

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170799

系统性硬化症累及上消化道的临床特征及影响因素分析

胥 魏¹, 袁凤红¹, 王 磊¹, 高恺言¹, 邹耀红^{1*}, 张缪佳^{2*}

1. 南京医科大学附属无锡市人民医院风湿免疫科, 无锡 214023

2. 南京医科大学附属江苏省人民医院风湿免疫科, 南京 210029

[摘要] **目的:**探讨系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)患者累及上消化道症状的临床特征,并分析其可能的影响因素。**方法:**纳入 2011 年 1 月至 2015 年 12 月于南京医科大学附属无锡市人民医院风湿免疫科住院的 SSc 患者 52 例,根据有无上消化道症状,分为症状组和无症状组。52 例患者进行食管测压、24 h 食管 pH 监测、食管钡餐和(或)内镜检查。收集同期在消化内科门诊确诊的 18 例胃食管反流病(GERD)患者的食管测压、24 h 食管 pH 监测结果。**结果:**52 例 SSc 患者中,无症状组 17 例、症状组 35 例。症状组皮肤改变中,手指皮肤硬化、指尖损害、毛细血管扩张发生率明显高于无症状组,差异有统计学意义($P<0.05$)。SSc 患者症状组肺间质病变发生率高于无症状组,差异有统计学意义($P<0.05$)。SSc 患者两组间抗核抗体(ANA)、抗着丝点抗体及抗 Scl-70 抗体差异均无统计学意义。SSc 患者上消化道动力异常以上食管括约肌(UES)松弛率发生率最高,下食管括约肌(LES)压力降低发生率最低;3 组间食管测压参数差异均无统计学意义。症状组 24 h 食管 pH 监测 DeMeester 积分高于无症状组,差异有统计学意义($P<0.05$)。症状组食管钡餐结果阳性率高于无症状组,差异有统计学意义($P<0.05$)。SSc 两组间胃镜结果阳性率差异无统计学意义。**结论:**SSc 有或无上消化道症状者均存在食管动力及酸反流异常,有症状者尤为明显;对于长病程、临床出现手指皮肤硬化、指尖损害、毛细血管扩张、肺间质病变的 SSc 患者要警惕病变累及食管;DeMeester 积分有利于早期诊断。

[关键词] 系统性硬化症;上消化道症状;食管动力;食管测压;24 h 食管 pH 监测**[中图分类号]** R 593.25 **[文献标志码]** A

Clinical features and influencing factors of upper gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis

XU Wei¹, YUAN Feng-hong¹, WANG Lei¹, GAO Kai-yan¹, ZOU Yao-hong^{1*}, ZHANG Miao-jia^{2*}

1. Department of Rheumatology and Immunology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China

2. Department of Rheumatology and Immunology, Jiangsu Province Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical features of upper gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis (SSc), and analyze the influencing factors. **Methods:** Totally 52 hospitalized SSc patients in department of rheumatology of Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2011 to December 2015 were enrolled and divided into symptomatic group and asymptomatic group according to the gastrointestinal symptoms. All the cases underwent esophageal manometry, 24 h esophageal pH monitoring, esophageal barium meal and (or) endoscopy. Meanwhile, data of esophageal manometry and 24 h esophageal pH monitoring of 18 outpatients with gastroesophageal reflux disease in the same period were collected. **Results:** In 52 SSc cases, there were 17 in asymptomatic group and 35 in symptomatic group. For skin changes, the incidences of finger skin sclerosis, finger tip damage and capillary dilation in symptomatic group were significantly higher than those in asymptomatic group ($P<0.05$); the incidence of interstitial lung disease in symptomatic group was significantly higher than that in asymptomatic group ($P<0.05$). There were no differences in levels of ANA, anticentromere antibody, anti Scl-70 antibody between two groups in SSc patients. For dynamic abnormalities, the UES relaxation rate was highest, and the LES pressure decay rate was the lowest in SSc patients. The Esophageal manometric parameters were not statistically different among three groups. The 24 h esophageal pH monitoring showed that DeMeester score in symptomatic group was significantly higher than that in asymptomatic group ($P<0.05$). The positive rate of esophageal barium meal in

[收稿日期] 2017-09-14 **[接受日期]** 2017-11-13**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金(81501345). Supported by National Natural Science Youth Foundation of China(81501345).**[作者简介]** 胥 魏, 硕士, 主治医师. E-mail: xuwei_0329@aliyun.com

* 通信作者(Corresponding authors). Tel:0510-85351193, E-mail:1767993470@qq.com; Tel:025-68136595, E-mail:miaojia_zhang@163.com

symptomatic group was significantly higher than that in asymptomatic group ($P < 0.05$), though the positive rate of gastroscopy was not statistically different. **Conclusions:** There are esophageal motility disorders and abnormal acid reflux in SSc patients with or without upper gastrointestinal symptoms, especially for those with upper gastrointestinal symptoms. For patients with long course of disease, finger skin sclerosis, finger tip damage, capillary dilation and interstitial lung disease, esophageal involvement should be alert. DeMeester score is helpful for early diagnosis.

[Key Words] systemic sclerosis; upper gastrointestinal symptoms; esophageal motility; esophageal manometry; 24 h esophageal pH monitoring

消化道是系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)最常受累的内脏系统。约有90% SSc患者可出现胃肠道纤维化表现;约12%的SSc患者死亡原因是胃肠道进行性纤维化^[1]。食管功能障碍在SSc胃肠道受累临床表现中最常见,发生率70%~90%,其中,又以食管动力障碍发生率最高,约90%的SSc患者可出现食管下端括约肌(LES)张力降低或食管蠕动降低^[2],但目前缺乏相关影响因素的分析。因此,本研究对52例SSc患者进行食管测压和24 h食管pH测定,并探讨SSc患者食管功能障碍可能的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年1月至2015年12月于南京医科大学附属无锡市人民医院风湿免疫科住院的52例SSc患者,根据有无上消化道症状进行分组。收集临床资料,进行食管测压、24 h食管pH监测,以及食管钡餐和(或)内镜检查。收集同期在消化内科门诊确诊的18例胃食管反流病(GERD)患者的食管测压、24 h食管pH监测结果。本研究获得医院伦理委员会审核批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察指标及方法 观察SSc患者的首发症状、皮肤改变、实验室检查结果等。患者的皮肤改变包括手指肿胀、手指皮肤硬化、指尖溃疡和(或)凹陷性瘢痕、毛细血管扩张、面颈皮肤硬化、躯干皮肤硬化、雷诺现象。实验室检查包括常规血生化、免疫学检查(IgM、IgG、自身抗体)。

采用液压毛细管灌注测压系统(荷兰MMS公司)标准食管测压,定点牵拉法测定,计算机软件记录以下指标:LES功能(长度、静息压力、松弛率)和

上食管括约肌(UES)功能(长度、静息压力、松弛率)、食管体部远端廓清能力(食管体部蠕动收缩波幅、食管体部有效收缩率)。24 h食管pH监测于食管测压结束后进行。采用Ohmega pH监测系统(荷兰MMS公司)进行24 h食管pH监测,pH监测电极位于距LES上方5 cm处。监测过程中要求患者记录患者日记(包括进食、平卧、症状开始及终止时间)。分析pH<4总反流时间、pH<4超过5 min反流次数、最长反流时间、pH<4曲线下面积、立位和卧位pH<4曲线下面积、DeMeester积分。

1.3 统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。单因素分析两样本均数的比较采用 t 检验;多样本均数的比较应用方差分析;两个率的比较采用四格表资料的 χ^2 检验,多个率的比较采用行 $\times$ 列表的 χ^2 检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般情况 70例患者中,男性15例,女性55例,男女比例 $\approx 1:3.67$ 。SSc患者中,无症状组17例、症状组35例。52例SSc患者中,男性10例,女性42例,男女比例为 $1:4.2$;各组性别比例差异无统计学意义。SSc患者年龄19~81岁,平均年龄(53.31 ± 13.69)岁。SSc患者平均发病年龄为(46.12 ± 12.87)岁,确诊年龄为(51.12 ± 13.08)岁,平均病程为(59.77 ± 69.37)个月。SSc患者肢端型47例,弥漫型5例,比例为 $1:0.106$,其中4例合并有继发性干燥综合征、2例合并有原发性胆汁性肝硬化。各组性别、年龄、发病年龄、病程比较见表1。

表1 各组性别、年龄、发病年龄、病程的比较

指 标	无症状组(N=17)	症状组(N=35)	GERD组(N=18)	P 值
男性/女性 n	2/15	8/27	5/13	0.493
年龄/岁	47.18 $\pm$ 10.77	55.69 $\pm$ 14.05	54.50 $\pm$ 14.37	0.407
发病年龄/岁	44.00 $\pm$ 11.24	47.14 $\pm$ 13.63	—	0.153
病程 t /月	27.12 $\pm$ 34.92	75.63 $\pm$ 76.49	—	0.003

2.2 SSc 临床表现及实验室检查

2.2.1 首发症状 结果(图 1)表明:雷诺现象为 SSc 最常见的首发症状,达 71.2%,其次为关节炎(9.6%),其他包括手指肿胀、皮肤变硬、口眼干、胸闷气促等。无症状组和症状组首发症状差异无统计学意义(图 1)。

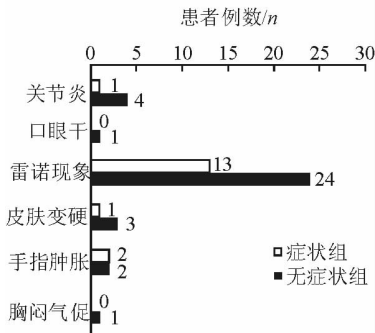


图 1 SSc 患者首发症状分布图

2.2.2 皮肤改变及雷诺现象 结果(表 2)表明:雷诺现象的发生率高达 82.7%,但两组间差异无统计学意义。手指皮肤硬化、手指肿胀的发生率相同且仅次于雷诺现象,达 80.8%;症状组手指皮肤硬化发生率高于无症状组($P<0.05$),但两组手指肿胀差异无统计学意义。指尖损害[包括指尖溃疡和(或)指尖凹陷性瘢痕]19 例(36.5%),有指尖损害的患者均同时有手指肿胀及雷诺现象;症状组指尖损害发生率高于无症状组($P<0.05$)。毛细血管扩张 18 例(34.6%),症状组高于无症状组($P<0.05$)。两组面颈、躯干皮肤硬化差异无统计学意义。

2.2.3 肺间质病变及肺动脉高压 结果(表 2)表明:高分辨 CT 薄层扫描下诊断肺间质病变 32 例(61.5%),症状组发病率(71.4%)高于无症状组(41.2%, $P<0.05$)。心超下估测肺动脉高压(静息

状态下肺动脉收缩压 ≥ 35 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)12 例(23.1%),两组间差异无统计学意义。其中,10 例为轻度肺动脉高压(静息状态下肺动脉收缩压 35~50 mmHg),包括无症状组 2 例、症状组 8 例,无症状组 1 例为中度肺动脉高压(静息状态下肺动脉收缩压 50~80 mmHg),症状组 1 例为重度肺动脉高压(静息状态下肺动脉收缩压大于 80 mmHg)。

表 2 SSc 患者皮肤及肺受累表现

临床表现	n(%)		
	无症状组(N=17)	症状组(N=35)	P 值
手指肿胀	14(82.4)	28(80.0)	1.000
手指皮肤硬化	10(58.8)	32(91.4)	0.009
指尖损害*	3(17.6)	16(45.7)	0.045
毛细血管扩张	1(5.9)	17(48.6)	0.002
面颈皮肤硬化	12(70.6)	27(77.1)	0.735
躯干皮肤硬化	2(11.8)	3(8.6)	0.733
雷诺现象	14(82.4)	29(82.9)	1.000
肺间质病变	7(41.2)	25(71.4)	0.037
肺动脉高压	3(17.6)	9(25.7)	0.729

* 包括指尖溃疡和(或)指尖凹陷性瘢痕

2.2.4 常规生化与自身抗体 外周血象异常中,白细胞减少($<4\times 10^9/L$)发生率最高(19.2%);肝功能异常少见,仅无症状组有 1 例(5.9%)表现为丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高;无肾功能异常者。结果(表 3)表明:两组血生化指标差异均无统计学意义。免疫学检查中,症状组 IgM(1.24 ± 0.72)较无症状组(1.09 ± 0.39)高,差异有统计学意义($P<0.05$),其中症状组 2 例合并原发性胆汁性肝硬化;两组 IgG 差异无统计学意义。自身抗体中,抗核抗体(ANA)阳性率最高,抗着丝点抗体阳性率次之,抗 Scl-70 抗体阳性率最低;两组 3 种自身抗体差异均无统计学意义。

表 3 SSc 患者常规生化及免疫学检查结果

指 标	无症状组(N=17)	症状组(N=35)	P 值
WBC($\times 10^9/L$)	7.16 ± 5.88	6.34 ± 2.62	0.176
Hb $\rho_B/(g\cdot L^{-1})$	118.76 ± 15.41	118.94 ± 13.70	0.395
PLT($\times 10^9/L$)	171.94 ± 53.81	182.60 ± 55.02	0.583
ESR(mm/1 h)	30.35 ± 32.88	30.60 ± 28.00	0.467
TBIL $c_B/(\mu mol\cdot L^{-1})$	14.82 ± 5.13	14.63 ± 6.22	0.577
AST $z_B/(U\cdot L^{-1})$	23.76 ± 11.82	24.74 ± 9.38	0.563
ALT $z_B/(U\cdot L^{-1})$	28.18 ± 33.28	21.80 ± 11.50	0.102
BUN $c_B/(\mu mol\cdot L^{-1})$	4.76 ± 1.64	5.02 ± 2.39	0.664
Scr $c_B/(\mu mol\cdot L^{-1})$	60.26 ± 9.23	64.47 ± 21.82	0.119
IgG $\rho_B/(g\cdot L^{-1})$	17.59 ± 5.61	17.49 ± 7.10	0.312
IgM $\rho_B/(g\cdot L^{-1})$	1.09 ± 0.39	1.24 ± 0.72	0.014
ANA 阳性 n(%)	16(94.1)	33(94.3)	1.000
抗着丝点抗体阳性 n(%)	7(41.2)	15(42.9)	1.000
抗 Scl-70 抗体阳性 n(%)	3(17.6)	7(20.0)	1.000

2.3 SSc 和 GERD 患者消化系统症状 结果(表4)表明:SSc 症状组消化系统症状中,早饱最常见,发生率达 94.3%,较 GERD 组(33.3%)高,差异有统计学意义($P<0.05$);其次是反酸烧心,明显低于 GERD 组,差异有统计学意义($P<0.05$);上腹痛较常见,但与 GERD 组差异无统计学意义。GERD 组无吞咽困难、呛咳表现。

表 4 SSc 症状组与 GERD 组消化系统症状特点

临床表现	症状组(N=35)	GERD 组(N=18)	$n(\%)$ P 值
早饱	33(94.3)	6(33.3)	0.000
吞咽困难	15(42.9)	0(0)	0.001
呛咳	8(22.9)	0(0)	0.040
反酸烧心	18(51.4)	18(100.0)	0.000
上腹痛	8(22.9)	3(16.7)	0.730

2.4 SSc 和 GERD 患者标准食管测压 结果(图2、表5)表明:括约肌功能的6项参数中,3组间LES长度平均值(症状组2例LES位置、长度无法测出,记为0cm)差异无统计学意义;3组间UES长度、LES压力、UES压力差异无统计学意义;3组间UES松弛率平均值均高于正常值($>90\%$),表现为过度松弛,3组间差异无统计学意义。

52例SSc患者中,以UES松弛率高(松弛率大于90%)最多见(94.2%),无症状组94.1%、症状组94.3%,两组差异无统计学意义;LES压力降低(<6 mmHg)最少见(11.5%),无症状组1例(5.9%)、症状组5例(14.3%),两组差异无统计学意义。

食管廓清功能的2项参数中:3组间食管蠕动收缩波幅、食管蠕动有效收缩率差异无统计学意义。SSc 两组异常收缩中,以同步收缩最多见(96.2%),其次为反向收缩(38.5%)、脱落收缩(5.8%)、中断收缩(5.8%)、无传导收缩(3.8%)少见;两组差异无统计学意义。

2.5 SSc 和 GERD 患者 24 h 食管 pH 测定 结果(图3、表6)表明:pH <4 的总反流时间、 >5 min反流次数、最长反流时间、pH <4 总曲线下面积、立位曲线下面积、DeMeester积分结果均为GERD组 $>$ 症状组 $>$ 无症状组,3组间差异均有

统计学意义($P<0.05$)。3组卧位曲线下面积变化趋势相同,但差异无统计学意义。两两比较后,无症状组和症状组间仅DeMeester积分差异有统计学意义($P<0.05$)。DeMeester积分 >14.72 为阳性,表示存在酸反流,无症状组酸反流2例(11.8%)、症状组酸反流12例(34.3%),GERD组10例(55.6%),酸反流发生率GERD组 $>$ 症状组 $>$ 无症状组,3组间差异有统计学意义($P<0.05$)。有酸反流的14例SSc患者中,3例有LES静息压力降低(21.4%)。

2.6 SSc 患者食管钡餐与胃镜 结果(表7)表明:52例SSc患者中共有46例接受了食管钡餐检查,其中无症状组14例(82.4%),症状组32例(91.4%)。阳性结果共21例(45.7%),包括食管炎、食管狭窄、食管扩张、食管憩室、食管外压性改变、消化道溃疡。其中,无症状组3例(21.4%)均为食管炎;症状组18例(56.2%),以食管炎发生率最高(21.9%)。症状组食管钡餐检查阳性结果高于无症状组,差异有统计学意义($P<0.05$)。SSc各项阳性结果构成比间差异无统计学意义。

52例SSc患者中共17例接受了胃镜检查,其中无症状组2例(11.8%),症状组15例(42.9%)。阴性结果共8例(47.1%),其中无症状组2例均为阴性结果。阳性结果共9例(52.9%),包括食管炎、消化道溃疡。其中,食管炎6例(40.0%),根据Savary-Miller标准,均为I~III级食管炎改变,未见Barrett食管、食管狭窄及食管溃疡;消化道溃疡3例(20.0%),均为十二指肠球部溃疡。

52例SSc患者中,10例同时行食管钡餐及胃镜检查,其中无症状组1例(5.9%)、症状组9例(25.7%),阴性结果(食管钡餐及胃镜检查均未发现异常)4例(40.0%)。阴性结果中,无症状组1例24h食管pH监测未发现酸反流,但食管测压可见UES静息压力下降及食管蠕动有效收缩率下降;症状组3例,食管测压均显示食管蠕动有效收缩率下降,1例同时有LES及UES压力下降、2例24h食管pH监测发现有酸反流。

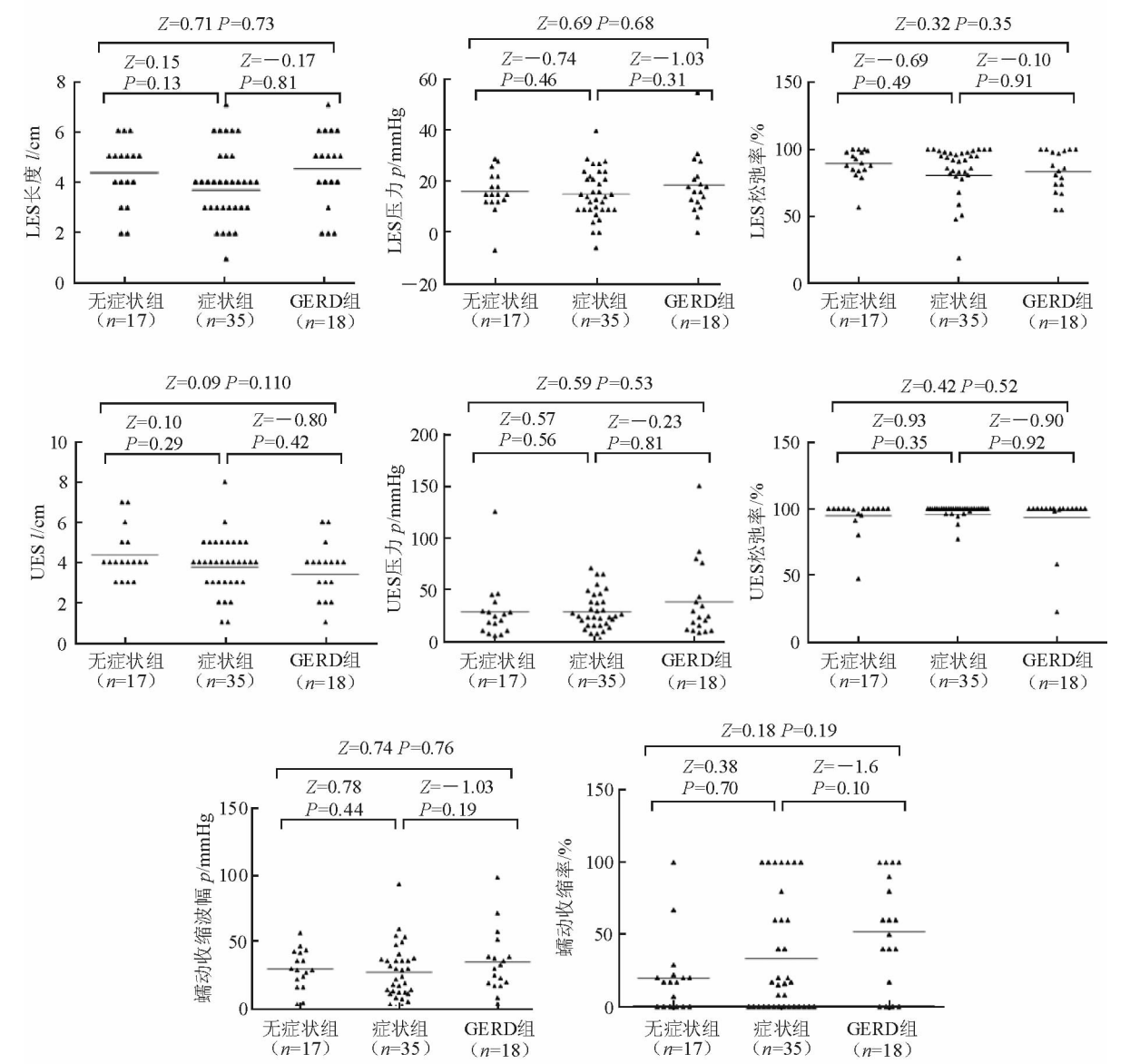


图 2 各组间食管测压结果两两比较散点图

表 5 各组患者食管测压结果

指 标	无症状组(N = 17)	症状组(N = 35)	GERD 组(N = 18)	P 值
LES 长度 l/cm	4.35 ± 1.27	3.69 ± 1.66	4.50 ± 1.50	0.130
LES 压力 p/mmHg	16.12 ± 8.41	15.09 ± 9.61	18.72 ± 12.06	0.525
LES 松弛率/%	89.41 ± 10.96	80.74 ± 26.87	83.61 ± 15.52	0.655
UES 长度 l/cm	4.35 ± 1.27	3.74 ± 1.52	3.39 ± 1.58	0.253
UES 压力 p/mmHg	28.41 ± 28.20	28.40 ± 18.23	38.11 ± 37.74	0.780
UES 松弛率/%	94.59 ± 13.31	95.58 ± 17.21	93.17 ± 20.31	0.595
食管蠕动收缩波幅 p/mmHg	28.71 ± 14.80	26.29 ± 20.10	33.89 ± 23.61	0.409
有效收缩率/%	25.56 ± 19.76	39.81 ± 33.17	52.06 ± 37.66	0.090

1 mmHg = 0.133 kPa

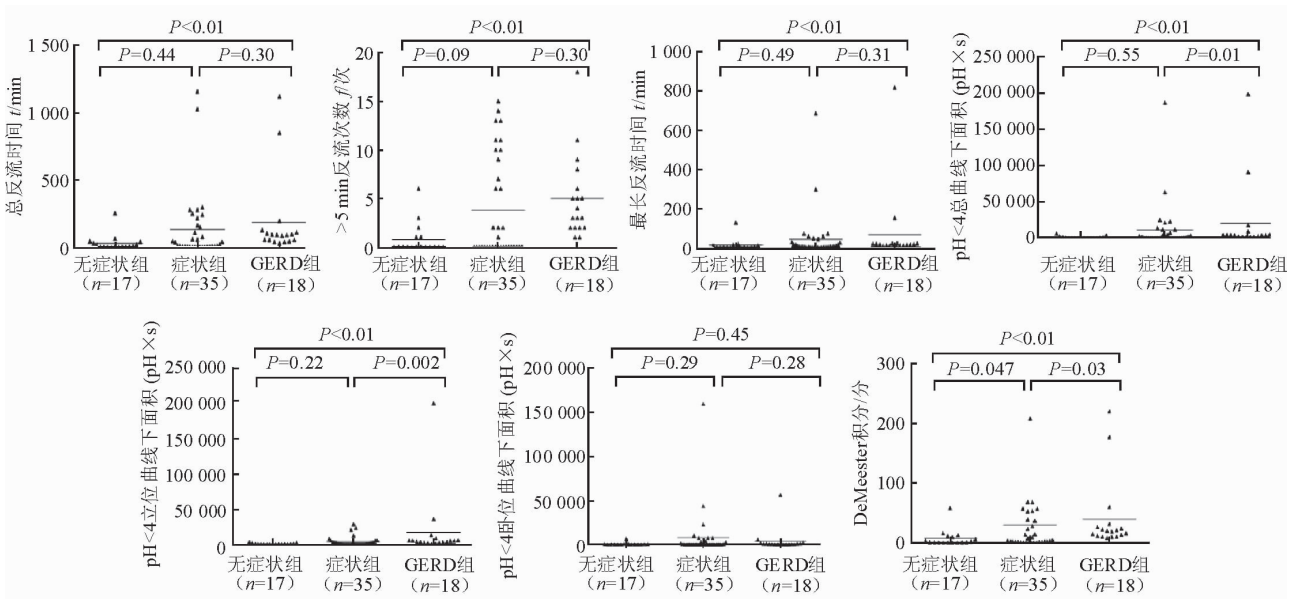


图3 各组患者24 h食管pH测定结果两两比较散点图

表6 各组患者24 h食管pH监测结果

指 标	无症状组(N = 17)	症状组(N = 35)	GERD组(N = 18)	M(Q1,Q3)	P 值
总反流时间 t/min	2.0(0.0,34.0)	21.0(4.0,159.0)	90.5(50.75,115.0)		0.001
>5 min 反流次数 f/次	0(0,1.0)	0(0,9.0)	3.5(2.0,6.5)		0.001
最长反流时间 t/min	0.9(0,10.0)	4.5(1.1,28.0)	13.0(10.75,20.0)		0.001
pH<4 总曲线下面积(pH×s)	138.9(0,1 785.2)	852.0(83.6,8 082.8)	5 076.9(2 519.4,7 428.2)		0.000
pH<4 立位曲线下面积(pH×s)	53.0(0,875.5)	710.0(83.6,2 922.8)	4 625.3(2 219.5,6 577.9)		0.000
pH<4 卧位曲线下面积(pH×s)	23.8(0,613.9)	113.0(0,3 048.8)	359.9(48.65,1 289.55)		0.153
DeMeester 积分	0.99(0.2,10.42)	4.36(1.35,38.91)	19.18(11.29,27.70)		0.001

表7 各组患者食管钡餐检查结果

组 别	未做	阴性	食管炎	狭窄	扩张	憩室	外压性改变	溃疡
无症状组(N = 17)	3	11	3	0	0	0	0	0
症状组(N = 35)	3	14	7	1	4	2	3	1
合计	6	25	10	1	4	2	3	1

3 讨 论

SSc 是一种以皮肤及多脏器胶原纤维硬化为特征的结缔组织疾病。胃肠道受累是 SSc 仅次于皮肤改变和雷诺现象的第三大主要表现,其中食管功能障碍发生率最高。SSc 累及胃肠道的发病机制与其他系统受累的机制类似^[3]。食管动力学研究^[4]显示,受累早期,滋养血管的胆碱能神经元功能障碍,有典型的毛细血管内膜肿胀和基膜分层现象,灌注受损和微血管破裂可能也有一定作用;疾病晚期,组织病理学研究显示食管平滑肌萎缩并被纤维组

织替代,黏膜下层和黏膜固有层纤维化,黏膜呈不同程度的变薄和糜烂^[4]。SSc 食管动力障碍主要表现为 LES 功能收缩和食管远端蠕动受损,临床上可表现为固体食物咽下困难和吞咽痛,烧心、胸骨后烧灼感,反酸、嗝气、早饱,但很多患者无食管动力障碍临床症状。一项在无食管炎临床症状的系统性硬化症和混合性结缔组织病(MCTD)患者中进行上消化道内镜(EGD)检查的研究^[5]结果表明,77%有反流性食管炎,85%有远端食管动力障碍,92%有胃炎(其中 31%为糜烂性胃炎),幽门螺杆菌(Hp)阳性率为 38%。本研究结果表明,症状组病

程时间长,提示随着病程延长,食管炎发生率增加。两组患者肢端型和弥漫型比例差异无统计学意义,提示食管炎临床症状与 SSc 的分型可能无关,但本研究样本量偏少,需大样本的进一步证实。

2013 年,美国风湿病学会(ACR)及欧洲抗风湿病联盟(EULAR)发布了最新的 SSc 分类标准^[6],此标准是 1980 年 ACR 发布 SSc 分类标准以来的首次修订,在新的分类标准中增加了甲襞微血管异常和抗 Scl-70 抗体、抗着丝点抗体。本研究入选对象因入组时间关系,诊断标准采用了 1980 年 ACR 分类标准。SSc 两组患者的首发症状均以雷诺现象最常见,且两组间差异无统计学意义。本研究中,症状组手指皮肤硬化、指尖损害、毛细血管扩张发生率明显高于无症状组,提示灌注受损和微血管破裂可能对食管动力障碍也有一定作用。

肺部受累是 SSc 死亡的首要原因和致残的主要原因。肺部损害的病理过程多样,炎症、血管闭塞、纤维化可同时存在^[4]。肺间质病变和肺动脉高压是 SSc 肺部损害的研究重点,并已纳入了 2013 年 ACR/EULAR 发布的最新分类标准中。高分辨 CT 较胸片对肺部损害更为敏感,可分辨肺纤维化和间质性炎症。本研究中所有 SSc 患者均接受了高分辨胸部薄层 CT 检查,结果显示,肺间质病变发生率达 61.5%。食管动力损害、胃食管反流与肺间质病变之间的关系是近期研究的热点。国内外多个研究结果^[7-9]显示,LES 压力下降、食管远端蠕动功能受损引起的胃食管反流、UES 静息压力过低、UES 松弛率过高均可能与肺间质病变的发生相关。本研究显示,症状组肺间质病变发生率达 71.4%,显著高于无症状组(41.2%),提示出现肺间质病变的患者易合并食管症状,但两组 LES 静息压力下降、UES 静息压力下降、UES 松弛率增高、食管蠕动收缩波幅、食管蠕动收缩率差异均无统计学意义,可能与样本量较小有关。2013 年 ACR/EULAR 的最新分类标准中还加入了抗着丝点抗体、抗 Scl-70 抗体及抗 RNA 聚合酶 III 抗体,其中抗着丝点抗体在肢端型中的阳性率高,而抗 Scl-70 抗体在弥漫型中阳性率更高,抗 Scl-70 抗体更容易出现肺部损害。本研究中的自身抗体 ANA、抗着丝点抗体及抗 Scl-70 抗体在两组间差异均无统计学意义,提示自身抗体可能与食管损害无关。

本研究中 52 例 SSc 患者 LES 压力降低发生率

低,LES 压力组间差异无统计学意义,有酸反流的 14 例 SSc 患者中,LES 静息压力降低发生率也低。研究^[10]发现,LES 功能异常在胃食管反流发病中的作用不明确,LES 静息压力降低对酸反流的影响存在争议。研究^[11-12]显示,在 GERD 患者中存在明显的 LES 静息压力降低及 LES 松弛增加。但也有研究^[13]发现,GERD 患者中,LES 静息压力持续性下降非主要致病因素,并且提出 LES 静息压力降低与是否发生食管损伤及食管黏膜损害程度不直接相关;与 LES 静息压力下降相比,食管廓清能力降低更可能与食管损伤相关。食管蠕动收缩幅度和食管蠕动收缩率均是评估食管廓清能力的指标。本研究中,SSc 患者无论有无消化道症状,80%以上的患者均出现了明显的蠕动收缩障碍,但症状组酸反流发生率较无症状组高,故食管廓清能力与酸反流之间的关系仍待进一步研究。本研究中,SSc 患者食管动力异常与是否有消化道症状无关,但食管廓清能力降低的程度是否与消化道临床症状相关,需进一步增大样本并分级进行研究。SSc 累及胃肠道的发病机制与食管滋养血管灌注受损,晚期症状与食管平滑肌纤维化有关,病变可能累及食管全程,LES 张力降低局部表现是否在 SSc 食管受损中起主要作用也需进一步研究。

DeMeester 积分对食管酸反流特异度达 90%^[14]。反流性食管炎增加了患糜烂性食管炎、食管狭窄、Barrett 食管的风险。Nehra 等^[15]的研究表明,食管胆汁酸反流可造成严重的黏膜损伤,胆汁酸和胃酸共同反流的危害远大于其中之一反流。而胆汁反流 pH 值偏碱性,测定需使用阻抗探头,本研究尚未使用阻抗探头,故未纳入胆汁反流及混合反流的数据。由于本研究样本数量的限制,部分食管钡餐与胃镜结果只能作构成比的比较。本研究中,同时行食管钡餐及胃镜检查的阴性结果 SSc 者,均有不同程度的食管测压异常和(或)24 h 食管 pH 值异常。因此,在发现 SSc 患者食管黏膜损伤前,无论有无消化道症状可能均出现了不同程度的动力异常和酸反流。

综上所述,本研究结果显示,SSc 患者有或无上消化道症状均存在食管动力及酸反流异常,其中症状组尤为明显。对于病程长,临床出现手指皮肤硬化、指尖损害、毛细血管扩张、肺间质病变的 SSc 患者要警惕病变累及食管,必要时行食管相关检查,

DeMeester 积分可能是一个敏感预测指标。食管受累是 SSc 患者常见临床表现,无论有无症状均应引起临床重视。

参考文献

[1] MONTESI A, PESARESI A, CAVALLI M L, et al. Oropharyngeal and esophageal function in scleroderma[J]. Dysphagia, 1991,6(4):219-223.

[2] SJOGREN R W. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma[J]. Arthritis Rheum, 1994, 37(9):1265-1282.

[3] RAJAPAKSE C N, BANCEWICZ J, JONES C J, et al. Pharyngo-oesophageal dysphagia in systemic sclerosis [J]. Ann Rheum Dis, 1981,40(6):612-614.

[4] HARRIS E D JR, BUDD R C, FIRESTEIN G S, et al. 凯利风湿病学[M]. 7 版. 左晓霞,陶立坚,高洁生 主译. 北京:人民卫生出版社,2006:1095-1119.

[5] THONHOFFER R, SIEGEL C, TRUMMER M, et al. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms[J]. Rheumatol Int, 2012,32(1):165-168.

[6] VAN DEN HOOGEN F, KHANNA D, FRANSEN J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(11):2737-2747.

[7] STEEN V D, MEDSGER T A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002[J]. Ann Rheum Dis, 2007,66(7):940-944.

[8] 王吉耀. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:126.

[9] LAUNAY D, REMY-JARDIN M, MICHON-PASTUREL U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis[J]. J Rheumatol, 2006, 33(9): 1789-1801.

[10] 王 琨,段丽萍,夏志伟,等. 基于高分辨食管压力测定及阻抗-pH 监测的难治性烧心患者食管动力特点[J]. 中华医学杂志, 2014,94(34):2650-2655.

[11] DEAN B B, OGANO AD JR, KNIGHT K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004, 2 (8): 656-664.

[12] SIFRIM D, IZERBIB F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors[J]. Gut, 2012,61(9):1340-1354.

[13] OZIN Y, 2DAGLI U, KURAN S, et al. Manometric findings in patients with isolated distal gastroesophageal reflux[J]. World J Gastroenterol, 2009,15(43):5461-5464.

[14] WARREN H F, BROWN L M, MIHURA M, et al. Factors influencing the outcome of magnetic sphincter augmentation for chronic gastroesophageal reflux disease[J]. Surg Endosc. 2017. Epub ahead of print.

[15] NEHRA D, HOWELL P, WILLIAMS C P, et al. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity[J]. Gut, 1999,44(5):598-602.

[本文编辑] 廖晓瑜,贾泽军