

• 综 述 •

胃食管反流病呼吸系统并发症的诊治

张涛 综述 谢鹏雁 审校

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见的动力障碍性疾病,国内据北京、上海两地普查,估计人群发病率约5.77%^[1]。GERD除了可累及消化道外,还可累及口腔、咽喉、肺等多个部位,近年来,GERD对呼吸系统的损害更引起了许多学者的重视。

1 GERD呼吸系统并发症

1.1 胃食管反流性咳嗽 许多研究表明,GERD可引起咳嗽^[2,3],在不明原因的慢性咳嗽中,GERD是最常见的三种病因之一^[3,4],甚至可以没有GERD的症状,而仅有咳嗽^[5]。GERD引起咳嗽的可能机制包括:(1)胃酸、胆盐等胃内容物反流到食管,经咽喉部吸入到肺,刺激和损伤气管、支气管黏膜,引起黏膜炎症、感染及支气管痉挛。Jack等^[6]同步监测食管和气管内pH值,证实GERD患者有酸反流进入气管。(2)神经源性。Wunderlich等^[2]发现胃食管反流性咳嗽患者多数只存在远端反流,咳嗽与远端反流呈正相关,故Lodi等^[7]认为,反流物刺激食管感受器,通过迷走神经反射,引起反射性咳嗽。Daoui等^[8]经动物实验证实食管下段滴酸可使气道血管蛋白质外渗增加3~5倍,血浆中速激肽升高,并且认为速激肽NK₁、NK₃受体在其中起重要作用。刘春丽等^[9]也发现胃食管反流性咳嗽患者气道存在明显的神经源性炎症。

1.2 支气管哮喘 Wu等^[10]给支气管哮喘患者食管下段滴稀盐酸,发现给予稀盐酸刺激食管下段可使患者咳嗽反应增加,提示胃食管反流是引起哮喘状态的一个重要原因。Harding等^[11]分析了199例哮喘患者,164例(82%)有反流症状,164例中118例24h食管pH监测有异常,35例无反流症状的患者中仅10例24h食管pH监测有异常,监测的过程中119例(78.8%)呼吸道症状与食管酸反流有

关,90.5%的咳嗽与食管酸反流有关,故认为胃食管反流可能是哮喘的一个触发因素。Kiljander等^[12]也发现食管下段反流的严重度与支气管的反应性有关,采用抗反流的Nissen胃底折叠术可以改善气道的高反应性,改善肺功能。但也有学者认为手术不能改善已损伤的肺功能^[13]。

1.3 其他 Tobin等^[14]观察到17例特发性肺纤维化患者中,16例有食管酸暴露,8例非患者中仅4例有食管酸暴露。说明酸反流是特发性肺纤维化的一个病因。近年来,关于GERD并发肺炎的病例也有所增加^[15]。在一项关于准备行肺移植的患者的研究中发现GERD的发生率较高,研究建议终末肺部疾病患者应该行pH检测筛查GERD^[16]。此外,GERD还可引起慢性支气管炎、支气管扩张及脓胸。同时,支气管哮喘、慢性阻塞性肺病等也可加重GERD^[17,18]。

2 GERD呼吸系统并发症的诊断

GERD出现呼吸系统并发症容易被误诊或漏诊,特别是部分患者仅出现呼吸系统症状而就诊时,应仔细询问病史和查体,摄X线胸片^[4],在此基础上,根据病情作相关的检查,目前常用的检查如下。

2.1 胃食管反流性疾病问卷 Shaw等^[19]利用12条的反流性问卷进行GERD诊断,认为这是有效和可靠的。国内学者在上海、北京对128例烧心、反酸、胸骨后疼痛、反食等症状的患者进行反流性疾病问卷调查,以内镜检查及24h食道pH监测为金标准,以12分为临界值,发现敏感度为94.12%,特异度为50.00%,认为反流性疾病问卷调查是诊断GERD的一个良好的筛选试验^[20]。

2.2 内镜检查 上消化道内镜检查是诊断GERD的重要手段,可直接观察到食管黏膜的病变,阳性虽有助于诊断,但阴性不能排除,因为许多GERD患

收稿日期:2006-09-15

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院消化科

作者简介:张涛,男,1969年7月生,贵阳市人,医学硕士,副主任医师。现工作单位:贵阳医学院附属医院消化科

通讯作者:谢鹏雁,E-mail:xiepengyan@medmail.com.cn

者并无食管下可见的病变, Schindlbeck 等^[21]经内镜取胃食管交界上方 2~5cm 组织活检(包括细胞浸润、乳头长度等)发现, 在没有内镜可见的食管糜烂时并不能作出 GERD 的诊断, 也就不可能作出相关的呼吸系统并发症的诊断。

2.3 24h 食管 pH 监测 这是目前公认的诊断胃食管反流的金标准。24h 食管 pH 监测可以测定食管内 24h 之中立位、卧位时 $\text{pH} < 4$ 的时间及 $\text{pH} < 4$ 的总时间, 酸反流的次数, 反流时间 $> 5\text{min}$ 的反流次数, 最长酸反流时间, 以及反流与症状的关系, 从而确定食管有无酸暴露及这些酸暴露与症状之间的关系。这项检查在诊断 GERD 食管外损害时可以反映酸反流和食管外损害症状发生的相关性。例如, 哮喘在酸反流发生(食管 $\text{pH} < 4.0$)时或在其发生后很短时间(10min 内)发作则可提示 GERD 是引起哮喘的原因, 即哮喘很可能是 GERD 的一个食管外表现。据 Vaezi 等^[22]报道, 他们对确诊的 11 名 GERD 相关性咳嗽患者, 11 名呼吸道原因的咳嗽患者及 9 名病因不明的咳嗽患者进行 24h pH 监测得出, 这项诊断方法的敏感性为 91%, 特异性为 82%。而且, Peter 等^[23]对 54 名考虑因反流引起慢性咳嗽和哮喘的患者进行的临床试验发现, 经 pH 监测证实有反流的患者对抑制胃酸、手术等抗反流治疗的疗效要比 pH 监测无反流的患者好得多, 因此, 咽和食管多点 pH 监测无论在诊断还是在指导治疗方面都有意义。同时监测食管内胆盐的变化可知有无胆汁反流。敏感性和特异性均很高。该检查还可指导进一步的治疗措施的选择^[5, 11, 24~27]。

2.4 钡餐检查 上消化道钡餐检查无创、无痛苦, 但对确定胃食管反流价值有限。Johnston 等^[28]和 Creteur 等^[29]均发现钡餐检查虽有阳性表现, 但其敏感性和特异性均不高, 仅对食管裂孔疝的诊断有较大价值, 因此, 其对胃食管反流的诊断用处不大。

2.5 放射性核素检查 Crausaz 等^[30]用放射性核素检查发现 75% (24/32) 患者有放射性物质反流入呼吸道, 有助于诊断。

2.6 食管滴酸试验 给食管下段滴入稀盐酸, 可诱发咳嗽等症状, 有助于 GERD 呼吸系统并发症的诊断^[10]。

2.7 食管测压 食管压力测定并不能诊断胃食管反流, 但对于考虑手术治疗的患者, 则必须进行食管压力测定, 以排除其他诊断, 特别是贲门失弛缓^[31]。

2.8 诊断性治疗 经验性地给予足量或双倍的质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗可作

为胃食管反流的诊断试验, 如奥美拉唑 20mg, 2 次/d, 以 1 周内症状缓解为标准, 与内镜检查及 24h 食管 pH 监测相比, 其敏感性为 75%, 特异性为 55%^[32]。Poe 等^[33]发现, 单用 PPI 或联用促动力药治疗, 4~6 周后, 79% 的胃食管反流性咳嗽患者有效。其他学者也获得类似的结论^[34~36]。

3 GERD 呼吸系统并发症的治疗

主要是治疗 GERD, 因为在 GERD 控制后相应的并发症也会随之控制。

3.1 生活习惯改变 这包括抬高床头 15~20cm, 减少脂肪摄入, 戒烟, 餐后不宜立即卧床, 避免增加腹压等^[37]。

3.2 药物治疗 目的是提高下食管括约肌张力, 抑制酸分泌, 避免食管酸暴露。常用药物如下。

3.2.1 H_2 受体阻滞剂 可有效地抑制酸分泌, 从而避免食管酸暴露, 常用的药物有雷尼替丁。Euler 等^[38]将 328 例患者分为 3 组, A 组给予雷尼替丁 150mg, 4 次/d ($n=106$), B 组给予雷尼替丁 300mg, 4 次/d ($n=106$), C 组给予安慰剂 ($n=116$), 共治疗 12 周, 结果发现 A 组 8 周和 12 周的治愈率分别为 69% 和 79%, B 组 8 周和 12 周的治愈率分别为 62% 和 74%, 安慰剂组则分别为 28% 和 40%, 而安全性相似, 说明雷尼替丁治疗是有效的。法莫替丁也有类似的疗效。

3.2.2 PPI 这是目前研究较多的一类药物, 其中奥美拉唑的治疗性研究较多。Kiljander 等^[39]采用随机、双盲、安慰剂对照、交叉试验, 将 29 例胃食管反流性咳嗽患者随机分为两组, 分别给予奥美拉唑 40mg, 1 次/d 和安慰剂治疗 8 周, 经过 2 周的洗脱期(即停药 2 周)后, 两组交换治疗方法继续治疗 8 周。发现奥美拉唑(40mg 1 次/d)对胃食管反流性咳嗽及反流症状均有改善, 且治疗停止后对咳嗽及反流症状仍然有减轻。其他学者也取得了相似的结果^[40]。应用其他 PPI 类药物也有类似疗效^[41]。在使用 PPI 进行长程治疗(12 个月)难治性反流性食管炎及预防复发也有效, 但可能有增加萎缩性胃炎发生的危险性^[42, 43]。

3.2.3 促动力药 促动力药可提高下食管括约肌张力, 促进胃排空。曾采西沙比利单用或与 PPI 联用治疗 GERD, 取得良好的疗效, 但与 PPI 联用较单用西沙比利疗效为佳, 也较与雷尼替丁联用疗效好^[44]。但之后出现的不良反应特别是心脏不良反应限制了使用。其他促动力药, 如多潘立酮、胃复安

等也可使用。

3.2.4 黏膜保护剂 硫糖铝可保护黏膜,与其他药物联用疗效较好^[44]。

3.3 手术治疗 对于药物治疗不佳者可采用抗反流手术,如 Nissen 胃底折叠术等,可在腹腔镜下或开腹、开胸手术。Ekstrom 等^[45]为 24 例有呼吸系统并发症的患者施行胃底折叠术治疗,随访 12 个月,发现抗反流手术对 GERD 所致咳嗽和哮喘均有效,而对慢性咳嗽的疗效较哮喘好。其他研究也得出类似的结论,并且认为手术对 GERD 呼吸系统症状的控制优于药物治疗^[46]。总之,GERD 可引起呼吸系统的多种并发症,诊断上应注意鉴别,治疗仍以药物治疗为主,必要时可采用手术治疗。

参考文献

- [1] 潘国宗,许国铭,郭慧平,等. 北京上海胃食管反流症状的流行病学调查. 中华消化杂志, 1999, 19: 223-226.
- [2] Wunderlich AW, Murray JA. Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci, 2003, 48: 1050-1056.
- [3] Palombini BC, Villanova CAC, Araujo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough -asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. Chest, 1999, 116: 279-284.
- [4] 毕玉田,王耀丽,洪新,等. 104 例慢性咳嗽的临床诊断和治疗. 第三军医大学学报, 2004, 26: 2162-2164.
- [5] Sifrim D, Dupont L, Zhang X, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH and impedance monitoring. Gut, 2005, 54: 449-454.
- [6] Jack CIA, Calverley PMA, Donnelly RJD, et al. Simultaneous tracheal and esophageal pH measurements in asthmatic patients with gastroesophageal reflux. Thorax, 1995, 50: 201-204.
- [7] Lodi U, Harding SM, Coghlan HC, et al. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. Chest, 1997, 111: 65-71.
- [8] Daoui S, Agostino D, Gallelli L, et al. Tachykinins and airway microvascular leakage induced by HCl intra-esophageal instillation. Eur Respir J, 2002, 20: 268-273.
- [9] 刘春丽,赖克方,陈如冲,等. 胃食管反流性咳嗽患者气道黏膜与分泌物中神经肽含量的变化. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28: 520-524.
- [10] Wu DN, Yamauchi K, Kobayashi H, et al. Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma. Chest, 2002, 122: 505-509.
- [11] Harding SM, Guzzo MR, Richer JE. Twenty-four esophageal pH testing in asthmatics-respiratory symptom correlation with esophageal acid events. Chest, 1999, 115: 654-659.
- [12] Kiljander TO, Salomaa ERM, Hietanen EK, et al. Gastroesophageal reflux and bronchial responsiveness: correlation and the effect of fundoplication. Respiration, 2002, 69: 434-439.
- [13] Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. Chest, 1999, 115: 848-856.
- [14] Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158: 1804-1808.
- [15] 林凡. 老年胃食管反流性疾病并发肺炎 21 例临床分析. 中国综合临床, 2000, 16: 666-667.
- [16] Sweet MP, Herbella FA, Leard L, et al. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patient awaiting lung transplantation. Ann Surg, 2006, 24: 491-497.
- [17] Ruigomez AR, Rodriguez LAG, Wallander MAW, et al. Gastroesophageal reflux disease and asthma—a longitudinal study in UK general practice. Chest, 2005, 128: 85-93.
- [18] Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. Chest, 2001, 119: 1043-1048.
- [19] Shaw MJ, Talley NJ, Beebe TJ, et al. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol, 2001, 96: 52-57.
- [20] 中国胃食管反流病研究协作组. 反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值. 中华消化杂志, 2003, 23: 651-654.
- [21] Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG, et al. Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. Gut, 1996, 39: 151-154.
- [22] Vaezi MF, Richter JE. Twenty-four hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough. South Med J, 1997, 90: 305-311.
- [23] Peter F, Schnatz, June A, et al. Pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux: use of ambulatory pH monitoring to diagnose and to direct therapy. Am J Gastroenterol, 1996, 91: 1715-1719.

- [24] Katzka DA, Paoletti V, Leite L, et al. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 2110-2113.
- [25] 朱惠明, 黄勋, 邓传珍, 等. 食管内酸、胆盐监测及内镜检查对胃食管反流病的诊治意义. *中华消化杂志*, 2001, 21: 608-610.
- [26] Issing WJ, Karkos PD, Perreas K, et al. Dual-probe 24-hour ambulatory pH monitoring for diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol*, 2004, 118: 845-848.
- [27] Murphy DW, Yuan Y, Castell DO. Does the intra-esophageal pH probe accurately detect acid reflux? Simultaneous recording with two pH probes in humans. *Dig Dis Sci*, 1989, 34: 649-656.
- [28] Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, et al. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 1181-1185.
- [29] Creteur V, Thoeni RF, Federle MP, et al. The role of single- and double-contrast radiography in the diagnosis of reflux esophagitis. *Radiology*, 1983, 147: 71-75.
- [30] Crausaz FM, Faver F. Aspiration of solid food particles into the lungs of patients with gastroesophageal reflux and chronic bronchial disease. *Chest*, 1988, 93: 376-378.
- [31] American Gastroenterological Association(AGA). American Gastroenterological Association medical position statement; clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology*, 2005, 128: 207-208.
- [32] Johnsson F, Weywadt L, Sonhaug JN, et al. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33: 15-20.
- [33] Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific for diagnosis and treatment. *Chest*, 2003, 123: 679-684.
- [34] 许国铭, 方裕强, 程能能, 等. 质子泵抑制剂(奥美拉唑)试验在胃食管反流病中的诊断价值. *中华消化杂志*, 2002, 22: 7-10.
- [35] Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology*, 1998, 115: 42-49.
- [36] Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94: 3131-3138.
- [37] 于皆平, 沈志祥, 罗和生, 主编. 实用消化病学. 北京: 科学出版社, 1999. 43-54.
- [38] Euler AR, Murdock RH, Wilson TH, et al. Ranitidine is effective therapy for erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88: 520-524.
- [39] Kiljander TO, Salomaa ERM, Hietanen EK, et al. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J*, 2000, 16: 633-638.
- [40] Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for esophagitis. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1106-1110.
- [41] Monnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, et al. Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest™: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20mg pantoprazole or 20mg esomeprazole. *Digestion*, 2005, 71: 152-158.
- [42] Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Jansen MJ, et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med*, 1994, 121: 161-167.
- [43] Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1018-1022.
- [44] 方益红, 程海林. 硫糖铝、雷尼替丁、西沙必利联合治疗反流性食管炎的近期疗效观察. *安徽医学*, 2000, 21: 48-49.
- [45] Ekstrom T, Johansson KE. Effects of anti-reflux surgery on chronic cough and asthma in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Respir Med*, 2000, 94: 1166-1170.
- [46] Wetscher GJ, Glaser K, Hinder RA, et al. Respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease following medical therapy and following antireflux surgery. *Am J Surg*, 1997, 174: 639-643.