms of heartburn. *Gastroenterology*

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。

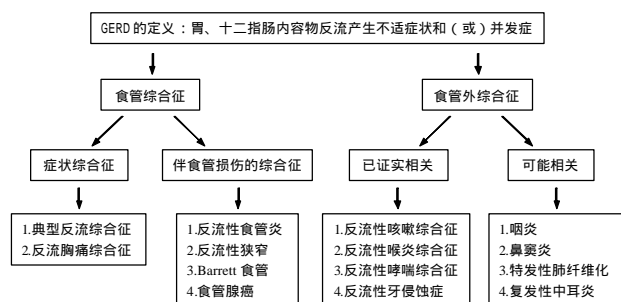


图1 胃食管反流病的全球新定义及分型

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