

# 联合应用埃索美拉唑、铝碳酸镁和莫沙比利治疗难治性胃食管反流病

王战波, 陈玲玲, 游旭东

王战波, 陈玲玲, 游旭东, 河南平顶山煤业集团总医院消化内科, 河南省平顶山市 467000  
通讯作者: 王战波, 467000, 河南省平顶山市, 河南平顶山煤业集团总医院消化内科. guogh2000@hotmail.com  
电话: 0375-2729334  
收稿日期: 2006-12-10 接受日期: 2006-12-27

## Efficacy of esomeprazole combined with hydrotalcite and mosapride in treatment of refractory gastroesophageal reflux disease

Zhan-Bo Wang, Ling-Ling Chen, Xu-Dong You

Zhan-Bo Wang, Ling-Ling Chen, Xu-Dong You, Department of Gastroenterology, General Hospital of Pingdingshan Coal Group, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

Correspondence to: Zhan-Bo Wang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Pingdingshan Coal Group, Pingdingshan 467000, Henan Province, China. guogh2000@hotmail.com

Received: 2006-12-10 Accepted: 2006-12-27

## Abstract

**AIM:** To evaluate the effect of esomeprazole combined with hydrotalcite and mosapride on refractory gastroesophageal reflux disease (rGERD).

**METHODS:** A total of 101 rGERD patients were randomly divided into groups A ( $n = 36$ ), B ( $n = 34$ ) and C ( $n = 31$ ), treated with esomeprazole plus hydrotalcite plus mosapride, esomeprazole plus mosapride, and hydrotalcite plus mosapride, respectively. The clinical outcomes were observed and analyzed after 4 and 8 weeks of treatment. Endoscopy was performed to evaluate the effective rate in the three groups.

**RESULTS:** After 4 weeks of treatment, the total improvement rate was significantly higher in group A (88.9%) than that in group B (79.4%) and C (61.3%) ( $\chi^2 = 7.3531$ ,  $P < 0.05$ ). Eight weeks after treatment, the total improvement rates were 97.2%, 88.2% and 71.0% in group A, B and

C, and the effective rates detected by endoscopy were 94.4%, 85.3% and 67.7%, respectively. The total improvement rate ( $\chi^2 = 9.6039$ ,  $P < 0.01$ ) and effective rate ( $\chi^2 = 8.6496$ ,  $P < 0.05$ ) were markedly higher in group A than those in B and C group.

**CONCLUSION:** Esomeprazole combined with hydrotalcite and mosapride may be highly effective in the treatment of rGERD.

**Key Words:** Gastroesophageal reflux disease; Esomeprazole; Hydrotalcite; Mosapride

Wang ZB, Chen LL, You XD. Efficacy of esomeprazole combined with hydrotalcite and mosapride in treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(8):901-904

## 摘要

**目的:** 探讨联合应用埃索美拉唑、铝碳酸镁和莫沙比利治疗难治性胃食管反流病(r-GERD)的临床疗效。

**方法:** 101例rGERD患者随机为A ( $n = 36$ ), B ( $n = 34$ )和C组( $n = 31$ ), 分别采用埃索美拉唑+铝碳酸镁+莫沙比利、埃索美拉唑+莫沙比利及铝碳酸镁+莫沙比利治疗。4及8 wk后评价临床症状, 8 wk后评价内镜下有效率。

**结果:** 治疗4 wk后, A、B和C组临床症状总改善率分别为88.9%, 79.4%和61.3%, A组与B、C两组相比差异显著( $\chi^2 = 7.3531$ ,  $P < 0.05$ )。治疗8 wk后, A、B和C组临床症状总改善率分别为97.2%, 88.2%和71.0%, 内镜下有效率分别为94.4%, 85.3%和67.7%, A组临床症状总改善率和内镜下有效性与B、C组相比存在显著性差异( $\chi^2 = 9.6079$ ,  $P < 0.01$ ;  $\chi^2 = 8.6496$ ,  $P < 0.05$ )。

**结论:** 埃索美拉唑联合铝碳酸镁和莫沙比利治疗rGERD有很高的临床疗效。

**关键词:** 胃食管反流病; 埃索美拉唑; 铝碳酸镁; 莫沙比利

## ■背景资料

临床上部分GERD经第一代PPI治疗4 wk失败, 这类GERD称为难治性GERD(rGERD), 把这一部分患者作为研究对象, 该文重点阐述rGERD的发生原因及探讨临床上有效的治疗方法。

## ■创新盘点

本文系统阐述了rGERD的发病原因,阐明了埃索美拉唑、铝碳酸镁和莫沙比利联合能从多角度治疗返流性食管炎,更有效缓解症状及治愈或减轻胃镜下黏膜炎症。

王战波, 陈玲玲, 游旭东. 联合应用埃索美拉唑、铝碳酸镁和莫沙比利治疗难治性胃食管反流病. 世界华人消化杂志 2007;15(8):901-904

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/901.asp>

## 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是胃和(或)十二指肠内容物反流入食管引起烧心、反酸症状或组织损害。第一代质子泵抑制剂(PPI)如奥美拉唑、兰索拉唑通常可以取得满意疗效<sup>[1]</sup>。然而临床观察发现,部分GERD经第一代PPI治疗4 wk失败,这类经第一代PPI治疗失败的GERD称为难治性GERD(rGERD)<sup>[2]</sup>。我们采用新型质子泵抑制剂埃索美拉唑(商品名耐信,阿斯利康公司生产)、铝碳酸镁(商品名达喜,德国拜耳公司生产)和莫沙比利(商品名加斯清,日本制药株式会社产生)联合治疗rGERD,获得了较好疗效,现报告如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 2002-10/2006-08在门诊和住院患者101例,男53例,女48例,年龄29-75(平均47.2)岁。均有烧心、反酸、胸骨后灼痛等胃食管反流病的症状,胃镜证实为反流性食管炎,并排除消化性溃疡、内镜检查疑为恶性病变、有食管及胃手术史及其他疾病者,可致肠道症状的全身性疾病、妊娠及哺乳期妇女也排除在外。101例均为常规PPI(奥美拉唑20 mg,每日1次,或兰索拉唑30 mg每日1次)治疗4 wk失败(症状无缓解)的患者,再次治疗前均进行症状评分和内镜检查,症状评分均>8分,内镜下均有食管炎表现。内镜检查按洛杉矶标准分级<sup>[3]</sup>: A级,黏膜皱壁表面黏膜破损,直径<5 mm; B级,黏膜皱壁表面黏膜破损,直径>5 mm,病变不融合; C级,黏膜破损相互融合,范围不超过食管周径的75%; D级,黏膜破损相互融合,并累及食管周径的75%以上。101例按洛杉矶标准分级均在B级以上(B、C、D级分别为: 58例、34例、9例)。

1.2 方法 101名患者按随机数字表法随机分为3组,联合用药组(A组): 埃索美拉唑(20 mg,每日2次)、铝碳酸镁(1.0 g,每日3次)和莫沙比利(5 mg,每日3次); 埃索美拉唑组B组: 埃索美拉唑(20 mg,每日2次)、莫沙比利(5 mg,每日3次); 铝碳酸镁组C组: 铝碳酸镁(1.0 g,每日3次)和莫沙比利(5 mg,每日3次)。治疗期间禁烟酒、咖啡及辛辣刺激性食物。症状评估与疗效判断标准: 症状评估参照文献[4],治疗前后按烧心、

表 1 3组治疗4, 8 wk时临床症状改善情况比较

分组	n	治疗时间(wk)	显效数	有效数	无效数	总有效率(%)
A组	36	4	24	8	4	88.9
		8	31	4	1	97.2
B组	34	4	19	8	7	79.4 <sup>a</sup>
		8	24	6	4	88.2 <sup>b</sup>
C组	31	4	9	10	12	61.3 <sup>a</sup>
		8	12	10	9	71.0 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs A组, <sup>b</sup> $P<0.01$ 。

表 2 3组治疗8 wk后胃镜下食管炎愈合情况比较

分组	n	治愈数	有效数	无效数	总有效率(%)
A组	36	28	6	2	94.4
B组	34	24	5	5	85.3 <sup>a</sup>
C组	31	10	11	10	67.7 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs A组。

反酸、嗝气与胸骨后疼痛的症状严重程度记分。0分: 没有症状; 1分: 轻度, 患者需提醒方能回忆起有症状; 2分: 中度, 有症状主诉但不影响日常生活; 3分: 重度, 有症状主诉且影响日常生活。所选101例病例评分均>8分。症状疗效评定标准<sup>[5]</sup>。显效: 症状记分降低>80%; 有效: 症状记分降低>50%; 无效: 症状记分降低<50%。症状总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。治疗8 wk后复查胃镜, 痊愈: 食管炎消失; 好转: 改善大于或等于1个级别; 无效: 改善不明显。同时记录治疗期间出现的任何与用药有关的症状, 治疗前后验血、尿常规及肝肾功能。

统计学处理 计数资料采用卡方( $\chi^2$ )检验。

## 2 结果

2.1 治疗后症状改善情况比较 3组治疗4, 8 wk时, A组临床症状改善总有效率明显高于B组和C组, 统计学比较有显著性差异( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ , 表1)。

2.2 治疗后症状食管炎愈合情况比较 3组治疗8 wk时, A组临床有效率明显高于B组和C组, 统计学比较有显著性差异( $P<0.05$ , 表2)。

2.3 不良反应 A组出现1例轻度腹泻, B组出现2例轻度腹泻, C组出现1例腹泻与1例腹胀, 但均未影响治疗, 治疗前后查血、尿常规及肝肾功能未见异常。

## 3 讨论

3.1 rGERD发病原因 rGERD的发病原因尚不十

分清楚, 考虑与以下情况有关: (1)第一代PPI的CYP依赖性代谢和清除及CYP2C19的基因多态性所导致的不同个体抑酸效果的巨大差异有关<sup>[6]</sup>, 导致部分患者抑酸不够充分, 引起治疗失败; (2)有研究认为, 合并重度食管炎或Barrett's食管是主要原因<sup>[2]</sup>. 本组资料中食管炎程度均为B、C、D级与之相符; (3)与十二指肠胃食管反流有关. 在胃食管反流病过程中, 除胃酸反流外, 十二指肠内容物的反流(特别是胆汁反流)是有一重要因素, 但临床上往往缺乏足够的重视. 关于反流类型有3种, 单纯酸反流、单纯胆汁反流及混合反流, 一般认为混合反流是最常见的反流类型. 文献[7]表明, 混合反流的食管黏膜损伤显著重于单纯性反流, 在混合反流情况下, 酸反流和胆汁反流存在正性协同作用, 张峻 *et al*<sup>[8]</sup>报告高达41%的GERD患者存在双重反流, 且合并较重的反流性食管炎; (4)与夜间酸突破现象(NAB)有关. NAB是指在应用PPI的情况下夜间(当晚22点至次日早上8时)胃内pH值<4.0的时间持续超过60 min<sup>[9]</sup>. NAB与消化性溃疡、反流性食管炎、Barrett's食管等酸相关性疾病的症状及疗效密切相关<sup>[10]</sup>, 其原因可能为夜间质子泵更新激活, 逃逸PPI作用有关, 也可能与肝药酶基因多态性有关<sup>[11]</sup>; (5)可能与*H pylori*的影响有关. 资料表明<sup>[12-13]</sup>, *H pylori*阳性GERD的患者GERD易复发和有明显的胃窦及胃体炎症, 而*H pylori*造成的胃窦炎症, 可引起延迟胃排空, 促进食管下端括约肌一过性松弛(TLESR)的发生<sup>[12]</sup>, 引起GRED的发生及治疗困难. 相反的意见, *H pylori*阳性GERD有较高的血清胃泌素(Gas)水平<sup>[13]</sup>, 而Gas可以升高食管下端括约肌的作用, 防止反流发生; *H pylori*通过对胃内酸度的改变对食管产生保护作用<sup>[12]</sup>, 其机制: *H pylori*感染导致胃体炎症时胃酸减少和*H pylori*尿素酶分解尿素产生氨中和胃酸, 升高胃内pH值, 减轻反流的胃内容物对食管的损伤. 另外*H pylori*感染可增强PPI的抑酸作用<sup>[14]</sup>. 目前, *H pylori*在GERD中的作用非常复杂, 两者关系争论颇多, 不进行进一步讨论.

3.2 3种药物的作用机制 埃索美拉唑是第一个单一奥美拉唑S异构体, 也通过细胞色素P450酶同工酶CYP2C19及CYP3A4代谢, 但更多的通过CYP3A4途径. 其特有的光学异构特点、药代动力学特点以及几乎不受CYP3A4基因多态性影响等决定了其抑酸效应明显优于第一代PPI<sup>[15]</sup>, 由于他的左旋异构体优化了其药代动力学CYP2C19依赖性减少, 提高了CYP3A4代谢途

径, 增加了药物到达壁细胞水平的浓度, 并减少了机体个体差异, 使其具有抑酸作用起效快, 能持续提高胃内pH值, 抑酸作用更强、更有效、全天维持较高的抑酸水平, 且疗效无明显的个体差异等优势, 故临床效果更加稳定可靠<sup>[16]</sup>, 能迅速更持久的治愈和缓解症状. 而且采用20 mg 每日二次服药, 有助于保持稳定的血药浓度, 降低夜间酸反流峰值. 因此, 能有效解决第一代PPI抑酸效果不足, 易受CYP3A4基因多态性影响及夜间酸突破现象等不足. 铝碳酸镁是氢氧化铝、氢氧化镁、碳酸盐和水化合物, pH值3-5, 其活性成分为水化碳酸氢氧化镁铝, 有独特的层状网络结构, 不仅能直接中和胃酸, 可逆性结合80%的胃蛋白酶, 还可在酸性环境结合胆汁酸, 抑制卵磷脂的激活, 嚼服后吸附在黏膜表面能迅速缓解症状<sup>[17]</sup>. 因此, 嚼服铝碳酸镁, 能有效解决胆汁反流问题, 同时中和胃酸及胃蛋白酶, 不仅降低了食管内的酸度, 而且消除混合反流对食管黏膜的协同损伤作用. 莫沙比利是强效选择性5-HT<sub>4</sub>受体激动剂, 通过兴奋肌间神经丛的5-HT<sub>4</sub>受体, 刺激乙酰胆碱释放, 从而增强全胃肠动力, 他不仅能直接提高(食管下端括约肌)LES张力, 而且能促进食管蠕动, 加速胃肠排空, 减轻腹压, 抑制饱胀引起的LES张力下降, 能有效防止胃酸、胃蛋白酶及胆汁反流<sup>[18]</sup>.

3.3 疗效评价 本研究病例诊断是采用有典型的GERD症状如: 烧心、反酸、胸骨后疼痛等及内镜下通用的洛杉矶分级为标准, 毕竟pH检测、压力测定及核素法条件要求较高或患者依从性差, 难于普及. 根据反流性食管炎诊断及治疗指南(2003年): 消化内镜是的主要诊断方法, 目前消化内镜检查基本普及, 方法简便易行. 本组资料显示, 3组治疗4 wk后症状已改善, 随着用药时间的延长, 效果越来越明显, 达8 wk时均有较好疗效. 其中A组联合应用埃索美拉唑、铝碳酸镁和莫沙比利能从多角度治疗反流性食管炎, 更有效缓解症状及治愈或减轻胃镜下黏膜炎症, A组在治疗4, 8 wk症状改善总有效率及8 wk时胃镜下改善总有效率分别为88.9%, 97.2%, 94.4%, 明显高于B组和C组. 说明3种药联合应用治疗难治性胃食管反流病, 有很高的症状、内镜下炎症的改善率和治愈率, 疗效高于埃索美拉唑组或铝碳酸镁组, 在治疗过程中所有患者未发现严重不良反应, 安全性高. 因此, 联合应用埃索美拉唑、铝碳酸镁和莫沙比利是治疗难治性胃食管反流病的良好选择, 并值得早期应用于较重反流性食管炎的治疗.

## ■名词解释

1 CYP2C19: 是血红蛋白超家族基因编码的细胞色素P450酶系中的一种同功酶, 主要存在于肝微粒体中, 基本固定位于10号染色体上(-10a24.1-24.3), 其基因多态性与质子泵抑制剂在酸相关疾病治疗中的有效性和安全性的关系已明确.

2 夜间酸突破现象(NAB): 是指在应用质子泵抑制剂(PPI)的情况下夜间(当晚22点至次日早上8时)胃内pH值<4.0的时间持续超过60 min.

## ■同行评价

本文进行了联合应用埃索美拉唑、铝碳酸镁和莫沙比利治疗难治性食管反流病的临床研究,方法合理,结果可信,具有一定的临床指导意义。

## 4 参考文献

- 1 Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N, Hirakawa K, Niigaki M, Miyake T, Taniura H, Ono M, Kaji T, Suetsugu H, Yagi J, Komazawa Y, Mihara T, Katsube T, Fujishiro H, Shizuku T, Hattori S, Yamamoto S, Kinoshita Y. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1392-1398
- 2 邵元军, 吴清明, 王小虎, 谢国建. 雷贝拉唑治疗难治性胃食管反流病的临床研究. *临床内科杂志* 2005; 22: 493-494
- 3 叶任高, 陆再英. 内科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 369-373
- 4 林金坤, 陈湖, 李初俊, 林丽莉, 任明, 朱雪茵. 兰索拉唑治疗胃食管反流病的临床研究. *新医学* 1998; 29: 410-412
- 5 兰索拉唑临床协作组. 兰索拉唑治疗反流性食管炎多中心临床观察. *中华消化杂志* 1999; 19: 243-245
- 6 Inamori M, Togawa J, Takahashi K, Yoneda M, Fujisawa N, Iwasaki T, Ozawa Y, Kikuchi T, Muramatsu K, Chiguchi G, Matsumoto S, Kawamura H, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Sakaguchi T, Takamura T, Nakajima A, Ueno N, Sekihara H. Comparison of the effect on intragastric pH of a single dose of omeprazole or rabeprazole: which is suitable for on-demand therapy? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1034-1038
- 7 姜佳丽, 王虹, 王敏丽, 王天佑, 毕春山, 刘宾. 反流性食管炎的临床研究. *中华内科杂志* 2002; 41: 822-824
- 8 张峻, 杨昭徐. 酸反流与胆汁反流在胃食管反流病中的作用. *胃肠病学* 2000; 5: 207-210
- 9 李骢, 姜铀, 姜妙娜, 张善红, 李艳静, 姜春萌, 贾玉杰. 老年十二指肠溃疡患者夜间酸突破现象治疗方案研究. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2514-2517
- 10 Katsube T, Adachi K, Kawamura A, Amano K, Uchida Y, Watanabe M, Kinoshita Y. *Helicobacter pylori* infection influences nocturnal gastric acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1049-1056
- 11 刘登洋, 周雨映, 陈百芳. 联合应用雷贝拉唑、铝碳酸镁和莫沙比利治疗反流性食管炎近期疗效分析. *现代消化及介入诊疗* 2005; 10: 143-145
- 12 黎世尧, 杨杰. 胃食管反流病的药物治疗. *临床内科杂志* 2005; 22: 68-69
- 13 吴灵飞, 王炳周, 冯家琳, 郑宗茂, 张金池, 曾哲. 胃食管反流病与幽门螺杆菌相关性胃炎及胃肠激素的关系. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1100-1103
- 14 周惠萌, 范欣敏. 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 497-498
- 15 牛春燕, 罗金燕, 王学勤, 朱有玲. CYP2C19基因多态性对埃索美拉唑抑酸效应的影响. *西安交通大学学报(医学版)* 2004; 25: 487-489
- 16 郝云龙, 毛兆明, 范例. 埃索美拉唑联合莫沙比利治疗反流性食管炎疗效观察. *武警医学* 2005; 16: 259-261
- 17 Watters KJ, Murphy GM, Tomkin GH, Ashford JJ. An evaluation of the bile acid binding and antacid properties of hydrotalcite in hiatus hernia and peptic ulceration. *Curr Med Res Opin* 1979; 6: 85-87
- 18 Yoshida N. Pharmacological effects of the gastroprokinetic agent mosapride citrate. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1999; 113: 299-307

电编 李琪 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 世界华人消化杂志在线办公系统

本刊讯 自2005-12-15起, 世界华人消化杂志正式开通了在线办公系统(<http://www.wjgnet.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者、编者之间的信息反馈交流. 凡在在线办公系统注册的用户, 将可获得世界华人消化杂志最新出版消息.