

# 胃铋镁联合标准三联疗法根除幽门螺旋杆菌的疗效观察

张静洁 孟宪梅 任丽梅 王 晶 周 怡 常志恒 江振宇

包头医学院第二附属医院消化科, 内蒙古包头 014030

**[摘要]** 目的 观察胃铋镁颗粒联合标准三联疗法根除幽门螺旋杆菌(Hp)的临床疗效。方法 选择 2012 年 12 月~2014 年 10 月包头医学院第二附属医院经  $^{13}\text{C}$ -尿素呼气试验确诊的 424 例 Hp 感染患者为研究对象, 并将其分为观察组(220 例)和对照组(204 例)。观察组给予胃铋镁颗粒及三联疗法(埃索美拉唑、克拉霉素、阿莫西林)10 d, 并继续服用胃铋镁颗粒及埃索美拉唑至 1 个月;对照组给予三联疗法, 疗程同观察组。停药后 4 周复查  $^{13}\text{C}$ -尿素呼气试验, 回顾性分析比较两组 Hp 根除效果及不良反应发生率。结果 观察组 Hp 根除率(91.8%)高于对照组(78.4%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组和对照组的不良反应发生率分别为 12.7%、13.7%, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 两组均未见严重不良反应。结论 胃铋镁四联疗法对于根治幽门螺旋杆菌效果更突出, 优于标准三联疗法, 且安全性接近, 值得临床推广。

**[关键词]** 幽门螺旋杆菌; 胃铋镁颗粒; 四联疗法; 三联疗法

**[中图分类号]** R573

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1673-7210(2015)05(c)-0136-04

## Curative effect observation of Compound Bismuth and Magnesium Granules combined with standard triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori*

ZHANG Jingjie MENG Xianmei REN Limei WANG Jing ZHOU Yi CHANG Zhiheng JIANG Zhenyu

Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia Autonomous Region, Baotou 014030, China

**[Abstract]** **Objective** To observe curative effect of Compound Bismuth and Magnesium Granules combined with standard triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* (Hp). **Methods** 424 Hp infected patients confirmed by  $^{13}\text{C}$ -urea breath test in the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College from December 2012 to October 2014 were selected as study objects, and they were divided into observation group ( $n = 220$ ) and control group ( $n = 204$ ). The observation group was given Compound Bismuth and Magnesium Granules and triple therapy (Esomeprazole, Clarithromycin, Amoxicillin) for 10 d, and then they were given Compound Bismuth and Magnesium Granules and Esomeprazole until one month. The control group was given triple therapy for the same treatment course as the observation group. After treatment for 4 weeks, all of the patients were reviewed by  $^{13}\text{C}$ -urea breath test. The Hp eradication rate and the incidence of ADR were compared between 2 groups by retrospective analysis. **Results** The Hp eradication rate of the observation group (91.8%) was higher than that of control group (78.4%), with a statistical significance ( $P < 0.05$ ). The incidence of ADR of the observation group and the control group was 12.7% and 13.7% respectively, with no statistical significance ( $P > 0.05$ ), serious ADR were rarely seen in the two groups. **Conclusion** Compared with standard triple therapy, Compound Bismuth and Magnesium Granules quadruple therapy has similar security but higher efficacy of Hp eradication. So, it is worthy of clinical promotion.

**[Key words]** *Helicobacter pylori*; Compound Bismuth and Magnesium Granules; Quadruple therapy; Triple therapy

幽门螺旋杆菌(Hp)是一种微需氧的革兰阴性

**[作者简介]** 张静洁(1984.8-),女,硕士研究生;研究方向:自身免疫性胰腺炎的相关研究。

**[通讯作者]** 孟宪梅(1966.4-),女,主任医师,包头医学院第二附属医院消化科主任;研究方向:内镜下微创诊疗技术。

螺旋菌,相关研究表明<sup>[1]</sup>,Hp 与消化性溃疡、胃癌、慢性胃炎、胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤等疾病存在着紧密的相关性,甚至可导致不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、慢性荨麻疹、糖尿病等。临床主要采用含质子泵抑制剂(PPI)三

联疗法治疗,然而近年来随着耐药性的上升,使用药物是否不断增加和药物的副作用影响值得研究与探讨。本研究回顾性总结包头医学院第二附属医院(以下简称“我院”)消化科经  $^{13}\text{C}$ -尿素呼气试验确诊的 424 例 Hp 感染患者的 Hp 根治方案,对比不同方案的疗效及药物副作用,以便于寻找根除 Hp 的最佳方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 12 月~2014 年 10 月到我院进行治疗的患者 424 例,其中男 208 例,女 216 例,平均年龄( $41.2 \pm 4.3$ )岁,将其分为观察组和对照组。观察组 220 例,男 96 例,女 124 例;平均年龄( $40.8 \pm 6.2$ )岁。对照组 204 例,男 112 例,女 92 例;平均年龄( $43.8 \pm 1.6$ )岁。两组性别、年龄等资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 入选及排除标准

入选标准:经  $^{13}\text{C}$ -尿素呼气试验确诊为 Hp 感染的患者,且所有患者均为初次接受根除 Hp 治疗,检查前 30 d 内患者未服用非甾体抗炎药、铋剂、质子泵抑制剂或抗菌药物<sup>[2]</sup>。排除标准:①检测前 30 d 内服用过非甾体抗炎药、PPI、抗菌药物及铋剂等药物;②并发消化道出血、恶性肿瘤;③有严重心、肺、肝、肾、脑疾病;④妊娠或哺乳期妇女;⑤对所观察的药物过敏者。

### 1.3 治疗方法

观察组给予胃铋镁颗粒[弘美制药(中国)有限公司,国药准字 H20045610]1 袋/次,3 次/d;同时给予三联疗法埃索美拉唑(阿斯利康制药有限公司,国药准字:H20046379)20 mg、克拉霉素(安康北医大制药股份有限公司,国药准字:H19990261)0.5 g、阿莫西林(四川制药制剂有限公司,国药准字:H20083614)1.0 g,2 次/d;用药 10 d 后,停止服用阿莫西林及克拉霉素,继续服用胃铋镁颗粒及埃索美拉唑至 1 个月。对照组给予三联疗法,用法用量及疗程同观察组。其中阿莫西林及克拉霉素嘱患者饭后半小时服药,以减轻患者服药后腹部不适症状。

### 1.4 疗效评价标准

患者停药所有治疗药物 4 周后进行  $^{13}\text{C}$ -尿素呼气试验,阴性者判断为根除,阳性者为未根除。

### 1.5 统计学方法

数据采取 SPSS 17.0 软件进行数据处理,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 Hp 根除结果比较

观察组 Hp 根除率为 91.8%,对照组为 78.4%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 Hp 根除结果比较[n(%)]

组别	例数	根除	未根除
观察组	220	202(91.8)	18(8.2)
对照组	204	160(78.4)	44(21.6)

### 2.2 不良反应

治疗期间可能与药物治疗有关的不良反应有:观察组 28 例患者发生不良反应:腹胀 6 例、腹泻 12 例、黑便 5 例、口苦 3 例、皮疹 1 例、发热 1 例;对照组 28 例患者发生不良反应:腹胀 12 例、口苦 8 例、皮疹 3 例、恶心 4 例、头晕 1 例。观察组和对照组的不良反应发生率分别为 12.7%和 13.7%,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组不良反应均较轻微,均未见严重不良反应发生。

## 3 讨论

Hp 是一种单极、多鞭毛、螺旋形弯曲的细菌,在胃黏膜上皮细胞表面常呈典型的螺旋状或弧形。自 1983 年发现 Hp,这种革兰染色阴性微需氧螺旋杆菌已被广泛研究,人类是其唯一宿主<sup>[3-5]</sup>。Hp 是胃癌发生、发展中的一个危险因素,世界卫生组织已将 Hp 感染列入 1 类致癌因子<sup>[6]</sup>。流行病学调查发现消化道疾病以慢性胃炎和消化性溃疡最为多见<sup>[7]</sup>。Hp 感染可导致 3 种不同类型的慢性胃炎:浅表性胃炎、弥漫性胃炎、多灶萎缩性胃炎<sup>[8]</sup>。目前 Hp 对胃黏膜损伤机制尚未完全明了。研究认为其致病机制包括 Hp 的定植、毒素引起的胃黏膜损伤、宿主免疫应答介导的胃黏膜损伤以及 Hp 感染后胃泌素和生长抑素调节失衡所致的胃酸分泌异常等。关于 Hp 在溃疡形成中的致病机制主要有以下 4 种学说<sup>[9]</sup>:①“漏屋顶学说”:即“无酸无溃疡”,抑制胃酸只能获得短期的疗效,根除 Hp 后黏膜修复(修好屋顶)才能达到治愈溃疡病的目的。②“胃泌素-胃酸学说”:即 Hp 形成的“氨云”可使胃窦部 pH 值增高,胃泌素反馈性增加而导致胃酸分泌增加,在十二指肠溃疡的形成中起重要作用。③胃上皮化生学说:Hp 通过定植于十二指肠内的胃化生上皮,引起黏膜损伤并导致十二指肠溃疡形成。④介质冲洗学说:Hp 感染可以导致多种炎性介质失访,炎性介质在胃排空时到达十二指肠而致溃疡发生。同时,Hp 感染还能增加上消化道出血和溃疡穿孔。一些所谓难治性溃疡患者在成功根除 Hp 之后其溃疡得

以愈合,根除 Hp 也能减少溃疡复发<sup>[10]</sup>,并有助于有效预防再出血的发生。《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》将 Hp 阳性的慢性胃炎伴消化不良症状者、慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂列为推荐根除 Hp 治疗,将消化性溃疡列为强烈推荐根除 Hp 治疗<sup>[11]</sup>。

在根除 Hp 过程中,一直存在着疗程和用药方式上的争议,目前,国内外 Hp 根除治疗大多采用 PPI 和/或铋剂联合两种抗生素的三联或四联疗法,常用的抗生素包括克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮、甲硝唑等。埃索美拉唑、阿莫西林及克拉霉素是三联疗法治疗中常用的药物。然而,在广泛根除 Hp 治疗的同时,Hp 对抗生素产生的耐药率不断升高<sup>[12]</sup>,导致根除率逐渐下降<sup>[13-14]</sup>。

本研究选用埃索美拉唑、阿莫西林、克拉霉素及胃铋镁作为根除 Hp 的基本药物。PPI 是胃酸相关性疾病首选药物<sup>[15]</sup>,埃索美拉唑作为新型 PPI,它是奥美拉唑的左旋异构体,能够对胃黏膜细胞壁、分泌小管产生作用,从而抑制  $H^+-K^+-ATP$  酶及胃酸分泌,其药物的生物利用度较高、肝脏清除率较低,标准治疗剂量的埃索美拉唑可使得胃内环境的 pH 值持续升高,时间明显延长,抑制胃酸分泌的药理功能更为强大和持久,具有持久的抑酸作用<sup>[16]</sup>。阿莫西林是根治 Hp 唯一的  $\beta$ -内酰胺类药物,在胃内酸性条件下能保持稳定的抗菌活性,通过阻碍细菌细胞壁合成而发挥其杀菌作用<sup>[17]</sup>。克拉霉素具有稳定酸性,能阻断细胞核蛋白 50S 亚基的联结,可对细菌细胞核酸产生作用,并对蛋白质的合成进行抑制<sup>[18]</sup>。

本研究选用的胃铋镁颗粒为复方制剂,含铝酸铋、重质碳酸镁、碳酸氢钠、甘草浸膏粉、弗郎鼠李皮、茴香粉、芦荟、石菖蒲。铝酸铋可在溃疡表面形成保护膜,促进溃疡的愈合,并具有杀灭 Hp 作用;碳酸氢钠、重质碳酸镁可中和胃酸(抗酸);茴香能降低胃的张力,随后又刺激使其蠕动正常化,缩短排空时间,增进肠张力及蠕动,促进气体的排出,有减轻胃肠胀气、镇痛的作用<sup>[19]</sup>;芦荟具有预防和治疗胃溃疡的作用,并能抑制溃疡致病因子胃酸及胃蛋白酶的分泌,还具有增加肠道蠕动、通便的作用<sup>[20]</sup>;石菖蒲为天南星科多年生草本植物,可促进消化,调节胃肠运动<sup>[21]</sup>,制止胃肠异常发酵,并能缓解肠管平滑肌痉挛<sup>[22]</sup>,有健胃的功效;甘草中所含的三萜类(甘草酸类)和黄酮类物质是甘草抗溃疡的两大主要活性成分,药理研究表明,甘草有抗溃疡、保护溃疡面、解除平滑肌痉挛、抗炎等多方面作用,甘草中的总黄酮具有解痉、抑制胃酸分泌、降低胃蛋白酶活性、增加胃壁黏液量、促进胃

黏膜前列腺素的合成、促进溃疡愈合、调节胃肠道功能作用<sup>[23]</sup>,能够很好地辅助消化性溃疡的治疗<sup>[24]</sup>。在 Hp 根除治疗过程中,胃铋镁可减弱攻击因子、增强防御因子,能够保护黏膜、杀灭 Hp、中和胃酸、改善胃肠动力。

本研究显示观察组四联疗法 Hp 根除率为 91.8%,明显高于对照组(78.4%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),考虑可能与药物协同作用有关。在不良反应方面,观察组 28 例患者发生不良反应,主要有腹胀、腹泻、黑便、口苦、皮疹、发热;对照组 28 例患者发生不良反应,主要有腹胀、口苦、皮疹、恶心、头晕等。观察组和对照组的不良反应发生率分别为 12.7%、13.7%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组均未见严重不良反应。在标准三联疗法根除 Hp 的基础上,加用胃铋镁,不但能提高 Hp 根除率,不良反应亦无明显升高。

目前随着 Hp 根除方案的广泛应用,耐药现象呈逐渐增多趋势,由此而导致使用最广泛的传统三联疗法根除率已经下降至不可接受的水平<sup>[25]</sup>。临床上采用了加大药量、延长治疗周期等手段,但治疗效果依然不明显。Hp 治疗和根除方法一直在变化,如三联疗法、四联疗法、序贯疗法、同步疗法等,因此抗菌药物越用越多,如序贯疗法<sup>[26]</sup>,实际已使用到三种抗生素,同时使用药物越来越多,不断增加药物不仅有可能增加不良反应,还使治疗失败后抗菌药物的选择余地减小。因此,我们应关注根治 Hp 药物的相互作用,合理用药以避免诱导耐药,提高 Hp 的根治率。合理选择抗 Hp 药物,寻求更加有效的根除方案成为医学工作者的首要问题<sup>[27-28]</sup>。

本研究中含胃铋镁四联方案与标准三联方案相比,根除 Hp 疗效显著增加,但安全性接近,适于临床应用,值得推广。

### [参考文献]

- [1] 樊慧丽,陈玉梅.幽门螺杆菌感染及其相关疾病发病机制的研究进展[J].中国全科医学,2011,14(6):577-580.
- [2] 靳斌,张雪丽,孔祥云.三联疗法根除幽门螺杆菌给药方式疗效分析[J].医学综述,2013,19(17):3219-3220.
- [3] Sugimoto M,Yamaoka Y. Virulence factor genotypes of *Helicobacter pylori* affect cure rates of eradication therapy [J]. Arch Immunol Ther Exp(Warsz),2009,57(1):45-56.
- [4] 李岩,根除幽门螺杆菌临床意义[J].中国实用内科杂志,2013,33(3):179-181.
- [5] Uemura N,Okamoto S,Yamamoto S,et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer [J]. N Engl J Med,2001,345(11):784-789.

- [6] 贡瑾,徐晓峰,马建霞,等.幽门螺杆菌感染与胃十二指肠疾病相关性研究的进展[J].临床军医杂志,2012,40(4):985-987.
- [7] 韩远源.门诊患者消化道疾病流行病学调查[J].现代医院,2013,13(9):150-151.
- [8] 伍颖彬,黄太基.幽门螺旋杆菌感染与胃肠疾病的发病机制及治疗概况[J].湖南中医杂志,2013,29(3):135-137.
- [9] 高文,胡伏莲.幽门螺杆菌与慢性胃炎和消化性溃疡[J].内科急危重症杂志,2012,18(5):257.
- [10] 胡伏莲.消化性溃疡发病机理和治疗新理念[J].医学与哲学:临床决策论坛版,2010,31(5):13-15.
- [11] 刘文忠,谢勇,成虹,等.第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].现代消化及介入诊疗,2012,17(6):358-363.
- [12] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组,成虹,胡伏莲,等.中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响——全国多中心临床研究[J].胃肠病学,2007,12(9):525-530.
- [13] Yan X,Zhou L,Song Z,et al. Sequential therapy for helicobacter pylori eradication in adults compared with triple therapy in china:a multiplecenter,Prospective, randomized,controlled trial (abstract)[J]. Helicobacter, 2011,16(Suppl 1):87.
- [14] Malfertheiner P,Bazzoli F,Delchier JC,et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium,metronidazole,and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy;a randomised,open-label,non-inferiority,phase 3 trial [J]. Lancet,2011,377(9769):905-913.
- [15] 李荣东.质子泵抑制剂的研究进展[J].儿科药科学杂志,2014,20(4):61-64.
- [16] 姚方.埃索美拉唑在消化性溃疡病治疗中的地位[J].中华消化杂志,2006,26(5):355-357.
- [17] 石柳,邱荣锋,温建军.四联疗法一线治疗幽门螺杆菌感染疗效研究[J].中国实用医药,2012,7(28):25-26.
- [18] Graham DY,Opekun AR,Klein PD. Clarithromycin for the eradication of Helicobacter pylori [J]. J Clin Gastroenterol,1993,16(4):292-294.
- [19] 林楠,贾天柱.小茴香化学成分及药理作用研究现状[C]. 中华中医药学会中药炮制分会 2008 年学术研讨会论文集,2008:154-157.
- [20] 孙培.芦荟的药理作用研究进展[J].湖北中医杂志,2012,34(4):79-81.
- [21] 王睿,费洪新,李晓明,等.石菖蒲的化学成分及药理作用研究进展[J].中华中医药学刊,2013,31(7):1606-1610.
- [22] 王争,王曙东,侯中华.石菖蒲成分及药理作用的研究概况[J].中国药业,2012,21(11):1-3.
- [23] 李青原,金玉姬,黄茜茜,等.甘草及甘草提取物对各系统的作用概述[J].吉林医药学院学报,2014,35(2):139-144.
- [24] 田武生.甘草的化学成分和临床研究概况[J].中医临床研究,2012,4(16):31-32.
- [25] 曾志荣,陈旻湖.幽门螺杆菌感染根除治疗现状与进展[J].内科急危重症杂志,2012,18(5):267-268.
- [26] 万小勇,杨登元.幽门螺旋杆菌细胞毒素相关蛋白 A 真核表达载体的构建与表达[J].成都医学院学报,2013,8(5):604-607.
- [27] Malfertheiner P,Megraud F,O'Morain CA,et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report [J]. Gut,2012,61(5):646-664.
- [28] Gisbert JP,Morena F. Systematic review and meta-analysis:levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006,23(1):35-44.

(收稿日期:2014-12-05 本文编辑:张瑜杰)