

• 综述 •

胃食管反流病的食管外表现

赵 莉 魏子白 吴云林

摘要:胃食管反流病(GERD)的食管外表现指除烧心、泛酸、胸骨后痛等典型食管症状外的其他表现,如肺系、耳鼻喉、口腔症状,睡眠呼吸暂停综合征,消化性溃疡,肠易激综合征等。此文结合近期文献,对其研究现状及诊治策略进行综述。

关键词:胃食管反流;食管外表现;哮喘;睡眠呼吸暂停综合征

Extraesophageal manifestation of gastro-oesophageal reflux disease ZHAO Li, WEI Zi-bai, WU Yun-lin. *Department of Endoscopic Room, Peace Hospital, Changzhi Medical College, Changzhi (046000), China*

Abstract: Some of pulmonar and ear, nose, and throat (ENT), oral symptoms, sleep apnea syndrome, peptic ulcer, irritable bowel syndrome (IBS) and so on are considered to be extraesophageal manifestation of gastro-oesophageal reflux disease (GERD) in addition to the most common signs such as heartburn, acid reflux, substernal pain. The purpose of this article is to reveal the present strategy of diagnosis and treatment to GERD by reviewing recent literature.

Key words: Gastro-oesophageal reflux disease; Extraesophageal manifestation; Asthma; Sleep apnea syndrome

胃食管反流病(GERD)临床发病率在亚洲有增高趋势^[1],其常见烧心、泛酸、胸骨后痛等胃及食管症状。当胃内容物反流的作用超出食管本身时,称之为食管外反流(EOR)。近年的研究表明,多种食管外表现如肺系、耳鼻喉、口腔等症状的发生与GERD密切相关,本文就近年对GERD食管外表现及其发病机制的研究作一综述。

1 多系统食管外症状

1.1 肺系症状与疾病

与GERD相关的肺系表现有哮喘、慢性咳嗽、气管支气管炎、吸入性肺炎、肺间质纤维化、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支气管扩张症等。

研究人员近来发现,气道pH值和几种呼吸道疾病的病理生理有关,包括哮喘、间质纤维化和肺炎。呼吸道上皮对酸极敏感^[2],食管中的酸可加剧咳嗽反射的敏感性,尤其在GERD或慢性咳嗽患者中^[3];COPD患者胃食管反流症状也高于正常人群^[4],一项GERD与COPD相关研究中,62% COPD患者发现GERD,24 h食管pH监测发现伴酸反流的COPD患者肺活量明显下降^[5];在另一项研究中可知,哮喘患者伴GERD者占59.2%,食管

pH值不正常者50.9%,食管炎37.3%,食管裂孔疝51.2%,表明哮喘与GERD明显相关^[6]。

目前尚缺乏依据阐明上述二者的因果关系,部分症状的发生被认为是胃食管反流导致的微颗粒吸入和外周/中枢神经反射引起^[7]。首先,呼吸道缺乏抗反流的廓清机制和黏膜固有层的保护作用,故胃酸可直接损害黏膜,即使微量的反流也可引起咽喉或气道症状;其次,胃内反流物的吸入致支气管收缩;再者,食管酸浸润引起胆碱能神经末梢释放递质,作用于气道微血管,导致其渗出增加。另外,咳嗽引起的腹腔内压升高又可加重或诱发反流,GERD与慢性咳嗽间建立持续反馈环,使二者相互加重^[8]。

1.2 耳鼻喉咽喉症状

耳鼻喉(ENT)症状可见分泌性中耳炎、耳痛、慢性鼻窦炎、鼻后滴漏综合征、喉炎、声带溃疡/肉芽肿/结节、声门下狭窄、喘鸣性喉痉挛、喉癌、喉部痰液过多、发音困难、癔球症等。

一些研究表明,约10% ENT就诊患者与GERD有关,有力的证据是在食管外发现了胃液成分^[9]。部分咽喉症状经质子泵抑制剂(PPI)治疗症状明显缓解是二者相关的证据。一项对照研究结果,21例喉癌患者食管pH监测有81%见胃食管反流,明显高于对照组的19%。究其机制,除胃酸和

作者单位:046000 山西,长治医学院附属和平医院内镜室

胃消化酶直接损伤外,还归因于反流所致迷走神经兴奋性增高,从而致使喉部不适症状的发生^[10]。

在儿童和青少年胃食管反流可能是中耳炎的重要原因,有证据表明在中耳炎流出液中检出胃蛋白酶原和胃蛋白酶高出血清1000倍,故推测胃反流液进入中耳腔是重要的始动原因,且经pH监测证实酸反流存在,并用PPI治疗4周以上症状明显缓解^[11]。不足之处是缺乏随机对照研究数据印证。

鼻窦炎与GERD相关,研究表明该病患者有63%伴GERD,而对照组仅18%;另一项研究表明非哮喘相关性慢性鼻窦炎与GERD并存,如在决定手术前行24h pH监测可使10%的鼻窦手术得以取消^[12]。

1.3 口腔症状

牙侵蚀、阿弗他溃疡、口臭、腭部/悬雍垂红斑、口腔干燥、口腔酸/烧灼感等症状与GERD相关^[9]。

研究表明,牙侵蚀患者中约20%~50%伴GERD(健康人群为2%~19%),而GERD中55%患牙侵蚀(正常人群为10%)。至少在成人,此现象与近端食管或口腔酸暴露严重程度有关,故GERD患者检查口腔应列为常规。

1.4 心源性胸痛

胸痛是GERD最常见的表现,须通过心电图、冠脉造影、运动试验和完整的病史以排除心源性原因。一个群体研究表明,心梗、心绞痛事件可由GERD诱发,食管内酸滴注可明显降低劳力性心绞痛者的运动耐受和减少冠心病者冠脉血流量;同样的结果也出现在X综合征患者。还有实验表明,食管内酸灌注可明显降低心率,用阿托品可阻断这一反应,提示迷走神经参与了食管酸相关性心动过缓^[13]。

1.5 睡眠障碍和睡眠呼吸暂停综合征

胃食管反流夜间频率低于白天,但持续时间长,食管清除力下降,熟睡时胃电节律紊乱,胃排空延迟,胃内张力增高,从而诱发反流,其症状常迫使患者觉醒,严重影响睡眠质量。睡眠障碍和夜间烧心常见GERD。有较重GERD症状者自主睡眠差,夜间睡眠差者次日pH监测可见有过度食管酸暴露^[14]。

GERD与睡眠呼吸暂停综合征(SAS)的关系目前还不十分清楚,可能存在的联系为:(1)食管下端括约肌功能不全,不能很快清除反流物,使食管中酸

反射引起气管收缩,进而导致SAS;(2)食管内pH值下降,引起反射性迷走神经兴奋,致使气管收缩及呼吸抑制,加重SAS;(3)胃酸反流引起喉炎、喉水肿,加重上呼吸道阻塞,加重SAS^[15];(4)阻塞性SAS使胸腔负压增高,腹内压增高,胸腹压力梯度加大,从而利于反流。治疗GERD可缓解打鼾、白天睡眠及SAS症状,所以消除GERD是治疗SAS的重要一环^[16]。

1.6 GERD相关其他症状

在GERD患者中消化性溃疡^[9]、肠易激综合征(腹痛、腹泻、便秘)^[17]、中风^[18]等疾病的发病率高于无反流人群。

2 食管pH监测、内镜诊断在反流病食管外反流中的价值

最新研究主张治疗GERD和反流病食管外反流(EOR)时,除了进行食管pH监测外,还应监测非酸性反流,如胆汁反流及电阻抗检测,但这种联合检测大多医疗中心尚难以实施,单一食管pH监测可能更符合实际。在胃酸分泌正常的GERD患者,食管pH值监测能实时反映酸反流与症状间的关系,食管远端酸监测是病理性酸反流监测方法^[19]。

一项GERD合并ENT症状与典型GERD内镜检查表明,在伴ENT组糜烂性食管炎患病率明显高于不伴ENT组,且糜烂性食管炎与慢性咳嗽相关性最高,与癔球症等喉部症状者相关性最小^[20]。

3 EOR的治疗

GERD合并EOR的治疗与传统GERD治疗无明显差异,以往认为短期小剂量抑酸治疗效果差,但新近研究发现并非如此,在一组PPI治疗GERD合并ENT的开放性研究中,405例经过仅4周标准剂量PPI治疗,其慢性咳嗽、声嘶、喉部不适均明显缓解。长期随机对照试验进一步证实长期加倍剂量的PPI并不能获相应的疗效。有人建议对胃食管反流早期PPI的治疗应尽量采用标准剂量和短疗程,而不是长期、大剂量使用^[21]。参考文献建议诊疗路径^[9]如图1所示。

综上所述,胃食管反流病食管外表现多种多样,对其的研究为临床诊治以此为主述的病例提供了新的思路。目前关于胃食管反流病食管外表现的诊治策略仍需进一步研究。

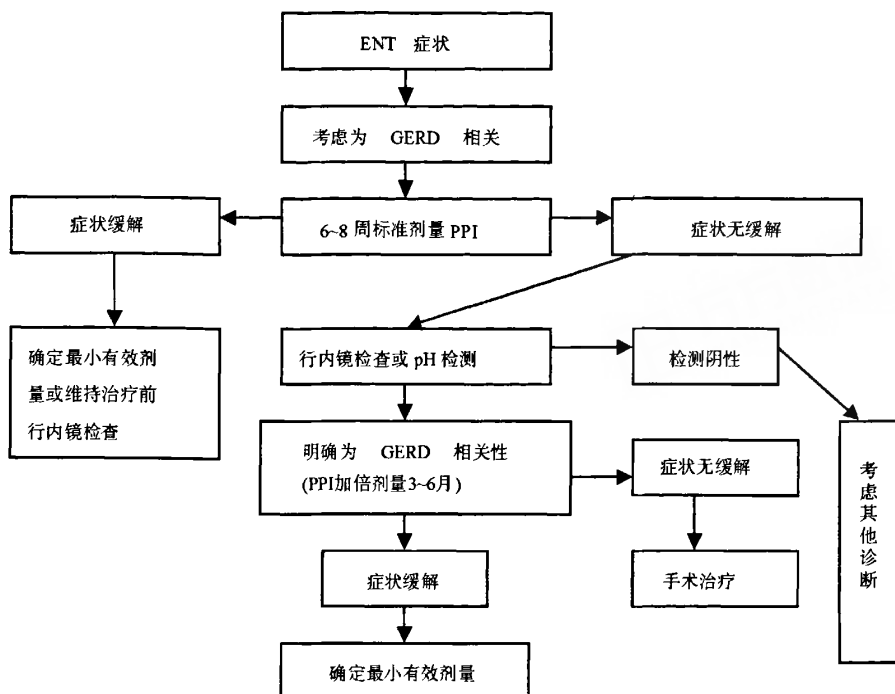


图 1

参 考 文 献

- Wong BC, Kinoshita Y. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4: 398-407.
- Hunt JF, Gaston B. Airway acidification and gastroesophageal reflux. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2008, 8: 79-84.
- Javorkova N, Varechova S, Pecova R, et al. Acidification of the oesophagus increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20: 119-124.
- Niklasson A, Strid H, Semren M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20: 335-341.
- Andreu M, Delgado S, Seoane A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Gut*, 2003, 52: A124.
- Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma; a systematic review. *Gut*, 2007, 56: 1654-1664.
- Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27: 449-464.
- Harding SM. Pulmonary complications of gastroesophageal reflux. In: Castell DO, Richter JE, eds. *The Esophagus*, 4th, edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 530-545.
- Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut*, 2005, 54: 1492-1499.
- Ward PH, Berci G. Observation on the pathogenesis of chronic non-specific pharyngitis and laryngitis. *Laryngoscope*, 1982, 92: 1377-1382.
- Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastro-oesophageal reflux disease. *Otol Neurotol*, 2001, 22: 447-450.
- Monteiro VR, Sdepanian VL, Weckx L, et al. 24h esophageal pH monitoring in children and adolescents with chronic and recurrent rhinosinusitis. *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38: 215-220.
- Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, et al. Cardioresophageal reflex: a mechanism for linked angina in patients with angiographically proven coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27: 1621-1628.
- Chen CL, Robert JJ, Orr WC. Sleep symptoms and gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42: 13-7.
- Yohei Mizuta, Fuminao Takeshima, Saburo Shikuwa. Is there a specific linkage between obstructive sleep apnoea syndrome and gastroesophageal reflux disease? *Digestive Endoscopy*, 2006, 18: 88-97.
- Friedman M, Gurpinar B, Lin HC, et al. Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116: 805-811.

(下转第 25 页)

释放和肿瘤生长速度,多用于类癌晚期全身多处转移或类癌综合征患者。Kolby等^[14]对68例伴有肝转移的类癌患者进行的一项前瞻性随机对照的临床研究表明,单独使用奥曲肽治疗,其5年生存率为36.6%,而奥曲肽与 α -干扰素联合使用,其5年生存率达到56.8%。

5.4 分子靶向治疗

美国FDA已批准两种靶向性药物明确地用于肿瘤的防治。其一,酪氨酸激酶受体抑制剂-伊马替尼(格列卫,Glivec),它能选择性地作用于间质瘤细胞的c-kit酪氨酸激酶受体,抑制酪氨酸激酶的活性,从而阻止肿瘤的发生、发展。目前伊马替尼主要用于不可切除的、复发的、和已有转移的c-kit阳性的恶性间质瘤患者。一项非随机对照试验研究表明,约50%服用伊马替尼的进展期间质瘤患者出现肿瘤体积缩小,明显提高了患者的生存质量。小到中剂量的伊马替尼(400~800 mg/d)可以引起出血、中性粒细胞减少、皮疹和浮肿等不良反应,但患者的耐受性较好,而大剂量(超过1000 mg/d)使用后会增加不良反应^[15]。其二,选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂-塞来昔布(Celecoxib),它能选择性地抑制肿瘤细胞和血管上皮细胞的COX-2的活性,从而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭,抑制肿瘤新生血管生成,促进肿瘤细胞的凋亡,它能够降低消化道肿瘤的发病危险性,但要注意高剂量的塞来昔布(400~800 mg/d)有引发与心血管疾病相关的危险^[16]。

参 考 文 献

- 戈之铮,刘文忠. 小肠病学——基础与临床. 上海:世界图书出版公司,2005.
- Horton KM, Fishman EK. Multidetector-row computed tomography and 3-dimensional computed tomography imaging of small bowel neoplasms: current concept in diagnosis. J Comput Assist Tomogr, 2004, 28: 106-116.
- 汤铜. 原发性小肠恶性肿瘤103例临床分析. 安徽医学, 2007, 28: 100-102.
- Horton KM, Kamel I, Hofmann L, et al. Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. AJR Am J Roentgenol, 2004, 182: 559-567.
- 钟捷, 张晨莉, 曹韵, 等. 小肠肿瘤诊断: 双气囊小肠镜与其他检查手段的对比研究. 中华消化杂志, 2006, 26: 579-582.
- Mazzarolo S, Brady P. Small bowel capsule endoscopy: a systematic review. South Med J, 2007, 100: 274-280.
- 诸琦, 孙波, 崔英. 小肠超声内镜操作体会. 中国消化内镜, 2007, 1: 23-25.
- 胡伟国, 马君俊, 陆爱国, 等. 腹腔镜对小肠肿瘤的诊断与治疗. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9: 395-398.
- 蔡成机. 要提高小肠肿瘤的诊治水平. 中国普通外科杂志, 2003, 12: 241-242.
- 钟捷, 张晨莉, 马天乐, 等. 34例不明原因疑小肠出血的病因诊断——推进式双气囊小肠镜与小肠钡灌检查对比研究. 胃肠病学, 2005, 10: 15-19.
- Boudiaf M, Jaff A, Soyer P, et al. Small-bowel diseases: prospective evaluation of multi-detector row helical CT enteroclysis in 107 consecutive patients. Radiology, 2004, 233: 338-344.
- 王兴清, 吴菊英, 陈明高. 小肠出血数字减影血管造影的临床分析. 世界华人消化杂志, 2004, 12: 2002-2003.
- 李增军, 徐忠法, 管杰, 等. 小肠原发性恶性肿瘤72例临床分析. 肿瘤防治杂志, 2005, 12: 464-466.
- Kolby L, Persson G, Franzen S, et al. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. Br J Surg, 2003, 90: 687-693.
- Wilson J, Connock M, Song F, et al. Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2005, 9: 1-142.
- Liao Z, Mason KA, Milas L. Cyclo-oxygenase-2 and its inhibition in cancer: is there a role? Drugs, 2007, 67: 821-845.

(收稿日期:2008-04-01)

(本文编辑:周骏)

(上接第16页)

- Jung HK, Halder S, McNally M, et al. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26: 453-461.
- Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, et al. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27: 58-65.
- Cool M, Poelmans J, Feenstra L, et al. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. Am J Gastroenterol, 2004, 99: 2317-2323.

- Poelmans J, Feenstra L, Demedts I, et al. The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux related chronic ear, nose, and throat symptoms. Am J Gastroenterol, 2004, 99: 1419-1426.
- Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. Laryngoscope, 2001, 111: 2147-2151.

(收稿日期:2008-04-28)

(本文编辑:周骏)