

- Intern Med, 2010, 21(2): 87-90.
- 24 Stevens FC, Kaplan CD, Ponds RW, et al. How ageing and social factors affect memory[J]. Age Ageing, 1999, 28(4): 379-384.
- 25 何彦霞. 焦虑症患者认知功能损害的比较研究[J]. 中国临床新医学, 2010, 22(10): 1218-1219.
- 26 Luo LL, Chen X, Chai Y, et al. A distinct pattern of memory and attention deficiency in patients with depression[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(6): 1144-1149.
- 27 田秀丽, 甘景梨, 赵兰民, 等. 抑郁症患者的认知功能损害及其相关因素[J]. 国际精神病学杂志, 2012, 39(3): 158-161.
- 28 苏晖, 江开达, 徐一峰, 等. 抑郁症首次发病患者治疗前后认知功能的研究[J]. 中华精神科杂志, 2006, 39(1): 20-23.
- [收稿日期 2018-07-17][本文编辑 潘洪平 韦颖]

新进展综述

LINX 抗反流系统治疗胃食管反流病的研究进展

岳斌(综述), 唐晓丹(审校)

作者单位: 671000 云南, 大理大学(岳斌); 650100 昆明, 云南省第一人民医院消化科(唐晓丹)

作者简介: 岳斌(1992-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 消化系统疾病的诊治。E-mail: gnyz239yb@126.com

通讯作者: 唐晓丹(1965-), 女, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 消化系统疾病的诊治。E-mail: txdd06@163.com

[摘要] 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是由食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)功能不全导致胃、十二指肠内容物反流入食管、口腔或气管引起不适症状和(或)并发症的一种疾病。其主要症状为烧心和反流。目前GERD的主要治疗方法包括药物、内镜及外科手术。但需长期服用质子泵抑制剂,且术后并发症多或疗效不确切。LINX抗反流系统是近年来兴起的一种新型治疗技术,在疗效上具有其独特的优势。该文就LINX抗反流系统治疗GERD的研究进展作一综述。

[关键词] 胃食管反流病; 食管下段括约肌; 质子泵抑制剂; LINX抗反流系统

[中图分类号] R 571 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)08-0929-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.08.30

Advances in study on LINX anti-reflux system for treatment of gastroesophageal reflux disease YUE Bin, TANG Xiao-dan. Dali University, Yunnan 671000, China

[Abstract] Gastroesophageal reflux disease (GERD) results from incompetency of the lower esophageal sphincter that allows the contents of the stomach and duodenum to reflux into the esophagus, the airways, and the mouth, causing discomfort and/or complications. The main symptoms include heartburn and reflux. At present, the main treatment methods of GERD include medications, endoscopic and surgical treatments. However, most patients have to take proton pump inhibitors for long-term therapy and put up with multiple postoperative complications or poor curative effects. LINX anti-reflux system is a new therapeutic technique emerging in recent years, and has its unique advantages in treatment of GERD. In this paper, we review the advances in the study on LINX anti-reflux system for treatment of GERD.

[Key words] Gastroesophageal reflux disease (GERD); Lower esophageal sphincter (LES); Proton pump inhibitors (PPIs); LINX anti-reflux system

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是常见的消化系统疾病。主要由食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)功能不全导致胃、十二指肠内容物反流入食管、口咽和(或)呼吸道引起不适症状和(或)并发症,以烧心、反流为主要症状,常伴有胸痛、睡眠障碍、咳嗽、咽喉炎、哮喘等临床表现,

严重影响患者的生活质量。根据反流物对食管损伤的情况,可将GERD分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)及Barrett食管。GERD的发病地域差异较大,东亚地区患病率为2.5%~7.8%,但近年来,其发病率有逐渐增高的趋势^[1]。目前,GERD的主

要治疗方法包括药物治疗、内镜下手术及外科手术。质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 是治疗 GERD 最常用的药物, 疗效较好, 但长期应用患者经济负担较重, 停药后复发率较高。但仍有约 40% 的 GERD 患者服用 PPIs 后症状未能完全缓解或无缓解^[2,3]。内镜下手术及外科腹腔镜下胃底折叠术因其操作难度大、手术费用高、风险大且术后并发症较多难以被患者所接受。近年来, 新兴 LINX 抗反流系统 (LINX Anti-reflux System) 具有模拟人体 LES 正常生理功能的作用, 而成为目前 GERD 治疗的研究热点。本文就其在 GERD 治疗中的研究进展作一综述。

1 LINX 抗反流系统的概念

LINX 抗反流系统是由美国 Totax 医疗公司生产旨在通过增强薄弱的 LES 达到治疗 GERD 的新型治疗系统。主要由两部分组成, 包括植入装置和食管标测工具; LINX 抗反流系统植入装置是由一系列具有磁性的磁芯包被在钛珠中通过独立的合金钛线相连形成一个似“佛珠手链”的可伸缩的弹性环。磁芯钛珠具有不同种类的大小, 并且钛珠的数量可以调整以形成不同大小的植入装置 (如: LS16 = 16 粒磁芯钛珠组成的植入环) 适应下段食管的不同周径。各磁芯钛珠之间的引力可以提供一个额外的力量使无力或薄弱的 LES 处于类似生理性的关闭状态 (见图 1)。连接以后相邻的钛珠仍然可滑动相互独立, 植入装置每颗珠子之间的吸引力 (约为 40 g) 因其大小不同而有细微的差异, 随着距离的增加, 引力呈指数递减, 完全分离时的引力约为 7 g。当患者吞咽时, 食管内压力逐渐增大使磁芯钛珠逐渐分开, 植入装置的直径逐渐增大甚至翻倍, 以使吞咽过程顺利完成 (见图 2)。食管标测工具是一种形似于腹腔镜的仪器, 它由一个具有柔软圆形弯曲尖端手持设备和一个数字指示器组成。食管标测工具主要用于测量植入部位食管周径的大小, 以选择和调整合适的植入装置^[4~6]。



图 1 LES 关闭状态

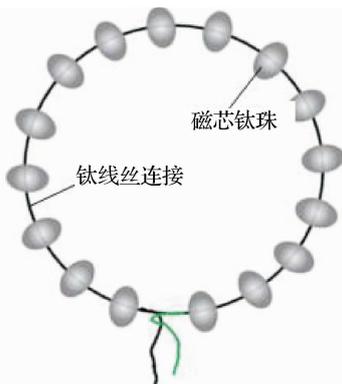


图 2 LES 开放状态

2 LINX 抗反流系统的植入

LINX 抗反流系统植入装置是在患者全麻下通过腹腔镜植入的。植入部位为食管下段与胃的连接处。腹腔镜经过皮肤逐层进入腹腔找到食管与胃的交界部位, 将其表面的软组织从食管外侧逐层剥离, 以暴露食管外肌。分离食管后壁时, 使迷走神经与食管后壁之间形成隧道, 分离过程中应避免损伤迷走神经及前交感神经。完成分离后使用标测工具测出食管的周径, 选择尺寸合适的 LINX 植入装置。在腹腔镜下将选择好的 LINX 植入装置通过食管下段后壁与迷走神经间的隧道植入到食管外围, 植入装置的两个末端通过最后的两个磁芯钛珠自带旋口或钛线打结后连接在一起并自由地留在手术部位而无需与组织缝合。手术过程中若发现直径 > 3 cm 的食管裂孔疝, 需要修复后才能安全地植入装置。植入后的最初几周内, 植入装置将会被纤维组织覆盖, 但并不影响装置上各磁芯钛珠的自由移动。整个手术过程在 30 min ~ 1 h 内完成。患者在手术当天或术后第 1 天即可出院, 并可正常饮食及无需使用抗生素^[7]。

3 LINX 抗反流系统的有效性性与安全性评价

3.1 LINX 抗反流系统的有效性评价

根据 GERD 患者主要临床表现及相关实验室检查, 目前主要用于 GERD 疗效评价的指标包括 GERD 健康相关生活质量评分 (GERD health-related quality of life scores, GERD-HRQL)、是否可停用 PPIs 治疗、食管酸暴露时间减少及中度/重度反流的下降程度。2012 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的一项关于 LINX 抗反流系统治疗 GERD 的大量、非随机、单盲的多中心研究 (13 个中心在美国, 1 个中心在欧洲) 纳入了 100 例符合 GERD 诊断并且烧心和反流等典型症状至少持续 6 个月的病例进行长达 5 年的连续观察, 其中, 完成连续 3 年和 5 年临床观察的例数分别为 98 例和 85 例。以自身对照进行统计分析发现, 在观察第 1 年, 患者食管酸暴露时间 (1 d 中食管下段 pH < 4 持续时间/24 × 100%) 中位数从 10.9% 下降到 3.3%; 在第 3 年, 92.0% 的患者 GERD-HRQL 分值下降 50.0% 以上, 生活质量较术前明显提高, 并且未使用 PPIs 治疗患者 GERD-HRQL 分值从 27 分下降至 2 分, 有 87.0% 的患者完全停用了 PPIs 治疗, 13.0% 仍使用 PPIs 治疗的患者中服药次数或服药量也明显减少。近期公布的持续 5 年的观察数据显示, 83.0% 的患者 GERD-HRQL 分值下降 50.0% 以上, 可从 27 分下降至 4 分; 89.0% 的患者 PPIs 的

使用量下降 50.0% 以上,其中,85.0% 的患者完全停用了 PPIs 治疗,中-重度反流者 PPIs 使用频率从开始时的 57.0% 下降至 1.2%,患者满意度亦明显下降。76.5% 的患者在研究结束时食管炎已愈合,但有 5.0% 的患者发生了新的食管炎^[8]。此外, Schwameis、Reynolds 及 Smith 等^[9~11]通过对 23~66 例不等样本量的研究亦观察到相似的结果,LINX 装置在 GERD 的治疗过程中,可使患者 GERD-HRQL 分值、PPIs 使用量及使用频率显著下降,患者满意度明显提高。并认为该方法可作为目前 GERD 患者 PPIs 疗效不满意或不愿意使用药物治疗的一线选择。目前,对于 LINX 抗反流系统与腹腔镜下胃底折叠手术疗效相比较,尚无统一的结论。有学者^[12~14]通过单中心、倾向性及病例对照研究方法分别对 100 例、262 例 GERD 患者追踪观察 7 个月~1 年的研究显示,腹腔镜下胃底折叠手术与 LINX 抗反流系统在 GERD-HRQL 分值改善上无差异,在减少 PPIs 使用上腹腔镜下胃底折叠手术更具有优势。有学者^[15,16]分别对 228 例、249 例 GERD 患者进行多中心、前瞻性的持续 1 年观察的研究显示,LINX 抗反流系统对患者 GERD-HRQL 分值改善较腹腔镜下胃底折叠手术更具有优势,在 PPIs 使用上 Warren 等^[15]认为腹腔镜下胃底折叠手术较 LINX 抗反流系统更能减少药物的应用,与 Riegler 等^[16]的结果相反。此外,Louie 等^[17]对 66 例患者的多中心、回顾性的研究认为 LINX 抗反流系统对 GERD-HRQL 分值改善更明显,在 PPIs 的使用上两者无明显差异。但在并发症的发生率上,均认为 LINX 抗反流系统植入术后腹胀、吞咽困难的发生率较腹腔镜下胃底折叠手术低或相当。

3.2 LINX 抗反流系统的安全性评价 LINX 抗反流系统主要是在全麻状态下通过腹腔镜植入,因此在操作过程中可能发生麻醉、手术及术后并发症等相关风险^[18]。但目前尚未见麻醉及手术过程中意外的报道。其常见的术后并发症包括吞咽困难、腹痛、腹胀、打嗝或呕吐障碍、烧心、食管腐蚀、植入装置移位、感染等^[19],但其发生率均较低。在上述 FDA 批准的针对 100 例 GERD 患者连续 5 年观察的多中心临床研究中观察到,吞咽困难是其最为常见的并发症,术后发生率约为 68%,第 1 年、第 2 年及第 3 年末其发生率分别降至 11%、5% 及 4%。食管炎的发生率从术后的 40% 降至第 1 年的 12% 及第 2 年的 11%。在术后 2 年内,经内镜和胸部 X 光检查无一例出现食管糜烂或植入装置移位。在第 5 年末,吞

咽困难的发生率为 6%,其中 1 例因存在持续的吞咽困难而移除植入装置。但未见任何设备损坏、移位、故障、脓肿或感染发生,也未见新的安全风险出现^[8]。此外,尚有大量的前瞻性和随机性研究观察到相似的结果^[20,21]。另外,使用 LINX 设备的患者可以安全地接受广泛的诊断成像测试,包括 X 射线、超声、PET 扫描和 CT 扫描等。对于 MRI 而言,因 LINX 版本的不同其对 MRI 检查的要求亦不一致,早期产品只能耐受 0.7T 以下的 MRI 检查;而近年使用的 LINX 抗反流系统可接受 2.0T 以下的磁共振成像检查^[22]。

4 结语

目前对于 GERD 的治疗方法多为药物、内镜或外科腹腔镜下手术治疗^[23]。药物治疗主要以 PPIs 治疗为主,需长期服药及反复就诊,造成患者依从性较差,并且症状缓解不佳而使大多数 GERD 患者未能获得满意的疗效^[24]。外科腹腔镜下胃底折叠术适用于药物治疗不佳的患者。该手术虽有一定的治疗效果,但因其创伤大、手术时间长、费用较高、术后并发症多、恢复较慢而不易被大多数患者接受^[25]。并且手术需要改变胃的解剖结构,可能会随着时间的推移而产生一些全身性的副作用。基于迄今为止的临床经验,LINX 抗反流系统作为一种新的治疗选择,它解决了现有治疗方法的一些局限性,并为 GERD 患者提供了一种永久的、可逆的、更符合生理的治疗方案。多中心、大样本、前瞻性、回顾性等多种试验的结果表明,LINX 抗反流系统增加了薄弱 LES 的屏障作用,减少患者食管酸的暴露,从而在减少典型的 GERD 症状、降低对 PPIs 的使用、提高患者生活质量等方面疗效显著。LINX 抗反流系统的植入手术具有简单、所需时间较短、术后恢复快、无需使用抗生素和具有可逆性等优点。一旦植入物完全愈合后,该装置被包裹在纤维组织中,但未合并到食管壁,这样可以在不损伤食管及不影响未来治疗选择的情况下达到治疗效果。总体而言,该设备已显示出很好的疗效,并达到了患者的预期,目前研究并未观察到 LINX 抗反流系统治疗 GERD 的严重不良事件。该新兴技术的潜在局限性主要是缺乏远期的结果和比较试验。该方法在出现装置滑脱、食管旁疝、短食管和 Barrett 食管等的情况下尚缺乏经检验的疗效报道。关于该系统对磁共振成像的相对禁忌以及永久性异物植入的潜在长期影响等尚需进一步研究。

综上所述,LINX 抗反流系统是一种符合人体生

理解剖的 GERD 治疗方法,但其远期疗效及安全性还需要大量的临床研究来证实。

参考文献

- 1 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review[J]. *Gut*, 2014, 63(6): 871-880.
- 2 Kim WH, Park PW, Hahm KB, et al. Endoscopic treatment of refractory gastroesophageal reflux disease[J]. *Clin Endosc*, 2013, 46(3): 230-234.
- 3 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(3): 308-328.
- 4 Bonavina L, Saino G, Lipham JC, et al. LINX[®] Reflux Management System in chronic gastroesophageal reflux: a novel effective technology for restoring the natural barrier to reflux[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, 6(4): 261-268.
- 5 Ganz RA, Peters JH, Horgan S, et al. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(21): 2039-2040.
- 6 Ganz RA. A Modern Magnetic Implant for Gastroesophageal Reflux Disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(9): 1326-1337.
- 7 Ganz RA. A review of new surgical and endoscopic therapies for gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2016, 12(7): 424-431.
- 8 Ganz RA, Edmundowicz SA, Taiganides PA, et al. Long-term outcomes of patients receiving a magnetic sphincter augmentation device for gastroesophageal reflux[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(5): 671-677.
- 9 Schwameis K, Schwameis M, Zorner B, et al. Modern GERD treatment: feasibility of minimally invasive esophageal sphincter augmentation[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(5): 2341-2348.
- 10 Reynolds JL, Zehetner J, Bildzukewicz N, et al. Magnetic sphincter augmentation with the LINX device for gastroesophageal reflux disease after U. S. Food and Drug Administration approval[J]. *Am Surg*, 2014, 80(10): 1034-1038.
- 11 Smith CD, DeVault KR, Buchanan M. Introduction of mechanical sphincter augmentation for GERD into practice: early clinical outcomes and keys to successful adoption[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 218(4): 776-781.
- 12 Reynolds JL, Zehetner J, Wu P, et al. Laparoscopic Magnetic Sphincter Augmentation vs Laparoscopic Nissen Fundoplication: A Matched-Pair Analysis of 100 Patients[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(1): 123-128.
- 13 Asti E, Bonitta G, Lovece A, et al. Longitudinal comparison of quality of life in patients undergoing laparoscopic Toupet fundoplication versus magnetic sphincter augmentation: Observational cohort study with propensity score analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30): e4366.
- 14 Sheu EG, Nau P, Nath B, et al. Comparative trial of laparoscopic magnetic augmentation and Nissen fundoplication[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(3): 505-509.
- 15 Warren HF, Reynolds JL, Lipham JC, et al. Multi-institutional outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for chronic GERD[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(8): 3289-3296.
- 16 Riegler M, Schoppman SF, Bonavina L, et al. Magnetic sphincter augmentation and fundoplication for GERD in clinical practice: one year results of a multicenter, prospective observational study[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(5): 1123-1129.
- 17 Louie BE, Farivar AS, Shultz D, et al. Short-term outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for medically resistant GERD[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(2): 498-504.
- 18 Bonavina L, DeMeester TR, Ganz RA. LINX[™] Reflux Management System: magnetic sphincter augmentation in the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6(6): 667-674.
- 19 Lipham JC, Taiganides PA, Louie BE, et al. Safety analysis of first 1000 patients treated with magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease[J]. *Dis Esophagus*, 2015, 28(4): 305-311.
- 20 Bielefeldt K. Adverse events after implantation of a magnetic sphincter augmentation device for gastroesophageal reflux[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(10): 1507-1508.
- 21 Asti E, Siboni S, Lazzari V, et al. Removal of the magnetic sphincter augmentation device[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(5): 941-945.
- 22 Telem DA, Wright AS, Shah PC, et al. SAGES technology and value assessment committee (TAVAC) safety and effectiveness analysis: LINX[®] reflux management system[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(10): 3811-3826.
- 23 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见[J]. *胃肠病学*, 2015, 20(3): 155-168.
- 24 韩菲, 张晓岚. 胃食管反流病的药物治疗[J]. *临床荟萃*, 2017, 32(1): 17-21.
- 25 Skubleny D, Switzer NJ, Dang J, et al. LINX[®] magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(8): 3078-3084.

[收稿日期 2018-08-30][本文编辑 潘洪平 韦颖]