

# 胃食管反流病发病机制研究进展

## Advances in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease

李 毅 综述 孙 涛 审校

海军总医院 消化内科, 北京 100048

**摘要:** 胃食管反流病是常见的上消化道动力障碍性疾病, 与酸和(或)胆汁等反流相关, 以烧心为典型临床表现。过去, 人们对胃食管反流病发病机制的研究主要集中于反流发生机制, 而对其他机制研究较少。随着对胃食管反流病研究的深入, 人们开始从分子机制、神经机制、基因机制等各方面认识胃食管反流病的发生、发展及表现。胃食管反流病的发病机制主要包括反流发生机制、胃食管反流病症状形成机制、食管黏膜损伤机制三方面。

**关键词:** 胃食管反流病; 发病机制; 胃动力

**中图分类号:** R 573.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2013)06-0552-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2013.06.005

**网络出版时间:** 2013-04-02 09:00 **网络出版地址:** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20130402.0900.001.html>

近年来, 我国胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)发病率一直呈上升趋势, 同时人们对GERD的认识也在不断深入。以往对GERD发病机制的认识主要集中在反流发生机制上, 对其他机制认识较少。本文对GERD发病机制从反流发生、症状产生及黏膜损伤三方面进行综述。

### 1 反流发生机制

与反流发生相关的机制有胃食管交界处(esophagogastric junction, EGJ)高压带功能障碍、短暂性下食管括约肌松弛(transient lower esophageal sphincter relaxation, TLESR)、酸袋影响、上食管括约肌(upper esophagus sphincter, UES)功能失调及其他相关因素。

**1.1 EGJ高压带功能障碍** EGJ主要包括食管下括约肌(lower esophagus sphincter, LES)、膈脚、膈食管韧带、His角等。生理状态下, LES长约3~4 cm, 一部分位于胸腔, 一部分位于腹腔。静息状态下LES压力约10~30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)<sup>[1]</sup>。LES功能主要依赖于LES腹内段, 同时胸内段也有抗返流作用。利用高分辨率食管测压发现, LES腹内段长度(abdominal LES length, AL)与LES压力积分(lower esophageal sphincter pressure integral, LESPI)可用于综合评价远端食管酸暴露情况。研究表明, AL < 1 cm和LESPI < 400 mmHg/(s·cm)的患者更易发生严重的酸反流<sup>[2]</sup>。其次, 膈脚在LES近端2 cm处环绕LES, 在其功能完整的状况下, 即便是LES压力为0也不一定发生反流, 这说明膈脚在对抗反流上也有重要作用<sup>[1]</sup>。再次, 呼吸对EGJ压力也有影响。事实上, 呼气末EGJ的压力主要源于LES, 而吸气末EGJ的压力主要源于膈脚的张力。在深吸气时, 膈脚收缩叠加在LES上, 使

EGJ区域的压力增高数倍<sup>[1]</sup>。Pandolfino等<sup>[3]</sup>认为发生胃食管反流需满足以下条件: 1) LES松弛; 2) 膈脚功能抑制; 3) 食管纵行肌收缩导致食管缩短和上提; 4) 胃内压大于EGJ压力7 mmHg以上。另外, 体位对胃食管反流的发生也有影响, 单纯直立性反流与直立位、仰卧位均出现反流的患者其机制略有不同。单纯直立性反流的病人尽管存在EGJ顺应性及直径的略微增加, 但在仰卧位时EGJ压力尚能起到抗返流作用。但当患者体位变为直立位时, 胃内气体压迫胃底牵张感受器, 导致LES松弛, 从而引起直立位反流症状。而直立位与仰卧位均存在反流的患者由于EGJ直径及顺应性均明显增加, EGJ压力不足以对抗反流, 所以无论采取何种姿势均会发生含有液体的反流<sup>[4]</sup>。另外, 许多常用药物如烟碱类药、钙通道阻滞剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、茶碱类药、苯二氮卓类、硝酸盐类药也对EGJ压力有所影响<sup>[5]</sup>。

**1.2 短暂性下食管括约肌松弛** TLESR是指在无吞咽动作时出现的LES松弛。虽然健康人和GERD患者均会出现TLESR, 但TLESR仍然被认为是GERD的重要发病机制之一。GERD病人在TLESR期间酸反流会增加。原因可能有1) TLESR造成EGJ顺应性改变; 2) EGJ压力梯度增高。此外, 在TLESR期间, 食管还会因为食管纵行肌收缩造成食管明显而持续的缩短, 促进反流发生<sup>[6]</sup>。并且, 其食管收缩模式与吞咽诱导的收缩模式不同。在TLESR期间, 食管纵行肌收缩起始于LES上方, 以逆蠕动的方式推进到口部, 并且食管远端缩短程度明显高于食管中段<sup>[6]</sup>。后者收缩则是从口部开始并向食管远端推进, 并且环形肌与纵行肌同时收缩。许多因素影响TLESR的发生频率和阈值。碳酸饮料的摄入会增加TLESR的频率, 降低LES压力; EGJ的扩张也会增加迷走神经性TLESR的发生; 食管裂孔疝的存在则会降低TLESR的阈值, 食管裂孔疝的纵向长度会影响TLESR的发生频率; 在基因水平则发现ABAT基因与TLESR有关, ABAT的表达抑制会降低TLESR及酸暴露事件的发生频率<sup>[7-10]</sup>。

**1.3 酸袋影响** 餐后未被食物中和的胃酸相对聚集于胃近端与食管远端之间的区域即形成所谓的“酸袋”。酸袋

收稿日期: 2013-02-04

基金项目: 首都医学发展科研基金项目(2009-3083)

Supported by Capital Medical Development and Research Foundation of Beijing(2009-3083)

作者简介: 李毅, 男, 本科, 医师。Email: yi\_lee@163.com

通信作者: 孙涛, 男, 博士, 主任医师。Email: drSuntao1@163.com

位置与酸反流发生密切相关:当酸袋位于膈下:7%~20%的TLESR伴酸反流;当酸池位于膈上:70%~85%的TLESR伴酸反流<sup>[11]</sup>。影响酸袋位置的因素很多,最常见的是食管裂孔疝的存在。存在食管裂孔疝的病人,酸袋有76%位于膈上,而健康者仅22%,并且食管裂孔疝越大,酸袋位于膈上的可能性越大<sup>[11]</sup>。

**1.4 食管括约肌功能失调** UES对咽以上的反流及GERD患者食管外症状发生尤为重要。研究发现:存在反流性咽喉炎的患者,食管扩张诱导的UES松弛阈值低于正常对照,这说明UES功能障碍或UES对食管扩张高敏是反流性咽喉炎的发病机制<sup>[12]</sup>。有研究进一步发现存在食管-咽部反流的患者均存在UES松弛,并且多为非吞咽相关性(91%)<sup>[13]</sup>。但食管扩张并非一定出现UES松弛。UES的反应随着反流物组成及个体姿势而有所差异。当个体直立位,且反流物主要由气体组成时,UES出现松弛;当个体斜卧位,且反流物主要为液体时,UES发生收缩。这种差异可能是由于气体反流造成食管扩张的速率高于液体,但具体机制仍不清楚<sup>[14]</sup>。

**1.5 其他** 其他因素如阻塞性睡眠呼吸暂停、生长激素释放激素信号途径损伤、囊性纤维化疾病、肥胖、腹内压增高、胃排空障碍、食管动力障碍均会导致反流的发生<sup>[15-17]</sup>。

## 2 胃食管反流病症状形成机制

反流、烧心是GERD患者的典型症状,但并非所有GERD患者均存在典型的反流烧心感觉。症状感觉的产生主要与以下因素相关:

**2.1 食管运动** 反流内容物刺激食管壁导致的食管收缩与反流感觉的产生有关。烧心感觉会随着食管平滑肌厚度的改变而改变。进一步研究发现:随着食管收缩程度的增加,烧心的严重程度也会加剧<sup>[18]</sup>。但并不是所有GERD患者的食管运动均会导致烧心。非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)患者食管收缩时发生烧心的可能性明显小于食管炎患者<sup>[19]</sup>。这可能与食管敏感性及黏膜损伤程度有关。

**2.2 反流内容物刺激** 反流内容物对食管壁的刺激也是烧心感觉产生的因素之一,其中以胃酸、胆盐刺激最为常见。酸对反流感觉产生的作用已被大量研究证实。随着酸反流事件频率的增多和食管远端酸暴露时间延长,反流及烧心症状会加重。胆盐对烧心感觉的产生也有重要作用。将胆盐在非酸性pH条件下注入食管,同样能引起烧心症状。同时,对于那些PPI治疗后症状不缓解的GERD患者,发现胆汁反流事件能解释其反流、烧心等症状<sup>[20]</sup>。胃蛋白酶是另一种可能损害食管黏膜,刺激食管产生烧心症状的因素,但其通常在酸性条件下被激活,与酸反流同时存在。现在仍然没有相关证据表明胃蛋白酶对食管黏膜有独立而直接的作用。气体对反流感觉的产生也有重要作用。气体能够增加存在反流症状的GERD患者典型症状的发生频率,即使在PPI治疗期间仍然会出现<sup>[21]</sup>。

**2.3 食管高敏状态** 反流、烧心等感觉还与食管敏感性有关。研究发现:GERD患者对酸及高渗盐溶液的敏感性远远高于正常人<sup>[22-23]</sup>。食管敏感性可能与反流刺激物的种类有关。如果向食管中注入高渗盐溶液,发现伴有Barretts食管

的GERD患者其食管敏感性高于非Barretts食管患者;当向食管注入酸溶液时发现存在Barretts食管的GERD患者其食管敏感性低于不存在Barretts食管的患者<sup>[24]</sup>。这也说明食管敏感性与黏膜损害并非都是正相关。研究发现:睡眠剥夺、噪音、高胆固醇和高饱和脂肪酸饮食、十二指肠脂肪含量等因素可以增加食管敏感性,但具体机制还不清楚<sup>[25]</sup>。

**2.4 症状产生的分子机制** 当反流反复发生时,会造成食管外周敏感化和中枢敏感化,从而使食管对反流敏感性增高。由于反复反流刺激造成食管相关受体表达上调,食管对刺激敏感性增加的现象即外周敏感化。反流的氢离子渗入黏膜下和反流造成的食管扩张均会刺激黏膜下相应受体。辣椒素受体、阴离子敏感性离子通道受体(anion-sensing ion channel, ASIC)、离子通道嘌呤受体(ionotropic purinergic, P2X)是当前发现的与GERD反流症状发生和食管敏感性增高最为相关的受体<sup>[26]</sup>。ASIC受体在pH处于6~7时敏感,且当食管黏膜发生酸暴露事件后表达改变。在酸的作用下,大鼠食管上皮过表达P2X,而且P2X对ATP也更加敏感,并通过ATP作用使迷走传入神经更加敏感<sup>[27]</sup>。辣椒素受体是目前唯一在人类确定与GERD有关的受体。研究发现,通过向健康人和GERD患者注射辣椒素均可诱导出烧心症状<sup>[28]</sup>。同时GERD患者食管黏膜也有更高辣椒素受体表达,并且值得注意的是,NERD患者食管末端辣椒素受体的表达高于食管炎患者<sup>[29]</sup>。然而,辣椒素受体的表达量与症状严重程度无明显相关性,只与食管酸暴露水平相关。另一方面,由于反复反流刺激使中枢相关受体表达上调,导致食管对反流敏感性增加的现象即中枢敏感化。表达于中枢神经系统的EP-1受体(prostaglandin E2 receptor-1)和NMDA受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor)在介导食管中枢敏感化中起到重要作用。Sarkar等<sup>[30]</sup>运用EP-1拮抗剂ZD6416预处理1 h后,对食管下段进行酸或盐水灌注30 min,然后检测食管上段疼痛阈值2 h,结果显示EP-1拮抗剂能减少酸刺激造成的食管上段疼痛阈值降低。换言之,EP-1受体能降低食管上段的酸相关性疼痛阈值,所以推测反流反复刺激食管后,中枢EP-1表达增多、活性增强,食管敏感性增加。NMDA受体情况类似:当反复酸反流刺激食管黏膜时,中枢NMDA受体表达上调,对刺激敏感增强;阻断NMDA受体后则降低酸诱导的中枢敏感化<sup>[31]</sup>。

## 3 黏膜损伤机制

**3.1 黏膜损伤途径** GERD患者食管黏膜的损伤包括直接损伤和免疫介导损伤。一方面,当胃酸和胃蛋白酶、胆汁酸侵蚀食管黏膜上皮时,可以降解黏膜连接蛋白,破坏黏膜屏障,损伤食管黏膜细胞表面蛋白。另一方面,当反流内容物刺激食管黏膜时,导致炎细胞浸润,炎性因子释放,引起炎性因子介导的黏膜损伤。GERD相关的炎性细胞包括食管黏膜的淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞、多型核白细胞,同时食管上皮细胞、血管内皮细胞也可以产生炎性因子。研究表明:GERD的黏膜炎症反应主要是由TH1细胞介导,并以IL-8、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10, IFN- $\gamma$ 、单核细胞趋化蛋白1等炎性因子的释放为特征<sup>[32]</sup>。其中IL-8是多

型核白细胞、单核细胞和淋巴细胞的趋化因子。

**3.2 炎性因子激活途径** 炎性因子如IL-6、IL-8等的激活主要有蛋白激酶受体2(proteinase-activated receptor 2, PAR2)途径、NF- $\kappa$ B途径、MAPKs途径和PKC途径。PAR2表达与黏膜IL-8的表达高度相关。食管上皮细胞系的体外实验也证实了这种相关性;同时,PAR2激活肽及胆盐的刺激均能增加IL-8的表达<sup>[33]</sup>。所以, Souza等<sup>[34]</sup>认为酸在刺激食管黏膜后,导致PAR2高表达,随后IL-8表达随之增高。另外,分别用NF- $\kappa$ B途径、MAPKs途径、PKC途径的抑制剂SN-50、PD-098059、白屈菜赤碱作用于酸暴露的HET-1A细胞,发现IL-6、IL-8产生减少。这说明NF- $\kappa$ B、MAPKs、PKC途径的激活能促进炎性因子产生。

**3.3 炎性因子对食管的损伤机制** 炎性因子激活后,在食管黏膜及肌层慢性浸润。首先,IL-1、IL-6、PAF相互促进,使环形肌PAF增多,抑制环形肌收缩,造成食管动力异常。其次,IL-1、IL-6促进成纤维细胞大量分泌细胞外基质,并促进食管纤维化。再次炎性因子慢性浸润导致食管上皮在不断再生过程中基因发生变化,并出现化生,最后可能导致肿瘤形成<sup>[34]</sup>。

#### 参考文献

- 1 孙晓红. 胃食管反流病的病理生理机制[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(8): 630-632.
- 2 Hoshino M, Sundaram A, Mittal SK. Role of the lower esophageal sphincter on acid exposure revisited with high-resolution manometry[J]. J Am Coll Surg, 2011, 213(6): 743-750.
- 3 Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry[J]. Gastroenterology, 2006, 131(6): 1725-1733.
- 4 Hoppo T, Komatsu Y, Nieponice A, et al. Toward an improved understanding of isolated upright reflux: positional effects on the lower esophageal sphincter in patients with symptoms of gastroesophageal reflux[J]. World J Surg, 2012, 36(7): 1623-1631.
- 5 Nwokediuko SC. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review[J]. ISRN Gastroenterol, 2012: 391631.
- 6 Babaei A, Bhargava V, Korsapati H, et al. A unique longitudinal muscle contraction pattern associated with transient lower esophageal sphincter relaxation[J]. Gastroenterology, 2008, 134(5): 1322-1331.
- 7 Shukla A, Meshram M, Gopan A, et al. Ingestion of a carbonated beverage decreases lower esophageal sphincter pressure and increases frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects[J]. Indian J Gastroenterol, 2012, 31(3): 121-124.
- 8 van Wijk MP, Blackshaw LA, Dent J, et al. Distension of the esophagogastric junction augments triggering of transient lower esophageal sphincter relaxation[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 301(4): G713-G718.
- 9 Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, et al. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia[J]. Gastroenterology, 2000, 118(4): 688-695.
- 10 Jirholt J, Asling B, Hammond P, et al. 4-aminobutyrate aminotransferase (ABAT): genetic and pharmacological evidence for an involvement in gastro esophageal reflux disease[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e19095.
- 11 Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD[J]. Gut, 2010, 59(4): 441-451.
- 12 Szczesniak MM, Williams RB, Brake HM, et al. Upregulation of the esophago-UES relaxation response: a possible pathophysiological mechanism in suspected reflux laryngitis[J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(4): 381-386.
- 13 Szczesniak MM, Williams RB, Cook IJ. Mechanisms of esophago-pharyngeal acid regurgitation in human subjects[J]. PLoS One, 2011; 6(7): e22630.
- 14 Babaei A, Dua K, Naini SR, et al. Response of the upper esophageal sphincter to esophageal distension is affected by posture, velocity, volume, and composition of the infusate[J]. Gastroenterology, 2012, 142(4): 734-743.e7.
- 15 Nahata M, Muto S, Oridate N, et al. Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 303(1): G42-G53.
- 16 Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, et al. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(9): 1346-1353.
- 17 Derakhshan MH, Robertson EV, Fletcher J, et al. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy[J]. Gut, 2012, 61(3): 337-343.
- 18 Bhalla V, Liu J, Puckett JL, et al. Symptom hypersensitivity to acid infusion is associated with hypersensitivity of esophageal contractility[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 287(1): G65-G71.
- 19 Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, et al. Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients with non-erosive reflux disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(5): 396-403.
- 20 Karamanolis G, Vanuytsel T, Sifrim D, et al. Yield of 24-hour esophageal pH and biletec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(9): 2387-2393.
- 21 Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus[J]. Gut, 2008, 57(4): 443-447.
- 22 Hartono JL, Qua CS, Goh KL. Non-erosive reflux disease (NERD), symptomatic and asymptomatic erosive reflux disease (ERD): from hypersensitive to hyposensitive esophagus[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(1): 90-96.
- 23 Yang M, Li ZS, Chen DF, et al. Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease, and erosive esophagitis[J]. Clin J Pain, 2010, 26(4): 326-331.
- 24 Fletcher J, Gillen D, Wirz A, et al. Barrett's esophagus evokes a quantitatively and qualitatively altered response to both acid and hypertonic solutions[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(7): 1480-1486.
- 25 Fass R, Naliboff BD, Fass SS, et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Gastroenterology, 2008, 134(3): 696-705.
- 26 Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease[J]. Gut, 2008, 57(5): 674-683.
- 27 Banerjee B, Medda BK, Schmidt J, et al. Altered expression of P2X3 in vagal and spinal afferents following esophagitis in rats[J]. Histochem Cell Biol, 2009, 132(6): 585-597.
- 28 Herrera-López JA, Mejía-Rivas MA, Vargas-Vorackova F, et al. Capsaicin induction of esophageal symptoms in different phenotypes of gastroesophageal reflux disease[J]. Rev Gastroenterol Mex, 2010, 75(4): 396-404.

(上接554页)

- 29 Guarino MP, Cheng L, Ma J, et al. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease [ J ] . Neurogastroenterol Motil, 2010, 22 ( 7 ) : 746-751.
- 30 Sarkar S, Hobson AR, Hughes A, et al. The prostaglandin E2 receptor-1 ( EP-1 ) mediates acid-induced visceral pain hypersensitivity in humans [ J ] . Gastroenterology, 2003, 124 ( 1 ) : 18-25.
- 31 Lottrup C, Olesen SS, Drewes AM. The pain system in oesophageal disorders : mechanisms, clinical characteristics, and treatment [ J ] . Gastroenterol Res Pract, 2011 : 910420.
- 32 Mönkem ü ller K, Wex T, Kuester D, et al. Interleukin-1beta and interleukin-8 expression correlate with the histomorphological changes in esophageal mucosa of patients with erosive and non-erosive reflux disease [ J ] . Digestion, 2009, 79 ( 3 ) : 186-195.
- 33 Kandulski A, Wex T, Mönkem ü ller K, et al. Proteinase-activated receptor-2 in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease [ J ] . Am J Gastroenterol, 2010, 105 ( 9 ) : 1934-1943.
- 34 Rieder F, Biancani P, Harnett K, et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease : impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis [ J ] . Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 298 ( 5 ) : G571-G581.