

质子泵抑制剂加铝碳酸镁 百乐眠治疗难治性胃食管反流病 56 例*

杨 健, 陈高红, 刘 梅, 王友英, 代春兰, 明 星(重庆市潼南人民医院 402600)

【摘要】 目的 探讨质子泵抑制剂(PPI)联合铝碳酸镁、百乐眠治疗难治性胃食管反流病(GERD)的疗效。**方法** 采取随机对照临床试验。对照组 58 例以 PPI 加促动力药等治疗;治疗组 56 例在对照组的基础上联合铝碳酸镁咀嚼片 1 g, 一日 3 次;百乐眠胶囊 4 片, 一日 2 次, 疗程 2~4 周。**结果** 难治性 GERD 患者胃灼热、上腹疼痛较 GERD 组少, 但恶心、睡眠障碍、吸烟、饮酒较多。总有效率治疗组 91.1%, 对照组 74.2% ($P < 0.05$), 不良反应轻微。**结论** PPI 联合铝碳酸镁、百乐眠等治疗难治性 GERD 疗效较好, 无明显不良反应。

【关键词】 胃食管反流病; 质子泵抑制剂; 铝碳酸镁; 百乐眠

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.07.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)07-0769-02

Combination therapy of proton pump inhibitor, hydrotalcite and bailemian in 56 patients with refractory gastroesophageal reflux disease* YANG Jian, CHEN Gao-hong, LIU Mei, WANG You-ying, MING Xing (Tongnan People's Hospital, Chongqing 402660, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect of proton pump inhibitor (PPI) combined with hydrotalcite and bailemian in treating refractory gastroesophageal reflux disease (GERD). **Methods** Random clinical contrast test was used in the practice. 58 patients in control group using the combination therapy of PPI and prokinetics drugs. 56 patients in treatment group combined with hydrotalcite 1g for 3 times a day and 4 capsules of bailemian for two times a day in the basis of the treatment in control group. The treatment course ranges from 2 weeks to 4 weeks. **Results** This contrast demonstrated that the refractory GERD patients showed less heartburn and superior belly pain, but more nausea, sleep disorder, smoking, and drinking habit in GERD patients. The effective curative rate in treatment group was 91.1% and 74.2% ($P < 0.05$) in control group, with very little adverse reaction in both groups. **Conclusion** The combination therapy of PPI, hydrotalcite and bailemian in treating refractory GERD is effective, without obvious adverse reaction.

【Key words】 gastroesophageal reflux disease; proton pump inhibitor; hydrotalcite; bailemian

胃食管反流病(GERD)是一种具有慢性复发倾向的消化道动力障碍性疾病,根据内镜下黏膜改变可分为反流性食管炎(RE)、非糜烂性反流病(NERD)及 Barrett 食管(BE)三个类型。难治性 GERD 是指标准剂量质子泵抑制剂(PPI)治疗 8 周后症状仍未缓解的 GERD^[1-2]。据调查,难治性 GERD 约占 GERD 的 10%~40%^[3];食管近端的反流等(如非酸反流)是 GERD 最主要的发病因素^[4]。作者从 2011 年起应用 PPI 加铝碳酸镁、百乐眠等治疗难治性 GERD 56 例,取得了较好效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象 难治性 GERD 对照组为 2011 年前本院病例随机倒选的 58 例,其中男 46 例,女 12 例;年龄 19~76 岁,平均 49.0 岁;分类包括 BE 1 例,RE 18 例,NERD 39 例。治疗组 56 例为 2011 年 1 月至 2012 年 7 月的门诊或住院难治性 GERD 患者(包括上级医院确诊者),约占 GERD 的 38% (56/213 例),其中男 44 例,女 12 例;年龄 18~79 岁,平均 48.1 岁;分类包括 BE 1 例,RE 14 例,NERD 41 例^[1]。主要表现及诱因见表 1。

入选标准为:(1)年龄大于或等于 18 岁。(2)符合 GERD 的诊断标准并经标准剂量 PPI 治疗 8 周症状无缓解。(3)患者自愿参与临床观察。排除标准为诊断为 GERD,但存在后述情况之一:(1)年龄小于 18 岁。(2)妊娠或哺乳期妇女。(3)胃食管狭窄、消化性溃疡(PU)、食管或胃底静脉曲张、上消化道出

血或手术史、食管或胃部肿瘤等其他消化道病变。(4)有呕吐、黑大便、进行性吞咽困难、体质量减轻、贫血及其他恶性病变预警症状者。(5)有严重脏器病变(如严重脏器功能不全、控制不良的糖尿病、精神疾病)等不宜参与临床观察者。(6)存在相关药物禁忌者。(7)拒绝参与者。两组性别、年龄、临床症状、类型等方面,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方案 对照组采用 PPI(如奥美拉唑、泮托拉唑或雷贝拉唑)、促动力药(多潘立酮或莫沙必利)及其他对症处理;PPI 剂量按 PU 常规量^[5]。治疗组在对照组的基础上加用铝碳酸镁咀嚼片 1.0 g, 一日 3 次;伴睡眠障碍者加百乐眠胶囊 4 片, 每日 2 次。1 个疗程 2~4 周。无效者,停药 7 d 后再用 1~2 年疗程,如无效则改为按需治疗或间歇治疗^[1]。

1.3 观察指标 本研究主要以症状缓解为目的,以总有效率作为两个治疗方案的衡量指标。显效:主要症状消失。有效:大多数症状改善。无效:疗程结束时大多数主要症状仍存在。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 统计学处理 研究数据采用 SPSS10.0 软件处理,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗效果 治疗组 48 例治疗 1 个疗程,其余均治疗 1 个疗程以上,总有效率为 91.1% (显效 39 例,有效 12 例,无效 5 例),对照组总有效率为 74.2% (显效 35 例,有效 8 例,无效 15

* 基金项目:重庆市科委资助项目(TK2012-38)。

例)。治疗组方案明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不良反应 在 114 例观察者中,12 例患者出现轻度不良

反应。主要为腹泻、恶心、便秘、腹痛等消化道症状,2 例出现丙氨酸氨基转移酶轻度升高。经统计学处理,治疗组与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 不同 GERD 的主要症状及诱因[n(%)]

组别	主要症状					诱因		
	胃灼热	反流	上腹痛	恶心	睡眠障碍	吸烟	饮酒	饮浓茶
GERD 组(157 例)	89(56.7)	85(54.1)	79(50.3)	52(33.1)	48(30.6)	48(32.6)	54(34.4)	48(30.6)
难治性 GERD 组(56 例)	25(44.6)	28(50.0)	15(26.8)	36(64.3)	29(51.8)	21(37.5)	32(57.1)	18(32.1)

3 讨论

已有报道,高分辨率测压系统(HRM)可检测咽部及食管括约肌间压力梯度、食团流动阻力等因素,以此区分功能性与结构性咽部异常。吞咽时出现食团流动阻力升高多由咽部收缩微弱或协调不佳引起,而结构异常则表现为与吞咽无关的持续压力升高^[6]。国外学者发现,RE 患者移行区变长,移行区压力降低,近端与远端收缩波的压力均与食管的清除能力减弱相关。HRM 有助于胃食管交界处(GEJ)形态学分型,从而有效预测 GERD 的诊断与治疗效果。HRM 可辨别食管下括约肌(LES)和膈肌,其敏感性远高于内镜。如 GEJ 有两个高压条带(LES 内在压力、膈脚),提示存在食管裂孔疝(HH)。Pantolofino 等研究表明,LES 与膈肌之间的距离长短,与 GEJ 压力大小及抗反流屏障能力呈负相关,对胃食管反流发生有较强的预测作用。HRM 下双高压条带的出现提示 LES 生理异常,与无双高压条带患者比较,DeMeester 评分显著增加。双高压条带的距离越宽,食管酸暴露时间越长,一过性 LES 松弛反流事件发生的次数越多。另外,HRM 下 GEJ 双高压条带是 GERD 复发的预测指标。对 Nissen 胃底折叠术成功的 11 例和失败的 23 例研究发现,前者仅 1 例(5%)出现双高压条带,后者 13 例(57%)出现双高压条带。271 例 GERD 患者腹腔镜胃底折叠术后观察 108 个月,发现 15% 复发。其中 HH 和 BE 为两个影响复发的独立因素,如 HH(距门齿 33cm)与 BE 同时存在,GERD 复发率高达 72%。

关于难治性 GERD 的原因,一般认为包括:(1)患者依从性差,服药不规范。(2)个体差异。(3)存在非酸反流或夜间酸突破现象^[1]。长期吸烟、饮酒及抑郁等,可导致食管黏膜屏障功能减弱;饮浓茶和吸烟可促发酸反流,加重 GERD 症状。停用 PPI 后又可出现酸反跳。53.6% 的 GERD 患者出现反酸、胃灼热等症状,但再用 PPI 仍有效^[7]。实践证明,停用 PPI 症状反跳者的基础食管酸暴露水平较高,高胃泌素血症可能是发生酸反跳的重要机制之一。提示基础食管酸暴露水平较高的 GERD,不可突然停用 PPI。本组难治性 GERD 胃灼热(44.6%)、上腹痛(26.8%)等症较 GERD 组的 56.7% 和 50.3% 为少,但恶心(64.3%)、睡眠障碍(51.8%)、吸烟(37.5%)、饮酒(57.1%)较高(GERD 组分别为 33.1%、30.6%、30.6% 和 34.4%)。目前,难治性 GERD 可采用药物及抗反流手术。不少学者认为,食管黏膜细胞间隙增宽是诊断 GERD 较敏感的指标。将免食管黏膜暴露于含胆汁酸的弱酸溶液中,可增加黏膜的通透性并诱导细胞间隙增宽。22 例 NERD 患者采用奥美拉唑 40 mg/d 治疗 3~6 个月后,21 例增宽的细胞间隙恢复正常,胃灼热症状消失^[5]。促动力药疗效不如 PPI,巴克洛芬由于中枢神经系统的不良反应限制了其临床应用,内脏感觉调节剂尚少见专门评估研究。因此,作者在 PPI、促动力药的基础上加用铝碳酸镁、百乐眠治疗难治性 GERD,总有效率为 91.1%,优于对照组的 74.2%。国内曾有人联合应用雷贝拉

唑、铝碳酸镁和莫沙必利治疗难治性 GERD 患者 72 例,4 周和 8 周总有效率分别为 88.9% 和 97.2%^[8],本组略高。伴 Hp 感染者宜根除后再行 PPI 治疗。

有研究表明,铝碳酸镁具有抑酸、吸附胆汁、消除混合反流对食管黏膜的协同损伤和改善病理性炎症等作用^[9];而且对 BE 的防治也可能有重要意义^[1]。有报道,安眠药加 PPI 治疗具有夜间睡眠障碍的 GERD,有效率由单用安眠药的 62.5% 上升到 90% 以上,这可能与 PPI 打断了夜间酸反流与睡眠障碍之间的恶性循环有关^[1]。百乐眠胶囊为百合、刺五加、首乌藤、合欢花、珍珠母、酸枣仁、远志、五味子、丹参等组成的胶囊制剂,可改善入睡困难、多梦易醒、失眠、头晕乏力、烦躁易怒、心悸不安等症状,且无长期应用安眠药依赖性之虑。但本研究对照组为非同期病例,且治疗组病例不多,尚有待进一步观察。

参考文献

- [1] Yang J, Liu M, He J, et al. Some study advances of diagnosis, treatment and pathogenesis of GERD[J]. Lab Med Clin, 2012, 9(14): 1752-1754.
- [2] Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors[J]. Gut, 2009, 58(2): 295-309.
- [3] Fass R. Proton pump inhibitor failure—what are the therapeutic options? [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): s33-s38.
- [4] Tutuian R, Vela MF, Hill EG, et al. Characteristics of symptomatic reflux episodes on Acid suppressive therapy [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(5): 1090-1096.
- [5] Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(3): 543-548.
- [6] 宋军, 侯晓华. 功能性胃肠疾病的新认识新实践[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(6): 425-426.
- [7] Yang J, He J, Chen GH. Analysis on cause and discussion of treatment program of refractory gastroesophageal reflux disease[J]. Chin J Curr Clin Med, 2012, 10(11): 1076-1078.
- [8] 方翰良, 方奇慧. 联合应用雷贝拉唑, 铝碳酸镁和莫沙必利治疗难治性 GERD 202 例疗效观察[J]. 临床消化病杂志, 2009, 21(1): 49-51.
- [9] Yang J, Chen GH, Peng Y, et al. Progress of medical treatment of functional dyspepsis[J]. Int J Dig Dis, 2011, 31(4): 198-200.