

## 药物联合治疗咽喉反流的临床评价

刘军 臧艳姿 谢为民 马嵩 王广科

**【摘要】** 目的 探讨联合用药咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)治疗的临床效果。方法 以反流症状指数量表(reflux symptom index, RSI)评分 > 13 分和(或)反流检查计分量表(reflux finding score, RFS)评分 > 7 分定为阳性,为 LPR 疑似患者 58 例,其中 RSI 评分阳性 51 例次,RSF 评分全部阳性。按照视觉模拟量表对自身症状主观评价后分为轻、中、重三度。58 例患者按随机数字表法分为综合治疗组(口服奥美拉唑和多潘立酮,含服甘桔冰梅片)和对照组(口服奥美拉唑)。连续治疗 3 个月评价疗效。结果 治疗前后根据视觉模拟量表评分显示,综合治疗组 30 例显效 19 例,有效 8 例,总有效率 90.0%;对照组 28 例显效 10 例,有效 9 例,总有效率 67.9%;综合治疗组疗效优于对照组( $\chi^2 = 4.33, P < 0.05$ )。纤维喉镜检查显示综合治疗组 30 例中有效 24 例(80%),无效 6 例(20%),总有效率 80.0%;对照组 28 例中有效 15 例(53.6%),无效 13 例(46.4%),总有效率 53.6%;综合治疗组疗效优于对照组( $\chi^2 = 4.59, P < 0.05$ )。患者咽喉部主要症状缓解时间比较,综合治疗组较对照组所需时间短,差异均有统计学意义( $P$  值均 < 0.01)。结论 奥美拉唑联合多潘立酮和甘桔冰梅片治疗 LPR 比单用奥美拉唑可能有更好的疗效。

**【关键词】** 咽疾病; 喉疾病; 胃食管反流; 药物疗法,联合

咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)的主要致病因素是胃酸和胃蛋白酶,临床上主要应用抗酸制剂和质子泵抑制剂治疗。而上消化道动力异常是 LPR 基本发病机制,应用改善上消化道动力药物及辅助治疗喉部症状药物在 LPR 治疗中是否必要,目前尚无定论。我院自 2006 年 11 月至 2009 年 2 月对联合用药治疗 LPR 进行了前瞻性随机对照研究。

### 资料与方法

#### 一、对象及分组

对咽部异物感、声嘶、慢性咳嗽、反复清嗓、发音易倦等咽喉部症状疑似 LPR 的患者,由本院同一首诊医师指导患者填写 Belafsky 等<sup>[1]</sup>制定的反流症状指数量表(reflux symptom index, RSI),共 9 项,患者对每项症状有无及严重程度自我评分(0~5 分)。将 RSI 评分 > 13 分定为阳性,反之为阴性。一位固定医师(该医师不知道患者治疗方法)使用纤维喉镜检查疑似患者咽喉部并填写 Belafsky 等<sup>[1]</sup>制定的反流检查计分量表(reflux finding score, RFS),共 8 项,RSF 评分 > 7 分为阳性,反之为阴性。RSI 评分和(或)RSF 评分阳性为疑似咽喉反流患者,共 58 例,其中 RSI 评分阳性 51 例次,RSF 评分 58 例全部阳性。患者均自愿加入,同意接受相关检查和治疗,并签署知情同意书。病例排除标准:①伴呼吸道急性感染者;②经检查发现咽喉部肿瘤患者;③有

慢性扁桃体炎、慢性咽喉炎、慢性鼻-鼻窦炎、茎突过长综合征的患者;④有胃肠动力药物、抑制胃酸分泌药物及胃黏膜保护药物使用史。

患者对自身症状的主观评价:按照视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS 评分 0~10)分为轻、中、重三度,轻度:VAS:0~3 分;中度:VAS > 3~7 分;重度:VAS > 7~10 分。在评价整体严重程度时,要求患者根据问题在 VAS 标尺上标出。若 VAS > 5 分则表明患者的生活质量受到影响。

入选的 58 例患者中,男 31 例,女 27 例;年龄 22~56 岁;病史 3 个月至 6 年;随机数字表法将 58 例患者分为两组。对照组 28 例,男 15 例,女 13 例;年龄中位数为 35.5 岁,25 分位数为 26.8 岁,75 分位数为 47.3 岁;病史中位数为 44.0 个月,25 分位数为 32.8 个月,75 分位数为 56.3 个月。综合治疗组 30 例,男 16 例,女 14 例;年龄中位数为 40.5 岁,25 分位数为 31.3 岁,75 分位数为 48.0 岁;病史中位数为 42.5 个月,25 分位数为 30.3 个月,75 分位数为 55.5 个月。两组患者年龄、病程及病情程度经秩和 Mann-Whitney  $U$  检验差异均无统计学意义( $U$  值分别为 342.5、412.5、392.5,  $P$  值均 > 0.05)。

#### 二、治疗方法及疗效评定标准

对照组:奥美拉唑(常州四药制药有限公司)20 mg,每日 2 次,饭前 30 min 服用,连续 3 个月。综合治疗组:奥美拉唑 20 mg,每日 2 次,饭前 30 min 服用;多潘立酮(西安杨森制药有限公司)10 mg,每日 3 次,饭前 30 min 服用;甘桔冰梅片(重庆华森制药有限公司)0.4 g,每日 3 次,含服;所有药物连续使用 3 个月。治疗期间禁烟、酒、茶、咖啡及辛辣食物,晚餐 3 h 后就寝,睡眠时头高位,观察临床疗效。无中途

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2010.03.018

作者单位:450003 郑州,河南省人民医院耳鼻咽喉科

通信作者:刘军,Email:lj0371ent@163.com

退出及不能连续正规服药者。

疗效评定标准分 VAS 症状评分和纤维喉镜镜检查 RSF 评分: VAS 症状评分减少  $\geq 75\%$  为显效, 减少  $< 75\% \sim > 25\%$  为有效; 减少  $\leq 25\%$  或加重为无效; 纤维喉镜检查 RSF 评分  $\leq 7$  分为有效, RSF  $> 7$  分为无效。

三、统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件包, 抗酸治疗前后两组症状缓解时间经 Normality 检验均符合正态分布, 采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 并进行配对  $t$  检验; 治疗有效率采用  $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组 LPR 患者 VAS 症状评分疗效比较

综合治疗组 30 例自评显效 19 例, 有效 8 例, 总有效率 90.0%; 对照组 28 例自评显效 10 例, 有效 9 例, 总有效率 67.9%。VAS 症状自评综合治疗组疗效优于对照组, 差异有统计学意义(总有效率比较:  $\chi^2 = 4.33, P$  值  $< 0.05$ , 表 1)。

表 1 两组 LPR 患者 VAS 症状评分疗效的比较 [例 (%) ]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
综合治疗组	30	19(63.3)	8(26.7)	3(10.0)	27(90.0)
对照组	28	10(35.7)	9(32.1)	9(32.1)	19(67.9)

注: 两组总有效率比较  $\chi^2 = 4.33, P = 0.039$

二、治疗后两组纤维喉镜检查比较

纤维喉镜检查 RSF 评分, 综合治疗组 30 例中有效 24 例 (80.0%), 无效 6 例 (20.0%); 对照组 28 例中有效 15 例 (53.6%), 无效 13 例 (46.4%)。医师检查 RSF 评分综合治疗组疗效优于对照组, 两组差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.59, P = 0.032$ )。

三、治疗后两组患者咽喉部主要症状缓解时间比较

综合治疗组较对照组治疗后咽喉部异物感、发声障碍、慢性咳嗽和反复清嗓缓解所需时间短, 差异有统计学意义 ( $P$  值均  $< 0.01$ , 表 2)。

本研究中患者症状自评无效的综合治疗组 3 例 (10.0%) 和对照组 9 例 (32.1%) 患者, 均行 24 h 双探针 pH 监测证实为 LPR, 加大奥美拉唑剂量至 40 mg, 一日 2 次, 共 3 个月, 患者症状均缓解。

讨 论

LPR 的发生机制尚未阐明, 推断可能由于: ①食管上括

约肌功能障碍及上消化道动力障碍导致胃内容物反流到咽喉部, 使胃酸-胃蛋白酶、胰蛋白酶对咽喉部黏膜及周围组织的直接损伤, 与食管相比咽喉部黏膜本身对胃酸损伤更敏感; ②由于食管和支气管树都受迷走神经支配, 远端食管胃酸引起迷走神经反射导致支气管收缩, 反复清嗓、咳嗽, 间接导致黏膜损伤; 或两种机制共同作用导致咽喉反流的病理改变<sup>[2]</sup>。

LPR 的诊断<sup>[3-6]</sup>主要依赖于: ①症状 (RSI 评分) 和纤维喉镜检查结果 (RSF 评分); ②质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 的试验性治疗被部分学者推荐为最有价值的诊断标准; ③ 24 h 双探针 pH 监测是诊断 LPR 的金标准。但由于 24 h 双探针 pH 监测的普及程度和操作复杂繁琐, 在实际临床应用中具有局限性。

LPR 治疗的主要目的是缓解症状, 改善生活质量, 预防并发症。目前认为 PPI 是治疗 LPR 的一线选择, 奥美拉唑是常用的质子泵抑制剂<sup>[3,5-7]</sup>。虽然 PPI 抑酸作用强, 但单纯抑酸治疗不能改善胃的动力, 不能从根本上阻止反流, 本组患者单一应用 PPI 治疗的有效率仅为 67.9%。因此, 长期、整体、综合治疗 LPR 已经引起人们的重视, 一般治疗包括避免诱发胃酸分泌的因素如饮茶、咖啡、饮酒及进食辛辣刺激性食物等, 避免某些可能减低食管括约肌压力的药物、食物及吸烟等, 注意不在餐后 2~3 h 内就寝或取屈曲体位, 床头抬高以减轻夜间反流。联合药物治疗 LPR 主要包括抑酸剂、促动力药、抗酸剂和黏膜保护剂等。为了更好地控制咽喉部症状, 本研究综合治疗组中加用甘桔冰梅片。现代药理学研究表明, 甘桔冰梅片通过抑菌、抗变态反应作用, 可有效消除组织水肿、充血等早期病变, 减轻咽喉部症状<sup>[8,9]</sup>。

本研究中的无效患者均行 24 h 双探针 pH 监测证实为 LPR, 加大奥美拉唑剂量后症状缓解。因此, 对于 LPR 的诊治可首先使用 RSI 和 RSF 量表排除一般慢性咽喉炎, 对于 RSI  $> 13$  分和 (或) RSF  $> 7$  分的患者给与联合药物治疗, 3 个月无效者, 进行 24 h 双探针 pH 监测、食管测压、胃镜等检查, 进一步明确诊断排除合并症, 这样可以优化使用医疗资源, 也能减轻患者经济负担。在临床工作中, 对于经 3 个月联合药物治疗有效 (未达显效者) 或无效的 LPR 患者, 可加大质子泵抑制剂的剂量, 延长疗程至 6 个月。

参 考 文 献

[1] Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, et al. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat J, 2002, 81 (9 Suppl 2): 10-13.  
 [2] Book DT, Rhee JS, Toohill RJ, et al. Perspectives in

表 2 治疗后两组患者咽喉部主要症状缓解时间的比较 (周,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	咽喉部异物		发声障碍		慢性咳嗽		反复清嗓	
		例次	缓解时间	例次	缓解时间	例次	缓解时间	例次	缓解时间
综合治疗组	30	22	1.7 $\pm$ 1.2	20	1.9 $\pm$ 1.1	16	2.1 $\pm$ 1.5	16	2.3 $\pm$ 1.3
对照组	28	21	3.6 $\pm$ 1.3	18	4.3 $\pm$ 1.7	13	3.4 $\pm$ 1.1	14	3.7 $\pm$ 1.4
$t$ 值			7.73		7.26		3.32		3.56
$P$ 值			0.000		0.000		0.000		0.000

laryngopharyngeal reflux; an international survey. *Laryngoscope*, 2002, 112 (8 Pt 1): 1399-1406.

[3] Remacle M, Lawson G. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 14: 143-149.

[4] 王晓晔, 叶京英, 韩德民. 全天咽喉 pH 检测在诊断反流性咽喉部疾病中的作用. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42: 834-838.

[5] Hanson DG, Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am J Med*, 2000, 108: 112S-119S.

[6] 李进让. 咽喉反流性疾病的诊断和治疗. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44: 172-176.

[7] Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis; a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 2646-2654.

[8] 胡国华, 田理. 甘桔冰梅片治疗早期声带小结的药理及临床研究. *重庆医学*, 2003, 32: 1403-1404.

[9] 张群, 石建国, 彭先兵, 等. 甘桔冰梅片对声带小结及声带息

肉的疗效观察. *中国误诊学杂志*, 2005, 5: 3463-3464.

**编后** 本文前瞻性随机对照研究了反流性咽喉炎的药物治疗情况,发现联合用药比单纯用药有一定优越性。这类研究很有临床意义,但随机对照研究的设计一定要科学,要注意设计的严谨性。目前咽喉反流确诊的金标准是咽喉部 24 h pH 测定,采用疑似患者进行疗效评价并不科学;采用 VAS 评价咽喉反流缺乏可信度的分析,而没有采用双盲法的随机分组结果也很难令人采信。药物疗效评价的分组也很重要,本研究应分成单纯奥美拉唑组,奥美拉唑加多潘立酮组,奥美拉唑加甘桔冰梅片,奥美拉唑加多潘立酮及甘桔冰梅片组。如能增加患者胃动力的评价,有针对性地给药,更有说服力。

(收稿日期:2009-11-18)

(本文编辑:何膺远)

## 胃管状成形术在晚期下咽及颈段食管癌手术中的应用

王朝晖 陈锦 朱江 陈建超 李强 王少新

**【摘要】目的** 探讨胃管状成形术在晚期下咽及颈段食管癌切除术中的修复应用价值。方法分析四川省肿瘤医院头颈外科 2004 年 11 月—2008 年 12 月 42 例全下咽及颈段食管切除的患者予以胃管状成形后修复。**结果** 42 例患者无围手术期死亡,无胃坏死、血胸等重大并发症。发生颈部吻合口瘘 2 例,吻合口狭窄 2 例,无胸胃综合征及严重反流性食管炎发生,所有患者恢复吞咽功能,正常进食。随访 0.5~4 年,中位随访时间为 26 个月。1 年和 3 年生存率分别为 74.3% 和 48.3%。**结论** 胃管状成形用于全下咽及颈段食管癌切除修复,更加符合食管生理,缩小了胃的容积并延长了长度,减少胸胃内食物的潴留,减少对心肺的压迫及胸胃综合征的发生,并可直接吻合于舌根等较高的平面,为晚期下咽及颈段食管癌提供了一种简便可靠的修复方法。

**【关键词】** 下咽肿瘤; 食管肿瘤; 胃成形术; 吻合术,外科

下咽癌及颈段食管癌因具有侵袭性及早期临床症状隐蔽,大多数就诊患者均为中晚期病例,因此下咽癌及颈段食管癌患者经手术切除后常常形成大范围的下咽食管缺损,因此对下咽及颈段食管的一期重建便成为手术的重点和难点。咽胃吻合术由于其操作简单,手术成功率高,相对比较安全,曾广泛应用于晚期下咽癌及颈段食管癌病例,然而,传统的胃上提、咽胃吻合术存在诸多缺点,如移植胃张力下降、排空减弱以及长度有限等,可能导致严重的胃食管反流及由于胸胃扩张导致的一系列胸胃相关并发症。如何提高晚期下咽及颈段食管癌的手术成功率及更好的改善患者生存质量,一直是肿瘤外科医生的目标,张灿斌等<sup>[1]</sup>2002 年开始将胃管

状成形术应用于食管癌的手术,我科与胸外科联合将该术式应用于晚期下咽及颈段食管癌的重建术中,克服传统咽胃吻合术的缺点,2004 年 11 月—2008 年 12 月应用胃管状成形咽胃吻合术重建上消化道 42 例,克服了传统咽胃吻合术的缺点,取得良好的效果,总结报道如下。

### 资料与方法

#### 一、一般资料

本组 42 例患者中男 34 例,女 8 例;年龄 48~76 岁,中位年龄 56 岁。所有病例术前电子喉镜或食管镜下取病理证实为鳞癌。病灶部位:梨状窝癌累及环后及食管入口 14 例,下咽后壁累及食管入口 3 例,颈段食管累及梨状窝或下咽后壁 25 例。根据 2002 年第 6 版 UICC 标准进行肿瘤分期:下咽癌 17 例均为 T4, N0 2 例, N1 5 例, N2 8 例, N3 2 例;颈段食管癌 25 例分别为 T3N0M0 3 例, T3N1M0 6 例, T4N0M0

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2010.03.019

作者单位:610041 成都,四川省肿瘤医院头颈外科

通信作者:陈锦, Email: chen.jin.9@tom.com