

米曲菌酶联合伊托必利辅助治疗慢性胃炎伴反流性食管炎的疗效观察

张长青, 张葵玲, 王育斌*, 林志金, 黄奕森(福建医科大学附属泉州第一医院消化内科, 福建 泉州 362000)

摘要: 目的 探讨米曲菌酶联合伊托必利辅助治疗慢性胃炎伴反流性食管炎的疗效。方法 选取 2017 年 6 月—2018 年 6 月福建医科大学附属泉州第一医院收治的慢性胃炎伴反流性食管炎患者 60 例, 采用随机数字表法分为 2 组, 各 30 例。对照组给予口服盐酸伊托必利片, 治疗组在对照组基础上口服米曲菌胰酶片, 2 组患者均连续治疗 8 周。观察 2 组患者临床疗效、反流性食管炎症状积分、内镜检查结果分级、SF-36 评分、SDS 评分、SAS 评分和不良反应发生情况。结果 治疗后, 治疗组总有效率显著优于对照组($P<0.05$); 2 组胸骨后烧痛、烧心和反酸评分显著降低, 治疗组降低更显著($P<0.05$); 2 组患者胃镜检查显著改善, 治疗组 0 级和 1 级例数显著多于对照组, 3 级和 4 级例数显著少于对照组($P<0.05$); 2 组 SF-36 评分显著升高, 治疗组 SF-36 评分升高更明显($P<0.001$); 2 组患者 SDS 评分和 SAS 评分显著降低, 治疗组下降程度更明显($P<0.001$)。结论 采用米曲菌酶联合伊托必利辅助治疗慢性胃炎伴反流性食管炎, 具有较好的临床疗效, 能够有效地缓解临床症状, 值得在临床上推广应用。

关键词: 米曲菌酶; 伊托必利; 慢性胃炎伴反流性食管炎; 疗效观察

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)12-1556-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.021

引用本文: 张长青, 张葵玲, 王育斌, 等. 米曲菌酶联合伊托必利辅助治疗慢性胃炎伴反流性食管炎的疗效观察[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1556-1560.

Effect of Aspergillus Oryzae Combined with Itopril in the Adjuvant Treatment of Chronic Gastritis with Reflux Esophagitis

ZHANG Changqing, ZHANG Kuiling, WANG Yubin*, LIN Zhijin, HUANG Yisen(Department of Gastroenterology, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the curative effect of aspergillus oryzae combined with itopril in the adjuvant treatment of chronic gastritis with reflux esophagitis. **METHODS** Sixty cases of chronic gastritis with reflux esophagitis admitted to Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University from June 2017 to June 2018 were selected and divided into 2 groups of 30 cases each by random number table method. The control group was given oral itopride hydrochloride tablets, the treatment group was based on the control group of Oral Aspergillus pancreatic enzyme, 2 groups of patients were continuous treatment of 8 weeks. The clinical efficacy, reflux esophageal inflammatory status score, endoscopic grading, SF-36 score, SDS score, SAS score and adverse reactions were observed in the 2 groups. **RESULTS** After treatment, the total effective rate of the treatment group was significantly better than that of the control group($P<0.05$). The scores of retrosternal burning pain, heartburn and acid regurgitation were significantly decreased in the 2 groups, the decrease was more significant in the treatment group($P<0.05$). Gastroscopy was significantly improved in both groups, the number of grade 0 and grade 1 patients in the treatment group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$), and the number of grade 3 and grade 4 patients was significantly lower than that in the control group. SF-36 scores were significantly increased in both groups, the SF-36 score of the treatment group was significantly increased($P<0.05$). SDS and SAS scores of the 2 groups were significantly lower than those before treatment($P<0.05$). The degree of decline was more significant in the treatment group($P<0.05$). **CONCLUSION** The use of aspergillus oryzae combined with itopride adjuvant treatment of chronic gastritis with reflux esophagitis has a good clinical effect, can effectively alleviate the clinical symptoms, worthy of clinical application. **KEYWORDS:** aspergillus oryzae; itobili; chronic gastritis with reflux esophagitis; clinical observation

近年来, 随着人们工作、生活压力的增加, 多种慢性病的发病率呈现逐年上升趋势, 慢性胃炎便是其一^[1]。慢性胃炎是一种多因素导致的消化道疾病, 长期反复发展会导致胃功能的紊乱, 并

常伴有反流性食管炎的发生^[2]。反流性食管炎是由于胃肠功能异常导致的胃液反流至食管, 造成食管黏膜损伤、溃疡、炎症发生等病理变化, 增加患者身心负担, 严重影响患者正常的生活质量^[3]。

作者简介: 张长青, 男, 主任医师 Tel: (0595)22278123 E-mail: zhangff6859@163.com
师 Tel: (0595)22585016 E-mail: yubinwang81@126.com

*通信作者: 王育斌, 男, 硕士, 主治医师

常用药物包括抗酸药、助消化药、促胃动力药物等。本研究旨在探讨助消化药米曲菌酶联合促胃动力药伊托必利治疗慢性胃炎伴反流性食管炎的临床疗效。

1 样本量估计和临床资料

根据研究表明^[4]，米曲菌酶改善疗效(反酸或烧心) 82.00%，改善胃炎主要证候疗效分别为胃胀 81.23%，胃痛 66.34%；前期临床研究表明^[5]，伊托必利改善疗效预为 86.24%，改善主要证候平均疗效分别为胃胀 89.46%，胃痛 82.45%；取 $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.1$ (检验效能 $\text{power}=1.00-0.10=0.90$)。根据公式分别计算样本量，每组样本 60 例，2 组所需总例数为 120 例。研究对象选取 2017 年 6 月—2018 年 6 月于福建医科大学附属泉州第一医院就诊的慢性胃炎患者，通过胃镜和 24 h 食管 pH 试验筛选出伴有反流性食管炎患者 60 例为研究对象，其中男性 27 例，女性 33 例，年龄 39~54 岁，平均年龄(46.78±3.49)岁，病程为 8 个月—4 年，平均病程(2.37±0.69)年。采用随机数字表法将患者分为 2 组，各 30 例。2 组一般资料之间差异无统计学意义，具有临床可比性，结果见表 1。本研究经伦理委员会审查同意，并且所有患者均签署知情同意书。

表 1 2 组患者一般资料比较($n=30$)

Tab. 1 Comparison of general data between the 2 groups($n=30$)

组别	男/女	平均年龄/岁	平均病程/年
对照组	14/16	46.87±3.78	2.41±0.75
治疗组	13/17	46.70±3.22	2.32±0.63
χ^2/t 值	0.067	0.183	0.499
P 值	0.795	0.855	0.620

1.2 纳入标准

①患者符合《内科学》中关于慢性胃炎伴有反流性食管炎的诊断标准^[6]，临床症状为烧心、反酸、胸骨后疼痛和吞咽不适等食管反流症状，胃镜检查确诊为慢性胃炎伴有反流性食管炎；②无消化系统肿瘤等疾病；③患者临床症状总积分>6 分，病程>3 个月。

1.3 排除标准

①患有消化系统肿瘤等疾病；②对本研究所用治疗药物过敏；③伴有严重肝肾功能不全；④患有精神疾病不能接受配合治疗者；⑤处于哺乳期或妊娠期妇女。

1.4 治疗方法

2 组患者入院后均给予艾司奥美拉唑镁肠溶

片(阿斯利康制药有限公司，规格：每片 40 mg；批准文号：国药准字 H20046380)每次 1 片，1 天 1 次，口服盐酸伊托必利片(哈药集团制药六厂，规格：每片 50 mg；批准文号：国药准字 H20030195)，饭前 15~30 min 服用，每次 1 片，每天 3 次。治疗组在对照组基础上给予口服米曲菌胰酶片(Daiichi Sankyo Europe GmbH，规格：胰酶 220 mg 和米曲菌霉提取物 24 mg；批准文号：进口药品注册证号 H20120069)，整片吞服，不可咀嚼服用，饭中或饭后服用，每次 1 片，每天 3 次。2 组患者均连续治疗 8 周。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效判定标准^[7] 有效：烧心、反酸和疼痛等临床症状基本消失；好转：烧心、反酸和疼痛等临床症状明显改善；无效：烧心、反酸和疼痛等临床症状没有变化，甚至加重。总有效率=(有效+好转)/总例数×100%。

1.5.2 胃镜检查分级 4 级：食管黏膜出现严重的糜烂或者大面积溃疡；3 级：黏膜出现轻微糜烂融合或出现局部溃疡；2 级：食管黏膜出现点状糜烂，但没有出现溃疡或者片状糜烂；1 级：食管黏膜出现水肿和充血现象；0 级：食管黏膜正常，没有发生病变。

1.5.3 临床症状积分^[8] 对胸骨后烧痛、烧心和反酸进行评分。3 分：症状严重影响患者工作和生活；2 分：症状较为明显，但是没有影响患者工作和生活；1 分：症状不明显，但是患者能感觉到；0 分：无任何症状。

1.5.4 心理状况 2 组患者在治疗前后采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评定患者心理状况。SAS^[9]设有 20 个评分项目，采用 4 级评分，分值为 1~4 分，其中轻度焦虑：50~59 分；中度焦虑：60~69 分；重度焦虑：>70 分，分值越高表示患者焦虑症状越严重。SDS^[10]评分>53 分表明患者存在抑郁状态，评分<53 分表明患者不存在抑郁状态，评分越高代表抑郁状态越严重。

1.5.5 生活质量评价^[11] 2 组患者治疗前后采用健康调查简表 SF-36 评价生活质量。该量表包括 36 个条目，满分为 140 分，分值越高，表示患者生活质量越好。

1.6 安全性

观察并记录 2 组患者在治疗过程中出现恶心、

呕吐、皮疹、发热等不良反应的发生情况。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行 t 检验, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 进行 χ^2 检验或费希尔精确检验; 等级资料采用秩和检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效对比

经过治疗后, 治疗组和对照组总有效率为 93.33% 和 80.00%, 治疗组总有效率显著优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效对比 ($n=30$)

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups ($n=30$)

组别	治疗效果/例			总有效率/ 例(%)	z 值	P 值
	显效	好转	无效			
治疗组	13	15	2	28(93.33)	-2.007	0.045
对照组	10	14	6	24(80.00)		

2.2 2 组患者临床症状积分对比

经配对 t 检验分析发现, 治疗后 2 组胸骨后烧痛评分、烧心评分、反酸评分均显著降低 ($P < 0.001$)。结果见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后临床症状积分对比 ($n=30$)

Tab. 3 Comparison of clinical symptom scores between 2 groups before and after treatment ($n=30$)

组别	治疗 时间	临床症状积分		
		胸骨后烧痛	烧心	反酸
对照组	治疗前	2.67±0.547	2.57±0.504	2.27±0.640
	治疗后	1.37±0.486 ¹⁾	1.27±0.583 ¹⁾	1.33±0.606 ¹⁾
治疗组	治疗前	2.57±0.568	2.63±0.490	2.33±0.661
	治疗后	0.83±0.648 ¹⁾	0.97±0.669 ¹⁾	1.00±0.643 ¹⁾

注: 与治疗前比, ¹⁾ $P < 0.001$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P < 0.001$.

经独立样本 t 检验分析发现, 对照组和观察组之间胸骨后烧痛评分、烧心评分、反酸评分治疗前后差值有统计学差异 ($P < 0.05$), 治疗组高于对照组。结果见表 4。

2.3 2 组患者胃镜检查分级结果对比

经过治疗后, 2 组患者胃镜检查结果显著改善 ($P < 0.05$); 并且治疗组 0 级和 1 级例数显著多于对照组, 3 级和 4 级例数显著少于对照组 ($P < 0.05$)。结果见表 5。

表 4 2 组患者临床症状积分治疗前后差值比较分析 ($n=30$)

Tab. 4 Comparative analysis of the difference of clinical symptom score between 2 groups before and after treatment ($n=30$)

组 别	临床症状积分治疗前后差值		
	胸骨后烧痛	烧心	反酸
对照组	1.30±0.702	1.30±0.535	0.93±0.691
治疗组	1.73±0.740 ¹⁾	1.67±0.758 ¹⁾	1.33±0.711 ¹⁾

注: 与对照组比, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P < 0.05$.

表 5 2 组患者胃镜检查分级结果对比 ($n=30$)

Tab. 5 Comparison of grading results of gastroscopy between 2 groups ($n=30$)

治疗时间	组别	胃镜检查结果					z 值	P 值
		0 级	1 级	2 级	3 级	4 级		
治疗前	对照组	2	5	7	11	5	0.490	2.234
	治疗组	2	6	8	10	4		
治疗后	对照组	4	7	10	6	3	0.624	0.026
	治疗组	7	11	10	2	0		

2.4 2 组患者生活质量和心理状况评价

2.4.1 2 组患者生活质量评价 经配对 t 检验分析发现, 2 组患者治疗前、后 SF-36 评分差异均有统计学差异 ($P < 0.001$), 治疗后 SF-36 评分均高于治疗前。结果见表 6。

表 6 2 组患者治疗前后 SF-36 评分、SDS 评分和 SAS 评分对比 ($n=30$)

Tab. 6 Comparison of SF-36 score, SDS score and SAS score between 2 groups before and after treatment ($n=30$)

组别	治疗 时间	生活质量		心理状况	
		SF-36 评分	SDS 评分	SAS 评分	
对照组	治疗前	96.37±5.904	56.63±2.822	53.83±3.206	
	治疗后	107.20±6.825 ¹⁾	45.43±2.063 ¹⁾	39.23±2.431 ¹⁾	
治疗组	治疗前	96.47±5.084	56.83±2.755	53.80±3.199	
	治疗后	114.33±5.486 ¹⁾	38.37±1.938 ¹⁾	33.40±2.699 ¹⁾	

注: 与治疗前比, ¹⁾ $P < 0.001$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P < 0.001$.

经独立样本 t 检验分析发现, 对照组和治疗组之间 SF-36 评分治疗前后差值有统计学差异 ($P < 0.001$), 治疗组高于对照组。结果见表 7。

表 7 2 组患者治疗前后 SF-36、SDS 和 SAS 评分差值对比 ($n=30$)

Tab. 7 Comparison of SF-36, SDS and SAS scores differences between 2 groups before and after treatment ($n=30$)

组 别	治疗前后评分差值		
	SF-36	SDS	SAS
对照组	10.83±0.702	11.20±1.690	14.60±1.632
治疗组	17.87±1.502 ¹⁾	18.47±2.113 ¹⁾	20.40±1.694 ¹⁾

注: 与对照组比, ¹⁾ $P < 0.001$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P < 0.001$.

2.4.2 2组患者心理状况对比 经配对 *t* 检验分析发现, 2组治疗前、后 SDS 评分、SAS 评分差异有统计学差异($P<0.001$), 治疗后低于治疗前。结果见表 6。

经独立样本 *t* 检验分析发现, 对照组和观察组之间 SDS 评分、SAS 评分治疗前后差值有统计学差异($P<0.001$), 治疗组高于对照组。结果见表 7。

2.5 安全性评价

在治疗过程中, 2组不良事件发生率差异无统计学意义, 不良反应程度均为轻度, 停药后均消失, 结果见表 8。

表 8 2组不良反应发生率对比($n=30$)

Tab. 8 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups($n=30$)

组别	不良反应/例			总发生率/ 例(%)	<i>P</i> 值
	恶心、呕吐	皮疹	发热		
对照组	2	1	0	3(10.00)	1.000
治疗组	2	1	1	4(13.33)	

3 讨论

慢性胃炎合并反流性食管炎的病因众多, 因此临床治疗很难对患者进行精确的对因治疗。有研究表明, 慢性胃炎以及反流性食管炎的发生发展与神经功能紊乱显著相关, 并且将高热量饮食、肥胖、吸烟、年龄、精神压力等列为风险因素, 慢性胃炎的反复发作给患者的精神带来一定压力, 严重者可造成患者产生焦虑感, 并且随之又加重胃炎或反流性食管炎的进展^[12]。因此, 及时控制慢性胃炎和反流性食管炎的临床症状, 结合长期饮食习惯的纠正, 可有效控制疾病的发展, 并且可减少其反复^[13]。

除抗酸药作为基础药物进行治疗外, 助消化、促胃动力药物也是慢性胃炎伴反流性食管炎的有效治疗药物。米曲菌胰酶片是一种复合酶制剂, 主要包含米曲菌酶和胰酶。该制剂为 pH 敏感控释剂型, 可使米曲菌酶在胃中快速释放, 使其消化蛋白、淀粉等胃容物, 从而协助改善上消化道的消化功能; 随后, 制剂在肠内释放胰酶, 使胰酶保持活性并且在肠内有效释放, 协助改善肠功能^[14]。另外, 国内多中心随机对照实验表明, 米曲菌胰酶片的促消化疗效显著, 安全性良好, 是一种理想的口服助消化药^[15]。食管反流大多是由于胃肠动力不足造成的, 因此改善胃肠动力, 加快胃排空可有效减少食管反流的发生^[16]。伊托必利是一

种新型的促肠胃双动力药物, 其药理作用机制为可阻断多巴胺 D2 受体, 并且是乙酰胆碱酯酶抑制剂, 严重不良反应少, 药物间相互作用相对较少, 因此是一种安全有效的促胃动力药物^[17]。

本次研究采用米曲菌酶联合伊托必利治疗慢性胃炎伴反流性食管炎, 结果表明, 治疗组总有效率显著优于对照组($P<0.05$); 2组胸骨后烧痛、烧心和反酸评分显著降低, 治疗组降低更显著($P<0.05$); 2组患者胃镜检查检查显著改善, 治疗组 0 级和 1 级例数显著多于对照组, 3 级和 4 级例数显著少于对照组($P<0.05$); 2组 SF-36 评分显著升高, 治疗组 SF-36 评分升高更明显($P<0.001$); 2组患者 SDS 评分和 SAS 评分显著低于治疗前, 治疗组下降程度更明显($P<0.001$), 以上结果表明联用米曲菌酶能够改善患者临床症状, 并且提高患者生活质量和心理状态。

综上所述, 采用米曲菌酶联合伊托必利治疗慢性胃炎伴反流性食管炎, 具有较好的临床疗效, 能够有效地缓解临床症状, 值得在临床上推广应用。本研究也存在一定的不足之处, 样本量较小, 并且没有进行长期随访, 可能影响研究结果, 对长期应用治疗方案有待进一步观察。

REFERENCES

- [1] LI Z S, XU X R, XU G M, et al. Clinical characteristics of reflux esophagitis in Chinese population [J]. Chin J Dig Endosc(中华消化内镜杂志), 2005, 22(5): 315-318.
- [2] DU Z G. Observation on the therapeutic effect of shuwei yudan capsule combined with omeprazole in the treatment of chronic superficial gastritis and liver-stomach disharmony [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(3): 419-421.
- [3] 郑国静, 齐达春. 反流性食管炎的发病机制与治疗[J]. 中医药学刊, 2004, 22(2): 266-268.
- [4] WANG P S, LI F. Clinical efficacy observation of oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablet combined with trimebutine maleate tablet on functional diarrhea [J]. Chin J Clin Med(中国临床医学), 2017, 24(5): 782-784.
- [5] 谢子英, 赵亚刚. 奥美拉唑联合伊托必利治疗反流性食管炎的疗效分析[J]. 临床军医杂志, 2011, 5(4): 794-795.
- [6] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 372-375.
- [7] SHAO X J. Clinical observation of weifuchun tablet combined with rabeprazole enteric-coated tablet in the treatment of chronic gastritis with reflux esophagitis [J]. China Pharm(中国药房), 2016, 27(6): 752-755.
- [8] MA H L, ZHANG Z L. Clinical study on Puyuanhewei Capsules combined with omeprazole and domperidone in treatment of reflux esophagitis [J]. Drugs Clin(现代药物与临

- 床), 2016, 31(11): 1746-1749.
- [9] WANG J Z, ZHANG S R. Assessment of anxiety and depression in gastrointestinal outpatients by Zung self-rating anxiety and depression scale [J]. Chin J Clin Gastroenterol(临床消化病杂志), 2016, 28(3): 150-153.
- [10] ZHENG L L, WANG Y L, LI H C. Application of hospital anxiety and depression scale in general hospital: an analysis in reliability and validity [J]. Shanghai Arch Psychiatry(上海精神医学), 2003, 15(5): 264-266.
- [11] HE Y, ZHAO L C, LIU D P, et al. Psychometric properties of SF-36 and SF-12 as measures of population health status survey [J]. Mod Prev Med(现代预防医学), 2017, 44(5): 852-862.
- [12] YE B X, HENG D, JIANG L Q, et al. Comparison of the symptoms spectrum, lifestyle and psychological features in different age groups with reflux esophagitis [J]. Chin J Dig, 2017, 37(2): 73-78.
- [13] LI N, ZHANG L, HU Y M, et al. Relationship between endoscopic features and the histologic diagnosis of chronic gastritis [J]. Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报), 2016, 51(3): 403-405.
- [14] WANG P S, LI F. Clinical efficacy observation of oryz-Aspergillus enzyme and pancreatin tablet combined with trimebutine maleate tablet on functional diarrhea [J]. Chin J Clin Med(中国临床医学), 2017, 24(5): 782-784.
- [15] GUO J Z. Efficacy of oryz-Aspergillus enzyme and pancreatin tablets combined with mosapride in the treatment of gastrointestinal disease-associated dyspepsia in senile patients [J]. J Shanxi Med Univ(山西医科大学学报), 2017, 48(11): 1169-1171.
- [16] PAN H Y, XIANG X L, LYU S Z, et al. A comparison of clinical characteristics between non-erosive reflux disease and reflux esophagitis [J]. Chin J Intern Med, 2016, 55(7): 510-514.
- [17] ZHANG Y H, LI L P. Clinical observation of itopride combined with esomeprazole magnesium in the treatment of esophageal motility dysfunction-induced gastroesophageal reflux disease [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(35): 4974-4977.
- 收稿日期: 2018-11-07
(本文责编: 沈倩)