

反流性食管炎发病机制及诊治进展

于莹莹¹, 宋嗣恩¹, 周喜汉²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

摘要: 反流性食管炎是临床上常见的疾病,以反酸、烧心(胸骨后烧灼感)为主要临床表现。近年来,许多学者深入研究反流性食管炎的发病机制、诊治方法,并取得一定进展。本文在阐述反流性食管炎发病机制、诊断方法的基础上,对反流性食管炎的治疗方法作综述。

关键词: 反流性食管炎;发病机制;诊断;治疗

中图分类号: R571 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)05-0490-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.05.025

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是指胃十二指肠内容物、肠液反流入食管,其酸性胃内容物物质导致食管黏膜组织破损引起的慢性炎症病变,严重的患者可合并有食管溃疡、狭窄甚至癌变。随着经济水平的日益提高,人们不健康的饮食方式导致疾病的发生。近年来,反流性食管炎的发病率有所升高,其发病机制、诊治方法成为国内外学者研究的热点。在此基础上,本文对反流性食管炎发病机制、诊断方法以及治疗方式法进行综述,报告如下。

1 RE 发病机制

RE的发病机制一方面是抗反流物防御机制减弱,另一方面是反流物对食管黏膜的攻击作用。随着研究深入,有学者提出RE的发病亦可能与自主神经功能失调、心理因素有关。国外相关研究^[1]表明社会心理压力与反流性食管炎有显著关系并在症状表现和自然病史中发挥潜在作用。RE发生率与焦虑和抑郁有关,致生活质量降低^[2]。王风云等^[3]认为食管下括约肌(LES)压力低下是造成胃食管反流病(GEDR)的一个重要的决定因素。近年来,也有学者从分子水平入手,结合RE致病的相关因素及机制,探讨不同信号通路及蛋白在食管黏膜中的表达,其中包括诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、紧密连接蛋白(TJ)、成束蛋白(fascin)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、增殖细胞核抗原(PCNA)、环氧合酶-2(COX-2)、蛋白酶激活受体-2(PAR-2)、瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员1

(TRPV1)和谷胱甘肽S转移酶(GSTs)等,这些功能蛋白在RE的发生及发展中处于不断变化的状态,因此对研究RE的发生机制有一定的帮助^[4]。也有研究^[5]显示AT1蛋白的高表达和Mas蛋白的低表达在RE的发生及发展过程中具有密切的负相关性。

在西方国家,人们普遍认为向心性肥胖与RE有关^[6],同样日本相关研究^[7]通过测量肚脐周围内脏脂肪面积证实向心性肥胖与男性及女性的RE均有关,为RE的独立危险因素;其中吸烟、饮酒及血清甘油三酯水平与男性RE有关,且当日过量饮酒,而非饮酒频率,与RE严重程度有关。研究显示^[8]性别、年龄、体重指数(BMI)、吸烟、饮酒、代谢综合征(MS)、合并食管裂孔疝、硬皮病、妊娠期妇女均为RE发病相关的危险因素,Ashktorab等^[9]认为幽门螺杆菌(Hp)感染是RE的保护性因素。

2 诊断方法

2014年中国胃食管反流病专家共识意见^[10]指出,国外学者认为只要有典型的反流性食管炎症状就可以考虑诊断为RE,并可进一步行质子泵抑制剂(PPI)作试验性治疗,若是治疗效果佳诊断则成立,仅在疗效欠佳时才行内镜检查^[11]。诊断RE时要注意有无反流及其严重程度以及是否伴有食管炎等。国内学者同样认为RE的临床症状对诊断RE非常重要,本次共识再次提出对拟诊患者建议先行内镜检查。

2.1 食管滴酸试验 由于酸与RE两者的关系并不

第一作者简介: 于莹莹(1993-),女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:消化系统基础与临床,E-mail:1977196333@qq.com

通信作者简介: 周喜汉(1966-),男,硕士,主任医师/教授,硕士生导师,研究方向:结肠癌基础与临床研究,E-mail:zhxh1966@sohu.com

一定同时存在,并不能直接证明 RE 的存在,因此其诊断价值具有局限性。

2.2 内窥镜检查 内窥镜检查是诊断 RE 主要方式,其可显示不同程度的 RE 的症状,明确食管良、恶性病变及 Barrett 食管等,并会对药物疗效的评估提供客观的依据。内镜下检查具有直观、创伤小、方便操作的优点。Kasyap 等^[12]研究显示内镜检查证实有 RE 患者中,88.70%有典型或非典型的胃食管反流症状,11.30%无症状,洛杉矶分类的严重程度等级为 A 级 31.80%,B 级 39.40%,C 级 33.80%,D 级 4.90%。庞晓阳^[13]认为内镜对 RE 检出率有增高趋势,以轻度为主。

2.3 放射学检查 放射学检查包括食管吞钡 X 线检查、核素胃食管反流检测等。其中食管吞钡 X 线检查对诊断 RE 敏感性较低,对于不愿接受或不能耐受内镜检查者可行该检查,其目的主要是排除食管癌等其他食管疾病,因此不把它作为诊断的常规方法。核素胃食管反流检测是未来医学界研究的方向,其特异性和灵敏性仍然存在争议,目前尚未普及。毛朝亮等^[14]提示胃镜检查对 RE 更有诊断价值,而 X 线钡剂造影对食管裂孔疝更有诊断价值。吴小勇等^[15]对数字胃肠造影和内镜检查中反流性食管炎的分度/分级表现进行分析,结果发现两种方法具有中等强度的一致性,具有较好的临床应用价值。

2.4 24 h 食管 pH 测定 24 h 食管 pH 测定是通过内镜将 Bravo 胶囊固定于远端食管来检测食管的 pH 值,具有高敏感性、高特异性的特点。如导管置入引起的鼻喉不适、限制患者的日常活动及饮食、临床操作困难、导管位置不正确导致导管移位等均可影响其准确性。24 h 食管 pH 测定适用于评估胃食管反流病 (GERD) 和内镜检查正常者、考虑进行内镜检查或外科反流手术治疗者、具有典型反流症状但未通过经验性 PPI 治疗者、具有非典型症状但未通过经验性 PPI 治疗的患者、不能耐受常规导管监测的患者。使用 Bravo 胶囊的相对禁忌证有孕妇、潜在出血倾向、食管狭窄或静脉曲张、憩室和伴有肠上皮化生的严重食管炎,既往有上消化道手术史、卓-艾综合征病史、恶性肿瘤或活动性克罗恩病史,还包括存在可能干扰信号传输的心脏起搏器或除颤器^[16]。通过英国一个高等教育中心使用两年 Bravo 无线食管 pH 监测系统的经验表明使用 Bravo 无线 pH 监测系统监测食管 pH 值在 93.6% 的病例中是成功的,48 h 记录试验将反流性食管炎的检出率提高了 16%^[17]。

2.5 质子泵抑制剂试验(PPI 试验) PPI 试验简便、

有效,可作为初步诊断方法。对拟诊或疑有反流相关食管外症状的患者,尤其是上消化道内镜检查阴性者,可采用诊断性治疗^[18]。林泳等^[19]通过荟萃分析显示 PPI 试验具备中等程度的诊断效能。

2.6 食管内压力监测 食管测压是诊断食管动力异常的重要手段,其了解食管动力状态,用于术前评估,因其异常并非特异性表现,不能作为诊断手段。

2.7 唾液胃蛋白酶检测(Peptest) 唾液胃蛋白酶检测是一种全新的、无创的唾液测试产品,为反流疾病诊断提供客观依据。相关研究表明有反流症状患者唾液胃蛋白酶检出率和浓度高于对照组,而功能性烧心组唾液胃蛋白酶检出率和浓度未见升高,此方法有助于进一步区分胃食管反流病亚型、提高诊断效率及指导治疗^[20]。

3 RE 治疗方法

3.1 健康生活指导 改变生活方式及饮食习惯。反流性食管炎患者餐后保持直立位,躺下时抬高床头,避免右侧卧位,减少食管黏膜的酸暴露时间。患者应以高蛋白、高纤维、低脂肪为主,减少胃酸分泌,降低 LES 张力。此外,戒烟酒对 RE 治疗也很重要。在药物方面,避免使用如硝酸甘油制剂、钙拮抗剂、茶碱及多巴胺受体激动剂等。

3.2 药物治疗

3.2.1 制酸剂 制酸剂常见的药物有氢氧化铝、氧化镁、碳酸钙等,这些药物能够中和反流物中的酸性物质,可缓解轻至中度 RE 的症状。

3.2.2 黏膜保护剂 黏膜保护剂可在保护病损黏膜表面形成保护膜,阻止酸性食物与损伤黏膜的接触,从而达到治疗的效果。在临床上,常见黏膜保护剂有硫糖铝、瑞巴派特、胶体次枸橼酸铋盐等。有研究发现对于 RE 患者,瑞巴派特和埃索美拉唑联合治疗优于埃索美拉唑单药治疗,瑞巴派特可被视为是一种相关且有效的辅助药物^[21]。

3.2.3 H₂受体拮抗剂(H₂RA) H₂RA 通过阻断壁细胞表面的组胺受体,降低 24 h 胃酸分泌量和减少反流物对食管黏膜上皮细胞的损害,从而达到减轻症状的目的。H₂受体拮抗剂常用的有西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁等。张遥等^[22]研究结果显示 H₂RA 可有效改善患者的临床症状,具有良好的临床应用价值。同时予 H₂RA 和 PPI 可增强胃酸抑制,使食管组织有效愈合^[23]。

3.2.4 质子泵抑制剂(PPI) 在临床上,常见的 PPI 有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑等。有研究分析表明在 9 种不同剂量的 PPI 与

H₂RA 中,足量/标准剂量艾司奥美拉唑(每天 40 mg)是治愈 RE 最有效的药物,应推荐作为一线治疗药物^[24]。沃诺拉赞(vonoprazan,VPZ)属于钾离子竞争性酸阻滞剂,是一种新型可逆性 PPI,具有强劲、持久的抑制胃酸分泌作用^[25]。与 PPI 一样,vonoprazan 抑制胃 H⁺-K⁺-ATP 酶,是一种催化酸分泌途径中最后一步的酶,差别在于 vonoprazan 以 K⁺ 竞争性和可逆性方式抑制酶的作用,其对胃酸分泌的抑制作用(pKa 9.4)在很大程度上不受环境 pH 值的影响,因为它在酸性和静息条件下在壁细胞中积累^[26]。在动物研究中^[27],vonoprazan 对胃酸分泌产生了比兰索拉唑更有效和持续的抑制作用。在健康志愿者中,单剂量的 vonoprazan 1-120 mg 耐受性良好,并产生了快速、长期和剂量相关的 24 h 胃酸分泌抑制^[28]。VPZ 对大多数耐 PPI 的 RE 患者有效^[29]。

3.2.5 促动力药 促动力药是通过提高 LES 的压力,减轻胃食管反流。目前,常见的促动力药有多潘立酮、莫沙必利、依托比利、西沙比利、盐酸曲美布汀、甲氧氯普胺等。研究认为联合促动力药治疗 RE 疗效显著,可以有效控制症状,缩短疗程,不良反应小^[30]。

3.2.6 中西医疗法 上消化道的动力障碍导致胃酸、胃蛋白酶和胆汁反流入食管,破坏黏膜屏障功能导致 RE 的形成,这是中西医的共同认识。王晓凤等^[31]也认为口服奥美拉唑、吗丁啉联用中药治疗 RE 效果较好,优势明显。

3.2.7 心理护理干预疗法 解决精神心理异常在 RE 治疗中起关键性作用,因此积极地对 RE 患者进行精神心理因素方面的疏导与干预,可缓解临床症状,提高疗效^[32]。而且在难治性反流性食管炎(RRE)等消化系统心身疾病的治疗中,除了常规抑酸、促进胃肠动力外,适当地进行心理干预亦非常重要。苏有盛等^[33]发现联合黛力新治疗,具有良好的短期效果,可明显改善焦虑、抑郁症状,提高有效率。同时李沛^[34]研究表明综合护理干预在老年 RE 患者护理中的临床应用效果确切。

3.2.8 综合用药治疗和维持治疗 临床上以抑制胃酸分泌、保护黏膜及促进胃肠动力为主要综合治疗手段。国外有研究表明^[35]作为 RE 患者的维持治疗,按需 PPI 治疗优于每日 PPI 治疗和安慰剂治疗,其治疗依从性和患者满意度更高。有研究^[36]显示联合应用雷贝拉唑与奥美拉唑是一种安全、有效的治疗老年性 RE 的方法。崔星华等^[37]研究表明莫沙必利联合雷贝拉唑治疗 6 周对缓解 RE 症状最为显著,内镜检查食管黏膜改善程度均优于 4 周组及 8 周组。

3.3 外科手术治疗 外科手术适用于食管狭窄扩张治疗无效、反流症状严重且内科治疗无效、不能治愈的食管溃疡出血、中度以上异型增生等患者。其手术方式包括外科抗反流术、腹腔镜下胃底折叠术等。LOTUS 研究^[38]是一项开展于欧洲 11 个国家的 5 年探索性、随机、开放性、平行对照研究,旨在评估艾司奥美拉唑与标准腹腔镜下抗反流手术治疗疗效,结果表明长期药物治疗与抗反流手术治疗疗效相当,安全性相似。

3.4 内镜下治疗 内镜下治疗包括 GERD 防反流治疗、贲门缝扎术、黏膜下注射药物、射频能量、热损伤等方式。其作为一种新兴的治疗技术,具有创伤小、副作用少、恢复快等特点,但其长期临床治疗效果有待进一步研究。Stretta 程序已在多种研究中被证明是一种安全、有效、耐用和可重复的腔内治疗方法^[39]。适用于胃灼热或反流症状、食管蠕动良好、PPI 治疗不满意、24 h pH 测定显示病理性酸反流以及非糜烂性反流病或 A 级或 B 级食管炎^[40]。Liang 等^[41]对 122 名 GERD 患者施行 Stretta 手术,经研究表明 Stretta 治疗可显著改善症状并在 5 年内减少 PPI 的使用,是一种简单便捷、前景颇好、更适用于有呼吸道症状的微创治疗。使用 EsophyX 设备进行经口无切口胃底折叠术(TIF)建立一个抗反流瓣膜,在 RE 患者中具有较好的功能效果,适用于长期大剂量 PPI 治疗效果欠佳或不能耐受者、仅有轻中度胃食管连接部退化、内镜下 Hill 分级 I 或 II 级、无食道裂孔疝或较小者(≤ 2cm)^[42]。Testoni 等^[43]研究表明 TIF 可持续消除 75%~80% 患者对 PPI 的日常依赖长达 6 年,对有症状的反流性食管炎患者可能是一种有效的治疗方法。Svoboda 等^[44]对 34 例经口无切口胃底折叠术患者和 18 例腹腔镜胃底折叠术患者分别于 3 个月和 12 个月观察到相似的功效,TIF 组住院时间明显缩短且不良反应少,是安全有效的方法。

4 总结

目前,内镜检查是最常用的诊断方法,不仅可以排除上消化道器质性疾病,同时也可明确 RE 疾病表型及有无并发症;但部分反流性食管炎患者内镜阴性,故可联用 24 h 食管 pH 测定提高确诊效能。RE 由于其症状多样性,临床治疗策略应个体化。PPI 因其对食管炎愈合率、愈合速度和反流症状的缓解率疗效均显著优于 H₂RA^[45],成为治疗 RE 的首选药物。其他辅助药物和治疗包括制酸剂、黏膜保护剂、促动力药、中药、心理护理干预法等,但均不能单独用于治疗 RE。对于药物治疗无效或需要长期服药的患者,可考虑外科或内镜治疗。目前外科最常用的抗反流手术是腹腔

镜胃底折叠术,有研究表明其在短期和中期对于患者相关结局方面比药物治疗更有效,但相当比例的患者术后仍需要抗反流药物治疗,因此近年来使用率明显降低^[46]。内镜技术的迅速发展为其治疗提供了新的方向,因其侵入性和安全性均低于外科抗反流手术,现今经口无切口胃底折叠术(TIF)和射频治疗是热点,但内镜治疗的临床疗效和并发症有待进一步研究,随着医学技术的发展,微创手术是发展的趋势。

参考文献:

- [1] Song EM, Jung HK, Jung JM. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(2): 471-477.
- [2] Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, et al. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(14): 4302-4309.
- [3] 王凤云,唐旭东,刘果,等.胃食管反流病食管外症状表现特点及中西医结合治疗[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(5): 716-719.
- [4] 赛红梅,唐艳萍,李蕾.反流性食管炎相关功能蛋白表达研究进展[J]. *天津医药*, 2018, 46(3): 318-323.
- [5] 陈吉,田燕,杨磊. AT1、Mas 在反流性食管炎中的表达及意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(4): 422-427.
- [6] El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study[J]. *Gut*, 2014, 63(2): 220-229.
- [7] Matsuzaki J, Suzuki H, Kobayakawa M, et al. Association of visceral fat area, smoking, and alcohol consumption with reflux esophagitis and barrett's esophagus in Japan[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133865.
- [8] 祁崇斌,牛小平.胃食管反流病发生的危险因素及治疗进展[J]. *沈阳医学院学报*, 2018, 20(4): 355-360.
- [9] Ashktorab H, Entezari O, Nouraie M, et al. Helicobacter pylori protection against reflux esophagitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(11): 2924-2928.
- [10] 陈旻湖,侯晓华,肖英莲,等.2014年中国胃食管反流病专家共识意见[J]. *胃肠病学*, 2015, 20(3): 155-168.
- [11] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(3): 308-328.
- [12] Kasyap AK, Sah SK, Chaudhary S. Clinical spectrum and risk factors associated with asymptomatic erosive esophagitis as determined by Los Angeles classification: a cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192739.
- [13] 庞晓阳.反流性食管炎228例临床分析[J]. *航空航天医学杂志*, 2012, 23(4): 429-430.
- [14] 毛朝亮,周力.X线钡剂造影和胃镜对食管裂孔疝诊断的对比研究[J]. *贵阳医学院学报*, 2012, 37(3): 291-293.
- [15] 吴小勇,钱永红.X线检查与胃镜检查在反流性食管炎的诊断对比[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(36): 220.
- [16] Lawenko RM, Lee YY. Evaluation of gastroesophageal reflux disease using the bravo capsule pH system[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(1): 25-30.
- [17] Rao NM, Campbell DI, Rao P. Two years' experience of using the Bravo wireless oesophageal pH monitoring system at a single UK tertiary centre[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(2): 312-315.
- [18] 林三仁,许国铭,胡品津,等.中国胃食管反流病共识意见[J]. *胃肠病学*, 2007, 12(4): 233-239.
- [19] 林泳,李瑜元,聂玉强.质子泵抑制剂治疗试验诊断胃食管反流病的价值——荟萃分析[J]. *广州医学院学报*, 2006, 34(5): 40-44.
- [20] Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease[J]. *Gut*, 2015, 64(3): 373-380.
- [21] Hong SJ, Park SH, Moon JS, et al. The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: an international multicenter study[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(6): 910-916.
- [22] 张遥,徐凌哲,王婧.奥美拉唑镁肠溶片联合西咪替丁治疗反流性食管炎临床分析[J]. *河北医药*, 2015, 37(6): 879-881.
- [23] Abdul-Hussein M, Freeman J, Castell D. Concomitant administration of a histamine2 receptor antagonist and proton pump inhibitor enhances gastric acid suppression[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(12): 1124-1129.
- [24] Zhang C, Kwong JS, Yuan RX, et al. Effectiveness and tolerability of different recommended doses of PPIs and H₂RAs in GERD: network meta-analysis and GRADE system[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41021.
- [25] Oshima T, Miwa H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(3): 334-344.
- [26] Hori Y, Matsukawa J, Takeuchi T, et al. A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(3): 797-804.
- [27] Matsukawa J, Hori Y, Nishida H, et al. A comparative

- study on the modes of action of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, and lansoprazole in primary cultured rabbit gastric glands[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(9):1145-1151.
- [28] Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising TAK-438 (vonoprazan) doses in healthy male Japanese/non-Japanese subjects[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2015, 6:e94.
- [29] Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, et al. Efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis[J]. *Digestion*, 2017, 95(2):156-161.
- [30] 张意兰. 46例洛赛克联合西沙比利治疗反流性食管炎的临床观察[J]. *中外医疗*, 2013, 32(27):112-113.
- [31] 王晓凤, 张明. 中西医结合治疗反流性食管炎 82例[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2013, 21(1):41-42.
- [32] 高乐, 魏明, 邵明义, 等. 精神心理因素在反流性食管炎治疗中的影响[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(25):62-63, 65.
- [33] 苏有盛, 吴封. 黛力新联合莫沙必利-雷贝拉唑治疗反流性食管炎伴焦虑抑郁的疗效观察[J]. *青岛医药卫生*, 2018, 50(2):88-91.
- [34] 李沛. 护理干预在老年反流性食管炎患者护理中的临床应用[J]. *航空航天医学杂志*, 2018, 29(3):373-374.
- [35] Khan Z, Alastal Y, Khan MA, et al. On-demand therapy with proton pump inhibitors for maintenance treatment of nonerosive reflux disease or mild erosive esophagitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018:6417526.
- [36] 王惠玲. 雷贝拉唑联合奥美拉唑治疗老年性反流性食管炎的临床疗效观察[J]. *右江民族医学院学报*, 2014, 36(5):723-724.
- [37] 崔星华, 骆建文, 农小芬. 不同疗程莫沙必利联合雷贝拉唑对缓解反流性食管炎症状的效果比较[J]. *右江民族医学院学报*, 2015, 37(3):401-403.
- [38] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(3):308-328.
- [39] Triadafilopoulos G. Stretta; a valuable endoscopic treatment modality for gastroesophageal reflux disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(24):7730-7738.
- [40] Franciosa M, Triadafilopoulos G, Mashimo H. Stretta radiofrequency treatment for GERD: a safe and effective modality[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013(10):783815.
- [41] Liang WT, Wu JM, Wang F, et al. Stretta radiofrequency for gastroesophageal reflux disease-related respiratory symptoms: a prospective 5-year study[J]. *Minerva Chir*, 2014, 69(5):293-299.
- [42] 艾热夏提·吐洪江, 克力木·阿不都热依木. 经口不切开胃底折叠术治疗胃食管反流病的研究进展[J]. *中华胃食管反流病电子杂志*, 2017, 4(2):81-83.
- [43] Testoni PA, Testoni S, Mazzoleni G, et al. Long-term efficacy of transoral incisionless fundoplication with Esophyx (Tif 2.0) and factors affecting outcomes in GERD patients followed for up to 6 years: a prospective single-center study[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(9):2770-2780.
- [44] Svoboda P, Kantorová I, Kozumplik L, et al. Our experience with transoral incisionless plication of gastroesophageal reflux disease: NOTES procedure[J]. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58(109):1208-1213.
- [45] Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(5):CD002095.
- [46] Rickenbacher N, Kötter T, Kochen MM, et al. Fundoplication versus medical management of gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(1):143-155.

收稿日期:2018-08-21;修回日期:2018-09-28