doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.048

◇药物与临床◇

复方消化酶胶囊(Ⅱ)佐治胆管Ⅱ型奥迪括约肌功能障碍的临床疗效观察

吴天军,王光,朱理珂

作者单位:河南神火集团职工总医院消化内科,河南 永城 476600

摘要:目的 探讨复方消化酶胶囊(Ⅱ)佐治胆囊切除术后病人胆管Ⅱ型奥迪括约肌功能障碍的临床疗效。**方法** 选择胆囊切除术后肝功能正常的胆管Ⅱ型奥迪括约肌功能障碍的病人52例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,对照组(26例)给予对症治疗;观察组(26例)在对照组的基础上口服复方消化酶胶囊(Ⅱ)1粒,每天3次,疗程均为6周。观测两组病人用药前后症状的改善程度。**结果** (1)观察组和对照组用药6周后腹痛改善总有效率分别为88.46%和57.69%,观察组显著高于对照组($P=0.002$);(2)治疗前后观察组腹痛症状总评分下降幅度显著大于对照组[(4.23±2.49)分比(2.46±1.56)分,$P=0.040$],观察组腹胀症状评分下降幅度亦显著大于对照组[(3.31±1.89)分比(1.84±1.41)分,$P=0.035$];(3)用药后观察组胆总管直径改善有效率较对照组高(53.85% 比 23.08%,$P=0.023$)。**结论** 复方消化酶胶囊(Ⅱ)有助于改善胆囊切除术后肝功能正常的胆管Ⅱ型奥迪括约肌功能障碍病人的腹痛、腹胀症状。

关键词:复方消化酶胶囊(Ⅱ); 胆囊切除术后; 胆管Ⅱ型; 奥迪括约肌功能障碍

Clinical research of compound digestive enzymes capsule (Ⅱ) on treating type Ⅱ bile duct of sphincter of Oddi dysfunction

WU Tianjun, WANG Guang, ZHU Like

Author Affiliation: Department of Gastroenterology, General Hospital of Henan Shenhuo Group, Yongcheng, Henan 476600, *China*

Abstract: Objective To investigate therapeutic effects of compound digestive enzymes capsule(Ⅱ) on treating type Ⅱ bile duct of sphincter of Oddi dysfunction (SOD) after cholecystectomy *via* laparoscope. **Methods** Fifty-two patients with type Ⅱ bile ductof sphincter of Oddi dysfunction with normal liver function were randomly divided into treatment group and control group. Twenty-six patients in control group were given drugs for regulating gastrointestinal motility and sensibility for 6 weeks. Besides, a low-fat diet and inhibition of gastric acid secretion were provided. Twenty-six patients in the therapeutic group were given compound digestive enzymes capsule (Ⅱ) (1 pill, 3 times daily, before meals) for 6 weeks on the basis of administration in control group. Changes of clinical symptoms and side effects were evaluated. **Results** The total effective rates for abdominal pain symptoms were 57.69% and 88.46% in control group and theraputic group respectively. There was significant difference between the two groups ($P=0.002$). Descender span for abdominal pain and abdominal distention symptoms score had obvious difference between treatment group and control group (abdominal pain: 4.23±2.49 *vs.* 2.46±1.56, $P=0.040$; abdominal distention: 3.31±1.89 *vs.* 1.84±1.41, $P=0.035$). Common bile duct diameter in theraputic group were obviously improved compared with control group(53.85% *vs.* 23.08%, $P=0.023$). **Conclusion** Treatment with compound digestive enzymes capsule(Ⅱ) may help to relieve symptom of bile duct Ⅱ of sphincter of Oddi dysfunction with normal liver function after cholecystectomy, including abdominal pain and abdominal distention.

Key words: Compound digestive enzymes capsule (Ⅱ); Post-cholecystectomy; Bile duct Ⅱ; Sphincter of Oddi dysfunction

奥迪括约肌功能障碍(sphincter of Oddi dysfunction,SOD)是一种功能性胃肠病,其主要症状为右上腹痛和(或)上腹痛,常常伴有腹胀等胃肠道消化不良症状,难于与其他功能性胃肠病鉴别,也很难与胆石症及胰腺炎相鉴别,临床诊治较为棘手[1]。符合罗马Ⅲ标准的胆管Ⅱ型SOD最典型的表现为胆源性疼痛伴胆管扩张或肝酶升高。该分型标准的提出为合理选择治疗措施具有重要的临床意义,胆管Ⅱ型SOD在胆囊切除术后的病人中发病率较高,内镜下十二指肠乳头括约肌切开术的治疗有效率不高,药物保守治疗缓解胆源性腹痛、腹胀等消化不良症状常优先考虑[1-3]。本研究采用复方消化酶胶囊(Ⅱ)佐治胆囊切除术后胆管异常扩张且肝功能正常的胆管Ⅱ型SOD病人,观察其症状

改善情况,为临床治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2014年5月至2016年2月在河南神火集团总医院消化内科确诊的胆管异常扩张且肝功能正常的胆管Ⅱ型SOD病人52例作为研究对象,其诊断标准符合罗马Ⅲ标准[1]。所有病人均为腹腔镜胆囊切除术后病人,病程6个月至4年不等,采取随机数字表法将病人分入观察组(26例)和对照组(26例)。观察组中男性6例,女性20例,年龄(41.17±4.62)岁。对照组中男8例,女18例,年龄(41.33±3.78)岁。两组病人在性别、年龄、病程分布方面比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究得到了河南神火集团总医院伦理委员会批准。

1.2 入选标准 所有入选的胆管异常扩张且肝功能正常的胆管Ⅱ型SOD的诊断标准均符合罗马Ⅲ标准[1]。必须包括局限于上腹和(或)右上腹的疼痛发作及以下所有条件:①发作持续30 min或更长;②间隔不同时间(不是每天)症状复发;③疼痛逐渐加重至稳定的程度;④疼痛呈中度到重度并足以影响病人的日常活动或需到急诊科就诊;⑤排便、体位改变及应用抗酸药后疼痛不缓解;⑥淀粉酶和(或)脂肪酶正常;⑦胆管异常扩张。所有入选者均知情同意。

1.3 排除标准 ①肝功能异常;②消化道器质性疾病;③胆管及胰腺器质性疾病;④肠梗阻;⑤近2周内服用过调节胃肠动力感觉药物、抑制胃酸分泌药物及消化酶制剂等药物者;⑥对本研究所使用的药物过敏者;⑦有胸部及腹部其他外科手术史者;⑧有严重心、肝、肺、肾脏疾病及精神疾病者。

1.4 治疗方案 所有病人均给予门诊治疗。对照组给予低脂饮食、抑制胃酸分泌及调节胃肠动力感觉等对症治疗,疗程6周。观察组在对照组基础上口服复方消化酶胶囊(Ⅱ)(商品名:千红怡美,常州千红生化制药股份有限公司,生产批号140125、150126)1粒,每天3次,餐前服用,疗程6周。

1.5 症状疗效评估及观察指标 治疗期间每2周复诊一次,记录症状变化和不良反应。用药前及治疗结束后分别行病人肝肾功能、淀粉酶检测及腹部超声检查。腹痛程度评估:采用腹痛主诉程度分级法参照评估病人的腹痛程度[4-5]:0级为无腹痛,评分记0分;1级(轻度):轻度疼痛,能正常进行日常活动和睡眠,评分记1分;2级(中度):疼痛明显,日常活动和睡眠受到干扰,评分记2分;3级(重度):剧烈疼痛,日常活动和睡眠受到严重干扰,评分记3分。同时评估病人腹痛的发作频率、持续时间。腹痛症状发作频率按1周内发作的次数计算(无发作,记0分;发作3次以下,记1分;发作3到4次,记2分;发作4次以上,记3分)。腹痛发作持续时间按1周内持续的天数计算(无发作,记0分;1 d以下,记1分;1~2 d,记2分;2 d以上,记3分)。3项评分之和为腹痛症状总评分。腹痛的近期疗效判定[5]:①显效:腹痛基本消失,腹痛症状总评分较治疗前下降≥95%;②有效:腹痛较给药前明显减轻,能正常进行日常活动,腹痛症状总评分较治疗前下降≥60%,但<95%;③进步:腹痛较给药前有所减轻,日常活动受到干扰,腹痛症状总评分较治疗前下降≥30%,但<60%;④无效:与给药前比较无减轻,腹痛症状总评分较治疗前下降<30%。腹痛改善总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。腹胀症状评分评估:评分标准为0分:24 h内无症状;1分:稍加注意感到腹胀;2分:有腹胀感,但不影响日常生活;3分:有腹胀症状同时影响日常生活。腹胀严重程度评分为0分:无症状;1分:轻度腹胀;2分:腹胀在1~3分之间;3分:腹胀难忍。腹胀症状评分为2分值之和。腹部超声测量病人胆总管直径评估胆管扩张改善情况:有效:胆总管直径恢复正常或较治疗前下降50%以上;无效:胆总管直径无改善,未达到上述标准。

1.6 统计学方法 采用SPSS 11.5统计软件,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用成组t检验,计数资料以百分数表示,采用χ^2检验,等级资料采用秩和检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹痛临床疗效评估 用药6周后,对照组显效4例,有效11例,进步8例,无效3例,总有效率为57.69%;观察组显效15例,有效8例,进步2例,无效1例,总有效率为88.46%。观察组总有效率较对照组明显提高($P=0.002$)。见表1。

表1 两组病人腹痛临床疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	进步	无效	总有效
对照组	26	4(15.38)	11(42.31)	8(30.77)	3(11.54)	15(57.69)
观察组	26	14(53.85)	9(34.61)	2(7.69)	1(3.85)	23(88.46)

2.2 治疗前后腹痛、腹胀评分改善情况 治疗前观察组腹痛症状总评分与对照组相比差异无统计学意义[(7.31±2.49)分 比 (7.54±1.81)分,$t=-0.270$,$P=0.790$];治疗前观察组腹胀症状评分与对照组相比也差异无统计学意义[(4.69±1.18)

分比(4.84±0.80)分,$t=-0.389$,$P=0.701$];用药前后观察组腹痛症状总评分、腹胀症状评分下降幅度均显著大于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组病人用药前后腹痛、腹胀症状评分下降幅度比较/(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	腹痛症状	腹胀症状
对照组	26	2.46±1.56	1.84±1.41
观察组	26	4.23±2.49	3.31±1.89
t值		2.172	2.239
P值		0.040	0.035

2.3 胆管异常扩张改善情况 用药6周后,胆总管直径改善情况观察组有效14例,无效12例,有效率为53.85%(14/26);对照组有效6例,无效20例,有效率为23.08%(6/26)。观察组有效率较对照组明显提高($\chi^2=5.200$, $P=0.023$)。

2.4 不良反应 用药期间两组病人腹痛和腹胀症状均无恶化现象,观察组1例发生轻度头昏,1例发生口渴,2例发生轻度腹泻;对照组2例出现肠鸣,1例出现口渴。两组发生的不良反应均不影响继续治疗。

3 讨论

功能性胃肠病是一组表现为慢性或反复发作性的胃肠道综合征,国内相关报道近年来就医者逐年增多[6]。SOD是功能性胃肠病的一种,常见于中年女性,发病率约1.5%,但在胆囊切除术后的病人发病率高达9%~55%[2]。开口于十二指肠降段的奥迪括约肌是有由胆总管、胰管末端的环形平滑肌与壶腹周围的环形平滑肌共同构成的一种神经肌肉复合体,具有调节胆汁、胰液的间歇排出及防止十二指肠内容物向胰胆管系统的反流的功能。一旦发生SOD,往往影响胆汁、胰液的排放及十二指肠内容物的运转,可反反复复发生右上腹和(或)上腹痛以及腹胀等胃肠道消化不良症状,严重影响病人的身心健康[1]。胆囊切除术后SOD的发病机制不清,可能涉及到:①神经-肌肉失协调:目前认为胆囊切除术后,胆囊的减轻胆管压力的功能丧失,胆囊和胆管对奥迪括约肌的抑制性神经通路障碍,致奥迪括约肌痉挛,胆汁和胰液排泄不畅,胆管内压增高,引发上腹部疼痛不适[1]。②神经-胃肠激素调控异常[7-8]:认为胆囊切除术后十二指肠壁内神经内分泌细胞分泌激素障碍,对奥迪括约肌的兴奋作用降低,导致十二指肠内容物逆行反流,顺行失常,打破奥迪括约肌与胃肠运动、胆管功能、胆汁及胰液分泌的协调性,从而引起右上腹和(或)上腹痛及腹胀等胃肠道消化不良症状。③精神心理社会因素:Brawman-Mintzer等[9]研究报道精神心理社会因素在SOD中扮演者一定的角色,加剧SOD的发生发展。

胆管Ⅱ型SOD主要表现为胆源性疼痛、腹胀等胃肠道消化不良症状外,同时伴有胆管扩张或肝酶升高中的一种异常。这些病人行内镜下十二指肠乳头括约肌切开术治疗的预期效果不理想,药物保守治疗缓解胆源性腹痛、腹胀等消化不良症状常成为优选[10-11]。

郑丹等[12]报道复方消化酶胶囊在治疗功能性消化不良中疗效确切。我科采用复方消化酶胶囊(Ⅱ)佐治胆囊切除术后病人的胆管异常扩张且肝功能正常的胆管Ⅱ型SOD,用药6周后腹痛改善总有效率达88.46%,临床疗效显著高于对照组的57.69%;用药前后复方消化酶胶囊(Ⅱ)观察组腹痛、腹胀症状积分下降幅度均显著大于对照组,临床症状明显改观,胆总管异常扩张也明显改善。复方消化酶胶囊(Ⅱ)含有胃蛋白酶、胰蛋白酶、胰淀粉酶及胰脂肪酶多种消化酶,为双层包衣微丸结构,与食物同步,颗粒定向释放,不仅可补充SOD时胆汁及胰液分泌不畅引起的消化酶缺乏,而且可能通过神经-肌肉、神经-胃肠激素反馈调节奥迪括约肌舒缩功能,协调胆汁胰液分泌,减轻胆管压力,全面改善腹胀、腹痛等消化不良症状。总之,复方消化酶胶囊(Ⅱ)有助于改善胆囊切除术后的胆管异常扩张且肝功能正常的此部分胆管Ⅱ型SOD病人近期的胆源性腹痛、腹胀消化不良症状,且无严重不良反应,不失为临床有效的辅助治疗手段,但由于样本量小,尚有待进一步研究。

参考文献

[1] SMALL AJ, KOZAREK RA. Sphincter of Oddi Dysfunction[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2015, 25(4): 749-763.

[2] KUMAR S, AGRAWAL M, BHARTIYA SK, et al. Sphincter of Oddi disorder (SOD): Is it necessary to investigate and treat? [J]. Trop Gastroenterol, 2015, 36(3): 145-155.

[3] GONG JQ, REN JD, TIAN FZ, et al. Management of patients with sphincter of Oddi dysfunction based on a new classification [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(3): 385-390.

[4] ZANGHÌ A, DI VITA M, LO MENZO E, et al. Multicentric evaluation by Verbal Rate Scale and EuroQoL-5D of early and late postoperative pain after TAPP and TEP procedures with mechanical fixation for bilateral inguinal hernias [J]. Ann Ital Chir, 2011, 82(6): 437-442.

[5] 钟英强,黄花荣,咎慧,等. 马来酸曲美布汀联合胆舒胶囊治疗胆囊切除术后胆源性腹痛的随机对照研究 [J]. 胃肠病学杂志, 2010, 15(10): 591-594.