

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 吴本俨,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会常委兼秘书,全国幽门螺杆菌学组组长。Tel:66551122-2581

基因型与 GERD 有关, vacA 基因在 GERD 中检出率低于非溃疡性消化不良组、胃肠病组(胃溃疡组、十二指肠溃疡组、胃癌组)及对照组, vacA 可能对 GERD 具有潜在的保护作用。

1.2 根除 Hp 对 GERD 发病率的影响 幽门螺杆菌对食管具有保护作用的另一证据是对消化性溃疡及慢性胃炎患者根除 Hp 后, GERD 的发病率高于未根除者, 在 cagA 阳性患者尤为明显。Rokkas 等^[3]对 87 例 Hp 阳性的十二指肠溃疡患者进行根除治疗, 一年内根除成功者(63 例)发生 GERD 者 37%, 而根除不成功者发生 GERD 的仅为 13% ($P = 0.04$), 并排除了其他可能的影响因素。还有资料显示对 Hp 感染性胃炎根除 Hp 后胃食管反流增加了 2~3 倍, 而在持续感染者中无变化。

当然不支持这些论点的流行病学资料也有不少^[4]。造成学说纷纭的原因很多, 可能与各研究者所采用的 Hp 诊断标准不尽相同、GERD 诊断方法不一、对照组设置不当或是没有对照、部分缺乏长期随访资料等有关。

2 Hp 影响 GERD 的可能机制

GERD 的发病机制主要包括食管胃抗反流屏障的异常、胃酸分泌异常、食管动力异常、食管黏膜防御机制破坏、胃排空延迟等方面的影响。

2.1 Hp 感染与食管下端括约肌 食管下端括约肌是重要的抗反流屏障, 它的紧张性收缩可以阻止胃内容物进入食管。胃窦部 Hp 感染可导致血清胃泌素水平升高, 而生理浓度的胃泌素即可升高食管下端括约肌压力, 在严重胃体炎时胃内酸度降低的情况下, 这种效应就更加明显了。关于 Hp 感染引起的高胃泌素血症, 胃泌素相关学说 (gastrin-link hypothesis) 认为, 由于 Hp 分泌大量尿素酶产生氨而使胃上皮表面 pH 升高, 干扰了正常胃酸对胃泌素的反馈抑制, 因而促使 G 细胞分泌大量胃泌素; 另一方面, Hp 感染所致的胃黏膜炎症, 释放出的炎性介质 TNF- α 和 IL-8 亦促使 G 细胞释放胃泌素, Hp 感染所致的高胃泌素血症, 十二指肠溃疡比慢性胃炎更为显著。根除 Hp 后血清胃泌素水平可降至正常^[5]。但不少研究没有发现 Hp 感染与食管下端括约肌压力之间具有相关性, 不支持 Hp 感染通过影响血清胃泌素水平影响食管下端括约肌压力的假说^[6]。因此临床上 Hp 感染与食管下端括约肌压力的关系尚不明确。

Hp 感染是否导致食管下端括约肌短暂性松弛 (transient lower esophageal sphincter relaxations, TLESR) 并不清楚, 有人推测胃底和贲门部的炎症或 Hp 感染, 可能是通过迷走神经调节这一区域的牵张感受器, 使短暂性松弛的频率上升。但目前尚无确切依据。

2.2 Hp 感染与胃内酸度 Hp 可以通过多种方式影响胃内酸度。Hp 感染可导致胃炎的发生, cagA 阳性的 Hp 菌株感染的胃炎更加严重, 酸分泌量同胃炎的严重程度呈负相关, 胃体炎时胃酸分泌可以减少。根除 Hp 可以提高胃内酸度, 这是 Hp 根除后 GERD 发生率增加的重要原因之一。

但也有人认为根除 Hp 后, 尽管结果同样是胃内酸度增加, 但 GERD 发生增加并非胃酸分泌增多所致, 而是由于非壁细胞泌碱减少的缘故。支持这一论点的是在十二指肠溃疡的病例中, Hp 感染合并胃酸分泌增加, 根除 Hp 将减少胃酸的分泌, 单用胃酸分泌就不能解释十二指肠溃疡患者根除 Hp 后 GERD 发病率的增加。

另一种解释是 Hp 尿素酶分解尿素产生氨, 氨中和胃酸, 升高胃内 pH 值, 减少胃蛋白酶原的激活, 减轻反流物对食管的损伤。根除 Hp 后, 氨的中和作用消失, 胃内酸度可以增加, 胃食管反流的几率增加。有人通过动物实验证实氨可阻止反流性食管炎的进展。

Hp 还可能通过其他机制来减少胃酸的分泌, 包括促进一氧化氮合成酶表达及一氧化氮释放、产生 N α -甲基组胺并诱导白介素 1 β 和 α 肿瘤坏死因子产生等, 这些物质及 Hp 成分中的脂多糖都可以抑制胃酸分泌。Hp 还产生具有抑制质子泵活性的脂肪酸, 可以抑制 H⁺/K⁺ ATP 酶的表达, 从而抑制胃酸的分泌。

2.3 Hp 感染与胃排空 胃排空延迟可以促进胃食管反流的发生。一些关于胃电图的研究资料表明, Hp 感染可引起胃肌电活动的节律紊乱。有关 Hp 对胃排空的影响目前尚有分歧, 而且缺乏在 GERD 患者中的资料。Koskenpatto 等^[7]研究了 29 例 Hp 阳性的功能性消化不良及 11 例无症状对照者, 根除 Hp 后随访 1 年, 未发现胃排空有变化。Goh 等的研究也证实功能性消化不良患者的胃排空不受 Hp 的影响, 根除 Hp 前后胃排空时间无明显差异。因此, 尽管有些 GERD 患者可能存在胃排空的异常, 但是 Hp 对其影响并不确定。

3 GERD患者是否需要根除Hp

3.1 Hp感染对GERD治疗效果的影响 有证据表明Hp阳性的GERD在同等治疗条件下具有更好的治疗效果。Holtmann等^[8]进行了多中心的临床研究,对846例Ⅱ、Ⅲ级反流性食管炎患者应用潘妥拉唑治疗,Hp阳性患者4周治愈率为86.6%,阴性的为76.3% ($P=0.0005$),8周Hp阳性患者反流性食管炎治愈率为96.4%,阴性的为91.8% ($P<0.004$),症状的缓解率在Hp阳性者也高于阴性者。Wurzer等对98例Ⅱ级及Ⅲ级反流性食管炎应用潘妥拉唑治疗8周,发现Hp阳性者愈合快。

同样,也有研究报道了不同的结果。Schenk等对137例GERD患者观察治疗了平均56.6个月,发现Hp阴性的患者并不需要更高的奥美拉唑剂量维持症状及改善内镜下表现。

3.2 Hp感染与GERD的复发 二者之间有无关系尚有争论。有人追踪230例顽固性反流性食管炎患者,在1490个治疗年中,有158例复发,Hp阳性或阴性之间并无复发率的不同;而最近有报道,Hp阳性患者GERD复发要早于根除成功者 ($P=0.086$)和对照组 ($P=0.001$)。

由于易复发,对部分GERD患者需要维持抑酸治疗。而Hp阳性的GERD患者,长期应用质子泵抑制剂可能导致胃体炎的进展及胃体腺萎缩。Berstad应用兰索拉唑对GERD进行维持治疗,结果发现Hp阳性者的胃体炎明显进展,并伴有萎缩及细胞增生;Moayyedi等^[9]进一步观察到在11例单用奥美拉唑的GERD患者中,有5例发展成了轻度的胃萎缩,而在根除成功的8例中,无一例发展成胃萎缩。因此有人认为在应用质子泵抑制剂前,应该进行预防性根除Hp。但这又与多数研究结果显示的Hp可以提高GERD治疗效果相矛盾。

3.3 Hp阳性的GERD是否需要根除的共识意见

2003年10月于安徽桐城,来自全国的Hp研究者和消化病专家就Hp感染处理中的若干问题进行了认真讨论并且达成了共识。关于Hp与GERD的关系虽然仍无肯定的结论,但多数与会者认为对常规疗效不好的GERD患者应考虑Hp根除治疗。根除Hp与多数GERD的发生无关,一般不加重已经存在的GERD。研究表明,胃窦为主的Hp相关性胃炎,患者胃酸分泌增加或无变化;但胃体为主的Hp相关

性胃炎胃酸分泌减少,根除Hp可使酸分泌恢复正常,胃黏膜炎症消退。只有在胃体为主的Hp相关性胃炎,根除Hp后发生GERD的危险性可能会增加,但该型胃炎所占比例很小。Hp阳性的GERD患者长期服用PPI可能还会诱发或加重胃体黏膜萎缩,从而可能增加发生胃癌的危险。因而,GERD患者应予根除Hp治疗^[10]。

参考文献

- Weston AP, Badr AS, Topalovski M, et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 387-394.
- Loffeld RJ, Werdmuller BF, Kuster JG, et al. Colonization with cagA-positive *Helicobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *Digestion*, 2000, 62: 95-99.
- Rokkas T, Ladas SD, Triantafyllou K, et al. The association between cagA status and the development of esophagitis after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Med*, 2001, 110: 703-707.
- Manifold DK, Anggiansah A, Rowe I, et al. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13: 535-539.
- 黄象谦. 幽门螺杆菌与胃肠激素. 见: 胡伏莲, 周殿元, 主编. 幽门螺杆菌感染的基础与临床(修订版). 北京: 中国科学技术出版社, 2002. 127-146.
- 冯桂建, 胡伏莲, 王化虹, 等. 幽门螺杆菌和胃泌素与食管反流病的关系. *中华医学杂志*, 2003, 83: 96-99.
- Koskenpato J, Korppi-Tommola T, Kairemo K, et al. Long-term follow-up study of gastric emptying and *Helicobacter pylori* eradication among patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*, 2000, 45: 1763-1768.
- Holtmann G, Cain C, Malfetheriner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology*, 1999, 117: 11-16.
- Moayyedi P, Wason C, Peacock R, et al. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter*, 2000, 5: 206-214.
- 中华医学会消化病分会. 对幽门螺杆菌若干问题的共识意见(2003, 中国). *中华医学杂志*, 2004, 84: 522-523.