

根除幽门螺杆菌与胃食管反流病疗效间的关系研究

李常伟, 古 赛[△]

(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

编者按:HP 感染是消化性溃疡、胃癌、慢性萎缩性胃炎等消化道疾病的主要致病因素。有研究指出,根除 HP 可改善 HP 感染相关疾病的预后,但与之伴随的是,随着胃黏膜的萎缩状态的改善,胃酸分泌增加,从而增加了酸反流的机会,导致 GERD 的发病率增加。目前,国际上对根除 HP 是否会加重 GERD 的酸反流仍存在争议。本文通过比较根除 HP 感染对 GERD 患者内镜下的表现、酸反流的症状的影响,观察到根除 HP 后,不导致酸反流的增加及 GERD 症状加重。然而,由于本文的样本量较小、观察时间较短,根除 HP 对 GERD 的远期效果的影响、24 h 食管 pH 值的变化以及抗 HP 后胃黏膜萎缩的恢复等一系列问题,仍需进一步研究。——陈东风

摘要:目的 探讨根除幽门螺杆菌(HP)与胃食管反流病(GERD)疗效间的关系。方法 选取 GERD 患者 254 例,分为非糜烂性反流病(NERD)组和糜烂性食管炎(EE)组,再进一步分为 HP 阳性组、HP 阴性组,HP 阳性组随机分为不抗 HP 治疗组和抗 HP 治疗组,抗 HP 治疗组行 HP 根除三联疗法,不抗 HP 治疗组和 HP 阴性组仅服用雷贝拉唑(20 mg 每天 2 次);10 d 后所有患者仅服用雷贝拉唑(20 mg 每天 2 次)直至试验疗程 2 个月。试验结束时 EE 组行胃镜检查,所有患者均行食管酸反流测定和¹³C 呼气试验检测 HP。结果 179 例患者完成了临床研究(NERD 组 119 例,其中抗 HP 治疗组 47 例,不抗 HP 治疗组 32 例,HP 阴性组 40 例;EE 组 60 例,其中抗 HP 治疗组 24 例,不抗 HP 治疗组 15 例,HP 阴性组 21 例)。NERD 组中抗 HP 治疗组 36 例患者 HP 转阴(76.6%),EE 组中抗 HP 治疗组 18 例 HP 转阴(75.0%)。NERD 组或 EE 组中 HP 根除成功患者组分别与 HP 根除失败组、不抗 HP 治疗组、HP 阴性组在治疗前后症状、食管炎症和食管酸反流方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 根除 HP 治疗与 GERD 疗效间没有明显相关性。

关键词:螺杆菌,幽门;根除治疗;胃食管反流;治疗结果

中图分类号:R571

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)29-3879-03

The relationship between helicobacter pylori eradication and curative effect of gastroesophageal reflux disease

Li Changwei, Gu Sai[△]

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between helicobacter pylori(HP)eradication and curative effect of gastroesophageal reflux disease(GERD). **Methods** Two hundred and fifty four patients with GERD were prospectively recruited for endoscopy and acid reflux evaluation. According to the results of gastroscope, the eligible patients were divided into non-erosive reflux disease (NERD) and erosive esophagitis (EE) group, and each divided into HP positive and HP negative group, the HP positive group were randomly divided into the anti HP treatment group and not. These patients were assigned to rabeprazole triple therapy (the anti HP treatment group) or rabeprazole(20 mg, twice per day) single(other groups) for 10 d, then rabeprazole (20mg, twice per day) was given to all patients until two months. Then all patients underwent acid reflux evaluation, EE group underwent endoscopy, and all patients underwent a ¹³C urea breath test 4 weeks after cessation of rabeprazole to determine HP status. **Results** One hundred and seventy nine GERD patients were included in the study(NERD group 119 cases, including anti HP treatment group 47 cases, not anti HP treatment group 32 cases, HP negative group 40 cases; EE group 60 cases, including anti HP treatment group 24 cases, not anti HP treatment group 15 cases, HP negative group 21 cases). HP was eradicated in 76.6% of the NERD anti HP treatment group and in 75.0% of the EE anti HP treatment group. Overall, there is no difference between the anti HP treatment group and other groups on these aspects, including symptom, esophagitis and acid reflux improvement. **Conclusion** There are no significant correlation between HP eradication and GERD.

Key words: helicobacter pylori; eradication therapy; gastroesophageal reflux; effect treatment outcome

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)指胃内容物反流入食管、口腔(包括喉部)或肺所致的症状和并发症^[1],在胃镜下又分为三型,即非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和 Barrett 食管。GERD 是西方国家常见的胃肠动力障碍性疾病,在西欧和北美发病率为 10%~20%^[2-3],但近些年来,

GERD 在亚太地区发病率也呈明显上升趋势^[4]。广大学者已对幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, HP)感染是消化性溃疡、胃癌等消化道疾病的主要致病因素达成共识,但随着广泛抗 HP 感染治疗后出现的与 HP 感染相关的一些慢性胃病发病率的下降,GERD 的发病率却不降反升^[5]。HP 与 GERD 的相关性如何,根治 HP 后是否有助于 GERD 的疗效,目前仍存在争

议,为此,本研究旨在探讨根除 HP 与 GERD 的疗效之间的关系,以期为 GERD 的治疗提供循证学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 9 月至 2014 年 4 月本院门诊及住院患者 254 例。入选标准:符合胃食管反流病问卷表(GERDQ)初筛大于或等于 8 分^[6-7],胃镜检查排除其他器质性食管疾病者。根据参考文献^[8]制定排除标准:(1)有消化性溃疡病史;(2)各种原因明确的继发性食管炎,如放疗后的放射性食管炎,物理化学损伤所致的食管炎;(3)严重反流病相关并发症(如狭窄和 Barrett 食管等);(4)近 3 个月内抗 HP 治疗或应用过非甾体类消炎药(NASID);(5)4 周内服用过 PPI 类药物;(6)既往有腹部手术史;(7)各种心肺肝等重大疾病及妊娠;(8)有焦虑抑郁等情感障碍等;(9)拒绝行胃镜等检查。所有患者均签署胃镜检查及临床试验研究知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组 被纳入的患者,依据胃镜结果分为 NERD 组和 EE 组,两组再各分为 HP 阳性组、HP 阴性组,依据随机对照表将 HP 阳性组分为不抗 HP 治疗组和抗 HP 治疗组。

1.2.2 治疗 (1)生活饮食等方面健康教育。(2)各组疗程为 2 个月^[9-10]。抗 HP 组给予 HP 根除治疗(雷贝拉唑 20 mg 每天 2 次,克拉霉素 0.5 g 每天 2 次,阿莫西林 1 g 每天 2 次)10 d,后单独服用雷贝拉唑(20 mg 每天 2 次)至试验 2 个月;不抗 HP 治疗组和 HP 阴性组仅服用雷贝拉唑(20 mg 每天 2 次)2 个月。

1.2.3 随访 分别于试验第 2、4、6、8 周时随访行症状评估;试验结束时所有患者行食管酸反流评估,EE 组行胃镜下食管黏膜情况评估,所有患者均于疗程结束 4 周后行¹³C 呼气试验评估 HP。

1.2.4 内镜检查评估 内镜下采用洛杉矶分级(LA)标准评估食管黏膜病变程度。正常(0 分):食管黏膜没有破损;A 级(1 分): ≥ 1 个食管黏膜破损,长径小于 5 mm;B 级(2 分): ≥ 1 个食管黏膜破损,长径大于 5 mm,但没有融合性病变;C 级(3 分):黏膜破损有融合,但小于 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。

1.2.5 食管酸反流评估 应用食管 Ph 测定仪测定食管酸反流,采用 DeMeester 评分标准进行评估(DeMeester ≥ 14.72 分认为食管酸暴露异常)。

1.2.6 HP 评估标准 采用¹³C 呼气试验和快速尿素酶试验两种 HP 检测方法,胃镜检查取距幽门约 2 cm 内的胃黏膜组织 3 块行快速尿素酶试验。两种检测方法中有一项或一项以上为阳性测定 HP(+),均为阴性测定 HP(-)。

1.2.7 症状评估 症状评分标准采用 GERDQ,4 个相关因素(烧心、反流、症状影响睡眠、症状需用药物缓解)在过去 1 周内不出现(0 分),有 1 d 出现(1 分),2~3 d 出现(2 分),4~7 d 出现(3 分);2 个反流负相关症状(上腹痛、恶心)评分标准与之相反。两者评分之和即为症状总评分,评分 0~18 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 纳入试验患者共 254 例,NERD 组 185 例,13 例患者因自觉症状明显好转未完成疗程自行停药,6 例患者因恶心、纳差加重自行停药,45 例患者不愿复查胃镜而脱落,治疗期间发现高血压、糖尿病而退出试验共 2 例;EE 组 69 例,2 例患者因烧心好转不明显自行退出试验,7 例患者不愿复查胃镜而脱落。共 179 例患者完成了临床研究(NERD 组 119 例,其中抗 HP 组 47 例,不抗 HP 组 32 例,HP 阴性组 40 例;EE 组 60 例,其中抗 HP 组 24 例,不抗 HP 组 15 例,HP 阴性组 21 例),各组患者在年龄、性别、饮食及体质指数等方面均有可比性($P > 0.05$)。

2.2 HP 根除情况 NERD 组抗 HP 治疗中 36 例(76.6%)根除 HP 成功,EE 组抗 HP 治疗中 18 例(75.0%)根除 HP 成功。

2.3 症状改变情况 见表 1、2。

2.4 食管酸反流评估比较 见表 3、4。

2.5 食管黏膜病变情况比较 见表 5。

表 1 NERD 组治疗前后症状评分情况($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	HP 根除成功组($n=36$)	HP 根除失败组($n=11$)	不抗 HP 治疗组($n=32$)	HP 阴性组($n=40$)
治疗前	10.42 \pm 2.29	11.27 \pm 2.80	10.63 \pm 2.28	11.10 \pm 2.72
治疗后	4.31 \pm 1.77 ^a	3.91 \pm 1.30 ^{ab}	3.94 \pm 1.52 ^{ab}	3.95 \pm 1.58 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P > 0.05$, 与治疗组 HP 根除成功组比较。

表 2 EE 组治疗前后症状评分情况($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	HP 根除成功组($n=18$)	HP 根除失败组($n=6$)	不抗 HP 治疗组($n=15$)	HP 阴性组($n=21$)
治疗前	10.39 \pm 2.66	11.33 \pm 2.50	10.67 \pm 2.92	11.10 \pm 2.76
治疗后	4.56 \pm 1.72 ^a	3.33 \pm 1.97 ^{ab}	4.00 \pm 2.00 ^{ab}	4.43 \pm 2.25 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P > 0.05$, 与治疗组 HP 根除成功组比较。

表 3 NERD 组治疗前后酸反流积分情况($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	HP 根除成功组($n=36$)	HP 根除失败组($n=11$)	不抗 HP 治疗组($n=32$)	HP 阴性组($n=40$)
治疗前	33.99 \pm 17.44	29.63 \pm 10.00	35.99 \pm 15.42	36.19 \pm 13.50
治疗后	10.93 \pm 6.96 ^a	9.08 \pm 4.55 ^{ab}	9.57 \pm 6.50 ^{ab}	11.25 \pm 5.80 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P > 0.05$, 与治疗组 HP 根除成功组比较。

表 4 EE 组治疗前后酸反流积分情况 ($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	HP 根除成功组 (n=18)	HP 根除失败组 (n=6)	不抗 HP 治疗组 (n=15)	HP 阴性组 (n=21)
治疗前	31.54 ± 11.83	30.17 ± 10.74	30.78 ± 10.70	32.48 ± 9.37
治疗后	10.40 ± 4.51 ^a	9.38 ± 2.20 ^{ab}	11.50 ± 5.40 ^{ab}	9.97 ± 3.98 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P > 0.05$, 与治疗组 HP 根除成功组比较。

表 5 EE 组治疗前后食管黏膜病变评分情况 ($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	HP 根除成功组 (n=18)	HP 根除失败组 (n=6)	不抗 HP 治疗组 (n=15)	HP 阴性组 (n=21)
治疗前	2.11 ± 0.97	1.67 ± 0.52	2.40 ± 0.63	2.33 ± 0.73
治疗后	0.22 ± 0.55 ^a	0.17 ± 0.41 ^{ab}	0.33 ± 0.62 ^{ab}	0.38 ± 0.59 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P > 0.05$, 与治疗组 HP 根除成功组比较。

3 讨 论

近年来由于我国饮食、生活习惯等变化,GERD 发病率呈上升趋势^[11]。该病是上消化道动力障碍性疾病,是长期胃内容物反流造成局部炎症性病损,从而产生反酸、烧心、胸骨后烧灼痛、吞咽困难及呛咳等症状;其病因及发病机制尚未完全明确,包括多种病因引起的抗反流屏障减弱、食管清除力下降、组织抵抗力下降、胃排空延迟等。HP 感染与 GERD 的关系一直存在争议^[12]。北欧学者 Nordenstedt 等^[13]发表的一篇基于一般人群的研究表明,HP 感染与 GERD 症状无明显关系。2011 年 saad 等^[14]纳入 10 篇随机对照试验进行 Meta 分析,从临床症状和内镜表现等角度统计分析,支持根治 HP 不会对 GERD 产生影响。而 2012 年 Ashktorab 等^[15]发表的一篇对 2 020 例患者进行的临床研究表明,HP 感染与 GERD 存在负相关,提示 HP 对食管可能具有保护作用。因此,HP 感染同 GERD 之间的关系悬而未决。

本研究发现,HP 感染的 GERD 患者给予根除 HP 治疗与不采取根除治疗组在临床症状、食管黏膜炎症和酸反流评分方面均未显示有明显的差异,HP 根除成功的患者组也未在临床症状、食管黏膜炎症和酸反流评分方面显示出与其他患者组的显著差异,因此,根除 HP 并不一定作为治疗 GERD 的必要手段,而抑酸治疗则能明显改善 GERD 患者的症状、食管黏膜损害及降低食管酸反流。由于本试验研究病例数尚不足,观察时间也有限,对根治 HP 后对 GERD 的长远效果及复发率有无影响尚需进一步研究证实。

参考文献:

[1] 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.

[2] Fedorak RN, Zanten S, Bridges R. Canadian digestive health foundation public impact series: gastroesophageal reflux disease in Canada; incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact [J]. *Can J Gastroenterol*, 2010, 24(7): 431-434.

[3] Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease; A systematic review [J]. *Gut*, 2005, 54(5): 710-717.

[4] Cheung TK, Wong BC, Lam SK. Gastro-oesophageal reflux disease in Asia - Birth of a `new disease` [J]. *Drugs*, 2008, 68(4): 399-406.

[5] Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, et al. Prevalence of

gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(1): 26-29.

[6] Dent J, Jones R, Vakil N, et al. A management strategy for GERD based on the Gastroesophageal reflux disease questionnaire (GerdQ) [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(244): 34-35.

[7] 中国胃食管反流病研究协作. 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.

[8] 余小虎, 朱金水, 邱夏地, 等. HP 根除影响胃食管反流病患者预后的临床及病理分析 [J]. *中国临床医学*, 2005, 12(2): 228-230.

[9] DeVault KR, Castell DO, American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(1): 190-200.

[10] Fock KM, Talley N, Hunt R, et al. Report of the Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(4): 357-367.

[11] 王睿, 贺佳. 胃食管反流病的流行病学研究进展 [J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27(7): 733-736.

[12] 王吉耀, 涂传涛. 从循证医学的观点看幽门螺杆菌与胃食管反流病的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(38): 2667-2669.

[13] Nordenstedt H, Nilsson M, Johnsen R, et al. Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux in a population-based study (The HUNT study) [J]. *Helicobacter*, 2007, 12(1): 16-22.

[14] Saad AM, Choudhary A, Sathyamurthy AA, et al. Effect of helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): Meta-Analysis of randomized controlled trials [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(2): 129-135.

[15] Ashktorab H, Entezari O, Nouraei M, et al. Helicobacter pylori protection against reflux esophagitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(11): 2924-2928.