

# 胃食管反流食管外症状的治疗研究

金忠海 楼放毅 楼正才 吴小洪 陈华英 应光荣

**摘要** **目的** 探讨胃食管反流食管外症状的诊断及治疗。**方法** 218例伴食管外症状的GERD患者随机分为3组,给予莫沙必利+奥美拉唑20mg每日1次(A组)、奥美拉唑20mg每日1次(B组)及莫沙必利+奥美拉唑20mg每日1次(C组)治疗。观察治疗6个月的症状及体征情况。**结果** B组与A、C两组症状有效率及痊愈率差异显著( $P < 0.05$ );然而,A组与C组无显著差异( $P > 0.05$ ),但C组显示比A组高18%的痊愈率。此外,B组与A、C两组体征有效率无显著差异( $P > 0.05$ )。但C组与A、B两组痊愈率差异显著( $P < 0.05$ )。**结论** 双倍剂量质子泵抑制剂+莫沙必利可有效控制胃食管反流食管外症状。

**关键词** 胃食管反流 咽部异常感觉 莫沙必利 质子泵抑制剂

**Treatment of Extraesophageal Symptoms in Patients with Gastroesophageal Reflux.** Jin Zhonghai, Lou Fangyi, Lou Zhengcai, Wu Xiaohong, Chen Huaying, Ying Guangrong. Digestive System Department, Yiwu Central Hospital, Zhejiang 322000, China

**Abstract** **Objective** To discuss the diagnosis and treatment of extraesophageal symptoms in patients with gastroesophageal reflux. **Methods** A total of 218 patients with extraesophageal symptoms were distributed into three groups: mosapride plus omeprazole 20mg/d (A group), omeprazole 20mg/d (B group) and mosapride plus omeprazole 20mg/d (C group). The signs and symptoms were estimated after following up 6 months. **Results** The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ) between A groups and B groups with regard to effective rate or cure rate for symptom. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ) between C groups and B groups with regard to effective rate or cure rate for symptom. However, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ) between A groups and C groups, but the cure rate of C groups was 18% high than that in the A groups. In addition, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ) between B groups and A groups with regard to effective rate for sign. The difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ) between B groups and C groups with regard to effective rate for sign. However, the difference was statistically significant between B groups and C groups with regard to cure rate ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** We suggest that mosapride plus double dose proton pump inhibitor may prove to be an effective method for treating extraesophageal symptoms in patients with gastroesophageal reflux.

**Key words** Gastroesophageal reflux; Globus sensation; Mosapride; Proton pump inhibitors

胃食管反流(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化内科常见疾病,但症状多样,可引起慢性干咳、咽痛、声音嘶哑及咽部异常感觉等食管外症状,首先就诊于呼吸内科及耳鼻喉科。但由于耳鼻喉科及呼吸科医生对该病认识不足,常常被误诊,并且由于大量抗生素应用加重酸反流。GERD并发食管外症状的治疗一直存在争论,有学者认为,GERD的治疗计划主要为改善症状<sup>[1]</sup>,常规1次剂量的质子泵抑制剂和或联合促胃肠动力药可有效控制症状<sup>[2]</sup>。然而,另外一些学者认为,咽喉反流治疗应采用每日倍增剂量的质子泵抑制剂<sup>[3]</sup>。我们研究的目的是评估有效治疗GERD食管外症状的方法。

## 资料与方法

1. 一般资料:2009年1月~2010年9月接诊伴食管外症状的胃食管反流患者218例,男性98例,女性120例;年龄22~75岁,病程3个月~6年(平均2年6个月)。218例患者均首诊于耳鼻咽喉科及呼吸内科。其中,69例有嗝气、反酸及上腹胀满感等胃食管反流症状,149例无典型胃食管反流症状,但93例有胃胀胃痛病史,42例有上消化道疾病治疗史。伴随食管外症状分别为:咽部异物阻塞、蚁爬等异常感觉183例,咽部干痛111例,声音嘶哑16例,慢性干咳37例。218例中,77例(84.7%)直立位时症状减轻,平卧位加重,夜间常憋醒;106例(83.5%)平卧位时症状减轻,直立位加重。218例患者经耳鼻咽喉科专科检查及精神科会诊排除茎突综合征、甲状腺疾病、颈椎疾病、鼻后滴漏综合征及精神因素等,X线胸片提示两肺清晰、心隔无殊。

2. 辅助检查:218例均进行胃镜、电子喉镜、食管棉钡透及24h pH值测定。其中,胃镜提示:反流性食管炎91例(41.7%),胃溃疡13例,十二指肠溃疡2例,慢性胃炎162例,胆汁反流31例。食管棉钡透提示:77例表现为食管蠕动

基金项目:2010年义乌市科技基金资助项目

作者单位:322000 浙江省义乌市中心医院消化内科(金忠海、楼放毅、应光荣);浙江省义乌市中心医院耳鼻喉科(楼正才、吴小洪、陈华英)

功能减弱;141 例未见明显异常。电子喉镜检查:杓区充血 171 例,杓间区肥厚 101 例,杓区水肿 92 例,声带肉芽肿 1 例,梨状窝积液 113 例。24h pH 值:91 例 pH 值 <4,反流指数为  $6.07 \pm 1.90$ ;127 例 pH 值 >4,反流指数为  $1.71 \pm 0.19$ 。

3. 治疗及随访:218 例患者按接诊时间次序随机分为 A、B、C 3 组,治疗方法如下:A 组:莫沙必利(成都康弘药业集团股份有限公司生产,专利号 ZL01133743.5)10mg,3 次/天,口服,奥美拉唑片 20mg,每日晨服 1 片。B 组:奥美拉唑 20mg,每日晨服 1 片。C 组:莫沙必利 10mg,3 次/天,口服,奥美拉唑 20mg,每日早晨、夜间各服 1 片。治疗后,2 周 1 次定期专科或专家门诊随访。如随访时间有预先告知的事情,可服用超过 2 周但不超过 4 周的药量,然而,2 周时须电话告知症状改善情况,治疗 6 个月评估疗效。

4. 喉咽部疗效评定:症状评定:痊愈:咽部症状完全消失;有效:咽部症状减轻,不影响日常生活;无效:咽部症状无明显改善甚至加重。体征评定:痊愈:杓间区黏膜及声带无明显充血水肿,梨状窝无明显积液;有效:杓间区黏膜及声带充血减轻,无水肿,梨状窝少量积液;无效:杓间区黏膜及声带充血水肿无变化或加重,梨状窝积液无明显减少。

5. 统计学方法:采用 PEMS 3.1 软件行四格表资料的  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

6 个月时,A、B 及 C 组分别有 13、7 和 12 例失访,差异无显著性( $P > 0.05$ )。3 组症状改善按下列顺序依次递减:慢性干咳 100% (31/31)、声音嘶哑 86.67% (13/15)、咽部干痛 81.37% (83/102)、咽部异常感觉 68.7% (112/163)。体征改善为:咽喉黏膜水肿 94.4% (84/89)、梨状窝积液 83.5% (91/109)、咽喉黏膜充血 44.65% (71/159)、咽喉黏膜肥厚 29.3% (27/92),其中 1 例声带肉芽肿患者肉芽肿明显萎缩。

3 组总计 186 例患者被随访,疗效见表 1 和表 2。表 1 显示,B 组与 A、C 两组症状有效率及痊愈率均差异显著( $P < 0.05$ ),然而,A、C 两组痊愈率无显著差异( $P > 0.05$ ),但 C 组显示高 18% 的痊愈率。表 2 显示,A、B、C 3 组体征有效率无显著差异( $P > 0.05$ ),但 C 组与 A、B 两组痊愈率差异显著( $P < 0.05$ )。C 组症状改善分别比 A、B 两组提前 1 个月和 2.4 个月,体征约分别提前 1 个月和 3 个月。

表 1 3 组 6 个月症状改善情况

| 组别      | 痊愈 | 有效 | 无效 | 有效率(%) | 平均改善时间(月) |
|---------|----|----|----|--------|-----------|
| A(n=60) | 31 | 29 | 0  | 100.0  | 2.1±1.1   |
| B(n=66) | 21 | 31 | 14 | 78.9   | 3.6±2.2   |
| C(n=60) | 49 | 11 | 0  | 100.0  | 1.2±0.3   |

表 2 3 组 6 个月体征改善情况

| 组别      | 痊愈 | 有效 | 无效 | 有效率(%) | 平均改善时间(月) |
|---------|----|----|----|--------|-----------|
| A(n=60) | 22 | 26 | 12 | 83.3   | 3.3±1.8   |
| B(n=66) | 17 | 32 | 17 | 74.2   | 5.1±1.6   |
| C(n=60) | 35 | 17 | 8  | 86.7   | 2.1±1.1   |

讨 论

GERD 是消化系统常见疾病,临床表现多样,少数表现为咳嗽、声嘶、咽喉痛及咽部异常感觉等食管外症状,缺乏反酸、胃灼痛、胸骨后痛等典型症状。因此,常常首先到耳鼻喉科或呼吸内科就诊。但咽喉科、呼吸科甚至消化内科医生往往以典型消化道症状和胃镜检查确诊食管外症状。然而,临床表明,以食管外症状为突出表现的 GERD 很少有严重的反流性食管炎,胃镜检查仅有 41.7% 的患者有镜下改变,且较轻。

结果显示,GERD 患者经促胃肠动力药和(或)抑酸治疗,食管外症状的改善先于体征。依次改善的症状为慢性干咳、声音嘶哑、咽部干痛及咽部异常感觉。原因为过多胃酸反流刺激咽喉黏膜,并流入声带或气管引起刺激性咳嗽,治疗后随胃液反流减少或消失,反流于声带及气管的胃酸随之减弱,症状好转<sup>[4]</sup>。此外,由胃酸刺激导致的杓间区及声带水肿也随之减轻,梨状窝积液减少。然而,咽部黏膜对酸刺激比胃黏膜尤为敏感,即使少量弱酸刺激也可导致咽部异常感觉<sup>[3]</sup>。另外一个方面,咽部异常感觉,咽部干痛等症状受多种因素影响,例如,不正确用声或用声过度等。我们推测,咽部异常感觉改善缓慢,还与咽部长期胃酸刺激及不规范治疗导致咽异感反复发作加重患者抑郁焦虑有关<sup>[5,6]</sup>。抑酸和(或)促胃肠蠕动治疗仅仅消除单一因素,其他因素可能依然存在。楼正才等<sup>[7]</sup>认为,胃食管反流食管外症状——咽部异常感觉的治疗应采用抗抑郁焦虑及促胃肠动力药和抑酸联合治疗。由此可见,尽管有学者认为完整 GERD 的治疗计划主要改善其症状,但我们认为仅凭症状改善而停止治疗是不恰当的,过早结束疗程,易导致近期复发,至少应在症状消失后继续治疗 1~3 个月<sup>[1,8]</sup>。

研究显示,B 组与 A 组及 C 组的症状有效率及痊愈率差异显著,A 组与 C 组痊愈率尽管无显著差异,但 C 组显示比 A 组高 18% 的痊愈率。表明单纯质子泵抑制剂治疗对食管外症状改善较弱,然而,联合莫沙必利治疗可有效改善食管外症状,恢复咽喉体征,尤其是常规倍增剂量的抑酸剂可有效治疗食管外

症状,因为继发食管炎患者需要更长的酸清除时间<sup>[9]</sup>。这也类似于王晓晔等<sup>[3]</sup>提出的观点。我们推测,食管外症状与酸反流有关外,还与胃食管蠕动功能障碍有关,食管动力紊乱可使酸反流加重<sup>[2]</sup>。研究证实,2/3的胃食管反流是由于近端胃扩张诱发LES一过性松弛,导致LES压力一过性下降,胃窦部动力障碍及胃排空延迟<sup>[2]</sup>。新洛纳(枸橼酸莫沙必利分散片)是一种选择性5-羟色胺4(5-HT<sub>4</sub>)受体激动剂,通过兴奋胃肠道胆碱能中间神经元和肌间神经丛5-HT<sub>4</sub>受体,促进乙酰胆碱的释放,减少LES一过性松弛并调节内脏敏感性,从而增强消化道运动。但是我们也应该了解,不论常规每日1次或倍增剂量,莫沙必利联合抑酸治疗的患者均不能使食管外症状痊愈。推测除疗程较短、存在其他病因如胆汁反流、食管憩室等,可能与食管上端异位胃黏膜有关。

总之,GERD的反流症状、食管外症状、胃镜检查及喉部体征之间并无显著相关性。单一症状消失并不预示着GERD治愈,加倍剂量的质子泵抑制剂联合应用促胃肠动力药治疗食管外症状值得推崇,但在症状消失后至少继续治疗1~3个月,同时改变不良的

生活及饮食习惯。

#### 参考文献

- 1 Giacchi RJ, Sullivan D, Rothstein SG. Compliance with anti-reflux therapy in patients with otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease[J]. The laryngoscope, 2000, 110(7): 19-22
- 2 汪菁峰,袁耀宗,许斌,等.胃食管反流病食管外症状——咽喉炎的临床研究[J].中华消化杂志,2006,26(1):6-9
- 3 王晓晔,韩德民,叶京英.咽喉反流[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,30(5):281-283
- 4 朱礼星,马洪明,赖克方,等.胃食管反流性咳嗽的临床分析[J].中华内科杂志,2003,42:461-465
- 5 楼正才,龚旭红,楼放毅,等.咽异感症病因学分析及个体化治疗[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,23(14):639-645
- 6 楼正才,金忠平.顽固性咽异感症病因学与伴随症状的相关性研究[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2007,13(2):113-117
- 7 楼正才,金忠海.咽异感症与上消化道疾病的关系[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2008,22(20):945-947
- 8 朱礼星,马洪明,赖克方,等.胃食管反流性咳嗽的临床分析[J].中华内科杂志,2003,42:461-465
- 9 彭穗,陈湖,林金坤,等.体位对胃食管反流病酸反流模式的影响及临床意义[J].医学临床研究,2006,23(6):867-869

(收稿:2011-06-03)

(修回:2011-06-29)

## 骨髓瘤细胞诱导破骨前体细胞分化的分子机制探讨

汤丽苑 俞康

**摘要** 目的 探讨人骨髓瘤细胞 RPMI8226 诱导破骨前体细胞分化的分子机制。**方法** 采用 RT-PCR 和 Western blotting 法检测 RPMI8226 细胞能表达核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配基 (receptor activator of NF- $\kappa$ B Ligand, RANKL) 蛋白和 RANKL 裂解酶 (TACE, ADAM19) mRNA 表达。抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP) 细胞化学染色鉴定成熟破骨细胞。利用重组人 RANKL 蛋白 (rhRANKL)、条件培养液和人抑制性 RANKL 单克隆抗体 (RANKL mAb) 参与培养,诱导 RAW264.7 细胞分化为成熟破骨细胞。**结果** Western blotting 法证实 RPMI8226 细胞表达跨膜型和可溶型 RANKL (mRANKL, sRANKL)。RT-PCR 法证明 RPMI8226 细胞表达 RANKL、RANKL 裂解酶和 TRAP mRNA。TRAP 染色观察 RPMI8226 细胞、MG-63 细胞条件培养液与 rhRANKL 均能明显诱导 RAW264.7 细胞分化为 TRAP 阳性多核成熟破骨细胞。RT-PCR 法证实此 3 组能刺激 RAW264.7 细胞上调 TRAP mRNA 表达。TRAP 染色和 TRAP mRNA 表达中发现 RANKL mAb 能阻断 RPMI8226 细胞条件培养液和 rhRANKL 诱导的破骨前体细胞分化成熟作用。**结论** 骨髓瘤 RPMI8226 细胞能表达 RANKL,其条件培养液可能含 sRANKL,能使 RAW264.7 细胞分化成 TRAP 阳性多核成熟破骨细胞。

**关键词** 多发性骨髓瘤 破骨细胞 RANKL

**Molecular Mechanisms of Human Myeloma Cell Inducing Osteoclastogenesis from Pre-osteoclast Cells.** Tang liyuan, Yu Kang. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

基金项目:温州医学院 5010 重大项目子课题 (XNK05005)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院血液内科

通讯作者:俞康,主任医师,教授,硕士生导师,电子信箱:yukang62@126.com