

## 重视难治性胃食管反流病精神心理因素的诊治

周晓艳, 褚传莲

周晓艳, 褚传莲, 济南市中心医院保健消化科 山东省济南市 250013

褚传莲, 副教授, 副主任医师, 主要从事功能性胃肠病和上消化道早癌的诊治。

基金项目: 济南市2015年临床医学科技创新计划基金资助项目, No. 201503011; 山东省2013年科学技术发展计划基金资助项目, No. 2013G0021804。

作者贡献分布: 本文由周晓艳综述; 褚传莲审校。

通讯作者: 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 250013, 山东省济南市历下区解放路105号, 济南市中心医院保健消化科。  
chuchucl@163.com

收稿日期: 2016-04-28

修回日期: 2016-06-24

接受日期: 2016-07-05

在线出版日期: 2017-01-08

Revised: 2016-06-24

Accepted: 2016-07-05

Published online: 2017-01-08

### Abstract

Psychological factors are closely related to the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, and other gastrointestinal diseases. It has been widely accepted that psychological factors play a very important role in refractory gastroesophageal reflux disease (RGERD). This article reviews the role of psychological factors in the epidemiology, pathogenesis, assessment, and management of RGERD.

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

Key Words: Refractory gastroesophageal reflux disease; Psychological factor; Visceral hypersensitivity

Zhou XY, Chu CL. Importance of diagnosis and management of psychological disorders in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 1-6 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/1.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.1>

### 摘要

精神心理因素与胃食管反流病、肠易激综合征、功能性消化不良等多种胃肠道疾病息息相关, 重视精神心理因素在难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)中的作用, 成为人们讨论的热点。本文重点对精神心理因素在RGERD

### ■背景资料

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)是指采用双倍剂量的PPIs治疗8-12 wk后, 反酸和/或烧心症状无明显缓解。除了酸反流、食管抗反流屏障功能障碍、动力障碍等因素以外, 这部分患者多合并焦虑、抑郁、睡眠障碍等, 精神心理因素与RGERD的发生发展关系密切。

### ■同行评议者

牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 谢义民, 副主任医师, 重庆三峡中心医院二外儿科

### Importance of diagnosis and management of psychological disorders in patients with refractory gastroesophageal reflux disease

Xiao-Yan Zhou, Chuan-Lian Chu

Xiao-Yan Zhou, Chuan-Lian Chu, Department of Gastroenterology, Ji'nan Central Hospital, Ji'nan 250013, Shandong Province, China

Supported by: 2015 Ji'nan Clinical Medicine Science and Technology Innovation Fund, No. 201503011; 2013 Shandong Provincial Science and Technology Development Program, No. 2013G0021804.

Correspondence to: Chuan-Lian Chu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ji'nan Central Hospital, 105 Jiefang Road, Lixia District, Ji'nan 250013, Shandong Province, China. [chuchucl@163.com](mailto:chuchucl@163.com)

Received: 2016-04-28

## ■ 研发前沿

消化身心健康问题日趋引起消化专家的重视, RGERD与精神心理因素的相互关系是目前研究的热点, 精神心理因素如何通过神经内分泌网络与胃肠道发挥作用, 仍需进一步研究。

患者的流行病学、发病机制中的作用、评估及诊治中的注意事项作一综述。

© 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; 精神心理因素; 内脏高敏感

**核心提要:** 精神心理因素通过神经内分泌系统、内脏高敏感、食管上皮细胞间隙扩张等机制在难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)中发挥重要作用。重视精神心理因素的评估与治疗, 可能对RGERD患者的治疗带来新的突破。

周晓艳, 褚传莲. 重视难治性胃食管反流病精神心理因素的诊治. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 1-6 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/1.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.1>

## 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见疾病, 其中约10%-40%对质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)抵抗<sup>[1]</sup>, 即难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)。2014年《中国胃食管反流病共识意见》将RGERD定义为患者采用双倍剂量的PPIs治疗8-12 wk后, 反酸和/或烧心症状无明显缓解。除了酸反流、食管抗反流屏障功能障碍、动力障碍等因素以外, 越来越多的证据提示精神心理因素在RGERD的发病及诊治中起重要作用<sup>[2,3]</sup>。本文将主要从RGERD患者精神心理情况的流行病学、精神心理因素影响RGERD患者症状的可能机制以及对RGERD患者的治疗方面进行综述。

## 1 精神心理因素与RGERD的流行病学

研究发现随着饮食结构的改变、肥胖及幽门螺杆菌根除率的增加, 全球GERD的发病率呈上升趋势, 西欧和北美的发生率约10%-20%<sup>[4,5]</sup>, 亚洲约5%<sup>[6]</sup>。我国略低些, 约3.1%(城镇为2.4%, 农村为3.8%, 广东最低为1.7%, 武汉最高为5.1%)<sup>[7]</sup>。与症状和酸反流相关的GERD患者相比, 症状和酸反流不相关的患者发生焦虑和抑郁的比例增高, 另外, 大约超过30%的GERD

患者表现为RGERD<sup>[8]</sup>, 其中非糜烂性胃食管反流病(non-erosive gastroesophageal reflux disease, NERD)占据多数, 在NERD、糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和Barrett食管中, RGERD的发生率分别为40%-50%、6%-15%和20%。精神心理因素与GERD、肠易激综合征、功能性消化不良等多种胃肠道疾病息息相关。合并焦虑、抑郁状态的患者, 反流症状的发生风险增加<sup>[9]</sup>。一项台湾地区人民的研究<sup>[10]</sup>发现GERD患者中抑郁、焦虑、睡眠障碍的发生率分别为1.99%、1.57%、1.18%。另一大规模的流行病学调查研究<sup>[11]</sup>发现, 焦虑、抑郁或慢性心理应激可以导致NERD的发生。研究<sup>[12,13]</sup>发现, NERD患者常与精神紧张、焦虑及抑郁状况存在, 对抑酸治疗效果差。RGERD患者中, 尤其是NERD患者较EE和正常对照者焦虑、抑郁症状评分显著升高, 另外, NERD患者中焦虑、抑郁的发生率也显著增高<sup>[13]</sup>; 徐志洁等<sup>[14]</sup>研究发现, 1/3以上的NERD患者存在焦虑、抑郁症状。GERD患者发生精神疾病的风险增加, 合并精神心理因素的GERD患者多对抑酸治疗效果差, 两者相互影响<sup>[15]</sup>。总之, 精神心理因素的存在是抑酸治疗效果欠佳、RGERD难治的重要危险因素之一, 精神心理因素对RGERD的发生发展与诊治具有不可忽视的作用。

## 2 精神心理因素与RGERD的发病机制

RGERD的发病机制比较复杂。据报道, 精神心理因素、食管上皮细胞间隙、内脏高敏感、工作生活压力等与RGERD的发生发展密切相关<sup>[16,17]</sup>。但精神心理因素在RGERD中的发病机制目前仍不明确, 研究认为精神心理因素可能通过神经内分泌系统导致胃肠运动失调、诱导食管上皮细胞间隙扩张及食管高敏感机制, 从而加重RGERD的症状。

**2.1 神经内分泌系统** 研究<sup>[18]</sup>认为精神心理因素通过神经内分泌网络调节胃肠道的功能。“脑-肠轴”是将胃肠道与中枢神经系统联系起来的神经内分泌网络<sup>[19,20]</sup>。承载“脑-肠轴”调控网络的物质基础包括神经通路和内分泌通路。神经通路主要受迷走神经、脊髓神经、内脏运动神经等的调控。内分泌通路主要通过各种脑肠肽起作用<sup>[21]</sup>。精神心理因素对胃肠道的影响主要包括: 改变胃肠道运动、增加内脏感知、胃肠道分泌的变化、增加通透性、减

## ■ 相关报道

国内外研究认为食管上皮细胞间隙增宽(dilated intercellular space, DIS)是胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的一个主要标志, 应用质子泵抑制剂后, 随着反流症状的好转, 食管上皮细胞间隙恢复正常, 持续存在的DIS可能是RGERD的一个重要机制。

少黏膜血流、影响微生物群等<sup>[22]</sup>。对于GERD患者而言, 精神心理因素通过影响食管动力及下食管括约肌压力及增加食管对酸或其他反流物的敏感性加重反流症状<sup>[23]</sup>。脑-肠轴为进一步了解精神心理因素对胃肠道功能的影响提供了基础, 是联系感情中枢与神经内分泌、肠神经系统的双向交通通路, 精神心理因素通过与中枢神经系统联系影响胃肠道的运动、感觉及分泌, 反过来, 胃肠道的症状也作用于大脑的感情中枢, 精神心理因素通过“脑-肠轴”与胃肠道相互作用, 临床表现为精神心理障碍与胃肠道症状合并存在<sup>[24]</sup>。因此, 精神心理因素不仅可认为是胃肠疾病的诱因, 也可看作是胃肠疾病的表现。

**2.2 食管上皮细胞间隙** 食管上皮细胞间隙增宽(dilated intercellular space, DIS)是评价食管黏膜屏障功能受损的一个重要指标, 胃酸等反流物刺激食管从而使食管上皮出现DIS, 被认为是GERD的主要标志<sup>[17,25,26]</sup>。难治性NERD患者存在持续的食管DIS, 不仅酸反流事件可以使食管上皮细胞出现DIS, 胆盐、急性应激事件也可以使食管出现持续的DIS<sup>[27]</sup>。体外试验证明, 在pH 5的情况下, 胆盐可能通过调节Wnt信号破坏上皮细胞的完整性, 引起食管DIS, 食管黏膜的通透性增加<sup>[28]</sup>。急性心理应激可以诱导大鼠出现食管DIS<sup>[29]</sup>。GERD患者中, 尤其对于ENRD患者而言, 精神心理应激可以诱食管DIS, 使胃酸或其他反流物通过DIS刺激上皮内伤害性感受器, 引起烧心或反流症状<sup>[30]</sup>。另有研究<sup>[31]</sup>认为, 急性精神心理应激通过增加食管黏膜的DIS, 增加了黏膜的通透性和黏膜下的肥大细胞数量, 从而引起反流症状的存在。对大鼠进行慢性束缚应激事件发现, 肥大细胞来源的类胰蛋白酶增多, 通过上调蛋白酶激活受体, 引发炎症反应, 破坏上皮细胞骨架蛋白的功能, 从而引起DIS<sup>[32]</sup>。当急性应激时, 通过诱导食管的DIS, 增加了食管黏膜的高敏感状态, 也是RGERD症状存在的关键。

**2.3 内脏高敏感** 精神心理因素与食管高敏感存在一定的关系, 焦虑和抑郁会降低患者的内脏感觉阈值, 研究<sup>[33]</sup>认为精神心理因素通过脑-肠轴影响内脏神经调控机制, 参与食管高敏感的形成, 二者相互作用可导致GERD患者的食管对酸或机械性扩张的敏感性增强, 对疼痛刺激的阈值减低。Prakash等<sup>[34]</sup>认为焦虑、抑郁

等情绪可增加食管对刺激的感知敏感性, 轻度的食管刺激即可表现出典型的反酸、烧心症状<sup>[35]</sup>。研究<sup>[36]</sup>发现, NERD和功能性烧心患者对食管酸暴露、球囊扩张及电刺激较EE及正常对照组异常敏感, 推测这部分患者存在内脏敏感性增加, 但内脏高敏感的机制目前尚不清楚, 可能是通过受损的食管黏膜屏障, 使酸或其他反流物通过DIS, 刺激上皮下神经末梢有关。RGERD患者对正常生理范围内的食管酸暴露异常敏感, 这部分患者多合并焦虑症状, 精神心理应激通过中枢神经系统机制增加了食管的高敏感性, 并且破坏了食管黏膜的完整性, 这进一步证明了焦虑可增加食管对酸诱导的痛觉过敏<sup>[31,37]</sup>。系统综述认为抗焦虑、抑郁药物可以调节食管的感觉, 改善内脏高敏感状态, 有助于减轻部分GERD患者烧心及反流症状<sup>[38]</sup>。因此, 精神因素和内脏高敏感是RGERD“难治性”的关键。

### 3 精神心理因素对RGERD症状的影响

研究<sup>[39]</sup>认为, 焦虑、抑郁能够增加反流症状, 对PPIs反应差的RGERD患者更有可能伴有心理疾病。Wiklund等<sup>[40]</sup>通过对随机、双盲、对照、前瞻性的临床研究进行整合分析, 发现NERD尤其是合并焦虑状态的患者对抑酸治疗反应低下, 这进一步证明了精神心理因素对RGERD症状的影响。另外, 在RGERD患者中存在焦虑、抑郁症状的患者比例较PPIs治疗有效的患者更高。Jansson等<sup>[41]</sup>研究发现, 相对于不伴焦虑、抑郁症状的患者而言, 存在焦虑状态的患者, 反流症状的风险增加了3.2倍, 而存在抑郁状态的患者, 反流症状的风险增加了1.7倍, 焦虑、抑郁并存的患者, 反流症状发生的风险增加了2.8倍。睡眠障碍和GERD症状相互作用、相互影响, 睡眠障碍可能是GERD的一个强有力的危险因素<sup>[42]</sup>。53.9%的GERD患者多伴有睡眠障碍, 尤其伴有夜间酸反流症状的患者; 另外, 伴有睡眠障碍的患者易存在心理压力, 焦虑、抑郁评分显著升高, 严重影响健康相关的生活质量<sup>[43]</sup>。RGERD患者由于长期受到疾病困扰, 对常规抑酸及促动力药物治疗效果差, 久之容易产生焦虑、抑郁情绪, 而精神心理因素进一步加重其反流症状, 精神心理因素与胃肠道相互影响, 从而形成恶性循环。因此, 要重视患者的心理干预, 重视精神心理因

#### ■ 创新盘点

国内外对于精神心理因素与GERD的相关性报道较多, 但精神心理因素对引起内脏高敏感及食管上皮细胞间隙增宽的机制相对较少。

**应用要点**

重视RGERD患者精神心理因素的评估, 应用HASA、HASD量表或Zung焦虑自评量表、Zung抑郁自评量表评估患者的精神状态, 加用调节精神心理的药物, 往往可以达到事半功倍的效果。

素在RGERD中的诊治。

**4 RGERD患者精神心理因素的评估及治疗**

消化心身健康问题日益引起人们的重视, 美国精神疾病诊断与统计手册第5版可以作为现阶段消化专科医师学习、了解精神医学基本知识的参考读物。《中国消化心身健康问题处置专家意见》倡导我们面对患者要从生物医学维度、精神心理维度和社会活动维度三个维度进行整合分析, 最后综合考虑各维度致病因素对患者临床问题的贡献, 制定重点突出、全面细致的个体化处置方案。汉密尔顿焦虑量表和汉密尔顿抑郁量表具有良好的信度和效度, 已广泛用于功能性胃肠病精神心理因素的评估<sup>[44]</sup>。功能性胃肠病罗马III委员会为评估患者的精神心理状态, 特意制定了心理社会警报问卷(Rome III psychosocial alarm questionnaire, RPAQ), 目前尚缺乏对RPAQ验证的报道<sup>[45]</sup>。另外, Zung焦虑自评量表(Zung Self-Rating Anxiety Scale, ZSAS)<sup>[46]</sup>和Zung抑郁自评量表(Zung Self-Rating Depression Scale, ZSDS)<sup>[47]</sup>也是临床常用的评估焦虑、抑郁程度的两个量表。由于时间和人员的限制, 我国临床工作者更偏重于应用ZSAS、ASAD评估患者的精神心理状态。研究<sup>[48]</sup>认为ZSAS标准分>50分存在焦虑症状, ZSDS标准分>53分存在抑郁症状, 得分越高焦虑、抑郁症状越严重。对于尤其伴睡眠障碍的RGERD患者, 将精神心理因素纳入RGERD患者诊治的考量中, 分别应用SAS、SDS量表评估患者的精神心理因素, 并对其进行针对性治疗, 可能对RGERD的诊治带来新的突破。

精神心理因素对RGERD的重要性, 不仅体现在其与RGERD的发生机制有关, 能预测疾病的严重程度, 还在于其能影响患者对疾病的痛苦体验, 从而产生反复寻医求治的行为。因此, 这是导致存在精神心理因素的GERD患者对传统的抑酸及促动力药物治疗效果差的原因。抗焦虑、抑郁治疗是改善RGERD症状的关键。抗焦虑、抑郁治疗的可能机制包括恢复大脑皮层功能状态, 改善内脏高敏感状态, 调节神经递质浓度等。氟哌噻吨美利曲辛片(黛力新)是由氟哌噻吨和美利曲辛组成的治疗精神疾病的复方制剂, 能够调节突触前膜的多巴胺受体及抑制突触前膜对去甲肾上腺

素和5-羟色胺的再摄取, 从而增加多巴胺和单胺类递质的含量, 起到抗焦虑、抑郁的作用, 小剂量使用本药, 即可快速有效的改善患者的情绪状态, 降低患者的内脏高敏感性。姚惠香<sup>[49]</sup>研究发现, PPIs联合小剂量的黛力新治疗伴焦虑、抑郁症状的难治性NERD, 显效率为83.33%, 显著高于单用PPIs组和黛力新组。Yu等<sup>[50]</sup>研究发现, 埃索美拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗伴情绪障碍的GERD患者, GERDQ量表、焦虑、抑郁症状评分较对照组及治疗前均有明显改善( $P<0.05$ )。

**5 结论**

精神心理因素在RGERD患者的发病机制及诊疗中扮演了非常重要的作用。随着生物-心理-社会医学模式的普及, 对PPIs反应差的RGERD患者应考虑到可能存在的精神心理因素。由于合并焦虑、抑郁状态和内脏高敏感, 对于RGERD患者来说, 单纯的抑酸和促动力药物难以有效地消除反流症状, 加用调节精神心理的药物, 往往可以达到事半功倍的效果。消化心身健康问题日趋引起消化专科的重视, 但精神心理如何与胃肠道相互作用, 尚未完全明确, 仍需我们进一步研究。

**6 参考文献**

- Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309 [PMID: 19136523 DOI: 10.1136/gut.2007.145581]
- Kim SE, Kim N, Oh S, Kim HM, Park MI, Lee DH, Jung HC. Predictive factors of response to proton pump inhibitors in Korean patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 69-77 [PMID: 25537676 DOI: 10.5056/jnm14078]
- 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]
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717 [PMID: 15831922 DOI: 10.1136/gut.2004.051821]
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
- Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1700-1707 [PMID: 18923172 DOI: 10.1056/NEJMc0804684]

- 7 He J, Ma X, Zhao Y, Wang R, Yan X, Yan H, Yin P, Kang X, Fang J, Hao Y, Li Q, Dent J, Sung JJ, Zou D, Wallander MA, Johansson S, Liu W, Li Z. A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 94 [PMID: 20707933 DOI: 10.1186/1471-230X-10-94]
- 8 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]
- 9 Jansson C, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 21-29 [PMID: 19961344 DOI: 10.3109/00365520903401967]
- 10 You ZH, Perng CL, Hu LY, Lu T, Chen PM, Yang AC, Tsai SJ, Huang YS, Chen HJ. Risk of psychiatric disorders following gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 534-539 [PMID: 26021838 DOI: 10.1016/j.ejim.2015.05.005]
- 11 Hartono JL, Mahadeva S, Goh KL. Anxiety and depression in various functional gastrointestinal disorders: do differences exist? *J Dig Dis* 2012; 13: 252-257 [PMID: 22500787 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00581]
- 12 Kovács Z, Kerékgyártó O. Psychological factors, quality of life, and gastrointestinal symptoms in patients with erosive and non-erosive reflux disorder. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37: 139-150 [PMID: 17953232 DOI: 10.2190/1147-44K4-MMQQ-122X]
- 13 Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4302-4309 [PMID: 25892882 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4302]
- 14 徐志洁, 段丽萍, 王琨, 夏志伟, 林三仁. 焦虑和抑郁与胃食管反流病症状发生的相关研究. *中华医学杂志* 2005; 85: 3210-3215
- 15 Lin WS, Hu LY, Liu CJ, Hsu CC, Shen CC, Wang YP, Hu YW, Tsai CF, Yeh CM, Chen PM, Su TP, Chen TJ, Lu T. Gastroesophageal reflux disease and risk for bipolar disorder: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2014; 9: e107694 [PMID: 25255080 DOI: 10.1371/journal.pone.0107694]
- 16 Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, Creed F. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1447-1458 [PMID: 16678558 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.057]
- 17 Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 190-194 [PMID: 19463218 DOI: 10.1007/s11894-009-0030-6]
- 18 Wang K, Duan LP, Zeng XZ, Liu JY, Xu-Chu W. Differences in cerebral response to esophageal acid stimuli and psychological anticipation in GERD subtypes--an fMRI study. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 28 [PMID: 21439078 DOI: 10.1186/1471-230X-11-28]
- 19 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]
- 20 Huh S. The new era of journal of neurogastroenterology and motility: what should be prepared to be a top journal in the category of gastroenterology and hepatology. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 419-421 [PMID: 24199000 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.419]
- 21 Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D, Scheiman JM, Schoenfeld P, Appelman H, McMahon LF, Kao JY, Metko V, Zhang M, Inadomi JM. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013; 145: 1237-1244.e1-e5 [PMID: 23999171 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.052]
- 22 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 591-599 [PMID: 22314561]
- 23 Kamolz T, Velanovich V. Psychological and emotional aspects of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2002; 15: 199-203 [PMID: 12444990 DOI: 10.1046/j.1442-2050.2002.00261.x]
- 24 李景男, 钱家鸣. 胃肠激素与消化系统疾病. *中华消化杂志* 2005; 25: 253-254
- 25 Arul P, Phansalkar M, Alexander T, Padhi S, Vinoth B. Endoscope versus microscope in the diagnosis of esophageal non-erosive reflux disease: a study of 71 cases. *Malays J Pathol* 2014; 36: 181-188 [PMID: 25500517]
- 26 Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Ribolsi M, Emerenziani S, de'Angelis G, Bizzarri B, Lindley KJ, Cicala M. Dilated intercellular space diameter as marker of reflux-related mucosal injury in children with chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 733-742 [PMID: 24512625 DOI: 10.1111/apt.12652]
- 27 van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1021-1028 [PMID: 18076734 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01688.x]
- 28 Ghatak S, Reveiller M, Toia L, Ivanov AI, Zhou Z, Redmond EM, Godfrey TE, Peters JH. Bile Salts at Low pH Cause Dilatation of Intercellular Spaces in In Vitro Stratified Primary Esophageal Cells, Possibly by Modulating Wnt Signaling. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 500-509 [PMID: 26715559 DOI: 10.1007/s11605-015-3062-2]
- 29 Zhang DH, Zhou LY, Dong XY, Cui RL, Xue Y, Lin SR. Factors influencing intercellular spaces in the rat esophageal epithelium. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1063-1069 [PMID: 20205275 DOI: 10.3748/wjg.v16.i9.1063]
- 30 Söderholm JD. Stress-related changes in oesophageal permeability: filling the gaps of GORD? *Gut* 2007; 56: 1177-1180 [PMID: 17449634 DOI: 10.1136/gut.2007.120691]
- 31 Farré R, De Vos R, Geboes K, Verbeke K, Vanden Bergh P, Depoortere I, Blondeau K, Tack J, Sifrim

## ■名词解释

食管上皮细胞间隙增宽(DIS): 是食管黏膜屏障受损的一个重要标志, 胃酸、胆盐及急性应激可通过DIS刺激上皮内伤害性感受器, 引起反酸和/或烧心症状。

## ■同行评价

GERD是消化系统常见病、多发病, 病程长, 容易复发, 尤其对于RGERD患者而言, 单纯的抑酸和促动力药物难以有效地消除反流症状, 重视精神心理因素的评估与治疗, 往往可以取得事半功倍的效果。

- 32 Zhong CJ, Wang K, Zhang L, Yang CQ, Zhang K, Zhou SP, Duan LP. Mast cell activation is involved in stress-induced epithelial barrier dysfunction in the esophagus. *J Dig Dis* 2015; 16: 186-196 [PMID: 25565566 DOI: 10.1111/1751-2980.12226]
- 33 Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Dotthel G, Zecchi L, Bellacosa L, Carini G, Stanghellini V, Corinaldesi R. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 308-315 [PMID: 21537962 DOI: 10.1007/s11894-011-0195-7]
- 34 Prakash Gyawali C. Esophageal hypersensitivity. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6: 497-500 [PMID: 20978552]
- 35 Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002; 51: 885-892 [PMID: 12427796 DOI: 10.1136/gut.51.6.885]
- 36 Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008; 57: 674-683 [PMID: 18079285 DOI: 10.1136/gut.2007.127886]
- 37 Sharma A, Van Oudenhove L, Paine P, Gregory L, Aziz Q. Anxiety increases acid-induced esophageal hyperalgesia. *Psychosom Med* 2010; 72: 802-809 [PMID: 20841561 DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181f5c021]
- 38 Weijenberg 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]
- 39 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]
- 40 Wiklund I, Carlsson R, Carlsson J, Glise H. Psychological factors as a predictor of treatment response in patients with heartburn: a pooled analysis of clinical trials. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 288-293 [PMID: 16497615 DOI: 10.1080/0365520500292970]
- 41 Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K, Lagergren J. Severe gastro-oesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 683-691 [PMID: 17697202 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03411.x]
- 42 Lindam A, Ness-Jensen E, Jansson C, Nordenstedt H, Åkerstedt T, Hveem K, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux and Sleep Disturbances: A Bidirectional Association in a Population-Based Cohort Study, The HUNT Study. *Sleep* 2016; 39: 1421-1427 [PMID: 27166240]
- 43 Iwakura N, Fujiwara Y, Shiba M, Ochi M, Fukuda T, Tanigawa T, Yamagami H, Tominaga K, Watanabe T, Arakawa T. Characteristics of Sleep Disturbances in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Intern Med* 2016; 55: 1511-1517 [PMID: 27301498 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5454]
- 44 Möller HJ. Standardised rating scales in psychiatry: methodological basis, their possibilities and limitations and descriptions of important rating scales. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 6-26 [PMID: 18663668 DOI: 10.1080/15622970802264606]
- 45 Drossman DA. 罗马Ⅲ: 功能性胃肠病. 北京: 科学出版社, 2008: 831-834
- 46 Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12: 371-379 [PMID: 5172928 DOI: 10.1016/S0033-3182(71)71479-0]
- 47 Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70 [PMID: 14221692 DOI: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008]
- 48 Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 1082-1084 [PMID: 12173597]
- 49 姚惠香. 雷贝拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗非糜烂性胃食管反流病的临床观察. *上海交通大学学报(医学版)* 2014; 34: 352-356
- 50 Yu YY, Fang DC, Fan LL, Chang H, Wu ZL, Cao Y, Lan CH. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1200-1206 [PMID: 24955450 DOI: 10.1111/jgh.12552]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳





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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

