

反流性食管炎病因及发病机制综述

梅雪莲 丛古一

上海医大医院 上海 201702

【摘要】：反流性食管炎（reflux esophagitis, RE）是消化系统的常见疾病，本病可单独存在，也可与慢性胃炎、消化性溃疡和（或）食管癌并存。病情可反复发作，患者的生活质量受到较大的影响。探讨反流性食管炎的病因及发病机制对反流性食管炎的治疗及预防具有较高的指导意义。反流性食管炎病因及发病机制较为复杂，引起国内外此领域众多学者的广泛关注及研究。随着科学研究的深入，不断涌现出RE病机方面新的观点，本文就近些年来与RE病机有关的传统和新兴的一些主流观点进行综述。

【关键词】：反流性食管炎；病因；发病机制

A Review of Etiology and Pathogenesis of Reflux Esophagitis

Xuelian Mei Guyi Cong

Shanghai Medical University Hospital Shanghai 201702

Abstract: Reflux esophagitis (RE) is a common disease of the digestive system, which may exist alone or coexist with chronic gastritis, peptic ulcer, and/or esophageal cancer. The disease can occur repeatedly, the quality of life of patients is greatly affected. To investigate the etiology and pathogenesis of reflux esophagitis is of guiding significance to the treatment and prevention of reflux esophagitis. The etiology and pathogenesis of reflux esophagitis are complicated, which has attracted extensive attention and research of many scholars in this field at home and abroad. With the deepening of scientific research, new viewpoints on the pathogenesis of RE are emerging. This paper reviews some traditional and emerging mainstream viewpoints on the pathogenesis of RE in recent years.

Keywords: Reflux esophagitis; Cause; Pathogenesis

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，其内酸性物质导致食管黏膜破损引起的慢性炎症，可导致食管溃疡、狭窄甚至癌变。反流性食管炎属于胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease, GERD）的范畴，约1/3的GERD患者存在RE。反流性食管炎可发生于任何年龄的人群，成人发病率随年龄增长而升高。流行病学资料显示，西方普通人群16%有反流症状，RE的患病率在西欧和北美为10%~20%，日本为6.6%，我国为5.77%~7.8%^[1]。这种地域性差异可能与遗传和环境因素有关。18-30岁这个区间内患病人数最多，中青年总患病率大于少年和老年^[1]。

临床上，反流性食管炎主要表现为反食、反酸、反胃、暖气、胸痛、烧心、吞咽困难等，内镜下有食管黏膜受损^[2]。反流性食管炎易反复发作，严重影响了患者的生活质量，引起多方的关注。

RE的病因较为复杂，根据目前已有研究，可以确定的是这类疾病与多方面因素相关：（1）不良饮食习惯，如进食含脂肪、酒精、咖啡因丰富的食品及吸烟；（2）药物损伤，如服用胆碱能和β肾上腺素能拟似药、α肾上腺素能拮抗药、多巴胺、安定、钙受体拮抗剂、吗啡等药物，可引起食管下括约肌功能障碍^[3]或一过性食管下括约肌松弛。（3）常见的

贲门失弛缓症、食管裂孔疝、食管动力异常^[4]、胃排空延迟、内脏高敏感性、食管持久收缩^[5]等均可导致RE发生。

传统上的研究观点阐明了RE的发病机制主要是抗反流物防御机制减弱及反流物对食管黏膜的攻击作用^[6]。（1）抗反流屏障的破坏，这种情况是指食管下端括约肌的收缩反应能力出现下降，无法有效将反流情况进行抑制，从而导致反流发生。（2）食管酸廓清功能的障碍，这种情况是指当反流发生后，食管的酸廓清功能可以有效地将胃酸进行清除，从而降低其对于食管的伤害，当此功能出现障碍后，无法对食管中的胃酸进行及时的清除，从而导致食管出现炎症。（3）食管黏膜抗反流屏障功能的损害，当患者的食管黏膜抗反流屏障功能受到损害后，正常的反流都可能导致患者发生食管炎。这种情况会导致食管对于反流的抵抗能力严重下降，增加反流性食管炎的发生概率^[7]。上皮前因素、上皮因素、上皮后因素所造成的食管黏膜抗反流屏障功能的损害，即使在正常情况下，亦可造成反流性食管炎的发生^[3]。（4）胃十二指肠功能失常：正常情况下，食管鳞状上皮细胞有角化层，可以保护食管黏膜免受酸性反流物的损伤，但是，当胃液中的盐酸、十二指肠中的胆酸、胰液反流入食管时，食管上皮细胞的角化层就会受到侵蚀，导致炎症的发生，引起食管炎^[8]。（5）吸烟、饮酒等导致食管壁对反流物的抵抗能力下降

[9]。(6)攻击作用增强:胃酸、胃蛋白酶、胆盐、胰酶等攻击因子均会对食管造成损伤^[10],其中损伤黏膜能力最强的是胃酸和胃蛋白酶^[11]。

随着更深入研究的进行,现今的多数学者研究认为RE还可能与以下多种原因有关:幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)感染对反流性食管炎的影响,多方研究有不同的看法,但国内外对两者之间的关系并未达成共识。有学者认为在研究反流性食管炎时,幽门螺杆菌感染是导致反流性食管炎的主要原因之一。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可抑制胃酸分泌,减少食管反流,改善RE的临床症状,与抗生素联合应用可杀灭Hp,增强RE的治疗效果,反流性食管炎复发率减少,研究结果间接验证了HP感染和RE的关系,提示HP感染在RE发生、发展、复发中发挥重要作用^[12]。日本却有研究表明,HP感染是GERD和内镜下反流性食管炎的保护因素,虽然根除HP感染是内镜下反流性食管炎发展的危险因素,由于根除HP可有效降低胃癌发展的风险,无论既往癌症史如何,我们建议根除幽门螺杆菌感染^[13]。轮班工作会增加反流性食管炎的风险,主要是认为可能与褪黑激素水平减低相关。轮班工作会对生活环境有所影响,例如睡眠时间、饮食模式及光照等,会导致调节激素(尤其是褪黑激素)的昼夜节律紊乱。褪黑激素通过其抗氧化作用可维持食管粘膜的完整性,防止自由基破坏和对食管微循环的血管舒张作用。褪黑激素还通过抑制酸和胃蛋白酶的分泌,同时刺激十二指肠碳酸氢盐分泌及增加胃泌素释放,可最大限度地减少与反流内容物的接触;这又增加了食管下括约肌(LES)的收缩力。褪黑激素水平低的昼夜节律紊乱可能是增加轮班工人反流性食管炎风险的主要因素^[14]。RE分级构成在不同年龄及性别中均有明显差异($P<0.001$),男性和中老年患者的LA-B和LA-C的比例明显高^[15]。反流性食管炎好发于中年男性,以腹痛或腹胀,反酸或烧心等症状为主要临床表现,其发生可能与吸烟有关^[16],吸烟、饮酒及血清甘油三酯水平与男性RE相关,且当日过量饮酒,而非饮酒频率,与RE严重程度有关^[6]。研究显示BMI与RE相关,BMI值越高,RE越重,故BMI可一定程度上预测RE程度^[17]。有研究认为向心性肥胖与RE有关,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均相关,为RE的独立危险因素^[6]。根据大量临床数据研究显示,多数反流性食管炎患者长期处于精神紧张或者高压工作状态,而长时间处于这种状态之下会导致患者胃肠功能出现障碍,这也是导致反流性食管炎的重要因素^[18]。焦虑和抑郁是两种常见的精神障碍,故有学者主要针对这两种疾病进行与RE相关性的研究,研究显示焦虑和抑郁与RE的发病有关,但与疾病的严重程度无关;焦虑、抑郁与主要症状和疾病对日常活动的影响有一定的关系,其中抑郁与症状的轻重及疾病对日常活动的影响呈正相关,即抑郁越重,则症状越重、RE对日常活动影响越大;而焦虑与两者的严重程度无关^[9]。精神心理因素对胃肠功能的影响,还有研究认为是抑郁、愤怒等情绪会抑制胃肠道运动而造成的^[4]。

在分子层面,TRPV1主要分布在伤害性感觉神经元上,是多信号探测因子及疼痛刺激整合器,可以被多种理化因素及炎症介质直接激活或敏化,TRPV1广泛分布于胃肠道感觉神经纤维及相应背根神经节上,参与内脏高敏感和胃肠动力的改变。CRF是一种神经肽,CRF参与肠易激综合征内脏高敏感的发生过程。有研究表明RE大鼠下丘脑组织中TRPV1、CRF1表达显著升高,其可能在中枢层面参与RE的病理过程^[20]。在反流性食管炎中,B-Raf、MEK、ERK、mRNA在反流性食管炎中的表达均高于正常食管粘膜组织,它们的异常表达可能参与了反流性食管炎的发生^[17]。

结语

就目前的研究来看,反流性食管炎病因及发病机制较为复杂,多种因素可导致反流性食管炎的发生。反流性食管炎是一种发病率较高的疾病,可发病于任何年龄段,且病情易反复。随着时代的发展,生活水平的提高,人们对寿命的延长及健康生活质量的提高有了更大的期望,更多的学者提高了对反流性食管炎的重视。目前临床上对反流性食管炎病因及发病机制存在的问题还有很多,如对疾病认知不够全面、个别方面发病机理的意见不统一,需要更完整、详细的实验数据来验证结果等。希望有更多针对反流性食管炎病因及发病机制的研究,也期待更充分、更准确的研究数据,对反流性食管炎的诊断和治疗提供参考及指引更明确的方向。

参考文献:

- [1] 崔琦,郭伟,程婉玉.等.反流性食管炎患病情况及相关危险因素的流行病学研究[J].现代养生,2018,01.
- [2] 徐甜,樊姝宁,邓楠.等.王庆国教授治疗反流性食管炎经验拾掇[J].环球中医药,2019,12(8):1223-1225.
- [3] 党海燕.反流性食管炎的病因机制及治疗进展[J].中国医学创新,2010,7(5).
- [4] 黎妍,罗伟生,吴姗姗等.老年反流性食管炎的临床研究进展[J].广西医学,2020,42(15):2005-2007.
- [5] 薛艳,周丽雅.非糜烂性反流病的诊治进展[J].现代消化及介入诊疗,2011,16(2):117-120.

- [6] 于莹莹,宋嗣恩,周喜汉.反流性食管炎发病机制及诊治进展[J].右江民族医学院学报,2018,40(5):5.
- [7] 吕雅雯.反流性食管炎的常见病因分析及治疗体会[J].世界最新医学信息文摘,2020,20(42):77-78.
- [8] 李红.反流性食管炎的病因及临床观察[J].中国医学工程,2011,19(10):97,99.
- [9] 张嘉琰,张立平.张立平教授治疗反流性食管炎经验[J].西部中医药,2019,32(7):54-57.
- [10] 中华中医药学会脾胃病分会.胃食管反流病中医诊疗共识意见(2009,深圳)[J].中医杂志,2010,51(9):844-847.
- [11] 黄一鲜,张冬琼,黎琮毅.反流性食管炎的诊治进展[J].内科,2012,7(1):61-63.
- [12] 张余.抗幽门螺杆菌治疗对反流性食管炎的影响[J].现代养生(上半月版),2022,22(1):11-13.
- [13] Sugimoto M, Murata M, Iwata E, Nagata N, Itoi T, Kawai T. Risk of Reflux-Related Symptoms and Reflux Esophagitis after Helicobacter pylori Eradication Treatment in the Japanese Population. J Clin Med. 2021 Apr 1;10(7):1434.
- [14] Mun E, Kim D, Lee Y, Lee W, Park S. Association between Shift Work and Reflux Esophagitis: The Kangbuk Samsung Health Study. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jun 8;18(12):6189.
- [15] 王颺煜,李倩,李熯.等.3956例反流性食管炎临床特征分析[J].天津医科大学学报.第23卷1期2017年1月.1006-8147(2017)01-0065-03.
- [16] 赵静.B-Raf、MEK、ERK在反流性食管炎中的表达及意义[D].遵义:遵义医科大学,2021.
- [17] 美丽克扎提·安扎尔,米热阿依·阿不都哈的尔,高峰.体质指数与反流性食管炎之间关系的研究[J/CD].中华胃食管反流病电子杂志,2016,3(4):145-147.
- [18] 向君.聊一聊反流性食管炎[J].母婴世界,2020(16):275.
- [19] 胡水清,张玫.反流性食管炎和焦虑抑郁的相关性研究[J].新医学,2018,第49卷(12):911-914.
- [20] 年媛媛,刘晓红,孟宪梅等.TRPV1、CRF1在反流性食管炎大鼠下丘脑和食管组织中的表达[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(10):1121-1126.