

胃食管反流病患者质子泵抑制剂使用与胃癌发生风险的相关性分析

蔡仁颂*, 杨维忠, 崔光锐, 温必盛

海南医学院第二附属医院 消化内镜科, 海南 海口 570311

【摘要】 目的 观察食管反流病患者使用质子泵抑制剂与胃癌发生风险的相关性。方法 选取海南医学院第二附属医院消化科2020年9月至2021年9月收治的胃食管反流病患者100例,用随机数字表法将其分为研究组和对照组,每组各50例。两组患者研究开始前均实行C¹³呼气试验评估幽门螺杆菌感染情况、胃镜检查以及病理活检排除胃癌可能,研究组患者口服质子泵抑制剂治疗,对照组患者进行生活习惯宣教。宣教两组患者在试验后9、18、24个月分别实行C¹³呼吸试验、胃镜检查以及病理活检。**结果** 研究组0、9、18、24个月幽门螺杆菌阳性感染率与对照组对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组9、18、24个月的萎缩性胃炎、肠上皮化生和上皮内瘤变发生率均高于对照组($P<0.05$)。**结论** 长期使用质子泵抑制剂会增加胃食管反流病患者胃癌的发生风险。

【关键词】 胃食管反流病; 质子泵抑制剂; 胃癌; 风险

Correlation between proton pump inhibitor use and the risk of gastric cancer in patients with gastroesophageal reflux disease

Cai Rensong*, Yang Weizhong, Cui Guangrui, Wen Bisheng

Department of Gastrointestinal Endoscopy, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570311, Hainan, China

*Corresponding author: Cai Rensong, E-mail: 3360137807@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the correlation between the use of proton pump inhibitors and the risk of gastric cancer in patients with esophageal reflux disease. **Method** 100 patients with gastroesophageal reflux disease treated in our hospital from September 2020 to September 2021 were selected as the research object. They were divided into the study group and the control group with 50 cases in each group by random number analysis table. Before the experiment, carbon breath test, gastroscopy and pathological biopsy were performed in both groups. The patients in the study group were treated with oral proton pump inhibitors, and the patients in the control group did not take any intervention treatment. Carbon breath test, gastroscopy and pathological biopsy were performed in the two groups 9, 18 and 24 months after the test. **Result** There was no significant difference in the positive infection rate of *Helicobacter pylori* between the study group and the control group at 0, 9, 18 and 24 months ($P>0.05$). The incidence of atrophic gastritis, intestinal metaplasia and intraepithelial neoplasia in the study group at 9, 18 and 24 months were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Long term use of proton pump inhibitors can reduce the risk of gastric cancer in patients with gastroesophageal reflux disease.

【Key words】 Gastroesophageal reflux disease; Proton pump inhibitor; Gastric cancer; Risk

胃食管反流病是临床医学常见的胃部疾病,若不加以及时干预极有可能往胃癌方向转变的趋势。近年来,胃食管反流病发病率有逐年上升趋势,且日益年轻化。西方国家胃食管反流病发病率

增长了5倍左右,我国的发病率亦呈增加趋势^[1]。胃食管有一道抗反流屏障,不仅能够有效阻止更多的胃内容物反流,而且能够抵御反流物对食管黏膜的损伤。当防御机制降低或攻击作用增强时,平衡就会被打破,导致胃食管反流病发生,甚至诱发胃癌的发生,给患者的身体健康造成极大的破

* 通信作者:蔡仁颂, E-mail: 3360137807@qq.com

坏和生活质量带来严重不良影响^[2]。对于此病,患者生活方式的改变有助于胃食管反流病的控制,比如控制患者体重、戒烟戒酒、饮食规律等,但是仅仅改变生活方式是无法治愈胃食管反流病的。因此,一般医生及患者会选择药物治疗,口服组胺H₂受体拮抗剂,例如雷尼替丁、法莫替丁等,或者质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)奥美拉唑、兰索拉唑等。组胺H₂受体拮抗剂的治疗效果不及PPI,质子泵抑制剂的抑酸作用会在服药当日发挥,因为食管对胃酸的反流极其敏感,所以需要治疗8~12周才能显现效果^[3]。但是有学者认为对胃食管反流患者短期使用PPI会增加其胃癌的风险,所以本研究通过观察并记录长期使用PPI的胃食管反流患者胃黏膜病理形态的变化情况,分析PPI与胃癌风险的相关关系,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取海南医学院第二附属医院消化科2020年9月至2021年9月收治的100例胃食管反流病患者,采用随机数字表法将其分为研究组和对照组各50例。研究组:男性28例,女性22例,年龄20~65岁,平均为(42.7±10.8)岁;对照组:男性31例,女性19例,年龄28~67岁,平均为(41.9±9.3)岁;两组患者性别、年龄的组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者及家属对本研究均知情同意,并签署知情同意书。本研究获我院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准排除标准 纳入标准:所有患者均符合胃食管反流病诊断^[4];年龄为18~70岁;具有独立行走能力,能完成胃镜检查者;连续服用PPI超过1年者。排除标准:既往检查胃癌患者;合并严重心肺疾病,不能耐受胃镜检查者;连续停用PPI超过1个月者;不能按时参加本研究者。

1.3 方法 两组患者入组后需行C¹³呼气试验(仪器为HUBT-20A)、胃镜检查(日本富士能4400主机+450WR胃镜)及病理活检(我院病理科完成),上述检查均余入组次日清晨空腹下完成,上述检查均由医院门诊医生完成,检查者对上述入组患者不知情。

研究组患者给予PPI:奥美拉唑(常州四药制药有限公司,国药准字H10950086),口服20~60 mg/次,1~2次/d,晨起吞服或早晚各1次,7 d为1个周期,共治疗4个周期;对照组患者给予除PPI

以外的基础治疗,但不进行生活习惯干预,告知患者进食后禁止平躺,控制体重、戒烟,少食多餐等干预。

1.4 临床有效性 观察两组患者试验后9、18、24个月后的C¹³呼吸实验、胃镜检查以及病理活检结果,通过比较两组幽门螺杆菌感染率和内镜病理结果来探索有效率。

1.5 统计学方法 数据分析使用SPSS 26.0统计软件进行数据整理和分析,计量资料若符合正态分布,采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,组内比较采用Wilcoxon符号秩检验,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法进行检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 幽门螺杆菌感染率 研究组0、9、18、24个月幽门螺杆菌阳性感染率与对照组对比,差异无统计学意义($P>0.05$),但两组在0~24个月的组内比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组内镜检查病理结果 9个月时,两组患者均进行电子胃镜检查,并对可以病变部位进行活检,主要关注以下3种癌前病变:萎缩性胃炎、肠上皮化生、上皮内瘤变检查。研究组病理检查结果显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。18个月时,研究组萎缩性胃炎、肠上皮化生、上皮内瘤变发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。24个月时,研究组萎缩性胃炎、肠上皮化生、上皮内瘤变发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组9~24个月在萎缩性胃炎、肠上皮化生、上皮内瘤变检查的组内比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组9~24个月在萎缩性胃炎、肠上皮化生、上皮内瘤变检查的组内比较,差异均无统计学意义($P<0.05$)。具体见表2。

3 讨论

胃食管反流病定义为胃内容物反流至食管引起的不适症状和并发症,部分患者反流物可到达咽喉部及口腔,引起食管外症状。正常情况下,食管胃交界处的下食管括约肌、膈肌及附近的肌束及韧带等通过协同作用,在胃食管交界处共同形成以高压带,形成抗反流屏障,如果这一“屏障”遭

表1 两组幽门螺杆菌感染率比较[例(%)]

组别	0个月	9个月	18个月	24个月	Z值	P值
研究组	28(56.0)	13(26.0)	9(18.0)	12(24.0)	-8.455	<0.001
对照组	30(60.0)	15(30.0)	6(12.0)	16(32.0)	-8.569	<0.001
χ^2 值	0.164	0.198	0.706	0.794		
P值	0.685	0.656	0.401	0.373		

表2 9个月时两组患者内镜病理结果比较[例(%)]

时间	组别	萎缩性胃炎	肠上皮化生	上皮内瘤变	总异常病变
9个月时	研究组	6(12.0)	7(14.0)	9(18.0)	18(36.0)
	对照组	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.0)
	χ^2 值	-	-	-	18.78*
	P值	0.027	0.012	0.003	<0.001
18个月时	研究组	8(14.0)	9(18.0)	12(24.0)	27(54.0)
	对照组	1(2.0)	2(4.0)	0(0.0)	4(8.0)
	χ^2 值	-	5.005*	13.636*	24.731*
	P值	0.031	0.025	<0.001	<0.001
24个月时	研究组	12(24.0)	8(16.0)	15(30.0)	35(70.0)
	对照组	2(4.0)	2(4.0)	0(0.0)	4(8.0)
	χ^2 值	8.306	4.000	17.647	40.395
	P值	0.004	0.046	<0.001	<0.001
	Z _{研究组}	-2.288	-2.170	-3.054	-5.682
	P _{研究组}	0.022	0.030	0.002	<0.001
	Z _{对照组}	-0.292	-0.387	<0.001	-0.849
	P _{对照组}	0.770	0.699	1.000	0.396

注:*, Fisher确切概率法进行检验。

到破坏将导致出现胃食管反流病^[4]。胃食管反流病分为非糜烂性反流病、反流性食管炎以及巴雷特食管三类。除了心理因素,多种不良的生活习惯和环境压力都可以引起食管的敏感性增高。除了正常的酸反流,可导致此病之外,抗反流结构和功能受损(如食管下段括约肌静息状态时压力比胃内压高,起到防止胃内容物逆流进入食管的高压屏障作用)^[5]也会加大引发该疾病的概率。贲门手术后、食管裂孔疝、腹内压升高(如妊娠、肥胖、腹水等)、长期胃内压升高(如胃排空延迟、胃扩张、胃瘫等)可能导致食管下括约肌结构受损;某些激素、食物(如巧克力、高脂肪)、药物(地西洋等)也均可引起食管下括约肌一过性松弛。食管可以通过本身的蠕动和唾液中的消化作用可以清理大概90%的胃内容,在站立的时候,食管蠕动通过重力的作用将食物推入胃部消化^[6]。

胃食管反流病典型症状为烧心和反流为典型症状。烧心就是胸骨后方有严重的灼热感,反流是指胃部内容向咽部方向反流的情况。罗宏丽^[7]指出还有一些患者存在不典型的症状,比如胃反流物刺激食管时可引起胸骨后剧烈的胸痛,放射至

心前区、后背、肩部等,类似心绞痛;胃反流物刺激食管以外的器官,如刺激喉部引起咽异物感、刺激气管引起哮喘及慢性咳嗽,甚至有少部分患者以此为首发症状;其他不典型症状包括上腹痛、胃胀、嗝气、恶心、吞咽困难等症状,部分反流症状严重者可导致睡眠障碍。

关于治疗胃食管反流病患者,临床上有很多方法,比如药物治疗,组胺H₂受体拮抗剂,常用的药物包括雷尼替丁、法莫替丁、西咪替丁等;PPI,较强的抑制胃酸分泌的作用,常见药物包括艾司奥美拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、潘妥拉唑及艾普拉唑等。一些患者在用药过程中会发现,在应用一段时间的抑酸剂后,当患者停止服用药物时,有时候会出现更明显的反酸、烧心等症状,部分患者甚至会感觉症状比用药前还要严重,这种情况我们称作停药后的“酸反跳”,但由于患者并不了解“反酸跳”反应,以为是旧病复发,导致患者不敢停用PPI,选择长期服药控制此症状。PPI具有的强大的抑制胃酸分泌作用,服药后可以继发人体发生高胃泌素血症,而高胃泌素血症可能是PPI长期应用导致胃肿瘤发生风险增加的原

因。既往已有动物实验研究提示,长期应用 PPI 导致的高胃泌素血症,可能增加胃类癌(神经内分泌肿瘤)发生风险,但长期应用 PPI 治疗是否会诱发人类发生类癌一直存在争议。Brusselsaers 等^[9]报道了 2 例患者,因胃食管反流病而连续服用了 PPI,这 2 例患者在常规的胃镜检查中均发现了孤立的神经内分泌肿瘤(类癌),患者在服用 PPI 治疗期间其血清胃泌素和嗜铬粒蛋白 A (提示可能发生类癌的标志物)升高,停止 PPI 治疗后这些指标恢复正常。刘宇宏和王世鑫^[10]认为 PPI 治疗后继发的高胃泌素血症,可能诱发人的肠嗜铬样细胞类癌。本研究结果显示,两组患者在试验后 9、18、24 个月分别实行 C¹³ 呼吸试验、胃镜检查以及病理活检结果表明研究组患者萎缩性胃炎、肠上皮化生、生上皮内瘤变、总异常病变结果显著高于对照组,范昭豪等^[11]对 52 例患者进行 PPI 治疗后两组幽门螺杆菌感染率在 0、6、12、24 个月的组间比较,差异均无统计学意义。该研究于 6 个月发现肠上皮化生 6 例,萎缩性胃炎 1 例;12 个月发现肠上皮化生 8 例,萎缩性胃炎 1 例;24 个月发现肠上皮化生 13 例,萎缩性胃炎 2 例,低级别上皮内瘤变 1 例。对照组于 6 个月发现肠上皮化生 2 例;12 个月发生肠上皮化生 2 例;24 个月发现肠上皮化生 3 例,本研究结果与之相符,我们认为这与长期使用 PPI 会增加胃癌的风险有关。由于 PPI 的治疗可以诱导人体对组胺 H₂ 受体拮抗剂的耐受性,因此,只有针对严重的食管炎患者,治疗才应该先由 PPI 开始,而对于大多数轻度食管炎患者,治疗可以优先选择组胺 H₂ 受体拮抗剂(如法莫替丁)。血清嗜铬粒蛋白 A 浓度可以在某种程度上反映人体 24 小时的胃泌素暴露状态,对于因病情需要长期接受 PPI 治疗的患者,可以通过测定嗜铬粒蛋白 A 水平来调整药物剂量^[12]。其他研究者则建议,由于肿瘤的发生具有较长的潜伏期,因此,对于儿童和年轻人更应谨慎,甚至应严格限制 PPI 的使用,尤其是较长时间的药物应用。

综上所述,胃食管反流病患者长期使用 PPI 不仅可能会加剧胃功能的病理改变,致使萎缩性胃炎、肠上皮化生增加,且会有胃癌发生率增加的风险,因此在用药时应谨慎,而对于轻度患者则建议优先选择组胺 H₂ 受体拮抗剂。对于临床药理治疗研究,本研究仍存在样本量不足等缺陷,希望未来的研究能弥补这一不足,进行深入研究探讨。

参考文献

- [1] 涂蕾,陈建德.胃食管反流病的非药物治疗现状与新进展[J/CD].中华胃食管反流病电子杂志,2019,6(2):92-96.
- [2] 许国铭,方裕强,程能能,等.质子泵抑制剂(奥美拉唑)试验在胃食管反流病中的诊断价值[J].中华消化杂志,2002,22(1):7-10.
- [3] 刘占春,刘春英,高日金.埃索美拉唑与奥美拉唑对胃食管反流病 24 h 胃内 pH 效果比较[J].中国实用医药,2009,4(13):135-137.
- [4] 季锋,汪忠镐.2013 美国胃肠病学院胃食管反流病诊断和管理指南解读[J/CD].中华胃食管反流病电子杂志,2015,2(2):70-74.
- [5] 许玉双,张翠萍,杨鑫.胃食管反流病相关肺损伤与肺癌发病研究进展[J].中国实用内科杂志,2018,38(10):961-963.
- [6] 肖茹萍,姜礼双,崔亚,等.难治性胃食管反流病脾虚证 CYP2C19 基因表达及中药干预研究[J].中国中西医结合杂志,2018,38(1):25-28.
- [7] 罗宏丽,肖顺林,李秀英,等.沃诺拉赞与质子泵抑制剂根除幽门螺杆菌效果及安全性的 Meta 分析[J].中国全科医学,2019,22(29):3580-3585.
- [8] 陈仕才,宋新明,陈志辉,等.质子泵抑制剂与结直肠癌发病率的 Meta 分析[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2010,2(4):234-238.
- [9] BRUSSELAERS N, WAHLIN K, ENGSTRAND L, et al. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden[J].BMJ Open,2017,7(10):e017739.
- [10] 刘宇宏,王世鑫.近年来质子泵抑制剂的研究进展[J].中国新药杂志,2001,10(3):161-164.
- [11] 范昭豪,邓亮,钟永煜.中长期应用质子泵抑制剂与胃癌及癌前病变的相关性[J].实用医学杂志,2014,30(3):469-471.
- [12] 赵飞,张建中,曾浚.新视角——质子泵抑制剂及其体外抑制幽门螺杆菌作用研究进展[J].中国全科医学,2005(11):936-938.