

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 11 月 28 日 第 25 卷 第 33 期 (Volume 25 Number 33)**



**33 / 2017**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

## 述评

2921 难治性胃食管反流病: 现状与进展

郭梦舟, 孟立娜

2929 代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟

2938 炎症性肠病的诱导缓解策略

张爱芬, 缪应雷

2945 直肠肿瘤经肛全直肠系膜切除术的合理性和局限性

马晓龙, 郭晓波, 靖昌庆

2950 儿童功能性便秘的研究现状

吴学东

## 基础研究

2956 人脐带间充质干细胞治疗环磷酰胺导致的大鼠药物性肝损伤

王晓媛, 李栋, 周盼盼, 金敏, 鞠秀丽

## 临床研究

2967 不同分化程度食管鳞癌的能谱CT参数特征及其诊断效能

傅昭昭, 蔡志奇, 周志明, 龚如林, 陶敏敏

2973 比较药物性肝损伤的不同临床分型方法

邢敏丹, 李嘉, 李谦, 高敏, 文君

## 文献综述

2981 乙醛脱氢酶2基因多态性与肝脏疾病

邵爽, 刘春燕, 孙晶, 董洪静, 李艳清, 高沿航

## 临床实践

2987 综合护理干预对腹腔镜胃癌手术患者术后高凝状态影响的效果观察

姜午娟

2992 环状RNAs作为肿瘤标志物的系统综述

沈艺, 郭旭东, 丁元杰, 魏文强, 刘芬

## 病例报告

3000 升血小板胶囊致重型缺血性结肠炎1例并文献复习

武军, 田宇彬, 徐永红, 丁雪丽, 王小玮, 任琳琳

## 附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知  
I 2017年国内国际会议预告

## 志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 2937 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2944 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2949 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2972 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2980 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2991 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2999 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 3004 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 吴学东, 教授, 硕士生导师, 671000, 云南省大理市嘉士伯大道32号, 大理大学第一附属医院小儿外科. 主要从事小儿外科基础与临床研究. 现任国家科技专家库、教育部学位与研究生教育评估专家库和高教研究中心专家库专家, 中华医学会医学伦理学分会委员、云南省医学会小儿外科学和全科医学分会副主任委员, 为云南省教学名师, 云南省中青年学术和技术带头人. 主持过国家自然科学基金等科研项目10项, 发表论文100余篇, 参编专著7部.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-11-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王峻平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/  
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 25 Number 33 November 28, 2017

## EDITORIAL

- 2921 Refractory gastroesophageal reflux disease: Current status and perspectives

*Guo MZ, Meng LN*

- 2929 Intrahepatic cholangiocarcinoma: Role of metabolism in pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment

*Wei MY, Tang ZH, Quan ZW*

- 2938 Strategies for remission induction of inflammatory bowel disease

*Zhang AF, Miao YL*

- 2945 Rationale and limitations of transanal total mesorectal excision for rectal tumors

*Ma XL, Guo XB, Jing CQ*

- 2950 Progress in research of functional constipation in children

*Wu XD*

## BASIC RESEARCH

- 2956 Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate cyclophosphamide-induced liver injury in rats

*Wang XY, Li D, Zhou PP, Jin M, Ju XL*

## CLINICAL RESEARCH

- 2967 Energy spectral CT imaging of esophageal squamous cell carcinoma with different levels of differentiation:

Parameter characteristics and diagnostic efficacy

*Fu ZZ, Cai ZQ, Zhou ZM, Gong RL, Tao MM*

- 2973 Comparative analysis of different clinical typing methods for drug-induced liver injury

*Xing MD, Li J, Li Q, Gao M, Wen J*

**REVIEW**

- 2981 Aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms and liver diseases

*Shao S, Liu CY, Sun J, Dong HJ, Li YQ, Gao YH*

**CLINICAL PRACTICE**

- 2987 Effect of comprehensive nursing intervention on postoperative hypercoagulation in patients after laparoscopic surgery for gastric cancer

*Jiang WJ*

- 2992 Systematic review of circular RNAs as tumor biomarkers for tumor detection

*Shen Y, Guo XD, Ding YJ, Wei WQ, Liu F*

**CASE REPORT**

- 3000 Severe ischemic colitis induced by Sheng Xuexiaoban Capsules: A case report and literature review

*Wu J, Tian ZB, Xu YH, Ding XL, Wang XW, Ren LL*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 33 November 28, 2017

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Dong Wu, Professor, Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, 32 Jiashibo Avenue, Dali 671000, Yunnan Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** November 28, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 难治性胃食管反流病: 现状与进展

郭梦舟, 孟立娜

郭梦舟, 孟立娜, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310006

孟立娜, 教授, 主任医师, 主要从事胃食管反流病的基础和临床研究.

基金项目: 浙江省科技厅公益基金资助项目, No. 2012C33038.

作者贡献分布: 本文由郭梦舟与孟立娜共同完成; 孟立娜负责审校.

通讯作者: 孟立娜, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. mln6713@163.com  
电话: 0571-86620283

收稿日期: 2017-08-09

修回日期: 2017-08-30

接受日期: 2017-09-04

在线出版日期: 2017-11-28

### Refractory gastroesophageal reflux disease: Current status and perspectives

Meng-Zhou Guo, Li-Na Meng

Meng-Zhou Guo, Li-Na Meng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: Public Welfare Program of Zhejiang Science and Technology Department, No. 2012C33038.

Correspondence to: Li-Na Meng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. mln6713@163.com

Received: 2017-08-09

Revised: 2017-08-30

Accepted: 2017-09-04

Published online: 2017-11-28

### Abstract

Patients with gastroesophageal reflux disease (GERD)

who do not respond to an 8-12 wk course of acid-suppressive therapy with a proton pump inhibitor twice daily, with symptoms such as heartburn and acid reflux symptoms persisting after therapy, can be diagnosed with refractory GERD (RGERD). It is estimated that RGERD accounts for approximately 10%-40% of all GERD cases. Due to complicated causes, the clinical recognition of RGERD is insufficient. Thanks to the advances in the basic and clinical research of RGERD in recent years, there have been updated consensus guidelines on the diagnosis and treatment of RGERD in America and Asia (including China). This paper reviews the definition, epidemiology, pathophysiology, diagnostic evaluation, and treatment of RGERD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Refractory gastroesophageal reflux disease; Diagnosis; Treatment; Progress

Guo MZ, Meng LN. Refractory gastroesophageal reflux disease: Current status and perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(33): 2921-2928 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2921.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2921>

### 摘要

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)是指标准剂量质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗8 wk后, 烧心、反酸等反流症状完全无缓解或仅部分缓解的胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD). 研究显示, RGERD发生率占GERD的10%-40%, 但病因复杂, 临床对其认识不足. 近年来, 有关RGERD的基础和临床研究不断深入, 美国、亚太和我国亦更新了RGERD诊治共识意见, 本文就RGERD流行病学、



发病机制、诊断及治疗相关进展进行述评, 旨在提高临床对RGERD的认识和管理。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 难治性胃食管反流病; 诊断; 治疗; 进展

**核心提要:** 难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)临床诊治棘手, 是消化科医生面临的一项挑战。近年来, 随着胃食管反流检测手段的进步, 对RGERD的发病机制有了新的认识。质子泵抑制剂仍是RGERD治疗的首选药物, 影响胃肠蠕动、减少一过性下食管括约肌松弛、降低食管高敏感、调整内脏感觉功能紊乱的治疗, 或将成为未来RGERD综合治疗的新热点。选择合适的个体化治疗和分级管理方案将是今后的研究方向。

郭梦舟, 孟立娜. 难治性胃食管反流病: 现状与进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2921–2928 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2921.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2921>

## 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指由胃内容物逆流引起不适症状和/或并发症的疾病, 其典型症状为烧心和反流。GERD根据内镜检查可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux oesophagitis, RO)和Barrett食管, 其中NERD是全球GERD最常见类型<sup>[1]</sup>。目前, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是GERD治疗的有效和主要药物, 但仍有部分人群在采用双倍剂量的PPI治疗后, GERD症状无缓解或症状改善<50%, 这类患者称为难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)。对于RGERD目前尚无统一定义, 2016年亚太共识将难治性胃食管反流病定义为经过标准剂量PPI治疗8 wk后(足量且正确服用), GERD症状无缓解或仅部分缓解<sup>[2]</sup>, 2014年中国胃食管反流病专家共识意见<sup>[3]</sup>将RGERD定义为采用双倍剂量PPI治疗8-10 wk后, 烧心和/或反流等症状无明显改善。本文就近年来RGERD诊治的现状与进展作一述评, 旨在提高临床对RGERD的认识和管理。

## 1 RGERD流行病学

近年来全球RGERD的发生率呈上升趋势, 有研究<sup>[4]</sup>表明, 在GERD中, RGERD占了10%-40%。由于各地区人群选择、PPI剂量及难治性的定义不同, 其发生率也不尽相同。一项汇集了19项临床研究(来自北美、欧

洲和澳大利亚)的综述资料<sup>[5]</sup>表明, 在非随机的初级保健试验中, PPI治疗后持续性烧心和反酸的发生率分别为17%和28%; 在随机试验中, 烧心和反酸的发生率分别为32%和28%。研究<sup>[5]</sup>还表明女性患者更易发生RGERD, 美国较欧洲地区RGERD症状发生率更高。在亚太地区, 来自中国的一项研究<sup>[6]</sup>显示, 用埃索美拉唑治疗至少6 mo的NERD患者, 其RGERD发生率为37.9%, Logistic回归分析发现合并肠易激综合征、焦虑及抑郁是PPI抵抗的危险因素。除了地区因素, GERD的不同分型对PPI的治疗反应也有所区别。一项包含4项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究, 总人数达到5796例患者的分析<sup>[7]</sup>表明, 14%-20%的患者在PPI治疗后症状仅部分缓解, NERD组较反流性食管炎(reflux oesophagitis, RO)组发生率高(19.9% vs 14.0%); PPI治疗后症状完全无缓解的患者人数较少, 仅为2.4%(NERD)和1.4%(RO)。Lee等<sup>[8]</sup>的一项研究表明在标准剂量PPI治疗8 wk后, NERD组的RGERD症状发生率高于RO组(16.7% vs 6.0%)。以上研究均表明, NERD较ERD更易对PPI治疗产生抵抗性, 临床决策需充分考虑患者的内镜分型程度。

## 2 RGERD的发病机制

RGERD的病理生理学机制是多因素的, 目前认为, 其主要的发病机制为: 抑酸不充分、非酸反流、食管高敏感性及其他因素。

**2.1 抑酸不充分** RGERD抑酸不充分的原因主要包括: (1)服用PPI剂量不足。Fass等<sup>[9]</sup>的研究表明, 采用2次/d标准剂量PPI治疗的酸反流控制率明显高于单剂量PPI治疗; (2)服药时间不当。PPI最佳服用时间为餐前30-60 min, 最好为早餐前。相关研究<sup>[9]</sup>发现RGERD中有54%的患者服药时间不当, 分别为餐后、睡前或按需服药; (3)夜间酸突破。在标准PPI治疗期间, 夜间(22:00-06:00)胃内pH<4.0的总时间超过60 min。其机制尚不清楚, 可能与迷走神经张力增高、夜间壁细胞质子泵处于静息状态及质子泵更新, 逃逸PPI作用相关; (4)PPI代谢差异。CYP2C19基因多态性被认为是影响PPI血药浓度的重要因素, 强代谢型对PPI清除率高, 更易出现RGERD<sup>[10]</sup>, 与CYP2C19慢代谢型相比, 快代谢型患者PPI难治风险增加(OR = 1.77, 95%CI: 1.32-2.37;  $P < 0.01$ )。亚洲人中PPI强代谢基因型更为多见, 常导致PPI血药浓度不足而造成酸抑制不充分<sup>[11]</sup>。

**2.2 非酸反流** 非酸反流包括弱酸反流(pH 4.0-7.0)和非酸反流(pH>7), 其导致RGERD的可能机制包括: 反流物对食管的扩张作用增强, 食管对反流物敏感性增高导致反流物对食管黏膜的损伤作用增强等<sup>[12]</sup>。RGERD

常有非酸反流存在, 在2次/d PPI治疗失败的GERD患者中, 非酸反流与症状的相关性远高于酸反流<sup>[13]</sup>。

**2.3 食管高敏感** 由于中枢或外周食管神经元功能缺陷导致食管对各种刺激的感觉增强, 称为食管高敏感, 临床上表现为感觉异常或感觉过敏。有研究表明, 约50%的NERD患者的酸反流在正常生理范围内, 其中一部分患者症状的产生由非酸刺激引起, 表明生理量的酸反流足以让这些患者产生烧心、反酸等症状, 提示这些患者可能对酸高度敏感<sup>[14-16]</sup>。部分RGERD患者中, 低于正常阈值或生理性的酸反流足以让他们产生烧心、反酸症状, 可能与食管高敏感有关。

引起食管敏感的因素包括化学因素、心理因素及机械因素等。有文献报道, 在外周神经末梢、脊髓及大脑皮层等多个水平发生的病理生理改变均可以影响、调节内脏感觉的产生<sup>[17,18]</sup>。

**2.4 其他因素** 部分RGERD患者存在贲门失弛缓症、食管裂孔疝、胃食管交界处酸袋存在、嗜酸细胞性食管炎、功能性烧心、食管动力异常、胃排空能力低下、精神心理因素。功能性烧心是指无病理性胃食管反流、或其他具有病理基础的动力或结构性疾病, 但反复发作的胸骨后烧灼感。功能性烧心食管酸暴露正常, 反流事件和症状之间没有相关性, 高达2/3的功能性烧心患者有其他胃肠道症状, 最常见的是嗝气、腹胀以及餐后饱胀。功能性烧心常因内脏高敏感性、食管蠕动障碍引起, 也可能是精神心理疾病的表现。

越来越多的研究<sup>[19-24]</sup>表明, 精神心理因素在RGERD的发生、发展中有重要的影响作用, 而RGERD的发生、发展也可诱发或加重精神心理疾患。精神心理因素通过促肾上腺皮质释放激素介导的下丘脑-垂体-肾上腺轴激活, 导致消化道症状的产生; 焦虑和抑郁会降低GERD患者的内脏感觉阈值, 增强患者的内脏敏感性, 抑郁还可以导致全消化系的转运延迟。近年来研究发现, 精神心理因素是通过免疫-神经-内分泌网络实现对胃肠动力及感觉的影响, GERD患者存在自主神经调节失衡, 主要表现为迷走神经活性显著降低, 交感神经活性增高。对GERD、RGERD患者加用改善自主神经功能紊乱的药物, 有助于改善患者的症状。

值得注意的是, 2016年发表在JAMA杂志上的一项研究<sup>[25]</sup>对GERD的发生机制有了全新的阐述。该研究发现12例经PPI方案治愈的严重反流性食管炎患者, 停止PPI药物治疗会带来以T淋巴细胞为主的食管炎症和不伴有表面细胞损失的基底细胞乳头状增生。作者推断造成GERD的原因可能是由于免疫反应的损伤而非胃酸反流导致的化学性损伤, 这一结果让人们将注

意力从胃酸的“烧灼”作用转向免疫反应, 炎症级联反应的发现可能成为新的治疗靶点, 该靶向治疗可能对于患有更严重或RGERD的患者有效。

### 3 RGERD的诊断流程及方法

对于经过严格评判PPI服药时间、依从性及调整剂量后仍疗效不佳疑似RGERD的患者, 推荐对其进行上消化道内镜检查, 了解有无嗜酸细胞性食管炎、食管裂孔疝、食管肿瘤等影响因素。然后行pH监测明确反流类型、症状与反流的相关性、评价抑酸治疗效果, 行食管测压排除其他食管动力障碍性疾病<sup>[26]</sup>。

**3.1 上消化道内镜检查** 内镜检查被推荐用于所有诊断为GERD经过标准PPI治疗后症状仍然持续或进展的患者。内镜检查可以排除食管和胃的其他疾病, 除白光内镜外, 可结合放大内镜、染色内镜、共聚焦激光显微内镜等。窄带成像(narrow band imaging, NBI)可以更清晰地观察到鳞柱状交界处的黏膜形态, 可提高食管微小病变的检出率, NBI联合白光内镜可提高GERD诊断的敏感性。内镜检查可以发现食管裂孔疝、反流性食管炎及相关并发症如消化道狭窄、Barrett食管等, 此外, 还可以排除如嗜酸细胞性食管炎、感染或药物损伤以及贲门失弛缓症、肿瘤等非反流病因。

**3.2 动态反流检测** 动态反流检测是评估RGERD的另一重要手段, 是唯一能评估反流与症状相关性的检查, 为诊断GERD提供了客观证据, 包括食管pH监测、食管pH-阻抗监测和无线胶囊监测。24 h食管pH检测和无线pH胶囊为临床最常用的动态反流检测手段, 检测前要求患者停用抗酸药物至少5 d, 可以检测酸反流( $\text{pH}<4$ ), 但对非酸反流检测意义不大。无线pH胶囊因提高了患者的舒适性, 较24 h pH监测更易被接受, 其检测时间可延长到48 h, 发现症状——反流事件关联的概率更高。

近年来, 食管多通道腔内阻抗-pH监测(MII-PH)因可以检测到所有反流事件, 为诊断RGERD或NERD提供了新的手段, 用于GERD的诊断、难治性GERD评估及GERD手术治疗前评估(弱酸反流:  $4.0<\text{pH}<7.0$ 、非酸反流:  $\text{pH}>7.0$ ), 还能辨别气体、液体、气液混合反流, 能够提高临床对胃食管反流病的诊断。PPI停药后(off PPI)的MII-PH监测有助于鉴别功能性烧心与NERD; 在患者服用抑酸药物情况下(on PPI), MII-PH仍可以检测症状——反流事件, 可检测到非酸反流, 并可判断PPI疗效。但对于尚未确诊GERD以及考虑行手术治疗的NERD患者, 要求停用PPI后再行此检查。

对于内镜检查阴性的人群, 动态反流检测可用于评估GERD症状与反流是否相关。如24 h pH-阻抗监



测症状与反流之间没有相关的证据, 且PPI试验阴性, 则可排除胃食管反流, 诊为功能性烧心. 研究<sup>[27]</sup>发现, 21%-40%的RGERD患者存在功能性烧心.

**3.3 高分辨率食管动态测压** 高分辨率食管测压系统采用36通道固态电极, 能对全食管的收缩功能进行实时同步监测. 相较传统二维曲线图, 三维空间图像能更清晰的描述食管运动功能, 该系统可静态和动态观察被测部位的动力学变化, 显示食管上、下括约肌压力和食管体部压力, 反映食管传送和清除内容物的能力及胃食管交界处的屏障功能. 2013年美国GERD指南推荐将食管测压用于术前评估, 但不用于GERD诊断<sup>[28]</sup>. 通过食管测压可以对下食管括约肌定位, 有利于准确放置食管反流监测导管; 在进行抗反流手术前可以排除其他食管动力障碍性疾病, 如贲门失弛缓症及硬皮病引起的严重食管动力低下等. 因此, 食管测压在临床上有利于评估食管功能. 对于部分难治性GERD患者, 其病因除了反流相关因素之外, 还包括非反流相关因素, 主要为食管运动障碍综合征(如贲门失弛缓症、硬皮病、胡桃夹食管、食管弥漫性痉挛、食管裂孔疝等)及其他食管炎(如嗜酸细胞性食管炎). 对于考虑行手术治疗的RGERD患者, 术前须行该项检查.

最新的GERD研究进展提供了一些新的诊断方法, 如研究者发现可以利用食管基底细胞层增厚的位置以及总上皮厚度来诊断GERD, 但是否适用于RGERD的诊断仍待进一步探索<sup>[29]</sup>.

## 4 RGERD治疗策略

RGERD治疗目标与GERD一样, 主要是缓解症状, 治愈食管炎, 维持缓解, 提高生活质量, 预防复发和并发症的发生.

**4.1 调整生活方式** 不良生活方式是RGERD的重要诱因, 生活方式的调整是治疗RGERD的第一步, 有助于RGERD症状的控制. 一项包含35项临床研究的综述<sup>[30]</sup>结论指出减重和抬高床头有利于控制GERD相关症状, 戒烟的有效性则尚不明确. 另外一项参与人数高达29610例的前瞻性研究<sup>[31]</sup>表明, 减重不仅有利于控制GERD相关症状, 还有助于提高抗反流药物的有效性. 此外, 饮食调整在GERD管理上也起着重要作用, 已知某些食物例如柑橘、酒、碳酸饮料可以诱发或加剧GERD症状, 脂肪、油炸食品和饮料等会触发反流, 此外, 通过遵循特定膳食可以减轻反流症状<sup>[32]</sup>. 对夜间反流明显者, 抬高床头是减轻食管酸暴露的有效手段.

### 4.2 药物治疗

**4.2.1 优化PPI治疗:** 包括调整剂量、给药时间、更换PPI、提高依从性, 注意夜间酸突破等. PPI目前仍然是

RGERD患者的主要及首选治疗药物. 抑酸类药物可以通过抑制胃酸分泌来降低反流物的酸度, 减少其对食管黏膜的刺激, 治疗中要调查患者用药依从性, 并优化剂量和给药方式. PPI剂量加倍、更换不同种类PPI及联合其他类型药物可能是提高疗效的重要途径. 一项汇集10个RCT研究的Meta分析<sup>[33]</sup>显示, 在8 wk的标准剂量治疗后, 埃索美拉唑较其他类PPI可以将RO的治愈率提高5%; 但另一项Meta分析<sup>[34]</sup>并未发现埃索美拉唑相较其他PPI的治疗优势, 因此不同PPI制剂之间的疗效差异目前尚无明确结论. 已有研究<sup>[8]</sup>结论显示增加至双倍剂量单次或2次/d服用可改善20%-26% RGERD患者的症状. 此外, CYP2C19基因多态性被认为是影响PPI血药浓度的重要因素, 强代谢型对PPI清除率高, 常导致PPI血药浓度不高而抑酸不充分, 更易发展为RGERD, 且不同类型PPI受CYP2C19影响程度也不尽相同, 有研究指出, 在兰索拉唑、奥美拉唑及雷贝拉唑三种药物中, 强代谢型对雷贝拉唑影响最小<sup>[35]</sup>; 也有研究表明在强代谢型基因中, 埃索美拉唑2次/d服用较其他PPI(兰索拉唑、奥美拉唑和雷贝拉唑)能获得更充分的酸抑制<sup>[36]</sup>. Fass等<sup>[37]</sup>报道右旋兰索拉唑治疗RGERD对1次/d PPI治疗失败的患者有效, 但有待进一步验证. 虽然药代动力学对PPI的代谢有一定影响, 但临床上PPI的选择还是要充分考虑价格、给药方便性、临床疗效、不良反应等多重因素.

**4.2.2 减少夜间酸突破:** 夜间酸突破患者可加用H<sub>2</sub>-RA类药物, 睡前给予, 但由于其快速的抗药性, 仅短期使用有效<sup>[38,39]</sup>.

**4.2.3 促动力药:** 促动力药(如多潘立酮、莫沙必利、伊托必利等)可用于RGERD的治疗. 研究显示, 促动力药能增加LES压力、促进胃排空、刺激食管蠕动及增强食管收缩幅度, 改善食管清除酸能力, 如莫沙必利可提高PPI对于GERD伴有食管蠕动功能障碍患者的疗效<sup>[40,41]</sup>; 伊托必利联合兰索拉唑较兰索单药更能改善咽喉反流人群的反流和噎球症<sup>[42]</sup>. 但目前尚未研制出有效的靶点药物, 一般不单独用药, 多与抑酸剂联合使用.

**4.2.4 反流抑制剂:** 若反流监测提示RGERD患者仍存在与症状相关的酸反流, 可抗一过性下食管括约肌松弛(transit lower esophageal sphincter relaxation, TLESR)治疗. TLESR是GERD治疗的潜在靶点,  $\gamma$ -氨基丁酸 $\beta$ 受体激动剂巴氯芬可通过增加食管下段括约肌基础压, 加速胃排空, 降低TLESR的发生率, 减少24 h反流事件, 明显改善PPI治疗无效的反流症状, 但因其能通过血脑屏障, 引起中枢不良反应, 临床应用受到一定限制<sup>[43]</sup>. 近期研究还发现海藻酸盐可抑制酸袋形

成, 减少酸反流<sup>[44]</sup>。

**4.2.5 神经调节剂:** 三环类抗抑郁药和五羟色胺再摄取抑制剂可降低食管敏感性, 但目前的试验仅说明了SSRIs对GERD潜在的治疗效果, 仍需要进一步研究准确分析患者的反流参数、焦虑或抑郁状态及内脏高敏感<sup>[45]</sup>。部分对PPI治疗失败的RGERD患者还需要心理评估和治疗, 但此类研究纳入样本量较少, 仍有待大样本的临床研究加以证实。

**4.3 内镜及手术治疗** 结合美国内镜外科医师协会工作指南和中国胃食管反流病专家共识意见(2014), GERD手术指征为: 对PPI有良好应答, 但需要长期服药的GERD患者; 自愿接受外科治疗者; 并发BE及重症食管炎的GERD者; 伴有哮喘、嘶哑、咳嗽、胸痛以及误咽等非典型症状, 或经24 h pH监测证明有中、重度反流者; 测压排除食管动力异常, 合并食管裂孔疝、吞咽困难等并发症者。抗反流手术通过重建胃食管交界处的抗反流屏障降低反流时间、频率、反流量和高度等, 只要任何一个反流参数改善, 其相应反流症状就会有所缓解, 从发病机制上消除反流。需要注意的是, 只有抗酸治疗有效的患者手术治疗才有效。手术的目的是降低酸反流, 起到类似抑酸药的作用, 术前须审慎选择患者。抗反流手术是一种安全、有效的方法, 可作为PPI治疗有效但须长期服药患者的另一种治疗选择。

**4.3.1 经腹腔镜Nissen胃底折叠术:** 经腹腔镜Nissen胃底折叠术是治疗GERD的标准术式, 存在食管酸暴露异常的患者手术效果较好。Nissen胃底折叠术围绕远端食管行360°胃底折叠, 能改善酸和弱酸反流, 术后有较高的症状缓解率, 约75%左右。但研究数据显示对PPI反应不良的患者抗反流术后症状改善不显著的风险较大, 提示RGERD是影响抗反流手术疗效的重要因素, 因此, 拟行手术前应严格选择获益人群, 否则会影响术后患者的生活质量<sup>[46]</sup>。

**4.3.2 磁珠Link抗反流术:** 腹腔镜手术植入磁珠Link抗反流治疗GERD, 于2012年由FDA批准应用。将磁珠Link置入患者食管下段LES的位置, 磁珠之间的磁性吸引力有助于LES的关闭以阻止胃液反流, 但不会影响吞咽活动或嗝气。有研究显示磁珠Link较腹腔镜Nissen胃底折叠术更能改善RGERD患者的嗝气、腹胀症状, 且反流症状及pH的控制结果相似<sup>[47]</sup>。初步的研究结果显示在2年的随访中绝大多数患者PPI药物的摄入量减少, 同时反流性食管炎的发生率从40%下降到11%。最主要的手术并发症是吞咽困难, 但到目前为止还没有该术式与胃底折叠术的随机对照试验。因此, 是否能替代传统的胃底折叠术还有待进一步研究。

总体而言, 手术疗效与长期药物治疗相当, 有经验

的外科医生实施手术则安全性更高。

**4.3.3 内镜下治疗:** 由于传统抗反流手术创伤或不良反应较大, 所以近年来涌现了多项镜下或微创手术修复抗反流屏障。内镜下治疗包括Stretta射频治疗、内镜下注射/植入技术、内镜下缝合治疗等, 其中射频治疗和经口不切开胃底折叠术是近年来研究的热点。胃镜下Stretta射频技术在2000年FDA批准用于治疗GERD, 应用特殊的经口球囊导管系统向食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)及贲门提供射频能量, 其机制主要通过热能引起组织破坏、增生、重构, 从而增加LES厚度和压力; 同时通过阻断神经通路, 减少TLESR, 减少胃食管反流。Stretta具有操作简单、微创、安全、有效, 不良反应少、恢复快等特点, 易于被患者接受, 为临床上药物疗效不理想的患者提供了新的微创治疗方法。近期一项纳入28项研究(包括4项RCT, 23项队列研究和1项注册研究)的系统回顾和Meta分析的结果显示, Stretta明显改善GERD患者健康相关的生活质量和烧心症状, 有51%的患者在Stretta治疗后可停止使用PPI。此外, Stretta使糜烂性食管炎的发生率降低24%, 并能有效减少食管酸暴露, 然而, Stretta对LES基础压的改善没有达到统计学意义。在不良事件方面, 腹腔镜下胃底折叠术为7.18%, Stretta仅有0.93%, 小糜烂和黏膜撕裂是Stretta最常见的不良事件(<1%)。这项研究涉及2468例接受Stretta治疗的患者, 随访时间跨度长达10年, 表明Stretta是一项安全有效的治疗GERD的方法<sup>[48]</sup>。但这些抗反流手术的长期安全性和有效性仍待更多数据证实, 目前除Stretta外, 美国ACG 2013年胃食管反流病诊断和处理指南、我国胃食管反流病专家共识意见(2014)及胃食管反流病亚太共识意见(2016)都不推荐其他内镜下治疗作为药物治疗或传统手术的替代治疗。

**4.4 中医中药 针灸、中医药的应用** 亦为RGERD治疗提供了有效的途径。Dickman等<sup>[49]</sup>的研究表明, 双倍剂量的PPIs联合针灸治疗单倍剂量失败的患者, 较单用双倍剂量的PPI能更好地控制反流。国内也有不少文献报道, 针刺治疗GERD取得良好疗效, 一些研究证实了针灸不仅可以抑制胃酸分泌, 对胃食管平滑肌还具有良性调节作用, 配合中药治疗有保护胃、食管黏膜屏障, 增加食管抗反流, 促进胃排空的作用。我们近期研究发现采用体表穴位电刺激足三里、内关穴可减少RGERD患者的弱酸反流, 改善患者症状, 提高生活质量, 与PPI联用则效果更佳<sup>[50]</sup>。

## 5 结论

近年来, 随着胃食管反流检测手段的进步, 对RGERD

的发病机制有了新的认识; 对PPI和胃肠动力药物长期使用所带来的不良反应的关注, 推动了RGERD手术治疗的不断发展. 但对于各种治疗方式的选择, 应进行更多的临床观察和研究, 才能得出结论.

目前, PPI仍是RGERD治疗的首选药物, 对PPI治疗有效但需要长期服药的患者, 抗反流手术是另一种治疗选择, 但须重视手术及内镜下治疗的长期疗效及潜在并发症. 未来, 影响胃肠蠕动、减少TLESR、降低食管高敏感, 调整内脏感觉功能紊乱的治疗, 如新的药物、膈肌生物反馈、胃电起搏、心理干预及体表穴位电刺激等, 或将成为RGERD综合治疗的新热点. RGERD是一种慢性复发性疾病, 根据患者情况选择合适的个体化治疗和分级管理方案将是今后的研究方向.

## 文章亮点

### 背景资料

近年来全球难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)发病率呈逐渐升高的趋势, 因其使患者反复就医、疗效不佳、花费巨大而严重影响患者的健康和生活质量. RGERD的定义目前尚无统一论, 随着胃食管返流检测手段的进步, 对RGERD的发病机制有了新的认识, 本文对RGERD现状及进展进行述评, 旨在提高临床对RGERD的认识和管理.

### 研究前沿

对RGERD定义、流行病学、发病机制、诊断流程及治疗相关进展的关注及规范化处理有助于分析每例RGERD患者的病因, 从而采取个体化合理治疗措施, 提高治疗的有效率.

### 创新盘点

本文就近年来RGERD诊断、治疗等方面的研究进展进行简要述评, 提示应规范RGERD的定义, 明确每例患者的病因, 多学科合作制定个体化治疗措施.

### 应用要点

严格筛查诊断RGERD人群, 根据患者情况选择合适的个体化治疗和分级管理方案将是今后的研究方向.

### 同行评价

本文立意新颖, 对RGERD定义、流行病学、发病机制、诊断流程及治疗相关进展进行了全面的总结和综述, 内容充实, 有一定的参考价值.

### 同行评议者

方秀才, 教授, 主任医师, 北京协和医学院消化内科; 吴

灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院; 陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院; 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科

## 参考文献

- Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, Della Coletta M, Bartolo O, Furnari M, Ottonello A, Marabotto E, Bodini G, Savarino V. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-9 [PMID: 27862680 DOI: 10.1111/dote.12511]
- Fock KM, Talley N, Goh KL, Sugano K, Katelaris P, Holtmann G, Pandolfino JE, Sharma P, Ang TL, Hongo M, Wu J, Chen M, Choi MG, Law NM, Sheu BS, Zhang J, Ho KY, Sollano J, Rani AA, Kositchaiwat C, Bhatia S. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016; 65: 1402-1415 [PMID: 27261337 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715]
- 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管返流病专家共识意见. *中华消化杂志* 2014; 34: 649-661 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.10.001]
- Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-1354 [PMID: 22684483 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301897]
- El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 720-737 [PMID: 20662774 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x]
- Niu XP, Yu BP, Wang YD, Han Z, Liu SF, He CY, Zhang GZ, Wu WC. Risk factors for proton pump inhibitor refractoriness in Chinese patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3124-3129 [PMID: 23716993 DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3124]
- Bytzer P, van Zanten SV, Mattsson H, Wernersson B. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis - a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 635-643 [PMID: 22860764 DOI: 10.1111/apt.12007]
- Lee ES, Kim N, Lee SH, Park YS, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC, Song IS. Comparison of risk factors and clinical responses to proton pump inhibitors in patients with erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 154-164 [PMID: 19392871 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04021.x]
- Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, Kovacs TO. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-a prospective, randomized, multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1595-1603 [PMID: 11121907 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00882.x]
- Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1473-1477 [PMID: 16669962 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x]
- Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Ikuma M, Shirai N, Watanabe H, Umemura K, Kimura M, Hishida A. CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GERD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol*



- 2009; 65: 693-698 [PMID: 19259653 DOI: 10.1007/s00228-009-0628-5]
- 12 刘劲松. 难治性胃食管返流病. 中华消化杂志 2016; 36: 289-291 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.05.001]
  - 13 Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398-1402 [PMID: 16556669 DOI: 10.1136/gut.2005.087668]
  - 14 Chung SJ, Kim SG, Jung HC, Song IS, Kim JS. [Clinical practice patterns of gastroenterologists for initial and maintenance therapy in gastroesophageal reflux disease: a nationwide online survey in Korea]. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54: 364-370 [PMID: 20026890 DOI: 10.4166/kjg.2009.54.6.364]
  - 15 Nagahara A, Miwa H, Minoo T, Hojo M, Kawabe M, Osada T, Kurosawa A, Asaoka D, Terai T, Ohkusa T, Sato N. Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastro-esophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 891-895 [PMID: 17063106 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225673.76475.9d]
  - 16 Miwa H, Minoo T, Hojo M, Yaginuma R, Nagahara A, Kawabe M, Ohkawa A, Asaoka D, Kurosawa A, Ohkusa T, Sato N. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1: 112-117 [PMID: 15298616 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01990.x]
  - 17 Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130: 1391-1411 [PMID: 16678554 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.060]
  - 18 Collins S. Putative therapeutic targets in the treatment of visceral hyperalgesia. *Gut* 2004; 53 Suppl 2: ii19-ii21 [PMID: 14960554 DOI: 10.1136/gut.2003.033456]
  - 19 Cadiot G, Delaage PH, Fabry C, Soufflet C, Barthélemy P. Sleep disturbances associated with gastro-oesophageal reflux disease: prevalence and impact of treatment in French primary care patients. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 784-787 [PMID: 21752736 DOI: 10.1016/j.dld.2011.06.004]
  - 20 Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 21-43 [PMID: 21333899 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.004]
  - 21 郝坤艳, 姜柳琴, 李学良, 林琳, 王美峰, 王一琳. 胃食管反流病反流症状程度及相关因素的临床分析. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 459-461 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.08.012]
  - 22 Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D, Blondeau K, Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 253-258 [PMID: 19019016 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01203.x]
  - 23 Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, Weinman B, Chey WD. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 473-482 [PMID: 18194508 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03596.x]
  - 24 Thompson SK, Cai W, Jamieson GG, Zhang AY, Myers JC, Parr ZE, Watson DI, Persson J, Holtmann G, Devitt PG. Recurrent symptoms after fundoplication with a negative pH study--recurrent reflux or functional heartburn? *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 54-60 [PMID: 18712573 DOI: 10.1007/s11605-008-0653-1]
  - 25 Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, Huo X, Pham TH, Cipher DJ, Castell DO, Genta RM, Souza RF, Spechler SJ. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA* 2016; 315: 2104-2112 [PMID: 27187303 DOI: 10.1001/jama.2016.5657]
  - 26 Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 281-294 [PMID: 27075264 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.50]
  - 27 Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, Sconfienza L, Assandri L, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 542-547 [PMID: 21376679 DOI: 10.1016/j.dld.2011.01.016]
  - 28 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328; quiz 329 [PMID: 23419381 DOI: 10.1038/ajg.2012.444]
  - 29 Vieth M, Mastracci L, Vakili N, Dent J, Wernersson B, Baldycheva I, Wissmar J, Ruth M, Fiocca R. Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1544-1551.e1 [PMID: 27374007 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.06.018]
  - 30 Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965-971 [PMID: 16682569 DOI: 10.1001/archinte.166.9.965]
  - 31 Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 376-382 [PMID: 23358462 DOI: 10.1038/ajg.2012.466]
  - 32 Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, Chen MH, Choi MG, Melo AC, Fock KM, Ford A, Hongo M, Khan A, Lazebnik L, Lindberg G, Lizarzabal M, Myint T, Moraes-Filho JP, Salis G, Lin JT, Vaidya R, Abdo A, LeMair A; Review Team.. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 467-478 [PMID: 28591069 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000854]
  - 33 Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1452-1458 [PMID: 17162239 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.013]
  - 34 McDonagh MS, Carson S, Thakurta S. Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors: Final Report Update 5. Oregon Health & Science University, 2009 [PMID: 21089251]
  - 35 Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, Kodaira K, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Sugimoto K, Furuta T. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1073-1078 [PMID: 24996380 DOI: 10.1007/s00228-014-1713-y]
  - 36 Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Yamade M, Iwaizumi M, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Miyajima H, Furuta T. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1129-1137 [PMID: 24099474 DOI: 10.1111/apt.12492]
  - 37 Fass R, Chey WD, Zakko SF, Andhivarothai N, Palmer RN, Perez MC, Atkinson SN. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive



- reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1261-1272 [PMID: 19392864 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04013.x]
- 38 Wang Y, Pan T, Wang Q, Guo Z. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD004275 [PMID: 19821323 DOI: 10.1002/14651858.CD004275.pub3]
- 39 Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002; 122: 625-632 [PMID: 11874994 DOI: 10.1053/gast.2002.31876]
- 40 Cho YK, Choi MG, Park EY, Lim CH, Kim JS, Park JM, Lee IS, Kim SW, Choi KY. Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: a study using high resolution manometry. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1035-1041 [PMID: 23053900 DOI: 10.1007/s10620-012-2430-y]
- 41 Futagami S, Iwakiri K, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Tanaka Y, Kawami N, Gudis K, Sakamoto C. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *J Gastroenterol* 2010; 45: 413-421 [PMID: 19997942 DOI: 10.1007/s00535-009-0173-0]
- 42 Chun BJ, Lee DS. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 1385-1390 [PMID: 23292040 DOI: 10.1007/s00405-012-2341-8]
- 43 Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, Lake JM, Maydonovitch C, Wong RK. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux—a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1036-1044 [PMID: 22428773 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05068.x]
- 44 Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1585-1591; quiz e90 [PMID: 23669304 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.046]
- 45 Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, Bredenoord AJ. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 251-259.e1 [PMID: 24997325 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.025]
- 46 Lundell L, Bell M, Ruth M. Systematic review: laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease in partial responders to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 804-813 [PMID: 24574753 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.804]
- 47 Reynolds JL, Zehetner J, Bildzukewicz N, Katkhouda N, Dandekar G, Lipham JC. Magnetic sphincter augmentation with the LINX device for gastroesophageal reflux disease after U.S. Food and Drug Administration approval. *Am Surg* 2014; 80: 1034-1038 [PMID: 25264655]
- 48 Fass R, Cahn F, Scotti DJ, Gregory DA. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2017 Feb 23. [Epub ahead of print] [PMID: 28233093 DOI: 10.1007/s00464-017-5431-2]
- 49 Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarela SR, Han B, Fass R. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1333-1344 [PMID: 17875198 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03520.x]
- 50 Meng LN, Chen S, Chen JD, Jin HF, Lu B. Effects of Transcutaneous Electrical Acustimulation on Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 8246171 [PMID: 27648103 DOI: 10.1155/2016/8246171]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

