

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.10.012

盐酸伊托必利联合奥美拉唑治疗反流性食管炎疗效及对胃肠激素和表皮生长因子受体水平的影响

王 勇, 邓 飞[△]

(湖北省汉川市人民医院, 湖北 孝感 431600)

摘要:目的 观察盐酸伊托必利联合奥美拉唑治疗反流性食管炎(RE)的临床疗效及对血清胃泌素(GAS)、黏膜血管活性肽(VIP)和表皮生长因子受体(EGFR)水平的影响。方法 将医院收治的96例RE患者随机分为治疗组和对照组,各48例。治疗组给予盐酸伊托必利+奥美拉唑治疗,对照组给予盐酸伊托必利+法莫替丁治疗,均持续2个月。结果 治疗组总有效率和EGFR阳性率分别为95.83%和68.75%,显著大于对照组的81.25%和31.25% ($P < 0.05$);两组GAS水平均较治疗前上升,VIP水平均较治疗前降低,且治疗组改变幅度更大 ($P < 0.05$),两组患者各项症状评分均较治疗前降低,且治疗组降低幅度大于对照组 ($P < 0.05$)。结论 盐酸伊托必利联合奥美拉唑治疗RE疗效显著,可改善相关症状,并对GAS和VIP水平及EGFR表达有一定调节作用。

关键词: 盐酸伊托必利;奥美拉唑;反流性食管炎;胃泌素;黏膜血管活性肽;表皮生长因子受体

中图分类号:R969.4;R975+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)10-0039-03

Clinical Effect of Itopride Hydrochloride Combined with Omeprazole in Treating Reflux Esophagitis and Its Effects on the Levels of Gastrointestinal Hormones and Epidermal Growth Factor Receptor

Wang Yong, Deng Fei

(Hanchuan People's Hospital, Xiaogan, Hubei, China 431600)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of itopride hydrochloride combined with omeprazole in treating reflux esophagitis (RE) and its effect on serum gastrin (GAS), mucosal vasoactive intestinal peptide (VIP) and epidermal growth factor receptor (EGFR).

Methods Totally 96 patients with RE admitted to our hospital were randomly divided into the treatment group and the control group, 48 cases in each group. The treatment group was treated with itopride hydrochloride combined with omeprazole, while the control group

第一作者:王勇(1979-),男,大学本科,主治医师,研究方向为消化内科疾病的诊疗,(电话)0712-8377105。

[△]通信作者:邓飞(1980-),男,大学本科,主治医师,研究方向为呼吸内科疾病的诊治,(电子信箱)cijiao8070313@163.com。

疼痛介质及应激激素水平的升高可能与其癌痛控制不良相关。临床对于血清疼痛介质及应激激素水平升高的晚期乳腺癌癌痛患者,需加强癌痛控制,而疼痛介质及应激激素抑制药物亦可能为癌痛控制的有效辅助用药。

综上所述,盐酸氢吗啡酮静脉镇痛泵给药进行晚期乳腺癌癌痛镇痛效果和健康改善效果良好,且与其疼痛介质及应激反应密切相关,其疼痛介质及应激反应指标的检测可能用于其镇痛效果和健康改善效果的评估,指导临床干预,改善晚期乳腺癌癌痛控制效果。

参考文献:

- [1] 李金花,李旭英. 规范化管理对晚期乳腺癌患者癌痛控制的效果[J]. 实用医药杂志,2015,32(8):759-760.
- [2] Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(3):823-830.
- [3] 李 波,何仲琴. 氢吗啡酮微泵给药对癌痛患者应用的安全性及有效性[J]. 实用癌症杂志,2016,31(10):1731-1733.
- [4] 吴绍勇,冉启志,余华琴. 帕米磷酸二钠减轻乳腺癌患者骨转移疼痛的效果与安全性[J]. 现代中西医结合杂志,2010,

19(3):314-315.

- [5] 邱 闾,刘丽娜,种宝贵,等. 化疗致白细胞减少者应用参附注射液治疗对白细胞及KPS评分影响分析[J]. 中国继续医学教育,2016,8(34):178-180.
 - [6] Czerw A, Religioni U, Deptala A, et al. Application of the BPCQ questionnaire to assess pain management in selected types of cancer[J]. Ann Agric Environ Med, 2016, 23(4):677-682.
 - [7] Castro-Martín E, Ortiz-Comino L, Gallart-Aragón T, et al. Myofascial induction effects on neck-shoulder pain in breast cancer survivors: randomized, single-blind, placebo-controlled crossover design[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2017, 98(5):832-840.
 - [8] Park CK, Kang HW, Oh IJ, et al. Once-daily OROS hydromorphone for management of cancer pain: an open-label, multi-center, non-interventional study[J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(12):1914-1921.
 - [9] Nascimento R, Poklis A, Wolf CE. Evaluation of a newly formulated enzyme immunoassay for the detection of hydrocodone and hydromorphone in pain management compliance testing[J]. J Anal Toxicol, 2016, 40(8):583-587.
 - [10] Del Fabbro E. Complications of intrathecal pump therapy in malignancy-related pain[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(suppl 26):102.
- (收稿日期:2017-11-28;修回日期:2018-01-04)

was treated with itopride hydrochloride combined with famotidine, and treatment in the two groups lasted for 2 months. **Results** The total effective rate and the positive expression rate of EGFR in the treatment group were 95.83% and 68.75%, which were significantly higher than 81.25% and 31.25% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the GAS levels in the two groups were increased, while the VIP levels in the two groups were decreased, and the improvement in the treatment group was more significant ($P < 0.05$). The scores of different symptoms in the two groups were decreased, and the decrease in the treatment group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Itopride hydrochloride combined with omeprazole in the treatment of RE has a significant effect, which can improve the related symptoms and regulate the levels of GAS and VIP and the expression of EGFR.

Key words: itopride hydrochloride; omeprazole; reflux esophagitis; gastrin; vasoactive intestinal peptide; epidermal growth factor receptor

反流性食管炎(RE)指胃、十二指肠内容物反流入食管引起的食管糜烂、溃疡等炎症性病变,与年龄、体质、烟酒史等因素有关,可引起胸骨后及上腹痛、烧灼样不适或烧心等症状,严重时可引起永久性吞咽困难、出血等症状^[1],影响患者身体健康和生活质量。相关研究显示,食管蠕动能力和食管黏膜保护性屏障功能减退是导致该疾病的主要机制^[2]。临床多采用盐酸伊托必利、西沙必利等胃肠促动力药促进食管、胃、十二指肠蠕动来加快酸性反流物排出^[3],同时采用奥美拉唑、法莫替丁、氢氧化铝等药物抑制胃酸分泌^[4],以避免积聚的酸性反流物及反流物表面胃酸对食管的腐蚀。奥美拉唑相对于法莫替丁具有更持久及强效的抑酸作用^[5]。本研究中应用盐酸伊托必利联合奥美拉唑治疗 RE,并观察其临床疗效及对血清胃泌素、黏膜血管活性肠肽、表皮生长因子受体水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合 RE 诊断标准^[6],并经胃镜确诊;存在不同程度反食、反酸、烧灼感等症状。

排除标准:合并恶性肿瘤及严重心、肝、肾功能不全;胃、十二指肠溃疡等其他消化系统疾病;对本研究作用药物过敏;精神智力障碍。

病例选择与分组:选取 2015 年 1 月至 2017 年 2 月我院收治的 RE 患者 96 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 48 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 48$)

组别	性别 (男/女,例)	平均年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	内镜分型 (A/B/C/D, 例)
治疗组	26/22	49.51 $\pm$ 6.49	22/13/10/3
对照组	28/20	49.47 $\pm$ 6.37	20/17/8/3
χ^2/t 值	0.169	0.030	0.851
P 值	0.681	0.976	0.837

1.2 方法

治疗组患者口服盐酸伊托必利片(成都恒瑞制药有限公司,国药准字 H20030389,规格为每片 50 mg),每次 50 mg,每日 3 次;口服奥美拉唑肠溶片(江苏联环

药业股份有限公司,国药准字 H10980267,规格为每片 20 mg),每次 20 mg,每日 2 次。对照组患者口服盐酸伊托必利片,每次 5 mg,每日 3 次;口服法莫替丁片(湖南迪诺制药有限公司,国药准字 H43020667,规格为每片 20 mg),每次 20 mg,每日 2 次,两组均持续治疗 2 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用二步法检测表皮生长因子受体(EGFR)表达情况,显色剂染色显棕黄色的细胞质或细胞膜为阳性表达,阳性细胞不低于 25% 记录为阳性。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清胃泌素(GAS)、黏膜血管活性肠肽(VIP),试剂盒均购自上海双赢生物科技有限公司。

症状评分^[7]:包括烧灼感、反酸、反食 3 个方面,由轻到重分别计 0~3 分,评分越高表示症状越严重。

疗效判定标准^[8]:显效为症状总积分降低不低于 80%;有效为 50% $\leq$ 症状总积分降低 < 80%;无效为症状总积分降低低于 50%。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。

表 2 两组疗效及 EGFR 阳性表达情况比较[例(%), $n = 48$]

组别	显效	有效	无效	总有效	EGFR 阳性
治疗组	29(60.42)	17(35.42)	2(4.17)	46(95.83)	33(68.75)
对照组	18(37.50)	21(43.75)	9(18.75)	39(81.25)	15(31.25)
χ^2 值	5.044	0.697	5.031	5.031	13.500
P 值	0.025	0.404	0.025	0.025	0.000

表 3 两组患者 GAS 及 VIP 水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n = 48$)

组别	GAS		VIP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	54.38 $\pm$ 9.41	71.17 $\pm$ 10.43 [▲]	14.25 $\pm$ 1.18	9.83 $\pm$ 1.24 [▲]
对照组	54.42 $\pm$ 9.39	64.45 $\pm$ 10.84 [▲]	14.27 $\pm$ 1.19	11.31 $\pm$ 1.47 [▲]

注:与本组治疗前比较,▲ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。表 4 同。

表4 两组患者症状改善情况比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=48$)

组别	烧灼感		反酸		反食	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	2.43 ± 1.14	0.58 ± 0.42 ^{▲△}	2.56 ± 1.18	0.56 ± 0.45 ^{▲△}	2.52 ± 1.15	0.59 ± 0.44 ^{▲△}
对照组	2.46 ± 1.13	0.83 ± 0.24 [▲]	2.57 ± 1.16	0.98 ± 0.11 [▲]	2.53 ± 1.13	0.86 ± 0.23 [▲]

3 讨论

正常人餐时或餐后常存在生理性胃食管反流现象,并无任何临床症状。食管下端括约肌通过收缩反射于食管胃交界线上3~5 cm范围内形成高压区,以防止胃内容物反流入食管,收缩压过低或腹内压过高时将引起胃内容物反流^[9]。食管鳞状上皮细胞角化表层也可防止H⁺渗入,但十二指肠功能失常和食管酸廓清功能障碍时,胃酸、胃蛋白酶、胆酸、胰液和溶血性卵磷脂等物质反流入食管将侵蚀食管上皮细胞角化表层^[10],进而损坏食管组织,引起RE。同时,食管黏膜抗反流屏障功能损害导致食管上皮细胞增生和修复能力减退,也可引起RE^[11]。因此,应重视对RE患者的胃内容物排出功能和反流物强腐蚀性的改善。

盐酸伊托必利可通过拮抗多巴胺对胃十二指肠运动的抑制,并可通过刺激内源性乙酰胆碱释放并抑制其水解而增强胃和十二指肠运动^[12],促进胃排空。奥美拉唑为脂溶性弱碱性药物,易浓集于酸性环境中,特异性分布于胃黏膜细胞壁的分泌小管中,并在此高酸性环境下转为亚磺酰胺的活性方式,通过二硫键与壁细胞分泌膜中的质子泵巯基不可逆结合抑制质子泵活性^[13],达到阻断胃酸分泌的目的。且奥美拉唑相对于法莫替丁、甲氰咪胍等组胺H₂受体阻滞药,具有更强、更持久的疗效^[14]。此外,盐酸伊托必利联合奥美拉唑疗法可促进具有酪氨酸激酶活性的EGFR阳性表达^[15],从而发挥抑制胃酸分泌、促使胃肠黏膜修复与增殖的作用。王薇等^[16]研究发现,盐酸伊托必利联合奥美拉唑还可促进胃窦及十二指肠黏膜开放型G细胞中GAS的分泌,从而发挥保护胃肠黏膜、增强胃肠黏膜保护因子和促进胃肠道的分泌功能等作用;同时,还可通过提高幽门泵的活动使幽门扩张,对促进胃排空有一定帮助。袁增^[17]还发现,VIP为肠神经系统中的主要抑制性肽能神经递质,可通过引起食管下括约肌松弛导致食管下括约肌运动功能障碍,盐酸伊托必利联合奥美拉唑可降低血清中VIP水平,对改善食管下括约肌收缩功能有一定帮助。本研究结果显示,治疗组疗效、EGFR表达、GAS及VIP水平和相关症状改善情况均优于对照组。

综上所述,盐酸伊托必利联合奥美拉唑治疗RE,可通过增强胃和十二指肠运动促进胃排空,并可通过抑制质子泵活性阻断胃酸分泌,对于调节胃肠激素水平、促进受损黏膜修复、改善相应症状有一定帮助。

参考文献:

- [1] 游婷,王雯.胃食管反流病内镜治疗的研究进展[J].中华消化内镜杂志,2017,34(2):145-148.
- [2] 赵新功,王宇晖.雷贝拉唑联合康复新液治疗反流性食管炎的临床研究[J].西南国防医药,2017,27(5):476-478.
- [3] 李欣,王晓辉,朱文姬,等.盐酸伊托必利与枸橼酸莫沙必利联合埃索美拉唑治疗反流性食管炎疗效比较[J].临床荟萃,2012,27(18):1631-1633.
- [4] 徐文俊,许建国,朱华,等.雷贝拉唑或奥美拉唑联合莫沙必利治疗反流性食管炎有效性和安全性的meta分析[J].药学与临床研究,2017,25(4):145-148.
- [5] 朱玉婷,张曙.奥美拉唑或法莫替丁联合伊托必利治疗反流性食管炎的疗效分析[J].中国基层医药,2012,19(17):2569-2570.
- [6] 潘红艳,向雪莲,吕尚泽,等.非糜烂性反流病与反流性食管炎症状特点的比较[J].中华内科杂志,2016,55(7):510-514.
- [7] 陈乔,杨聪玲.雷贝拉唑联合莫沙必利治疗反流性食管炎的疗效观察[J].中国生化药物杂志,2017,37(6):304-306.
- [8] 谢姐.莫沙必利联合雷贝拉唑钠肠溶片治疗老年性反流性食管炎疗效评价[J].蚌埠医学院学报,2017,42(6):743-746.
- [9] 林晓冬,韩娟,程艳玲,等.反流性食管炎的研究进展——模型构建与发病机制[J].医学综述,2015,21(11):2022-2025.
- [10] 朱宝宇,宋德锋,施春雨,等.胃食管反流病发病机制研究进展[J].中国实验诊断学,2015,19(2):344-346.
- [11] 杨石.反流性食管炎研究新进展[J].中国基层医药,2017,24(19):3018-3020.
- [12] 赵燕颖,李亚刚,颜波群,等.氟哌噻吨美利曲辛和(或)盐酸伊托必利治疗伴抑郁的非糜烂性反流病90例疗效分析[J].中华消化杂志,2014,34(11):758-760.
- [13] 王鑫,王营,刘军权,等.黛力新联合奥美拉唑治疗慢性胃炎伴反流性食管炎的临床疗效分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2013,22(12):1198-1201.
- [14] 李平.雷贝拉唑与奥美拉唑治疗反流性食管炎80例[J].中国药业,2012,21(3):57-58.
- [15] 王祖斌,王思涵,罗永富,等.盐酸伊托必利联合奥美拉唑治疗反流性食管炎的疗效及对表皮生长因子受体表达的影响[J].医学综述,2016,22(8):1621-1624.
- [16] 王薇,石蕾,许乐,等.马来酸曲美布汀治疗老年反流性食管炎患者中的疗效观察[J].中华老年医学杂志,2016,35(5):511-516.
- [17] 袁增.埃索美拉唑、伊托必利与十六角蒙脱石联合治疗难治性反流性食管炎临床观察[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(11):2230-2232.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-05)