DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.21.007
文章编号：1005-8982（2026）21-0046-08

综述

难治性反流性食管炎的中西医研究进展*

朱天奇，孙博一，刘文玎，李开华，薛亦倩，黄玉珍，苏坤涵，刘万里
[南京中医药大学南京临床医学院(南京市第一医院)，江苏 南京 210016]

摘要：难治性反流性食管炎(RRE)是胃食管反流病中对标准剂量质子泵抑制剂治疗应答欠佳的复杂亚型，其发病机制涉及食管胃结合部屏障功能受损、食管高敏感性、基因多态性、精神心理因素及脑-肠互动异常等多因素的交互作用。近年来，高分辨率阻抗测压、24 h pH-阻抗监测等精准检测手段逐步推广，显著提升了RRE的诊断与鉴别诊断水平。西医治疗方面，强化抑酸、内镜介入及抗反流手术等策略持续演进；中医治疗则立足“胃失和降”的核心病机，以辨证论治为指导，采用中药复方、针灸等综合手段进行整体调节，展现出独特的临床价值。中西医结合治疗优势互补，在改善症状、降低复发率及提高生活质量方面显示出良好前景。未来研究应聚焦于深入探索发病机制、统一诊断标准、完善中医药循证评价体系，并优化与推广中西医结合诊疗路径。

关键词：难治性反流性食管炎；发病机制；诊断；治疗；中西医结合
中图分类号：R571　　**文献标识码：**A

Research progress in traditional Chinese and Western medicine for refractory reflux esophagitis*

Zhu Tian-qi, Sun Bo-yi, Liu Wen-ding, Li Kai-hua, Xue Yi-qian, Huang Yu-zhen, Su Kun-han, Liu Wan-li
[Nanjing Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine (Nanjing First Hospital), Nanjing, Jiangsu 210016, China]

Abstract: Refractory reflux esophagitis (RRE) is a complex subtype of gastroesophageal reflux disease (GERD) characterized by a poor response to standard-dose proton pump inhibitor therapy. Its pathogenesis involves interactions among multiple factors, including impaired esophagogastric junction barrier function, esophageal hypersensitivity, genetic polymorphisms, psychological factors, and abnormal brain-gut interactions. In recent years, the increasing use of precise diagnostic techniques, such as high-resolution impedance manometry and 24 h pH-impedance monitoring, has significantly improved the diagnosis and differential diagnosis of RRE. In Western medicine, strategies such as intensified acid suppression, endoscopic intervention, and antireflux surgery continue to evolve. Traditional Chinese medicine (TCM), guided by the core pathogenesis of "failure of the stomach to maintain harmony and descend", uses herbal formulas, acupuncture, and other comprehensive approaches for holistic regulation and has shown distinct clinical value. Integrated traditional Chinese and Western medicine offers complementary advantages and shows promise in relieving symptoms, reducing recurrence, and improving quality of life. Future research should focus on further elucidating the pathogenesis, unifying diagnostic standards, improving the evidence-based evaluation system for TCM, and optimizing and promoting integrated diagnostic and treatment pathways.

Keywords: refractory reflux esophagitis; pathogenesis; diagnosis; treatment; integration of traditional Chinese and Western medicine

收稿日期：2026-05-03
* 基金项目：国家自然科学基金面上项目(82174125；82574982)；江苏省第三批中医药领军人才项目(SLJ0308)；国家中医临床研究基地项目(JD2023SZX11)
[通信作者] 刘万里，E-mail：njzxjh001@njucm.edu.cn

反流性食管炎是胃十二指肠内容物异常反流引起的食管黏膜炎症，是胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease, GERD）的主要表型之一，典型症状为烧心、反流，并可伴慢性咳嗽、咽喉异物感等食管外表现[1]。难治性反流性食管炎（refractory reflux esophagitis, RRE）在亚太共识中被定义为标准剂量质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）治疗至少 8 周后仍应答不佳者。近期部分国际指南更倾向于采用“难治性症状”这一表述，以强调与功能性烧心（functional heartburn, FH）等功能性疾病的鉴别。流行病学资料提示 RRE 患病率呈上升趋势，但因诊断标准和研究人群的差异，现有数据异质性较大，尚难准确评估其疾病负担。RRE 的发病机制复杂，涉及食管胃结合部结构与功能异常、食管清除能力下降、内脏高敏感，并与肥胖、饮食等因素密切相关。诊断方面，应在内镜检查基础上，联合应用高分辨率阻抗测压（high-resolution impedance manometry, HRIM）及 24 h pH-阻抗监测等手段。西医治疗以 PPI 抑酸为基础，对于难治性、PPI 依赖或存在解剖异常患者可考虑外科手术、内镜下治疗，但仍普遍面临疗效不足、药物不良反应等局限。中医学将本病归属于“吐酸”“食管瘅”等范畴，核心病机在于胃失和降、胃气上逆；其通过辨证论治，运用中药复方、针灸等手段进行整体调节，展现出独特优势。PPI 的强效抑酸作用若能与中医整体调治相互配合，可能在症状控制、降低 PPI 依赖及改善生活质量方面产生协同效应。基于此，本文从发病机制到诊疗实践，综述 RRE 的中西医研究进展，以期为临床与研究提供参考。

1　病因与发病机制研究进展

RRE 的病理生理机制尚未完全阐明，已有研究提示抑酸不充分、弱酸反流、食管清除效率下降、食管高敏感及不良生活方式等因素共同参与其发生、发展。中医理论着眼于整体气机状态，认为胃腑通降失职、浊气夹酸上冲是病机之要。两种医学体系虽表述各异，但中医强调“胃气不降”“脏腑失衡”，与现代医学所关注的抗反流屏障受损、食管神经末梢敏感化及脑-肠互动异常，在病理生理层面存在一定相通之处。

1.1　现代医学病理机制

1.1.1　*食管胃结合部屏障功能下降*　食管胃结合部是抗反流的核心屏障，其功能依赖于下食管括约肌（lower esophageal sphincter, LES）与膈肌脚的协同作用。根据二者的位置关系，食管胃结合部形态可分为Ⅰ型（重叠）、Ⅱ型（距离<3 cm）及Ⅲ型（距离≥3 cm）。HRIM 研究显示，GERD 患者的 LES 静息压及吸气增强幅度均低于健康对照，其中Ⅲ型患者的酸暴露时间更长、酸清除效率更差、反流事件更频繁[2]。此外，一过性下食管括约肌松弛会削弱其抗反流压力屏障，从而加重反流[3]。上述证据提示，食管胃结合部分型与抗反流屏障功能受损程度相关，从解剖与功能学角度为 RRE 药物治疗失败提供了部分解释。然而，现有研究多基于 GERD 整体人群，专门针对 RRE 的 HRIM 数据仍较有限；同时，仅凭压力参数难以完全解释症状持续，提示非酸反流、食管高敏感等其他因素可能共同参与难治性的形成。

1.1.2　*食管高敏感性*　部分 RRE 患者存在症状与客观检测结果不匹配的现象，即 24 h pH-阻抗监测结果未达异常标准，却对生理性反流产生明显不适，这一现象被称为食管高敏感性。目前研究主要围绕离子通道与受体机制展开。其一，离子通道开放：酸敏感离子通道（acid-sensing ion channels, ASICs）是一类可感知 pH 值变化的阳离子通道蛋白，其亚基 ASIC1-3 在食管及相关神经中均有表达。Lee 等[4]研究表明，RRE 患者食管和感觉神经元中 ASIC1/3 表达均有上调，且阻断该通道可逆转动物模型的外周痛觉过敏，提示靶向 ASICs 可能成为新的干预策略，为酸信号转导异常参与难治性形成提供了分子解释。其二，受体敏化：瞬时受体电位香草酸亚型 1（transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1）激活后可介导阳离子内流，将伤害性信息传至中枢，导致中枢敏化及机械痛阈下降。动物实验显示，食管酸暴露可上调黏膜和迷走神经节中 TRPV1 表达[5]；蛋白酶激活受体 2 则可通过 PLC-β/PKCε/PKA 通路诱导 TRPV1 磷酸化，促进外周敏化[6]。然而，上述通路研究多基于动物模型，不同通路之间的交互关系及是否存在主导靶点均尚未阐明。

1.1.3　*心理因素*　精神心理障碍既可模拟 GERD

症状，也可加重原有反流并削弱PPI疗效。王琨等[7]报道，RRE患者抑郁自评量表中躯体化、抑郁及敌对因子得分显著高于非RRE患者，其中抑郁是RRE的独立危险因素。Zhan等[8]通过双向孟德尔随机化分析进一步发现，RRE与重性抑郁障碍、焦虑障碍等精神疾病在易感基因及分子通路上存在重叠。上述研究提示精神心理因素在RRE发病中的作用，但二者是否存在因果关系及双向交互作用仍需进一步研究。

1.1.4 基因型差异 PPI是当前抑酸治疗的首选药物，其代谢主要依赖肝脏中的细胞色素P450 2C19（cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19, CYP2C19）。不同基因型决定了个体间代谢速率差异，而携带CYP2C19*17等位基因的快速或超快代谢者，对PPI治疗应答不佳的风险升高，在相同剂量下胃内抑酸效果较差，反流性食管炎愈合率更低，更易进展为RRE。近期研究进一步证实，在PPI治疗应答不佳的GERD患者中，CYP2C19正常代谢型与快速代谢型的比例高于中间代谢型和慢代谢型[9]，为从药物遗传学角度解释PPI疗效异质性提供了依据。

1.1.5 脑-肠互动异常 近期多项国际指南提出，GERD常与FH及反流高敏感（reflux hypersensitivity, RH）等脑-肠互动异常重叠[10-11]。现有24 h pH-阻抗监测数据显示，21%～40%的RRE患者合并FH或RH，提示脑-肠互动异常在难治性GERD形成中可能发挥重要作用[12]。这一新视角有助于解释部分患者PPI抑酸效果不佳的临床困境，但该概念提出时间尚短，现有研究多为横断面重叠率的描述性研究，尚缺乏纵向追踪与因果验证。

1.2 中医病因病机认识

RRE可归属于中医学“吐酸”“食管瘅”等范畴，其基本病机为胃失和降、胃气上逆[1]。从整体观念出发，RRE虽以食管局部症状为突出表现，实为脏腑气机失调的局部反映。这一认识与现代医学所强调的食管胃结合部屏障功能下降及脑-肠互动异常存在相通之处。目前尚缺乏专门针对RRE的中医专家共识，但当代中医各家围绕其病机不断阐发、深化认识，已形成多角度的理论阐释。

有研究报道，以“通降理论”为纲，认为肝脾不和、胃气上逆是关键，常兼湿瘀互结、寒热错杂之象[13]。此说将RRE的病位从胃扩展至肝、脾两脏，认为气机壅滞是屏障功能失常的功能性表达。张泽等[14]立足六经辨证，认为RRE总属气机升降失常、胃气上逆，可分见于六经，如太阳水饮内停、阳明胃热腑实、少阳枢机不利、太阴寒湿水停、少阴阴虚热化及厥阴寒热错杂。不同证型在临床表现上的差异，与西医所观察到的RRE异质性之间可能存在潜在对应关系。有研究报道，王小奇以“六郁”立论，主张肝气郁结为本，横逆犯胃，进而化生热、痰、湿、食、血诸郁，郁结交织，缠绵难愈[15]。这一认识尤其契合RRE“难治”的特点：郁结日久，诸邪互结，单一治法往往难以奏效，与临床上单用抑酸难以解决全部问题的困境相呼应。郭天禄等[16]提出“水血互病”之说，认为RRE以水饮与瘀血互结中焦为核心病机，胃失和降，浊阴上逆。瘀血可类比于食管黏膜微循环障碍及慢性炎症的迁延不愈，二者相互影响、互为因果，致使黏膜损伤反复难愈。研究报道，李佃贵基于“五脏”整体观，指出RRE病机虽以胃失和降、气郁化火为根本，但与脾失健运、肝郁犯胃、心神失养、肺失宣肃、肾阴不足等五脏失调密切相关[17]。诸家虽立论角度不同，但均以气机升降、胃腑通降为核心，共同丰富了RRE的中医辨证体系。

2 临床诊断与评估

RRE的诊断不仅要确认反流的存在，更需进一步明确症状持续的真实原因，即持续性病理性反流，抑或功能性因素主导。现代医学借助内镜、功能学检测及预测模型，以明确客观病因；中医学则通过望、闻、问、切四诊，从整体出发进行辨证。二者虽路径不同，但在明确病性、分层评估方面殊途同归，可互为补充。

2.1 RRE的诊断方法与技术进展

RRE的诊断需综合多种检查手段。内镜检查可直视黏膜病变，但部分患者耐受性差，多数仅因RRE症状而接受检查者并无明确病理改变，因此部分学者不推荐将其作为常规筛查手段[11]。在此背景下，非侵入性技术及预测模型成为重要补充：混合超声造影可动态评估反流次数与持续时间，其预测模型对RRE显示出良好的诊断效能[18]；胃充盈超声造影技术联合血清microRNA-210表达检测也显示出较高诊断价值，在老年患者中尤为适用[19]。

2.2　RRE 的鉴别诊断

依据罗马Ⅳ标准，内镜检查阴性的烧心患者需注意与 RH 和 FH 相鉴别。然而，RRE、RH 与 FH 的症状谱高度重叠，仅凭症状、内镜及常规食管测压常难以准确区分。pH-阻抗监测可检测弱酸反流，2025 年意大利 GERD 指南已将其推荐为关键鉴别工具[11]；延长至 96 h 的食管 pH 监测则可通过酸暴露时间有效区分 RRE 与 FH[20]，但其导管留置耐受性差，且成本效益仍需进一步评估。与此同时，HRIM 的进展为鉴别提供了新路径：多中心研究表明，HRIM 有助于鉴别 RRE 与 FH，而由此衍生的食管胃结合部收缩积分作为评估食管胃结合部功能的新指标，在鉴别 RRE 与 FH 时展现出良好的准确性与特异性，可用于辅助排除 RRE[21]。该指标的引入使食管胃结合部屏障功能从形态描述转向量化评估，为 RRE 的鉴别诊断提供了新的客观依据。

2.3　中医辨证分型

中医学对 RRE 的辨证分型尚无共识，诸家虽各有侧重，但核心均以胃失和降为纲，兼参脏腑失调之象。郝海蓉强调肝脾不和、湿瘀互结[13]；袁红霞以六经为目，分经辨治[14]；王小奇突出六郁致病，尤重气郁[15]；郭天禄聚焦水血互病之说[16]；李佃贵则从五脏整体论治[17]。多元化的辨证格局在丰富认知的同时，也凸显了中医诊断领域亟待突破的关键困境：丰富的辨证维度虽契合 RRE 病机的复杂性，有利于实现个体化诊疗，但各医家证型划分标准不一，尚未形成统一的辨证规则，因而限制了临床的推广应用。值得注意的是，目前辨证所依托的症状、舌脉表现等多属主观判断，尚缺乏足够的研究来揭示其与 pH 值监测、HRIM 等客观反流参数之间的联系。二者之间的关联，既是中医诊疗规范化必须跨越的瓶颈，也是辨证论治整合创新的突破口，这正是中西医结合诊疗路径破局的关键。

3　治疗策略与综合管理

RRE 的“难治”并非单一因素所致，部分源于酸抑制不足，部分源于非酸反流或食管高敏感，还有相当比例与脑-肠互动异常及精神心理因素相关。因此，治疗策略应从单一的抑酸模式转向分层管理，强化生活方式干预与抑酸优化，同时结合中医药整体调节，发挥中西医协同优势。

3.1　基础治疗与生活方式干预

生活方式干预是 RRE 管理的基础。戒烟、减重、低糖低脂饮食、避免饱食及睡前进食等措施可减少食管酸暴露时间，缓解症状并提高药物疗效。多变量孟德尔随机化分析提示，外周性肥胖、注意缺陷多动障碍及睡眠呼吸暂停均与 GERD 风险升高相关，因此体重管理、共病治疗及睡眠习惯改善可能是重要干预策略[22]。另有研究证实，与仰卧或右侧卧位相比，左侧卧位可显著缩短夜间食管酸暴露时间并促进酸清除，有助于减轻 RRE 患者夜间反流症状[23]。总体而言，生活方式干预虽然安全、成本低，但患者长期执行的依从性参差不齐，是制约其效果的重要现实问题。

3.2　抑酸与黏膜保护

抑酸仍是 RRE 治疗的核心策略。针对 PPI 疗效不佳者，优化方案包括：①增加剂量。美国神经胃肠病学与动力学会建议，双倍标准剂量 PPI 可更有效控制胃内 pH 值，单次给药效果不佳时可调整为每日 2 次给药[12]。但增加剂量对夜间酸突破的疗效欠佳，长期高剂量使用的安全性也需进一步评估。②更换 PPI 种类。一项多中心前瞻性研究显示，奥美拉唑、兰索拉唑或泮托拉唑无效者换用埃索美拉唑治疗 4 周后，57.6% 的患者烧心症状改善，46.4% 反酸症状减轻[24]；建议选用受 CYP2C19 代谢影响较小的 PPI，其中埃索美拉唑及其代谢物可抑制 CYP2C19 活性，使患者转为“慢代谢”表型，从而增加抑酸药物的生物利用度[11]。③优化给药时间。餐前 30 ~ 60 min 服药是发挥最佳抑酸效果的关键[12]，但患者依从性普遍欠佳，是临床实践中的隐性障碍。

新型钾竞争酸阻滞剂（potassium-competitive acid blocker, P-CAB）起效快、抑酸稳定。研究显示，伏诺拉生（vonoprazan）治疗 RRE 患者的食管远端酸暴露时间及胃内 pH <4 的持续时间均显著缩短，且对洛杉矶分级 C/D 级食管炎的初始及维持愈合均具有显著疗效，应用前景良好[25-26]。然而，现有证据多来自东亚人群，欧美人群数据仍显不足，且 P-CAB 长期抑酸的安全性尚需更长时间随访验证。

促动力药（5-羟色胺受体激动剂、多巴胺受体拮抗剂等）可改善 LES 压力、食管蠕动及胃排空，适用于合并胃排空延迟者，但对无明确动力障碍的

RRE 患者，其获益缺乏高质量证据支持。巴氯芬（baclofen）可增加 LES 压力并减少一过性下食管括约肌松弛，但患者头晕、嗜睡、便秘等不良反应限制了其长期应用，临床定位多限于二线或辅助治疗。新型药物 QX-314 可经 TRPV1 进入颈神经节细胞，靶向阻断电压门控钠通道 1.8 亚型（Nav1.8），从而抑制酸诱发的食管高敏[27]。这一机制为治疗开辟了新的干预方向，但目前尚处于临床前探索阶段，距离临床转化仍有相当距离。此外，一项 Meta 分析显示，海藻酸盐联用奥美拉唑的疗效优于单药治疗，新型制剂新苯甲酸的疗效与标准剂量奥美拉唑相当，提示黏膜保护剂可作为 RRE 治疗的辅助选择[28]。

3.3 外科手术与内镜干预

对于不愿长期服药者，抗反流手术是重要选择。既往认为胃底折叠术是控制症状最有效的方式之一。磁环括约肌增强术通过腹腔镜在食管胃结合部植入磁珠环以增强抗反流屏障，Meta 分析表明其疗效与胃底折叠术相当，但气体膨胀综合征更少、嗳气能力保留更好，仅 13.2% 的患者术后需继续服用 PPI[29]。另有研究报道，远端胃切除联合 Roux-en-Y 吻合术重建可同时缓解远端胃切除术后继发 RRE 的症状并降低残胃及食管恶性病变风险，为特殊病因的 RRE 提供了新思路[30]。

内镜介入为不愿或不耐受手术患者提供了新选择。一项国际双机构研究表明，抗反流黏膜切除术（anti-reflux mucosectomy, ARMS）长期有效率约 68%，且不论对抑酸药物的反应如何，确诊 GERD 者均可能获益[31]。Ota 等[32]对接受 ARMS 的 RRE 患者进行随访，发现该术式可增强 PPI 敏感性，改善症状与黏膜分级，并提出传入神经退化减轻黏膜超敏、食管胃结合部术后狭窄减少反流发作及局部瘢痕重塑反流路径 3 种潜在机制。这是目前该领域随访时间最长的研究，但样本量较小，需更大样本前瞻性研究验证。有研究报道，ARMS 联合 PPI 维持治疗的总有效率、食管黏膜愈合率、血清胃动素和胃泌素水平均高于单纯 ARMS 组和 PPI 组，且复发率更低[33]。此外，术式本身的优化也成为研究重点：Yang 等[34]对比研究发现，180° 与 270° ARMS 对 RRE 疗效相当，但 180° ARMS 术后吞咽困难发生率更低；Sumi 等[35]研究也表明，采用蝴蝶形切除方法的患者吞咽困难风险低于新月形切除；Yamamoto 等[36]回顾性研究显示，与传统 ARMS 相比，以闭合治疗为主抗反流黏膜成形术（anti-reflux mucoplasty, ARM-P）及结合阀门的改良术式（anti-reflux mucoplasty with valve, ARM-P/V）不良事件发生率及狭窄发生率更低，术后 2 个月停用抑酸药比例无显著差异，提示其安全性更高且未影响疗效，为术式优化提供了依据。Shi 等[37]将食管贲门结扎、抗反流黏膜干预及射频消融术统称为“内镜下贲门周围组织瘢痕成形术”（endoscopic cardia peripheral tissue scar formation, ECSF），Meta 分析显示术后 67.4% 的患者可停用 PPI，超 80% 的患者疗效满意，提示 ECSF 安全有效。总体而言，内镜治疗具有微创、可重复性强等突出优点，近期疗效与患者接受度均较满意，已成为 RRE 治疗体系中不可或缺的组成部分。

3.4 精神心理与神经调节辅助治疗

精神心理因素在 RRE 中的作用日益受到重视。Li 等[38]研究表明，认知行为疗法联合药物治疗对合并情绪障碍的 RRE 患者效果更优，可改善生活质量，为心理干预在 RRE 中的应用提供了初步循证支持。多项国内研究显示，抗抑郁药物（如氟哌噻吨美利曲辛）联合 PPI 可提高疗效。但这些研究多未区分功能性因素主导与病理性反流为主的患者，而前者可能从抗抑郁治疗中获益更多。总体而言，精神心理干预在 RRE 中的价值已获得初步认可，但高质量证据仍较匮乏。

3.5 中医辨证论治与整体调节

中医治疗 RRE 以“辨证论治，整体调节”为原则，核心在于调畅气机，治法涵盖疏肝清热、和胃降逆、理气化痰、活血化瘀、健脾化湿等[1]。多位医家在此基础上形成了特色诊治策略：郝海蓉注重调肝理脾、和胃降逆，兼化湿瘀、顾情志，以复脾胃升降、畅达气机[13]；袁红霞强调分经论治：太阳化饮、阳明清热通腑、少阳和解、太阴温中、少阴育阴清热、厥阴寒热平调，终以复其升降为旨[14]；王小奇主张先疏解气郁，再辨治他郁，同时配合降逆制酸，实现解郁与和胃的双重目标[15]；郭天禄善用旋覆代赭汤为主方，活血利水、散饮补虚，体现水血同治之妙，痛甚加九香虫、刺猬皮活血止痛，反酸甚则配浙贝母、牡蛎制酸和胃[16]；李佃贵则重视五

脏协同作用，在和胃降逆的基础上，兼顾疏肝、健脾、宁心、宣肺、滋肾等法[17]。上述经验虽各具特色，但多基于个人临床经验，辨证分型及疗效判定标准不一，可重复性与推广性受限。

在临床研究方面，蒲苓连夏方能显著改善RRE患者胃镜下黏膜表现，并降低远期复发率[39]；健脾疏肝汤能有效缓解肝郁脾虚型RRE患者症状及焦虑抑郁状态，安全性良好，其机制可能与调节脑–肠肽水平、改善胃肠动力及降低食管高敏感有关[40]。上述研究为中药复方疗效提供了初步证据，但结局指标以症状评分为主，缺乏客观反流指标，结论的支撑力度有限。

总体而言，中医药辨证思路丰富，为RRE提供了多元化的个体化治疗思路。尽管目前仍存在经验性证据较多、高质量循证证据不足的问题，但若能将其证型规范、方药筛选、疗效判定等环节逐一纳入规范化轨道，并辅以高质量的临床验证，其推广应用的前景值得期待。

3.6　中西医结合协同治疗路径

中西医结合治疗旨在优势互补，尤其针对非酸反流（如气体或胆汁）、食管高敏感性等西医单一疗法疗效欠佳的环节，中医药的整体调节作用可弥补其局限，并逐渐减少抑酸药用量乃至撤药，有助于减少长期用药的不良反应[1]。多项研究已初步验证其协同价值：郝旭蕊等[41]发现，蒲苓连夏方联合雷贝拉唑与莫沙必利可改善RRE患者黏膜表现，减少复发；刘万里应用“通降合剂”配合PPI，在缓解患者临床症状的同时可改善食管pH值及胃肠动力相关激素水平，为中西医协同调节食管–胃动力提供了客观依据[42]；邹毅[43]研究显示，针刺足三里、内关等穴联合雷贝拉唑较单用西药更能改善肝胃不和型RRE的症状与焦虑抑郁状态，且远期复发率更低，这一结果提示针灸可能在降低复发方面具有独特价值；沈宇萱[44]研究证实，灵龟八法针刺联合奥美拉唑治疗肝胃郁热型RRE疗效显著，尤其在反酸、胁胀等症状改善上优势突出。由此可见，中西医结合通过药物与针刺等多种干预手段，可充分发挥中西医各自优势，形成协同效应，有望突破单一疗法的疗效瓶颈，目前已成为RRE临床治疗的重要方向。中西医结合的核心价值在于：西医手段直接作用于“反流物”本身，中医药则侧重于调节反流发生的“通道”环境，二者在机制层面形成“局部与整体”“治标与治本”“攻邪与扶正”的互补格局。

4　小结与展望

RRE作为一种临床表现复杂、治疗反应差的GERD亚型，其诊疗仍面临诸多挑战。基于现有研究可见，当前研究与实践已从单一的抑酸策略逐步转向中西医结合的个体化管理模式。在发病机制层面，食管高敏感、脑–肠互动异常及精神心理因素的作用日益凸显；在诊疗策略上，pH–阻抗监测、HRIM等精准评估手段为个体化治疗提供了关键依据，而P–CAB类药物、新型内镜干预及外科手术也为突破疗效瓶颈提供了新思路。中医药在“胃失和降”核心病机指导下，通过多维度辨证，结合中药复方与针灸等疗法，在缓解症状、整体调节及改善情绪状态方面展现出独特优势。中西医结合治疗以优势互补拓展了RRE的干预途径，为“难治”问题提供了中西医结合层面的解决思路。

然而，当前RRE的临床管理仍存在若干关键问题有待解决：①发病机制尚未完全阐明，诊断标准有待统一；②缺乏针对非酸反流与食管高敏感的有效药物；③中医辨证与疗效评价体系有待规范，中西医结合诊疗路径亟待优化与推广。展望未来，RRE的研究应聚焦于深化机制探索、推进临床转化，深入开展中医药治疗的现代药理学与高质量循证医学研究，并构建以疗效为导向的中西医结合诊疗路径。

参　考　文　献：

[1] 中国医疗保健国际交流促进会 中西医结合脾胃病分会. 胃食管反流病中西医协同诊疗共识意见[J]. 世界中医药, 2026, 21(9): 1624-1644.

[2] Yuan M C, Lee P C, Yang P J, et al. Application of high-resolution impedance manometry for evaluation of gastroesophageal reflux disease in patients with obesity based on the updated Lyon consensus 2.0 and Chicago classification v4.0[J]. Obes Surg, 2026, 36(8): 4133-4142.

[3] Armstrong D, Hungin A P, Kahrilas P J, et al. Management of patients with refractory reflux-like symptoms despite proton pump inhibitor therapy: evidence-based consensus statements[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2025, 61(4): 636-650.

[4] Han X, Zhang Y W, Lee A, et al. Upregulation of acid sensing ion channels is associated with esophageal hypersensitivity in GERD[J]. FASEB J, 2022, 36(1): e22083.

[5] 吴白馨, 次仁玉珍, 彭帅, 等. TRPV1 和NaV1.8 在食管高敏感中的作用和机制研究[J]. 胃肠病学, 2023, 28(11): 641-649.
[6] Han Y L, Peng X M, Zhang H X, et al. Electroacupuncture regulates TRPV1 through PAR2/PKC pathway to alleviate visceral hypersensitivity in FD rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 1975228.
[7] 王琨, 陶河清, 王琪, 等. 难治性胃食管反流病临床及食管功能检测特征分析[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(11): 880-886.
[8] Zhan Z Q, Huang Z M, Zhou H B, et al. Gastroesophageal reflux disease with 6 neurodegenerative and psychiatric disorders: genetic correlations, causality, and potential molecular mechanisms[J]. J Psychiatr Res, 2024, 172: 244-253.
[9] Debattista J L, Zahra G, Barbara C, et al. CYP2C19 genetic polymorphisms and proton pump inhibitor therapy resistance in patients with gastrooesophageal reflux disease: a preliminary observational cohort study[J]. Drug Metab Pers Ther, 2026, 41(1): 29-37.
[10] Yadlapati R, Gyawali C P, Pandolfino J E, et al. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: expert review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(5): 984-994.e1.
[11] Savarino E V, Barberio B, Scarpignato C, et al. Italian guidelines for the diagnosis and management of gastro-esophageal reflux disease: joint consensus from the Italian Societies of: Gastroenterology and Endoscopy (SIGE), Neurogastroenterology and Motility (SINGEM), Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Digestive Endoscopy (SIED), and General Medicine (SIMG)[J]. Dig Liver Dis, 2025, 57(8): 1550-1577.
[12] Zerbib F, Bredenoord A J, Fass R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease[J]. Neurogastroenterol Motil, 2021, 33(4): e14075.
[13] 张博文, 郝海蓉, 王鹏伟, 等. 基于"通降理论"治疗难治性反流性食管炎[J]. 实用中医内科杂志, 2025, 39(6): 9-11.
[14] 张泽, 郑振涛, 袁红霞. 基于六经辨证辨治难治性反流性食管炎[J]. 天津中医药, 2025, 42(1): 32-35.
[15] 王耀东, 邵璐, 魏霞, 等. 王小奇基于六郁理论治疗难治性反流性食管炎经验介绍[J]. 新中医, 2024, 56(22): 205-208.
[16] 郭天禄, 寇化洪, 仇圣棠, 等. 郭天禄从水血互病探讨旋覆代赭汤治疗难治性反流性食管炎机制[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(2): 44-46.
[17] 刘凯娟, 李维康, 王力普, 等. 李佃贵从"五脏"论治难治性反流性食管炎经验[J]. 陕西中医, 2020, 41(8): 1144-1147.
[18] 涂颖. 混合超声造影对胃食管反流病的诊断价值研究[D]. 西南医科大学, 2023.
[19] 马世拓, 汤丽健, 戈林, 等. 胃充盈超声造影联合血清 miRNA-210 对老年反流性食管炎的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(24): 2604-2608.
[20] Triadafilopoulos G, Kamal A, Clarke J O. Value of 96-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the assessment of patients with refractory acid reflux symptoms and their response to anti-reflux diet[J]. Dis Esophagus, 2023, 36(7): doac102.
[21] Prajapati S K, Senthamizhselvan K, Murugesan R, et al. Spectrum of esophageal manometry and 24-h pH impedance findings in non-erosive gastroesophageal reflux disease and response to phenotype-based treatment-a prospective observational study[J]. Indian J Gastroenterol, 2025, 44(1): 64-71.
[22] Zhou Zhongqiu, Shen Gang, Zhou Wenying, et al. Causal relationships between modifiable risk factors and gastroesophageal reflux disease: a two-sample mendelian randomization study[J/OL]. Curr Med Chem, 2026, 33(21): 4422-4435.
[23] Schuitenmaker J M, van Dijk M, Oude Nijhuis RAB, et al. Associations between sleep position and nocturnal gastroesophageal reflux: a study using concurrent monitoring of sleep position and esophageal pH and impedance[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(2): 346-351.
[24] Takeshima F, Hashiguchi K, Onitsuka Y, et al. Clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitors and the effects of switching to 20 mg esomeprazole on reflux symptoms and quality of life[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 4111-4121.
[25] Hamada S, Ihara E, Ikeda H, et al. Clinical characterization of vonoprazan-refractory gastroesophageal reflux disease[J]. Digestion, 2021, 102(2): 197-204.
[26] Zhuang Q J, Chen S F, Zhou X Y, et al. Comparative efficacy of P-CAB vs proton pump inhibitors for grade C/D esophagitis: a systematic review and network meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2024, 119(5): 803-813.
[27] Wu B X, Ciren Y Z, Peng S, et al. QX-314 inhibits acid-induced esophageal hypersensitivity by regulating TRPV1/NaV1.8 receptor pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 157: 114767.
[28] Corazziari E S, Gasbarrini A, D'Alba L, et al. Poliprotect vs omeprazole in the relief of heartburn, epigastric pain, and burning in patients without erosive esophagitis and gastroduodenal lesions: a randomized, controlled trial[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(11): 2014-2024.
[29] Guidozzi N, Wiggins T, Ahmed A R, et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and pooled analysis[J]. Dis Esophagus, 2019, 32(9): doz031.
[30] Yamamoto M, Takeno A, Hamakawa T, et al. Distal gastrectomy and Roux-en-Y reconstruction for refractory reflux esophagitis after proximal gastrectomy and esophagogastric anastomosis reconstruction[J]. Surg Today, 2024, 54(11): 1414-1416.
[31] Shimamura Y, Inoue H, Tanabe M, et al. Clinical outcomes of anti-reflux mucosal ablation for gastroesophageal reflux disease: an international bi-institutional study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2024, 39(1): 149-156.
[32] Ota K, Takeuchi T, Kojima Y, et al. Outcomes of endoscopic

submucosal dissection for gastroesophageal reflux disease (ESD-G) for medication-refractory gastroesophageal reflux disease: 35 cases underwent ESD-G including 15 cases followed more than 5 years[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 432.

[33] 陈清智, 邱丽芬. 评价内镜下贲门抗反流黏膜切除术联合药物治疗胃食管反流病的术后复发防控效果[J]. 中国医药指南, 2026, 24(15): 53-56.

[34] Yang X Y, Tan J C, Liu Y, et al. Comparison of 180° anti-reflux mucosectomy versus 270° anti-reflux mucosectomy for treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: a retrospective study[J]. Surg Endosc, 2022, 36(7): 5002-5010.

[35] Zhu X, Shen J W. Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease[J]. Eur J Med Res, 2024, 29(1): 185.

[36] Yamamoto K, Raymundo N T V, Shigeta K, et al. Efficacy and safety of closure-focused anti-reflux mucoplasty compared with conventional ARMS: a propensity score-matched study (with video)[J]. Dig Endosc, 2026, 38(6): e70201.

[37] Shi C Y, Zhuoma G S, Ying L N, et al. Efficacy and safety of endoscopic cardia peripheral tissue scar formation (ECSF) for the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review with meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(10): e37062.

[38] Li X H, Ding F J, Luo P D, et al. Study on the therapeutic effects of drug and cognitive-behavioral therapy on non-erosive reflux disease patients with emotional disorders[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 115.

[39] 王力普, 翟付平, 马伟, 等. 蒲苓连夏方治疗难治性反流性食管炎临床观察[J]. 陕西中医, 2021, 42(11): 1557-1560.

[40] 梁宇晗. 基于脑肠互动应用健脾疏肝法治疗难治性反流性食管炎的临床研究[D]. 河北中医药大学, 2023.

[41] 郝旭蕊. 蒲苓连夏方联合西药治疗难治性反流性食管炎的临床观察[D]. 河北中医学院, 2020.

[42] 王光铭, 黄玉珍, 刘万里. 通降合剂联合雷贝拉唑肠溶胶囊治疗反流性食管炎[J]. 中国临床研究, 2020, 33(4): 531-535.

[43] 邹毅. 针刺结合雷贝拉唑治疗肝胃不和型难治性反流性食管炎的临床疗效研究[D]. 南京中医药大学, 2022.

[44] 沈宇萱. 灵龟八法针法结合奥美拉唑肠溶胶囊治疗肝胃郁热型反流性食管炎的临床疗效观察[D]. 福建中医药大学, 2022.

（张西倩　编辑）

本文引用格式： 朱天奇, 孙博一, 刘文玎, 等. 难治性反流性食管炎的中西医研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(21): 46-53.

Cite this article as: Zhu T Q, Sun B Y, Liu W D, et al. Research progress in traditional Chinese and Western medicine for refractory reflux esophagitis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(21): 46-53.