

难治性胃食管反流病的药物治疗研究进展

李东阳¹, 杨朝霞^{2*}

¹重庆医科大学第二临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆

收稿日期: 2024年4月13日; 录用日期: 2024年5月8日; 发布日期: 2024年5月13日

摘要

胃食管反流病(GERD)是一种由胃、十二指肠内容物反流引起的常见的消化系统疾病, 常见症状有反酸、烧心、胸痛、嗝气和吞咽困难。GERD发病率在世界范围内很高(2.5%~51.2%)。在大多数情况下, 质子泵抑制剂(PPI)可有效治愈病变和改善症状, 但高达30%的GERD患者对PPI治疗反应不足。中国专家共识将经双倍标准剂量抑酸剂治疗8周后, 反流、烧心等症状仍无明显改善的GERD定义为难治性胃食管反流病(RGERD)。RGERD严重影响患者生活质量, 也会增加医疗保健资源的消耗。本文就近年来RGERD药物治疗的研究进展作一综述。

关键词

难治性胃食管反流病, 药物治疗, 研究进展

Advances in Drug Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease

Dongyang Li¹, Zhaoxia Yang^{2*}

¹The Second Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 13th, 2024; accepted: May 8th, 2024; published: May 13th, 2024

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common digestive system disease caused by reflux of stomach and duodenal contents, with common symptoms including acid reflux, heartburn, chest pain, belching and dysphagia. The incidence of GERD is high worldwide (2.5%~51.2%). In most

*通讯作者。

cases, proton pump inhibitors (PPIs) are effective in curing lesions and improving symptoms, but up to 30% of GERD patients do not respond adequately to PPI treatment. Chinese experts agree that GERD with no significant improvement in reflux, heartburn and other symptoms after 8 weeks of treatment with double standard dose of acid suppressants is defined as refractory gastroesophageal reflux disease (RGERD). RGERD seriously affects the quality of life of patients and also increases the consumption of healthcare resources. This article reviews the recent progress in drug therapy of RGERD.

Keywords

Refractory Gastroesophageal Reflux Disease, Drug Therapy, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 明确诊断

事实上很多时候明确诊断才是治疗 RGERD 的第一步。大部分时候初诊 GERD 是依靠质子泵抑制剂 (PPI) 试验, 以使用 1 周 PPI 来确定症状是否抑酸而得到改善[1]。虽然大约 2/3 的糜烂性食管炎患者和 1/2 的非糜烂性反流病(NERD)患者将在经验性 PPI 试验中达到症状缓解, 但出现非典型症状的患者, 尤其是喉部症状, 如声音嘶哑、咳嗽、清嗓子和喉咙痛, 改善的可能性要小得多[2]。此时若继续给予 PPI 治疗, 若 8 周后症状仍无明显缓解, 则容易误诊为 RGERD。尽管 PPI 试验经常被用作内窥镜检查 and/or 反流监测诊断 GERD 的替代诊断方案, 但现有文献表明, 与内窥镜检查 and/or 反流监测诊断相比, PPI 试验的敏感性(71%~78%)和特异性(44%~54%)并不理想[2]。此外, PPI 试验诊断中达到症状缓解并不一定是代表病理性胃食管反流病的诊断成立, 因为在超过三分之一的上消化道内镜检查和反流监测正常的患者中, PPI 试验也会使其症状有所改善, 这可能与安慰剂效应有关。

如果进行了抑酸治疗, 但症状持续仍然存在, 可能被误诊为 GERD, 甚至进一步被误诊为 RGERD [3]。事实上, 国外有文献强调, 现在正在接受 PPI 治疗, 并且症状持续存在的患者中, 有 47%~65%实际上并不能达到 GERD 的诊断标准[4]。所以, 如果患者还未进行过确定性的检查, 不确定是否存在病理性反流, 那么推荐患者进行确诊性的检查很有必要。否则 GERD 存在被过度诊断的现象, 因为超过 60%的患者, 在 PPI 试验无明显好转后, 再进行的反流监测并没有异常反流指标[3]。

24 h 多通道食管腔内阻抗-pH 监测(24 h MII-pH)是目前临床上应用较多的一种能够监测反流的方法, 其可以判断有无病理性酸反流、监测反流发生时的体位及时间点、评估反流与症状之间的相关性[5]。2018 年里昂共识将 24 h MII-pH 技术作为诊断 GERD 的金标准[6]。根据内镜下表现可将 GERD 分为 3 种表型, 分别是非糜烂性反流病 NERD、糜烂性食管炎和 Barrett 食管。而通过 24 h MII-pH 可进一步将 NERD 分为酸反流的 NERD, 和无酸反流的反流高敏感(RH)、功能性烧心(FH) [7]。

酸反流的 NERD 指反流物的 pH < 4, 总反流次数、酸反流次数、混合反流次数均显著高于 FH 和 RH 患者[8]。考虑酸反流是其重要的发病机制。RH 和 FH 患者皆酸暴露时间(AET)正常, 但 RH 以食管症状为主要临床表现, 烧心的症状指数(SI)和症状相关概率(SAP)呈阳性, 夜间基线阻抗(MNBI)及和反流后吞咽诱导的蠕动波(PSPW)指数均较正常患者及 FH 患者低, 但均显著高于 NERD 患者[9]。考虑食管黏膜完整性受损是其重要发病机制, 而食管黏膜完整性受损则是生理性酸反流导致。FH 是以烧心为主要临床表

现, 烧心的 SI 或 SAP 呈阴性。目前考虑其发病机制与精神心理因素相关[10]。明确患者诊断, 了解患者具体反流类型, 可针对其发病机制对症治疗, 有的放矢。

2. 改善生活方式

改善生活方式适用于所有 RGERD 患者, 是一切治疗的基础。体重管理是整体健康的重要考虑因素, 有利于改善症状和减轻胃酸负担[11]。相比单纯的体重减轻, 有计划、结构化的减肥在改善反流症状方面可能更有效果[12]。除了减轻体重外, 还应考虑戒烟戒酒, 对全身的健康更有益处。与非吸烟者相比, 吸烟者患胃食管反流病和相关症状的风险显著更高[13]。相比之下, 描述酒精使用在胃食管反流病病理生理学中的作用文献就看法不一。尽管酒精可能引发某些患者的食管症状, 并应相应地限制使用, 但大多数研究表明没有显著的因果关系[14]。现在尚无系统性的研究说明需要完全排除某种食物以改善症状, 但应个体化避免易引起反流的食物和饮料[14]。可以肯定的是, 睡前禁食数个小时可以减少仰卧位的酸暴露, 现有证据表明, 提早晚餐时间可显著降低夜间酸负荷[11]。此外, 仰卧位酸暴露会随着床头抬高和睡在左侧卧位而降低[15]。

3. 抑酸药物

3.1. PPI

PPI 是目前临床上最常用的抗酸性药物。在 RGERD 患者中, 有必要评估其对治疗的依从性, 包括剂量和药物摄入时间。PPI 应在早饭前 30 分钟空腹服用, 或者在晚上晚餐前服用第二剂。空腹时胃肠蠕动减少, 能实现最大程度的胃酸抑制, 在食物激活质子泵之前阻断质子泵的运输[16]。高达 54% 的患者错误地服用 PPI [17], 并且几项研究表明对 PPI 治疗的依从性较差, 两份报告发现, 只有 53.8% 和 67.7% 的患者正确坚持处方超过 80% 的预期时间[18]。此外, 许多患者在症状改善后停止治疗。一项大型人口调查表明了这一点, 其中只有 55% 的患者按照规定每天服用一次 PPI, 持续 4 周, 37% 的患者服用该药物 12 天或更短时间[19]。一项研究发现, 100 名具有持续性 GERD 相关症状的患者中只有 8% 的患者按照规定在饭前 30~60 分钟接受了 PPI 治疗[17], 充分评估患者的依从性能更好诊断和帮助治疗 GERD 和 RGERD 患者。

由于细胞色素 P450 (CYP) 的基因型多态性, PPIs 的药理活性因人而异[20]。PPI 由 CYP 的肝酶复合体代谢, CYP2C19 代谢大部分, 另外 CYP3A4 代谢少数。以 CYP2C19 基因型为基础的 PPI 个性化用药有望 PPI 的有效性, 但该方法不仅价格昂贵, 且因为 CYP2C19 遗传多态性难以检测而难以实现。通过外周血样本上的聚合物链式反应可以对 CYP2C19 进行基因分型, 但尚未广泛用于临床实践。另外, 改用 CYP 非依赖性 PPI, 如埃索美拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑等, 可以成为解决这一问题的临床方法, 尤其建议酸反流 NERD、糜烂性食管炎患者。

一些数据表明, 不同类型的 PPI 活性在酸抑制方面可能差异很大[21], 患者对不同分子的临床反应可能表现出显著的变异性[22]。然而, 最近的一项荟萃分析发现, 在比较不同类型 PPI 的等效剂量时, 抑酸的有效性没有差异[23]。此外, 2005 年加拿大共识会议[24] 和世界卫生组织药物统计方法合作中心的声明表明, PPI 的相似性大于不同性。因此更改 PPI 种类或品牌来增加疗效或许还需要更进一步的研究证实。

3.2. 组胺-2 受体拮抗剂(H2RA)

H2RA 同样是常用抑酸药物, 有研究表明可以睡前添加 H2RA 可以控制夜间症状[25]。这是因为组胺是夜间酸分泌的重要驱动因素, 这也许可以解释睡前给予 PPI 治疗效果不佳的原因[26]。夜间酸突破指的是, 每日上午、夜间各服用一次 PPI 后, 夜间依然有连续 1 h 以上的胃内 pH < 4。有研究表明, 在每日

两次的 PPI 基础上, 在晚上加用 H2RA 可将夜间酸突破从 64% 降低到 17% [27]。然而, 其他研究尚未明确检测到夜间酸突破与症状之间的相关性, 并且没有显示夜间食管酸暴露和夜间症状的频率及持续时间显著降低[28]。此外, 有 13% 的患者在 H2RA 治疗后 10 天内会出现过敏反应[29]。因此, H2RA 最好按需服用或间歇服用。

3.3. 钾离子竞争型酸阻滞剂(P-CABs)

P-CABs 是目前新一类抑酸剂, P-CABs 通过对质子泵的可逆性钾竞争性抑制来实现酸抑制, 其不依赖于酸的激活能更快、更有效的酸控制, 而无需餐前给药并且作用持续时间更长。伏诺拉生现在已经在国内上市, 并由此开展了许多大型研究。其不经过传统的 CYP2C19 代谢, 而是有 CYP3A4 代谢, 因此没有基因多态性导致的药物代谢吸收下降, 比 PPI 更具优势, 在治疗 RGERD 中表现较好。一些回顾性研究表明, 应用伏诺拉生 10 mg/天, 4 周后 RGERD 患者的症状显著改善[30]。有日本学者发现, PPI 治疗失败的 GERD 患者经伏诺拉生治疗 4 周后, 反流次数明显下降[31]。最近一份基于 RCT 试验的系统综述在对比夜间酸突破治疗效果中, 得出结论伏诺拉生和替戈拉生优于其他方案, 包括 H2RA、异构体 PPI、传统 PPI 和新 PPI [32]。P-CABs 因其具有强大的抑酸效果, 更长的作用时间, 更方便的给药方式带来的更高的药物依从性, PPI 治疗无效的 GERD 患者可尝试改用 P-CABs 治疗, 同样建议酸反流 NERD、糜烂性食管炎患者使用。

4. 抗反流药物

GERD 的发病机制众多, 其中比较重要的是一过性食管下括约肌松弛(TLESR), 而迷走神经兴奋就会导致 TLESR。 γ -氨基丁酸-B (GABA-B)类受体激动剂拮抗剂, 它能阻断迷走性中枢神经系统传导, 从而抑制迷走神经兴奋, 进而减少食管下括约肌松弛次数, 这样不仅能减少反流事件次数, 理论上还能够减少酸性反流、弱酸性反流和碱性反流的次数, 相比之下抑酸类药物只在酸性反流中通效果突出。其中, 可能受益最大的患者是那些有症状的弱酸、胆汁反流、气体反流的患者。巴氯芬是一种 GABA-B 受体激动剂, 它能够通过上述原理对抗 TLESR 可以有效地缓解患者的不良反应, 降低患者的食道反流程度, 从而达到缓解各种临床症状的目的。既可作为 2~4 周的单药治疗, 也可作为持续症状患者 PPI 的附加疗法[33]。最近的一项荟萃分析也证实了其作为附加疗法的潜在价值[34]。但是巴氯芬在中枢神经系统和消化道有明显副作用(即头晕、调节障碍、嗜睡、恶心、呕吐或腹泻), 还有半衰期短和耐受性差的问题, 目前正在开发对外周受体具有更大结合能力的新化合物。其中, GABA-B 受体激动剂 Lesogaberan 在用作附加疗法时有效, 可惜具有剂量依赖性[35]。一项针对 500 多名 RGERD 患者的 IIb 期试验显示, 仅在较高剂量(即 240 mg/d)下有临床反应, 导致 Lesogaberan 的进一步开发停止[35]。阿巴氯芬是巴氯芬的活性 R 异构体。尽管最初被发现可有效控制反流事件, 但一项评估其在症状性胃食管反流病患者单药治疗中的疗效试验中发现缺乏效果[36]。一种 EP1 受体拮抗剂 ONO-8539, 一项小样本临床试验结果显示轻度抑制一过性食管下括约肌松弛[37]。mGluR5 拮抗剂也是通过抑制 TLESR 来靶向食管括约肌屏障功能而开发出的药物。其中, Mavoglurant [38]似乎在控制 GERD 方面很有希望。总之, 尽管目前正在开发新的抗反流剂, 但它们普遍因为疗效或副作用的原因停止进一步开发[39]。因此, 迄今为止, 在这类药物中, RGERD 患者唯一有效的选择是加用 5~10 mg 巴氯芬每日三次, 并密切监测神经和/或消化道副作用。

5. 促动力药

促动力药物可以增强食管蠕动、胃排空、增加食管下括约肌压力等, 被批准用于胃轻瘫患者[40], 也被建议作为一些 RGERD 患者的附加疗法, 尤其建议 24 h MII-pH 结果食管动力差的患者, 如显示食管停

留时间较长或 PSPW 指数较低的 GERD 患者。它们可以通过与 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺 2 (D2)、胃动素和生长素释放肽受体等受体结合而起作用[41]。一项纳入 12 项 RCT 的荟萃分析发现, 促动力药联合 PPI 治疗只在缓解部分症状有益, 相比对照组并不能显著缓解症状或促进黏膜愈合[42]。在胃动力正常的 RGERD 患者中, 是否需要在短期内辅助胃动力药物值得仔细评估风险收益平衡。抗多巴胺 2 受体药物甲氧氯普胺是一种抗多巴胺能药物, 已与 H2RA 相关研究, 但与单独使用 H2RA 相比, 它并没有显著改善症状。缺乏评估其作为 RGERD 患者 PPI 附加疗法疗效的研究。然而, 其长期使用(即超过 12 周)可能会受到失眠、激动和迟发性运动障碍等副作用的限制。此外, 多潘立酮已被证明可有效增加 LES 压力[43], 但最近的一项研究表明, 当添加到 RGERD 的 PPI 中时, 它并没有改善反流症状[44], 因此限制了其在这种情况下使用。普鲁卡必利是一种高选择性的 5-HT4 受体激动剂, 临床可用于治疗便秘, 还被证明可有效降低食管酸暴露和刺激胃排空[45]。尽管它有可能刺激胃食管反流病患者的继发性蠕动, 但需要进一步的研究来评估其在实现症状控制方面的疗效, 特别是在 RGERD 方面。

6. 黏膜保护剂

硫糖铝是一种粘膜保护剂, 通过阻断胃酸和胃蛋白酶通过食管粘膜的扩散并刺激粘膜生长因子, 从而促进粘液和碳酸氢盐的形成[46]。它并不被人体吸收, 并且在控制胃食管反流病症状方面具有良好的疗效, 在改善糜烂性轻度食管炎的粘膜愈合方面具有潜在的有效性。但缺乏关于其在 RGERD 患者中的使用数据, 另外, 硫糖铝可能是孕妇症状管理的安全选择[46], 并可作为药物性食管炎患者的补充疗法[47]。一项在大鼠模型实验中得出结论, PPI 联合瑞巴派特组黏膜糜烂面积、上皮厚度、白细胞浸润低于空白对照组, 而紧密连接蛋白表达高于空白对照组[48]。Esoxx 被认为可提高患者生活质量, 其是一种新型黏膜保护剂[49]。Nrf2 在维持食管黏膜屏障功能、抗氧化应激及减轻炎症反应等方面发挥重要作用[50]。一项国内的大鼠模型研究发现, miR-144 抑制剂可通过增加 Nrf2 的表达, 氧化应激相关指标(CD68、iNOS)及黏膜屏障相关指标(MMP3、MMP9)表达显著下降, 从而减轻反流性食管炎[50]。Ziverel 是一种覆盖食管壁的生物粘合剂, 被证明对反流症状有积极作用。Kuipers T 等[51]在进行随对照试验后指出 Ziverel 在有反流症状的 PPI 难治性患者中对酸敏感性、反流症状或食管粘膜完整性没有显示出益处。海藻酸盐能够覆盖食管管腔的黏膜表面, 因为其多糖肽的物理性质, 包裹黏附性能好, 对“酸袋”形成物理屏障来达到抑制“酸袋”的效果, 从而弥补 PPI 可能无法抑制“酸袋”这一缺陷。这些药物在餐后用作 GERD 患者 PPI 的附加治疗时, 可降低胃灼热的严重程度和频率[52]。尽管一些研究报告了黏膜保护剂在控制 RGERD 患者餐后和夜间症状方面迅速疗效[53], 但这些研究都没有通过 PH 阻抗监测, 客观评估可以对抗反流的存在和作用的反流类型。然而, 鉴于它们没有重大不良事件, 它们可以根据当地的情况以及医生和患者的偏好用作 PPI 的附加治疗。

7. 神经调节剂

神经调节剂现普遍认为可以避免 RGERD 患者不必要地使用高剂量酸抑制疗法[54]。其可以通过调节周围和中枢神经系统, 从而达到减轻疼痛症状的作用。然而, 迄今为止, RGERD 患者的证据只是间接的, 来自一些安慰剂对照研究。例如, 发现西酞普兰 20 mg/天对反流超敏反应(RH)患者有效, 文拉法辛 75 mg/天对功能性胃灼热(FH)有良好的控制[55]。此外, 与安慰剂和 PPI 相比, 氟西汀和舍曲林在 6~8 周内改善了无病理性酸暴露时间患者的症状[56]。最近有国外研究得出结论, 舌下含服褪黑激素作为附加治疗能显著减轻胃灼热、上腹痛和胃食管反流病症状频率, 且无明显不良反应[57]。国内有学者基于 meta 分析认为[58], 氟哌噻吨美利曲辛在辅助治疗治疗 RGERD 时较单独使用 PPI 更加有效, 且可显著改善患者的心理状态。需要强调的是, 所有研究中施加剂量不会干扰精神功能, 因为它们低于通常为获得抗焦虑和/或

抗抑郁作用而使用的剂量。目前, 没有迹象表明这种疗法应该持续多长时间。尽管 TCA (例如丙咪嗪、去甲替林) 在缓解试验者的胸痛、烧心等症状有效, 但是在治疗反酸、嗝气等症状方面效果不佳[59]。总而言之, 对于主诉反流症状且无病理性酸暴露时间证据的患者, 低剂量 SSRI 和 SNRI 是唯一可用且安全的药物, 尤其推荐 FH 患者加用。但是目前神经调节剂是否能辅助常规治疗方案, 能否减少 PPI 制剂的用量, 减少 RGERD 患者的复发频率, 这些都需要进一步的研究加以判断。

8. 胆汁酸螯合剂(BASs)

BASs 是碱性阴离子交换树脂, 因为其物化属性, 其不会溶解于水中, 同样不会被消化酶分解。所以可以直接通过胃和十二指肠, 在小肠中它遇到胆汁酸会吸附结合, 这就使胆汁酸在肝-肠循环中的循环被阻断, 因负反馈调节, 能加速胆固醇转变成胆汁酸, 目前被认为是一种降血脂药, 同时还可以降血糖。初步研究表明, 该类药物对 RGERD 患者有潜在的益处。一项随机对照研究显示, IW-3718 (1 种 BASs), 当该药物被用作标准 PPI 剂量的附加剂时, 该药物可减轻胃灼热症状及反流症状[60], 或许 FH 患者能从中获得巨大利好。

9. 中医药辅助治疗

近年来涌现出许多传统中医药辅助治疗 RGERD 的研究。陆明军[61]行随机对照试验后得出结论舒肝解郁胶囊能改善 RGERD 患者反流症状, 可改善 RGERD 患者伴有的精神心理障碍, 提高生活质量。石俊生[62]运用温针灸联合治疗 RGERD 患者, 认为该法能够调节胃肠激素、神经递质, 减轻食管下括约肌松弛, 改善胃肠道症状。刘亚欣[63]采用穴位埋线(通过可吸收的羊肠线对穴部产生持续的刺激的疗法, 取穴: 足三里、中脘、脾俞、胃俞、三焦俞、膻中)联合中药治疗, 对比单纯口服泮托拉唑治疗, 结果埋线组各证候改善优于对照组。可惜的是目前缺乏高质量随机对照实验证明中医药辅助疗法的疗效。

10. 讨论

RGERD 是一种复杂的疾病, 应当结合患者症状, 给出综合治疗方案。首先, 治疗的前提是诊断明确, 建议反流患者完善 24 h MII-pH 和胃镜检查。生活方式的管理是治疗的基石, 主要有减重、戒烟和睡前禁食。抑酸治疗可以根据 24 h MII-pH 结果进行调整, 若患者酸反流为主, 则可进行广泛调节, 其中如果一种 PPI 效果不佳, 可以尝试换用另一种 PPI 成分, 尤其是细胞色素非依赖性的种类。H2RA 最好按需服用或间歇服用。P-CABs 是抑酸药中最具前途的新药, 还需临床研究佐证。硫糖铝、海藻酸盐和粘膜保护剂可以作为 PPI 的辅助治疗。如果是非酸性或弱酸性反流, GABA-B 受体激动剂是一种有效的选择。促动力药物如果检测到患者有 RH, FH 或者合并有精神症, 则建议加用神经调节药物以控制症状。中医药辅助治疗还需要高质量研究加以佐证。

参考文献

- [1] Yadlapati, R., Gyawali, C.P. and Pandolfino, J.E. (2022) AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 984-994. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>
- [2] Gyawali, C.P. and Fass, R. (2018) Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, **154**, 302-318. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.049>
- [3] Gunaratnam, N.T., Jessup, T.P., Inadomi, J., et al. (2006) Sub-Optimal Proton Pump Inhibitor Dosing Is Prevalent in Patients with Poorly Controlled Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **23**, 1473-1477. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x>
- [4] Zerbib, F., Bredenoord, A.J., Fass, R., et al. (2021) ESNM/ANMS Consensus Paper: Diagnosis and Management of Refractory Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Neurogastroenterology & Motility*, **33**, e14075.

- <https://doi.org/10.1111/nmo.14075>
- [5] 张海洋, 张丽. 基于 24 h 多通道食管腔内阻抗-pH 监测的难治性胃食管反流病诊治进展[J]. 国际消化病杂志, 2024, 44(1): 1-4.
- [6] Gyawali, C.P., Kahrilas, P.J., Savarino, E., *et al.* (2018) Modern Diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut*, **67**, 1351-1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
- [7] Vakil, N., van Zanten, S.V., Kahrilas, P., *et al.* (2006) The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *American Journal of Gastroenterology*, **101**, 1900-1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- [8] 张阿静, 姚文柱, 狄佳, 等. 非糜烂性反流病、反流高敏感和功能性烧心患者食管 pH-阻抗反流模式比较[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(10): 1507-1512.
- [9] 廖思宇, 刘咪咪, 周婧, 等. 基于里昂共识诊断的内镜阴性烧心患者的食管动力及反流特征比较[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(4): 545-549.
- [10] Johnston, B.T., Lewis, S.A., Collins, J.S., *et al.* (1995) Acid Perception in Gastro-Oesophageal Reflux Disease Is Dependent on Psychosocial Factors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **30**, 1-5. <https://doi.org/10.3109/00365529509093228>
- [11] Piesman, M., Hwang, I., Maydonovitch, C., *et al.* (2007) Nocturnal Reflux Episodes Following the Administration of a Standardized Meal. Does Timing Matter? *American Journal of Gastroenterology*, **102**, 2128-2134. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01348.x>
- [12] Singh, M., Lee, J., Gupta, N., *et al.* (2013) Weight Loss Can Lead to Resolution of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms: A Prospective Intervention Trial. *Obesity*, **21**, 284-290. <https://doi.org/10.1002/oby.20279>
- [13] Eusebi, L.H., Ratnakumaran, R., Yuan, Y., *et al.* (2018) Global Prevalence of, and Risk Factors for, Gastro-Oesophageal Reflux Symptoms: A Meta-Analysis. *Gut*, **67**, 430-440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>
- [14] Nilsson, M., Johnsen, R., Ye, W., *et al.* (2004) Lifestyle Related Risk Factors in the Aetiology of Gastro-Oesophageal Reflux. *Gut*, **53**, 1730-1735. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.043265>
- [15] Kaltenbach, T., Crockett, S. and Gerson, L.B. (2006) Are Lifestyle Measures Effective in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease? An Evidence-Based Approach. *Archives of Internal Medicine*, **166**, 965-971. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.965>
- [16] Wolfe, M.M. and Sachs, G. (2000) Acid Suppression: Optimizing Therapy for Gastroduodenal Ulcer Healing, Gastroesophageal Reflux Disease, and Stress-Related Erosive Syndrome. *Gastroenterology*, **118**, S9-S31. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70004-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70004-7)
- [17] Van Soest, E.M., Siersema, P.D., Dieleman, J.P., *et al.* (2006) Persistence and Adherence to Proton Pump Inhibitors in Daily Clinical Practice. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **24**, 377-385. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02982.x>
- [18] Gosselin, A., Luo, R., Lohoues, H., *et al.* (2009) The Impact of Proton Pump Inhibitor Compliance on Health-Care Resource Utilization and Costs in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Value Health*, **12**, 34-39. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00399.x>
- [19] Hungin, A.P., Rubin, G. and O'Flanagan, H. (1999) Factors Influencing Compliance in Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy in General Practice. *British Journal of General Practice*, **49**, 463-464.
- [20] Scarpignato, C. and Hunt, R.H. (2021) Editorial: Acid Suppression with Potassium-Competitive Acid Blockers Dismissing Genotype Concerns. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **53**, 187-188. <https://doi.org/10.1111/apt.16139>
- [21] Fass, R., Murthy, U., Hayden, C.W., *et al.* (2000) Omeprazole 40 mg Once a Day Is Equally Effective as Lansoprazole 30 mg Twice a Day in Symptom Control of Patients with Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GERD) Who Are Resistant to Conventional-Dose Lansoprazole Therapy—A Prospective, Randomized, Multi-Centre Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **14**, 1595-1603. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00882.x>
- [22] Klok, R.M., Postma, M.J., van Hout, B.A., *et al.* (2003) Meta-Analysis: Comparing the Efficacy of Proton Pump Inhibitors in Short-Term Use. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **17**, 1237-1245. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01562.x>
- [23] Graham, D.Y. and Tansel, A. (2018) Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 800-808. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.033>
- [24] Armstrong, D., Marshall, J.K., Chiba, N., *et al.* (2005) Canadian Consensus Conference on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Adults—Update 2004. *Canadian Journal of Gastroenterology*, **19**, 15-35. <https://doi.org/10.1155/2005/836030>
- [25] Yadlapati, R., Vaezi, M.F., Vela, M.F., *et al.* (2018) Management Options for Patients with GERD and Persistent

- Symptoms on Proton Pump Inhibitors: Recommendations from an Expert Panel. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 980-986. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0045-4>
- [26] Dal-Paz, K., Moraes-Filho, J.P., Navarro-Rodriguez, T., *et al.* (2012) Low Levels of Adherence with Proton Pump Inhibitor Therapy Contribute to Therapeutic Failure in Gastroesophageal Reflux Disease. *Diseases of the Esophagus*, **25**, 107-113. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01227.x>
- [27] Hillman, L., Yadlapati, R., Thuluvath, A.J., *et al.* (2017) A Review of Medical Therapy for Proton Pump Inhibitor Nonresponsive Gastroesophageal Reflux Disease. *Diseases of the Esophagus*, **30**, 1-15. <https://doi.org/10.1093/dote/dox055>
- [28] Mainie, I., Tutuian, R. and Castell, D.O. (2008) Addition of a H₂ Receptor Antagonist to PPI Improves Acid Control and Decreases Nocturnal Acid Breakthrough. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **42**, 676-679. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31814a4e5c>
- [29] Rackoff, A., Agrawal, A., Hila, A., *et al.* (2005) Histamine-2 Receptor Antagonists at Night Improve Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms for Patients on Proton Pump Inhibitor Therapy. *Diseases of the Esophagus*, **18**, 370-373. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2005.00518.x>
- [30] Lei, W.Y., Hung, J.S., Liu, T.T., *et al.* (2017) Influence of GABA-B Agonist Baclofen on Capsaicin-Induced Excitation of Secondary Peristalsis in Humans. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **8**, e120. <https://doi.org/10.1038/ctg.2017.46>
- [31] Hoshino, S., Kawami, N., Takenouchi, N., *et al.* (2017) Efficacy of Vonoprazan for Proton Pump Inhibitor-Resistant Reflux Esophagitis. *Digestion*, **95**, 156-161. <https://doi.org/10.1159/000456072>
- [32] Zou, S., Ouyang, M., Cheng, Q., *et al.* (2024) Acid-Suppressive Drugs: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Their Nocturnal Acid-Inhibitory Effect. *Pharmacotherapy*, **44**, 171-183. <https://doi.org/10.1002/phar.2899>
- [33] Koek, G.H., Sifrim, D., Lerut, T., *et al.* (2003) Effect of the GABA_B Agonist Baclofen in Patients with Symptoms and Duodeno-Gastro-Oesophageal Reflux Refractory to Proton Pump Inhibitors. *Gut*, **52**, 1397-1402. <https://doi.org/10.1136/gut.52.10.1397>
- [34] Li, S., Shi, S., Chen, F., *et al.* (2014) The Effects of Baclofen for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology Research and Practice*, **2014**, Article ID: 307805. <https://doi.org/10.1155/2014/307805>
- [35] Shaheen, N.J., Denison, H., Björck, K., *et al.* (2013) Efficacy and Safety of Lesogaberan in Gastro-Oesophageal Reflux Disease: A Randomised Controlled Trial. *Gut*, **62**, 1248-1255. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302737>
- [36] Lee, H., Kim, J.H., Min, B.H., *et al.* (2010) Efficacy of Venlafaxine for Symptomatic Relief in Young Adult Patients with Functional Chest Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *American Journal of Gastroenterology*, **105**, 1504-1512. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.82>
- [37] Sawada, A., Hashimoto, A., Uemura, R., *et al.* (2020) Effect of EP1 Receptor Antagonist on Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations in Humans. *Digestion*, **101**, 270-278. <https://doi.org/10.1159/000499333>
- [38] Rouzade-Dominguez, M.L., Pezous, N., David, O.J., *et al.* (2017) The Selective Metabotropic Glutamate Receptor 5 Antagonist Mavoglurant (AFQ056) Reduces the Incidence of Reflux Episodes in Dogs and Patients with Moderate to Severe Gastroesophageal Reflux Disease. *Neurogastroenterology & Motility*, **29**, e13058. <https://doi.org/10.1111/nmo.13058>
- [39] Fackler, W.K., Ours, T.M., Vaezi, M.F., *et al.* (2002) Long-Term Effect of H₂RA Therapy on Nocturnal Gastric Acid Breakthrough. *Gastroenterology*, **122**, 625-632. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.31876>
- [40] Usai-Satta, P., Bellini, M., Morelli, O., *et al.* (2020) Gastroparesis: New Insights into an Old Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 2333-2348. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2333>
- [41] Mermelstein, J., Chait, M.A. and Chait, M.M. (2018) Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Challenges and Solutions. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, **11**, 119-134. <https://doi.org/10.2147/CEG.S121056>
- [42] Ren, L.H., Chen, W.X., Qian, L.J., *et al.* (2014) Addition of Prokinetics to PPI Therapy in Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 2412-2419. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2412>
- [43] Bron, B. and Massih, L. (1980) Domperidone: A Drug with Powerful Action on the Lower Esophageal Sphincter Pressure. *Digestion*, **20**, 375-378. <https://doi.org/10.1159/000198476>
- [44] Taghvaei, T., Kazemi, A., Hosseini, V., *et al.* (2019) Evaluation of the Additive Effect of Domperidone on Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease; A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, **11**, 24-31. <https://doi.org/10.15171/mejdd.2018.124>

- [45] Kessing, B.F., Smout, A.J., Bennink, R.J., *et al.* (2014) Prucalopride Decreases Esophageal Acid Exposure and Accelerates Gastric Emptying in Healthy Subjects. *Neurogastroenterology & Motility*, **26**, 1079-1086. <https://doi.org/10.1111/nmo.12359>
- [46] Hershovici, T. and Fass, R. (2011) Pharmacological Management of GERD: Where Does It Stand Now? *Trends in Pharmacological Sciences*, **32**, 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.02.007>
- [47] Richter, J.E. (2007) How to Manage Refractory GERD. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, **4**, 658-664. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0979>
- [48] Gweon, T.G., Park, J.H., Kim, B.W., *et al.* (2018) Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*, **12**, 46-50. <https://doi.org/10.5009/gnl17078>
- [49] Savarino, V., Pace, F. and Scarpignato, C. (2017) Randomised Clinical Trial: Mucosal Protection Combined with Acid Suppression in the Treatment of Non-Erosive Reflux Disease—Efficacy of Esoxx, a Hyaluronic Acid-Chondroitin Sulphate Based Bioadhesive Formulation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **45**, 631-642. <https://doi.org/10.1111/apt.13914>
- [50] 林燕芳, 王雯, 王宝珊, 等. miR-144 在大鼠反流性食管炎中的作用和机制[J]. 临床消化病杂志, 2019, 31(1): 1-5.
- [51] Kuipers, T., Oude, N.R., van den Wijngaard, R.M., *et al.* (2024) Zivarel for PPI-Refractory Reflux Symptoms: Efficacy and Mechanisms of Action in Humans. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **59**, 384-389. <https://doi.org/10.1080/00365521.2023.2290457>
- [52] Müller, M., Labenz, G., Borkenstein, D.P., *et al.* (2019) Alginate on Demand as Add-on for Patients with Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Insufficient PPI Effect. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **144**, e30-e35. <https://doi.org/10.1055/a-0736-5959>
- [53] Reimer, C., Lødrup, A.B., Smith, G., *et al.* (2016) Randomised Clinical Trial: Alginate (Gaviscon Advance) vs. Placebo as Add-on Therapy in Reflux Patients with Inadequate Response to a Once Daily Proton Pump Inhibitor. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **43**, 899-909. <https://doi.org/10.1111/apt.13567>
- [54] Savarino, E., Gemignani, L., Pohl, D., *et al.* (2011) Oesophageal Motility and Bolus Transit Abnormalities Increase in Parallel with the Severity of Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **34**, 476-486. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x>
- [55] Varia, I., Logue, E., O'Connor, C., *et al.* (2000) Randomized Trial of Sertraline in Patients with Unexplained Chest Pain of Noncardiac Origin. *American Heart Journal*, **140**, 367-372. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.108514>
- [56] Rohof, W.O., Bennink, R.J., de Ruigh, A.A., *et al.* (2012) Effect of Azithromycin on Acid Reflux, Hiatus Hernia and Proximal Acid Pocket in the Postprandial Period. *Gut*, **61**, 1670-1677. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300926>
- [57] Malekpour, H., Noori, A., Abdi, S., *et al.* (2023) Is the Addition of Sublingual Melatonin to Omeprazole Superior to Omeprazole Alone in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms: A Clinical Trial. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **34**, 1206-1211. <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.23021>
- [58] 孔凯, 杨正武. 氟哌噻吨美利曲辛辅助治疗难治性胃食管反流病疗效及安全性 meta 分析[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(13): 1964-1969.
- [59] Krarup, A.L., Ny, L., Gunnarsson, J., *et al.* (2013) Randomized Clinical Trial: Inhibition of the TRPV1 System in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease and a Partial Response to PPI Treatment Is Not Associated with Analgesia to Esophageal Experimental Pain. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **48**, 274-284. <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.758769>
- [60] Vaezi, M.F., Fass, R., Vakil, N., *et al.* (2020) IW-3718 Reduces Heartburn Severity in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology*, **158**, 2093-2103. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.031>
- [61] 陆明军, 谭诗云. 舒肝解郁胶囊联合常规治疗对难治性胃食管反流病患者的症状改善、心理精神及生活质量的影响[J]. 广西医学, 2019, 41(18): 2301-2305, 2325.
- [62] 石俊生. 温针灸联合健脾和胃降逆汤治疗难治性胃食管反流病的效果分析[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(18): 3112-3114.
- [63] 刘亚欣. 辛苦苦降法结合穴位埋线干预难治性胃食管反流病患者生活质量研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 中国中医科学院, 2019.