

胃食管反流病内镜治疗进展

孙金山 综述 聂占国* 审校

(新疆军区总医院消化内科, 乌鲁木齐 830011)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2018)05-0454-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.05.018

胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)是指胃、十二指肠内容物反流入食管,引起不适症状和(或)并发症的一种疾病。其发生机制主要是食管抗反流机制缺陷,如食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)功能障碍和食管体部运动异常等。GERD 典型症状有烧心、反流,非典型症状有胸痛、反胃、咳嗽、咽喉炎、哮喘等,影响患者生活质量。

以质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)为核心的药物治疗可使大多数 GERD 症状缓解,但仍有 10%~40% 的患者经标准 PPI 治疗无效或症状不能完全缓解^[1]。对于难治性 GERD,腹腔镜胃底折叠术是目前公认的术式,但其并发症仍较高,包括持续性吞咽困难、膈肌无力、腹胀、胃排空延迟等。GERD 内镜治疗具有微创、安全、有效缓解症状等优势,逐渐受到重视。本文就近年 GERD 内镜治疗进展综述如下。

1 内镜下注射治疗

内镜下于胃食管连接处(gastroesophageal junction, GEJ)黏膜下注射生物相容性物质或聚合物材料,以增加 LES 压力,达到抗反流的目的。根据注射材料的不同,包括 Enteryx 法、GateKeeper 法、Plexiglas 法和 Durasphere 法。

1.1 Enteryx 法

Enteryx 是由 8% 聚乙烯、30% 钨粉和二甲基亚砷组成的可注射填充材料,当其与机体组织接触时,迅速形成海绵状团块,最终成为不可移动的纤维膜。该法在 2003 年获美国 FDA 批准用于 GERD 治疗,但因严重并发症(食管脓肿、食管穿孔、腹腔动脉栓塞、主动脉穿孔后死亡等)于 2005 年停止用于 GERD 治疗^[2]。

1.2 GateKeeper 法

GateKeeper 是一种以聚丙烯腈为主的水凝胶假体。该法在 GEJ 黏膜下层植入可膨胀的水凝胶假体,人工形成 LES 屏障,从而增加 LES 压力。GateKeeper 注射后可能导致严重并发症,包括严重胸痛、食管穿孔、胸腔积液等。目前该产品已停止研发和临床应用^[2]。

1.3 Plexiglas 法

该法是采用一种生物相容的、耐降解的聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)微球,内镜下注射于 LES 黏膜下层,引起轻度炎症反应并使局部膨胀,从而增加 LES 的厚度和压力,减少一过性 LES 松弛(transient LES relaxation, tLESR)。Feretis 等^[3]对 10 例难治性 GERD 行内镜下 PMMA 注射治疗,术后中位随访 14.5 月,GERD 症状严重程度评分、食管酸暴露时间(esophageal acid exposure time, EAET)均显著改善,其中 7 例停用 PPI。动物实验表明该法可有效增强胃-食管抗反流屏障,微球直径增加至 125 μm 可预防其由注射部位向其他器官组织(局部淋巴结、肝、肺等)迁移^[4]。该法安全性有待评估,操作方法尚需进一步规范和细化。

1.4 Durasphere 法

该法是采用一种主要由热解碳衣锆珠组成的无菌填充材料,内镜下注射于食管齿状线附近 4 个象限的黏膜下层,增加 LES 压力。Ganz 等^[5]报道该法治疗 10 例轻~中度 GERD,耐受性良好,无吞咽困难发生,9 例随访 12 个月,8 例 PPI 用量减少 50% 以上,其中 6 例停用 PPI,平均 DeMeester 评分由治疗前的 44.5 降至 26.5,4 例 pH 值恢复正常,无食管炎,无注射部位糜烂、溃疡或塌陷,无注射材料迁移或脱落。Durasphere 法治疗的有效性和安全性尚需进一步证实。

* 通讯作者, E-mail: 18690187665@163.com

2 Stretta 射频消融术

Stretta 射频消融术是在内镜下将带有球囊探头的射频导管经活检孔道送至齿状线附近,将球囊上展开的 4 个针样电极刺入 GEJ 固有肌层中,释放射频能量产生热能,约 60 s 后使该区域肌肉组织达到目标温度(85 ℃),射频发生器停止能量输入并启动散热,通过重复上述过程引起组织破坏、再生,从而增加 LES 的厚度和压力;同时,射频能量可破坏食管肌层迷走神经节,阻断 tLESR。因此,Stretta 射频消融术可有效防止胃酸反流,降低食管对酸反流的敏感性^[6,7]。

该法在 2000 年获美国 FDA 批准用于 GERD 治疗,其有效性和安全性被多项研究^[8-10]证实。一项纳入 217 例难治性 GERD 长达 10 年的随访研究^[9]显示,72% 患者 GERD 相关健康生活质量标准化评分(GERD-health-related quality of life, GERD-HRQL)获得改善,50% 以上患者 PPI 减量;更重要的是,在 85% 接受活检的患者中观察到 Barrett 化生消退。一项纳入 18 项研究 1441 例的 meta 分析^[10]显示,Stretta 射频消融术显著改善患者烧心症状和 GERD-HRQL;EAET De-Meester 评分由术前 44.4 降至术后 28.5($P=0.007$)。美国消化内镜医师协会指南^[11]建议在 GERD 患者中选择性使用射频消融术治疗。

Stretta 射频消融术缺点是不同研究的治疗有效率存在较大差异(16%~86%),且客观评价指标(如标准化 EAET)改善率低。术后长期随访表明,仅有约 40% 的患者能够停用 PPI^[9]。同时,具有较大食管裂孔疝和严重食管炎的患者不宜行射频消融治疗。

3 内镜下腔内胃底折叠和缝合术

3.1 EndoCinch 缝合器

该装置在 2000 年获美国 FDA 批准用于 GERD 治疗,经胃镜置入缝合囊和线结推进器,在 GEJ 折叠黏膜形成皱褶,从而增加 LES 压力,阻挡胃内容物反流。Schwartz 等^[12]的研究(手术组、假手术组、观察组各 20 例)表明,该法只能短期改善反流、烧心症状,不能减少酸反流次数和 EAET。上述研究入组患者 4 年后再次评估^[13],80% 的患者再次依赖 PPI,而 64% 的患者治疗失败(PPI 用量超过术前用量的 50% 或再次接受其他术式治疗)。EndoCinch 法长期疗效不佳(可能与缝结脱落有关),操作难度大,目前几乎不再用于临床。

3.2 Plicator 全层缝合器

改良的全层缝合器于 2007 年获美国 FDA 批准

用于临床。该装置包括折叠器、螺旋形回缩导管、牵引器和能送折叠器进入胃腔的套管。内镜下将全层胃组织牵引进入折叠器内,结扎部分胃组织,形成一个浆膜对浆膜的全层抗反流褶皱。多项研究^[14-16]证实,Plicator 全层缝合术可改善 GERD 反流症状,减少对 PPI 的依赖。术后不良反应发生率较高,主要有发热、腹痛、咽炎等,严重的可引起穿孔、气胸、胸腔积液,甚至死亡,限制了其临床应用^[17]。

3.3 EsophyX 装置

该装置 2007 年获美国 FDA 批准用于 GERD 治疗,目前多用于经口无创胃底折叠术(transoral incisionless fundoplication, TIF)。EsophyX 装置由 360°旋转的牵引器、固定器和可通过内镜的导管装置组成,内镜下将 GEJ 全层组织通过牵引器旋转下拉 4~5 cm 并加固固定(一次手术约置入 20 枚固定器),从而增加 LES 长度,使食管和胃底组织相互融合并形成一個胃腔内全层折叠的抗反流瓣,然后通过 270°~310°旋转,达到治疗食管裂孔疝、增加 LES 压力的目的。

一项纳入 18 项研究 963 例的 meta 分析^[18]显示,与 PPI 组或假手术组比较,TIF 组总反流次数减少,但 EAET 无明显改善,且长期随访过程中 PPI 用量随时间逐步增加。Testoni 等^[19]对 50 例 TIF 术后随访 6 年,认为 TIF 疗效持久,PPI 停用或减半服用的患者在术后 2 年和 3 年后分别为 87.8% 和 84.4%。Toomey 等^[20]研究表明,TIF 与抗反流手术(Nissen 和 Toupet 折叠术)在降低 GERD 患者症状发生频率及严重程度方面疗效相近,但 TIF 组手术时间及住院时间显著缩短。与抗反流手术比较,TIF 的优势包括微创、可在门诊施行、并发症少、必要时可再次行抗反流手术修正等^[21]。TIF 严重并发症如穿孔、气胸、出血等罕见^[22]。

3.4 SRS 系统

SRS 系统(SRS Endoscopic Stapling System)亦称 MUSE(Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler),由以色列 Medigus 公司开发,主要由 1 个外科缝合器和 1 个微型超声内镜构成。在超声内镜引导下,将内镜置于指定位置,通过螺丝钉将铁砧和钉盒紧密锁在一起,将胃底与食管下段行浆膜对浆膜的折叠,发挥抗反流作用。该法在 2014 年获美国 FDA 批准用于临床。Danalioglu 等^[23]的研究包括 11 例 MUSE 胃底折叠术和 16 例腹腔镜胃底折叠术,随访 6 个月,GERD-HRQL 评分分别较术前下降 87% 和 64%,MUSE 胃底折叠术短期疗效显著。其后一项纳入 66 例的多中心研究^[24]显示,MUSE 胃底折叠术后 6 个月 73% 的患者(48/66)GERD-HRQL 评分

改善,64% 的患者 (42/66) 停用 PPI; 术后 6 个月, EAET 亦减少。Kim 等^[25] 研究表明, MUSE 胃底折叠术后 4 年有 69.4% (25/36) 的患者停用 PPI。以上研究结果令人鼓舞, 但临床应用时间短, 其长期疗效和安全性尚需进一步研究证实。

4 抗反流黏膜切除术 (anti-reflux mucosectomy, ARMS)

其原理是贲门黏膜切除后, 黏膜愈合并纤维瘢痕形成, 使胃食管阀瓣收缩和重建, 从而减少胃食管反流。ARMS 可通过内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 或内镜黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection, EMR) 完成。操作步骤: 第 1 步, 标记要切除的黏膜, 通常将贲门小弯侧的黏膜做新月形切除, 而在大弯侧保留约 2 cm 宽的黏膜; 第 2 步, 黏膜下注射; 第 3 步, 黏膜切除 (ESD 或 EMR)。操作过程中应避免环周黏膜切除, 防止术后狭窄。

2003 年 Satodate 等^[26] 首次报道一个短节段型 Barrett 食管伴高级别上皮内瘤变患者在行环周 EMR 过程中, 将贲门部约 2 cm 宽的黏膜同时切除, 愈合后贲门部纤维化瘢痕形成, LES 压力增加, 反流症状和标准化 24 h 食管 pH 值均得到改善, 术后 10 余年未再服用 PPI。2014 年 Inoue 等^[27] 的纳入 10 例 ARMS 的队列研究显示, 术后烧心及反流症状 (DeMeester 评分) 明显缓解, 24 h 食管 pH 值 < 4 的时间由 29.1% 降至 3.1%, 内镜检查时胃食管阀瓣分级改善, 10 例术后均停用 PPI。ARMS 安全性好, 如有大规模随机对照研究进一步证实其疗效, 将来可能广泛用于 GERD 治疗。

5 其他

LES 电刺激治疗 (LES electrical stimulation therapy, LES-EST) 是经腹腔镜将双电极脉冲式刺激器置于 LES, 通过电刺激方式维持正常的 LES 功能, 增加 LES 压力, 从而达到治疗 GERD 的目的。LinX 抗反流系统用于食管括约肌磁性增强 (magnetic sphincter augmentation, MSA) 治疗, 由一连串钛珠和磁芯构成, 通过腹腔镜置于 LES, 形成双重压力带 (LES 压力 + 磁力带压力), 增强 LES 抗反流屏障功能。

上述 2 种腹腔镜治疗 GERD 的方法安全、有效, 研究结果令人鼓舞^[28-31]。通过改良装置或使用经自然腔道内镜手术 (natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES) 等方式, 内镜下完成 LES 电刺激治疗或 LinX 抗反流系统 MSA 治疗, 将来可能成为 GERD 内镜治疗的重要方向。

6 小结

GERD 内镜下治疗相对外科手术具有微创、恢复快、操作简便等优势, 已成为 PPI 治疗和外科抗反流手术的有效补充。上述内镜技术广泛用于临床实践之前, 仍需更多临床数据进一步验证其安全性、有效性、持久性, 明确其与外科抗反流手术治疗的成本效益比, 并通过筛选预测因子等方法为不同亚群 GERD 患者制定最优治疗方案, 以期实现每位 GERD 患者治疗获益的最大化。

参考文献

- Kim WH, Park PW, Hahm KB, et al. Endoscopic treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Clin Endosc*, 2013, 46(3): 230-234.
- Lo WK, Mashimo H. Critical assessment of endoscopic techniques for gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(9): 720-724.
- Ferretis C, Benakis P, Dimopoulos C, et al. Endoscopic implantation of Plexiglas (PMMA) microspheres for the treatment of GERD. *Gastrointest Endosc*, 2001, 53(4): 423-426.
- Kamler JP, Lemperle G, Lemperle S, et al. Endoscopic lower esophageal sphincter bulking for the treatment of GERD: safety evaluation of injectable polymethylmethacrylate microspheres in miniature swine. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(2): 337-342.
- Ganz RA, Fallon E, Wittchow T, et al. A new injectable agent for the treatment of GERD: results of the Durasphere pilot trial. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(2): 318-323.
- Triadafilopoulos G, Stretta; a valuable endoscopic treatment modality for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(24): 7730-7738.
- 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐. 胃食管喉气管综合征的再认识和胃镜下射频术治疗胃食管反流病的进展. *中国微创外科杂志*, 2015, 15(6): 558-562.
- Dughera L, Rotondano G, De Cento M, et al. Durability of Stretta radiofrequency treatment for GERD: results of an 8-year follow-up. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 2014: 531907.
- Noar M, Squires P, Noar E, et al. Long-term maintenance effect of radiofrequency energy delivery for refractory GERD: a decade later. *Surg Endosc*, 2014, 28(8): 2323-2333.
- Perry KA, Banerjee A, Melvin WS. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter reduces esophageal acid exposure and improves GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2012, 22(4): 283-288.
- Auyang ED, Carter P, Rauth T, et al. SAGES Guidelines Committee. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc*, 2013, 27(8): 2658-2672.
- Schwartz MP, Wellink H, Gooszen HG, et al. Endoscopic gastroplication for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised, sham-controlled trial. *Gut*, 2007, 56(1): 20-28.
- Schwartz MP, Schreinemakers JR, Smout AJ. Four-year follow-up of endoscopic gastroplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2013, 4(4): 120-126.

- 14 Pleskow D, Rothstein R, Kozarek R, et al. Endoscopic fullthickness plication for the treatment of GERD: five-year longterm multicenter results. *Surg Endosc*, 2008, 22 (6) : 326 – 332.
- 15 Jeansonne LO IV, White BC, Nguyen V, et al. Endoluminal full-thickness plication and radiofrequency treatments for GERD: an outcomes comparison. *Arch Surg*, 2009, 144 (1) : 19 – 24.
- 16 Kaindlstorfer A, Koch OO, Antoniou SA, et al. A randomized trial on endoscopic full-thickness gastroplication versus laparoscopic antireflux surgery in GERD patients without hiatal hernias. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2013, 23 (2) : 212 – 222.
- 17 Zagol B, Mikami D. Advances in transoral fundoplication for oesophageal reflux. *Dig Liver Dis*, 2011, 43 (5) : 361 – 364.
- 18 Huang X, Chen S, Zhao H, et al. Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc*, 2017, 31 (3) : 1032 – 1044.
- 19 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. *Surg Endosc*, 2015, 29 (9) : 2770 – 2780.
- 20 Toomey P, Teta A, Patel K, et al. Transoral incisionless fundoplication; is it as safe and efficacious as a Nissen or Toupet fundoplication? *Am Surg*, 2014, 80 (9) : 860 – 867.
- 21 Wittman BP, Kessing BF, Snijders G, et al. Revisional laparoscopic antireflux surgery after unsuccessful endoscopic fundoplication. *Surg Endosc*, 2013, 27 (6) : 2231 – 2236.
- 22 Jain D, Singhal S. Transoral incisionless fundoplication for refractory gastroesophageal reflux disease; where do we stand? *Clin Endosc*, 2016, 49 (2) : 147 – 156.
- 23 Danalioglu A, Cipe G, Toydemir T, et al. Endoscopic stapling in comparison to laparoscopic fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Endosc*, 2014, 26 (1) : 37 – 42.
- 24 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. *Surg Endosc*, 2015, 29 (1) : 220 – 229.
- 25 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. *Surg Endosc*, 2016, 30 (8) : 3402 – 3408.
- 26 Satodate H, Inoue H, Yoshida T, et al. Circumferential EMR of carcinoma arising in Barrett ' s esophagus: case report. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58 (2) : 288 – 292.
- 27 Inoue H, Ito H, Ikeda H, et al. Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: a pilot study. *Ann Gastroenterol*, 2014, 27 (4) : 346 – 351.
- 28 Rodríguez L, Rodriguez P, Gómez B, et al. Two-year results of intermittent electrical stimulation of the lower esophageal sphincter treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgery*, 2015, 157 (3) : 556 – 567.
- 29 Rodríguez L, Rodriguez PA, Gómez B, et al. Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in treating GERD: long-term 3-year results. *Surg Endosc*, 2016, 30 (7) : 2666 – 2672.
- 30 Asti E, Bonitta G, Lovece A, et al. Longitudinal comparison of quality of life in patients undergoing laparoscopic Toupet fundoplication versus magnetic sphincter augmentation; observational cohort study with propensity score analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (30) : e4366.
- 31 Skubleny D, Switzer NJ, Dang J, et al. LINX magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*, 2017, 31 (8) : 3078 – 3084.

(收稿日期: 2017 – 07 – 11)

(修回日期: 2017 – 11 – 09)

(责任编辑: 王惠群)