



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.001>

· 综述与讲座 ·

胃食管反流病的内镜诊疗进展

卢迪 魏雪 郝建宇

【摘要】 胃食管反流病(GERD)是消化内科常见的慢性疾病之一。目前,GERD 的一线治疗仍首选药物治疗,如质子泵抑制剂(PPIs)等抑酸药物和促胃肠动力药物等。然而,部分 GERD 患者的药物治疗效果不佳,且药物本身存在一定不良反应,因而仅通过药物治疗 GERD 存在一定局限性。近年来,随着内镜技术的发展,内镜下治疗逐渐推广应用于 GERD 的治疗中,成为较为安全有效的治疗方式。本文对 GERD 的内镜下治疗技术,包括内镜射频治疗、经口内镜下贲门缩窄术、抗反流黏膜切除术、内镜下胃底折叠术等内镜下治疗方式的研究进展进行综述。

【关键词】 胃食管反流病; 内镜治疗; 射频治疗

【中图分类号】 R57 【文献标识码】 A

胃食管反流病(GERD)是消化系统的常见病、多发病,其在美国等西方国家的发病率接近 30%,在亚太地区约为 7.8%,发病率呈上升趋势^[1]。GERD 的主要症状为反流、烧心等食管内症状,部分患者会出现咳嗽、喘息等食管外症状。这些症状不仅影响患者的生活质量,还可能引起哮喘、肺间质纤维化等呼吸系统疾病,少数患者甚至发展为食管腺癌,对其健康造成威胁。

目前,GERD 首选的治疗方法仍为药物治疗。最常见的药物为质子泵抑制剂(PPIs)等抑酸剂,其通过抑制胃酸分泌,减轻反流物对食道黏膜的损伤,从而缓解反酸、烧心等症状,同时减少并发症的发生。但 PPIs 并不适用于所有 GERD 患者,约 30% 的患者对 PPIs 部分或完全无效^[2]。需要长期服药的患者还会有维生素 B₁₂、钙、铁等元素缺乏及罹患社区获得性肺炎、艰难梭菌感染等疾病的风险^[3-7]。因此,对于诊断明确但不宜长期应用 PPIs 治疗的患者来说,可选择内镜治疗,包括射频治疗、经口内镜下贲门缩窄术(PECC)、抗反流黏膜切除术(ARMS)、内镜下胃底折叠术等。当内镜治疗效果仍不理想时可考虑腹腔镜胃底折叠术等外科手术方法。本文通过对目前临床常见的 GERD 的内镜下治疗方法的相关进展进行文献综述,以期 GERD 内镜下治疗工作提供一定帮助。

一、射频治疗

射频治疗(radiofrequency therapy)通过将射频能

量传导至食管下括约肌(LES)及贲门部位的神经肌肉组织,使局部组织发生凝固性坏死及纤维化,从而增加 LES 的厚度及压力,减少一过性食管下括约肌松弛发生的次数,降低胃食管交界处的顺应性,进而达到减轻反流的效果^[8-9]。射频治疗适用于 18 岁以上、对长期服用 PPIs 药物治疗存在禁忌,且不宜行外科手术的 GERD 患者。射频治疗的禁忌证包括:合并巨大的食管裂孔疝(长度 > 2 cm);合并严重的反流性食管炎(LA 分级 C、D 级)、Barrett 食管;合并严重全身系统性疾病、一般状况较差、不能耐受麻醉等^[10]。

关于射频治疗 GERD 的研究较多。早在 2003 年, Tam 等^[9]对 20 例患者进行了射频治疗,发现射频治疗可以减少餐后一过性食管下括约肌松弛的发生,并增加 LES 压力,从而增强 LES 的抗反流屏障功能,降低反流事件的发生率,同时减少酸暴露时间百分比,对反流症状起到显著改善作用。多项较高质量的随机对照研究结果提示射频治疗比单纯 PPIs 治疗的效果更好。其中 Kalapala 等^[11]的前瞻性研究纳入 20 例 GERD 患者,随机分为射频组 10 例和抑酸剂组 10 例,术后 3 个月射频组患者烧心、反酸、胸痛症状均得到明显改善,60% 患者可停用 PPIs 药物。Coron 等^[12]的前瞻性研究纳入 43 例 GERD 患者,随机分为射频组 23 例和抑酸剂组 20 例,于术后 6 个月及 12 个月时进行随访,结果显示射频治疗组患者所需药物剂量均显著低于单纯药物治疗组。

另有大量队列研究证实射频治疗可显著改善患者反流、烧心等症状,同时可使其减少甚至停用 PPIs。Viswanath 等^[13]的前瞻性研究纳入 50 例 GERD 患者,

术后平均随访时间约 771 天,结果显示射频治疗后患者的 GERD 健康相关生活质量(GERD-HRQL)评分由术前的 46.2 分改善至 15.2 分(评分越高表示症状越严重,对生活质量影响越大)。Liu 等^[14]的前瞻性研究纳入 27 例 GERD 患者,在术后第 3、6、12 个月时进行随访,结果提示射频治疗可降低患者 GERD-HRQL 评分、食管酸暴露时间百分比及 DeMeester 评分,同时可提升 LES 静息压力。吴继敏教授团队的前瞻性研究纳入 152 例难治性 GERD 患者,在术后进行了 5 年随访,结果显示超过 40% 的患者可停用 PPIs^[15]。Noar 等^[16]对 149 例药物治疗效果不佳的 GERD 患者进行了射频治疗,随访 10 年后的结果显示,超过 70% 的患者 GERD-HRQL 评分显著改善,约 60% 的患者能够减少 PPIs 剂量,其中 40% 的患者甚至可以停用 PPIs。

为了更好地对射频治疗的疗效及安全性进行评价,Fass 等^[17]于 2017 年报道了一项较为系统的 Meta 分析,共纳入 28 项临床研究(包括 4 项随机对照研究、23 项队列研究和 1 项注册研究),共 2 468 例患者,术后平均随访时间约为 25.4 个月,分析结果显示,与假手术、单纯药物治疗或腹腔镜胃底折叠术相比,射频治疗可显著改善烧心等症状,同时显著降低食管酸暴露时间百分比。治疗后患者 PPIs 用量较前显著减少,生活质量明显提升,反流性食管炎的发病风险也有所下降。总体并发症发生率仅为 0.93% (23 例),包括浅表糜烂 9 例、黏膜撕裂 7 例、胃轻瘫 3 例、出血 1 例、纵膈炎、胸膜炎及肺炎各 1 例,提示射频治疗也有着较高的安全性。

综上所述,射频治疗作为目前发展较为迅速的内镜下治疗方法,在国内外的应用开展均较为广泛。当前已有多项研究表明,射频治疗具有较好的疗效和安全性,是 GERD 首选的内镜下治疗方式之一。

二、PECC

PECC 最早由我国令狐恩强教授团队发表相关研究并提出,其原理是通过套扎胃食管结合部近端的黏膜层及部分肌层,使局部组织缺血坏死后形成瘢痕,进而缩窄贲门,从而达到治疗 GERD 的目的^[18]。PECC 适用于药物难治性 GERD 患者,其禁忌证包括胃食管结合部解剖学结构异常、既往曾行食管及胃部外科手术、不能耐受麻醉等。

目前关于 PECC 的研究较少。一项队列研究纳入了 16 例 GERD 患者,在 PECC 术后 3 个月及 6 个月时进行随访,结果显示患者的 GERD-HRQL 评分及 DeMeester 评分较治疗前均有明显改善,食管酸暴露时间百分比也较治疗前显著减少^[19]。另一项回顾性研

究纳入了 47 例 GERD 患者,术后 6 个月时随访显示超过 70% 的患者 DeMeester 评分较前显著改善,同时无出血、穿孔等严重并发症发生^[18]。但相关研究的随访时间均稍短,缺乏长期的疗效和安全性评估,未来还需要进一步研究明确。

三、ARMS

ARMS 通过部分或完全切除胃食管结合部或贲门处的黏膜组织,使局部组织在修复过程中逐渐挛缩形成瘢痕,从而起到抗反流阀瓣的作用^[20]。ARMS 适用于对 PPIs 治疗效果欠佳且不存在滑动食管裂孔疝的 GERD 患者,合并有 Barrett 食管、高级别异型增生、食管内腺癌等情况也可应用 ARMS 治疗。ARMS 的禁忌证包括合并巨大的滑动食管裂孔疝(长度 > 2 cm)、食管动力性障碍、食管/胃部手术史、严重食管炎、肝硬化、器官功能障碍终末期等^[21]。

Inoue 等^[22]对 10 例无食管裂孔疝的难治性 GERD 患者进行了 ARMS,2 例患者因存在 Barrett 食管及异型增生而行环周黏膜切除,其余 8 例行长 3 cm 的新月形黏膜切除,术后 2 个月随访发现患者的 DeMeester 评分较前显著下降,酸暴露时间百分比亦较前显著减低,所有患者均可停用 PPIs,同时无严重并发症(如出血或穿孔)发生。Sumi 等^[23]对 109 例行 ARMS 治疗的 GERD 患者进行了回顾性分析,结果发现超过 40% 的患者可停用 PPIs 且疗效可维持至术后 3 年。

由此可见,ARMS 适应范围较广,对反流的抑制作用较好,是一项较为有效的治疗手段。目前来看,ARMS 虽然未有严重并发症报道,整体安全性较好,但仍需注意操作的精准度,警惕消化道狭窄等并发症。

四、内镜下胃底折叠术

内镜下胃底折叠术可根据设备系统进行分类。目前,Bard 内镜缝合系统因远期疗效欠佳等问题已停产,本文主要介绍经口无切口胃底折叠术(TIF)的 EsophyX 和 MUSE(Medigis ultrasonic surgical endostapler)两种系统。TIF 是通过折叠胃食管结合部形成抗反流瓣,从而增加 LES 压力,达到抗反流的作用。MUSE 系统是通过从不同角度将胃底钉合至胃食管结合部近端约 3 cm 处形成瓣膜,从而恢复 His 角,起到抑制反流的作用。内镜下胃底折叠术适用于不宜长期服用 PPIs 药物且胃食管结合部解剖结构无明显异常、Hill 分级 I ~ II 级的 GERD 患者,禁忌证为合并巨大的食管裂孔疝(长度 > 2 cm)、既往食管手术史、食管胃底静脉曲张等胃食管结合部解剖结构异常的情况。

Trad 等^[24]的前瞻性研究纳入 63 例不伴有巨大食

管裂孔疝的难治性 GERD 患者,随机分为 TIF 组和抑酸剂组。治疗 6 个月后,将抑酸剂组的患者交叉至 TIF 组继续接受治疗。最终共有 44 例患者完成了为期 5 年的随访。在术后第 1、3、5 年随访时,均有约 90% 的患者反流症状改善且无严重并发症发生。在术后第 5 年时,仅 34% 的患者仍需使用 PPIs 治疗,患者的平均 GERD-HRQL 评分亦较前有显著改善。Testoni 等^[25]开展了一项纳入 50 例接受 TIF 治疗的 GERD 患者的队列研究,在术后第 3、5、7、10 年随访时,患者的平均 GERD-HRQL 评分均较术前明显降低,约 80% 的患者可停用 PPIs 或减少剂量。Zacherl 等^[26]报道的一项多中心前瞻性研究纳入 69 例应用 MUSE 系统治疗的 GERD 患者,其中 66 例完成了随访。在手术后 6 个月时,患者的平均 GERD-HRQL 评分较前显著改善,超过 70% 的患者可减少药物剂量,超过 60% 的患者可停用 PPIs。Kim 等^[27]报道的一项多中心前瞻性研究纳入了 37 例应用 MUSE 系统治疗的 GERD 患者。在手术后 6 个月随访时,超过 80% 的患者可停用 PPIs,约 70% 的患者可维持该疗效至手术后第 4 年。同时,患者的平均 GERD-HRQL 评分在术后 6 个月和 4 年时均较前下降。

以上研究表明,内镜下胃底折叠术具有较好的长期疗效及安全性。但因其相关研究的样本量均较少,缺乏高质量的研究,未来还需要更多研究来评估。

五、结论与展望

目前,GERD 的一线治疗仍为 PPIs 等药物治疗。然而,对于 PPIs 治疗效果不佳或不宜长期服用 PPIs 且不伴有较大的食管裂孔疝的 GERD 患者,内镜治疗是最佳选择。近年来,射频治疗等内镜治疗技术发展迅速,临床应用广泛,展现了较好的疗效和安全性,逐渐成为 GERD 常用的治疗手段。但部分内镜治疗方法仍缺乏长期疗效的评价,需更多高质量长期随访的研究来进一步明确其疗效及安全性。

参 考 文 献

- [1] El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review[J]. Gut, 2014, 63(6): 871-880.
- [2] Subramanian CR, Triadafilopoulos G. Refractory gastroesophageal reflux disease[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2015, 3(1): 41-53.
- [3] El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32(6): 720-737.
- [4] 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[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2010, 12(6): 448-457.
- [5] Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(5): 483-490.
- [6] Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, et al. Proton-Pump Inhibitors

- and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2018, 66(7): 1332-1338.
- [7] Hung YP, Lee JC, Tsai BY, et al. Risk factors of Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized adults: Vary by hospitalized duration[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(2): 276-283.
- [8] Fry LC, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Systematic review: endoluminal therapy for gastro-oesophageal reflux disease: evidence from clinical trials[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(12): 1125-1139.
- [9] Tam WC, Schoeman MN, Zhang Q, et al. Delivery of radiofrequency energy to the lower oesophageal sphincter and gastric cardia inhibits transient lower oesophageal sphincter relaxations and gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease[J]. Gut, 2003, 52(4): 479-485.
- [10] Hummel K, Richards W. Endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. Surg Clin North Am, 2015, 95(3): 653-667.
- [11] Kalapala R, Shah H, Nabi Z, et al. Treatment of gastroesophageal reflux disease using radiofrequency ablation (Stretta procedure): An interim analysis of a randomized trial[J]. Indian J Gastroenterol, 2017, 36(5): 337-342.
- [12] Coron E, Sebillé V, Cadiot G, et al. Clinical trial: Radiofrequency energy delivery in proton pump inhibitor-dependent gastro-oesophageal reflux disease patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28(9): 1147-1158.
- [13] Viswanath Y, Maguire N, Obuobi RB, et al. Endoscopic day case antireflux radiofrequency (Stretta) therapy improves quality of life and reduce proton pump inhibitor (PPI) dependency in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a prospective study from a UK tertiary centre[J]. Frontline Gastroenterol, 2019, 10(2): 113-119.
- [14] Liu PP, Meng QQ, Lin H, et al. Radiofrequency ablation is safe and effective in the treatment of Chinese patients with gastroesophageal reflux disease: A single-center prospective study[J]. J Dig Dis, 2019, 20(5): 229-234.
- [15] Liang WT, Wang ZG, Wang F, et al. Long-term outcomes of patients with refractory gastroesophageal reflux disease following a minimally invasive endoscopic procedure: a prospective observational study[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 178.
- [16] Noar M, Squires P, Noar E, et al. Long-term maintenance effect of radiofrequency energy delivery for refractory GERD: a decade later[J]. Surg Endosc, 2014, 28(8): 2323-2333.
- [17] Fass R, Cahn F, Scotti DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. Surg Endosc, 2017, 31(12): 4865-4882.
- [18] Li X, Zhang XB, Hu HQ, et al. Effect and Safety of Peroral Endoscopic Cardial Constriction for Gastroesophageal Reflux Disease[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(14): 1749-1750.
- [19] Hu HQ, Li HK, Xiong Y, et al. Peroral endoscopic cardiac constriction in gastroesophageal reflux disease[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(15): e0169.
- [20] Satodate H, Inoue H, Yoshida T, et al. Circumferential EMR of carcinoma arising in Barrett's esophagus: case report[J]. Gastrointest Endosc, 2003, 58(2): 288-292.
- [21] Patil G, Dalal A, Maydeo A. Feasibility and outcomes of anti-reflux mucosectomy for proton pump inhibitor dependent gastroesophageal reflux disease: First Indian study (with video) [J]. Dig Endosc, 2020, 32(5): 745-752.
- [22] Inoue H, Ito H, Ikeda H, et al. Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatal hernia: a pilot study[J]. Annals of gastroenterology, 2014, 27(4): 346-351.
- [23] Sumi K, Inoue H, Kobayashi Y, et al. Endoscopic treatment of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease with anti-reflux mucosectomy: Experience of 109 cases[J]. Dig Endosc, 2021, 33(3): 347-354.
- [24] Trad KS, Barnes WE, Prevou ER, et al. The TEMPO Trial at 5 Years: Transoral Fundoplication (TIF 2.0) Is Safe, Durable, and Cost-effective [J]. Surg Innov, 2018, 25(2): 149-157.
- [25] Testoni PA, Testoni S, Distefano G, et al. Transoral incisionless fundoplication with EsophyX for gastroesophageal reflux disease: clinical efficacy is maintained up to 10 years[J]. Endosc Int Open, 2019, 7(5): E647-E654.
- [26] Zacherl J, Roy-Shapira A, Bonavina L, et al. Endoscopic anterior fundoplication with the Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE) for gastroesophageal reflux disease: 6-month results from a multi-center prospective trial[J]. Surg Endosc, 2015, 29(1): 220-229.
- [27] Kim HJ, Kwon CI, Kessler WR, et al. Long-term follow-up results of endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease with the MUSE endoscopic stapling device[J]. Surg Endosc, 2016, 30(8): 3402-3408.

(收稿日期: 2021-03-07)

(本文编辑: 周三凤)