

难治性胃食管反流症状一定是胃食管反流病吗？

吕 宾

浙江中医药大学附属第一医院消化内科(310006)

摘要 胃食管反流症状可由酸、非酸或弱酸等病理性反流所致,也可出现于食管高敏感、食管动力障碍、食管器质性疾病或解剖异常等情况。难治性胃食管反流病(GERD)是指经标准剂量质子泵抑制剂(PPI)治疗后症状仍不能缓解的 GERD。大部分 PPI 治疗效果不佳的反流症状患者,其病因并非反流,而是由嗜酸粒细胞性食管炎、食管动力障碍、胃轻瘫或合并功能性胃肠病所致,对这类患者应详细了解病史,并行胃镜、病理检查以及食管 pH/阻抗监测以明确其潜在病因。

关键词 胃食管反流; 食管 pH 监测; 胃肌轻瘫; 食管炎

Refractory Gastroesophageal Reflux Symptoms Not Necessarily Denotes Gastroesophageal Reflux Disease LÜ Bin.
Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006)

Abstract The symptoms of gastroesophageal reflux may be induced by acid reflux, nonacidic or weakly acidic reflux, and also can occur with hypersensitive esophagus, esophageal motility disorders, or other organic/anatomical abnormalities of esophagus. Refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) denotes the symptoms of GERD could not be remitted with the standard dosage proton pump inhibitor (PPI) therapy. In most patients with refractory symptoms the etiology is of non-reflux-related causes, such as eosinophilic esophagitis, esophageal motility disorders, gastroparesis, or concomitant functional gastrointestinal disorders. A careful and detailed understanding of patient's medical history, examination with endoscopy and biopsy pathology, and esophageal pH-impedance monitoring are very important for identifying the potential cause.

Key words Gastroesophageal Reflux; Esophageal pH Monitoring; Gastroparesis; Esophagitis

胃食管反流的典型症状是反酸、烧心,还可有胸痛、咽喉部不适、咳嗽、上腹部不适等表现,但吞咽困难并不属于反流症状。酸反流、非酸或弱酸反流、食管对反流物的敏感性增高、功能性食管病、食管动力障碍、嗜酸粒细胞性食管炎以及食管器质性疾病或解剖异常等诸多原因均可引起反流样症状产生。

胃食管反流病(GERD)是指胃内容物反流至食管而产生的不适症状,可伴有食管黏膜损伤,其发病率近年来持续上升,明显影响患者的生活质量,同时也造成巨大的医疗负担。抑酸治疗是治疗 GERD 最主要的手段,而质子泵抑制剂(PPI)抑酸作用强、起效快、持续时间长,已成为治疗 GERD 的标准药物。但是,仍有约 30% 的患者经 PPI 标准剂量(qd 甚至 bid)治疗 8 周后症状不能缓解,称之为“难治性 GERD”^[1-2],中国 2014 年 GERD 共识意见则将

治疗时间定义为至少 8 ~ 12 周^[3]。

难治性胃食管反流症状是否等同于难治性 GERD? Charbel 等^[4]的回顾性研究中,250 例经 PPI 治疗后胃食管反流症状仍未缓解的患者在 PPI 治疗状态下进行食管 pH 监测,结果显示 PPI qd 治疗时仍有 1/3 的患者存在食管异常酸暴露,而 PPI bid 治疗症状性 GERD 患者食管 pH 监测结果异常的可能性较小,提示对于经 PPI bid 治疗失败的患者,应寻找其他原因。一项多中心研究^[5]对 PPI bid 治疗 1 个月后胃食管反流症状未缓解的患者进行食管 pH 与阻抗联合监测,结果发现 52% 的患者症状指数(symptom index, SI)阴性,54% 的患者症状相关可能性(symptom-association probability, SAP)阴性,说明其症状并非反流所致;另外,48% SI 为阳性的患者中,异常酸暴露仅 11%,非酸暴露为 37%,提示非酸反流也可引起反流样症状。笔者对 75 例具有反酸、烧心等症状、PPI bid 治疗 2 个月后症状持续的患者,在服用 PPI 的状态下进行高分辨率食管测压、

24 h 食管 pH 和阻抗监测,发现 38% 的患者存在食管体部蠕动障碍,食管病理性反流仅占 27%,症状与反流无关占 32%,弱酸和非酸反流占 42%。上述研究结果说明导致反流症状的除胃食管反流外,尚有其他原因。24 h 食管 pH 和阻抗监测是有效的检查方法,有助于区分引起反流症状的因素,在停止 PPI 治疗后进行检查,结果可分为 4 种情况:①过度反流且与症状相关,为症状性 GERD;②生理性反流且与症状相关,属食管高敏感;③过度反流但与症状不相关,虽也属 GERD,但症状与反流并非直接相关;④生理性反流且与症状不相关,则不是 GERD。有研究显示,60% ~ 70% 的难治性反流症状并不与胃食管反流相关^[6]。

可导致反流样症状的非胃食管反流相关的原因有嗜酸粒细胞性食管炎、贲门失弛缓等食管动力异常、反流样消化不良以及胃轻瘫等。对 106 例难治性反流症状患者的研究^[7]显示,24 h 食管酸暴露时间 < 6% 者占 56.6%、SAP 阳性仅占 41.67%,食管测压显示 22.6% 的患者有轻微食管动力缺陷,主要是无效蠕动,7 例(6.6%) 患者存在严重的动力障碍(贲门失弛缓、食管无蠕动、食管远端痉挛各 2 例,胡桃夹食管 1 例),9 例患者同时伴有功能性消化不良。在这一组资料中,1/3 的难治性反流症状患者最终被诊断为非 GERD。一项针对 PPI 治疗失败的反流症状患者的研究^[8]利用症状问卷、内镜和多点食管活检、食管动力测定、24 h 食管 pH 监测、胃放射性核素扫描等进行多模态评价,结果显示多模态评价改变原先 GERD 诊断者占 34.5%,导致治疗方案更改者占 42%;合并嗜酸粒细胞性食管炎、胃轻瘫、贲门失弛缓或动力紊乱者分别为 67%、75% 和 48%。由于这些患者的症状常不典型,重叠诊断较频且多元化,因此应基于客观证据选择恰当的治疗方式。

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,需除外其他原因所致的食管嗜酸粒细胞增多,包括 GERD。嗜酸粒细胞性食管炎与 GERD 之间具有某些关联性,两者可互为因果,也可并存,GERD 患者的食管黏膜中可有嗜酸粒细胞作为慢性炎症细胞浸润^[9]。嗜酸粒细胞性食管炎主要表现为胃食管反流症状和吞咽困难,常出现食物嵌顿,好发于男性、青年和儿童。如对高剂量 PPI 治疗缺

乏反应,即可作出诊断,但也可能因此被误诊为难治性 GERD。近年来发现 40% 的食管嗜酸粒细胞增多患者对 PPI 治疗有反应,称之为 PPI 反应性嗜酸粒细胞增多(PPI-responsive esophageal eosinophilia, PPI-REE),基于现今的研究,PPI-REE 更类似于嗜酸粒细胞性食管炎。因此,根据对 PPI 治疗的临床和组织学反应不能有效排除嗜酸粒细胞性食管炎和确定 GERD,采用 PPI 反应性作为嗜酸粒细胞性食管炎的诊断标准时,一定要排除 PPI-REE。如临床表现为胃食管反流症状,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 ≥ 15 个/高倍视野,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 ≥ 15 个/高倍视野,即可明确诊断^[10]。

食管动力障碍,如弥漫性食管痉挛、贲门失弛缓等,也可引起胃食管反流症状(如反胃、胸痛),但很少以反流为惟一症状,通过食管造影、食管高分辨率测压等即可明确诊断。然而,许多患者的胸痛、吞咽障碍等相对特异的症状较轻或反流样症状较明显,常被误诊为 GERD,但 PPI 治疗并不能缓解症状。在笔者研究的 75 例表现为难治性反流症状的患者中,最终明确诊断贲门失弛缓和弥漫性食管痉挛者各 1 例。

胃轻瘫是一种慢性胃肠道动力紊乱,表现为胃排空延迟,无机械性胃流出道梗阻,常继发于糖尿病、外科手术后或为医源性,临床表现为早饱、恶心、上腹痛、饱胀、反胃等。难治性 GERD 患者有 8% ~ 10% 存在胃轻瘫,由于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,胃轻瘫被认为是 GERD 对 PPI 治疗反应不佳的危险因素,但是,临床上胃轻瘫与难治性 GERD 之间是否存在因果关系目前尚不清楚。有研究^[11]显示,PPI 治疗失败的 GERD 患者胃排空延迟症状(如餐后饱胀、早饱、嗝气、恶心等)更为严重,认为胃轻瘫可削弱 GERD 患者对 PPI 的反应。但 Tavakkoli 等^[12]对 42 例经 PPI 治疗后症状仍然存在的 GERD 患者行食管 pH 和阻抗监测,同时采用放射性核素扫描判断胃排空情况,结果显示,无论是否伴有胃轻瘫,两组酸、非酸反流事件并无明显差异。因此,GERD 与胃轻瘫之间的确切关系尚需进一步行大样本临床研究加以阐述。

Savarino 等^[13] 对非糜烂性反流病 (NERD)、食管高敏感和功能性烧心患者的各种症状进行比较,发现上腹部胀满感、早饱、嗝气等消化不良症状在功能性烧心患者中更为常见。Wu 等^[14] 的研究显示,合并肠易激综合征与 GERD 患者 PPI 治疗失败相关。Zerbib 等^[15] 的临床研究也显示,合并功能性消化不良、肠易激综合征等功能性胃肠病是 GERD 患者 PPI 治疗失败的独立因子。对难治性胃食管反流症状患者的临床资料进行分析,结果显示不典型 GERD 症状、病程与严重程度、肥胖、生活方式干预以及对治疗的依从性均可影响 PPI 治疗效果,合并功能性消化不良、肠易激综合征或与食管动力异常等重叠往往表现对 PPI 治疗反应不佳^[11]。对反流症状不典型或症状较多的患者,应仔细甄别是否为、或合并功能性胃肠病,并采取相应治疗措施。此外,对于难治性胃食管反流症状患者,还应注意是否有心理障碍,焦虑与反流样症状的持续存在有关。

临床上常依据患者的反流症状作出诊断并制订治疗方案,而对 PPI 治疗反应不佳的患者往往与胃食管反流无关。因此,对于表现为胃食管反流症状而 PPI 治疗效果不佳的患者,应详细了解病史(医嘱依从性、过敏史、症状特点等)。胸骨后灼热感或烧心是 GERD 非常重要的症状,大样本随机对照研究^[16] 显示,PPI 对缓解胸骨后灼热感最为有效。反胃也是胃食管反流的重要症状,但 PPI 治疗的有效性低于烧心症状,因为反胃常由反流屏障的机械性损伤和大量反流所致。临床表现为烧心和反胃症状的患者,经 PPI 治疗后常表现为烧心得到有效缓解,但反胃仍持续存在。咳嗽、胸痛、睡眠障碍等非典型症状也对 PPI 治疗反应不佳,因为这些患者往往被过度诊断为 GERD。

食管结构和功能的检查对于寻找反流症状产生的原因非常重要,结构检查可采用胃镜、食管多点活检以及食管钡餐检查;功能检测则可选择高分辨率食管测压、24 h 食管 pH/阻抗监测以及胃放射性核素扫描。24 h 食管 pH/阻抗监测可对反流事件加以鉴定,明确是否有异常反流、是酸反流抑或非酸反流、反流与症状相关与否,以此判断是真正的 GERD 还是食管高敏感或功能性烧心。食管 pH/阻抗监测应在 PPI 治疗状态下还是停药后进行尚有争议。一项研究^[17] 显示,在停用 PPI 的状态下,食管

pH/阻抗监测较单纯 pH 监测仅增加 4% 的诊断率,而在 PPI 治疗状态下监测,诊断率可增加 17%。但是,另一项研究^[18] 显示,在停用 PPI 状态下监测具有更高的阳性 SAP。因此,应根据监测目的选择监测时间,如欲了解是否有异常酸反流,应在停用 PPI 后进行监测;如欲了解在 PPI 治疗下是否依然存在异常酸反流以及反流症状的原因,则应在服用 PPI 时监测。采用高分辨率食管测压能了解上、下食管括约肌压力、松弛率、食管蠕动情况等,有助于诊断贲门失弛缓、弥漫性食管痉挛等食管动力障碍性疾病。胃镜检查如发现食管黏膜水肿、食管环形成、纵向沟壑等表现,食管多点活检病理检查显示 ≥ 15 个嗜酸粒细胞/高倍视野,则可诊断嗜酸粒细胞性食管炎。反流样消化不良、胃轻瘫患者可表现为恶心、餐后上腹饱胀、早饱、嗝气等,可被疑诊为 GERD,对 PPI 治疗反应不佳、各种检查未发现器质性异常,或放射性核素扫描等显示胃排空延迟可作出相应诊断。

总之,难治性 GERD 是对 PPI 治疗缺少反应的 GERD,反流为其根本病因。而难治性胃食管反流症状常与非 GERD 原因重叠,如胃轻瘫、消化不良、食管高敏感、胃肠功能紊乱等,对抑酸治疗缺乏反应者,应行食管 pH/阻抗监测,检查结果阴性说明反流不是症状的原因,应进一步寻找非 GERD 原因。

参考文献

- 1 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, 15, 22 (2): 79-94.
- 2 Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus [J]. *Gut*, 2016, 65 (9): 1402-1415.
- 3 中华医学会消化病学分会. 2014 年中国胃食管反流病专家共识意见 [J]. *中华消化杂志*, 2014, 34 (10): 649-661.
- 4 Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100 (2): 283-289.
- 5 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[J]. Gut, 2006, 55 (10): 1398-1402.

6 Ates F, Vaezi MF. New approaches to management of PPI-refractory gastroesophageal reflux disease [J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2014, 12 (1): 18-33.

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 Kia L, Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and controversies [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12 (7): 379-386.

10 Dellon ES. Diagnostics of eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, and histologic pitfalls[J]. Dig Dis, 2014, 32 (1-2): 48-53.

11 Dickman R, Boaz M, Aizic S, et al. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2011, 17 (4): 387-394.

12 Tavakkoli A, Sayed BA, Talley NJ, et al. Acid and non-acid reflux in patients refractory to proton pump inhibitor therapy: is gastroparesis a factor? [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (37): 6193-6198.

13 Savarino E, Pohl D, Zentilin P, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease [J]. Gut, 2009, 58 (9): 1185-1191.

14 Wu JC, Lai LH, Chow DK, et al. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastro-esophageal reflux disease [J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23 (2): 155-160.

15 Zerbib F, Belhocine K, Simon M, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease [J]. Gut, 2012, 61 (4): 501-506.

16 Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H, et al. Concomitant symptoms itemized in the Reflux Disease Questionnaire are associated with attenuated heartburn response to acid suppression [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107 (9): 1354-1360.

17 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 [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101 (9): 1956-1963.

18 Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: ‘on’ or ‘off’ proton pump inhibitor? [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103 (10): 2446-2453.

(2017-01-03 收稿)

· 简 讯 ·

2017 美国消化疾病周会议信息

美国消化疾病周(DDW)由美国肝病研究学会(AASLD)、美国胃肠病学会(AGA)、美国胃肠内镜学会(ASGE)和消化道外科学会(SSAT)四个学会联合主办,是国际消化病领域大规模、高学术水平的会议及展览会,每年都吸引约 15 000 名来自世界各地的该领域杰出的医师、研究员和学者参会,会议上世界顶级专家将对胃肠病学、肝病、内镜学和外科最新进展进行深入的探讨。通过此次会议,您可以了解到胃肠病、肝病、内镜、胃肠外科、预防、诊断和消化功能紊乱以及尖端技术进步的最新进展。

会议时间:2017 年 5 月 6 - 9 日

会议地点:美国 芝加哥

参会对象:政府代表、医院管理者、科室主任、副主任、医师以及从事相关领域研究的专家、科研人员、医药企业等

详情请点击 2017 DDW 官方网站:<http://www.ddw.org/home>