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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 9 月 8 日　　第 30 卷　　第 17 期　　(Volume 30 Number 17)

17/2022

《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. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 17>

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年9月8日 第30卷 第17期 (总第709期)

述评

743 结肠冗长症的外科治疗及研究进展
刘凯, 闫峰

临床研究

748 内镜下胃底组织胶注射联合套扎术后早期再次套扎术预防肝硬化食管胃静脉曲张再出血作用
刘慧民, 龚志斌
756 不同剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉应用于老年肥胖无痛肠镜的效果及对神经认知紊乱的影响
郭红烨, 周海燕
762 超低位直肠癌保肛手术术后患者生存分析及预后影响因素分析
赵蕾, 徐天生, 龚江, 蔡颖畅

文献综述

769 难治性胃食管反流病发病机制研究进展
齐梅, 周悦, 周宇轩, 方盛泉
775 肝硬化胃静脉曲张内镜下组织黏合剂注射治疗的并发症及防治策略
谭玉勇, 龚箭, 刘德良

消　　息

747　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
755　《世界华人消化杂志》栏目设置
768　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

施宏, 主任医师、副教授, 福建省肿瘤医院、福建医科大学附属肿瘤医院内镜中心主任. 擅长各种消化内镜诊断和治疗, 尤其是消化道肿瘤早诊早治、内镜腔镜联合微创治疗技术、经自然腔道内镜外科技术、机器人内镜等领域研究. 参与制定《食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见》、《结直肠癌筛查及内镜诊治专家共识意见》等相关内镜诊治指南和共识意见. 参与主编《胃镜图谱》、编译《内镜手术学》(第二版), 主编《预防胃癌的第一步–全面防控幽门螺杆菌感染》等科普书籍, 主译《上消化道内镜初学者手册》. 承担多项省厅级自然科学基金项目. 现任《微创医学》杂志常务编委、《世界华人消化杂志》编委、*World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*编委、*World Journal of Gastroenterology*审稿专家.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 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

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-09-08
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)

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1–925–3991568
E–mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1–925–3991568
E–mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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: +86–10–85381901

《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. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 17 September 8, 2022

EDITORIAL

743 Advances in surgical treatment of dolichocolon
Liu K, Yan F

CLINICAL RESEARCH

748 Efficacy of early re-ligation after endoscopic gastric glue injection combined with endoscopic variceal ligation in preventing rebleeding of esophagogastric varices in patients with cirrhosis
Liu HM, Gong ZB

756 Intravenous anesthesia with different doses of propofol combined with etomidate for painless colonoscopy in elderly obese patients: Effectiveness and impact on neurocognitive disorders
Guo HY, Zhou HY

762 Survival and prognostic factors of ultra-low rectal cancer patients after anus-preserving surgery
Zhao L, Xu TS, Gong J, Cai YC

REVIEW

769 Progress in research of pathogenesis of refractory gastroesophageal reflux disease
Qi M, Zhou Y, ZhouYX, Fang SQ

775 Endoscopic tissue adhesive injection for gastric varices secondary to hepatic cirrhosis: Complications and management strategies
Tan YY, Gong J, Liu DL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 17 September 8, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong Shi, Chief Physician, Endoscopy Center, Fujian Cancer Hospital, No. 420 Fuma Road, Jin'an District, Fuzhou 350014, Fujian Province, China. endoshihong@hotmail.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 8, 2022

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月8日; 30(17): 769-774

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.769

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

文献综述 REVIEW

难治性胃食管反流病发病机制研究进展

齐 梅, 周 悦, 周宇轩, 方盛泉

齐梅, 周悦, 周宇轩, 方盛泉, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 上海市 200080

齐梅, 硕士研究生在读, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病临床及基础研究.

基金项目: 上海市中医药三年行动计划重点项目, No. ZY(2021-2023)-0302; 上海市卫健委临床专项, No. 202140171; 上海市自然基金面上项目, No. 20ZR1459300.

作者贡献分布: 本论文文献查阅及写作由齐梅完成; 部分文献资料由周悦、周宇轩提供; 论文写作指导由方盛泉完成.

通讯作者: 方盛泉, 教授, 200080, 上海市虹口区甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院. fsq20032003@163.com

收稿日期: 2022-06-02
修回日期: 2022-08-06
接受日期: 2022-08-25
在线出版日期: 2022-09-08

Progress in research of pathogenesis of refractory gastroesophageal reflux disease

Mei Qi, Yue Zhou, Yu-Xuan Zhou, Sheng-Quan Fang

Mei Qi, Yue Zhou, Yu-Xuan Zhou, Sheng-Quan Fang, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200080, China

Supported by: Key Project of Shanghai Three Year Action Plan of Traditional Chinese Medicine, No. ZY(2021-2023)-0302; Special Clinical Project of Shanghai Municipal Health Commission, No. 202140171; General Transfer Project of Shanghai Natural Science Foundation, No. 20ZR1459300.

Corresponding author: Sheng-Quan Fang, Professor, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200080, China. fsq20032003@163.com

Received: 2022-06-02
Revised: 2022-08-06
Accepted: 2022-08-25
Published online: 2022-09-08

Abstract

Refractory gastroesophageal reflux disease (rGERD) is a common clinical disease with many pathogenic factors, complex mechanisms, and increasing incidence. At present, scholars believe that the pathogenesis of rGERD is closely related to intra- and extra-esophageal factors. Elucidating the mechanism of rGERD can contribute to the diagnosis and treatment of the disease. This paper summarizes the current progress in the research of the pathogenesis of rGERD, and puts forward our own thoughts and prospects for the disease, in order to provide ideas for the in-depth study of the pathogenesis of rGERD.

Key Words: Refractory gastroesophageal reflux; Pathogenesis; Intraesophageal factors; Extraesophageal factors

Citation: Qi M, Zhou Y, ZhouYX, Fang SQ. Progress in research of pathogenesis of refractory gastroesophageal reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(17): 769-774
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/769.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.769

摘要

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, rGERD)是一种发病因素繁多, 机制复杂, 发病率逐年攀升的临床常见疾病. 目前认为其发病机制多与食管内因素以及食管外因素密切相关. 对rGERD机制深入研究有助于该病的诊断以及治疗, 本文通过文献检索, 在总结rGERD发病机制研究现状基础上提出对该病的思考及展望, 以期为rGERD发病机制的深入研究提供思路.

关键词: 难治性胃食管反流; 发病机制; 食管内因素; 食管外因素

核心提要: 本文通过文献检索, 以“refractory gastroesophageal reflux disease”、“gastroesophageal reflux disease”和“Pathophysiology”为主题词, 在PubMed、Scopus、GeenMedical、知网、万方等数据库中查阅了近五年关于难治性胃食管反流病发病机制相关文献, 从食管内因素与食管外因素总结论述该病发病机制.

文献来源: 齐梅, 周悦, 周宇轩, 方盛泉. 难治性胃食管反流病发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(17): 769-774
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/769.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.769

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指上消化道内容物反流至食管引起烧心、反酸等症状的疾病. GERD治疗首选质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs), 而经双倍剂量PPIs治疗8 wk, 烧心和(或)反流症状仅部分缓解或完全无缓解则为难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, rGERD)[1]. 据报道[2], GERD全球患病率为8%-33%, 我国患病率高达3.7%-10.19%, 其中rGERD患病率约占20%-42%[3]. 胃食管反流病的诊断技术虽逐渐完善, 然该病的诊断手段仍存在一定的局限性. 由于患者进行24 h-pH监测时无法完全复刻患者疾病发作时的状态, 与患者主观意愿相关, 存在一定误差, 误诊率虽有所降低但仍趋高. 加之rGERD患者因长期存在相关反流症状, 严重影响个人生活, rGERD的诊断以及治疗一直是临床上的难题, 是对临床工作的一大挑战.

近年来, 对于难治性胃食管反流病的发病机制研究取得了一定进展, 本文通过文献检索,以“refractory gastroesophageal reflux disease”、“gastroesophageal reflux disease”和“Pathophysiology”为主题词, 在PubMed、Scopus、GeenMedical、知网、万方等数据库中查阅了近五年关于难治性胃食管反流病发病机制相关文献, 认为该病发病机制可分为食管内因素(食管抗反流屏障受损; 食管廓清能力减弱; 括约肌收缩障碍; 酸袋; 十二指肠胃食管反流; 胃排空障碍[4-7]; 其他食管疾病)以及食管外因素(抑酸不充分、漏诊; 患者代谢PPI基因型差异; 体脂分数异常、生活方式、血糖代谢异常等因素).

1 食管内因素

1.1 食管抗反流屏障损伤 一项通过前瞻性数据库分析存在病理性食管酸暴露的研究得出[8]抗反流屏障功能及解剖学改变在病理性胃食管反流中起重要作用. 有动物研究表明[9], 发生胃食管反流病的病理变化为食管上皮长期暴露于反流物质中, 产生组织损伤和(或)相关临床症状. 保护食管的第一道屏障为覆着在其表面的黏液层, 当中存在具有特定保护机制的黏蛋白[10], 一种蛋白结构(mucin 2, MUC2)为分泌型, 可通过食管上皮细胞根尖膜中释放, 在细胞表面形成一种保护性凝胶, 原本存在GERD的患者经过长时间强酸、胃蛋白酶及其他有害物质侵袭, 食管黏膜下腺体结构易发生改变, 进一步引起MUC2型黏蛋白分泌受损, 导致食管上皮细胞脱离屏障庇护受腐蚀, 细胞膜进一步解离, 内部器质成分遭破坏, 致使细胞间隙扩张而发为难治性GERD; 食管上皮的完整性依附于细胞之间的机械性粘合是否紧密, 因此, 上皮细胞内扩张的细胞间隙(expanded intercellular space, DIS)通常被认为是食管黏膜完整性呈现早期损伤的结构标志[11].

除此之外, 食管鳞状上皮细胞之间存在紧密连接的复合体蛋白是第二道保护防线, 即在食管上皮顶端膜表达并与之结合的跨膜结合型黏蛋白(MUC1), 该复合体蛋白具有封闭细胞旁干预通路功能, 可形成细胞旁离子和溶质的通道并充当转运蛋白, rGERD患者常存在食管括约肌压力偏低而反酸频发, 该复合体对酸性物质敏感性高, 易受影响造成复合体定位失敏致黏膜损伤, 发为rGERD. 体外细胞培养实验表明[9], 酸性和酸性胆汁盐可通过浓度剂量积累效应降低跨上皮阻力(transepithelial resistance, TER), 并借助于调节通道特异性靶点通路数量增加酸性物质通透性损伤黏膜保护屏障致病, 有关具体黏蛋白的作用机制及信号通路, 可通过模型构造模拟相似环境, 通过干预性试验论证, 以此验证说明rGERD发病的确切因素.

1.2 食管廓清能力下降 食管廓清功能是疾病进一步发生发展尤为重要的预防过程, 此过程包含蠕动以及吞咽唾液等通过上消化道的碳酸氢盐物质; 源于食管下括约肌出现一过性或功能性松弛[12], rGERD患者经食管测压及24 h-pH阻抗监测多存在食团清除时间延长、食管括约肌压力降低或松弛, 结果, 本存在于胃中的酸性物质、胆汁以及胃蛋白酶和胰酶的反流加速, 食管容量清除阶段受限; 抑或由于饮食等因素造成食管下括约肌压力异常, 食物排除因重力作用向下运动因素外, 食管自主蠕动带动食物等进入胃的过程阻力增加[13], 速度减慢, 导致食管粘膜损伤促进诱发rGERD. 另外, 相关研究[14]

提出唾液分泌降低可延长酸清除时间, 这与吞咽频率密切相关, 由于唾液分泌增加时, 吞咽次数明显提升, 这一过程带动食管蠕动, 加快物质进入胃内的运动速度, 促进胃酸分泌, 缩短胃酸清除时间. 此外, 唾液pH值约7.8-8.0, 吞咽唾液的过程同样是完成食管酸清除及中和恢复食管正常酸碱度的过程; 无效食管运动影响食管化学清除率[15], 而rGERD患者食管测压多数存在明确命名的食管运动障碍, 无效食管运动位居rGERD食管运动障碍分类首位; 患者一旦出现睡眠期间或之前的唾液分泌减少, 则会导致酸清除时间明显延长, rGERD经24 h-pH监测多存在食团清除时间延长、病理性酸反流等现象, 极易导致食管黏膜长期暴露于酸环境致病. 研究证实中医治疗本病具有的优势, 能较好改善rGERD患者的临床症状、食管黏膜炎症和生活质量, 安全性更高. 因此该病的病因以及机制深入研究亟需优化.

1.3 食管运动障碍 食管运动障碍包括以下几种类型: 因食道中组织病变异常增生隆起使通道狭窄的原发性流出通道梗阻者; 因膈肌痉挛等原因运动亢进者和顺行蠕动减弱运动不足者[16]; 有研究表明[17], 超过73%的GERD患者食管测压结果显示为正常运动或未分类的运动障碍, rGERD患者多表现为食管体部蠕动减弱或无效食管运动, 或仅表现为上和(或)下食管括约肌压力偏低而无明确命名的食管运动障碍. 根据人体解剖构造, 在吞咽过程中, 下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)处于放松状态, 保证食团通过食管胃交界区域(esophagogastric junction, GEJ)[18], LES相当于单向压力开关阀门, 仅允许食团由食道进入胃而禁止胃内容物反流至食道, 最终防线即为GEJ. 相关神经生理学研究证明[19], 下食管括约肌所属区域存在迷走神经传入与传出通路, 其一过性松弛属于一种内脏反射; 当胃内容物出现排空延迟, 酸性胃内物质则会通过刺激胃近端控制收缩与舒张的受体加速排空, 该信号传递可经由通路传递, 诱发短暂性下食管括约肌松弛(transient relaxation of lower esophageal sphincter, TLESR)[20], 当机体因食管运动障碍延长胃排空时间则更易诱发rGERD. 食管正常运动依赖于其粘膜肌层与外肌层收缩[21], 当食团进入食道顺行蠕动时, 靠近食团的环形肌层收缩以防止发生倒流, 远端环形肌层扩张降低食团运动阻力, 同时伴随食团周围纵向环肌收缩推动其运动. 然而, 在高应变下, 部分黏膜变硬, 食团经过时肌层收缩和(或)扩张受限, UES和(或)LES压力降低, 长期刺激诱发抗反流屏障功能减弱而致rGERD[22].

1.4 十二指肠胃食管反流、胃排空障碍 十二指肠胃食管反流(duodenal gastroesophageal reflux, DGER)是指十二指肠内容物经过胃反流进入食管, 与rGERD之间存在显著关联, 研究表明[23], 约88%rGERD患者存在DGER. 主要反流物质胆汁酸可能通过弱酸性或非酸性回流在rGERD中发挥作用. pH值在4-7范围内的弱酸在rGERD症状中作用突出, 研究发现[24], 暴露于弱酸会诱导食管上皮细胞释放与胃灼热症状相关的前列腺素. Nikolic等[25]研究提出未接受PPIs治疗的症状性反流通常因酸反流引起, 而接受PPIs疗法后的反流多为弱酸反流, 即弱酸反流是大多数反流发作的基础[26]. 最主要因素为食管黏膜及固有层存在酸敏感神经末梢, 该末梢上附着有作为酸诱导感受传感器的受体, 可将胃灼热及胸痛等感觉传递至中枢神经, 实验证明弱酸刺激亦可激活部分化学受体并使其增敏, 诱发食管症状; 非酸性物质如胃蛋白酶被证实可损伤黏膜, 胆盐可通过破坏脂质膜释放胞内如组胺类的介质, 均具有引起食道敏感的作用[27].

胃排空障碍引起的反流可由以下三种因素导致[28], 首先, 当摄入食物过量以及胃动力不足致胃充盈时间过久, 食物与胃酸融合后清除延迟; 第二, 胃有效容积缩小, 胃顺应性降低, 而排空胃需增加压力, 当胃内压力高于LES, 压力失衡, 反流产生; 第三, 胃内压力增加除了可利用的酸物质回流量以外, 还可通过胃扩张, 与此同时, 反流发生率亦上升.

1.5 其他食管疾病

1.5.1 反流高敏感: 临床实践研究发现[29], 随着内脏神经-电生理学等技术方面的发展, 人们逐步认识到反流高敏感性可能是引起rGERD又一因素. 研究发现, 食管黏膜中存在很多酸敏蛋白酶受体; 主要包括TRPV1、酸敏离子通道及PAR2[30], 易受化学、机械、压力等刺激食管神经末梢改变酸敏受体表达, 进而影响神经递质释放或食管黏膜电生理改变诱发反流症状. 有研究结果显示[31], 大部分GERD患者食管测压均存在上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)压力偏低, 处于胃食管交界区或移行区的酸囊[32]作为机体本身存在的一种生理现象, 更容易刺激食管黏膜反复诱发反流而致rGERD.

1.5.2 嗜酸性食管炎: 嗜酸性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)[33]是一种临床表现为食管功能障碍、反流清除障碍的慢性免疫介导疾病. GERD与EoE之间存在矛盾关系, GERD通过病理性反流损伤黏膜抗反流屏障, 借助细胞因子募集嗜酸性粒细胞而发生免疫反应致EoE[34,35]; 而EoE表现为生理性反流清除障碍发为GERD. 当GERD患者合并EoE时, 极易表现为具有明确食管运动障碍以及酸反流阳性的rGERD.

2 食管外因素

2.1 抑酸不充分 因内窥镜检查与常规阻抗pH监测诊断具有病理性反流的患者方面仍不完善, 因此仍存在

大部分患者虽有胃灼热等症状, 治疗却未重视. 除此之外, 在临床诊疗过程中虽以食管pH监测作为诊断GERD的金标准, 部分rGERD患者其参数指标如[Demeester评分、酸暴露时间(acid exposure time, AET)、反流次数、食团清除时间]未见异常, 对诊断及鉴别rGERD无法提供有效证据; 尽管最新临床共识指南提出, 借助于反映食管黏膜完整性反流指标的平均夜间基线阻抗值(mean nighttime baseline impedance, MNBI)可作为辅助诊断GERD的新指标, 当常规参数正常而MNBI异常时, 不排除rGERD的诊断, 以此说明可能存在食管黏膜屏障受损, 而一项回顾性研究证明[36]仅29.2%难治性GERD患者可证实具有胃食管反流病, 由于诊出率偏低, 导致部分患者发病初期虽已出现咽部不适等轻微症状, 并未有意识选择进行正规抑酸治疗, 加之rGERD患者症状变化多端[37], 并与众多疾病表现重叠, 仅凭症状鉴别诊断治疗较为困难, 当疾病发展至出现反酸、胸骨后烧灼感等明显临床症状时, 患者使用标准剂量抑酸多无效果. 诊断该病目前标准为双倍剂量PPI治疗8 wk后, 烧心和(或)反流症状仅部分缓解或完全无缓解. 据统计, 约10%-40%患者对标准剂量PPI反应不完全或完全无效[38], 而根据目前临床上常用四种PPI, 不同PPI之间疗效差异的报告结果大相径庭, 鉴于药物和剂量的选择取决于医生的临床经验, 目前尚无证据支持标准治疗方案, 相关研究证明用药时间亦可左右治疗效果[39], 加之部分患者服药期间依从性欠缺, 难以达到治疗效果. 因此对于该疾病的治疗可通过进行科普以及规范化用药指导解决依从性欠缺.

2.2 漏诊 目前针对于rGERD的检测技术存在一定的局限性, 错诊、漏诊率高占比同样影响治疗效果. 尽管监测时置入患者食道内的导管仅3 mm-4 mm, 但仍会存在咽部异物感; 加之检测过程中需限制患者饮食结构, 从而呈现非特征性的反流模式, 易增加假阴性结果[40]. 一项随机对照试验表明[41], 在进行标准食管测压后, 24 h多通道阻抗pH检测食道酸暴露灵敏度为70%-80%, 其中约55%的患者存在明显的咽部异物感和(或)胸痛, 因此患者主观临床症状或受检测仪器干扰. rGERD是一种长期反复的慢性疾病, 仅通过24-48 h动态监测患者食管内pH变化无法准确捕捉疾病典型特征, 检测手段的精准化是目前亟需解决的问题.

2.3 基因型差异 酸抑制剂PPIs经肝脏细胞色素内P450[42]特异性同工酶(如CYP2C19、3A4等)代谢, 这种酶存在三种基因型: 广泛代谢、中等代谢、低代谢[43]; 虽然患者之间基因型差异相对较小, 但该同工酶代谢PPIs的能力会根据遗传学发生变异[44,45], 即PPIs代谢的速度改变. 其中PPIs的“快速代谢者”抑酸效果偏低或减弱, 表现为胃酸缓慢下降, 因此PPIs有效率降低, 症状减轻不明显. 不同的是, 在“中等”或“低代谢者”中, PPIs的作用时间因代谢速度减慢而延长[46]. 研究表明[47], 三组基因型在GERD人群中PPIs平均应答率分别为52.2%、56.7%、61.3%, 此外, 相比较于低代谢者, 经标准剂量PPIs治疗后的广泛代谢者出现rGERD概率高达66%[48], 证明PPIs代谢与rGERD发生相关.

3 其他因素

一项回顾性横断面研究证明[49], 酸反流症状负担与体重指数(body mass index, BMI)呈正相关性. 因脂肪堆积, 胃食管交界区组织的形态发生改变并产生压力梯度[50], 裂孔疝由此形成, 因交界区压力不均, 当胃内压力升高, 酸性胃内容物易反流并涌入贮存在裂孔疝, 增加反流负担; 另外, 腹部肥胖使腹压升高, 同时引起LES松弛[51], rGERD患者通常表现为食管括约肌松弛或压力偏低, 腹压增高则更容易将食管黏膜暴露于酸性环境而致病. 临床研究证明[52], 当人体摄入高脂肪、高胆固醇、过量饱和脂肪酸等物质容易加剧反流症状, 其致病机理与高BMI类似; 吸烟易引致唾液碳酸氢盐分泌减少[53], rGERD患者因抗反流屏障损伤或酸清除障碍, 不良的生活方式容易影响食管酸清除能力, 减弱酸缓冲能力导致疾病反复. 有学者认为, 机体在饥饿状态下分泌大量胃饥饿素, 胃饥饿素是由胃底分泌的前胃泌素分解产生[54], 该激素可激活胃酸分泌促进胃排空运动, 国外研究发现, 糖尿病相关并发症中, 食管功能障碍尤为常见, 这种功能障碍与自主神经病变延迟胃排空相关[55]; 当机体处于过度分泌胃酸失衡状态时, 加之食管功能障碍, 则更容易凸显胃灼热感、反酸症状, 提升rGERD患病率. 有关胃食管反流病影响因素研究显示[56], 碳水化合物可以影响LES功能的介质, 其潜在机制为碳水化合物能够刺激肠道激素分泌, 尤其是胃泌素, 进而促进胃酸分泌, 降低LES压力致病.

4 结语

rGERD的产生与抑酸不充分、代谢基因型差异、抗反流屏障损伤、食管廓清能力下降、运动障碍以及持续性弱酸/非酸反流、胃排空障碍、合并食管其他疾病、不良生活方式等多因素相关, 胃食管反流病的病理变化为食管上皮长期暴露于反流物质中, 产生组织损伤和(或)相关临床症状. 由于rGERD诊断过程中需要患者配合改善食管功能, 修复抗反流屏障为主要治疗目的. 目前在反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的发生发展过程中与其相关的蛋白(如具有特定保护机制的黏蛋白MUC1-MUC6等)表达是研究热点, 其在修复抗反流屏障

中具有重要作用, 需要进一步探讨; 同时, rGERD检测手段的精准化也是需要密切关注的问题.

5 参考文献

1 Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, Lambiase C, Pancetti A, Berti G, Marchi S, de Bortoli N, Zerbib F, Savarino E, Bellini M. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 765061 [PMID: 34790683 DOI: 10.3389/fmed.2021.765061]

2 Jung HK, Tae CH, Song KH, Kang SJ, Park JK, Gong EJ, Shin JE, Lim HC, Lee SK, Jung DH, Choi YJ, Seo SI, Kim JS, Lee JM, Kim BJ, Kang SH, Park CH, Choi SC, Kwon JG, Park KS, Park MI, Lee TH, Kim SY, Cho YS, Lee HH, Jung KW, Kim DH, Moon HS, Miwa H, Chen CL, Gonlachanvit S, Ghoshal UC, Wu JCY, Siah KTH, Hou X, Oshima T, Choi MY, Lee KJ; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 453-481 [PMID: 34642267 DOI: 10.5056/jnm21077]

3 Patel A, Yadlapati R. Diagnosis and Management of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2021; 17: 305-315 [PMID: 34602892]

4 Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am* 2019; 103: 15-27 [PMID: 30466671 DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.002]

5 Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, Sifrim D, Vaezi M, Yadlapati R, Gyawali CP. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14075 [PMID: 33368919 DOI: 10.1111/nmo.14075]

6 Hamada S, Ihara E, Ikeda H, Muta K, Ogino H, Chinen T, Tanaka Y, Ogawa Y. Clinical Characterization of Vonoprazan-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion* 2021; 102: 197-204 [PMID: 31578027 DOI: 10.1159/000503340]

7 Greenfield A, Cook T, Pruskowski J. Management of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease #377. *J Palliat Med* 2019; 22: 998-1000 [PMID: 31380718 DOI: 10.1089/jpm.2019.0263]

8 Fuchs KH, Lee AM, Breithaupt W, Varga G, Babic B, Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 53 [PMID: 34805575 DOI: 10.21037/tgh.2020.02.12]

9 Meloni M, Buratti P, Carriero F, Ceriotti L. In Vitro Modelling of Barrier Impairment Associated with Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GERD). *Clin Exp Gastroenterol* 2021; 14: 361-373 [PMID: 34526798 DOI: 10.2147/CEG.S325346]

10 Niv Y, Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 55-59 [PMID: 22064520 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.211]

11 Gadelha KKL, Batista-Lima FJ, de Oliveira DMN, Carvalho EF, Sifrim D, Santos AAD, Magalhães PJC. Impairment of rat oesophageal muscle contractility associated with experimental non-erosive oesophageal mucosal damage. *Exp Physiol* 2019; 104: 199-208 [PMID: 30561099 DOI: 10.1113/EP087244]

12 Dao HV, Matsumura T, Kaneko T, Takahashi S, Tokunaga M, Oura H, Ishikawa K, Akizue N, Kikuchi A, Fujie M, Saito K, Okimoto K, Maruoka D, Nakagawa T, Arai M, Kato J, Kato N. Impact of ineffective esophageal motility on chemical clearance in patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dis Esophagus* 2020; 33 [PMID: 32409817 DOI: 10.1093/dote/doaa026]

13 Cho YK, Lee JS, Lee TH, Hong SJ, Park SJ, Jeon SR, Kim HG, Kim JO. The Relationship of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Esophageal Baseline Impedance with Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 237-244 [PMID: 28044052 DOI: 10.5056/jnm16115]

14 De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 241-246 [PMID: 17345925]

15 Sun YM, Gao Y, Gao F. Role of Esophageal Mean Nocturnal Baseline Impedance and Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index in Discriminating Chinese Patients With Heartburn. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 515-520 [PMID: 31587542 DOI: 10.5056/jnm19056]

16 Takahashi S, Matsumura T, Kaneko T, Tokunaga M, Oura H, Ishikawa T, Nagashima A, Shiratori W, Akizue N, Ohta Y, Kikuchi A, Fujie M, Saito K, Okimoto K, Maruoka D, Nakagawa T, Arai M, Kato J, Kato N. Clinical Characteristics of Esophageal Motility Disorders in Patients With Heartburn. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 545-554 [PMID: 34642275 DOI: 10.5056/jnm20131]

17 de Padua F, Herbella FAM, Patti MG. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in named manometric patterns of dysmotility according to the Chicago Classification 4.0. *Dis Esophagus* 2022 [PMID: 35470401 DOI: 10.1093/dote/doac023]

18 Wang Y, Ding Y, Lin L, Jiang LQ. Esophagogastric junction contractile integral abnormalities in patients with proton pump inhibitor-refractory symptoms. *J Dig Dis* 2021; 22: 529-535 [PMID: 34387020 DOI: 10.1111/1751-2980.13038]

19 Bonavina L, Boyle N, Dunn C, Horbach T, Knowles TB, Lipham JC, Louie BE, Markar S, Schppmann SF, Zehetner J. Comment on: Systematic review of the introduction and evaluation of magnetic augmentation of the lower oesophageal sphincter for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2020; 107: e209 [PMID: 32320049 DOI: 10.1002/bjs.11567]

20 Yadlapati R, Pandolfino JE. Personalized Approach in the Work-up and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020; 30: 227-238 [PMID: 32146943 DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.002]

21 Vogt CD, Panoskaltsis-Mortari A. Tissue engineering of the gastroesophageal junction. *J Tissue Eng Regen Med* 2020; 14: 855-868 [PMID: 32304170 DOI: 10.1002/term.3045]

22 Zheng Z, Shang Y, Wang N, Liu X, Xin C, Yan X, Zhai Y, Yin J, Zhang J, Zhang Z. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 4154-4164 [PMID: 34803489 DOI: 10.7150/ijbs.65066]

23 Spechler SJ. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020; 30: 343-359 [PMID: 32146950 DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.003]

24 Sadatomi D, Kono T, Mogami S, Fujitsuka N. Weak acids induce PGE_2 production in human oesophageal cells: novel mechanisms underlying GERD symptoms. *Sci Rep* 2020; 10: 20775 [PMID: 33247192 DOI: 10.1038/s41598-020-77495-z]

25 Nikolic M, Matic A, Feka J, Gensthaler L, Kristo I, Osmokrovic B, Riegler FM, Mosleh BO, Schoppmann SF. Expanded Indication for Magnetic Sphincter Augmentation: Outcomes in Weakly Acidic Reflux Compared to Standard GERD Patients. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 532-541 [PMID: 34590216 DOI: 10.1007/s11605-021-05152-5]

26 Frazzoni M, Frazzoni L, Tolone S, De Bortoli N, Savarino V, Savarino E. Lack of improvement of impaired chemical clearance characterizes PPI-refractory reflux-related heartburn. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 670-676 [PMID: 29681623 DOI: 10.1038/s41395-018-0044-5]

27 Fisher J, McLaughlin F, Fawkes N, Tipple H, Coyle C, Dettmar PW. A Novel In Vitro Model for Determining the Optimum pH and Dose Volume of New Liquid Alginate for Infant Reflux Suppression. *Drugs R D* 2021; 21: 331-339 [PMID: 34283413 DOI: 10.1007/s40268-021-00356-1]

28 Chan FSY, Wong IYH, Chan DKK, Wong CLY, Law BTT, Chow VLY, Law S. Gastric peroral endoscopic myotomy for delayed gastric conduit emptying after pharyngo-laryngo-esophagectomy: a case report. *Hong Kong Med J* 2022; 28: 169-171 [PMID: 35470804 DOI: 10.12809/hkmj209154]

29 Choksi Y, Slaughter JC, Sharda R, Higginbotham T, Lal P, Vaezi

MF. Symptom association probability does not reliably distinguish functional heartburn from reflux hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 958-965 [PMID: 29372566 DOI: 10.1111/apt.14528]
30 Xu C, Niu X. Progress on the Mechanism of Visceral Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2022; 2022: 4785077 [PMID: 35096053 DOI: 10.1155/2022/4785077]
31 Wu J, Liu D, Feng C, Luo Y, Nian Y, Wang X, Zhang J. The Characteristics of Postprandial Proximal Gastric Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Sci Monit* 2018; 24: 170-176 [PMID: 29309401 DOI: 10.12659/msm.904964]
32 Mitchell DR, Derakhshan MH, Robertson EV, McColl KE. The Role of the Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 111-119 [PMID: 26535479 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000439]
33 Frazzoni M, Penagini R, Frazzoni L, de Bortoli N, Mauro A, Tolone S, Bertani H, Marsico M, Marocchi M, Marchi S, Conigliaro R, Savarino E. Role of Reflux in the Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis: Comprehensive Appraisal With Off- and On PPI Impedance-pH Monitoring. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1606-1613 [PMID: 31449157 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000379]
34 Okimoto K, Arai M, Ishigami H, Saito K, Minemura S, Maruoka D, Matsumura T, Nakagawa T, Katsuno T, Suzuki M, Nakatani Y, Yokosuka O. A Prospective Study of Eosinophilic Esophagitis and the Expression of Tight Junction Proteins in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms. *Gut Liver* 2018; 12: 30-37 [PMID: 29032661 DOI: 10.5009/gnl16600]
35 Anis K, Chandnani A, Ahmed MU, Shaukat F. Retrospective Analysis of Eosinophilic Esophagitis in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus* 2019; 11: e5252 [PMID: 31572637 DOI: 10.7759/cureus.5252]
36 Wu Y, Guo Z, Zhang C, Zhan Y. Role of the Mean Nocturnal Baseline Impedance in Identifying Evidence Against Pathologic Reflux in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms as Classified by the Lyon Consensus. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 121-130 [PMID: 34980695 DOI: 10.5056/jnm20277]
37 Fuchs HF, Babic B, Fuchs KH, Breithaupt W, Varga G, Musial F. Do patients with gastroesophageal reflux disease and somatoform tendencies benefit from antireflux surgery? *World J Gastroenterol* 2019; 25: 388-397 [PMID: 30686906 DOI: 10.3748/wjg.v25.i3.388]
38 Dellon ES. Management of refractory eosinophilic oesophagitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 479-490 [PMID: 28536485 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.56]
39 Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF. Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2020; 16: 196-205 [PMID: 34035721]
40 Törnblom H, Tsoposidis A, Wallenius V, Kostic S, Axelsson H, Lundell L, Håkanson B, Simrén M, Thorell A. [Management of patients with gastroesophageal reflux disease can be optimized]. *Lakartidningen* 2022; 119 [PMID: 35452126]
41 Iluyomade A, Olowoyeye A, Fadahunsi O, Thomas L, Libend CN, Ragunathan K, Fenster J, Vignesh S. Interference with daily activities and major adverse events during esophageal pH monitoring with bravo wireless capsule versus conventional intranasal catheter: a systematic review of randomized controlled trials. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-9 [PMID: 26952638 DOI: 10.1111/dote.12464]
42 Perbtani YB, Westerveld DR, Yang DJ, Draganov PV. CYP2C19 genotype variability in patients with refractory gastroesophageal reflux after per-oral endoscopic myotomy (POEM). *Endosc Int Open* 2021; 9: E843-E847 [PMID: 34079865 DOI: 10.1055/a-1401-9853]
43 Cicali EJ, Blake K, Gong Y, Mougey EB, Al-Atrash H, Chambers N, Denham J, Evans J, George DE, Gomez R, Palomo P, Taufiq S, Johnson JA, Lima JJ, Franciosi JP. Novel Implementation of Genotype-Guided Proton Pump Inhibitor Medication Therapy in Children: A Pilot, Randomized, Multisite Pragmatic Trial. *Clin Transl Sci* 2019; 12: 172-179 [PMID: 30341969 DOI: 10.1111/cts.12589]
44 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012– [PMID: 31643176]
45 Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, Johnson JA, Cavallari LH, Shakhnovich V, Thacker DL, Scott SA, Schwab M, Uppugunduri CRS, Formea CM, Franciosi JP, Sangkuhl K, Gaedigk A, Klein TE, Gammal RS, Furuta T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 109: 1417-1423 [PMID: 32770672 DOI: 10.1002/cpt.2015]
46 El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 447-460 [PMID: 29620484 DOI: 10.1080/17425255.2018.1461835]
47 Ma SD, Patel V, Yadlapati R. Factors that Impact Day-to-Day Esophageal Acid Reflux Variability and Its Diagnostic Significance for Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 2730-2738 [PMID: 35441274 DOI: 10.1007/s10620-022-07496-7]
48 Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 161-173 [PMID: 24503366 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009]
49 Ribeiro M, Forcelini CM, Navarini D, Soder RB, Fornari F. Disruption of the brain-esophagus axis in obese patients with heartburn. *Dis Esophagus* 2022 [PMID: 35428882 DOI: 10.1093/dote/doac021]
50 Yuan S, Larsson SC. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol* 2022; 37: 747-754 [PMID: 35119566 DOI: 10.1007/s10654-022-00842-z]
51 Schlottmann F, Dreifuss NH, Patti MG. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett´s esophagus, and molecular carcinogenic pathways. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 14: 425-433 [PMID: 32441160 DOI: 10.1080/17474124.2020.1764348]
52 Surdea-Blaga T, Negrutiu DE, Palage M, Dumitrascu DL. Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem* 2019; 26: 3497-3511 [PMID: 28521699 DOI: 10.2174/0929867324666170515123807]
53 Gray SM, Page LC, Tong J. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol* 2019; 31: e12705 [PMID: 30849212 DOI: 10.1111/jne.12705]
54 Sun XM, Tan JC, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3085-3092 [PMID: 25780309 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3085]
55 Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymisławski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med* 2018; 27: 567-572 [PMID: 29533548 DOI: 10.17219/acem/67961]
56 Rogers BD, Patel A, Wang D, Sayuk GS, Gyawali CP. Higher Esophageal Symptom Burden in Obese Subjects Results From Increased Esophageal Acid Exposure and Not From Dysmotility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1719-1726 [PMID: 31442604 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.019]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079