

伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致胃食管反流病的临床观察

张颖慧*,李良平#(四川省医学科学院/四川省人民医院消化内科,成都 610072)

中图分类号 R571 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4974-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.21

摘要 目的:探讨伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致胃食管反流病(GERD)的临床疗效。方法:选取我院2015年9月—2016年9月就诊的食管运动功能障碍致GERD患者100例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者给予艾司奥美拉唑镁肠溶片40 mg,po,qd;观察组患者在对照组基础上给予盐酸伊托必利片50 mg,po,tid。两组患者均连续治疗6周。观察两组患者临床疗效及治疗前后的症状积分、食管下括约肌(LES)静息压、液体/固体吞咽情况和食管体部蠕动压力,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率达94.0%,显著高于对照组的78.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者症状积分、LES静息压、液体/固体吞咽情况和食管体部蠕动压力比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者症状积分显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者LES静息压较治疗前显著升高,且显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者液体吞咽成功率均显著增加,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者固体吞咽成功率和液体/固体食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力虽高于治疗前,但差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者固体吞咽成功率和液体/固体食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力均显著高于治疗前,且显著高于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗过程中均未见明显的不良反应发生。结论:伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致GERD患者,能够显著改善其临床症状,有效提高食管LES静息压,增强食管体部运动功能,提高食管吞咽成功率,增强抗反流能力,且安全性较高。

关键词 伊托必利;艾司奥美拉唑镁;食管运动功能障碍;胃食管反流病;食管下括约肌

Clinical Observation of Itopride Combined with Esomeprazole Magnesium in the Treatment of Esophageal Motility Dysfunction-induced Gastroesophageal Reflux Disease

ZHANG Yinghui, LI Liangping (Dept. of Gastroenterology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical efficacy of itopride combined with esomeprazole magnesium in the treatment of esophageal motility dysfunction-induced gastroesophageal reflux disease (GERD). **METHODS:** A total of 100 patients with esophageal motility dysfunction-induced GERD were selected from our hospital during Sept. 2015-Sept. 2016, and then divided into control group and observation group according to random number table, with 50 cases in each group. Control group was given Esomeprazole magnesium enteric-coated tablets 40 mg, po, qd. Observation group was additionally given Itopride hydrochloride tablets 50 mg, po, tid, on the basis of control group. Both groups received treatment for consecutive 6 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and symptom scores, LES resting pressure, liquid and solid swallowing and peristaltic pressure of esophageal body were observed before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** Total response rate of observation group was 94.0%, which was significantly higher than 78.0% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in symptom scores, LES resting pressure, liquid and solid swallowing or peristaltic pressure of esophageal body between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, symptom scores of 2 groups were decreased significantly, and observation group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with before treatment, LES resting pressure of observation group was increased significantly, and significantly higher than that of

[19] Yilmaz U, Yilmaz TS, Akinci G, *et al.* The effect of anti-epileptic drugs on thyroid function in children[J]. *Seizure*, 2014, doi: 10.1016/j.seizure.2013.09.006.

[20] 苏俊平,张博,陈云霞,等. 甲状腺功能亢进者治疗前后

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:胃肠动力。电话:028-87393999。E-mail:22950786@qq.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:胃肠动力。电话:028-87393999。E-mail:llp0131@medmail.com.cn

甲状腺激素和血清骨钙素的变化[J]. 宁夏医科大学学报,2017,39(3):303-305.

[21] Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, *et al.* Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(1):105-110.

(收稿日期:2017-01-18 修回日期:2017-03-27)

(编辑:张元媛)

control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Success rate of liquid swallowing increased significantly in 2 groups, and that of observation group was significantly higher than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Success rate of solid swallowing, liquid and solid peristaltic pressure of esophageal body (near segment, middle segment and far segment) in control group were higher than before treatment, without statistical significance ($P > 0.05$). Success rate of solid swallowing, liquid and solid peristaltic pressure of esophageal body (near segment, middle segment and far segment) in observation group were significantly higher than before treatment, and significantly higher than control group at corresponding period, with statistical significance ($P < 0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: For esophageal motility dysfunction-induced GERD, itopride combined with esomeprazole magnesium can significantly improve clinical symptom, effectively increase LES resting pressure, strengthen esophageal motor function, improve success rate of esophageal swallowing and enhance anti-gastroesophageal reflux ability with good safety.

KEYWORDS Itopride; Esomeprazole magnesium; Esophageal motor dysfunction; Gastroesophageal reflux disease; LES

胃食管反流病(Gastroesophageal reflux disease, GERD)发病机制较为复杂,主要包括食管运动功能障碍、一过性食管下括约肌(Low esophageal sphincter, LES)松弛、LES压力不足和食管酸廓清率降低等^[1]。研究发现,约50%的GERD患者存在食管运动功能障碍,由此导致抗反流屏障减弱^[2]。临床治疗GERD以抗反流为主,研究指出,在使用抑酸药的基础上联用促动力药治疗食管运动功能障碍的疗效显著优于单纯的抑酸治疗^[3]。目前,用于食管运动功能障碍的促动力药包括多潘立酮、巴氯芬和伊托必利等。其中,多潘立酮偶见高泌乳素血症,长期、大量使用会导致QT间期延长;巴氯芬半衰期短,突然撤药易导致患者出现幻觉、癫痫等症状,限制了其临床应用^[4];伊托必利作为新型促动力药,能显著改善患者功能性消化不良症状。因此,本研究探讨了伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致GERD的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合美国胃肠病学院《胃食管反流病诊断和治疗指南(2013)》中GERD诊断标准^[5];(2)食管测压提示食管运动功能障碍;(3)伴有反流、烧心、胸骨后疼痛等症状,且病程>2个月。

排除标准:(1)存在胃肠道手术史或胃肠道疾病(如贲门失弛缓症、肠道梗阻、溃疡性结肠炎等)既往史的患者;(2)存在消化性溃疡、胃癌等器质性疾病患者;(3)合并自身免疫性疾病和严重心、肺功能障碍的患者;(4)1个月内服用过抑酸药物或其他影响胃肠动力药物的患者;(5)存在药物过敏史或精神疾病者;(6)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取我院2015年9月—2016年9月就诊的食管运动功能障碍致GERD患者100例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。其中,对照组患者男性28例,女性22例;年龄21~67岁,平均年龄(40.5±

10.6)岁;病程为2个月~12年;LES静息压(14.9±6.5)mmHg(1mmHg=0.133kPa)。观察组患者男性26例,女性24例;年龄20~69岁,平均年龄(41.4±10.7)岁;病程为2个月~13年;LES静息压(15.4±6.7)mmHg。两组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予艾司奥美拉唑镁肠溶片[阿斯利康制药有限公司,批准文号:国药准字H20046380,规格:40mg(按 $C_{17}H_{19}N_3O_2S$ 计)]40mg,po,qd;观察组患者在对照组基础上给予盐酸伊托必利片[马来西亚Abbott Laboratories(M)SDN.BHD,注册证号:H20130390,规格:50mg]50mg,po,tid。两组患者均连续治疗6周。

1.4 疗效评定标准与观察指标

1.4.1 临床疗效 疗效判定标准^[6]——显效:胃镜检查示食管黏膜恢复正常,患者症状及体征均消失;有效:胃镜检查示食管黏膜仍有异常表现,但损害程度及患者症状减轻50%以上;无效:胃镜检查示食管黏膜糜烂,患者症状及体征未见明显改善甚至加重。总有效以显效+有效计算。

1.4.2 症状积分 症状积分包括反酸、烧心、胸痛和吞咽不适4项,每项按照症状严重程度和发生频率评分(0~10分,数值越大表示症状越严重,频率越高),总症状积分为上述4项评分之和。

1.4.3 LES静息压、液体/固体吞咽情况和食管体部蠕动压力 采用36通道液态HRM系统(荷兰MMS公司)检测LES静息压、液体/固体吞咽成功率和食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力。吞咽成功率=(10-无效收缩次数)/10×100%(无效收缩次数为每统计10次收缩中出现的无效收缩次数)。吞咽成功率<50%为食管体部运动功能障碍^[7]。

1.4.4 不良反应 记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 14.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料或等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率达94.0%,显著高于对照组的78.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	50	28(56.0)	11(22.0)	11(22.0)	39(78.0)
观察组	50	39(78.0)	8(16.0)	3(6.0)	47(94.0)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. control group,* $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后症状积分比较

治疗前,两组患者反酸、烧心、胸痛、吞咽不适和总症状积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者上述积分均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of symptom scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,score)

组别	<i>n</i>	时期	反酸	烧心	胸痛	吞咽不适	总症状
对照组	50	治疗前	9.1±2.8	9.0±2.5	7.8±1.9	5.8±1.4	31.5±9.6
		治疗后	3.9±1.1*	3.8±1.7*	3.2±1.1*	3.2±0.8*	15.8±3.6*
观察组	50	治疗前	9.0±3.1	8.8±2.7	7.9±2.1	5.6±1.3	30.9±9.9
		治疗后	1.9±0.5**	2.9±0.8**	1.3±0.6**	1.2±0.5**	8.1±2.8**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,* $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后LES静息压比较

治疗前,两组患者LES静息压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,对照组患者LES静息压升高,但与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者LES静息压较治疗前显著升高,且显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后LES静息压比较($\bar{x} \pm s$,mmHg)

Tab 3 Comparison of LES resting pressure between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,mmHg)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	50	14.9±6.5	16.4±5.6
观察组	50	15.4±6.7	20.6±6.9**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,* $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后液体吞咽情况和食管体部蠕动压力比较

治疗前,两组患者液体吞咽成功率和食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力比较,差异均无统计学意义

($P > 0.05$)。治疗后,两组患者液体吞咽成功率均显著提高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者液体食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力虽高于治疗前,但差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者液体食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力均显著高于治疗前,且显著高于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后液体吞咽情况和食管体部蠕动压力比较

Tab 4 Comparison of liquid swallowing, peristaltic pressure of esophageal body between 2 groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	时期	液体吞咽成功率,%	食管体部蠕动压力($\bar{x} \pm s$),mmHg		
				近段	中段	远段
对照组	50	治疗前	34.0	19.4±17.7	24.4±19.6	31.1±21.9
		治疗后	48.0*	20.1±18.3	26.3±20.2	34.3±22.7
观察组	50	治疗前	36.0	20.1±18.2	24.9±19.5	32.3±20.8
		治疗后	76.1**	27.2±20.6**	42.8±24.7**	53.2±28.3**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,* $P < 0.05$

2.5 两组患者治疗前后固体吞咽情况和食管体部蠕动压力比较

治疗前,两组患者固体吞咽成功率和食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,对照组患者固体吞咽成功率和食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力虽高于治疗前,但差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者固体吞咽成功率和食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力均显著高于治疗前,且显著高于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表5。

表5 两组患者治疗前后固体吞咽情况和食管体部蠕动压力比较

Tab 5 Comparison of solid swallowing, peristaltic pressure of esophageal body between 2 groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	时期	固体吞咽成功率,%	食管体部蠕动压力($\bar{x} \pm s$),mmHg		
				近段	中段	远段
对照组	50	治疗前	50.0	36.5±22.3	43.2±23.6	67.5±28.1
		治疗后	52.0	37.2±22.8	44.5±23.7	68.9±28.4
观察组	50	治疗前	48.0	36.9±22.7	42.8±24.2	67.1±28.7
		治疗后	68.0**	52.6±26.8**	65.7±29.4**	89.6±36.8**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,* $P < 0.05$

2.6 不良反应

两组患者治疗过程中均未见明显的不良反应发生。

3 讨论

GERD常表现为烧心、反酸、吞咽困难伴疼痛和胸骨后痛,大部分患者由食管运动功能障碍引起,发病率呈逐年升高趋势^[8]。食管运动功能障碍致GERD的临床

治疗包括调整生活方式和药物治疗,常用的药物包括H₂受体阻滞剂、质子泵抑制剂、黏膜保护剂和促动力药等。临床研究显示,通过增加LES静息压、提高食管动力,能够有效改善GERD患者的症状^[9]。鉴于此,本研究探讨了促动力药伊托必利联合质子泵抑制剂艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致GERD患者的疗效。

伊托必利属于新型促胃动力药,通过拮抗多巴胺D₂受体抑制胆碱酯酶,促进内源性乙酰胆碱及胃内乙酰胆碱释放,有效增强胃及十二指肠蠕动^[10]。此外,伊托必利还兼具中等强度的止吐功能,对消化功能不良及糖尿病合并胃轻瘫患者的症状具有一定改善作用^[11]。本研究结果表明,两组患者的症状积分均显著降低,且观察组患者的症状积分和总有效率均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。可见,增加了伊托必利的治疗方案对食管运动功能障碍致GERD患者具有改善症状、提高疗效的作用。

胃与食管之间存在的重要屏障为LES,当LES静息压不足时会引发胃食管反流症状,导致患者出现反酸、烧心、胸痛、吞咽困难等症状,其主要原因为LES静息压异常及食管体部蠕动异常,在中老年患者中最为常见^[1]。研究显示,食管运动功能障碍致GERD患者经伊托必利治疗后,其LES静息压水平可显著提高,机体抗反流能力显著增强,还能促进对不同食团的廓清能力^[12]。食管的收缩能力,尤其是远段收缩力对食团进入胃的过程具有重要作用。食管动力异常或障碍是导致GERD症状加重的重要因素,而食团的黏稠度与需要的食管蠕动波幅呈正相关^[13]。目前,伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致GERD的报道较少。本研究结果显示,观察组患者LES静息压、液体/固体吞咽成功率和食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。可见,增加了伊托必利的治疗方案对食管运动功能障碍致GERD患者的吞咽功能及食管蠕动具有改善效果。研究指出,伊托必利联合质子泵抑制剂能显著增加反流性食管炎患者食管远端的收缩波幅及LES静息压,可有效降低食管近段的酸反流,提高食管收缩力,增加液体/固体的吞咽成功率,而单用质子泵抑制剂对患者的食管运动功能并无明显的改善作用^[14]。本研究结果显示,伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致GERD患者,尚有部分患者的食管动力障碍未能得到改善,笔者考虑是否有必要增加伊托必利的剂量或适当延长给药时间,尚待进一步研究探讨。

综上所述,伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管

运动功能障碍致GERD,能够显著改善患者临床症状,有效提高其食管LES静息压及食管体部运动功能,提高食管吞咽成功率,增强抗反流能力,且安全性较高。但是本研究样本量较小、观察时间较短,尚待多中心、大样本、前瞻性的长期对照研究对本文结论加以论证。

参考文献

- [1] 吴建红. 质子泵抑制剂治疗NERD的疗效探讨[J]. 中国实用医药, 2013, 8(6): 151-152.
- [2] 曹慧娟, 韩凯成, 陆建, 等. 非糜烂性胃食管反流病患者不同治疗方案评价[J]. 临床消化病杂志, 2012, 24(3): 156-158.
- [3] 裴连薇, 王若楠, 郝晨红. 黛力新联合雷贝拉唑、伊托必利治疗慢性胃炎的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(15): 139-141.
- [4] 李锦秀. 莫沙必利联合埃索美拉唑治疗胃食管反流病的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(19): 149-150.
- [5] Katz PO, Gerson LB, Vaeala MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(3): 308-328.
- [6] 徐海荣, 卜平, 袁洋, 等. 胃食管反流病中西医结合治疗及疗效标准研究: 附116例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(3): 204-207.
- [7] 徐裕祥. 埃索美拉唑与莫沙比利联合治疗老年食管运动功能障碍的临床效果观察[J]. 医学理论与实践, 2013, 26(9): 1169-1170.
- [8] 周海川, 周力, 陈晓琴. 贵阳市特定人群胃食管反流病流行病学调查[J]. 贵州医药, 2011, 35(12): 1141-1143.
- [9] 徐磊, 尚惺杰, 黎红光. 莫沙比利联合氟哌噻吨美利曲辛治疗老年人功能性烧心的疗效观察[J]. 中国药房, 2015, 26(23): 3275-3277.
- [10] 刘文生. 帕罗西汀联合伊托必利治疗功能性消化不良65例疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(4): 468-470.
- [11] 杨健, 陈高红, 殷红霞, 等. 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的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(21): 133-134.
- [12] 朱颖, 陈志彪, 伞钢镛. 24 h食道pH监测 in Stretta 治疗胃食管反流病中的应用及评价[J]. 中国实用医药, 2013, 8(3): 102-103.
- [13] 潘利珍. 黛力新在治疗非糜烂性胃食管反流病中的价值[J]. 中国医学创新, 2013, 10(2): 69-70.
- [14] 李想. 针对反流性食管炎患者采用雷贝拉唑与伊托必利联合治疗的临床观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(31): 165.

(收稿日期:2017-01-02 修回日期:2017-03-30)

(编辑:陶婷婷)