

胃铋镁四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的临床效果

寇继光¹ 寇玥婷² 袁岸龙¹ 摆斌¹ 赵运志^{1▲}

1.武汉科技大学附属孝感医院消化内科,湖北孝感 432100;2.郑州大学医学院,河南郑州 450052

[摘要] 目的 探讨胃铋镁颗粒四联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)相关性消化性溃疡的临床效果。方法 选择2015年3月~2016年4月在武汉科技大学附属孝感医院治疗的124例Hp相关性消化性溃疡患者为研究对象,将其随机分为治疗组和对照组,各62例。治疗组给予胃铋镁四联疗法(胃铋镁、泮托拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮)治疗,对照组给予枸橼酸铋钾四联疗法(枸橼酸铋钾、泮托拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮)治疗,两组均治疗14d,然后给予泮托拉唑维持治疗4周。比较两组临床疗效和不良反应发生情况。结果 对照组有2例患者不能耐受不良反应而脱落。治疗组疼痛消失时间[(3.4±2.1)d]明显短于对照组[(4.9±2.8)d],治疗组不良反应发生率(11.3%)明显低于对照组(25.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组疼痛消失率(90.3%)、Hp根除率(93.5%)、溃疡愈合率(91.9%)及总有效率(100.0%)与对照组(91.7%、93.3%、91.7%、100.0%)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 胃铋镁颗粒四联疗法能明显缩短Hp相关性消化性溃疡的疼痛消失时间,同时药物不良反应发生率低,安全性高,值得在临床上推广应用。

[关键词] 幽门螺杆菌;胃铋镁颗粒;四联疗法;消化性溃疡

[中图分类号] R573.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2016)11(c)-0145-04

Clinical effect of Compound Bismuth and Magnesium Granules-containing quadruple therapy in the treatment of Helicobacter pylori-related peptic ulcer

KOU Jiguang¹ KOU Yueying² YUAN Anlong¹ BAI Bin¹ ZHAO Yunzhi^{1▲}

1.Department of Gastroenterology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Hubei Province, Xiaogan 432100, China; 2.Medical College, Zhengzhou University, He'nan Province, Zhengzhou 450052, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical effect of Compound Bismuth and Magnesium Granules-containing quadruple therapy on Helicobacter pylori (Hp)-related peptic ulcer. **Methods** One hundred and twenty-four cases of patients with Hp-related peptic ulcer treated in Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology from March 2015 to April 2016 were selected as the research objects and randomly divided into treatment group and control group, with 62 cases in each group. The treatment group was given Compound Bismuth and Magnesium Granules-containing quadruple therapy (Compound Bismuth and Magnesium Granules, Pantoprazole, Amoxicillin, Furazolidone), the control group was given Bismuth Potassium Citrate quadruple therapy treatment (Bismuth Potassium Citrate, Pantoprazole, Amoxicillin, Furazolidone), with oral administration for 14 days, then only Pantoprazole maintenance therapy was given for another 4 weeks. The clinical effect and adverse drug reactions between the two groups were compared. **Results** 2 cases couldn't endure adverse drug reactions and fell off from the control group. The disappeared time of pain in the treatment group [(3.4±2.1) d] was obviously shorter than that in the control group [(4.9±2.8) d], the incidence of adverse drug reactions in the treatment group (11.3%) was obviously lower than that in the control group (25.0%), with significant difference ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences on the disappeared rate of pain, Hp eradication rate, ulcer healing rate and total effective rate between the treatment group (90.3%, 93.5%, 91.9%, 100.0%) and the control group (91.7%, 93.3%, 91.7%, 100.0%) ($P > 0.05$). **Conclusion** Compound Bismuth and Magnesium Granules quadruple therapy can significantly reduce the disappeared time of pain of Hp-related peptic ulcer, and the incidence of adverse drug reactions is low, the safety is high, which is worthy of promotion and application in clinic.

[Key words] Helicobacter pylori; Compound Bismuth and Magnesium Granules; Quadruple therapy; Peptic ulcer

▲通讯作者

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是全球范围内高感染率的慢性感染性致病菌,它定植了50%以上人类人口的胃黏膜。2014年“幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”指出:Hp胃炎是一种传染性疾病,可以导致几乎所有受感染者不同程度的慢性活动性胃炎,而这种炎症大部分是无症状的。尽管如此,Hp感染者可发展为慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴瘤和胃癌^[1],并且Hp是消化性溃疡病重要的发病原因和复发因素之一^[2]。因此,Hp根除在治疗消化性溃疡中极为重要。目前马斯特里赫特共识V、2016多伦多共识、我国第四届Hp感染处理共识在Hp根除一线方案中均推荐铋剂四联方案,所以铋剂的选择非常关键。临床常用的铋制剂有单体铋剂及复方铋剂,目前尚无枸橼酸铋钾与胃铋镁颗粒在Hp相关性消化性溃疡中的临床对比研究,本研究对比含胃铋镁颗粒的四联疗法、含枸橼酸铋钾的四联疗法治疗Hp相关性消化性溃疡的效果,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年3月~2016年4月在武汉科技大学附属孝感医院治疗的124例Hp相关性消化性溃疡患者,其中,男77例,女47例,平均年龄(39.9±12.1)岁。将入选患者用随机数字表法随机分为治疗组和对照组,各62例。两组患者性别、年龄、疾病类型等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组消化性溃疡患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	疾病类型(例)		
		男	女		胃溃疡	十二指肠溃疡	复合性溃疡
治疗组	62	39	23	40.1±11.9	26	35	1
对照组	62	38	24	39.6±12.1	27	33	2

1.2 入选标准

年龄18~70岁;经胃镜检查证实为胃溃疡或十二指肠溃疡,溃疡个数为1~2个,溃疡大小在5~25 mm之间;Hp检测结果阳性。

1.3 排除标准

有严重心、脑、肺、肾、肝疾病;妊娠或有妊娠计划者;对试验药物过敏者;有胃、十二指肠手术史者;有活动性出血等并发症者;肿瘤患者;正在服用非甾体类药物及激素类药物者;2周内服用质子泵抑制剂(PPI)者、4周内服用铋剂及抗生素者。

1.4 方法

治疗组给予胃铋镁四联疗法(胃铋镁、泮托拉唑、

阿莫西林、呋喃唑酮):胃铋镁颗粒[弘美制药(中国)有限公司,国药准字H20045610]3 g/次,3次/d;泮托拉唑钠肠溶胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H20010032)40 mg/次,2次/d;阿莫西林胶囊(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,国药准字H20003263)1.0 g/次,2次/d;呋喃唑酮片(山西云鹏制药有限公司,国药准字H34024133)0.1 g/次,2次/d。对照组给予枸橼酸铋钾四联疗法(枸橼酸铋钾、泮托拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮):枸橼酸铋钾胶囊(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H10920098)220 mg/次,2次/d,其余治疗用药、方法均与治疗组相同。两组治疗14 d后,停用铋剂及抗生素,再给予泮托拉唑维持治疗4周。

1.5 观察指标及疗效评定标准

1.5.1 Hp检测 治疗前以及治疗结束停药4周后进行Hp检测。在胃体、胃窦各取活检2块,行快速尿素酶试验和¹⁴C呼气试验,2项试验均阳性确定有Hp感染,2项试验均阴性则视为Hp已根除。

1.5.2 疼痛改善情况 记录患者治疗后疼痛消失的时间。

1.5.3 溃疡愈合情况 治疗6周后所有患者复查胃镜。愈合:溃疡及炎症均消失;有效:溃疡消失或溃疡面积缩小50%以上,其周围组织炎性反应减轻或消退;无效:溃疡面积无变化或缩小不到50%^[3]。总有效=愈合+有效。

1.5.4 不良反应 观察记录治疗期间出现的与用药有关的不良反应;治疗前后检查血、尿常规以及肝、肾功能。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者治疗前后血、尿常规及肝、肾功能检查均未见异常。治疗组全部完成疗程,耐受性良好,对照组有2例患者不能耐受不良反应,未完成14 d疗程。

2.1 消化性溃疡疗效

2.1.1 疼痛消失时间 治疗组疼痛消失时间明显短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组消化性溃疡患者疼痛消失时间、疼痛消失率、

组别	例数	Hp根除率比较		
		疼痛消失时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	6周末疼痛消失 [例(%)]	Hp根除 [例(%)]
治疗组	62	3.4±2.1 [*]	56(90.3)	58(93.5)
对照组	60	4.9±2.8	55(91.7)	56(93.3)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.1.2 疼痛消失率、Hp 根除率 两组疼痛消失率、Hp 根除率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.1.3 内镜检查结果 治疗 6 周后内镜检查显示,两组总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组消化性溃疡患者内镜下溃疡愈合率及总有效率比较[例(%)]

组别	例数	愈合	有效	无效	总有效
治疗组	62	57(91.9)	5(8.1)	0(0.0)	62(100.0)
对照组	60	55(91.7)	5(8.3)	0(0.0)	60(100.0)

2.2 不良反应

两组不良反应主要以消化道不良反应为主,包括便秘、腹泻、恶心、上腹不适、纳差等,其他不良反应包括头昏、口干。两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中治疗组消化道不良反应发生率[8.06%(5/62)]与对照组[21.7%(13/60)]比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组消化性溃疡患者不良反应发生情况比较(例)

组别	例数	便秘	腹泻	恶心	上腹不适	纳差	头昏	口干	合计 [例(%)]
治疗组	62	1	0	2	0	2	2	0	7(11.3)*
对照组	60	4	1	3	2	3	1	1	15(25.0)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

消化性溃疡是一种临床常见的消化系统疾病,包括胃、十二指肠溃疡等,其在人群中的发病率高达 5%~10%^[4],引起消化性溃疡发生的损害因素包括胃酸、胃蛋白酶、Hp、非甾体类消炎药(NSAIDs)、酒精、吸烟、胆汁反流及炎性介质等;防御因素包括胃黏膜-黏液屏障、重碳酸盐、磷脂、黏膜血流、前列腺素和表皮生长因子、细胞更新等。Hp 被发现后,有些学者提出“无 Hp 无溃疡”的观点,尽管有人提出异议,但根除 Hp 可以减少或预防溃疡复发却是不争的事实^[5]。根除 Hp 使绝大多数消化性溃疡不再是一种慢性、复发性疾病,而是可彻底治愈^[6]。

本研究采用目前临床上推荐的铋剂四联疗法治疗 Hp 相关性消化性溃疡,结果显示:胃铋镁四联疗法在疼痛消失率、Hp 根除率及溃疡愈合总有效率上与枸橼酸铋钾四联对照组疗效相当,而胃铋镁四联疗法治疗过程中患者疼痛消失时间明显缩短,总不良反应及其中的消化道不良反应明显降低,因此总体疗效优于枸橼酸铋钾四联疗法。

胃铋镁颗粒属化学药+植物药复方制剂,组成包

括铝酸铋、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,具有治疗上消化道疾病的多重作用机制,包括杀灭 Hp、保护黏膜、抗酸、改善动力、解痉、抗溃疡、润肠通便等^[7],其治疗上消化道疾病的临床效果已被广泛验证^[8-12]。胃铋镁颗粒相较于单体铋剂疗效上的优势可能与整体复方药物组成相关:短程 5 d 给药研究表明:胃铋镁组、PPI 三联组、胃铋镁+PPI 三联组等各治疗组 Hp 清除率均显著高于模型组,其中胃铋镁颗粒对 KM 小鼠 Hp 根除率为 60%,胃铋镁+PPI 三联 Hp 根除率为 90.9%,与 PPI 三联(72.7)%比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);HE 染色、电镜染色、胃黏膜损伤积分(EDS)结果一致表明:胃铋镁颗粒对 Hp 所致大鼠胃黏膜损伤有显著的保护作用;同时白细胞介素(IL)-8 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)在各治疗组表达明显低于模型组。该研究同时提示:植物药组分增加了铝酸铋等化学药成分 Hp 根除效果^[13-14],可能与甘草、茴香粉等对 Hp 的抑制作用相关^[15-17]。胃铋镁颗粒及其植物药组分均具有显著优于单纯损伤组的黏膜保护作用^[18],提示植物药组分增加了整体黏膜保护作用。同时胃铋镁及其植物药组分中的石菖蒲、弗郎鼠李皮、茴香可以显著抑制胃癌细胞 SGC7901 增殖,阻滞细胞周期于 G₁ 期,并可以在体内抑制荷瘤裸鼠肿瘤的生长^[19]。其中胃铋镁及其植物药组分可将胃癌细胞 SGC7901 细胞周期阻滞于 G₁ 期,诱导其凋亡,而三联药物可明显促进细胞 G₁/S 期转换、凋亡诱导效应不显著,胃铋镁中的化学成分对细胞周期无显著影响,凋亡诱导效应不显著^[20]。提示胃铋镁及其植物药组分可能通过影响细胞周期、抑制胃癌细胞增殖等影响癌变的进程,或对胃癌前疾病有防治作用。

胃铋镁四联治疗组不良反应发生率显著低于对照组的机制可能涉及甘草、茴香、芦荟、石菖蒲、弗郎鼠李皮等植物药组分,除具有杀菌、黏膜保护等作用,还能够调节胃肠功能,提高机体功能^[21-22],全面调节免疫系统功能^[23],促进消化^[24]等;芦荟具有润肠通便作用,可避免铋化合物所致便秘的发生;胃铋镁颗粒中所含铋化合物为铝酸铋,Dresow 等^[25]研究表明,在诸多铋化合物中,铝酸铋的铋吸收量(0.002%)最低,远低于胶体次枸橼酸铋(0.042%)等,提示相较于胶体次枸橼酸铋(枸橼酸铋钾)^[26],胃铋镁颗粒具有更高的安全性;更有学者指出,目前使用的铋剂是不易溶解的无机盐,全身吸收很少(<1%),且用于根除 Hp 的铋剂剂量小,疗程短,其血液浓度远低于 50 mg/L 的中毒阈值,不会导致神经中毒^[27]。

研究表明,中枢神经系统共存递质 5-羟色胺(5-

HT)及P物质(SP)的释放增加可能是穴位注射治疗胃痛的作用机制之一^[28]。而石菖蒲具有增加神经递质 γ -氨基丁酸合成、上调神经肽Y含量、使中枢神经细胞间隙中可供生物利用的5-HT增多等中枢神经系统递质调节作用^[29],以及重质碳酸镁、碳酸氢钠的抗酸作用,可能是胃铋镁颗粒有效缓解疼痛的机制。

综上所述,胃铋镁四联疗法明显缩短Hp相关性消化性溃疡的疼痛消失时间,降低不良反应发生率,而Hp根除率、溃疡愈合与枸橼酸铋钾四联疗法疗效相当,可以作为一种治疗Hp相关性消化性溃疡更佳的选择方案。目前在我国尚待多中心、大样本的临床研究来进一步证实其高效性和安全性。

【参考文献】

- [1] 苏青,徐三平.幽门螺旋杆菌的研究进展[J].临床消化病杂志,2014,26(3):132-133.
- [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] 李洪伟.替普瑞酮联合莫替丁治疗胃溃疡临床疗效观察[J].中国医药导报,2007,4(36):81-82.
- [4] 梅浙川,罗咏萍,何璐,等.根除幽门螺杆菌治疗后消化性溃疡的流行病学研究附30993例胃镜资料分析[J].重庆医学,2005,34(5):697-698,701.
- [5] 胡伏莲.消化性溃疡发病机理和治疗新理念展[J].医学与哲学:临床决策论坛版,2010,10(31):13-15.
- [6] Lang L, Barry Marshall 2005 Nobel laureate in medicine and physiology [J]. Gastroenterology, 2005, 129(6):1813-1814.
- [7] 张伟林.胃铋镁四联疗法治疗十二指肠球部溃疡的效果观察[J].中国医药导报,2016,13(7):47-50.
- [8] 王经荣,郑梅英.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[J].中国医药导报,2015,12(29):112-115.
- [9] 雪来提.艾孜木.胃铋镁四联疗法根除维吾尔族患者幽门螺杆菌的效果[J].中国医药导报,2015,12(34):130-133.
- [10] 王佳林,宋洁,张慧,等.胃铋镁四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的临床效果研究[J].中国当代医药,2015,22(30):92-94.
- [11] 朱幼珊,鲁占彪.胃铋镁四联疗法根除幽门螺杆菌的临床效果观察[J].中国当代医药,2015,22(29):129-131.
- [12] 白艳华,时牛.泮托拉唑联合胃铋镁治疗消化性溃疡的临床效果[J].中国医药导报,2015,12(32):130-133.
- [13] Qian Li, Nina Wang, Fulian Hu, et al. Study of compound bismuth and magnesium granules on clearance of helicobacter pylori infection in KM mice [J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(7):12888-12895.
- [14] 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]//第八届全国Hp感染及消化疾病诊治临床论坛,2013.
- [15] 郭凯鸣.中医药治疗幽门螺杆菌感染的研究进展[J].中国中医药信息杂志,1999,6(5):14-16.
- [16] O'Mahony R, Al-Khtheeri H, Weerasekera D, et al. Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against Helicobacter pylori [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(47):7499-7507.
- [17] 李玉红,郭刚,毛旭虎,等.反式茴香烯具有体内外抗幽门螺杆菌作用[C]//中华医学会第七次全国消化病学术会议论文汇编(上册),2007.
- [18] 牟方宏,胡伏莲,魏红,等.胃铋镁颗粒对阿司匹林所致大鼠胃黏膜损伤的预防作用机制[J].中华医学杂志,2016,96(6):464-467.
- [19] 乔巍,邸军,汪小莞,等.胃铋镁中药组分对胃癌细胞周期的调节和裸鼠体内肿瘤抑制的实验研究[J].中国生化药物杂志,2016,36(6):25-29.
- [20] 乔巍,邸军,汪小莞,等.胃铋镁对胃癌细胞凋亡的诱导作用及机制研究[J].中国生化药物杂志,2016,36(7):15-18.
- [21] 田莉,曾斌芳,燕雪花.甘草在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.
- [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] 邢焕焕,朱坤杰.芦荟多糖的化学及药理研究进展[J].医学综述,2009,15(24):3782-3785.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 严福慧,陆美贞.三钾二枸橼酸铋和胶性次枸橼酸铋的异同析[J].天津药学,2001,13(6):11-12.
- [27] 张维,陆红.含铋剂的根除幽门螺杆菌方案在我国应用的经验与建议[J].中华消化杂志,2014,34(9):646-648.
- [28] 陈玉华.足三里穴位注射对实验性胃痛大鼠镇痛效应和共存神经递质的影响研究[D].成都:成都中医药大学,2006.
- [29] 林晨,安红梅.石菖蒲的中枢神经系统药理作用研究[J].长春中医药大学学报,2014,30(2):230-233.

(收稿日期:2016-08-18 本文编辑:张瑜杰)