

婴幼儿胃食管反流相关性咳嗽治疗的初步研究

Darryl J. Adamko¹, Carina M. Majaesic², Christopher Skappak², Adrian B. Jones³

- (1. Department of Pediatrics, Divisions of Pulmonary, University of Saskatchewan, Canada;
2. Department of Pediatrics, Divisions of Pulmonary, University of Alberta, Canada;
3. Department of Pediatrics, Divisions of Gastroenterology, University of Alberta, Canada)

[摘要] 目的 婴幼儿哮喘的诊断主要基于咳嗽及喘息等临床症状,神经系统功能正常的婴幼儿当出现过度胃食管反流时也可以出现类似症状。目前并无随机对照研究来评价单独使用质子泵抑制剂或联合促动力药在婴幼儿中应用的疗效。本研究的主要目的是证实呼吸道症状提示哮喘的婴幼儿中的确存在过度胃食管反流。其次,通过随机空白对照试验,探讨使用氨基甲酰甲基胆碱和奥美拉唑治疗过度胃食管反流可否改善呼吸道症状。**方法** 有慢性咳嗽或喘息病史且有病史支持、pH监测异常或胃排空扫描提示胃食管反流的婴幼儿22例,随机分为4个治疗组:安慰剂+安慰剂(PP治疗组)、奥美拉唑+氨基甲酰甲基胆碱(OB治疗组)、奥美拉唑+安慰剂(OP治疗组)、氨基甲酰甲基胆碱+安慰剂(BP治疗组)。通过临床问卷调查、检查和家庭日记以及pH监测数据评估患儿上述治疗前后及奥美拉唑+氨基甲酰甲基胆碱非盲试验后的情况。**结果** 19例纳入数据统计。PP治疗对胃食管反流或呼吸道症状没有作用,pH监测提示胃食管反流并无减少。然而根据pH监测及家长评估,OB治疗可减少胃食管反流,同时显著减少日间咳嗽,改善呼吸,无不良反应发生。**结论** 对于临床表现提示慢性胃食管反流相关性咳嗽的婴幼儿,使用奥美拉唑和氨基甲酰甲基胆碱治疗是可行的选择。

[中国当代儿科杂志,2012,14(5):321-327]

[关键词] 咳嗽;胃食管反流;哮喘;婴幼儿

[中图分类号] R725.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)05-0321-07

A pilot trial on the treatment of gastroesophageal reflux-related cough in infants

Darryl J. Adamko, Carina M. Majaesic, Christopher Skappak, Adrian B. Jones. Department of Pediatrics, Divisions of Pulmonary, University of Saskatchewan, Canada (Email: dadamko@ualberta.ca)

Abstract: Objective Diagnosing asthma in infancy is largely made on the basis of the symptoms of cough and wheezing. A similar presentation can be seen in neurologically normal infants with excessive gastroesophageal reflux (GER). There are no randomized placebo controlled studies in infants using proton pump inhibitors (PPI) alone or in addition to prokinetic agents. The primary objective was to confirm the presence of excessive GER in a population of infants that also had respiratory symptoms suggestive of asthma. Second, in a randomized placebo-controlled fashion, we determined whether treatment of GER with bethanacol and omeprazole could improve these respiratory symptoms. **Methods** Infants ($n=22$) with a history of chronic cough and wheeze were enrolled, if they had evidence of GER by history and an abnormal pH probe or gastric emptying scan. Infants were randomly allocated to four treatment groups: placebo/placebo (PP), omeprazole plus bethanacol (OB), omeprazole/placebo (OP), bethanacol/placebo (BP). Evaluations by clinic questionnaire and exam, home diary, and pH probe data were done before, after study-medication and after open label of OB. **Results** Nineteen children were studied. PP did not affect GER or respiratory symptoms, and did not decrease GER measured by pH probe. In contrast, OB decreased GER as measured by pH probe indices and parental assessment. In association, OB significantly decreased daytime coughing and improved respiratory scores. No adverse effects were reported. **Conclusions** In infants with a clinical presentation suggestive of chronic GER-related cough, the use of omeprazole and bethanacol appears to be viable therapeutic option. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(5):321-327]

Key words: Cough; Gastroesophageal reflux; Asthma; Infant

与诊断年长儿或成人哮喘相比,婴幼儿哮喘的诊断相对困难,通常仅仅基于咳嗽和喘息等症状。

但对于神经系统功能正常的婴幼儿,类似的慢性咳嗽、呼吸费力及喘息症状可能继发于过度的胃食管

[收稿日期]2011-12-06;[修回日期]2012-03-10

[资金资助]The Childhood Asthma Foundation of Canada, Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR).

[作者简介]Darryl J. Adamko, MD, FRCPC, Male, Associate Professor.

反流^[1-3]。这些症状是否由胃内容物吸入呼吸道、喉部接触酸性物质或食道反射引起目前尚不清楚^[2]。尽管胃食管反流在婴幼儿期十分常见,但部分婴幼儿可发生频繁的胃食管反流并产生病理改变^[4]。胃食管反流病(GERD)是指过度胃食管反流引起的食道疾病^[4-5],对其治疗的研究往往集中在食道的病理改变上^[4]。如果缺乏食道病理改变证据的支持,大多数胃肠病学家并不认为胃食管反流是一种疾病。目前已经有一些关于胃食管反流与其继发的肺部病理改变关系的研究,但关于婴幼儿过度胃食管反流与其相关的肺部疾病的正确治疗尚未达成一致的看法。

胃蠕动是一个复杂的运动过程,部分胃食管反流的婴幼儿胃排空率会降低。促胃肠动力药可以促进胃排空而减少胃潴留物反流。对喘息、咳嗽和肺吸入等肺部疾患反复发作的儿童予以抑酸剂及促胃肠动力药治疗,希望可减少胃食管反流及肺部疾病的发生。目前已有可靠证据显示儿童静脉使用抑酸剂和促动力药均可降低术前胃内容物容量和酸度^[6-8]。仅有一项研究支持给发生胃食管反流相关肺部疾病的婴幼儿使用促动力药西沙必利和H₂受体阻滞剂雷尼替丁^[9]。但由于西沙必利对心脏的副作用,已经不再用于儿科临床中^[10],目前用于儿科较新且较好的抑酸剂主要为质子泵抑制剂。

总之,目前并无随机对照研究来评价单独使用质子泵抑制剂或联合促动力药治疗婴幼儿胃食管反流相关性呼吸道症状的疗效。氨基甲酰甲基胆碱(乌拉胆碱片)是拟副交感神经药物,可以促进胃动力并增加胃张力^[11]。奥美拉唑(洛赛克)能有效抑制胃酸分泌^[12]。我们假设,部分婴幼儿表现类似哮喘的症状,实际上其原发疾病为过度胃食管反流。为此本研究希望证实在这部分婴幼儿中确实存在胃食管反流,并通过随机对照试验,探讨使用氨基甲酰甲基胆碱和奥美拉唑是否可以改善这些患儿的呼吸道症状。

1 资料与方法

1.1 入选标准

儿科呼吸及消化内科病房收治3个月至2岁的发生有胃食管反流的婴幼儿(阿尔伯塔大学斯托勒里儿童医院)。本研究婴幼儿入选的条件为:有慢性(>3个月)呼吸道疾病(反复咳嗽和/或喘息),每日发生胃食管反流症状(可见的呕吐和/或反胃)和胃肠动力异常的客观证据(pH监测异常或核医学扫描显示胃排空显著延迟)。放置双通道pH探头18~24 h。尽管婴幼儿更有可能发生非-酸事

件,但遗憾的是本中心不能进行食道阻抗检测。胃排空扫描使用婴幼儿配方的钆标记,取120 min的影像计算半排空时间。尽管没有适合婴幼儿的标准化指南,基于儿童和成人文献^[13-14]以及放射学家的经验,大多数婴幼儿的胃排空时间小于90 min。扫描半排空时间大于90 min定义为异常。当婴幼儿出现以下任一情况则不纳入研究:对任何研究药物过敏、有已知的解剖学或神经功能因素导致直接吸入(如气管造口、喉裂、脑瘫)、有拒食或喂养困难或护理人员不能有效遵循研究的指导。所有患儿家长必须签署知情同意书,并得到阿尔伯塔大学健康研究伦理委员会的支持。

1.2 试验设计

本研究为双盲试验。婴幼儿随机分为4个治疗组:安慰剂+安慰剂组(PP治疗组)、奥美拉唑+氨基甲酰甲基胆碱组(OB治疗组)、奥美拉唑+安慰剂组(OP治疗组)、氨基甲酰甲基胆碱+安慰剂组(BP治疗组)。病例分配和药物相关数据的记录由药物研究员单独完成。基于已发表的数据,奥美拉唑组予以奥美拉唑镁肠溶片(10 mg)使用水或果汁溶解,每日2次,5~7.5 kg婴幼儿每次1/2片,7.5~12.5 kg婴幼儿每次1片,12.5~17.5 kg婴幼儿每次1片半;大于17.5 kg婴幼儿则每日1次20 mg口服(大约1 mg/kg)。乳果糖片剂作为安慰剂。氨基甲酰甲基胆碱以1:1的比例溶解于Ora-Plus液和Ora-Sweet液,同时Ora-Plus液和Ora-Sweet液也可以作为安慰剂^[15]。1个月后,再次监测pH值及行胃排空扫描。然后4组患儿均以奥美拉唑+氨基甲酰甲基胆碱(OB)继续非盲治疗1个月。准备过程遵循CONSORT指南。

1.3 研究数据

每次家访前,根据记录之前7 d的呼吸道和胃食管反流事件的护理日记对婴幼儿进行评估,包括:日间咳嗽的次数(不计算喂养时发生的)、晚间咳嗽次数、喘息次数、呕吐/反胃事件、发热和呼吸暂停。1周的数值平均后以“事件/d”表示。呕吐指口腔中可见胃内容物,反胃定义为家长感觉有胃内容物涌出又吞下但不伴口腔中有可见物。潜在的反流相关肺部事件(potential reflux associated pulmonary event, PRAPE)调查表覆盖了类似的数据,每次家访时由家长完成。家长日记用来帮助家长回忆婴幼儿过去1周的症状,使关于呼吸道和胃食管反流的数据更为准确。同时询问的还包括在研究期间每月使用哮喘药物(减少、一样、增加)的情况。每次家访时,记录家长和医生对患儿治疗反应的感受。感受

分级为变差(-1)、一样(0)、改善(+1)和明显改善(+2)。为了对肺部情况改变进行客观分级,医生使用由婴幼儿呼吸窘迫研究改编而来的呼吸道标准评分表^[16]进行评估。婴幼儿通过呼吸频率、喘息、罗音和胸部三凹征进行分级,总分为 12 分。在研究前后和非盲试验后记录总分。研究前后的 pH 监测数据以一种双盲的形式记分:包括 pH <4.0 的时间百分率(RI %),pH <4.0 的事件数量和 pH 监测总分。pH 监测分数由 DeMeester 方法进行计算^[17-18]。同样在药物治疗研究前后进行胃排空扫描的比较。胃排空时间显著延迟提示扫描异常。

1.4 统计学分析

目前并无与此研究类似的评分系统可用于婴幼儿胃食管反流相关性咳嗽的临床研究。因此,本研究基于对已发表的 pH 监测数据和治疗对呼吸道评分有显著影响的假设进行计算。最初计划的样本数为 40,但由于需要两次 pH 监测和可能延迟相关的治疗,收集病例十分困难。对于 19 例使用 ANOVA 进行组间分析时,由于样本量太小,在 4 组间发现差异性的最大能力仅为 65.8%(在 OB 治疗和 PP 治疗组间比较 pH 值和 RI 值)。为了适应小样本条件,每个婴幼儿以自身作为对照,使用 Wilcoxon 符号秩检验在双盲试验前后、非盲试验前后进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。本次研究的统计学由阿尔伯塔大学的独立统计团队进行审核,所有数据以中位数和四分位间距表示。

2 结果

2.1 病例特点

22 例婴幼儿入选研究。大多数婴幼儿之前诊断为哮喘,虽然有些已进行了哮喘治疗,但仍有呼吸道症状。3 例没有完成研究(男 2 例,女 1 例),其中 2 例由于依从性差,1 例由于并发其他疾病。22 例患儿以男性为主(男 18 例,女 4 例),性别差异在各治疗组间无统计学意义。平均年龄 9 个月(四分位间距 5.3 ~ 12 个月),年龄差异在各治疗组间无统计

学意义[PP 组 8.0 个月(6.5 ~ 9.5 个月, $n = 4$); OB 组 7.0 个月(4.0 ~ 12.0 个月, $n = 6$); OP 组 10.5 个月(7.5 ~ 12.5 个月, $n = 4$); BP 组 9.0 个月(4.8 ~ 13.2 个月, $n = 5$)]。所有药物在治疗和诊断性试验中,家长未报告任何包括腹泻在内的不良反应。

2.2 pH 监测试验

除了胃食管反流症状,入选者还可能出现 pH 监测值异常或胃排空扫描异常。根据 pH <4 的 RI%、pH <4.0 的事件数量和 DeMeester 分数(表 1)评估,19 例患儿中有 15 例胃食管反流数量增加,其余 4 例的胃食管反流证据是基于异常的胃排空扫描和家長观察到的胃食管反流。由 pH 监测的胃食管反流程度在入选研究时各组间差异无统计学意义。在研究过程中,PP 治疗组 pH 监测结果没有改善,1 个月后有 0 恶化趋势,RI%、pH <4.0 事件次数和 pH 监测总分都增加。然而,OB 治疗组在 RI% 和 pH <4.0 事件次数方面表现出明显改善($P = 0.028$),经过 1 个月治疗后,pH 监测总分趋势也改善。OP 治疗和 BP 治疗组与开始研究时相比,各个项目都表现出一定改善,但由于病例数较少,差异无统计学意义。见表 1、图 1。所有婴幼儿至少进行了 1 次胃排空扫描,13 例在开始研究时有胃排空扫描的异常。

2.3 胃食管反流事件的改善

在研究开始前,4 组患儿均有经常性的胃食管反流症状(反胃和/或呕吐)。将反胃纳入症状评分是因为反胃对呼吸道预后的评估十分重要。经过 1 个月治疗后,PP 治疗组与治疗前相比胃食管反流的数量并没有减少;但 OB 或 OP 治疗降低了每日胃食管反流的次数,由于样本量偏小,仅 OB 治疗组差异存在统计学意义($P = 0.028$);BP 治疗组与治疗前相比没有表现出明显的改善,见表 2 和图 2A。在接受 OB 非盲治疗后,PP 治疗组胃食管反流的次数减少,同样由于样本数少并未达到统计学差异($P = 0.06$);其他 3 个药物治疗组在非盲试验期均有部分改善,但由于病例少,差异无统计学意义,见图 2B。

表 1 pH 监测结果 [中位数(四分位间距)]

	PP 组($n = 4$)		OB 组($n = 6$)		OP 组($n = 3$)		BP 组($n = 3$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
pH 监测分数	39.5 (33.0 ~ 62.4)	92.6 (67.0 ~ 114.6)	60.0 (21.2 ~ 141.4)	17.8 (16.1 ~ 24.9)	46.7 (25.6 ~ 154.6)	13.2 (10.4 ~ 14.7)	79.1 (29.4 ~ 136.7)	34.6 (20.7 ~ 45.3)
pH <4.0 事件次数	87.5 (61.5 ~ 167.5)	173.0 (112.0 ~ 285.5)	141.5 (126 ~ 359)	78.0 (41.0 ~ 121.0) ^a	98.0 (76.3 ~ 167.8)	40.0 (34.8 ~ 44.5)	102.0 (11.5 ~ 421.5)	79.0 (72.3 ~ 105.3)
pH <4.0 RI%	8.1 (5.3 ~ 11.7)	18.1 (12.2 ~ 23.4)	11.3 (3.8 ~ 24.9)	2.8 (1.1 ~ 3.3) ^a	3.6 (3.0 ~ 24.8)	1.3 (0.6 ~ 1.7)	11.2 (3.5 ~ 21.8)	3.4 (2.4 ~ 7.0)

a: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$

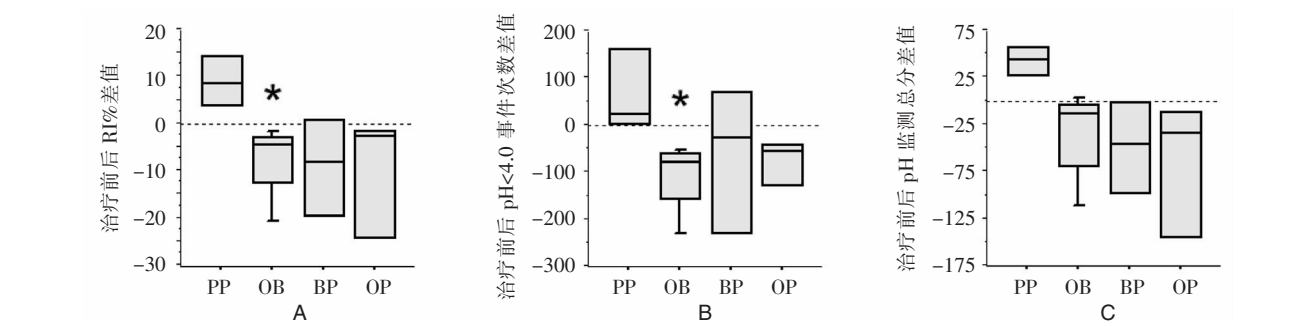


图1 治疗前后 pH 监测结果 与治疗前相比,PP 治疗组 ($n=4$) pH < 4.0 的 RI%、pH < 4.0 事件次数及 pH 监测总分没有表现出改善。OB 治疗组 ($n=6$) 表现为 RI% 降低 ($P=0.028$), pH < 4.0 事件减少 ($P=0.028$) 和 pH 监测总分降低 ($P=0.07$)。OP 治疗组 ($n=3$) 和 BP 治疗组 ($n=3$) 也表现出 RI%、pH < 4.0 事件和 pH 监测总分的减少,但是,由于病例数较少,这些改善无统计学意义。* 示治疗前后差异有统计学意义。

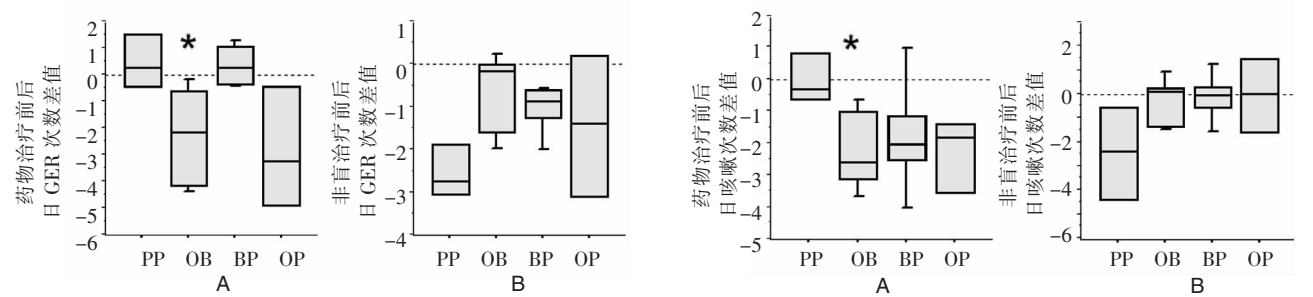


图2 胃食管反流事件 治疗后,PP 组 ($n=4$) 日胃食管反流 (GER) 次数未降低,OB 组 ($n=6$) 和 OP 组 ($n=4$) 日 GER 事件减少,但只有 OB 治疗组的改变差异有统计学意义 ($P=0.028$) (图 A)。OB 非盲治疗后,PP 治疗组表现出 GER 事件减少,但差异无统计学意义 ($P=0.06$) (图 B)。* 示治疗前后差异有统计学意义。

2.4 日间咳嗽的改善

在研究开始前,4 组患儿均有过度发作的日间咳嗽,组间比较差异无统计学意义。1 个月治疗后,PP 治疗组与研究开始前相比,咳嗽次数没有减少;另外 3 个治疗组每日咳嗽发作减少,OB 治疗组的改善差异有统计学意义 ($P=0.028$)。在接受非盲试验后,PP 治疗组咳嗽发作减少,但差异没有统计学意义 ($P=0.06$),其他 3 个药物治疗组在非盲试验期咳嗽情况均有所改善,但差异均无统计学意义。见表 2 和图 3。

2.5 呼吸道分数的改善

在研究开始前,4 组病例均有异常的呼吸分数,组间类似。1 个月治疗后,PP 治疗组呼吸道分数仅有很小的改变,其他 3 个治疗组均表现出呼吸道分数的改善,但只有 OB 治疗组的改善有统计学意义 ($P=0.04$)。在非盲试验期后,PP 治疗组的改善程度也类似于 OB 治疗组,但差异无统计学意义 ($P=0.10$),其他 3 个治疗组在非盲试验期也均有一定的改善。见表 2 和图 4。

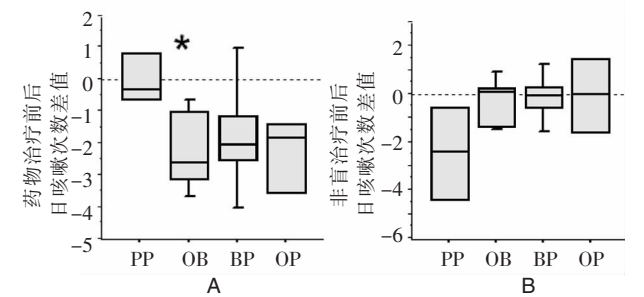


图3 咳嗽次数 治疗后,PP 组 ($n=4$) 日咳嗽次数没有减少,OB 组 ($n=6$)、OP 组 ($n=4$) 和 BP 组 ($n=5$) 日咳嗽发作次数减少,但只有 OB 治疗组差异达到统计学意义 ($P=0.028$) (图 A)。OB 非盲治疗后,PP 治疗组表现出咳嗽减少,但差异无统计学意义 ($P=0.06$) (图 B)。* 示治疗前后差异有统计学意义。

2.6 喘息和夜间咳嗽的改善

在研究开始前,4 组病例均表现类似程度的喘息和夜间咳嗽发作。1 个月治疗后,PP 治疗组的喘息和夜间咳嗽与研究开始前相比没有减少;其他 3 个治疗组均表现出喘息和夜间咳嗽次数的减少,由于病人数量少,没有达到统计学差异。将所有病例合成一组与非盲试验期行比较研究,治疗胃食管反流可以减少喘息和夜间咳嗽,差异有统计学意义 (分别 $P=0.027$ 和 $P=0.002$)。

2.7 家长和医生对患儿治疗反应的一致性

每个治疗期结束后,询问家长和医生对于患儿治疗后病情改善的看法。在对研究药物不知情的情况下,家长及医师均未发现 PP 治疗组 ($n=4$) 有显著改善;然而家长及医生都认为 OB 治疗组 ($n=6$) 与治疗前相比有改善;OP 治疗组的 4 例婴幼儿,3 例家长和医生一致同意病情改善,1 例仅家长认为改善;BP 治疗组 ($n=5$) 家长和医生的一致意见不明确,1 位医生认为其中 1 例患儿情况变差。在非盲治疗试验后,家长和医生一致认为 PP 治疗组有改善,其他 3 组 ($n=15$) 也表现出改善,其中 6 例较治疗前明显改善。

表 2 临床结果 [中位数(四分位间距)]

	PP 组(n=4)			OB 组(n=6)			OP 组(n=4)			BP 组(n=5)		
	治疗前	治疗后	非盲治疗后	治疗前	治疗后	非盲治疗后	治疗前	治疗后	非盲治疗后	治疗前	治疗后	非盲治疗后
胃食管反流(次/d)	2.0 (1.6~3.0)	3.1 (2.3~3.4)	0.2 (0.1~0.7)	2.3 (0.6~6.7)	0.2 (0~2.6) ^a	0.2 (0~1.0)	4.9 (4.2~5.0)	1.7 (0~3.9)	0.5 (0.2~0.9)	1.0 (0.8~10.0)	2.0 (1.0~10.3)	1.4 (0.2~8.5)
咳嗽(次/d)	2.9 (2.0~5.1)	3.4 (2.5~4.9)	1.0 (0.5~2.0)	3.4 (1.0~6.0)	0.4 (0~3.1) ^a	1.0 (0.3~1.9)	5.6 (3.6~8.3)	2.4 (0.5~6.6)	0.9 (2.9~6.7)	5.0 (4.5~8.9)	3.0 (1.0~7.8)	4.3 (1.0~6.6)
呼吸评分(0~12)	2.5 (2.0~4.0)	3.0 (2.0~3.5)	0 (0~1.0)	3.0 (2.0~3.0)	1.5 (0~2.0) ^a	0 (0~1.0)	4.0 (3.0~5.0)	1.5 (0.5~3.0)	1.5 (0~4.0)	2.0 (2.0~5.3)	1.0 (1.0~2.5)	1.0 (0~2.3)
喘息(次/d)	1.6 (0.7~3.4)	1.9 (0.1~4.6)	0.5 (0~2.4)	2.3 (0~7.5)	0.9 (0.1~2.9)	0.6 (0.1~1.6)	0.9 (0.3~2.7)	0.2 (0.7~0.4)	0.4 (0.1~2.0)	1.4 (0.3~3.3)	0 (0~2.5)	0 (0~1.7)
夜间咳嗽(次/d)	0.6 (0.5~0.9)	0.4 (0.4~0.6)	0.2 (0.1~0.4)	1.1 (0.4~2.4)	1.1 (0.1~2.0)	0.3 (0~1.0)	1.3 (1.1~3.9)	0.9 (0~2.4)	0.1 (0~0.4)	1.5 (0.5~2.9)	0.1 (0~1.8)	0 (0~0.6)

a: 与同组治疗前比较,P<0.05

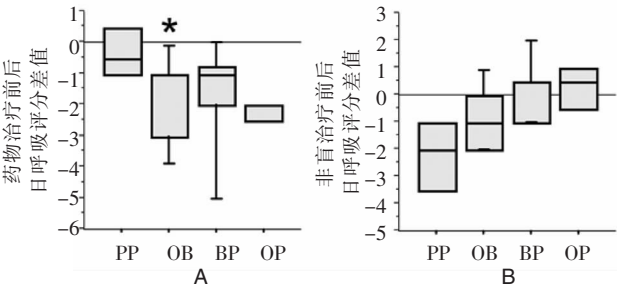


图 4 呼吸评分 治疗后 PP 治疗组(n=4)呼吸评分没有改善;其他 3 个治疗组 OB 组(n=6)、OP 组(n=4)和 BP 组(n=5)组呼吸评分均降低,但只有 OB 治疗组差异有统计学意义(P=0.04)(图 A)。经过非盲治疗后,PP 治疗组表现出呼吸评分的改善,但差异无统计学意义(P=0.10)(图 B)。* 示治疗前后差异有统计学意义。

3 讨论

在年长儿和成人,胃食管反流可导致肺部疾病的研究已有很多^[5,19-22]。尽管婴幼儿胃食管反流和吸入的联系早在 1978 年已有报道^[23],但较少研究从肺部情况出发研究其相关的治疗。Sheik 等^[9]一项基于标准的 pH 监测的研究发现,64% 表现为持续喘息的婴幼儿有过度胃食管反流。对于已经通过 pH 监测证明有胃食管反流病的婴幼儿,64% 可以通过西沙必利和雷立替丁改善症状,从而避免吸入糖皮质激素。

质子泵抑制剂奥美拉唑在抑酸分泌方面,优于雷立替丁^[6,24]。可溶解的片剂也使其方便在婴幼儿使用,因此我们选择奥美拉唑进行研究。相对于质子泵抑制剂的情况^[25],选择何种促动力药治疗胃食管反流则并不十分明确。西沙必利已不再适用于婴幼儿,而胃复安或多潘立酮等常用的促胃肠动力药能减少婴幼儿胃食道反流的作用缺少证据支持^[26-28]。氨基甲酸酯甲基胆碱(乌拉胆碱片)是拟副交感神经药物,增加胃张力和刺激、促进胃动

力^[11,29],在婴幼儿我们有很好的使用经验。因此,我们希望通过一个对照试验了解氨基甲酸酯甲基胆碱的功能。目前并无氨基甲酸酯甲基胆碱或奥美拉唑应用于婴幼儿胃食管反流相关性肺疾病治疗的研究。

本研究证实,对过度胃食管反流婴幼儿进行合适的治疗,在相对较短的时间内均表现出呼吸状态的显著改善。通过消化道症状和 pH 监测,我们发现避免胃食管反流发作的最好方式是联合抑酸剂(奥美拉唑)和促动力药物(氨基甲酸酯甲基胆碱)。但由于样本量偏小,我们无法给予更有力的判断,但在第一个月的双盲试验中,家长和医生一致认为二者联合治疗可以改善婴幼儿的呼吸道状态。而家长和医生发现单独应用安慰剂治疗组呼吸道参数、临床症状或胃食管反流事件并没有任何改善。从安慰剂治疗转为 OB 联合治疗可使消化道和呼吸道检查结果出现改善趋势,但由于样本量小,差异并无统计学意义。

治疗婴幼儿的慢性咳嗽和喘息较年长儿困难。在这个年龄段,肺功能测试包括气道高反应性检测更困难,在大多数临床机构都无法检测。这部分患儿的诊断主要依赖慢性咳嗽和/或喘息的临床症状。尽管一些婴幼儿有哮喘的高危因素,对吸入糖皮质激素反应良好^[30],但大多数慢性咳嗽和喘息的婴幼儿并不能通过吸入糖皮质激素得到改善^[31]。有证据表明,某些神经功能正常的婴幼儿反复出现的肺部情况,是肺吸入而非由哮喘引起。慢性肺部吸入以支气管炎和支气管扩张的形式导致呼吸道梗阻的发生^[32-33]。

在婴幼儿中诊断胃食管反流相关的肺疾病存在一定的困难。Sheikh 等^[9]的研究指出,有 44% 的婴幼儿家长并未发现可见的呕吐,如果不进行 pH 监测,可能的胃食管反流相关性肺疾病的诊断就不能成立,这种现象被称为“沉默”反流。另一个问题是异常胃食管反流的诊断标准是基于食管的情况而非

呼吸病理^[34],通过一个下食道的标准单一 pH 传感器诊断胃食管反流病,无法认定反流对气道是病理性的。最近胃肠病学专家发表在国际会议的论文集建议使用“不考虑内镜结果的病人管理方法”来考虑食道以外的病理情况^[5]。在研究气道相关性疾病方面,由于双传感器的 pH 探头可以测量食管近端和远端的 pH 值,比单传感器系统更优越^[35-36]。另外,我们发现上方的食管传感器如果放置的位置低于上食管括约肌,与吸入的高危因素不存在相关性。因此,我们常规将上传感器放置在下咽部。使用食道全电阻测量监测非酸反流对肺疾病同样重要^[37-38]。理论上,结合 pH 监测和电阻抗测量能更好进行诊断,遗憾的是,在本研究开始时,我们中心暂不能进行电阻抗测量。

另一个导致诊断胃食管反流相关性肺疾病的复杂因素是吞咽机制。喉气道完整闭合机制允许人类可以自由吃喝而不影响肺部^[39]。吞咽障碍是肺吸入的高危因素。在收集病例时,我们询问家长关于吞咽障碍的表现,试图收集胃食管反流间接吸入的病例而不是有直接吸入症状的病例。我们认为,吞咽障碍导致的直接吸入在治疗过度胃食管反流后也可以得到改善。

Tucson 儿童呼吸研究组关于儿童呼吸的研究发现,大多数婴幼儿期出现喘息的患儿在儿童期和成人期会发生进一步的呼吸症状^[40]。有喘息但是没有哮喘高危因素而被称为“暂时喘息者”的,在儿童期和青春期不表现为哮喘。尽管在青春期没有喘息,与那些在婴幼儿期从未喘息的相比,“暂时喘息者”的肺功能一直较差。由于沉默胃食管反流是一直存在的问题,一部分婴幼儿喘息者可能有胃食管反流相关疾病^[41]。

喘息的短暂性同样提示肺吸入是潜在的诊断。尽管没有长期的随访研究支持,大多数神经功能正常的婴幼儿随着时间延长症状改善,其原因可能由于之后更多处于直立位,减少流质饮食的喂养,吞咽功能的成熟或呼吸频率的减少。Tucson 儿童呼吸研究组发现,“暂时性喘息者”的肺功能缺陷不能恢复到正常或喘息发作延迟的婴幼儿水平^[40]。有数据显示,胃食管反流病的婴幼儿有持续的食管病变,成年后会发展为成年胃食管反流病^[3,42]。因此,尽管 Tucson 研究组的数据认为暂时喘息者在 6~16 岁会得到改善,对有肺吸入的婴幼儿进行长期的随访,研究其成年后的肺功能仍是有必要的。Sheikh 等^[9]研究显示,有哮喘高危因素的婴幼儿患胃食管反流病几率更小,即使治疗胃食管反流病,仍倾向于需

要抗哮喘治疗。本研究中,婴幼儿如有哮喘遗传史或家族史且吸入糖皮质激素治疗无效,则不入选研究。因此,本研究目标人群倾向于非遗传显型的婴幼儿喘息者。

由于需要 2 个 pH 探头监测和可能的治疗延迟,本研究收集病例较困难。尽管病例数较少,我们发现呼吸道状态得到迅速且明显的改善。尽管经过常规的院外治疗,入选研究的婴幼儿仍有明显的呼吸道症状。家长愿意使用 2 个 pH 探头确定是否胃食管反流参与其中。尽管最近 Khoshoo 等^[43]发表更多关注胃食管反流症状的非药物治疗方法,但我们仍然认为这些患儿需要进行药物治疗。关于婴幼儿咳嗽和喘息的处理观点多样,但是关于这个年龄段的抗胃食管反流研究极少。根据随机对照试验,我们建议有慢性过度胃食管反流、咳嗽、喘息的婴幼儿,特别是糖皮质激素吸入无效的,可以考虑给予抗胃食管反流治疗,联合氨基甲酰甲基胆碱和奥美拉唑是有效的选择。

致谢:感谢 Deb Olmstead 对本研究的帮助,感谢 Dr. Lesley Smith 对本研究设计的建议。

[参 考 文 献]

- [1] Loughlin GM. Respiratory consequences of dysfunctional swallowing and aspiration[J]. *Dysphagia*, 1989, 3(3):126-130.
- [2] Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux[J]. *Am J Med*, 2000, 108 (Suppl 4a): 73S-78S.
- [3] Orenstein SR, Shalaby TM, Kelsey SF, Frankel E. Natural history of infant reflux esophagitis: symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(3):628-640.
- [4] Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32 (Suppl 2):S1-31.
- [5] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(8):1900-1920.
- [6] Gouda BB, Lydon AM, Badhe A, Shorten GD. A comparison of the effects of ranitidine and omeprazole on volume and pH of gastric contents in elective surgical patients[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2004, 21(4):260-264.
- [7] Kemmotsu O, Mizushima M, Morimoto Y, Numazawa R, Kaseno S, Yamamura T, et al. Effect of preanesthetic intramuscular ranitidine on gastric acidity and volume in children [J]. *J Clin Anesth*, 1991, 3(6):451-455.
- [8] Hyman PE, Abrams C, Dubois A. Effect of metoclopramide and bethanechol on gastric emptying in infants [J]. *Pediatr Res*, 1985, 19(10):1029-1032.

- [9] Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing[J]. *Pediatr Pulmonol*, 1999, 28(3): 181-186.
- [10] Augood C, MacLennan S, Gilbert R, Logan S. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4):CD002300.
- [11] Richter JE. A critical review of current medical therapy for gastroesophageal reflux disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1986, 8 (Suppl 1):72-80.
- [12] Kato S, Ebina K, Fujii K, Chiba H, Nakagawa H. Effect of omeprazole in the treatment of refractory acid-related diseases in childhood: endoscopic healing and twenty-four-hour intragastric acidity[J]. *J Pediatr*, 1996, 128(3):415-421.
- [13] Estevao-Costa J, Fragoso AC, Prata MJ, Campos M, Trindade E, Dias JA, et al. Gastric emptying and antireflux surgery[J]. *Pediatr Surg Int*, 2011, 27(4):367-371.
- [14] Sachdeva P, Malhotra N, Pathikonda M, Khayyam U, Fisher RS, Maurer AH, et al. Gastric emptying of solids and liquids for evaluation for gastroparesis[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(4):1138-1146.
- [15] Nahata MCaH, T. F. *Pediatric Drug Formulary*[M]. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000.
- [16] Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Becker A. A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaceted intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000, 154(7):657-663.
- [17] Demeester TR, Johnson LF, Joseph H GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease[J]. *Ann Surg*, 1976, 184(4):459-470.
- [18] Richter JE, Bradley LA, Demeester TR, Wu WC. Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender[J]. *Dig Dis Sci*, 1992, 37(6):849-856.
- [19] Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S, Wallander MA, Johnsen R, Hveem K, et al. The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study: the nord-trondelag health survey[J]. *Chest*, 2006, 129(4):1051-1056.
- [20] Debley JS, Carter ER, Redding GJ. Prevalence and impact of gastroesophageal reflux in adolescents with asthma: a population-based study[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41(5):475-481.
- [21] Wong BC, Kinoshita Y. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(4):398-407.
- [22] Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(1):29-35.
- [23] Christie DL, OGrady LR, Mack DV. Incompetent lower esophageal sphincter and gastroesophageal reflux in recurrent acute pulmonary disease of infancy and childhood[J]. *J Pediatr*, 1978, 93(1):23-27.
- [24] Goldstein JL, Johanson JF, Suchower LJ, Brown KA. Healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients who continued to receive NSAID therapy: a randomized trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(12):2650-2657.
- [25] Khoshoo V, Dhume P. Clinical response to 2 dosing regimens of lansoprazole in infants with gastroesophageal reflux[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46(3):352-354.
- [26] Chicella MF, Batres LA, Heesters MS, Dice JE. Prokinetic drug therapy in children: a review of current options[J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(4):706-711.
- [27] Machida HM, Forbes DA, Gall DG, Scott RB. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy[J]. *J Pediatr*, 1988, 112(3): 483-487.
- [28] Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, Soresi M, Notarbartolo A. Domperidone plus magnesium hydroxide and aluminum hydroxide: a valid therapy in children with gastroesophageal reflux. A double-blind randomized study versus placebo[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1994, 29(4):300-304.
- [29] Farrell RL, Roling GT, Castell DO. Stimulation of the incompetent lower esophageal sphincter. A possible advance in therapy of heartburn[J]. *Am J Dig Dis*, 1973, 18(8):646-650.
- [30] Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(6):587-590.
- [31] Merkus PJ, de Jongste JC. Inhaled corticosteroids in wheezy infants[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(8):1058-1059.
- [32] El Serag HB, Gilger M, Kuebel M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(6): 1294-1299.
- [33] Loughlin GM, Lefton-Greif MA. Dysfunctional swallowing and respiratory disease in children[J]. *Adv Pediatr*, 1994, 41:135-162.
- [34] Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux[J]. *Gut* 2004, 53(7): 1024-1031.
- [35] Conley SF, Werlin SL, Beste DJ. Proximal pH-metry for diagnosis of upper airway complications of gastroesophageal reflux[J]. *J Otolaryngol*, 1995, 24(5):295-298.
- [36] Little JP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Reboussin DM, Loughlin CJ, et al. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring of 222 children[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 1997, 169:1-16.
- [37] Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(12):2452-2458.
- [38] Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen MM, Silny J, et al. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2):e299-e308.
- [39] Wilson SL, Thach BT, Brouillette RT, Abu-Osba YK. Coordination of breathing and swallowing in human infants[J]. *J Appl Physiol*, 1981, 50(4):851-858.
- [40] Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(10): 1253-1258.
- [41] Eid NS, Morton RL. Rational approach to the wheezy infant[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2004, 5 (Suppl A): S77-S9.
- [42] Gold BD. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(3): 641-644.
- [43] Khoshoo V, Edell D, Thompson A, Rubin M. Are we overprescribing antireflux medications for infants with regurgitation? [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(5): 946-949.

(邓小鹿译,姚跃审校)
(本文编辑:邓芳明)