

# 胃食管反流病的诊治难点与对策

吕 宾

浙江中医药大学附属第一医院消化内科(310006)

**摘要** 胃食管反流病(GERD)由于症状多样、反复发作、对抑酸治疗的反应性不一,且常与功能性胃肠病重叠,在诊断和治疗方面尚存在许多挑战。应熟悉 GERD 和相关疾病的表现,合理应用质子泵抑制剂(PPI)试验、内镜和 24 h 食管 pH/阻抗监测,了解症状与反流的关系,提高诊断水平。应根据患者具体情况选择不同的维持治疗策略以减少复发,对于 PPI 治疗反应不佳者应查明原因,采取强化抑酸、控制反流、降低食管敏感性等方法。

**关键词** 胃食管反流; 诊断; 治疗; 质子泵抑制剂

**Difficult Problems and Strategy on Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease** LÜ Bin. *Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006)*

**Abstract** Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic and recurrent disease with a wide variety of symptoms, often overlapping with functional gastrointestinal disorders, having different response to proton pump inhibitor (PPI) therapy, and facing various challenging for diagnosis and treatment. It is important for improving the diagnosis via knowing well the clinical manifestations of GERD and related diseases, rational using PPI test, upper gastrointestinal endoscopy and ambulatory esophageal pH/impedance monitoring, and understanding the relationship between the symptoms and reflux events. Different strategies of maintenance therapy should be chosen in accordance with patient's condition for decreasing recurrence. Aggressive acid suppressive therapy, inhibiting gastroesophageal reflux and modulating esophageal hypersensitivity are the main treatment methods for patients with poor response to PPI after ruling out the non-GERD causes.

**Key words** Gastroesophageal Reflux; Diagnosis; Therapy; Proton Pump Inhibitors

胃食管反流病(GERD)是常见的消化道疾病,近十年来发病率逐渐上升,已成为影响民众健康、增加医疗负担的重要问题。随着对其病理生理机制认识的不断深入、质子泵抑制剂(PPI)的广泛应用,该病的诊断和治疗已不再困难。但其发病原因和机制具有多重性、临床表现多样、对治疗的反应性不一,在诊治方面仍存在许多挑战需面对和处置。

一、GERD 表现形式多样,症状与反流的关系不易确定

GERD 是一疾病谱,包括反流性食管炎(RE)、非糜烂性反流病(NERD)和 Barrett 食管,RE、Barrett 食管的诊断有可靠工具(胃镜、病理),但大部分(55%~65%)患者并没有胃镜下食管损伤的客观证据(NERD),诊断主要基于症状。然而,GERD 的症状多样,包括烧心、反酸等典型表现和胸痛、消化不良、咳嗽、哮喘、咽喉不适、咽喉异物感等非典型症状或食管外症状,如何识别症状产生原因是临床困扰之一。

具有典型症状、对 PPI 治疗有较好反应的患者,

GERD 诊断可以确立;表现为非典型症状的患者如同时具有反流症状、对 PPI 治疗有反应,往往说明这些非典型症状是由胃食管反流所致。但是,如果对 PPI 治疗反应不佳、或主要表现为非典型症状,则应进一步检查以确定是否为 GERD。PPI 试验是临床最简单、方便的初步诊断或排除 GERD 的方法,经 6~8 周 PPI 治疗后烧心、反酸症状缓解,强烈支持 GERD 的诊断。分析显示,PPI 试验的敏感性、特异性分别为 78% 和 54%,但结果阴性并不能排除 GERD<sup>[1]</sup>。许多研究证实,NERD 患者对 PPI 治疗的反应性(反酸、烧心等症状的缓解)低于 RE 患者,异常酸暴露越明显,PPI 治疗效果越好。因此,疑有 GERD 而 PPI 试验阴性者尚需进一步检查加以鉴别。24 h 食管 pH/阻抗监测是诊断 GERD 的重要方法,可判断是否存在胃食管反流、反流物的类型(酸、非酸)。监测时机应根据检查目的确定,如需了解有无异常酸反流存在,应在未使用/停用 PPI 状态下进行;如需判断 PPI 治疗反应不佳的原因是抑酸不足、非酸反流还是无异常反流,则应在服用 PPI 时监测。该法有助于区分引起反流症状的原因,24 h

食管 pH/阻抗监测结果可分为 4 组<sup>[2]</sup>:①有异常酸反流,且与症状相关,提示为 GERD;②生理性反流,但与症状相关,提示为食管高敏感;③有异常酸反流,但与症状无关,提示有胃食管反流,但症状并非反流所致;④生理性反流,与症状无关,则提示不是胃食管反流,而是功能性疾病。因此,对有反流症状的患者可根据需要进行上述监测,可以区分症状产生的类型,采用相应治疗策略。

二、GERD 与功能性胃肠病(FGIDs)重叠,影响 GERD 的诊断和治疗

GERD 和功能性消化不良(FD)、肠易激综合征(IBS)等 FGIDs 在人群中发病率高,且常有相互重叠。丹麦一项研究<sup>[3]</sup>显示,6.5% 的受访者有上述 FGIDs 之间的重叠,而在符合 GERD、FD、IBS 诊断标准的患者中,相互重叠率达 30.7%。有资料显示,在 GERD 症状频发的患者中,早饱、嗝气、上腹痛、恶心等消化不良症状发生率明显高于间歇发作或无 GERD 者<sup>[4]</sup>。与 RE 比较,NERD 更易与 FD,尤其是上腹痛综合征(EPS)重叠,且 IBS 的发生率明显增加<sup>[5]</sup>。GERD 与消化不良等重叠者较单独 GERD 者症状更严重、频繁,生活质量较差,躯体症状较多,常伴有焦虑、抑郁、失眠等症状。

理论上 GERD 与 FD 的鉴别并不困难,但实际上,要明确区分这两组人群并不容易,因为两者在流行病学、症状和诊断方面均存在重叠,导致精准诊断困难、过度检查和治疗,加重医疗负担。研究<sup>[6]</sup>显示,按照罗马 III 标准诊断 FD 的 186 例患者中,50% 以上有食管异常酸暴露,病理性反流主要发生在以上腹灼热感为主要表现者中,说明即使采用严格限定的罗马标准,仍难以区分 GERD 与 FD。GERD 与 FD 重叠除影响诊断外,还可影响治疗反应,表现为对 PPI 治疗反应较差,标准治疗效果不佳。

对反流症状不典型或躯体症状较多的患者,应仔细甄别是否是、或合并 FGIDs,以及是否有心理障碍。可基于症状加以分类、鉴别,并在分析共同病理生理学机制的基础上加强优化治疗,除针对 GERD 进行处理外,还应相应处理重叠症状。临床表现提示有 GERD 与 FD 重叠时,应注意区分和掌握可预测对特殊治疗反应的特征,如抑酸治疗对烧心、反酸等 GERD 主要症状非常有效,尤其是排除功能性烧心后,但对上腹胀、早饱、嗝气等消化不良

症状效果十分有限;而促动力药则相反。对于 GERD 和 FD 症状轻微者,生活方式干预(饮食、锻炼、患者教育等)有助于缓解症状。在临床实践中,大部分症状重叠的患者会应用抑酸治疗,但是治疗反应并不理想,此时应注意两种情况:如反流症状缓解,但消化不良症状仍存在,可加用促动力药、消化酶制剂,或疼痛调节剂,如三环类抗抑郁药,可改善上腹部饱胀、餐后恶心等症状;如全剂量 PPI 治疗后反流症状不缓解,需在服用 PPI 状态下行食管 pH 监测,以了解食管异常酸暴露是否控制。

三、与其他疾病相混淆,易被误诊为 GERD

可导致反流样症状的非胃食管反流相关的原因有贲门失弛缓等食管动力异常、嗜酸粒细胞性食管炎、反流样消化不良、胃轻瘫等。一项针对有胃食管反流样症状、PPI 治疗效果不佳患者的研究<sup>[7]</sup>显示,症状与异常酸反流相关仅占 41.67%,6.6% 的患者存在贲门失弛缓、食管无蠕动、食管远端痉挛、胡桃夹食管等严重食管动力障碍,1/3 的患者最终被诊断为非 GERD。另一项针对此类患者的研究<sup>[8]</sup>表明,多模态评价改变原先 GERD 诊断的占 34.5%,导致治疗方案更改的占 42%;嗜酸粒细胞性食管炎、胃轻瘫、贲门失弛缓或动力紊乱患者中分别有 67%、75% 和 48% 合并病理性酸反流。食管动力障碍,如弥漫性食管痉挛、贲门失弛缓等,虽可引起反酸、烧心、胸痛等反流症状,但很少以反流为惟一症状;有些患者胸痛、吞咽障碍等相对特异症状较轻或反流样症状较明显,常被误诊为 GERD, PPI 治疗并不能缓解症状。临床上应注意识别这些情况,采取食管造影、食管高分辨率测压等检查可明确诊断。

嗜酸粒细胞性食管炎是一种慢性、免疫/抗原介导性疾病,表现为食管功能障碍、食管嗜酸粒细胞浸润。其与 GERD 可互为因果,也可并存,主要表现为胃食管反流症状和吞咽困难,常出现食物嵌顿,男性、青年和儿童好发。胃镜检查显示食管环形成、纵向沟壑、裂隙、白色渗出、狭窄等,病理检查显示食管黏膜嗜酸粒细胞  $\geq 15$  个/HPF,应怀疑有嗜酸粒细胞性食管炎,采用 PPI 治疗后重复胃镜检查如嗜酸粒细胞仍  $\geq 15$  个/HPF,可确定诊断<sup>[9]</sup>。嗜酸粒细胞性食管炎患者对高剂量 PPI 治疗缺乏反应,但有部分患者对 PPI 治疗有反应,称之为 PPI 反应性嗜酸粒细胞增多,在诊断中应注意排除。

胃轻瘫是一种慢性胃肠道动力紊乱,表现为胃排空延迟、但无机械性胃流出道梗阻,常继发于糖尿病、外科术后、医源性等,临床表现为早饱、恶心、上腹痛、饱胀、反胃等。胃轻瘫被认为是 GERD 对 PPI 治疗反应不佳的危险因素,可能与胃容受性舒张功能受损、胃排空延迟、下食管括约肌张力缺失等有关。临床上可根据病史、胃排空障碍表现、放射性核素扫描/超声等胃排空检查加以诊断。

#### 四、症状反复发作,需反复就医、耗费医疗资源

大部分 GERD 患者在停止抑酸治疗后半年内症状复发<sup>[10]</sup>,导致患者反复就医、生活质量下降。为减少复发、维持症状缓解、防治并发症和改善生活质量,需维持治疗或行抗反流手术。维持治疗的方式包括持续给药、间歇给药和按需给药。

对短期 PPI 治疗有应答的单纯 GERD 患者,可于治疗期满、症状缓解后停药。对于停药后症状频发患者,则应采取维持治疗方案。研究<sup>[11]</sup>显示,长期 PPI 维持治疗与抗反流手术治疗的疗效相当,安全性相似。但长期维持治疗使患者依从性下降,药物可能的不良反应以及医疗负担加重。因此,维持治疗的原则是用最低的有效剂量充分控制症状和防治并发症。除以原治疗剂量维持外,也可采用减少用药的方法,如每日服用原始治疗剂量的半量、隔天 1 次、甚至 2 次/周,在临床上均起到较好维持症状缓解的作用。临床上应根据患者具体情况酌情选择,要注意定期评估 PPI 剂量和治疗反应,以确保最低有效剂量可用于管理该病情。

按需给药是患者自身根据症状发作情况选择服药,经初始治疗成功后停药观察,一旦出现烧心、反流症状,即再用药至症状消失,既可缓解症状,又能减少药物用量。研究<sup>[12]</sup>显示,按需治疗能有效控制 RE 和 NERD 患者的症状复发,可使 60% 以上的 A、B 级 RE 患者维持症状缓解,但对 C、D 级 RE 患者,PPI 维持治疗的效果显著优于按需治疗。我国 GERD 共识意见建议,NERD 和轻度食管炎(A、B 级)患者停药后症状复发者可采用按需维持,而重度食管炎(C、D 级)以及 Barrett 食管患者通常需要 PPI 长程维持。

虽然长期 PPI 维持能有效减少症状复发,但也存在骨折、肠道细菌感染以及社区获得性肺炎风险增加的问题,故长期使用 PPI 应权衡风险与获益。

#### 五、对 PPI 治疗反应不佳,困扰 GERD 的诊治

抑酸治疗是 GERD 治疗的主要策略,PPI 是最常用的药物,临床疗效满意。但仍有一部分患者(10%~40%)使用 PPI 后症状没有得到改善<sup>[13]</sup>,称之为难治性 GERD。虽然缺乏统一的标准,但一般将经过 8~12 周 PPI 治疗症状未缓解者定义为难治性 GERD。难治性 GERD 主要与胃酸抑制不充分、胃食管反流的持续存在和食管高敏感有关。患者对 PPI 治疗的依从性、服药时间、剂量、PPI 的种类、代谢类型以及夜间酸突破等因素均可导致抑酸治疗不充分,因而反流症状持续。除异常酸反流外,非酸反流在 GERD 发病中也起有重要作用。弱酸/非酸反流也可引起烧心、反流等症状,PPI 并不能减少反流次数,只是改变了反流物的酸度,对于使用 PPI 的患者,弱酸反流是症状持续的重要原因。

通常 PPI 的抑酸作用在数日内即可发挥,但由酸反流引发的食管酸高敏则需抑酸治疗 8 周,甚至 12 周,因此治疗需要一有效的时段方能显现效果。如经足够疗程的 PPI 治疗后症状仍持续,则应进一步检查。首先要明确有反流症状的患者是不是真正的 GERD 患者,要排除那部分易被误诊为 GERD 的人群,如 FGIDs、食管动力障碍、胃排空障碍等。

对已确诊为 GERD 的患者,如症状仍然持续,首先要详细了解其药物服用情况。患者对药物的治疗作用和对疾病的认识主要来自医师的宣传和教育,因此医师应提高对难治性 GERD 重要性的认识,加强与患者的交流,增加患者对服药的依从性。如经足够长疗程的治疗而症状并没有缓解,则应考虑药物抑酸不充分,需加大剂量,增加 PPI 剂量为 2 次/d,或换用其他 PPI;对夜间反流症状难以控制者,睡前增加 H<sub>2</sub>受体拮抗剂有助于缓解症状。在 PPI 治疗状态下进行 24 h 食管 pH/阻抗监测能辨别出哪些患者为抑酸不足、哪些患者存在夜间酸突破,从而采取上述相应措施。

部分患者表现为餐后反流症状,近年研究提示“酸袋”可能是重要原因。海藻酸盐是一种源自海藻的多聚糖,可结合水形成漂浮于近端胃的黏性物质,能减少“酸袋”。盖胃平是海藻酸与抗酸剂的结合物,可增加“酸袋”与胃食管连接部之间的距离,从而消除“酸袋”的作用,减少酸反流的作用强于相同中和胃酸能力的抗酸剂。临床研究<sup>[14-15]</sup>显示,其缓解反流症状的作用优于安慰剂。

如果在 PPI 治疗下有弱酸/非酸反流,则需通过

药物或手术等方式减少反流事件。联合促动力药是主要的治疗措施,临床应用显示能改善反流症状、减少胃食管反流、增加食管廓清能力。Vela等<sup>[16]</sup>采用 pH/阻抗监测研究巴氯芬对反流事件的影响,发现其对健康志愿者和具有烧心症状的患者均可减少酸、非酸和总体反流数量,并能减少酸和非酸反流相关症状。Stretta 射频技术是一种内镜下抗反流手术,对难治性 GERD 的长期疗效确定,安全性好,可改善患者的生活质量,减少药物需求。此外,腹腔镜下胃底折叠术对重症、难治性 GERD 也是一种有效的治疗方法,患者满意度较高<sup>[17]</sup>。

对食管高敏感患者,高剂量 PPI 和抗反流手术不能解决问题,而需选用三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂等疼痛调节剂治疗。

### 参考文献

- 1 Numans ME, Lau J, de Wit NJ, et al. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140 (7): 518-527.
- 2 Boeckstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future[J]. *Gut*, 2014, 63 (7): 1185-1193.
- 3 Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50 (2): 162-169.
- 4 Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9 (10): 824-833.
- 5 Lee SW, Chang CS, Lien HC, et al. Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Presentation and Quality of Life of Patients with Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease[J]. *Med Princ Pract*, 2015, 24 (5): 491-495.
- 6 Xiao YL, Peng S, Tao J, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105 (12): 2626-2631.
- 7 Herregods TV, Troelstra M, Weijenberg PW, et al. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27 (9): 1267-1273.

- 8 Galindo G, Vassalle J, Marcus SN, et al. Multimodality evaluation of patients with gastroesophageal reflux disease symptoms who have failed empiric proton pump inhibitor therapy [J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26 (5): 443-450.
- 9 Dellon ES. Diagnostics of eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, and histologic pitfalls [J]. *Dig Dis*, 2014, 32 (1-2): 48-53.
- 10 Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15 (3): 347-354.
- 11 Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al; LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2011, 305 (19): 1969-1977.
- 12 Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22 (3): 183-191.
- 13 Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease -- where next? [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22 (2): 79-94.
- 14 Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11 (12): 1585-1591; quiz e90.
- 15 Thomas E, Wade A, Crawford G, et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39 (6): 595-602.
- 16 Vela MF, Tutuian R, Katz PO, et al. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17 (2): 243-251.
- 17 Antoniou SA, Delivoria P, Antoniou GA, et al. Symptom-focused results after laparoscopic fundoplication for refractory gastroesophageal reflux disease -- a prospective study [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2008, 393 (6): 979-984.