

促动力药物在胃食管反流病治疗中的研究进展

朱琦, 刘文忠

朱琦, 刘文忠, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科 上海市消化疾病研究所 上海市 200001
作者贡献分布: 朱琦与刘文忠对此文所作贡献均等; 本综述由朱琦撰写完成, 刘文忠审校。
通讯作者: 刘文忠, 200001, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科. liuwzmd@163.com
电话: 021-68383112
收稿日期: 2007-10-23 修回日期: 2008-01-27

Advances in roles of prokinetic agents in the treatment of gastroesophageal reflux disease

Qi Zhu, Wen-Zhong Liu

Qi Zhu, Wen-Zhong Liu, Department of Gastroenterology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai 200001, China
Correspondence to: Wen-Zhong Liu, Department of Gastroenterology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China. liuwzmd@163.com
Received: 2007-10-23 Revised: 2008-01-27

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is characterized by the reflux of gastric content into esophagus with or without histological changes. Pathogenesis of GERD is lower esophageal sphincter (LES) dysfunction, abnormal clearing capacity of refluxed materials, delayed gastric emptying and abnormal resistance of esophageal mucosa to gastric acid, but the primary upper gastrointestinal motility dysfunction is regarded as the most important factor in general. Therefore, prokinetic agents which can restore gastric motility with increasing of LES and esophageal motility have been developed and used frequently in the treatment of GERD. There are several prokinetic agents such as metoclopramide, domperidone, cisapride and mosapride that facilitate acetylcholine release from the enteric cholinergic neurons through a selective 5-HT₄ receptor agonistic action. It is considered that prokinetic agents have the same effect as H₂ blocker in the treatment of patients with mild GERD. Additionally, it was reported that a combination therapy with prokinetic

agents and proton pump inhibitors (PPI) or H₂ receptor antagonists (H₂RAs) is more effective than monotherapy in patients with severe GERD. This article reviews the recent advances in the role of prokinetic agents in the treatment of gastroesophageal reflux disease.

Key Words: Prokinetic agents; Gastroesophageal reflux disease; Treatment; Mosapride

Zhu Q, Liu WZ. Advances in roles of prokinetic agents in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(7): 737-745

摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是由胃内容物反流引起不适症状和(或)并发症的一种疾病。GERD的发病机制包括食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)功能失调, 食管对反流物廓清能力下降, 胃排空延迟以及食管黏膜对胃酸的抵抗力异常。因此, 恢复胃动力、增强LES收缩以及食管运动的促动力药物常被用于治疗GERD, 包括甲氧氯普胺、多潘立酮、西沙必利及莫沙必利等药物。目前认为, 对于治疗轻度GERD促动力药物与H₂受体阻滞剂具有相同的疗效, 而在治疗重症GERD时促动力药物和抑酸药物联合治疗比单药治疗更有效。本文就将促动力药物在GERD治疗方案中作用和地位的研究进展作一综述。

关键词: 促动力药物; 胃食管反流病; 治疗; 莫沙必利

朱琦, 刘文忠. 促动力药物在胃食管反流病治疗中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(7): 737-745
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/737.asp>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是由胃内容物反流引起不适症状和(或)并发症的一种疾病^[1]. 其主要症状为反流和烧心, 可伴食管黏膜和/或食管外组织损害。GERD是一种常见病, 在世界各地的发病率不同, 在西欧及

背景资料
目前抑酸治疗被公认是治疗GERD的主要方法, 但是关于促动力药物在胃食管反流病(GERD)治疗中的作用尚有争议。较一致的观点认为, 对于治疗轻度GERD促动力药物与H₂受体阻滞剂具有相同的疗效, 而在治疗重症GERD时促动力药物和抑酸药物联合治疗比单药治疗更有效。

同行评议者
张军, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院消化内科

研发前沿
GERD最理想的治疗是纠正引起反流的病理生理障碍。纠正胃食管反流的病理生理异常和改善抗反流防御屏障功能的研究,将为更合理的GERD治疗开拓新的思路。

北美, GERD的发病率为10%-20%, 在南美约为10%^[2]; 在我国的发病率约为7%-8%^[3]。目前认为GERD是由多种因素所致的上消化系动力障碍性疾病, 主要为食管及胃肠动力障碍所致, 其发生机制主要是食管对胃、十二指肠内容物反流的防御机制下降和酸性反流物对食管黏膜的侵袭作用增强的结果^[2]; 其中前者包括下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力下降, 食管酸廓清功能障碍, 食管黏膜抗反流屏障功能障碍以及胃排空延迟。因此, 促进食管运动、增强LES收缩压力以及恢复胃动力的促动力药物常常被用于治疗GERD^[4]。本文将就促动力药物在GERD治疗方案中作用和地位的研究进展作一综述。

1 GERD的药物治疗

随着GERD研究的进展, 人们逐渐认识到抗反流防御机制的各个环节在发病中的作用。在诸多的攻击因子中, 胃酸最为重要, 食管黏膜的过度酸暴露被认为是GERD发病的主要机制。许多研究已证明: 抑制胃酸分泌的治疗确实对过度的食管黏膜酸暴露及其产生的症状和黏膜损害有效^[5], GERD症状的缓解和损伤黏膜的愈合均高度依赖于胃酸控制程度^[5-7]。临床研究表明, GERD的药物治疗基础主要是抑酸, 因而抑酸治疗被公认是治疗GERD的主要方法^[7-8]。抑制胃酸的药物包括H₂受体拮抗剂(H₂ receptor antagonist, H₂RA)和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)等, 其中以PPI的疗效最佳。PPI能迅速、有效地抑制基础和餐后胃酸分泌。研究发现, PPI治疗GERD安全、有效, 能迅速缓解症状, 加快食管炎症愈合, 其疗效明显, 并对多数患者有效; 但对部分中、重度反流性食管炎患者单用PPI不能达到内镜下食管炎愈合的疗效^[7-9]。考虑单纯抑酸不能改善食管与胃的动力, 不能从根本上阻止反流; 同时强力制酸又可延缓胃排空, 导致食管与胃酸的长间接接触; 因此对中、重度GERD患者在进行抑酸治疗的同时, 加强促动力治疗是必要的^[2,4,6-9]。

2 促动力药物

临床研究认为, GERD虽与胃酸刺激有关, 但仅有5%-28%的患者伴胃酸增多^[5-6], GERD的临床表现除与患者对酸反流物刺激的反应性或敏感度有关, 也与反流频度、数量以及持续时间有关, 而后者发生与患者存在明显的食管、胃运动功能异常密切相关^[6-9]。近年来研究发现,

2/3的胃食管反流是由于近端胃扩张诱发下食管括约肌一过性松弛(transient lower oesophageal sphincter relaxations, TLESR), 导致LES压力一过性下降所致。GERD是由于LES无力或者由于胃、十二指肠内容物反流入食管所致的动力异常性疾病, 因此其愈合与对24 h胃内反流的良好控制有直接关系^[6,9-10]。促动力药可增强胃肠动力, 增强了抗反流作用, 可有效控制胃食管反流。促动力药对无食管黏膜组织学损害而仅有症状的轻度食管炎患者有显著疗效^[10-13], 对中、重度GERD患者而言, 在进行抑酸治疗的同时, 加强促动力治疗是必要的^[11, 13-14]。

理论上说促动力药物应为GERD的“对因”治疗, 其治疗首先应改善动力, 增加LES张力, 改善食管清除酸能力, 增加胃排空, 才可从根本上阻止胃食管反流的发生^[6,9,11], 但是目前单独使用促动力剂治疗轻度GERD的疗效仅仅与H₂RA相似, 仅对伴随腹胀、嗝气等动力障碍症状效果明显优于抑酸剂, 而对中、重度GERD疗效较差^[14-16]。

多项研究证实, 促动力药物对轻度GERD有一定效果, 疗效和H₂RA近似^[15-16], 尤其适用于夜间反酸伴有胆汁反流者。2005年美国GERD诊治指南中^[17], 无论是对GERD的诊断或治疗均强调了抑酸, 尤其是PPI的作用, 没有明确促动力药物在GERD治疗中的作用和地位; 而2006年我国关于GERD共识中专家一致认为促动力药可作为抑酸药物治疗的辅助用药^[3], 没有推荐作为维持治疗的药物。

目前临床上治疗GERD的促动力药, 主要选用可增强上部胃肠动力、加速胃排空、促进与协调胃与十二指肠运动功能、增高食管下括约肌张力、促进食管蠕动的药物^[9-12,15,18], 包括甲氧氯普胺(metoclopramide)、多潘立酮(domperidone)、西沙必利(cisapride)、莫沙必利(mosapride)、伊托必利(itopride)以及替加色罗(tegaserod)等。

2.1 多巴胺受体拮抗剂 此类药物作用于多巴胺D₂(dopamine-2, D₂)受体以阻断多巴胺对消化系平滑肌的抑制作用, D₂受体的兴奋与乙酰胆碱递质释放呈负反馈调节, 这类药物除拮抗D₂受体兴奋引起的抑制作用外, 也相对增强乙酰胆碱的兴奋平滑肌作用。增加食管动力, 食管黏液分泌增加, 促进胃的排空, 同时通过作用于中枢化学感受器触发区而具有较强的抗呕吐作用。主要包括甲氧氯普胺(胃复安)和多潘立酮(吗丁

嗽), 临床上这些药物广泛用于治疗功能性消化不良、胃轻瘫、功能性胃肠病所致呕吐等。

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, 防止胃、十二指肠液反流。由于甲氧氯普胺还能兴奋5-羟色胺₄受体, 有更明显的胃排空效应。但是其可进入血脑屏障, 引起中枢神经系统副作用, 特别是锥体外系反应, 如失眠、震颤、运动障碍, 不宜长期使用。目前临床上主要用于止吐治疗, 未见用于治疗GERD的临床报道。

多潘立酮是一种外周性多巴胺受体拮抗剂, 他通过特异性拮抗胃肠道平滑肌的D₂受体发挥其促动力作用, 他能降低发生蠕动反射的压力阈值, 增加纵行平滑肌的收缩频率和振幅, 增强胃的紧张性收缩和蠕动。加快固体和液体的排空, 尤以固体为明显, 对恶心、呕吐症状尤其有效。可使LES升高, 促进食管运动, 多潘立酮还可协调胃窦、十二指肠的运动, 这种协调运动对于维持正常的胃排空和防止胃十二指肠反流具有重要作用。目前研究认为, 多潘立酮和抑酸药物联合治疗GERD可增加疗效, 而单药治疗GERD的报道较少见。

多潘立酮是一种比较安全的药物, 极少通过血脑屏障, 不影响中枢神经系统的多巴胺受体, 因此服用后不引起锥体外系不良反应。应用常规剂量时不良反应的发生率不到7%, 副作用可偶见瞬时性、轻度腹部痉挛, 可引起高泌乳素血症, 如溢乳、乳房增大等, 停药后可恢复正常。多潘立酮的吸收要求胃内达到一定的酸度, 如同时应用大剂量中和胃酸的药物或较强的抑制胃酸分泌的药物会影响其吸收, 由于肠壁的代谢和肝脏的首过效应, 多潘立酮的口服生物利用度很低, 仅为13%-17%。

2.2 5-羟色胺₄(5-HT₄)受体激动剂 5-HT₄受体激动药分为苯甲酰胺类、苯丙咪唑类和吡啶烷基胺类3种^[19-20]。目前临床上常用的苯甲酰胺类衍生物有西沙必利和莫沙必利, 这类药物具有下列特点: (1)直接作用于肠肌间神经丛, 激动的5-HT₄受体, 间接增加乙酰胆碱的释放, 无多巴胺受体阻断作用, 不抑制乙酰胆碱酯酶活性, 也不影响催乳素的血浓度, 因此不会出现与抗多巴胺药物有关的泌乳、月经紊乱或锥体外系等副作用; (2)是一种全消化系促动力药、作用范围大; (3)生物利用度提高; (4)临床应用范围更趋广泛, 可用于治疗功能性消化不良、GERD、胃轻瘫、功能性便秘、假性肠梗阻等。

5-HT₄受体激动剂可通过兴奋胃肠道胆碱能中间神经元及肌间神经丛的5-HT₄受体, 促进乙酰胆碱的释放, 增强胃肠道平滑肌的蠕动和收缩^[21-22]。这类药物可使食管括约肌压力增高、改善食管蠕动, 有加快胃排空的作用, 从理论上讲可有效治疗反流性食管炎, 但临床疗效不够理想, 有待于进一步探讨。

2.2.1 西沙必利: 西沙必利是苯甲酰胺衍生物, 不具有抗多巴胺作用, 而是通过对5-HT不同受体的多重作用来实现其促动力作用。西沙必利除与5-HT₄受体有很强的亲和力外, 还与5-HT₂受体、 α 1受体均有亲和力。西沙必利作为非选择性5-HT₄受体激动剂, 促胃肠动力作用极强, 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^[22-23]。Pehlivanov *et al*^[24]研究发现, 与安慰剂比较西沙必利可明显减少GERD患者夜间TLESR发作次数, 降低食管酸暴露时间百分比, 并在不影响胃排空的情况下增加食管下端括约肌压力。国外多个研究显示西沙必利与法莫替丁疗效相似^[15-16], 对轻度反流性食管炎有效, 而对重度反流性食管炎疗效甚微。Agorastos和Archimandritis的临床研究证实, 西沙必利可减轻患者的反流症状并能产生疗效, 其效果优于安慰剂, 与雷尼替丁相当。国外报道^[25], 在治疗反流性食管炎方面, 尤其是对中、重度患者的治疗, 单用奥美拉唑和奥美拉唑与西沙必利联合用药相比, 短期治疗<8 wk的治愈率相差不大, 但是延长治疗期(至12 wk), 联合用药组的治愈率有显著提高(70.9% vs 81.1%), 复发率较维持治疗组(15 mg/d)明显下降。结果提示对中度以上反流性食管炎, 西沙必利与H₂RA合用有疗效。此外, Gardner *et al*^[26]研究提示西沙必利可抑制GERD患者进食所刺激的酸分泌并降低食管和胃内酸度, 表明西沙必利通过多种途径发挥治疗GERD的作用。

西沙必利曾一度是GERD中使用最广泛的促动力药物, 但是由于其还有轻度拮抗5-HT₃和抗D₂受体作用, 可引起心脏不良反应, 发生Q-T间期延长, 在某些心脏病患者可以引起致命性室性心律失常, 且不能和多种抗生素合用, 已经限制了其临床应用。西沙必利的不良反应常见有胃或食管及腹部痉挛、肠鸣、腹泻、腹痛; 偶见头晕、头痛、ALT、AST上升、搔痒感、皮疹等过敏反应。也有报道引起惊厥性癫痫及锥体外系反应和尿频、冷汗等。由于西沙必利致严重心血管不良事件的发生, 因此从美国、

相关报道

GERD是一种常见病, 在世界各地的发病率不同, 在西欧及北美, GERD的发病率为10%-20%, 在南美约为10%; 在我国的发生率约为7%-8%。

创新盘点
本文就促动力药物在GERD治疗方案中作用和地位的研究进展作一综述,并对不同种类的促动力药物——作详细的介绍。

英国、加拿大和欧洲等国家相继撤出。

2.2.2 莫沙必利:莫沙必利是第一个没有多巴胺D2受体拮抗作用的高选择性5-HT₄受体激动剂,可加强并协调胃肠运动,防止食物滞留与反流,他选择性地作用于上消化系,对小肠和结肠基本无作用^[27-28]。莫沙必利是一种新型的胃肠促动力药物,他是强效选择性胃肠5-HT₄受体激动剂,他通过兴奋胃肠道胆碱能中间神经元及肌间神经丛的5-HT₄受体,促进乙酰胆碱的释放,从而增强胃肠道运动,但不影响胃酸的分泌。莫沙必利起效迅速,可增强食管蠕动和下食管括约肌张力从而防止胃内容物反流入食管,增强食管的清除作用^[28]。另外,莫沙必利还可以增加胃和十二指肠收缩以及胃和十二指肠的协调运动,减少十二指肠胃反流,促进胃和十二指肠的排空,能有效防止胃酸、胃蛋白酶及胆汁反流,从而达到减少酸性胃内容物食管反流及减少其在食管的暴露时间,加强食管抗反流屏障作用;还可以降低食管对腔内机械刺激的敏感性,有效改善症状,并促进损伤黏膜愈合。所以该药对反流性食管炎具有一定的治疗作用^[29-30]。莫沙必利最近在日本得到授权用于治疗上部胃肠道紊乱症,如GERD。

国外文献报道关于莫沙必利单独治疗GERD的对照临床研究较少。一项小规模临床研究中, Ruth *et al*^[29]应用莫沙必利治疗21例胃食管反流患者, *po* 40 mg/d, 1次/d, 与安慰剂比较, 结果显示莫沙必利对胃酸反流能得到良好地控制, 反流次数和总胃酸清除时间均优于安慰剂; 在随机、双盲、交叉安慰剂对照实验中, 具有胃食管反流症状和食管pH大于4的时间超过5%的患者, 服用莫沙必利40 mg/d后, 发生胃酸反流的总次数、胃酸反流超过5 min的次数和胃酸反流的总时间等方面, 均显著优于安慰剂。在另一治疗胃酸反流的临床试验中, 患者症状改善率在80%以上^[30]。王泽衍 *et al*^[31]对照研究了莫沙必利和法莫替丁治疗轻度反流性食管炎, 研究显示两组患者的症状改善以及胃镜复查结果, 差异无显著性意义。目前认为莫沙必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, 可用于轻度反流性食管炎的治疗, 其疗效与H₂RA基本相似^[29-30]。

一些研究认为莫沙必利治疗轻度反流性食管炎的疗效与PPI基本相似。国内王海勇 *et al*^[32]分别应用莫沙必利(新洛纳, 大西南制药厂)5 mg 4次/d和奥美拉唑20 mg 2次/d治疗GERD 8 wk,

疗效无差异。刘明东 *et al*^[33]对莫沙必利和奥美拉唑分别治疗反流性食管炎的疗效进行了临床研究, 结果表明莫沙必利对轻度反流性食管炎烧心和反酸临床症状的有效率为73.3%, 对内镜下表现的有效率为72.2%, 奥美拉唑对照组分别为86.7%和84.2%, 虽然莫沙必利对轻度反流性食管炎临床症状和内镜表现的有效率低于奥美拉唑, 但并无统计学差异; 莫沙必利安全性良好, 无延长Q-T间期作用。不良反应表现为轻度腹泻和倦怠, 不良反应症状轻微, 不影响患者继续用药。我们认为莫沙必利是治疗轻度反流性食管炎安全有效的药物, 可以在临床治疗GERD中作为选用的药物^[33]。

近年来有研究证实, 胆盐、胰酶等在胃食管反流病的发病机制中也起重要作用, 单纯应用抑酸剂或单用促动力药治疗难以取得满意的疗效而往往需要联合治疗^[34]。H₂RA或PPI与促动力剂联合应用时, 食管炎的治愈率、症状缓解率高于单用H₂RA或PPI^[11-15]。Madan *et al*^[35]在一项前瞻性随机对照研究中比较了单独应用潘妥拉唑和潘妥拉唑联合莫沙必利治疗GERD的疗效, 研究显示对于非糜烂性GERD两种方案的疗效无差别; 对于糜烂性GERD而言, 联合治疗的症状缓解率高于单独治疗。

周慧芬^[36]采用随机对照的方法比较使用雷贝拉唑、莫沙必利联合用药、单纯莫沙必利以及单纯雷贝拉唑治疗反流性食管炎的效果。研究发现, 两者联合治疗反流性食管炎其烧心和反酸临床症状的显效率为92.6%, 对内镜下表现的有效率为88.9%; 而单纯用枸橼酸莫沙必利的对照组分别为33.3%和44.4%; 单纯用雷贝拉唑得对照组分别为40.3%和50.8%; 两组之间有显著性差异。证明抑酸剂联合胃动力药治疗反流性食管炎有迅速缓解症状且食管炎症愈合率高的优点, 具有明显的疗效。

袁晓英 *et al*^[37]采用随机、对照、单盲的临床试验观察奥美拉唑与莫沙必利联合治疗中、重度反流性食管炎疗效。研究显示联合应用奥美拉唑与莫沙必利治疗中、重度反流性食管炎的症状控制有效率和内镜有效率分别为92.6%和86.4%, 与单纯应用奥美拉唑相比差异有显著性差异($P<0.05$)。说明在使用抑酸剂的同时合用胃肠动力药莫沙必利可以显著改善其治疗反流性食管炎的效果。

Ruth *et al*^[30]的研究提示: 莫沙必利30 mg 1日3次可明显改善反流发作的持续时间、反流

率和食管廓清能力, 而莫沙必利60 mg 2次/d, 没有明显提高疗效, 提示莫沙必利与5-HT₄受体结合发挥作用并不呈现剂量依赖性效应。但是由于GERD的发病机制较复杂, 莫沙必利对食管下括约肌的作用尚不能完全解释其治疗效果, 因此有关病理生理、药物治疗和临床表现的联系尚待进一步研究。

莫沙必利为选择性胃肠道5-HT₄受体激动药, 没有D2受体的拮抗作用, 不会引起Q-T间期延长, 没有与西沙必利相似的导致尖端扭转型室性心动过速的电生理特性, 具有更好的安全性^[28]。莫沙必利在肝脏中由细胞色素P-450中的CYP3A4酶代谢。其主要代谢产物为脱-4-氟苄基莫沙必利, 对5-HT₃有高度亲和力, 是5-HT₃有效的阻断剂。他与大脑突触膜上的多巴胺D2、5-HT₁、5-HT₂受体无亲和力, 因而没有这些受体阻滞所引起的锥体外系的不良反应。其不良反应较少, 主要有轻度倦怠、头晕、稀便、轻微腹痛等, 发生率约5%。

2.3 新型促胃肠动力药

2.3.1 伊托必利: 伊托必利是一种具有与现有药物作用机制不完全相同的促胃肠动力药, 具有独特的双重作用机制, 他通过阻断多巴胺-D2受体和抑制乙酰胆碱酯酶活性发挥协同作用, 不仅能刺激乙酰胆碱的释放, 还能抑制其降解, 使乙酰胆碱浓度增高, 引起胃肠平滑肌收缩, 从而发挥促胃肠动力作用, 其对上消化系促动力作用选择性较高^[38-39]。

伊托必利可拮抗多巴胺对胃十二指肠运动的抑制, 以致于有时比正常收缩更为明显。在消化间期, 伊托必利与乙酰胆碱比较, 对胃肠道的收缩并不产生影响。而吗丁啉在消化期和消化间期均有拮抗多巴胺作用, 即在消化期和消化间期均可刺激胃十二指肠的收缩。伊托必利不但可以增强胃动力和抗呕吐, 而且对回肠收缩反应也有影响^[38]。临床试验发现, 伊托必利可明显提高慢性胃炎患者胃排空能力, 而不影响血液胃泌素水平^[40-41]。动物试验发现, 本品还具有一定的抗呕吐作用, 但其抗呕吐作用相对较弱, 就最小有效剂量而言, 其效能大约为多潘立酮的1/300和氧氯普胺的1/30。目前关于伊托必利治疗GERD的大规模临床研究报道较少。Kim *et al*^[42]对26例GERD患者进行了一项随机开放标记实验, 给予这些患者伊托必利150 mg/d或300 mg/d、3次/d, 30 d后进行24 h的食管pH监测以及症状评估。结果发现: 在150 mg/d或300 mg/d

治疗组中, 治疗后总症状评分均显著降低; 与治疗前比较, 伊托必利300 mg/d可显著降低食管pH值<4的时间百分比、pH值为<4的总时间以及DeMeester评分, 其效率大大高于150 mg/d。研究中的两组患者均未观察到锥体外系症状等严重不良反应。由此我们认为, 伊托必利100mg 3次/d能有效降低胃食管反流病患者的病理反流, 他对于有效治疗GERD有潜在作用。Walwaikar *et al*^[43-44]的一项大规模临床研究(ENGIP- I / II)显示伊托必利明显降低GERD患者烧心频率、烧心强度以及反流频率, 认为患者对伊托必利耐受性良好, 伊托必利可作为GERD的治疗药物。

伊托必利发挥促胃肠动力作用时的效应剂量对中枢神经系统, 自主神经系统和平滑肌无影响。伊托必利具有高极性, 较少进入脑内, 他对中枢神经系统多巴胺D2受体阻断作用弱, 锥体外系反应、溢乳或男性乳房发育等不良反应发生率较低, 不引起可导致猝死的Q-T间期延长或室性心律失常, 亦未观察到致畸作用。其不良反应发生率为2.4%, 主要为腹泻、头痛、腹痛、呃逆、口干等。本品因不依赖于细胞色素P450代谢, 故与其他药物合用时, 不会发生药物代谢方面的相互作用。在老年患者中亦有良好的症状改善率, 不良反应少而轻微。

伊托必利是一种具有与现有药物作用机制不完全相同的胃肠促动力药, 为GERD的治疗提供了一种新的选择。

2.3.2 替加色罗: 替加色罗是一种氨胍吡啶类化合物, 属于新一代的5-HT₄受体部分激动药, 具有高选择性和特异性, 作用靶器官是胃肠道。该药可强有力刺激胃肠道神经元、平滑肌细胞的5-HT₄受体, 通过作用于胃肠道中与降钙素基因相关肽神经元上的5-HT₄受体, 而增加血管活性肠肽、P物质及乙酰胆碱的释放, 引起胃肠道运动, 发生蠕动反射; 另外, 替加色罗还具有部分增加LES的压力、促进胃排空以及增加胃的顺应性, 明显的改善GERD患者的过早饱胀感和餐后充盈感^[45-46]。作为高选择性的5-HT₄受体部分激动剂, 与西沙必利相比, 其对胃肠道的促动力作用更强。Tack *et al*^[48]的研究发现, 替加色罗改善功能性消化不良患者进餐诱导的胃容积增加的作用优于安慰剂, 也支持替加色罗可改善胃顺应性的观点。自问世以来主要应用于治疗女性便秘型肠易激综合征(C-IBS)和慢性便秘, 并在临床应用中取得良好疗效。

替加色罗的作用不仅仅在于治疗便秘, 还

应用要点
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阶疗法是缓解GERD症状, 提高生活质量的有力保证。

名词解释

一过性下食管括约肌松弛(TLESR):与正常吞咽不相关的食管下端括约肌松弛,持续时间8-10 s。食管下端括约肌区压力下降至与胃内压力平衡时,就失去抗胃内容物反流的作用。多由于异常吞咽(不随正常食管蠕动波的吞咽动作)和胃扩张(多发生在餐后)引起。正常人和GERD患者餐后均见发生,但正常人持续时间较短。TLESR是大多数GERD患者的主要发病机制。

可改善上消化系运动功能障碍。对健康志愿者进行的口服替加色罗研究发现,口服替加色罗(6 mg, 2次/d)不会影响食管下端括约肌的功能^[46],但具有促进食管运动和改善食管对酸性食糜的廓清作用。我们认为,替加色罗可能治疗食管运动功能障碍和GERD有效。

关于替加色罗治疗GERD的研究目前报道较少。Armstrong *et al*^[49]通过动物实验发现,替加色罗能增加活体大鼠食管纵形平滑肌的长度,为替加色罗促进食管动力提供了依据。Kahrilas *et al*^[47]的研究发现,替加色罗对餐后LES压力无显著影响,但是1 mg/d替加色罗与安慰剂比较可以降低餐后胃食管反流,减少餐后的pH<4的时间百分比,明显减少了餐后食管酸暴露,这种作用可能是通过增强食管酸廓清、加快胃排空以及减少食管下括约肌的一过性松弛来实现。Rodriguez-Stanley *et al*^[50]研究替加色罗对功能性胸痛的影响,结果显示替加色罗可以显著增加疼痛阈值和食管壁的平均、最大张力;对酸灌注的疼痛阈值无影响,显著减少胸痛和食管反流的症状,以及与反流相关的心理应激。该研究暗示替加色罗能改变食管机械扩张的敏感性,但并不能改变食管的酸敏感性。同时Tougas *et al*^[51]的研究证实,替加色罗能有效治疗由于应用PPI治疗GERD所引起的胃排空延迟。根据已有的研究,单独使用替加色罗或与抑酸药联合应用可以用于治疗GERD。但是目前尚缺乏替加色罗对GERD治疗的进一步临床以及基础研究,需要评估替加色罗能否用来治疗抑酸无效的GERD患者或能否与PPI合用增加疗效。

由于替加色罗是5-HT₄受体部分激动药,其活性只有完全激动药21%,因此,替加色罗很少产生受体脱敏导致的快速抗药反应或耐药性。替加色罗的高选择性使其和5-HT₃受体、多巴胺受体和毒蕈碱样受体没有亲和力,对心脏复极化没有影响,不引起Q-T间期延长;血脑屏障穿透力弱,和华法林、地高辛、茶碱等药物联合用药时无相互作用,故认为替加色罗具有良好的耐受性和安全性。但是,2007-02/2007-03,最新的29项关于替加色罗用于治疗肠胃疾病的临床研究结果,综合评估了替加色罗对心脏和血管的不良反应。29项研究中共有11 614名患者服用了替加色罗,7031名患者服用了安慰剂,患者平均年龄为43年,大部分(88%)为女性患者。在研究中出现心脏病发作、心肌梗死或严重心前区疼痛的患者较少。但是服用替加色罗的患者与

服用安慰剂的患者相比,前者出现这些严重致命的不良反应的危险更大。共有13名服用替加色罗的患者(占0.1%)出现了严重致命的心血管不良反应。其中4名患者出现心脏病发作(1名死亡),6名出现严重的心前区疼痛并很快导致心脏病发作,3名发生中风。而在服用安慰剂的患者中,仅1名患者(占0.01%)出现心肌梗死的初期症状,但随后消失,并未出现并发症。故FDA建议暂停销售和使用替加色罗。

2.4 其他促动力药

2.4.1 胃动素受体激动剂:胃动素(motilin)存在于胃、十二指肠,而不存在于结肠,故仅选择性作用于胃和十二指肠。胃动素受体激动剂包括红霉素及其衍生物,可改善手术或糖尿病引起的胃轻瘫。糖尿病胃轻瘫患者予静脉滴注200 mg红霉素,可使胃排空液体和固体食物的时间显著缩短。红霉素已经证实为高效的胃动素激动剂,可以结合神经或平滑肌上的胃动素受体从而产生强有力的窦性收缩力,刺激胃窦部收缩而促进胃排空,可以增加LES压力^[52],对食管运动无影响,但由于其不良反应大并没有得到广泛应用。我国学者应用红霉素治疗新生儿胃食管反流,取得较好疗效。红霉素可增强下LES张力,并具有胃肠动力学作用,能有效减少胃内容物反流,对于食管炎患者,也能取得较好疗效,可能与红霉素的抗炎作用有关^[33]。由于大环内酯类同时也可以增强小肠的收缩从而可能引发腹痉挛和腹泻,口服红霉素有较明显的胃肠道不良反应,限制了其临床应用。目前一般推荐红霉素静脉用药治疗胃食管反流和胃轻瘫^[53],但其临床疗效尚待大规模病例的临床试验验证。红霉素衍生物为非肽类胃动素受体激动剂,能增强胃窦的动力,但摒弃抗生素活性从而得到进一步的发展。研究开发的红霉素衍生物有ABT-229、EM 574和EN523等,有很强的促胃肠动力作用,抗菌活性少或无^[52]。ABT-229是不具有抗生素活性的胃动素受体激动剂,可增加猫的LES压力、促进人类胃排空。目前关于ABT-229治疗GERD的研究结果似乎不一致。Van Herwaarden *et al*^[54]对24例GERD患者进行了随机、双盲、安慰剂对照、交叉研究,结果显示ABT-229未能减少食管酸暴露,不影响食管动力、LES压力以及一过性LES松弛,但ABT-229 10 mg bid可减轻日间烧心症状,认为ABT-229对GERD的治疗价值有限。Chen *et al*^[55]的研究结果亦证实了这一观点。而Netzer *et al*^[56]的研究结果

与之相反, 与安慰剂相比ABT-229 5 mg 2次/d和10 mg 2次/d均明显降低食管内pH<4的反流时间百分比, 提示ABT-229能够减少GERD的酸反流。红霉素衍生物EM-574能增强胃窦的动力, 加快正常状态下狗的胃排空, 改善手术引起的胃轻瘫, 该药可作用于胆碱能神经通路发挥促动力作用。但是红霉素类促胃肠动力药也能延长心脏的Q-T间期, 与其他大环内酯类药物合用时(如克拉霉素)对CYP3A4同工酶有抑制作用。

2.4.2 γ -氨基丁酸受体激动剂: γ -氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA) B型受体激动剂巴氯芬(baclofen)通过抑制TLESR可使健康人群和GERD患者的胃食管发作反流次数显著减少^[57]。van Herwaarden *et al*^[58]对37例GERD患者进行了一项双盲、安慰剂对照、交叉临床研究, 发现巴氯芬明显减少酸反流时间和胃食管反流发作次数, 一过性LES松弛也明显减少; 但是其不影响LES压力及一过性食管下端括约肌松弛相关反流的发生率; 因此认为巴氯芬可通过抑制TLESR的发生明显减少GERD患者餐后酸反流。Zhang *et al*^[59]的研究结果也表明巴氯芬是治疗GERD的有效药物。

3 综合治疗GERD

由于GERD的发病机制错综复杂, 决定了GERD的治疗需要长期的综合和整体治疗^[2-3]。GERD治疗的目的是缓解症状、治愈RE、预防并发症、防止复发以及改善生活质量^[2-3,17]。GERD最理想的治疗是恢复引起反流的病理生理。然而, 目前还没有一种方法能完全符合这样的要求。抑酸治疗是从攻击因子角度进行治疗, 但抑酸治疗并不能改变引起反流的低张力LES功能, 不能减少频繁发生的TLESR, 不能加快胃排空, 也不能缩短反流物暴露食管的时间等诸多动力因素^[4,7,9,13]。停止抑酸治疗后, 多数病例病情复发。尚不清楚如早期干预治疗反流性食管炎, 能否使其低下的动力功能有所恢复。在抑酸治后即便RE愈合, 但食管动力障碍不能恢复, 多数患者仍需维持治疗^[8,10,12,60-61]。维持治疗时间需要多长, 长期抑酸是否有利于胃肠生理环境, 这些思考需要得到临床研究证实和时间的考验^[13]。此外, 还有其他攻击因子如胆汁损害作用, 因此GERD的治疗需要综合和整体治疗^[62-63,65]。

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^[62-66]。对于轻度和偶尔出现反流的GERD患者

可服用抗酸剂、促动力药物和黏膜保护药物或应用价格低廉的H2RA治疗^[62]; 中、重度GERD患者则应用PPI治疗为主, 辅以促动力药物^[62-63]。抑酸剂和促动力药物等联合应用以及合理的选择降阶疗法和按需治疗是缓解GERD症状^[63], 提高生活质量的有力保证。GERD的病因及发病机制较复杂, 治疗难度也较大, 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。对其治疗不仅要使用强抑酸剂及促动力药物, 而且要重视改变生活方式和饮食习惯^[61]。对GERD发病机制研究的深入, 尤其是针对胃食管反流动力障碍的研究, 开拓基于纠正其病理生理异常的治疗方法, 将为GERD治疗带来新的希望。

4 参考文献

- 1 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920; quiz 1943
- 2 Ferguson DD, DeVault KR. Medical management of gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 39-47
- 3 林三仁, 许国铭, 胡品津, 周丽雅, 陈旻湖, 柯美云, 袁耀宗, 房殿春, 萧树东. 中国胃食道反流病共识意见. *胃肠病学* 2007; 12: 233-239
- 4 Achem SR, Robinson M. A prokinetic approach to treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 1998; 16: 38-46
- 5 Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2033-2040
- 6 Quigley EM. New developments in the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease (GERD): implications for patient management. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 2: 43-51
- 7 Coron E, Hatlebakk JG, Galmiche JP. Medical therapy of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 434-439
- 8 De Giorgi F, Savarese MF, Atteo E, Leone CA, Cuomo R. Medical treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 276-280
- 9 Tack J. Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and nonerosive reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 454-460
- 10 Armstrong D. Gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 589-595
- 11 de Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 5-7
- 12 Pettit M. Treatment of gastroesophageal reflux disease. *Pharm World Sci* 2005; 27: 432-435
- 13 Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901-1909
- 14 Miyamoto M, Haruma K, Takeuchi K, Kuwabara M. Frequency scale for symptoms of gastroesophageal

同行评价
本文就促动力药物在GERD治疗方案中作用和地位的研究进展作了综述, 有助于临床医师对GERD的治疗药物有更全面的认识。

- reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; :
- 15 Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; : CD003244
- 16 van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002095
- 17 DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200
- 18 Smout AJ. Advantages and disadvantages of lumping together gastroesophageal reflux disease and dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 412-416
- 19 Tonini M, De Giorgio R, De Ponti F. Progress with novel pharmacological strategies for gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs* 2004; 64: 347-361
- 20 Piche T, Galmiche JP. Pharmacological targets in gastro-oesophageal reflux disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 333-341
- 21 Lowe RC, Wolfe MM. The pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2004; 50: 227-237
- 22 Mizuta Y, Shikuwa S, Isomoto H, Mishima R, Akazawa Y, Masuda J, Omagari K, Takeshima F, Kohno S. Recent insights into digestive motility in functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1025-1040
- 23 Finizia C, Lundell L, Cange L, Ruth M. The effect of cisapride on oesophageal motility and lower sphincter function in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 9-14
- 24 Pehlivanov N, Sarosiek I, Whitman R, Olyae M, McCallum R. Effect of cisapride on nocturnal transient lower oesophageal sphincter relaxations and nocturnal gastro-oesophageal reflux in patients with oesophagitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 743-747
- 25 Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 765-773
- 26 Gardner JD, Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Miner PB Jr. Cisapride inhibits meal-stimulated gastric acid secretion and post-prandial gastric acidity in subjects with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1819-1829
- 27 Cho YK, Choi MG, Han HW, Park JM, Oh JH, Jeong JJ, Cho YS, Lee IS, Kim SW, Choi KY, Chung IS. The effect of mosapride on esophageal motility and bolus transit in asymptomatic volunteers. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 286-292
- 28 Yoshida N. Pharmacological effects of the gastroprokinetic agent mosapride citrate. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1999; 113: 299-307
- 29 Ruth M, Hamelin B, Rohss K, Lundell L. The effect of mosapride, a novel prokinetic, on acid reflux variables in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 35-40
- 30 Ruth M, Finizia C, Cange L, Lundell L. The effect of mosapride on oesophageal motor function and acid reflux in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1115-1121
- 31 王泽衍, 柏乃运. 枸橼酸莫沙比利片治疗反流性食管炎疗效观察. *现代医药卫生* 2006; 22: 1529-1530
- 32 王海勇, 俞杏萍, 郁敏敏, 邢国平. 莫沙必利治疗反流性食管炎的近期疗效. *中国新药与临床杂志* 2002; 21: 604-606
- 33 刘明东, 徐肇敏, 陈隆典. 枸橼酸莫沙比利治疗反流性食管炎的疗效. *中华消化内镜杂志* 2003; 20: 415-416
- 34 李兆申, 王雯, 许国铭, 于凤海, 邹多武, 孙振兴. 反流性食管炎1827例临床分析. *中华内科杂志* 2001; 40: 9-12
- 35 Madan K, Ahuja V, Kashyap PC, Sharma MP. Comparison of efficacy of pantoprazole alone versus pantoprazole plus mosapride in therapy of gastroesophageal reflux disease: a randomized trial. *Dis Esophagus* 2004; 17: 274-278
- 36 周慧芬. 雷贝拉唑、枸橼酸莫沙比利联用治疗反流性食管炎的疗效观察. *江西医学* 2006; 41: 673-674
- 37 袁晓英, 王丹, 向明确, 贾丽萍. 奥美拉唑与莫沙比利联合治疗中、重度反流性食管炎疗效观察. *第三军医大学学报* 2006; 28: 461-464
- 38 Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354: 832-840
- 39 Choung RS, Talley NJ, Peterson J, Camilleri M, Burton D, Harmsen WS, Zinsmeister AR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itopride (100 and 200 mg three times daily) on gastric motor and sensory function in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 180-187
- 40 Chiba T, Tokunaga Y, Ikeda K, Takagi R, Chishima R, Terui T, Kudara N, Endo M, Inomata M, Orii S, Suzuki K. Effects of itopride hydrochloride and ranitidine in patients with functional dyspepsia: comparison between prokinetic and acid suppression therapies. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1878-1881
- 41 Amarapurkar DN, Rane P. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia. *J Indian Med Assoc* 2004; 102: 735-737, 760
- 42 Kim YS, Kim TH, Choi CS, Shon YW, Kim SW, Seo GS, Nah YH, Choi MG, Choi SC. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4210-4214
- 43 Walwaikar PP, Kulkarni SS, Bargaje RS. Evaluation of new gastro-intestinal prokinetic (ENGIP-I) study. *J Indian Med Assoc* 2005; 103: 559-560
- 44 Walwaikar PP, Kulkarni SS, Bargaje RS. Evaluation of new gastro-intestinal prokinetic (ENGIP-II) study. *J Indian Med Assoc* 2005; 103: 708-709
- 45 Tutuian R, Mainie I, Allan R, Hargreaves K, Agrawal A, Freeman J, Gale J, Castell DO. Effects of a 5-HT₄ receptor agonist on oesophageal function and gastro-oesophageal reflux: studies using combined impedance-manometry and combined impedance-pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 155-162
- 46 Fox M, Menne D, Stutz B, Fried M, Schwizer W. The effects of tegaserod on oesophageal function and bolus transport in healthy volunteers: studies

- using concurrent high-resolution manometry and videofluoroscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1017-1027
- 47 Kahrilas PJ, Quigley EM, Castell DO, Spechler SJ. The effects of tegaserod (HTF 919) on oesophageal acid exposure in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1503-1509
- 48 Tack J, Vos R, Janssens J, Salter J, Jauffret S, Vandeplasse G. Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1031-1037
- 49 Armstrong SR, McCullough JL, Beattie DT. Measurement of 5-HT₄ receptor-mediated esophageal responses by digital sonomicrometry in the anesthetized rat. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2006; 53: 198-205
- 50 Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Proskin HM, Kralstein JR, Shetzline MA, Miner PB Jr. Effect of tegaserod on esophageal pain threshold, regurgitation, and symptom relief in patients with functional heartburn and mechanical sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 442-450
- 51 Tougas G, Earnest DL, Chen Y, Vanderkoy C, Rojavin M. Omeprazole delays gastric emptying in healthy volunteers: an effect prevented by tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 59-65
- 52 Keady S. Update on drugs for gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007; 92: ep114-ep118
- 53 Hammer D. Gastroesophageal reflux and prokinetic agents. *Neonatal Netw* 2005; 24: 51-8; quiz 59-62
- 54 Van Herwaarden MA, Samsom M, Van Nispen CH, Verlinden M, Smout AJ. The effect of motilin agonist ABT-229 on gastro-oesophageal reflux, oesophageal motility and lower oesophageal sphincter characteristics in GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 453-462
- 55 Chen CL, Orr WC, Verlinden MH, Dettmer A, Brinkhoff H, Riff D, Schwartz S, Soloway RD, Krause R, Lanza F, Mack RJ. Efficacy of a motilin receptor agonist (ABT-229) for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 749-757
- 56 Netzer P, Schmitt B, Inauen W. Effects of ABT-229, a motilin agonist, on acid reflux, oesophageal motility and gastric emptying in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1481-1490
- 57 Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52: 1397-1402
- 58 van Herwaarden MA, Samsom M, Rydholm H, Smout AJ. The effect of baclofen on gastro-oesophageal reflux, lower oesophageal sphincter function and reflux symptoms in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1655-1662
- 59 Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002; 50: 19-24
- 60 许军英, 谢小平, 侯晓华. 食道运动功能在重度反流性食道炎中的地位. *中华内科杂志* 2005; 44: 353-355
- 61 孙晓红, 柯美云, 王智凤, 方秀才, 刘晓红. 胃食道反流病维持治疗方式的影响因素分析. *中国实用内科杂志* 2004; 24: 476-478
- 62 Tytgat GN. Review article: management of mild and severe gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 2: 52-56
- 63 Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavezo LA, Vigil JM, Swanson KM, Sonnenberg A. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1095-1100
- 64 Meining A, Driesnack U, Classen M, Rösch T. Management of gastroesophageal reflux disease in primary care: results of a survey in 2 areas in Germany. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 15-20
- 65 Miyamoto M, Haruma K, Kuwabara M, Nagano M, Okamoto T, Tanaka M. Long-term gastroesophageal reflux disease therapy improves reflux symptoms in elderly patients: five-year prospective study in community medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 639-644
- 66 Chandra KM, Harding SM. Therapy Insight: treatment of gastroesophageal reflux in adults with chronic cough. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 604-613

编辑 程剑侠 电编 吴鹏朕