

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.01.18

# 胆囊切除术后患者采用米曲菌胰酶片联合匹维溴铵治疗胆道Ⅲ型胆胰壶腹括约肌功能障碍的临床分析

沈杰<sup>1</sup>, 陈宁姿<sup>2</sup>

<sup>1</sup>宁波市中医院 外科,浙江 宁波 315010;

<sup>2</sup>宁波市中医院 药剂科,浙江 宁波 315010)

**摘要:**[目的]探讨胆囊切除术后患者采用米曲菌胰酶片联合匹维溴铵治疗胆道Ⅲ型胆胰壶腹括约肌功能障碍的有效性及其安全性。[方法]筛选2015年6月~2017年3月我院普外科收治的胆囊切除术后引起的胆道Ⅲ型胆胰壶腹括约肌障碍患者80例,将入选患者分为2组,治疗组40例采用基础治疗(抑酸护胃等)+匹维溴铵片+米曲菌胰酶片,对照组40例采用基础治疗+匹维溴铵片。2组患者治疗3个月后研究分析2组患者治疗前后腹痛、腹胀程度及胆总管直径的变化,对比2组治疗效果及不良反应情况。[结果]治疗3个月后2组腹痛、腹胀评分及胆总管直径较治疗前均显著降低,治疗组腹痛评分、腹胀评分及胆总管直径显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );且治疗组总有效37例、总有效率92.5%分别显著高于对照组28例、总有效率70.00%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2组患者出现不良反应率分别为7.50%、2.50%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。[结论]采用米曲菌胰酶片联合匹维溴铵治疗胆道Ⅲ型胆胰壶腹括约肌功能障碍在减轻患者腹痛、腹胀程度及缩小胆总管直径方面疗效明确,且不良反应少,值得临床推广。

**关键词:**匹维溴铵;米曲菌胰酶片;胆胰壶腹括约肌功能障碍。

中图分类号:R714.255

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2018)01-0087-04

## Clinical analysis of patients treated with pinaverium bromide and Oryz-Aspergillus Enzyme and Pancreatin Tablet in treatment of biliary type III Oddi sphincter dysfunction after cholecystectomy

SHEN Jie<sup>1</sup>, CHEN Ning-zi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Ningbo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Ningbo 315010, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Ningbo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Ningbo 315010, China)

Corresponding author: CHEN Ning-zi, E-mail: chenningzi5566@163.com

**Abstract:** [Objective] To study the efficacy and safety of cholecystectomy in patients after application of pinaverium bromide and Oryz-Aspergillus Enzyme and Pancreatin Tablet treatment of biliary type III biliary pancreatic ampullary sphincter dysfunction. [Methods] 80 cases of biliary sphincter dysfunction caused by cholecystectomy in the Department of general surgery of our hospital from June 2015 to June 2017 were screened. The patients were divided into two groups. The treatment group of 40 cases by basic treatment (acid stomach protective), pinaverium bromide Tablets, oryz-Aspergillus enzyme and pancreatin Tablet. However, the control group of 40 patients with basic treatment methods and pinaverium bromide Tablets. After 3 months of treatment, abdominal pain, bloating degree and changes in common bile duct diameter, compared the two groups of treatment and adverse reactions in patients before and after treatment in two groups were analyzed. [Results] After 3 months of treatment, abdominal pain score, abdominal distension score and bile duct diameter of two groups were significantly decreased, and the abdominal pain score, abdominal distension score and the diameter of the common bile duct in the treatment group was sig-

nificantly lower than the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The treatment group total effective of 37 cases, the total efficiency was 92.5%, which were higher than that of the control group (28 cases, the total efficiency was 70%), and there was a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The adverse reaction rates of two group were 7.50% and 2.50%, respectively ( $P > 0.05$ ). [Conclusion] Application of pinaverium bromide and Oryz-Aspergillus Enzyme and Pancreatin Tablet treatment of biliary type III biliary pancreatic ampullary sphincter may significantly reduce abdominal pain, abdominal distension, the diameter of the common bile duct and the occurrence of adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

**Key words:** Ammonium bromide; Oryz-Aspergillus Enzyme And Pancreatin Tablet; sphincter dysfunction of the ampulla of Vater

胆胰壶腹括约肌简称 Oddi 括约肌,它在神经和激素的支配下可有效地调节胆汁与胰液之间的流动,有助于胆汁和胰液得到良好地排出,若 Oddi 括约肌功能障碍 (sphincter of oddi dysfunction, SOD),则胆汁和胰液在胆总管汇合处排出不畅导致管道淤积,表现为胆源性或胰源性疼痛,尤其是在餐后更加明显,但胰腺炎或肝功能相关指标无明显改变<sup>[1]</sup>。近年来 SOD 的发病率显著增加<sup>[2]</sup>,随着腹腔镜下胆囊切除术的普遍推广,其治疗方法和议论也不断增多。但总的治疗原则是促进胆汁和胰液排出顺畅,总的治疗目的是减轻和消除患者症状,一般首选药物治疗<sup>[3]</sup>。米曲菌胰酶同机体自身的消化酶较为接近,可在机体较宽的 PH 范围内维持稳定活性,消化道可较好地发挥作用。已有文献报道称米曲菌胰酶在治疗消化功能障碍方面有较好的疗效,米曲菌胰酶联合埃索美拉唑可明显改善胃食管反流伴消化不良反应<sup>[4-5]</sup>。而匹维溴铵是一种对胃肠道平滑肌具有高度选择性的解痉药,临床常常用于治疗肠易激综合征<sup>[6]</sup>,但同其他药物合用疗效显著,但将米曲菌胰酶与匹维溴铵联用的研究较少。本研究筛选胆囊切除术后引起的胆道 III 型胆胰壶腹括约肌障碍患者采用基础治疗(抑酸护胃等)+匹维溴铵片+米曲菌胰酶片,并设置对照组。比较分析米曲菌胰酶片联合匹维溴铵治疗胆道 III 型胆胰壶腹括约肌功能障碍的有效性及其安全性,现描述如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

根据上述纳入及排除标准,筛选 2015 年 6 月~2017 年 1 月我院普外科收治的胆囊切除术后导致 SOD 的患者 80 例,随机平均分组,治疗组中男 10 例,女 30 例;年龄 30~70 岁,平均(45.59±1.30)岁。对照组中男 11 例,女 29 例;年龄 31~69 岁,平均(45.67±1.28)岁,2 组患者在一般资料方面,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄 30~70 岁;②胆囊切除术后导致的 SOD 患者;③SOD 患者符合《功能性胃肠病的罗马 III 诊断标准》<sup>[7]</sup>(2007,罗马委员会);具体为右上腹或上腹疼痛,发作时间持续超过 30 min 以上,疼痛不因排便或改变体位而缓解,疼痛程度持续,并有嗝气、呃逆、头痛、失眠、多梦等多种伴随症状,生化指标(如肝功能及淀粉酶或脂肪酶等)无异常,已明确诊断为 SOD。

排除标准:①不属 SOD 的消化系统疾病;②伴有肺功能不全、严重心功能不全(Ⅲ级或以上)、肝功能严重异常等其他严重的重要脏器疾病及肿瘤等;③临床表现不排除其他器质性疾病;④对匹维溴铵和米曲菌胰酶过敏。

### 1.3 方法

将纳入患者分为治疗组和对照组,入组后将所选患者均行抑酸、护胃等基础治疗后,治疗组 40 例基础治疗+米曲菌胰酶片+匹维溴铵片,对照组 40 例基础治疗+匹维溴铵片。2 组均治疗 3 个月。药物信息及服用方法米曲菌胰酶片:规格为每片 244 mg,成分中含有胰酶 220 mg 及米曲菌霉提取物 24 mg,国药准字 H20120069,由 Medinova AG 生产,1 片/次,1 次/d,餐时或餐后口服。匹维溴铵片:规格为每片 50 mg,国药准字 H20133036,1 片/次,3 次/d,餐时口服,切勿睡前或卧位服药。

对 2 组治疗前后腹痛、腹胀程度及胆总管直径进行统计分析。腹痛程度评价以 0~10 数字评分量表法(NRS),无腹痛评分为 0 分,轻度疼痛评分为 1~3 分,中度疼痛评分为 4~6 分,重度疼痛评分为 7~10 分为,同时按照四分法对腹痛部位、持续时间、发作频率(0~3 分)进行评估,总分为四项评分之和,即 13 分,得分的高低与腹痛严重程度呈正比;腹胀评分见表 1,即腹胀持续时间+腹胀程度评分的总和,得分的高低与腹胀严重程度呈正比;测量胆总管直径需患者空腹 12 h 后第 2 天采用胃肠 B 超

检查仪进行,记录治疗前后胆总管直径的变化。根据症状减分率的高低,将2组临床治疗总有效率进行统计分析,即2组患者治疗前后组间的对比及治疗3个月后2组之间的对比,根据患者临床表现存在情况、日常生活是否受影响及症状减分率评价疗效,疗效分为治愈、显效、有效、无效。治愈:症状减分率在95%以上,临床表现全部不存在,日常生活没有影响;显效:症状减分率在75%~95%,临床表现小部分存在,日常生活稍有影响;有效:症状减分率在30%~75%,临床表现基本不存在,但日常生活和肢体活动仍稍受限;无效:症状减分率在30%以下,临床表现仍存在且加重,日常生活显著受限。总有效率(%)=(治愈+显效+有效)/例数×100%。

### 1.3 统计学处理

本组数据采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较采用 $t$ 检验,

率的比较采用 $\chi^2$ 检验,检验水准为0.05。

## 2 结果

### 2.1 腹痛程度、腹胀程度评分及胆总管直径对比

2组治疗前各症状积分、胆总管直径的组间对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗3个月后,2组患者腹痛、腹胀程度评分及胆总管直径均显著低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组腹痛、腹胀程度评分及胆总管直径显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表1 腹胀持续时间及严重程度评分

腹胀持续时间	腹胀程度	分值
24 h 无症状	无症状	1分
偶有腹胀感	轻度	2分
时有腹胀,时而无症状	中度	3分
24 h 持续腹胀	重度难忍	4分

表2 治疗组和对照组治疗前后腹痛、腹胀程度评分及胆总管直径比较

$\bar{x} \pm s$

组别	腹痛程度评分/分		腹胀程度评分/分		胆总管直径/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	9.72±1.03	1.40±0.2 <sup>1)</sup>	6.25±0.56	1.30±0.09 <sup>1)</sup>	14.39±1.21	8.97±0.57 <sup>1)</sup>
对照组	9.73±1.02	3.90±0.3 <sup>1)</sup>	6.20±0.54	2.59±0.55 <sup>1)</sup>	14.43±1.23	11.59±1.68 <sup>1)</sup>

与同组治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 总有效率

治疗组总有效例数37、总有效率92.5%分别显著高于对照组例数28、总有效率70.00%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

### 2.3 治疗组和对照组不良反应比较

对照组患者中有1例诉药后出现咳嗽反应;治

疗组患者中有2例诉药后咽部不适感,有1例诉皮肤瘙痒感,上述不良反应经停药后1周左右消失且未再出现。治疗组不良反应发生率7.50%,治疗组不良反应发生率2.50%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.712, P>0.05$ )。

表3 治疗组和对照组治疗总有效率比较

例(%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
研究组	40	13(32.50)	15(37.50)	9(22.50)	5(12.5)	37(92.5) <sup>1)</sup>
对照组	40	10(25.00)	8(20.00)	10(25.00)	14(35.00)	28(70.00)

与对照组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

Oddi括约肌是位于胆总管、胰管末端及胆胰壶腹周围的环形平滑肌共同构成的一组神经肌肉群,其在神经体液调节的作用下,以自发性、紧张性、节律性、时相性的收缩方式引发运动,并与胆囊、胆总管、十二指肠、胆汁及胰液分泌协同一致才能正常发挥其功能,如果Oddi括约肌自身出现良性狭窄或

括约肌运动受到抑制,则可形成SOD<sup>[1,8]</sup>,导致胆汁和胰液排出不畅而淤积管道,继而胆内管和胰内管压力进一步升高,出现腹痛、腹胀、胆总管扩张等一系列临床表现。研究表明,药物通常为临床中治疗SOD患者首先治疗<sup>[9]</sup>,常用治疗药物主要有钙拮抗剂、硝酸酯类药物、曲美布汀等,其基本机制包括从舒张胃肠道平滑肌、减少SO的压力、调节胃肠运动

节律性等方面不同程度的缓解 SOD 患者的临床症状<sup>[10]</sup>。匹维溴铵作为一种钙拮抗剂,可通过有效地松弛胃肠道平滑肌起到显著的解除痉挛的作用,对胃肠道平滑肌的敏感性显著强于其他部位。有研究报道匹维溴铵在治疗腹泻型肠易激综合征方面,疗效显著,其可显著地减轻患者出现的一系列腹部症状<sup>[11]</sup>。研究发现匹维溴铵可以减轻 Oddi 括约肌的收缩压及其基础压力<sup>[12]</sup>,而类似研究的文献报道并不多。米曲菌胰酶片是米曲菌酶和胰酶共同构成的复合酶,其稳定活性较高,在机体胃肠道中不易降解,因此可有效地将食物酶解,促进食物得到有效的消化吸收,较好地缓解患者出现的消化功能紊乱的症状。有研究报道米曲菌胰酶片对胆囊切除术导致的消化功能紊乱具有较好的效果,可有效缓解术后患者消化不良<sup>[4-5]</sup>的症状,但将其与匹维溴铵同用的文献报道至今较少。

本研究结果中应用匹维溴铵及米曲菌胰酶片治疗 SOD 患者共 80 例,治疗 3 个月后,治疗组腹痛、腹胀程度评分及胆总管直径显著低于对照组,治疗组治疗总有效率 92.5% 显著高于 70.00%,治疗组与对照组不良反应发生率对比没有显著差异。说明应用匹维溴铵及米曲菌胰酶片治疗 SOD 患者可明显改善患者腹痛、腹胀程度,缩短胆总管直径。笔者认为因匹维溴铵一方面通过减轻 Oddi 括约肌的压力,另一方面通过松弛胃肠道平滑肌<sup>[13]</sup>,而对 Oddi 括约肌产生明显的解痉效果,而米曲菌胰酶片通过对机体的食物进行酶解,推动机体食物消化吸收,两者协同作用,既能解决 SOD 患者 Oddi 括约肌的障碍,也能缓解患者消化功能障碍的作用,较单一用药效果显著,从而有效地达到临床治疗效果,且较好地缓解患者临床症状。曾有文献报道过采用米曲菌胰酶片联合匹维溴铵治疗 SOD 患者 72 例,治疗 3 个月后治疗组腹痛评分、腹胀评分均显著低于对照组,疗程结束半年之后对患者进行随访发现,治疗组腹痛评分、腹胀评分仍显著低于对照组,且复发率明显减少<sup>[14-15]</sup>,进一步证实了采用米曲菌胰酶片联合匹维溴铵治疗 SOD 患者的效果。

综上所述,运用匹维溴铵及米曲菌胰酶片治疗 SOD 患者不仅能够显著地缓解患者症状,而且可有效地缩短 SOD 患者胆总管直径,从而到达较好的临床治疗效果,值得临床推广。

## 参考文献

- [1] 杨建锋,林秀英. Oddi 括约肌功能障碍发病机制的研究现状[J]. 国际消化病杂志, 2009, 29(4):286-288.
- [2] Romagnuolo J. Recent research on sphincter of oddidysfunction[J]. Gastroenterol Hepatol(NY), 2014, 10(5):441-443.
- [3] 金正,卢祎,吴嘉翎,等. Oddi 括约肌功能障碍的治疗进展[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(4):283-292.
- [4] 冉志华,袁耀宗. 米曲菌胰酶片治疗消化不良症状的多中心、随机、安慰剂交叉对照临床研究[J]. 胃肠病学, 2008, 13(12):713-718.
- [5] 贾茸茸,许翠萍. 米曲菌胰酶片治疗胆囊切除术后消化不良的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(9):1344-1345.
- [6] 张竹,李文兵,徐梦军. 匹维溴铵治疗肠易激综合症的疗效分析与评价[J]. 临床合理用药, 2011, 24(10):43-45.
- [7] 罗马委员会. 功能性胃肠病的罗马 III 诊断标准[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 12(2):137-140.
- [8] Kakuyama S, Nobutani K, Masuda A, et al. Sphincter of Oddi manometry using guide-wire-type manometer is feasible for examination of sphincter of Oddi motility [J]. J Gastroenterol, 2013, 48(10):1144-1150.
- [9] Kyanam Kabir Baig K R, Wilcox C M. Translational and clinical perspectives on sphincter of Oddi dysfunction[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2016, 9:191-195.
- [10] 陈曦,欧阳钦,谢艳. 匹维溴铵和丙咪嗪治疗 IBS 的对比研究[J]. 四川医学, 2003, 4(6):558-561.
- [11] 吴高松,邹声泉. Oddi 括约肌功能异常的诊断与治疗[J]. 中华肝胆外科杂志, 2003, 9(7):442-444.
- [12] 程蕾,吴成军,叶冠雄. 匹维溴铵治疗胆道术后 Oddi 括约肌功能障碍 19 例[J]. 医药导报, . 2008, 27(1):61-63.
- [13] Tarnasky P R. Post-cholecystectomy syndrome and sphincter of Oddi dysfunction: past, present and future [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(12):1359-1372.
- [14] McLoughlin M T, Mitchell R M S. Sphincter of Oddi dysfunction and pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(47):6333-6343.
- [15] 翁坚军,关亚萍,朱峰,等. 胆囊切除术后患者胆道 III 型 Oddi 括约肌功能障碍的治疗[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(1):37-39.