

铝碳酸镁联合质子泵抑制剂治疗 胃食管反流性咽喉炎疗效观察

李荣萍* 肖社平

广东省佛山市顺德区乐从医院消化内科(528315)

背景:与胃食管反流相关的慢性咽喉炎称为胃食管反流性咽喉炎(GERL)。GERL 常规治疗效果欠佳,临床上常表现为难治性咽喉炎。**目的:**观察铝碳酸镁联合质子泵抑制剂(PPI)治疗 GERL 的疗效和安全性。**方法:**600 例根据临床症状、咽喉部体征和 24 h 双通道食管 pH 监测结果诊断的 GERL 患者纳入研究。患者随机分为治疗组和对照组,每组 300 例。两组患者均接受常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用铝碳酸镁片 1.0 g tid 和雷贝拉唑钠肠溶片 20 mg bid,疗程 4~6 周。比较两组患者的 24 h 食管 pH 监测结果和临床症状评分,根据临床症状和体征改善情况进行疗效评价。**结果:**治疗组与对照组基线情况差异无统计学意义。治疗后,治疗组食管近、远端 pH <4 时间百分比和 DeMeester 计分较治疗前明显降低,且明显低于对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗组临床症状评分改善情况和总有效率(96.7%对 66.3%)亦显著优于对照组($P < 0.01$)。两组治疗过程中均未出现严重不良反应。**结论:**在常规治疗咽喉炎的基础上联合应用铝碳酸镁和 PPI 对 GERL 疗效显著且安全,值得在临床上推广应用。

关键词 胃食管反流; 咽喉炎; 铝碳酸镁; 质子泵抑制剂; 临床试验

Efficacy of Hydrotalcite Combined with Proton Pump Inhibitor for Gastroesophageal Reflux Laryngopharyngitis LI Rongping, XIAO Sheping. Department of Gastroenterology, Lecong Hospital, Shunde District, Foshan City, Guangdong Province (528315)

Background: Gastroesophageal reflux laryngopharyngitis (GERL) is a subtype of chronic laryngopharyngitis which is associated with gastroesophageal reflux. Patients in this condition are difficult to achieve optimal efficacy by conventional therapy and are frequently present as refractory laryngopharyngitis. **Aims:** To assess the efficacy and safety of hydrotalcite combined with proton pump inhibitor (PPI) for GERL. **Methods:** Six hundred GERL patients with laryngopharyngeal signs and symptoms and confirmed by 24-hour dual-probe esophageal pH monitoring were enrolled and randomly divided into two groups, treatment group ($n = 300$) and control group ($n = 300$). All patients received conventional therapy. Patients in treatment group received hydrotalcite tablets 1.0 g tid combined with sodium rabeprazole enteric-coated tablets 20 mg bid for 4-6 weeks in addition. Results of 24-hour esophageal pH monitoring and clinical symptom score were compared between the two groups. The efficacy was evaluated based on improvement of clinical signs and symptoms. **Results:** Patient characteristics at baseline were similar in both groups. After treatment, the time percentage of pH <4 in proximal and distal esophagus, as well as the DeMeester score in treatment group were significantly decreased ($P < 0.01$) and were superior to those in control group after treatment ($P < 0.01$). Improvement in clinical symptom score and the overall efficacy (96.7% vs. 66.3%) in treatment group were also superior to those in control group ($P < 0.01$). No severe adverse events were seen during treatment course in both groups. **Conclusions:** Hydrotalcite combined with PPI and conventional therapy is safe and effective for GERL and worthy of wide application.

Key words Gastroesophageal Reflux; Laryngopharyngitis; Hydrotalcite; Proton Pump Inhibitor; Clinical Trials

胃食管反流病(GERD)系指胃内容物反流入食管,引起不适症状和(或)并发症的一种疾病。大量

证据表明胃食管反流可引起食管外症状,如慢性咳嗽、咽喉炎、哮喘等,GERD 与耳鼻喉部症状和体征的关系日益密切^[1]。国外文献报道,耳鼻喉科门诊约 10% 的患者症状与反流有关^[2];国内亦有多项研

究^[3,4]发现部分慢性难治性咽喉炎(50%~67.7%)与GERD有关,胃食管反流为慢性咽喉炎的病因之一。与胃食管反流相关的慢性咽喉炎称为胃食管反流性咽喉炎(gastroesophageal reflux laryngopharyngitis, GERL)或咽喉反流(laryngopharyngeal reflux),常见症状包括咽喉疼痛、咽部异物感、慢性咳嗽、声音嘶哑、频繁清喉、吞咽不适等,但均为非特异性,烧心、反酸等典型反流相关症状仅在不到半数的GERL患者中出现^[1]。GERL常规治疗效果欠佳,临床上常表现为难治性咽喉炎,严重影响患者的生活质量。对于此类患者,除咽喉炎的常规治疗外,尚需针对胃食管反流进行对症治疗。本研究旨在观察铝碳酸镁联合质子泵抑制剂(PPI)治疗GERL的疗效和安全性。

对象与方法

一、研究对象

600例于2004年5月~2012年5月在佛山市顺德区乐从医院就诊、临床诊断为GERL的患者纳入研究,其中男340例,女260例,年龄26~58岁,平均(43.2±15.1)岁,病程(8.3±1.7)个月。GERL临床诊断标准^[5-7]:①具有癔球感、咽部异物感、慢性咳嗽、声音嘶哑、习惯性清喉、吞咽不适、吞咽困难、吞咽痛、咽喉疼痛、反酸、烧心等临床症状;②具有杓状软骨红斑或水肿、声带红斑或水肿、声门下水肿、喉室缩窄、后联合肥大、息肉样增生、喉部黏液增多、声带假性裂等咽喉部体征;③食管近端pH<5.5。入组患者均曾接受清咽、利喉等常规治疗但效果欠佳,并经相应检查排除伴有肿瘤、上呼吸道感染、Barrett食管、糜烂性食管炎、胃十二指肠糜烂或溃疡的患者。研究方案经乐从医院伦理委员会批准,入组患者均对研究方案知情同意。

采用随机数字表法将入组患者分为治疗组和对照组,每组300例。治疗组男180例,女120例,年龄(44.1±13.6)岁,病程(8.3±1.4)个月;对照组男160例,女140例,年龄(42.4±14.7)岁,病程(8.4±1.6)个月。两组间性别、年龄、病程差异无统计学意义。

二、治疗方案

两组患者均接受清咽、利喉、抗感染等治疗。治疗组在常规治疗的基础上加用铝碳酸镁片(商品

名:威地美,重庆华森制药有限公司,国药准字H50021189,0.5g/片)和雷贝拉唑钠肠溶片(商品名:瑞波特,江苏豪森药业股份有限公司,国药准字H20020330,10mg/片),疗程4~6周。铝碳酸镁片1.0g tid,三餐后1~2h咀嚼后温水吞服;雷贝拉唑钠肠溶片20mg bid,早晚餐前15~30min口服。

三、检查项目

治疗前后分别行24h双通道食管pH监测和喉镜检查,观察食管和咽喉酸反流情况以及咽喉部表现。24h食管pH监测使用Orion II便携式pH记录仪(Medical Measurement Systems)。经鼻插入双通道pH导管,远端pH电极放置于下食管括约肌(LES)上方5cm处,近端pH电极放置于距远端电极15cm处^[4],连接记录仪,连续监测24h。次日将采集到的数据传输至计算机,使用相应软件进行分析。监测前须停用铝碳酸镁、雷贝拉唑以及其他可能影响监测结果的药物3d,空腹8h以上。喉镜检查使用Olympus ENF-VT电子鼻咽喉镜。

四、临床症状评分和疗效评价

1. 临床症状评分:分别于治疗前以及治疗2周和4周后进行GERL相关临床症状评分,纳入评价的症状包括反酸、烧心、吞咽困难、吞咽痛、咽喉疼痛、咽部异物感、咳嗽、声音嘶哑。症状程度评分:0分,无症状;1分,轻度症状,能忍受,对日常生活无明显影响;2分,中度症状,对日常生活和睡眠有影响;3分,重度症状,不能忍受,不能进行正常日常生活和睡眠。症状频率评分:0分,无;1分,1~2d/周;2分,3~4d/周;3分,5~6d/周;4分,1周内7d均有症状。单项症状评分为症状程度评分与症状频率评分之和,临床症状总分为各单项症状评分之和。

2. 疗效评价:疗程结束后,根据临床症状评分和喉镜下咽喉部表现改善情况进行疗效评价。显效:临床症状消失,喉镜检查局部无充血水肿;有效:临床症状评分较治疗前下降,喉镜检查局部充血水肿减轻;无效:临床症状和喉镜检查局部体征均无改善。总有效例数=显效例数+有效例数。

五、统计学分析

应用SPSS 16.0统计软件,计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 P

<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般情况

所有人组患者均完成治疗方案以及治疗前后的检查和评估,无退出和失访病例。

二、24 h 食管 pH 监测

治疗前,治疗组与对照组间 24 h 食管 pH 监测结果无明显差异。治疗后,治疗组食管近、远端 pH <4 时间百分比和 DeMeester 计分较治疗前明显降低,且明显低于对照组治疗后,差异均有统计学意义;对照组治疗前后 24 h 食管 pH 监测结果无明显差异(见表 1)。

三、临床症状评分

治疗前,治疗组与对照组间临床症状评分无明显差异。治疗 2 周和 4 周后,两组临床症状评分均较治疗前明显改善,组内总体差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗组治疗 2 周和 4 周后临床症状评分均显著优于对照组(见表 2)。

表 1 治疗组和对照组治疗前后 24 h 食管 pH 监测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	pH <4 时间百分比(%)		DeMeester 计分
		食管近端	食管远端	
对照组				
治疗前	300	3.7 ± 1.6	8.4 ± 2.5	33.9 ± 12.6
治疗后	300	3.6 ± 1.7	8.1 ± 2.9	32.1 ± 13.2
治疗组				
治疗前	300	3.8 ± 1.5	8.2 ± 2.7	34.5 ± 14.7
治疗后	300	0.6 ± 0.2*▲	2.4 ± 0.9*▲	12.1 ± 4.2*▲

* 与同组治疗前比较, $P < 0.01$; ▲ 与对照组治疗后比较, $P < 0.01$

表 2 治疗组和对照组治疗前后临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
对照组	300	16.4 ± 5.2	14.8 ± 4.9	10.7 ± 3.4
治疗组	300	16.1 ± 4.8	9.3 ± 3.7*	5.4 ± 2.2*

* 与同时点对对照组比较, $P < 0.01$

四、疗效评价

疗程结束后,治疗组显效 211 例,有效 79 例,总有效率为 96.7%;对照组显效 62 例,有效 137 例,总有效率为 66.3%。治疗组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义(见表 3)。

表 3 治疗组和对照组疗效比较 $n(\%)$

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	300	62(20.7)	137(45.7)	101(33.7)	199(66.3)
治疗组	300	211(70.3)	79(26.3)	10(3.3)	290(96.7)*

* 与对照组比较, $P < 0.01$

五、不良反应

治疗过程中,治疗组和对照组患者均未出现严重不良反应。

讨 论

慢性咽喉炎是一种可由多种病因引起的临床常见疾病,来自咽喉以及食管的长期非特异性刺激均可能造成咽喉不适。由于病因的多样性,清咽、利喉、抗感染等常规治疗对部分慢性咽喉炎患者疗效欠佳。因此针对病因的治疗对于慢性咽喉炎患者具有重要意义。

近年来有较多证据表明胃食管反流与咽喉症状,尤其是部分慢性难治性咽喉炎有密切联系,部分 GERD 患者可表现为慢性咽喉炎。有学者指出,临床上对于慢性难治性咽喉炎患者,在排除其他原因且常规治疗效果较差时,应考虑症状可能与胃食管反流有关^[8]。目前观点认为 GERL 可能主要存在两种发病机制:①胃内容物通过食管-咽反流,胃酸和胃蛋白酶直接损伤咽喉黏膜;②食管远端酸刺激引起的迷走神经反射可能导致慢性咳嗽和反复清喉^[1,8]。尽管咽喉反流和胃食管反流时,酸性物质均可造成黏膜损伤,但食管黏膜具有抗酸能力,食管的蠕动性收缩可迅速清除反流物,食管黏膜中的碳酸酐酶可促使 CO_2 合成 HCO_3^- 以中和反流物中的 H^+ ,提高食管内 pH 值,这些机制均可保护食管黏膜免受损伤;咽喉部则不具备上述内源性抗反流机制,因此对反流物的刺激更为敏感,更易发生黏膜损伤^[5]。本组患者的临床表现和咽喉部体征符合咽喉反流^[5,6],且均经 24 h 双通道食管 pH 监测发现食管近端 $\text{pH} < 5.5$ 。目前咽喉反流的诊断推荐多点(食管近端和远端联合)pH 监测,近端 pH 临界值推荐为 5.5^[7],故本组患者可明确为 GERL。

近年关于 GERL 的治疗研究较多。抑制胃酸分泌是 GERD 的基本治疗方法,因此 GERL 的治疗亦以 PPI 为主,亦有使用促动力药的报道。汪菁峰等^[4]分别以奥美拉唑和 5-羟色胺₄(5-HT₄)受体部

分激动剂替加色罗治疗 GERL 患者,结果显示奥美拉唑治疗组临床症状和食管 pH 值均显著改善,而替加色罗治疗组仅临床症状获得改善,食管 pH 值改善不明显。梁志根^[9]发现在常规治疗的基础上加用西沙必利治疗 GERL,疗效显著优于单用常规治疗。

本研究中治疗组患者使用的雷贝拉唑钠肠溶片主要成分为雷贝拉唑钠,可附着于胃壁细胞表面,通过抑制 H^+/K^+ -ATP 酶抑制胃酸分泌。口服雷贝拉唑钠 20 mg 可在 1 h 内发挥药效,2~4 h 内血药浓度达峰值,初次使用雷贝拉唑钠 23 h 后可抑制基础胃酸分泌和由食物刺激产生的胃酸分泌,抑制率分别为 69% 和 82%,时间长达 48 h,表明该药可长期持续地抑制胃酸分泌。

PPI 虽能抑制胃酸分泌,但对已分泌的胃酸没有作用,因此治疗 GERL 时应在 PPI 的基础上加用其他抗酸药物。本研究中与雷贝拉唑钠肠溶片联合使用的铝碳酸镁片是一种抗酸和胃黏膜保护类药物,具有独特的大分子层状网络结构,能迅速中和胃酸,可逆性地结合胆酸,保持胃内 pH 3~5 的最佳生理环境,能迅速改善或缓解胃酸过多引起的各种病症,因此可作为 GERL PPI 治疗的补充^[10~12]。

有研究^[13]发现咽喉反流物中的胃蛋白酶可时间、剂量依赖性地促进正常喉上皮细胞增殖,提示胃蛋白酶在咽喉反流引起的黏膜损伤中发挥重要作用。而铝碳酸镁除中和胃酸外,尚能持续阻止胃蛋白酶和胆酸对黏膜的损伤,增强黏膜保护因子的作用。此作用进一步提示铝碳酸镁在 GERL 的治疗中可作为 PPI 的补充。

本研究治疗组患者在清咽、利喉、抗感染等常规治疗的基础上加用铝碳酸镁和雷贝拉唑,两者分别通过抑制胃酸分泌和中和胃酸减轻酸反流对咽喉黏膜的损伤,此外铝碳酸镁尚能阻止胃蛋白酶对咽喉黏膜的损伤。治疗后随访显示治疗组食管近、远端 pH < 4 时间百分比和 DeMeester 计分较治疗前显著降低且显著低于对照组治疗后,临床症状评分改善情况和总有效率亦显著优于对照组。上述结果表明,在常规治疗咽喉炎的基础上联合应用铝碳酸镁和 PPI 对 GERL 疗效显著且安全,值得在临床上推广应用。

参考文献

- 汪安江,陈旻湖. 反流性咽喉炎的发病机制和诊治进展[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35 (4): 213-217.
- Vaezi MF. Therapy Insight: gastroesophageal reflux disease and laryngopharyngeal reflux [J]. V Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2005, 2 (12): 595-603.
- 李莹,崔亚娟,罗艳,等. 慢性顽固性咽喉炎与胃食管反流病的相关性探讨[J]. 美国际创伤杂志, 2012, 11 (2): 20-21.
- 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.
- Remacle M, Lawson G. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 14 (3): 143-149.
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 127 (1): 32-35.
- Becker V, Graf S, Schlag C, et al. First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux [J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16 (6): 1096-1101.
- 余晔,邱英. 胃食管反流病相关性耳鼻咽喉表现[J]. 临床误诊误治, 2010, 23 (6): 580-582.
- 梁志根. 西沙必利治疗伴有胃食管反流的咽喉炎的疗效分析[J]. 海南医学, 2006, 17 (7): 68.
- 胡开祥. 铝碳酸镁和雷贝拉唑治疗胆囊切除术后伴胆汁反流的胃炎作用比较[J]. 吉林医学, 2012, 33 (13): 2772-2773.
- 滕景侠. 奥美拉唑联合莫沙必利、铝碳酸镁治疗胃食管反流病的临床研究[J]. 中国当代医药, 2012, 19 (15): 50-51.
- 吴贵荣,雷蕊兄,李利娟,等. 铝碳酸镁治疗胆汁反流性胃炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10 (13): 112-113.
- Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, et al. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells [J]. Laryngoscope, 2012, 122 (6): 1317-1325.

(2012-08-19 收稿;2012-11-05 修回)