

# 功能性烧心与功能性消化不良、肠易激综合征症状重叠研究\*

易智慧, 杨正兵, 冯 丽, 文茂瑶, 杨 丽<sup>△</sup>

四川大学华西医院 消化内科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 研究功能性烧心(FH)患者重叠功能性消化不良(FD)、肠易激综合征(IBS)及其亚型症状的发生率。方法 对110例以烧心为主要症状且上消化道内镜检查示食管黏膜无破损的患者行问卷调查,24 h食管多通道腔内阻流-pH(MII-pH)联合监测及质子泵抑制剂(PPI)治疗。根据罗马Ⅲ诊断标准对患者重叠FD、IBS症状的情况进行问卷调查,并根据汉密尔顿焦虑/抑郁量表(HAMA/HAMD)调查焦虑及抑郁症状的发生情况。根据24 h食管 MII-pH 监测结果及 PPI 治疗结果将患者分为非糜烂性反流病(NERD)组及 FH 组,比较两组重叠FD、IBS症状发生率及其与FD、IBS亚型重叠的情况。结果 FH组女性患者多于NERD组( $P<0.05$ );FH患者焦虑抑郁症状发生率均高于NERD患者(分别为92% vs. 75%, 88% vs. 65%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。52例(47.3%)患者重叠FD症状,31例(28.2%)重叠IBS症状,10例(9.09%)同时重叠FD症状及IBS症状。FH患者重叠FD症状及IBS症状的发生率显著高于NERD患者(分别为62% vs. 35%, 48% vs. 11.7%),差异有统计学意义( $P<0.01$ )。重叠的FD症状以上腹疼痛综合征(EPS)症状略多于餐后不适综合征(PDS)症状、IBS症状以腹泻型(IBS-D)略多于便秘型(分别为29.1% vs. 18.2%, 16.4% vs. 11.8%),但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 FH较NERD更多见于女性患者,焦虑抑郁症状发生率更高,且更易重叠FD、IBS症状,重叠的症状以EPS及IBS-D亚型更多见。

**【关键词】** 功能性烧心 焦虑抑郁症状 功能性消化不良 肠易激综合征 症状重叠

**Symptom Overlaps Between Functional Heartburn, Functional Dyspepsia, and Irritable Bowel Syndrome** Yi Zhi-hui, YANG Zheng-bing, FENG Li, WEN Mao-yao, YANG Li<sup>△</sup>. Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: yangli\_hx@scu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To determine symptom overlaps between functional heartburn (FH), functional dyspepsia (FD), and irritable bowel syndrome (IBS). **Methods** One hundred and ten patients with frequent heartburn but no mucosa breakage under endoscopy were enrolled consecutively. They were required to fill out a questionnaire. The overlapped symptoms of FD and IBS symptoms were screened using Rome Ⅲ criteria. The participants were also examined using Hamilton anxiety scale/Hamilton depression scale. All of the participants were followed with 24 h esophageal multichannel intra-luminal impedance monitoring with pH sensor (MII-pH) monitoring and proton pump inhibitor (PPI) trials. The participants were divided into non-erosive reflux disease (NERD) and FH groups. The prevalence of symptom overlaps FD and IBS, between NERD and FH groups was analyzed. **Results** Women were more likely to present with FH than with NERD ( $P<0.05$ ). The participants with FH had higher prevalence of anxiety and depression than those with NERD (92% vs. 75%, 88% vs. 65% respectively,  $P<0.05$ ). Fifty-two (47.3%) patients with heartburn symptom had FD symptoms; 31 (28.2%) had IBS symptoms, and 10 (9.09%) had both FD and IBS symptoms. Patients with FH were more likely to have symptom overlaps of FD and IBS than those with NERD (62% vs. 35%, 48% vs. 11.7%, respectively;  $P<0.01$ ). Epigastric pain syndrome (EPS), a subtype of FD, was slightly more likely to have overlapped NERD and FH symptoms than postprandial discomfort syndrome (PDS). But the difference was not significant (29.1% vs. 18.2%,  $P>0.05$ ). IBS-diarrhea was also slightly more likely to have overlapped NERD and FH symptoms than IBS-constipation. Again, the difference was not significant (16.4% vs. 11.8%,  $P>0.05$ ). **Conclusion** Female, higher prevalence of anxiety and depression, overlapped FD and IBS symptoms are more likely to appear in FH patients than in NERD patients.

**【Key words】** Functional heartburn Anxiety and depression Functional dyspepsia Irritable bowel syndrome Symptom overlap

功能性烧心(functional heartburn, FH)指的是发作性胸骨后烧灼样不适或疼痛,而缺乏胃食管反流病、组织病理依据的动力障碍性或结构性疾病

\* 四川省科技厅项目(No. 2013FZ0085、No. 2009FZ0097)和成都市科技局项目(No. 13PPYB994SF-014)资助

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: yangli\_hx@scu.edu.cn

的证据<sup>[1]</sup>。临床上 FH 的诊断极其困难。诊断 FH 首先需要排除胃食管反流病(GERD)。24 h 食管 MII-pH 因能检测各种反流,准确地判断反流物的 pH 值、性状及反流的高度,对 GERD 诊断的敏感性和特异性均高达 90%,被认为是目前检测胃食管反流的金标准<sup>[2]</sup>。但由于该检查价格因素且属于有创检查,该检查并未用于 GERD 的常规诊断手段。

FH、功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)及肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是食管、胃及肠道最具代表性的功能性疾病,常合并存在焦虑和(或)抑郁状况<sup>[3]</sup>。长期的一元论的观点以一种疾病解释患者的症状,造成临床上只注重对首要疾病的对症治疗,结果发现针对上述单一的消化道疾病的治疗效果往往不佳。我们猜测,一元论于此类患者或许并不合适,这些疾病的重叠可能不仅仅是单纯的症状合并,重叠的观点应该纳入研究者和临床医生的视野。研究这些疾病的症状重叠及焦虑抑郁状况,有助于对功能性疾病的症状群的正确认识,从而从纷繁复杂的症状中对疾病正确诊断及正确治疗。

本研究旨在通过 24 h 食管多通道腔内阻抗-pH(MII-pH)联合监测及 PPI 试验将 NERD 与 FH 患者区分开来,研究功能性烧心与 FD、IBS 及其亚型重叠的情况及焦虑、抑郁发病情况,为下一步治疗措施的选择提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2010 年 10 月至 2013 年 5 月于四川大学华西医院消化门诊选取年龄 18~65 岁具有烧心、反酸等症状且时间在 4 周以上、最近 1 周有症状;上消化道内镜检查示食管黏膜无破损者考虑 NERD 纳入研究。入选的 110 例疑诊非糜烂性反流病(NERD)患者中男 35 例,女 75 例,平均年龄(49.2±12.3)岁。排除标准:上消化道出血史或手术史、食管狭窄、食管或胃底静脉曲张、消化性溃疡、肝胆胰疾病、炎症性肠病、肠道寄生虫病、消化道肿瘤及有预警症状或体征者;就诊前 2 周内服用过 PPI、非甾体类消炎药者;不能接受胃镜检查或 24 h 食管 MII-pH 联合监测者;怀孕或哺乳期妇女;有严重的心、肝、肾、呼吸、血液、内分泌系统疾病等。所有受试者均签署知情同意书。消化道症状持续或反复 3 个月以上者均安排血常规、肝肾功能、血糖血脂、腹部彩超及胃镜、结肠镜等检查,排除器质性疾病。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 问卷调查** 根据功能性胃肠病罗马 III 标准<sup>[6]</sup>,判断患者的症状是否同时满足 FD、IBS 症状,而 FD 及 IBS 症状诊断要求患者的症状在就诊前出现至少 6 个月,近 3 个月症状符合以下标准。

**FD 症状诊断:**具有以下 1 条或多条症状:餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感,且客观检查排除了器质性疾病。①上腹疼痛综合征(EPS):必须符合以下所有条件:至少为中等程度的上腹疼痛或烧灼感,每周至少发生 1 次;疼痛呈间断性;排便或排气不能缓解;不符合胆囊或 Oddi 括约肌功能障碍诊断标准。②餐后不适综合征(PPS):必须符合以下 1 条或 2 条:正常量进食后出现餐后饱胀不适,每周至少发生数次;早饱阻碍正常进食,每周至少发生数次。

**IBS 症状诊断:**反复发作的腹痛或不适,每个月至少有 3 d 出现症状,同时合并以下 2 条或多条症状:发作时伴有排便频率改变;发作时伴有大便性状(外观)改变;排便后症状缓解。IBS 亚型分型:① IBS 便秘型( IBS-C):硬便或块状便排便比例  $\geq 25\%$ ,稀便(糊状便)或水样便比例  $< 25\%$ 。② IBS 腹泻型( IBS-D):稀便(糊状便)或水样便比例  $\geq 25\%$ ,硬便或块状便排便比例  $< 25\%$ 。

采用汉密尔顿焦虑/抑郁量表(HAMA/HAMD)<sup>[4,5]</sup>分别评估患者的焦虑及抑郁程度,总分越高提示焦虑及抑郁越严重。HAMA-14 项:总分  $\leq 7$  分,没有焦虑;总分  $\geq 8$  分,有焦虑。HAMD-17 项:总分  $\leq 6$  分,没有抑郁;总分  $\geq 7$  分,有抑郁。

**1.2.2 24 h 食管 MII-pH 联合监测** 采用 OrionII 便携式监测系统(MMS,荷兰)连续监测 24 h,pH 通道位于下食管括约肌(LES)上 5 cm 处,阻抗通道位于 LES 上 3 cm、5 cm、7 cm、9 cm、15 cm 及 17 cm 处。pH 通道示 DeMeester 积分  $\geq 14.72$  或  $\text{pH} < 4$  的总时间  $\geq 4\%$ ,两者满足任一条均为 pH 监测阳性。阻抗通道示  $\text{pH} < 4$  的反流为酸反流, $\text{pH} > 4$  为非酸反流。记录反流的次数及反流内容。症状相关概率(SAP)  $\geq 95\%$  为阳性<sup>[6]</sup>。

**1.2.3 PPI 治疗试验** 入选的所有患者予埃索美拉唑 20 mg,每天 2 次,共 14 d。疗效判断:服药后症状基本消失或至少  $\geq 50\%$  症状消失判断为有效;服药后症状基本无改善或  $< 50\%$  症状消失判断为无效。

**1.2.4 研究分组** 影响分组的 3 个条件依次为:① pH 监测阳性;②症状与反流相关(SAP  $\geq 95\%$ );③

PPI 治疗有效。只要满足上述 3 个条件中任何 1 条,则属于 NERD 组;若上述 3 个条件均不满足,则分为 FH 组。

### 1.3 统计学方法

采用率进行资料描述,用  $\chi^2$  检验进行数据统计分析,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般的临床资料

110 例患者中有 60 例确诊为 NERD,50 例诊断为 FH。两组患者均以女性多见,但 FH 组女性患者多于 NERD 组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。FH 患者焦虑、抑郁症状发生率均高于 NERD 患者(分别为 92% vs. 75%,88% vs. 65%),差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。34 例 (56.7%) NERD 患者 PPI 治疗有效。见表 1。

表 1 2 组患者的一般情况

Table 1 Clinical characteristics of participants

	NERD group (n=60)	FH group (n=50)
Gender (f/m, case)	35/25#	40/10
Age (yr.)	49.2±12.3	49.5±11.9
Anxiety (y/n,case)	45/15#	46/4
Depression (y/n,case)	39/21*	44/6
Reflux by MII-pH (a/na/m,case)	16/6/26	0/0/0
PPI trial (r/nr,case)	34/26	0/50

NERD: Non-erosive reflux disease; FH: Functional heartburn; f/m: Female/male; y/n: Yes/no; MII-pH: Multichannel intraluminal impedance monitoring with pH sensor; a/na/m: Acid reflux/ non-acid reflux/mixed reflux; r/nr: Response/no response. #  $P<0.05$ , \*  $P<0.01$ , vs. FH group

### 2.2 症状重叠情况

52 例 (47.3%) 患者重叠 FD 症状,31 例 (28.2%) 重叠 IBS 症状,10 例 (9.09%) 同时重叠 FD 及 IBS 症状。FH 患者重叠 FD 症状及 IBS 症状的发生率显著高于 NERD 患者(分别为 62.0% vs. 35.0%,48.0% vs. 11.7%),差异有统计学意义 ( $P$  均  $<0.01$ )。见表 2。

表 2 NERD、FH 患者重叠 FD 及 IBS 症状情况[例数(%)]

Table 2 Prevalence of symptom overlaps of FD and IBS in FH and NERD [case (%)]

	NERD group (n=60)	FH group (n=50)	Total
Overlapping FD	21 (35.0)*	31 (62.0)	52 (47.3)
Overlapping IBS	7 (11.7)*	24 (48.0)	31 (28.2)

FD: Functional dyspepsia; IBS: Irritable bowel syndrome.

\*  $P<0.01$ , vs. FH group

### 2.3 与 FD 及 IBS 亚型重叠情况

52 例重叠 FD 症状的患者中,EPS 症状略多于 PDS 症状,分别为 32 例及 20 例,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。31 例重叠 IBS 症状的患者中,腹泻型症状略多于便秘型,分别为 18 例和 13 例,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 NERD、FH 患者重叠 FD 及 IBS 亚型症状情况

Table 3 Prevalence of FD and IBS symptom overlaps in patients with FH and NERD

	NERD group (n=60)	FH group (n=50)	Total [case (%)]
Overlapping FD (n=52)			
EPS subtype	15	17	32 (29.1)
PDS subtype	6	14	20 (18.2)
Overlapping IBS (n=31)			
IBS-D subtype	4	14	18 (16.4)
IBS-C subtype	3	10	13 (11.8)

EPS: Epigastric pain syndrome; PDS: Postprandial discomfort syndrome; IBS-D: Diarrhea type of IBS; IBS-C: Constipation type of IBS

## 3 讨论

本研究通过 MII-pH 联合监测 110 例疑诊的 NERD 患者,发现 48 例 (43.6%) 患者 pH 监测阳性;pH 监测阴性的患者中 8 例患者的症状与反流相关,剩余与反流无关的患者中 4 例 PPI 治疗有效;50 例患者 pH 监测阴性、症状与反流无关且 PPI 治疗无效;故最终诊断 NERD 60 例,FH50 例。这些患者中 52 例 (47.3%) 重叠 FD 症状,31 例 (28.2%) 重叠 IBS 症状,10 例 (9.09%) 患者同时重叠 FD 及 IBS 症状;其中 NERD 患者重叠 FD 症状及 IBS 症状的发生率分别为 35%,11.7% 症状重叠发生率略高于文献报道<sup>[6-12]</sup>。FH 患者与 NERD 患者比较,女性患者更多见,焦虑抑郁症状发生率更高,且重叠 FD、IBS 症状的机率更高,差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。进一步对重叠症状进行亚型分析,发现 EPS 及 IBS-D 略多见。

国内外文献报道重叠 FGIDs 患者的更易发生 GERD<sup>[9-12]</sup>。现有的研究表明 NERD 与 FD、IBS 均存在消化道动力异常,且相互关联。NERD 发病机制主要是一过性的 LES 松弛 (TLESR) 和各种反流;胃底扩张和胃排空延迟是 TLESR 发生的重要原因<sup>[13]</sup>;而 TLESR 和食管下段括约肌 (LES) 压力降低,是造成胃内容物反流的主要原因。胃底的容受性舒张功能受损及胃排空延迟亦是 FD 发病机制之一,是造成餐后不适综合征 (PDS) 的主要原因。

此外,FD患者不仅消化期及消化间期胃、十二指肠动力异常,而且结肠传输亦异常;IBS患者最常见结肠传输异常,是造成便秘的主要原因。从上述动力学机制上,NERD患者理论上更易重叠PDS及/或IBS-C亚型,然而本研究中重叠的FD症状以EPS症状略多于PDS症状、IBS症状以腹泻症状略多于便秘症状,与Noh等<sup>[14]</sup>报道一致。但具体机制不清楚。Tack等<sup>[15]</sup>曾报道约1/4没有反流症状的FD患者pH监测到远段食管病理性酸暴露,这些患者更易出现上腹疼痛症状且对PPI治疗效果更好,这组患者是否应诊断FD抑或NERD目前尚有争议,也说明基于症状诊断的罗马Ⅲ标准本身不能完全区别FGIDs和某些动力相关性疾病,对功能性疾病的诊断标准还需继续深化改进。

精神心理因素参与了NERD及FGIDs的发病<sup>[11,12]</sup>。本研究中NERD与FH患者以女性多见,且普遍合并焦虑抑郁症状,PPI治疗无效的患者继续三环类抗抑郁药及选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)治疗对部分NERD患者有一定疗效。内脏敏感性增高是NERD又一重要发病机制,Yang等<sup>[16]</sup>同时对内镜检查和24h食管pH监测均阴性的患者及健康志愿者予球囊扩张和酸灌注,结果这些患者的内脏敏感性明显高于健康志愿者。在FD和IBS患者中亦有内脏敏感性增高的类似报道。内脏敏感性增高已被认为是FGIDs发病机制的一个重要组成部分。临床上FH、FD和IBS之间存在相互转化,尤其以FD与IBS之间的相互转化更明显,推测部分与此有关。

从难治性烧心中正确区分FH和NERD及其重叠症状,不仅节约了医疗资源,避免不必要的外科手术,而且有助于对患者整体的诊治,具有重要的临床价值。然而,FH与FD、IBS症状,尤其亚型的关系及内在发病机制有待于进一步深入研究本研究针对FH临床诊断中的困惑,借助胃肠动力新的检测手段,从复杂多样的外在症状中分析并提炼出症状的共性,体现了生物、心理及社会医学模式的诊治模式。对其他功能性疾病的诊治提供了良好的示范作用。

## 参 考 文 献

- 1 罗马委员会. 功能性胃肠病的罗马Ⅲ诊断标准. 胃肠病学, 2006;11(12):761-765.
- 2 Sifrim D, Castell D, Dent J, *et al.* Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and

- definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*, 2004; 53(7):1024-1031.
- 3 Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, *et al.* Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 2006;130(5):1447-1458.
- 4 Matza LS, Morlock R, Sexton C, *et al.* Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatri Res*, 2010; 19(4):223-232.
- 5 Calotă DR, Nitescu C, Marinescu S, *et al.* Correlations between morphological appearance and psychosocial difficulties in patients with extensive burns who received allotransplant. *Rom J Morphol Embryol*, 2012; 53(3 Suppl):703-711.
- 6 Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, *et al.* The added value of impedance-pH monitoring to Rome Ⅲ criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*, 2011; 43(7):542-547.
- 7 元刚, 彭穗, 肖英莲等. 胃食管反流病与功能性消化不良、肠易激综合征症状重叠的研究. *中华消化杂志*, 2007; 27(5):291-294.
- 8 Savarino E, Pohl D, Zentilin P, *et al.* Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*, 2009; 58(9):1185-1191.
- 9 姚欣, 杨云生, 王永华等. 功能性胃肠病与胃食管反流病重叠发病的研究. *中国实用内科杂志*, 2008; 28(5):360-362.
- 10 Talley NJ. Overlapping abdominal symptoms; Why do GERD and IBS often coexist? *Drugs Today(Bare)*, 2006, 42(suppl B):3-8.
- 11 Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, *et al.* Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010; 25(6):1151-1156.
- 12 Quigley EM, Lacy BE. Overlap of functional dyspepsia and GERD-diagnostic and treatment implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013; 10(3):175-86.
- 13 王瀛峰, 张继全, 吴飞等. 胃食管反流病的中西医发病机制及临床治疗进展. *世界华人消化杂志*, 2013; 21(34):3821-3827.
- 14 Noh YW, Jung HK, Kim SE, *et al.* Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome Ⅲ criteria. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010; 16(2):148-156.
- 15 Tack J, Caenepeel P, Arts J, *et al.* Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut*, 2005; 54(10):1370-1376.
- 16 Yang M, Li ZS, Xu XR, *et al.* Characterization of cortical potentials evoked by esophageal balloon distension and acid perfusion in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil*, 2006; 18(4):292-299.

(2014-02-17收稿, 2014-03-20修回)

编辑 汤洁