

# 胃铋镁联合埃索美拉唑治疗近端胃切除术后胃食管反流的效果

杨 鹏

华中科技大学同济医学院附属协和医院老年病科 华中科技大学同济医学院附属协和医院老年医学研究所,  
湖北武汉 430022

[摘要] 目的 观察胃铋镁联合埃索美拉唑治疗食管下段癌或贲门癌行近端胃切除术后胃食管反流的临床效果。方法 将2014年1月~2015年8月华中科技大学同济医学院附属协和医院94例行近端胃切除术后出现胃食管反流的患者分为两组,治疗组46例给予胃铋镁颗粒及埃索美拉唑口服,对照组48例单用埃索美拉唑口服,疗程均为8周。观察两组患者的临床症状改善情况及胃镜下食管黏膜愈合情况。结果 治疗组及对照组症状改善总有效率分别为84.8%(39/46)、62.5%(30/48),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组及对照组胃镜下食管黏膜愈合总有效率分别为87.0%(40/46)、58.3%(28/48),差异有高度统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 胃铋镁颗粒联合埃索美拉唑治疗近端胃切除术后胃食管反流,在临床症状改善及食管黏膜愈合方面疗效优于单用埃索美拉唑。

[关键词] 胃铋镁颗粒;埃索美拉唑;近端胃切除术;胃食管反流

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2016)04(c)-0169-04

## Efficacy of Compound Bismuth and Magnesium Granules combined with Esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux after proximal gastrectomy

YANG Peng

Department of Geriatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology Institute of Geriatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province, Wuhan 430022, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of Compound Bismuth and Magnesium Granules combined with Esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux after proximal gastrectomy in patients with distal esophageal carcinoma or gastric cardia cancer. **Methods** From January 2014 to August 2015, 94 patients with gastroesophageal reflux after proximal gastrectomy in Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, were divided into two groups, 46 patients of treatment group were given Compound Bismuth and Magnesium Granules and Esomeprazole, 48 patients of control group were only given Esomeprazole for 8 weeks. Clinical symptoms and endoscopic esophageal mucosal healing of the two groups were observed. **Results** The total effective rate of symptoms improvement in the treatment group and control group was 84.8% (39/46) and 62.5% (30/48) respectively, with significant difference ( $P < 0.05$ ); the total effective rate of esophageal mucosa healing under gastroscopy in the treatment group and control group was 87.0% (40/46) and 58.3% (28/48) respectively, with highly significant difference ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Compound Bismuth and Magnesium Granules combined with Esomeprazole is more effective than Esomeprazole on clinical symptoms improvement and esophageal mucosal healing in treatment of gastroesophageal reflux after proximal gastrectomy.

[Key words] Compound Bismuth and Magnesium Granules; Esomeprazole; Proximal gastrectomy; Gastroesophageal reflux

胃食管反流是常见的消化系统疾病,指胃内容物反流入食管,引起不适症状和/或并发症的一种疾病<sup>[1]</sup>。食管下段癌或贲门癌患者近端胃切除术后,贲门周围的正常解剖结构和食管下段的抗反流屏障缺陷,是引起胃食管反流的病因之一。此类因手术导致的抗反流

屏障的缺陷,与反流物胃酸、胃蛋白酶、胆汁等导致的食管下括约肌(LES)功能障碍有显著区别,后者仍存在相应解剖学结构,仅生理功能受到损害,而近端胃切除术后患者抗反流屏障的解剖学结构遭到严重破坏,在给予抑酸治疗减少反流物侵袭的同时,还应加

强对黏膜的保护,及时减少胃酸等,避免黏膜完整性持续被反流物破坏,发展成难治性胃食管反流。胃铋镁颗粒为新型化学药+植物药复方制剂,具有黏膜保护、抗酸、改善动力等作用,提示与抑酸剂同用可能给术后胃食管反流患者带来更好的疗效。本研究应用胃铋镁颗粒及埃索美拉唑对食管下段癌或贲门癌术后合并胃食管反流的患者进行治疗,取得了满意的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2014年1月~2015年8月华中科技大学同济医学院附属协和医院收治的食管下段癌或贲门癌行近端胃切除术后并发胃食管反流患者94例,将其分为治疗组与对照组。治疗组46例,其中男38例,女8例;平均年龄(59.6±7.6)岁;病程2~24个月,平均(11.2±5.4)个月;内镜下A、B、C级例数分别为16、30、0例。对照组48例,其中男38例,女10例;平均年龄(58.8±6.7)岁;病程3~22个月,平均(11.7±5.0)个月;内镜下A、B、C级例数分别为16、31、1例。两组患者内镜下黏膜损伤程度以轻度居多。两组患者年龄、性别、病程、病情严重程度方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 纳入标准

食管下段癌或贲门癌术后患者,行胃镜及病理活检确诊为胃食管反流;能正常进食;临床表现为典型症状(反酸、胃灼热)和/或非典型症状(胸骨后疼痛、咽部不适、吞咽痛等);治疗前2周末服用过抑酸剂、胃黏膜保护剂及促进胃肠蠕动的药物。

### 1.3 排除标准

术后吻合口瘘;食管癌、贲门癌术后复发和/或转移;对埃索美拉唑或胃铋镁颗粒过敏;肝肾等重要脏器功能不全;合并严重心肺脑疾病或恶病质;妊娠期及哺乳期妇女。

### 1.4 治疗方法

一般治疗:所有患者给予改变生活方式建议,注意减轻体重,抬高床头,戒烟戒酒,避免睡前进食,避免食用可能诱发反流症状的食物,如咖啡、巧克力、辛辣或酸性食物、高脂饮食。药物治疗:治疗组给予埃索美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20130075)20 mg/次,2次/d,餐前30 min口服;胃铋镁颗粒[弘美制药(中国)有限公司,国药准字H20045610]3 g/次,3次/d,餐后服用。对照组给予埃索美拉唑20 mg/次,2次/d,餐前30 min口服。疗程8周。疗程结束后安排专人对所有患者复查胃镜及肝肾功能、血常规。

## 1.5 观察指标及疗效判定标准

1.5.1 胃食管反流症状改善情况<sup>[2]</sup> 典型症状及非典型症状评分标准:0分:无症状;1分:偶有症状或症状较轻;2分:经常发生,部分影响日常工作及生活;3分:症状严重,影响日常工作及生活。疗效评定:临床症状治疗后积分总和降低 $\geq 70\%$ 为显效,积分降低 $\geq 30\%$ 为有效,积分降低 $< 30\%$ 为无效。总有效=显效+有效。

1.5.2 内镜下疗效判断<sup>[3-4]</sup> 两组患者治疗8周后复查胃镜。胃镜下分为正常及A、B、C、D级(洛杉矶分级法):正常:食管黏膜没有破损;A级:1个或1个以上食管黏膜破损,长径 $< 5$  mm;B级:1个或1个以上黏膜破损,长径 $\geq 5$  mm,但没有融合性病变;C级:黏膜破损有融合,但小于75%的食管周径;D级:黏膜破损融合,至少达到75%的食管周径。内镜下疗效评定:显效:改善2级或炎症完全消失;有效:改善 $\geq 1$ 个级别;无效:改善不明显或加重。总有效=显效+有效。

1.5.3 不良反应 记录两组不良反应发生情况,治疗前后进行血常规、肝肾功能检查。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0对所得数据进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料采用百分率表示,组间对比采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组症状改善情况比较

治疗组胃食管反流症状改善总有效率为84.8%,优于对照组的62.5%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中,两组症状改善显效率差异有高度统计学意义( $P < 0.01$ )。见表1。

表1 两组症状改善情况比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	10(20.8)	20(41.7)	18(37.5)	30(62.5)
治疗组	46	28(60.9)*	11(23.9)	7(15.2)	39(84.8)#

注:与对照组比较,\* $P < 0.01$ ,# $P < 0.05$

### 2.2 两组内镜下疗效比较

治疗组与对照组内镜下食管黏膜破损的改善总有效率分别为87.0%、58.3%,差异有高度统计学意义( $P < 0.01$ ),两组内镜下疗效显效率比较差异亦有高度统计学意义( $P < 0.01$ )。见表2。

表2 两组内镜下疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	15(31.2)	13(27.1)	20(41.7)	28(58.3)
治疗组	46	32(69.6)*	8(17.4)	6(13.0)	40(87.0)*

注:与对照组比较,\* $P < 0.01$

### 2.3 不良反应

两组患者在治疗过程中均未出现严重的不良反应,治疗前后化验血常规、肝肾功能等无明显异常。

### 3 讨论

胃食管反流的发病机制主要为防御机制削弱、攻击因子刺激、胃排空延迟、食管感觉异常,防御机制削弱表现为抗反流屏障障碍(食管下括约肌压力降低、一过性食管下括约肌松弛、解剖结构缺陷、食管裂孔疝、贲门失弛缓症术后等)、食管酸清除能力降低(动力减弱、唾液分泌减少)、组织抵抗力降低(上皮前的黏液层和上皮细胞间的紧密连接削弱、上皮后丰富的血供减少);直接损伤因素包括胃酸、胃蛋白酶及胆汁(非结合胆盐和胰酶)等<sup>[5]</sup>。

对于食管下段癌或贲门癌患者所采取的根治手术绝大多数采用食管-胃吻合术,易引发胃食管反流的具体原因和机制为:术中切除了食管下段、贲门、胃底等组织,带来解剖学的重大改变,使正常的食管下括约肌功能、膈食管韧带和膈肌及 His 角的调节作用遭到严重破坏,失去“弹簧夹”的机械性抗反流作用,即残余食管与胃之间形成共通腔,导致抗反流屏障作用消失;手术切断了迷走神经主干,使食管胸胃的张力降低,失去有规律的节奏蠕动,出现术后胃排空功能障碍;手术还使胃失去周围组织的支持,腹内正压的胃内压传导至胸腔负压下的胸胃内,胃扩张容积增大,在胸腹腔压力差下,随着体位、呼吸、咳嗽、活动等影响胃食管压力梯度的因素,使胃内容物自由流入食管腔内;最后食管-胃部分切除术后残余食管的蠕动能力减弱,食管对胃反流物的廓清能力降低,也是导致胃食管反流的另一重要原因<sup>[6-8]</sup>。

目前对胃食管反流的治疗主要药物为质子泵抑制剂(PPI),其治疗胃食管反流主要是治“表”(减轻反流物刺激)而不是治“本”(防止反流)<sup>[9]</sup>,因此治疗目的应该包括要减少反流、缓解症状、降低反流物质对黏膜损害、增强食管黏膜抗反流防御功能,达到防治作用<sup>[3]</sup>,即在治疗过程中既要抑酸,也要兼顾改善胃肠动力及黏膜保护,从而更为有效地达到治疗作用。因胃食管反流一般需长期治疗,故选用药效稳定确切、不良反应少的药物一直是临床上关注的问题。埃索美拉唑为奥美拉唑的左旋异构体,优势在于肝脏首过效应较低,生物利用度高,起效快,抑酸效果更好,是第一个被证实比其他 PPI 更有效的药物,尤其适合于老年、肾功能不全和轻中度肝功能不全患者。亦有研究表明,埃索美拉唑 40 mg 对食管炎的愈合率,优于兰索拉唑 30 mg、奥美拉唑 20 mg、泮托拉唑 40 mg 及雷贝拉唑 20 mg<sup>[10-12]</sup>。

铋制剂为临床上常用黏膜保护剂,因 20 世纪 70 年代国外陆续报道服用铋剂后引发铋性脑病引起恐慌和重视而逐渐淡出临床。自 Marshall 报道铋剂可杀灭 Hp 之后,铋剂的应用卷土重来,同时其引发的相关不良反应也有许多报道<sup>[13-14]</sup>。通常认为铋的不良反应的发生与溶解性质相关,不同剂型的铋剂溶解度、药物代谢动力学、药效等均不同。可溶性的铋剂比不溶性铋的化合物更易被吸收。胶体次枸橼酸铋及胶体果胶铋等有机铋剂具有水溶性,服用后形成不溶性保护膜,被上消化道吸收的铋<5%,并通过与胃黏膜的铁传输蛋白及乳铁蛋白结合,转运分布于全身,以肾脏分布最多,并可能运送至脑部引起脑中毒<sup>[15-16]</sup>。不易溶解的无机铋盐全身吸收很少(<1%),最常见的不良反应是黑便<sup>[17]</sup>。Dresow 等<sup>[18-19]</sup>的研究表明,铝酸铋的铋吸收量最低,胶体次枸橼酸铋的铋吸收量是其 8~21 倍;另外,胶体次枸橼酸铋、胶体果胶铋在肾脏黏膜蓄积量相当<sup>[20-21]</sup>。说明无机铋盐的铋吸收量远低于有机铋盐,这可能也是目前使用的铋剂是无机铋盐<sup>[22]</sup>的原因。胃铋镁颗粒含有铝酸铋,提示其相较于胶体次枸橼酸铋(枸橼酸铋钾)<sup>[23]</sup>、胶体果胶铋等具有更高安全性,同时从疗程上看,胃铋镁颗粒可以应用 1~3 个月为 1 个疗程,病愈后为避免复发还可减量维持给药,适于胃食管反流等需长期用药的上消化道疾病。因此,本研究治疗药物应用胃铋镁颗粒联合埃索美拉唑,与单用埃索美拉唑治疗对比,同时给予患者改变生活方式建议,研究黏膜保护剂与抑酸药物联合用药对胃食管反流的疗效。另外,相关 Meta 分析表明,给予 PPI 治疗 8 周的食管炎愈合率高于治疗 4 周<sup>[10]</sup>。因此本研究采用 8 周疗程。本研究结果提示,治疗组中胃食管反流临床症状改善总有效率为 84.8%,显著高于对照组(62.5%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组间症状改善显效率对比,差异有高度统计学意义( $P < 0.01$ )。治疗组及对照组内镜下食管黏膜愈合评价总有效率分别为 87.0%和 58.3%,差异有高度统计学意义( $P < 0.01$ )。两组治疗前后血常规、肝肾功能均无明显异常。

胃铋镁颗粒在埃索美拉唑基础上,显著增加了近端胃切除术后胃食管反流症状改善效果及内镜下疗效,作用机制可能涉及:胃铋镁属化学药及植物药复方制剂,药物组成包括铝酸铋、重质碳酸镁、碳酸氢钠、甘草浸膏粉、弗郎鼠李皮、茴香粉、芦荟、石菖蒲,具有黏膜保护<sup>[24-25]</sup>、抗酸、动力改善等多重作用,其中黏膜保护作用可加强胃、食管的防御能力,抗酸作用可配合 PPI 抑酸作用共同减少酸反流刺激,改善胃肠动力作用可加速胃的排空,减少反流物对黏膜损害。

综上所述,胃铋镁颗粒能够增强防御机制,减弱攻击因子,并有效改善胃肠动力,可通过多重药理作用达到有效治疗胃食管反流的目的。本研究胃铋镁用药8周对血常规、肝肾功能无不良影响,提示胃铋镁长期应用并未造成肝肾功能损害,与所含铝酸铋在铋化合物中铋吸收量较低相关,亦未增加其他抗酸剂、黏膜保护剂可能出现的便秘等不良反应,即胃铋镁长期应用有较高安全性。

本研究结果提示在埃索美拉唑基础上联用胃铋镁颗粒对近端胃切除术后胃食管反流疗效显著优于单用埃索美拉唑,更能有效改善临床症状,促进食管黏膜愈合,有较好的安全性,能满足胃食管反流治疗周期较长的用药需求,值得临床推广应用。

## [参考文献]

- [1] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas 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.
- [2] 李延军.埃索美拉唑联合康复新液治疗食管癌、贲门癌术后胃食管反流病的疗效观察[J].*中国医学创新*, 2013, 10(29):10-12.
- [3] 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.
- [4] 史秋香,李晓华.康复新液联合雷贝拉唑治疗老年反流性食管炎40例[J].*中国老年学杂志*, 2013, 33(3):649-650.
- [5] 张玉琴,巴亚斯古楞,任建林.胃食管反流病的危险因素以及相关疾病的研究概况[J].*胃肠病学*, 2012, 17(5):307-310.
- [6] 王金栋,刘俊峰,王其彰,等.胃食管吻合术后胃食管反流的研究[J].*中华胸心血管外科杂志*, 2005, 21(3):160-162.
- [7] 赵雍凡,王资斌,伍仁.食管癌切除术后胃食管反流症[J].*中国胸心血管外科临床杂志*, 1997, 4(3):139-140.
- [8] 徐启明,周乃康.食管胃吻合术后胃食管反流病的诊断和治疗进展[J].*中国肿瘤临床*, 2006, 33(19):1136-1139.
- [9] 刘文忠.2013年美国胃肠病学院胃食管反流病诊断和处理指南解读[J].*胃肠病学*, 2013, 18(4):193-199.
- [10] Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(12):1452-1458.
- [11] 张晖敏,缪应雷.埃索美拉唑的临床应用新进展[J].*世界华人消化杂志*, 2009, 17(20):2064-2069.
- [12] Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis—a comparison of esomeprazole with other PPIs [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(5):743-750.
- [13] Huwez F, Pall A, Lyons D, et al. Acute renal failure after overdose of colloidal bismuth subcitrate [J]. *Pediatr Nephrol*, 1992, 340(8830):1355-1358.
- [14] Teepker M, Hamer HM, Knake S, et al. Myoclonic encephalopathy caused by chronic bismuth abuse [J]. *Epileptic Disord*, 2002, 4(4):229-233.
- [15] 孙洪哲,张丽,司徒嘉怡.含铋类药物的生物化学和药物化学研究进展[J].*中国临床药理学杂志*, 2002, 18(4):297-301.
- [16] Serfontein WJ, Mekel R. Bismuth toxicity in man. Review of bismuth blood and urine levels in patients after administration of therapeutic bismuth formulations in relation to the problem of bismuth toxicity in man [J]. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1979, 26(2):391-411.
- [17] Hillemand P, Pallière M, Laquis B, et al. Bismuth treatment and blood bismuth levels [J]. *Sem Hop*, 1977, 53(31-32):1663-1669.
- [18] Dresow B, Fischer R, Gabbe EE, et al. Bismuth absorption from 205Bi-labelled pharmaceutical bismuth compounds used in the treatment of peptic ulcer disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27(4):333-336.
- [19] Dresow B, Nielsen P, Fischer R, et al. Bioavailability of bismuth from 205Bi-labelled pharmaceutical oral Bi-preparations in rats [J]. *Arch Toxicol*, 1991, 65(8):646-650.
- [20] 张莉,张澍田,于中麟,等.根除幽门螺杆菌治疗对胶体次枸橼酸铋代谢的影响[J].*中华内科杂志*, 2005, 44(4):272-275.
- [21] Zhang L, Zhang ST, Yu ZL, et al. Effect of acid suppression therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection on bismuth absorption from colloidal bismuth pectin [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2005, 85(4):257-261.
- [22] 张维,陆红.含铋剂的根除幽门螺杆菌方案在我国应用的经验与建议[J].*中华消化杂志*, 2014, 34(9):646-648.
- [23] 严福慧,陆美贞.三钾二枸橼酸铋和胶性次枸橼酸铋的异同析[J].*天津药学*, 2001, 13(6):11-12.
- [24] 牟方宏,胡伏莲,魏红,等.胃铋镁颗粒对阿司匹林所致大鼠胃黏膜损伤的预防作用机制[J].*中华医学杂志*, 2016, 96(6):464-467.
- [25] 周怡,孟宪梅,张静洁,等.胃铋镁对阿司匹林致胃黏膜损伤的保护作用[J].*中国医药导报*, 2015, 12(5):115-118.

(收稿日期:2015-12-31 本文编辑:张瑜杰)