

血清胃蛋白酶原指导质子泵抑制剂在功能性消化不良中的应用价值

宁琳, 韦良宏, 陈海东, 韦良鹏, 谭宗连, 劳雪莲

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号:Z2016074)

作者单位: 535001 广西,钦州市第一人民医院消化内科

作者简介: 宁琳(1984-),女,医学硕士,主治医师,研究方向:胃肠动力学。E-mail:18677705821@163.com

通讯作者: 韦良宏(1973-),男,医学硕士,主任医师,研究方向:胃肠动力学。E-mail:Yongful973@sina.com

[摘要] **目的** 探讨血清胃蛋白酶原(pepsinogen,PG)在预测功能性消化不良(functional dyspepsia,FD)患者中使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPIs)疗效的可行性。**方法** 选择该院2016-03~2019-03诊断为FD的患者100例。所有患者均接受雷贝拉唑治疗(1次/d,20 mg/次),在接受治疗前均抽取血清进行PG I、PG II检测。治疗4周后以症状评分量表(GSRS)对研究对象进行症状评分,根据评分将研究对象分为有效组(54例)和无效组(46例),比较两组治疗前的PG I、PG II、PG I/PG II比值(PGR)水平。PG I、PG II、PGR与PPIs疗效相关性分析采用Spearman秩相关分析。**结果** 有效组治疗前的血清PG I、PGR水平高于无效组,差异有统计学意义($P < 0.05$);PG II水平低于无效组,差异无统计学意义($P > 0.05$);无效组治疗前的血清PGR异常检出率高于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman秩相关分析结果显示,PG I、PGR与治疗后症状积分降低值呈正相关($P < 0.05$)。**结论** FD患者治疗前的PG水平对预测PPIs治疗FD患者的疗效具有临床指导价值。

[关键词] 血清胃蛋白酶原; 功能性消化不良; 质子泵抑制剂; 疗效

[中图分类号] R 573.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)11-1199-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.13

The application value of serum pepsinogen guiding proton pump inhibitors in treatment of functional dyspepsia NING Lin, WEI Liang-hong, CHEN Hai-dong, et al. Department of Digestive Medicine, the First People's Hospital of Qinzhou City, Guangxi 535001, China

[Abstract] **Objective** To explore the feasibility of serum pepsinogen(PG) in predicting the efficacy of proton pump inhibitors(PPIs) in patients with functional dyspepsia(FD). **Methods** One hundred patients with FD were selected in our hospital from March 2016 to March 2019. All the patients were treated with rabeprazole(20 mg, qd), and before the treatment, the serum of all the patients was taken for prostaglandin I (PG I) and prostaglandin II (PG II) detections. After 4 weeks of treatment, the research subjects were divided into the effective group($n = 54$) and the ineffective group($n = 46$) according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale(GSRS). The levels of PG I, PG II and PGR(PG I/PG II) were compared between the two groups before treatment. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlations of PG I, PG II and PGR with the therapeutic effect of PPIs. **Results** The levels of serum PG I and PGR in the effective group were significantly higher than those in the ineffective group before treatment($P < 0.05$). The level of PG II in the effective group was lower than that in the ineffective group, but with no significant difference($P > 0.05$). The abnormal rate of serum PGR in the ineffective group was significantly higher than that in the effective group before treatment($P < 0.05$). The results of Spearman rank correlation analysis showed that PG I and PGR were positively correlated with the reduction of symptoms scores after treatment($P < 0.05$). **Conclusion** The PG level of FD patients before treatment has clinical guiding value in predicting the efficacy of PPIs in FD patients.

[Key words] Serum pepsinogen; Functional dyspepsia (FD); Proton pump inhibitors (PPIs); Therapeutic effect

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是一种或一组起源于胃十二指肠区域的, 以餐后饱胀感、上腹痛或早饱等症状为主, 但无消化道器质性病变, 且病因尚不十分明确的疾病^[1]。目前研究^[2]表明, 胃酸分泌异常及十二指肠酸暴露是 FD 发病的主要机制之一。质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 能够降低壁细胞中质子泵酶 (即 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶) 的活性, 从而抑制胃酸分泌, PPIs 是治疗 FD 的主要药物, 许多临床研究结果也支持 FD 患者进行 PPIs 治疗, 其已被纳入《中国功能性消化不良专家共识意见 (2015 年, 上海)》^[3]。然而, 也有研究^[4]表明, PPIs 可能对部分 FD 患者, 特别是胃酸分泌正常或降低的患者的疗效不佳, PPIs 治疗使用方案需遵循个体化原则。另外, 由于 PPIs 治疗价格昂贵, 对 PPIs 疗效的评估与预测, 有效筛选 PPIs 治疗获益的患者, 对 FD 个体化治疗方案的制定有重要意义。血清胃蛋白酶原 (pepsinogen, PG) 可反映胃黏膜及胃酸的分泌状态。有学者发现, H_2 受体阻滞剂在 PG I / PG II 比值 (PGR) 水平较高患者中的疗效显著优于 PGR 水平较低者 (PGR < 4.5)^[5]。目前, PPIs 对 FD 患者的疗效预测主要依靠症状的分类, 但效果不佳, PG 虽在 FD 的辅助诊治中受到重视, 但鲜有 PG 在 PPIs 对 FD 患者的疗效预测方面的研究。本研究旨在探讨 PG 在预测 PPIs 对 FD 患者疗效的临床价值, 为该人群个体化治疗方案的制定提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2016-03 ~ 2019-03 在钦州市第一人民医院就诊的 100 例 FD 患者为研究对象, 男 51 例, 女 49 例, 平均年龄 (43.24 ± 13.21) 岁。纳入标准: (1) 年龄 18 ~ 70 岁。 (2) 符合罗马 III 标准诊断^[3] 的 FD 患者 (需符合以下条件: ①早饱、上腹痛、上腹烧灼感等反复发作; ②症状出现 ≥ 6 个月; ③无肝胆胰疾病、糖尿病、肾病、结缔组织病等; ④无腹部手术史; ⑤胃肠镜检查、消化道钡餐无消化性溃疡、反流性食管炎、肿瘤、糜烂等上消化道器质性疾病; ⑥无酗酒及药物滥用史)。排除标准: (1) 体检前 4 周使用抑酸类药物及促胃肠动力药物者; (2) 长期应用糖皮质激素等激素类药物者; (3) 伴有急性感染、酒精性肝病、慢性病毒性肝炎、消化道手术史、恶性肿瘤及严重的心肺功能不全者; (4) 胃肠镜检查发现消化道器质性病变患者。

1.2 治疗方法 所有研究对象均予以药物雷贝拉唑 (四川迪康科技药业股份有限公司) 治疗, 口服, 1 次/d, 20 mg/次, 连续服药 4 周。

1.3 观察指标 症状评分标准参照症状评分量表 (GSRS)^[6], 分别对患者治疗前后症状 (包括上腹痛、早饱、饱胀不适及上腹有烧灼感等 4 类症状) 进行评分。每个症状的严重程度被定义为: 无 (0 分)、轻度 (1 分)、中度 (2 分)、重度 (3 分)。症状的严重程度即为评估所得的总分数。治疗后症状积分降低值 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分, 数值 ≥ 0.3 的患者被定义为治疗有效, 否则定义为无效^[5]; 根据治疗后症状积分降低值将研究对象分为有效组及无效组。在患者治疗前, 于清晨以分离胶管或者促凝管采集患者空腹肘静脉血 2 ~ 4 ml, 室温放置 30 min, 取上层血清, 离心机离心 (2 000 r/min, 10 min) 后取上清标本贮存于 -20 °C 冰箱中待测。以酶联免疫吸附法 (ELISA) 定量检测血清 PG I、PG II 水平, 试剂盒 (批号 601220.02CN) 购自芬兰 BIOHIT 公司。以深圳雷杜 RP6000 全自动酶标仪对实验结果进行检测。并计算 PGR, 以 PGR < 6.05 定义为“异常”^[7,8]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理。采用 K-S 检验对计量资料进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 t 检验, 不符合正态分布的计量资料以中位数 (M) 和四分位间距 (Q) 表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。PG I、PG II、PGR 与 PPIs 治疗后症状积分降低值的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 本研究共纳入研究对象 100 例, 其中 PPIs 治疗无效者 46 例, 有效者 54 例。两组间年龄、性别、文化程度、病程、GSRS 评分方面比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	文化程度		病程 (年)	GSRS 评分 (分)
		男	女		文盲	非文盲		
无效组	46	23	23	42.71 ± 13.75	2	44	3.36 ± 1.97	8.52 ± 1.94
有效组	54	28	26	43.68 ± 12.83	3	51	3.18 ± 1.89	8.72 ± 1.92
t/χ^2	-	0.034	0.365	0.076	0.466	0.517		
P	-	0.854	0.716	0.782	0.643	0.607		

2.2 两组血清 PG I、PG II、PGR 水平比较 有效组血清 PG I、PGR 水平高于无效组, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 有效组血清 PG II 水平低于无效组, 但差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。

表2 两组血清PG I、PG II、PGR水平比较(M,Q)

组别	例数	PG I (ng/ml)	PG II (ng/ml)	PGR
无效组	46	59.31(63.35)	10.21(12.74)	5.89(6.01)
有效组	54	95.04(74.83)	10.10(16.27)	7.92(7.77)
Z	-	-3.506	-0.634	-2.936
P	-	0.005	0.520	0.003

2.3 两组PGR异常检出率比较 无效组中PGR异常28例(60.9%),有效组中PGR异常22例(40.7%),无效组PGR异常检出率高于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组PGR异常检出率比较[n(%)]

组别	例数	正常	异常
无效组	46	18(39.1)	28(60.9)
有效组	54	32(59.3)	22(40.7)

注: $\chi^2 = 4.026, P = 0.045$

2.4 PG I、PG II及PGR与治疗症状积分降低值的相关性分析结果 Spearman秩相关分析结果显示,患者治疗前PG I ($r_s = 0.307, P = 0.002$)、PGR ($r_s = 0.480, P = 0.000$)与治疗症状积分降低值呈正相关($P < 0.05$);PG II与治疗症状积分降低值无显著相关($r_s = 0.112, P = 0.226$)。

3 讨论

3.1 近年来,FD在国内外发病率处于较高水平^[9],但其发生机制尚不清楚。有动物研究^[10]发现,十二指肠酸化可增高大鼠对胃扩张的敏感性,引起消化不良症状。另外,有研究^[11]发现FD患者自发性酸暴露时间越长,其消化不良症状积分越高。虽部分FD患者的胃酸分泌水平较正常人增高,但也有部分FD患者的胃酸水平与健康者相比并无明显差异,甚至低于正常人,高胃酸仅是FD的发病机制之一。因此,对于非胃酸增高的FD的患者,PPIs治疗不一定能使患者获益^[12]。目前,使用PPIs治疗的FD病例每年都在增加,这导致了不必要的医疗费用增加以及患者肠内菌群失调等问题^[13]。应遵循个体化原则来选择适用PPIs的FD患者进行治疗。

3.2 目前,判断PD患者是否需要接受PPIs治疗倾向于依靠罗马III标准对FD的分型,但其使用标准最终主要依据患者的临床症状,而不是实际的胃酸分泌情况,对于用药的指导意义有限^[14]。因此,了解患者的胃酸分泌情况对选择PPIs治疗具有重要意义。但是,胃酸检测的费用高,且操作具有侵入性,应用范围窄。PG I是反映胃泌酸腺细胞功能的

指标,而PG II与胃底黏膜病变的相关性大,其升降水平与胃底腺管萎缩、胃上皮化生或假幽门腺化生、异性增殖有关^[15]。研究^[16]表明,PG I含量随胃酸分泌增加而增加,而胃酸分泌减少时,PG I水平降低,PG II水平升高。PG的检测费用较低,正逐渐应用于胃黏膜状态及胃酸分泌的检测^[17]。

3.3 有研究^[18]表明,腹痛型FD患者的血清PG I水平较腹胀及上腹不适型FD患者高。也有国内研究^[19,20]显示,PG可以预测和反映PPIs的治疗效果,随着PPIs治疗时间的延长,患者胃酸水平及PG I水平均呈逐步递减的趋势。Shan等^[21]对60例使用低剂量阿司匹林预防冠心病的患者进行临床研究,发现PG I、PGR升高与胃酸主导胃黏膜损害风险密切相关,提示了积极抑酸的必要性,PG I水平可作为判断患者是否需要接受抑酸治疗的一项指标。与上述研究相似,本研究发现PPIs治疗有效组PG I、PGR水平高于无效组,Spearman秩相关分析结果显示,PG I ($r_s = 0.307, P = 0.002$)、PGR ($r_s = 0.480, P = 0.000$)与治疗症状积分降低值呈正相关($P < 0.05$),提示患者的PG I、PGR水平越高则越可能从PPIs治疗中获益。这可能是由于PG I、PGR升高与胃酸分泌较高有关,而PPIs作为强抑酸剂针对病因进行治疗,使患者获得良好的治疗效果。另外,本研究结果显示,PPIs治疗有效组与无效组之间的PG II水平差异无统计学意义($P = 0.520$),这可能是因为PG II并非由泌酸细胞分泌,其主要反映胃黏膜萎缩程度,与胃酸分泌关联较小。但是,Kawamura等^[22]的研究结果发现,对于合并幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染的FD患者,PG II水平较低者可因Hp治疗而获益,治疗后患者的PG II水平升高,而PPIs是根除Hp的主要药物之一,因此,对于PG II是否能用于指导FD患者接受PPIs用药方案仍需进一步的研究。

3.4 Yoshikawa等^[5]研究发现,在13例PGR ≥ 4.5 的FD患者中,有10例(77%)对抑制胃酸治疗有效,而PGR ≤ 3.0 的8例FD患者中只有1例(13%)在抑酸治疗中获益。在日本和欧美地区,PGR ≤ 4.5 被用于诊断广泛萎缩性胃炎及胃酸分泌减少,而我国学者一般采用PGR ≤ 6.05 作为诊断的界值^[7,8]。本研究以PGR ≤ 6.05 作为PGR异常的诊断界值,结果发现,PPIs治疗无效组中PGR异常的检出率显著高于有效组(60.9% vs 40.7%, $P = 0.045$),提示PGR ≥ 6.05 的患者更可能在PPIs治疗中获益。

综上所述,PG对PPIs治疗在FD患者中的疗效

预测具有一定的临床指导价值,但是由于FD发病机制复杂,其是否能够准确指导FD患者的用药方案仍需进一步的研究。

参考文献

- 1 宁琳,韦良宏,陈海东,等.功能性消化不良与代谢综合征及其组分的相关性[J].医学研究杂志,2019,48(1):122-126.
- 2 Tack J, Camilleri M. New developments in the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia[J]. Curr Opin Pharmacol, 2018, 43: 111-117.
- 3 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组.中国功能性消化不良专家共识意见(2015年,上海)[J].中华消化杂志,2016,36(4):217-229.
- 4 Mayanagi S, Kishino M, Kitagawa Y, et al. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy[J]. Tohoku J Exp Med, 2014, 234(3):237-240.
- 5 Yoshikawa I, Murata I, Kume K, et al. Serum pepsinogen can predict response to H₂ - receptor antagonist in patients with functional dyspepsia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(10):1805-1809.
- 6 程秀英,邱清武,梁敬川,等.功能性消化不良辅以艾司西酞普兰联合坦度螺酮临床疗效研究[J].临床消化病志,2018,30(6):359-361.
- 7 Cao Q, Ran ZH, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin -17 and Helicobacter pylori, immunoglobulin G antibodies[J]. J Dig Dis, 2007, 8(1):15-22.
- 8 杨文泰.胃蛋白酶原与胃部疾病相关性的研究进展[J].江西医药,2018,53(4):398-400.
- 9 黄云花,王克敏,李宁,等.南宁地区三甲医院护理人员功能性消化不良调查研究[J].中国临床新医学,2015,8(12):1198-1201.
- 10 Nakata-Fukuda M, Hirata T, Keto Y, et al. Inhibitory effect of the selective serotonin 5-HT₃ receptor antagonist ramosetron on duodenal acidification-induced gastric hypersensitivity in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 731:88-92.
- 11 Miwa H, Oshima T, Tomita T, et al. Recent understanding of the

- pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center[J]. J Gastroenterol, 2019, 54(4):305-311.
- 12 邓葵,刘纯伦.胃酸与功能性消化不良[J].胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(9):1058-1061.
 - 13 Revaiah PC, Kochhar R, Rana SV, et al. Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics[J]. JGH Open, 2018, 2(2):47-53.
 - 14 Russo F, Chimienti G, Clemente C, et al. Gastric Activity and Gut Peptides in Patients With Functional Dyspepsia: Postprandial Distress Syndrome Versus Epigastric Pain Syndrome[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(2):136-144.
 - 15 张旭艳,白成,陈慧群.血清PG及IL-8联合检测对慢性胃炎患者胃黏膜损伤程度的评估价值[J].山东医药,2019,59(1):52-54.
 - 16 柳晖,刘菲.血清胃蛋白酶原和幽门螺杆菌感染与阿司匹林相关胃十二指肠损伤的相关性研究[J].胃肠病学,2018,23(1):8-12.
 - 17 Miraglia C, Moccia F, Russo M, et al. Non-invasive method for the assessment of gastric acid secretion[J]. Acta Biomed, 2018, 89(8-S):53-57.
 - 18 聂锦山,金魁莺,朱建新,等.老年功能性消化不良患者血清胃蛋白酶原I、II和胃泌素-17的水平及意义[J].中国老年学杂志,2013,33(16):4002-4003.
 - 19 余子兰.埃索美拉唑对消化道溃疡患者血清胃蛋白酶原水平的影响[J].临床合理用药杂志,2016,9(19):87-88.
 - 20 顾红.老年胃食管反流病患者血清胃蛋白酶原的变化及其与反流症状评分的关系[J].中国老年学杂志,2016,36(6):1390-1391.
 - 21 Shan J, Lei H, Shi W, et al. High Serum Pepsinogen I and beta Helicobacter pylori Infection Are Risk Factors for Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury[J]. Dig Dis, 2018, 36(1):66-71.
 - 22 Kawamura Y, Funaki Y, Yoshimine T, et al. Characteristics and Predictive Factor of Helicobacter pylori-Associated Functional Dyspepsia in Japanese Patients[J]. Digestion, 2019, 2019:1-9.

[收稿日期 2019-04-22][本文编辑 余军 吕文娟]