

胃食管反流病的中西医发病机制及临床研究进展

王瀛峰, 张继全, 吴飞, 阮克锋

王瀛峰, 张继全, 吴飞, 阮克锋, 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心 上海张江中药现代制剂技术工程研究中心 上海市 201203

王瀛峰, 在读研究生, 主要从事中药新药开发与中药制剂学的研究。

上海市科委中药科技支撑基金资助项目, No. 13401900305

作者贡献分布: 本文综述由王瀛峰与吴飞完成; 张继全与阮克锋共同负责审校。

通讯作者: 阮克锋, 教授级高级工程师, 硕士生导师, 201203, 上海市浦东新区张江高科区蔡伦路781号B509, 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心. ruankf@126.com
电话: 021-51322491

收稿日期: 2013-07-22 修回日期: 2013-08-27

接受日期: 2013-11-11 在线出版日期: 2013-12-08

Update on the pathogenesis and clinical treatment of gastroesophageal reflux disease

Ying-Feng Wang, Ji-Quan Zhang, Fei Wu, Ke-Feng Ruan

Ying-Feng Wang, Ji-Quan Zhang, Fei Wu, Ke-Feng Ruan, Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine of Zhangjiang, Shanghai, Shanghai 201203, China
Supported by: the Foundation of Shanghai Technical Committee Science and Technology Department, No. 13401900305

Correspondence to: Ke-Feng Ruan, Professor of Engineering, Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, B509 781 Cailun Road, Zhangjiang Hi-Tech Pudong District, Shanghai 201203, China. ruankf@126.com
Received: 2013-07-22 Revised: 2013-08-27
Accepted: 2013-11-11 Published online: 2013-12-08

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a clinically common chronic disease which seriously lowers patient's quality of life. Despite many studies on GERD, there has been no consensus regarding its pathogenesis. Various treatments have been developed and used for clinical purposes based on the traditional Chinese and Western medicine theories. This paper summarizes the recent progress in understanding the pathogenesis and clinical treatment of GERD.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Pathogenesis; Clinical treatment

Wang YF, Zhang JQ, Wu F, Ruan KF. Update on the pathogenesis and clinical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(34): 3821-3827 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3821.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i34.3821>

摘要

胃食管反流是一种高发慢性疾病,严重影响患者的生活质量。胃食管反流病的发病机制研究较多,国内外根据中西医理论制定了各种临床治疗方案,本文对近几年胃食管反流病的发病机制研究和临床治疗进展进行综述。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃食管反流病; 发病机制; 临床治疗

核心提示: 西医认为胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease)的发病是由于下食管括约肌松弛、黏膜屏障受损和胃酸反流,治疗以抑制胃酸分泌、增加胃动力和保护胃黏膜为主;中医对病因病机辨证分型并对症施治。中西医联合治疗结合二者优势,改善发病症状和提高治愈率。

王瀛峰, 张继全, 吴飞, 阮克锋. 胃食管反流病的中西医发病机制及临床研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(34): 3821-3827 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3821.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i34.3821>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃、十二指肠内容物因各种诱因反流入食管引起烧心、反酸、呃逆等为主要症状的临床综合征。GERD包括非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD), 糜烂性食管炎(reflux esophagitis, RE)和Barrett食管(Barrett esophagitis, BE)三型^[1]。如果不能有效控制症状,

■背景资料

胃食管反流病临床高发,目前的治疗尚无突破性的进展,西医主要针对质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)等攻击因子作为主要的治疗靶点,但停止治疗后病情易复发;而中医多针对某一症状治疗起效较缓;中西医结合疗法可以产生较好的效果。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

■ 研发前沿

通过西药迅速改善胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者反酸、烧心等症状,并通过中药的作用有效增加彻底治愈率的中西医结合治疗方案是目前研究的重点。

胃食管反流可以进一步影响食管、咽喉、肺等器官,发展成糜烂性食管炎、哮喘、Barrett食管,甚至食管腺癌等病症^[2,3]。其伴发的食管外症状多为胸骨后灼痛、咽部不适、哮喘等症状,并可导致食管炎或咽、喉、气道等食管以外的组织损害。

目前胃食管反流病临床高发,严重影响了患者的生活质量。对其发病机制研究较多,西医认为其发病主要是由于食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛、胃黏膜受损和胃酸分泌过多等,中医认为其病机在于脾胃,属于胃失和降的体现。与之相应的中西医临床治疗方案的探索也属于临床热点。

1 发病趋势

胃食管反流病是临床上的常见多发病,发病率随年龄的增长而升高,40岁以上患病率增加,尤其是老年人常伴有严重的并发症^[4],男女发病无明显差异,但是男性食管炎和Barrett食管发病率明显增高。不同地区GERD的发病率不同,根据发病症状进行统计分析,西方国家GERD发病率很高,达10%-20%^[1],亚洲大部分地区GERD患病率低于5%^[1],多为轻度患者,以NERD为主,占总GERD发病率的50%-70%^[1]。我国的流行病学资料显示:GERD发病率一般在2.0%-6.2%^[2],RE和BE的检出率在逐年增加。

胃食管反流病还与一系列其他病有显著地相关性。近年来研究表明,BE与食管腺癌发病风险的升高密切相关,在患GERD超过10年的患者中,BE的检出率明显增加。BE可发展为低、高级别上皮内瘤、黏膜内癌和浸润性癌,因而在临床上引起了高度关注^[2]。

2 西医对其发病机制研究及临床治疗

2.1 西医理论对其发病机制的研究 正常情况下食管有防御胃酸及十二指肠内容物侵袭的功能,包括抗反流屏障、食管廓清功能及食管黏膜组织抵抗力。现代医学认为,GERD是由多种因素造成的消化系动力障碍性疾病。GERD发病是食管对胃、十二指肠内容物反流的防御机制下降和攻击因素如酸、胃蛋白酶、胆盐和胰酶等对食管黏膜攻击作用的结果^[5]。GERD的发病机制一般包括:食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)压力降低、一过性食管下端括约肌松弛(transient LES relaxation, TLESR)、食管裂孔疝、食管廓清功能减低、食管黏膜屏障受损致

其防御功能下降、胃十二指肠功能异常、食管内脏高敏感以及胃酸、胃蛋白酶和十二指肠反流物的攻击作用等^[3-7]。

胃食管反流的主要机制被认为是不恰当的LES松弛^[4,8],胃底的扩张增加一过性下食管括约肌的松弛频率。目前认为,TLESR是引起胃食管反流的主要原因。50%以上内镜检查阴性的GERD患者,其反流原因是频繁发生TLESR^[5]。谢鹏雁等^[9]研究发现胃食管反流可以发生在由食管扩张引起的LES松弛期内;对于快速食管扩张,单独的LES松弛伴随反流的百分比显著高于伴有继发蠕动的LES松弛时出现的胃食管反流情况。通过探讨新生儿胃食管反流的发病机制,病理性反流组食管下括约肌压力(LES pressure, LESP)和屏障压显著低于对照组,提示新生儿GERD的发生不单是LESP降低这一因素,还可能与短暂LES松弛有关^[10]。

食管黏膜屏障受损也可能导致胃食管反流。张黎明等^[11]研究反流性食管炎与NERD超微结构的特点,发现胃食管反流患者均存在不同程度细胞间隙增宽,提示细胞间隙增宽导致的食管通透性增加,可能导致NERD患者对生理性酸反流的高敏感性。程静等^[12]探讨GERD患者食管黏膜组织中的Ki-67、Caspase3的表达,发现其在一定程度上反映了食管黏膜鳞状上皮细胞的增殖程度,Ki-67和Caspase3可能同时参与了食管癌的发生。谢勇等^[13]探讨内源性NO在反流性食管炎黏膜炎症和损伤中的作用,研究提示内源性NO不但参与了LES压力的调节,而且在反流性食管炎的黏膜炎症和损伤过程中起着重要作用。邹红等^[14]探讨胃内pH值与胃食管反流的关系及胃食管反流的病理生理机制,发现当胃内pH值在1-2之间时,食管炎、食管溃疡的胃食管酸反流最为明显,食管黏膜损伤的严重程度与食管接触酸的次数及接触酸的时间长短有关。

胃食管反流是综合因素所造成。张东威等^[15]研究新生哺乳动物造成胃食管反流的各种因素及其演变,证实胃食管反流是综合因素所造成,其中胃蠕动缓慢、排空障碍是造成反流的主要因素,而胃食管的防反流机制是综合协调完成的,其中幽门十二指肠协调运动与食管清除蠕动起主要作用。

此外,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的发病密切相关,而与反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的关系尚

不明确, 研究结果存在较大分歧. 戴梦玲等^[16]研究 *H. pylori* 定植部位与 RE 的关系, 结果胃内不同定植部位 *H. pylori* 感染在 RE 中的作用不同, 胃体部 *H. pylori* 阳性者 RE 程度较轻, 而行抗 *H. pylori* 治疗可能影响 RE 的短期疗效, 推论可能由于定植在胃体部 *H. pylori* 抑制了壁细胞功能, 使胃酸分泌下降, 对食管黏膜的损害较轻, 而定植在胃窦部的 *H. pylori* 因促进胃酸分泌, 加重了食管黏膜的损害. 高炳霞等^[17]研究发现 *H. pylori* 感染的部位和程度对胃内酸度及食管酸暴露的程度亦有显著影响, 弥漫性萎缩性胃炎可能对 RE 的发生有一定的保护作用. 同时也有研究报道, 随 *H. pylori* 感染率的逐渐下降, GERD 和食管腺癌的发生率却明显上升^[18].

2.2 西药临床治疗 目前西医对本病的治疗主要有抑制胃酸分泌, 增强下食管括约肌功能, 促进食管及胃的排空能力以及强化食管黏膜的防御机能等几种思路.

2.2.1 抑制胃酸分泌: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是一类通过消耗 ATP, 抑制 H^+/K^+ 交换从而发挥抑制胃酸, 进而保护胃黏膜作用的经典药物, 为临床首选治疗胃食管反流病的药物^[8]. 张吉翔等^[19]检索相关探讨质子泵抑制剂对胃食管反流性咽喉炎治疗作用的文献, 进行 Meta 分析, 得出质子泵抑制剂对胃食管反流性咽喉炎的治疗作用较对照组明显. 奥美拉唑能够有效抑制胃酸分泌, 从而提高胃食管反流病的治愈率^[20,21]; 作为新型质子泵抑制剂, 兰索拉唑^[22]治疗 GERD 疗效肯定, 优于奥美拉唑, 其抑制胃酸作用强且持续时间长, 除能抑制胃酸分泌外, 对胃蛋白酶也有轻到中度的抑制作用.

2.2.2 增强胃肠动力, 促进胃肠排空: 外周性多巴胺受体拮抗剂多潘立酮减轻外周多巴胺受体对消化系的抑制, 促进胃内容物的排空, 减少胃内压, 增强食管蠕动和下部括约肌张力, 减少胃内容物反流^[23]. 胃肠促动力药物莫沙必利, 是强效选择性胃肠 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)4 受体激动剂, 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, 防止胃内容物反流入食管, 增强食管的清除作用; 还可以增加胃和十二指肠收缩, 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^[24].

2.2.3 保护胃黏膜: 通过中和胃酸, 吸附胃内胆汁酸及胃蛋白酶, 从而强化食管黏膜的防御机能. 黏膜保护剂一般不单独用药, 而作为治疗 GERD 的辅助用药.

2.2.4 西药联合用药治疗: 使用单一药物对于一些顽固性 GERD, 很难满足其治疗效果, 因此多药联合使用, 通过增强下食管括约肌功能, 促进食管及胃的排空能力及强化食管黏膜的防御机能等来实现治愈 GERD 的目的.

抑制胃酸与增强胃肠动力剂经常联用. 李海泓^[25]考察奥美拉唑联合多潘立酮治疗 GERD 的疗效, 发现奥美拉唑联合多潘立酮治疗 GERD 的疗效明显优于单用奥美拉唑, 能迅速改善临床症状, 内镜下愈合率高, 复发率低, 安全性较好. 肖菲等^[26]评价 PPI 联合促胃动力药对胃食管反流相关性咳嗽的疗效, 对照组服用奥美拉唑, 试验组在对照组的基础上加用多潘立酮, 结果 PPI 联合促胃动力药对胃食管反流相关性咳嗽的疗效优于单独使用 PPI. 吴高珏等^[27]以 PPI-埃索美拉唑(耐信)联合促胃动力药物多潘立酮或体表胃肠起搏对胃食管反流病合并胃排空障碍的疗效研究, 发现予耐信联合多潘立酮或体表胃肠起搏, 症状评分及食管炎的改善优于单用耐信治疗; 且耐信联合胃肠起搏者比联合多潘立酮治疗者首次复发时间延迟.

抑酸、促胃肠动力与黏膜保护剂联用即是所谓的“三联疗法”. 埃索美拉唑是奥美拉唑的 S-异构体, 为壁细胞中质子泵的特异性抑制剂. 莫沙比利是促胃肠动力药, 为高选择性 5-HT4 受体激动剂, 通过激活胃肠道的胆碱能中间神经元及肌间神经丛的 5-HT4 受体, 使之释放乙酰胆碱, 产生上消化系促动力作用, 从而增强全胃肠动力, 加速胃肠排空, 还能直接提高食管下端括约肌张力, 能有效防止胃酸、胃蛋白酶及胆汁反流. 铝镁加混悬液是一种黏膜保护剂, 不但能中和胃酸, 还能可逆性地吸附胃内胆汁酸及胃蛋白酶, 从而强化食管黏膜的防御机能^[28]. 李仲启等^[29]观察埃索美拉唑、莫沙比利联合铝镁加治疗难治性胃食管反流病的临床疗效, 对照组口服埃索美拉唑、莫沙比利治疗, 治疗组在对照组治疗基础上加服铝镁加混悬液, 发现治疗组能更有效缓解症状及治愈或减轻胃镜下黏膜炎症.

3 中医药对其发病机制研究及临床治疗

3.1 中医理论对其发病机制的研究 中医认为, 胃

■ 相关报道

GERD 的根治将是 GERD 治疗的必然前景. 随着分子生物学和基因定性、定位等技术的发展, GERD 的成因、发生和发展规律将得以明了, 届时 GERD 的预防和治疗模式将是 GERD 基因排查、高危人群定期普查、诱因因素的消除等多极方式, 最终病因消除将是 GERD 的终极结果.

■ 创新盘点

对中西医在分别治疗胃食管反流病的发病机制、治疗手段及中西医联合治疗进行了全面的比较, 显现出中西医联合治疗的优势, 指明了胃食管反流病有效治疗乃至彻底治愈的方向。

食管反流病涉及中医学“吐酸”、“嘈杂”、“胸痹”、“梅核气”等范畴。对本病的病因病机的研究, 古代文献与现代文献的认识基本一致。《灵枢·四时气篇》云: “邪在胆, 逆在胃。”张景岳在《景岳全书·吞酸》中“腹满少, 吐涎呕恶, 吞酸暖气, 谵语多思者, 病在脾胃。”因此, 本病的病位在脾胃, 与肝胆关系密切。《素问·六元正气大论篇》中提出: “木郁之发, 民病胃脘当心而痛。”提示木郁土虚, 胃失和降是本病病机的关键^[30]。现代医家谭万初等^[31]根据陈无择《三因极一病证方论·胸痞证治》篇, 将其定为“胸痞”, 认为其基本的病机应是胃气挟热上逆, 病因常见有酒食所伤、情志失调和脾胃虚弱。李敬华等^[32]认为本病病机关键为胃失和降、浊气上逆, 其发生原因有暴饮暴食、平素急躁或抑郁、素体羸弱。赵慧等^[33]通过总结现代中医名家专著及各文献报道中GERD的中医辨证分型, 在GERD的14个证型中, 肝胃郁热证、肝胃不和证、脾胃虚弱证及痰气郁阻证为临床上常见的4大证型。

3.2 中医临床治疗 对于GERD治疗, 中医重视分型证治, 与西医对症治疗但是易于复发的特点相比, 中医治疗往往通过辨证施治, 从病因、病位、病机等多方面把握疾病的特征^[33]。

汪荫华根据前人论述, 结合自己的临床实践, 将本病的病因大致归纳为饮食不节、情志失调、劳力所伤、体质虚弱, 并将本病分为肝胃不和证、肝胆胃郁热证、气郁痰阻证、寒热错杂证、气滞血瘀证、脾虚气逆证、胃阴不足证等7种证型, 据证施治, 比如肝胃不和证用柴胡疏肝散加减, 使疏肝理气, 和胃降逆; 肝胆胃郁热证用左金丸合化肝煎加减, 使泄肝利胆, 和胃降逆; 气郁痰阻证用旋覆半夏汤加减, 使理气解郁, 化痰散结等^[34]。唐旭东认为GERD发病的根本病机在于胃失和降, 不降反逆, 治疗上以“通降法”为核心才是切中病机, 通降法主要以行气降胃为根本, 根据临证特点辅以他法^[32]。何占德等^[35]总结多年来中医药辨治胃食管反流病方法, 认为胃食管反流病病机与“郁热内蕴”、“胃气上逆”等有关, 病位在胃与食管, 涉及到肝胆脾。临证分为肝胃郁热、胆热犯胃、气滞血瘀、中虚气逆、胃阴亏虚五型进行辨证论治, 结合自制中药糊吞服, 疗效颇佳。刁迎梅^[36]结合多年临床诊治实践经验, 依据中医理论, 将GERD临床表现分为“肝胃不和证、脾胃湿热证、痰气郁结胸膈证、脾胃虚寒证”四

证进行辨证治疗, 对肝胃不和证采用疏肝和胃; 脾胃湿热证用芳香化湿, 清热和降; 痰气郁结胸膈证用理气开胸, 化痰利咽; 脾胃虚寒证采用益气健脾, 和胃降逆, 在长期临床诊疗观察中, 均取得满意的疗效。马新英等^[37]经过多年的临床观察与实践, 认为肝脾的功能在整个疾病的发生、发展及治疗过程中起决定性作用, 提出了以肝脾为中心辨证分型治疗。覃婧^[38]通过数则病案, 探讨从《伤寒论》三阴病角度诊治本病的疗效, 多方合用使清上温下, 辛开苦降, 寒热并用, 攻补兼施, 散中有收, 收中有散, 取得良好疗效。

殷利娜^[39]采用半夏泻心汤加味治疗胃食管反流病60例, 总有效率93.33%, 半夏泻心汤治疗胃食管反流病有辛开苦降, 平调寒热, 降逆和胃, 补脾益气的疗效。秦嫣等^[40]选择60例经内镜检查及中医辨证确诊为肝胃郁热型的反流性食管炎患者, 分为中药治疗组(和中平逆方)、西药对照组(奥美拉唑肠溶胶囊), 结果和中平逆方对反流性食管炎的症状、食管黏膜炎症改善均有明显疗效, 且其疗效优于奥美拉唑。张琳等^[41]将80例患者随机分为治疗组 and 对照组, 分别采用随证加减的健脾降逆方、雷贝拉唑治疗, 结果治疗组总有效率、反流性疾病问卷(reflux diagnostic questionnaire, RDQ)总积分以及治疗前后症状发作频率积分均优于对照组。万娉娉^[42]对胃食管反流病患者治疗组予疏肝降逆汤, 对照组予以埃索美拉唑、吗丁啉, 结果治疗组在临床疗效及胃镜下食管黏膜炎症改善情况明显优于对照组。徐国峰等^[43]观察柴夏汤对比雷尼替丁与硫糖铝联用对反流性食管炎的临床疗效, 结果柴夏汤和雷尼替丁、硫糖铝治疗反流性食管炎疗效相似, 但其不良反应发生率和复发率更低。郭湘丽等^[44]观察针刺配合滋阴降气汤对反流性食管炎患者血浆胃动素水平的影响, 针药结合治疗组采用针刺和滋阴降气汤, 中药组服用滋阴降气汤, 西药对照组采用奥美拉唑肠溶胶囊口服, 结果针药结合治疗组血浆胃动素水平明显高于西药对照组和中药组, 提示针药综合疗法可显著提高RE患者血浆MOT水平, 调节胃-食管运动, 增加LES, 防止食物反流。

4 中西医结合临床治疗

目前西医对GERD的治疗主要以质子泵抑制剂抑制胃酸分泌为主, 但长期抑酸有可能导致不良后果, 停药后易复发, 出现症状重叠现象时无明确治疗方案等。同样中药或中成药往往没有

明显的抑制胃酸和黏膜保护作用, 因此, 在利用西药针对性治疗的同时, 结合中医药治疗, 可降低GERD复发率, 减少PPI依赖, 提高临床疗效和患者的生活质量。

4.1 抑制胃酸药与中药的联合治疗 刘畅^[45]将86例胃食管反流病患者随机分为2组, 均给予奥美拉唑常规治疗, 治疗组在此基础上加用清胃降逆汤加减治疗, 结果治疗组临床症状改善、胃镜疗效均明显优于对照组。陈卫军等^[46]观察和胃降逆胶囊治疗GERD的临床效果, 将120例患者随机分为对照组予以奥美拉唑, 治疗组在对照组基础上加用胃降逆胶囊, 其疗效优于单一西药治疗。潘霜等^[47]观察半夏泻心汤联合埃索美拉唑治疗胃食管反流病的临床疗效, 结果中西医结合组临床症状缓解和内镜下食道黏膜恢复均优于中药组和西药组。

4.2 西药联合疗法与中药的联合治疗 在与西药联合疗法配合使用治疗GERD的过程中, 降逆汤、化肝煎、四逆散、左金丸、达立通颗粒及一些民族药物均被应用, 效果显著。陈欣童等^[48]将120例患者随机分成中药治疗组(降逆汤), 西药治疗组(奥美拉唑及吗丁啉)和中西医结合治疗组(奥美拉唑+吗丁啉+中药降逆汤), 观察各组疗效及其对胃动素、胃泌素的影响, 结果奥美拉唑及吗丁啉+中药降逆汤是治疗反流性食管炎的有效药物, 中西医结合疗法可进一步提高对反流性食管炎的疗效, 促进胃肠道的动力。孙汉屏^[49]观察化肝煎为主配合西药治疗胃食管反流病的临床疗效, 对照组服奥美拉唑、多潘立酮, 治疗组在此基础上口服化肝煎, 结果胃镜下疗效, 症状改善及1年复发率, 治疗组优于对照组。陶琳等^[50]将96例胃食管反流病患者随机分为3组, 中西药联合组服用四逆散合左金丸及雷贝拉唑; 西药组单用雷贝拉唑; 西药联合组服用铝碳酸镁及雷贝拉唑, 观察各组患者治疗前后烧心、胸骨后疼痛、反酸、反食、咽部不适等症状的变化, 结果中西药联合组在症状改善、停药抗复发方面等总体疗效优于西药组。魏晓等^[51]观察左金丸加味联合西药治疗GERD临床疗效, 对照组给予口服兰索拉唑片及马来酸曲美布汀片治疗, 治疗组在服用上述西药基础上配合左金丸加味治疗, 结果中西医结合组治疗胃食管反流病疗效明显优于西药组。张庆等^[52]探讨中药达立通颗粒联合质子泵抑制剂治疗GERD临床疗效, 随机分为PPI组、PPI联合多潘立酮片组、PPI联合中药达立通颗粒组, 结果达

立通颗粒联合PPI在患者改善自觉症状、局部病变方面明显优于单纯使用PPI及PPI联合一般促胃肠动力药物, 且未见明显不良反应, PPI能有效改善GERD典型症状, 达立通颗粒能促进胃肠排空, 减少反流, 两者联合使用能安全、有效地改善GERD症状。李海强等^[53]观察贺州土瑶整脊疗法联合烫熨疗法治疗胃食管反流病的临床疗效, 对照组常规服用多潘立酮及兰索拉唑, 治疗组在常规治疗基础上加用贺州土瑶整脊疗法联合烫熨疗法, 结果常规治疗基础上加用贺州土瑶整脊疗法联合烫熨疗法在胃食管反流病的治疗上可明显改善临床症状及胃镜下表现, 提高综合治疗的疗效。

5 其他因素在GERD发病机制和治疗中的研究

有研究发现, 胃食管反流病患者父母患病机会增加, 同卵孪生个体同时患胃食管反流病的机会大于异卵孪生个体, 提示遗传因素在胃食管反流病的发病中起作用^[6]。另外有发现, 不健康的生活方式、高脂高糖的饮食习惯均可能影响GERD的发生与进展, 通过改变生活习惯, 与运动饮食或手术控制BMI指数, 能够显著改善GERD症状及临床内镜表现^[54-56]。

新近研究表明, 精神心理因素在NERD发病中的作用逐渐被人们所重视, 缪海江^[57]探讨PPI联合抗抑郁药黛力新治疗非糜烂性胃食管反流病临床疗效, 进而揭示酸分泌异常和精神因素在NERD发病中的作用, NERD患者在PPI标准治疗基础上加用抗抑郁药能显著改善精神和躯体两方面的症状。Zhong等^[58]观察耐信(埃索美拉唑)和黛力新治疗伴有抑郁或焦虑的NERD的疗效, 发现两药合用可更快缓解症状, 提示抑郁或焦虑状态对NERD的发生发展有一定作用。李燕^[59]选择采用三联疗法(奥美拉唑、莫沙必利及硫糖铝)治疗胃食管反流病患者, 对照组采用常规的护理方法, 干预组在治疗过程中进行包括心理护理、生活护理、饮食护理、健康指导在内的综合性护理干预, 同时进行腹式呼吸训练, 并对两组的临床疗效和恢复情况进行比较, 结果干预护理对治疗的顺利完成有着积极的促进作用, 可以提高治疗的效果, 使患者在治疗后出现复发的几率大大降低。

6 结论

鉴于GERD目前临床高发的特性, 对胃食管反流发病机制的研究还有待进一步深入。虽然GERD

■应用要点

中西医结合治疗在改善发病症状和彻底治愈方面的表现良好, 不仅可以通过西药迅速改善GERD患者反酸、烧心的症状, 而且通过中药的作用有效增加彻底治愈率。

■名词解释

一过性食管下括约肌松弛 (TLESR): 指非吞咽情况下LES自发松弛, 其松弛时间明显长于吞咽时LES松弛的时间。

是胃肠动力障碍性疾病, 但对GERD的治疗尚无突破性的进展, 目前仍然以针对其攻击因子, 尤其是PPI作为其主要的治疗手段, 但抑酸治疗并不能改变引起反流的低张力LES功能, 不能恢复食管动力功能, 停止抑酸治疗后, 多数病例病情复发。

西药在治疗GERD表现出的劣势是显而易见的。而中西药联合治疗在改善发病症状和彻底治愈方面的表现良好, 不仅仅可以通过西药迅速改善GERD患者反酸、烧心的症状, 而且通过中药的作用有效增加彻底治愈率, 我们认为未来的治疗应主要依靠中医中药, 或者是在西药配合下的中西药联合治疗。目前有学者提出: 随着分子生物学和基因定性、定位等技术的发展, GERD的成因、发生和发展规律将得以明了, 届时GERD的预防和治疗模式将是GERD基因排查、高危人群定期普查、诱引因素的消除等多极方式, 最终病因消除将是GERD的终极结果^[60]。

7 参考文献

- 李鹏, 张澍田. 胃食管反流病的流行病学研究和危险因素分析. 北京中医药 2008; 27: 169-170
- 危北海. 胃食管反流病中医药治疗的现状和展望. 北京中医药 2008; 27: 163-164
- 马克. 胃食管反流病知多少. 糖尿病天地·临床刊 2011; 5: 88-95
- Chait MM. Gastroesophageal reflux disease: Important considerations for the older patients. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 388-396 [PMID: 21191512 DOI: 10.4253/wjge.v2.i12.388]
- 尹霞. 胃食管反流病的病因和发病机制探讨. 中国误诊学杂志 2009; 9: 2110-2111
- 张澍田. 胃食管反流病的发病机制. 北京中医药 2008; 27: 165-166
- 郑洁. 胃食管反流病. 中国水电医学 2003; 3: 191-192
- Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3745-3749 [PMID: 20698035 DOI: 10.3748/wjg.v16.i30.3745]
- 谢鹏雁, Eytan Bardan, Junlong Ren, Walter J Hogan, Reza Shaker. 食管扩张—一种胃食管反流触发机制. 北京医科大学学报 2000; 32: 121-124
- 江米足, 沈健, 欧弼悠, 陈肖肖, 汪洁, 孙眉月, 叶端云, 洪文澜. 新生儿胃食管反流发病机制的研究. 中华儿科学杂志 1997; 35: 420-423
- 张黎明, 刘玉兰, 谢大赫, 倪鹏燕. 反流性食管炎及非糜烂性胃食管反流病超微结构比较. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 344-346
- 程静, 陈莹, 王琛, 许树长. 胃食管反流病患者食管粘膜Ki-67及Caspase3的表达. 同济大学学报 2012; 33: 48-52
- 谢勇, 周小江, 吕农华, 黄德强, 陈江, 黄缘, 王崇文, 祝金泉, 张昆和. 内源性一氧化氮在反流性食管炎黏膜炎症损伤中的作用. 世界华人消化杂志 2001; 9: 1213-1214
- 邹红, 林华, 田淑芝, 赵景涛. 食管炎、食管溃疡和Barrett's食管的胃-食管反流与胃内pH值的关系. 北京医学 2004; 26: 229-231
- 张东威, 李心元, 陈立天, 刘鑫, 潘恩源, 肖福大. 胃食管反流动物模型及其病理生理演变的研究. 中华小儿外科杂志 2001; 22: 112-114
- 戴梦玲, 洪捷敏. 幽门螺杆菌定植部位与反流性食管炎的关系. 现代实用医学 2007; 19: 730-731
- 高炳霞, 段丽萍, 王混, 夏志伟, 林三仁. 幽门螺杆菌感染及胃炎类型与反流性食管炎关系的研究. 中华医学杂志 2006; 86: 2674-2678
- 王善慧, 张敏, 张永涛. 反流性食管炎的细菌学研究. 中国现代医生 2009; 47: 12-15
- 张吉翔, 董卫国, 邱实, 艾明华, 王静. 质子泵抑制剂治疗胃食管反流性咽喉炎的Meta分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 834-840
- 鄂忠将. 奥美拉唑治疗胃食管反流病的疗效观察. 中国民族民间医药 2012; 22: 92
- 杨卓. 奥美拉唑治疗胃食管反流病临床疗效观察. 中国实用医药 2012; 7: 138-139
- 张树荣. 兰索拉唑治疗胃食管反流病的疗效观察. 中国医药科学 2012; 2: 57-60
- 郭建成, 谷成明. 多潘立酮的作用机制及临床应用新进展. 中华消化杂志 2001; 40: 58-61
- 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: 737-745
- 李海泓. 奥美拉唑联合多潘立酮治疗胃食管反流病40例. 中国药业 2012; 21: 65-66
- 肖菲, 张李群, 茅娟. 质子泵抑制剂联合促胃动力药治疗胃食管反流相关性咳嗽的研究. 胃肠病学 2011; 16: 99-102
- 吴高珏, 龚镗, 朱颖炜, 谭春晓. 改善胃排空障碍在治疗胃食管反流病中的作用. 南京医科大学学报 2012; 32: 1259-1262
- 梅海信, 张振华. 铝镁加混悬液辅助治疗胆汁反流性胃炎疗效观察. 中国现代医药杂志 2008; 10: 95-96
- 李仲启, 傅汉中, 王仲玉, 魏国强, 马正尧, 李彩霞. 埃索美拉唑、莫沙比利联合铝镁加治疗难治性胃食管反流病疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 456-457
- 李黎. 胃食管反流病中医古代文献溯源. 环球中医药 2011; 4: 11-15
- 谭万初, 张磊. 中医对胃食管反流病的认识. 成都中医药大学学报 1998; 21: 11-12
- 李敬华, 胡建华, 张丽颖, 王凤云, 王萍, 卞立群, 唐旭东. 唐旭东通降法治疗胃食管反流病经验. 中医杂志 2012; 53: 1779-1780
- 赵慧, 叶柏. 胃食管反流病的中医证型研究概况. 贵阳中医学院学报 2011; 33: 75-78
- 潘存生. 汪荫华治疗胃食管反流病的经验与特色. 江苏中医药 2012; 44: 11-12
- 何占德, 陶春祥. 中医药治疗胃食管反流病. 陕西中医学院学报 2012; 35: 22-24
- 刁迎梅. 中医分型辨治胃食管反流病临床探微. 航空航天医学杂志 2011; 22: 639-640
- 马新英, 杨明会. 从肝脾论治胃食管返流病探析. 环球中医药 2011; 4: 351-353
- 覃婧. 从三阴病论治胃食管反流病. 河南中医 2012; 32: 1276-1277
- 殷利娜. 半夏泻心汤加味治疗胃食管反流病60例. 陕西中医 2012; 33: 1135-1136
- 秦嫣, 朱凌云, 刘晏, 范怀玲, 宋宏伟. 和中平逆方治疗肝胃郁热型反流性食管炎临床研究. 现代生物医学进展 2012; 13: 2511-2514
- 张琳, 汪红兵, 李乾构. 健脾降逆方加减治疗非糜烂性胃食管反流病的疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 402-404
- 万娉娉. 自拟疏肝降逆汤治疗胃食管反流病35例. 实用中医内科杂志 2012; 9: 30-32
- 徐国峰, 王有鹏, 许燕春, 余绍源. 柴夏汤治疗反流性食管炎67例分析. 中医药学刊 2003; 21: 1200-1207

- 44 郭湘丽, 赵施竹, 赵正焱. 针刺配合滋阴降气汤对反流性食管炎患者血浆胃动素水平的影响. 云南中医药杂志 2010; 31: 20-21
- 45 刘畅. 清胃降逆汤治疗胃食管反流病疗效观察. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 3215-3216
- 46 陈卫军, 刘宏伟. 和胃降逆胶囊治疗胃食管反流病临床研究. 中医学报 2012; 27: 1185-1186
- 47 潘霜, 蓝青强. 半夏泻心汤联合埃索美拉唑治疗胃食管反流病的临床疗效观察. 辽宁中医杂志 2011; 38: 479-480
- 48 陈欣童, 黄晓军, 苏峥, 陈威. 奥美拉唑及吗丁啉加中药降逆汤治疗反流性食管炎临床对比观察. 中山大学学报 2004; 25: 165-183
- 49 孙汉屏. 化肝煎为主配合西药治疗胃食管反流病肝胃郁热型60例. 光明中医 2012; 27: 2053-2054
- 50 陶琳, 肖旻, 李帷, 张声生. 四逆散合左金丸联合雷贝拉唑治疗胃食管反流病36例. 北京中医药 2009; 28: 785-787
- 51 魏晓, 田丰华. 左金丸联合西药治疗胃食管反流病58例. 中国中医药现代远程教育 2012; 10: 45-46
- 52 张庆, 谭小平, 王卫政, 何长华. 中药达立通颗粒联合质子泵抑制剂治疗胃食管反流病疗效观察. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 464-467
- 53 李海强, 贝光明, 李彤, 张东琼, 韦刚, 罗昭芳, 王萍. 土瑶整脊疗法联合灸熨疗法对胃食管反流病的临床疗效观察. 中华中医药学刊 2012; 30: 2182-2184
- 54 Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Colechia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1690-1701 [PMID: 19360912 DOI: 10.3748/wjg.15.1690]
- 55 Djärv T, Wikman A, Nordenstedt H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3710-3714 [PMID: 22851863 DOI: 10.3748/wjg.v18.i28.3710]
- 56 Du J, Liu J, Zhang H, Yu CH, Li YM. Risk factors for gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis and non-erosive reflux disease among Chinese patients undergoing upper gastrointestinal endoscopic examination. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6009-6015 [PMID: 18023091 DOI: 10.3748/wjg.13.6009]
- 57 缪海江. 耐信结合黛力新治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察. 中国医疗前沿 2011; 6: 30-31
- 58 Zhong YQ, Xu Z, Guo JN. Efficacy of esomeprazole and flupentixol and melitracen in treatment of non-erosive gastro esophageal reflux disease with depression and anxiety. *China Medical Abstracts (Internal Medicine)* 2006; 23: 218-219
- 59 李燕. 三联疗法治疗胃食管反流病的护理观察. 吉林医学 2012; 33: 6167-6169
- 60 陈可, 肖泽泉, 董玉媛. 胃食管反流病的治疗现状及展望. 医学信息 2011; 2: 695-696

同行评价

本综述立题有依据, 收集文献较多较新, 内容集中, 观点明确, 文字简练有条理, 对胃食管反流的发病机制和防治研究有参考价值.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

