

胃食管反流病的内镜下微量射频治疗研究进展

姜元喜 许树长

【摘要】 内镜下微量射频治疗是胃食管反流病(GERD)的有效治疗手段,可显著减轻患者的症状,改善生活质量,减少药物的使用。但该项技术的作用机制、适用人群、长期疗效等尚未完全明确。此文就该技术的发展历程及研究进展等作一综述,对其临床应用和作用机制进行重点阐述,并对未来的研究方向作一展望。

【关键词】 胃食管反流病;射频;研究进展

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.04.002

胃食管反流病(GERD)的理想治疗方式需具备操作简便、疗效好、不良反应少、价格低廉等优点。目前质子泵抑制剂(PPI)联合生活方式改变仍是 GERD 的主要治疗方法,但 PPI 并不能从根本上解决患者的反流问题,仅用于减轻症状,并且长期应用可能会降低患者的依从性及生活质量,甚至引起严重的不良反应(如骨质疏松、社区获得性肺炎、心血管事件等)^[1-2]。外科抗反流手术虽然具有一定的疗效,但并未显示出长期的抗反流作用,部分患者术后仍需长期服用 PPI,并且抗反流手术存在一定的并发症风险,从而限制了其在国内的广泛应用^[3-5]。近年来内镜下治疗 GERD 的技术不断发展,其中内镜下微量射频治疗是开展较早、疗效较好的内镜下治疗手段,但其作用机制、适用人群、长期疗效等仍在探讨和研究。本文就内镜下微量射频治疗的发展历程、作用机制、临床疗效以及安全性等作一综述。

1 发展历程

射频治疗自 1921 年起被广泛应用于外科手术,最初主要用于治疗心律失常、良性前列腺增生、肿瘤等疾病,其作用机制与组织破坏、瘢痕组织增生、神经损毁有关。其后有学者将该技术应用于 GERD 的治疗。目前国外使用的主要是美国 Curon 公司生产的射频能量传递装置(Stretta 装置),该装置于 2000 年被美国食品和药品管理局(FDA)批准用于

治疗 GERD。中国目前采用的是 Medi-GERD 射频治疗系统。这两种装置的操作步骤和作用原理相似,即通过内镜确定门齿与食管齿状线的距离,沿导丝置入射频导管,分别于齿状线上、齿状线、齿状线下层面,通过左右旋转、回拉等操作进行射频治疗^[6]。由于射频治疗取得了较好的疗效,2013 年美国胃肠内镜外科医师协会(SAGES)推荐其可用于治疗具有典型烧心、反酸症状及 PPI 治疗部分有效但需长期服药的 GERD 患者,不建议用于严重食管炎、食管裂孔疝>2 cm、长节段 Barrett 食管、吞咽困难、胶原血管性疾病、凝血功能障碍等患者^[7-8]。目前内镜下微量射频治疗 GERD 的主要适应证基于患者的症状并排除其他疾病,而酸暴露时间、反流物性质、食管下括约肌(LES)压力、贲门间隙、是否有食管炎等客观指标对射频治疗效果的影响尚不清楚。

2 作用机制

目前认为内镜下微量射频治疗的作用机制主要是对组织的损伤破坏和对神经的消融损毁。最初研究的热点主要集中于对组织的损伤,射频产生的热效应可引起局部组织胶原沉积、纤维化、顺应性降低,食管下端管壁增厚,从而起到抗反流作用^[9]。应用猪或狗的动物研究表明,射频治疗后局部肌肉组织中存在胶原沉积和纤维化,食管胃结合部组织增厚,LES 压力明显升高,一过性 LES 松弛和酸反流均明显减少,但局部组织中没有发现神经损伤的证据^[10-11]。然而,单纯应用组织损伤、纤维化来解释射频治疗的作用机制并不全面:(1)尽管多数临床研究证实射频治疗可明显改善 GERD 患者的症状和生活质量,减少 PPI 的用量,但应用一

基金项目:市级医院新兴前沿技术联合攻关项目 (SHDC12016109)

作者单位:200065 上海,同济大学附属同济医院消化科

通信作者:许树长,Email: xsc-students@hotmail.com

些客观指标进行评价时,多数研究却表明射频治疗并不能有效提高 LES 压力或减少酸暴露时间^[1,3,12-14]; (2) 尽管动物实验表明射频治疗可使局部组织增厚,但临床研究却发现射频治疗前后患者的食管下端管壁厚度并无明显差异^[15]; (3) 尽管动物实验表明射频治疗可明显提高 LES 压力,但临床研究中 LES 压力的改变却存在差异^[1,3,4,12-14]; (4) 临床研究表明,射频治疗前后患者的食管胃结合部顺应性改变可以被食管平滑肌松弛剂逆转,说明局部组织纤维化并不是其主要机制^[12]。

射频治疗对神经的损毁可能在 GERD 的治疗中发挥了更重要的作用。神经的破坏可能通过两个方面发挥作用: (1) 通过破坏食管下段的机械感受器或迷走神经传入纤维,降低食管黏膜的敏感度,从而改善患者症状; (2) 通过破坏食管下段管壁内的迷走神经,阻断感觉神经的传递通路,从而减少一过性 LES 松弛^[15]。

目前内镜下微量射频治疗 GERD 的机制尚未完全阐明,缺乏人体组织破坏或神经损伤的直接证据,也缺乏与临床症状改善相关的研究,有待进一步探讨。

3 临床疗效

2001 年 Richards 等^[16]首次应用内镜下微量射频治疗 20 例 GERD 患者,随访 3 个月,结果发现射频治疗可明显改善 GERD 患者的生活质量,减少药物用量,减轻 GERD 症状,并且无严重不良反应发生。该研究证实了射频治疗 GERD 的可能性和安全性,其后的相关临床研究越来越多。

3.1 随机对照研究

迄今为止,共有 4 项随机对照研究探讨了 GERD 患者经内镜下微量射频治疗的疗效及安全性。最早的一项随机对照研究发表于 2003 年,纳入了 64 对 PPI 治疗有反应但需长期服药的 PPI 依赖性 GERD 患者,对照组为假手术组(即在内镜下置入射频导管但不进行射频治疗),随访 12 个月。结果发现射频治疗可明显减轻患者的烧心症状,改善生活质量,但两组的 PPI 用量和酸暴露时间无明显差异^[1]。另两项以假手术作为对照的随机对照研究也显示,射频治疗可明显改善 GERD 患者的症状和生活质量,但酸暴露时间、LES 压力等客观评价指标的结果并不一致^[4,12]。值得注意的是,Arts 等^[12]的研究还发现射频治疗可使胃食管结合部位的顺应性明显降低,但应用食管平滑肌松弛剂西地那非

后,该部位的顺应性有所恢复,这也从侧面反映了胃食管结合部顺应性的下降并不是由于局部组织纤维化而引起的。2008 年 Coron 等^[3]将射频治疗与 PPI 维持治疗进行对比,结果发现前者可明显减少有效控制症状所需的 PPI 用量,但两组的酸暴露时间无明显差异。

3.2 长期疗效研究

在早期有关 GERD 内镜下微量射频治疗的临床研究中,随访时间多为 6~12 个月,随着研究的广泛开展,随访时间也逐渐延长。2004 年 Torquati 等^[17]对 36 例经内镜下微量射频治疗的 GERD 患者进行了平均 27 个月的随访,发现有 83.3% 的患者对治疗表示满意,超过 50% 的患者完全停用 PPI。然而,Dundon 等^[18]对 32 例 GERD 患者随访了 3 年,有 19 例(59.4%)患者微量射频治疗失败,需行外科手术治疗。2007 年 Reymunde 等^[19]进行了 4 年的随访后,发现射频治疗仍可明显减轻 GERD 患者的症状,改善生活质量,有超过 85% 的患者 PPI 减量或完全停用。Noar 等^[20]的研究也得出了相似的结论。Dughera 等^[13]的研究发现射频治疗后 2 年和 4 年,患者的 LES 压力与射频治疗前相比均无明显差异。2014 年的两项研究将随访时间延长至 8 年和 10 年,结果显示微量射频治疗仍可改善患者的症状,提高生活质量,减少药物用量,但酸暴露时间和 LES 压力无明显改善^[2,14]。

3.3 治疗特殊类型 GERD 的研究

目前内镜下微量射频治疗研究中大多是针对 PPI 治疗有效的 GERD 患者。2014 年 Liang 等^[21]对 152 例难治性 GERD 患者进行微量射频治疗并随访 5 年,患者的食管内症状和食管外症状均有明显缓解。有研究报道将随访时间延长至 10 年,GERD 患者的症状和生活质量仍有明显改善^[2]。卫生经济学分析也发现,射频治疗可明显减少难治性 GERD 患者的费用支出^[22]。2017 年一项针对难治性 GERD 患者的随机对照研究中,随访时间仅为 3 个月,结果显示微量射频治疗可提高患者的满意度,减轻烧心、反流、胸痛等症状,但咳嗽症状无明显缓解,后续的疗效还有待继续随访观察^[23]。由于难治性 GERD 的病因复杂,影响因素较多,内镜下微量射频治疗的疗效还需进一步研究。中国学者对微量射频治疗对 GERD 食管外症状的疗效进行了研究,初步认为其可明显改善 GERD 患者的食管外症状,如咳嗽、咳痰、喘息等,并且疗效与胃底折

叠术无明显差异^[24-25]。对于胃底折叠术后症状复发的患者,微量射频治疗可改善症状,提高患者满意度^[26]。

3.4 荟萃分析

2012 年的一篇有关内镜下微量射频治疗 GERD 的荟萃(Meta)分析纳入了 18 项研究,包括随机对照研究和队列研究,认为微量射频治疗可明显减轻患者的烧心症状,改善生活质量,酸暴露时间有所减少,但 LES 压力无明显改善^[27]。然而, Lipka 等^[28]的 Meta 分析纳入了 4 项随机对照研究,结果否定了微量射频治疗对 GERD 的疗效。对此, SAGES 也进行了探讨,认为以食管下段 pH 恢复正常作为主要观察指标过于严格,大多数研究认为射频治疗可使酸反流有所好转,但不能使其正常化,并不能据此而否定射频治疗的临床意义^[29]。2017 年 Fass 等^[30]对已发表的随机对照研究和队列研究重新进行了 Meta 分析,共纳入 28 项研究,观察指标包括 PPI 使用、GERD-相关生活质量(GERD-HRQL)量表、烧心症状评分、食管炎、酸暴露时间以及 LES 压力,结果显示除 LES 压力无明显改变外,其余观测指标均有所好转。

3.5 安全性研究

内镜下微量射频治疗总的并发症发生率为 0.93%,较常见的并发症为黏膜轻度侵蚀(0.36%)和黏膜撕裂(0.28%),其他较少见的并发症包括胃轻瘫(0.12%)、食管溃疡出血(0.04%)、纵膈炎(0.04%)、胸腔积液(0.04%)、肺炎(0.04%)等^[30]。目前未见死亡等严重不良反应的报道。

4 总结与展望

总体而言,内镜下微量射频治疗可明显减轻 GERD 患者的症状,改善生活质量,减少药物用量,对酸暴露时间、LES 压力等的作用仍存在争议,对难治性 GERD、食管外症状等可能具有一定的疗效,总体安全性较高,无严重不良反应发生。未来的研究还需细化内镜下微量射频治疗的适用人群,尤其是获取高质量的中国人群的疗效评估数据。此外,内镜下微量射频治疗的具体机制也有待进一步研究,尤其是其神经损毁机制及对内脏高敏感的影响等。

参 考 文 献

- Corley DA, Katz P, Wo JM, et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(3): 668-676.

- Noar M, Squires P, Noar E, et al. Long-term maintenance effect of radiofrequency energy delivery for refractory GERD: a decade later[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(8): 2323-2333.
- Coron E, Sebillle V, Cadiot G, et al. Clinical trial: Radiofrequency energy delivery in proton pump inhibitor-dependent gastro-oesophageal reflux disease patients [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(9): 1147-1158.
- Abdel Aziz AM, El-Khayat HR, Sadek A, et al. A prospective randomized trial of sham, single-dose stretta, and double-dose stretta for the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(4): 818-825.
- Nicolau AE, Lobontiu A, Constantinoiu S. New minimally invasive endoscopic and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease(GERD)[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2018, 113(1): 70-82.
- 胡海清, 苏秉忠, 杜春, 等. 内镜下不同方法治疗胃食管反流病的特点[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(4): 298-301.
- Auyang ED, Carter P, Rauth T, et al. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease(GERD)[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(8): 2658-2672.
- Pearl J, Pauli E, Dunkin B, et al. SAGES endoluminal treatments for GERD [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(10): 3783-3790.
- Rouphael C, Padival R, Sanaka MR, et al. Endoscopic treatments of GERD [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2018, 16(1): 58-71.
- Uoley DS, Kim M, Vierra MA, et al. Augmentation of lower esophageal sphincter pressure and gastric yield pressure after radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction: a porcine model[J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 52(1): 81-86.
- Kim MS, Holloway RH, Dent J, et al. Radiofrequency energy delivery to the gastric cardia inhibits triggering of transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in dogs[J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(1): 17-22.
- Arts J, Bisschops R, Blondeau K, et al. A double-blind sham-controlled study of the effect of radiofrequency energy on symptoms and distensibility of the gastro-esophageal junction in GERD[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(2): 222-230.
- Dughera L, Navino M, Cassolino P, et al. Long-term results of radiofrequency energy delivery for the treatment of GERD: Results of a prospective 48-month study [J]. *Diagn Ther Endosc*, 2011, 2011: 507157.
- Dughera L, Rotondano G, De Cento M, et al. Durability of stretta radiofrequency treatment for GERD: Results of an 8-year follow-up[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 2014: 531907.
- DiBaise JK, Brand RE, Quigley EM. Endoluminal delivery of radiofrequency energy to the gastroesophageal junction in uncomplicated GERD: efficacy and potential mechanism of action[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(4): 833-842.
- Richards WO, Scholz S, Khaitan L, et al. Initial experience with the stretta procedure for the treatment of gastroesophageal

- reflux disease[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2001, 11 (5): 267-273.
- 17 Torquati A, Houston HL, Kaiser J, et al. Long-term follow-up study of the Stretta procedure for the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. Surg Endosc, 2004, 18 (10): 1475-1479.
- 18 Dundon JM, Davis SS, Hazey JW, et al. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter (stretta procedure) does not provide long-term symptom control[J]. Surg Innov, 2008, 15(4): 297-301.
- 19 Reymunde A, Santiago N. Long-term results of radiofrequency energy delivery for the treatment of GERD: sustained improvements in symptoms, quality of life, and drug use at 4-year follow-up [J]. Gastrointest Endosc, 2007, 65 (3): 361-366.
- 20 Noar MD, Lotfi-Emran S. Sustained improvement in symptoms of GERD and antisecretory drug use: 4-year follow-up of the stretta procedure [J]. Gastrointest Endosc, 2007, 65 (3): 367-372.
- 21 Liang WT, Wang ZG, Wang F, et al. Long-term outcomes of patients with refractory gastroesophageal reflux disease following a minimally invasive endoscopic procedure: a prospective observational study[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 178.
- 22 Gregory D, Scotti DJ, Buck D, et al. Budget impact analysis to estimate the cost dynamics of treating refractory gastroesophageal reflux disease with radiofrequency energy: a payer perspective[J]. Manag Care, 2016, 25(5): 42-50.
- 23 Kalapala R, Shah H, Nabi Z, et al. Treatment of gastroesophageal reflux disease using radiofrequency ablation (Stretta procedure): An interim analysis of a randomized trial [J]. Indian J Gastroenterol, 2017, 36(5): 337-342.
- 24 Yan C, Liang WT, Wang ZG, et al. Comparison of stretta procedure and toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease-related extra-esophageal symptoms [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(45): 12882-12887.
- 25 Zhang C, Wu J, Hu Z, et al. Diagnosis and anti-reflux therapy for GERD with respiratory symptoms: A study using multichannel intraluminal impedance-pH monitoring[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0160139.
- 26 Noar M, Squires P, Khan S. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter improves gastroesophageal reflux patient-reported outcomes in failed laparoscopic Nissen fundoplication cohort [J]. Surg Endosc, 2017, 31 (7): 2854-2862.
- 27 Perry KA, Banerjee A, Melvin WS. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter reduces esophageal acid exposure and improves GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2012, 22(4): 283-288.
- 28 Lipka S, Kumar A, Richter JE. No evidence for efficacy of radiofrequency ablation for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6): 1058-1067.
- 29 Richardson WS, Stefanidis D, Fanelli RD. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons Response to "No evidence for efficacy of radiofrequency ablation for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis" [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13 (9): 1700-1701.
- 30 Fass R, Cahn F, Scotti DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. Surg Endosc, 2017, 31(12): 4865-4882.

(收稿日期:2019-07-09)

(本文编辑:林磊)