

世界胃肠病学组织全球指南

# 胃食管反流病

胃食管反流病的全球观点

2015年10月更新



罗靓译 戴宁审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院

## 评阅组

<b>Richard Hunt</b>	英国/加拿大
<b>David Armstrong</b>	加拿大
<b>Peter Katelaris</b>	澳大利亚
Mary Afihene	加纳
Abate Bane	埃塞俄比亚
Shobna Bhatia	印度
Min-Hu Chen	中国
Myung Gyu Choi	韩国
Angelita Cristine Melo	巴西
Kwong Ming Fock	新加坡
Alex Ford	英国
Michio Hongo	日本
Aamir Khan	巴基斯坦
Leonid Lazebnik	俄罗斯
Greger Lindberg	瑞典
Maribel Lizarzabal	委内瑞拉
Thein Myint	缅甸
Joaquim Prado Moraes-Filho	巴西
Graciela Salis	阿根廷
Jaw Town Lin	台湾
Raj Vaidya	印度
Abdelmounen Abdo	喀土穆
Anton LeMair	荷兰

## 内容

1	介绍	3
1.1	GERD 诊断和治疗的分级管理	3
1.2	GERD 的定义和描述	4
1.3	GERD 的流行病学	4
2	临床特点	5
2.1	诱发及危险因素	5
2.2	症状学	6
2.3	自然病程	8
2.4	报警症状	8
3	诊断	9
3.1	诊断考虑	9
3.2	患者病史及体格检查	11
3.3	GERD 的诊断检测	12
3.4	鉴别诊断	14
3.5	GERD 诊断的分级管理	15
4	治疗	16
4.1	治疗原则	16
4.2	阶梯式治疗	17
4.3	妊娠期 GERD 的治疗	20
4.4	外科干预	21
4.5	GERD 并发症的治疗	21
4.6	GERD 治疗的分级管理	22
5	附录	23
5.1	缩写和定义	23
5.2	GERD 的金标准指南	24
5.3	糜烂性食管炎的洛杉矶分级	25
5.4	巴雷特食管的布拉格标准	26
5.5	GERD 的区域流行病学数据	26
6	参考文献	29

## 表格

表格 1	GERD 的症状：发生率范围	5
表格 2	GERD 的蒙特利尔定义	6
表格 3	GERD 症状	7
表格 4	GERD 的诊断方法	14
表格 5	GERD 诊断的分级管理	15
表格 6	妊娠期 GERD 的治疗选择	20
表格 7	GERD 合并症的建议	21
表格 8	分级管理：GERD 治疗的选择	22
表格 9	缩写（首字母缩略词）和定义的列表	23
表格 10	糜烂性食管炎的洛杉矶分级	25
表格 11	东亚和东南亚的 GERD 患病率（仅日本数据）	26
表格 12	东亚和东南亚的食管炎患病率（仅日本数据）	27
表格 13	印度周 GERD 症状的患病率	27

## 1 介绍

这是响应世界消化健康日（WDHD）主题的第二份 WGO 指南。在该指南中，WGO 旨在通过基于最新证据和具有最佳现有治疗流程的全球专家共识制定一份精简文件，为医疗服务人员提供胃食管反流病（GERD）管理的最佳指导。

### 1.1 GERD诊断和治疗的分级管理

WGO 指南旨在为所有地区提供适当的与环境 and 资源相关的分级指导，无论他们是“发展中国家”、“半发达国家”或者“发达国家”。

- 广泛采用发达国家指南存在一定问题，比如它们会强调高科技检查和 Barrett 食管（BE）监测，这可能会使发展中国家和半发达国家本该用于更为迫切难题的研究和临床资源发生转移。
- 然而，有人可能提出争议，认为发达国家也有类似的问题，且过度关注并发症或者“推测性的GERD关联事件”（如在Montreal共识[1]）甚至会给发达地区带来不恰当的检查和资源利用。
- 同样重要的，要向医疗保险和资助机构强调合理有效的治疗既是治疗性的也是诊断性的，强制性检查（如食管胃十二指肠镜）以允许应用质子泵抑制剂（PPI）治疗是不以患者为中心的，更重要的是，这很可能不符合成本效益。
- 因此，WGO 分级诊疗是环境相关的，这种环境不仅仅局限于资源可获取性。

标准化的全球性策略要求世界各地的 GERD 流行病学和反流样症状具有可比性，且诊断性检查和药物治疗的选择需各地大致均可获取。然而，全世界范围 GERD 的流行病学或诊断和治疗资源的可获取性不充分一致，以至于不能支持提供单一的金标准的策略。

GERD 是一种特别适合 WGO 分级诊疗策略的疾病，因此，这份全球性 WGO 指南为 GERD 诊断和治疗提供了一套与环境、资源相关的分级诊疗流程。WGO 分级诊疗旨在作为各区域学组和国家学会制定的“金标准”指南的“全球性”补充，而非替代。

- **WGO 分级诊疗：**根据可获得的资源选择处理风险和疾病的一套分级式诊断、治疗和管理的流程。

GERD 在世界各地广泛流行，且有明确证据表明，在许多发展中国家其患病率正在升高。临床推荐应该结合当地情况，根据当地资源和医疗支持系统的可获取性来实现优化治疗的目标。该疾病在不同地区的表现是相似的，以烧心和反流为主要症状。在起始治疗上，患者为缓解烧心症状可能去购买非处方药物（OTC）或者寻求药剂师的建议。当患者感到他们的症状比较麻烦，他们可能会寻求医生的建议；根据患者的情况和当地医疗系统结构，患者可能在基层医疗水平寻求咨询，抑或直接或转诊咨询胃肠病专科医生或外科医生。WGO 分级诊疗旨在基于患者所在区域和可获取的医疗资源使患者优化使用可获取的医疗资源。

- 在本指南中，分级流程在 3.5 “GERD 诊断的分级管理” 和 4.6 “GERD 治疗的分级管理” 章节中列出。
- 附录中 5.2 章节显示了精选的金标准指南。

## 1.2 GERD的定义和描述

1. 胃食管反流病（GERD）可以定义为由于胃内容物逆流到食管，口咽，和/或呼吸道而造成令人烦恼的症状，足以影响个体生活质量，或造成损伤、并发症。
2. 反流诱导的症状、糜烂性食管炎和长期并发症[2]可严重影响日常活动、工作效率、睡眠和生活质量。GERD的蒙特利尔定义指出“令人烦恼的症状”被认为是每周发作 1 天及以上的中等至重度症状。
3. GERD可根据是否存在糜烂进行分类；内镜检查没有糜烂的GERD症状构成非糜烂性反流病（NERD），而内镜有糜烂的GERD症状构成糜烂性食管炎（EE）[3]。应该强调的是，EE亦可没有症状[4]。
4. NERD被特别定义为“GERD的一种亚型，其特征是通过传统内镜检查未发现食管黏膜糜烂且近期没有抑酸治疗的情况下出现令人烦恼的反流相关症状。”这一定义进一步基于病理学和诊断上被描述，“支持这一诊断的证据包括，但不限于，对酸抑制治疗有反应，24 小时pH监测阳性（阳性的症状相关性）或者特定新型内镜、形态或生理学上的发现。”NERD是至今GERD在全球最常见类型[5]。
5. 巴雷特食管（BE）是指有内镜下表现，且由组织学证实的食管下段柱状上皮化。这是目前 GERD 唯一可识别的已知有恶变风险的并发症。
6. 食管外GERD综合征可被划分为确定与GERD相关的情况（咳嗽，喉炎，哮喘，牙侵蚀）和推测可能相关的情况（咽炎，鼻窦炎，特发性肺纤维化，中耳炎）[6]。

反流相关症状的频率和严重性可表现为一个连续变化谱。有些患者仅偶尔发生轻度反流症状且并不使他们烦恼，且不能达到 GERD 的诊断标准；在这些个体中应按需使用低强度、间歇性的治疗和生活方式的调整来处理。

- NERD的反流症状可与那些经内镜检查证实的有黏膜损伤患者所感受到的一样严重[7]。
- 即使反流症状轻微，每周出现 2 次及以上的反流症状会使患者生活质量下降[8]。因此，令人烦恼的反流症状被定义为每周发生 2 次及以上[1]。
- 每周小于 2 次的不频繁的中度至重度症状仍然足以影响生活质量，符合 GERD 的诊断[8]。

## 1.3 GERD的流行病学

GERD是一种全球性疾病，证据表明其患病率正在增加。患病率估算显示出相当大的地区差异，仅在东亚的患病率估算目前仍持续低于 10%[9]。GERD 的高患病率及其恼人的症状，造成严重的社会影响，给患者的工作效率[10]和其他生活质量的各方面造成了负面影响[11,12]。

对于发达国家来说，例如日本，以及其他新兴经济体包括俄罗斯、印度和非洲大陆，系统的流行病学研究仍然缺乏。目前，关于儿童GERD的患病率、GERD的发病率[9]（表1）、GERD的自然病史和其病因的数据均很少。

大多数该疾病的流行病学研究是以症状为基础[4]。由于基于症状的诊断具有挑战性，关于胃食管反流症状（GERS）患病率的流行病学数据很可能有缺陷。其中一部分是因为反流症状的描述和术语的区域间差异，另一部分是由于各种不同的上消化道疾病患者所描述的上消化道症状（“消化不良”症状）相似，包括消化性溃疡、非溃疡性消化不良、动力障碍或GERD[13]。尽管如此，报告全球各地“消化不良”症状患病率是有意义的，因为这些数据会影响归因于胃食管反流的上消化道症状的预测概率。

表格 1 GERD 的症状：发生率范围

发病率	地区
高	北美
	澳洲/大洋洲
	北欧
中	西亚
	南亚
	南美
低	东亚
	南欧
数据不足	非洲

## 2 临床特点

### 2.1 诱发及危险因素

GERD 是一种与正常抗反流机制（如下食管括约肌功能、膈食管韧带）损伤相关的感觉运动障碍，并伴有正常生理功能的改变（如食管蠕动障碍、胃内压升高、腹胸压力梯度增加），或极罕见的胃酸分泌过多（卓 - 艾综合征）。

#### 饮食和生活方式

- 在体重增加的个体中GERD症状增加[14]。
- 高体重指数（BMI）和GERD风险增加相关[15]。
- 高脂膳食的摄入与GERD和糜烂性食管炎（EE）的风险增加相关[16]。
- 碳酸饮料是GERD患者睡眠期间出现烧心的一个危险因素[17]。
- 咖啡为GERD的危险因素的作用目前尚未确定；在一些GERD患者中咖啡可能增加烧心[18]，但是相关机制尚未知，可能是由于咖啡因的缘故，而非咖啡本身。咖啡不是主导的危险因素。
- 饮酒为GERD的危险因素的作用尚不清楚。过量、长期饮酒与疾病向食管恶性肿瘤进展相关，但这可独立于酒精对GERD的作用[19,20]。

- 吸烟为GERD的危险因素的作用也尚不清楚，尽管与饮酒类似，吸烟与恶性肿瘤的风险增加相关[21,22]。

### 药物— 一些药物可影响GERD

同见 3.2 章节患者的病史和体格检查。

合并症的治疗用药（如同时应用钙通道阻滞剂、抗胆碱能药物和非甾体类抗炎药（NSAIDs））可负面地影响GERD及其治疗[23]。某些药物治疗（如二磷酸盐类、抗生素、钾补充剂）可能引起上消化道损伤并加重反流样症状或反流诱导的损伤。

### 妊娠

妊娠期烧心通常与其他成年人的典型表现没有区别，但它会随着妊娠发展而加重。反流和烧心的发生频率基本一致，在妊娠的前 3 个月GERD与一些生理反应的变化相关[24,25]。增加烧心的危险因素[26]有：妊娠前烧心、生产，以及妊娠期时长。孕产妇年龄与妊娠相关烧心的发生成负相关[27]。

### 其他病理生物因素

- GERD在高加索人种[28]中的高患病率很可能与生活方式有关，而非遗传因素。
- 在 GERD 患者中常见的合并症：糖尿病、代谢综合征、心血管疾病和睡眠呼吸暂停都是常见的。超重和肥胖是 GERD 和这些其他合并症的共同危险因素。
- GERD 常与其他胃肠道综合征并存，如肠易激综合征。
- 在日本，骨质疏松症伴椎体骨折和脊柱后凸被广泛认为是糜烂性食管炎的危险因素之一，尤其是在老年女性中，且当这些骨骼疾病严重时，被认为与巴雷特上皮有关[29–31]。

## 2.2 症状学

GERD 有一个广泛的临床症状谱和基于损伤的表现，它们既可以单独表现也可合并出现。

- 烧心和反流是 GERD 的核心和最常见症状，但是烧心和反流的定义和相对患病率区域间有很大差异。
- 反流可能指胃食管反流，但也可发生在其他不常见的情况，如梗阻或者贲门失弛缓症。
- 反流应与反刍相鉴别：反刍是部分消化的食物不费力地反流进入口腔，而后吐出或者进一步咀嚼和吞咽；反刍是行为性的。
- 烧心是胸骨后灼热感，可以向颈部和喉部放射。它可与其他归因于上消化道的症状共存，详见GERD的蒙特利尔定义[1]（表格 2）。

表格 2 GERD的蒙特利尔定义 [1]

— 定义 GERD 为由胃内容物反流引起不适症状和（或）并发症的一种疾病

- 将 GERD 划分为食管和食管外综合征
- 融入的新内容包括独立于内镜结果的以患者为中心的方法，GERD 划分为独立的综合征，和认为咽喉炎、咳嗽、哮喘以及牙侵蚀作为可能的 GERD 综合征
- 对疑似和证实的巴雷特食管提出新定义

- 烧心可能伴随酸/酸味液体或胃内容物进入口腔或喉后壁—酸或食物反流。反流在某些地区或语言的定义会有所不同；如在日本，反流定义通常包括一种酸味。
- 术语“烧心”在很多语言中没有对应的词—例如，亚洲患者可能感到或描述烧心为胸痛。“气（wind）”—通常指打嗝/暖气或腹部膨隆，想要打嗝/暖气—是很多GERD和其他上消化道疾病患者的一个主诉[6]。
- 临床实践中，GERD症状和“消化不良”（广义定义为上腹部感受到的症状）之间没有明确的区分。确实，Diamond研究[32]结果质疑了烧心和反流作为GERD诊断性症状的价值[6]。
- 加拿大消化不良（CanDys）工作组将消化不良定义为“一种被认为起源于上消化道的上腹部疼痛或不适的症状群，可包含以下任何症状：烧心、酸反流、过度暖气、腹胀增加、恶心、消化异常或缓慢感或者早饱”[13]。在一项未经检查的消化不良患者中的内镜研究显示，食管异常表现（以糜烂性食管炎为主）在反流症状（烧心和反流）为最困扰症状的患者中最常见；然而，胃和十二指肠的异常发现在反流、溃疡和动力障碍症状的患者中发生率相仿[33]。

症状评估是GERD诊断的关键，尤其是治疗效果的评价。烧心和反流是最常见的症状，但是GERD非典型症状也可能发生，可以合并或者不合并常见症状。非典型症状可能包括上腹痛[34]或胸痛[1,35]（类似缺血性心脏病的疼痛），以及咳嗽和其他可能类似哮喘或其他呼吸道或咽部疾病的呼吸道症状。吞咽困难也可能发生。少数GERD患者有多种难以解释的症状，这可能与心理应激相关[8]。

表格 3 GERD症状[36,37]

典型	烧心（白天或夜间） 反流（白天或夜间） 口水增多（唾液分泌过多）
不典型	恶心、暖气（打嗝）* 消化缓慢、早饱* 上腹痛* 腹胀* 呕吐 胸痛（心前区） 呼吸道症状（咳嗽、喘息、慢性鼻窦炎） 耳鼻喉症状（声嘶、咽痛、癔球症）

早醒  
夜间觉醒、噩梦

\*如应用质子泵抑制剂后症状缓解，可认为与GERD相关[38]。

### 2.3 自然病程

- 大多数 GERD 病例是轻症的，与普通人群相比并不会显著增加发病率或死亡率。
- 大多数GERD患者接受现有常规临床治疗的 5 年随访观察，疾病的严重程度保持稳定或者得到改善[39]。
- GERD与肥胖之间存在相关性：较高的BMI或者较大的腰围和体重增长与GERD症状发作和并发症出现（包括BE）相关[40]。
- 复杂性GERD是以狭窄、BE和食管腺癌为特征。蒙特利尔共识将糜烂性食管炎（EE）作为GERD的一种并发症（认识到洛杉矶分类中的“黏膜破损”的定义包括反流性食管炎范围内的食管溃疡）[41]。
- 约 10%GERD患者的非糜烂性反流病（NERD）可能进展为EE[42]，因此，EE被认为是更严重反流疾病的表现。
- EE与BE相关，是BE的一个主要危险因素。一项在瑞典的普通人群队列研究中，与随访期无GERD者相比较，EE患者 5 年后BE风险增加 5 倍[43]。
- 从全球范围看，BE 在 GERD 患者中属罕见，它在西方人群中更为常见。
- GERD起病后多久会进展为BE尚未知；然而，在老龄人群中BE似乎更高发，且与食管腺癌的风险增加密切相关[44]。
- 充分证据表明，BMI和食管贲门腺癌之间有相关性，尽管对于某个GERD个体来说恶性肿瘤风险极低[45]。

### 2.4 报警症状

大部分警报特征并非 GERD 专属；很多与 GERD 无关的其他疾病相关。在多数国家，这些特征与胃癌、复杂的溃疡性疾病，或者其他严重疾病有关。

- 吞咽困难[46]
- 吞咽痛（吞咽时疼痛）
- 复发性支气管症状，吸入性肺炎
- 发声困难
- 复发性或持续性咳嗽
- 消化道出血
- 频繁恶心和/呕吐
- 持续性疼痛
- 缺铁性贫血
- 进行性非故意的体重下降
- 淋巴结肿大
- 上腹部肿块
- 年龄为 45-55 岁的新发非典型症状。可结合当地推荐适当调整至更低的年龄阈值。
- 食管或胃腺癌的家族史[6]。



亦可参见WGO全球指南的常见胃肠道症状

(<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/common-gi-symptoms>).

## 3 诊断

### 3.1 诊断考虑

每周 2 次及以上烧心和/或反流症状的发作提示GERD[47]。临床、内镜和pH-检测可提供该疾病的全面描述，尽管通常不需要检查也可确定GERD诊断。但需要注意的是，不同地区之间GERD的预测概率有显著不同。（同见 1.2 章节，GERD的定义和描述。）

初步评估应记录烧心、反流（酸或其他）的发生、严重程度和频率以及警报症状；也应该寻找非典型食管、肺、耳鼻喉和口腔的症状。评估诱发因素也有帮助，如进食、饮食（脂肪），活动（弯腰）和卧床；同时评估缓解因素（碳酸氢钠、抗酸剂、牛奶、OTC 药物）也有帮助。

这个时候排除其他胃肠道疾病特别是上消化道癌症和溃疡性疾病是很重要的，尤其在这些疾病的高发的地区。考虑其他非胃肠道疾病，尤其是缺血性心脏病，也同样重要。

GERD诊断问卷工具（胃食管反流病调查问卷，RDQs）已为流行病学研究而制定。然而，RDQs在Diamond研究中并未表现得特别好[32]。实际上，由医生（如家庭医生或胃肠专科医生）作出的GERD诊断，相比于RDQ灵敏度和特异性更高。调查问卷通常在临床实践中很难应用。详细的病史是症状性诊断的基础，可在特定病例中借助食管胃十二指肠镜（EGD）确定或排除显著的结构性病灶。

鉴于多数症状的预测值相对较差，基于区域的当地“预测概率”的评估可对诊断检查的选择和顺序提供指导。

#### *PPI治疗作为一种辅助诊断*

- “PPI试验。”由于PPI试验的敏感性或特异性较差，不再推荐给予高剂量PPI短期（1-2 周）经验性治疗来确定患者症状是否是酸相关的[32]。尽管如此，它是临床实践中的常用做法。
- 为评估 GERD 患者的治疗反应，PPI 治疗的完整疗程需充足的时间（通常为 8 周）。
- 弱酸反流发作可能占了所有反流发作的相当一部分比例。在这种情况下，这类患者可能对PPI治疗反应不佳（20-40%的GERD患者可能对PPI治疗无应答）[34]。此外，真正的碱反流可能占了所有反流发作的 5%。
- 在PPI无应答亚组中，反流样症状可能归因为功能性烧心，而非GERD[34]。其他的诊断，包括消化性溃疡、上消化道恶性肿瘤、功能性消化不良、嗜酸性粒细胞食管炎和贲门失弛缓症也应该考虑。
- 在PPI难治性患者中，为帮助描述症状，需要考虑在患者停用PPI治疗时进行动态 24 小时食管pH/阻抗监测[48]。

- 如果对 PPI 治疗完全无应答，为评估酸反流，应该在 24 小时 pH 监测前至少 1 周停止 PPI（必要时可允许补救性抗酸药使用）。
- 如果难治性反流症状已部分应答，为评估 PPI 治疗下是否仍存在酸反流，应该开展持续应用 PPI 时的 24 小时 pH 监测（联合或不联合食管阻抗监测）。
- 偶尔情况下，需开展停止以及持续 PPI 治疗两种情况下的 24 小时 pH 监测联合食管阻抗监测[49]。

### 幽门螺杆菌感染[50]

在很多幽门螺杆菌高感染率的国家中，消化性溃疡和癌症持续较 GERD 更常见，造成更大的发病率和死亡率[51]。

- 在这种情况下，上消化道症状诊断和治疗的方法必须结合幽门螺杆菌风险的评估，同时要意识到 GERD、消化性溃疡和功能性症状间的重叠和鉴别的困难，最终根据各自的优势来决定在经验性抗反流治疗前，进行幽门螺杆菌的检测即治疗抑或行食管胃十二指肠镜（EGD）检测幽门螺杆菌及相关疾病。
- 尽管流行病学研究显示，幽门螺杆菌感染患病率与 GERD 发生和严重程度之间存在负相关，但这并不是因果关系的证据。当指征与国际、国家或地方指南一致时，应检测幽门螺杆菌感染并给予根除治疗。
- 在某些国家，幽门螺杆菌感染患病率下降与社会经济条件的改善相关。卫生和环境卫生水平的改善降低了幽门螺杆菌（和其他感染性疾病）传播的可能性。社会经济地位的提升与肥胖患病率增加、久坐职业和饮食习惯改变密切相关，所有这些都促进反流。因此，尽管幽门螺杆菌感染与 GERD 患病率和严重程度之间呈负相关，这可能反映了这两种疾病各自独特因素的不同效果，而非幽门螺杆菌与 GERD 之间的存在因果关系。
- 应用 pH 监测的生理学研究显示，异常食管酸暴露，作为食管反流的标志，不受幽门螺杆菌感染存在与否的影响。
- 在大多数患者中，幽门螺杆菌的状态对 GERD 症状严重程度、症状复发性或者治疗效果没有影响，根除幽门螺杆菌不会加重已有的 GERD 或影响治疗效果[52]。事实上，在幽门螺杆菌阳性的未经检查的消化不良患者中，反流样症状的发病率在根除治疗后（36%）较对照治疗（49%）更低[53]。
- 幽门螺杆菌强促炎症菌珠（毒力因子 *vacA* 和 *cagA*）感染的患者不太可能出现严重食管炎或 BE。这可能是因为在这些患者中的感染更能引起严重萎缩性胃体胃炎，导致产酸减少。然而，这些患者是发生胃癌或溃疡的高危人群。在这类患者中根除治疗有望降低胃癌的风险。

### PPIs 和幽门螺杆菌

自从 Kuipers 等人的初步观察至今，已证实在胃幽门螺杆菌感染的患者中 PPI 治疗与胃炎和胃体萎缩进展之间的关系[54]。在幽门螺杆菌感染患者中，相比于不服用 PPIs 的患者，服用 PPIs 患者与更早发多发的胃炎病理分级的恶化，伴胃黏膜萎缩和肠上皮化生[55]发病的增加相关。在应用 PPI 的幽门螺杆菌未感染者或者在长期应用 PPI 前已成功根除幽门螺杆菌的患者中没有观察到胃黏膜萎缩和肠上皮化生的风险。由于胃黏膜萎缩和肠上皮化生为已知的胃腺癌发生的

重要危险因素，大多数专业指南推荐在长期应用PPI治疗前检查并治疗幽门螺杆菌，尤其是对年轻患者。

### 内镜（食管胃十二指肠镜EGD）

EGD通常用于新发的上消化道症状患者，在可获取及可负担得起的地区，且溃疡性疾病和恶性肿瘤发病率高的地区，几乎无论年龄均有开展EGD检查，正如亚洲的大部分区域[56]。以下的分级诊疗将经验性根除幽门螺杆菌治疗作为一线策略来应对某些区域内镜检查资源的不足。

- 如果 EGD 在 GERD 低患病率的地区开展，大多数 GERD 患者会有 NERD；在这种情况下，用 EGD 来诊断 GERD 的敏感性是低的，因此主要目的是来排除其他上消化道疾病。
- 有报警症状提示伴并发症的 GERD 患者或其他严重的上消化道疾病如吞咽困难、出血、吞咽痛或体重减轻的患者，尤其推荐内镜检查。
- 吞咽困难的患者应进行检查，以确定潜在并发症或潜在动力障碍，如贲门失弛缓症、狭窄、食管环、嗜酸粒细胞性食管炎或者恶性肿瘤[38]。
- 在一些亚洲国家，对 EGD 的偏好基于早发恶性肿瘤的风险和内镜“负担得起，直接可做”的可获得性——采用一种“内镜优先”的方案。

### 其他检查

较少需要 EGD 以外的其他检查；此外，这些检查的准确性多变，且通常不可获取。

- 其他相关检查包括影像学检查、闪烁扫描术、测压和持续的食管 pH 监测，联合或不联合食管阻抗监测。
- 24 小时食管pH或阻抗pH监测（或 48-72 小时 Bravo食管pH胶囊）可用于量化食管酸暴露并应用症状相关性概率的测量来评估烧心与反流发作的相关性[57]。
- 食管检查通常由专科医生在会诊后开单并操作；除了一些症状顽固或不典型的患者，一般很少需要做食管检查。甚至在发达国家，pH 监测、阻抗监测、食管测压和闪烁扫描术通常也使用有限。

## 3.2 患者病史及体格检查

患者评估的目标包括 GERD 诊断的症状评估和危险因素以及长期转归的预测。由此，考虑上消化道疾病的区域流行病学和相对于其他疾病 GERD 的预测概率是很重要的。例如，在亚洲，BE 是罕见的，因此它不是食管腺癌的重要风险，而食管腺癌本身就不常见。在亚洲，消化性溃疡和胃癌的高患病率是内镜检查的更大驱动因素，且不像西方，亚洲食管腺癌更少见。在西方，胃食管交界处癌患病率的增加很可能也与 GERD 相关，即使这些癌仍不常见。相反地，食管鳞癌在世界其他地方（例如有较高患病率的伊朗）更常见，与反流外的其他因素相关。将所有这些因素综合考虑可指导诊断性检查的顺序和选择。

### 个人史和家族史的特点

以下特征可能对诊断 GERD 和评估其严重程度有所帮助：

- 诱发因素和危险因素（详见以上），包括家族史。
- 症状持续时间。
- 日间症状，包括时间，与进餐关系。
- 夜间症状，包括对睡眠的影响，卧位姿势和大量夜宵的影响。
- 已尝试的治疗和药物，包括对治疗的症状应答；应用包括抗酸药在内的降酸药物后症状改善支持 GERD 的诊断。
- 周期性吞咽困难或食物嵌塞可能提示反流相关的食管损伤、狭窄或恶性肿瘤，以及嗜酸粒细胞性食管炎或食管动力障碍[58]。

#### 用药史——询问可能影响上消化道症状（不仅是GERD）的药物

- 阿司匹林/非甾体类抗炎药（NSAIDs）、铁剂、钾、奎尼丁、四环素、二磷酸盐
- 齐夫多定、抗胆碱能药、 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂、巴比妥类
- $\beta_2$ -肾上腺素受体激动剂、钙通道阻滞剂、苯二氮类、多巴胺
- 雌激素类，麻醉性镇痛药、硝酸盐类、孕酮、前列腺素、茶碱
- 三环类抗抑郁药、化疗

#### 饮食史

- 在某些患者中，腹胀或便秘可能与GERD或GERS的风险增加相关[59]。
- 一些研究提示，停止吸烟和某些物理措施，以及进食量和进食时间的调整是可获益的，但避免酒精和某些饮食成分包括碳酸饮料、咖啡因、脂肪、辛辣食物、巧克力和薄荷的可获益的证据有限[60]。
- 在超重患者中，体重下降可能与GERD或GERS的改善相关[61]。
- 可发酵的碳水化合物可增加反流倾向[62]。

#### 体格检查——GERD通常无体征

- 腰围、体重和 BMI 与风险相关。
- 硬皮病的外周红斑可能很少存在。
- 评估和检查以排除其他医学问题比如哮喘、心脏病和癌症：
  - 贫血，体重下降
  - 口咽：溃疡，念珠菌病，病变，肿块，舌牙侵蚀，龋齿
  - 颈部：结节，肿块
  - 肺部：哮鸣音，湿啰音
  - 耳朵：听觉缺失，中耳积液（证据不支持胃食管反流是中耳炎的病因）
  - 腹部：肿块，触痛
  - 如果病史和查体可疑，恶性肿瘤的信号（局部或系统性）

### 3.3 GERD的诊断检测

可根据烧心和反流的典型症状作出 GERD 的初步诊断。在妊娠期，GERD 可仅基于症状做出可靠的诊断。

如果主要或最烦恼的症状是 GERD 非典型症状，也应该考虑其他诊断：包括幽门螺杆菌相关疾病和 NSAID-诱发的症状。在幽门螺杆菌感染高患病地区，应考虑初步的幽门螺杆菌检查即治疗策略，或者可行内镜检查。

放射学检查通常不需要。食管pH或pH-阻抗监测和食管测压可以安全地开展，但是也通常不需要。顽固性反流症状或GERD并发症可以应用EGD安全地进行评估[24,25]。

- 存在典型GERD症状的患者不需要上消化道内镜检查（EGD），尽管发现食管糜烂或黏膜破损对GERD诊断具有高特异性[41]。存在报警症状和评估有高风险并发症或其他诊断的患者推荐内镜检查[41]。反流疾病的内镜特征由Genval、Montreal和Vevey共识小组以及洛杉矶GERD分类中确定[1,5,41,63]。近期数据表明，在某些高风险人群中开展内镜筛查BE是合理的[64]——尤其是年龄大于 50 岁的伴有长期GERD症状的超重白人男性患食管腺癌的风险增加。
- 内镜活检可从食管、胃或十二指肠获取。不推荐远端食管活检来诊断GERD[65]，除非是用于评估并发症[66]或嗜酸粒细胞性食管炎。如果基于患者病史或内镜发现怀疑嗜酸粒细胞性食管炎，活检应从下段和中段食管获取[58]。此外，如果内镜表现与BE一致，且内镜疑似食管上皮化生（ESEM）[34]，或者可见与恶性肿瘤或感染一致的异常，应该取四象限食管活检。为确诊幽门螺杆菌感染、萎缩、肠上皮化生或异型增生，即便存在糜烂性食管炎，也需要获取胃部活检。如患者正服用或近期服用过PPIs或抗生素，应该意识到活检查幽门螺杆菌可能出现假阴性。在典型GERD症状患者中，常规行十二指肠活检并没有帮助。
- 推荐尿素呼气试验（UBT；<sup>13</sup>C或<sup>14</sup>C）或幽门螺杆菌粪便抗原检测来进行活动性幽门螺杆菌感染的非侵入性检测，这在幽门螺杆菌患病率超过 20% 的区域是幽门螺杆菌“检查即治疗”策略的基础[50]。幽门螺杆菌检查不能证实或排除GERD的诊断，但与分级诊疗的策略一致，上消化道症状诊断应取决于当地的流行病学和经济因素。
- 血清学不是诊断活动性幽门螺杆菌感染的最佳方法，但在高患病率地区，尤其是患者近期末服用抗生素，如果经过当地验证，血清学仍然会有一些的高阳性预测价值。在服用 PPI 治疗而可能导致（尿素呼气试验，幽门螺杆菌粪便抗原检查，组织学，培养或快速尿素酶试验）活动性感染假阴性的患者中，幽门螺杆菌血清学可能提供指导。
- 食管测压法推荐用于抗反流手术前的术前评估，或者虽已优化治疗且内镜无殊但症状持续的患者，来排除贲门失弛缓症或其他动力障碍[3]。食管测压在GERD的常规诊断中没有作用。
- 动态食管pH监测和阻抗可能对评估PPI难治性患者以及当GERD诊断存在疑问时有帮助。动态反流pH监测是唯一可以评估反流症状相关性的检查[48]。食管pH阻抗监测在对标准治疗应答较差的持续反流样症状患者中可能有所帮助[34]，来评估酸和非酸反流疾病，但是pH阻抗监测对症状相关性测量未经验证。在考虑GERD抗反流手术前适用食管pH监测，为证实症状的确与反流相关，通常让患者停止治疗。
- X线钡剂造影（吞咽或钡餐）不应该用于诊断GERD[67]。在有吞咽困难的 患者中，为评估结构性疾病（如食管裂孔疝、旋转不良）或者动力障碍性疾病（如贲门失弛缓症），X线钡剂造影可能是合适的。

表格 4 GERD 的诊断方法

诊断试验	适应证	推荐
经验性 PPI 治疗 (“PPI 试验”)	经典症状，无报警症状。对食管外症状的 GERD	试验阴性并不能排除 GERD
尿素呼气试验或幽门螺杆菌粪便抗原试验	对未经检查的消化不良，在幽门螺杆菌高患病率 (> 20%) 人群：“检查即治疗”策略	这种策略受当地“成本-效益”的影响 它应基于活动性感染的非侵入性试验[50]（尿素呼气试验、单克隆粪便抗原检测）
内镜	对报警症状，高危人群筛查，胸痛鉴别糜烂性食管炎和非糜烂性反流病诊断其他病因或上消化道症状	年长者、BE 高危者、非心源性胸痛、PPI 无反应者应先行考虑 在上消化道肿瘤高发地区推荐及时行内镜检查[68]
食管活检	来排除非 GERD 的症状原因—如，嗜酸粒细胞性食管炎 对可疑巴雷特食管 (ESEM)	不宜用于 GERD 的诊断
胃活检	对未知幽门螺杆菌状态的因上消化道症状行胃镜检查的病人	适用于诊断难以解释的、未经检查的上消化道症状（消化不良）和在长期应用 PPI 治疗前检测幽门螺杆菌感染。如发现感染，则根除感染。
食管测压	在内镜阴性且 PPI 治疗无应答的患者中诊断动力障碍 手术的术前评估 pH 探头的定位	不推荐来诊断 GERD 当考虑贲门失弛缓/硬皮病术前
pH or pH 阻抗监测	对非典型症状 对 PPI 难治性的 GERD 症状 术前，对非糜烂性疾病	将症状与反流关联，记录异常酸暴露或反流频率
X 线钡剂造影	来评估吞咽困难和偶有来描述食管裂孔疝	对 GERD 诊断无用 不推荐使用，除非评估并发症（狭窄、食管环、动力障碍）

基于：Katz et al. [3].BE, 巴雷特食管；EE, 糜烂性食管炎；EGD, 食管胃十二指肠镜；EoE, 嗜酸粒细胞性食管炎；ESEM, 内镜疑似食管上皮化生；GERD, 胃食管反流病；GI, 胃肠道；NERD, 非糜烂性反流病；PPI, 质子泵抑制剂；UBT, 尿素呼气试验。

注意：NERD 的定义基于检查，它很可能与家庭医生和其他社区健康服务提供者如药剂师对 GERD 的诊断和治疗不相关。

### 3.4 鉴别诊断

- 消化性溃疡上消化道恶性肿瘤
- 功能性烧心—基于对酸抑制治疗的临床反应、pH 监测或阻抗 pH 监测来鉴别 NERD 和功能性烧心
- 舍茨基 (Schatzki) 环，狭窄—食管蹼
- 贲门失弛缓症
- 食管体部动力障碍——硬皮病；弥漫性食管痉挛

- 嗜酸粒细胞性食管炎
- 感染—念珠菌，单纯疱疹等。
- “药丸性食管炎”
- 心脏疾病—缺血性心脏疾病，心包疾病
- 食管憩室
- 其他胸部疾病

### 3.5 GERD诊断的分级管理

表格 5 GERD 诊断的分级管理

资源等级	诊断推荐*	
	幽门螺杆菌低患病率**	幽门螺杆菌高患病率**
资源有限	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 经验性抗酸治疗+/- 海藻盐</li> <li>2. 经验性H<sub>2</sub>RA治疗</li> <li>3. 如无应答，PPI 治疗(o.d.)</li> <li>4. 考虑检测幽门螺杆菌</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 幽门螺杆菌“检查即治疗”根除治疗直至确认治愈</li> <li>2. 经验性的抑酸治疗</li> <li>3. 如无应答，PPI 治疗(o.d.)</li> </ol>
中等资源	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 经验性 PPI 治疗 (o.d.) (考虑幽门螺杆菌检测)</li> <li>2. 如无应答，PPI 治疗(b.i.d.)</li> <li>3. 如对≥ 16 周的 PPI 治疗(o.d., b.i.d.)无应答，则 EGD 检查</li> <li>4. 在&gt; 50 岁的白人男性中 EGD 筛查 BE</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 幽门螺杆菌“检查即治疗”根除治疗直至确认治愈</li> <li>2. 如无应答，PPI 治疗(o.d.)</li> <li>3. 如无应答，PPI 治疗(b.i.d.)</li> <li>4. 如≥ 16 周的 PPI 治疗(o.d., b.i.d.)无应答，则 EGD 检查</li> <li>5. 在&gt; 50 岁的白人男性中 EGD 筛查 BE</li> </ol>

高级资源	1. 经验性 PPI 治疗 (o.d.) (考虑幽门螺杆菌检测)	1. 幽门螺杆菌“检查即治疗”根除治疗直至确认治愈
	2. 如无应答, PPI 治疗(b.i.d.)	2. 如无应答, PPI 治疗(o.d.)
	3. 如≥ 16 周的 PPI 治疗(o.d., b.i.d.)无应答, 则 EGD 检查	3. 如无应答, PPI 治疗(b.i.d.)
	4. 如 EGD 正常, 行食管测压	4. 如≥ 16 周的 PPI 治疗(o.d., b.i.d.)无应答, 则 EGD 检查
	5. 如症状持续行 pH 检测/阻抗 (或抗反流手术有可能)	5. 如 EGD 正常, 行食管测压
	6. 如患者> 50 岁, EGD 筛查 BE	6. 如症状持续行 pH 检测/阻抗 (或抗反流手术有可能)
		7. 如患者> 50 岁, EGD 筛查 BE

BE, 巴雷特食管; b.i.d., 每日两次; EGD, 食管胃十二指肠镜; o.d., 每日一次; PPI, 质子泵抑制剂。

**注意:**

\*在所有地区报警症状都需 EGD 检查。

\*\*幽门螺杆菌患病率:

低: 全国< 30%, 低危人群, 证实后根除。

高: 全国≥ 30%, 老年病人, 高危地区 (如, 北美原著人), 高危种族人群 (东欧、南美洲、非洲、印度半岛、亚洲移民)。

—针对 EGD, 在资源丰富地区进行食管活检或在中等资源地区选择性地对有嗜酸粒细胞性食管炎征象的患者行活检。

—针对 EGD 筛查, 仅在 BE 高风险地区且资源丰富时考虑 EGD 筛查。

—在大多数情况下, 如无报警症状或需抗反流手术, EGD 不会改变治疗。

—在检查常规上消化道症状 (未经检查的消化不良) 时, 上消化道造影并无帮助。

## 4 治疗

### 4.1 治疗原则

#### 总则

在 GERD 患者中症状的严重程度和频率有很大差别, 偶尔反流症状 (GERS) 不能满足 GERD 诊断标准的患者, 可按需低级别间歇治疗和生活方式调整。更频繁或严重的症状会严重影响患者的生活质量, 需要充分的治疗以使他们的生活质量正常化。

总体来讲, GERD 管理应遵循一种循序渐进的方式, 无论是在治疗方面, 还是在指导或提供治疗的保健专业人员方面。



## 核心原则

GERD 管理的核心原则是生活方式干预，通过药物治疗来中和局部胃酸或抑制胃酸分泌使食管腔内酸降低；或者是较少应用的抗反流手术。治疗的主要目标是采用成本-效益最高的方式来缓解症状，改善患者健康-相关的生活质量，治愈食管炎，预防症状复发，以及防止或治疗 GERD 相关的并发症。

### 4.2 逐步治疗

每周少于两次发生的不频繁烧心很可能对每周一次或更少地服用抗酸剂或藻酸盐-抗酸剂的自我药疗产生应答。这些药物不太可能有毒害作用。藻酸盐-抗酸剂联合应用是有效的，且优于单纯抗酸剂[69]。尤其是在这组患者中，避免诱发病状的食物或事件以及避免夜间大量进食可能很有帮助。在超重的患者中体重控制也可降低症状频率。

出现更频繁症状的患者应对长期治疗进行评估。GERD 诊断，即烦人的症状  $\geq 2$  次/周，需酸抑制剂的经验性治疗（PPI，或如果不可获取的话，H<sub>2</sub>RA）。如果PPIs或H<sub>2</sub>RA不可获取，或在服用抑酸药物的患者中为使症状迅速缓解，也可选用抗酸剂/藻酸盐。

如果OTC或生活方式调整失败，患者通常会首先咨询药剂师或初级保健医生。治疗失败的定义很大程度上取决于正在尝试的治疗。一方面，因为患者实际上没有患GERD，治疗可能失败；另一方面，这可能是由于治疗不足以解决更为严重GERD。在后一种情况中，患者可能对治疗部分应答，后续的治疗遵循可获取的优化的有效治疗。如果初始治疗失败，这些后续步骤需要转诊至二级医疗机构[70]。治疗反流的策略应着眼于最佳临床实践，优先症状治疗。

- 选择处方药物的最低有效剂量是明智的——能提供可接受的症状缓解的最低剂量。这个范围可从不应用药物到每日一次 PPI 的短期治疗。在实践中，通常首先应用标准剂量 PPI 治疗，虽然一些患者在初始症状经标准剂量控制后可成功“降级”到较低剂量，但半量 PPI 控制症状的患者较少。
- 对于轻微症状的患者和一些经内镜诊断为 NERD 的患者来说，自我指导的，间歇性 PPI 治疗（“按需治疗”）在很多病例中是一种有效的策略。这会减低服用药品的数量，减少费用，同时加强患者症状的自我管理。然而，如果症状控制不佳且生活质量受影响，应恢复每日治疗。
- 在基层医疗机构，医生可以自行决定是否采用PPIs或藻酸盐-抗酸剂和酸抑制剂联合治疗，后者比单纯酸抑制治疗更有效[70]。
- 为了更好地控制症状，需告知患者如何适当地应用PPI治疗；最佳治疗为早餐前 30-60min服用PPI，在每日两次剂量的情况下，也应该是最后一餐前 30-60min[71]。
- 足量 PPI 治疗失败的患者，无论是否进行辅助治疗，都可能从每日两次 PPI 的递增治疗试验中获益。
- 每日两次 PPI 治疗可能对一部分患者无效，可能因为症状不是由于酸反流产生，而需考虑其他诊断，或因酸抑制的程度不足以控制症状。对于这部分“PPI-难治性”患者应该考虑转诊至二级医疗机构。
- OTC 抗酸剂在糜烂性食管炎患者中的效果令人失望。

### 自我管理

- 在超重和肥胖患者中控制体重下降是 GERD 长期管理的重要部分，是不应被忽视的治疗性干预，因为这可降低症状的发作频率和强度，同时如有 EE 可降低 EE 的分级。
- 生活方式——少食多餐，避免夜宵，避免诱发因素，采用睡姿固定装置（枕头）[72]。
- OTC 药物（抗酸剂或藻酸盐-抗酸剂）提供最迅速，但通常暂时的症状缓解，可以按需服用。
- 报警症状详见 2.4 章节。

### 药剂师-辅助的自我用药

- 加强生活方式指导。
- 通过确认诊断来指导患者 OTC 药物的选择，将有报警症状的患者转诊给临床医生，教育患者适当服用非处方药物——在某些地区可能包括 PPIs [73]。  
备注：治疗选择的可获取性在不同国家间有所不同。
- 抗酸药——建议用于短期或间歇性症状缓解：
  - 简单的抗酸剂中和胃酸——如钠、钙、镁和铝盐。
  - 含藻酸盐药物：包括海藻酸和小剂量抗酸剂：微小的缓冲作用。
- 组胺 H<sub>2</sub>-受体拮抗剂（H<sub>2</sub>RAs）——建议短期至中期使用
  - 广泛可获取的 OTC
  - 西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁
  - 相比抗酸剂作用时间更长
  - 快速耐受性
- 非处方质子泵抑制剂（PPIs）：
  - 因频繁的反流症状寻求药物建议的患者可能会从非处方 PPI 治疗中获益
  - 埃索美拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑，在不同国家的非处方药可获取的品种不同。详见欧洲自用药产业协会网址 (<http://www.aesgp.eu/facts-figures/otc-ingredients/>)
  - 其他非处方 PPIs 可能在其他管辖区可获取。
- 报警症状：详见 2.4 章节。
  - 检查药物的相互作用。

存在以下情况时应避免没有检查的自我药疗[74–77]：

- 烧心或反流症状当：
  - 持续时间 > 3 个月且有严重或夜间烧心
  - 非处方 H<sub>2</sub>RA 或 PPI 治疗 2 周后持续存在
  - 当服用处方 H<sub>2</sub>RA 或 PPI 时发生
- 在 45-55 岁新发病的烧心或反流——在一些亚洲地区年龄更低
- 吞咽困难或吞咽痛
- 胃肠道出血症状或征象：呕血和黑便，缺铁性贫血
- 喉炎症状或征象：声音嘶哑、哮喘、咳嗽或窒息
- 不能解释的体重下降
- 持续恶心、呕吐和/或腹泻
- 提示心源性胸痛的症状：放射至肩、手臂、颈部或颌，气短，出汗

- 妊娠期女性或哺乳期母亲
- 小于 12 岁的儿童应用抗酸剂/H<sub>2</sub>RA，或者小于 18 岁的儿童应用PPIs

### 随访

- 自我治疗的目标是用最具成本-效益的治疗，使患者转变为无症状并恢复最佳生活质量。
- 如果未达到满意和完全症状缓解，应推荐患者至专业医生处就诊进行诊断评估。
- PPI 过度使用——需持续胃酸抑制的人群应该有长期 PPI 应用的合理的适应证；长期 PPIs 的需求应进行定期的再评估。我们主张负责任的 PPI 处方，应基于良好的检查和诊断，如果治疗无效，应该停止药物治疗。并适当的文书记录。

### 家庭医生的选择

- 强化生活方式调整
- 在适当情况下，给予 OTC 药物治疗（抗酸药、藻酸盐、H<sub>2</sub>RA）
- 处方H<sub>2</sub>RAs
- 目前可获取的 PPIs——每日标准剂量来自 EE 愈合的研究（并非所有 PPI 在所有国家均可获取，PPIs 的标准剂量在某些国家可能有所不同）：
  - 奥美拉唑（20 mg）
  - 雷贝拉唑（20 mg）
  - 兰索拉唑（30 mg）
  - 泮托拉唑（40 mg）
  - 艾司奥美拉唑（40mg）
  - 右兰索拉唑（60 mg）
- 促动力药物：
  - 可能降低胃食管反流，但是很少有促动力药在临床上可获取，且它们的临床疗效一般。不推荐。
  - 由于不良反应，应避免用胃复安。
  - 多潘立酮鲜少有效果，由于心电图 QTc 间期延长的安全顾虑，不推荐。
  - 莫沙必利：可获取性和疗效有限。
- 报警症状：详见 2.4 章节。
  - 检查药物相互作用
  - 排除/治疗其他可能的疾病（便秘，药物加重）。

### 专家选择（二级医疗：胃肠科医生，外科医生）

为了解决患者需求，应该考虑所有的症状。除烧心以外的其他症状对治疗可能有不同的应答。

- 反流可能不如烧心对治疗的应答好。
- 停止PPI治疗可导致少部分患者的症状短期反弹[78,79]。
- PPI治疗失败[80,81]可能与以下情况有关：
  - 不正确的诊断：常有功能性烧心。

- 不依从：GERD患者可能对处方的PPI的依从性较差，这对治疗失败有重大影响[82]。
- 不正确服药时间：大多数PPI在餐前30-60分钟服用更有效。
- 剂量不足。
- 药物生物利用度低（快代谢者）。
- 十二指肠胃食管反流、夜间反流、弱酸性反流、残余酸反流。
- 延迟/延长的胃排空，胃出口梗阻。
- 食道高敏感。
- 嗜酸粒细胞性食管炎。
- 心理合并症。
- H<sub>2</sub>RAs在短期内可有效抑酸，但快速耐受限制了其长期获益。
- 几乎没有证据支持单纯促动力药（西沙比利、多潘立酮、替加色罗、莫沙必利）或与酸抑制药联合的应用。严重的不良反应已使很多地区撤药，且快速耐受发生。这些药物不推荐应用。
- 酸抑制的推测后果或不良反应[83]：大多数是基于异质性人群的回顾性分析，因此显示的关联可能不是因果关系。
  - 头痛和腹泻的发生率与安慰剂相仿。
  - 胃肠道感染[84]：PPI的应用，细菌性胃肠炎风险稍有增加，且与艰难梭菌感染风险增加有关。
  - 呼吸道感染：报告显示PPI应用使社区获得性肺炎风险稍有增加，但研究结果存在异质性，缺少明确的病理生理基础，且潜在未测量的混杂因素。
  - 低血清维生素B12：临床不显著。
  - 低镁血症——非常罕见，但需再挑战试验的记录。
  - 癌症——PPI应用本身没有增加风险的证据。
  - 骨质疏松症，骨折——不太可能。
- 报警症状（详见2.4章节）：
  - 检查药物相互作用。
  - 排除/治疗其他可能的疾病（便秘，药物加重）。
  - 确定进一步检查的部位，“超适用证”的药物治疗和手术。

### 4.3 妊娠期GERD治疗

表格 6 妊娠期 GERD 的治疗选择

治疗选择	详情
饮食及生活方式调整	频繁(每3小时)，少食 睡前3小时内不进食 床头抬高
↓	
抗酸药或硫糖铝	避免长期或大剂量应用三硅酸镁 避免用碳酸氢钠
↓	
H <sub>2</sub> -受体拮抗剂	应用雷尼替丁：FDA B级

治疗选择	详情
	其他H <sub>2</sub> -受体拮抗剂的证据较少，但它们很可能是安全的
↓	
质子泵抑制剂 PPIs	应用奥美拉唑：FDA B 级 其他质子泵抑制剂的证据较少，但它们也很可能是安全的

#### 4.4 手术干预

在GERD患者中，手术干预（通常是胃底折叠术）是很少适用的，但如果存在大的裂孔疝导致容量相关的反流症状以及有误吸或贲门功能障碍的证据，则可能会给予考虑。其他适应证可能包括药物治疗依从性差，与药物治疗相关的副反应，药物难治性的食管炎，或者困难治性GERD引起的持续性症状[3]。

- 没有证据支持抗反流手术作为治疗 BE 或预防进展为早期腺癌的唯一指征。
- 在考虑抗反流手术之前，应告知患者术后需长期PPI应用的风险[85,86]。
- 在决定抗反流手术前，应该考虑核实PPI依从性并优化药物治疗[85]。

功能性烧心患者对酸抑制（或中和）是无或很少应答，且患者有被转诊行GERD手术治疗的风险。因此，所有转诊拟行手术治疗的GERD症状患者都应行24-小时pH监测以排除功能性烧心[87]。他们还应该接受食管测压，钡餐检查和EGD，以排除其他可能的诊断。

外科内镜抗反流技术从 20 世纪 90 年代末期开始发展，由于其有限的成功率，大多数已不复存在[88]。对于某些手术和新技术，目前仍缺少长期预后数据，这些治疗应该仅在临床试验背景下提供。

#### 4.5 GERD并发症的治疗

尽管 GERD 患者的预后良好，在优化的治疗下高达 90%实现症状良好控制，但并发症仍可能发生，包括出血、BE、狭窄、溃疡和恶性肿瘤。

表格 7 GERD 合并症的建议

糜烂性食管炎	— 应用洛杉矶（LA）分级系统（见附录）来描述糜烂性食管炎的内镜表现。 — LA 分级 A 级的食管炎患者应进一步检测以确认 GERD 的存在。 — 严重糜烂性食管炎患者经一个疗程的抗分泌治疗后应复查内镜以排除潜在的 BE 和评估粘膜愈合。
狭窄和 Schatzki 憩室环	— 在消化性狭窄扩张术后推荐持续的 PPI 治疗，来改善吞咽困难和减少反复扩张的需求 — 在 GERD 引起的难治性、复杂性的狭窄可应用病灶内注射糖皮质激素。 — 在下段食管含憩室环的患者经扩张治疗后建议 PPI 治疗。
巴雷特食管	— 应用布拉格标准来描述BE的范围[89,90]。 — 基于流行病学资料高危的 GERD 患者（来自 BE 高患病率地区）考虑筛查 BE。 — 合并 BE 患者的症状处理可类似于无 BE 的 GERD 患者。 — 内镜发现 BE 的患者需根据指南推荐行周期性的监测。

BE，巴雷特食管；EE，糜烂性食管炎；PPI，质子泵抑制剂。

注意：这些推荐基于 2013 美国胃肠病学会（ACG）关于治疗 GERD 合并症的指南[3]。ACG 指南可查询证据强度、证据等级和参考文献的信息。洛杉矶分级在附录中列出（5.3 章节，表格 10）。

#### 4.6 GERD 治疗的分级管理

在资源匮乏地区，为了避免不必要的诊断性检查，对患者病史和体格检查的全面诊断性评估（详见 3.1 和 3.2 章节），包括症状发生时间（在白天或夜晚，与饮食的关系）和对抗酸药、H<sub>2</sub>RAs 或 PPIs 反应（无、部分或完全），是提供正确指导的关键。

表 8 显示的分级诊疗是在假定没有警报症状或其他非胃肠病因引起的症状，如幽门螺杆菌感染已检测并按指征根除，且已排除 NSAID 应用作为症状病因的情况下推荐。

表格 8 分级管理：GERD 治疗的选择

资源水平	治疗策略
有限资源	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 生活方式调节（饮食、体重下降）来减少症状</li> <li>● 当地可获取的对症药物，如果是安全、有效，且较处方药物廉价</li> <li>● 最有效可获取的酸抑制剂治疗</li> <li>● 升阶梯治疗—抗酸药、H<sub>2</sub>RA、PPI 每日一次，PPI 每日两次—按可获取的</li> <li>● 治疗 8 周后停药评估效果</li> <li>● 继续按需治疗，以最低有效剂量               <ul style="list-style-type: none"> <li>— 间歇</li> <li>— 按需</li> </ul> </li> <li>● 对(a) 频发症状，(b) 狭窄，(c) BE 的患者行持续治疗（来控制症状）</li> <li>● 在需持续 PPI 治疗的患者中考虑幽门螺杆菌的检测即治疗。</li> </ul>
中等资源	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 8-12 周 PPI 每日一次，然后再评估</li> <li>● 对症状持续者用 8-12 周 PPI 每日两次</li> <li>● 将 PPIs 转换至缓释 PPI（效果持续 &gt; 14 小时/天，缓释 PPI）如可获取（每日一次或每日两次）</li> <li>● 症状缓解后停止治疗以评估症状</li> <li>● 继续按需治疗，以最低有效剂量               <ul style="list-style-type: none"> <li>— 间歇</li> <li>— 按需</li> </ul> </li> </ul>

资源水平	治疗策略
资源水平	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生活方式调节（饮食、体重下降）来减少症状。</li> <li>• 对(a) 频发症状，(b) 狭窄，(c) BE 的患者行持续治疗（来控制症状）。</li> <li>• 在需持续 PPI 治疗的患者中考虑幽门螺杆菌的检测即治疗。</li> <li>• 对结构性疾病（食管裂孔疝）或尽管每日两次 PPI 仍有容量反流、误吸、狭窄或持续夜间症状可行腹腔镜抗反流手术。</li> </ul>
丰富资源	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 缓释 PPI 每日一次用 8–12 周, 然后再评估</li> <li>• 对症状持续者，缓释 PPI 每日两次用 8–12 周</li> <li>• 如果症状应答不完全，更频繁的 PPI 治疗，且行 pH 监测</li> <li>• 症状缓解后停止治疗以评估症状</li> <li>• 继续按需治疗，以最低有效剂量 <ul style="list-style-type: none"> <li>—间歇</li> <li>—按需</li> </ul> </li> <li>• 生活方式调节（饮食、体重下降）来减少症状。</li> <li>• 对(a) 频发症状，(b) 狭窄，(c) BE 的患者行持续治疗（来控制症状）。</li> <li>• 在需持续 PPI 治疗的患者中考虑幽门螺杆菌的检测即治疗。</li> <li>• 对结构性疾病（食管裂孔疝）或尽管每日两次 PPI 仍有容量反流、误吸、狭窄或持续夜间症状可行腹腔镜抗反流手术。</li> </ul>

AA, 藻酸盐抗酸药; BE, 巴雷特食管; b.i.d., 每日两次; H<sub>2</sub>RA, 组胺H<sub>2</sub>-受体拮抗剂; o.d., 每日; MR-PPI, 缓释质子泵抑制剂; PPI, 质子泵抑制剂。

## 5 附录

### 5.1 缩写和定义

表格 9 缩写（首字母缩略词）和定义列表

ACG	美国胃肠病学会
BE	巴雷特食管
b.i.d.	每日两次
BMI	体重指数
ECG	心电图
EE	糜烂性食管炎

EGD	食管胃十二指肠镜（上消化道内镜）
EoE	嗜酸粒细胞性食管炎
ESEM	内镜疑似食管上皮化生
FDA	食品药品监督管理局（美国）
GERD	胃食管反流病
GERS	胃食管反流症状
GI	胃肠
H <sub>2</sub> RA	组胺H <sub>2</sub> -受体拮抗剂
LA	洛杉矶（分级）
MR-PPI	缓释 PPI（包括所有缓释 PPIs）
NERD	非糜烂性胃食管反流病
NSAID	非甾体类抗炎药
o.d.	每日一次
OTC	非处方
PPI	质子泵抑制剂
PUD	消化性溃疡病
RDQ	反流疾病问卷
UBT	尿素呼气试验
WDHD	世界消化健康日

## 5.2 GERD的金标准指南

- 2013 美国胃肠病学会诊断和治疗指南：**  
**2013 American College of Gastroenterology guidelines for diagnosis and management:**  
[Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308–28; quiz 329. doi:10.1038/ajg.2012.444. PMID: 23419381. National Guideline Clearinghouse NGC 009639.](#)
- 2012 美国医师学会临床指南委员会最佳实践推荐：**  
**2012 American College of Physicians Clinical Guidelines Committee best practice advice:**  
[Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med 2012;157:808–16. doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00008. PubMed PMID:23208168](#)
- 2011 美国胃肠协会关于巴雷特食管治疗的医学立场声明：**  
**2011 American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus:**  
[American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF,](#)



Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084–91. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.030. PubMed PMID: 21376940. National Guideline Clearinghouse NGC008565.

- **2010 巴西 GERD 组共识指南**  
**2010 Brazilian GERD group consensus guidelines:**  
Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W; Brazilian Gerd Consensus Group. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol* 2010;47:99–115. PubMed PMID: 20520983.
- **2008 亚太共识更新:**  
**2008 Asia–Pacific consensus update:**  
Fock KM, Talley NJ, Fass R, Goh KL, Katelaris P, Hunt R, et al. Asia–Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:8–22. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05249.x. Erratum in: *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:504. PubMed PMID: 18171339.
- **2007 美国消化内镜协会——GERD 治疗的内镜作用:**  
**2007 American Society for Gastrointestinal Endoscopy — role of endoscopy in the management of GERD:**  
Standards of Practice Committee, Lichtenstein DR, Cash BD, Davila R, Baron TH, Adler DG, et al. Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc* 2007;66:219–24. doi: 10.1016/j.gie.2007.05.027. PubMed PMID: 17643692.
- **2006 美国胃肠病协会胃食管反流病内镜治疗的医学立场声明:**  
**2006 American Gastroenterological Association Institute medical position statement on endoscopic therapy in gastroesophageal reflux disease:**  
Falk GW, Fennerty MB, Rothstein RI. AGA Institute medical position statement on the use of endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2006;131:1313–4. PubMed PMID: 17030198.
- **2005 加拿大胃肠病协会 GERD 共识组, 2004 更新:**  
**2005 Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group, 2004 update:**  
Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults — update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005;19:15–35. PubMed PMID: 15685294.
- **2002 澳洲胃肠病协会临床医生指南:**  
**2002 Gastroenterological Society of Australia guidelines for clinicians:**  
Katelaris P, Holloway R, Talley N, Gotley D, Williams S, Dent J, et al. Gastroesophageal reflux disease in adults: guidelines for clinicians. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:825–33. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02839.x. PubMed PMID: 12164956.

### 5.3 糜烂性食管炎的洛杉矶分级

表格 10 糜烂性食管炎的洛杉矶分级

A 级	一条或多条粘膜破损, 不长于 5 mm, 顶端相互不融合
B 级	一条或多条粘膜破损, 长于 5 mm, 顶端相互不融合

C 级	两条及两条以上粘膜破损顶端融合，但累及小于 75%的食管周径
D 级	粘膜破损累及至少 75%的食管周径

#### 5.4 巴雷特食管的布拉格标准

BE的布拉格标准提供基于共识的分类系统，且经过广泛的有经验的内镜医生的内部和外部验证。布拉格标准提供评估BE范围的简单系统，基于远端食管累及周径的长度（C）和巴雷特上皮相对胃食管连接处上移的最大长度（M），而胃食管连接处为胃粘膜皱襞起始端和/或下食管括约肌“夹点”。这些标准由不同内镜医生证实可靠识别及测量。胃食管地标的位置是这个分类的核心，也可被不同内镜医生可靠地识别并定位。这个标准化的分类系统使临床医师有能力测量每个BE患者的治疗效果，并在临床研究中BE患者进行分类[89,90]。

#### 5.5 GERD的地区流行病学资料

##### 日本的GERD流行病学

Michio Hongo

表格 11 GERD 在东亚和东南亚的患病率（仅日本数据）

第一作者, 年 (ref.)	研究年	目标人群	入选标准	样本量	问卷
Fujiwara2005	2001	关西地区, 日本	雇员强制年度健康筛查	6035	未验证
Watanabe2003	2001	关西地区, 日本	男性雇员强制年度健康筛查	4095	未验证
Hirakawa1999	1997–98	日本	Citizens > 35 岁的公民年度胃筛查项目	911	未验证

- Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, et al. **Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan.** J Gastroenterol Hepatol 2005;20:26–9.  
在 6035 位符合条件的患者中，2662（44.1%）报告在过去的一年中有烧心和/或反酸：124（2.1%）每日一次，275（4.6%）每周两次，773（12.8%）每月两次，1490（24.7%）每月少于 2 次。399（6.6%）位患者被诊断为患 GERD，GERD 的患病率和性别、年龄均无关。
- Fujimoto K. **Review article: prevalence and epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan.** Aliment Pharmacol Ther 2004;20 Suppl 8:5–8.  
内镜研究表明总体日本成年人反流性食管炎的患病率在 14–16% 的范围内。
- Fujimoto K, Iwakiri R, Okamoto K, Oda K, Tanaka A, Tsunada S, et al. **Characteristics of gastroesophageal reflux disease in Japan: increased prevalence in elderly women.** J Gastroenterol 2003;38 Suppl 15:3–6.  
以下各主诉患者与总患者的比例如下：烧心，27.0%；吞咽困难，16.9%；吞咽痛，19.2%；酸反流，7.1%。每个分级的比例如下分级 A，9.6%；分级 B，4.6%；分级 C + D，2.0%。
- Wong BC, Kinoshita Y. **Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia.** Clin Gastroenterol

Hepatol2006;4:398–407.

东亚人群有烧心和/或反流至少每周有症状的 GERD 患病率报道在 2.5%到 6.7%的范围，且仍在增加。在病例研究中，反流性食管炎的患病率在 3.4%到 16.3%的范围。

表格 12 食管炎在东亚和东南亚的患病率（仅日本数据）

第一作者, 年	研究年限	目标人群	选择标准	样本量	食管炎分级系统	食管炎患病率(%)	轻度食管炎的比例
Furukawa 1999	1996–1998	日本	门诊病人和常规病人	6010	LA	16.3	87
Inamori2003	1999	日本	烧心、消化不良、非心源性胸痛首次行内镜的患者	392	LA	13.8	91
Amano2001	1995–1998	日本	> 30 岁个体内镜筛查胃癌	2788	LA	9.8	88

- Fujiwara Y, Arakawa T. **Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population.** J Gastroenterol2009;44:518–34.
- Yamagishi H, Koike T, Ohara S, Kobayashi S, Ariizumi K, Abe Y, et al. **Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a large unselected general population in Japan.** World J Gastroenterol2008;14:1358–64.  
典型 GERD 症状的患病率（烧心）是高的，在约 20%的日本人群，在 60-89 岁女性人群中尤其高。
- Kinoshita Y, Adachi K, Hongo M, Haruma K. **Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan.** J Gastroenterol2011;46:1092–103.  
七项研究报道至少每周有症状的患病率在 6.5–9.5%，数值接近西方人群的报道（10–20%）。

### 印度的GERD流行病学

Shobna Bhatia

不同研究表明印度 GERD 周症状的患病率在 7.6%-19%的范围内。

表格 13 印度周 GERD 症状的患病率

研究	人群（个数 n）	患病率	独立危险因素
Bhatia et al.	来自全印度的一般人群；多中心研究 n = 3224	7.6%	非素食食物的消费
Sharma et al.	某研究所雇员，n = 4039	16.2%	高 BMI，目前吸烟，哮喘，高血压
Kumar et al.	高海拔地区，n = 905	18.7%	年轻，久坐生活方式，血清 LDL > 150 mg/dL，肉类高消费，盐茶摄入低，新鲜水果摄入低

BMI，体重指数；LDL，低密度脂蛋白。

- Bhatia SJ, Reddy DN, Ghoshal UC, Jayanthi V, Abraham P, Choudhuri G, et al. **Epidemiology and symptom profile of gastroesophageal reflux in the Indian population: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force.** Indian J Gastroenterol 2011;30:118–27.
- Sharma PK, Ahuja V, Madan K, Gupta S, Raizada A, Sharma MP. **Prevalence, severity, and risk factors of symptomatic gastroesophageal reflux disease among employees of a large hospital in Northern India.** Indian J Gastroenterol 2011;30:128–34.
- Kumar S, Sharma S, Norboo T, Dolma D, Norboo A, Stobdan T, et al. **Population based study to assess prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in a high altitude area.** Indian J Gastroenterol 2011;30:135–43.
- Chowdhury SD, George G, Ramakrishna K, Balamurugan R, Mechenro J, Ramakrishna BS. **Prevalence and associations of gastro esophageal reflux disease: a community study in south India [abstract].** Gastroenterology 2015;148:S-403–4.

### 巴西的GERD流行病学

Joachim Moraes-Filho

在巴西城市人群中，烧心的患病率相对较高（11.9%），尽管较其他国家报道的数字低。烧心和 GERD 在女性中患病率较高，和食物摄入、脂肪和辛辣食物相关。GERD 在年龄大于 35 岁者中患病率更高。

- Moraes-Filho JP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. **Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population.** Arq Gastroenterol 2005;42:122–7.

### 韩国牙山市的GERD流行病学

Young-Seok Cho

在韩国牙山市人群中 GERD 的患病率为 3.5%。烧心和酸反流和胸痛、吞咽困难、癔球感、声嘶和哮喘显著相关。

- Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, et al. **Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea.** Am J Gastroenterol 2005;100:747–53.

### 阿根廷的GERD流行病学

Graciela Salis

在阿根廷，典型胃食管反流全国范围高发流行，频繁反流症状的患病率在 23.0%（95% CI, 20.1 到 25.9），GERD 的患病率为 11.9%（95% CI, 9.6 到 14.1），且频繁的胃食管反流症状和吞咽困难、癔球症及非心源性胸痛显著相关。

- Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M, et al. **Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal**

**reflux in Argentina: a nationwide population-based study.** *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:331–42.

### 俄罗斯GERD的流行病学

Leonid Lazebnik

基于人群的 MEGRE 研究，基于国际共识的方法学在六个俄罗斯城市开展，研究表明 GERD 的患病率为 13.3%。大部分患者很少关注症状，不寻求医学建议，因此未接受任何适当的治疗。烧心发生在 47.5% 的受试者中，9% 频繁发生，38.5% 很少发生。反流发生在 42.9% 病人中，7.6% 频繁发生，35.3% 很少发生。

- Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Vasil'ev IuV, Tkachenko EI, Abdulkhakov RA, et al. [Results of a multicenter trial “Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia” (MEGRE)]. *Ter Arkh* 2011;83:45–50. [Article in Russian.]

## 6 参考文献

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20; quiz 1943.
2. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086–100.
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308–28; quiz 329.
4. Dent J, Becher A, Sung J, Zou D, Agréus L, Bazzoli F. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:863–73.e3.
5. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GNJ, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease—the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 2009;80:74–88.
6. Hunt R, Quigley E, Abbas Z, Eliakim A, Emmanuel A, Goh KL, et al. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort, May 2013. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:567–78.
7. Modlin IM, Moss SF. Symptom evaluation in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:558–63.
8. Dent J, Armstrong D, Delaney B, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil N. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut* 2004;53 Suppl 4:iv1–24.
9. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871–80.
10. Henke CJ, Levin TR, Henning JM, Potter LP. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. *Am J Gastroenterol* 2000;95:788–92.
11. Liker H, Hungin P, Wiklund I. Managing gastroesophageal reflux disease in primary care: the patient perspective. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:393–400.
12. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998;104:252–8.

13. Veldhuyzen van Zanten SJ, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M, et al. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. Canadian Dyspepsia Working Group. CMAJ 2000;162(12 Suppl):S3–23.
14. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. Dig Dis Sci 2008;53:2307–12.
15. Goh KL. Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: an overview. J Gastroenterol Hepatol 2004;19 Suppl 3:S22–5.
16. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. Gut 2005;54:11–7.
17. Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. Chest 2005;127:1658–66.
18. DiBaise JK. A randomized, double-blind comparison of two different coffee-roasting processes on development of heartburn and dyspepsia in coffee-sensitive individuals. Dig Dis Sci 2003;48:652–6.
19. Akiyama T, Inamori M, Iida H, Mawatari H, Endo H, Hosono K, et al. Alcohol consumption is associated with an increased risk of erosive esophagitis and Barrett's epithelium in Japanese men. BMC Gastroenterol 2008;8:58.
20. Gunasekaran TS, Dahlberg M, Ramesh P, Namachivayam G. Prevalence and associated features of gastroesophageal reflux symptoms in a Caucasian-predominant adolescent school population. Dig Dis Sci 2008;53:2373–9.
21. Eslick GD, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study. J Clin Gastroenterol 2009;43:111–7.
22. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. Gut 2004;53:1730–5.
23. Moraes-Filho JPP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti RC, Chinzon D, Quigley EMM. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. Clin São Paulo Braz 2009;64:785–90.
24. Keller J, Frederking D, Layer P. The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5:430–43.
25. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:749–57.
26. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, Pearce JM, Maxwell JD. Determinants of pregnancy heartburn. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:731–4.
27. Habr F, Raker C, Lin CL, Zouein E, Bourjeily G. Predictors of gastroesophageal reflux symptoms in pregnant women screened for sleep disordered breathing: a secondary analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013;37:93–9.
28. Nazer D, Thomas R, Tolia V. Ethnicity and gender related differences in extended intraesophageal pH monitoring parameters in infants: a retrospective study. BMC Pediatr 2005;5:24.
29. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamada H, Kanzawa M, Yano S, Yamauchi M, et al. The presence and severity of vertebral fractures is associated with the presence of esophageal hiatal hernia in postmenopausal women. Osteoporos Int USA 2002;13:331–6.
30. Watanabe A, Iwakiri R, Yamaguchi D, Higuchi T, Tsuruoka N, Miyahara K, et al. Risk factors for resistance to proton pump inhibitor maintenance therapy for reflux esophagitis in Japanese women over 60 years. Digestion 2012;86:323–8.
31. Akiyama T, Inamori M, Akimoto K, Iida H, Mawatari H, Endo H, et al. Gender differences in the age-stratified prevalence of erosive esophagitis and Barrett's epithelium in Japan. Hepatogastroenterology 2009;56:144–8.

32. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010;59:714–21.
33. Thomson ABR, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment — Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1481–91.
34. Boeckxstaens GE, Smout A. Systematic review: role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:334–43.
35. Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5:25.
36. Bruley des Varannes S, Cestari R, Usova L, Triantafyllou K, Alvarez Sanchez A, Keim S, et al. Classification of adults suffering from typical gastroesophageal reflux disease symptoms: contribution of latent class analysis in a European observational study. *BMC Gastroenterol* 2014;14:112.
37. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
38. Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:665–8.
39. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, Stolte M, Jaspersen D, Koelz HR, et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care—the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:154–64.
40. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2619–28.
41. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172–80.
42. Navarro-Rodriguez T, Fass R. Functional heartburn, nonerosive reflux disease, and reflux esophagitis are all distinct conditions—a debate: pro. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:294–304.
43. Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Vieth M, et al. Erosive esophagitis is a risk factor for Barrett’s esophagus: a community-based endoscopic follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1946–52.
44. Kuipers EJ. Barrett esophagus and life expectancy: implications for screening? *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:689–91.
45. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883–90.
46. Malagelada J, Bazzoli F, Boeckxstaens G, De Looze D, Fried M, Kahrilas P, et al. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Dysphagia* [Internet]. Milwaukee, WI: World Gastroenterology Organisation; 2014 [accessed 2015 Dec 8]. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/dysphagia/dysphagia-english>.
47. Moraes-Filho J, Ceconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002;97:241–8.
48. Hirano I, Richter JE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668–85.

49. Hemmink GJM, Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJPM. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: “on” or “off” proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2446–53.
50. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.
51. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353–67.
52. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1007–13; quiz 1006, 1014.
53. Chiba N, Van Zanten SJOV, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment—*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012–6.
54. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018–22.
55. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:649–63.
56. Chen SL, Gwee KA, Lee JS, Miwa H, Suzuki H, Guo P, et al. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:239–52.
57. Chander B, Hanley-Williams N, Deng Y, Sheth A. 24 Versus 48-hour bravo pH monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:197–200.
58. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3–20.e6; quiz 21–2.
59. Zimmerman J, Hershovici T. Bowel symptoms in nonerosive gastroesophageal reflux disease: nature, prevalence, and relation to acid reflux. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:261–5.
60. Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:1690–701.
61. de Bortoli N, Guidi G, Martinucci I, Savarino E, Imam H, Bertani L, et al. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study. *Dis Esophagus* 2014 Dec 17 [Epub ahead of print].
62. Piche T, des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Holst JJ, Cuber JC, Galmiche JP. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2003;124:894–902.
63. [No authors listed.] An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44 Suppl 2:S1–16.
64. Becher A, Dent J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:442–54.
65. Knuff TE, Benjamin SB, Worsham GF, Hancock JE, Castell DO. Histologic evaluation of chronic gastroesophageal reflux. An evaluation of biopsy methods and diagnostic criteria. *Dig Dis Sci* 1984;29:194–201.
66. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Greiff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:714–8.



67. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1181–5.
68. Peng S, Xiong LS, Xiao YL, Lin JK, Wang AJ, Zhang N, et al. Prompt upper endoscopy is an appropriate initial management in uninvestigated chinese patients with typical reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1947–52.
69. Wang C, Hunt RH. Medical management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:879–99, ix.
70. Tytgat GN, McColl K, Tack J, Holtmann G, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:249–56.
71. Sheikh I, Waghray A, Waghray N, Dong C, Wolfe MM. Consumer use of over-the-counter proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2014;109:789–94.
72. Person E, Rife C, Freeman J, Clark A, Castell DO. A novel sleep positioning device reduces gastroesophageal reflux: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:655–9.
73. Boardman HF, Heeley G. The role of the pharmacist in the selection and use of over-the-counter proton-pump inhibitors. *Int J Clin Pharm* 2015;37:709–16.
74. Berardi RR, American Pharmacists Association, editors. Handbook of nonprescription drugs: an interactive approach to self-care. 16th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2009.
75. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJPM, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:747–57, e350.
76. Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51 Suppl 1:59–67.
77. Hunt RH. Importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern Med* 1999;159:649–57.
78. Howden CW, Kahrilas PJ. Editorial: just how “difficult” is it to withdraw PPI treatment? *Am J Gastroenterol* 2010;105:1538–40.
79. Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses* 2011;77:451–2.
80. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009;58:295–309.
81. Richter JE. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2006;19:443–7.
82. Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti R, Quigley EMM. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2012;25:107–13.
83. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011;56:931–50.
84. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047–56; quiz 2057.
85. Lødrup A, Pottegård A, Hallas J, Bytzer P. Use of proton pump inhibitors after antireflux surgery: a nationwide register-based follow-up study. *Gut* 2014;63:1544–9.
86. Madan A, Minocha A. Despite high satisfaction, majority of gastro-oesophageal reflux disease patients continue to use proton pump inhibitors after antireflux surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:601–5.

87. Thomas V, Rangan K, Kumar S. Occurrence of functional heartburn in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) not responding to proton pump inhibitors (PPI) [abstract] 2011;106(Suppl 2):S25.
88. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E, et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2014;28:1753–73.
89. Alvarez Herrero L, Curvers WL, van Vilsteren FGI, Wolfsen H, Ragunath K, Wong Kee Song LM, et al. Validation of the Prague C&M classification of Barrett's esophagus in clinical practice. *Endoscopy* 2013;45:876–82.
90. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGHM, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392–9.