

质子泵抑制剂不同用药时长对胃食管反流病疗效的影响

宋杨

(浙江中医药大学 310053)

摘要:目的:分析不同质子泵抑制剂(PPI)治疗时长对胃食管反流病(GERD)的疗效、用药不良反应以及患者生存质量的影响。方法:选取本院2020年9月-2021年9月收治的GERD患者80例,根据疾病类型分为反流性食管炎(RE)组与非糜烂性反流病(NERD)组,均给予PPI进行治疗,分别在治疗4周、8周、12周时进行疗效评价分析,比较治疗前后患者焦虑状态、抑郁状态、睡眠障碍情况,比较患者不良反应发生情况,并对影响临床疗效进行亚组分析。结果:在GERD治疗中,PPI8周疗效明显优于4周效果,且RE组疗效优于NERD组,差异具有统计学意义($P<0.05$),PPI12周疗效较8周有所提高,但差异不具有统计学意义($P>0.05$),PPI12周的不良反应发生率明显高于4周和8周,其差异显著具有统计学意义($P<0.05$),4周与8周的PPI不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$),4周与8周的PPI治疗后生存质量明显优于治疗前,PPI8周、12周的疗效评估中,RE组要优于NERD组,具有统计学差异($P<0.05$)。睡眠障碍、焦虑抑郁状态可影响PPI的治疗效果。结论:相比于NERD,PPI对RE的疗效更显著,其中8周的PPI疗效较优,且不良反应少,同时可改善患者生存质量,治疗期间应多关注患者的精神状态。

关键词: PPI; 用药时长; GERD; 疗效; 生存质量;

胃食管反流病(GERD)是临床常见的消化科疾病,具有较高的发病率且反复发作,其特点是胃、十二指肠内容物反流至食管而引起反酸、烧心、胸骨后疼痛等症^[1]。长期的不适症状,给患者带来了很大的痛苦,尤其是有夜间症状的患者,其工作、生活和心理会受到很大的影响。有研究显示精神心理因素也是增加食管内脏敏感性的重要因素,在紧张的状态下可导致胃酸分泌的增加,从而加重病情^[2]。目前临床治疗上主要以质子泵抑制剂(PPI)为主要治疗方法,其通过CYP2C19和CYP3A4同工酶代谢;它们的活性受外源性和内源性(药物遗传)因素的影响,具有较强的抑制胃酸分泌的作用,被广泛用于治疗胃食管反流病以及其他与酸有关的疾病^[3]。但仍旧有部分患者治疗效果并不理想,且由于用药时长没有明确的标准,大量以及过量使用,也引起不良反应的发生,所以合理安全用药是目前治疗所关注的问题。本组研究对PPI治疗GERD的不同用药时长进行对比分析,为临床治疗时长提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料:选取本院2020年9月-2021年9月收治的GERD患者80例,根据疾病类型分为反流性食管炎(RE)组与非糜烂性反流病(NERD)组,其中RE组40例,男18例,女22例,年龄21-72岁,平均年龄 45.6 ± 10.3 岁,研究组40例,男15例,女25例,年龄20-70岁,平均年龄 45.4 ± 10.5 岁。RE入选标准:有典型RE烧心和反流症状的患者,持续1个月以上,且每周发作3次以上,内镜检查有明显反流性食管炎;NERD入选标准:有典型GERD的胃灼热感或胸痛患者,胃镜检查食管粘膜无破损,反流性疾病问卷分数 ≥ 12 分。排除标准:有消化道肿瘤者,有胃、食管手术史,有其他脏器功能不全者,不能够接受胃镜检查以及PPI治疗者,无法配合研究者等。所有患者均签署知情同意书,两组患者其年龄、性别之间差异不具有统计学意义($P>0.05$),可以进行比较。

表1 两组患者不同治疗时长临床疗效比较(n,%)

治疗时长		RE组 N=40 (%)	NERD组 N=40 (%)	χ^2	P
4周	总有效	15 (37.5)	14 (35)	0.054	0.816
	无效	25 (62.5)	26 (65)		
8周	总有效	34 (85)	25 (62.5)	5.230	0.022
	无效	6 (15)	15 (37.5)		
12周	总有效	36 (90)	28 (70)	5.000	0.025
	无效	4 (10)	12 (30)		

2.2 两组患者不良反应发生率比较:两组患者均有腹泻、皮疹、头晕等不良反应发生,其中RE组在4周的不良反应发生率为5%,8周为7.5%,12周时为25%,NERD组的不良反应发生率分别为2.5%、5%、20%,两组之间不良反应发生无明显统计学差异(P 均大于0.05)。无论是RE组还是NERD组,12周不良反应发生率明显高于8周时,其差异具有统计学显著性($P<0.05$),详见表2。

1.2 方法:两组患者均给予奥美拉唑肠溶胶囊(浙江金华康恩贝生物制药公司,国药准字:H19991118,规格:20mg)进行治疗,用法:每20mg口服每日两次早晚餐前半小时,分别在治疗4周、8周、12周时进行临床疗效分析,并进行比较。

1.3 观察指标:所有患者均进行临床疗效评判,生存质量评估以匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)和综合医院焦虑抑郁量表(HADS)评分进行比较,并进行不良反应统计比较,以及影响PPI治疗因素分析。

1.4 评价标准:①疗效评价^[4]:根据症状评分标准进行评价,无症状为0分,在提示下可意识到症状存在,但可忍受为1分,可意识症状存在,但不影响工作为2分,症状明显,不能忍受,影响工作或需要休息为3分。症状积分降低超过80%为显效,超过50%为有效,不超过50%为无效。总有效=显效+有效。②PSQI评分:根据量表中参与计分的18个自评条目,组成7个构成因子,每个因子以0-3分计分,累计 ≥ 8 分表示存在睡眠障碍。

③HADS评分,针对近一个月的精神状态评估,共14个条目,分值 ≥ 8 分表示存在焦虑或抑郁。

1.5 统计学方法:应用SPSS26.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学显著性。

2 结果

2.1 两组患者不同治疗时长临床疗效比较:RE组治疗后4周、8周、12周临床总有效率分别为37.5%、85%、90%,NERD组总有效率分别为35%、62.5%、70%,两组患者8、12周总有效率明显高于4周,其中RE组临床总有效率明显高于NERD组,其差异显著具有统计学意义($P<0.05$),而8周与12周临床总有效率差异不明显,不具有统计学意义($P>0.05$),详见表1

表 2 两组患者不同不良反应发生率比较(n,%)

组别	RE 组(n=40)	NERD 组(n=40)
4 周	2 (5)	1 (2.5)
8 周	3 (7.5) *	2 (5) *
12 周	10 (25) *	8 (20) *
χ^2 *	4.501	4.114
P*	0.034	0.043

2.3 两组患者生存质量评估: 两组患者治疗前后分别进行 PSQI 与 HADS 评分比较, 治疗前各项比较均无统计学差异 ($P>0.05$), 两组患者治疗后 PSQI 与 HADS 评分明显下降, 其中 RE 组在 8 周与 12 周时评分均低于 NERD 组, 其差异显著具有统计学意义 ($P<0.05$), 详见表 3

表 3 两组患者生存质量评估 ($\bar{x} \pm s$)

治疗时长		RE 组(n=40)	NERD 组(n=40)	t	P
治疗前	PSQI	12.5 ± 2.3	12.9 ± 2.6	0.728	>0.05
	HADS	13.5 ± 2.7	13.8 ± 2.9	0.478	>0.05
4 周	PSQI	10.2 ± 1.8	10.3 ± 1.6	0.262	>0.05
	HADS	11.3 ± 2.2	11.5 ± 2.3	0.397	>0.05
8 周	PSQI	6.3 ± 1.5	7.5 ± 1.6	3.460	<0.05
	HADS	5.5 ± 1.1	6.5 ± 1.3	3.713	<0.05
12 周	PSQI	4.5 ± 1.2	6.2 ± 1.3	6.077	<0.05
	HADS	4.2 ± 0.8	5.8 ± 1.1	7.279	<0.05

2.4 影响 PPI 治疗效果的亚组分析: 以 8 周 PPI 为例进行疗效亚组分析, 结果显示 PSQI 评分小于 8 分、HADS 评分小于 8 分的患者中, PPI 的治疗效果更佳, 其差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 详见表 4

表 4 影响 PPI 治疗效果因素的 logistics 回归分析

	回归系数	P 值	EXP(B) 的 95% 置信区间	
			下限	上限
年龄	-0.031	0.075	-0.064	0.003
性别	-0.070	0.075	-0.148	0.007
睡眠障碍				
评分<8 分	0.027	0.010*	0.006	0.047
评分>8 分				
焦虑/抑郁				
评分<8 分	0.033	0.001*	0.015	0.051
评分>8 分				
疾病类型	0.021	0.124	-0.006	0.045

3 讨论

胃食管反流主要是由于患者食管括约肌出现功能障碍所导致的胃内容物反流, 长时间可导致食管下段粘膜损伤、炎性反应等。严重可出现溃疡、食管穿孔等并发症^[5]。导致 GERD 发生的主要原因是不良的生活习惯、不规律饮食、精神压力过大等。目前在临床上治疗主要以 PPI 为首选药物^[6], 能够有效抑制胃酸, 其疗效得到临床证实。奥美拉唑属于经典 PPI 用药, 是目前大多数消化系统疾病的常用药物, 主要作用于 H^+-K^+-ATP 酶, 能够快速抑制基础和刺激引起的胃酸分泌, 并且作用强大且持久^[7]。奥美拉唑安全性高, 不良反应少, 耐受性好, 但是随着临床大量用药, PPI 的治疗也同时存在这个体差异, 较长时间的使用 PPI 导致不良反应的发生率增加的问题也日益突出。GERD 是 PPI 使用的适应症, 但是 PPI 治疗的最佳疗程以及延长治疗是否能够提高疗效, 目前临床上具有很多分歧。

本组研究采用奥美拉唑治疗 GERD, 根据患者的镜下检查分为 RE 与 NERD 型, 均给予相同的治疗, 并且在 4 周、8 周、12 周时进行临床疗效评估, 结果显示, 随着 PPI 治疗时间延长, 临床疗效逐渐提高, 虽然其 12 周达到较高的临床疗效, 但与 8 周相比较, 并无统计学差异 ($P>0.05$), 同时 RE 的临床疗效要优于 NERD 组, 其差异显著具有统计学意义 ($P<0.05$)。两组患者在不良反应评估中显示, 在治疗 4、8 周时不良反应不明显, 但在 12 周时则出现较多不良反应, 其差异显著具有统计学意义 ($P<0.05$), 但本组患者均可耐受。两组患者治疗前后分别进行 PSQI 与 HADS 评分比较,

治疗前各项比较均无统计学差异 ($P>0.05$), 两组患者治疗后 PSQI 与 HADS 评分明显下降, 其中 RE 组在 8 周与 12 周时均评分低于 NERD 组, 其差异显著具有统计学意义 ($P<0.05$)。对两组患者进行疗效分析中, 睡眠障碍、焦虑抑郁状态是影响临床疗效的原因因素。

RE 与 NERD 虽然在病理状态下存在较大的差异, 但是在治疗前两组患者的睡眠障碍、焦虑抑郁状态无明显差异, 在治疗后期, RE 患者的睡眠障碍、焦虑抑郁状态均要优于 NERD, 说明患者精神状态与食管粘膜的损伤程度并无明显相关性, 但精神状态又是影响临床疗效的因素, 如长期患病的患者一直受着临床症状的困扰, 导致患者精神状态差, 而长期的精神状态差又影响了粘膜敏感度, 加重了症状感知, 导致患者治疗效果差, 这与以往报道相一致。另有研究显示精神疾病的增加与食管高敏感状态呈正性相关^[8]。故在针对 GERD 患者采用 PPI 治疗的同时, 应多关注患者的精神状态, 从而提高临床疗效。在本组研究中治疗 8 周可达到较好的临床疗效, 且患者不良反应较少, 安全性更高, 考虑是长期用药可能是导致肠道易感性增高, 胃泌素分泌影响了微量营养素的吸收等^[9]。

PPI 是治疗 GERD 的首选药物, 但是很多学者对其不同用药时长, PPI 的临床效果提出了质疑。在 2021ACG 临床指南中, GERD 的推荐 PPI 使用时长为 8 周^[10], 但在临床上有较多学者认为延长使用时长可有助于患者粘膜的恢复。有些临床学者采用 2 周-3 个月的治疗时长, 然而这些都没有足够的研究数据给予支撑, 所以延长治疗时长是否能够真正的控制疾病并降低复发, 仍旧没有确切的回答。但冯军安、苏德云、徐晓军等关于不同时长 PPI 治疗 GERD 的疗效分析中, 认为 6 周治疗效果要明显优于 4 周与 8 周, 且不良反应少^[11-13]。另外, 关于不同疗程 PPI 治疗 LA 分级 A/B 级糜烂性食管炎的研究显示, 在治疗轻度糜烂性食管炎患者中, 4 周与 8 周疗效上并无明显差异, 但是初始治疗的患者 8 周复发率相对 4 周低^[14]。与此同时, 维持性使用 PPI 时, 人们开始关心其所带来的不良反应以及副作用, 有相关研究证实, 长时间使用 PPI 可增加肠道菌群感染的风险^[15], 甚至引起癌变^[16]。所以在治疗时应该做好控制治疗时长。在日本一项相关研究中, 采用小剂量 PPI 进行治疗 4 周, 后增加剂量治疗 2 周, 如症状缓解不明显, 继续增加剂量治疗 2 周, 结果显示 8 周症状缓解最高可达 91.5%^[17]。本组研究中分别以临床 4 周和推荐用药的 8 周, 以及延长治疗时长的 12 周, 对患者的临床疗效进行比较分析, 为临床安全治疗提供可靠依据。

在本组研究中 PPI 治疗 8 周可达到较好的临床疗效, 且患者不
(下转第 48 页)

(上接第 25 页)

不良反应较少,安全性更高,可提高患者生存质量,同时治疗过程中应关注患者的精神状态,促进患者康复。但是其不足是本组研究中数据列举相对较少,还需要更多的数据进行验证,为临床的安全用药提供更有力的支持。

参考文献:

[1]尹兆钰. 莫沙必利联合 PPI 埃索美拉唑治疗胃食管反流病的症状、不良反应及疗效观察[J]. 家庭医药, 2018.

[2]赖荣昌, 邓彦雯, 魏九金. 胃食管反流病患者精神心理状态及其对质子泵抑制剂治疗的影响[J]. 海南医学, 2019, 30(1):3.

[3]Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011. 12(6): 873–88.

[4]张志权. 胃食管反流病患者应用 PPI 制剂的效果观察及对其不良情绪的影响[J]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生:00286–00287.

[5]邹科文, 谢远辉, 叶向明, 等. PPI 治疗胃食管反流病(GERD)的临床研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(8):2.

[6]张敏, 黄智春, 杨林铎. PPI+H2RA 联合治疗对有夜间症状的胃食管反流病患者生存质量的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014(12):710–713.

[7]李丹, 聂占国. 质子泵抑制剂治疗胃食管反流病的研究进展[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2021, 8(1):4.

[8]张晓, 刘海峰, 王伟岸. 质子泵抑制剂难治的胃食管反流病的流行病学特征[J]. 武警医学, 2015(4):3.

[9]梅彦, 陈淑洁, 似健敏, 等. 两种量表联合评价胃食管反流病分级治疗的疗效[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(5):406–407.

[10]Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022. 117(1): 27–56.

[11]冯军安. 不同疗程奥美拉唑治疗胃食管反流病的临床疗效比较. 中国民康医学. 2018. 30(06): 59–60.

[12]苏德云. 胃食管反流病给予不同疗程奥美拉唑治疗的对比分析. 中外医疗. 2019. 38(15): 131–133.

[13]徐晓军, 江雅峰. 奥美拉唑不同疗程治疗胃食管反流病的疗效观察. 中国药房. 2014. 25(20): 1870–1872.

[14]Hsu PI, Lu CL, Wu DC, et al. Eight weeks of esomeprazole therapy reduces symptom relapse, compared with 4 weeks, in patients with Los Angeles grade A or B erosive esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. 13(5): 859–66.e1.

[15]Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018. 123(2): 114–121.

[16]Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. (12): CD010623.

[17]Furuta T, Shimatani T, Sugimoto M, et al. Investigation of pretreatment prediction of proton pump inhibitor (PPI)-resistant patients with gastroesophageal reflux disease and the dose escalation challenge of PPIs-TORNADO study: a multicenter prospective study by the Acid-Related Symptom Research Group in Japan. *J Gastroenterol*. 2011. 46(11): 1273–83.