

甲氧氯普胺联合三联疗法对消化性溃疡患者微炎症状态和免疫功能的影响

周洪涛, 刘学进

周口市中心医院消化内科二病区, 河南 周口 466000

摘要: **目的** 探讨甲氧氯普胺辅助治疗消化性溃疡(PU)患者对微炎症状态、免疫功能的影响。**方法** 采用平行、对照、回顾性研究方法, 研究时间为2016年8月—2018年2月, 选择在周口市中心医院诊治的PU患者124例, 根据治疗方法的不同分为观察组与对照组各62例, 对照组给予三联疗法治疗, 观察组在对照组治疗的基础上给予甲氧氯普胺治疗, 两组疗程都为14 d。**结果** 治疗后, 观察组的总有效率为98.4%, 显著高于对照组的88.7% ($P < 0.05$); 观察组Hp清除率为90.3%, 显著高于对照组的69.4% ($P < 0.05$)。治疗后两组的IL-6、TNF- α 水平都显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组也低于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组CD4⁺显著增加, CD8⁺显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组变化优于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); CD3⁺组间与组内对比差异不显著。**结论** 甲氧氯普胺辅助治疗PU患者能抑制机体的微炎症状态, 提高免疫功能, 增加Hp清除率, 从而提高治疗效果。

关键词: 甲氧氯普胺; 消化性溃疡; 微炎症状态; 免疫功能; 三联疗法

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)05-0963-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.031

Effects of metoclopramide combined with triple therapy on microinflammatory state and immune function in patients with peptic ulcer

ZHOU Hongtao, LIU Xuejin

The Second Ward of Gastroenterology Department, Zhoukou Center Hospital, Zhoukou 466000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of metoclopramide on the micro inflammatory state and immune function in patients with peptic ulcer (PU). **Methods** From August 2016 to February 2018, used a parallel, controlled and retrospective study, 124 cases of PU patients were selected in our hospital and were divided into the observation group and the control group of 62 patients in each groups accorded to the different treatment methods. The control group were treated with triple therapy, and the observation group were given metoclopramide on the basis of the control group. The two group of observation times were 14 d. **Results** The total effective rates of the observation group was 98.4% and significantly higher than in control group (88.7%) ($P < 0.05$); the Hp clearance rates in the observation group was 90.3% and significantly higher than in the control group (69.4%) ($P < 0.05$). After treatment, the serum IL-6 and TNF- α of the observation group and the control group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were also lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD4⁺ of the two groups were increased significantly, and the CD8⁺ were decreased significantly, the difference compared between the observation group and the control group were also statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant difference compared between the two groups before and after the treatment. **Conclusion** The metoclopramide in the treatment of PU patients can inhibit the micro inflammatory state, improve the immune function and increase the clearance rate of Hp, thereby improve the therapeutic effect.

Key words: Metoclopramide; peptic ulcer; micro inflammatory state; immune function; triple therapy.

消化性溃疡(PU)临床表现为上腹部疼痛, 具有慢性、节律性特征^[1]。幽门螺杆菌(Hp)是PU的

主要致病因素, Hp通过感染消化道组织, 造成消化道黏膜受到持续的慢性损伤^[2]。基于质子泵抑制

收稿日期: 2018-10-23

第一作者: 周洪涛(1972—), 男, 河南鹿邑人, 汉族, 本科, 副主任医师, 研究方向为消化道肿瘤及消化内镜。E-mail: zhouhongtao_1980@sina.com

剂(PPI)的三联疗法是PU的主要疗法,但是长期使用可导致患者产生耐药性,停药后容易复发^[3-5]。甲氧氯普胺属多巴胺D2受体拮抗药,可直接拮抗胃肠道的多巴胺D2受体,从而促进胃肠动力。并且其也是一种5-羟色胺(5-HT)3受体拮抗药和5-HT4受体激动药,直接或间接刺激乙酰胆碱的释放,改善胃肠动力^[6-7]。现代研究表明Hp病理产物可产生活性氧自由基,促进炎性介质的释放,加剧黏膜炎症反应与组织损伤;同时可导致免疫功能发生变化^[8-9]。本文具体探讨了甲氧氯普胺辅助治疗PU患者对微炎症状态、免疫功能的影响,以扩大甲氧氯普胺的应用范围。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	男/女	体质量指数/(kg·m ⁻²)	年龄/岁	溃疡数目/个	溃疡面最大直径/mm	胃溃疡/十二指肠溃疡/混合溃疡	病程/年
对照	30/32	22.19±4.09	47.13±2.89	3.18±0.13	3.16±0.52	34/26/2	3.09±0.34
观察	32/30	22.35±3.18	47.33±2.13	3.14±0.33	3.13±0.45	32/28/2	3.11±0.23

1.2 治疗方法

对照组给予三联疗法,口服雷贝拉唑(江苏豪森药业有限公司,国药准字H20020330,规格10 mg,生产批号:151203、160135、170321)10 mg/次,2次/d;克拉霉素(海南普利制药股份有限公司,国药准字H20051296,规格0.5 g,生产批号:160203、170504、171203)500 mg/次,2次/d;阿莫西林(珠海联邦制药股份有限公司,国药准字H20003263,规格0.5 g,生产批号:2014110801、2015050703、2017030502)1.0 g/次,2次/d。

观察组在对照组基础上给予甲氧氯普胺片(仁和堂药业有限公司,国药准字H37020792,规格5 mg,生产批号:140702、150303、170910)5 mg/次,1次/d。

两组疗程都为14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定 溃疡及周边炎症消失,体征和症状消失判为痊愈;溃疡消失,炎症存在、体征和症状改善判为显效;溃疡面减少一半以上,症状、体征好转判为有效;症状未消失甚至恶化判为无效。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/例数

1.3.2 Hp清除率 在治疗后采用¹⁴C尿素呼气检测Hp情况,计算Hp清除率。

1.3.3 炎症因子及免疫功能 在治疗前后的早上空腹取外周静脉血,采用ELISA方法检测白介素-

1 资料及方法

1.1 研究对象

研究时间为2016年8月—2018年2月,选择在周口市中心医院诊治的PU患者124例,纳入标准:符合PU的诊断标准,伴有Hp感染(¹⁴C尿素呼气检测为阳性);经患者及家属同意后,签署知情同意书;年龄18~75岁,无性别限制;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:多器官功能衰竭;营养缺乏者;对多种药物过敏者;精神病患者;患有严重肝肾功能疾病患者;消化道胃部手术史患者。根据治疗方法平均分为两组,两组患者的溃疡数目、溃疡面最大直径、溃疡类型等有可比性。见表1。

2(IL-2)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。试剂盒由美国Beckman公司提供。采用流式细胞仪测定CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平,试剂盒由美国Genzyme提供。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.00行数据分析,所有数据表示方法为 $\bar{x} \pm s$ 、%等,行t检验或 χ^2 检验,检验水平为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 总有效率对比

观察组总有效率为98.4%,显著高于对照组的88.7%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组治疗总有效率对比

Table 2 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	62	22	20	13	7	88.7
观察	62	42	10	9	1	98.4*

与对照组比较:* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 Hp清除率比较

观察组Hp清除率为90.3%,显著高于对照组的69.4%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 炎症因子对比

治疗前,两组的炎症因子水平无统计学差异;

表3 两组Hp清除率比较

Table 3 Comparison on Hp clearance rates of two groups

组别	n/例	清除/例	清除率/%
对照	62	43	69.4
观察	62	56	90.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

治疗后两组的IL-6、TNF- α 水平都显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 免疫指标对比

治疗前,两组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平无显著差异;治疗后,两组CD4⁺显著增加,CD8⁺显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组变化优于对照组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);CD3⁺组间与组内对比差异不显著。见表5。

表4 两组治疗前后炎症因子对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/(ng·L ⁻¹)		TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	47.11 $\pm$ 3.19	17.39 $\pm$ 5.94*	29.10 $\pm$ 5.02	15.88 $\pm$ 6.02*
观察	62	46.55 $\pm$ 3.20	11.84 $\pm$ 4.58*#	29.56 $\pm$ 4.55	10.48 $\pm$ 2.58*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ame group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组治疗前后免疫指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on immune indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	56.20 $\pm$ 6.39	57.29 $\pm$ 5.02	28.10 $\pm$ 4.02	31.00 $\pm$ 4.92*	25.89 $\pm$ 3.81	23.04 $\pm$ 3.11*
观察	62	56.77 $\pm$ 5.61	56.71 $\pm$ 3.59	28.33 $\pm$ 2.91	33.87 $\pm$ 2.58*#	25.20 $\pm$ 3.10	20.14 $\pm$ 2.48*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ame group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

PU是多种原因导致的一种常见得消化道疾病,要考虑与Hp感染、药物、胃酸、胃蛋白酶及精神因素等有关^[10-11]。发病初期多伴有反酸、轻微疼痛等胃部不适症状,可自行缓解;随着病情的进展,可机体消化道黏膜受损严重,严重者可出现消化道恶性肿瘤。PU多发于青壮年,男性稍多于女性^[12],病变分布能够累及全结肠及末端回肠^[13]。

PU的发生是攻击和保护因子失衡所致,攻击因子包括胃酸、Hp等。PU的发病与Hp作用关系密切,Hp未彻底根除或再次感染,都与PU的复发有直接关系^[14]。PU的治疗药物以中和胃酸、根除Hp感染为主^[15]。甲氧氯普胺对中枢多巴胺D2受体有阻断作用,能促进小肠蠕动和排空,还可加强胃及上部肠段的运动,松弛幽门窦和十二指肠冠^[16]。本研究显示观察组总有效率为98.4%,显著高于对照组的88.7%,相关研究也表明甲氧氯普胺能透过血-脑脊液屏障,安全性好,可通过阻滞多巴胺受体作用

于延脑催吐化学感受区,从而发挥治疗作用^[7]。

炎症因子在PU中占有重要位置,抑制炎症因子的释放,可增加胃黏膜黏液,促进黏膜血流作用。TNF- α 具有多种生物学效应,在炎症反应中起着重要作用。TNF- α 能够促进炎症细胞聚集与黏附,损伤十二指肠黏膜保护屏障,扩张微血管,诱发炎症反应^[17-18]。IL-6在炎症反应的发生中起重要的作用,其能促进T细胞增殖、刺激细胞毒性T细胞反应,促进B细胞活化、增生,诱导肝细胞生成急性期蛋白^[19]。同时TNF- α 可刺激IL-6的分泌,通过其炎症反应的级联效应,参与PU的发生发展^[20]。本研究显示治疗后两组的炎症因子水平都显著低于治疗前,观察组也低于对照组,表明甲氧氯普胺的应用能缓解机体微炎症状态。有研究显示甲氧氯普胺能够抑制去甲肾上腺素释放导致的脑血管收缩,达到抑制局部炎症因子的释放^[21]。

PU患者的免疫功能有一定的损伤,可受到不同程度的抑制。主要在于PU可影响腹膜防御能力,

可引起局部免疫功能抑制;同时药物在治疗中也有抑制免疫系统功能的作用^[22]。本研究显示治疗后两组的CD4⁺增加,CD8⁺降低,CD3⁺组间与组内对比差异都无统计学意义,主要在于甲氧氯普胺既可以改善肠屏障功能,又为机体的免疫反应提供辅助物质,可以有效改善机体的免疫功能。

总之,甲氧氯普胺辅助治疗PU患者能抑制机体的微炎症状态,提高免疫功能,增加Hp清除率,从而提高治疗效果。

参考文献

- [1] Henze L J, Griffin B T, Christiansen M, et al. Exploring gastric emptying rate in minipigs: Effect of food type and pre-dosing of metoclopramide [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 15(118): 183-190.
- [2] Sahin A, Cicek M, Gonenc Cekic O, et al. A retrospective analysis of cases with neuroleptic malignant syndrome and an evaluation of risk factors for mortality [J]. *Turk J Emerg Med*, 2017, 17(4): 141-145.
- [3] 何兰芬,彭罕鸣,陈静,等.幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患儿治疗效果的影响因素分析[J].*中华医院感染学杂志*, 2018, 28(6): 933-935, 942.
- [4] Albooghobeish M, Mohtadi A, Saidkhani V, et al. Comparison between effects of acupuncture and metoclopramide on postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy: A randomized controlled trial [J]. *Anesth Pain Med*, 2017, 7(5): e12876.
- [5] 吴雅璠,黄永德.幽门螺杆菌感染与消化性溃疡患者血清中IL-6、IL-8、IL-2相关性临床观察[J].*临床军医杂志*, 2017, 45(1): 38-41.
- [6] Chesney J, Imbert-Fernandez Y, Telang S, et al. Potential clinical and immunotherapeutic utility of talimogene laherparepvec for patients with melanoma after disease progression on immune checkpoint inhibitors and BRAF inhibitors [J]. *Melanoma Res*, 2018, 28(3): 250-255.
- [7] 苑琴.铝碳酸镁、艾司奥美拉唑、幽门螺杆菌根治方案联合治疗对胃溃疡黏膜中VEGF、COX-2、EGF表达水平的影响[J].*实用医院临床杂志*, 2018, 15(1): 93-96.
- [8] Hujoel I A, Rubio-Tapia A, Dao L N, et al. Epstein-barr virus-positive mucocutaneous ulcer in an immunosuppressed patient [J]. *ACG Case Rep J*, 2018, 25(5): e32.
- [9] Dehghani S M, Shahramian I, Ataollahi M, et al. A survey on rectal bleeding in children, a report from Iran [J]. *Turk J Med Sci*, 2018, 48(2): 412-418.
- [10] 叶剑芳,洪军波,胡奕,等.幽门螺杆菌感染的复发及其影响因素[J].*中华内科杂志*, 2018, 57(3): 223-225.
- [11] Yeo D, Hwang S J, Kim W J, et al. The aqueous extract from *Artemisia capillaris* inhibits acute gastric mucosal injury by inhibition of ROS and NF- κ B [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 3(99): 681-687.
- [12] Fousekis F, Aggeli P, Kotsaftis P, et al. Double pylorus: report of a case with endoscopic follow-up and review of the literature [J]. *Gastroenterology Res*, 2018, 11(2): 154-156.
- [13] 李月琦.奥美拉唑联合泮托拉唑治疗消化性溃疡的效果及对患者CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平的影响[J].*国际医药卫生导报*, 2018, 24(4): 567-569.
- [14] Rocha-Neves J, Ferreria A, Sousa J, et al. Amniotic membrane in the treatment of varicose ulcers: a center experience [J]. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*, 2017, 24(3-4): 147.
- [15] 马骁,唐承薇,黄志寅,等.抑制胃酸分泌治疗重症急性胰腺炎的前瞻性随机临床对照研究[J].*四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(6): 933-936.
- [16] Alabi Q K, Akomolafe R O, Omole J G, et al. Polyphenol-rich extract of *Ocimum gratissimum* leaves ameliorates colitis via attenuating colonic mucosa injury and regulating pro-inflammatory cytokines production and oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 20(103): 812-822.
- [17] 李婷,朱向东,翟艳会,等.痛泻要方对溃疡性结肠炎模型大鼠血清NPY、VIP表达以及结肠组织病理的影响[J].*中医学报*, 2017, 32(4): 577-581.
- [18] Uchida M, Kobayashi O, Shimizu K. Gastric emptying after artificial ulceration in rats: differences due to the site of the ulcer and the effects of prokinetic drugs [J]. *J Smooth Muscle Res*, 2017, 53(0): 48-56.
- [19] 陈慰慰,袁小兵,陆少波.腹腔镜微创与开放修补术对老年消化道溃疡穿孔患者机体应激反应、免疫功能及血清炎症因子水平的影响[J].*标记免疫分析与临床*, 2017, 24(11): 1258-1262.
- [20] Singh H, Bala R, Kaur K. Efficacy and tolerability of levosulipride, domperidone and metoclopramide in patients with non-ulcer functional dyspepsia: a comparative analysis [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(4): FC09-12.
- [21] 赵巧云,陈淑平,谢勇.炎症性肠病和幽门螺杆菌关系的研究进展[J].*中华消化杂志*, 2017, 37(12): 866-868.
- [22] Meegan J, Sidor I F, Field C, et al. Endoscopic evaluation and biopsy collection of the gastrointestinal tract in the green moray eel (*Gymnothorax funebris*): application in a case of chronic regurgitation with gastric mucus gland hyperplasia [J]. *J Zoo Wildl Med*, 2012, 43(3): 615-620.