

## 难治性胃食管反流病临床指南的系统评价

谢胜<sup>1\*</sup>, 李建锋<sup>2</sup>, 李娟<sup>2</sup>, 陈广文<sup>1</sup>, 刘礼剑<sup>1</sup>, 刘园园<sup>1</sup>,  
杨成宁<sup>1</sup>, 黄晓燕<sup>1</sup>, 谢洁如<sup>1</sup>, 戴文杰<sup>2</sup>, 陈明冰<sup>2</sup>

**【摘要】** 背景 当前, 难治性胃食管反流病的发病率呈现逐年上升趋势, 而难治性胃食管反流病的诊疗规范尚未形成统一的共识意见, 这使得临床上对难治性胃食管反流病患者的管理变得复杂, 并且不同指南对于我国患者的适用性尚有待明确。目的 系统评价难治性胃食管反流病临床指南, 以为临床使用提供参考。方法 计算机检索PubMed、EMBASE、Guidelines International Network (GIN)、National Guideline Clearinghouse (NGC)、National Institute for Health and Care Excellence (NICE)、American Gastroenterology Association (AGA) 和 World Health Organization (WHO) 官网, 以及中国知网、万方数据知识服务平台、维普网及医脉通, 检索时限均为2004年1月—2018年1月。由2位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料。采用AGREE II系统评价纳入指南的证据质量和推荐强度, AGREE II评估系统包括范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性、应用性和编辑独立性。使用组内相关系数(ICC)进行研究者间一致性检验。结果 最终纳入5篇指南, 发表时间跨度为2009—2016年。其中美国2篇, 日本、中国和亚太地区各1篇。5篇指南AGREE II评价平均得分依次为“范围和目的”88.33%、“清晰性”86.66%、“严谨性”72.08%、“参与人员”69.99%、“应用性”68.33%和“编辑独立性”20.00%, 指南总体推荐级别均为B级。各指南推荐意见较为一致。结论 目前世界难治性胃食管反流病指南质量一般, 尤其在“编辑独立性”领域还需特别加强。我国尚未见独立的难治性胃食管反流病指南, 仅有难治性胃食管反流病专家共识, 且质量还有待进一步提高。应尽快制定符合我国国情的难治性胃食管反流病循证指南, 以为临床实践提供更好的诊疗措施。

**【关键词】** 胃食管反流; 循证医学; 指南; 系统评价

**【中图分类号】** R 573.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.397

谢胜, 李建锋, 李娟, 等. 难治性胃食管反流病临床指南的系统评价[J]. 中国全科医学, 2019, 22(8): 901-908. [www.chinagp.net]

XIE S, LI J F, LI J, et al. Systematic review of guidelines on the management of refractory gastroesophageal reflux disease [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(8): 901-908.

**Systematic Review of Guidelines on the Management of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease** XIE Sheng<sup>1\*</sup>, LI Jianfeng<sup>2</sup>, LI Juan<sup>2</sup>, CHEN Guangwen<sup>1</sup>, LIU Lijian<sup>1</sup>, LIU Yuanyuan<sup>1</sup>, YANG Chengning<sup>1</sup>, HUANG Xiaoyan<sup>1</sup>, XIE Jieru<sup>1</sup>, DAI Wenjie<sup>2</sup>, CHEN Mingbing<sup>2</sup>

1. First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China

2. School of Graduate, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530000, China

\*Corresponding author: XIE Sheng, Professor, Chief physician, Doctoral supervisor, Master supervisor, Main research in prevention and treatment of spleen and stomach diseases with traditional Chinese medicine; E-mail: xsh916566@126.com

**【Abstract】** **Background** Currently, the incidence of refractory gastroesophageal reflux disease is increasing year by year. However, there has not been a unified consensus on the diagnosis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease, which makes the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease in clinical practice complicated, and the applicability of different guidelines for Chinese patients remains to be clarified. **Objective** To systematically review the methodological quality of guidelines on the management of refractory gastroesophageal reflux disease (RGERD), so as to provide a reference for clinical use. **Methods** Guidelines concerning refractory gastroesophageal reflux disease were electronically retrieved in PubMed, EMBASE, Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), American Gastroenterology Association (AGA) and World Health Organization (WHO) website, CNKI, Wanfang Data, VIP, and Medlive from January 2004 to January 2018. Two researchers independently screened literatures and extracted data according to inclusion and exclusion criteria. AGREE II system was used

1.530001 广西壮族自治区南宁市, 广西中医药大学第一附属医院 2.530000 广西壮族自治区南宁市, 广西中医药大学研究生学院

\*通信作者: 谢胜, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治脾胃病; E-mail: xsh916566@126.com

to evaluate the evidence quality and recommendation level of the RGERD guidelines. The AGREE II evaluation system included scope and purpose, participants, rigor, clarity, application and editorial independence. Intra-group correlation coefficient (ICC) was used to test consistency among evaluators. **Results** Five guidelines concerning RGERD were included, with publishing time ranging from 2009 to 2016. Among 5 guidelines, 2 guidelines were made by USA, 1 by China, 1 by Japan and 1 by Asia-Pacific region. The scores of guidelines, according to the evaluation of AGREE II, were “scope and purpose” of 88.33%, “clarity” of 86.66%, “rigor” of 72.08%, “participants” of 69.99%, “application” of 68.33%, and “editorial independence” of 20.00%. Five guidelines were Level B. The recommendations of different guidelines were fairly the same. **Conclusion** The guidelines on RGERD should be improved in the aspect of “editorial independence” in the future. There is no independent guideline for RGERD in China, but only expert consensus which also needs to be further improved. It’s also urgent to develop evidence-based guidelines in line with national situation, in order to provide better implementation in clinical practice.

**【Key words】** Gastroesophageal reflux; Evidence-based medicine; Guidebooks; Systematic review

胃食管反流病 (GERD) 是指胃、十二指肠内容物反流入食管, 而引起不适症状, 以胃灼热、反流、胸骨后疼痛等症状为主症的疾病<sup>[1]</sup>, 临床上 10%~40% 的 GERD 患者在 2 次/d 质子泵抑制剂 (PPI) 治疗 8 周后食管黏膜损伤未愈合和 / 或反流症状未见明显改善, 而称为难治性胃食管反流病 (refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)<sup>[2-4]</sup>, 也称 PPI 治疗失败胃食管反流病 (PPIs failure GERD)<sup>[5]</sup>。因 RGERD 对常规 PPI 治疗反应欠佳, 且发病率、复发率高, 严重影响身心健康和生活质量<sup>[6-7]</sup>, 给社会带来巨大的经济和医疗负担<sup>[5]</sup>, 其治疗已成为目前临床工作的难点和挑战。目前对 RGERD 的定义仍存在争议<sup>[8]</sup>。此外, 经过标准 PPI 剂量方案治疗失败后, 其诊断措施研究还尚未得到明确统一, 以及是否选择内镜手术治疗依然存在争议。当前 GERD 的临床实践指南众多, 但指南中针对 RGERD 的诊疗质量良莠不齐, 若采用低质量临床指南的推荐意见或将对患者造成伤害。因此, 本研究采用 AGREE II<sup>[9]</sup> 对 RGERD 指南的推荐意见和质量进行评价和对比, 筛选出高质量的临床证据以期临床工作者提供合理化建议, 从而更好地指导临床实践, 避免过度检查与用药, 并为我国 RGERD 临床实践指南规范的开发及循证制定提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 文献类型: 循证指南, 即系统检索并评价当前科学的证据, 同时结合临床实践形成推荐意见, 并且推荐意见有明确证据等级和 / 或推荐强度的指南; (2) 目标疾病为 RGERD; (3) 目标人群为成年人。

1.1.2 排除标准 (1) 关于儿童、青少年 (0~18 岁) 的指南; (2) 重复指南; (3) 指南的译本、综述、

摘要等非原始指南版本; (4) 同一机构制定该疾病指南的旧版本; (5) 非中、英文文献。

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed、EMBase、Guidelines International Network (GIN)、National Guideline Clearinghouse (NGC)、National Institute for Health and Care Excellence (NICE)、American Gastroenterology Association (AGA) 和 World Health Organization (WHO) 官网, 以及中国知网、万方数据知识服务平台、维普网及医脉通, 检索时限均为 2004 年 1 月—2018 年 1 月。英文检索词包括 “gastroesophageal reflux” “refractory gastroesophageal reflux disease” “guideline” “consensus”; 中文检索词包括 “难治性胃食管反流病” “指南” “共识”。以 PubMed 为例, 其具体检索如下 (见表 1)。

表 1 PubMed 检索策略  
Table 1 Search strategy of PubMed

步骤	关键词
#1	gastroesophageal reflux
#2	refractory gastroesophageal reflux disease
#3	guideline
#4	consensus
#5	#1 OR #2
#6	#3 OR #4
#7	#5 AND #6

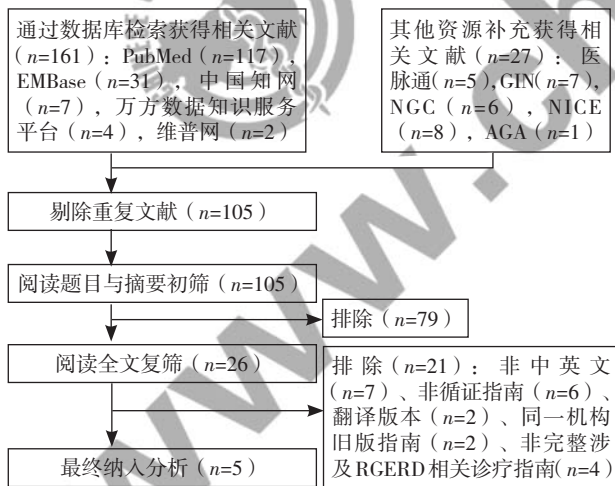
1.3 文献筛选与资料提取 由 2 位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料, 并相互交叉核对。若遇分歧, 则由第三方裁决。然后提取国家 / 地区、发布时间、发布组织、作者数、页数、参考文献数、是否收到资助、指南制定方法及诊疗情况的推荐意见等相关内容, 并对证据质量和推荐强度进行比较。

1.4 证据质量和推荐强度评价 采用 AGREE II<sup>[9]</sup> 系统评价纳入的 RGERD 指南的质量。AGREE II 评估系统包括 6 大领域 (范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性、应用性和编辑独立性), 共 23 个条目。每

1个条目划分为1~7分的等级,按照满足标准的程度分配分值。由2名研究者对指南进行独立评分,若遇到分歧则讨论商议决定,并填写备注。以标准化百分比作为各领域最终得分,标准化百分比=(实际得分-最小可能得分)/(最大可能得分-最小可能得分)×100%,标准化百分比得分越高,表示指南质量越高(下文中标准化百分比得分均以“得分”简称)。

结合指南各领域的得分及研究者的最后判断,将指南的推荐分为3级:A级(推荐):指南6个领域得分均≥60.00%,可不更改直接推荐;B级(不同程度修改完善后推荐):≥3个领域的得分≥30.00%,有领域的得分<60.00%,需不同程度修改完善;C级(不推荐):≥3个领域的得分<30.00%,由于指南制定方法较差或证据质量差暂不推荐<sup>[10]</sup>。

1.5 统计学方法 采用组内相关系数(ICC)<sup>[11]</sup>对每个指南2名研究者的6个领域(23个条目)及指南总体得分进行一致性评价。采用SPSS 22.0计算ICC。ICC在0~1.00之间,ICC<0.40时,一致性差;0.40~0.75时,一致性一般;>0.75时,一致性好;ICC通常应在0.70以上<sup>[12]</sup>。



注: RGERD= 难治性胃食管反流病

图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

## 2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到188篇相关文献,初筛获得26篇指南。按照纳入与排除标准,剔除4篇未完整涉及RGERD相关诊疗指南、7篇非中英文指南、6篇非循证指南、2篇同一机构旧版指南以及2篇翻译版指南,最终纳入5篇指南<sup>[13-17]</sup>。指南筛选流程见图1。

2.2 纳入指南的基本特征 纳入5篇指南分别来自美国<sup>[13-14]</sup>、中国<sup>[15]</sup>、日本<sup>[16]</sup>和亚太地区<sup>[17]</sup>。指南发布时间为2009—2016年,指南篇幅在14~21页,指南引用的参考文献数量在94~227条,由亚太<sup>[17]</sup>协会发布的指南引用文献最多,为227条,其次是另1篇由美国胃肠病学院(ACG)发布的指南<sup>[14]</sup>引用文献184条。各指南基本信息见表2。

### 2.3 AGREE II评价结果

2.3.1 一致性检验 2名研究者的各条目ICC均≥0.75,评分结果的一致性较好。

#### 2.3.2 6个领域的得分及推荐级别

2.3.2.1 范围和目的 该领域涉及描述指南的总目的、涵盖的卫生问题及应用的患者人群。该领域平均得分最高,为88.33%,中国指南<sup>[15]</sup>因未详细指出目标人群及指南总目的,故得分最低,为77.78%,其余各指南均能较好地描述该领域内容。

2.3.2.2 参与人员 该领域平均得分为69.99%。美国指南<sup>[13]</sup>得分较高,为86.11%,开发小组成员来自北美、南美、欧洲、亚洲和澳大利亚等多个国家和地区,从事专业包括胃肠病学、外科学、病理学以及医疗保健行业,并熟悉临床试验、流行病学和系统评价等方法学技能。日本指南<sup>[16]</sup>提供小组成员包括姓名、专业、机构、地址,并介绍了部分成员在开发小组中的角色信息。中国指南<sup>[15]</sup>只列出了起草小组成员及专家组成员名单,未进行介绍。美国<sup>[14]</sup>、亚太指南<sup>[17]</sup>除陈诉作者及作者隶属机构外,其余相关信息均未详细说明,故得分较低。

2.3.2.3 严谨性 该领域平均得分为72.08%,4篇指南<sup>[13-14, 16-17]</sup>采用正式的GRADE系统进行推荐等级

表2 纳入指南的基本特征

Table 2 Basic features of included guidelines

序号	国家/地区	发布时间(年)	发布组织	作者数(个)	页数(页)	参考文献数(条)	是否受到资助	指南制定方法
1	美国 <sup>[13]</sup>	2009	Vevey NERD Consensus Group	36	15	94	是	GRADE
2	美国 <sup>[14]</sup>	2013	American College of Gastroenterology (ACG)	3	21	184	未知	GRADE
3	中国 <sup>[15]</sup>	2015	中华医学会消化病学分会	23	14	154	未知	未知
4	日本 <sup>[16]</sup>	2016	Japanese Society of Gastroenterology (JSGE)	25	17	173	是	GRADE
5	亚太 <sup>[17]</sup>	2016	Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE)	21	20	227	是	GRADE

的评估、制定与评价。例如亚太指南<sup>[17]</sup>，除了详细描述采用 GRADE 系统对证据质量和推荐强度进行分类外，并采用 Delphi 共识会议流程进行匿名投票表决等，故得分最高，为 86.45%。其余 3 篇指南<sup>[13-14, 16]</sup>也采用 GRADE 系统，并对指南争论的领域和解决的方法进行了说明，并且推荐意见与支持证据之间的清晰联系。5 篇指南中仅有亚太指南<sup>[17]</sup>说明了指南在发表前经过外部评审，但未提供外部评审的方法学描述以及评审人员名单、机构。最后，5 篇指南<sup>[13-17]</sup>均未提及指南更新的年限以及更新的详细步骤，故最终致使该领域平均得分偏低。

**2.3.2.4 清晰性** 该领域平均得分为 86.66%。指南均能明确推荐意见，且重要的推荐意见容易识别，重要信息均使用图表、特殊字体等方式加以强调。美国指南<sup>[13]</sup>因未详细列出不同的选择或临床问题，故得分最低，为 69.44%。

**2.3.2.5 应用性** 该领域平均得分为 68.33%，亚太指南<sup>[17]</sup>得分最高，为 91.67%，提及了指南应用过程中的促进和阻碍因素、用于实践的推荐建议和 / 或工具，并提出相关费用及资源等。美国<sup>[13]</sup>、日本指南<sup>[16]</sup>提供应用于实践的工具，以及诊断、治疗计算流程图等。而美国<sup>[14]</sup>、中国指南<sup>[15]</sup>未提供用于实践的推荐建议的工具。

**2.3.2.6 编辑独立性** 该领域平均得分最低，为 20.00%，3 篇指南<sup>[13-15]</sup>既未陈述赞助单位的观点是否影响指南内容，又未记录、公开指南制定小组成员的利益冲突，故得分为 0。而日本<sup>[16]</sup>、亚太指南<sup>[17]</sup>仅记录、公开了制定小组成员的利益冲突，故得分为 50.00%。

**2.3.2.7 总体评价** 5 篇指南总体质量一般，均为 B 级。AGREE II 6 个领域平均得分最高为“范围和目的”（88.33%），其次为“清晰性”（86.66%）、“严谨性”（72.08%）、“参与人员”（69.99%）、“应用性”（68.33%），最低为“编辑独立性”（20.00%）（见表 3、4）。

**2.4 指南推荐内容主要共识与差异** 对纳入指南内容进行汇总，归纳 5 篇指南的推荐意见共识和差异，主要表现在疾病定义、病因与机制、辅助检查与监测、药物治疗及手术治疗方面。

**2.4.1 疾病定义** 对于“难治性胃食管反流病”疾病的定义，3 篇指南<sup>[15-17]</sup>意见较为统一，但证据质量和推荐强度未能得到统一（见表 5）。虽然中国指南<sup>[15]</sup>强烈推荐，但在亚太指南<sup>[17]</sup>中指出只是针对

PPI 治疗 GERD 症状不能缓解或仅能部分缓解而提出“难治性”，其中的一部分可能并没有真正意义上的 GERD。故综合当前指南，“难治性胃食管反流病”疾病的定义仍然存在争议。因此，仍需进一步深入探讨。

**2.4.2 病因与机制** 中国指南<sup>[15]</sup>指出 RGERD 病因与机制主要包括：（1）持续酸反流（不正确的用药时间，患者的用药依从性差，病理性酸反流，PPI 快代谢，高分泌状态，解剖异常如巨大食管裂孔疝等）；（2）持续胃或十二指肠非酸反流；（3）食管黏膜完整性持续被破坏；（4）对酸、弱酸和 / 或气体反流的食管高敏感性。亚太指南<sup>[17]</sup>认为：（1）不充分的胃酸分泌抑制（剂量、依从性、Zollinger-Ellison 综合征、PPI 抵抗）；（2）持续的弱酸或非酸性反流（可能在抑酸治疗后引起反流机械障碍，如大食管裂空疝）；（3）非胃食管反流引起（胃排空延迟、运动障碍如贲门失弛缓症、功能性、吞气症、嗜酸性食管炎）；（4）高反流敏感。日本指南<sup>[16]</sup>提出：除了抑制胃酸分泌不足外，还应该考虑非酸性反流

表 3 纳入指南的 AGREE II 评分 (%)

Table 3 AGREE II score results

指南	范围和目的	参与人员	严谨性	清晰性	应用性	编辑独立性
美国 <sup>[13]</sup>	91.67	86.11	66.67	69.44	58.33	0
美国 <sup>[14]</sup>	88.89	58.33	69.79	91.67	64.58	0
中国 <sup>[15]</sup>	77.78	69.44	62.50	88.89	60.42	0
日本 <sup>[16]</sup>	86.11	77.77	75.00	94.44	66.67	50.00
亚太 <sup>[17]</sup>	97.22	58.33	86.45	88.89	91.67	50.00
平均分	88.33	69.99	72.08	86.66	68.33	20.00

表 4 纳入指南的推荐级别

Table 4 Guidelines recommendation level

指南	≤ 30.00% 领域数 (个)	≥ 60.00% 领域数 (个)	推荐级别 (级)
美国 <sup>[13]</sup>	1	4	B
美国 <sup>[14]</sup>	1	4	B
中国 <sup>[15]</sup>	1	5	B
日本 <sup>[16]</sup>	0	5	B
亚太 <sup>[17]</sup>	0	4	B

表 5 纳入指南对难治性胃食管反流病的定义

Table 5 Definition of refractory gastroesophageal reflux disease from included guidelines

指南	定义	证据质量	推荐强度
中国 <sup>[15]</sup>	采用双倍剂量 PPI 治疗 8~12 周后，胃灼热和 / 或反流等症状无明显改善	高	强
日本 <sup>[16]</sup>	在口服 PPI 标准剂量治疗 8 周后，食管黏膜损伤未愈合和 / 或反流症状仍未得到充分缓解	-	-
亚太 <sup>[17]</sup>	经过标准剂量 PPI 治疗 8 周后胃灼热和 / 或反流等症状仍然持续性顽固存在	不适用	不适用

注：- 为未提及；PPI= 质子泵抑制剂

病、嗜酸性食管炎、食管动力障碍、功能性胃灼热和心理因素。综合上述指南，RGERD病因与机制可能与持续的弱酸或非酸性反流、食管高敏感性以及其他疾病引起的非胃食管反流。同时，还可能与不充分的胃酸分泌抑制及患者心理因素相关。

**2.4.3 辅助检查与监测** 在RGERD的辅助检查与监测上，5篇指南一致推荐食管阻抗-pH监测/食管24 h pH监测以及内镜检测，并且证据质量、推荐强度相对一致（见表6）。日本指南<sup>[16]</sup>虽未给出证据质量与推荐强度，但是亦强调食管阻抗-pH监测/食管24 h pH监测及内镜可有助于评估RGERD的病理生理，此外还提出食管活检以观察症状与食管病理生理学之间的关系，或可排除嗜酸性食管炎等疾病。亚太指南<sup>[17]</sup>还强烈推荐行食管压力检测，以排除贲门失弛缓症及严重的食管动力不足问题，并且手术患者术前均应进行，同时也有助于经鼻阻抗-pH导管的放置。由此可见，食管阻抗-pH监测/食管24 h pH监测、内镜检查、食管压力测定及食管活检等是评估、诊断RGERD的重要手段，以明确是否为酸性反流及排除其他食管或胃疾病，并根据检查结果采取相应防治措施。然而各地区医疗资源及患者经济条件不一致，在选择上还应该综合考虑。

**2.4.4 药物治疗** RGERD的药物治疗仍以PPI为主<sup>[18-20]</sup>，4篇指南<sup>[14-17]</sup>强烈推荐优化PPI的使用策略，通过更换PPI、调整给药时间、剂量、频次、提高患者依从性等（见表7）。中国<sup>[15]</sup>、日本<sup>[16]</sup>、亚太指南<sup>[17]</sup>证据质量等级较为一致，通过评价循证证据得出中等偏上的证据质量，故优化PPI的使用策略可能是RGERD治疗的有效手段。但美国指南<sup>[14]</sup>给出较低的证据质量等级，或许与PPI产生的风险事件有所增加相关<sup>[21]</sup>。日本<sup>[16]</sup>、亚太指南<sup>[17]</sup>强烈推荐使用H<sub>2</sub>受体拮抗剂、海藻盐以辅助治疗，此外日本指南<sup>[16]</sup>还建议使用促胃动力药物（莫沙比利），但因缺乏高质量的循证证据，故证据质量等级均不高，这些药物使用后是否能获得更大效益仍然值得商榷。因此，尚需进一步的临床研究加以验证。

**2.4.5 手术治疗** 当通过食管阻抗-pH监测/食管24 h pH监测明确RGERD患者的症状确由反流所致时，5篇指南较强烈推荐手术治疗（见表8）。抗反流手术能减少反流次数和控制反流症状，手术方式包括开放式胃底折叠术和腹腔镜下胃底折叠术，后者又分为Nissen胃底折叠术和Toupet胃底折叠术<sup>[22-23]</sup>。5篇指南推荐强度相对较高，但证据质量等级均偏低，

原因可能如日本指南<sup>[16]</sup>提出的：手术治疗的成本效益是否优于药物治疗还是未知。另外，中国指南<sup>[15]</sup>不建议对非酸反流者行手术治疗，但证据质量等级和推荐强度均较低（弱）。

**2.4.6 其他治疗** 中国<sup>[15]</sup>、美国指南<sup>[14]</sup>建议使用抗一过性下食管括约肌松弛（transient lower esophageal sphincter relaxation, tLESR）治疗，均为证据质量等级低、推荐强度弱；亚太指南<sup>[17]</sup>虽然提出使用tLESR（巴氯芬）治疗，但未提供证据质量等级和推荐强度。亚太指南<sup>[17]</sup>推荐抗抑郁药（三环抗抑郁药和选择性羟色胺再摄取抑制剂）治疗功能性胃灼热症状（证据质量等级低；推荐强度弱）。因此，针对上述循证质量较低证据，尚需进一步的临床研究加以验证。此外，还建议减重对于超重或肥胖的患者有利于症状的控制（证据质量等级中；推荐强度强）。

表6 纳入指南对RGERD辅助检查与监测的情况

Table 6 Auxiliary examination and monitoring of refractory gastroesophageal reflux disease from included guidelines

指南	食管阻抗-pH监测/食管24 h pH监测		内镜检查		食管压力测定		食管活检	
	证据质量	推荐强度	证据质量	推荐强度	证据质量	推荐强度	证据质量	推荐强度
美国 <sup>[13]</sup>	低	强	中	强	-	-	-	-
美国 <sup>[14]</sup>	中	中	低	中	-	-	-	-
中国 <sup>[15]</sup>	中	中	中	中	-	-	-	-
日本 <sup>[16]</sup>	*	*	*	*	-	-	*	*
亚太 <sup>[17]</sup>	中	强	中	强	中	强	-	-

注：\*表示有提及，但未有证据质量及推荐强度；-表示未提及

表7 纳入指南对RGERD药物治疗的情况

Table 7 Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease from included guidelines

指南	优化PPI使用策略		H <sub>2</sub> 受体拮抗剂		促胃动力药物		海藻盐	
	证据质量	推荐强度	证据质量	推荐强度	证据质量	推荐强度	证据质量	推荐强度
美国 <sup>[13]</sup>	-	-	低	弱	-	-	低	弱
美国 <sup>[14]</sup>	低	强	-	-	-	-	-	-
中国 <sup>[15]</sup>	中	强	-	-	-	-	-	-
日本 <sup>[16]</sup>	高	强	低	强	低	强	低	强
亚太 <sup>[17]</sup>	中	强	中	强	-	-	中	强

注：-表示未提及

表8 纳入指南对RGERD手术治疗的情况

Table 8 Surgical treatment of refractory gastroesophageal reflux disease from included guidelines

指南	手术治疗	
	证据质量	推荐强度
美国 <sup>[13]</sup>	低	强
美国 <sup>[14]</sup>	低	中
中国 <sup>[15]</sup>	低	中
日本 <sup>[16]</sup>	低	强
亚太 <sup>[17]</sup>	中	强

### 3 讨论

**3.1 纳入循证指南的质量分析** 本研究除中国指南<sup>[15]</sup>外,其余4篇指南<sup>[13-14, 16-17]</sup>均采用正式的GRADE系统进行推荐等级的评估、制定与评价。GRADE是证据质量等级和推荐强度系统,可确保需要研究证据的真实性、重要性及适用性,在指南的制作中得到全球广泛认可<sup>[24]</sup>。纳入5篇指南整体质量一般,推荐级别均为B级。6个领域得分较高的是“范围和目的”(88.33%)和“清晰性”(86.66%),而“参与人员”“严谨性”“应用性”和“独立性”领域需要加强。尤其是在“独立性”(20.00%)领域方面,5篇指南均未声明赞助单位的观点是否影响指南内容,且仅有日本<sup>[16]</sup>、亚太指南<sup>[17]</sup>记录、公开指南制定小组成员的利益冲突,故该领域得分最低。指南制定的成本较高,需要政府及商业团体资助,故利益冲突不可避免。有研究表明,若指南未能声明利益冲突,推荐建议可能受到多方利益影响<sup>[25]</sup>。故加大对指南制定经费的投入与支持,以免受强势话语权的干扰,使指南的严谨性得到保障,进而提高指南总体质量。在“参与人员”领域中,5篇指南均未重视对目标人群的卫生服务体验和期望,未与患者或公众举行相关咨询会以决定优先项目,这需要进一步改善,建议应综合考虑所治疗疾病的需要、社会群体的承担能力及患者的心理需求等<sup>[26]</sup>。日本指南<sup>[16]</sup>质量较高,除“独立性”领域外,其余5个领域得分均 $\geq 60.00\%$ ,特别是在“清晰性”领域,明确、重要的推荐建议容易识别;例如对RGERD“手术治疗的成本效益是否优于PPI治疗”这一问题上,明确列出不同的选择及原因。故指南只有在严格、规范的制定标准下,才能更好地促进指南实施,值得我国指南制定机构借鉴。

**3.2 开发适合于我国的循证指南** 本研究纳入的5篇指南中有4篇均来自国外,我国发布的《2014年中国胃食管反流病专家共识意见》<sup>[15]</sup>中虽提出RGERD的定义、发病机制及诊疗管理,但仍有一些方面需要进一步完善:(1)对于该病定义,当前诸多研究争议存在于PPI治疗剂量及治疗时间上,并且各研究质量不一,故仍需进一步研究。我国指南中通过专家组投票表决而得出该病定义,并提示为高质量级别证据;而亚太指南<sup>[17]</sup>中虽专家表决一致性为100%,但最终推荐强度和证据质量均为不适用,可见亚太指南<sup>[17]</sup>对于该病的定义较为谨慎,并持保留其他意见。(2)就优化PPI药物治疗而言,中国

指南<sup>[15]</sup>给出证据质量和推荐强度均较高,指出优化PPI使用策略可改善患者症状,但推荐意见中未给出明确、详细具体的PPI优化实施步骤和方案;同时,对于优化PPI使用产生的潜在风险事件及总体安全性,以及优化PPI使用策略是否能获得较好成本效益均未能给出明确推荐意见。(3)指南的制定应为多学科、领域及地区小组组成,美国<sup>[13]</sup>、亚太指南<sup>[17]</sup>成员由北美、亚洲和澳大利亚等多个国家和地区组成,从事专业包括胃肠病学、外科学、病理学以及方法学等学科;而中国指南<sup>[15]</sup>参与成员多来自本国消化疾病专业,在多学科领域的对话合作相对欠缺,对指南客观、全面性产生一定影响。(4)中国指南<sup>[15]</sup>既未声明赞助单位的观点是否影响指南内容,又未记录、公开指南制定小组成员的利益冲突,故推荐建议可能受到多方利益影响。(5)通过对比发现,中国指南<sup>[15]</sup>制定上受国外指南影响较大,其中一部分推荐意见与美国指南<sup>[14]</sup>相似,故对于国人情况不一定具有适用性。

目前,我国尚未见独立的RGERD指南,需尽快开发出适合本国国情的相关循证指南。应联合全国各地学会、院校等学术机构,组织消化内科、消化外科以及循证方法学等各领域专家共同合作开发,必要时应加强与国外专家的交流,对指南的各领域进行深入研究,以提升我国指南质量,为临床提供更为客观、科学、全面的指导。在指南的制定过程中,应参考NICE、WHO指南制定方法与流程;在证据质量和推荐强度的分级上,应参考基于分级的评估、制定与评价的GRADE或牛津分级方法等。与此同时,当前我国有关RGERD的原始研究相对较少,需用循证医学的理念进行更多高质量的研究,搭建我国RGERD多学科领域的协作网络平台,开展大样本、多中心研究和调查,为指南的开发提供高质量本土化证据。此外,我国政府主管部门应提供相关政策,加大对指南制定经费的投入与支持,以免受强势话语权的干扰,使指南的严谨性得到保障,进而提高指南总体质量。

**3.3 本研究的局限性** (1)本研究仅纳入中、英文发表的循证指南,未纳入其他语言及非循证指南、未公开发布指南,故存在选择性偏倚;(2)AGREE II评价仅对指南制定的报告质量及方法学进行评价,未对指南推荐的证据质量等级、推荐强度进行合理性的判断,评价结果与指南真实质量存在一定差异;(3)因仅由2名研究者对指南进行评价,对指南质

量的评价具有一定主观性,故对评价结果可能产生较大影响。

3.4 小结 本研究纳入循证指南的质量一般,需要结合 AGREE II 评价方法制定出更可靠的临床指南,尤其在“编辑独立性”领域还需特别加强。当前指南中的部分推荐内容对于国人具有一定适用性,但与我国 GERD 所负担的巨大经济压力与风险不相适应,我国目前仅有 RGERD 的专家共识,针对 RGERD 的诊疗建议仍存在不足之处,质量欠佳,故制定国内高质量 RGERD 循证指南迫在眉睫。

作者贡献: 谢胜进行文章的构思和设计,负责文章的质量控制,对文章整体负责和监督管理;李建锋、李娟、陈广文负责查阅资料、撰写论文;刘礼剑、刘园园、杨成宁、黄晓燕、谢洁如、戴文杰、陈明冰负责部分资料的收集和文章的修改。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] STEFANIDIS G, VIAZIS N, KOTSIKOROS N, et al. Long-term benefit of transoral incisionless fundoplication using the esophyx device for the management of gastroesophageal reflux disease responsive to medical therapy [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30 (3): 1-8. DOI: 10.1111/dote.12525.
- [2] CRAWLEY J A, HAMELIN B, GALLAGHER E. How satisfied are chronic heartburn sufferers with the results they get from prescription strength heartburn medication? [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118 (4): A210. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)82912-1.
- [3] FASS R. Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27 (Suppl 3): 3-7. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07064.x.
- [4] EL-SERAG H, BECHER A, JONES R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32 (6): 720-737. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x.
- [5] SIFRIM D, ZERBIB F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors [J]. *Gut*, 2012, 61 (9): 1340-1354. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301897.
- [6] RUBENSTEIN J H, NOJKOV B, KORSNESS, et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 26 (3): 443-452. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03393.x.
- [7] NOJKOV B, RUBENSTEIN J H, ADLIS S A, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27 (6): 473-482. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03596.x.
- [8] FASS R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure [J]. *Drugs*, 2007, 67 (11): 1521-1530. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.04.016.
- [9] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. *CMAJ*, 2010, 182 (18): E839-842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [10] 韦当, 王小琴, 吴琼芳, 等. 2011年中国临床实践指南质量评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13 (6): 760-763. DOI: 10.7507/1672-2531.20130134.  
WEI D, WANG X Q, WU Q F, et al. Quality evaluation on Chinese clinical practice guidelines in 2011 [J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2013, 13 (6): 760-763. DOI: 10.7507/1672-2531.20130134.
- [11] 余红梅, 罗艳虹, 薛建, 等. 组内相关系数及其软件实现 [J]. *中国卫生统计*, 2011, 28 (5): 497-500. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2011.05.006.  
YU H M, LUO Y H, SA J, et al. Intraclass correlation coefficient and software procedures [J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2011, 28 (5): 497-500. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2011.05.006.
- [12] 李春波, 何燕玲, 张明园. 一致性检验方法的合理应用 [J]. *上海精神医学*, 2000, 12 (4): 228-230. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2000.04.016.  
LI C B, HE Y L, ZHANG M Y. Reasonable application of consistency test method [J]. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2000, 12 (4): 228-230. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2000.04.016.
- [13] MODLIN I M, HUNT R H, MALFERTHEINER P, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease—the Vevey NERD Consensus Group [J]. *Digestion*, 2009, 80 (2): 74-88. DOI: 10.1159/000219365.
- [14] KATZ P O, GERSON L B, VELA M F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (3): 308-328. DOI: 10.1038/ajg.2012.444.
- [15] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.03.007.  
Chinese Society of Gastroenterology. Consensus of Chinese experts on gastroesophageal reflux disease [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2015, 20 (3): 155-168. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.03.007.
- [16] IWAKIRI K, KINOSHITA Y, HABU Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015 [J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51 (8): 751-767. DOI: 10.1007/s00535-016-1227-8.
- [17] FOCK K M, TALLEY N, GOH K L, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus [J]. *Gut*, 2016, 65 (9): 1402-1415. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715.
- [18] DONNELLAN C, SHARMA N, PRESTON C, et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and

- endoscopic negative reflux disease [J]. *Cochrane Database of Systematic Review*, 2004 (4): CD003245. DOI: 10.1002/14651858.CD003245.pub2.
- [19] CAOS A, BREITER J, PERDOMO C, et al. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22 (3): 193-202. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x.
- [20] FUJIMOTO K, HONGO M, Maintenance Study Group. Risk factors for relapse of erosive GERD during long-term maintenance treatment with proton pump inhibitor: a prospective multicenter study in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45 (12): 1193-1200. DOI: 10.1007/s00535-010-0276-7.
- [21] 高明生, 陈拥军. 质子泵抑制剂的应用风险分析 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18 (20): 2448-2450. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.20.021.  
GAO M S, CHEN Y J. Risk analysis of the application of proton pump inhibitors [J]. *Chinese General Practice*, 2015, 18 (20): 2448-2450. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.20.021.
- [22] TAN G, YANG Z, WANG Z. Meta-analysis of laparoscopic total (Nissen) versus posterior (Toupet) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease based on randomized clinical trials [J]. *Anz J Surg*, 2011, 81 (4): 246-252. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05481.x.
- [23] BROEDERS J A, MAURITZ F A, AHMED ALI U, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease [J]. *Br J Surg*, 2010, 97 (9): 1318-1330. DOI: 10.1002/bjs.7174.
- [24] 曾宪涛, 冷卫东, 李胜, 等. 如何正确理解及使用 GRADE 系统 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11 (9): 985-990. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2011.09.002.  
ZENG X T, LENG W D, LI S, et al. How to understand and use GRADE system correctly? A briefly outline [J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2011, 11 (9): 985-990. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2011.09.002.
- [25] BURGERS J S, GROL R, KLAZINGA N S, et al. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs [J]. *Int J Qual Health Care*, 2003, 15 (1): 31-45.
- [26] 孙刚, 缪家清, 王禹尧. 新医改背景下医患双方对合理医疗检查认知差异比较 [J]. *中国公共卫生*, 2018, 34 (3): 404-407. DOI: 10.11847/zgggws1114580.  
SUN G, MIAO J Q, WANG Y Y. Difference in cognition on rational medical examination between doctors and patients under new health care reform: a comparison study [J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2018, 34 (3): 404-407. DOI: 10.11847/zgggws1114580.
- (收稿日期: 2018-05-23; 修回日期: 2018-11-27)  
(本文编辑: 贾萌萌)
- 
- (上接第 900 页)
- [57] ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58, 050 patients with suspected acute myocardial infarction [J]. *Lancet*, 1995, 345 (8951): 669-685.
- [58] ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100, 000 patients in randomized trials [J]. *Circulation*, 1998, 97 (22): 2202-2212.
- [59] PFEFFER M A, MCMURRAY J J, VELAZQUEZ E J, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (20): 1893-1906.
- [60] PITT B, REMME W, ZANNAD F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (14): 1309-1321.
- [61] MONTALESCOT G, PITT B, LOPEZ DE SA E, et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the randomized double-blind reminder study [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (34): 2295-2302.
- [62] BEYGUI F, CAYLA G, ROULE V, et al. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction: the ALBATROSS randomized clinical trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (16): 1917-1927. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.033.
- [63] HELD P H, YUSUF S, FURBERG C D. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview [J]. *BMJ*, 1989, 299 (6709): 1187-1192.
- [64] Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II) [J]. *Am J Cardiol*, 1990, 66 (10): 779-785.
- [65] NADERI S H, BESTWICK J P, WALD D S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376, 162 patients [J]. *Am J Med*, 2012, 125 (9): 882-887.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
- [66] CASTELLANO J M, SANZ G, PENALVO J L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (20): 2071-2082. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.021.
- [67] SNOW V, BECK D, BUDNITZ T, et al. Transitions of care consensus policy statement American College of Physicians-Society of General Internal Medicine-Society of Hospital Medicine-American Geriatrics Society-American College of Emergency Physicians-Society of Academic Emergency Medicine [J]. *J Gen Intern Med*, 2009, 24 (8): 971-976. DOI: 10.1007/s11606-009-0969-x.
- (收稿日期: 2018-09-08; 修回日期: 2018-12-26)  
(本文编辑: 贾萌萌)