

原发性胆汁反流性胃炎与胃食管反流病的关系

刘芳, 姚萍

刘芳, 姚萍, 新疆医科大学第一附属医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

刘芳, 硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由姚萍设计; 研究过程由姚萍与刘芳操作完成; 数据分析、论文写作由刘芳完成; 论文修改由姚萍完成。

通讯作者: 姚萍, 副教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院消化科。

pingyaozh@sina.com

电话: 0991-4362608

收稿日期: 2012-01-30 修回日期: 2012-02-18

接受日期: 2012-03-06 在线出版日期: 2012-03-18

Relationship between primary bile reflux gastritis and gastroesophageal reflux disease

Fang Liu, Ping Yao

Fang Liu, Ping Yao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 South Liyushan Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Ping Yao, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 South Liyushan Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. pingyaozh@sina.com

Received: 2012-01-30 Revised: 2012-02-18

Accepted: 2012-03-06 Published online: 2012-03-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between primary bile reflux gastritis (PBRG) and gastroesophageal reflux disease (GERD).

METHODS: A total of 1 060 patients diagnosed with PBRG comprised the observation group, and 1 060 people without PBRG were used as controls. The incidence rate of GERD in the two groups was compared. The patients with PBRG and GERD were divided into mild group, moderate group, severe group based on the severity of PBRG. The degree of esophageal mucosal injury and the distribution of GERD symptoms were then compared.

RESULTS: The incidence rate of GERD in the PBRG group was higher than that in the control group (24.5% vs 9.8%, $P < 0.05$). The incidence rate of esophageal mucosal injury increased with

the aggravation of PBRG. The degree of PBRG showed no significant association with the distribution of GERD symptoms.

CONCLUSION: PBRG has a positive correlation with the formation of reflux esophagitis (RE), and PBRG does not play a major role in producing typical GERD symptoms.

Key Words: Primary bile reflux gastritis; Gastroesophageal reflux disease; GERD symptoms

Liu F, Yao P. Relationship between primary bile gastritis and gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(8): 685-689

摘要

目的: 探讨原发性胆汁反流性胃炎(primary bile reflux gastritis, PBRG)与胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)之间的相关性。

方法: 选取我院确诊为PBRG的患者1 060例为观察组, 无痛胃镜下未查见有PBRG的体检者1 060例为对照组, 比较两组GERD的发生率; 依据内镜下PBRG的诊断标准, 将260例PBRG伴有GERD的患者分为轻度、中度及重度3组, 对比各组食管黏膜损伤的程度以及GERD症状积分的分布。

结果: PBRG组GERD的发生率高于对照组(24.5% vs 9.8%, $P < 0.05$)。食管黏膜损伤程度加深的发生率随着PBRG程度的加重而增加。PBRG的程度与GERD症状分级无相关性。

结论: PBRG与反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)形成存在正性相关, PBRG并非是引起GERD症状的主要原因。

关键词: 原发性胆汁反流性胃炎; 胃食管反流病; 胃食管反流症状

刘芳, 姚萍. 原发性胆汁反流性胃炎与胃食管反流病的关系. *世界华人消化杂志* 2012; 20(8): 685-689

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/685.asp>

■背景资料

长期以来胃酸一直被认为是引起胃食管反流病(GERD)患者食管损伤的主要因素, 随着对动物实验模型的观察研究, 食管内24 h PH监测及胆红素监测的应用, 胆汁反流在GERD发生发展中的作用日益受到重视。

■同行评议者

程英升, 教授, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心。

■研究前沿

PBRG患者的胆汁反流究竟是否是食管黏膜损伤发生的一个独立危险因素尚需系统全面的基础研究。症状只是主观感觉,其发生有复杂的机制且与个体敏感性有关,这可能需要转向大规模的基础研究。

0 引言

胆汁反流又称为十二指肠胃反流(duodenogastric reflux, DGR),是机体普遍存在的一种生理现象,而过多的胆汁反流可致胃黏膜损伤,称之为胆汁反流性胃炎(bile reflux gastritis, BRG)^[1],其中发生于非手术胃的称为原发性胆汁反流性胃炎(primary bile reflux gastritis, PBRG)。胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)^[2]是基于胃或十二指肠内容物反流入食管,引起不适症状和/或并发症的一种疾病,分为非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)3种类型。长期以来胃酸一直被认为是引起GERD患者食管损伤的主要因素,随着对动物实验模型的研究,食管内24 h pH监测及胆红素监测的应用,胆汁反流在GERD发生发展中的作用日益受到重视。原发性胆汁反流性胃炎与胃食管反流病之间的相关性为目前的研究焦点之一,我们通过对大样本资料的统计分析,以探讨二者之间的相关性,为临床治疗原发性胆汁反流性胃炎及胃食管反流病时药物的选择及抗反流手术的应用提供一定的参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-09/2012-02我院确诊为PBRG的患者1 060例为观察组,其中男540例,女520例,平均年龄44.8岁±17.9岁,无痛胃镜下未查见有PBRG的体检者1 060例为对照组,其中男530例,女530例,平均年龄44.2岁±17.9岁。两组研究对象的性别、年龄、体质量等一般资料无显著差异。以上入选者均要求无消化性溃疡,无上消化道手术史,无肝脏及胰腺疾病,无糖尿病、腹部占位等可能导致腹压增高的疾病,孕妇及哺乳期妇女不纳入选择范围。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准及分级标准: PBRG的内镜下诊断标准^[3]: (1)胃黏膜尤其是胃窦部黏膜有水肿、出血或脆性增加; (2)胃镜插至胃内静止1 min后仍可见含有胆汁的十二指肠液呈泡沫状或水流状从幽门口反流入胃; (3)胃黏液湖有黄色或绿色胆汁染色; (4)胃黏膜有胆汁染色; (5)无胃肠道手术史,其中包括胆囊切除术,无消化性溃疡、胃息肉、胃癌等疾病。胆汁反流分3度,轻度:少量黄色泡沫从幽门口涌出或/和黏液湖呈淡黄色;中度:黄色泡沫从幽门口涌出或/和黏液湖呈黄

绿色;重度:黄色从幽门口频繁涌出或/和持续性喷射出或胃内布满黄绿色黏液物。

GERD的内镜下诊断标准: (1)虽然内镜检查无反流性食管炎,但有典型的、不少于3 mo的反流及反流引起的刺激症状(如反食、反酸、嗝气和烧心),排除继发因素可诊断为NERD^[4,5]; (2)内镜下有反流性食管炎的表现,并按照第10届洛杉矶国际消化会议提出的内镜分级标准^[6]: A级为病灶局限于食管黏膜皱襞,其长径<0.5 cm; B级为病灶局限于食管黏膜皱襞,互相不融合,但其长径>0.5 cm; C级病灶在黏膜顶部有融合,但不超过75%食管壁环周; D级为病灶互相融合,且病变累及大于75%食管壁环周。

GERD的症状分级标准采用王其璋《胃食管反流病学》中的评分标准: (1)根据烧心、反酸、吞咽痛、吞咽困难这几个GERD的常见症状的发作频率, <1次/mo: 1分; <1次/wk: 2分; <1次/d: 3分; 每日均有发作: 4分; (2)病程长短, <6 mo: 1分; <6-24 mo: 2分; <24-60 mo: 3分; >60 mo: 4分; (3)患者自觉的严重程度,轻度厌烦: 1分; 影响生活兴趣: 2分; 干扰正常生活: 3分; 难以忍受: 4分。分别计分,总分=(发作频率+病程)×严重程度,2-7分为轻度、8-15分为中度、16-23分为重度、24-32分为极重度。

1.2.2 样本处理: 比较PBRG组与对照组两组GERD的发生率; 依据内镜下PBRG的诊断标准,将260例PBRG伴有GERD的患者分为轻度PBRG、中度PBRG及重度PBRG 3组,对比各组食管黏膜损伤的程度以及GERD症状积分的分布。

统计学处理 应用SPASS17.0统计学软件进行分析。

2 结果

2.1 PBRG组与对照组GERD发生情况 PBRG组GERD的发生率高于对照组GERD的发生率(表1)。

2.2 不同程度PBRG的食管黏膜损伤情况 随着PBRG程度的加重,食管黏膜严重损害的发生率也随之增加(表2, 3)。

2.3 PBRG与GERD症状的相关性 PBRG的严重程度与GERD症状分级无相关性(表4)。

3 讨论

食管有3道保护屏障以抵抗反流物的损伤作用^[7],第1道屏障是食管下括约肌和膈肌;第2道屏障是食管腔廓清机制,主要包括食管蠕动、

表1 PBRG组与对照组GERD的发生情况

分组	存在GERD(n)	无GERD(n)	合计	GERD发生率(%)
对照组	104	956	1060	9.8
PBRG组	260	620	1060	24.5
合计	364	1576	2120	17.2

$\chi^2 = 111.450, P < 0.05$.

表2 不同程度PBRG患者食管黏膜损伤情况n(%)

分组(PBRG组)	NERD	LA-A、B	LA-C、D	合计
轻度	65(73.9)	20(22.7)	3(3.4)	88
中度	47(54.7)	29(33.7)	10(11.6)	86
重度	24(27.9)	47(54.7)	15(17.4)	86
合计	136	96	28	260

$\chi^2 = 38.099, P < 0.05$.

食物重力、唾液腺和食管黏膜下分泌的碳酸氢盐;第3道屏障是食管黏膜屏障,这一屏障在反流物与黏膜上皮直接接触时发挥着重要的作用。胃食管反流病的发生与食管的抗反流防御因素与反流物的侵袭因素之间的不平衡有关^[8]。胆汁反流需要2个前提^[9]:(1)逆行的十二指肠收缩活动推动十二指肠内容物逆向移动;(2)幽门口开放。任何导致胃肠动力紊乱和解剖结构异常的因素均可能导致胆汁反流的发生,如胃部分切除后胃十二指肠运动异常、胆囊功能障碍等,同样可引起胃食管返流病的因素(如食管廓清能力障碍、抗返流屏障功能减低等)均有可能使返流入胃内的十二指肠内容物,其中包含有胆汁,连同胃内容物一起反流入食管,引起食管黏膜的损伤或临床症状。本研究发现PBRG患者GERD的发生率高于不伴有PBRG的人群。临床上很多胃食管反流病患者都同时合并有胆汁反流性胃炎,尤其是对那些长期抑酸治疗效果欠佳的患者应当考虑到胆汁反流的存在,进而考虑到是否还存在胆汁反流性胃炎。而对于已确诊为PBRG的患者,在行胃镜检查时应仔细观察患者是否还存在胆汁反流相关性食管炎。这一点对于临床治疗原发性胆汁反流性胃炎及胃食管反流病时,药物的选择应用具有指导意义。

在GERD食管黏膜损伤的发生机制中,对胃酸、胃蛋白酶的研究已较多、较明确,两者可直接损伤食管黏膜,导致严重的食管炎^[10]。胆汁在GERD的发生、发展中的作用也已逐步被认

表3 组间食管黏膜损伤情况

对比组	χ^2 值	P值	α'
轻度PBRG组与中度PBRG组	8.293	0.016	0.017
轻度PBRG组与重度PBRG组	37.750	0.000	0.017
中度PBRG组与重度PBRG组	12.714	0.002	0.017

表4 PBRG患者的GERD症状分级

分组(PBRG组)	GERD症状(n)			
	轻度	中度	重度	极重度
轻度	41	32	9	6
中度	38	33	10	5
重度	35	34	9	8
合计	114	99	28	19

识。胆汁是混合性液体,其主要成分包括结合型胆汁酸、未结合型胆汁酸和磷脂,磷脂在肠道内胰液中的磷脂酶A的作用下被水解为溶血卵磷脂。生理浓度的胆汁酸对食管黏膜的损伤作用表现为黏膜屏障的破坏,导致跨食管电阻和跨膜电位差降低,黏膜对各种离子和分子的通透性增高,但不引起显著的黏膜病理改变,当其浓度超过生理水平并延长作用时间时,则能引起黏膜糜烂和溃疡^[11]。在酸性环境中,结合型胆汁酸及溶血卵磷脂的损伤作用显著增强^[4],其中结合型胆汁酸在酸性溶液中保持非离子化状态而具有脂溶性,能穿透细胞膜进入细胞内,在细胞碱性环境中,结合型胆汁酸转变成非离子化状态而失去脂溶性,不能再通过细胞膜回到细胞外,导致其在细胞内大量积聚从而破坏细胞的膜性结构,使酸和胃蛋白酶到达黏膜下而造成深部严重损害^[12]。在碱性环境下,非结合型胆汁酸起主要破坏作用^[13]。中性环境下对黏膜损伤作用最大的可能为未结合型低羟化胆汁酸,此时离子化及非离子化状态的胆汁酸可同时存在,非离子化胆汁酸更容易弥散入黏膜而被认为损伤作用更大^[14]。

此次研究发现PBRG与食管黏膜损伤程度间存在正性相关,与国内外一些学者^[15,16]的观点相一致。然而此次研究实际上是评估了胃酸和胆汁的协同作用,随着PBRG患者胆汁反流的加重其GERD的严重程度也随之加深,那么胆汁反流是GERD发生的一个独立危险因素还是继发于酸反流的增加呢?根据反流物的性质可分为酸性反流、胆汁反流及混合反流3种形式。多数

■相关报道

张莉等根据症状积分将41例GERD患者分为轻度、中度、重度、极重度组,观察各组胆汁反流的情况,发现无论是反流次数、反流强度还是反流指数,均与GERD症状严重程度无相关性。

■应用要点

本研究结果可为临床治疗PBRG及GERD时,药物的选择及抗反流手术的应用提供一定的参考依据。

研究^[13,14,17]表明混合反流是GERD患者中最常见的病理性反流类型,在酸反流的基础上合并胆汁反流会增加反流性食管炎的程度,2种成分对食管黏膜的损伤有协同作用。上海^[14]的一项对胆汁反流在GERD发病机制中的作用的研究中,通过胆汁反流与食管病变严重程度的相关性分析后发现A、B、C、D级食管炎中胆汁反流发生的百分比分别为67%、68%、80%、100%。由此提出随着食管炎程度的加重,胆汁反流的发生率也相应增加。张俊等^[18]通过对86例有病理性反流的GERD患者行24 h食管pH和胆汁反流监测,发现RE组单纯酸反流、单纯胆汁反流、混合反流所占百分比分别为20%、11.42%、68.57%,从而认为混合反流对食管黏膜的损害较单纯反流严重。综上所述,PBRG患者的胆汁反流在食管黏膜损伤的发生发展中扮演了重要的角色,然而胆汁反流究竟是否作为食管黏膜损伤发生的一个独立危险因素尚需系统全面的基础研究。临床上当我们遇见GERD并PBRG的患者时,除抑酸、促动力之外尚需给予相应的中和胆汁的药物治。

目前多数学者^[19-21]认为胃食管反流症状的发生更多地与混合反流相关,其中酸反流占主导地位,胆汁反流似乎并非是引起食管症状的主要因素。胆汁反流引起GERD症状的机制尚未明确,酸反流引起GERD症状考虑原因在于酸性反流物可致食管上皮细胞屏障功能异常,进而活化食管化学感受器,从而产生胸骨后疼痛症状^[22]。张峻等^[23]对有典型反流症状的56例患者进行24 h食管内pH及胆汁联合监测,发现56例患者中共发生典型症状事件357次,其中大部分症状(27.25%)与酸反流有关,仅7.56%的症状与单纯胆汁反流有关。RE组的243次症状事件中,105次(43.21%)事件与酸反流相关,而21次(8.64%)与胆汁反流有关,两种症状相关指数均值比较差异有显著性。这些结果提示引发大多数患者症状的机制可能还是酸反流或是混合反流的作用。张莉等^[24]根据症状积分将41例GERD患者分为轻度、中度、重度、极重度组,观察各组胆汁反流的情况,发现无论是反流次数、反流强度还是反流指数,均与GERD症状严重程度无相关性。此次调查研究我们也发现PBRG与GERD患者症状的严重程度无明显相关性,PBRG并非是引起GERD症状的主要原因,但症状只是主观感觉,其发生有复杂机制且与个体敏感性有关,这可能需要我们转向大规模的基础研究,旨在了

解易感细胞、分子及遗传因素等。

4 参考文献

- 1 Chan DC, Fan YM, Lin CK, Chen CJ, Chen CY, Chao YC. Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy to reduce enterogastric reflux and Helicobacter pylori infection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1732-1740
- 2 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. 中国胃食管反流病共识意见(2006. 10三亚). *中华内科杂志* 2007; 46: 170-173
- 3 林金坤, 胡品津, 李初俊, 曾志荣, 晓光. 原发性胆汁反流性胃炎诊断的探讨. *中华内科杂志* 2003; 42: 81-83
- 4 罗和生, 陈敏. 胆汁反流与急性胃黏膜病变. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1489-1492
- 5 Calabrese C, Montanaro L, Liguori G, Brighenti E, Vici M, Gionchetti P, Rizzello F, Campieri M, Derenzini M, Trerè D. Cell proliferation of esophageal squamous epithelium in erosive and non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4496-4502
- 6 DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200
- 7 罗访, 刘纯伦, 李章勇, 周成会, 周旭春. 多潘立酮对功能性消化不良患者阻抗式胃动力的影响. *中国实用内科杂志* 2010; 30: 58-60
- 8 彭玄杰. 幽门螺杆菌与胃食管反流病的关系. *临床医学* 2007; 27: 49-50
- 9 卢王, 黄裕新, 王景杰. 胆汁反流性胃炎的诊断及发病机制的研究现状. *胃肠病学和肝病学杂志* 2008; 17: 950-956
- 10 Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 195-204
- 11 淘金, 胡品津. 胆汁在胃食管反流病中的作用. *国际内科学杂志* 2007; 34: 194-197
- 12 Oh DS, Hagen JA, Fein M, Bremner CG, Dunst CM, Demeester SR, Lipham J, Demeester TR. The impact of reflux composition on mucosal injury and esophageal function. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 787-796; discussion 796-797
- 13 魏菊荣, 金润铭, 周少明, 罗宏英, 王莉, 白大明, 李成荣. 胆汁和胃泌素在小儿胃食管反流病中的作用. *中国当代儿科杂志* 2006; 8: 287-290
- 14 Xu XR, Li ZS, Zou DW, Xu GM, Ye P, Sun ZX, Wang Q, Zeng YJ. Role of duodenogastroesophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 91-94
- 15 苏帅, 王邦茂. 胃食管反流病的非酸反流和治疗. *国际消化病杂志* 2010; 30: 83-85
- 16 Yumiba T, Kawahara H, Nishikawa K, Inoue Y, Ito T, Matsuda H. Impact of esophageal bile exposure on the genesis of reflux esophagitis in the absence of gastric acid after total gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1647-1652
- 17 Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006; 55: 313-318
- 18 张俊, 徐有青, 杨昭徐. Barrett's食管、糜烂性食管炎及非糜烂性反流病发生机制的比较. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3249-3250
- 19 王琨, 段丽萍, 陈洪, 夏志伟, 林三仁. 反流性食管炎与非糜烂性反流病食管酸暴露的特点比较. *中华内科杂*

- 志 2005; 44: 5-8
- 20 Conchillo JM, Schwartz MP, Selimah M, Samsom M, Sifrim D, Smout AJ. Acid and non-acid reflux patterns in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1506-1512
- 21 Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, Cestari R, Savarino V. The role of non-acid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2685-2693
- 22 孙常波, 吕宾. 胃食管反流病发病机制研究进展. *国际消化病杂志* 2008; 28: 480-482
- 23 张峻, 杨昭徐. 酸和胆汁反流与胃食管反流症状的关系. *临床内科杂志* 2004; 21: 460-462
- 24 张莉, 陈胜红, 张周龙, 刘 旻. 十二指肠胃反流与胃食管反流病的相关性研究. *中国实用医刊* 2011; 38: 20-24

■同行评价

本研究通过临床观察PBRG及GERD, 并揭示二者相关性, 对诊断和治疗胃肠动力性疾病有帮助, 具有一定的临床价值。

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊。中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高。精品科技期刊的遴选周期为三年。(编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)