

报症状的患者。若患者有吞咽困难、消瘦、恶液质、出血等报警症状,则不宜采用本试验,以免耽误病情。

3.2 放大、染色内镜检查 食管炎症是诊断 GERD 的重要依据,但对 NERD 病人来说,常规内镜检查却正常,使 NERD 诊断无所适从。近年来通过放大内镜、染色内镜等观察,发现在这些患者中,内镜检查可见黏膜发红、粗大、齿状线模糊,黏膜血管紊乱等微小改变,这些微小改变可能是 GERD 的早期黏膜变化,认为是 NERD 诊断的重要依据。因而开展放大内镜、染色内镜检查可以提高 GERD 诊断的阳性率。

3.3 食管胆汁、无线食管 pH 与 TLESRs 检测 24 h 动态 pH 检测通常认为是 GERD 诊断的金标准,但有一部分患者食管 pH 检测在正常范围内,可能原因一是确实食管内无酸反流,食管炎可能为胆汁反流所致;二是检测时间太短,未抓到酸反流的时间段。解决办法是如高度怀疑有胆汁反流,可用 Billitec 作食管胆汁反流检测,对诊断有助。近年来有一种胶囊样 pH 探头,可通过传送装置刺入食管黏膜,此种探头可不断将 pH 变化数据输送给接收器,如果探头不脱落,可检测到 24~48 h 的食管 pH 结果,对确诊 GERD 有助。

LES(下食管括约肌)静息压力降低,可作为

GERD 患者病因诊断的依据之一,但大部分患者 LES 变化不大。由于袖套式测压导管能长时间监测 LES 压力,LES 一过性松弛(TLESRs)是引起胃食管反流的最主要因素。TLESRs 是指非吞咽情况下 LES 发生自发性松弛。其松弛时间明显长于吞咽时(可持续 8~10 s),并常伴有胃食管反流。因而检测 TLESRs 也有助于 GERD 的诊断。

总之,新的概念促进了新技术的产生,新技术的应用也证实了新概念的正确性,两者互相论证,使人们对 GERD 的认识逐步深化。

参考文献

- 1 潘国宗,许国铭,郭慧萍,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 王进海,罗金燕.胃食管反流病流行病学及临床研究.基础医学与临床,2001,21(增刊):45.
- 3 Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? Am J Gastroenterol, 2002,97:1901-1909.
- 4 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.
- 5 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.

·专题笔谈·

胃食管反流病药物治疗的现代观点

吴本俨

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种严重影响生活质量的常见病和慢性病,烧心、反酸是胃食管反流的主要症状。京沪地区调查约7%的人患有GERD。笔者对北京地区2000例老年人问卷调查结果表明,至少15%的老年人每月有胃食管反流症状^[1]。迄今而言,药物治疗是

GERD 治疗的主要方法。因此,科学合理地选择药物种类和剂量,制定适宜的治疗策略和方案十分重要。

1 治疗 GERD 的药物

目前治疗 GERD 的有效药物主要为抑酸剂、胃肠动力药、黏膜保护药物和抗酸剂。抑酸剂通过抑制胃酸分泌,减少食管酸暴露发挥作用。胃肠动力药促进食管的蠕动,加强酸廓清而发挥治疗作用。临床研究表明,GERD 的药物治疗基础主要是抑酸。抑制胃酸分泌是最主要的治疗措施。

收稿日期:2004-07-20

作者单位:100853 北京市,解放军总医院南楼消化科

作者简介:吴本俨,男,1954年7月生,山东省烟台市人,医学博士,主任医师,教授,科主任

1.1 抑酸剂 包括质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和组胺 H_2 受体拮抗剂(H_2 RA)。该类药物主要是通过抑制胃酸分泌,减少反流物的酸度,降低胃蛋白酶的活性,从而缓解症状,促进受损食管黏膜的修复。此外,胃内碱化也可以促进胃泌素的释放,有可能升高食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力。食管炎的愈合、GERD 症状的缓解与 24 h 食管 pH > 4.0 的时间百分比显著相关。实际上,食管酸暴露量和胃内 pH 控制程度负相关,Hunt 指出食管内 pH < 4.0 与食管黏膜的损伤直接相关。目前临床应用较为广泛的 PPI 制剂包括:奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑以及奥美拉唑的 S 异构体埃索美拉唑。PPI 的抑酸作用明显优于 H_2 RA。PPI 标准剂量晨 1 次服可以维持胃内 pH > 4 达 14 h,作用时间长于 H_2 RA(标准剂量 2 次/d,胃内 pH > 4, 6~10 h),进而更有助于消除症状、促进愈合。 H_2 RA 主要机制为与组胺竞争壁细胞的 H_2 受体,减少胃酸分泌,是最初能有效治疗 GERD 的药物。临床较为常用的 H_2 RA 为法莫替丁、雷尼替丁以及西咪替丁。 H_2 RA 由于其价格便宜,不良反应小,对轻、中度 GERD 有效,因而尚能适应我国国情。但是由于其主要抑制空腹酸分泌和夜间酸分泌,对进餐后酸分泌抑制作用弱,抑酸疗效不如 PPI,需要频繁服用,国外已不把它作为治疗 GERD 的主要用药。

1.2 促动力药物 GERD 为动力障碍性疾病,促动力药物对轻、中度 GERD 有一定效果,尤其适用于夜间反酸伴有胆汁反流者。具体药物有:①甲氧氯普胺:为多巴胺受体拮抗剂,可以使 LES 压力升高,促进胃排空,但是其可进入血脑屏障,引起锥体外系反应。②多潘立酮:为外周性多巴胺受体拮抗剂,无锥体外系反应。③西沙必利:为 5-HT₃ 受体拮抗剂和 5-HT₄ 受体激动剂,作用于肠肌间神经丛,释放乙酰胆碱使 LES 压力升高,食管蠕动加强,胃排空加快,改善胃窦和十二指肠协调性。曾一度是 GERD 中使用最广泛的促动力药物。但是由于其可以引起 QT 间期延长,在某些心脏病患者可以引起致命性心律失常,已经限制了其临床应用。④莫沙比利:作用与西沙必利类似,可以有效减少 GERD 患者反流次数和时间,而且不引起 QT 间期延长。

1.3 抗酸剂 抗酸剂可中和胃酸,降低胃蛋白酶活性,减轻酸性胃内容物对食管黏膜的损伤。适于轻、

中度 GERD,能有效缓解症状,但愈合作用有限,常与其他类药物联合应用。该类药物有氢氧化铝凝胶、复方氢氧化铝片、铝碳酸镁、铝碳酸钙等。其中铝碳酸镁的作用日益引起重视。铝碳酸镁具有独特的网状结构,可中和胃酸,并在酸性环境中结合胆汁酸。很多研究证实,十二指肠内容物的反流,特别是胆酸也是造成 GERD 的重要病因,并且能和胃酸协同作用。国内铝碳酸镁多中心临床协作组对 45 例 GERD 随机分别采用铝碳酸镁(1.0 g 4 次/d, 6 周)和奥美拉唑(20 mg 2 次/d, 2 周,随后 20 mg, 1 次/d, 4 周)治疗。结果显示,治疗 1 周后,烧心、反酸、胸痛症状积分均较治疗前明显下降,两组之间无差异。铝碳酸镁组食管炎的镜下治愈率(64.3%)及有效率(78.6%)稍低于奥美拉唑组(66.7%及 93.3%),但统计学比较差异无显著性($P > 0.05$)^[2]。

1.4 黏膜保护剂 适用于 GERD 引起的食管糜烂、溃疡者。此类药物可覆盖在病变表面,形成一层保护膜。硫糖铝、麦滋林、盖胃平以及胶体铋剂和吉法酯都是常用的黏膜保护剂。硫糖铝是治疗 GERD 最常用的黏膜保护剂。该药可在黏膜表面形成屏障,中和胃酸并吸附胃蛋白酶和胆酸,促进炎症的修复及愈合,不良反应有便秘、头晕、口干等。麦滋林由谷氨酰胺等成分组成,能加强黏膜防御因子的合成,减少胃酸的分泌,加强消化道黏膜的修复及保护。黏膜保护剂一般不单独用于 GERD 的治疗。

2 降台阶疗法

GERD 是慢性复发性疾病,停用抗酸药一年内有 50%~80% 的 GERD 患者复发,因此,GERD 的治疗是一个长期过程。降台阶疗法又称递减疗法(step down),采用治疗的药物种类和剂量逐渐递减的方法。即开始治疗首先选用 PPI 和促动力剂治疗,迅速控制症状、治愈食管炎症,症状控制后再减量维持。这种疗法作用强,起效快,临床控制症状满意率高,而且不增加患者总体治疗费用,这是目前大多数学者推崇的方法。笔者的经验表明,中、重度的 GERD 患者,尤其是内镜检查证实有反流性食管炎者此疗法较为实用。最初可以选用 1 种 PPI 制剂标准剂量(如奥美拉唑 20 mg、兰索拉唑 30 mg、泮托拉唑 40 mg、雷贝拉唑 10 mg 以及埃索美拉唑 20 mg)每日 2 次,必要时加用促动力药,如吗丁啉 10 mg 每日 3 次,餐前口服。对于反流性食管炎患者须正规治疗 8 周,食管炎症愈合后,再逐步减少药物的剂量和

种类。无食管炎内镜表现的中、重度 GERD 患者,亦须在临床症状完全消失数日或数周后,逐步减少 PPI 用量。一般用原治疗量的半量,如 PPI 标准剂量由每日 2 次减为每日 1 次。数日或数周后再减为上述剂量 PPI 的 1/2。逐步再减为隔日 1 次或 PPI 与 H_2RA 交替使用。促动力药也可随症状缓解而逐渐递减。维持治疗的时间依据病情而定。临床经验表明,PPI 疗效明显优于 H_2RA 。国内多家医院临床研究表明,采用兰索拉唑 15 mg 每天 1 次维持治疗反流性食管炎患者 1 年,复发率为 16.3%,而采用雷尼替丁 150 mg 每天 2 次复发率达 70.6%;埃索美拉唑无论从药代动力学方面,还是药效学方面都明显较奥美拉唑更强、更持久地抑制胃酸。其他各种质子泵抑制剂的疗效似无明显的差异。Thiodleifsson 等对 243 例炎症已经愈合的反流性食管炎分别采用雷贝拉唑 10 mg 每天 1 次,20 mg 每天 1 次,奥美拉唑 20 mg 每天 1 次治疗 GERD 患者 52 周,复发率分别为 5%,4%,5%,差异无显著性。目前普遍认为降台阶疗法优于传统的递增 (step up) 治疗方法,能更有效、更经济地控制 GERD 症状。

3 按需治疗

GERD 的按需治疗 (on demand) 是指在烧心、反酸等症状出现,需要控制胃食管反流症状时,应用药物短期治疗至症状消失。它是近年来提倡维持治疗,有别于降台阶疗法的一种治疗策略^[3]。资料显示,在 GERD 长期维持治疗过程中,许多患者并没有遵守医嘱每天 1 次服用奥美拉唑,而是根据个人的病情和症状变化按需服药,进行经验性治疗,得到与长期维持用药相似的效果。近年来,基于非糜烂性反流病 (non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎及 Barrett 食管是三个不同疾病的新理论的提出,GERD 治疗的重点亦从强调食管黏膜愈合演变为以控制症状为目的^[4]。按需治疗由于更经济、方便,因此为更多的 GERD 患者所接受。Hungin 应用 Meta 分析对于 3000 余例 GERD 患者按需治疗进行分析,发现 PPI 按需治疗效果优于 H_2RA 和安慰剂组。Bardhan 等评价应用奥美拉唑每天 10 mg 或 20 mg 与雷尼替丁 150 mg,每天 2 次,间歇治疗 12 个月的结果,在 677 例具有烧心症状 GERD 者中,318 例采用间歇治疗而没有依赖于每天的维持治疗,结果奥美拉唑与雷尼替丁二组疗效无显著差异,但 PPI 缓解症状更快。目前比较公认的观点是按需治

疗主要对象是 NERD 患者。按需治疗首选药物为 PPI。自从雷贝拉唑和埃索美拉唑新一代 PPI 问世以后,因其抑酸速度快、疗效持久、迅速缓解症状等优于第一代 PPI 制剂,被认为是按需治疗的理想药物。Gardner 等应用雷贝拉唑 20 mg,第 1 天胃酸减少 61%,而奥美拉唑仅 31%。雷贝拉唑稳定抑酸效力为 88%,奥美拉唑为 42%。按需治疗可间歇 2 d 或 3 d 给药 1 次,以控制烧心症状为原则,严重时也可每天给药 1 次直到症状消失。由于目前对药物按需治疗的每一阶段持续的时间尚无一定论,多强调个体化治疗,可根据每个患者的不同情况来调整药物剂量、药物种类和持续治疗的时间。一个不容争辩的事实是,那些没有食管炎内镜表现的 NERD 患者,他们的症状各不相同,治疗也应当因人而异,不能一概而论。总的原则是,应用最小的药物剂量达到最适宜的治疗效果是应当努力追求的目标。

4 GERD 合并幽门螺杆菌感染的治疗

幽门螺杆菌感染 (helicobacter pylori, Hp) 和 GERD 的关系至今尚未明确^[5]。有证据表明,长期应用 PPI 治疗 GERD 时,幽门杆菌感染能够加重胃萎缩的进展。虽然如此,在有反流症状的 GERD 患者中,根除 Hp 对胃食管反流症状的疗效并不明确。欧洲幽门螺杆菌研究组建议对 GERD 患者的 Hp 感染进行根除治疗,但是同时也指出根除治疗并没有确切的科学根据。最近,香港威尔氏医院从经过内镜和症状评价每周有反流症状的 236 例患者中,筛选有 Hp 感染和长期酸抑制治疗的 104 例患者进行研究。随机分为奥美拉唑三联治疗组 (HpE 组 $n=53$) 和奥美拉唑加安慰剂治疗组 (Hp+组 $n=51$) 进行为期 1 周的治疗。继之针对食管炎和缓解反流症状,服用奥美拉唑每天 20 mg,治疗 8 周。然后应用奥美拉唑每天 10 mg,维持治疗 12 个月。以治疗初期 2 个月,反流症状和食管炎不能完全缓解和在维持期 12 个月内症状、食管炎复发作为治疗失败终点事件。应用 Cox 比例风险模型预测疗效失败的可能性。结果表明, HpE 组和 Hp+组 Hp 根除率分别为 98%,3.9%;HpE 组和 Hp+组初始治疗失败分别为 28%,16%;12 个月治疗失败的可能性 HpE 组和 Hp+组分别是 43%,21%。提示根除 Hp 可能导致更多的胃食管反流病反弹^[6]。

在目前 GERD 和 Hp 感染两者间的关系争议较多,没有达到广泛共识情况下,笔者认为对于 GERD 患者

Hp 感染的治疗,应密切结合患者的实际情况,从整体的观点考虑是否进行根除治疗。对于合并消化性溃疡或多灶萎缩性胃炎有 Hp 根除指证或有胃癌家族史、胃癌高发区的 GERD 患者应该予以根除治疗。

总之,在众多的 GERD 治疗药物中,我们应根据病情严重程度、可能的病因选择适宜的药物。对于轻度和偶尔出现反流的 GERD 患者可服用抗酸剂和黏膜保护药物或应用价格低廉的 H₂RA 治疗。中、重度 GERD 患者则应用 PPI 治疗。抑酸剂和促动力药物等联合应用以及合理的选择按需治疗和降台阶疗法是缓解 GERD 症状,提高生活质量的有力保证。

参考文献

1 吴本严,邵勇,李园.北京地区老年人胃食管反流症状流

行病学调查.军医进修学院学报,2004,25:110-112.

2 铝碳酸镁多中心临床协作组.铝碳酸镁治疗反流性食管炎的多中心临床观察.中华内科杂志,2001,40:819-822.

3 Kao AW,Sheu BS,Sheu MJ,et al. On-demand therapy for Los Angeles grade A and B reflux esophagitis: esomeprazole versus omeprazole. J Formos Med Assoc, 2003, 102: 607-612.

4 Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? Am J Gastroenterol, 2002,97:1901-1909.

5 冯桂建,王化虹,胡伏莲.胃食管反流病病人的幽门螺杆菌是否应该根除.中华医学杂志,2002,82:929-931.

6 Wu JC, Chan FK, Ching JY, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial. Gut, 2004,53:174-179.

·专题笔谈·

幽门螺杆菌与胃食管反流病关系的研究进展

胡伏莲 高文

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)指食管黏膜异常地暴露于胃内容物所导致的疾病,包括内镜阴性的胃食管反流、反流性食管炎、Barrett 食管及其他并发症。幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染在胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃 MALT 淋巴瘤发生发展中的作用已得到公认,目前针对 Hp 的治疗方案已有明确指南,根除成功率也明显提高。但有研究报道,随 Hp 感染率的逐渐下降,GERD 和食管腺癌的发病率却明显上升。Hp 与 GERD 的关系是目前研究的热点,而对于合并 Hp 感染的 GERD 患者是否进行根除治疗仍然是目前争议的论题。

1 流行病学

西方国家总体人群的成人中每天都有烧心症状

的发生率为 4%~9%,每周至少发生一次烧心感者占 10%~15%。在我国北京和上海,每天有烧心症状者占总人口的 2.9%,每周至少一次的为 3.1%,总体 GERD 发病率为 5.77%,反流性食管炎为 1.92%。GERD 在欧美发达国家的发病率明显高于我国,而其 Hp 感染率较低。这与我国的情况正好相反。GERD 与 Hp 感染之间到底有没有内在联系呢?

1.1 GERD 及相关疾病与 Hp 感染的关系 多数报道在 GERD 中不仅 Hp 感染率较低,而且 cagA 的检出率也低,二者都与食管疾病严重程度呈负相关。Weston 等^[1]报道在 GERD 中 Hp 感染率为 44.2%,Barret 食管患者为 32.9%,单纯 Barret 食管及合并低度不典型增生 Hp 感染率为 35.1%和 36.2%,高度不典型增生的 Barret 食管及 Barret 食管腺癌患者的 Hp 感染率分别为 14.3%和 15.0%。Loffeld 等^[2]比较了 118 例反流性食管炎、36 例 Barret 食管和 454 例非反流性食管炎血清学诊断 Hp 阳性的患者,对照组 cagA 阳性率为 59%,而反流性食管炎为 43%,Barret 食管为 15%,具有统计学差异,有人推测 Hp 对食管的保护作用可能依赖于 cagA。近有报道 Hp

收稿日期:2004-07-28

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院消化内科

作者简介:胡伏莲,女,1940 年 7 月生,湖南省人,医学学士,教授,主任医师,中华医学会消化病学分会常委兼秘书,全国幽门螺杆菌学组组长。Tel:66551122-2581