

胃铋镁联合三联疗法 治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠球部溃疡的效果

王经荣 郑梅英[▲]

福建省石狮市医院消化内科, 福建石狮 326700

[摘要] 目的 观察胃铋镁联合雷贝拉唑、克拉霉素、阿莫西林治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性十二指肠球部溃疡的临床效果。方法 收集 2013 年 10 月~2014 年 10 月石狮市医院收治的 98 例 Hp 感染阳性的十二指肠球部溃疡患者, 将其随机分为治疗组和对照组, 各 49 例。治疗组给予胃铋镁颗粒、雷贝拉唑、克拉霉素、阿莫西林, 对照组给予胶体果胶铋、雷贝拉唑、克拉霉素、阿莫西林。两组均口服 14 d 后, 继续口服雷贝拉唑 14 d。观察两组患者症状缓解、溃疡愈合及复发、Hp 根除率、复发率以及药物不良反应情况。结果 治疗组用药第 2 天消化道症状缓解率(81.63%)明显高于对照组(57.44%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组无因不良反应而终止治疗者, 对照组 2 例患者因不良反应终止治疗, 治疗组与对照组不良反应发生率分别为 6.12%、25.53%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。疗程结束后 4 周, 两组溃疡愈合率和 Hp 根除率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); 疗程结束后半年, 治疗组溃疡复发率、Hp 复发率低于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 胃铋镁四联疗法在临床上治疗 Hp 阳性十二指肠球部溃疡能缓解患者消化道症状, 提高患者依从性, 减少药物不良反应, 降低溃疡复发和 Hp 再感染的风险, 在治疗消化性溃疡上具有一定的优势及较好的安全性。

[关键词] 十二指肠球部溃疡; Hp 根除; 胃铋镁颗粒; 四联疗法; 胶体果胶铋

[中图分类号] R573.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2015)10(b)-0112-04

Effect of Compound Bismuth and Magnesium Granules combined with triple therapy for treatment of Hp positive duodenal bulbar ulcer

WANG Jingrong ZHENG Meiyong[▲]

Department of Gastroenterology, Shishi Hospital, Fujian Province, Shishi 326700, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of Compound Bismuth and Magnesium Granules combined with Rabeprazole, Clarithromycin and Amoxicillin for treatment of Hp positive duodenal bulbar ulcer. **Methods** 98 patients with Hp positive duodenal bulbar ulcer admitted to Shishi Hospital from October 2013 to October 2014 were selected and randomly divided into treatment group and control group, with 49 cases in each group. The treatment group was given Compound Bismuth and Magnesium Granules, Rabeprazole, Clarithromycin, Amoxicillin; the control group was given Colloidal Bismuth Pectin, Rabeprazole, Clarithromycin, Amoxicillin; the two groups were treated with oral administration for 14 days, then with oral Rabeprazole for another 14 days. The remission of symptoms, ulcer healing or recurrence, Hp eradication or recurrence rates, adverse drug reactions of the two groups were observed. **Results** The second day when medicine was taken, gastrointestinal symptoms remission rate of the treatment group (81.63%) was significantly higher than that of control group (57.44%) ($P < 0.05$). There were no terminate treatments because of adverse drug reactions in the treatment group, while there were 2 cases in the control group; the incidence of adverse drug reactions of treatment group and control group was 6.12%, 25.53% respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Furthermore, 4 weeks after the end of treatment, both ulcer healing and Hp eradication rates of the two groups had no statistically significant differences ($P > 0.05$); and half a year after the end of treatment, the recurrence rates of ulcer and Hp in the treatment group were lower than those of control group, with no statistically significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** Compound Bismuth and Magnesium Granules quadruple therapy in the treatment of Hp positive duodenal bulbar ulcer can relieve digestive tract symptoms, improve compliance of patients, reduce adverse drug reactions, decrease the risk of recurrence of peptic ulcer and Hp reinfection, which has a certain advantage and a better safety in the treatment of peptic ulcer.

[作者简介] 王经荣(1977.1-),男,副主任医师;研究方向:上消化道疾病。

▲通讯作者

[Key words] Duodenal bulbar ulcer; Hp eradication; Compound Bismuth and Magnesium Granules; Quadruple therapy; Colloidal Bismuth Pectin

Warren 和 Marshall 对幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 的发现为消化性溃疡病因学和治疗学奠定了新的里程碑,他们提出了“无 Hp 即无溃疡”的新理念。据报道, Hp 在十二指肠溃疡中检出率高达 90%~100%^[1]。Hp 感染是十二指肠球部溃疡比较肯定的主要的致病因子,根除 Hp 可促进十二指肠球部溃疡的愈合,并减少复发。但随着抗 Hp 药物不断应用后出现细菌耐药,传统的三联疗法对 Hp 根除率明显下降,是消化科临床比较棘手的问题之一,近几年来临床上更推荐含铋剂四联疗法进行 Hp 阳性的消化性溃疡治疗,可取得较好的疗效。本文采用胃铋镁联合雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林四联疗法对 Hp 阳性的十二指肠球部溃疡患者进行治疗,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选 2013 年 10 月~2014 年 10 月福建省石狮市医院消化内科门诊及住院收治经电子胃镜确诊为十二指肠球部溃疡,并经快速尿素酶试验、¹⁴C 呼气试验检测 Hp 阳性的 98 例患者,其中男 55 例,女 43 例,年龄 18~65 岁,平均(43.0±3.6)岁。将上述患者随机分为治疗组和对照组,各 49 例。治疗组完成治疗 49 例,对照组 2 例因出现恶心、呕吐等药物不良反应终止治疗,完成治疗 47 例。治疗组男 27 例,女 22 例,平均年龄(44.2±1.1)岁;对照组男 26 例,女 21 例,平均年龄(42.9±3.5)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究征得所有患者及家属同意。

1.2 入组标准

①年龄 18~65 岁。②根据 2013 年消化性溃疡病诊断及治疗规范建议^[2],有消化道症状及电子胃镜下符合十二指肠球部溃疡活动期,溃疡个数 ≤ 2 个,直径范围 0.5~1.5 cm; Hp 阳性。③无慢性肝病、肾病、心血管器质性疾病。④治疗前未使用过质子泵抑制剂、抗生素。

1.3 排除标准

①年龄 < 18 岁, > 65 岁。②巨大溃疡(≥ 2 cm),十二指肠球部肿瘤、胃溃疡、复合性溃疡、球后溃疡等疾病。③溃疡合并出血、梗阻、狭窄。④青霉素过敏者。⑤孕妇及哺乳期妇女。⑥长期嗜酒者,近 2 周内口服抗生素及质子泵抑制剂(PPI)药物者。

1.4 方法

治疗组口服胃铋镁颗粒[弘美制药(中国)有限公司,批号:20130703]1 袋/次,每日 3 次,联合雷贝拉唑溶片(江苏豪森药业股份有限公司,批号:20130904)

10 mg+克拉霉素片(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:20130902)0.5 g+阿莫西林胶囊(哈药集团制药总厂,批号:20130801)1.0 g 口服,每日 2 次,共 14 d,之后继续口服雷贝拉唑 14 d。对照组口服胶体果胶铋胶囊(山东振东安特生物制药有限公司,批号:20130901)100 mg+雷贝拉唑 10 mg+克拉霉素 0.5 g+阿莫西林 1.0 g,每日 2 次,共 14 d,之后继续口服雷贝拉唑 14 d。两组患者治疗前、用药 14 d 后行肝肾功能检查。

1.5 观察指标

①用药第 2 天患者消化道症状缓解情况。②用药第 1、2 周有无药物不良反应。③疗程结束后 4 周及半年观察溃疡愈合及有无复发。④疗程结束后 4 周及半年观察 Hp 根除情况及有无复发。

1.6 疗效评定标准

①消化道症状判断标准:以上腹痛为观察指标,腹痛完全缓解为有效,腹痛减轻或无缓解为无效。②药物不良反应:治疗过程中观察有无恶心、呕吐、便秘、腹胀、食欲减退、皮疹、肝肾功能损害等。③溃疡疗效判断标准:复查电子胃镜,愈合:按崎田隆夫分期法, S_1 和 S_2 期均为愈合。痊愈:病灶完全消失;显效:溃疡缩小 $\geq 50\%$;无效:溃疡缩小 $< 50\%$ 。治疗后溃疡痊愈和显效视为溃疡愈合。④Hp 根除疗效判断:患者快速尿素酶试验及¹⁴C 呼气试验两者均阳性为 Hp 感染,治疗结束后两项均阴性为 Hp 根除。

1.7 统计学方法

对所得数据使用 SAS 11.00 软件包操作,所有的统计分析均采用双侧检验方法,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组消化道症状缓解率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组无因不良反应而终止治疗者,其中出现恶心 3 例,其他未见明显便秘、呕吐、腹痛、食欲减退、皮疹等不良反应,未见肝肾功能损害;对照组完成治疗患者出现便秘 12 例,该组亦未见明显皮疹、肝肾功能等损害;两组药物不良反应发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组溃疡愈合率、疗程结束后 4 周溃疡愈合率和 Hp 根除率比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗组疗程结束后半年溃疡复发率、Hp 复发率低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3 讨论

十二指肠球部溃疡是消化内科的常见病、多发病之一, Hp 感染是消化性溃疡的重要病因。1983 年来对 Hp 的发现使消化性溃疡从发病机制到治疗策略发

表1 两组疗效比较[n(%)]

组别	例数	用药第2天消化道	用药第1、2周	疗程结束后	疗程结束后4周	疗程结束后4周	疗程结束后	疗程结束后
		症状缓解	不良反应	溃疡愈合	溃疡愈合	Hp根除	半年溃疡复发	半年Hp复发
治疗组	49	40(81.63)*	3(6.12)*	45(91.84)	47(95.92)	48(97.96)	1(2.04)	3(6.12)
对照组	47	27(57.44)	12(25.53)	41(87.23)	43(91.49)	45(95.74)	2(4.26)	3(6.38)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

生了巨大变革,并提出“无Hp感染即无溃疡”。Hp感染与十二指肠溃疡发病关系比胃溃疡更为密切^[3]。目前研究认为,90%以上,甚至有报道100%的十二指肠溃疡是由于Hp感染所致^[4]。国内外大量符合循证医学要求的临床研究证实了根除Hp可以防止或降低消化性溃疡复发率,并能促进溃疡愈合^[5-9]。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。Hp的发现称得上是消化性溃疡病因学和治疗学上的一场革命。根除Hp可以促使溃疡愈合这一事实证明了Hp在溃疡的延迟不愈中起重要作用^[5]。近几年随着抗Hp药物广泛应用,传统三联疗法对Hp根除逐渐失效,在大多数国家根除率 $<70\%$ ^[6],低于Maastricht共识意见提出根除率应至少 $>80\%$ 的目标^[7],而抗菌药物耐药是Hp根除方案疗效不满意的主要原因^[8]。目前如何提高Hp根除率成为临床研究的难点及热点之一,更多国内外专家更倾向于含铋剂四联疗法治疗Hp相关性溃疡^[9-10]。但目前临床推荐常用2周胶体果胶铋四联疗法治疗过程中往往因药物不良反应如便秘、腹胀等导致患者终止治疗,致使Hp根除失败及溃疡复发,故临床上不断在寻找及探索不良反应小的药物治疗Hp阳性的消化性溃疡。

近些年来动植物成分对消化道疾病治疗的分子水平作用机制研究取得不断进展^[11]。胃铋镁颗粒除了含有铝酸铋、重质碳酸镁、碳酸氢钠成分外,还含有植物药甘草浸膏粉、茴香粉、石菖蒲、芦荟、弗郎鼠李皮,在缓解腹痛、促进溃疡愈合、抗Hp、抗酸、黏膜保护、改善胃肠动力等方面均起到一定作用。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^[12];甘草水提物能增加胃黏膜细胞的“己糖胺”成分,保护胃黏膜不受损害;芹糖甘草苷具有抗溃疡活性、调节胃肠道功能、提高机体功能的作用^[13]。现代医药学研究显示,芦荟具有抗菌、抗炎、提高免疫力、抗肿瘤、抗胃溃疡、护肝、保护心肌缺血、降血脂血糖等功效^[14],以及增加肠道蠕动、通便的作用^[15]。有研究发现芦荟还能够促进受损皮肤组织修复,免疫调节,抗氧化,改善机体的应激能力^[16]。傅继华等^[17]报道芦荟多糖对动物大鼠幽门结扎型、大鼠醋酸烧灼型、小鼠利血平型3种试验性胃溃疡具有明显的预防及

治疗作用,并能抑制溃疡致病因子胃液、胃酸及胃蛋白酶分泌,促进溃疡愈合。唐建红等^[18]采用水浴法致大鼠裸露的背部浅II度烫伤,试验组用芦荟凝胶外涂创面,对照组用生理盐水处理创面,结果显示试验组上皮出现时间早,愈合时间明显缩短,愈合率高,皮肤组织中纤维连接蛋白含量增加更明显。其机制可能是芦荟凝胶通过影响炎症纤维组织形成、纤维连接蛋白合成和成熟以及伤口收缩改变,促进肉芽组织生长从而加速伤口的愈合。石菖蒲可促进消化,调节胃肠运动^[19],对离体胃窦、幽门环形肌具有兴奋作用^[20]。石菖蒲总挥发油可抑制离体家兔肠管自发性收缩,拮抗乙酰胆碱等引起的肠管痉挛,增强大鼠在体肠管蠕动及小鼠肠道推进功能^[21]。现代药理研究证明,小茴香具有显著的抑菌、调节胃肠功能、利尿等作用,同时还具有利胆、保肝、促渗、抗癌、抗突变及性激素样等作用^[22]。钟瑞敏等^[23]对小茴香籽精油的抗菌活性进行研究发现小茴香籽精油表现出优良的广谱性抗菌活性。小茴香油能降低胃的张力,随后又刺激而使其蠕动正常化,缩短排空时间,对肠则增进张力及蠕动,因而促进气体的排出,有时兴奋后蠕动又降低,因而有助于缓解痉挛、减轻疼痛^[24-26]。

本研究在对Hp阳性的十二指肠球部溃疡疗效观察中,对两组患者采用不同治疗措施,治疗组采用胃铋镁联合PPI+克拉霉素+阿莫西林四联疗法,对照组采用胶体果胶铋+PPI+克拉霉素+阿莫西林四联疗法,结果显示:治疗组在消化道症状缓解方面明显优于对照组,能明显缓解患者上腹痛;治疗组不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组溃疡愈合及Hp根除效果略优于对照组,半年后溃疡复发及Hp复发略低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。在不良反应观察中发现,对照组便秘发生率较高,治疗组未出现便秘且不良反应发生率低;这可能与胃铋镁颗粒属于复方制剂及其整体作用机制相关:胃铋镁含有重质碳酸镁、芦荟及其他植物药组分,具有增加胃肠蠕动、通便的作用。同时考虑到芦荟含有的芦荟苷经水解会成为芦荟大黄素^[26-29],会有刺激泻下作用,长时间服用易引起腹泻等不良反应,因此,胃铋镁的芦荟组分在制备过程中控制致泻成分芦荟苷的含量,即使长期用药过程也很少

产生致泻等不良反应^[30-31]。

本研究提示,胃铋镁联合三联疗法治疗 Hp 阳性十二指肠溃疡能快速缓解患者消化道症状,减轻患者不适,减少药物不良反应,提高患者依从性,降低因药物不良反应中断治疗导致溃疡复发和 Hp 再感染的风险,在治疗消化性溃疡上具有一定优势,且安全性较好。

[参考文献]

- [1] 胡伏莲.消化性溃疡发病机制的现代理念[J].中华消化杂志,2005,25(3):189-190.
- [2] 中华消化杂志编委会.消化性溃疡病诊断与治疗规范(2013年,深圳)[J].中华消化杂志,2014,34(2):73-76.
- [3] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:369-374.
- [4] Hu FL,Hu PJ,Liu WZ,et al. Third Chinese national consensus report on the management of Helicobacter pylori infection [J]. J Dig Dis,2008,9(3):178-184.
- [5] 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):257-258.
- [6] Georgopoulos SD,Papastergiou V,Karatapanis S. Current options for the treatment of Helicobacter pylori [J]. Expert Opin Pharmacother,2013,14(2):211-223.
- [7] Malfertheiner P,Megraud F,O' Morain C,et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus report [J]. Gut,2007,56(6):772-781.
- [8] Cuadrado-Lavín A,Salcines-Caviedes JR,Carrascosa MF,et al. Levofloxacin versus clarithromycin in a 10 day triple therapy regimen for first-line Helicobacter pylori eradication;a single-blind randomized clinical trial [J]. J Antimicrob Chemother,2012,67(9):2254-2259.
- [9] 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].现代消化及介入诊断,2012,17(6):359-363.
- [10] Mégraud F. The challenge of Helicobacter pylori resistance to antibiotics;the comeback of bismuth-based quadruple therapy [J]. Therap Adv Gastroenterol,2012,5(2):103-109.
- [11] 陈少芬,彭孝纬.消化性溃疡发病的分子机制及中医药治疗探讨[J].福建中医学院学报,2007,17(1):62-64.
- [12] 张明发,沈雅琴.甘草消化系统药理研究进展[J].上海医药,2009,30(6):264-267.
- [13] 田莉,曾斌芳,燕雪花.甘草消化系统和免疫系统的药理作用及临床应用[J].新疆中医药,2009,27(4):91-93.
- [14] 李聚仓,王德才.芦荟药理作用研究进展[J].泰山医学院学报,2011,23(2):158-160.
- [15] 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.
- [16] 李天东,罗英,韩文君.芦荟的药理作用及应用研究进展[J].中国现代医学杂志,2007,17(23):2881-2885.
- [17] 傅继华,温涛,徐琛,等.芦荟多糖对动物实验性胃溃疡的影响[J].中草药,2006,37(6):894-897.
- [18] 唐建红,刘川玉,何洁,等.芦荟凝胶对大鼠Ⅱ度烫伤创面愈合的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(10):156-160.
- [19] 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.
- [20] 李伟,郑天珍,张英福,等.水菖蒲和石菖蒲对大鼠离体胃平滑肌条作用的比较[J].甘肃中医学院学报,2000,17(4):7-9.
- [21] 胡锦官,顾健.石菖蒲及其有效成分对消化系统的作用[J].中药药理与临床,1999,15(2):16-18.
- [22] 付起凤,张艳丽,许树军,等.小茴香化学成分及药理作用的研究进展[J].中医药信息,2008,25(5):24-26.
- [23] 钟瑞敏,肖仔君,张振明,等.小茴香籽精油成分及其抗菌活性研究[J].林产化学与工业,2007,27(6):36-40.
- [24] 马强,何璐,王玉龙,等.小茴香挥发油超声波提取工艺优化及抗菌活性研究[J].安徽农业科学,2007,35(7):1912-1913.
- [25] 陈明会.泮托拉唑、奥美拉唑与埃索美拉唑治疗消化性胃溃疡的疗效比较研究[J].成都医学院学报,2012,7(2):225-226,229.
- [26] 敬新蓉,江恒,李卫红,等.胃炎口服液联合 PPI 三联疗法治疗幽门螺杆菌性消化性溃疡临床研究[J].成都医学院学报,2014,9(3):309-312.
- [27] 李忠华.含铋剂四联疗法对老年消化性溃疡患者幽门螺杆菌感染的疗效研究[J].现代医院,2013,13(7):36-38.
- [28] 杨成海,陈赞雄,吴振华,等.序贯疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效分析[J].现代医院,2013,13(5):44-46.
- [29] 郑闽,詹丽英,李志晋,等.荆花胃康胶丸治疗消化性溃疡疗效观察[J].世界中医药,2013,8(4):412-413.
- [30] Ishii Y,Tanizawa H,Takino Y. Studies of aloe. V. mechanism of cathartic effect.(4)[J]. Biol Pharm Bull,1994,17(5):651-653.
- [31] 弘美制药(中国)有限公司.一种胃铋镁组合物:中国,200510132701.1[P]. 2011-12-28.

(收稿日期:2015-03-28 本文编辑:张瑜杰)