

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.03.001

围绝经期女性胃食管反流病的临床特征分析*

陈 萍, 李 霞, 杨朝霞[△]

(重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400010)

[摘要] 目的 分析围绝经期女性胃食管反流病(GERD)的临床特点,提高对该期女性 GERD 的认识。方法 对该院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月门诊及住院确诊 GERD 的 246 例患者的临床资料、胃镜检查及 24 h 食管阻抗-pH 监测结果进行回顾性分析;按性别将患者分为女性组和男性组,根据月经情况又将女性组分为围绝经期组和非围绝经期组 2 个亚组,对比分析各组患者的临床特点。**结果** 女性组 NERD 所占比例较男性组高,以非典型症状为主诉的发生率也高于男性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);女性组中国绝经期组、非围绝经期组反酸发生率均低于男性组($P < 0.05$);围绝经期组弱酸反流次数与非围绝经期和男性组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 围绝经期女性 GERD 多以非典型症状为主要表现,内镜、24 h 食管阻抗-pH 联合监测是诊断围绝经期女性 GERD 的选择。

[关键词] 胃食管反流;食管炎;围绝经期;性别因素;24 h 食管阻抗-pH 监测

[中图分类号] R571

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)03-0289-03

Analysis on clinical characteristics of gastroesophageal reflux disease in perimenopausal women*

Chen Ping, Li Xia, Yang Zhaoxia[△]

(Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features of gastroesophageal reflux disease (GERD) and improve recognition of GERD among perimenopausal women. **Methods** The clinical data, gastroscopic examination and 24 h multichannel intraluminal esophageal impedance-pH monitoring of 246 outpatients and inpatients with definitely diagnosed GERD in our hospital from January 2014 to December 2015 were analyzed retrospectively; they were divided into the female group and male group according to gender, then based on the menstruation situation, the female group was re-divided into perimenopause subgroup and non-perimenopause subgroup. The clinical features were compared among various groups. **Results** The proportion of NERD in the female group was higher than that in the male group and the occurrence rate of atypical symptoms as the main complaint was also higher than that in the male group, the differences were statistically different ($P < 0.05$); in the perimenopause subgroup and non-perimenopause subgroup of female group, the incidence rate of acid reflux was lower than that in the male group ($P < 0.05$); in the perimenopause subgroup, the number of weakly acid reflux episodes was more than that in the non-perimenopause subgroup and male group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The atypical symptoms are the main manifestation in perimenopausal women with GERD. The combined monitoring of endoscopy plus 24 h ambulatory impedance-pH may be a better choice for diagnosing perimenopausal women GERD.

[Key words] gastroesophageal reflux; esophagitis; perimenopause; sex factors; 24 h multichannel intraluminal esophageal impedance-pH monitoring

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管并对食管黏膜持续损伤诱发一系列不适症状的疾病,是消化道常见疾病之一,且近年来其发病率呈上升趋势^[1-2]。由于 GERD 临床表现多样,其诊断较为困难。40~60 岁为 GERD 高峰发病年龄,而女性在该年龄段多处于围绝经期,主观症状多,给该疾病的诊断带来更大的困难。目前少有文献报道围绝经期女性 GERD 的特点分析,笔者在临床实践中亦发现此期女性 GERD 患者常被漏诊或误诊。本研究拟通过对近 2 年在本院消化内科确诊的 GERD 患者临床症状、内镜及 24 h 食管阻抗-pH 联合监测结果进行分析,总结出 GERD 患者不同性别的特点及围绝经期女性 GERD 患者的临床特点,为临床诊治提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本科门诊及本院住院部 2014 年 1 月至 2015 年 12 月就诊的 GERD 患者 246 例,所有患者均接受 GERD 问卷(GerdQ)、胃镜检查及 24 h 食管阻抗-pH 监测。将 24 h 食管动态 pH 监测结果反流指数(DeMeester 评分)≥14、72 分或胃镜下发现食管炎(reflux esophagitis, RE)作为入选 GERD 标准。依据性别将 246 例患者分为女性组(144 例, 58.5%)和男性组(102 例, 41.5%)。女性组年龄 19~80 岁,平均(48.29±10.23)岁,病程(29.92±13.92)个月;男性组年龄 21~76 岁,平均(47.84±12.08)岁,病程(25.33±11.49)个月;两组年龄、病程比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据月经情况将女性组分为围绝经期组(64 例, 44.4%)和非围绝

经组(80例,55.6%)2个亚组。本研究方案由本院伦理委员会审批通过,所有入组患者均知情同意。纳入标准:(1)有反酸、胃灼热、嗝气、非心源性胸痛等临床症状;(2)无食管或胃肠道手术史;(3)未服用可引起胃灼热或反酸的药物;(4)知情同意,自愿参加。排除标准:(1)消化性溃疡、恶性肿瘤等器质性病变;(2)不能耐受上述检查或因依从性差未完成上述检查;(3)糖尿病、自身免疫性疾病等累及消化道的全身性疾病。

1.2 方法

1.2.1 临床症状观察 观察记录 GERD 患者的临床症状,食管反流典型症状如胃灼热、反酸、反食;非典型症状如慢性咳嗽、咽喉炎、咽部异物感、哮喘、嗝气等。并采用标准方法完善胃镜检查,若发现 RE 则行洛杉矶分级标准分为 A、B、C、D 4 级。

1.2.2 GerdQ 问卷 要求患者回忆过去 7 d 内各症状发生的频率,依“0 d”,“1 d”,“2~3 d”,“4~7 d”将其频率分为 4 个等级。症状包括 3 个部分:(1)阳性症状计分(胃灼热、反流症状发生频率)分别计 0、1、2、3 分;(2)阴性症状计分(上腹痛、恶心症状发生频率)分别计 3、2、1、0 分;(3)阳性影响计分(因胃灼热或反流影响睡眠及额外服用抗酸药等非处方药物频率)分别计 0、1、2、3 分;6 题总得分最高为 18 分。GerdQ 计分大于或等于 8 分提示 GERD 诊断。

1.2.3 24 h 食管阻抗-pH 监测 应用便携式阻抗-pH 监测仪进行 24 h 动态 pH 监测,检查前 1 周停用抑酸药物和促胃动力药,检查当天禁食、禁饮至少 6 h。检查时将阻抗-pH 导管经鼻置于食管内,阻抗导管的中心位置分别位于食管下括约肌(LES)上方 3、5、7、9、15、17 cm 处,pH 电极置于 LES 上 5 cm 处。监测过程中患者需准确记录饮食、立卧位时间和症状相关事件。所得数据导入计算机用相关软件进行分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计分析软件,计量资料符合正态分布、方差齐的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布数据(非酸反流数据)用中位数及四分位间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点 本研究共纳入 GERD 患者 246 例,女性组 144 例,有 60 例(41.7%)以反酸、胃灼热、反食等典型症状为主诉,84 例(58.3%)以非典型症状如咳嗽、嗝气、咽部异物感、吞咽困难等表现为主诉;男性组 102 例,有 72 例(70.6%)以典型症状为主诉,仅 30 例(29.4%)以非典型症状为主诉,两组比

较差异有统计学意义($P = 0.002$)。两组患者中,女性组 RE 56 例(38.9%),NERD 88 例(61.1%);男性组 RE 58 例(56.9%),NERD 44 例(43.1%),女性组 NERD 患者比例高于男性组($P = 0.049$)。

2.2 各组反流症状发生情况 女性组中围绝经期组、非围绝经期组反酸发生率均低于男性组($P < 0.05$),胃灼热和反食症状发生率差异无统计学意义($P > 0.05$);围绝经期组与非围绝经期组各典型症状发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。3 组患者均表现出多种非典型症状,其中咽喉炎和咽部异物感发生率在各组均比较高。围绝经期组嗝气和睡眠障碍的发生率高于非围绝经期组和男性组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 各组典型症状发生率的比较[n(%)]

项目	围绝经期组 (n=64)	非围绝经期组 (n=80)	男性组 (n=102)
反酸	28(43.8) ^a	42(52.5) ^a	76(74.5)
胃灼热	40(62.5)	54(67.5)	80(78.4)
反食	36(56.3)	48(60.0)	62(60.8)

^a: $P < 0.05$,与男性组比较。

表 2 各组非典型症状发生率的比较[n(%)]

项目	围绝经期组 (n=64)	非围绝经期组 (n=80)	男性组 (n=102)
咽喉炎	34(53.1)	36(45.0)	50(49.0)
吞咽困难	8(12.5)	14(17.5)	12(11.8)
咳嗽	28(43.8)	32(40.0)	36(35.3)
咽部异物感	38(59.4)	44(55.0)	54(52.9)
嗝气	34(53.1) ^{ab}	24(30.0)	22(21.6)
睡眠障碍	36(56.3) ^{ab}	22(27.5)	32(30.8)
哮喘	8(12.5)	10(12.5)	10(9.8)

^a: $P < 0.05$,与男性组比较;^b: $P < 0.05$,与非围绝经期组比较。

2.3 GerdQ 积分 围绝经期组 GerdQ 积分为(9.53±1.90)分,非围绝经期组为(9.80±2.52)分,男性组为(9.35±2.47)分,两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 24 h 食管阻抗-pH 监测结果 3 组比较,总反流次数、酸反流次数、非酸反流次数及 DeMeester 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。围绝经期组弱酸反流次数与非围绝经期组和男性组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组 24 h 食管 pH-阻抗联合监测指标比较[M(P₂₅, P₇₅)]

指标	围绝经期组	非围绝经期组	男性组
总反流次数(n)	52.0(37.0,76.0)	50.0(32.8,69.5)	46.0(34.0,64.0)
酸反流(pH<4)(n)	32.0(27.0,55.0)	39.0(23.3,55.3)	34.0(23.0,48.0)
弱酸反流(4<pH<7)(n)	13.0(7.0,18.8) ^{ab}	9.0(5.3,15.8)	9.0(3.0,13.0)
非酸反流(pH>7)(n)	1.5(0.3,2.8)	1.0(0.0,3.0)	2.0(1.0,4.0)
DeMeester 评分(分)	39.9(27.5,49.0)	39.1(26.3,50.6)	42.8(25.5,63.0)

^a: $P < 0.05$,与男性组比较;^b: $P < 0.05$,与非围绝经期组比较。

3 讨 论

GERD 是一种常见的复发性疾病,严重影响患者的生存质量,在西方国家发病率较高,近年来国内外调查发现 GERD 发病率呈逐渐上升趋势^[1-2]。Bytzer 等^[3]研究发现女性 NERD 发病率较男性高,而男性 RE 更多见。在本研究中女性 NERD 比例高于男性,在病程、年龄方面差异无统计学意义,这与国内外研究结果基本一致^[3-4]。男性 RE 比例高与吸烟、饮酒、浓茶、咖啡等不健康生活方式相关^[5],也有研究认为 NERD 与 RE 性别比例存在差异是由于 NERD 女性患者比男性患者更容易倾向于就医造成的偏差^[6]。

GERD 患者除典型的反酸、胃灼热、反食等症状外,还可能以吞咽困难、咳嗽、咽喉炎、哮喘等非典型症状为主要表现^[7-10]。有研究发现其相关症状有性别差异^[11-13]。本研究显示女性与男性患者症状总评分无显著性差异,但女性反酸症状发生率明显低于男性组。反酸症状可能与胃食管动力异常有关,食管和近端胃动力异常是 RE 重要的发病机制,而 NERD 患者的食管动力异常程度较轻,且发生率低于 RE 患者^[14]。本研究女性 NERD 比例较男性高,以上机制或许可以解释反酸症状较男性组低。本研究发现 3 组患者咽喉炎和咽部异物感发生率均比较高,考虑因反流物反流对咽喉部损伤所致。与 GERD 明显相关的咽喉炎、咽部异物感、咽喉痛等症状的患者可占耳鼻喉科门诊患者的 10%^[10]。有研究发现暖气与 GERD 的反流事件相关,弱酸反流时 GERD 患者多表现为暖气^[15];Vakil 等^[11]的研究结果显示 GERD 患者女性暖气症状发生率比男性更多。本研究中围绝经期组暖气发生率显著高于非围绝经期组及男性组,且阻抗-pH 监测提示围绝经期组弱酸反流比例更高,这与国外研究结果符合,GERD 患者暖气考虑与食管异常酸暴露和食道动力减弱相关^[16]。本研究还发现围绝经期女性睡眠障碍较非围绝经期、男性组更多见,Fornari 等^[17]研究发现弱酸反流是夜间反流的主要反流,而夜间反流可引起 GERD 患者睡眠障碍,这也会进一步影响围绝经期 GERD 患者的生活质量。

围绝经期指女性即将绝经前卵巢功能紊乱时至绝经后 1 年内,此过程表现为月经模式改变,生育能力下降,各种慢性疾病发生的危险性逐渐上升,而且可出现某些心理及情绪方面的问题^[18]。本研究中围绝经期 GERD 患者占女性组的 44.4%,这提示女性 GERD 的发病率在围绝经期可能明显升高;国外也有研究发现围绝经期女性 GERD 发病率明显高于育龄期女性^[19]。本研究女性以非典型症状为主诉的占 58.3%,明显高于男性组(29.4%)。而这些非典型症状大多很难立即评判出是否与胃食管反流相关^[11],而且由于围绝经期女性月经模式改变、工作和生活压力增加等情况出现的潮热、焦虑、睡眠障碍等症状可能与 GERD 非典型症状重叠,或可能掩盖典型的反流症状,而误诊为围绝经期综合征或其他疾病^[20]。本研究行阻抗-pH 监测发现各组总反流次数、酸反流次数及非酸反流次数无明显差异,而围绝经期女性弱酸反流次数高于非围绝经期和男性组。传统的 24 h pH 监测只能发现 pH 值小于 4 的反流,而不能识别弱酸反流和非酸反流,已无法满足 GERD 的诊断需要^[21-22];但目前阻抗-pH 监测未能在各个中小型医院普及,对于弱酸或非酸反流的患者明确 GERD 诊断也有一定困难。因此结合本研究结果考虑女性在围绝经期 GERD 发病率

可能更高。

综上所述,与男性 GERD 患者相比,女性 GERD 患者多以不典型症状为主要表现,NERD 患者比例相对更高。在女性患者中,围绝经期 GERD 患者占很大比例,且弱酸反流更多见。该期女性由于激素水平波动带来了一系列躯体及精神心理症状,易遭受焦虑、抑郁、失眠及各种心血管和消化道症状的困扰,导致其生活质量下降,这也给 GERD 的诊断带来挑战。因此,对于围绝经期出现的各种不典型症状治疗无效时应及早完善胃镜及 24 h 食管阻抗-pH 监测。

参考文献

- [1] Nakabayashi T, Mochiki E, Kamiyama Y, et al. Impact of gastropyloric motor activity on the Genesis of reflux esophagitis after an esophagectomy with gastric tube reconstruction[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(5):1833-1839.
- [2] Petrick JL, Nguyen T, Cook MB. Temporal trends of esophageal disorders by age in the Cerner Health Facts database[J]. *Ann Epidemiol*, 2016, 26(2):151-154.
- [3] Bytzer P, Van Zanten SV, Mattsson H. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis; a post hoc analysis of 5 796 patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(7):635-643.
- [4] 徐志洁,段丽萍,王琨,等.焦虑和抑郁与胃食管反流病症状发生的相关研究[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(45):3210-3215.
- [5] 胡兆元,周丽雅,林三仁,等.十年 2 088 例反流性食管炎临床分析[J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(12):717-719.
- [6] Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain[J]. *Gut*, 2002, 51(6):885-892.
- [7] Yuksel ES, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain[J]. *Swiss Med Wkly*, 2012(142):w13544.
- [8] Saritas Yuksel E, Vaezi MF. New developments in extraesophageal reflux disease [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2012, 8(9):590-599.
- [9] Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(3):754-762.
- [10] Nasser-Moghaddam S, Nokhbeh-Zaeem H, Saniee P, et al. Oral nitrate reductase activity and erosive gastro-esophageal reflux disease; a nitrate hypothesis for GERD pathogenesis[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(2):413-418.
- [11] Vakil N, Niklasson A, Denison H, et al. Gender differences in symptoms in partial responders to proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease[J]. *United Eur Gastroenterol J*, 2015, 3(5):443-452.
- [12] Rosário DM. Epidemiology of upper gastrointestinal symptoms in Brazil (EpiGastro): a population-based study according to sex and age group[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(46):17388-17398.

参考文献

- [1] Li XL, Wong YS, Xu G, et al. Selenium-enriched Spirulina protects INS-1E pancreatic beta cells from human islet amyloid polypeptide-induced apoptosis through suppression of ROS-mediated mitochondrial dysfunction and PI3/AKT pathway[J]. *Eur J Nutr*, 2015, 54(4):509-522.
- [2] Min KJ, Lee JT, Joe EH, et al. An I κ B α phosphorylation inhibitor induces heme oxygenase-1 (HO-1) expression through the activation of reactive Oxygen species(ROS)-Nrf2-ARE signaling and ROS-PI3K/Akt signaling in an NF- κ B-independent mechanism[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(9):1505-1513.
- [3] Zou W, Chen C, Zhong Y, et al. PI3K/Akt pathway mediates Nrf2/ARE activation in human L02 hepatocytes exposed to low-concentration HBCDs[J]. *Environ Sci Technol*, 2013, 47(21):12434-12440.
- [4] Chun L, Junlin Z, Aimin W, et al. Inhibition of ceramide synthesis reverses endothelial dysfunction and atherosclerosis in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(1):77-85.
- [5] Nouhi F, Tusi SK, Abdi A, et al. Dietary supplementation with tBHQ, an Nrf2 stabilizer molecule, confers neuroprotection against apoptosis in amyloid β -injected rat[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(5):870-878.
- [6] Wang L, Wang R, Jin M, et al. Carvedilol attenuates 6-hydroxydopamine-induced cell death in PC12 cells: involvement of Akt and Nrf2/ARE pathways[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(9):1733-1740.
- [7] Li L, Dong H, Song E, et al. Nrf2/ARE pathway activation, HO-1 and NQO1 induction by polychlorinated biphenyl quinone is associated with reactive oxygen species and PI3K/AKT signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 25(209):56-67.
- [8] Liu C, Yang J, Fu W, et al. Coactivation of the PI3K/Akt and ERK signaling pathways in PCB153-induced NF- κ B activation and caspase inhibition[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 277(3):270-278.
- [9] Green DR. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors[J]. *Cell*, 2000, 102(1):1-4.
- [10] Tie G, Yan J, Yang Y, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces apoptosis in endothelial progenitor cells by inactivating the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway[J]. *J Vasc Res*, 2010, 47(6):519-530.
- [11] Tsuchiya A, Kanno T, Nishizaki T. PI3 kinase directly phosphorylates Akt1/2 at Ser473/474 in the insulin signal transduction pathway[J]. *J Endocrinol*, 2013, 28(1):49-59.
- [12] Risso G, Blaustein M, Pozzi B, et al. Akt/PKB; one kinase, many modifications[J]. *Biochem J*, 2015, 468(2):203-214.
- [13] Li L, Dong H, Song E, et al. Nrf2/ARE pathway activation, HO-1 and NQO1 induction by polychlorinated biphenyl quinone is associated with reactive oxygen species and PI3K/AKT signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 209(25):56-67.
- [14] Zagorski JW, Turley AE, Dover HE, et al. The Nrf2 activator, tBHQ, differentially affects early events following stimulation of Jurkat cells[J]. *Toxicol Sci*, 2013, 136(1):63-71.
- [15] Giudice A, Arra C, Turco MC. Review of molecular mechanisms involved in the activation of the Nrf2-ARE signaling pathway by chemopreventive agents[J]. *Methods Mol Biol*, 2010(647):37-74.
- (收稿日期:2016-07-18 修回日期:2016-10-16)
-
- (上接第 291 页)
- [13] Heitkemper MM, Jarrett M. Gender differences and hormonal modulation in visceral pain[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2001, 5(1):35-43.
- [14] Wu JC, Cheung CM, Wong VW, et al. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(6):690-695.
- [15] Kessing BF, Bredenoord AJ, Velosa M, et al. Supragastric belches are the main determinants of troublesome belching symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(9):1073-1079.
- [16] Koukias N, Woodland P, Yazaki E, et al. Supragastric belching: prevalence and association with gastroesophageal reflux disease and esophageal hypomotility[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(3):398-403.
- [17] Fornari F, Blondeau K, Mertens V, et al. Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by Impedance-pH monitoring[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(2):148-157.
- [18] 张绍芬, 郁琦. 围绝经期的治疗策略[J]. *现代妇产科进展*, 2010, 19(3):5-8.
- [19] Infantino M. The prevalence and pattern of gastroesophageal reflux symptoms in perimenopausal and menopausal women[J]. *J Am Acad Nurse Pract*, 2008, 20(5):266-272.
- [20] 李华, 汪晖. 围绝经期妇女的绝经症状及其影响因素调查分析[J]. *护理研究*, 2015, 29(4):415-419.
- [21] Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, et al. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Med*, 2010, 123(7):583-592.
- [22] Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care—the ProGERD study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(1):154-164.
- (收稿日期:2016-07-21 修回日期:2016-10-09)