

· 指南与共识 ·

《消化酶制剂在老年人消化不良中的应用专家共识 (2018)》解读



郑松柏 王璐

专家简介: 郑松柏, 复旦大学附属华东医院副院长, 老年病科及消化内科主任医师、教授。现任中华医学会老年医学分会委员及老年消化学组组长, 中华医学会消化病学分会老年消化协作组副组长, 上海市医学会老年医学专科分会候任主任委员, 上海市医师协会老年医学科医师分会副会长, 上海市医学会内科学分会委员; 《中华老年医学杂志》、《中华老年病研究电子杂志》、《中国新药与临床杂志》副总编, 以及《中华多器官疾病杂志》、《国际老年医学杂志》、《老年医学与保健》、《上海预防医学》等杂志编委。从事消化病、老年病的临床和研究工作 30 余年。以第一作者或通信作者发表包括 SCI 在内的专业论文 120 余篇, 近 4 年组织制定老年消化病方面的全国专家共识 3 部, 均在《中华老年医学杂志》发表, 得到广大同行高度评价并积极采用。主编《现代内科疾病诊断与治疗学》、《老年医学概论》、《幽门螺杆菌感染》、《食管反流病》等专著, 副主编人卫版《老年医学》教材, 参编专著多部。曾获国家教育部科技进步三等奖等獎項以及上海市高尚医德奖和局级、院级先进工作者等荣誉多项。

《消化酶制剂在老年人消化不良中的应用专家共识 (2018)》^[1] (以下简称《共识》) 由中华医学会老年医学分会老年消化学组组织国内专家历时 2 年、多次讨论、数易其稿后制订完成, 并于今年 6 月在《中华老年医学杂志》上发布。共识发布后得到广大同行的普遍肯定, 认为本《共识》对老年人消化酶与消化不良的有关问题进行了梳理, 具有较强的临床实用指导性, 同时我们也收到了一些意见、建议甚至质疑。现就《共识》有关内容以及同行提出的问题进行解读和说明, 供临床参考。

一、老年人消化不良的特点

消化不良可能是临床上最常见的一组症候群, 一般将经常规检查 (内镜、影像学、生化等) 证实存在相关器质性疾病的称为器质性消化不良 (organic dyspepsia, OD), 其他则称为功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD)^[2]。临床上长期以来一直强调胃动力、胃酸和内感异常等身体或精神心理因素是 FD 的主要病因, 但罗马基金会在罗马 IV 标准中已提出, 所谓功能性疾病也必定是有某

种客观的病理生理因素在起作用, 仅因习惯仍沿用“功能性”一词; 同时认为增龄是重要危险因素之一^[3], 增龄相关的消化酶分泌不足也是重要的发病因素。显然, 老年人是 FD 的高发人群, 同时也是上消化道和肝胆胰器质性疾病 (尤其是恶性肿瘤) 的高发人群, 因此老年人也是 OD 的高发人群。由此可见, 老年人消化不良常常是 FD 与 OD 叠加, 较之中青年人发病率更高、病情更重。

二、老年人消化不良的重要发病因素——胰腺外分泌不足

人体分泌消化酶的腺体包括唾液腺、胃底腺、胰腺等, 其中胰腺最为重要, 其分泌的消化酶最全 (包括淀粉酶、脂肪酶、蛋白酶等)、量最大, 还能分泌大量的碳酸氢盐。但老年人尤其是高龄老年人的胰腺, 无论是结构还是功能均已全面退化。

结构上的退化显示, 老年人胰腺质量减轻^[4]、体积缩小^[5]、质地变硬^[6]、胰管扩张^[7-8]等, 尤其是胰腺组织脂肪化、纤维化、腺泡实质减少^[9-11], 而且胰腺外分泌功能细胞 (腺泡细胞) 的超微结构明显退化 (如腺泡细胞体积变小, 细胞空泡化明显, 胞核固缩, 胞内线粒体脱水、肿胀和空泡化明显, 粗面内质网扩张且排列松散, 脂滴、溶酶体数量增多, 细胞顶部酶原颗粒减少等)^[12]。

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2018.04.001

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华东医院老年医学科
通信作者: 郑松柏, Email: songbai1009@163.com

结构是功能的载体,相关研究证实,老年人胰腺的基础外分泌和外分泌储备功能均明显降低。Torigoe 等^[13]采用动态磁共振胆胰造影技术评估胰腺外分泌功能与增龄的关系,将 53 例研究对象分为 3 组(年龄 < 40 岁组、40 ~ 70 岁组和 > 70 岁组),以动态图像所显示的胰液在标记区域流淌的距离远近和扫描 1 个序列图像(20 张)时间内的胰液分泌次数作为评估胰腺外分泌水平的指标,距离远近分为 5 个等级(0 级:无胰液分泌,1 级:< 5 mm,2 级:5 ~ 10 mm,3 级:11 ~ 15 mm,4 级:> 15 mm),结果显示 3 组研究对象的平均分泌水平等级分别是 2.48、1.48、0.36 ($P < 0.001$);平均分泌次数分别是 16.2、11.9、4.8 次 ($P < 0.001$),可见胰腺外分泌水平随增龄明显降低。Bülow 等^[14]选取 995 例健康且血清脂肪酶及淀粉酶水平正常的研究对象,采用肠促胰素增强磁共振胆胰管成像技术评估其胰液分泌量,结果显示 20 ~ 29 岁组男女胰液分泌水平分别为 10.8、10.2 ml/min,80 ~ 89 岁组男女胰液分泌水平分别为 7.3、6.7 ml/min,可见高龄老年组男女胰液分泌水平平均明显下降,其中高龄老年女性下降高达约 30%。另有文献报道,老年人胰腺外分泌功能不全发病率高达 11.5% ~ 21.6%^[15-17]。

以上均以无胰腺疾病或糖尿病患者为研究对象,若患有胰腺疾病或行胰腺手术后,其外分泌功能(包括胰酶分泌)受损则更为严重,可发生胰腺相关器质性消化不良。由此可见,老年人消化不良补充消化酶制剂有充分的理论和临床依据。

三、老年人消化不良的评估

老年人消化不良的评估(包括治疗前和治疗后)应以临床评估为主,在《老年人功能性消化不良诊治专家共识》^[2]及本《共识》中已有介绍,若疑为胰腺外分泌功能不全,临床评估应有所侧重^[18]。消化酶不足或缺乏的实验评估较为客观,方法较多:①粪常规、粪脂镜检,简便易行,可作为筛查。②粪脂定量和脂肪平衡试验操作繁杂、费时,实际应用少。③近 10 余年来,国外应用较多的是粪弹性蛋白酶-1(fecal elastase-1, FE-1)测定^[15-17]。FE-1 测定方法简便、无创,与胰弹性蛋白酶相关性及其稳定性好,且结果不受胰酶替代疗法影响,能更好地反映胰腺外分泌功能,其特异性及敏感性均较高,结果可靠,适合于老年患者。FE-1 < 200 $\mu\text{g/g}$ 为胰腺外分泌功能不全,FE-1 < 100 $\mu\text{g/g}$ 为严重胰腺外分泌功能不全。

目前,FE-1 检测在国内的临床应用仅见少许报道^[19-20]。与有关供应商合作,进行多中心临床研究,建立我国 FE-1 检测的规程和正常值,将 FE-1 检测开发成为一种常规开展的临床实验检测项目,以客观、准确评估胰腺外分泌功能不全,为临床合理应用消化酶制剂提供科学依据,这应是国内同行需尽早开展的工作。

四、消化酶制剂应用的适应证及时机

不少同行认为,老年人普遍存在消化酶分泌功能减退,而消化酶制剂安全性良好,因此无需强调其应用的适应证及时机。但本共识专家组仍以严谨的态度,结合国内外文献提出了 5 项消化酶制剂应用的适应证及时机,值得参考。如能结合 FE-1 检测结果则更为精准。

五、消化酶制剂的选择及老年人消化不良治疗的策略

《共识》详细介绍了目前临床常用的 5 种消化酶制剂(多酶片、胰酶肠溶胶囊、复方消化酶胶囊、复方阿嗪米特肠溶片和米曲菌胰酶片)的组成成分、工艺特点、临床疗效和禁忌证,各有其特点,可根据临床实际需要选用^[1]。但需要指出的是,尽管胰腺外分泌不足是老年人消化不良的重要发病因素,但并非全部因素,因此对于老年消化不良患者,全面综合的临床评估是基础^[2],再结合必要的辅助检查进行甄别和判断,针对主要的病理生理因素给予单药或联合用药治疗,例如:FD 之餐后不适综合征,以促动力药为主,必要时辅以抑酸剂或消化酶制剂;FD 之上腹痛综合征,以抑酸剂为主,必要时辅以促动力药或消化酶制剂;FD 或 OD 之胰腺外分泌功能不全,以补充消化酶制剂为主,必要时辅以促动力药;对伴有焦虑抑郁症状的消化不良患者,同时应给予心理疏导和充分的心理支撑,必要时口服抗焦虑抑郁药物,严重者转精神心理专科诊治。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会老年医学分会老年消化组. 消化酶制剂在老年人消化不良中应用中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(6): 605-611.
- [2] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人功能性消化不良诊治专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(7): 698-705.
- [3] Drossman DA, Hasler WL. ROME IV-Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain Interaction[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6):1257-1261.

- [4] Stamm BH. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease[J]. Hum Pathol, 1984, 15(7):677-683.
- [5] Caglar V, Songur A, Yagmurca M, et al. Age-related volumetric changes in pancreas: a stereological study on computed tomography[J]. Surg Radiol Anat, 2012, 34(10):935-941.
- [6] Janssen J, Papavassiliou I. Effect of aging and diffuse chronic pancreatitis on pancreas elasticity evaluated using semiquantitative eus elastography[J]. Ultrascall Med, 2013, 35(3):253-258.
- [7] Sato T, Ito K, Tamada T, et al. Age-related changes in normal adult pancreas: MR imaging evaluation[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(9):2093-2098.
- [8] Glaser J, Stienecker K. Pancreas and aging: a study using ultrasonography[J]. Gerontology, 2000, 46(2):93-96.
- [9] Riccillo FL, Bracamonte MI, Cónsole GM, et al. Histomorphological and quantitative immunohistochemical changes in the rat pancreas during aging[J]. Biocell, 2004, 28(2):127.
- [10] Detlefsen S, Sipos B, Feyerabend B, et al. Pancreatic fibrosis associated with age and ductal papillary hyperplasia[J]. Virchows Arch, 2005, 447(5):800-805.
- [11] Gupta M, Kumar NA. Morphology and aging of the human adult pancreas: an electron microscopic study[J]. Acta Med Iran, 2018, 56(2):106-112.
- [12] 陈群, 李良庆, 陈少强. 大鼠增龄中胰腺超微结构的变化及胰岛的分布规律[J]. 四川解剖学杂志, 2005, 13 (2): 11-14.
- [13] Torigoe T, Ito K, Yamamoto A, et al. Age-related change of the secretory flow of pancreatic juice in the main pancreatic duct: evaluation with cine-dynamic MRCP using spatially selective inversion recovery pulse[J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 202(5):1022-1026.
- [14] Bülow R, Simon P, Thiel R, et al. Anatomic variants of the pancreatic duct and their clinical relevance: an MR-guided study in the general population[J]. Eur Radiol, 2014, 24(12):3142-3149.
- [15] Rothenbacher D, Löw M, Hardt PD, et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study[J]. Scand J Gastroenterol, 2005, 40(6):697-704.
- [16] Hedström A, Haas SL, Berger B, et al. Frequency of exocrine pancreatic insufficiency in 1105 patients with gastrointestinal symptoms[J]. Pancreatol, 2015, 15(3 Suppl):S74.
- [17] Herzig KH, Purhonen AK, Räsänen KM, et al. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus[J]. BMC Geriatr, 2011, 11:4.
- [18] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组, 中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会. 胰腺术后外分泌功能不全诊治的中国专家共识 (2018)[J]. 中华外科杂志, 2018, 56 (9): 641-645
- [19] 刘华龙, 彭耀荣, 刘纯霞, 等. 急性胰腺炎胰腺内外分泌功能的临床研究[J]. 胃肠病学与肝病学杂志, 2014, 23 (7): 834-836.
- [20] 徐章, 王永业. 粪弹性蛋白酶 -1 测定在糖尿病胃轻瘫患者中的意义[J]. 中国药物与临床, 2014, 14 (4): 490-491.

(收稿日期: 2018-10-08)

(本文编辑: 欧阳卿)

郑松柏, 王璐. 《消化酶制剂在老年人消化不良中的应用专家共识 (2018)》解读 [J/CD]. 中华老年病研究电子杂志, 2018, 5 (4): 1-3.