

胃食管反流病与肠易激综合征重叠症研究进展

陈 阳 肖茹萍 袁 媛 卜 平

摘 要 胃食管反流病(GERD)与肠易激综合征重叠症(IRS)在普通人群中皆具有较高的发生率,IRS 症状在 GERD 患者中是普遍的,GERD 症状在 IRS 患者中也并不少见,可能是有共同的危险因素、病理生理学机制和遗传易感性有关。本文就流行病学、病因、发病机制、诊断和治疗的进展情况做一综述。

关键词 肠易激综合征 胃食管反流病 重叠症

中图分类号 R57

文献标识码

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.049

胃食管反流病(gastro-oesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流到食管引起的不适症状和(或)并发症的一种疾病,通常将 GERD 分为非糜烂性反流病(NERD)、糜烂性食管炎(EE)和 Barrett 食管(BE)。肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IRS)是一种临床常见的以反复发作的腹痛或腹部不适伴排便频率或粪便性状改变为特征的功能性肠病,通常将 IRS 分类成腹泻型(IRS-D)、便秘型(IRS-C)和腹泻便秘交替型 3 型。两者都是胃肠道疾病的多发病,现已经报道出这两者经常重叠发病^[1,2]。该重叠症很大程度降低了患者的生活质量且预后也不理想。近年来,国外对 GERD 和 IRS 重叠症的研究较多,但国内对该重叠症的研究相对而言较少。除了具有相似的危险因素和发病机制外,针对 GERD 不同亚型合并 IRS 的不同临床表现和治疗方法也值得进一步探究。

一、流行病学

国外已有多项研究表明这两种病症经常重叠发病,最高重叠发生率为 62%,且 GERD 与 IRS 重叠率明显高于非 GERD 人群,说明两种疾病之间存在一定的联系^[1,3,4]。罗程等^[5]的一项研究显示,GERD 重叠 IRS 的男女比例为 1:1.4,推断出与性别相关的原因可能是女性更受内脏敏感度的增加和性腺激素影响。其中,国外的重叠率较国内的高,这可能与国内外 GERD 及 IRS 的诊断标准不同、种族差异、环境因素、饮食习惯差异和研究设计方案差异等因素相关。

二、危险因素

研究表明,两种疾病间具有一些共同的发病因素。目前大多研究者认为两病共同的危险因素有:①精神心理因素;②非类固醇类抗炎药;③胆道疾病;④激素分泌异常;⑤遗传易感性。其中,国外报道出吸烟和焦虑与重叠症的发生具有显著的相关性^[6-9]。但戒烟是否能降低重叠症的发生率还有待研究,另有研究表明重叠症与体重指数、饮酒、哮喘有一定的相关性。Nam 等^[10]研究表明 IRS 和 NERD 亚型的重叠随着年龄的增加呈下降趋势,心理因素(心理问题躯体化和焦虑)与 IRS 和 NERD 均呈正相关,但与 EE 却无相关性。

三、发病机制

目前对重叠症的发病机制有两个主要的假设。第 1 个假设认为 GERD 和 IRS 是两个截然不同的病症但具有共同的病理生理过程。一项 Meta 分析^[11]显示,IRS 合并 GERD 症状的 OR 值是单纯 GERD 患者的 4 倍,猜测两者可能具有共享的病理生理机制:内脏高敏感度、胃肠平滑肌运动障碍、和中央神经机制。第 2 个假设认为 IRS 症状是 GERD 临床表现的一部分^[1]。有研究显示,IRS 在 GERD 人群中的发生率明显高于非 GERD 人群。一些研究者认为,IRS 样症状的存在导致 PPI 对 GERD 治疗的失败可以支持第 2 种假说。此外,国外有研究者提出黏膜防御机制紊乱的假说,Ricky 等^[12]认为 IRS 和非糜烂性反流病(NERD)是胃肠道黏膜上皮内淋巴细胞中的促炎性和抗炎性因子之间的失衡,从而胃肠蠕动改变,以致痛觉过敏而引发的餐后恶心、呕吐、腹泻等一些黏膜紊乱的临床表现。

四、症状与诊断

GERD 患者临床表现主要为胃灼热、反酸、反食

作者单位:225001 扬州大学医学院、江苏省中西医结合老年防治重点实验室

通讯作者:卜平,电子信箱:boping@yzu.edu.cn

或胸骨后痛等典型症状,但一些食管外表现如恶心、腹胀、腹痛、排便异常等在 GERD 患者中也具有显著比例。在临床上会遇到一些以胃灼热、反酸等典型 GERD 症状为主诉的患者,在进一步的问诊过程中会发现这些患者同时具有 IBS 症状,主要为腹痛、腹泻、便秘、或腹泻与便秘交替,有时粪便中带有大量黏液,也很多 IBS 患者表现出典型的 GERD 症状。国内一项调查显示 GERD 重叠 IBS 组的症状比单纯 GERD 组严重($P < 0.05$)^[5]。另有一项研究提出重叠症患者胃灼热和反酸的症状较频繁,生活质量也比单纯 GERD 患者差^[13]。由此可以推断出,无论是 GERD 人群还是 IBS 人群,这两种疾病的重叠增加了其中一种疾病的严重性。然而重叠症的发生不仅增加了各自症状的严重性,有研究表明诊断出 IBS 或 GERD 的患者增加了比正常人患另外一种病约 3 倍的风险,这充分说明判断 GERD 患者中是否重叠 IBS 的重要性,医生具有 GERD 与 IBS 的合并症的意识可以更好地诊断和治疗患者。然而,GERD 具有 3 种亚型,但 IBS 与各个亚型重叠导致的症状又有所不同,这更增加了疾病的复杂性。最近有调查显示,相比 EE 亚型而言,NERD 亚型更频繁地与 IBS 重叠^[14]。IBS 症状(腹胀、腹痛、便秘、腹泻等)在 NERD 亚型中比 EE 和 BE 亚型稍多见,但这些差异没有统计学意义。Neumann 等^[2]调查研究了 164 例患者,根据蒙特利尔定义分类出 3 种亚型,用胃食管反流病调查表(RDQ)对 GERD 患者进行症状评估,用罗马 III 标准分类出 IBS 患者,结果显示,IBS 在 NERD、EE 和 BE 3 个亚型中的患病率有所不同,腹胀、腹痛、便秘和腹泻等 IBS 症状经常发生于 NERD 组,其中腹痛症状 NERD 组比 BE 组差异有统计学意义($P = 0.02$)。有研究调查统计了 6476 例患有 GERD、IBS 或两病重叠的患者,评估了其他胃肠道功能失调的症状(如上腹疼痛、恶心、呕吐、嗝气、便秘和腹泻),结果显示当重叠症患者与单纯 GERD 患者和 IBS 患者比较时,所有的功能性症状的发生率在重叠症患者中均较高($P < 0.05$)^[15]。这一发现表明,当 GERD 和 IBS 重叠时,胃肠道的其他功能异常也非常普遍,这表明可能是具有一个共同的基本功能障碍。

五、治疗和预后

临床研究显示胃食管反流病患者经过质子泵抑制剂(PPI)治疗后症状有所减轻,但反流症状并不能完全消除。其中 Mönnikes 等^[16]用泮托拉唑对 626 例 GERD 患者治疗 16 周,停止治疗后的 6 个月内进行

观察,发现经泮托拉唑治疗后,重叠病患者反流症状的发生率显著降低($P = 0.000$),但 IBS 的发生率在停止服药后仍然保持低水平($P = 0.000$)。然而,在对 GERD 不同亚型的治疗方面,Mönnikes 等^[17]又做了更深入的研究,他们调查评估了 1888 例 GERD 患者并将他们分类 NERD 和 EE 两种亚型组,其中亚型组中又分类出有或无 IBS 样症状,受试者用泮托拉唑 40mg/d 治疗,并填写反流症状的调查问卷,经 4 周和 8 周的治疗后对评分进行统计。结果显示,NERD 亚型组较 EE 亚型组出现的 IBS 样症状更频繁(18.3% vs 12.7%, $P = 0.002$),经治疗后,合并 IBS 症状的两个亚型对 PPI 治疗的有效性都比不具有 IBS 样症状组的要低(4 周: $P = 0.000$, 8 周: $P < 0.05$),这更说明了合并症的复杂性和难治性。此外,NERD 组合并 IBS 组的下腹部症状的得分最高,经治疗后症状的改善也比其他组更显著。IBS 的存在会降低 GERD 患者对质子泵抑制剂的有效性,从而影响抗酸治疗的效果^[18]。所以 GERD 患者同时患有 IBS,可能是 PPI 无法根治 GERD 的一个重要的影响因素。袁周礼^[19]应用第 2 代质子泵抑制剂,联合马来酸曲美布汀及醋酸己酸锌治疗 GERD 合并腹泻型 IBS,结果显示,两周后患者症状得到显著改善,12 周后患者的症状评分下降值和食管炎愈合率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明该联合用药取得了一定的疗效。总之,质子泵抑制剂可以改善 IBS 样症状,但 IBS 样症状的存在却影响着 PPI 的治疗效果并加重 GERD 症状,尤其对于 NERD 亚型的患者来说疗效更差。

另外有研究显示,具有心理问题的患者对 PPI 的治疗反应较差,其预后也不理想,提示是否可以在治疗同时进行心理疏导。但无论在 PPI 治疗前后,肠易激综合征和心理因素都影响 GERD 症状和患者的生活质量(QOL),其中 NERD 和 EE 亚型无区别。这提示诊断 GERD 患者是否合并有 IBS 的存在对医生如何制定治疗方案具有重要意义,通过了解 IBS 样症状对 PPI 治疗 GERD 的影响,医生可以更好地预测患者治疗效果,这就需要根据伴随的 IBS 样症状和病理生理学机制对 GERD 患者进行个性化的治疗,但目前对于 IBS 症状影响 PPI 治疗 GERD 患者的具体原因仍不清楚,并且治疗该重叠症的主要药理研究也仍然缺乏,这就给医生制定诊治方案带来了巨大的挑战。生活质量方面,重叠症患者的生活质量相对单纯患病者差^[20]。Kaji 等^[21]通过基于日本人群的研究发现,GERD 重叠 IBS 患者与健康有关的生存质量报告

(HR - QOL) 与对照组相比有显著的差异, 并且 HR - QO 呈恶化趋势, 这说明了重叠症患者的生活质量严重下降, 给患者带来了生活的不便。

综上所述, IBS 和 GERD 有着密切的联系, 国内外科学家也都进行了积极的探索, 多数研究者认为这种重叠现象的发生可能与其有共同的危险因素、相同的病理生理学和遗传易感性等有关, 但两者间究竟通过何种途径和方式相联系, 目前尚不明确。IBS 与 GERD 各个亚型之间的关系也还值得进一步探究。针对这种重叠疾病的治疗, 临床医生需要的是先仔细诊断, 后制定且进行个体化的综合治疗, 才有望提高对重叠症的治疗效果, 从而改善患者生活质量。所以, 探索 GERD 与 IBS 之间的联系, 对于预防和治疗该重叠症具有很好的临床指导作用。

参考文献

- Gasiorowska A, Poh CH, Fass R. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS) - is it one disease or an overlap of two disorders? [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54: 1829 - 1834
- Neumann H, Moenkemueller K, Von AU, *et al.* IBS - symptoms in patients with GERD [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 295 - 295
- Pourhoseingholi A, Vahedi M, Pourhoseingholi MA, *et al.* Irritable bowel syndrome, gastro - oesophageal reflux disease and dyspepsia; overlap analysis using loglinear models [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2012, 13: 20 - 23
- 朱传会, 李学良, 林琳. 胃食管反流病与功能性肠道疾病的重叠及相关因素[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(22): 2303 - 2307
- 罗程, 陈惠新, 徐永成, 等. 惠州地区胃食管反流病与肠易激综合征重叠的特征[J]. *临床消化病杂志*, 2013, 25(6): 371 - 372, 378
- 平静娜, 袁耀宗. 胃食管反流病和肠易激综合征的异同[J]. *国际消化病杂志*, 2009, 29(5): 308 - 310
- 吴琚玮, 诸琦. 肠易激综合征重叠症的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2010, 15(5): 302 - 304
- Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, *et al.* Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population - based study [J]. *Digestion*, 2009, 79: 196 - 201
- Fujiwara Y, Kubo M, Kohata Y, *et al.* Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome [J]. *Intern Med*, 2011, 50: 2443 - 2447
- Nam SY, Ryu KH, Park BJ. Irritable bowel syndrome is associated

with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis [J].

J Neurogastroenterol Motil, 2013, 19: 521 - 531

- Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro - esophageal reflux - type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta - analysis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 107(12): 1793 - 1801
- McCullough RW. IBS. NERD and functional dys - pepsia are immuno - neuronal disorders of mucosal cytokine imbalances clinically reversible with high potency sucralfate [J]. *Med Hypoth*, 2013, 80(3): 230 - 233
- Garcia - Arredondo MM, Barcelo M, Garcia - Sanchez R, *et al.* GERD associated with IBS: is clinically different than GERD without IBS [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5): 758
- Noh YW, Jung HK, Kim SE, *et al.* Overlap of erosive and non - erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to rome III criteria [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16: 148 - 156
- Yarandi SS, Nasser - Moghaddam S, Mostajabi P, *et al.* Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: Increased dysfunctional symptoms [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(10): 1232 - 1238
- Mönnikes H, Schwan T, van Rensburg C, *et al.* Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro - oesophageal reflux disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35: 1279 - 1289
- Mönnikes H, Heading RC, Schmitt H, *et al.* Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 3235 - 3241
- Heading RC, Mönnikes H, Tholen A, *et al.* Prediction of response to PPI therapy and factors influencing treatment outcome in patients with GORD: a prospective pragmatic trial using pantoprazole [J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11: 52 - 52
- 袁周礼. 雷贝拉唑联合醋酸氢化铝治疗胃食管反流病合并腹泻为主型肠易激综合征疗效观察 [J]. *陕西医学杂志*, 2010, 39(7): 917 - 917
- Rey E, Garcia - Alonso M, Moreno - Ortega M, *et al.* Influence of psychological distress on characteristics of symptoms in patients with GERD: the role of IBS comorbidity [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(2): 321 - 327
- Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, *et al.* Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health - related quality of life [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25: 1151 - 1156

(收稿日期: 2016 - 10 - 18)

(修回日期: 2016 - 10 - 30)

(上接第 176 页)

- Wilson LA, Gemin A, Espiritu R, *et al.* Ets - 1 is transcriptionally up - regulated by H₂O₂ via an antioxidant response element [J]. *FASEB J*, 2005, 19(14): 2085 - 2087
- Spangler B, Kappelmann M, Schitteck B, *et al.* ETS - 1/RhoC signaling regulates the transcription factor c - Jun in melanoma [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(12): 2801 - 2811
- Dong L, Jiang CC, Thorne RF, *et al.* Ets - 1 mediates upregulation

of Me1 - 1 downstream of XBP - 1 in human melanoma cells upon ER stress [J]. *Oncogene*, 2011, 30(34): 3716 - 3726

- Cao L, Xie B, Yang X, *et al.* MiR - 324 - 5p suppresses hepatocellular carcinoma cell invasion by counteracting ECM degradation through post - transcriptionally downregulating ETS1 and SP1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133074

(收稿日期: 2016 - 10 - 12)

(修回日期: 2016 - 10 - 31)