

胃食管反流病的发病机制及其诊治的进展

史燕妹, 赵公芳, 黄华

史燕妹, 赵公芳, 黄华, 昆明医科大学第二附属医院消化内科 云南省昆明市 650101

史燕妹, 在读硕士, 主要从事消化内科的相关研究。

作者贡献分布: 本文献资料由赵公芳收集; 综述由史燕妹完成; 黄华负责审核。

通讯作者: 史燕妹, 在读硕士, 650101, 云南省昆明市西山区麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院消化内科。

78227118@qq.com

收稿日期: 2012-11-13 修回日期: 2012-12-11

接受日期: 2012-12-20 在线出版日期: 2012-12-28

Recent progress in research of gastroesophageal reflux disease: Pathogenesis, diagnosis and treatment

Yan-Mei Shi, Gong-Fang Zhao, Hua Huang

Yan-Mei Shi, Gong-Fang Zhao, Hua Huang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Yan-Mei Shi, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 1 Mayuan Road, Xishan District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 78227118@qq.com

Received: 2012-11-13 Revised: 2012-12-11

Accepted: 2012-12-20 Published online: 2012-12-28

Abstract

The incidence of gastroesophageal reflux disease has been increasing annually in China. The emergence of new techniques in recent years has not only facilitated the diagnosis of this complex disease but also improved the understanding of the pathogenesis of this disease. Nowadays much attention is paid to adverse reactions of drugs such as proton pump inhibitors and prokinetic agents for gastroesophageal reflux disease, which has promoted the development of new treatments for gastroesophageal reflux disease. In this review, we will summarize recent progress in research of gastroesophageal reflux disease in terms of its pathogenesis, diagnosis and treatment.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy

Shi YM, Zhao GF, Huang H. Recent progress in research

of gastroesophageal reflux disease: Pathogenesis, diagnosis and treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(36): 3713-3718

摘要

胃食管反流病患病率逐年升高, 临床表现复杂多样, 需要新型技术协助诊断, 这些新型诊断手段也促进胃食管反流病发病机制的深入研究。近年质子泵抑制剂及胃肠动力药长期使用的不良反应备受关注, 推动胃食管反流病的治疗方法不断发展。现就近年来胃食管反流病的发病机制与诊治手段的相关研究进展做一综述。

关键词: 胃食管反流病; 发病机制; 诊断手段; 治疗

史燕妹, 赵公芳, 黄华. 胃食管反流病的发病机制及其诊治的进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(36): 3713-3718

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3713.asp>

0 引言

胃食管反流病是指胃或者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, 分生理性与病理性两种^[1]。典型症状是食管表现, 烧心与反流最具特征性, 还可出现胸痛、吞咽困难^[2]。此外还会有食管外表现, 如咽喉炎、慢性咳嗽和哮喘, 甚至咽部异物感、堵塞感等癔球症^[3]。亚洲地区以每周至少发作一次烧心或反流为诊断标准, 然后按照内镜下食管表现分为了反流性食管炎, 非糜烂性反流病和Barrett食管炎3个类型^[4]。近年相关文章的陆续发表可以看出胃食管反流病患病率逐年上升^[5]。胃食管反流病发病机制较复杂, 目前的治疗主要是应用质子泵抑制剂促进食管黏膜愈合及胃肠动力药提高食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力^[6]。由于该病复发率为57%-90%, 患者必须长期服用质子泵抑制剂及促动力药缓解症状^[7]。近年来长期应用质子泵抑制剂及促动力药的一些不良反应受到关注: 质子泵抑制剂长期使用导致胃腺癌发生、老年人的骨质疏松、肠道内细菌过度生长等^[8], 5-羟色胺-4受体激动剂

■背景资料

胃食管反流病患者群分布广泛而且患病率逐年升高, 症状严重的患者可影响生活质量; 胃食管反流病并发症Barrett食管是癌前病变, 经内镜治疗后复发率较高; 胃食管反流病长期药物治疗的不良反应备受关注, 这也推动GERD发病机制的发展, 为诊治手段提供可靠的理论基础, 使新型诊治手段具有广泛的临床应用前景。

■同行评议者

许文燮, 教授, 上海交通大学基础医学院病理、生理与病理生理学系

■创新盘点

本文总结了近年对胃食管反流病的发病机制及其诊治的新进展,并客观评价了其研究的现实意义,同时展望了其将来的研究前景。

替加色罗增加严重心血管系统不良反应已停止销售。另一方面,十二指肠胃食管反流病是具有独立危险因素的复杂反流病,质子泵抑制剂对其治疗效果不佳^[9]。所以在减少胃食管反流病发病与药物使用方面,危险因素的预防具有重要作用^[10],另外只有深入研究发病机制才能从根本上找到治疗靶点,指导治疗。

近年胃食管反流病的发病机制在解剖结构作用如食管下括约肌、细胞分子学水平如食管上皮渗透性改变、唾液中表皮生长因子和蛋白酶激活受体-2,甚至在基因水平研究都有新进展,另外在幽门螺杆菌对胃食管反流病的影响方面也有了新的认识^[11]。胃食管反流病发病机制的发展推动诊治手段的进步,出现了高分辨食管测压系统、24 h-pH监测及核素胃食管反流检查等新型诊断手段,也出现了腹腔镜下胃食管反流病手术、食管下括约肌注射、食管下括约肌电刺激法及呼吸及训练法等新型治疗方法。

1 胃食管反流病的发病机制

胃食管反流病的发病机制根本上就是抗食管反流的防御屏障和反流物对食管黏膜攻击作用之间失去平衡^[12]。

1.1 食管下括约肌 LES是胃食管反流的抵御屏障。曾经认为LES压力 >6 mmHg,腹部LES长度 >1 cm还有LES全长 >2 cm是完整的LES的条件,但是近年借助高分辨率食管测压系统研究表明LES压力积分 >400 mmHg/(s•cm), LES全长 >2 cm和腹部LES长度 >1 cm才是LES维持有效抵御作用的重要因素^[13]。1999年,邹磊等^[14]用灌注式多导测压系统研究LES长度测定的临床意义,提出了LES在胃食管反流患者无明显缩短或上提的观点,与先前“酸刺激引起食管缩短,上提而易伴食管裂孔疝”的提法有所不同。随着高分辨率测压系统和动态阻抗pH监测的出现,又将LES对酸暴露抵御作用的研究推向一个新阶段^[15]。2011年Hoshino等^[16]研究表明:(1)LES长度 <2 cm者的LES压力积分和食管蠕动推进速率均小于LES长度 >2 cm者,24h-pH检测结果提示LES长度与远端食管酸暴露及DeMeester评分无关;(2)腹部LES <1 cm者的LES压力积分及LES压力均明显小于腹部LES >1 cm者;(3)食管远端出现pH <4 的时间 \geq 总检测时间的4.2%称为pH监测阳性;食管远端出现pH <4 的时间占总监测时间的比例越高,会获得相应更高的DeMeester评分,说明具有更严重的远端食管酸暴露情况。pH监测阳性者

LES压力积分[平均209 mmHg/(s•cm))远远小于pH检测阴性者LES压力积分(平均421 mmHg/(s•cm)],腹部LES长度 <1 cm者占pH监测阳性者60%以上;(4)LES压力积分是LES 10 s的压力总和,LES压力是某一个时间点上的压力,在诊断食管反流上LES压力积分比LES压力要敏感得多;60%胃食管反流患者LES压力 >10 mmHg, LES压力积分却与远端食管酸反流严重程度存在正相关性;(5)按照LES压力积分大小将人群分为以下3类:第1类: <400 mmHg/(s•cm);第2类: $=400-800$ mmHg/(s•cm);第3类: >800 mmHg/(s•cm)。LES压力积分 <400 mmHg/(s•cm)的受试者中有70%是pH监测阳性者,增加了DeMeester评分中诊断反流的得分;(6)几乎所有腹部LES长度 <1 cm和LES压力积分 <400 mmHg/(s•cm)同时存在的受试者腹部远端食管均有酸反流。2012年Tsuboi等^[17]研究也证实腹部LES长度及LES压力积分相互作用,共同影响食管远端酸暴露。

1.2 食管上皮渗透性改变 一些人群虽然拥有完整的食管下括约肌[腹部食管下括约肌长度 >1 cm,食管下括约肌长度 >2 cm,食管下括约肌压力积分 >400 mmHg/(s•cm)]但仍出现了24 h-pH监测阳性。2011年Jovov等^[18]利用电镜发现胃食管反流患者食管上皮细胞间隙增宽,将胃食管反流病的病因研究深化到细胞与分子层面。进一步考虑食管钙黏蛋白(E-cadherin)具有保持上皮细胞间连接,加强上皮屏障的作用,因此应用蛋白印迹(Western blot)检测发现,钙黏蛋白有降解;另外食管上皮电阻监测电阻降低及荧光素监测流量升高,这些都支持钙黏蛋白降解导致食管上皮渗透性增加,进而导致上皮功能障碍。2012年Savarino等^[19]也发现区别微观食管炎与功能性烧心患者比较可靠的证据是食管下段组织活检发现有细胞膨胀间隙,这个组织学异常也是导致食管上皮渗透性改变,发生炎症的原因之一。

1.3 唾液的防御作用 除了LES及食管上皮的机械屏障作用之外,唾液的分泌也是食管防御机制的重要组成成分。唾液下咽对食管有廓清作用,可以中和及稀释进入食管中的反流物,唾液中还含有促进食管表皮细胞生长的表皮生长因子^[20]。对照研究发现胃食管反流病患者的唾液PH、分泌量及表皮生长因子含量均明显低于正常人,提示唾液腺功能不良^[21]。还有研究发现用5-羟色胺激动剂可以刺激唾液分泌,并使食管碳酸氢盐流量和表皮生长因子均增加,因此5-羟色

胺激动剂对唾液质与量的影响可能是其在促动力之外的另一个胃食管反流病治疗靶点^[22]。

1.4 蛋白酶激活受体-2 2004年Natio等^[23]研究发现胃食管反流病患者白细胞介素-8的表达明显升高, 但一直未明确白细胞介素-8水平升高的通路。2010年Kandulski等^[24]研究发现严重的胃食管反流病患者反流物中出现十二指肠内容物, 特别是胰蛋白酶离开正常功能环境会引起明显的黏膜损伤, 他的直接破坏机制与蛋白酶激活受体-2(proteinase-activated receptors-2, PAR-2)有关, 蛋白酶激活后导致食管黏膜炎症因子白细胞介素-8表达增加, 参与食管黏膜炎症反应, 造成上皮损伤。PAR-2与白细胞介素-8通路阐释了胃食管反流病分子及炎症改变。

1.5 基因水平的易感因素 (1)Ⅲ型胶原蛋白a1链为胃食管反流病的敏感基因, 在家庭胃食管反流病的发生中占主导地位^[25]; (2)氨基丁酸转氨酶也是胃食管反流病发生的敏感基因, 动物实验发现使用ABAT抑制剂可减少食管下括约肌一过性松弛和反流的发生^[26]; (3)G蛋白B3亚单位调节G蛋白耦联过程, 高表达的患者食管黏膜对酸反流更敏感, 从而导致胸痛和反流性食管炎^[27]; (4)微小RNA具有组织特异性及其时序性决定细胞功能的特异性, 有研究表明可直接调控Barrett食管进展为食管腺癌^[28]。

1.6 幽门螺杆菌感染 幽门螺杆菌对胃食管反流病的影响还存在争议, 根除幽门螺杆菌也要权衡利弊, 个体化治疗。幽门螺杆菌感染引起胃体黏膜炎症, 使局部相关细胞因子增加, 胃酸分泌减少, 胃黏膜萎缩; 而根除幽门螺杆菌后会出现酸分泌反跳并不伴壁细胞数量增加, 尽管胃酸分泌恢复可能使原先无症状的反流转而出现症状, 但不根除幽门螺杆菌又有引发胃癌的风险, 故需因人而异。幽门螺杆菌引起的胃窦炎症则引起胃泌素增加, 胃酸分泌增加, 因此根除幽门螺杆菌会减轻胃食管反流病症状^[29]。

2 胃食管反流病的诊断手段

胃食管反流病的诊断手段现应用于临床的有胃食管反流病诊断问卷^[30], 其操作简单省时, 但是经过其他辅助检查的证实发现工具量表阳性诊断率偏低, 故其只能作为诊断的一个参考; 上消化道内镜的使用比较广泛^[31], 但是胃食管反流病中的一种类型: 非糜烂性反流病在内镜下通常无黏膜损伤, 所以就体现了上消化道内镜的局限性, 需要另外的检查手段来补充他的不足之

处。近年来迅速发展的食管高分辨率测压和24 h-pH监测、核素胃食管反流检查可以鉴别病因, 指导治疗。

高分辨率测压系统是近年来发展的一种新型固态测压系统, 采用密集分布的压力传感器同步采集整个食管压力的数据, 通过计算机软件转变为三维空间图像, 更简单直观地分析结果^[32]。在食管测压中, 高分辨率测压系统能同步监测从咽部到腹部的压力变化。高分辨率测压图比起传统的测压记录具有以下优点: (1)准确的描绘和显示了食管及其括约肌的功能运动; (2)很容易区分痉挛性收缩引起的管腔受压和食管功能失调食管团受阻, 并可客观区分贲门失迟缓症, 食管远端痉挛, 功能性梗阻及亚型^[33], 因为他的诊断优势, 所以被广泛应用于临床。动态腔内pH监测24 h胃酸反流入食管, 了解食管下端酸暴露情况, 他比起传统pH监测研究扩大了信息面, 提高早期诊断胃食管反流检出率^[34]。曾经因为24 h-pH监测可以对胃食管反流进行定性和定量而被认为是诊断胃食管反流病的金标准^[35], 但随着临床病例的总结发现一些患者存在十二指肠内容物反流, 24 h-pH监测结果为阴性, 所以胆盐检测技术迅速发展起来, 并动摇了24 h-pH监测诊断胃食管反流病金标准的地位^[36]。由于高分辨率食管测压及24 h-pH监测为侵入性检查且检查时间较长, 所以推动了核素胃食管反流检查的进步。这个检查操作简单, 检查时间短暂, 只需要5 min左右, 将反流的程度与影像学结合起来, 能够反映静息状态和腹压增加时有无反流, 具有定量指标^[37]。

3 胃食管反流病的治疗进展

对于胃食管反流病的治疗, 多年以来主要以药物治疗为主^[38], 强调改善生活方式和饮食习惯, 辅以抗反流手术及内镜下治疗胃食管反流病并发病如食管狭窄及Barrett食管^[39]。近年腹腔镜下胃食管反流病手术、LES注射、电刺激和呼吸肌训练法等新型治疗方法随着诊断手段的发展而兴起。随着腹腔镜的飞速发展及在腹部手术的广泛应用, 腹腔镜下胃底折叠术^[40]及食管裂孔疝反流患者的袖状胃切除术^[41]已经成功开展。2012年Granero Cendón等^[42]对行腹腔镜下胃底折叠术及袖状胃切除术的胃食管反流病患者术后生活质量及症状缓解进行评估, 研究发现患者不但生活质量和反流症状得以改善, 而且营养状况明显好转。

■应用要点

胃食管反流病复发率高, 随着发病机制的深入研究, 必将为胃食管反流病的诊断和治疗提供潜在的理论基础, 并具有广泛的临床应用前景。

■名词解释

蛋白酶激活受体-2: 作为一中未被完全了解的丝氨酸蛋白酶受体, 广泛分布于整个消化系统. 其在食管黏膜上高表达与食管炎发生相关, 而在胃和肠黏膜上的高表达则保护黏膜, 促进胃肠蠕动, 另外与胰腺炎和消化系统肿瘤的发生也密切相关.

2005年, Watson等^[43]开始研究新型LES注射方法, 将Enteryx-一种生化相容性的非吸收性多聚物, 通过硬化治疗针注射到LES深部黏膜里, 他能迅速在原处凝固. 他的作用原理是增加胃食管连接处体积并降低LES顺应性, 从而减少反流. 这个技术的效果评价时间是24 mo, 以质子泵抑制剂使用量及食管下端酸暴露情况作为评价指标, 发现两个指标在注射治疗以后均明显降低. 这个技术被证实了主要适用于质子泵抑制剂依赖的胃食管反流病患者, 并且没有足够的证据证明远期的安全性和有效性, 所以还需大量临床样本的探索.

LES电刺激(electrical stimulation)可以提升LES压力, 减轻胃食管反流病症状. 电刺激分为两种, 一种是短暂型电刺激(short-term electrical stimulation)这个刺激维持30 min, 具有两种刺激器: 低能型和高能型. 低能型是刺激装置为频率20 Hz, 流量是5 mA到15 mA; 高能型是刺激装置为频率6 cpm, 流量为5 mA. 2012年, Rodríguez等^[44]记录患者短暂电刺激前胃食管反流病症状并测量LES压力, 在给予短暂电刺激后7 d复测LES压力及了解患者症状改善情况, 研究表明短暂电刺激能增强LES收缩, 增加LES压力, 但不影响LES松弛. 另外一种永久型电刺激, 在LES处植入一个20 Hz的电刺激装置, 他根据每个患者的胃食管反流情况裁定发出3 mA到8 mA电流的时间和数量. 2012年Lee等^[45]在患者植入电刺激装置之前进行胃食管反流病健康相关的生活质量评估和24 h-pH监测, 于植入后6 mo评估效果, 同样进行以上两样测试, 进行自身对照, 研究发现患者胃食管反流症状和酸反流减轻, 并且暂时还没有不良反应发生. 电刺激治疗法作为个体化治疗将减少质子泵抑制剂和促动力药的使用, 减少药物产生的不良反应.

呼吸肌训练法可以增加胸腔压力从而使胃食管反流病患者LES紧张^[46]. 2012年Polisel等^[47]通过食管测压和肺功能检测对经过2次/wk, 一共8 wk的呼吸肌训练的患者进行效果评价, 研究发现患者LES压力和呼气末压力均增加. 这个治疗方法简单无痛苦, 但是对症状缓解及生活质量改善还需要更多样本进行更长期的研究.

膈肌生物反馈治疗可以增加胃食管连接处功能, 减少酸暴露时间^[48]. 还有能够减少LES松弛的药物如一氧化氮合成酶, 5-羟色胺拮抗剂, 辣椒素, 胆囊收缩素-A拮抗剂(如右旋氯谷胺)等成为治疗胃食管反流病的新靶点^[49], 但是临床疗

效尚待考证.

4 结论

胃食管反流病患病率连年增加, 临床表现复杂多样, 需要新型诊断手段包括高分辨率测压系统、24 h-pH监测、胆盐监测及核素食管反流检查等协助, 这些新型技术也使得胃食管反流病的发病机制深入化. 近年对质子泵抑制剂及胃肠动力药长期使用出现的不良反应的关注, 这推动了胃食管反流病治疗方法不断发展, 但是新型治疗方法包括LES注射法、LES电刺激疗法、物理呼吸疗法的安全性及有效性还有待临床大量样本的探索^[42].

5 参考文献

- Calvet X, Villoria A. [Esophageal diseases: gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus]. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 Suppl 1: 26-34
- 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 paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140
- Bozyski EM. Pathophysiology and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: S4-S6
- Liu X, Li M, Xu D, Hou Y, Wang Q, Tian Z, Sun Q, Zeng X. Prevalence and clinical importance of gastroesophageal reflux in Chinese patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: S60-S66
- Jung HK, Hong SJ, Jo YJ, Jeon SW, Cho YK, Lee KJ, Lee JS, Park HJ, Shin ES, Lee SH, Han SU. [Updated guidelines 2012 for gastroesophageal reflux disease]. *Korean J Gastroenterol* 2012; 60: 195-218
- 陈强, 邱忠明. 药物是治疗胃食管反流慢性咳嗽的主要方法. *上海社区医师* 2012; 28: 10
- Seehusen DA, Escano J. Managing chronic gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician* 2012; 86: 617-619
- Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 448-457
- Kunsch S, Neesse A, Linhart T, Nell C, Gress TM, Ellenrieder V. Prospective Evaluation of Duodenogastroesophageal Reflux in Gastroesophageal Reflux Disease Patients Refractory to Proton Pump Inhibitor Therapy. *Digestion* 2012; 86: 315-322 [Epub ahead of print]
- Yamamichi N, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Mikami-Matsuda R, Shimamoto T, Konno-Shimizu M, Takahashi Y, Takeuchi C, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Minatsuki C, Fujishiro M, Mitsushima T, Koike K. Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. *BMC Med* 2012; 10: 45
- Shapiro M, Simantov R, Yair M, Leitman M, Blatt A, Scapa E, Broide E. Comparison of central and intra-esophageal factors between gastroesophageal reflux

- disease (GERD) patients and those with GERD-related noncardiac chest pain. *Dis Esophagus* 2012; 25: 702-708
- 12 Szczesniak MM, Fuentealba SE, Cook IJ. Acid sensitization of esophageal mucosal afferents: implication for symptom perception in patients across the gastroesophageal reflux disease spectrum. *Clin J Pain* 2013; 29: 70-77
 - 13 Kahrilas PJ. Esophageal motor disorders in terms of high-resolution esophageal pressure topography: what has changed? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 981-987
 - 14 邹磊, 蒋绚, 赵景涛. 食管下括约肌长度测定的临床意义. *北京医科大学学报* 1999; 31: 90-92
 - 15 Bansal A, Kahrilas PJ. Has high-resolution manometry changed the approach to esophageal motility disorders? *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 344-351
 - 16 Hoshino M, Sundaram A, Mittal SK. Role of the lower esophageal sphincter on acid exposure revisited with high-resolution manometry. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 743-750
 - 17 Tsuboi K, Hoshino M, Sundaram A, Yano F, Mittal SK. Role of the lower esophageal sphincter on esophageal acid exposure - a review of over 2000 patients. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 107-111
 - 18 Jovov B, Que J, Tobey NA, Djukic Z, Hogan BL, Orlando RC. Role of E-cadherin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1039-1047
 - 19 Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, Dulbecco P, Marabotto E, Gemignani L, Bruzzone L, de Bortoli N, Frigo AC, Fiocca R, Savarino V. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol* 2012 Sep 25. [Epub ahead of print]
 - 20 Eckley CA, Rios Lda S, Rizzo LV. Salivary egf concentration in adults with reflux chronic laryngitis before and after treatment: preliminary results. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73: 156-160
 - 21 邹方明, 庄则豪. 胃食管反流病发病机制研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 1674-0785
 - 22 Yang L, Cai H, Tou J, Gu W, Shu X, Zhang T, Yang X, Shen Z, Jiang M. The role of the 5-hydroxytryptamine pathway in reflux-induced esophageal mucosal injury in rats. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 219
 - 23 Yoshida N, Uchiyama K, Kuroda M, Sakuma K, Kokura S, Ichikawa H, Naito Y, Takemura T, Yoshikawa T, Okanoue T. Interleukin-8 expression in the esophageal mucosa of patients with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 816-822
 - 24 Kandulski A, Wex T, Mönkemüller K, Kuester D, Fry LC, Roessner A, Malfertheiner P. Proteinase-activated receptor-2 in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1934-1943
 - 25 张玉琴, 亚斯古楞, 任建林. 胃食管反流病的危险因素以及相关疾病的研究概况. *胃肠病学* 2012; 17: 307-310
 - 26 de Vries DR, ter Linde JJ, van Boxel OS, van Herwaarden MA, Shephard P, Geng MM, Schwartz MP, Samsom M. In gastroesophageal reflux disease, differential gene expression in the duodenum points towards enhanced chylomicron production and secretion. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1475-1485
 - 27 van Boxel OS, ter Linde JJ, Oors J, Otto B, Feinle-Bisset C, Smout AJ, Siersema PD. Duodenal lipid-induced symptom generation in gastroesophageal reflux disease: role of apolipoprotein A-IV and cholecystokinin. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 350-e168
 - 28 Billeter AT, Barnett RE, Druen D, Polk HC, van Berkel VH. MicroRNA as a New Factor in Lung and Esophageal Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 24: 155-165
 - 29 Pasechnikov VD, Chotchaeva AR, Pasechnikov DV. [Effect of HP eradication on the development of gastroesophageal reflux disease: results of the prospective study]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011; (3): 105-110
 - 30 陈治, 周力, 张永宏, 朱健. 胃食管反流病量表在疾病诊断中的价值. *贵阳医学院学报* 2012; 37: 426-427, 429
 - 31 Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Upper Endoscopy for Gastroesophageal Reflux Disease: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157: 808-816
 - 32 Koch OO, Kaindlstorfer A, Antoniou SA, Spaun G, Pointner R, Swanstrom LL. Subjective and objective data on esophageal manometry and impedance pH monitoring 1 year after endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD by using multiple plication implants. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 7-14
 - 33 Pandolfino JE, Roman S. High-resolution manometry: an atlas of esophageal motility disorders and findings of GERD using esophageal pressure topography. *Thorac Surg Clin* 2011; 21: 465-475
 - 34 Karoui S, Ben Temime H, Serghini M, Zouiten L, Boubaker J, Filali A. [24-hour esophageal impedance-ph monitoring: technical aspects, indications and results]. *Tunis Med* 2012; 90: 351-356
 - 35 Kleiman DA, Sporn MJ, Beninato T, Metz Y, Crawford C, Fahey TJ 3rd, Zarnegar R. Early referral for 24-h esophageal pH monitoring may prevent unnecessary treatment with acid-reducing medications. *Surg Endosc* 2012 Dec 12. [Epub ahead of print]
 - 36 尹向前, 郭红. 胃食管反流病的诊断进展. *临床合理用药* 2012; 5: 171-172
 - 37 张勤生. 胆汁反流性胃炎的临床研究. *中外医疗* 2012; 31: 80-81
 - 38 Awad RA. Medical and surgical management of esophageal and gastric motor dysfunction. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012; 58: 227-238
 - 39 Moretó M, Ojembarrena E, Barturen A, Casado I. Treatment of Achalasia by Injection of Sclerosant Substances: A Long-Term Report. *Dig Dis Sci* 2012 Nov 22. [Epub ahead of print]
 - 40 Lee WJ, Chan CP, Wang BY. Recent advances in laparoscopic surgery. *Asian J Endosc Surg* 2012 Nov 6. [Epub ahead of print]
 - 41 Pomp A. Comment on: Sleeve gastrectomy and crural repair in obese patients with gastroesophageal reflux disease and/or hiatal hernia. *Surg Obes Relat Dis* 2012 Aug 2. [Epub ahead of print]
 - 42 Granero Cendón R, Ruiz Hierro C, Garrido Pérez JL, Vargas Cruz V, Lasso Betancor CE, Paredes Esteban RM. [Evaluation of quality of life in patients operated on for gastroesophageal reflux in the pediatric age]. *Cir Pediatr* 2012; 25: 82-86
 - 43 Watson TJ, Peters JH. Lower esophageal sphincter injections for the treatment of gastroesophageal re-

同行评价

本文条理清晰, 利用最新的文献综述了有关胃食管反流病发病机制、诊断和治疗的进展。本文的内容有一定的新颖性, 具有一定的可读性, 对临床相关工作具有一定的指导意义。

- flux disease. *Thorac Surg Clin* 2005; 15: 405-415
- 44 Rodríguez L, Rodríguez P, Neto MG, Ayala JC, Saba J, Berel D, Conklin J, Soffer E. Short-term electrical stimulation of the lower esophageal sphincter increases sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 446-450, e213
- 45 Lee WJ, Chan CP, Wang BY. Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in treating GERD: final results of open-label prospective trial. *Surg Endosc* 2012 Nov 6. [Epub ahead of print]
- 46 Romdhane H, Ben Abdallah H, Abdelli MN. [Nocturnal gastroesophageal reflux and sleep apnea: what relationship?]. *Tunis Med* 2012; 90: 598-601
- 47 Carvalho de Miranda Chaves R, Suesada M, Polisel F, de Sá CC, Navarro-Rodríguez T. Respiratory physiotherapy can increase lower esophageal sphincter pressure in GERD patients. *Respir Med* 2012; 106: 1794-1799
- 48 Aziz AM, El-Khayat HR, Sadek A, Mattar SG, McNulty G, Kongkam P, Guda MF, Lehman GA. A prospective randomized trial of sham, single-dose Stretta, and double-dose Stretta for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2010; 24: 818-825
- 49 杨建, 刘梅, 何键, 张兴明, 王汉斌. 胃食管反流病研究进展. *检验医学与临床* 2012; 9: 1752-1754

编辑 翟欢欢 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》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.