

# 胃食管反流病治疗的研究进展

陈利媛 王 佳 侯奕同

**【摘要】** 胃食管反流病(GERD)是消化内科门诊就诊率较高的疾病,其复发率较高,严重影响患者的生活质量。虽然 GERD 的治疗方法有很多,但目前临床上尚缺乏有效的根治方法,而不同治疗方法之间的优缺点比较方面也少有文献报道。该文主要阐述了药物治疗(抑酸剂、受体激动剂等)、内脏疼痛调节治疗、肉毒杆菌毒素治疗、内镜治疗和外科手术治疗等 GERD 治疗方法的研究进展,以期寻找有效的治疗方法,为患者带来福音。

**【关键词】** 胃食管反流病;药物治疗;内镜治疗;外科手术

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.04.001

胃食管反流病(GERD)是消化内科常见的、门诊就诊率较高的疾病。影响 GERD 发生、发展的因素主要包括胃食管交界处的机械损伤、食管裂孔疝和食管酸暴露。病理性反流可引起 GERD 的典型症状(如反酸、烧心、反食),以及食管炎、食管狭窄、上皮化生和癌变等一系列黏膜病变<sup>[1]</sup>。根据内镜下食管黏膜的损伤表现,GERD 可分为非糜烂性反流病(NERD)、糜烂性食管炎(EE)和 Barrett 食管(BE)3 种类型<sup>[2]</sup>。GERD 容易复发,严重影响了患者的生活质量。虽然 GERD 的治疗方法有很多,但目前临床上尚缺乏有效的根治方法,国内外也较少有文献综合比较各种治疗方法的优缺点,使临床上治疗 GERD 颇为棘手。本文就近年来 GERD 的药物治疗、内镜治疗、外科手术治疗、心理治疗等方法的研究进展作一综述,以期寻找有效的治疗方法。

## 1 改变生活方式

研究表明,戒烟、戒酒、少摄入辛辣油腻食物、抬高床头及避免餐后 3 h 内平卧等可明显减少食管酸暴露时间,部分食物如巧克力、咖啡、乙醇、薄荷、大蒜和洋葱等可降低食管下括约肌压力(LESP)而加重反流症状<sup>[3]</sup>。Commisso 等<sup>[4]</sup>研究表明,降低体质量或抬高床头可有效改善 GERD 的症状。Gyawali 等<sup>[5]</sup>指出,较短的晚餐与就寝时间的间隔及睡前 3 h 内进餐是 GERD 复发的危险因素。然而,对于质子泵抑制剂(PPI)治疗失败的难治性 GERD 患者,改善生活方式的具体价值尚未明确,即使患者依从性较高,也不能完全缓解 GERD 的症

状,药物治疗往往是必要的。

## 2 药物治疗

### 2.1 PPI 与组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂

应用抑酸剂是治疗 GERD 的重要手段,目前临床上常用的抑酸药物包括组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂(H<sub>2</sub>RA)和 PPI。中国 GERD 的诊疗共识意见明确指出,PPI 是治疗 GERD 首选的抑酸药物,且其疗效已被世界各国广泛认可<sup>[3]</sup>。国外研究资料表明,PPI 在 EE 的完全治愈率和缓解烧心程度方面明显优于 H<sub>2</sub>RA,效果几乎是 H<sub>2</sub>RA 的两倍<sup>[5]</sup>。Lambert<sup>[6]</sup>研究显示,应用 PPI 分别治疗 EE 和 NERD 患者后,EE 患者的反流症状缓解率明显低于 NERD 患者。因此有学者建议,考虑到大多数 EE 患者在停止治疗后症状容易复发,可采取最低有效剂量的 PPI 维持治疗<sup>[7]</sup>。各类 PPI 治疗 GERD 的疗效相似,除了兰索拉唑不受食物影响外,其他药物均需在饭前 30~60 min 服用。

目前 GERD 的临床治疗包括活动期治疗方案和维持治疗方案,其中活动期治疗包括升级治疗和降级治疗,而维持治疗包括连续治疗、间断用药以及常用的按需治疗<sup>[8]</sup>。多数学者认为,按需治疗不仅花费少,而且其疗效与长期维持治疗相似。

对于 PPI 治疗失败的难治性 GERD,临床治疗具有一定的挑战性。多数医生会选择增加 PPI 的剂量或更换 PPI 种类,两者在进一步改善症状方面效果相似<sup>[9]</sup>。但需要强调的是,增加 PPI 剂量的方案因超出了常规剂量标准,只能短期应用,不应超过 3 个月,若这种方案不能很好地改善患者的症状,则应逐渐减量至停药<sup>[10]</sup>。另有研究证实,更换 PPI

种类的确能使部分患者的反流症状明显缓解<sup>[11]</sup>,但大部分专家并不推荐以此作为改善 GERD 患者症状的主要策略。此外,难治性 GERD 患者病情较顽固的原因在一定程度上与夜间酸突破(NAB)有关。Lim 等<sup>[12]</sup>研究表明,睡前加用一次 PPI 或 H<sub>2</sub>RA 可显著减少 NAB 持续时间。虽然 PPI 对于大多数患者是有效的,但仍有部分患者无任何反应,需长期应用 PPI 并承受其带来的不良反应<sup>[13]</sup>。另外,长期应用 PPI 不仅让患者花费巨大,而且明显降低了对此类药物的敏感度。

尽管近年来不断有新的、显效迅速、抑酸作用强且不良反应较小的 PPI 问世,但 GERD 的治疗仍存在一些问题,如何种治疗方案的疗效最显著,怎样更有效地解决 NAB 以及对非酸反流无治疗作用等。相信随着新型抑酸药的不断研发,将为 GERD 的治疗提供更多可靠的选择。

## 2.2 $\gamma$ -氨基丁酸 B 受体激动剂

由于一过性食管下括约肌松弛(TLESR)是 GERD 发生的主要机制,其已成为治疗的有效靶点。近年来已研制出多种抑制 TLESR 的药物,其中具有代表性的是  $\gamma$ -氨基丁酸 B(GABA<sub>B</sub>)受体激动剂——巴氯芬,它是一种新型的改善胃食管动力的药物,能降低胃张力受体的机械敏感度,从而降低迷走神经节前神经元对胃感受机械张力神经转导冲动的敏感度,因此能抑制 TLESR 的发生,可有效减少餐后酸反流的发生和食管酸暴露时间<sup>[14]</sup>。Lee 等<sup>[15]</sup>研究表明,巴氯芬每日 3 次、每次 10 mg 的剂量可明显减少 TLESR 发生的次数,降低患者反流症状发生的频率。Orr 等<sup>[16]</sup>通过一项随机交叉试验发现,睡前服用巴氯芬能够有效减少夜间酸反流的发生,并显著改善主观及客观睡眠参数。然而该类物质具有严重的不良反应,导致其未能在临床上广泛应用。巴氯芬的不良反应主要包括嗜睡(发生率高达 63%)、头晕(发生率为 5%~15%)、虚弱(发生率为 5%~15%)和疲劳(发生率为 2%~4%)。虽然 GABA<sub>B</sub> 受体激动剂确实能有效降低 TLESR 发生的频率,但因其严重的不良反应,此类药物暂未应用于临床。

## 2.3 5-羟色胺 4 受体激动剂

促动力剂能通过增强胃肠道动力和抗反流作用减轻 GERD 的症状。目前临床上常用的促动力剂为 5-羟色胺 4(5-HT<sub>4</sub>)受体激动剂——莫沙必利,它可以增加 LES 和食管蠕动收缩的幅度,加快胃排空,从而减少食管酸暴露时间。Lee 等<sup>[17]</sup>的随机试验将 GERD 患者分为埃索美拉唑 + 莫沙必利

组和埃索美拉唑 + 安慰剂组,结果表明埃索美拉唑 + 莫沙必利组患者在反流症状的缓解方面并没有优势。基于此,5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂目前并没有在临床上得到广泛应用。

## 3 内脏疼痛调节治疗

近年来,内脏疼痛调节治疗已成为医学界的热点,尤其是对于伴有酸高敏感度和功能性烧心的难治性 GERD 患者。该类物质主要包括三环类抗抑郁药(如氯丙米嗪、阿米替林),以及选择性 5-HT 再摄取抑制剂(如帕罗西汀、西酞普兰)等。Viaziis 等<sup>[18]</sup>通过试验发现,相较于安慰剂对照组,西酞普兰 20 mg/d 剂量组可明显缓解伴有食管酸敏感患者的反流症状;该研究还表明,三环类抗抑郁药和选择性 5-HT 再摄取抑制剂在非心源性胸痛方面的疗效显著。临床上此类药物只用于少数伴有明显情绪不良的患者,对于其他患者则并不推荐应用。

## 4 肉毒杆菌毒素治疗

肉毒杆菌毒素治疗肌肉痉挛性疾病在临床上已应用多年,并取得了较满意的效果。通过局部注射肉毒杆菌毒素,可以安全、有效地治疗贲门失弛缓症,且不会导致 GERD 的发生与加重。Sterling 等<sup>[19]</sup>的研究指出,给予 11 例合并胃轻瘫的难治性 GERD 患者幽门局部注射肉毒杆菌毒素治疗,经过平均 5 个月的反应期,结果发现 GERD 患者的反流症状得到显著改善。但这一结论受到众多学者的质疑,因为绝大多数患者并没有合并胃轻瘫,因此肉毒杆菌毒素治疗反流症状持续存在的 GERD 患者是否有益还有待进一步研究。

## 5 内镜治疗

应用内镜下微创治疗 GERD 已经越来越普遍,它不仅具有创伤小、治疗时间短的优点,还能避免腹胀、吞咽困难等不良反应的发生<sup>[20]</sup>。目前临床上常用的微创治疗方法包括经口无创胃底折叠术(EsophyX 法)和内镜下胃食管交界处射频消融治疗(Stretta 射频治疗)。

### 5.1 EsophyX 法

EsophyX 法可以在胃腔内形成抗反流阀瓣,达到治疗食管裂孔疝、提高 LES 的目的,从而改善反流症状。Hunter 等<sup>[21]</sup>研究发现,在 EsophyX 法治疗组中,67% 患者的反流相关症状显著消除,而 PPI 组的消除率只有 45%;此外,EsophyX 法治疗组食管酸暴露的时间相较于 PPI 治疗组明显减少。经过 18 个月的随访后,PPI 组中 71% 的患者由于症状复发需要进一步接受其他方案治疗,而 EsophyX 法

治疗组中只有 28% 的患者需要继续服用 PPI 或采取其他方案。此外, McCarty 等<sup>[22]</sup>的一项长达 7 年的随访研究表明, 经 EsophyX 法治疗后, 患者的健康相关生存质量(HRQL)评分明显降低, 有 87.8%、84.4%、85.7% 的患者分别在 24 个月后、3 年后、7 年后可完全停用 PPI, 但是各时间段患者的 LESP 无明显变化。

综上所述, EsophyX 法可明显改善 GERD 症状并减少 PPI 用量, 还具有安全性好、并发症少等优点, 目前已成为 GERD 治疗的热点。但有学者提出, EsophyX 法可能更适用于食管裂孔疝 < 2 cm 和 Hill 分级为 I / II 级的患者, 并非所有患者均能行 EsophyX 法治疗<sup>[23]</sup>。

## 5.2 Stretta 射频治疗

Stretta 射频治疗是在内镜下将射频导管送至齿状线附近 1 cm 左右, 随后顶端 4 个针样电极刺入胃食管交界处的肌层, 持续 60 s 释放 65~85 °C 的热能而达到治疗目的<sup>[24]</sup>。射频治疗 GERD 的作用机制尚未完全阐明, 但普遍认为其可以使组织坏死发生局部炎性反应, 进而使组织再生导致胶原沉积, 增加食管下括约肌的厚度; 同时, 射频能量还可以破坏食管肌层的迷走神经节, 降低 TLESR 的发生频率。Viswanath 等<sup>[25]</sup>的研究表明, 经 Stretta 射频治疗后随访 1 年, GERD 患者的烧心症状、HRQL 评分以及生活质量都有明显改善, 在第 6 个月时约 88% 的患者仍需每日服用基础剂量的 PPI, 但在第 12 个月时只有 30% 的患者需继续服用 PPI; 此外, 患者的食管酸暴露时间也从第 6 个月的 10.2% 降至第 12 个月的 6.4%。另一项长达 5 年的前瞻性研究显示, 138 例初治患者经 6 个月的随访后, 其中 38 例已完全停用 PPI, 5 年后停用 PPI 的人数增加至 59 例; 此外, 患者的总体症状评分在第 6 个月时已明显下降, 并且平稳持续至第 5 年<sup>[26]</sup>。目前 Stretta 射频治疗常见的不良反应是胸痛、吞咽困难、胃轻瘫等, 而食管穿孔的发生率较低。综上所述, Stretta 射频治疗能显著改善 GERD 患者的症状、提高生活质量、减少 PPI 用量, 疗效持久且安全, 是目前临床上内镜下治疗 GERD 的常用方法。

## 6 外科手术治疗

临床上, 对于药物治疗无效、或需长期药物维持治疗、或 GERD 引起食管外病变、或有严重并发症(如穿孔出血、食管狭窄)经治疗无效等患者, 需考虑行外科手术治疗。外科手术治疗通过在食管下段形成一个高

压带以增加 LESP, 阻止胃内容物反流, 可从发病机制的角度改善 GERD 的病理异常。目前应用较多的术式是腹腔镜下胃底折叠术。临床实践表明, 外科手术对 GERD 具有确定的治疗作用, 且手术治疗的一次性费用较长期服用 PPI 的费用更低<sup>[27]</sup>, 经胃底折叠术治疗的患者可以保持较长时间的缓解期, 但也有其局限性。Sternbach 等<sup>[28]</sup>研究表明, 胃底折叠术对于具有典型症状的 GERD 患者的疗效较症状不典型或具有食管外并发症的患者更好。该研究发现, 随访 69 个月后, 具有典型症状患者的烧心缓解率为 90%, 反流改善率为 92%, 吞咽困难缓解率为 75%, 而症状不典型的患者, 其声音嘶哑改善率为 69%, 咳嗽改善率为 69%。胃底折叠术的主要并发症包括术后吞咽困难、腹胀以及气体膨胀综合征。临床上需充分考虑患者的病情后, 再决定是否行外科手术治疗。

## 7 心理治疗

GERD 与精神心理因素密切相关, 多数患者存在精神心理异常, 如焦虑、抑郁、躯体化、强迫等, 其中以焦虑和抑郁较为常见。精神心理因素不仅可以影响患者症状的严重程度, 还与患者的治疗效果、生活质量等密切相关。Yadlapati 等<sup>[29]</sup>研究表明, PPI 治疗的应答水平在很大程度上依赖于心理压力水平。因此, 有多种心理干预治疗方法已陆续应用于临床, 且获得了显著疗效。心理治疗方法主要包括药物干预和非药物干预, 前者以抗焦虑、抑郁药物为代表, 如氟哌噻吨、舍曲林等, 后者主要包括心理疏导、认知疗法、森田疗法、支持治疗、音乐治疗及阅读治疗等。但心理治疗方法目前较少真正应用于临床, 为了达到让患者身心完全康复这一目标, 应大力倡导心理干预。

## 8 结语与展望

GERD 患者的发病特点不一, 治疗方式多样, 且各有其优缺点。对于该病的防治目前尚缺乏系统规范的方法, 且多数治疗方法缺少多中心随机对照试验证据支持。因此, 应进一步探究 GERD 的发病机制, 从生物水平、细胞水平乃至分子水平去进一步了解 GERD 的发病机制, 并研究机制与治疗方案之间的内在关系, 从根本上为 GERD 的综合有效治疗提供理论依据。相信在不久的将来, 随着研究的不断深入, 将有更为有效的 GERD 治疗方案, 为患者带来福音。

## 参 考 文 献

- 1 Dunlap JJ, Patterson S. Gastroesophageal reflux disease[J]. Gastroenterol Nurs, 2019, 42(2): 185-188.

- 2 Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 277-288.
- 3 Chen J, Brady P. Gastroesophageal reflux disease; pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Gastroenterol Nurs*, 2019, 42(1): 20-28.
- 4 Commisso A, Lim F. Lifestyle modifications in adults and older adults with chronic gastroesophageal reflux disease (GERD) [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2019, 42(1): 64-74.
- 5 Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 302-318.
- 6 Lambert L. Proton pump inhibitors: over-the-counter management of acid reflux-gastro-intestinal[J]. *SA Pharmacist's Assistant*, 2018, 18(4): 10-11.
- 7 Khan Z, Alastal Y, Khan MA, et al. On-demand therapy with proton pump inhibitors for maintenance treatment of nonerosive reflux disease or mild erosive esophagitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 6417526.
- 8 Labenz J, Chandrasoma PT, Knapp LJ, et al. Proposed approach to the challenging management of progressive gastroesophageal reflux disease [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2018, 10(9): 175-183.
- 9 Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2018, 11: 119-134.
- 10 Kurlander JE, Kennedy JK, Rubenstein JH, et al. Patients' perceptions of proton pump inhibitor risks and attempts at discontinuation; a national survey [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(2): 244-249.
- 11 Yadlapati R, DeLay K. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(1): 15-27.
- 12 Lim KG, Morgenthaler TI, Katzka DA. Sleep and nocturnal gastroesophageal reflux; an update[J]. *Chest*, 2018, 154(4): 963-971.
- 13 Schubert ML. Adverse effects of proton pump inhibitors; fact or fake news? [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34 (6): 451-457.
- 14 Clarke JO, Fernandez-Becker NQ, Regalia KA, et al. Baclofen and gastroesophageal reflux disease; seeing the forest through the trees[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(3): 137.
- 15 Lee YC, Jung AR, Kwon OE, et al. The effect of baclofen combined with a proton pump inhibitor in patients with refractory laryngopharyngeal reflux: A prospective, open-label study in thirty-two patients[J]. *Clin Otolaryngol*, 2019, 44(3): 431-434.
- 16 Orr WC, Goodrich S, Wright S, et al. The effect of baclofen on nocturnal gastroesophageal reflux and measures of sleep quality: a randomized, cross-over trial[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(6): 553-559, e253.
- 17 Lee JY, Kim SK, Cho KB, et al. A double-blind, randomized, multicenter clinical trial investigating the efficacy and safety of esomeprazole single therapy versus mosapride and esomeprazole combined therapy in patients with esophageal reflux disease[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(2): 218-228.
- 18 Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1662-1667.
- 19 Sterling JL, Schey R, Malik Z. The role of Botulinum toxin injections for esophageal motility disorders [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2018, 16(4): 528-540.
- 20 Nabi Z, Reddy DN. Endoscopic management of gastroesophageal reflux disease: revisited [J]. *Clin Endosc*, 2016, 49(5): 408-416.
- 21 Hunter JG, Kahrilas PJ, Bell RC, et al. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148 (2): 324-333. e5.
- 22 McCarty TR, Itidiare M, Njei B, et al. Efficacy of transoral incisionless fundoplication for refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(7): 708-725.
- 23 Obuobi RB, Viswanath Y, Sathasivam R, et al. Trans-oral incisionless fundoplication vs stretta, two recognized endoluminal anti-reflux therapies; a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Surg J*, 2018, 5(3): 765-772.
- 24 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.
- 25 Viswanath Y, Maguire N, Obuobi RB, et al. Endoscopic day case antireflux radiofrequency (Stretta) therapy improves quality of life and reduce proton pump inhibitor (PPI) dependency in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a prospective study from a UK tertiary centre[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2019, 10(2): 113-119.
- 26 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.
- 27 Richter JE, Kumar A, Lipka S, et al. Efficacy of laparoscopic nissen fundoplication vs transoral incisionless fundoplication or proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1298-1308. e7.
- 28 Sternbach JM, Soper NJ. Fundoplication for gastroesophageal reflux disease [M]//Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set. Content Repository Only!, 2019: 234-247.
- 29 Yadlapati R, Tye M, Keefer L, et al. Psychosocial distress and quality of life impairment are associated with symptom severity in PPI non-responders with normal impedance-pH profiles[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(1): 31-38.

(收稿日期:2019-06-14)

(本文编辑:周骏)