

TIF在胃食管反流病治疗中的研究进展

冉 粒, 李 洋

重庆医科大学附属第二医院胃肠肛肠外科, 重庆

收稿日期: 2023年1月3日; 录用日期: 2023年1月28日; 发布日期: 2023年2月6日

摘 要

胃食管反流病一种在人群中发病较高的一种疾病, 可引起患者以反酸、烧心为主要症状的临床表现。目前药物治疗是胃食管反流病的一线治疗方案, 对于保守治疗控制不佳的患者可以选择内镜或者外科手术治疗。经口无切口胃底折叠术(TIF)是一项用于治疗胃食管反流病的内镜治疗手段。本文对目前该术式的治疗研究进展进行综述。

关键词

胃食管反流病, 胃底折叠术, TIF

Research Progress of TIF in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

Li Ran, Yang Li

Department of Gastroentero-anorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 3rd, 2023; accepted: Jan. 28th, 2023; published: Feb. 6th, 2023

Abstract

Gastroesophageal reflux disease is a disease with a high incidence in the population, which can cause the clinical manifestations of patients with acid reflux and heartburn as the main symptoms. Currently, drug therapy is the first-line treatment of gastroesophageal reflux disease, and patients with poor conservative treatment can choose endoscopic or surgical treatment. Transoral incisionless fundoplication (TIF) is an endoscopic procedure for the treatment of gastroesophageal reflux disease. This article reviews the current research progress in the treatment of TIF.

Keywords

Gastroesophageal Reflux Disease, Fundoplication, TIF

Copyright © 2023 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. 引言

胃食管反流病(GERD, gastroesophageal reflux disease)的特征是胃内容物反流到食管引起的胃灼热和酸反流等症状。是常见的消化道疾病之一, 在全球范围内流行较广, 具有一定的地域差异性, 在中美洲的研究中, 胃食管反流症状的患病率最高(19.6%), 亚洲最低(10.0%), 尤其是东南亚国家(7.4%) [1]。反流液由不同水平的酸、胆汁、胃蛋白酶、食物内容物和正常肠道菌群组成[2]。根据蒙特利尔共识, 胃食管反流被定义为食管内胃内容物的反流, 引起麻烦的症状, 损害生活质量, 或导致粘膜损伤和并发症[3]。目前 GERD 治疗的主要目标是以最具成本效益的方式, 药物治疗是 GERD 的一线疗法。质子泵抑制剂(PPI, proton pump inhibitor)是治疗 GERD 的首选药物, 常联合促胃肠动力药物、胃肠黏膜保护剂等, 对于药物控制不佳则行外科手术治疗。目前, 标准的抗反流手术为腹腔镜食管裂孔疝修补术 + 胃底折叠术, 常用术式包括完全胃底折叠(Nissen, 360°折叠)和部分胃底折叠(Toupet, 270°折叠和 Dor, 180°折叠) [4]。

经口无切口胃底折叠术(TIF, transoral incisionless fundoplication)于 2006 年推出, 旨在通过内镜技术实施胃底折叠治疗胃食管反流病, 主要借助 EsophyX 设备实施手术。EsophyX 设备的临床应用已经诞生了四种程序: 腔内胃底折叠术(ELF, Endoluminal fundoplication), 经口无切口胃底折叠术 1.0 (TIF 1.0), 经口无切口胃底折叠术 2.0 (TIF 2.0)和腹腔镜食管裂孔疝修补术联合经口无切口胃底折叠术 2.0 (HH-TIF) [5]。在临床应用中改善患者症状具有与药物治疗同等治疗效果, 本文针对目前 TIF 治疗胃食管反流病的研究进展进行文献综述。

2. TIF 应用现状

抗反流屏障是反流事件负担和反流机制的主要决定因素。抗反流屏障是一个复杂的解剖高压区, 通过食道下括约肌和膈肌脚之间的协同作用而产生。这种屏障的功能是由胃食管瓣膜的结构维持的, 它由食管膈韧带和胃贲门的胃吊索纤维支撑。这些支撑结构有助于维持食管下括约肌在外膈肌内的位置, 这样两者可以重叠并形成更有效的屏障。反流的严重程度与抗反流屏障的每一个组成部分功能障碍的严重程度相关[6]。药物治疗虽说能控制胃液反流产生的症状, 但不能有效减少反流的频率, 通过胃底折叠能够实现胃食管结合部抗反流屏障的加强从而实现减少胃液反流频率。TIF 是使用经口纵向旋转技术推进并固定食管下段周围的胃底, 能够实现真正意义上的胃底折叠[7]。在 TIF 技术与设备迭代更替中, 通过 TIF 的应用越来越简便, 食管下端的折叠包裹也更加的完全, 治疗效果方面也表现良好。TIF 2.0 的主要目标是通过在胃食管结合部(GEJ, gastroesophageal junction)上方 2~3 cm 处发射稳定 T/H 形固定物, 并逐步应用 270°食管胃包裹术, 实施内镜下胃底折叠术以恢复 His 角的完整性[8]。

在近来的研究报告中, TIF 的应用研究报告了良好的结局。在 Testoni 等[9]的研究报告中, 采用经口无切口胃底折叠术(TIF)联合 Medigus 超声外科内吻合器(MUSE)对 45 名胃食管反流患者进行治疗, 结论显示 MUSE 的 TIF 显著改善了患者症状和减少了 PPI 的使用。MUSE 设备包括腔内吻合器和连接到腔内

吻合器的控制台, 包含一个摄像头和超声波测距仪, 各种传感器, 一个用于充气和灌洗的泵, 以及一个吸入系统。在 Bell 等[10]的一项前瞻性研究中描述了手术方法, 151 名使用 EsophyX 设备接受改良 TIF 2.0 的患者的长期结果证明该手术的持续时间长达 9 年。胃食管反流病 - 健康相关生活质量评价量表 (GERD-HRQL, gastroesophageal reflux disease-health related quality of life) 和反流评分在 TIF 后有所改善并保持稳定, 中位为 4.92 年, 69-80% 的患者通过症状反应和 PPI 使用获得了成功的结果。在 Choi 等[11]的研究报告中, 使用经口无切口胃底折叠术(TIF)和腹腔镜食管裂孔疝修补术相结合的手术方法。根据 GERD-HRQL, 术后胃灼热评分由基线 23.26 降至 7.37 ($p < 0.01$) 和反流评分由 14.26 降至 0 ($p = 0.05$), 二者显著下降。该方法使用内镜和外科手术相结合的方法。该研究结果表明, 联合食管裂孔疝修补的 TIF(即 cTIF), 在减少大量 GERD 患者的反流症状方面是安全有效的。

3. TIF 的疗效

2009 年, Cadière [12] 等报告了对 14 名患者为期 2 年的随访, 在 2 年时, 没有报告与 TIF 相关的不良事件。与术前基线相比, 64% 的患者维持了 $\geq 50\%$ 的 GERD-HRQL 评分改善。TIF 可有效消除 93% 患者的胃灼热和 71% 患者的每日 PPI 治疗。尽管 50% 的患者每天经历胀气和胀气感。

2010 年, Testoni 等[13]的一项研究报告了 20 例患者进行 TIF 后 6 月的相关分析, 18 例患者中有 10 例完全停止每日 PPI (55.6%), 4 例将其降低了 50% 以上(22.2%), 4 例继续使用与治疗前相同的剂量。8 例(61.5%)患者术后不再出现裂孔疝。虽有患者再次出现食管裂孔疝, 但均比术前分级要好。治疗后总反流和酸反流明显减少。所有病例均按规程要求住院 1 天, 无穿孔、出血或严重感染等严重并发症发生。所有患者术后 6 小时内主诉轻度至中度胃脘痛, 12 例(60%)需要使用镇痛药, 15/20 的患者(75%)抱怨 24 小时的咽刺激, 这是插入和操作该设备的结果。4 例患者(20%)报告轻度胃脘痛持续 3~5 天, 但不需要止痛药。

2011 年, Ihde 等[14]对 42 例患者进行中位 6 个月的随访, 18 例在 TIF 前行腹腔镜食管裂孔疝修补的患者出现中位轴向裂孔疝长度为 3 cm (1~6), 裂孔缺损中位最大横径为 4 cm (3~6), 典型 GERD 症状如胃灼热和反流被消除的比例分别为 73% (30/41) 和 76% (29/38)。79% 的患者 GERD-HRQL 评分降低了 50% 以上。42 例患者中有 10 例(24%)报告在 TIF 后继续每日使用 PPI, 而 TIF 前每日使用 PPI 的患者为 100%。28 例患者完全停用 PPI (67%), 而 4 例患者偶尔服用 PPI (10%)。在中位 6 个月的随访中, 没有吞咽困难或无法打嗝或呕吐的报告。5 名患者(12%)在 TIF 后仍对自己的“当前健康状况”不满意, 而 TIF 前有 93% (39/42) 不满意。

2012 年, 在 Testoni 等[15]的研究报告中, 总共有 35 名患者完成了 6 个月的随访, 21 例(60.0%)完全停止 PPI 治疗, 6 例(17.1%)将其减半以上, 8 例(22.9%)继续使用与手术前相同的剂量。有 26 例患者进行了完整的 24 个月随访, 11 人(42.3%)完全停止 PPI 治疗, 7 人(26.9%)将其减半以上, 8 人(30.8%)服用与手术前相同的剂量。

2015 年, Hunter 等[16]报告了一项经口无切口胃底折叠术和质子泵抑制剂(PPI)治疗胃食管反流的随机对照实验, 在 3 个月的随访中, 假手术组 42 例患者中有 15 例(36%)符合早期失败标准, 15 例患者中有 12 例(80%)接受了 TIF 交叉治疗。在 6 个月随访分析中, 87 名 TIF/安慰剂患者中有 58 名(67%)报告消除了麻烦的反流, 而 PPI 组的 42 名患者中有 19 名(45%) ($p = 0.023$)。因此该研究的主要终点, 即消除麻烦的反流, 在接受 TIF 治疗的患者比例高于奥美拉唑。

2017 年, Trad 等[17]报道了一项为期 3 年的研究报告, 这 63 例患者实施 TIF 的患者中, 60 例(95%) 在 1 年时可供分析, 55 例(87%)完成了为期两年的评估, 52 例(83%)可用于 3 年数据收集。在 3 年评估中, 90% (37/41) 的患者观察到消除了麻烦的反流。在 2 年(90%, 41/44) 和 1 年随访(88%, 42/48) 中观察到类似的

结果。在可进行1年、2年和3年随访的患者中,98% (59/60)在1年时接受了内镜评估,91% (50/55)在2年时接受了内镜评估,79% (41/52)在3年随访时接受了内镜评估。55% (33/60)的患者在TIF前筛查时被诊断为食管炎,1年时为5% (3/59),2年时为10% (5/50),3年随访时诊断为12% (5/41)。这项研究结果表明经口无切口胃底折叠术能够在3年的随访观察中达到持续缓解症状、改善反流性食管炎的作用。

2019年,Chimukangara等[18]的一项纳入57例患者的回顾性研究报道了长期随访的数据,连续57名患者接受了TIF,基线GERD-HRQL评分为24 (15~28),在术后12 (11~18)个月和97 (55~109)个月进行数据分析,GERD-HRQL评分下降到短期随访时的7 (2~18) ($p < 0.01$),长期随访时降至10 (6~14) ($p < 0.01$),5例(9%)患者在第一年内因TIF失败而接受了腹腔镜Nissen胃底折叠术。该项研究表明TIF可以持久改善一些GERD患者的疾病特异性生活质量,虽然大多数患者长期恢复药物治疗,但大多数患者对GERD症状管理感到满意。

在Testoni等[9]的研究中,35例患者完成TIF并进行随访,术前GERD-HRQL基线评分24 (17~28),术后12月有20名完成随访,GERD-HRQL基线评分7 (3~13),70% (14/20)的患者评估改善超过50%,65% (13/20)停止了PPI治疗,25% (5/20)减量治疗,10% (2/20)恢复到原有剂量治疗。3例(8.3%)患者在TIF后6小时内出现上腹痛,需要大量镇痛药。1例患者发生食管穿孔需要手术修复(2.7%),这是唯一的不良反应。在Bell等[10]的研究中在TIF后 ≥ 5 年的120例患者中,62例(51%)随访中位时间为6.8年。中位GERD-HRQL评分从基线时的PPI的21 (9.5~30)下降到4.92年的4 (2~8),并且在TIF后5~9年的62名患者中保持在5 (2~9)。64%的患者在4.92年时成功($>50%$)降低了GERD-HRQL评分,68%的患者随访 ≥ 5 年。表明了其可长期控制缓解胃食管反流症状。

4. TIF 术后并发症

在文献报道中,多数患者在术后1~2天可出院,TIF术后可能出现上腹部疼痛、胸痛、吞咽困难等短期并发症,部分患者术后出现上腹部疼痛时需要镇痛药物控制,但总体来讲,这些症状是短暂或者轻度的。部分患者还会出现严重不良反应,食管穿孔、严重肺部感染等,则需要通过腹腔镜手术治疗或者静脉输注抗生素等治疗。远期并发症则包括手术失败、复发加重等并发症。在Bell的[10]研究中33例(22%)TIF患者在术后中位14.7个月接受了腹腔镜翻修手术。事实上,TIF后已有的吞咽困难、胀气和胀气得到改善(6个月时分别为92%、79%和81%) [19]。总的来说,TIF具有较强的安全性,随着对设备和技术的改进,程序对操作员更加友好,但针对任何新用户的严格、标准化培训和严格的教育课程对于保持TIF的安全性至关重要[20]。

5. TIF 术成本效益

在Trad等[21]的研究报告中,分析了LNF(腹腔镜Nissen胃底折叠术)患者和TIF患者的花费,有2734名LNF患者和73名TIF患者可用于成本分析。每位LNF患者2年内的平均总费用为99,256美元,而每位TIF患者为71,691美元。LNF患者在2年内的平均护理成本的总和为124,000美元,而TIF患者为66,000美元。作者分析认为TIF 2.0程序似乎具有成本效益。在适当的患者群体中,TIF 2.0程序似乎可能是LNF的一种具有成本效益的替代方案。

McCarty等[22]通过模型设计,计算评估三种竞争策略的成本效益:1)奥美拉唑20mg,每日两次;2)经口无切口胃底折叠术(TIF 2.0);3)腹腔镜尼森胃底折叠术(LNF)。分析TIF 2.0的平均成本为13978.63美元,而LNF为17658.47美元,PPI为10931.49美元。与PPI策略相比,TIF 2.0具有成本效益,增量成本为3047美元。基于这项研究,TIF 2.0对于有症状的GERD患者,尽管每天两次PPI使用低剂量,但具有成本效益。

6. 讨论

本文综述了 TIF 临床应用以来相关研究报告, 虽说有不少文献进行报道, 也有新技术的研究与应用, 但总的来讲仍缺乏深入性, 缺乏大型的临床系统分析。针对目前研究分析来看, TIF 是一项通过内镜实施的治疗胃食管反流的技术, 总体来讲, 具有创伤小、术后并发症少等优点。TIF 在控制胃食管反流症状方面也表现出良好结局, 在成本效益方面也具有优势, 将其用于治疗具有适应症胃食管反流病似乎是药物治疗或者腹腔镜手术治疗的良好替代方案。

在传统 TIF 的治疗应用中, 患者选择至关重要, 患者选择不当是治疗失败的重大影响因素。多数研究中 TIF 适用于食管裂孔疝 ≤ 3 cm 的患者, 目前有研究应用 EsophyX Z 设备对合并有较大食管裂孔疝实施 TIF 及腹腔镜食管裂孔疝修补术, 结局显示联合手术具有良好的症状控制效果, 安全性较高[11] [23]。但基于研究案例较少, 这需要更多的研究报告支持。目前在国内没有具体的研究报道 TIF 的应用, 可能基于目前研究报道的局限性以及设备、技术方法推广受限等, TIF 在国内尚未推广使用。

综上所述, 虽然目前关于 TIF 的研究数据很有前景, 并提供了治疗手段来解决胃食管反流管理中其他治疗手段出现的并发症、效益等问题差距, 但仍有有待改进和完善的探索领域。该技术本身尚未达到最佳潜力, 其应用方面的差别仍有待探索。

致 谢

在本文的撰写过程中, 特别感谢导师李洋教授提供的指导与帮助。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Sharma, P. and Yadlapati, R. (2021) Pathophysiology and Treatment Options for Gastroesophageal Reflux Disease: Looking beyond Acid. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1486**, 3-14. <https://doi.org/10.1111/nyas.14501>
- [3] 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. *The American Journal of Gastroenterology*, **101**, 1900-1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- [4] 汪忠镐, 吴继敏, 胡志伟, 等. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2020, 7(1): 1-28.
- [5] Ihde, G.M. (2020) The Evolution of TIF: Transoral Incisionless Fundoplication. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **13**. <https://doi.org/10.1177/1756284820924206>
- [6] Tack, J. and Pandolfino, J.E. (2018) Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, **154**, 277-288. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047>
- [7] Chang, K.J. and Bell, R. (2020) Transoral Incisionless Fundoplication. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, **30**, 267-289. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.008>
- [8] Bazerbachi, F., Krishnan, K. and Abu Dayyeh, B.K. (2019) Endoscopic GERD Therapy: A Primer for the Transoral Incisionless Fundoplication Procedure. *Gastrointestinal Endoscopy*, **90**, 370-383. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.05.028>
- [9] Testoni, S.G.G., Cilona M.B., Mazzoleni, G., *et al.* (2022) Transoral Incisionless Fundoplication with Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE) for the Treatment of Gastro-Esophageal Reflux Disease: Outcomes Up to 3 Years. *Surgical Endoscopy*, **36**, 5023-5031. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08860-w>
- [10] Bell, R.C.W., Freeman, K., Heidrick, R., *et al.* (2021) Transoral Incisionless Fundoplication Demonstrates Durability at Up to 9 Years. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **14**. <https://doi.org/10.1177/17562848211004827>
- [11] Choi, A.Y., Roccatto, M.K., Samarasena, J.B., *et al.* (2021) Novel Interdisciplinary Approach to GERD: Concomitant Laparoscopic Hiatal Hernia Repair with Transoral Incisionless Fundoplication. *Journal of the American College of Surgeons*, **232**, 309-318. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.11.021>
- [12] Cadière, G., Van Sante, N., Graves, J.E., *et al.* (2009) Two-Year Results of a Feasibility Study on Antireflux Transoral Incisionless Fundoplication Using EsophyX. *Surgical Endoscopy*, **23**, 957-964.

- <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0384-8>
- [13] Testoni, P.A., Corsetti, M., Di Pietro, S., *et al.* (2010) Effect of Transoral Incisionless Fundoplication on Symptoms, PPI Use, and pH-Impedance Refluxes of GERD Patients. *World Journal of Surgery*, **34**, 750-757. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0394-7>
- [14] Ihde, G.M., Besancon, K. and Deljkich, E. (2011) Short-Term Safety and Symptomatic Outcomes of Transoral Incisionless Fundoplication with or without Hiatal Hernia Repair in Patients with Chronic Gastroesophageal Reflux Disease. *The American Journal of Surgery*, **202**, 740-747. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.06.035>
- [15] Testoni, P.A., Vailati, C., Testoni, S., *et al.* (2012) Transoral Incisionless Fundoplication (TIF 2.0) with EsophyX for Gastroesophageal Reflux Disease: Long-Term Results and Findings Affecting Outcome. *Surgical Endoscopy*, **26**, 1425-1435. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-2050-1>
- [16] Hunter, J.G., Kahrilas, P.J., Bell, R.C.W., *et al.* (2015) Efficacy of Transoral Fundoplication vs Omeprazole for Treatment of Regurgitation in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*, **148**, 324-333. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.009>
- [17] Trad, K.S., Fox, M.A., Simoni, G., *et al.* (2017) Transoral Fundoplication Offers Durable Symptom Control for Chronic GERD: 3-Year Report from the TEMPO Randomized Trial with a Crossover Arm. *Surgical Endoscopy*, **31**, 2498-2508. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5252-8>
- [18] Chimukangara, M., Jalilvand, A.D., Melvin, W.S., *et al.* (2019) Long-Term Reported Outcomes of Transoral Incisionless Fundoplication: An 8-Year Cohort Study. *Surgical Endoscopy*, **33**, 1304-1309. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6403-x>
- [19] Trad, K.S., Barnes, W.E., Simoni, G., *et al.* (2015) Transoral Incisionless Fundoplication Effective in Eliminating GERD Symptoms in Partial Responders to Proton Pump Inhibitor Therapy at 6 Months. *Surgical Innovation*, **22**, 26-40. <https://doi.org/10.1177/1553350614526788>
- [20] Sami Trad, K. (2016) Transoral Incisionless Fundoplication: Current Status. *Current Opinion in Gastroenterology*, **32**, 338-343. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000275>
- [21] Trad, K.S., Barnes, W.E., Prevou, E.R., *et al.* (2017) The TEMPO Trial at 5 Years: Transoral Fundoplication (TIF 2.0) Is Safe, Durable, and Cost-Effective. *Surgical Innovation*, **25**, 149-157. <https://doi.org/10.1177/1553350618755214>
- [22] McCarty, T.R., Jirapinyo, P., James, L.P., *et al.* (2022) Transoral Incisionless Fundoplication Is Cost-Effective for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Endoscopy International Open*, **10**, E923-E932. <https://doi.org/10.1055/a-1783-9378>
- [23] Gisi, C., Wang, K., Khan, F., *et al.* (2021) Efficacy and Patient Satisfaction of Single-Session Transoral Incisionless Fundoplication and Laparoscopic Hernia Repair. *Surgical Endoscopy*, **35**, 921-927. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07796-x>