消化系统疾病的研究与治疗
Research and Treatment of Digestive Diseases

兰索拉唑联合铝镁加在重型颅脑损伤并发应激性溃疡中的应用研究

Application of Lansoprazole Plus Almagate in the Treatment of Severe Craniocerebral Injury Complicated with Stress Ulcers

张海军　薛长理　闫　妍　曹培超　梁春东　李革军
ZHANG Haijun, XUE Changli, YAN Yan, CAO Peichao, LIANG Chundong, LI Gejun

作者单位：475000　河南　开封，开封市中心医院神经外科
通信作者：张海军，Email：med0921@yeah.net
Affiliation: Department of Neurosurgery, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng, Henan 475000, China
Corresponding author: ZHANG Haijun, Email: med0921@yeah.net

【摘要】　目的　探讨兰索拉唑联合铝镁加治疗重型颅脑损伤并发应激性溃疡（SU）的临床疗效，以及其对患者胃肠激素、胃液 pH 值及血清白细胞介素-2（IL-2）水平的影响。**方法**　选取 2019 年 4 月至 2020 年 3 月开封市中心医院收治的 68 例重型颅脑损伤并发 SU 患者作为研究对象，并按照随机数表法将其随机分为观察组（32 例）和对照组（36 例），观察组患者采用兰索拉唑联合铝镁加治疗，对照组患者单纯采用铝镁加治疗，对比两组患者胃肠激素、胃液 pH 值、血清 IL-2 水平变化情况以及临床疗效和不良反应发生情况。**结果**　治疗 3、7 d 时，观察组患者胃泌素（GAS）、胃动素（MTL）均明显低于对照组（治疗 3 d：$t=3.767$、5.170，P 均 <0.001；治疗7 d：$t=12.980$、8.506，P 均 <0.001）；血管活性肠肽（VIP）、胃液 pH 值及血清 IL-2 水平均明显高于对照组（治疗 3 d：$t=2.236$、2.484、11.050，$P=0.028$、$P=0.015$、$P<0.001$；治疗 7 d：$t=7.827$、2.124、3.926，$P<0.001$、$P=0.037$、$P<0.001$）。观察组患者临床疗效明显优于对照组（$Z=-2.085$，$P=0.037$）；治疗过程中，两组患者均无不良反应发生。**结论**　给予重型颅脑损伤并发 SU 患者兰索拉唑联合铝镁加治疗，可有效改善患者胃肠激素水平，抑制胃酸过度分泌，提高血清 IL-2 水平，促进胃肠功能恢复，疗效显著，且安全性较高。

【关键词】　兰索拉唑；铝镁加；重型颅脑损伤；应激性溃疡；胃肠激素；胃酸；白细胞介素-2
【标志符】　**doi：10.3969/j.issn.1001-0726.2022.01.018**
【文章类型】　临床应用

【Abstract】　Objective　To investigate the clinical efficacy of Lansoprazole plus Almagate in the treatment of severe craniocerebral injury complicated with stress ulcer (SU), and its impacts on levels of gastrointestinal hormone, gastric fluid pH, and interleukin-2 (IL-2) in such patients. **Methods**　68 patients with severe craniocerebral injury complicated with SU, admitted to Kaifeng Central Hospital between April 2019 and March 2020, were enrolled and divided, using random number table, into study group (n=32) and control group (n=36). Patients in study group were treated with Lansoprazole plus Almagate, whereas patients in control group were given only Almagate. The changes of gastrointestinal hormone, gastric fluid pH and IL-2, clinical efficacy and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results**　After 3 and 7 days of treatment, the levels of gastrin (GAS) and motilin (MTL) of patients in study group were all significantly lower than control group (day 3 of treatment: $t=3.767$ and 5.170, both $P<0.001$; day 7 of treatment: $t=12.980$ and 8.506, both $P<0.001$); the levels of vasoactive intestinal peptide (VIP), gastric fluid pH and IL-2 of patients in

study group were all markedly higher than control group (day 3 of treatment: $t = 2.236$, 2.484, 11.050, $P = 0.028$, $P = 0.015$, $P < 0.001$; day 7 of treatment: $t = 7.827$, 2.124, 3.926, $P < 0.001$, $P = 0.037$, $P < 0.001$). The clinical efficacy in study group was obviously superior to that in control group ($Z = -2.085$, $P = 0.037$). During the course of treatment, no adverse reactions were observed in both groups. **Conclusion** The combined application of Lansoprazole and Almagate in the treatment of severe craniocerebral injury complicated with SU can effectively improve gastrointestinal hormone level and IL-2 level of patients, inhibit excessive secretion of gastric fluid, and promote the restoration of gastrointestinal functions, and the clinical efficacy was significant, with high safety.

【Keywords】 Lansoprazole; Almagate; Severe craniocerebral injury; Stress ulcer; Gastrointestinal hormone; Gastric fluid; Interleukin-2

应激性溃疡（stress ulcer，SU）是指机体因休克、大规模手术、创伤和严重全身感染等发生应激反应而引发的一种急性胃黏膜病变。SU 是重型颅脑损伤患者的常见并发症之一，表现为胃酸分泌过多、胃酸 pH 值异常降低[1]以及胃肠激素分泌紊乱、炎症因子水平异常升高等，严重者可引发上消化道出血而严重影响患者预后，故如何有效抑制炎症反应及胃酸分泌，恢复并维持胃肠激素稳态是治疗 SU 的关键。目前，临床治疗重型颅脑损伤并发 SU 多以药物为主，其中兰索拉唑在抑制胃酸分泌，减轻胃黏膜刺激方面疗效显著；铝镁加在保护胃黏膜、中和胃酸中取得了较好的临床疗效[2]。且相关研究显示，兰索拉唑联合铝镁加治疗重型颅脑损伤并发 SU 的有效率高达 88%[3]，但其对胃肠激素、胃液 pH 值、白细胞介素-2（interleukin-2，IL-2）等表达水平影响的研究少见报道，遂本研究对其进行了分析探讨，现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2019 年 4 月至 2020 年 3 月开封市中心医院收治的 68 例重型颅脑损伤并发 SU 患者作为研究对象，并按照随机数表法将其随机分为观察组（32 例）和对照组（36 例），观察组男性 18 例、女性 14 例，年龄（50.50 ± 8.45）岁，受伤至就诊时间（3.33 ± 0.91）h，原发病为硬脑膜外出血 12 例、脑干损伤 5 例、颅内血肿 15 例；对照组男性 20 例、女性 16 例，年龄（50.71 ± 8.58）岁，受伤至就诊时间（3.48 ± 0.79）h，原发病为硬脑膜外出血 13 例、脑干损伤 7 例、颅内血肿 16 例。两组患者性别、原发病分布情况对比采用卡方检验，$\chi^2 = 0.003$、0.239，$P = 0.954$、0.887，P 均 > 0.05，差异无统计学意义，具有可比性；年龄及受伤至就诊时间对比采用独立样本 t 检验，$t = 0.101$、0.728，$P = 0.919$、0.469，P 均 > 0.05，差异无统计学意义，具有可比性。本研究经开封市中心医院医学伦理委员会批准，且所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：经颅脑 CT 或核磁共振检查，结合临床症状及体征，符合重型颅脑损伤[4]及 SU[5]的诊断标准；年龄 > 18 岁；对本研究知情同意。排除标准：合并有严重感染、复合伤及多发伤等；合并有消化性溃疡、胃部恶性肿瘤等；入选前 3 个月内有糖皮质激素应用史；合并有凝血功能障碍；对本研究所用药物成分过敏或为过敏体质；妊娠期或哺乳期女性；因各种原因中途退出试验。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者入院后均给予开颅手术、抗感染、肠内营养支持等对症支持治疗。

对照组：术后 24 h，经鼻胃管给予患者铝镁加混悬液（扬州一洋制药有限公司生产，国药准字 H10980322）治疗，每次 1.5 g，每天 3 次，连续治疗 7 d。观察组：术后 24 h，在对照组治疗的基础上联合应用兰索拉唑肠溶片（江苏康缘药业股份有限公司生产，国药准字 H20067606），将兰索拉唑肠溶片 30 mg 溶于 100 ml 生理盐水，静脉滴注，每天 2 次，连续治疗 7 d。

2.2 观察指标及评价标准

对比两组患者胃肠激素、胃液 pH 值、血清 IL-2 水平变化情况以及临床疗效与不良反应发生情况。分别于治疗前及治疗第 3、7 天，抽取患者空腹外周静脉血 3 ml，乙二胺四乙酸抗凝，3000 r/min 离心 15 min，取上层血浆置于 −80 ℃冰箱内低温保存，待标本收集完毕后采用酶联免疫吸附试验检测胃泌素（gastrin，GAS）、胃动素（motilin，MTL）、

血管活性肠肽（vasoactive intestinal peptide，VIP）、IL-2 水平（GAS、MTL、VIP、IL-2 试剂盒均由美国 MyBioSource 公司生产）；抽取患者胃液，采用酸度计（北京同德创业科技有限公司生产）检测胃液 pH 值，重复检测 3 次，以 3 次结果平均值作为当日胃液 pH 值。疗效评价标准：出血症状于1 d 内消失，胃液引流基本恢复正常且隐血呈阴性为显效；出血症状于 1 ~ 3 d 内消失，胃液隐血呈阴性为有效；治疗 3 d 后出血症状仍无明显改善，胃液隐血呈阳性为无效；总有效率 =（显效例数 + 有效例数）/总例数 ×100%。

2.3　统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件对所得数据进行统计学分析，其中计数资料以频数或百分比表示，采用卡方检验或等级资料的秩和检验；符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间两两比较采用独立样本 t 检验；均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　两组患者胃肠激素、胃液 pH 值及血清 IL-2 水平对比

治疗前，两组患者胃肠激素、胃液 pH 值及血清 IL-2 水平均无明显差异（P 均 > 0.05），具有可比性。治疗 3、7 d 时，两组患者 GAS、MTL 均明显下降，且观察组明显低于对照组（P 均 < 0.05）；VIP、胃液 pH 值及血清 IL-2 水平均明显升高，且观察组明显高于对照组（P 均 < 0.05），详见表 1。

3.2　两组患者临床疗效对比

观察组患者中显效 18 例、有效 12 例、无效 2 例，总有效率为 93.75%，明显优于对照组患者的显效 14 例、有效 13 例、无效 9 例，总有效率 75.00%（$Z = -2.085$，$P = 0.037$）。

3.3　两组患者不良反应发生情况对比

治疗过程中，两组患者均无不良反应发生。

4　讨论

SU 又称库欣溃疡，是重型颅脑损伤患者常见的并发症之一，其发生发展与颅脑损伤部位、严重程度等密切相关[6]。流行病学研究资料显示，重型颅脑损伤患者 SU 的发生率高达 91%[7]，继发出血率达 16% ~ 47%，出血后病死率达 30% ~ 50%。部分研究学者认为，重型颅脑损伤患者内脏血液灌注不足，交感神经兴奋性增加，大量儿茶酚胺释放入血，反馈性引起下丘脑-垂体-肾上腺轴释放大量糖皮质激素，导致胃蠕动功能减弱，胃酸延迟排出，胃黏膜保护屏障被破坏是 SU 发生发展的主要病理机制[8]。另有研究显示，重型颅脑损伤患者易发生缺血再灌注损伤，血流恢复后一氧化氮合酶表达增加所致的胃黏膜上皮损伤也是 SU 的主要发病机制。

抑制胃酸过度分泌、保护胃黏膜功能是治疗 SU 的关键。兰索拉唑作为一种新型质子泵抑制剂在 SU 的治疗中应用广泛。相关研究发现，兰索拉

表 1　两组重型颅脑损伤并发 SU 患者胃肠激素、胃液 pH 值及血清 IL-2 水平对比（$\bar{x} \pm s$）

Table 1　Comparison of gastrointestinal hormone, gastric fluid pH and IL-2 levels of patients with severe craniocerebral injury complicated with SU between the two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别 Group	例数 Number of cases	GAS（ng/L）			MTL（ng/L）			VIP（pg/ml）			胃液 pH 值 Gastric fluid pH			血清 IL-2（pg/ml） IL-2（pg/ml）		
		治疗前 Before treatment	治疗 3 d Day 3 of treatment	治疗 7 d Day 7 of treatment	治疗前 Before treatment	治疗 3 d Day 3 of treatment	治疗 7 d Day 7 of treatment	治疗前 Before treatment	治疗 3 d Day 3 of treatment	治疗 7 d Day 7 of treatment	治疗前 Before treatment	治疗 3 d Day 3 of treatment	治疗 7 d Day 7 of treatment	治疗前 Before treatment	治疗 3 d Day 3 of treatment	治疗 7 d Day 7 of treatment
观察组 Study group	32	249.68 ± 18.69	206.56 ± 15.63	161.35 ± 11.89	334.65 ± 31.54	247.57 ± 30.84	241.56 ± 29.89	57.64 ± 7.83	74.66 ± 8.35	82.68 ± 5.65	2.34 ± 0.28	2.98 ± 0.61	3.65 ± 1.48	43.84 ± 8.21	69.34 ± 6.87	73.65 ± 8.34
对照组 Control group	36	249.34 ± 18.47	221.65 ± 17.21	201.68 ± 13.54	334.85 ± 31.41	285.65 ± 29.84	301.65 ± 28.34	57.41 ± 7.91	70.24 ± 7.89	70.65 ± 6.87	2.29 ± 0.23	2.67 ± 0.41	3.01 ± 0.98	45.64 ± 6.85	53.84 ± 4.21	65.74 ± 8.25
t 值 t value		0.075	3.767	12.980	0.026	5.170	8.506	0.120	2.236	7.827	0.808	2.484	2.124	0.985	11.050	3.926
P 值 P value		0.940	< 0.001	< 0.001	0.979	< 0.001	< 0.001	0.904	0.028	< 0.001	0.422	0.015	0.037	0.328	< 0.001	< 0.001

注：SU 为应激性溃疡，GAS 为胃泌素，MTL 为胃动素，VIP 为血管活性肠肽，pH 为酸碱度，IL-2 为白细胞介素-2；观察组患者采用兰索拉唑联合铝镁加治疗，对照组患者单纯采用铝镁加治疗

Note: SU – stress ulcer, GAS – gastrin, MTL – motilin, VIP – vasoactive intestinal peptide, pH – potential of hydrogen, IL-2 – interleukin-2; Patients in study group were treated with Lansoprazole plus Almagate, while patients in control group were treated with Almagate only

唑能够有效抑制组胺水平升高等多种途径引起的胃酸分泌增加，且浓度越高，抑酸作用越强。铝镁加混悬液作为一种新型碳酸铝镁水化物，具有特殊的大分子网状结构，可附着于胃黏膜表面，形成完整的活性保护膜[9-10]，可逆性吸附胃内胆汁酸和胃蛋白酶，进而促进胃黏膜修复。本研究中采用兰索拉唑联合铝镁加治疗的观察组患者临床疗效明显优于单纯应用铝镁加治疗的对照组，且治疗过程中无明显不良反应发生。可见，兰索拉唑联合铝镁加治疗重型颅脑损伤并发 SU，能提高患者临床疗效，且安全性较好。其原因可能与兰索拉唑抑酸作用维持时间更长，两者共同作用抑制胃蛋白酶活性效果更佳等多因素有关。

相关研究显示，MTL 的高表达可导致肠蠕动次数减少，延缓胃排空速度，GAS 的高表达可导致胃酸及胃蛋白酶分泌增加，而重型颅脑损伤并发 SU 患者 GAS、MTL 水平异常增高，故 GAS、MTL、VIP 等胃肠激素异常分泌可能是导致重型颅脑损伤患者产生胃肠动力障碍而并发 SU 的根本原因[11-13]。动物实验研究发现，颅脑损伤后脑脊液中 VIP 含量明显升高，外周血及胃黏膜中 VIP 含量明显减少，而胃黏膜中 VIP 水平降低可通过减少 NO 的释放和增加内皮素的产生而参与胃黏膜的损伤过程。IL-2 是由辅助 T 细胞分泌的一种细胞因子，可促进 T 细胞增殖分化，其水平高低能代表细胞免疫状态，在抗病毒感染中发挥着重要作用[14]，而重型颅脑损伤患者机体全身炎症反应严重，免疫平衡被打破，T 细胞增殖分化受到抑制导致 IL-2 分泌能力下降以及 IL-2 反应性降低，进一步加重了机体免疫调节功能的失衡，导致 SU 的发生。黄耀等[15]的研究显示，胃酸水平与重型颅脑损伤并发 SU 患者病情严重程度呈显著正相关性，而正常胃液 pH 值多在 3 ~ 5 范围内波动，重型颅脑损伤并发 SU 患者胃液 pH 值显著降低，且当胃液 pH 值 <3.5 时出血风险较高。本研究结果显示，治疗后两组患者 GAS、MTL 水平均较治疗前显著下降，VIP、胃液 pH 值及血清 IL-2 水平均较治疗前显著升高，且观察组患者 GAS、MTL 水平明显低于对照组，VIP、胃液 pH 值及血清 IL-2 水平明显高于对照组。进一步证实了兰索拉唑联合铝镁加抑制胃酸分泌、促进胃肠功能恢复的效果更佳。

综上所述，给予重型颅脑损伤并发 SU 患者应用兰索拉唑联合铝镁加治疗，可有效改善患者胃肠激素水平，抑制胃酸过度分泌，提高机体 IL-2 水平，促进胃肠功能恢复，疗效显著，且安全性较高，临床应用价值较高。但本研究样本量较少，药物剂量单一，仍需多中心、大样本、随机双盲的前瞻性研究进一步验证。

参考文献

[1] 黄如德，仇建光，韩清锡. 归脾汤泻心汤与兰索拉唑联合治疗消化道溃疡对患者胃酸分泌情况的影响分析［J］. 中国中西医结合消化杂志，2019，27（1）：31 - 35.

[2] 孙洁，宋应明，李书娜，等. 高压氧辅助治疗对胃癌根治术后患者胃肠激素及免疫因子的影响［J］. 中华航海医学与高气压医学杂志，2021，28（1）：43 - 46.

[3] 张勇，杨红波. 抑酸和胃方联合针灸治疗难治性胃食管反流病的疗效及对患者食管动力，胃肠激素的影响［J］. 四川中医，2020，38（8）：100 - 103.

[4] 赵雅度. 神经病学（第 11 卷）：神经系统外伤［M］. 北京：人民军医出版社，2001：262.

[5] 柏愚，李延青，任旭，等. 应激性溃疡防治专家建议（2015 版）［J］. 中华医学杂志，2015，95（20）：1555 - 1557.

[6] Tian J，Wang Q，Yang B. Construction of the head finite element model and craniocerebral injury in facial collision accident［J］. Mechanika，2019，25（3）：231 - 239.

[7] 王冰月，姜埃利，李春红，等. 西沙必利对老年腹膜透析患者消化道症状及胃肠激素影响的研究［J］. 中华老年医学杂志，2020，39（2）：172 - 175.

[8] 付嘉明，梁群. 补中益气汤联合西医常规疗法对脓毒症继发胃肠功能障碍患者胃肠功能及预后的影响［J］. 上海中医药杂志，2020，54（11）：60 - 63.

[9] 申明，张铭光，王瑞，等. 血凝酶联合奥美拉唑钠治疗消化性溃疡对患者胃酸分泌功能及血清 EGF VEGF SOD 水平的影响［J］. 河北医学，2019，25（12）：1941 - 1945.

[10] Guvenc Y，Sakar M，Niftaliyev S，et al. Penetrating craniocerebral injury by the hook of a school desk［J］. Pediatr Neurosurg，2021，56（2）：152 - 156.

[11] Rosati LM，Vezzetti A，Redd KT，et al. Early anticoagulation or antiplatelet therapy is critical in craniocervical artery dissection：results from the compass registry［J］. Cerebrovasc Dis，2020，49（4）：1 - 6.

[12] 郑朝怡. 推拿配合针灸疗法治疗脾胃虚弱型功能性消化不良的临床疗效及对患者胃动力、血清胃肠激素水平的影响［J］. 解放军预防医学杂志，2019，37（3）：158 - 159，161.

[13] 李京，王东旭，朱宏斌，等. 生长抑素联合兰索拉唑治疗对消化性溃疡患者血清胃泌素炎症因子及不良反应的影响［J］. 河北医学，2019，25（10）：1638 - 1642.

[14] 高慧，杨洁，胡云霞，等. 升降散对重型颅脑损伤患者胃肠功能障碍及预后影响的临床研究［J］. 中国中医急症，2019，28（4）：565 - 567，571.

[15] 黄耀，贾庆生. 兰索拉唑治疗胃食管反流病的疗效及安全性［J］. 实用临床医药杂志，2020，24（4）：94 - 96，100.

（收稿日期：2021-05-25）