

脑肠同调理论与胃食管反流病诊疗理念*

魏玮^{1,2,3} 王倩影^{1,4}



魏玮, 博士生导师, 博士后合作导师。师承国医大师路志正教授。“国家百千万人才工程”国家级人选、国家有突出贡献中青年专家、首届国家中医药领军人才工程“岐黄学者”、国家中医药传承与创新团队(中医药防治消化道癌前疾病)带头人、国家中医药管理局“脑肠同调治则治法”重点研究室主任、国务院特殊津贴专家。现任中国中医科学院首席研究员、首都名中医、中国中医科学院望京医院脾胃病科主任。功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室主任。国家中西医结合临床重点学科、国家临床重点专科学术带头人。社会兼职: 中国中西医结合学会消化内镜专业委员会主任委员, 中国中医药研究促进会消化整合医学分会会长, 中华中医药学会第五、六届理事会理事, 第一届监事会监事, 欧美同学会医师协会第一届理事会理事等。主持包括国家自然科学基金国际合作重点项目、国家自然科学基金区域联合重点项目、科技部中医药行业专项项目、国家科技支撑计划“十二五”项目等国家科研项目 10 余项。临床擅长胃食管反流病、功能性胃肠病、慢性萎缩性胃炎、疑难消化系统疾病的诊疗。

[摘要] 胃食管反流病因与患者生活方式及精神心理因素密切相关, 又多与功能性胃肠病症状重叠, “难治”特点突出。治疗上以抑酸为主, 随着抑酸药使用的增多, 胃底腺息肉增生、骨质疏松、肠道菌群紊乱等不良反应逐渐暴露。笔者传承国医大师路志正先生的学术经验, 结合临床实践, 创新提出“脑肠同调”理论, 与胃食管反流病的诊疗理念不谋而合, 可为胃食管反流病的诊疗困境提供突破点。

[关键词] 胃食管反流病; 脑肠同调理论; 诊疗理念; 中西医结合

DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2023.07.05

[中图分类号] R473.5 [文献标志码] C

Brain-Gut Co-regulation theory and gastroesophageal reflux disease diagnosis and treatment concept

WEI Wei^{1,2,3} WANG Qianying^{1,4}

(¹Department of Gastroenterology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100102, China; ²Laboratory of Functional Gastrointestinal Disorders Diagnosis and Treatment of Traditional Chinese Medicine (BZ0374); ³The State Administration of Traditional Chinese Medicine "Brain-Gut Co-regulation Adjustment and Treatment" Key Research Department; ⁴Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: WEI Wei, E-mail: sxxtty@sina.com

Abstract Because gastroesophageal reflux disease is closely related to the patient's lifestyle and psychological factors, and often overlaps with functional gastrointestinal symptoms, the "refractory" feature is prominent. Treatment is mainly to inhibit gastric acid, and with the increase in the use of acid inhibitor, side effects such as fundic polyp hyperplasia, osteoporosis, and intestinal flora disorders are gradually exposed. The author inherits the academic experience of LU Zhizheng, a master of Traditional Chinese Medicine, combines clinical practice,

*基金项目: 中医药防治消化道癌前疾病传承与创新团队(No: ZYYCXTD-C-202210); 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目(No: GJZYY-2019-QHXZ)

¹中国中医科学院望京医院脾胃病科(北京, 100102)

²功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室(BZ0374)

³国家中医药管理局“脑肠同调治则治法”重点实验室

⁴天津中医药大学

通信作者: 魏玮, E-mail: sxxtty@sina.com

and innovatively puts forward the theory of "Brain-Gut Co-regulation", which coincides with the diagnosis and treatment concept of gastroesophageal reflux disease and can provide a breakthrough point for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease.

Key words gastroesophageal reflux disease; Brain-Gut Co-regulation theory; diagnosis and treatment concept; integrated Traditional Chinese and Western Medicine

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是上消化道的常见病,指胃内容物反流到食管中导致症状和(或)并发症,有 3 种亚型:糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和 Barrett 食管^[1]。GERD 的全球患病率为 13.3%^[2],我国的患病率在 1.9%~7.0%,并有上升趋势^[3]。常见症状有烧心、反酸,临床也可见以非食管症状为首诊就医,如咽部梗阻感、咳嗽、胸骨后疼痛、后背疼痛感,甚或是慢性咳嗽等,伴随症状则常见焦虑抑郁、睡眠障碍等,发病常与功能性消化不良、肠易激综合征等功能性胃肠病重叠^[4]。患者临床症状差异性大、异质性强,为临床诊疗带来了挑战。

脑肠同调理论是笔者扎根传统医学并传承国医大师路志正学术精华,与时俱进、吸收现代医学最新研究成果而创新提出的理论学说,对消化系统疾病具有普适性,同样也为 GERD 诊疗难点的突破提供了理论基础与临床指导。今介绍如下,以飨同道。

1 脑肠同调理论的内涵及基础

脑肠同调理论是针对“脑-肠-菌”复杂系统紊乱而提出的中西医结合诊疗理论,“脑”为神明之枢,调控生命活动、五脏六腑功能及情志活动;“肠”不仅意指食管、脾、胃、大小肠等消化器官,也涵盖消化系统的整体功能。脑肠同调理论是基于脑与消化脏器的紧密联系,涵盖中医心脑与脏腑功能和西医脑肠神经、内分泌、免疫、微生物等维度,以人体精神心理与消化系统为治疗焦点,双向整体调节“脑-肠”系统的理论^[5]。

1.1 “胃不和则卧不安”

脑肠同调理论萌芽于《黄帝内经》,“胃不和则卧不安”。该论述首见于《黄帝内经》,《素问·逆调论》记载:“不得卧而息有音者,是阳明之逆也……阳明者,胃脉也……阳明逆不得从其道,故不得卧”。经后世发展,“卧不安”引申为不寐,“胃不和”引申为胃、肠症状^[6]。随着现代医学的发展与融合,脑-肠联系的生物学基础逐渐明晰,对“胃不和则卧不安”的理论内涵认识得以进一步深入,该理论具有辨证论治、整体调节特点,与人体两大系统——中枢神经系统(脑)与消化系统(肠)的互作网络与多维联系高度契合^[7]。脑肠同调理论正是萌芽于此。

1.2 五行理论与情志学说

中医学糅入五行哲学内涵,构建以五脏为中心、与自然环境紧密联系的生理病理体系,建立天人合一的五脏系统,是中医系统论的重要体现。情志泛指精神情志活动,属中医狭义之神的范畴,是五脏功能活动的产物,也是“脑”调控精神活动的体现,又称为“七情”、“五志”。《黄帝内经》中《素问·阴阳应象大论》有云:“心,在志为喜;肝,在志为怒;脾,在志为思;肺,在志为忧;肾,在志为恐”,“七情”、“五志”将五脏系统与情志联系。脑肠同调理论融合化用五行理论与情志学说的理论内核,体现了“天人合一”与“形神合一”的系统论思想。

1.3 脑肠同调——中西医学交汇

随着现代社会的飞速发展,工作模式转变,与社会模式紧密相关的精神心理应激问题突出,疾病的病因、机制和临床表现呈多样性和复杂性^[8]。20 世纪中叶以来,心身医学应运而生,并推动着现代医疗模式的转变,至 1977 年,生物-心理-社会医学模式由恩格尔提出,医学模式开始从单一认识走向系统认识,该模式与中医“整体观”、“形神一体”理论不谋而合。“肠脑互动”的提出阐释了精神心理与胃肠功能状态改变的关键机制,是心身医学领域对发病机制认识的重要突破,该机制对解析人体复杂网络做出了重要贡献。“脑-肠”联系的双向通路建立,实质上就是机体不断与外界“生存环境”交互,维持精神心理弹性、消化系统结构与功能动态平衡的过程。这一联系途径突破了还原论的认识局限,将人体置于自然环境与社会环境中去理解。源于中、西医学的碰撞,还原论与系统论补充,秉承国医大师路志正“善撷百家,博古通今”的理念,脑肠同调这一创新的中西医结合诊疗理论诞生。

2 GERD 的攻关难点

现代医学认为 GERD 的病理生理机制是多因素的,包括食管胃连接功能障碍、食管蠕动功能障碍、胃排空延迟、腹压升高、胃酸增加和食管高敏感等^[9]。在中医病因病机上,可归纳为“郁、滞、瘀、虚”,四因常常在 GERD 病程中先后或相兼出现。GERD 无论在西医病理生理机制上,还是中医病因病机中,均表现出复杂性,攻关难点有以下几方面:①消化专科常用药治疗中,有部分患者应答不佳;②精神心理因素参与发病,“难治”特点突出;③合并功能性胃肠病,症状重叠常见,影响药物疗效;④

GERD 是生活方式病,受患者自我管理能力影响,症状反复,迁延难愈。因此诊疗环节上需要医者多方考虑,创新诊疗理念,摆脱诊疗模式化思维,从多维度看待 GERD 的诊疗。

2.1 GERD 的“四因致病”观

GERD 常因情志不遂、肝气郁结发病,以气郁为先,继而脏腑气机的动态平衡被破坏,笔者将 GERD 病因病机归结为郁、滞、瘀、虚四字。郁,即情志不舒,肝气郁结,是本病起病重要因素。现代人抑郁焦虑情绪问题广泛存在,气机郁结,日久化火,则会产生烧心、吞酸等症。滞,即脾胃气滞,膏粱厚味食之无节,饮食停滞不化故曰滞;饮食不规律,脾胃受谷不顺时,脾胃损伤,因虚而滞。气机周流不畅则逆乱生,胃气上逆而产生本病嘈杂、嗝气等症。瘀,即血脉失和,络脉瘀阻,前言郁、滞二者均会导致瘀的产生,肝气郁结横逆犯脾,脾气不能统血因而导致血瘀;脾胃气滞,气不行血,血脉不通更导致血瘀;同时久病多瘀,本病又会因虚致瘀,则见胸骨后灼痛、刺痛等症。虚,即正气虚损,一者饮食不节致虚,二者久病耗伤正气而虚,三者郁、滞、瘀互结,终会损伤脾胃正气,致使脾胃虚损,运化不利,升降乖违,造成胃失和降而成本病^[10-11]。

2.2 药物治疗的局限性

目前公认的治疗药物为质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blocker, P-CAB),主要通过抑制胃酸分泌改善反酸症状,但无法作用至胃、食管病理形态结构,如食管下括约肌松弛、贲门结构异常、胃内压升高等机械病理因素及胃排空延迟、食管廓清能力下降等动力因素,故 GERD 症状难以从根本上改观,以至于反复发作。且有部分患者对抑酸药应答不佳,也提示 GERD 并非完全的酸相关疾病^[12]。随着临床 PPI 的使用增多,其不良反应逐渐得到重视,英国一项队列研究表明,PPI 的长期使用会增加胃癌的风险^[13]。另有报道,长期使用 PPI 会增加骨质疏松症、痴呆症和慢性肾脏病的风险,也会改变肠道菌群,使艰难梭菌、沙门菌、弯曲菌等感染的风险增加^[14]。

2.3 精神心理共病

焦虑、抑郁与 GERD 之间存在着密切的关联,一项大型横断面观察性研究显示,与健康对照组个体相比,GERD 患者的焦虑和抑郁水平明显更高^[15],GERD 也可显著增加焦虑及抑郁的发病风险^[16]。不断的反流困扰也增加着患者的焦虑和紧张情绪,尤其是夜间酸突破,可通过扰乱睡眠造成食管超敏反应^[17],这符合肠脑相互作用障碍的疾病概念,其中心理合并症和内脏超敏反应起着重要作用^[18]。研究显示,在急性应激情况下,即使异常酸暴露得到改善,患者仍自觉症状加重,并且情志

状态有驱动烧心感和反流超敏反应发生的可能^[19]。因此,心理情志可直接影响 GERD 的发病和治疗。

2.4 症状重叠

GERD 症状重叠是临床普遍现象,但在国内尚未充分引起消化科医生的关注与重视,目前相关研究以国外居多。美国一项横断面研究显示,大约有 40% 的 GERD 患者存在症状重叠,与症状单纯的患者相比,症状重叠患者往往症状复杂,病程迁延,且更易合并焦虑、抑郁症状^[20]。对诊断为功能性消化不良的亚洲患者进行食管 24 h pH 监测,发现 31.7% 的患者存在异常酸暴露,而以上腹部烧灼感为主要症状的患者比例高达 48.9%^[21]。目前尚无针对重叠症状的药物,能够一并治疗重叠症状,解决办法以多药联合应用为主^[22],但多药联用弊端突出,如患者医疗负担、就诊环节复杂、药物不良反应叠加等。GERD 与功能性胃肠病不但有症状重叠,在危险因素方面也存在重叠,并且在心理状态、躯体化表现、频繁就医行为等方面具有相似表现,这些都为精准化诊疗带了挑战^[23-24]。

2.5 生活方式病

生活方式影响着 GERD 的发病,越来越多的证据证实生活方式在 GERD 发病中的重要作用,改善生活方式也变成了 GERD 管理与治疗的重要环节^[25]。可能导致 GERD 症状的生活方式危险因素包括肥胖、饮酒、吸烟、高咖啡因摄入,餐后剧烈的体育活动以及缺乏定期的身体活动^[26-27]。饮食习惯,如不规律的进餐模式、大量进餐、睡前进餐或与 GERD 的症状有关^[28]。生活方式、饮食、饮食习惯作为 GERD 危险因素的作用机制尚不明晰,确定本病可改变的危险因素对于 GERD 在生活方式上的预防及治疗非常重要。

3 GERD 的诊疗理念

3.1 GERD 诊疗新理念——脑肠同调

GERD 的高度异质性以及当今可用的诊断和治疗选择(生活方式、药物、内镜和手术)的多样性,需要一种新的诊疗理念,将 GERD 的多维性进行汇集。单纯针对食管症状治疗或针对焦虑、抑郁状态的治疗均不能获得最大的疗效收益,将中枢神经系统和消化系统同时治疗、心理调摄与局部症状共同干预、脑肠同调是目前治疗 GERD 的突破点。笔者在路老“持中央、运四旁、怡情志、调升降、顾润燥、纳化常”治疗脾胃病的学术思想基础上又有所发挥,依据脑肠同调理论及 GERD 的病因病机特点,总结出辛开苦降、解郁、安神等治疗大法,临床疗效显著。

脾胃为后天之本,在饮食受纳、精微输布、糟粕传化等消化系统生理功能中起着重要的作用。GERD 以烧心、反酸等消化道症状为主要临床表

现,中医病位归属于脾胃,故以辛开苦降法为治疗大法贯穿始终,应用于本病治疗可畅达脾胃升降气机,平调脾胃错杂寒热,选方用药以旋覆代赭汤为代表。

此外,情志不畅是 GERD 的重要病因,也是 GERD 常见的伴随症状。现代研究也表明,心理社会因素决定了 GERD 症状的严重程度和对治疗的反应^[29]。解郁与辛开苦降法相辅相成,将消化系统症状与情志异常同时治疗,是脑肠同调的具体体现。用药上以花类药居多,花类药多具有芳香之气,轻灵之性,以顺肝气上行之性,则肝郁自除。

GERD 和睡眠障碍常相互影响,夜间反流可导致睡眠障碍,睡眠障碍又可通过增加反流物与食管黏膜的接触时间及增加食管敏感性,加重患者反流症状,GERD 与睡眠障碍常存在症状重叠^[30-31]。正如《吴鞠通医案·卷五·脾胃》:“肝木克脾土,……反酸嘈杂、心热如火、不寐之症犹生。”治疗上同步干预中枢系统睡眠异常与消化系统症状,常辅以安神类中药,配合辛开苦降法应用,以达脾升胃降、心神安宁、寤寐正常的目的。

3.2 解除行为病因

改善生活方式是公认的 GERD 的重要管理手段之一^[32]。行为病因可理解为因患者不当行为而导致疾病的原因,在 GERD 诊疗中,因患者不能遵医嘱服药、劝诫后仍然保留甜腻饮食、抽烟饮酒、熬夜等行为,都可归为行为病因致病。应尽可能劝诫患者避免导致反流的食物,如咖啡、乙醇、巧克力、高脂肪食物。肥胖是 GERD 的重要危险因素,提示 GERD 患者应注重健康管理,合理控制体重。睡眠方面应避免睡前 3 h 进食,并抬高床头。日常进餐饮食要注意顾护胃气,饮食不应过饱、过快,忌食生冷,并应按时进餐,进食温度应在 45~55℃,进食速度应控制在 20 min 左右为宜,充分咀嚼以减轻消化道负担。

3.3 注重“医以疗心”

“药以治病”是医学核心,但在 GERD 的诊疗过程中,“医以疗心”的医疗价值不容忽视,医学的人文性正是体现于“治病”和“疗心”的结合。“医以疗心”提示医者要鼓励患者从医疗的“客体”身份转向“主体”身份,充分给予患者在身体、情感、认知、行动上的医疗关怀,将人的躯体和心理看作一个整体,关注患者“病”的同时,不忽视患病的“人”,从而建立起双向的医患关系,是脑肠同调理念的外延。

建立双向良性的医患关系,有助于提高患者对医嘱的依从性,调查显示,GERD 人群中近一半的患者未能规律遵医嘱服药 4 周^[33]。不能遵医嘱管理疾病,则干预及治疗都将沦为空谈,尤其是对 GERD 这样难治、迁延、反复发作的疾病,规律治疗、改善生活方式更是重中之重。同时,也要使患

者明晰:GERD 无论对西医或中医而言,均是无法痊愈的疾病,这不代表 GERD 症状不可控制,控制疾病依托于良性双向互动的医患关系建立及患者自觉、自律解除行为病因,降低对生活享乐的期待,如控制烟、酒、咖啡、甜食摄入等,并学会与 GERD 疾病共存,即使症状偶有反复,也能理解这是正常的疾病过程,并不会因此过度焦虑或抑郁。“医以疗心”也强调对患者的心理疏导,GERD 患者常沉浸在焦虑、抑郁状态之中,亟需医者帮助,予以心理疏导,走出疾病阴霾,建立积极乐观的心态,部分患者经过心理干预与生活调摄,可避免使用药物。

4 结束语

GERD 的难治性、异质性、多样性特点鲜明,单一的抑酸治疗、促动力治疗、手术治疗或心理治疗均不能完全取效。脑肠同调理论将 GERD 的多维性进行汇集,把中枢神经系统和消化系统综合干预、心理调摄与局部症状共同调节,发挥对“脑”-“肠”复杂系统多靶点调控的优势,兼顾生活方式调摄与心理疏导,是目前治疗 GERD 的突破口,可有效提高 GERD 的疗效,使患者最大获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(8):1900-1920.
- [2] Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan YH, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2018, 67(3):430-440.
- [3] 中华医学会消化病学分会. 2020 年中国胃食管反流病专家共识[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(10):649-663.
- [4] 中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流病分会. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识 2022[J/OL]. *中华胃食管反流病电子杂志*, 2022, 9(2):51-120.
- [5] 独思静, 毛心勇, 刘倩, 等. “脑肠同调”治法在常见脾胃病中的运用[J]. *新中医*, 2021, 53(2):211-214.
- [6] 侯理伟, 苏晓兰, 郭宇, 等. 胃不和则卧不安——魏玮教授从脾胃论治失眠的学术思想[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(9):791-793.
- [7] 王笑语, 张启明, 王义国. “胃不和则卧不安”的生物学基础[J]. *中医药学报*, 2021, 49(12):1-4.
- [8] 魏玮, 荣培晶, 陈建德, 等. “调枢通胃”理论的探讨与构建[J]. *中医杂志*, 2018, 59(6):474-477, 502.
- [9] Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(1):27-56.
- [10] 崔玉容, 国嵩, 刘倩, 等. 基于“滞、郁、瘀、虚”疾病观论治胃食管反流病[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(3):236-239.

- [11] 方霜霜,潘雨烟,独思静,等. 基于“郁、虚、滞、瘀”四因致病论治难治性胃食管反流病[J]. 长春中医药大学学报,2021,37(5):996-999.
- [12] Ang D, How CH, Ang TL. Persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy[J]. Singapore Med J, 2016, 57(10):546-551.
- [13] Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study[J]. Gut, 2022, 71(1):16-24.
- [14] Perry IE, Sonu I, Scarpignato C, et al. Potential proton pump inhibitor-related adverse effects [J]. Ann NY Acad Sci, 2020, 1481(1):43-58.
- [15] Choi JM, Yang JI, Kang SJ, et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: results from a large cross-sectional study[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2018, 24(4):593-602.
- [16] Zeng YJ, Cao S, Yang H. The causal role of gastroesophageal reflux disease in anxiety disorders and depression: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. Front Psychiatry, 2023, 14:1135923.
- [17] Lim KG, Morgenthaler TI, Katzka DA. Sleep and nocturnal gastroesophageal reflux [J]. Chest, 2018, 154(4):963-971.
- [18] Wong MW, Liu TT, Yi CH, et al. Oesophageal hyper-vigilance and visceral anxiety relate to reflux symptom severity and psychological distress but not to acid reflux parameters [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(7):923-930.
- [19] Losa M, Manz SM, Schindler V, et al. Increased visceral sensitivity, elevated anxiety, and depression levels in patients with functional esophageal disorders and non-erosive reflux disease[J]. Neurogastroenterol Motil, 2021, 33(9):e14177.
- [20] Vakil N, Stelwagon M, Shea EP, et al. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population[J]. United European Gastroenterol J, 2016, 4(3):413-422.
- [21] Xiao YL, Peng S, Tao J, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome criteria[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(12):2626-2631.
- [22] de Bortoli N. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(35):5787.
- [23] Quigley EMM, Lacy BE. Overlap of functional dyspepsia and GERD-diagnostic and treatment implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(3):175-186.
- [24] Lee SW, Chang CS. Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2021, 27(2):176-184.
- [25] Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, et al. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(2):175-182.
- [26] Yuan S, Larsson SC. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study[J]. Eur J Epidemiol, 2022, 37(7):747-754.
- [27] Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet[J]. Rocznik Państwowy Zakład Higieny, 2021, 72(1):21-28.
- [28] Esmailzadeh A, Keshteli AH, Feizi A, et al. Patterns of diet-related practices and prevalence of gastroesophageal reflux disease[J]. Neurogastroenterol Motil, 2013, 25(10):831-e638.
- [29] Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CMG, et al. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6):1089-1095. e1.
- [30] Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances [J]. J Gastroenterol, 2012, 47(7):760-769.
- [31] Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, et al. A population-based study showing an association between gastroesophageal reflux disease and sleep problems[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(9):960-965.
- [32] Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. BMJ, 2020, 371:m3786.
- [33] Fass R, Thomas S, Traxler B, et al. Patient reported outcome of heartburn improvement: Doubling the proton pump inhibitor (PPI) dose in patients who failed standard dose PPI versus switching to a different PPI [J]. Gastroenterology, 2004, 146:A37.

(收稿日期:2023-04-12)