

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000036

基于质子泵抑制剂的序贯疗法对 Barrett 食管的治疗对比研究

王 慧¹, 于金凤², 邓 彬³, 丁岩冰³, 邹广美⁴

(1. 山东工商学院医院消化内科, 烟台 264005; 2. 烟台山医院南院内科, 烟台 264000;

3. 江苏省扬州市第一人民医院消化内科, 扬州 225000; 4. 毓璜顶医院消化内科, 烟台 264000)

【摘要】目的:对比分别以埃索美拉唑镁、奥美拉唑、兰索拉唑为基础的治疗方案对 Barrett 食管(Barrett's esophagus, BE)的治疗效果。**方法:**选取 87 例患者, 随机分为 3 组, 分别以埃索美拉唑镁、奥美拉唑和兰索拉唑为基础进行治疗, 对比患者在治疗前、治疗后 1~5 周以及治疗后 12~24 个月的长期维持治疗期内罹患 BE 的发展变化情况。**结果:**埃索美拉唑镁组幽门螺旋杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染抑制情况和胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)症状缓解情况均优于奥美拉唑组和兰索拉唑组($P=0.019$, $P=0.007$), 差异有统计学意义。对 BE 的直接治疗作用方面, 相对于奥美拉唑组和兰索拉唑组, 埃索美拉唑镁组在治疗后化生长度缩减率($P=0.028$)、化生面积减小率($P=0.022$)、鳞状上皮检出率($P=0.001$)、混杂上皮检出率($P=0.003$)等评价指标上显示其疗效占优; 对 BE 的预防作用方面, 通过对比治疗后检出化生程度加剧的病例数(检出率)等指标, 埃索美拉唑镁组与奥美拉唑组和兰索拉唑组相比差异无统计学意义($P=0.483$); 不良反应发生的监测情况, 埃索美拉唑镁组不良反应发生率低于奥美拉唑组和兰索拉唑组($P=0.013$), 显示其安全性较高。**结论:**基于埃索美拉唑镁的治疗方案更加安全、可靠, 不良反应低, 可以更好的控制 Hp 感染, 抑制胃酸分泌, 缓解、消除 GERD 对食管黏膜上皮的侵蚀, 促进食管黏膜上皮细胞的增生, 进而在一定程度上实现了对病变组织的修复, 遏制了 BE 向食管腺癌的进一步发展。

【关键词】质子泵抑制剂; Barrett 食管; 疗效对比**【中图分类号】**R571**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-12-25**作者简介:**王 慧, Email: gpewh@sina.com,

研究方向: 临床消化内科学。

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(编号: BK2008221)。**优先出版:** <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000036.html>

- [6] Anderson BO, Bensard DD, Harken AH. The role of platelet activating factor and its antagonists in shock, sepsis and multiple organ failure [J]. Surg Gynecol Obstet, 1991, 172(5): 415-424.
- [7] Corl CM, Contreras GA, Sordillo LM. Lipoxigenase metabolites modulate vascular-derived platelet activating factor production following endotoxin challenge [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2010, 136(1-2): 98-107.
- [8] Flamand N, Picard S, Lemieux L, et al. Effects of pyrrophenone, an inhibitor of group IVA phospholipase A2, on eicosanoid and PAF biosynthesis in human neutrophils [J]. Br J Pharmacol, 2006, 149(4): 385-392.
- [9] Woolley DS, Puglisi RN, Quinn JV, et al. Platelet activating factor mediates cardiopulmonary dysfunction during graded bacteremic shock [J]. J Trauma, 1996, 41(2): 291-296.
- [10] Kalkanci A, Kuştur S, Timlioglu O, et al. The role of tumour necrosis factor- α (TNF- α) and platelet-activating factor (PAF) interaction on murine candidosis [J]. Mycoses, 2002, 45(3-4): 79-83.
- [11] Han SJ, Ko HM, Choi JH, et al. Molecular mechanisms for lipopolysaccharide-induced biphasic activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B) [J]. J Biol Chem, 2002, 277(47): 44715-44721.
- [12] Levy R, Dana R, Hazan I, et al. Elevated cytosolic phospholipase A

- (2) expression and activity in human neutrophils during sepsis [J]. Blood, 2000, 95(2): 660-665.
- [13] Claus RA, Russwurm S, Dohm B, et al. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase activity in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2005, 33(6): 1416-1419.
- [14] 蒋思远. 血小板活化因子/血小板活化因子乙酰水解酶在新生儿感染中的变化及意义 [D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [15] Iwase M, Yokota M, Kitaichi K, et al. Cardiac functional and structural alterations induced by endotoxin in rats: importance of platelet-activating factor [J]. Crit Care Med, 2001, 29(3): 609-617.
- [16] De Kimpe SJ, Thiemermann C, Vane JR. Role for intracellular platelet-activating factor in the circulatory failure in a model of gram-positive shock [J]. Br J Pharmacol, 1995, 116(8): 3191-3198.
- [17] Doebber TW, Wu MS, Robbins JC, et al. Platelet activating factor (PAF) involvement in endotoxin-induced hypotension in rats. Studies with PAF-receptor antagonist kadsurenone [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1985, 127(3): 799-808.
- [18] Montrucchio G, Alloatti G, Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology [J]. Physiol Rev, 2000, 80(4): 1669-1699.

(责任编辑: 冉明会)

Curative effects of sequential therapy based on the proton pump inhibitor on Barrett's esophagus: a comparative study

Wang Hui¹, Yu Jinfeng², Deng Bin³, Ding Yanbing³, Zou Guangmei⁴

(1. Department of Gastroenterology, Hospital of Shandong Institute of Business and Technology; 2. Department of Internal Medicine, South Hospital of Yantai Shan Hospital; 3. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yangzhou; 4. Department of Gastroenterology, Yuhuangding Hospital)

[Abstract] **Objective:** To study and compare the different curative effects on Barrett's esophagus (BE) by using esomeprazole magnesium, omeprazole and lansoprazole as the basic therapeutic regimen respectively. **Methods:** Totally 87 patients were randomly selected and divided into three groups. Esomeprazole magnesium, omeprazole and lansoprazole were given to the three groups respectively. Changes of BE before and after the treatment (1–5 weeks) and during the long-term maintenance treatment (12–24 months) were carefully observed. **Results:** Data indicated that there were significantly statistical differences among the three groups; esomeprazole magnesium group displayed more positive results than omeprazole group and lansoprazole group in the control of helicobacter pylori (Hp) infection and alleviation of gastroesophageal reflux disease (GERD) and BE symptoms ($P=0.019$, $P=0.007$). Concerning the direct treatment effect on BE, evaluation indicators including metaplasia length reduction rate ($P=0.028\ 2$), metaplasia area reduction rate ($P=0.022\ 6$), squamous epithelium detection rate ($P=0.001$) and mixed epithelium detection rate ($P=0.003$) were better in esomeprazole magnesium group than in omeprazole group and lansoprazole group. Concerning the prevention of BE, there was no statistical difference among esomeprazole magnesium group, omeprazole group and lansoprazole group in number of cases with metaplasia aggravation after the treatment ($P=0.483$). Adverse reaction detection showed that esomeprazole magnesium group had lower incidence rate than omeprazole group and lansoprazole group ($P=0.013$), indicating that the former treatment was much safer than the latter ones. **Conclusion:** Therapy with esomeprazole magnesium is much safer and more dependable with lower adverse effects. It is able to control the Hp infection more effectively, inhibit the secretion of gastric acid, alleviate or eliminate the erosion of GERD on the mucous membrane epithelium of esophagus, promote the esophageal epithelial cell proliferation, which, to some extent, contributes to the remedy of the pathological tissues and restrain BE from developing into esophageal adenocarcinoma.

[Key words] proton pump inhibitor; Barrett's esophagus; curative effect comparison

Barrett食管 (Barrett's esophagus, BE) 指的是食管下段黏膜的复层鳞状上皮为化生的单层柱状上皮所取代一种病理现象, 属于组织变形性的病理改变。临床研究表明, BE 是一种具有重要临床意义的食管病变, 多数食管腺癌都是由 BE 转化而来, 而胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 则与 BE 的罹患密切相关。BE 的发生是在胃食管反流物的长期侵蚀之下, 食管下段黏膜出现的一种适应性改变, 单层柱状上皮化生的一个重要因素就是胃食管反流。自 20 世纪 80 年代初以来, 美欧国家 BE 的发病率一直呈现出较快的增长趋势, 在美国, 其发病率已达 5.6%^[1], 而据 EI-Serag 统计的美国 1977 至 1996 年食管腺癌的发病情况表明, 其发病率随年龄增长的趋势明显, 而这种情况的背后几乎都有 BE 的因素^[2]。相对于欧美国家白种人群较快的增长趋势而言, 亚洲人种随着本地区经济的增长和传统生活方式的颠覆, BE 的较低流行趋势也在逐渐被打破。

因此, 可以说 BE 已经成为食管腺癌最重要、最常见的癌前病变。

与 BE 罹患关系密切的 GERD, 其发病机制包括两点, 即抗反流屏障减弱和反流物对食管黏膜的攻击作用。虽然对幽门螺旋杆菌 (helicobacter pylori, Hp) 感染与 GERD 之间的直接关系还有一定争议, 但由于 Hp 可导致胃酸分泌增加, 进而影响反流物对食管黏膜的攻击、侵蚀效果而与 GERD 对 BE 的诱发作用具有一定的相关性。目前, BE 与 Hp 感染之间的直接关系尚待证实, 但考虑到 Hp 感染的控制可以改善 GERD 所致的胃食管反流症状, 可以认为, Hp 感染的控制在对 BE 等消化系统疾病的治疗作用方面具有一定的基础意义。目前, 积极药物治疗, 降低 GERD 对食管的侵蚀以及缩小化生面积, 实现病变组织和细胞的修复是预防 BE 发生, 遏制其向食管腺癌发展的重要举措。质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 作为目前常用的一类

抗 Hp 感染(需与其他抗菌药物联用)、抑酸药物,具有高效、快速减少胃酸分泌和抑制 Hp 的良好作用。目前投放临床使用的 PPIs 包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑以及埃索美拉唑镁。其中埃索美拉唑镁作为 PPIs 较新的成员,其阻断胃酸分泌的作用更强、更持久(有报道表明,埃索美拉唑镁的抑酸效果要比雷贝拉唑强 10%~15%^[3]),从而有效地提高了胃内 pH 值,减少了胃食管反流物对食管的侵蚀作用,显著降低了食管下段黏膜出现化生的概率,同时,还实现了病变食管黏膜组织的修复,在 BE 预防和治疗方面凸显了良好的前景和较高的价值。本研究选择 BE 和 GERD 发病率相对较高的某基层乡镇,应用目前临床使用具有一定代表性的几种质子泵抑制剂,以其为基础,依次施行抗 Hp 感染三联疗法、抑酸治疗和长程维持治疗的综合方案,旨在观察、对比其疗效的差异,以求为 BE 的临床药物治疗提供更为合理、确切的依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料

列入范围的患者 87 例系选择经多年统计 BE 和 GERD 发病率相对较高的某基层乡镇,于 2008 年 3 月至 2011 年 12 月经随访及筛查得出,其中男 51 例,女 36 例,平均年龄(49 ± 5.26)岁(统计资料表明,BE 的发病年龄多在 55 岁左右^[4])。

1.1.1 入选标准 有胃食管反流、嗝气、烧心等症状和胸骨后烧灼感;口服促胃肠动力药(如多潘立酮)和 H₂ 受体拮抗剂(如雷尼替丁、法莫替丁等)效果较差或无效;内镜检查可见胃食管结合处的近端出现轻度的 BE 食管改变(图 1),橘红色柱状上皮取代鳞状上皮(图 2),但可暂不施行手术及内镜治疗;病理活检显示尚无异型增生出现;有 GERD 病史 5 年以上;年龄 19~79 周岁,男女不限;具有一定的文化水平,能够独立完成调查问卷;患者知情同意。

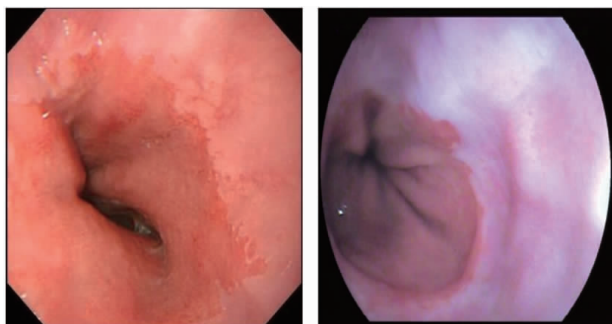


图 1 部分所选病例的 BE 镜下照片

Fig.1 Part of the selected cases under BE

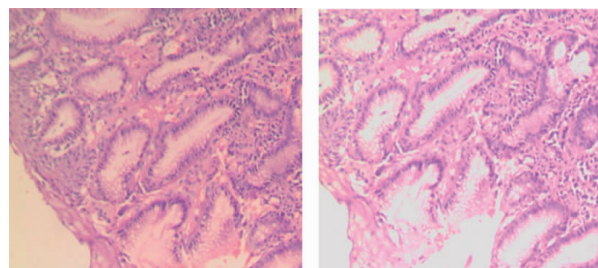


图 2 所选病例的 BE 黏膜病理图片(局部)

Fig.2 Pathological picture of esophageal mucosa of the selected cases under BE (part)

1.1.2 排除标准 有食管狭窄、消化道出血、消化道肿瘤及消化道手术史的患者;无法进行胃镜检查者;已确诊为 GERD 且近 1 月内曾服用止酸和胃动力药物者;严重心、肺、肝、肾功能不全者;近期有消瘦,吞咽不畅,贫血,黑便等症状,怀疑有恶性肿瘤者。

1.1.3 病例分组 按照随机的原则,将全部入选病例分为 3 组,即埃索美拉唑镁组(以下简称 1 组)、奥美拉唑组(以下简称 2 组)和兰索拉唑组(以下简称 3 组),每组 29 人。

1.2 治疗方案

治疗前做内镜检查以确定个体的具体情况,然后各组分别给予埃索美拉唑镁肠溶片(20 mg,bid)、奥美拉唑肠溶片(20 mg,bid)以及兰索拉唑片(30 mg,qd),并分别同时联用克拉霉素(500 mg,bid)、阿莫西林(1 000 mg,bid),连续 2 周,之后转为分别单用埃索美拉唑镁肠溶片和奥美拉唑肠溶片,20 mg,bid;兰索拉唑片,30 mg,qd,连续 3 周,最后分别给予维持剂量的埃索美拉唑镁肠溶片和奥美拉唑肠溶片(均为 20 mg,qd),兰索拉唑片(15 mg,qd),12~24 个月,进行长程维持治疗。期间间隔 12 个月复查胃镜和活检病理。治疗期间采用定期随访的办法反馈症状的变化,随访方式为间隔 2 个月问卷调查,问卷由某三级医院消化内科医师与笔者在胃食管反流病问卷(GERD questionnaire, GerdQ)基础上结合协和医院、西安交大医学院使用类似问卷的优点改进设计,内容涉及饮食习惯、不良生活方式、胃食管反流症状、发生频度、伴随症状、相关既往病史以及胃镜复查情况等。

1.3 疗效评价标准

1.3.1 Hp 感染的控制 可根据复查内镜的情况加以判断,由轻到重分为+~+++++(在内镜检查时取部分黏膜活组织进行检验,根据试剂颜色的变化,分为+~++++),由此对应 Hp 感染控制状况的评分 0~4 分(无 Hp 感染为 0 分)。

1.3.2 GERD 症状的控制 作为 BE 的重要致病因素,GERD 的胃食管反流症状在 BE 患者的临床表现中占有很大的比例,主要体现为反流(酸反流为主,但近年来也有研究指出存在相当比例的酸碱混合返流及单纯性胆汁反流)及其所致的烧心(胸骨后烧灼感、胸痛)。故对胃食管反流症状的抑制效果是评价治疗方案是否具有较高的 BE 治疗价值的指标之一。在本研究中,结合 GerdQ 量表的评分标准,设计根据症状

发生的频度对 GERD 症状的控制状况进行评分,其中无症状为 0 分,每月有症状为 1 分,每周为 2 分,每日为 3 分^[9]。

1.3.3 GERD 的治愈情况及对复发的预防 从病因学的角度讲,治疗 BE,防止食管下段黏膜上皮出现化生的一个重要手段是 GERD 的治愈。抑制 Hp 感染,减少胃酸分泌,进而有效改善 GERD 对食管黏膜的攻击、侵蚀作用,消除食管下段黏膜上皮化生的基本外部因素,是本治疗方案价值体现与否的关键所在。此外,有研究显示,BE 患者由于存在食管组织结构的严重生理异常,GERD 在治愈后出现复发的概率较高^[6],故对于 GERD 已治愈的 BE 患者,给予 PPIs 类药物进行长程维持治疗(12~24 个月以上)是必要的。在本研究中,对于 GERD 治愈的标定,以 2006 年加拿大蒙特利尔 GERD 诊断标准所列典型症状(包括烧心、反流、咽部异物感等)在 10 个月内未复发为标准。

1.3.4 BE 化生面积的减小 BE 化生的组织结构具有诱发食管腺癌和异常分化的高度风险。所以,食管下段黏膜上皮化生长度和面积的减少对于 BE 的治疗价值亦具有重要意义。对于 BE 化生长度、面积变化的情况,本研究设计通过定期(间隔 12 个月)的胃镜检查以及活检病理来进行监测。考虑到 BE 的病理活检部位及方法对评估疗效的关键作用,本研究设计在进行病理活检时使用 BE 诊治共识(2005 重庆草案)推荐的四象限活检法,即从胃食管结合部开始向上以 2 cm 的间隔分别在 4 个象限取病变黏膜进行活检,一般需要根据病灶的不同情况每次取材 4~5 块进行病理分析。

1.4 不良反应监测

考虑到长期应用 PPIs 有可能引发的一系列不良反应,如胃肠道不适、头晕/头痛、骨质疏松、低镁血症等,需要对各

组病例进行定期随访和有关化验检查(如骨密度、血镁等),以监测不良反应的发生情况,对于出现较重不良反应的病例应及时停药。

1.5 数据统计学分析

采用 SPSS 18.0 对资料进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,率用百分数表示,计量资料的组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较并采用 LSD-*t* 法。计数资料的组间比较采用卡方检验或校正卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 对 Hp 感染的控制效果及对基础疾病(GERD)的疗效

2.1.1 各组在治疗前 Hp 感染状况评分 1 组为 2.83 ± 0.97 , 2 组为 2.79 ± 0.98 , 3 组为 2.79 ± 0.94 ; 治疗 5 周后 Hp 感染状况评分 1 组为 0.79 ± 1.18 , 2 组为 1.90 ± 1.40 , 3 组为 1.76 ± 1.41 。各组在治疗前、治疗 5 周后 Hp 感染控制状况的评分统计情况见表 1。

2.1.2 各组在治疗前 GERD 控制状况评分 1 组为 2.41 ± 0.68 , 2 组为 2.38 ± 0.68 , 3 组为 2.34 ± 0.72 ; 治疗 5 周后 GERD 控制状况评分 1 组为 0.28 ± 0.59 , 2 组为 1.03 ± 1.12 , 3 组为 0.93 ± 1.10 。各组在治疗前、治疗 5 周后对 GERD 症状控制状况的评分统计情况见表 2。

2.2 对 BE 的直接治疗作用

PPIs 类药物对 BE 的直接治疗作用,主要体现于能否在临床应用后使病变组织和细胞得到修复,黏膜上皮化生范围有效减少方面。各组经 5 周治疗后,行 12~24 个月的长程维

表 1 各组病例治疗前后 Hp 感染控制状况比较

Tab.1 Comparison of Hp infection control status of each group before and after the treatment

组别	例数 (n)	治疗前 Hp 感染状况评分(n, %)					治疗 5 周后 Hp 感染状况评分(n, %)					P 值(组间)	
		0分	1分	2分	3分	4分	0分	1分	2分	3分	4分	治疗前	治疗后
1组	29	0	3 (10.35)	7 (24.14)	11 (37.93)	8 (27.58)	14 (48.27)	7 (24.14)	4 (13.79)	3 (10.35)	1 (3.45)		
2组	29	0	3 (10.35)	8 (27.58)	10 (34.49)	8 (27.58)	6 (20.69)	6 (20.69)	7 (24.14)	5 (17.24)	5 (17.24)	0.988	0.019
3组	29	0	3 (10.35)	7 (24.14)	12 (41.37)	7 (24.14)	7 (24.14)	7 (24.14)	5 (17.24)	6 (20.69)	4 (13.79)		

注:治疗 5 周后各组两两比较:1 组与 2 组比较, $P=0.009$; 1 组与 3 组比较, $P=0.026$; 2 组与 3 组比较, $P=0.694$

表 2 各组病例治疗前后 GERD 症状控制状况评分变化

Tab.2 Comparison of GERD control status of each group before and after the treatment

组别	例数 (n)	治疗前 GERD 控制状况评分(n, %)				治疗 5 周后 GERD 控制状况评分 n, %)				P 值(组间)	
		0分	1分	2分	3分	0分	1分	2分	3分	治疗前	治疗后
1 组	29	0	3 (10.35)	11 (37.93)	15 (51.73)	23 (79.31)	4 (13.79)	2 (6.90)	0		
2 组	29	0	3 (10.35)	12 (41.37)	14 (48.28)	13 (44.83)	6 (20.69)	6 (20.69)	4 (13.79)	0.931	0.007
3 组	29	0	4 (13.79)	11 (37.93)	14 (48.28)	14 (48.28)	7 (24.14)	4 (13.79)	4 (13.79)		

注:治疗 5 周后各组两两比较:1 组与 2 组比较, $P=0.004$; 1 组与 3 组比较, $P=0.012$; 2 组与 3 组比较, $P=0.685$

表 3 各组病例治疗后 BE 化生长度、面积变化及活检病理情况 (%)

Tab.3 BE metaplasia length, area change and biopsy pathology of 3 groups after the treatment (%)

组别	化生长度缩减率	化生面积减小率	鳞状上皮检出率	混杂上皮检出率
1 组	18.21 ± 6.21	15.75 ± 5.48	41.38	44.83
2 组	14.81 ± 4.69	12.23 ± 3.59	6.90	13.79
3 组	15.01 ± 4.94	11.08 ± 3.67	10.34	10.34
<i>F</i> 值/ χ^2 值	3.720	3.970	13.306	11.816
<i>P</i> 值	0.028	0.023	0.001	0.003

注:化生长度缩减率两两比较:1 组与 2 组比较, $P=0.011$,1 组与 3 组比较, $P=0.013$,2 组与 3 组比较, $P=0.072$;化生面积减小率两两比较:1 组与 2 组比较, $P=0.015$,1 组与 3 组比较, $P=0.009$,2 组与 3 组比较, $P=0.069$;鳞状上皮检出率两两比较:1 组与 2 组比较, $P=0.002$,1 组与 3 组比较, $P=0.007$,2 组与 3 组比较, $P=0.640$;混杂上皮检出率两两比较:1 组与 2 组比较, $P=0.009$,1 组与 3 组比较, $P=0.003$,2 组与 3 组比较, $P=0.687$

持治疗,并按照本研究实验设计要求间隔 12 个月进行内镜复查及活检病理(是否为鳞状上皮,亦可能检出柱状、鳞状混杂上皮-提示具有疗效,但不显著),其 BE 化生长度、面积变化(指化生长度缩减率和化生面积减小率,表内数字均为本组平均值)及活检病理情况见表 3。

2.3 对 BE 的预防作用

各组病例经 5 周治疗和长程维持治疗(12~24 个月以上)后,检出化生程度加重[长度和(或)面积增大或进一步有异型增生出现]的病例情况见表 4。

表 4 各组病例治疗后检出化生程度加重的病例情况 (*n*, %)Tab.4 Cases with metaplasia aggravation detected after the treatment in each group (*n*, %)

组别	例数 (<i>n</i>)	经 5 周治疗和长程维持治疗后 检出化生程度加重的病例人数	<i>P</i> 值 (组间)
1 组	29	2 (6.90)	0.483
2 组	29	5 (17.24)	
3 组	29	4 (13.79)	

2.4 不良反应

治疗期间,各组病例监测到的不良反应的情况为:1 组出现不良反应 2 例(包括胀气 1 例,头晕/头疼 1 例);2 组出现不良反应 11 例(包括腹痛/腹泻 1 例,胀气 4 例,便秘 2 例,头晕/头疼 3 例,皮肤症状 1 例);3 组出现不良反应 10 例(包括腹痛/腹泻 3 例,胀气 3 例,便秘 1 例,头晕/头疼 3 例),其统计情况见表 5。

表 5 各组病例治疗期间不良反应监测情况 (*n*)Tab.5 Adverse reaction monitoring status of each case during the treatment (*n*)

组别	有不良反应	无不良反应	合计	χ^2 值	<i>P</i> 值
1 组	2	27	29	8.629	0.013
2 组	11	18	29		
3 组	10	19	29		
合计	23	64	87		

注:两两比较 1 组与 2 组比较, $P=0.005$;1 组与 3 组比较, $P=0.010$;2 组与 3 组比较, $P=0.785$

3 讨 论

近年来,随着医学技术的不断发展,BE 的外科手术治疗及内镜治疗技术取得了较大的进步,尤其是内镜治疗技术,由于具有微创和可重复性的特点,在治疗伴有异型增生和早期化生的 BE 方面具有一定的优势^[7]。但是,BE 的药物治疗由于具有远期疗效好,使用简便,治疗时患者痛苦更小,依从性和经济性较好的特点,配合定期复查和随访,往往能够起到事半功倍、防患于未然的效果,因此,一直以来亦为广大患者所接受。对于 BE 施行有效药物治疗的关键是消除胃食管反流对食管下段黏膜的长期侵蚀作用,消除化生出现的基础因素,进而实现食管黏膜的愈合。考虑到 Hp 感染对胃内 PH 值的影响以及 BE 与胃食管反流的密切联系,使用基于 PPIs 的序贯治疗方案以有效控制 Hp 感染,抑制基础胃酸分泌,减少甚至消除胃食管反流是预防及治疗 BE 的重要途径。

在目前临床使用的 PPIs 中,常用的奥美拉唑等是 S 型和 R 型 2 种光学异构体的 1:1 混合体,而较新的埃索美拉唑镁则是由单一 S 型光学异构体形成,也是第一个单一光学异构体的 PPIs^[8],化学结构上的特点决定了与其他 PPIs 如奥美拉唑、兰索拉唑等相比,以埃索美拉唑镁作为基础治疗药物具有更好的抗 Hp 感染疗效和更加持久的抑酸效果(研究表明,埃索美拉唑镁半衰期可延长 2 h 以上^[9],能够全天维持高抑酸水平^[10],就其胃内 PH 值的控制能力而言,其他 PPIs 类药物是难以企及的),能够阻断胃酸分泌的最终环节。

本研究表明,基于埃索美拉唑镁的序贯治疗方

案对 Hp 感染的控制效果要优于兰索拉唑组和奥美拉唑组,具有起效更快,抑制效果更强的特点。此外,埃索美拉唑镁能够更迅速、更彻底的治愈和缓解诸如反流、烧心、胸骨后疼痛等 GERD 的典型症状,对 GERD 患者的典型症状具有较高的治愈率和缓解率(其他研究资料表明,埃索美拉唑镁的总有效率可达 94.7%^[11])。有资料表明,这主要是由于埃索美拉唑镁作为一种已经发展为异构体的 PPIs,其首过代谢低于奥美拉唑、兰索拉唑等其他 PPIs,具有更低的清除率,更高的血浆药物浓度,更高的生物利用度^[12],从而在抑酸、抗反流方面具有更强大的优势。本研究结果还显示,相对而言,基于埃索美拉唑镁的序贯治疗方案在使用过程中出现各类不良反应的概率较低,从而具有更高的安全性和可靠性。

综合各类研究资料表明,埃索美拉唑镁还能够使胃酸和胃蛋白酶的水解活性得到有效地降低,并通过镁盐形成的药物性屏障实现食管黏膜上皮细胞的增生和修复^[13]。在本研究中,按实验设计要求间隔 12 个月进行的内镜及活检病理监测结果也提示埃索美拉唑镁组具有更高的促进细胞增生和组织修复的效用,这也从一个侧面显示了埃索美拉唑镁在 PPIs 中所具有的明显的药代动力学和药效学优势以及对 BE 良好的治疗作用。通过本研究结果证实,基于埃索美拉唑镁的 BE 治疗方案除了具备更加有效的抑酸、防止胃食管反流的能力外,其所具有的促进细胞增生和修复的作用,实现了一定程度的食管鳞状上皮的再生及对柱状上皮的取代,减小了化生的范围,防止了 BE 的进一步发展,有效降低了 BE 的癌变率,使食管腺癌罹患的危险得到了进一

步的遏制。

参 考 文 献

- [1] Hayeck TJ, Kong CY, Spechler S J, et al. The prevalence of Barrett's esophagus in the US; estimates from a simulation model confirmed by SEER data[J]. Dis Esophagus, 2010, 23(6): 451-457.
- [2] 张 军. Barrett's 食管的认识新点[R]. 第七次全国消化病学学术会议论文汇编, 2007: 36-37.
- [3] Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, et al. Characteristics of nonerosive gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitor therapy[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(14): 1858-1865.
- [4] 任春蓉, 董 蕾, 郭晓燕, 等. 反流性食管炎、Barrett 食管及食管腺癌黏膜组织中 c-myc 的表达[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(12): 2693-2695.
- [5] 潘国宗, 许国铭, 郭慧平, 等. 北京上海胃食管反流症状的流行病学调查[J]. 中华消化杂志, 1999, 19(4): 224-225.
- [6] 胡发明. 质子泵抑制剂治疗 Barrett's 食管[J]. 国外医药(合成药、生化药、制剂分册), 2001, 22(6): 343-344.
- [7] 王 娟, 龙治平. Barrett 食管的治疗现状[J]. 职业与健康, 2008, 24(23): 2590-2591.
- [8] 胡 伟. 埃索美拉唑镁、阿莫西林、克拉霉素三联疗法治疗幽门螺杆菌感染 50 例[J]. 中国药业, 2009, 18(13): 71-72.
- [9] 黄秀萍, 黄荣富, 钟能能, 等. 质子泵抑制剂的应用分析[J]. 临床合理用药, 2011, 4(12A): 60-61.
- [10] 任秀梅, 董志强. 埃索美拉唑镁、铝碳酸镁和伊托比利治疗胃食管反流病 42 例疗效观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 17(1): 39-40.
- [11] 曹 萌. 几种质子泵抑制剂治疗胃食管反流病的临床观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(11): 1469-1470.
- [12] 盛志坚, 熊 琦. 消化性溃疡的二种质子泵抑制剂序贯疗法比较[J]. 宜春学院学报, 2010, 32(4): 98-99.
- [13] 王兴中, 夏海燕, 吴晓萍, 等. 埃索美拉唑治疗胃食管反流病 40 例疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2010, 14(22): 688-689.

(责任编辑:唐秋姗)

《中华医学教育探索杂志》

邮发代号: 78-127