

• 综述 •

弱酸反流与难治性胃食管反流病

虞 阳 于晓峰

摘要:目前把质子泵抑制剂治疗失败的胃食管反流病(GERD)称为难治性 GERD,它是消化内科目前的治疗难题之一。近年的研究发现,弱酸反流、混合型胆汁反流以及食管高敏感可能是难治性 GERD 的发病机制,此文就近年来有关弱酸反流与难治性 GERD 的定义、发生率、发生机制以及治疗等方面作一综述。

关键词:弱酸反流;胃食管反流病;质子泵抑制剂;发病机制;治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2011.06.002

胃食管反流病(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。质子泵抑制剂(PPI)是目前治疗 GERD 的常用药物,但是在给予患者标准剂量的 PPI 后,仍有 10%~40% 的 GERD 患者症状无法得到完全缓解^[1,2]。近年来随着阻抗技术在 GERD 发病机制研究中的应用,发现治疗失败的机制可能是由于食管对持续性的食管反流(弱酸反流或胆汁反流)反应高敏感。本文拟对弱酸反流在难治性 GERD 患者的发病中所起的作用以及应采取的治疗方案作一综述。

1 弱酸反流与难治性 GERD 的定义

动态阻抗监测探头使用电子环通过监测反流物的电阻值来确定反流物的性质^[3],若同时联合 pH 监测探头,可以有效地判断反流物为酸反流($\text{pH} < 4$),弱酸反流($\text{pH}: 4 \sim 7$),非酸反流($\text{pH} > 7$)^[4]。它较好的解决了以往仅能将食管反流物分为酸反流($\text{pH} < 4$)和非酸反流($\text{pH} > 4$),其还可以进一步将非酸反流分为弱酸反流($\text{pH}: 4 \sim 7$)和弱碱反流($\text{pH} > 7$)^[5]。近期的一项共识报道利用阻抗-pH 监测对弱酸反流作了定义^[6],即当食管 pH 下降大于 1 个单位,而 pH 仍 > 4 ,则定义为弱酸反流;酸反流定义为:反流时食管 pH 下降至 4 以下或反流时 pH 已 < 4 。

对于难治性 GERD,目前尚没有明确的定义,大多数的研究认为,如果在给予患者每日 2 次标准剂量的 PPI 后,患者的 GERD 症状仍无法得到有效缓解,则认为 PPI 治疗失败,即难治性 GERD^[7,8]。然而对于 GERD 的治疗,并没有每日 2 次标准剂量 PPI 的强制性规定,目前也有不少研究将每日 1 次

标准剂量 PPI 治疗后仍存在 GERD 症状的患者称为难治性 GERD。

2 弱酸反流在难治性 GERD 中的发生率

弱酸反流在难治性 GERD 患者中发生率的高低取决于执行反流监测的医疗条件。尽管在 24 h 阻抗-pH 监测中可以检测出不服用 PPI 患者的弱酸反流,但是更多的弱酸反流出现于正在服用 PPI 的患者。Vela 等^[9]对服用和不服用 PPI 的患者行 24 h 阻抗-pH 监测并进行了对照,结果发现服用 PPI 后,GERD 患者食管反流的次数并没有减少,发生变化的是反流物的 pH 值,即由酸反流变成了弱酸反流。同时反流替代烧心成为患者的主要症状。研究发现对于难治性 GERD 患者来说,其中约 30%~40% 的症状是由弱酸反流引起。一项对 168 例难治性 GERD 患者的研究发现,37% 的患者存在弱酸反流与症状的相关性,其中约有 42% 的典型反流症状与弱酸性反流存在相关性^[10]。Zerbib 等^[11]的研究发现,没有应用 PPI 治疗的患者中,55% (41/74)有症状的患者存在症状与反流的相关性,而应用 PPI 治疗的患者中,两者的相关性为 37% (22/60)。

上述结果提示,尽管以往认为 GERD 患者的症状多由酸反流引起,但目前有研究认为弱酸反流与 GERD 患者的症状存在明确的相关性。同时对于难治性 GERD 患者,由于 PPI 的应用使得酸反流明显减少而弱酸反流的比例升高,因此弱酸反流可能是难治性 GERD 患者症状形成较重要的因素之一。

3 弱酸反流引起 GERD 的机制

3.1 弱酸反流引起食管内症状的机制

对于大部分与弱酸反流存在相关症状的 GERD,其发病机制可能是由于食管对于非酸/弱酸反流物的敏感性增高。有研究通过评估在难治性

作者单位:200040 上海市华东医院消化内科

通信作者:于晓峰,Email: yuxiaofeng252@yahoo.cn

GERD 患者中非酸/弱酸反流与症状的相关性, 结果认为食管对于弱酸反流存在高敏感是难治性 GERD 的重要原因^[8]。食管球囊扩张和恒压器的研究已经表明, 近端食管比远端食管更为敏感且具有更低的顺应性^[12]。混合性弱酸反流(包括气体), 可以扩张近端食管, 因此反流物中气体的存在可使食管具有更敏感的感知度^[13-15]。这些发现提示混合性弱酸反流到达近端食管时可以更容易被感知。由于食管近端的反流程度可以作为反流体积的间接或替代的测量标准, 因此食管近端的反流程度是难治性 GERD 最重要的因素^[14, 16]。但是研究也提出有症状的和无症状的弱酸反流存在一定的重叠, 因此目前需要进一步的探讨何种弱酸反流能更明显的引起 GERD 患者的症状。

非糜烂性反流病(NERD)患者没有食管黏膜大体改变, 但黏膜活检可以显示一些非特异性改变, 如细胞间隙增宽等。这种改变被认为是反流症状重要的病理生理学改变。在人体, 如果食管内灌注包含胆汁酸的弱酸溶液也易诱发烧心^[17]。将兔的食管黏膜暴露在含有胆汁酸的弱酸溶液中, 可以增加黏膜的通透性并诱导细胞间隙增宽^[18]。

弱酸反流可以引起服用 PPI 的 GERD 患者的症状, 目前已得到大部分消化科医生的认同, 但是这一观点仍存在一定的争议。也有研究提出, 食管由于反流物的容积而膨胀并被感知, 与 pH 的轻度改变无明确相关性; 食管弱酸反流物中存在胆汁酸, 其引起症状的因素可能是胆汁酸而非弱酸性反流物。这些问题也需要更多的研究来明确。

3.2 弱酸反流对食管黏膜的损伤作用

与 NERD 和健康志愿者相比, 反流性食管炎(RE)患者的弱酸反流并没有增多^[15, 19], 这些结果表明, 弱酸反流可能对食管黏膜损伤并没有多大的意义^[15, 20, 21]。弱酸性反流是否在 Barrett 食管发病中起作用? 近期的一项研究观察弱酸反流对短段 Barrett 食管的作用, 对于不用 PPI 的患者, 弱酸反流的次数正常; 而对于服用 PPI 的患者, 弱酸反流成为最主要的反流事件。研究推测, 在弱酸环境下, 胃蛋白酶和胆汁酸可能与 Barrett 食管的细胞化生有关^[22]。研究认为, 胃蛋白酶的蛋白水解活性在弱酸环境中仍能维持, 此外, 胆汁酸在弱酸环境中可以削弱食管黏膜的完整性^[18]。因此, 长期 PPI 治疗并不能减少含有胆汁酸的弱酸反流, 也不能使肠化生恢复, 事实上已有相关报道, 仅 30% 短段 Barrett 食管患者的化生可以恢复^[23]。

3.3 弱酸反流对呼吸系统疾病的作用

弱酸反流是否会引起呼吸系统疾病, 目前仍存在一定的争议。很多呼吸系统疾病患者通过服用 PPI 来减少胃酸分泌。然而 PPI 治疗并不能阻止弱酸性胃内容物的气管内吸入。近期一项研究发现, 对于无法解释的长期咳嗽患者, 咳嗽与弱酸反流呈正相关^[24]。症状相关性分析可以发现, 100 例患者中有 36 例患者存在正相关(9 例酸反流, 23 例弱酸反流, 4 例酸与弱酸混合性反流)。在 77 例不用 PPI 的患者中, 15 例患者咳嗽与弱酸反流有关; 23 例服用 PPI 的患者中, 8 例患者咳嗽与弱酸反流相关。反流相关性咳嗽可能与微量吸入、远端食管的迷走神经反射以及气道高敏感等有关。食管囊性纤维化患者中, 胃食管反流明显增加。在这些患者中, 酸反流较普遍, 但是弱酸反流同样可以引起症状^[25]。有约一半的肺移植患者胃食管反流增多, 其中服用 PPI 的患者弱酸反流非常普遍^[26]。在这些患者中, 普遍存在吸入, 即使在 PPI 治疗后, 支气管肺泡灌洗液中也可以发现胃酶和胆汁酸等。

4 难治性 GERD 患者弱酸反流的治疗

由于弱酸反流是难治性 GERD 症状形成的重要因素, 因此对于难治性 GERD 患者的治疗, 也需要针对性的治疗弱酸反流。减少弱酸反流次数和强度的药物主要针对减少一过性下食管括约肌松弛(TLESR)(如巴氯芬及其类似物), 改善食管黏膜药物以及内脏痛调节剂。最后, 在弱酸反流与症状的相关性得到明确的前提下可以考虑抗反流手术。

4.1 药物治疗

通过 GERD 的发病机制可以知道, 大部分酸和弱酸反流事件是由于 TLESR 引起的, 而目前常用的 GERD 药物是 PPI, PPI 可以使反流物酸度发生改变, 但并不能减少反流的总次数。因此对于弱酸反流的药物治疗更多的着眼于减少反流次数。巴氯芬是 γ -氨基丁酸 B 受体激动剂, 在临床作为 PPI 治疗无效 GERD 患者的附加治疗^[27]。巴氯芬可以减少 TLESR 总次数达 40%~60%, 同时可以增加下食管括约肌(LES)基础压力, 并加速胃排空^[27, 28]。巴氯芬还可以明显减少弱酸反流和十二指肠胃反流(DGR)以及相关症状^[29]。但是巴氯芬会对中枢神经系统产生不良反应, 限制了其治疗 GERD 的临床价值。该药物可穿过血脑屏障, 会出现各种中枢神经系统相关的不良反应, 包括嗜睡、精神错乱、头晕、胸闷、嗜睡、虚弱、浑身发抖等。同时巴氯芬的半衰期短(3~4 h), 必须每日 3 次或更多次服用。

研究目前更关注于新的 γ -氨基丁酸 B 受体激动剂,由于其主要作用于周边网状系统,因此对患者将具有更好的耐受性。例如,lesogaberan 具有与巴氯芬相似的抗反流效果,动物实验证实它几乎可以完全抑制犬的 TLESR^[30]。而在健康志愿者和 GERD 患者中,它对 TLESR 也具有与巴氯芬相似的抑制作用^[31]。同时相比较于巴氯芬,它作用于周边系统、中枢神经系统相关的不良反应发生率非常低,因此可能将被用于对 PPI 治疗效果不佳患者的附加治疗。

迄今为止,还没有专门评估难治性 GERD 患者中内脏痛调节剂作用的研究。然而,鉴于患者的 PPI 治疗失败最常来源于 NERD,并有多达 40% 的 PPI 治疗受试者的食管 24 h 阻抗-pH 监测显示食管内缺乏酸或弱酸反流,因此疼痛调节剂的使用非常有吸引力^[10, 32]。疼痛调节剂包括三环抗抑郁药、曲唑酮与选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂,都被证明可以改善食管疼痛与非心源性胸痛^[10]。

4.2 抗反流手术

近期的一项研究报道提示,抗反流手术可能是难治性 GERD 的治疗方法。总体而言,抗反流手术治疗可以取得较好的疗效。有研究对术后患者的随访发现,82% 的患者术前反流症状完全缓解,94% 的患者对手术效果表示满意^[33]。另一项对 30 例难治性 GERD 患者的研究显示,其主要的术前症状是反流(93%)和烧心(60%)^[34]。术后的一年,所有患者烧心症状都得到改善,而只有 86% 的患者反流症状得到缓解,手术的总体满意率为 87%。近期的研究表明,在食管 24 h 阻抗-pH 监测中发现症状与反流存在正相关的患者,抗反流手术治疗也能得到较好的效果。Mainie 等^[35]对 19 例双倍标准剂量 PPI 治疗效果不佳的患者,成功进行了腹腔镜 Nissen 胃底折叠术。术前 19 例患者进行 24 h 阻抗-pH 监测发现,18 例 GERD 患者症状与反流存在正相关,14 个月后,16 例患者反流症状消失。尽管抗反流手术可以取得较好的疗效,但是由于缺乏弱酸反流在手术后是否得到改善的直接证据,因此目前的主流观点认为只有当 GERD 患者症状与弱酸反流存在明显相关,才可考虑抗反流手术治疗。

5 结论

如何对难治性 GERD 患者进行治疗是目前的一项挑战,弱酸反流已被认为是难治性 GERD 症状形成的重要机制之一,如何看待弱酸反流在 GERD 中究竟起了多大的作用,以及对于难治性 GERD 如

何来确定治疗的方式,仍需要更多的研究来论证。最后仍需指出的是,难治性 GERD 可能在诊断上与其他疾病存在着一定的重叠,在应用 PPI 治疗失败后对于 GERD 的诊断一定要重新评估,以防止其他疾病的漏诊。

参 考 文 献

- 1 Fass R. Proton pump inhibitor failure-what are the therapeutic options? *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(suppl 2): S33-S38.
- 2 Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, et al. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 1940-1944.
- 3 Hong SK, Vaezi MF. Gastroesophageal reflux monitoring: pH (catheter and capsule) and impedance. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*, 2009, 19: 1-22.
- 4 Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, et al. Reproducibility of multichannel intraluminal electrical impedance monitoring of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 265-269.
- 5 Kahrlas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology*, 2008, 135: 756-769.
- 6 Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*, 2004, 53: 1024-1031.
- 7 Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4: 658-664.
- 8 Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*, 2009, 58: 295-309.
- 9 Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*, 2001, 120: 1599-1606.
- 10 Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*, 2006, 55: 1398-1402.
- 11 Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1956-1963.
- 12 Karamanolis G, Stevens W, Vos R, et al. Oesophageal tone and sensation in the transition zone between proximal striated and distal smooth muscle oesophagus. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20: 291-297.
- 13 Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut*, 2008,

- 57: 443-447.
- 14 Tutuian R, Vela MF, Hill EG, et al. Characteristics of symptomatic reflux episodes on acid suppressive therapy. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1090-1096.
- 15 Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: 1053-1061.
- 16 Zerbib F, Duriez A, Roman S, et al. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut*, 2008, 57: 156-160.
- 17 Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, et al. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci*, 2005, 50: 81-85.
- 18 Farre R, van Malenstein H, De Vos R, et al. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut*, 2008, 57: 1366-1374.
- 19 Conchillo JM, Schwartz MP, Selimah M, et al. Acid and non-acid reflux patterns in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring. *Dig Dis Sci*, 2008, 53: 1506-1512.
- 20 Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 2685-2693.
- 21 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.
- 22 Frazzoni M, Savarino E, Manno M, et al. Reflux patterns in patients with short-segment Barrett's esophagus: a study using impedance-pH monitoring off and on proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30: 508-515.
- 23 Horwhat JD, Baroni D, Maydonovitch C, et al. Normalization of intestinal metaplasia in the esophagus and esophagogastric junction: incidence and clinical data. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 497-506.
- 24 Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, et al. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 723-732.
- 25 Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, et al. Gastro-oesophageal reflux and aspiration of gastric contents in adult patients with cystic fibrosis. *Gut*, 2008, 57: 1049-1055.
- 26 Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J*, 2008, 31: 707-713.
- 27 Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, et al. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*, 2002, 50: 19-24.
- 28 Omari TI, Benninga MA, Sansom L, et al. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr*, 2006, 149: 468-474.
- 29 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.
- 30 Branden L, Fredriksson A, Harring E, et al. The novel, peripherally restricted GABAB receptor agonist lesogaberan (AZD3355) inhibits acid reflux and reduces esophageal acid exposure as measured with 24-h pHmetry in dogs. *Eur J Pharmacol*, 2010, 634: 138-141.
- 31 Boeckstaens GE, Beaumont H, Mertens V, et al. Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 2010, 139: 409-417.
- 32 Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease - where next? *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22: 79-94.
- 33 Rosenthal R, Peterli R, Guenin MO, et al. Laparoscopic antireflux surgery: long-term outcomes and quality of life. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2006, 16: 557-561.
- 34 Mirbagheri SA, Sadeghi A, Amouie M, et al. Pyloric injection of botulinum toxin for the treatment of refractory GERD accompanied with gastroparesis: a preliminary report. *Dig Dis Sci*, 2008, 53: 2621-2626.
- 35 Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, et al. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg*, 2006, 93: 1483-1487.

(收稿日期:2011-06-16)

(本文编辑:周骏)