

胃铋镁四联疗法治疗十二指肠球部溃疡的效果观察

张伟林

桂林中西医结合医院消化内科, 广西桂林 541004

[摘要] 目的 评价胃铋镁四联疗法对十二指肠球部溃疡的临床效果。方法 收集2015年4~9月桂林中西医结合医院收治的128例幽门螺杆菌阳性的十二指肠球部溃疡患者,随机分为治疗组和对照组,每组各64例。治疗组给予胃铋镁四联疗法(胃铋镁颗粒、雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素)10 d后,再继续服用胃铋镁颗粒、雷贝拉唑至28 d;对照组给予标准三联疗法(雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素),疗程同治疗组。比较两组患者幽门螺杆菌根除、溃疡愈合效果以及不良反应发生率等。结果 治疗组幽门螺杆菌根除率(96.9%)高于对照组(78.1%),差异有高度统计学意义($P < 0.01$)。治疗组溃疡治愈率(100.0%)明显高于对照组(90.6%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 胃铋镁四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠球部溃疡在幽门螺杆菌根除、溃疡治愈等方面,较标准三联疗法具有显著优势。

[关键词] 十二指肠球部溃疡;幽门螺杆菌根除;胃铋镁颗粒;四联疗法;三联疗法

[中图分类号] R574.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-7210(2016)03(a)-0047-04

Effect of Compound Bismuth and Magnesium Granules-containing quadruple therapy in the treatment of duodenal ulcer

ZHANG Weilin

Department of Gastroenterology, Guilin Hospital of Chinese Traditional and Western Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541004, China

[Abstract] **Objective** To evaluate clinical effect on duodenal ulcer using compound Bismuth and Magnesium Granules-containing quadruple therapy. **Methods** 128 patients with H.pylori positive duodenal ulcer disease in Guilin Hospital of Chinese Traditional and Western Medicine from April to September 2015 were selected and randomly divided into treatment group and control group (64 cases in each group). The treatment group was given Compound Bismuth and Magnesium Granules-containing quadruple therapy (Compound Bismuth and Magnesium Granules, Rabeprazole, Amoxicillin, Clarithromycin) for 10 d, and then was given Compound Bismuth and Magnesium Granules and Rabeprazole until 28 d. The control group was given standard triple therapy (Rabeprazole, Amoxicillin, Clarithromycin) for the same treatment course as the treatment group. The effects of H.pylori eradication and ulcer healing, the incidence of ADR of two groups were compared. **Results** The H.pylori eradication rate of the treatment group (96.9%) was higher than that of control group (78.1%), with statistical significance ($P < 0.01$). The ulcer cured rate of the treatment group (100.0%) was obviously higher than that of control group (90.6%), with statistical significance ($P < 0.05$), there was no statistical significance in the incidence of ADR between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compound Bismuth and Magnesium Granules-containing quadruple therapy in the clinical treatment on H.pylori-positive duodenal ulcer has more remarkable advantage than standard triple therapy on H.pylori eradication and ulcer healing.

[Key words] Duodenal ulcer; H.pylori eradication; Compound Bismuth and Magnesium Granules; Quadruple therapy; Triple therapy

消化性溃疡是消化内科常见疾病,发病率高达10%,与吸烟、饮酒、长期服用非甾体类抗炎药、幽门螺杆菌(H.pylori)感染及生活压力等相关^[1],据报道幽门螺杆菌在十二指肠溃疡中检出率达90%~100%^[2],是消化性溃疡最重要的致病因素。根除幽门螺杆菌可促进溃疡愈合,显著降低复发率和并发症发生率。目前临床上常采用标准三联疗法、铋剂四联疗法作为幽门螺

菌根除治疗方案,铋剂四联疗法可达到80%的幽门螺杆菌根除率,但临床上在使用铋剂时对其毒副作用仍存在一定疑虑。本研究采用胃铋镁四联疗法、标准三联疗法对幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡患者进行根除幽门螺杆菌治疗,比较临床疗效及不良反应发生率等,以期找到一种有效且未增加不良反应的铋剂四联方案,结果胃铋镁四联疗法取得了满意效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年4~9月桂林中西医结合医院消化内科门诊收治的128例十二指肠溃疡患者,其中男86例,女42例,年龄18~65岁,平均(46.6±13.1)岁。上述患者随机分为治疗组和对照组,其中治疗组64例:男42例,女22例,平均年龄(46.4±12.7)岁;对照组64例:男44例,女20例,平均年龄(46.8±13.5)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。

1.2 入组标准

①年龄在18~65岁。②胃镜检查符合十二指肠球部溃疡活动期(A1、A2);经¹⁴C呼气试验证实幽门螺杆菌阳性。③无消化道、肝、肾、心血管器质性疾

1.3 排除标准

①消化道肿瘤、胃溃疡、球后溃疡等疾病患者。②对药物过敏者。③孕妇及哺乳期妇女。④1个月内服用铋剂、抗生素,2周内服用PPI药物者。

1.4 研究方法

治疗组给予胃铋镁颗粒1袋 tid;同时给予雷贝拉唑20.0 mg qd、阿莫西林1.0 g bid、克拉霉素0.5 g bid;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雷贝拉唑至28 d。对照组给予三联疗法雷贝拉唑20.0 mg qd、阿莫西林1.0 g bid、克拉霉素0.5 g bid;用药10 d后,停止服用阿莫西林及克拉霉素,继续服用雷贝拉唑至28 d。

研究药物:胃铋镁颗粒[弘美制药(中国)有限公司,国药准字H20045610];雷贝拉唑(济川药业集团有限公司,国药准字H20040916);阿莫西林(山西同达药业有限公司,国药准字H20000492);克拉霉素(海润药业有限公司,国药准字H20000207)。

1.5 疗效评定标准

①消化道症状:以腹痛、腹胀、反酸、嗝气、烧心为观察指标,症状完全缓解为显效,减轻为有效,未缓解或加重为无效。总有效=显效+有效。

②幽门螺杆菌根除:¹⁴C呼气试验阳性为幽门螺杆菌感染,治疗结束后幽门螺杆菌阴性为幽门螺杆菌根除。

③溃疡愈合:复查电子胃镜,治愈:按崎田隆夫分期法,S1和S2期为治愈;有效:H1、H2期为有效;无效:溃疡仍为A1或A2期。治愈和有效为溃疡愈合。

④不良反应:治疗过程中观察有无恶心、呕吐、便秘、腹胀、皮疹、头晕、头痛等。

1.6 统计学方法

主要使用SPSS 20.0软件包统计分析,所有的统

计分析均采用双侧检验方法,计量资料采用 t 检验,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,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

治疗组幽门螺杆菌根除率高于对照组,差异有高度统计学意义($P < 0.01$)。两组间消化道症状缓解显效率及总有效率、药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。治疗组溃疡治愈率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表1 两组幽门螺杆菌根除、症状缓解、不良反应比较[n(%)]

组别	例数	幽门螺杆菌根除		症状缓解			不良反应
		根除	显效	有效	无效	总有效	
治疗组	64	62(96.9)*	52(81.2)	12(18.8)	0(0.0)	64(100.0)	10(18.5)
对照组	64	50(78.1)	44(68.8)	20(31.2)	0(0.0)	64(100.0)	12(23.1)

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

表2 两组溃疡愈合情况比较[n(%)]

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效
治疗组	64	64(100.0)*	0(0.0)	0(0.0)	64(100.0)
对照组	64	58(90.6)	4(6.2)	2(3.1)	62(96.8)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

消化性溃疡的发病机制主要与胃十二指肠黏膜的损害和黏膜自身防御因素之间失衡有关。其中,胃酸分泌异常、幽门螺杆菌感染、非甾体抗炎药和阿司匹林的广泛应用是引起消化性溃疡病的最常见病因^[1]。防御因素包括胃黏膜-黏液屏障、重碳酸盐、磷脂、黏膜血流、细胞更新、前列腺素、表皮生长因子等^[4]。

幽门螺杆菌感染为消化性溃疡重要致病和复发因素之一,与十二指肠溃疡发病关系较胃溃疡更为密切^[5]。目前研究认为,90%以上的十二指肠溃疡是由于幽门螺杆菌感染所致^[6]。关于幽门螺杆菌在溃疡形成中的致病机制,目前主要有4种学说^[7]:漏屋顶学说^[8](即无酸无溃疡)、胃泌素相关学说^[9](即胃窦部胃泌素反馈性释放增加致胃酸分泌增加)、胃上皮化生学说^[10](在十二指肠内,幽门螺杆菌仅在胃上皮化生部位附着定植,引起黏膜损伤致溃疡形成)、介质冲洗学说(幽门螺杆菌感染释放的多种炎症介质在胃排空时冲至十二指肠致其黏膜损伤)。

分子水平研究认为^[11]:幽门螺杆菌感染可引起胃黏膜局部固有和获得性免疫异常,幽门螺杆菌或其菌体成分如脂多糖(LPS)、热休克蛋白(HSP)60可经TLRs通路激活NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、活化蛋白(AP)-1启动一系列的炎症信号转导的级联反

应,引起多种炎症分子的释放(如 TNF- α 、IL1、IL8等),诱发胃黏膜的炎症反应^[12-13]。其中,TNF- α 能够正向调节 IL8 的产生,IL8 具有强大的多形核细胞趋化性及激活功能,在幽门螺杆菌感染相关性胃黏膜炎症反应过程中起重要作用^[14-17]。

我国第四届幽门螺杆菌感染处理共识将消化性溃疡列为根除幽门螺杆菌最重要的适应证。幽门螺杆菌根除治疗从 1990 年世界胃病会议推荐铋剂三联疗法、2007 年庐山共识推荐标准三联疗法,一直在不断探寻更适合的方案。近年来在幽门螺杆菌高耐药发生率的背景下^[18-19],临床上推荐铋剂四联疗法作为一线根除方案^[20-22],而因铋金属在体内蓄积易引起对脑、肾等器官的毒性导致临床上在使用铋剂时多有疑虑。本研究对比胃铋镁四联疗法、标准三联疗法对十二指肠溃疡患者幽门螺杆菌根除疗效,同时观察胃铋镁四联疗法的不良反应发生,以寻找有效安全的临床治疗方案。

胃铋镁颗粒是一种含有化学药及植物药成分的复方制剂,包括铝酸铋、重质碳酸镁、碳酸氢钠、甘草浸膏粉、茴香粉、石菖蒲、芦荟、弗郎鼠李皮,有治疗上消化道疾病的四大关键作用:保护黏膜、杀灭幽门螺杆菌、抗酸、改善胃肠动力;并能够缓解痉挛、促进消化、润肠通便等。

李倩等^[23]药理研究表明:对幽门螺杆菌清除率,胃铋镁组为 60.0%,胃铋镁化学药成分组为 54.5%,胃铋镁植物药成分组为 18.2%,PPI 三联治疗组为 72.7%,胃铋镁四联治疗组达 90.0%,除植物药成分组外,均显著优于单纯损伤组;并且胃铋镁四联治疗组 TNF- α 、IL8 的表达均显著低于单纯损伤组,几乎恢复到与正常组一致。从而证实胃铋镁颗粒对昆明小鼠幽门杆菌感染有清除作用,并对幽门螺杆菌所致胃黏膜损伤有治疗作用,其治疗作用可能和抑制有关炎症因子有关。牟方宏等^[24]、魏红等^[25]研究表明:对乙醇、阿司匹林引起的 Wistar 大鼠胃黏膜损伤模型给予胃铋镁颗粒后,可维持胃黏膜光滑,黏膜上皮层完整连续,未见明显炎性细胞浸润,未见坏死组织及出血,超微结构观察线粒体、内质网结构基本完整;并提高 NO、氨基己糖、PG 含量,降低 TNF、IL1、IL2、IL8 含量,与单纯损伤组相比均有显著性差异($P < 0.01$),多项指标显著优于硫糖铝组。胃铋镁植物药组分保护作用显著优于单纯损伤组。从而证实胃铋镁及其植物药组分对乙醇、阿司匹林所致的胃黏膜损伤有明显保护作用。另据临床研究报道:胃铋镁颗粒具有保护黏膜效果^[26-27]、对消化不良症状改善效果显著^[28],胃铋镁四联疗法具有显著的幽门螺杆菌根除效果^[29-31]。同时,胃铋镁颗粒所含铝酸铋在铋化合物中铋吸收量最低^[32-33],安全

性优于其他单体铋化合物,并且其植物药成分更具有改善胃肠运动、机体保护、解毒等作用。芦荟与重质碳酸镁具有轻泻作用,从而避免增加便秘不良反应。

本研究提示,在三联疗法基础上联合应用胃铋镁颗粒进行幽门螺杆菌根除治疗,可显著提高幽门螺杆菌根除率、溃疡治愈率,同时未增加使用其他铋剂可能出现的神经系统症状如头晕、头痛、消化系统便秘等不良反应,有相对高的安全性。

[参考文献]

- [1] 杨智晖,潘洁,李林,等.老年人消化性溃疡危险因素 Meta 分析及归因危险度百分比的探讨[J].中华临床医学杂志:电子版,2015,9(10):1895-1901.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:369-374.
- [6] Hu FL,Hu PJ,Liu WZ,et al. Third Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* Infection [J]. J Digest Dis,2008,9(3):178-184.
- [7] 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.
- [8] Goodwin CS. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "leaking roof" concept [J]. Lancet,1988,2:1467-1469.
- [9] Levi S,Beardshall K,Haddad G,et al. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers:the gastrin link [J]. Lancet,1989,1:1167-1168.
- [10] Wyatt JL,Rathbone BJ,Sobala GM,et al. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation [J]. J Clin Pathol,1990,43:981-986.
- [11] 谢勇,吕农华.幽门螺杆菌相关性胃炎和胃癌前期病变的发病机制[J].胃肠病学和肝病学杂志,2008,17(7):536-539.
- [12] Maeda S,Akanuma M,Mitsuno Y,et al. Distinct mechanism of *Helicobacter pylori*-mediated NF- κ B activation between gastric cancer cells and monocytic cells [J]. J Biol Chem,2001,276(48):44856-44864.
- [13] Bäckhed F,Rokbi B,Torstensson E,et al. Gastric mucosal recognition of *Helicobacter pylori* is independent of Toll-like receptor 4 [J]. J Infect Dis,2003,187(5):829-836.
- [14] Martin Guerrero JM,Hergueta Delgado P,Carretero JJ,et al. Pathogenic implications of interleukin-8 activity and bacterial phenotype in antral gastritis associated with *Helicobacter pylori* [J]. Rev Esp Enferm Dig,2000,92(5):309-315.

- [15] Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, et al. Relation between clinical presentation, *Helicobacter pylori* density, interleukin 1 beta and 8 production, and cagA status [J]. *Gut*, 1999, 45(6): 804-811.
- [16] Zhong QB, Etolhi G, Dawodu JB, et al. Relationship between mucosal levels of *Helicobacter pylori*-specific IgA, interleukin-8 and gastric inflammation [J]. *Clin Sci*, 1999, 96(4): 409-414.
- [17] Audibert C, Janvier B, Grignon B, et al. Correlation between IL-8 induction, cagA status and vacA genotypes in 153 French *Helicobacter pylori* isolates [J]. *Res Microbiol*, 2000, 151(3): 191-200.
- [18] 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.
- [19] Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of *Helicobacter pylori* [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(2): 211-223.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 李倩, 胡伏莲, 杨桂彬. 胃铋镁颗粒清除 KM 小鼠幽门螺杆菌感染的实验研究[C]/第九届全国幽门螺杆菌及消化疾病诊治临床论坛, 2014: 141-142.
- [24] 牟方宏, 胡伏莲, 张阳洋, 等. 胃铋镁颗粒对乙醇所致大鼠胃黏膜损伤保护作用的实验研究[C]/第十届全国幽门螺杆菌及消化疾病诊治临床论坛, 2015: 172.
- [25] 魏红, 胡伏莲, 牟方宏, 等. 胃铋镁颗粒预防阿司匹林所致大鼠胃黏膜损伤保护作用的研究[C]/第十届全国幽门螺杆菌及消化疾病诊治临床论坛, 2015: 172-173.
- [26] 周怡, 孟宪梅, 张静洁, 等. 胃铋镁对阿司匹林致胃黏膜损伤的保护作用[J]. 中国医药导报, 2015, 12(5): 115-118.
- [27] 付金孝. 胃铋镁颗粒预防阿司匹林所致胃黏膜损伤的临床疗效观察[J]. 中国当代医药, 2015, 22(6): 114-116.
- [28] 刘毅杰, 秦梅. 胃铋镁联合伊托比利治疗慢性胃炎消化不良症状的疗效分析[J]. 中外医疗, 2015, 34(11): 129-130, 186.
- [29] 张静洁, 孟宪梅, 任丽梅, 等. 胃铋镁联合标准三联疗法根除幽门螺旋杆菌的疗效观察[J]. 中国医药导报, 2015, 12(15): 136-139.
- [30] 摆斌. 含胃铋镁四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2015, 22(27): 96-98.
- [31] 张振宙, 檀素娟, 王柳英. 胃铋镁四联疗法根除幽门螺杆菌疗效观察[J]. 中国社区医师, 2014, 30(6): 41-42.
- [32] Dresow B, Fischer R, Gabbe EE, et al. Bismuth absorption from 205Bi-labelled pharmaceutical bismuth compounds used in the treatment of peptic ulcer disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27(4): 333-336.
- [33] Dresow B, Nielsen P, Fischer R, et al. Bioavailability of bismuth from 205Bi-labelled pharmaceutical oral Bi-preparations in rats [J]. *Arch Toxicol*, 1991, 65(8): 646-650.

(收稿日期: 2015-11-14 本文编辑: 赵鲁枫)

(上接第 46 页)

- [11] 邹带娣. 机械振动排痰辅助治疗小儿支气管肺炎的疗效分析[J]. 微创医学, 2015, 10(2): 171-172, 182.
- [12] 蒋燕红, 卢月飞, 王建华, 等. 无创辅助通气联合机械振动排痰及药物治疗 COPD 急性加重期 II 型呼吸衰竭的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 24(17): 2399-2401.
- [13] 王永, 朱宝山, 范远威. 振动排痰联合双水平气道正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床效果观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 14(6): 94-97.
- [14] 袁长亮, 周征兵, 孙景巍, 等. 呈大叶性肺炎改变的肺炎支原体性肺炎的临床特征[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(1): 67-68.
- [15] 彭慧刚, 王子婵, 金丽珍. 儿童肺炎支原体肺炎临床特征及红霉素与阿奇霉素序贯疗法的疗效观察[J]. 中国现代医生, 2014, 31(34): 122-124.
- [16] 常会娟, 李会娟. 地塞米松联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体大叶性肺炎的效果观察[J]. 中国民康医学, 2015, 12(1): 52-53.
- [17] 孙军英, 申兴田. 阿奇霉素联合小剂量激素对肺炎支原体大叶性肺炎的疗效观察[J]. 中国医学工程, 2014, 23(4): 20-21.
- [18] 李艳红. 特布他林联合阿奇霉素治疗大叶性肺炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2014, 18(4): 133-134.
- [19] 宋治军, 范华. 小儿大叶性肺炎合并肺脓肿临床分析[J]. 临床医学, 2015, 11(7): 120-121.
- [20] 高颖, 潘建平, 闫鲜鹏, 等. 呈大叶性肺炎改变儿童肺炎支原体肺炎 57 例临床分析[J]. 陕西医学杂志, 2015, 27(2): 224-226.

(收稿日期: 2015-08-30 本文编辑: 苏畅)