

不同剂量兰索拉唑联合伊托必利治疗胃食管反流病合并食管裂孔疝的治疗效果

吴 军 洪芳静

【摘要】 目的 探讨不同剂量兰索拉唑联合伊托必利治疗胃食管反流病合并食管裂孔疝的治疗效果。方法 选择 2015 年 7 月至 2017 年 7 月淮南朝阳医院接诊的 90 例胃食管反流病合并食管裂孔疝患者,通过随机数表法分为观察组和对照组,每组各 45 例。在常规治疗的基础上,对照组给予兰索拉唑 30 mg/次,1 次/d,伊托必利 50 mg/次,3 次/d;观察组给予兰索拉唑 30 mg/次,2 次/d,伊托必利 50 mg/次,3 次/d。两组均连续治疗 8 周。比较两组的临床疗效、黏膜愈合率、治疗前后食管反流症状评估问卷(GerdQ)量表评分、血清胃泌素(GAS)、一氧化氮(NO)含量及不良反应。结果 治疗后,观察组临床总有效率为 91.11%,明显高于对照组(68.89%),差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组黏膜总愈合率为 93.33%,明显高于对照组(73.33%),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组 GerdQ 量表评分较治疗前均显著降低($P < 0.05$),观察组 GerdQ 量表评分明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组血清 GAS 较治疗前均显著升高,血清 NO 显著降低($P < 0.05$),观察组血清 GAS 明显高于对照组,血清 NO 明显低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);两组治疗期间腹痛、腹泻、头痛、乏力总发生率比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。结论 在胃食管反流病合并食管裂孔疝患者中使用大剂量兰索拉唑(30 mg/次,2 次/d)联合伊托必利效果显著,可有效缓解临床症状,促进黏膜愈合,且增加剂量并未增加药物不良反应,安全性较高,值得应用推广。

【关键词】 胃食管反流;食管裂孔疝;兰索拉唑;伊托必利

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.03.014

胃食管反流病是临床上较为常见的消化道疾病,是由于胃、十二指肠内容物反流至食管所引发的消化道疾病,患者可出现反食、反酸、胸痛、烧心等症状,若未得到及时有效的治疗,极易引发食管炎、食管周围器官组织损伤等并发症,严重影响生活质量。食管裂孔疝主要指多种因素所致的膈肌脚薄弱和膈食管裂孔扩大,继而引发腹段食管、贲门或胃底随着腹部压力的增加经过裂孔进入纵膈所形成的病变。已有较多报道指出,在胃食管反流病合并食管裂孔疝患者中,食管酸清除能力急剧降低,若合并食管动力异常,可进一步损伤食管和抗反流屏障功能,加重胃食管反流^[1-2]。目前积极抗反流、抑酸是主要的治疗手段,质子泵抑制剂(PPI)是

治疗胃食管反流病的首选药物,兰索拉唑是临床上较为常用的 PPI,其可有效抑制胃酸分泌,达到缓解临床症状的目的,但对于治疗胃食管反流病合并食管裂孔疝患者,其使用剂量尚未统一^[3-4]。伊托必利作为新型的胃肠动力药物,近年来也逐渐应用于该病的治疗中,且联合 PPI 可获得更满意的疗效^[5]。因此,本研究旨在探讨在胃食管反流病合并食管裂孔疝患者中使用不同剂量的兰索拉唑联合伊托必利的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 7 月至 2017 年 7 月淮南朝阳医院接诊的 90 例胃食管反流病合并食管裂孔疝的患者,研究已获得医院伦理委员会批准实施。纳入标准:(1)符合胃食管反流病合并食管裂孔疝的诊断标

准^[6],并通过内镜检查得以确诊;(2)年龄 18~75 岁;(3)对本研究知情同意。排除标准:(1)合并炎症性肠病、消化道溃疡、消化道肿瘤等消化道器质性病变;(2)合并凝血功能障碍;(3)合并肝肾功能等严重脏器功能性疾病;(4)近期服用过糖皮质激素、钙拮抗剂等对胃肠道存在影响的药物;(5)近期实施过腹部手术;(6)妊娠期、哺乳期;(7)对研究中使用的药物过敏。

通过随机数表法分为观察组和对照组,每组各 45 例。观察组男 26 例,女 19 例;年龄 27~65 岁,平均(46.74±8.34)岁;滑动型裂孔疝 28 例,食管旁疝 9 例,混合疝 6 例,巨大型食管裂孔疝 2 例。对照组男 24 例,女 21 例;年龄 25~66 岁,平均(47.18±8.15)岁;滑动型裂孔疝 31 例,食管旁疝 8 例,混合疝 5 例,巨大型食管裂孔疝 1 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组给予兰索拉唑片(由辰欣药业股份有限公司生产,生产批号 150419),30 mg/次,1 次/d;盐酸伊托必利分散片(由迪沙药业集团有限公司生产,生产批号 150512),50 mg/次,3 次/d。观察组给予兰索拉唑片,30 mg/次,2 次/d;盐酸伊托必利分散片,50 mg/次,3 次/d。两组均连续治疗 8 周。

两组治疗期间均停用其他对胃酸分泌有影响的药物,并进行饮食疗法,避免使用高脂肪类食物,摄入适当蛋白质(例如豆制品、牛奶、瘦肉等)。饮食需以细软、低刺激、易消化的食物为主,戒烟戒酒,少食多餐,晚上不宜进食过多,在用餐后 1 h 内避免弯腰、平卧。

1.3 观察指标

(1)黏膜愈合率:通过胃镜检查,其中食管黏膜破损处完全恢复,颜色为粉色黏膜状为完全愈合;食管黏膜破损处深度变浅,面积缩小为部分愈合;

食管黏膜破损处无明显改善,或深度加深、面积扩大为未愈合。(2)临床症状:于治疗前、后,参照食管反流症状评估问卷(GerdQ)量表评分^[7]评价患者临床症状改善情况,该评分共 3 类 6 个问题,具体为过去 1 周内烧心、反流、上腹痛、恶心的发作频率,对睡眠的影响和需要服药的天数,总分 ≥ 8 分则代表患有胃食管反流病,得分越高则表示症状越严重。(3)血清学检查:于治疗前、后,采集患者 3 mL 空腹静脉血,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min 后提取上清液,血清胃泌素(GAS)使用放射免疫分析法检测,试剂盒购于上海索莱宝生物科技有限公司;血清一氧化氮(NO)使用硝酸还原酶法检测,试剂盒购于南京建成生物工程研究所。(4)记录治疗期间的不良反应。

1.4 疗效评价标准

参照《反流性食管炎诊断及治疗指南》^[8],显效指反食、反酸、胸痛、烧心等临床症状完全消失,通过内镜检查结果显示无食管炎表现,可进行日常生活;有效指上述临床症状及食管炎症状部分缓解,对日常生活无明显影响;无效指上述临床症状及食管炎症状无明显改善,甚至加重,对日常生活有严重影响。总有效率=显效+有效。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,计量资料均为正态分布,用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗后,观察组临床总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	45	25(55.56)	16(35.56)	4(8.89)	41(91.11)
对照组	45	17(37.78)	14(31.11)	14(31.11)	31(68.89)
统计值			$u=2.306$		$\chi^2=6.944$
P			$P=0.021$		$P=0.008$

2.2 两组黏膜愈合率比较

治疗后,观察组黏膜总愈合率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组 GerdQ 量表评分比较

治疗前,两组 GerdQ 量表评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 GerdQ 量表评分

较治疗前均显著降低(P 均 <0.05), 观察组 GerdQ 量表评分明显低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组黏膜愈合率比较/例(%)

组别	例数	完全愈合	部分愈合	未愈合	总愈合率
观察组	45	28(62.22)	14(31.11)	3(6.67)	42(93.33)
对照组	45	20(44.44)	13(28.89)	12(26.67)	33(73.33)
统计值			$u=2.183$		$\chi^2=6.480$
P			$P=0.029$		$P=0.011$

表 3 两组 GerdQ 量表评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GerdQ 量表评分	
		治疗前	治疗后
观察组	45	13.82 \pm 1.76	6.10 \pm 1.45 ^a
对照组	45	13.69 \pm 1.88	7.24 \pm 1.61 ^a
t		0.339	3.529
P		0.736	0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$

2.4 两组血清 GAS、NO 比较

治疗前, 两组血清 GAS、NO 比较差异无统计

学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组血清 GAS 较治疗前均显著升高, 血清 NO 显著降低, 观察组血清 GAS 明显高于对照组, 血清 NO 明显低于对照组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 两组肝肾功能均正常, 两组部分患者出现腹痛、腹泻、头痛、乏力表现, 症状均较为轻微, 停药后得以缓解, 两组总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 4 两组血清 GAS、NO 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GAS/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	104.34 \pm 14.29	145.85 \pm 16.82 ^a	64.34 \pm 11.28	37.56 \pm 5.39 ^a
对照组	45	103.97 \pm 15.25	131.19 \pm 16.17 ^a	65.05 \pm 10.57	49.12 \pm 7.82 ^a
t		0.119	4.215	0.308	8.165
P		0.906	0.000	0.759	0.000

注:与治疗前相比较,^a $P<0.05$

表 5 两组不良反应比较/例(%)

组别	例数	腹痛	腹泻	头痛	乏力	总发生率
观察组	45	3(6.67)	2(4.44)	4(8.89)	1(2.22)	10(22.22)
对照组	45	2(4.44)	3(6.67)	2(4.44)	3(6.67)	10(22.22)
χ^2		0.212	0.212	0.714	1.047	0.000
P		0.645	0.645	0.398	0.306	1.000

3 讨论

据报道, 西方国家中胃食管反流病的发生率为 10%~20%, 亚洲国家为 6%~10%^[9]。食管裂孔疝可降低膈食管交界抗反流屏障和食管清除能力, 继而引发胃食管反流。相关数据显示, 中国有 39.52% 的反流性食管炎患者合并食管裂孔疝, 而食管裂孔疝患者中有 61.68% 合并反流性食管炎^[10]。有较多报道证实, 食管裂孔疝是引发胃食管反流病的独立危险因素, 且与未合并食管裂孔疝的胃食管反流病患者相比, 合并食管裂孔疝者的反流

症状、酸暴露症状更明显, 可增加食管狭窄、胃溃疡、Barrett 食管等严重并发症发生风险, 严重者甚至出现食管癌^[11-12]。

PPI 是临床上作用较强的抑酸剂, 是胃食管反流病的治疗手段。兰索拉唑是临床上较为常用的 PPI, 由于其侧链结构上导入了氟, 增加了生物利用度和亲脂性。兰索拉唑主要是通过抑制 H⁺、K⁺ ATP 酶活性发挥抑酸作用, 但其应用于胃食管反流病合并食管裂孔疝患者时的使用剂量仍未有明确建议。Lee 等^[13] 对合并食管裂孔疝的患者使用

30 mg 兰索拉唑(1 次/d)治疗 3~4 周后,对 pH 异常者增加剂量至 30 mg(2 次/d)连续治疗 20~30 d 后,结果显示 pH 及临床症状均得到恢复。Peng 等^[14]报道指出,双倍剂量 PPI 用于合并食管裂孔疝及未合并食管裂孔疝者,均可使 pH 恢复正常。上述研究均指出,对于胃食管反流病合并食管裂孔疝患者,使用双倍剂量 PPI 可能有效。但也有研究显示,增加 PPI 使用剂量可能会增加药物不良反应,降低患者治疗依从性,影响疗效^[15]。然而,目前缺少更多的随机对照试验来验证上述结论。此外,单独的 PPI 在改善胃内容物的反流中效果有限,故联合促胃肠动力药使用十分关键。伊托必利是一种新型的可增加胃肠动力的药物,其对于抗反流、抗呕吐的效果显著,可增强上消化道动力,且不良反应少,目前已有研究将该药物用于胃食管反流病的辅助治疗^[16-17]。因此,本研究在胃食管反流病合并食管裂孔疝患者的治疗中分别使用 30 mg/次、1 次/d 以及 30 mg/次、2 次/d 的兰索拉唑联合伊托必利,探讨其疗效差异。

本研究结果显示,使用大剂量兰索拉唑治疗的患者的临床疗效、黏膜愈合率明显高于小剂量者,且 GerdQ 量表评分的改善程度更明显,提示应用大剂量兰索拉唑者获得抑酸效果更显著。伊托必利对乙酰胆碱酯酶活性具有抑制作用,且可阻断多巴胺 D2 受体活性,达到促进胃肠蠕动的的作用,与兰索拉唑联合可发挥相互协同作用,进一步提高临床疗效。张征^[18]的研究在十二指肠溃疡患者中使用含 60 mg 兰索拉唑的三联疗法后,其在幽门螺杆菌清除率、临床症状改善方面均优于含 30 mg 兰索拉唑的三联疗法者。本研究还显示,两组患者腹痛、腹泻、头痛、乏力的总发生率比较差异无统计学意义,提示增加兰索拉唑使用剂量并未增加药物的不良反应,安全性较高。

血清 GAS 主要分泌于胃窦和小肠上部的 G 细胞,具有促进胃壁细胞分泌胃酸的作用,且可刺激主细胞,促使其分泌蛋白酶原等。Brzozowska 等^[19]报道显示,GAS 对于胃肠蠕动具有多种调节作用,可增加食管下括约肌张力,促进小肠、结肠、胃的蠕动和胆囊收缩等。NO 是机体所产生的重要炎症介质,可与超氧化物产生反应,形成过氧化亚硝酸,引发食管急慢性炎症反应。有大量报道显示,在胃食管反流病患者中,血清 NO 的表达明显增加,且与疾病严重程度密切相关^[20-21]。本研究结果

显示,使用大剂量兰索拉唑的患者血清 GAS 的增加程度及 NO 的降低程度更明显,提示大剂量的兰索拉唑联合伊托必利在促进胃肠分泌、缓解炎症反应方面具有更好的效果,这可能是大剂量者临床疗效更显著的内在机制之一。但本研究的样本量较少且随访时间较短,该方式对于患者的远期疗效和不良反应仍需延长观察时间、扩大样本量进行深入研究,而对于使用药物治疗无效的患者可根据自身情况采取非药物治疗。

综上所述,在胃食管反流病合并食管裂孔疝患者中使用大剂量兰索拉唑(30 mg/次,2 次/d)联合伊托必利的效果显著,可有效缓解临床症状,促进黏膜愈合,且增加剂量并未增加药物不良反应,安全性较高,值得应用推广。

参 考 文 献

- 1 顾越雷,李峰,樊强,等. 胃食管反流病的基础研究进展及临床诊治现状[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(11): 1413-1417.
- 2 Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease[J]. Ter Arkh, 2017, 89(2): 76-83.
- 3 Gold BD, Pilmer B, Kierkuś J, et al. Dexlansoprazole for heartburn relief in adolescents with symptomatic, nonerosive gastro-esophageal reflux disease[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(11): 3059-3068.
- 4 崔二丽,王智昊,王丽波,等. 功能性消化不良的诊治进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(9): 2564-2568.
- 5 Lishchuk NB, Simanenkova VI, Tikhonov SV. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease[J]. Ter Arkh, 2017, 89(4): 57-63.
- 6 钟良,徐蔚佳. 胃食管反流病的诊治进展[J]. 国际消化病杂志, 2014, 34(3): 155-156, 160.
- 7 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.
- 8 中华医学会消化内镜学会分会. 反流性食管炎诊断及治疗指南(2003 年)[J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(4): 221-222.
- 9 Kaplan M, Tanoglu A, Sakin YS, et al. Landmark reading alterations in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms undergoing diagnostic gastroscopy[J]. Arab J Gastroenterol, 2016, 17(4): 176-180.
- 10 屈坤鹏,成晓舟. 我国部分地区胃食管反流病患率的 Meta 分析[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2015, 2(1): 34-44.
- 11 Torresan F, Mandolesi D, Ioannou A, et al. A new mechanism of gastroesophageal reflux in hiatal hernia documented by high-resolution impedance manometry: a case report [J]. Ann Gastroenterol, 2016, 29(4): 548-550.

- 12 张玲, 邹多武. 胃食管反流病的流行病学及危险因素[J]. 临床荟萃, 2017, 32(1): 1-4.
- 13 Lee SH, Jang BI, Jeon SW, et al. A multicenter, randomized, comparative study to determine the appropriate dose of lansoprazole for use in the diagnostic test for gastroesophageal reflux disease[J]. Gut Liver, 2011, 5(3): 302-307.
- 14 Peng S, Xiao YL, Cui Y, et al. High-dose esomeprazole is required for intraesophageal acid control in gastroesophageal reflux disease patients with hiatus hernia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(5): 893-898.
- 15 吴晓玲, 周敏华, 谢奕丹, 等. 兰索拉唑临床应用的安全性评价与风险管理[J]. 中国药房, 2014, 25(48): 4531-4534.
- 16 Chun BJ, Lee DS. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270(4): 1385-1390.
- 17 吴玉叶. 兰索拉唑联合依托比利治疗反流性食管炎的临床效果观察[J]. 河南医学研究, 2017, 26(16): 2979-2980.
- 18 张征. 不同剂量质子泵抑制剂三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的疗效评价[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(22): 7426-7427.
- 19 Brzozowska I, Strzalka M, Drozdowicz D, et al. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin: implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(30): 4807-4815.
- 20 Shivappa N, Hebert JR, Anderson LA, et al. Dietary inflammatory index and risk of reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: a population-based case-control study[J]. Br J Nutr, 2017, 117(9): 1323-1331.
- 21 Iwakiri K, Sakurai Y, Shiino M, et al. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2017, 10(6): 439-451.

(收稿日期:2018-01-15)

(本文编辑:周骏)

(上接第 194 页)

- 14 Nakata K, Nagai E, Ohuchida K, et al. Outcomes of cervical end-to-side triangulating esophagogastric anastomosis with minimally invasive esophagectomy[J]. World J Surg, 2015, 39(5): 1099-1104.
- 15 Li J, Shen Y, Tan L. Cervical triangulating stapled anastomosis: technique and initial experience[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(Suppl 3): S350-S354.
- 16 Markar SR, Arya S, Karthikesalingam A, et al. Technical factors that affect anastomotic integrity following esophagectomy: systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(13): 4274-4281.
- 17 Diana M, Hübner M, Vuilleumier H, et al. Redistribution of gastric blood flow by embolization of gastric arteries before esophagectomy[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(5): 1546-1551.
- 18 Veeramootoo D, Shore AC, Wajed SA. Randomized controlled trial of laparoscopic gastric ischemic conditioning prior to minimally invasive esophagectomy, the LOGIC trial[J]. Surg Endosc, 2012, 26(7): 1822-1829.
- 19 Shen Y, Wang H, Feng M, et al. The effect of narrowed gastric conduits on anastomotic leakage following minimally invasive oesophagectomy[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014, 19(2): 263-268.
- 20 Logeman F, Roelofs JM, Obertop H, et al. Tonic motor activity of the narrow gastric tube used as an oesophageal substitute[J]. Eur J Surg, 2000, 166(4): 301-306.
- 21 Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients[J]. Ann Surg, 2012, 256(1): 95-103.
- 22 Liebermann-Meffert DM, Meier R, Siewert JR. Vascular anatomy of the gastric tube used for esophageal reconstruction[J]. Ann Thorac Surg, 1992, 54(6): 1110-1115.
- 23 Ronellenfitch U, Najmeh S, Andalib A, et al. Functional outcomes and quality of life after proximal gastrectomy with esophagogastrostomy using a narrow gastric conduit[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(3): 772-779.

(收稿日期:2018-4-13)

(本文编辑:周骏)