

胃铋镁联合泮托拉唑 治疗内镜黏膜下剥离术后溃疡的效果

张庆霞¹ 谭小平² 艾明华² 刘超勇² 张艳² 张庆^{2,3▲}

1.湖北省荆州市第二人民医院药剂科,湖北荆州 434000;2.长江大学附属第一医院消化内科,湖北荆州 434000;3.长江大学临床医学院,湖北荆州 434000

[摘要] 目的 探索胃铋镁联合泮托拉唑治疗内镜黏膜下剥离术(ESD)后溃疡的效果。方法 选取2015年5月~2016年5月长江大学附属第一医院收治的ESD患者87例,采用简单随机化方法将其随机分为实验组(43例)和对照组(44例)。对照组给予注射用泮托拉唑钠40 mg/次,1次/d,持续注射7 d;7 d后改为泮托拉唑钠肠溶胶囊40 mg/次,1次/d。实验组在对照组的基础上,术后第2天加用胃铋镁颗粒3 g/次,3次/d。总疗程4周。观察两组第1、3、7天上腹部症状改善情况、给药4周溃疡愈合及不良反应发生情况。结果 ESD术后第3、7天,两组上腹部症状均较术后第1天明显减轻($P < 0.05$),实验组腹痛、腹胀症状评分低于对照组($P < 0.05$)。实验组溃疡缩小率、溃疡愈合率高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组均未发生严重不良反应,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 胃铋镁联合泮托拉唑治疗ESD术后溃疡效果要优于单独使用泮托拉唑,不增加不良反应,且能有效改善ESD术后上腹部症状,促进ESD术后溃疡的愈合,是一种安全、有效的方法。

[关键词] 胃铋镁;泮托拉唑;内镜黏膜下剥离术;溃疡

[中图分类号] R656.62

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2016)11(b)-0133-04

Effect of Compound Bismuth and Magnesium Granules combined with Pantoprazole in the treatment of post endoscopic submucosal dissection ulcer

ZHANG Qingxia¹ TAN Xiaoping² AI Minghua² LIU Chaoyong² ZHANG Yan² ZHANG Qing^{2,3▲}

1.Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Jingzhou City, Hubei Province, Jingzhou 434000, China; 2.Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Hubei Province, Jingzhou 434000, China; 3.Clinical Medical College, Yangtze University, Hubei Province, Jingzhou 434000, China

[Abstract] Objective To investigate the effect of Compound Bismuth and Magnesium Granules combined with Pantoprazole in the treatment of post endoscopic submucosal dissection (ESD) ulcer. **Methods** Eighty-seven patients received ESD admitted to the First Affiliated Hospital of Yangtze University from May 2015 to May 2016 were selected, they were randomly divided into experimental group (43 cases) and control group (44 cases) by simple randomized method. The control group was given Pantoprazole Sodium for Injection, 40 mg every time, once a day, continuous injection for 7 days, then it was adjusted as Pantoprazole Sodium Enteric Capsules after 7 d, 40 mg every time, once a day. On basis of control group, the experimental group was added with Compound Bismuth and Magnesium Granules on the second day after operation, 3 g every time, three times a day, the total course was 4 weeks. The improvement of upper abdominal symptoms on the first, third and seventh day, the conditions of ulcer healing after treatment for 4 weeks and adverse reactions in the two groups were observed. **Results** The upper abdominal symptoms 3, 7 days after ESD in the two groups were significantly reduced than those 1 day after ESD ($P < 0.05$), while the scores of abdominal pain and abdominal distension of experimental group were lower than those of control group ($P < 0.05$). The decreasing rate of ulcer area and the healing rate of ulcer of experimental group were higher than those of control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no severe adverse reactions in two groups, and the incidence of adverse reactions between two groups had no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Compound Bismuth and Magnesium Granules combined with Pantoprazole in the treatment of post ESD ulcer has a better effect than the single use of Pantoprazole, without increasing adverse reactions, and it can significantly improve the upper abdominal symptoms after ESD, promote the healing of post ESD ulcer, which is a safe and effective method.

[Key words] Compound Bismuth and Magnesium Granules; Pantoprazole; Endoscopic submucosal dissection; Ulcer

▲通讯作者

随着内镜技术的不断发展,内镜下切除技术突飞猛进,为消化道疾病治疗开创了新的治疗方法,尤其是以内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)为代表的切除技术。ESD用于消化道早期肿瘤、癌前病变及黏膜下肿瘤的治疗,较传统手术治疗具有创伤小、恢复快、费用低等优点,但ESD术后仍可引起相关并发症,如术后溃疡^[1-3]。为了控制并发症和促进术后溃疡愈合,本研究将探讨胃铋镁联合泮托拉唑治疗ESD术后溃疡的效果及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年5月~2016年5月长江大学附属第一医院收治的行ESD的患者87例作为研究对象,根据简单随机化方法将其随机分为实验组(43例)和对照组(44例)。两组患者性别、年龄、病变部位及病变类型等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究通过伦理委员会审核,所有患者知情同意。

表1 两组一般资料比较(例)

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病变部位				病变类型	
		男	女		胃窦	胃角	胃体	胃底	胃早期癌及癌前病变	黏膜下良性肿瘤
实验组	43	24	19	44.5±26.4	14	5	9	15	12	31
对照组	44	21	23	47.1±29.7	13	5	10	16	14	30
P值		0.450		1.321	0.774				0.690	

排除标准:①有严重的心、肝、脑、肺、肾、血液、内分泌系统疾病;②有其他胃肠道、肝脏及胆胰等消化系统疾病和手术史;③凝血功能障碍;④入组前1周内用过或2周内曾连续用抑酸剂或其他黏膜保护剂>3d者;⑤妊娠或哺乳期妇女或在临床试验期间可能受孕者;⑥有质子泵抑制剂(PPI)及铋剂过敏者或不能耐受者;⑦具有严重精神疾病者;⑧淋巴结有转移者;⑨ESD未能顺利完成者或出现严重并发症(严重穿孔或出血、内镜无法修补及止血者)或未达到治愈性切除需转外科补充手术者。

1.3 方法

两组患者均接受相同的常规黏膜下剥离术及药物治疗,ESD常规治疗包括:术前禁食12h,禁水4h,行心电图、凝血功能、肝肾功能等的常规检测,气管插管和全麻;氩气或针刀标记病灶;通过黏膜下注射充分抬起病灶;使用HOOK刀或Dual刀进行黏膜边缘切开;使用HOOK刀、Dual刀或IT刀剥离病灶;使用氩气、止血钳进行创面处理;术后24h禁食水,药物治疗:首先注射泮托拉唑钠(Nycomed GmbH,进口药品注册证号H20100255)40mg/次,1次/d,持续注射

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①胃早期癌(癌组织仅局限于胃黏膜层或黏膜下层,不论有无淋巴结转移,并且:不论病灶大小,无合并溃疡存在的分化型黏膜内癌;肿瘤直径 ≤ 30 mm,合并溃疡存在的分化型黏膜内癌;肿瘤直径 ≤ 30 mm,无合并溃疡存在的分化型SM1黏膜下癌;肿瘤直径 ≤ 20 mm,无合并溃疡存在的未分化型黏膜内癌; >20 mm的胃黏膜上皮内高级别瘤变;内镜下黏膜切除术(EMR)术后复发、再次行EMR困难的黏膜病变;高龄、有手术禁忌证或疑有淋巴结转移的黏膜下癌,拒绝手术者可视为ESD相对适应证)及癌前病变(已证实与胃癌发生密切相关的病理变化,主要包括胃黏膜上皮内瘤变、肠化生等)^[4]。②胃黏膜下肿瘤(胃肠道黏膜层以下的各种肿瘤的统称,一般多起源于管壁非上皮性间叶组织,包括平滑肌瘤、间质瘤、神经源性肿瘤、脂肪瘤、纤维瘤等)。以上病变均通过普通内镜检查,超声内镜或者染色放大内镜、活检等检查证实。

7d,7d后改为泮托拉唑肠溶胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H20010032)40mg/次,1次/d,对照组给予上述常规处理及药物治疗。实验组在对照组治疗的基础上,于术后第2天开始餐后口服胃铋镁颗粒[弘美制药(中国)有限公司,国药准字H20045610]3g/次,3次/d。总疗程4周。

1.4 观察指标

观察术后第1、3、7天上腹部症状评分,并于术后4周复查胃镜评估术后溃疡的面积大小及愈合情况,记录药物不良发应。

1.4.1 术后上腹部症状评分 观察两组患者术后第1、3、7天的上腹部症状(腹痛、腹胀、恶心呕吐、上腹部不适)的程度及频度,记入症状评分。程度判断标准:0分:无症状;1分(轻度):有症状但能忍受,对日常活动无明显影响;2分(中度):有症状,对日常活动有影响(包括睡眠);3分(重度):症状不能忍受,不能进行日常活动(包括睡眠)。频度判断标准:0分:无症状;1分:间断发生,每次持续数分钟后缓解;2分:每天发生,每次持续数分钟后缓解;3分:每天反复发作,每次持续数小时。症状评分=程度评分+频度评分。

1.4.2 内镜评估溃疡面积减少情况 ESD 术后溃疡的测量:采用切除后标本使用卡尺直接测量其最大直径与最大直径的垂直线。术后 4 周溃疡的测量方法:用纸片打孔机制作直径为 5.0 mm 的标准正圆形蓝色小纸片,内镜检查过程中用活检钳将小纸片经活检孔道置于病灶边缘,并拍摄图片,以 5.0 mm 纸片为参照,测出溃疡最大直径以及最大直径的垂直线。溃疡的面积=溃疡最大直径×最大直径垂直线(mm²)。溃疡减小率=(初始溃疡的面积-4 周时溃疡的面积)/初始溃疡的面积×100%^[4]。

1.4.3 内镜下溃疡的分级和愈合评价 内镜下溃疡分级采用 Sakita 和 Fukutomi 制订的溃疡分级方法^[5],根据内镜下表现,将溃疡分为 6 期(急性期 A 期:A1 和 A2;愈合期 H 期:H1 和 H2;瘢痕期:S1 和 S2)。疗效评价和分级如下,有效:溃疡最大直径缩小≥50% (H1、H2);无效:直径缩小<50% (H1、H2) 和 A1、A2 期;愈合率=瘢痕期例数/总例数×100%;好转率=(瘢痕期例数+愈合期例数+有效例数)/总例数×100%。本研究中内镜下溃疡愈合情况的评估由一支 3 位胃镜操作在 10 000 例以上的内镜专家团队进行,3 位专家均不了解患者分组情况,3 位专家对同一幅内镜图像进行读片,根据内镜下溃疡分级标准进行分级,最终的评定结果采用 2 位及以上专家投票的分期结果。内镜评估溃疡未愈合的患者建议继续口服 PPI。

1.4.4 药物安全评估 根据“药物临床试验管理规范”的规定观察所有患者,记录患者服药期间出现的不良反应(包括发生时间、类型、持续时间、严重程度、频率、采取的措施、结果等),同时告知并指导患者对各种不良反应采取相应的措施。参考相关药物说明书不良反应,其主要不良反应包括大便性状改变、恶心、头晕、皮疹、口干等,为鉴于区别 ESD 术所致症状,以上反应出现或消退均与药物使用或停止具有相关性,患者于术前及用药 4 周后均进行了肝肾功能的检测。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

研究过程中,实验组脱落病例 2 例,对照组脱落 1 例,共 84 例完成试验。

2.1 两组上腹部症状评分比较

术后第 1 天,两组上腹部各项症状评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组术后第 3、7 天上腹部各项症状评分均明显优于术后第 1 天,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后第 3、7 天,实验组腹痛、腹胀评

分显著优于对照组($P < 0.05$),两组恶心呕吐、嗝气评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者不同时间点上腹部症状评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	腹痛	腹胀	恶心呕吐	嗝气
实验组	41				
术后第 1 天		4.12±1.24	3.95±0.96	1.23±0.89	2.19±1.53
术后第 3 天		1.37±0.67 ^{##}	1.23±0.74 ^{##}	0.85±0.43 [*]	1.45±0.85 [*]
术后第 7 天		0.67±0.34 ^{##}	0.55±0.45 ^{##}	0.43±0.24 [*]	0.53±0.22 [*]
对照组	43				
术后第 1 天		4.08±1.35	3.90±1.08 [*]	1.34±0.92	2.17±1.60
术后第 3 天		2.24±0.74 [*]	2.32±0.89 [*]	0.89±0.54 [*]	1.48±0.78 [*]
术后第 7 天		1.04±0.52 [*]	0.94±0.63 [*]	0.50±0.26 [*]	0.56±0.30 [*]

注:与本组术后第 1 天比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组同期比较,^{##} $P < 0.05$

2.2 两组溃疡面积减少情况比较

两组 ESD 术后溃疡面积大小比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过 4 周治疗,两组溃疡面积均较 ESD 术后时明显缩小,且实验组治疗后溃疡面积显著小于对照组($P < 0.05$),实验组溃疡缩小率显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组溃疡面积减少情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术后溃疡面积 (mm ²)	治疗 4 周后溃疡 面积(mm ²)	溃疡缩小率 (%)
实验组	41	324.9±97.5	57.7±20.4	95.28±9.25
对照组	43	343.0±87.6	89.3±29.1	91.35±10.33
<i>P</i> 值		2.113	0.034	0.036

2.3 两组内镜下溃疡愈合情况比较

治疗后 4 周,实验组有 36 例溃疡达到瘢痕期,对照组有 30 例溃疡达到瘢痕期,实验组溃疡愈合率显著高于对照组($P < 0.05$)。两组溃疡好转率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组内镜下溃疡愈合情况比较[n(%)]

组别	例数	愈合	好转
实验组	41	36(87.8)	41(100.0)
对照组	43	30(69.8)	43(100.0)
<i>P</i> 值		0.044	1.453

2.4 两组不良反应发生情况比较

所有患者均无严重不良反应发生。实验组不良反应发生率(14.6%,6/41)与对照组(14.0%,6/43)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组不良反应主要表现为大便性状改变和口干,不影响继续用药,且停药后均改善。两组治疗前后的肾功能均未发现明显变化。

3 讨论

ESD 术后溃疡属医源性、机械性,有自身特点,与

普通溃疡比较,ESD术后溃疡面积大、程度深,不利于愈合,但是ESD术后溃疡形成时间短、炎症和纤维化少、固有肌完整,又是愈合的有利因素。ESD术后溃疡可比普通溃疡更快速地愈合,但是部分患者由于各种因素影响出现延迟愈合或复发溃疡,增加迟发出血和穿孔风险^[6-7]。如何提高ESD术后溃疡愈合率是迫切需要解决的问题,但目前尚无统一的优势方案。

泮托拉唑于1994年首先在瑞典上市,是一种不可逆PPI,其在治疗消化性溃疡的疗效是肯定的,故同样也可以用于ESD术后所致溃疡的治疗^[8]。

胃铋镁颗粒是一种新型的黏膜保护剂,为包含3种化学药及5种植物药的复方制剂,具有清除Hp^[9]、保护黏膜^[10-12]、抗酸及动力改善等多重作用,并有研究证实,胃铋镁及其中药组分中的弗郎鼠李皮、茴香和石菖蒲可以显著抑制胃癌细胞SCG-7901增殖,阻滞细胞周期于G₁期,并可以在体内抑制荷瘤裸鼠肿瘤的生长^[13],其对于慢性胃炎^[14-15]、消化性溃疡^[16-19]、胃食管反流^[20]等疗效已被临床广泛验证,故胃铋镁同样可以用于ESD术后引起的上腹部症状及溃疡的治疗。

本研究发现,泮托拉唑联合胃铋镁和泮托拉唑均能有效缓解ESD所致的上腹部症状,其中泮托拉唑联合胃铋镁优于泮托拉唑,尤其是在腹痛、腹胀方面的改善。通过复查内镜评估ESD术后溃疡愈合情况发现,经治疗4周后,两组ESD术后溃疡均有明显的好转,其中泮托拉唑联合胃铋镁使用4周后溃疡面缩小优于泮托拉唑,而且愈合率达87.8%,高于泮托拉唑,提示胃铋镁能促进ESD术后溃疡的愈合,与泮托拉唑合用可以增加疗效,也进一步提示胃铋镁具有保护黏膜、抗酸及动力改善等多重作用。在不良反应方面,两组间差异无统计学意义,而且不良反应均较轻。故说明了泮托拉唑联合胃铋镁在ESD术后溃疡治疗上是安全、有效的。

综上所述,使用胃铋镁联合泮托拉唑治疗ESD术后溃疡的效果较单独使用泮托拉唑更加显著,既不增加不良反应,又能有效改善ESD术后上腹部症状,促进ESD术后溃疡的愈合,是一种安全、有效的方法,值得在临床中推广。

[参考文献]

[1] Maple JT, Abu DBK, Chauhan SS, et al. Endoscopic submucosal dissection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(6): 1311-1325.

[2] Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Endoscopic resection of submucosal tumors [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(5): 659-669.

[3] Lee SH, Lee CK, Chung IK, et al. Optimal duration of proton pump inhibitor in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a retrospective analysis and prospective validation study [J]. *Dig Dis Sci*, 2012,

57(2): 429-434.

[4] 周平红,蔡明琰,姚礼庆,等.消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见[J].*诊断学理论与实践*, 2012, 12(5): 531-535.

[5] Sakita T, Fukutomi H. Endoscopic diagnosis. In: Yoshitoshi Y, ed. *Ulcer of stomach and duodenum* [M]. Tokyo: Nankodo, 1971: 198-208.

[6] Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y, et al. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements [J]. *Clin Endosc*, 2014, 47(5): 398-403.

[7] Oda I, Suzuki H, Nonaka S, et al. Complications of gastric endoscopic submucosal dissection [J]. *Dig Endosc*, 2013, 25(Suppl 1): 71-78.

[8] Fujishiro M, Chiu PW, Wang HP. Role of antisecretory agents for gastric endoscopic submucosal dissection [J]. *Dig Endosc*, 2013, 25(Suppl 1): 86-93.

[9] Li Q, Wang NN, Hu FL, et al. Study of compound bismuth and magnesium granules on clearance of helicobacter pylori infection in KM mice [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(7): 12888-12895.

[10] 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.

[11] 乔巍,邸军,汪小莹,等.胃铋镁中药组分对胃癌细胞周期的调节和裸鼠体内肿瘤抑制的实验研究[J].*中国生化药物杂志*, 2016, 36(6): 25-29.

[12] 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.

[13] 王林萍. 康复新液联合抗Hp药物治疗胃溃疡的疗效评价[J].*中国现代医生*, 2015, 53(24): 99-100, 104.

[14] 雪来提·艾孜木.胃铋镁四联疗法根除维吾尔族患者幽门螺杆菌的效果[J].*中国医药导报*, 2015, 12(34): 130-133.

[15] 贺慧鹏,陈维顺.埃索美拉唑三联疗法治疗胃溃疡合并Hp感染的疗效观察[J].*中国现代医生*, 2015, 53(4): 23-25.

[16] 王经荣,郑梅英.胃铋镁联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠球部溃疡的效果[J].*中国医药导报*, 2015, 12(29): 112-115.

[17] 史海鸣.泮托拉唑对胃溃疡的治疗效果研究[J].*中外医学研究*, 2015, 13(23): 130-131.

[18] 王佳林,宋洁,张慧,等.胃铋镁四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的临床效果研究[J].*中国当代医药*, 2015, 22(30): 92-94.

[19] 温宇红.胃铋镁预防外科术后应激性溃疡的临床效果观察[J].*中国当代医药*, 2015, 22(30): 100-102.

[20] 杨鹏.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[J].*中国医药导报*, 2016, 13(12): 169-172.

(收稿日期:2016-08-01 本文编辑:张瑜杰)