

# 质子泵抑制剂治疗反流性食管炎的预后影响因素分析

阿孜古力·阿不来提 梁灿灿 纪文静 白洁 丁永年

**【摘要】** 目的 探究质子泵抑制剂(PPI)治疗反流性食管炎(RE)的预后影响因素。方法 本研究的对象为 2015 年 10 月至 2017 年 10 月在新疆医科大学第二附属医院接受治疗的 185 例 RE 患者,所有患者均经埃索美拉唑连续治疗 2 个月,按照反流性疾病问卷(RDQ)疗效指数 $<50\%$ 、 $\geq 50\%$ 分别设为难治组和非难治组,调查两组患者的年龄、合并疾病、家族史等病例资料,采用组间单因素分析以及 Logistic 回归分析探究影响患者预后的独立危险因素。结果 185 例 RE 患者经 PPI 治疗 2 个月后,其中有 80 例为难治性 RE,难治率为 43.24%。单因素分析显示,难治组与非难治组的年龄、幽门螺杆菌(*Hp*)根治、合并 2 型糖尿病、体质指数(BMI)、非甾体类抗炎药服用史、合并抑郁症、家族史、饮酒史、RE 食管黏膜损伤洛杉矶分级差异均具有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ ),而吸烟史、高血压、病程、性别差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Logistic 回归分析显示,年龄 $>60$  岁、*Hp* 根治、合并 2 型糖尿病、BMI $>28$  kg/m<sup>2</sup>、非甾体类抗炎药服用史、合并抑郁症是影响 RE 患者经 PPI 治疗的预后的独立危险因素。结论 年龄 $>60$  岁、*Hp* 根治、合并 2 型糖尿病、BMI $>28$  kg/m<sup>2</sup>、非甾体类抗炎药服用史、合并抑郁症等均会增加 RE 的难治风险。

**【关键词】** 反流性食管炎;质子泵抑制剂;预后;影响因素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.012

反流性食管炎(RE)是成年人较常见的消化道疾病,实质为十二指肠和胃内的食物、消化液反流进入食管,导致食管黏膜过度接触胃酸,引起食管黏膜炎性反应,严重者出现溃疡、糜烂甚至纤维化病变。RE 患者以咽部不适、胸骨后疼痛、胃灼热、反酸等为主要表现,国内相关流行病学调查研究显示其发病率为 2.5%~10.0%,且由于饮食结构、生活习惯等的改变,其发病率呈逐年升高趋势<sup>[1]</sup>。质子泵抑制剂(PPI)是治疗 RE 的一线药物,有报道称 PPI 治疗 RE 的有效率高达 85%<sup>[2]</sup>,但采用标准剂量的部分患者的疗程较长且容易反复发作。国外相关指南将初治患者连续使用标准剂量 PPI 治疗 2 个月后,反流性疾病问卷(RDQ)疗效指数 $<50\%$ 者定义为难治性 RE,该类患者预后较差<sup>[3]</sup>。有研究显示,难治性 RE 占 RE 总病例数的 34.34%~

54.87%,内脏高敏感性、合并疾病、食管蠕动、黏膜异常、精神因素等均可能导致 RE 难治<sup>[4]</sup>。如何提高 RE 患者 PPI 治疗的短期预后效果已成为消化内科领域的研究热点。国内报道目前多集中于单种因素对 PPI 治疗 RE 患者疗效的影响,系统性的影响因素调查较为缺乏<sup>[5]</sup>。本文探讨了影响 RE 患者经 PPI 治疗的预后的独立危险因素,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究的对象为 2015 年 10 月至 2017 年 10 月在新疆医科大学第二附属医院接受治疗的 185 例 RE 患者,所有患者均经 PPI 治疗 2 个月,按照 RDQ 疗效指数 $<50\%$ 、 $\geq 50\%$ 分别设为难治组和非难治组。纳入标准:(1)符合中华医学会消化病学分会 2014 年制定的《中国胃食管反流病专家共识意见》中 RE 的诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)年龄 18~80 岁,为初诊患者;(3)治疗期间无影响胃肠功能药物服用史;(4)每日按 40 mg 剂量连续服用埃索美拉唑镁肠溶片,维持 2 个月以上;(5)治疗前 1 个月无抗焦虑、抑郁

等精神药物服用史。排除标准：(1)哺乳期妇女，有妊娠计划或处于妊娠期的妇女；(2)合并胃、肝、胆等脏器官质性疾病者；(3)未按既定剂量治疗者；(4)严重精神异常无法配合相关检查及调查者；(5)病例资料不完整者。

1.2 方法

连续治疗 2 个月后进行 RDQ 量表评价<sup>[7]</sup>，RDQ 量表包括严重程度以及发作频率，共计 40 分，RDQ 疗效指数 = 治疗前后 RDQ 评分差值/治疗前 RDQ 评分 × 100%，按照 <50%、≥50% 设为难治组和非难治组。结合本研究具体情况并查阅相关文献确定影响因素调查内容<sup>[1-7]</sup>，包括年龄（18～40 岁，41～60 岁，>60 岁），幽门螺杆菌（Hp）根治（是，否），合并 2 型糖尿病（是，否），体质指数（BMI）（< 18.5 kg/m<sup>2</sup>，18.5～23.9 kg/m<sup>2</sup>，24.0～28.0 kg/m<sup>2</sup>，>28.0 kg/m<sup>2</sup>），非甾体类抗炎药服用史（有，无），合并抑郁症（是，否），家族史（有，无），饮酒史（有，无），洛杉矶分级（A、B 级，C、D 级），吸烟史（有，无），合并高血压（是，否），病程（<10 周，10～30 周，>30 周），性别（男，女）。

1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。计数资料以例数（%）表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验；多因素分析行 Logistic 回归分析，以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 RE 患者经 PPI 治疗的预后单因素分析

185 例 RE 患者经 PPI 治疗 2 个月后，有 80 例为难治性 RE，难治率为 43.24%。难治组与非难治组的年龄、Hp 根治、合并 2 型糖尿病、BMI、非甾体类抗炎药服用史、合并抑郁症、家族史、饮酒史、洛杉矶分级差异均具有统计学意义（ $P$  均 < 0.05），而吸烟史、高血压、病程、性别的差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表 1。

表 1 影响 RE 经 PPI 治疗的预后单因素分析/例（%）				
项目	难治组 (n = 80)	非难治组 (n = 105)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁			4.651	0.031
18~40	16(20.00)	30(28.57)		
41~60	34(42.50)	48(45.71)		
>60	30(37.50)	27(25.71)		
Hp 根治			6.544	0.011
是	34(42.50)	27(25.71)		
否	46(57.50)	78(74.29)		

续表 1 影响 RE 经 PPI 治疗的预后单因素分析/例（%）

项目	难治组 (n = 80)	非难治组 (n = 105)	$\chi^2$ 值	P 值
合并 2 型糖尿病			10.471	0.001
是	24(30.00)	12(11.43)		
否	56(70.00)	93(88.57)		
BMI/kg · m <sup>-2</sup>			5.454	0.015
<18.5	8(10.00)	5(4.76)		
18.5~23.9	48(60.00)	80(76.19)		
24.0~28.0	12(15.00)	14(13.33)		
>28	12(15.00)	6(5.71)		
非甾体类抗炎药服用史			5.428	0.020
有	25(31.25)	18(17.14)		
无	55(68.75)	87(82.86)		
合并抑郁症			4.765	0.024
是	16(20.00)	9(8.57)		
否	64(80.00)	96(91.43)		
家族史			4.543	0.026
有	19(23.75)	10(9.52)		
无	61(76.25)	95(90.48)		
饮酒史			4.361	0.037
有	35(43.75)	31(29.52)		
无	45(56.25)	74(70.48)		
洛杉矶分级			7.050	0.008
A、B 级	34(42.50)	26(24.76)		
C、D 级	46(57.50)	79(75.24)		
吸烟史			0.341	0.745
有	25(31.25)	31(29.52)		
无	55(68.75)	74(70.48)		
合并高血压			0.675	0.313
是	24(30.00)	36(34.29)		
否	56(70.00)	69(65.71)		
病程/周			2.856	0.085
<10	53(66.25)	62(59.05)		
10~30	20(25.00)	31(29.52)		
>30	7(8.75)	12(11.43)		
性别			0.687	0.361
男	35(43.75)	50(47.62)		
女	45(56.25)	55(52.38)		

2.2 影响 RE 经 PPI 治疗的预后的多因素分析

Logistic 回归分析显示，年龄 > 60 岁、Hp 根治、合并 2 型糖尿病、BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>、非甾体类抗炎药服用史、合并抑郁症是影响 RE 经 PPI 治疗的预后的独立危险因素，见表 2。

表 2 影响 RE 经 PPI 治疗预后的多因素分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$	OR 值	95% CI	P 值
年龄>60 岁	0.945	0.276	12.343	3.276	1.034~14.621	0.012
<i>Hp</i> 根治	0.708	0.245	8.433	2.465	1.031~7.750	0.035
合并 2 型糖尿病	1.187	0.303	13.432	3.321	1.127~15.476	0.010
BMI>28 kg/m <sup>2</sup>	1.076	0.344	8.456	2.587	1.102~8.054	0.032
非甾体类抗炎药服用史	0.823	0.321	7.343	2.435	1.054~7.897	0.035
合并抑郁症	0.663	0.204	10.454	3.032	1.014~12.454	0.016

3 讨论

RE 是目前胃食管反流病(GERD)中最常见的类型,国内 RE 占 GERD 总病例数约 50%。东亚地区 RE 发病率较高,世界卫生组织(WHO)相关报道为 4.3%~15.7%,国内近年来 RE 发病率逐年上升,为 2.5%~10.0%<sup>[1]</sup>。RE 以药物治疗为主,随着 PPI 的问世,包括非糜烂性胃食管炎(NERD)、RE 等 GERD 的临床治疗进入全新领域。新一代 PPI——埃索美拉唑是治疗 RE 的一线药物,具有强效、快速以及持久地抑制胃酸分泌的作用,代谢途径为经非酶代谢,疗效个体差异较小<sup>[8]</sup>。《2014 年中国胃食管反流病专家共识意见》指出,RE 经标准剂量 PPI 治疗的疗程应长于 8 周<sup>[6]</sup>。但有报道显示即使完成 8 周的 PPI 治疗,仍有约 30%的 RE 患者的临床症状难以获得显著改善,此类预后效果较差的患者也称为治疗失败 RE 或难治性 RE 患者<sup>[9-10]</sup>。

本研究结果显示 185 例 RE 患者经 PPI 治疗后的难治率为 43.24%,与聂颖等<sup>[11]</sup>的研究结果(43.9%)相似,提示初治 RE 患者经 PPI 治疗 2 个月,症状改善效果并不理想。难治性 RE 常反复发作,不仅需要继续忍受 RE 带来的生理、心理上的痛苦,还加重了家庭经济负担以及社会负担。研究影响 PPI 治疗 RE 患者的疗效的危险因素并采取针对性的预防措施是改善其预后的关键所在。既往关于难治性 RE 影响因素的研究主要集中在精神因素、合并疾病、药物服用史、年龄、生活习惯等方面,本研究中 Logistic 回归分析最终确定了年龄>60 岁、*Hp* 根治、合并 2 型糖尿病、BMI>28 kg/m<sup>2</sup>、非甾体类抗炎药服用史、合并抑郁症这 6 项独立影响因素,与既往研究结果相似<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,RE 主要发生于中老年人群,且随年龄增长,其发病率呈上升趋势。本研究结果表明,年龄>60 岁(OR = 3.276)是影响 PPI 治疗 RE 的预后的独立危险因素,与叶必星等<sup>[13]</sup>的研究

结果相似,该研究认为随年龄增长,食管廓清能力降低,食管下括约肌功能退变,加之老年人的食管黏膜抵抗力、修复力下降,高酸化内容物流入食管对食管黏膜的损伤更为严重,容易使症状反复,久治不愈。周旭萍等<sup>[14]</sup>研究指出,2 型糖尿病是 RE 发病的危险因素之一。自主神经病变是 2 型糖尿病的主要并发症,如累及食管则影响其排空,并表现出普遍性扩张,食管缺乏原发性蠕动,增加非蠕动性收缩,排空延迟,容易受到反流物的反复损伤,影响 PPI 的疗效。孙玉凤等<sup>[15]</sup>的研究证实,胰高血糖素在抑制大鼠胰岛素分泌的同时还可降低胃泌素水平,阻碍胃排空,进而加重反流症状。BMI>28 kg/m<sup>2</sup>是定义中国人肥胖的 BMI 临界值,肥胖患者喜好高脂、高糖等食物,食管下括约肌容易出现一过性功能迟缓,导致食管内酸反流增多,促进 RE 形成<sup>[16]</sup>。年媛媛等<sup>[17]</sup>的研究显示,过于肥胖者的体质量、腹围增加,可导致腹压升高,容易出现食管裂孔疝,此外胃排空较差,胃内容物更易反流,可损伤食管黏膜,从而影响临床疗效。随着生物-心理-社会医学模式的发展,社会、心理因素对疾病的影响受到了人们的关注。赵敏等<sup>[18]</sup>的研究显示,GERD 患者烧心等消化道症状与 Zang 氏焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)评分值呈正相关。此外,抑郁患者可能存在更强烈的心理应激以及内脏高敏感性,单纯促胃动力及抑酸药物可能难以获得满意的临床疗效。

既往关于 *Hp* 感染与 RE 的发病是否存在联系存在一定争议,且存在着明显的地域及人口学差异。关于 *Hp* 根治对 RE 临床疗效的影响的报道也不尽相同,王霄腾等<sup>[19]</sup>报道 *Hp* 根治联合 PPI 治疗 GERD 与单纯 PPI 治疗效果无明显差异;张凯军<sup>[20]</sup>却认为 *Hp* 感染是 RE 发病的保护因素。而关于 *Hp* 是否影响 PPI 治疗 RE 的疗效还受 *Hp* 检测的敏感度、*Hp* 耐药性等多种因素影响,有待进一步研

究。非甾体类抗炎药服用史对 RE 疗效的影响在既往报道中较少提及,本研究结果提示其可作为独立危险因素,这可能与非甾体类抗炎药可以影响食管黏膜损伤的修复有关。本研究的不足之处在于纳入病例数较少,可能使调查结果产生偏倚,今后需增大样本量进行深入探讨。

综上所述,影响 RE 经 PPI 治疗的预后的危险因素众多,包括年龄 $>60$ 岁、*Hp*根治、合并 2 型糖尿病、BMI $>28$  kg/m<sup>2</sup>、非甾体类抗炎药服用史、合并抑郁症等,均会增加 RE 的难治风险。

### 参 考 文 献

- 1 夏丽琼,朱金水. 中国人群胃食管反流病流行病学的系统评价[C]//第二十六届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集. 2014: 133-144.
- 2 施骅,徐再玲. 常用 PPI 治疗反流性食管炎的临床疗效与药物经济学分析[J]. 中国现代医生, 2011, 49(26): 1-2, 7.
- 3 Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, et al. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (39): 6529-6535.
- 4 陆清,雷甜甜,王一岚,等. 难治性胃食管反流疾病的发病机制和治疗进展[J]. 四川医学, 2017, 38(10): 1212-1216.
- 5 赵本田,王红. 难治性胃食管反流病患者食管动力学特点及发病原因研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(39): 100-102.
- 6 陈旻湖,侯晓华,肖英莲,等. 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.
- 7 He S, Liu Y, Chen Y, et al. Value of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ) in predicting the proton pump inhibitor response in coronary artery disease patients with gastroesophageal reflux-related chest pain[J]. Dis Esophagus, 2016, 29(4): 367-376.
- 8 罗咏萍,刘毅,杨丽莎,等. 埃索美拉唑与奥美拉唑治疗老年反流性食管炎的临床疗效及其经济学评价[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(19): 3731-3733, 3750.
- 9 吕宾. 难治性胃食管反流症状一定是胃食管反流病吗?[J]. 胃肠病学, 2017, 22(3): 129-132.
- 10 Fock KM, Talley N, Goh KL, 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.
- 11 聂颖,古赛. 难治性反流性食管炎相关危险因素分析[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(12): 1813-1816.
- 12 王闰飞,吴静,沈艳辉. 胃食管反流病的流行病学研究进展[J]. 现代预防医学, 2010, 27(23): 733-736.
- 13 叶必星,衡定,姜柳琴,等. 不同年龄段反流性食管炎症状谱、生活方式和心理特征比较[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(2): 73-78.
- 14 周旭萍,何荣海,全红,等. 老年 2 型糖尿病患者反流性食管炎临床特点和疗效的影响因素[J]. 胃肠病学, 2014, 19(12): 730-733.
- 15 孙玉凤,陈志强,张江华,等. 益气养阴消癥通络中药对糖尿病肾病大鼠胃动力障碍的干预作用[J]. 中草药, 2010, 41(2): 269-272.
- 16 郭佳. BMI 与食管裂孔疝及反流性食管炎的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2016, 44(4): 432-434.
- 17 年媛媛,王学勤,孟宪梅,等. 体质量指数对胃食管反流病患者胃食管反流的影响[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(5): 363-365.
- 18 赵敏,杨泽奇,李秋晨,等. 焦虑抑郁及生活事件对非糜烂性胃食管反流病的影响[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(9): 598-602.
- 19 王霄腾,张梦,陈超英,等. 根除幽门螺杆菌与胃食管反流病关系的 Meta 分析[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(9): 710-716.
- 20 张凯军. 幽门螺杆菌感染与反流性食管炎发病及临床症状相关性研究[J]. 医学临床研究, 2016, 33(2): 248-250, 254.

(收稿日期:2018-11-07)

(本文编辑:周骏)