

反流性食管炎临床常用药物的研究进展

王洪艳, 孙士东, 倪永泽, 毕英杰, 杜倩

背景资料

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是临床常见疾病, 发病率较高, 且逐年呈上升趋势。常规治疗虽然能短暂改善患者症状, 但长期预后较差, 不良反应相对较多, 且患者症状反复, 需要医生对治疗药物有深入理解。

王洪艳, 孙士东, 倪永泽, 毕英杰, 杜倩, 北大医疗鲁中医院消化内科 山东省淄博市 255400

王洪艳, 副主任医师, 主要从事临床药理的研究。

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目, No. 2014WS0020。

作者贡献分布: 本综述由王洪艳、倪永泽、毕英杰及杜倩完成; 孙士东审校。

通讯作者: 孙士东, 主任医师, 255400, 山东省淄博市临淄区太公路65号, 北大医疗鲁中医院消化内科。
13964326567@163.com
电话: 0533-7539286

收稿日期: 2016-05-14
修回日期: 2016-06-10
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-07-08

Clinical drugs for reflux esophagitis

Hong-Yan Wang, Shi-Dong Sun, Yong-Ze Ni, Ying-Jie Bi, Qian Du

Hong-Yan Wang, Shi-Dong Sun, Yong-Ze Ni, Ying-Jie Bi, Qian Du, Department of Gastroenterology, Luzhong Hospital of Peking University Healthcare, Zibo 255400, Shandong Province, China

Supported by: Medical and Health Science and Technology Development Project of Shandong Province, No. 2014WS0020.

Correspondence to: Shi-Dong Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Luzhong Hospital of Peking University Healthcare, 65 Taigong Road, Linzi District, Zibo 255400, Shandong Province, China. 13964326567@163.com

Received: 2016-05-14
Revised: 2016-06-10
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-07-08

同行评议者

陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院; 吴云飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院

Abstract

Reflux esophagitis (RE) is a common clinical disease with complex etiology and high incidence which is increasing year by year. Although conventional treatments can ease patients' symptoms, the long-term prognosis is unsatisfactory with many adverse reactions and recurrent symptoms. This article discusses the physiological functions, therapeutic effects and combined application of clinical drugs for reflux esophagitis, with an aim to provide guidance for the treatment of this disease.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Reflux esophagitis; Proton pump inhibitors; Drug; Combined application

Wang HY, Sun SD, Ni YZ, Bi YJ, Du Q. Clinical drugs for reflux esophagitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 2988-2995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2988.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2988>

摘要

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是临床常见疾病, 其病因复杂, 发病率较高, 且逐年呈上升趋势。常规治疗虽然能短暂改善患者症状, 但长期预后较差, 不良反应相对较多, 且患者症状反复。本文将以RE为起点, 分析常用治疗药物的药理作用、治疗效果及药物联合应用等, 为RE治疗方案提供参考和依据。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 反流性食管炎; 质子泵抑制剂; 药物; 联合应用

核心提示: 反流性食管炎(reflux esophageal, RE)是一个日益增长的威胁国人健康的常见疾病。临床上治疗RE药物种类繁多,要求临床医师对各类药物有着深刻理解,能够为患者制定个体化治疗方案,且注意药物的不良反应对患者的影响。作者对RE的常见治疗药物进行了较为详细的综述,对广大消化内科及其他相关领域医务工作者提供了有益的参考。

王洪艳, 孙士东, 倪永泽, 毕英杰, 杜倩. 反流性食管炎临床常用药物的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2988-2995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2988.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i19.2988>

0 引言

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)属于常见胃肠道疾病,主要是由胃和/或十二指肠内容物反流进入食管等引起的机体食管黏膜发生炎症、糜烂、溃疡等。患者发病后临床症状显著,主要以反酸、反食、烧心、吞咽困难等为主,胃镜镜下显示食管黏膜发生破损^[1]。RE在临床上尚缺乏理想的治疗方法,目前常规治疗多以药物为主,如质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)、微生态制剂、中药制剂等。但是,临床治疗药物种类繁多,长期疗效欠佳,时有并发症出现,再加上RE发生率不断上升,患者的药物选择尚存在较大的争议^[2]。因此,根据RE患者的症状、生活习惯、胃镜下表现等资料制定个体化治疗方案具有重要的意义^[3]。本文旨在总结RE的常见治疗药物及其药理机制等,以期为临床药物选择提供些许指导,现综述如下。

1 RE病因和发病机制

临床上根据胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)胃镜检查下食管是否存在明显的破坏分为两大类:食管黏膜无明显病变,又称之为非糜烂性胃食管反流病(nonerosive reflux disease, NERD)和食管明显糜烂、溃疡炎症者(reflux disease, RE)。临床上,统称的“胃食管反流病”更多的指NERD。传统医学研究^[4]显示:NERD属于RE的轻型。但是,GERD的发展过程则是一个从

NERD到RE的过程,逐渐演变为Barrett食管甚至食管癌^[5,6]。

RE发病因素相对较多,常见有胃肠疾病家族史、怀孕、肥胖、吸烟史、年龄、生活习惯等^[7]。RE属于典型的酸相关性疾病,发病机制复杂,主要与抗反流防御机制减弱和反流物对食道黏膜攻击作用有关,涉及食管下括约肌功能障碍、食管廓清能力降低、胃、十二指肠功能失常等,对自身食管黏膜抵抗力产生影响,导致食管黏膜出现损伤^[8]。

2 RE治疗药物

目前,临床上对于RE更多的以药物治疗为主,常见的药物包括PPI、微生态制剂、中药制剂等,不同的药物临床效果不尽相同,患者治疗时应该根据每一位患者情况实施针对性的药物治疗,制定个体化治疗方案,促进患者早期恢复。

2.1 PPI PPI是治疗酸相关性疾病的一线药物,属苯并咪唑类衍生物,口服后,药物能够穿过胃的壁细胞膜,聚集在强酸性分泌小管中,逐渐转化为磺酰胺类化合物,并且进入机体后能与体内的相关生物酶作用,形成共价的二硫键,导致机体酶丧失活性,进一步抑制机体酸的活性。目前,临床上的PPI类型较多,首面市的是奥美拉唑,不久兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑等药物也相继问世,均在RE治疗中发挥了重要的作用^[9],具体如下。

2.1.1 奥美拉唑:奥美拉唑是第一代酸相关性疾病的治疗药物。相关研究^[10,11]显示:奥美拉唑的血药浓度与药物使用剂量之间呈现非线性关系。对于健康人而言,空腹口服30 mg奥美拉唑胶囊颗粒,血药峰值浓度为0.56 mg/L,当用药剂量达到60 mg时,血药峰值浓度升至1.67 mg/L。奥美拉唑经多次应用后,才会发挥最大抑酸作用,该药物由于起效时间相对缓慢,且RE治疗时更多的以按需治疗为主,奥美拉唑的使用受到了一定的限制。相关研究指南指出RE中初治和长期治疗的患者,PPI的疗效显著于单一服用促胃肠动力药物,奥美拉唑能够作为RE患者的首选药物。这也是其在10多年中一直处于一线药物原因^[12]。但是,患者用药时应结合患者临床症状、生化检测指标等,口服剂量在20-40 mg为宜,且多数患者治疗4-6 wk内痊愈,能有效地改善患者症状,降低

■ 研究前沿

本文对反流性食管炎的治疗药物进行了全面介绍,并将微生物对RE治疗的积极作用进行了阐述,但未来仍需大量的相关临床实验研究。

■ 相关报道

人体胃肠道是一个巨大的细菌库, 健康人的胃肠道栖息着大约400-500种菌群, 他们共同生长, 相互依赖和制约, 在人体构成微生态平衡。如果这种平衡遭到破坏, 容易导致菌群失调, 从而引起相关疾病。目前已有大量的研究证实长期应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)治疗RE会引起肠道菌群紊乱, 引起小肠细菌过度增长, 腹泻, 腹痛等不适。而PPI标准治疗中联合微生态制剂可显著降低肠道菌群紊乱的发生率, 使患者不良反应发生率降低。

食管内酸度^[12,13]。

2.1.2 兰索拉唑: 兰索拉唑也是临床上使用较多的治疗药物, 结构上在吡啶环第4位导入氟3, 使得药物具备良好的亲脂性能, 能够迅速透过细胞膜而发挥药物作用。同时, 较其他PPI, 兰索拉唑生物利用度提高到30%。Ashida等^[14]进行的实验中, 对349例患者口服30 mg/d兰索拉唑和20 mg/d奥美拉唑疗效进行观察, 实验结果显示: 两组药物对食管黏膜病疗效相同, 但是在改善患者临床症状方面兰索拉唑显著优于奥美拉唑。同时, 对于难治性RE, 每天口服30 mg兰索拉唑与每天口服40 mg奥美拉唑的临床疗效相仿。

2.1.3 泮托拉唑: 泮托拉唑于1995年在德国上市, 该药物和其他药物相比优势较多, 在弱酸环境下泮托拉唑比兰索拉唑和奥美拉唑更加稳定, 属于二烷氧基吡啶化合物, 药物的生物利用比更高, 药物经过肝脏进行代谢, 部分药物能与细胞色素P450相互作用, 并且药物对肝脏代谢的影响相对较小^[15]。国外学者研究^[16,17]显示患者每天口服40 mg泮托拉唑治疗RE, 连续治疗4 wk, 镜下治愈率为81%, 8 wk治疗总有效率为90.0%。国内学者研究显示^[18]泮托拉唑对RE治疗8 wk的临床治愈率能够达到92.19%, 显著高于雷尼替丁治愈率68.75% ($P<0.05$)。国内陆新良等^[19]进行的实验中报道了国产泮托拉唑与进口奥美拉唑治疗RE的临床治疗效果及药物安全性, 将入选的60例患者随机分为两组, 每组30例, 对照组服用20 mg进口奥美拉唑, 实验组服用40 mg国产泮托拉唑, 每天2次, 连续治疗8 wk, 结果显示: 两组患者均能取得理想的治疗效果, 均能有效的改善患者症状, 实验组治疗总有效率为90.1%, 显著高于对照组的86.7% ($P>0.05$); 由此看出: 国产泮托拉唑与奥美拉唑相比临床总有效率差异不具有统计学意义。

2.1.4 雷贝拉唑: 雷贝拉唑于1998年在日本上市, 该药物和奥美拉唑相比效果理想, 是一个临床效果更佳、药物不良反应发生率更低的酸抑制剂, 该药物在体外的抗酸活性是奥美拉唑的2-10倍^[20,21]。同时, 雷贝拉唑与其他PPI相比, 抑酸速度更快, 作用更强, 能有效的缓解酸相关症状。用药后药物能够与 H^+/K^+-ATP 酶相互结合, 并且产生可逆反应, 2 h后药物作用开始降低, 而普通的奥美拉唑的抑酸效果至少

需要持续4 d^[22]。国内学者进行了一次实验^[23], 实验中对GERD患者每天分别服用20 mg雷贝拉唑和20 mg奥美拉唑, 两组患者均治疗8 wk, 结果显示: 两组临床治愈率分别为92.0%和94.0%, 差异不具有统计学意义 ($P>0.05$)。但是, 雷贝拉唑的抑酸作用更快、更强, 能够在用药的24 h内发挥作用, 药物起效快, 能迅速改善患者临床症状, 促进机体早期恢复。另有实验显示: GERD患者每天口服20 mg雷贝拉唑, 观察白天或夜间发生的反流事件, 结果显示: 患者使用雷贝拉唑后烧心等临床症状均有一定的缓解作用, 且药物在患者服用1 d时即发挥作用^[24], 已经成为临床上控制GERD患者的重要治疗药物。

2.1.5 其他: PPI除上述药物之外, 还有埃索美拉唑、吡帕拉唑等^[25], 该类药物吸收更快, 能更快速的改善患者症状, 且药物作用比奥美拉唑高60%以上, 能够持续的抑制胃酸分泌, 使得机体胃内 $pH<4$, 是临床上迄今为止最强的PPI^[26]。在进行PPI试验性治疗时常可选用最为强效的埃索美拉唑, 对患者病情判断较为准确。患者临床上用药时应根据患者的临床症状、病史、内镜下表现以及生化指标检查进行合理用药, 且患者用药时应密切观察其生命体征及药物不良反应^[27], 对于出现异常情况的患者应该立即停止用药或调整治疗方案, 使得治疗更具针对性, 提高临床治愈率。

2.2 胃肠动力药 胃肠动力药物也是临床上治疗RE的药物之一, 并且药物在功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)、胃轻瘫(gastroparesis syndrome, GP)等疾病中均发挥重要的作用^[28,29]。诱发因素相对较多, 如: 胃肠动力紊乱、胃肠内分泌以及神经调节障碍、精神障碍等均会引起发病^[30]。促胃动力药物主要是针对上述诱因根据不同的药物机制和途径, 提高胃肠道张力, 协调器官之间的运动, 从而达到改善和减轻胃肠运动障碍的目的。目前, 临床上常用的药物类型较多, 包括: 多巴胺受体拮抗剂、5-羟色胺4(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT4)受体激动剂、胃动素受体激动剂等, 药物在治疗RE患者中均发挥了重要的作用, 具体如下。

2.2.1 多巴胺受体拮抗剂: 多巴胺受体拮抗剂是临床上使用较多的一线胃肠动力药物, 能够有效的提高胃肠肌对乙酰胆碱的敏感性, 提高

胃、十二指肠的蠕动性, 从而促进胃排空. 并且用药后药物不会影响胃酸的正常分泌, 能够有效防止十二指肠液反流进入胃内^[31]. 同时, 多巴胺受体拮抗剂在常规胃肠减压、补充水电解质治疗中均发挥重要的作用. 药物能够直接作用在化学受体触发区 and 大脑中枢的D2受体, 但是该药物不良反应发生率相对较高, 临床应用时受到一定的限制, 并且逐渐被新的促胃肠动力药物所取代^[32].

多潘立酮(吗丁啉)是临床上常用的多巴胺受体拮抗剂之一, 它是一种选择性的作用在外周D2受体的促胃肠动力药物, 患者用药后能够增加食管下部的括约肌压力, 调节胃及十二指肠的蠕动, 能够促进胃排空^[33]. 但是, 多潘立酮应用时存在一定的局限性, 应该根据患者实际情况选择用药.

2.2.2 5-HT₄受体激动剂: 5-HT₄受体激动剂是目前使用最多、应用最广泛的促胃肠动力药物, 患者用药后, 药物能够作用在中间神经元及肠肌间神经丛的5-HT₄受体, 增加乙酰胆碱的释放, 从而诱导或加强患者生理运动^[21]. 药物在全胃肠道均发挥协调、运作功能, 能够增加食道、胃以及小肠的运动功能, 促进消化系统排空. 西沙必利属于常用的5-HT₄受体激动剂, 患者用药后能够有效的改善食道、胃、推进性运动, 并且能够对机体整个胃肠道-从食管到肛门括约肌均有显著的促动力作用^[30]. 莫沙必利也是临床上使用较多的5-HT₄受体激动剂, 药物能够加强并协调胃肠运动, 能够有效的防止食物滞留与反流. 他选择性的作用在上消化道, 对小肠和结肠不会产生明显的作用^[34]. 替加色罗属于氨胍咪唑类化合物, 药物属于新一代5-HT₄受体激动剂, 药物通过刺激内脏初级传入神经中的激动性或抑制性神经元而发挥上行性收缩、下行性松弛作用, 能够有效地促进结肠的转运, 保障机体胃肠道通畅. 我国学者进行的一次实验中^[35]对84例RE患者资料进行分析, 将患者随机分为两组, 其中, 53例莫沙必利组口服5 mg莫沙必利, 每天4次, 31例奥美拉唑组口服20 mg奥美拉唑, 每天2次, 连续服用8 wk. 患者用药后呃逆、反酸、烧心等临床症状积分均明显减少, 两组患者治疗前、后差异不具有统计学意义($P<0.05$), 两组间比较差异不具有统计学意义($P>0.05$). McKinell等^[21]进行了一次实验, 实验中对131例RE患者分为

两组, 观察组68例服用西沙比利联合法莫替丁治疗, 对照组仅采用法莫替丁治疗, 结果显示: 观察组总有效率为90.6%, 显著高于对照组的68.3%($P<0.05$).

伊托必利是一种与现有药物机制不同的新型促胃肠动力药物, 临床上使用也越来越广泛^[36]. 患者用药后, 药物以其独特的双重作用机制, 能够阻断多巴胺D2受体和抑制乙酰胆碱脂酶活性的协同作用, 不仅能够刺激乙酰胆碱释放, 还能够抑制药物降解, 从而发挥更强的促胃肠动力作用^[37]. 该药物在RE患者中广为应用, 且效果理想^[38].

2.2.3 胃动素受体激动剂: 胃动素受体激动剂从大的角度来说属于非肽类胃动力素受体激动剂, 患者用药后能够有效的增强胃窦动力. 用药后, 药物能够选择性的作用在胃、十二指肠, 而在结肠等器官中含量较少或不存在. 同时, 胃动素受体激动剂除了能够治疗RE外, 还能够有效的改善手术或糖尿病引起的胃轻瘫, 但是药物的临床治疗效果等尚需要进一步研究, 并且药物的不良反应也使得该药的临床运用受到限制.

2.3 微生态制剂 人体胃肠道是一个巨大的细菌库, 健康人的胃肠道栖息着大约400-500种菌群, 他们共同生长, 相互依赖和制约, 在人体构成微生态平衡. 如果这种平衡遭到破坏, 容易导致菌群失调, 从而引起相关疾病. 目前已有大量的研究证实长期应用PPI治疗RE会引起肠道菌群紊乱^[34], 引起小肠细菌过增长, 腹泻、腹痛等不适^[39,40]. 而PPI标准治疗中联合微生态制剂可显著降低肠道菌群紊乱的发生率, 使患者不良反应发生率降低. 微生态制剂(microbioecological preparation)是近年来的热点药物, 根据微生态学原理, 利用宿主有益的正常微生物及代谢产物所制成, 能够调节机体生态, 保证微生态平衡, 提高宿主健康水平, 改善健康状态^[41]. 目前, 胃肠道微生态制剂在临床上得到广泛应用, 常见的药物有: 益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)、合生元(synbiotics)等, 具体阐述如下.

2.3.1 益生菌: 益生菌是临床上使用较多的微生态制剂, 该药物和其他药物相比优势较多. 是指含活菌和/或包括菌体组分及代谢产物的生物制品, 药物在口腔或其他胃肠道黏膜表面吸收, 改善生物与酶的平衡, 并且能够刺激特异

创新盘点

本文对根据RE患者的症状、生活习惯、胃镜下表现等资料制定个体化治疗方案具有重要的意义, 旨在总结RE的常见治疗药物及其药理机制等, 以期临床药物选择提供些许指导.

同行评价

RE是一个日益增长的威胁国人健康的常见疾病, 近年来针对此疾病药物治疗进展快但相关的综述性文章少有, 作者对RE的常见治疗药物进行了较为详细的综述, 对广大消化内科及其他相关领域医务工作者提供了有益的参考。

性或非特异性免疫^[42]。目前, 临床上常用的益生菌包括: 乳酸杆菌、肠球菌和双歧杆菌等。其中, 乳酸杆菌已经成为成人和儿童中使用较多的益生菌微生物。

2.3.2 益生元: 益生元在临床上使用广泛, 药物从大的角度来说属于是一类非消化性物质^[43]。患者用药后, 药物能够作为底物被肠道正常菌群利用, 选择性的刺激肠内一种或几种已经存在的益生菌的生长和活性, 抑制有害细菌生长, 因此, 益生元对恢复肠道菌群生态平衡具有重要的作用。该类物质通常是寡糖类, 如: 乳果糖、果寡糖、半乳糖等。

2.3.3 合生元: 合生元临床上又称之为合生素, 他是指益生菌和益生元的混合药物, 且药物中加入少许维生素和微量元素等, 既能够发挥益生菌的生理性细菌活性, 同时又能够选择性的增加该类菌的数量, 使得益生作用更加持久^[44]。

微生态制剂的作用机制相对比较复杂, 其机制尚不完全知晓, 可能的机制如下^[45-48]: (1)酶作用. 患者使用微生态制剂时, 能够刺激机体内的肠黏膜乳糖酶的活性, 从而治疗渗透性腹泻, 并且通过产生相类似的酶来修饰毒素受体, 阻断或减少毒素与肠黏膜受体间的结合; (2)抗菌作用. 有益的生态菌群能够增强吞噬细胞的活性, 并且能刺激T淋巴细胞及B淋巴细胞的成熟, 提高机体的抗感染能力; (3)益生菌具备定植性、排他性以及繁殖性, 药物能够在肠黏膜上皮细胞上形成一道生物学屏障, 提高上皮细胞的防御能力; (4)免疫作用. 微生态制剂能刺激宿主的免疫应答、增强体液免疫和细胞免疫, 从而提高机体的吞噬细胞活性及补体功能; (5)营养作用. 微生态制剂中的许多益生菌能够参与多种维生素代谢, 如: 维生素B等, 能够降低肠道pH值, 从而更加有利于铁、维生素D的吸收等。

2.4 药物的联合使用 RE的治疗除了单用PPI标准疗程8 wk外^[49], 对于单一治疗疗效较差及难治性RE, 多采用联合治疗, 如PPI联合胃肠动力药物, 已在多个临床研究中证实效果优于单一疗法^[50], 已经成为临床上常用的联合治疗方案。但是与黏膜保护剂的联合应用研究较少, 仍需进一步的临床研究证实其临床疗效。而RE除上述治疗方法外, 中药机制与西医药物的联合使用也得到广泛开展, 并取得阶段

性进展, 属我国特有的治疗方式。相关学者进行的实验中利用柴胡疏肝散治疗RE, 并取得理想的治疗效果。临床研究中, 西药组早期能够在短时间内(一般2 wk作用)控制反流、反酸症状, 但是长时间应用的临床效果尚需进一步提高。相反, 柴胡疏肝散早期对于反流、反酸等症状起效相对缓慢, 但长时间应用(4 wk)临床疗效得到增加, 且治疗效果相对稳定, 药物不良反应发生率相对较低^[51]。王彦等^[52]进行的实验中采用中药联合西药治疗, 中药如半夏、黄连、黄芩、旋覆花、代赭石、竹茹、煅瓦楞、枳壳、木香、紫苏梗、甘草等, 实验结果显示: 中西医结合在RE患者中的临床有效率超过95.0%。相关学者采用疏肝和胃颗粒联合西药治疗肝胃不和型食管反流病, 结果显示: 疏肝和胃颗粒联合西药能够减轻GERD内镜下病变程度, 兴奋消化道平滑肌, 增加其张力, 从而抑制胃酸分泌, 促进组织再生, 加快黏膜组织的修复作用, 患者在用药过程中, 并未出现明显的药物不良反应, 药物安全性较高^[53]。

3 结论

RE是临床上发病率较高的消化系统疾病, 发病后临床症状显著, 给患者造成很大痛苦, 影响生活质量。发病早期如果不采取积极有效的治疗将会诱发其他疾病, 严重者将可能演变为癌症。药物治疗是RE最常用的治疗方法。目前, 临床上针对RE的治疗药物种类较多, 疗效各有长处。而药物的联合应用及制定患者个体化治疗方案已成为趋势, 这就要求临床医师对各类型药物的药理作用机制有着良好的理解, 结合患者症状、病史、生活习惯等选择合理的治疗方案, 且治疗时应注意药物的不良反应对患者的影响。未来期望有更多的联合药物应用方面的研究, 为临床实践提供新的思路。

4 参考文献

- Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Fonkalsrud L, Faulx AL, Khashab MA, Saltzman JR, Shaukat A, Wang A, Cash B, DeWitt JM. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1305-1310 [PMID: 25863867 DOI: 10.1016/j.gie.2015.02.021]
- Wang Z, Shen L, Wang J, Shan B, Zhang L, Lu F, Guo X, Li X. Immunostimulatory effect of a composition isolated from white peony root

- oral liquid in the treatment of radiation-induced esophagitis. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1010-1014 [PMID: 24137307]
- 3 Mizuno H, Matsuhashi N, Sakaguchi M, Inoue S, Nakada K, Higuchi K, Haruma K, Joh T. Recent effectiveness of proton pump inhibitors for severe reflux esophagitis: the first multicenter prospective study in Japan. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 57: 233-238 [PMID: 26566310 DOI: 10.3164/jcbs.14-144]
 - 4 Niaz SK, Quraishy MS, Taj MA, Abid S, Alam A, Nawaz AA, Ali Shah SH, Khan IM, Memon AR, Zuberi BF, Tayyab GN, Malik K, Mirza S, Abbas Z. Guidelines on gastroesophageal reflux disease. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 532-541 [PMID: 26028389]
 - 5 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]
 - 6 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 Jun 3. [Epub ahead of print] [PMID: 27261337 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715]
 - 7 Sharma P, Katzka DA, Gupta N, Ajani J, Buttar N, Chak A, Corley D, El-Serag H, Falk GW, Fitzgerald R, Goldblum J, Gress F, Ilson DH, Inadomi JM, Kuipers EJ, Lynch JP, McKeon F, Metz D, Pasricha PJ, Pech O, Peek R, Peters JH, Repici A, Seewald S, Shaheen NJ, Souza RF, Spechler SJ, Vennalaganti P, Wang K. Quality indicators for the management of Barrett's esophagus, dysplasia, and esophageal adenocarcinoma: international consensus recommendations from the American Gastroenterological Association Symposium. *Gastroenterology* 2015; 149: 1599-1606 [PMID: 26296479 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.007]
 - 8 Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 99-115 [PMID: 20520983]
 - 9 Labenz J, Armstrong D, Leodolter A, Baldycheva I. Management of reflux esophagitis: does the choice of proton pump inhibitor matter? *Int J Clin Pract* 2015; 69: 796-801 [PMID: 25721889 DOI: 10.1111/ijcp.12623]
 - 10 Szczesniak MM, Fuentealba SE, Zhang T, Cook IJ. Modulation of esophageal afferent pathways by 5-HT₃ receptor inhibition. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 383-388, e293 [PMID: 23360084 DOI: 10.1111/nmo.12074]
 - 11 Pirson F, Geubel A, Marot L. Late hypersensitivity to omeprazole and other proton pump inhibitors. *Acta Clin Belg* 2012; 67: 301-303 [PMID: 23019809]
 - 12 Orbelo DM, Enders FT, Romero Y, Francis DL, Achem SR, Dabade TS, Crowell MD, Geno DM, DeJesus RS, Namasivayam V, Adamson SC, Arora AS, Majka AJ, Alexander JA, Murray JA, Lohse M, Diehl NN, Fredericksen M, Jung KW, Houston MS, O'Neil AE, Katzka DA. Once-daily omeprazole/sodium bicarbonate heals severe refractory reflux esophagitis with morning or nighttime dosing. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 146-162 [PMID: 24448652 DOI: 10.1007/s10620-013-3017-y]
 - 13 Nagahama K, Nishio H, Yamato M, Takeuchi K. Orally administered L-arginine and glycine are highly effective against acid reflux esophagitis in rats. *Med Sci Monit* 2012; 18: BR9-B15 [PMID: 22207112]
 - 14 Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, Umegaki E, Iwakiri K. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 240-251 [PMID: 26559637 DOI: 10.1111/apt.13461]
 - 15 Yao DK, Chen H, Wang L, Li HW, Wang LX. Comparison of Intravenous plus Oral Pantoprazole Therapy and Oral Pantoprazole Alone for Preventing Gastrointestinal Bleeding in Acute Coronary Syndrome Patients with High Bleeding Risk. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 885-890 [PMID: 25837016 DOI: 10.1016/j.hlc.2015.02.020]
 - 16 Mirzababae M, Shafiei B, Seifollahi S, Motazdian M, Fatholahi L, Delavari S, Naghshine R, Baharfar N, Tabeie F, Javadi H, Assadi M, Asli IN. Management of gastrointestinal complaints in differentiated thyroid cancer patients treated with (131)I: comparison of the efficacy of pantoprazole, metoclopramide, and ondansetron - a randomized clinical trial. *Nuklearmedizin* 2014; 53: 186-189 [PMID: 24961816 DOI: 10.3413/Nukmed-0654-14-03]
 - 17 Pawlik M, Pajdo R, Kwiecien S, Ptak-Belowska A, Sliwowski Z, Mazurkiewicz-Janik M, Konturek SJ, Pawlik WW, Brzozowski T. Nitric oxide (NO)-releasing aspirin exhibits a potent esophagoprotection in experimental model of acute reflux esophagitis. Role of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 75-86 [PMID: 21451212]
 - 18 郑日男. 奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑和埃索美拉唑对反流性食管炎患者症状缓解的比较研究. *胃肠病学与肝病杂志* 2009; 18: 642-645
 - 19 陆新良, 蔡建庭, 杜勤, 宋震亚, 钱可大. 泮托拉唑治疗反流性食管炎的疗效. *中国新药杂志* 2003; 12: 295-297
 - 20 Nagahara A, Suzuki T, Nagata N, Sugai N, Takeuchi Y, Sakurai K, Miyamoto M, Inoue K, Akiyama J, Mabe K, Konuma I, Kamada T, Haruma K. A multicentre randomised trial to compare the efficacy of omeprazole versus rabeprazole in early symptom relief in patients with reflux esophagitis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1536-1547 [PMID: 24366288 DOI: 10.1007/s00535-013-0925-8]
 - 21 McKinnell RM, Armstrong SR, Beattie DT, Fatherree PR, Long DD, Marquess DG, Shaw JP, Vickery RG. Discovery of TD-8954, a clinical stage 5-HT₄ receptor agonist with gastrointestinal prokinetic properties. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23: 4210-4215 [PMID: 23756062 DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.05.018]

- 22 Liu G, Wen J, Guo D, Wang Z, Hu X, Tang J, Liu Z, Zhou H, Zhang W. The effects of rabeprazole on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics in Chinese healthy volunteers. *J Pharmacol Sci* 2016 Apr 22. [Epub ahead of print] [PMID: 27245553 DOI: 10.1016/j.jphs.2016.04.016]
- 23 雷贝拉唑多中心临床协作组. 反流性食管炎患者的症状特征及雷贝拉唑治疗疗效的多中心评估. *中华消化杂志* 2005; 25: 363-365
- 24 Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Ban H, Otsuka T, Andoh A, Furuta T. Four-times-daily Dosing of Rabeprazole with Sifalofacin, High-Dose Amoxicillin, or Both for Metronidazole-Resistant Infection with *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter* 2016 May 23. [Epub ahead of print] [PMID: 27213463]
- 25 Haastrup PF, Paulsen MS, Christensen RD, Søndergaard J, Hansen JM, Jarbøl DE. Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 78-87 [PMID: 27137875 DOI: 10.1111/apt.13649]
- 26 Bayerdörffer E, Bigard MA, Weiss W, Mearin F, Rodrigo L, Dominguez Muñoz JE, Grundling H, Persson T, Svedberg LE, Keeling N, Eklund S. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 48 [PMID: 27080034 DOI: 10.1186/s12876-016-0448-x]
- 27 Johnson DA, Le Moigne A, Li J, Pollack C, Nagy P. Analysis of Clinical Predictors of Resolution of Sleep Disturbance Related to Frequent Nighttime Heartburn and Acid Regurgitation Symptoms in Individuals Taking Esomeprazole 20 mg or Placebo. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 531-538 [PMID: 27074935]
- 28 Zia JK, Heitkemper MM. Upper Gastrointestinal Tract Motility Disorders in Women, Gastroparesis, and Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 239-251 [PMID: 27261896 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.02.003]
- 29 Sangnes DA, Søfteland E, Biermann M, Gilja OH, Thordarson H, Dimcevski G. [Gastroparesis - causes, diagnosis and treatment]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2016; 136: 822-826 [PMID: 27221182 DOI: 10.4045/tidsskr.15.0503]
- 30 Pasalar M, Nimrouzi M, Choopani R, Mosaddegh M, Kamalinejad M, Mohagheghzadeh A, Bagheri Lankarani K. Functional dyspepsia: A new approach from traditional Persian medicine. *Avicenna J Phytomed* 2016; 6: 165-174 [PMID: 27222829]
- 31 Zhang CL, Geng CH, Yang ZW, Li YL, Tong LQ, Gao P, Gao YQ. Changes in patients' symptoms and gastric emptying after *Helicobacter pylori* treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4585-4593 [PMID: 27182168 DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4585]
- 32 Hall W. Improving the safety of prescriptions of domperidone in primary care: implementing MHRA advice. *BMJ Qual Improv Rep* 2016; 5: u209711.w4039 [PMID: 27239307 DOI: 10.1136/bmjquality.u209711.w4039]
- 33 Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Namvijit S, Wantha O, Nanagara R. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginate acid in proton pump inhibitor partial response gastroesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2016 May 13. [Epub ahead of print] [PMID: 27179107]
- 34 Shimura S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Tamagawa Y, Aimi M, Oshima N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 60-68 [PMID: 26554916 DOI: 10.5056/jnm15116]
- 35 程红. 莫沙必利与奥美拉唑联合治疗反流性食管炎36例疗效观察. *临床消化病杂志* 2009; 21: 185-186
- 36 Khan A, Iqbal Z, Khadra I, Ahmad L, Khan A, Khan MI, Ullah Z. Simultaneous determination of domperidone and Itopride in pharmaceuticals and human plasma using RP-HPLC/UV detection: Method development, validation and application of the method in in-vivo evaluation of fast dispersible tablets. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 121: 6-12 [PMID: 26773534 DOI: 10.1016/j.jpba.2015.12.036]
- 37 Choi MG, Rhee PL, Park H, Lee OY, Lee KJ, Choi SC, Seol SY, Chun HJ, Rew JS, Lee DH, Song GA, Jung HY, Jeong HY, Sung IK, Lee JS, Lee ST, Kim SK, Shin YW. Randomized, Controlled, Multi-center Trial: Comparing the Safety and Efficacy of DA-9701 and Itopride Hydrochloride in Patients With Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 414-422 [PMID: 26130637 DOI: 10.5056/jnm14117]
- 38 Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7371-7377 [PMID: 23326147 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371]
- 39 Kim KM, Kim BT, Lee DJ, Park SB, Joo NS, Kim YS, Kim KN. Erosive esophagitis may be related to small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 493-498 [PMID: 22416969 DOI: 10.3109/00365521.2012.668932]
- 40 Hegar B, Hutapea EI, Advani N, Vandenplas Y. A double-blind placebo-controlled randomized trial on probiotics in small bowel bacterial overgrowth in children treated with omeprazole. *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 381-387 [PMID: 23796359 DOI: 10.1016/j.jped.2012.12.005]
- 41 Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, Calderoni S, Grossi E, Morales MA, Muratori F. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 183 [PMID: 27260271]
- 42 Patel B, Kumar P, Banerjee R, Basu M, Pal A, Samanta M, Das S. *Lactobacillus acidophilus* attenuates *Aeromonas hydrophila* induced cytotoxicity in catla thymus macrophages by modulating oxidative stress and inflammation. *Mol Immunol* 2016; 75: 69-83 [PMID: 27262084 DOI: 10.1016/j.molimm.2016.05.012]

- 43 Simonyte Sjödin K, Vidman L, Rydén P, West CE. Emerging evidence of the role of gut microbiota in the development of allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016 May 31. [Epub ahead of print] [PMID: 27253486]
- 44 Madej JP, Bednarczyk M. Effect of in ovo-delivered prebiotics and synbiotics on the morphology and specific immune cell composition in the gut-associated lymphoid tissue. *Poult Sci* 2016; 95: 19-29 [PMID: 26527705 DOI: 10.3382/ps/pev291]
- 45 Akhter N, Wu B, Memon AM, Mohsin M. Probiotics and prebiotics associated with aquaculture: A review. *Fish Shellfish Immunol* 2015; 45: 733-741 [PMID: 26044743 DOI: 10.1016/j.fsi.2015.05.038]
- 46 Swanson HI. Drug Metabolism by the Host and Gut Microbiota: A Partnership or Rivalry? *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1499-1504 [PMID: 26261284 DOI: 10.1124/dmd.115.065714]
- 47 El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. *Clin Ther* 2015; 37: 954-967 [PMID: 25846319 DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.03.002]
- 48 Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 7885-7895 [PMID: 26306709 DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02404]
- 49 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. *中华消化杂志* 2014; 34: 649-661
- 50 谢子英, 赵亚刚. 奥美拉唑联合伊托必利治疗反流性食管炎的疗效分析. *临床军医杂志* 2011; 39: 794-795
- 51 郭冬梅. 柴胡疏肝散治疗肝胃不和型胃食管反流病55例. *中国中医药现代远程教育* 2012; 10: 18-19
- 52 王彦, 魏玮. 半夏泻心汤加减联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎的临床观察. *世界中西医结合杂志* 2013; 8: 200-202
- 53 王学习, 路莉, 李少海, 千维娜, 王艳, 祁永福, 赵健雄. 疏肝和胃颗粒对反流性食管炎大鼠平滑肌细胞收缩和血浆胃泌素、胃动素等的影响. *中成药* 2013; 35: 394-398

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

