

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.020

康复新液联合奥美拉唑治疗胃黏膜剥离术后并发症的疗效研究

祝沛沛¹, 刘梁英², 彭 雷¹, 范才波¹

(1. 四川省达州市中西医结合医院消化内科 635000; 2. 重庆市红十字会医院/
江北区人民医院消化内科 400020)

[摘要] **目的** 研究康复新液联合奥美拉唑对内镜黏膜下剥离术(ESD)后并发症的临床疗效。**方法** 选取行胃 ESD 治疗的早期胃癌和癌前病变的患者 92 例,分为试验组和对照组,各 46 例,试验组奥美拉唑联合康复新治疗,对照组单用奥美拉唑治疗。观察两组 ESD 术后患者临床症状、术后出血发生率及术后溃疡面积情况,同时检测患者外周血清血管内皮生长因子(VEGF)水平。**结果** 两组术后第 3、7 天临床症状改善均优于第 1 天,术后第 3、7 天试验组腹痛、腹胀、嗝气、恶心、反酸症状改善优于对照组。但两组术中、术后 72 h 内、术后 72 h 后出血发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 4 周时试验组溃疡面积小于对照组,术后 8 周时两组溃疡面积比较差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组术后 8 周 VEGF 较术后 1 d 水平有显著升高。**结论** 康复新联合奥美拉唑较单用奥美拉唑对于改善 ESD 术后患者腹痛、腹胀、嗝气、恶心、反酸症状的效果更明显,同时能更快缩小溃疡面积,同时增加血清 VEGF 水平,但对于术后出血改善不明显。

[关键词] 康复新液;奥美拉唑;内镜黏膜下剥离术

[中图法分类号] R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)05-0807-04

Study on efficacy of Kangfuxin Liquid combined with omeprazole for treating postoperative complications of gastric mucosal dissection

ZHU Peipei¹, LIU Liangying², PENG Lei¹, FAN Caibo¹

(1. Department of Digestive Medicine, Dazhou Municipal Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Dazhou, Sichuan 635000, China; 2. Department of Gastroenterology, Chongqing Municipal Red Cross Hospital/Jiangbei District People's Hospital, Chongqing 400020, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical efficacy of Kangfuxin Liquid combined with omeprazole for treating postoperative complications of endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** Ninety-two patients clinically diagnosed as early gastric cancer or precancerous lesion treated by gastric ESD were selected and divided into the experimental group and control group, 46 cases in each group. The experimental group received the treatment of omeprazole combined with Kangfuxin Liquid, while the control group was treated by omeprazole alone. The postoperative clinical symptoms, postoperative bleeding occurrence rate and postoperative ulcer area were observed in the two groups. Meanwhile the peripheral serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level was detected. **Results** The clinical symptoms improvement on postoperative 3, 7 d in the two groups were superior to those on 1 d; the symptoms such as abdominal pain, abdominal distension, belching, nausea, acid reflux on postoperative 3, 7 d in the experimental group were better than those in the control group. But the bleeding occurrence rate within postoperative 72 h and after 72 h of operation had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). The ulcer area at postoperative 4 weeks in the experimental group was smaller than that in the control group. But there was no statistical difference in the ulcer area at postoperative 8 weeks between the two groups ($P>0.05$). The serum VEGF level at postoperative 8 weeks in the experimental group was significantly increased compared to that on postoperative 1 d. **Conclusion** Kangfuxin Liquid combined with omeprazole is obvious in the improvement of symptoms such as abdominal pain, abdominal distension, belching, nausea and acid reflux after ESD, meanwhile can rapidly shrink the ulcer area, increase serum VEGF level, but the improvement of postoperative bleeding is not obvious.

[Key words] Kangfuxin Liquid; omeprazole; endoscopic submucosal dissection

随着内镜技术的发展,早期胃癌治疗已不局限于外科手术,内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)已逐渐推广应用于以上疾病的治疗,此治疗手段大大提高了患者生活质量^[1-2],但 ESD 术后会造成较大范围医源性溃疡,还有术后出血的风险。如何促进医源性溃疡的愈合,减少术后出血等并发症,逐渐受到了临床的重视。本研究将康复新液联合质子泵抑制剂(PPI)应用于治疗 ESD 术后并发症,旨在评价其疗效,以提供更有效治疗 ESD 术后并发症的方法,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月至 2017 年 10 月四川省达州市中西医结合医院收治的因胃早癌和癌前病变需行 ESD 且符合准入标准的患者 92 例,依据日本消化器内镜学会及胃癌协会标准^[1],选取经胃镜活检证实胃癌前病变和早期胃癌的患者。纳入标准:(1)胃高级别上皮内瘤变(HGIN)或黏膜内分化型癌,无溃疡时无论肿瘤大小;(2)HGIN 或黏膜内分化型癌,有溃疡时肿瘤直径小于或等于 3 cm;(3)黏膜内低分化型腺癌,肿瘤直径小于或等于 2 cm;(4)黏膜下浅层浸润分化型癌,肿瘤直径小于或等于 3 cm。排除标准:(1)哺乳期及孕期;(2)合并其他部位的肿瘤及淋巴结转移者;(3)不能表达主观不适症状者;(4)合并严重的精神类疾病、肝脏疾病等相关可影响治疗结果的患者;(5)药物过敏及药物不耐受、凝血功能障碍者;(6)年龄小于 18 岁或大于 80 岁。本研究通过伦理委员会审批,且患者均签署知情同意书。采用随机数字法将患者分为试验组(46 例)和对照组(46 例)。两组患者年龄、性别、病变位置、病变直径等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 一般资料比较									
组别	n	性别(n)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病变位置(n)				病变直径 ($\bar{x}\pm s$,mm)
		男	女		胃窦	胃角	胃体	胃底	
试验组	46	26	20	45.7 $\pm$ 25.3	24	5	16	1	22.3 $\pm$ 5.7
对照组	46	25	21	46.2 $\pm$ 26.4	25	3	16	2	21.1 $\pm$ 6.7

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 康复新液(四川好医生攀西药业有限公司,8Z51042),注射用奥美拉唑钠 40 mg(江苏奥赛康药业股份有限公司,H20059053),奥美拉唑口服肠溶胶囊 20 mg(扬子江药业集团有限公司,H20084388),ELISA 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司提供)。使用胃镜型号为 OlympusGIFQ260J 及其相关附件,KD-650Q Dual 刀,KD-620LR HOOK 刀,KD-611L IT 刀,D-201-10704 透明帽,FD-411QR 一次性高频热活检钳(止血钳),NM-4L-1 注射针,SD-

230U-25 圈套器,Olympus CO₂ 泵;ERBE 爱尔博 APC-200 氩气刀及高频电工作站 VIO₂00s。

1.2.2 治疗方法

1.2.2.1 所有患者均进行气管插管麻醉,待麻醉满意后进行 ESD 操作。内镜治疗过程中采用 CO₂ 灌注,一旦发生术中穿孔、气腹、皮下气肿可以很快吸收。具体步骤:(1)普通胃镜下找到病变,将病变表面及周边黏膜用西甲硅油及 0.9%生理盐水混合液冲洗干净后,用放大内镜+窄带成像(NBI)观察病变形态、边界及病变 VS(微腺管及微血管)分型,用靛胭脂染色,待 3~5 min 后病变呈现清晰边界,用 Dual 刀及柔和电凝模式在距离病变外缘约 0.5 cm 处环绕标记。(2)在标记的外侧缘多点注射混合溶液(甘油果糖 250 mL+玻璃酸钠 5 mL+肾上腺素 1 mL+亚甲兰 0.5 mL)给予足够黏膜下注射,使病变完全抬起。(3)在标记点外缘用 Dual 刀或者 HOOK 刀进行预切开,切开过程对于可见血管进行电凝预处理。(4)运用 Dual 刀或者 IT 刀对病变黏膜下层进行逐步剥离,病变在剥离过程中需要多次进行注射,保持黏膜层与固有肌层之间足够操作空间。将病变完整剥离切除。(5)创面出血及血管断端予以止血钳或者 APC 氩离子凝固术进行电凝止血,个别血管无法电凝止血予以金属夹夹闭,固有肌层损伤严重或疑有穿孔的创面予以金属夹夹闭。(6)标本处理,将切下的病变用生理盐水冲洗,清洁标本,用大头针固定于泡沫板上,充分展开病变,并标记口侧、肛侧,中性甲醛液固定送病理检查,观察病灶边缘和基底有无病变累及。

1.2.2.2 ESD 术后所有患者均禁食、水 3 d。试验组予以奥美拉唑 40 mg 静脉滴注每天 2 次,于术后第 2 天联合康复新液 10 mL 口服每天 3 次,术后第 8 天改为奥美拉唑 40 mg 口服每天 2 次,联合康复新液 10 mL 口服每日 3 次,服用 7 周。对照组予以奥美拉唑 40 mg 静脉滴注每天 2 次,术后第 8 天改为奥美拉唑 40 mg 口服每日 2 次,服用 7 周。

1.2.3 观察指标

1.2.3.1 临床症状评分 记录治疗期间两组患者不良反应发生情况;对术后第 1、3、7 天腹痛、腹胀、嗝气、恶心、反酸等临床表现并进行评分。总分 3 分,0 分表示无任何不适症状;1 分(轻度)表示轻微症状,对日常活动无明显影响;2 分(中度)表示有明显症状可对进食等日常活动造成影响;3 分(重度)表示症状严重且对进食等日常活动造成严重负面影响。

1.2.3.2 评估术后出血的情况 观察及随访患者术中、术后 48 h 内、48 h 后出血发生例数。

1.2.3.3 内镜下评估溃疡情况 ESD 术后溃疡直接由卡尺测量切除后标本的最大直径及最大直径的垂直线。在 ESD 术后第 4 周和第 8 周复查胃镜,通过活

表 2 两组术后临床症状评分比较(̄x±s,分)

组别	n	时间	腹痛	腹胀	暖气	恶心	反酸
试验组	45	术后第 1 天	1.74±0.03	1.65±0.01	1.44±0.02	1.18±0.02	1.24±0.02
		术后第 3 天	0.82±0.05	0.75±0.02	0.75±0.01	0.72±0.08	0.70±0.11
		术后第 7 天	0.07±0.08	0.19±0.15	0.20±0.03	0.14±0.04	0.22±0.07
对照组	42	术后第 1 天	1.76±0.02	1.58±0.12	1.33±0.09	1.13±0.07	1.25±0.08
		术后第 3 天	1.13±0.09	1.06±0.11	0.98±0.45	1.01±0.03	0.97±0.07
		术后第 7 天	0.15±0.03	0.38±0.05	0.33±0.02	0.40±0.02	0.38±0.04

检钳将 5 mm 圆纸片送入胃内测量出溃疡最大直径及最大直径的垂直线。溃疡面积(mm²)=最大直径(mm)×最大直径垂直线(mm)。

1.2.3.4 血清血管内皮生长因子(VEGF)水平 于术后 1 d、术后 8 周复查胃镜时抽取患者空腹取静脉血 3 mL,室温静置 30~60 min 后,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,外送标本行 ELISA 法检测标本 VEGF 水平。用酶标仪比色法,通过曲线计算标本中 VEGF 水平。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 ̄x±s 表示,比较采用 t 检验,计数资料用百分率表示,比较采用 χ² 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象治疗情况 研究过程中,试验组因术后出血严重,需内镜下治疗而脱落 1 例,对照组因术后穿孔脱落 1 例,术后出血严重,需内镜下治疗而脱离 3 例。余试验组 45 例和对照组 42 例完成研究。

2.2 术后临床症状评分比较 ESD 术后第 1 天两组表现出的临床症状各项评分比较,差异均无统计学意义(P>0.05);两组术后第 3、7 天临床症状评分均明显优于第 1 天,差异有统计学意义(P<0.05)。术后第 3、7 天两组间比较,试验组腹痛、腹胀、暖气、恶心、反酸症状评分均明显优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

2.3 术后出血情况评估 术中试验组发生出血 14 例,对照组发生出血 13 例,两组出血发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。术后 72 h 内、术后 72 h 后出血发生率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表 3 两组术后出血发生率比较[n(%)]

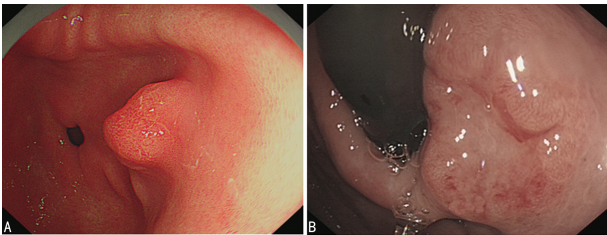
组别	n	术中	术后 72 h 内	术后 72 h 后
试验组	45	14(31.1)	10(22.2)	3(6.7)
对照组	42	13(31.0)	9(21.4)	3(7.1)

2.4 术后溃疡面积评估 两组间比较术后 0 d 溃疡面积差异无统计学意义(P>0.05)。术后 4 周试验组

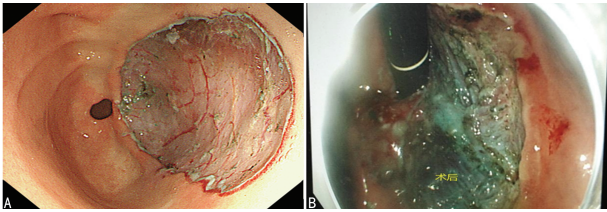
溃疡面积明显小于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),术后 8 周两组溃疡面积比较差异无统计学意义(P>0.05),见表 4、图 1~4。

表 4 两组术后溃疡面积比较(̄x±s,mm²)

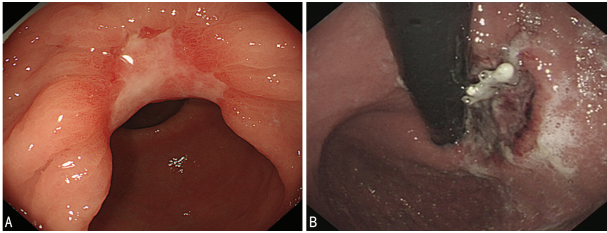
组别	n	术后 0 d	术后 4 周	术后 8 周
试验组	45	1 577.0±639.3	66.4±35.1	1.7±8.7
对照组	42	1 553.0±979.1	102.0±22.5	2.1±3.5



A: 试验组;B: 对照组
图 1 ESC 术前胃镜检查



A: 试验组;B: 对照组
图 2 ESD 术后 0 d 胃镜检查



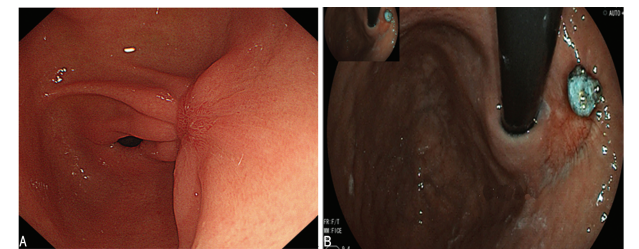
A: 试验组;B: 对照组
图 3 ESD 术后 4 周胃镜检查

2.5 血清 VEGF 水平比较 术后 1 d 试验组与对照组 VEGF 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。试验组术后 1 d 与术后 8 周比较,术后 8 周 VEGF 水平有显著升高,差异有统计学意义(P<0.05),对照组 VEGF 水平无显著变化,差异无统计学意义(P>

0.05),见表 5。

表 5 术后不同时间 VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	n	术后 1 d	术后 8 周
试验组	45	4.61±1.19	7.35±2.68
对照组	42	4.35±2.10	4.73±1.19

2.6 不良反应 研究中无患者出现严重的不良反应。



A: 试验组;B: 对照组
图 4 ESD 术后 8 周胃镜检查

3 讨 论

随着 ESD 的发展,临床运用越来越广泛。其并发症主要是出血、穿孔、术后溃疡、瘢痕形成等问题。ESD 术后溃疡属于医源性、机械性,与大部分消化性溃疡不同,ESD 术后溃疡的特点:(1)此类溃疡是内镜手术切除早期胃癌或癌前病变,常伴有低酸萎缩性胃炎,高龄、基础疾病多、服用非甾体类抗炎药、抗凝药等情况^[3-6],出血风险高;(2)此类溃疡局限于黏膜下层,形成时间短,通常与手术时间有关,溃疡炎性反应局限且较轻;(3)面积大、部位取决于原始病变。而 ESD 术后的临床症状、出血均与术后溃疡有相关性,故治疗术后溃疡对于减轻 ESD 术后并发症极其重要^[7-8]。

ESD 术后溃疡虽有自己的特点,但它的修复过程与自身消化引起的溃疡修复过程是类似的。康复新液是从生物蜚蠊分离提取精制而成,具有促进表皮细胞生长和肉芽组织增生、黏膜毛细血管增生和改善局部血液循环、创面坏死组织脱落的作用,可加速创面修复,从而促进溃疡愈合^[9]。故本研究以此为依据,将康复新液和 PPI 联合应用治疗 ESD 术后溃疡。通过溃疡愈合改善 ESD 术后其他并发症及临床症状。抑酸治疗对于整个修复过程有明显促进作用,进一步证实了 PPI 在 ESD 术后并发症治疗的效果。另一方面 PPI 联合黏膜保护剂较单用 PPI 疗效更好,能更好地缩小溃疡面积,促进溃疡愈合。同时联用康复新液还可以促进术后腹痛、腹胀、嗝气症状缓解,这对于 ESD 术后临床症状改善也有意义。

研究表明 VEGF 特异性地作用于血管内皮细胞,促进血管生成,与溃疡修复密切相关,从而促进溃疡修复^[10]。本研究也进一步证实了这一点,联合康复新液的试验组患者术后 8 周血清 VEGF 水平明显高于

对照组。这说明康复新液促进术后溃疡修复的机制可能与康复新液提高 VEGF 水平有关。

另一方面对于 ESD 术后出血的问题,大量研究表明术中及时准确止血,预凝可见血管可降低术后出血发生率,术后出血的发生与患者切除病变的面积、部位、类型、ESD 治疗过程是否发生出血等密切相关,还与患者既往是否有高血压、糖尿病、凝血功能异常等基础疾病有关^[11-12]。本研究中两组患者年龄、性别、病变位置、病变大小、创面大小及基础疾病比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),故而两组术后出血发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),也证实了之前的观点。但联用康复新液对于预防及改善术后出血无明显效果。这也值得进一步研究,以期发现术中有效止血、术后胃镜及时复查等其他有效的预防术后出血的方法。

本研究证明康复新液联用 PPI 能改善明显 ESD 术后患者腹痛、腹胀、嗝气、恶心、反酸等临床症状,同时能更快缩小术后溃疡面积,增加血清 VEGF 水平,从而更快促进术后溃疡愈合,对于治疗 ESD 术后并发症尤其是术后溃疡有效而安全。

参考文献

[1] PARK C H, LEE H, KIM D W, et al. Clinical safety of endoscopic submucosal dissection compared with surgery in elderly patients with early gastric cancer: a propensity-matched analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(4): 599-609.

[2] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014 年, 长沙)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(7): 361-377.

[3] KIM M Y, CHO J H, CHO J Y. Ever-changing endoscopic treatment for early gastric cancer: yesterday-today-tomorrow[J]. *World J Gastr*, 2014, 20(37): 13273-13283.

[4] IKEZAWA K, MICHIDA T, IWAHASHI K, et al. Delayed perforation occurring after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(1): 111-114.

[5] SOHN I W, JUNG D H, KIM J H, et al. Analysis of the clinicopathological characteristics of gastric cancer in extremely old patients[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(1): 204-212.

[6] TSUTOMU N, MOTOHIKO K, TOSHIYUKI Y, et al. Endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer in elderly patients and comorbid conditions[J]. *World J Gastrointest Endoc*, 2015, 7(5): 524-531.

[7] RYU H Y, KIM J W, KIM H S, et al. Second-look endoscopy is not associated with better clinical outcomes after gastric endoscopic submucosal dissection: a prospective, randomized, clinical trial analyzed on an as-treated basis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 78: 285-294. (下转第 813 页)