

论著·临床研究

舒肝解郁胶囊联合常规治疗对难治性胃食管反流病患者的症状改善、心理精神及生活质量的影响

陆明军¹ 谭诗云²

(1 湖北民族大学附属民大医院消化内科,恩施市 445000,电子邮箱:lmjh1039@sina.cn;

2 武汉大学人民医院消化内科,湖北省武汉市 430060)

【摘要】 目的 探讨舒肝解郁胶囊联合常规治疗对难治性胃食管反流病(rGERD)患者的症状改善、心理精神及生活质量的影响。**方法** 将66例伴心理精神障碍的rGERD患者和41例不伴心理精神障碍的rGERD患者随机各分为常规治疗组和联合治疗组。常规治疗组给予雷贝拉唑肠溶片、枸橼酸莫沙必利分散片治疗,联合治疗组在此基础上加用舒肝解郁胶囊,疗程均为8周。比较常规治疗组和联合治疗组治疗前后焦虑自评量表(SAS)评分、抑郁自评量表(SDS)评分、反流性疾病问卷(RDQ)评分及健康调查简易量表(SF-36)评分,观察并比较各组疗效和不良反应发生情况。**结果** 在伴心理精神障碍rGERD患者中,常规治疗组的治疗后SAS、SDS、RDQ、SF-36评分与治疗前相比差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),而联合治疗组的治疗后SAS、SDS、RDQ评分均低于治疗前和常规治疗组,SF-36评分均高于治疗前和常规治疗组,且总有效率高于常规治疗组(均 $P < 0.05$)。在不伴心理精神障碍rGERD患者中,常规治疗组及联合治疗组的治疗后SF-36评分与治疗前相比差异均无统计学意义($P > 0.05$),但RDQ评分均低于治疗前($P < 0.05$);两组之间治疗后的RDQ、SF-36评分以及总有效率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。伴或不伴心理精神障碍的rGERD患者常规治疗组与联合治疗组的不良反应发生率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 对于伴有焦虑、抑郁的rGERD患者,与单纯常规治疗相比,舒肝解郁胶囊联合常规治疗能更有效改善患者的症状及生活质量;但对于不伴有焦虑、抑郁的rGERD患者,预防性使用抗焦虑、抑郁药物可能并无益处。

【关键词】 难治性胃食管反流病;焦虑;抑郁;舒肝解郁胶囊;常规治疗;生活质量;症状改善

【中图分类号】 R 573 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)18-2301-06

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2019.18.07

Efficacy of Shugan Jieyu Capsules combined with conventional therapy on symptom improvement, psycho-psychiatric condition and quality of life in patients with refractory gastroesophageal reflux disease

LU Ming-jun¹, TAN Shi-yun²

(1 Department of Gastroenterology, Minda Hospital of Hubei Minzu University, Enshi 445000, China;

2 Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of Shugan Jieyu Capsules combined with conventional therapy on symptom improvement, psycho-psychiatric condition and quality of life in patients with refractory gastroesophageal reflux disease (rGERD). **Methods** Sixty-six rGERD patients with psycho-psychiatric disorder or 41 rGERD patients without psycho-psychiatric disorder were randomly divided into conventional therapy group and combination therapy group. The conventional therapy group was given Rabeprazole Enteric-Coated Tablets and Mosapride Citrate Dispersible Tablets, based on which the combination therapy group received additional Shugan Jieyu Capsules, and the treatment lasted for 8 weeks in both groups. The Self-Rating Anxiety Scale (SAS) scores, the Self-Rating Depression Scale (SDS) scores, the Reflux Disease Questionnaire (RDQ) scores and the MOS 36-item short-form health survey (SF-36) scores before and after treatment were compared between the conventional therapy group and the combination therapy group, and the efficacy and incidence of adverse reactions of all groups were observed and compared. **Results** Among rGERD

作者简介:陆明军(1987~),男,硕士,主治医师,研究方向:消化系统肿瘤的防治及消化内镜临床诊治优化。

通信作者:谭诗云(1962~),男,博士,主任医师,研究方向:消化系统肿瘤的防治及消化内镜临床诊治优化,电子邮箱:812328105@qq.com。

patients with psycho-psychiatric disorder, the post-treatment SAS, SDS, RDQ or SF-36 scores did not statistically differ from the pre-treatment scores in the conventional therapy group (all $P > 0.05$), whereas the combination therapy group exhibited lower post-treatment SAS, SDS and RDQ scores and higher post-treatment SF-36 scores than the pre-treatment and the conventional therapy group, along with a higher total effective rate than the conventional therapy group (all $P < 0.05$). Among rGERD patients without psycho-psychiatric disorder, the post-treatment SF-36 scores did not statistically differ from the pre-treatment scores in the conventional and combination therapy groups ($P > 0.05$), however, the post-treatment RDQ scores were lower than the pre-treatment scores ($P < 0.05$); after treatment, there were no statistically significant differences between the two groups in RDQ or SF-36 scores, or total effective rate (all $P > 0.05$). No statistically significant difference was found in incidence rate of adverse reactions of rGERD patients with or without psycho-psychiatric disorder between the conventional therapy group and the combination therapy group (all $P > 0.05$). **Conclusion** For patients with rGERD accompanied by anxiety or depression, compared with conventional therapy alone, Shugan Jieyu Capsules can improve patients' symptom and quality of life more effectively in combination with conventional therapy; however, rGERD patients without anxiety/depression may not gain any benefits from prophylactic anti-anxiety/depression medication.

【Key words】 Refractory gastroesophageal reflux disease, Anxiety, Depression, Shugan Jieyu Capsules, Conventional therapy, Quality of life, Symptom improvement

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是临床常见病, 多数患者经常规剂量质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 治疗后反流症状可明显改善, 但 10% ~ 40% 的患者对 PPI 耐受, 反流症状无法控制^[1]。2016 年 GERD 管理亚太共识^[1]提出, 经过 8 周标准 PPI 治疗后 GERD 症状仍然持续且顽固, 即定义为难治性胃食管反流病 (refractory gastroesophageal reflux disease, rGERD)。rGERD 患者常常合并焦虑、抑郁, 生活质量受到严重影响^[2]。舒肝解郁胶囊的主要成分为贯叶金丝桃和刺五加, 具有抗焦虑、抗抑郁的作用。因此, 本研究观察舒肝解郁胶囊联合常规治疗对 rGERD 患者的症状改善、心理精神和生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 9 月至 2018 年 6 月在武汉大学人民医院消化内科 (门诊、住院部) 就诊, 拟诊或确诊为 rGERD 的 107 例患者。rGERD 的诊断同时满足蒙特利尔 GERD 定义^[3]、《2014 年中国胃食管

反流病专家共识意见》^[4]、2016 GERD 管理亚太共识^[1]、反流性疾病问卷 (reflux disease questionnaire, RDQ)^[5] 及相关文献^[6] 的症状积分标准。排除标准: (1) 物理、化学等因素引起的食管损伤; (2) 其他原因可解释的器质性病变及严重心肺疾病; (3) 有精神病史及特殊用药患者。根据治疗前焦虑自评量表 (Self-Rating Anxiety Scale, SAS) 评分和 (或) 抑郁自评量表 (Self-Rating Depression Scale, SDS) 评分, 107 例 rGERD 患者中, 伴心理精神障碍 (SAS 评分 ≥ 50 分, SDS 评分 ≥ 53 分) 66 例、不伴心理精神障碍 41 例。采用随机数字表法将伴或不伴心理精神障碍的 rGERD 患者分别分为常规治疗组和联合治疗组。伴心理精神障碍常规治疗组与联合治疗组之间、不伴心理精神障碍常规治疗组与联合治疗组之间的年龄、性别、病程、职业、婚姻状况、文化程度比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1、表 2。本研究经武汉大学人民医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

表 1 伴心理精神障碍 rGERD 患者不同治疗组临床资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (n)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 个月)	职业 (n)	婚姻状况 (n)	文化程度 (n)
			男性/女性		脑力劳动者/ 体力劳动者	已婚/未婚/离婚/ 丧偶或分居	小学或文盲/初中/ 大专及以上
常规治疗组	33	44.18 ± 12.35	15/18	21.31 ± 11.67	19/14	19/10/4	5/9/19
联合治疗组	33	45.08 ± 12.93	14/19	21.19 ± 11.37	20/13	20/9/4	6/9/18
$t(\chi^2)$ 值		0.289	0.062	0.042	0.063	0.078	0.118
P 值		0.773	0.804	0.966	0.802	0.962	0.943

表2 不伴心理精神障碍 rGERD 患者不同治疗组临床资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(n)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 个月)	职业(n)	婚姻状况(n)	文化程度(n)
			男性/女性		脑力劳动者/ 体力劳动者	已婚/未婚/离婚/ 丧偶或分居	小学或文盲/初中/ 大专及以上
常规治疗组	21	43.76 ± 13.26	9/12	19.17 ± 8.16	10/11	12/6/3	4/6/11
联合治疗组	20	43.58 ± 13.47	10/10	19.52 ± 8.43	9/11	13/5/2	3/7/10
$t(\chi^2)$ 值		0.043	0.210	0.135	0.028	0.307	0.243
P值		0.966	0.758	0.893	1.000	0.858	0.886

1.2 治疗方法 常规治疗组给予雷贝拉唑肠溶片 [厂家:卫材(中国)药业有限公司,规格:10 mg/片] 口服,1片/次,2次/d,于早餐前和晚餐前口服;枸橼酸莫沙必利分散片(厂家:成都康弘药业集团股份有限公司,规格:5 mg/片),1片/次,3次/d,饭前口服。联合治疗组在常规治疗基础上加用舒肝解郁胶囊(厂家:成都康弘药业集团股份有限公司;规格:0.36 g/粒)口服,2粒/次,2次/d,于早餐后和晚餐后口服。两组疗程均为8周。

1.3 量表评分 (1)焦虑、抑郁评分:治疗前采用 SAS、SDS^[7]进行焦虑、抑郁评分。SAS得分50~59分为轻度焦虑,60~69分为中度焦虑,70分及以上为重度焦虑;SDS得分53~62分为轻度抑郁,63~72分为中度抑郁,72分及以上为重度抑郁。(2)生活质量评分:治疗前及治疗8周结束时采用健康调查简量表(the MOS 36-item short-form health survey, SF-36)^[8]评价生活质量,得分越高表示生活质量越好。(3)治疗前及治疗8周结束时采用 RDQ^[5],调查患者过去4周内烧心、胸痛、反酸、反食的情况。症状频率计分:无症状计为0分,症状出现频率<1 d/周、1 d/周、2~3 d/周、4~5 d/周及6~7 d/周分别计为1、2、3、4、5分。症状程度计分:无症状计为0分;症状不明显,在医生提醒下发现为1分;症状明显,影响日常生活,偶尔服药为3分;症状非常明显,影响日常生活,需长期服药治疗为5分;症状介于1分和3分之间为2分,介于3分和5分之间为4分。RDQ总分=症状频率计分+症状程度计分。

1.4 疗效判定 GERD 症状评估标准^[9]:治疗前及治疗8周结束时,根据患者烧心、反酸、反食、胸骨后疼痛等临床症状的严重程度进行评分。无症状为0分,轻度(患者需提醒才能回忆起有症状)为1分,中度(有症状,但不影响日常生活)为2分,重度(有症状且影响日常生活)为3分。上述4种症状的评分之和为总评分。总评分降低>80%为显效,降低

50%~80%为有效,降低<50%为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 不良反应 观察患者治疗期间的不良反应发生情况,包括恶心呕吐、口干、头痛、头昏或晕厥、失眠、食欲减退或厌食、腹泻、便秘、视力模糊、皮疹、心慌、ALT轻度升高等。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 107例 rGERD 患者的焦虑、抑郁情况 治疗前,107例 rGERD 患者中,伴有心理精神障碍者占 61.68% (66/107),其中单纯焦虑状态占 11.21% (12/107),单纯抑郁状态占 33.64% (36/107),同时伴有焦虑和抑郁状态占 16.82% (18/107)。在伴有心理精神障碍的 rGERD 患者中,轻中度抑郁状态者居多,占 77.27% (51/66)。见表3。

表3 107例 rGERD 患者的焦虑、抑郁情况(n)

心理精神障碍	无	轻度	中度	重度
焦虑	77	18	10	2
抑郁	53	28	23	3

2.2 治疗前后 rGERD 患者 SAS、SDS、RDQ、SF-36 评分 在伴心理精神障碍 rGERD 患者中,治疗8周后,常规治疗组的 SAS、SDS、RDQ、SF-36 评分与治疗前相比差异均无统计学意义($P > 0.05$);联合治疗组的 SAS、SDS、RDQ 评分均低于治疗前和常规治疗组, SF-36 评分均高于治疗前和常规治疗组($P < 0.05$)。不伴心理精神障碍 rGERD 患者中,治疗8周后,常规治疗组及联合治疗组的 SF-36 评分与治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$),而 RDQ 评分均低于治疗前(均 $P < 0.05$);联合治疗组与常规治疗组之间的 RDQ、SF-36 评分差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表4~5。

表4 伴心理精神障碍 rGERD 患者不同治疗组治疗前后 SAS、SDS、RDQ、SF-36 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	SAS 评分		t 值	P 值	SDS 评分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
常规治疗组	33	54.24 ± 3.38	53.14 ± 5.22	1.016	0.313	57.16 ± 3.15	55.84 ± 6.22	1.088	0.281
联合治疗组	33	54.18 ± 3.16	45.54 ± 5.62	7.698	<0.001	57.22 ± 3.19	48.54 ± 5.72	7.613	<0.001
t 值		0.075	5.692			0.077	4.963		
P 值		0.941	<0.001			0.939	<0.001		

组别	n	RDQ 评分		t 值	P 值	SF-36 评分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
常规治疗组	33	12.18 ± 2.73	10.98 ± 3.21	1.636	0.107	409.23 ± 101.23	425.86 ± 138.53	0.557	0.580
联合治疗组	33	11.98 ± 2.15	7.12 ± 2.87	7.785	<0.001	407.24 ± 101.26	585.12 ± 128.34	6.251	<0.001
t 值		0.331	5.150			0.080	4.844		
P 值		0.742	<0.001			0.937	<0.001		

表5 不伴心理精神障碍 rGERD 患者不同治疗组治疗前后 RDQ 和 SF-36 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	RDQ 评分		t 值	P 值	SF-36 评分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
常规治疗组	21	11.84 ± 3.14	9.18 ± 3.72	2.504	0.017	548.35 ± 125.17	596.12 ± 130.62	1.210	0.233
联合治疗组	20	11.86 ± 2.76	9.68 ± 3.65	2.131	0.040	556.86 ± 124.42	593.67 ± 132.64	0.905	0.371
t 值		0.022	0.434			0.218	0.060		
P 值		0.983	0.667			0.828	0.953		

2.3 4 组 rGERD 患者治疗后临床疗效 治疗 8 周后,伴心理精神障碍 rGERD 患者中,联合治疗组总有效率高于常规治疗组($\chi^2 = 13.687, P < 0.001$);不

伴心理精神障碍 rGERD 患者中,联合治疗组与常规治疗组的总有效率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.210, P = 0.758$)。见表 6。

表6 4 组 rGERD 患者治疗 8 周后临床疗效比较[n(%)]

心理精神状态	组别	n	显效	有效	无效	总有效
伴心理精神障碍	常规治疗组	33	0	10(30.30)	23(69.70)	10(30.30)
	联合治疗组	33	13(39.39)	12(36.36)	8(24.24)	25(75.76)
不伴心理精神障碍	常规治疗组	21	1(4.76)	8(38.10)	12(57.14)	9(42.86)
	联合治疗组	20	1(5.00)	9(45.00)	10(50.00)	10(50.00)

2.4 rGERD 患者不良反应发生情况 所有患者在治疗过程中均未出现严重不良反应,仅少数患者出现轻微不良反应,如口干、头晕、失眠、食欲减退等,临床观察数天后消失,未予特殊处理。伴心理精神障碍 rGERD 患者中,联合治疗组不良反应发生率为 6.06% (2/33),常规治疗组不良反应发生率为 3.03% (1/33),两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.349, P = 0.555$)。不伴心理精神障碍 rGERD 患者中,联合治疗组不良反应发生率为 5.00% (1/20),常规治疗组不良反应发生率为 0,两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.631, P = 0.202$)。

我国 GERD 发病率呈逐年上升趋势,且随着年龄的增长,GERD 发病率增加,发病高峰年龄为 40 ~ 60 岁^[10]。我国 GERD 发病率约为 3.1%^[10],大约超过 30% 的 GERD 患者表现为 rGERD^[11],患者生活质量受到严重影响。精神心理因素、食管上皮细胞间隙、内脏高敏感性、工作生活压力等与 GERD 的发生发展密切相关^[12]。

本研究结果显示,超过 60% 的 rGERD 患者伴有不同程度的焦虑和抑郁状态,说明 rGERD 患者容易合并心理精神障碍。越来越多的研究显示,心理精神因素在 rGERD 的发病及诊治中起重要作用^[2]。rGERD 患者由于长期受到疾病困扰,常规抑酸剂及促动力药物治疗效果差,久之容易产生焦虑、抑郁情绪,而精神心理因素进一步加重其反流症状,精神心理因素与胃肠道症状相互影响,从而形成恶性循环。

3 讨论

随着幽门螺杆菌根除率增加、饮食结构的改变,

因此,临床上要重视 rGERD 患者的心理干预,重视精神心理因素在 rGERD 诊治中的重要性,以及对患者的心理干预。

舒肝解郁胶囊是一种中成药,具有抗焦虑、抗抑郁作用,并且具有以下优势^[13]:(1)起效快,一般在1周左右起效,最快2 d 起效;(2)改善轻、中度抑郁患者的胸痛和反酸症状疗效确切,对焦虑患者的胸痛、烧心症状也有一定疗效;(3)患者依从性好,大部分患者能接受此药。

对于 rGERD 患者而言,PPI 仍是治疗基础,而抗焦虑、抑郁治疗是改善 rGERD 症状的关键。单一 PPI 药物治疗 rGERD 的效果欠佳,联合用药可能会取得较好效果。本研究根据《2014 年中国胃食管反流病专家共识意见》^[4],使用双倍剂量的雷贝拉唑,分两次分别在早餐前和晚餐前服用,以此观察双倍剂量 PPI 对 rGERD 患者的疗效。结果显示,在伴心理精神障碍 rGERD 患者中,常规治疗组的 RDQ 评分治疗前后差异并无统计学意义($P > 0.05$),但在不伴心理精神障碍患者中,常规治疗组的 RDQ 评分均低于治疗前($P < 0.05$),说明双倍剂量的雷贝拉唑仍然可以改善部分不伴心理精神障碍 rGERD 患者的反流症状。在常规治疗的基础上加用舒肝解郁胶囊后,对于不伴心理精神障碍的患者,联合治疗组 RDQ 评分较治疗前降低($P < 0.05$),但与常规治疗组差异并无统计学意义($P > 0.05$);而对于有心理精神障碍的患者,联合治疗组 RDQ 评分低于治疗前及常规治疗组,且总有效率更高(均 $P < 0.05$)。这提示无论是否伴有心理精神障碍,常规治疗联合舒肝解郁胶囊均能改善 rGERD 患者的反流症状,且对于伴心理精神障碍的患者其疗效优于常规治疗。此外,在伴心理精神障碍的患者中,联合治疗组的 SAS、SDS 评分均低于常规治疗组,SF-36 评分高于常规治疗组($P < 0.05$),但常规治疗组以上评分治疗前后差异并无统计学意义($P > 0.05$)。这提示联合用药能明显缓解 rGERD 患者的焦虑、抑郁,提高患者生活质量。所有患者在治疗过程中均未出现严重不良反应,仅少数患者出现轻微不良反应,不良反应发生率低,两组的不良反应发生了差异无统计学意义($P > 0.05$),这表明联合使用舒肝解郁胶囊并不增加不良反应的发生。

然而,伴心理精神障碍的 rGERD 患者接受联合治疗后,仍有近 25% 的患者治疗无效,说明这部分患者可能存在更严重的精神心理问题,单纯应用舒肝解郁胶囊联合 PPI 治疗也未能取得理想效果。不伴有心理精神障碍的 rGERD 患者中,联合治疗组与常规治疗组治疗后的 RDQ 评分、SF-36 评分及总有效率

差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明预防性使用抗焦虑、抑郁药物并不能更好地改善无心理精神障碍 rGERD 患者的症状和生活质量。因此,在临床工作中,对于 rGERD 患者首先需要进行精神心理因素分析,并且了解患者心理精神障碍的严重程度,然后再进行针对性用药,这样不仅可以节约成本,而且可以显著提高疗效。

综上所述,与常规 PPI 治疗相比,联合舒肝解郁胶囊治疗对伴有焦虑、抑郁的 rGERD 患者近期疗效更显著,能有效改善患者精神心理障碍,提高患者生活质量。但对于不伴有焦虑、抑郁的 rGERD 患者,预防性使用抗焦虑、抑郁药物并不能提高总体疗效对于后者,建议可换用受 CYP2C19 基因多态性影响较小的第二代 PPI^[14],如本研究中的雷贝拉唑,并加大剂量,可能会部分获益。

参 考 文 献

- [1] Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus [J]. Gut, 2016, 65(9): 1 402 - 1 415.
- [2] Kim SE, Kim N, Oh S, et al. Predictive factors of response to proton pump inhibitors in Korean patients with gastroesophageal reflux disease [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2015, 21(1): 69 - 77.
- [3] Vakil N, van Zanten SV, Kahrlas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(8): 1900 - 1920; quiz 1943.
- [4] 中华医学会消化病学分会. 2014 年中国胃食管反流病专家共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2014, 34(10): 649 - 661.
- [5] Rey E, Barceló M, Zapardiel J, et al. Is the reflux disease questionnaire useful for identifying GERD according to the Montreal definition? [J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 17.
- [6] Du J, Liu J, Zhang H, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis and non-erosive reflux disease among Chinese patients undergoing upper gastrointestinal endoscopic examination [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(45): 6 009 - 6 015.
- [7] Merz WA, Ballmer U. Demographic factors influencing psychiatric rating scales (Zung SDS and SAS) [J]. Pharmacopsychiatry, 1984, 17(2): 50 - 56.
- [8] Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection [J]. Med Care, 1992, 30(6): 473 - 483.
- [9] Shaw MJ, Talley NJ, Beebe TJ, et al. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(1): 52 - 57.

- [10] Ungethuem U, Haeupl T, Witt H, et al. Molecular signatures and new candidates to target the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Physiol Genomics*, 2010, 42A(4):267-282.
- [11] Xiao ZF, Su GY, Hou Y, et al. Cartilage degradation in osteoarthritis: a process of osteochondral remodeling resembles the endochondral ossification in growth plate? [J]. *Med Hypotheses*, 2018, 121:183-187.
- [12] Cram P, Lu X, Kates SL, et al. Total knee arthroplasty volume, utilization, and outcomes among Medicare beneficiaries, 1991-2010[J]. *JAMA*, 2012, 308(12):1 227-1 236.
- [13] Ibi M. Inflammation and tissue remodeling as potential therapeutic targets[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42:538-542.
- [14] Webb GR, Westacott CI, Elson CJ. Chondrocyte tumor necrosis factor receptors and focal loss of cartilage in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 1997, 5(6):427-437.
- [15] Charlier E, Relic B, Deroyer C, et al. Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12). pii: E2146.
- [16] Pigossi SC, Anovazzi G, Finoti LS, et al. Functionality of the interleukin 8 haplotypes in lymphocytes and macrophages in response to gram-negative periodontopathogens [J]. *Gene*, 2019, 689:152-160.
- [17] Franckhauser S, Elias I, Rotter Sopasakis V, et al. Overexpression of *Il6* leads to hyperinsulinaemia, liver inflammation and reduced body weight in mice[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(7):1 306-1 316.
- [18] Bernstein KE, Giani JF, Shen XZ, et al. Renal angiotensin-converting enzyme and blood pressure control[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(2):106-112.
- [19] Tsukamoto I, Akagi M, Inoue S, et al. Expressions of local renin-angiotensin system components in chondrocytes[J]. *Eur J Histochem*, 2014, 58(2):2 387.
- [20] Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis[J]. *Circulation*, 2008, 117(17):2 262-2 269.
- [21] Ni Q, Tan Y, Zhang X, et al. Prenatal ethanol exposure increases osteoarthritis susceptibility in female rat offspring by programming a low-functioning IGF-1 signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:14 711.

(收稿日期:2019-06-07 修回日期:2019-08-10)

(上接第2305页)

- [10] Zou DW, He J, Ma XQ, et al. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC) [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(2):133-141.
- [11] Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors[J]. *Gut*, 2012, 61(9):1 340-1 354.
- [12] Cui R, Zhang H, Zhou L, et al. Diagnostic value of dilated intercellular space and histopathologic scores in gastroesophageal reflux disease[J]. *Dis Esophagus*, 2015, 28(6):530-537.
- [13] 刘志敏, 陆明军, 李明, 等. 舒肝解郁胶囊治疗伴有抑郁症状功能性消化不良患者近期疗效观察[J]. *临床消化病杂志*, 2018, 30(3):139-143.
- [14] 李小雯, 郑松柏. CYP2C19 基因多态性及其对质子泵抑制剂疗效影响研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(10):775-779.

(收稿日期:2019-04-15 修回日期:2019-07-18)

(上接第2313页)

- [14] 郝翠平. 盐酸替罗非班联合心血管介入治疗急性心肌梗死病人的临床效果与安全性研究[J]. *安徽医药*, 2017, 21(6):1 117-1 119.
- [15] Tang X, Li R, Jing Q, et al. Efficacy and safety of intracoronary versus intravenous administration of tirofiban during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129718.
- [16] 郑建发, 汪和贵, 周炳凤, 等. 经抽吸导管冠脉闭塞段内注入替罗非班治疗急性心肌梗死[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(18):3 004-3 007.
- [17] 刘志郎, 邵亚丽. 国产盐酸替罗非班对 ST 段抬高型心肌梗死非介入治疗患者预后的影响[J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16(4):300-302.
- [18] 韩建旭, 曾金美, 马智会. 替罗非班对 PCI 治疗的 AMI 患者血浆 GDF-15 及血清 PAF 的影响[J]. *心血管康复医学杂志*, 2017, 26(6):651-655.
- [19] 李秀琴. 急性心肌梗死患者血小板参数与 D-二聚体水平检测的临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(13):1 068-1 069.
- [20] Cetin M, Bakirci EM, Baysal E, et al. Increased platelet distribution width is associated with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombolysis failure[J]. *Angiology*, 2014, 65(8):737-743.
- [21] 蔡建英, 刘冬梅. 常规剂量和小剂量替罗非班在老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 中应用的有效性和安全性比较[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(28):3 169-3 172.
- [22] 何洪月, 高丽华, 付静寨, 等. 289 例急性冠脉综合征介入治疗患者应用替罗非班的不良反应分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2008, 20(12):736.

(收稿日期:2019-05-20 修回日期:2019-08-18)