

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000031

难治性反流性食管炎相关危险因素分析

聂颖, 古赛

(重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨难治性反流性食管炎(refractory reflux esophagitis, RRE)的相关危险因素。**方法:**反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)门诊患者共 212 例, 给予质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)治疗 8 周, 临床症状无有效缓解的 RRE 患者 93 例(占总数的 43.9%), 临床症状能有效缓解的非难治性反流性食管炎(non-refractory reflux esophagitis, NRRE)患者 119 例(占总数的 56.1%), 对比分析 RRE 与 NRRE 患者的性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、家族史、内镜下分级、焦虑抑郁状况。**结果:**RRE 组与 NRRE 组在年龄、BMI、病程、家族史方面存在统计学差异($P < 0.05$), 而性别差异不显著($P > 0.05$), 治疗前后 RRE 与 NRRE 患者在焦虑抑郁积分方面有统计学差异($P < 0.05$), 而治疗前后 RRE 患者与 NRRE 患者内镜下评分无统计学差异($P > 0.05$)。logistic 回归分析显示中老年、肥胖、存在 RE 家族史、长病程、临床症状及焦虑抑郁重是 RRE 的危险因素。**结论:**RRE 与年龄、BMI、家族史、焦虑抑郁状态、病程等多种因素相关, 中老年、肥胖者、有 RE 家族史者、病程长者、临床症状及焦虑抑郁状况严重者更易患 RRE, RRE 患者的临床严重程度与内镜下的严重程度无平行关系。

【关键词】反流性食管炎; 难治性反流性食管炎; 非难治性反流性食管炎; 相关因素

【中国图书分类法分类号】R571

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-07-09

Analysis of risk factors associated with refractory reflux esophagitis

Nie Ying, Gu Sai

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the risk factors of refractory reflux esophagitis(RRE). **Methods:** A total of 212 patients with reflux esophagitis(RE) who received proton pump inhibitors(PPIs) treatment for 8 weeks were enrolled including 93 RRE patients(43.9%) with ineffective treatment and 119 non-refractory reflux esophagitis(NRRE) patients(56.1%) with effective treatment. Clinical data (gender, age, body mass index(BMI), family history, endoscopy grading, anxiety and depression status) were collected and analyzed

作者介绍: 聂颖, Email: 182288670@qq.com,

研究方向: 胃肠功能性疾病。

通信作者: 古赛, Email: 1601792466@qq.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000031.html>

statistically. **Results:** There were statistical differences between RRE group and NRRE group in age, BMI, duration of disease, family history ($P < 0.05$) while no significant difference in gender ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in anx-

[4] Pinosky ML, Fishman RL, Reeves ST, et al. The effect of bupivacaine skull block on the hemodynamic response to craniotomy[J]. Anesth Analg, 1996, 83(6): 1256-1261.

[5] De Benedittis G, Lorenzetti A, Migliore M, et al. Postoperative pain in neurosurgery: a pilot study in brain surgery[J]. Neurosurgery, 1996, 38(3): 466-469.

[6] Kim YD, Park JH, Yang SH, et al. Pain assessment in brain tumor patients after elective craniotomy[J]. Brain Tumor Res Treat, 2013, 1(1): 24-27.

[7] Imaev AA, Dolmatova EV, Lubnin Alu. Management of postoperative analgesia in patients after craniotomy[J]. Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko, 2013, 77(3): 54-61.

[8] Quiney N, Cooper R, Stoneham M, et al. Pain after craniotomy. A time for reappraisal[J]. Br J Neurosurg, 1996, 10(3): 295-299.

[9] Schessel DA, Nedzelski JM, Rowed D, et al. Pain after surgery for acoustic neuroma[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1992, 107(3): 424-429.

[10] Wei W, Zhao T, Li Y. Efficacy and safety of parecoxib sodium for

acute postoperative pain: A meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(2): 525-531.

[11] Nong L, Sun Y, Tian Y, et al. Effects of parecoxib on morphine analgesia after gynecology tumor operation: a randomized trial of parecoxib used in postsurgical pain management[J]. J Surg Res, 2013, 183(2): 821-826.

[12] Guilfoyle MR, Helmy A, Duane D, et al. Regional scalp block for postcraniotomy analgesia: a systematic review and meta-analysis[J]. Anesth Analg, 2013, 116(5): 1093-1012.

[13] 赵卫兵. 罗哌卡因头皮神经阻滞在开颅手术中的应用[J]. 四川医学, 2011, 32(11): 1730-1731.

[14] Beaulieu P. Non-opioid strategies for acute pain management[J]. Can J Anaesth, 2007, 54(6): 481-485.

[15] Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Br J Anaesth, 2005, 94(4): 505-513.

(责任编辑: 冉明会)

xiety and depression grading between RRE group and NRRE group before and after treatment ($P < 0.05$) while no statistically significant difference in endoscopy grading ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that middle-age, obesity, family history of RE, long disease duration and clinical symptom and severe anxiety and depression were higher risk factors for RRE. **Conclusion:** RRE is related with age, BMI, family history, anxiety and depression status and disease duration. Middle-age, obesity, family history of RE, long disease duration, severe anxiety and depression are risk factors of RRE. There is no parallel association between clinical severity and gastroscopic severity for patients with RRE.

【Key words】reflux esophagitis; refractory reflux esophagitis; non-refractory reflux esophagitis; related factors

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是胃食管返流性疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的一种类型,约占 GERD 的 1/2,据报道 2005–2010 年该病在亚洲东部发生率为 4.3%~15.7%^[1],明显超过 2000 年的 3%~4%^[2],国内 RE 的发病率为 5%~10%^[3],且呈逐年上升的趋势。尽管质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)的问世使 RE 的治疗发生了革命性的进步,但仍有部分 RE 患者经过抑酸治疗症状不能有效缓解、病情反复,成为难治性反流性食管炎(refractory reflux esophagitis, RRE),给患者的生活质量带来了严重影响。依据 2013 年 GERD 诊断和管理指南^[4],国内将标准剂量的 PPIs 治疗 8 周后症状未明显改善(症状积分下降程度 < 50%)的 RE^[5]定义为 RRE。目前对 RRE 的发病机制研究较多,但对 RRE 的相关危险因素的研究还十分缺乏,本文对比分析 RRE 和非难治性反流性食管炎(non-refractory reflux esophagitis, NRRE)患者的性别、年龄、病程、体质指数(body mass index, BMI)、家族史、临床症状、内镜下分级、焦虑抑郁状况等诸多因素,以期发现 RRE 的相关危险因素。

1 对象及方法

1.1 研究对象

2012 年 1 月至 2013 年 6 月期间,重庆市 4 所医院门诊的 RE 患者。

1.2 诊断标准及评估标准

RE:符合我国 2003 年 RE 诊断方案标准^[6];RRE:经 PPIs 即埃索美拉唑治疗 8 周后临床症状未明显改善的 RE 患者(症状积分下降程度 < 50%)^[7];NRRE:经埃索美拉唑治疗 8 周后症状明显改善的 RE 患者(症状积分下降程度 $\geq 50\%$)^[7]。

临床症状评分:采用反流性疾病问卷(reflux diagnostic questionnaire, RDQ)^[8]量表,当 RDQ 分值为 12 分时,对 GERD 诊断阳性符合率达 88.07%,敏感度为 94.12%^[8]。RDQ 评分方法包括症状发作频率计分和症状程度计分。症状发作频率计分:烧心感、胸骨后疼痛、反酸、反食 4 种症状出现频率 < 1 d/周、1 d/周、2~3 d/周、4~5 d/周、6~7 d/周,分别记为 1、2、3、4、5 分;未出现症状为 0 分。症状程度计分:上述 4 种症状不明显,在医师提醒下发现为 1 分;症状明显,影响日常生活,偶

尔服药为 3 分;症状非常明显,影响日常生活,需长期服药治疗为 5 分。症状介于 1~3 分为 2 分,介于 3~5 分为 4 分。

内镜下严重程度:采用洛杉矶分级法进行评分^[9]:正常(0 分),食管黏膜没有破损;A 级(1 分), ≥ 1 个食管黏膜破损,长径 < 5 mm;B 级(2 分), ≥ 1 个食管黏膜破损,长径 > 5 mm,但没有融合性病变;C 级(3 分),黏膜破损有融合,但 < 75% 食管周径;D 级(4 分),黏膜破损融合,至少达到 75% 的食管周径。

焦虑抑郁症状评分:采用焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)^[10]对患者的情绪进行评分,共 14 题,包括焦虑及抑郁 2 个亚量表各 7 题。0~7 分代表正常,8~10 分表示轻度焦虑或抑郁,11~14 分表示中度焦虑或抑郁,15~21 分表示严重焦虑或抑郁。采用 8 分作为界限值,焦虑或抑郁量表得分 ≥ 8 即认为患者可能存在抑郁或焦虑状况,若患者的焦虑、抑郁量表得分均 ≥ 8 分则认为患者同时存在焦虑和抑郁状况,即患有焦虑抑郁症。

中国成人 BMI 分类标准^[11]:BMI < 18.5 为体质量过低, BMI 18.5~23.9 为体质量正常, BMI 24~27.9 为体质量超重, BMI ≥ 28 为肥胖。由于本研究对象肥胖者占的比例比较小,与体质量超重者合并为一组研究。

1.3 研究方法

1.3.1 纳入标准 符合 RE 诊断标准且 RDQ 量表总积分大于 12 分者^[8];经病史、体格检查、实验室检查(如肝肾功、血常规、癌谱等)、放射学检查(如食管吞钡 X 线检查、腹部 CT 等)、胃镜检查排除其他器质性疾病;2 周内未用任何药物,3 月内未用抗抑郁及抗焦虑药物者。

1.3.2 排除标准 在症状前有精神类疾病史和服用精神类药物史者;严重的心肝肾、内分泌及血液系统疾病;消化性溃疡、食管癌、胃癌等器质性疾病者;神志不清、智力障碍者;依从性差,不能遵医嘱服药, PPIs 治疗期间合用其它胃肠道药物和抗焦虑抑郁的药物者。

1.3.3 方法 所有纳入观察的 RE 患者,签署知情同意书,采用问卷形式调查患者性别、年龄、身高、体质量、病程、家族史。RDQ 记录患者临床症状, HADS 记录患者焦虑抑郁状况;所有患者均做胃镜并行镜下洛杉矶分级评分。所有观察对象给予埃索美拉唑 40 mg, qd, 治疗 8 周,再次评估临床症状、焦虑抑郁状况、内镜下分级评分。

1.4 统计方法

采用统计软件 SAS 9.13 对数据进行统计学处理。采用配对 t 检验、卡方检验、方差分析,并行 logistic 回归分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用百分率(%)表示,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

按照纳入标准的门诊患者共 212 例,给予 PPIs 治疗 8 周,临床症状无有效缓解的 RRE 患者 93 例(占总数的 43.9%),临床症状能有效缓解的 NRRE 患者 119 例(占总数的 56.1%),进行如下对比分析。

2.1 NRRE、RRE 患者与其年龄、性别、病程、BMI、家族史间的对比分析

RRE 患者年龄分布为 27~74 岁,平均年龄(49.33 ± 13.26)岁,女性 62 例,占 47.33%,男性 31 例,占 38.27%,有家族史者 51 例,占总数的 68%,平均 BMI 为(25.67 ± 3.90),平均病程为(37.37 ± 19.00)周。NRRE 患者年龄分布为 21~75 岁,平均年龄(42.96 ± 13.35)岁,女性 69 例,占 52.67%,男性 50 例,占 61.73%,有家族史者 24 例,占总数的 32%,平均 BMI 为(23.37 ± 2.92),平均病程为(24.82 ± 15.53)周,2 组患者年龄、病程、BMI、家族史比较, $P < 0.05$,差异有统计学意义($t = -3.46, t = -5.16, t = -4.74, \chi^2 = 27.45$),而 2 组患者性别比较, $\chi^2 = 1.67, P > 0.05$,差异无统计学差异。

2.2 NRRE、RRE 与胃镜分级评分的对比分析
见表 1。

表 1 NRRE 与 RRE PPI 治疗前后胃镜评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Comparison of gastroscopy scores of NRRE and RRE before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

	PPI 治疗前	PPI 治疗后
NRRE (n=119)	1.46 ± 0.72	0.22 ± 0.41
RRE (n=93)	1.56 ± 0.84 ^a	0.29 ± 0.54 ^b
<i>t</i> 值	-0.90	-1.06
<i>P</i> 值	> 0.05 ^a	> 0.05 ^b

注: a, 治疗前与 NRRE 比较, $P > 0.05$; b, 治疗后与 NRRE 比较, $P > 0.05$

2.3 NRRE、RRE 与精神状态的对比
见表 2。

2.4 RRE 单因素 logistic 回归分析
见表 3。

2.5 RRE 多因素 logistic 回归分析
见表 4。

表 2 NRRE 与 RRE 焦虑抑郁积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of anxiety and depression scale between NRRE and RRE groups ($\bar{x} \pm s$)

	治疗前焦虑积分	治疗前抑郁积分	治疗后焦虑积分	治疗后抑郁积分
NRRE (n=119)	6.47 ± 3.30	4.95 ± 3.10	3.34 ± 1.82	2.81 ± 1.81
RRE (n=93)	12.66 ± 3.15 ^a	11.25 ± 3.01 ^a	12.77 ± 3.14 ^b	10.42 ± 3.23 ^b
<i>t</i> 值	-13.83	-14.63	-25.75	-20.39
<i>P</i> 值	< 0.01 ^a	< 0.01 ^a	< 0.01 ^b	< 0.01 ^b

注: a, 治疗前与 NRRE 比较, $P < 0.01$; b, 治疗后与 NRRE 比较, $P < 0.01$

表 3 RRE 单因素 logistic 回归分析

Tab.3 Univariate logistic regression analysis of RRE

进入变量	系数值	标准误	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR 值	OR (95%CI)
年龄 (中年)	0.741 9	0.359 5	4.260 4	0.039 0	2.100	1.038~4.248
年龄 (老年)	1.491 7	0.523 1	8.132 1	0.004 3	4.444	1.594~12.39
BMI	1.049 6	0.288 2	13.261 1	0.000 3	2.857	1.624~5.026
病程	0.043 4	0.009 3	21.621 0	< 0.01	1.044	1.025~1.064
遗传因素 (有)	1.570 0	0.309 2	25.780 0	< 0.01	4.807	2.622~8.811
PPI 治疗前						
症状总分	0.162 2	0.028 1	34.100 0	< 0.01	1.176	1.113~1.241
焦虑积分	0.514 3	0.066 9	59.063 3	< 0.01	1.672	1.467~1.907
抑郁积分	0.539 3	0.068 6	61.831 3	< 0.01	1.715	1.499~1.962

表 4 RRE 多因素 logistic 回归分析

Tab.4 Multivariate logistic regression analysis of RRE

进入变量	系数值	标准误	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR 值	OR (95%CI)
BMI	0.264	0.068	15.142	< 0.001	1.302	1.140~1.487
PPI 治疗前						
焦虑积分	0.280	0.119	5.589	0.018	1.324	1.049~1.670
抑郁积分	0.319	0.113	7.935	0.005	1.376	1.102~1.719

注: BMI 每增加 1 个单位量, 患 RRE 的危险度增加 0.302; PPI 治疗前焦虑积分每增加 1 分, 患 RRE 的危险度增加 0.324; PPI 治疗前抑郁积分每增加 1 分, 患 RRE 的危险度增加 0.376

将单因素分析中 $P < 0.05$ 的 7 个因素(年龄、遗传因素、BMI、病程、症状积分、焦虑积分、抑郁积分)纳入多因素 logistic 模型,采用向前逐步法,自变量入选水平均为 0.05,剔除水平为 0.10,最终 3 个因素进入最终模型: BMI、焦虑积分、抑郁积分。

3 讨论

本课题组两组患者在年龄、BMI、家族史、病程方面均有统计学差异,性别方面无统计学差异。两组患者经 PPIs 治疗前后对比发现胃镜分级评分均无统计学差异,而焦虑抑郁积分在治疗前后均有统计学差异,表明年龄、BMI、家族史、病程、焦虑抑郁状态与 RRE 相关。

为此,本课题组通过相关因素分析进一步证实了 RRE 组发病年龄以中老年为主,平均年龄(49.33 ± 13.26)岁,发病人群以肥胖者居多,平均 BMI 为(25.67 ± 3.90),且 RE 家族史也是其高危因素之一。文献报道,可能为中老年患者食管下括约肌功能减退、唾液分泌减少、胃液酸化增强、食管组织修复力及抵抗力下降,高酸化的胃十二指肠内容物易反流入食管造成食管组织的反复损伤,使症状反复,经久不愈而成为 RRE^[12],肥胖患者多喜好高脂、咖啡等食品,易引起食管下括约肌一过性功能迟缓,造成食管内酸反流增加。此外腹围及体重的增加使腹压上升导致食管裂孔疝多见,胃排空受阻,胃内容物易逆流至食管,引起食管黏膜充血水肿,从而容易导致 RE,并使症状反复而成为 RRE^[13]。可见,对于 RE 患者,防治重点在中老年、肥胖、有家族史者。

随着生理-心理-社会疾病模式被大多数人认可,相关研究发现社会、心理压力与 RE 的严重程度相关,且适当的心理干预能缩短疗程,提高疗效^[14],本研究说明 RRE 组较 NRRE 组有更高的焦虑抑郁情绪。通过相关因素分析,进一步揭示:随着病程的延长,临床症状、焦虑及抑郁状况的加重,患 RRE 的危险度分别增加 0.176、0.324 及 0.376,因此在对 RRE 的治疗中除了常规应用抑酸、促进胃肠动力外,适当的心理干预和抗焦虑抑郁治疗至关重要。

此外,本研究未显示性别及胃镜分级程度与 RRE 相关,RRE 患者的临床严重程度与胃镜下的严重程度无平行关系,PPIs 虽然能改善消化道黏膜受损情况,修复黏膜的糜烂,但对与精神、情感因素密切相关的内脏感受异常所导致的临床症状控制

不佳。

总之,本实验表明了 RRE 与年龄、BMI、家族史、焦虑抑郁状态、病程等多种因素相关,中老年、肥胖者、有 RE 家族史者、病程长者、临床症状及焦虑抑郁重者更易患 RRE,因此,在 RRE 的防治方案中,应考虑将预防肥胖和焦虑抑郁这些危险因素作为防治的措施之一。本实验研究对象选取门诊病人,其优点是病人集中、收集方便,可靠性强,但是病人的代表性不高,且本实验样本量相对较少、所涉及的危险因素尚不够全面,仍需大样本调查研究并深入到社区人群中来加以补充,以保证病人的代表性及进一步探索 RRE 的相关危险因素及其特征。

参考文献

- [1] Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(1): 14-27.
- [2] Goh KL, Chang CS, Fock KM, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in Asia[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(3): 230-238.
- [3] 唐旭东,王 萍,卞立群,等. 胃食管反流病的流行病学研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2008, 13(1): 22-27.
- [4] 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.
- [5] 王高峰,朱生樑. 难治性胃食管反流病的诊断及治疗进展[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(9): 1517-1520.
- [6] 中华消化医学会消化内镜学会, 中华消化内镜杂志编辑部. 反流性食管病诊断及治疗方案[J]. *中华消化内镜杂志*, 2004, 21(4): 221-222.
- [7] Richter JE. How to manage refractory GERD[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4(12): 658-664.
- [8] 中国胃食管返流病研究协助组. 反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值[J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(11): 651-654.
- [9] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 373-374.
- [10] 汪向东, 王希林, 马 弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 中国心理卫生杂志社, 1999(增订版): 223-226.
- [11] 国际生命科学学会中国办事处中国肥胖问题工作组联合数据汇总分析协作组. 中国成人体质指数分类的推荐意见简介[J]. *中华预防医学杂志*, 2001, 35(5): 349.
- [12] 祁小鸣, 陈恕之, 周步良, 等. 老年人反流性食管炎临床特点分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 21(10): 933-935.
- [13] Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(1): 39-46.
- [14] Song EM, Iung HK, Jung JM. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(2): 471-477.

(责任编辑:唐秋娜)