

儿童胃食管反流病的诊疗进展*

蓝青楠 综述 黄格元^① 曲志博** 审校

(东莞市第八人民医院 东莞市儿童医院小儿普外科, 东莞 523326)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2024)11-0766-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2024.11.009

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是常见疾病,影响约 27% 的成人和 7% ~ 20% 的儿科人群^[1,2],特别是神经功能受损儿童(neurologically impaired children, NIC)约 70% 伴发 GERD^[3,4]。人体内存在天然防御屏障防止胃内容物反流至食管,如食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)、His 角(腹段食管与胃接合形成的锐角)等。如果以上屏障或食管蠕动等功能受损,可能导致 GERD 的临床表现。一些先天畸形如食管闭锁、膈疝、食管裂孔疝也会增加 GERD 风险。需要注意的是,婴幼儿 LES 压力低,LES 到咽部的距离相对短,卧位时间长,胃排空延迟,可能造成暂时的生理性胃食管反流。本文对近年儿童 GERD 的诊疗进展进行综述。

1 临床表现

GERD 的临床表现分为食道内和食道外症状。经典反流症状有反酸、反食及嗝气,进食后烧心是最普遍的表现。儿童 GERD 的临床表现与年龄有关:低龄患儿(<8 岁^[5])可表现为呕吐、拒食、突然或过度哭闹、夜惊等症状,并可能伴有咳嗽、反复肺炎、慢性咽喉炎等食道外症状^[6];大龄儿童(>8 岁)可出现类似成年人的胃灼热症状,包括胸骨后和上腹疼痛等,食道外症状包括夜间咳嗽、喘息、复发性肺炎等^[7]。GERD 如导致上消化道出血、食管炎、食管狭窄、Barrett 食管等并发症,可出现相应的症状。

2 诊断

低龄患儿及 NIC 往往表达不清,区分生理性胃食管反流和病理性 GERD 具有挑战,客观检查在这类患儿的 GERD 诊断中有重要作用,但目前没有单一的金标准手段诊断 GERD。

上消化道造影、超声检查可显示胃食管连接部解剖结构异常,造影剂反流进入食管部位的高度及频率对 GERD 的诊断有参考价值^[3,5]。

内镜检查并根据情况活检可在症状较典型的患者中发现反流性食管炎、食管裂孔疝,并评估严重程度。

食管 pH 值 24 h 监测、食管阻抗可提供反流的直接证据,发现 pH 值 <4.0 的酸反流,但对非酸反流可能给出阴性结果。多通道腔内阻抗(multichannel intraluminal impedance, MII)技术可测定反流物是气体、液体还是两者兼而有之,并可区分正常吞咽和异常反流,确定反流的高度,被认为是 GERD 最敏感的诊断方法^[7]。由于许多临床医生对有胃部灼热感患者常经验性使用 H₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI),此时 pH 值监测的局限性更加明显,pH 值监测结合 MII(pH-MII)可全面评估反流成分,检测酸性、碱性反流,亦用于监测食管蠕动情况,目前被视为诊断 GERD 最有力的方式^[8]。

对有 GERD 典型症状的较大儿童以及 NIC,若

* 基金项目:广东省 2023 年东莞市社会发展科技重点项目(20231800939942)

** 通讯作者, E-mail: zhiboqu@126.com

① (香港大学玛丽医院小儿外科, 香港 999077)

行 4 ~ 8 周的 PPI 试验效果明显,则基本可以确诊^[5],也可进行 PPI 试验用于辅助诊断怀疑 GERD 的 NIC^[9],若 PPI 试验效果较差,则推荐进一步行 pH 值监测以及 pH-MII 以明确诊断。婴儿的 GERD 症状是非特异性的,不推荐使用 PPI 试验诊断婴儿 GERD,若存在可能由 GERD 导致的严重症状时,可考虑直接行客观检查明确。综上,过去及现在的临床实践仍认为食管 pH 值监测是诊断儿童 GERD 的最佳方式,但对于非酸性反流患儿,如果能克服经济上的因素,pH-MII 可能更有优势,临床工作需根据实际情况选择合适的方式诊断儿童 GERD。

3 治疗

3.1 生活方式调整

调整生活方式对任何 GERD 患者都是有益的^[10]。婴幼儿可通过俯卧位减少反流,但此体位有提高婴儿猝死综合征的风险。应避免增加腹压的动作和哭闹,大龄儿童清醒时尽量取坐或站位,睡觉时抬高床头和左侧卧位^[11]。饮食上少食多餐,减慢进食速度,喝奶的小儿可加增稠剂。避免摄入咖啡因、巧克力和辛辣食物,减肥,穿宽松衣服,睡前 2 ~ 3 h 禁食,均有利于改善症状^[10,11]。

3.2 药物治疗

H₂ 受体拮抗剂、PPI 和促胃肠动力药等可用于儿童 GERD 的治疗。PPI 比 H₂ 受体拮抗剂更有效,是治疗 GERD 最主要的药物,目前多种 PPI 包括兰索拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑等的疗效均有报道,但没有研究比较不同 PPI 的疗效^[12]。约 14% 使用 PPI 的患者出现如头痛、便秘、恶心等轻微副作用。抑酸治疗可用于短期缓解症状,不推荐长期使用。大约 40% 的 GERD 患者在接受 PPI 治疗后仍会出现持续症状^[11],需要包括手术在内的后续治疗。

3.3 外科手术治疗

GERD 患儿若出现以下情况需要考虑外科手术^[2,3]:①对药物治疗反应不佳;②GERD 伴食管炎、Barrett 食管、严重食管狭窄或持续的呼吸、消化系统症状及并发症;③GERD 伴食管裂孔疝;④与发育异常和持续呕吐甚至危及生命相关的 GERD。

对于 NIC 合并 GERD,抗反流手术的指征为:①存在呼吸暂停发作、心动过缓、复发性肺炎或危及生命的呼吸暂停;②Barrett 食管;③放置饲管。肺部

疾病与 GERD 的严重程度之间有显著关系,无声吸入可加重肺部疾病及其症状^[3]。对于 NIC,无法进食或进食有困难,特别是脑瘫的 GERD 患儿,常需要行胃造口进行喂养^[13]。

GERD 的抗反流手术主要是胃底折叠术,在食管下段和胃之间创建一个瓣膜来构建有效的 LES,并纠正如裂孔疝等异常解剖结构,可行开放手术或腹腔镜手术。根据对食管行完全还是部分折叠,可分为 Nissen(完全 360°)、Toupet(后 270°)、Thal(前 270°)和 Dor(前 180°)手术^[8,14]。对于 GERD 患儿,最常用 Nissen 胃底折叠术,即在整体 11 点的位置上行从后向前 360°胃底折叠^[8,15]。腹腔镜 Nissen 胃底折叠术(laparoscopic Nissen fundoplication, LNF)可以安全地在儿童中进行^[16,17],但其优于开放手术和其他类型胃底折叠术的观点尚未得到充分证实。

腹腔镜 vs. 开放胃底折叠术:Qu 等^[18]的 meta 分析纳入 12 项关于腹腔镜(557 例)和开放(510 例)抗反流手术的随机对照研究,结果显示,虽然腹腔镜手术时间较长,但近期和远期并发症少($OR = 0.31, 95\% CI: 0.17 \sim 0.56$; $OR = 0.24, 95\% CI: 0.07 \sim 0.80$)。然而,成人与儿童存在不同。Fyhn 等^[19]的随机对照研究包括腹腔镜和开放手术各 44 例,中位手术年龄 4.4 岁(2.0, 8.9),其中 NIC 46 例(52%),腹腔镜组复发率(24/43, 56%)高于开放组(13/42, 31%, $P = 0.004$),且复发早[中位复发时间分别为 1.0(0.3, 2.2)和 5.1(1.5, 9.3)年],但患儿或父母对结果的满意度相近且较高(81% vs. 88%, $P = 0.500$),患儿大部分为 NIC 可能对结果有影响。另外,腹腔镜对疼痛和住院时间并没有益处,失败率可能更高,在婴儿和 NIC 中更高^[13]。因此,腹腔镜胃底折叠术在儿童患者中应用的优势并不那么明显,比较儿童腹腔镜和开放胃底折叠术长期结局的研究较少,还需要大规模随机对照研究进一步验证。

完全 360°胃底折叠 vs. 部分胃底折叠:Lee 等^[20]的 meta 分析纳入 13 项比较完全和部分胃底折叠术并随访 5 年以上的随机对照研究共 2063 例,结果表明,与 Nissen 相比,Toupet 吞咽困难发生率较低($OR = 0.285, 95\% CI: 0.06 \sim 0.98$),而 Toupet 与 Dor 之间、Dor 与 Nissen 之间吞咽困难的差异不大($OR = 0.473, 95\% CI: 0.072 \sim 2.835$; $OR = 1.689, 95\% CI: 0.403 \sim 7.699$),3 组反流、再次手术和患者

满意度相近,因此认为 Dor、Toupet 和 Nissen 胃底折叠术的长期结果相似,但 Toupet 术后吞咽困难发生率最低。Esposito 等^[21]回顾性比较连续 300 例儿童腹腔镜胃底折叠术,排除 NIC 后,行 Nissen 手术 94 例,Toupet 手术 96 例,Thal 手术 48 例,年龄 5 个月~16 岁,中位数 58 个月,结果显示,3 组手术并发症、再手术率差异均无显著性,随访至少 5 年,除 9 例(3.8%)有时需要药物治疗外,均无不适症状。Miyano 等^[22]回顾性比较 22 例腹腔镜 Toupet 和 18 例腹腔镜 Nissen 手术的神经正常儿童,术中、术后并发症差异无显著性,术后随访超过 3 年,Toupet 术后无复发,Nissen 术后 3 例复发(术后 4、11 和 13 个月再次手术)。Kubiak 等^[23,24]的随机对照研究包括 89 例腹腔镜 Nissen 和 86 例腹腔镜 Thal 手术,术后短期(6 周内)吞咽困难发生率相近,但需要内镜扩张的严重吞咽困难 Nissen 组更多(9 例 vs. 1 例, $P=0.018$);167 例中位随访 30 个月,Nissen 组绝对失败率(定义为症状复发需再做胃底折叠术或胃空肠造口术)较低[5.9% (5/85) vs. 15.9% (13/82), $P=0.038$],但需要内镜扩张的严重吞咽困难较多[11.8% (10/85) vs. 2.4% (2/82), $P=0.020$]。然而该研究随访 10 年后得出不同结论^[25]:在长期随访中,Nissen 组死亡率较高[43.5% (37/85) vs. 26.8% (22/82), $P=0.02$],2 组绝对失败率差异无显著性[9.4% (8/85) vs. 18.3% (15/82), $P=0.14$],相对失败率(定义为术后需要抗反流药物治疗)差异亦无显著性[8.2% (7/85) vs. 14.6% (12/82), $P=0.23$]。

综上,几种手术对儿童 GERD 都是有效的,但现有证据无法确认何种胃底折叠术为儿童的最佳术式^[14],具体选择哪种手术可能更取决于外科医生的经验。

Meininger 等^[26]2001 年报道对 1 例 10 岁女孩行机器人辅助 Nissen 胃底折叠术,目前胃底折叠术已成为小儿外科开展最广泛的机器人普通外科手术之一^[27]。与传统腹腔镜手术相比,机器人辅助手术具有运动缩放、震颤滤过和消除支点效应等优势,适用于儿科手术^[28]。Killaars 等^[1]对比 Senhance 机器人辅助 Nissen 手术和性别、年龄匹配的腹腔镜 Nissen 手术各 20 例,机器人组 2 例中转传统腹腔镜手术,腹腔镜组 2 例中转开放手术,2 组术中和术后

并发症发生率差异无显著性。刘海金等^[29]2023 年报道 6 例机器人辅助腹腔镜儿童食管裂孔疝修补 Nissen 胃底折叠术,无并发症发生。机器人平台、仪器成本及技术限制是发展儿科机器人手术最大的障碍,与传统腹腔镜或开放手术相比这种技术的优势需要通过前瞻性研究来评估^[30]。

胃底折叠术可能出现的并发症包括活动性出血、气胸、胃及食管穿孔以及迷走神经损伤。术后 24 小时可能出现呼吸困难、吞咽困难及腹胀,可能是由于缝合后的局部水肿导致,水肿消退后可消失。术后胃排空障碍在 NIC 中较多^[13],不仅是手术造成的,很可能与其本身的神经系统缺陷有关。GERD 复发的几率在 NIC 中也会增加,这可能与其术后癫痫发作、长时间仰卧、吞咽不协调、胃排空延迟、长期便秘有关^[15]。

GERD 的其他手术还有食管下括约肌射频消融^[5]、内镜全层胃底折叠术^[10,31]、磁括约肌增强技术^[32]及全食管胃分离术^[33,12]等。这些方法在 GERD 治疗中有报道,但在儿童中的经验十分有限。

4 NIC 伴 GERD 的治疗

因 NIC 存在神经基础疾病,伴有 GERD 的治疗方式有所不同。抑酸药物治疗是主要治疗方法,PPI 可作为 NIC 的一线治疗。但此类患儿保守治疗往往不够,是最常需考虑行胃底折叠术的群体,同时也是容易出现手术并发症和手术失败的群体。NIC 在行胃底折叠术前需行上消化道内镜检查及活检^[13,34]。腹腔镜胃底折叠术在控制 NIC 伴有 GERD 的显著临床症状方面有较好表现,其中与 GERD 相关的呼吸系统并发症(包括哮喘、复发性误吸)最有可能从抗反流手术中获益^[35]。严重的 GERD 若不适合抗反流手术,可用空肠营养管提供肠内通路。对于需要重复抗反流手术的严重 NIC,全食管胃分离术可能是唯一解决方式^[9]。

5 小结

大多数 GERD 患儿可能通过时间推移、体位改变或药物治疗得到症状改善,但仍有一部分患者因为存在消化道或呼吸道持续并发症,需要手术。腹腔镜以及机器人辅助胃底折叠术效果确切,但具体采取哪一术式可能还需结合临床情况以及术者习

惯。对于 NIC 伴 GERD, 治疗难度大, 并发症较多, 其治疗方式还需继续探讨。

参考文献

- Killaars REM, Mollema O, Cakir H, et al. Robotic-assisted Nissen fundoplication in pediatric patients: a matched cohort study. *Children (Basel)*, 2024, 11(1): 112.
- Slater BJ, Dirks RC, McKinley SK, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surg Endosc*, 2021, 35(9): 4903 – 4917.
- Liu XL, Wong KK. Gastroesophageal reflux disease in children. *Hong Kong Med J*, 2012, 18(5): 421 – 428.
- Mills S, Tuffrey C, Tbaily L, et al. Modification of the Paediatric Gastro-oesophageal Reflux Disease Symptom and Quality of Life Questionnaire (PGSQ) for children with cerebral palsy: a preliminary study. *BMJ Paediatr Open*, 2024, 8(1): e002256.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(3): 516 – 554.
- Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Clin North Am*, 2017, 64(3): 487 – 505.
- Friedman C, Sarantos G, Katz S, et al. Understanding gastroesophageal reflux disease in children. *JAAPA*, 2021, 34(2): 12 – 18.
- Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, et al. Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(39): 14272 – 14279.
- Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 65(2): 242 – 264.
- Davis TA, Gyawali CP. Refractory gastroesophageal reflux disease: diagnosis and management. *J Neurogastroenterol Motil*, 2024, 30(1): 17 – 28.
- Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(4): e14075.
- Gonzalez Ayerbe JI, Hauser B, Salvatore S, et al. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in infants and children; from guidelines to clinical practice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2019, 22(2): 107 – 121.
- Wakeman DS, Wilson NA, Warner BW. Current status of surgical management of gastroesophageal reflux in children. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(3): 356 – 362.
- 程 橙, 吴晔明. 腹腔镜手术治疗小儿先天性食管裂孔疝的研究进展. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18(12): 1067 – 1071.
- Dekonenko C, Holcomb GW 3rd. Laparoscopic fundoplication for the surgical management of gastroesophageal reflux disease in children. *Eur J Pediatr Surg*, 2020, 30(2): 150 – 155.
- Leung L, Wong CW, Chung PH, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease in infants. *Pediatr Surg Int*, 2015, 31(1): 83 – 88.
- Slater BJ, Rothenberg SS. Gastroesophageal reflux. *Semin Pediatr Surg*, 2017, 26(2): 56 – 60.
- Qu H, Liu Y, He QS. Short- and long-term results of laparoscopic versus open anti-reflux surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(6): 1077 – 1086.
- Fyhn TJ, Kvello M, Edwin B, et al. Outcome a decade after laparoscopic and open Nissen fundoplication in children; results from a randomized controlled trial. *Surg Endosc*, 2023, 37(1): 189 – 199.
- Lee Y, Tahir U, Tessier L, et al. Long-term outcomes following Dor, Toupet, and Nissen fundoplication: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc*, 2023, 37(7): 5052 – 5064.
- Esposito C, Montupet P, van Der Zee D, et al. Long-term outcome of laparoscopic Nissen, Toupet, and Thal antireflux procedures for neurologically normal children with gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*, 2006, 20(6): 855 – 858.
- Miyano G, Yamoto M, Miyake H, et al. Comparison of laparoscopic Toupet and laparoscopic Nissen funduplications in neurologically normal children. *Asian J Endosc Surg*, 2018, 11(2): 129 – 132.
- Kubiak R, Andrews J, Grant HW. Laparoscopic Nissen fundoplication versus Thal fundoplication in children; comparison of short-term outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2010, 20(7): 665 – 669.
- Kubiak R, Andrews J, Grant HW. Long-term outcome of laparoscopic nissen fundoplication compared with laparoscopic thal fundoplication in children: a prospective, randomized study. *Ann Surg*, 2011, 253(1): 44 – 49.
- Skerritt C, Kwok CS, Kubiak R, et al. 10 year follow-up of randomized trial of laparoscopic Nissen versus Thal fundoplication in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2022, 32(11): 1183 – 1189.
- Meininger DD, Byhahn C, Heller K, et al. Totally endoscopic Nissen fundoplication with a robotic system in a child. *Surg Endosc*, 2001, 15(11): 1360.
- Fernandez N, Farhat WA. A comprehensive analysis of robot-assisted surgery uptake in the pediatric surgical discipline. *Front Surg*, 2019, 6: 9.
- Bergholz R, Botden S, Verweij J, et al. Evaluation of a new robotic-

assisted laparoscopic surgical system for procedures in small cavities. J Robot Surg, 2020, 14 (1) : 191 – 197.

29 刘海金, 黄海金, 俞柯阳, 等. 机器人辅助腹腔镜儿童食管裂孔疝手术单中心经验. 临床外科杂志, 2023, 31 (5) : 415 – 418.

30 Mei H, Tang S. Robotic-assisted surgery in the pediatric surgeons’ world: current situation and future perspectives. Front Pediatr, 2023, 11 : 1120831.

31 Chen S, Jarboe MD, Teitelbaum DH. Effectiveness of a transluminal endoscopic fundoplication for the treatment of pediatric gastroesophageal reflux disease. Pediatr Surg Int, 2012, 28 (3) : 229 – 234.

32 Zadeh J, Andreoni A, Treitl D, et al. Spotlight on the Linx reflux management system for the treatment of gastroesophageal reflux disease: evidence and research. Med Devices (Auckl), 2018, 11 : 291 – 300.

33 Parente G, Cravano SM, Di Mitri M, et al. Total esophagogastric dissociation (TEGD) in neurologically impaired children: the floor to parents. Updates Surg, 2022, 74 (6) : 1881 – 1887.

34 Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. Paediatr Int Child Health, 2019, 39 (1) : 7 – 12.

35 Wong KK, Liu XL. Perioperative and late outcomes of laparoscopic fundoplication for neurologically impaired children with gastroesophageal reflux disease. Chin Med J (Engl), 2012, 125 (21) : 3905 – 3908.

(收稿日期: 2024 – 06 – 11)

(修回日期: 2024 – 10 – 07)

(责任编辑: 王惠群)