

瑞巴派特联合铝镁加混悬液治疗应激性胃溃疡的临床研究

黄旺业, 熊泽忠, 曾德福, 周达坤*

钦州市第二人民医院 重症医学科, 广西 钦州 535000

摘要: **目的** 探讨瑞巴派特联合铝镁加混悬液治疗应激性胃溃疡的临床疗效。**方法** 选取2022年3月—2023年3月钦州市第二人民医院收治的96例重症应激性胃溃疡患者,按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各48例。对照组餐后1h口服铝镁加混悬液,1袋/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服瑞巴派特片,1片/次,3次/d。两组连续用药7d。观察和比较两组的临床疗效和临床症状缓解时间,比较两组治疗前后胃肠功能指标(胃动素、胃泌素、胃液pH值)、血管内皮素-1(ET-1)、白细胞介素-6(IL-6)、血清降钙素(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 治疗后,治疗组总有效率为97.92%,显著高于对照组的81.25%($P < 0.05$)。治疗后,治疗组腹痛、腹胀、烧灼痛、反酸等症状缓解时间均显著短于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组胃动素、胃液pH值较治疗前显著升高,而胃泌素显著降低($P < 0.05$);治疗后,治疗组胃肠功能指标改善优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者ET-1、IL-6、TNF- α 、PCT水平均较同组治疗前显著降低($P < 0.05$);治疗后,治疗组ET-1、IL-6、TNF- α 、PCT水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 瑞巴派特联合铝镁加混悬液治疗应激性胃溃疡效果确切,可修复损伤黏膜,有效增强胃肠功能,可抑制炎症反应及调节炎性因子释放,值得临床借鉴。

关键词: 瑞巴派特片; 铝镁加混悬液; 应激性胃溃疡; 临床症状缓解时间; 胃泌素; 血管内皮素-1; 白细胞介素-6

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)11-2787-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.021

Clinical study of rebamipide combined with Almagate Suspension in treatment of stress gastric ulcer

HUANG Wang-ye, XIONG Ze-zhong, ZENG De-fu, ZHOU Da-kun

Department of Critical care medicine, The Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of rebamipide combined with almagate in treatment of stress gastric ulcer. **Methods** Ninety-six patients with severe stress gastric ulcer admitted to the Second People's Hospital of Qinzhou from March 2022 to March 2023 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 48 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Almagate Suspension 1 h after meal, 1 bag/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Rebamipide Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 7 d. The clinical efficacy and symptom remission time of the two groups were observed and compared, and the levels of gastrointestinal function indexes (motilin, gastrin, pH of gastric juice), endothelin-1 (ET-1), interleukin-6 (IL-6), serum calcitonin (PCT) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment were compared between two groups. **Result** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 97.92%, which was significantly higher than that of the control group (81.25%, $P < 0.05$). After treatment, the remission time of abdominal pain, abdominal distension, burning pain and acid reflux in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the pH values of motilin and gastric juice in two groups were significantly increased, but gastrin were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, gastrointestinal function indexes in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1, IL-6, TNF- α and PCT in two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1, IL-6, TNF- α and PCT in the treatment group were lower than those in control

收稿日期: 2023-06-15

基金项目: 钦州市科学研究与技术开发计划项目(20199504)

作者简介: 黄旺业, 副主任医师, 研究方向是消化重症、神经重症、重症医学。E-mail: 13788193770@163.com

*通信作者: 周达坤, 研究方向是普外重症、神经重症、呼吸重症。E-mail: lzd kj@163.com

group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rebamipide combined with almagate has a definite effect in treatment of stress gastric ulcer, and can repair damaged mucosa, effectively enhance gastrointestinal function, and also can inhibit inflammatory response and regulate the release of inflammatory factors, which is worthy of clinical reference.

Key words: Rebamipide Tablets; Almagate Suspension; stress gastric ulcer; symptom remission time; gastrin; ET-1; IL-6

应激性溃疡是当机体受到强烈刺激时使体内稳定的状态被打破,继而出现细胞代谢障碍和损伤而引发^[1]。在应激状态下,包括各种颅脑创伤、精神过度紧张、危重病、重大疾病、围手术期等情况,其中重症颅脑损伤作为其主要的应激源之一,较易并发应激性消化道溃疡出血^[2]。该病初期患者重视不够,症状较轻认知程度差,对该病常导致延治误治情况,急性溃疡病加重发生大出血,死亡率将会达到 $>50\%$ ^[3]。该病的发生机制目前尚未明确,胃酸分泌过多、黏膜缺血、胃液 pH 值降低、炎性因子过度表达是现今普遍认为胃溃疡发生的主要原因^[4]。瑞巴派特能促进胃碱性物质的分泌,可纠正胃肠激素分泌紊乱,对胃黏膜起到保护作用^[5]。铝镁加是一种快速中和胃酸能力强的制酸药,并使胃酸中和作用持续时间且稳定性好的效果^[6]。本研究采用瑞巴派特联合铝镁加混悬液治疗应激性胃溃疡取得了较好的疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2022 年 3 月—2023 年 3 月钦州市第二人民医院收治的 96 例重症应激性胃溃疡患者,其中男性 51 例,女性 45 例;年龄 24~56 岁,平均年龄为 (41.32 ± 1.49) 岁;病程为 26~103 h,平均病程 (63.07 ± 1.64) h。

纳入标准:所有患者均符合《应激性胃溃疡诊断与治疗指南》中应激性胃溃疡的诊断标准^[7];脑外伤、脑出血术后 48 h;年龄大于 18 岁;患者家属同意并签订知情同意书。

排除标准:严重面部创伤或鼻出血者;药物过敏史者;合并严重的心功能及肝功能不全者;患有免疫性疾病及血液性疾病者;患有精神性疾病者。

1.2 药物

瑞巴派特片由浙江远力健药业有限责任公司生产,规格 0.1 g/片,产品批号 202201016、202302021;铝镁加混悬液由扬州一洋制药有限公司生产,规格 15 mL:1.5 g,产品批号 202112023、202301027。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治

疗组,每组各 48 例。其中对照组男性 26 例,女性 22 例;年龄 24~53 岁,平均年龄为 (41.39 ± 1.43) 岁;病程为 26~98 h,平均病程 (63.12 ± 1.68) h。治疗组患者男性 25 例,女性 23 例;年龄为 27~56 岁,平均年龄为 (41.28 ± 1.47) 岁;病程为 28~103 h,平均病程 (63.18 ± 1.67) h。两组患者性别组成、年龄、病程比较差异没有统计学意义,具有可比性。

两组患者均维持电解质及酸碱平衡和营养支持,质子泵抑制剂。对照组餐后 1 h 口服铝镁加混悬液,1 袋/次,3 次/d。治疗组在对照组的基础上口服瑞巴派特片,1 片/次,3 次/d。两组连续用药 7 d。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效:所有患者胃溃疡症状基本消失,胃功能指标恢复正常。有效:患者胃内溃疡症状有所好转,胃功能指标趋于恢复。无效:胃溃疡症状及胃功能指标未改变,有患者出现胃出血加重状态。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间 记录所有患者出现腹痛、腹胀、烧灼痛、反酸等症状缓解时间,并进行相应分析。

1.5.2 胃肠功能指标 治疗前后所有患者采集肘部静脉血 3 mL,使用日本日立 5200 型全自动生化分析仪检测,由检验科及时测得胃动素、胃泌素、胃液 pH 值。

1.5.3 血清学水平 两组患者于治疗前后采集空腹肘静脉血 5 mL,放置于离心机中,离心 10 min,保存冰箱 -50°C 中。采用酶联免疫吸附法检测检测血清血管内皮素-1 (ET-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、血清降钙素原 (PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平,严格遵照试剂盒说明进行操作。

1.6 药物不良反应观察

服用药物治疗期间,观察并分析患者因药物所引发的不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理所得数据,计数资料用 χ^2 检验,以百分比表示;计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 97.92%, 显著高于对照组的 81.25% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组腹痛、腹胀、烧灼痛、反酸等状况缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组胃肠功能指标比较

治疗后, 两组胃动素、胃液 pH 值较治疗前显

著升高, 而胃泌素显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组胃肠功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学水平比较

治疗后, 两组患者 ET-1、IL-6、TNF- α 、PCT 水平均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 ET-1、IL-6、TNF- α 、PCT 水平低于对照组, 两组比较差异有统计性意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	22	17	9	81.25
治疗	48	39	8	1	97.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状缓解时间/d			
		腹痛	腹胀	烧灼痛	反酸
对照	48	6.31 $\pm$ 0.26	5.28 $\pm$ 0.62	4.47 $\pm$ 0.81	5.13 $\pm$ 0.29
治疗	48	4.56 $\pm$ 0.37*	3.43 $\pm$ 0.11*	3.69 $\pm$ 0.58*	4.08 $\pm$ 0.41*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组胃肠功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on gastrointestinal function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	胃动素/(ng·L ⁻¹)	胃泌素/(ng·L ⁻¹)	胃液 pH 值
对照	48	治疗前	123.46 $\pm$ 14.25	120.43 $\pm$ 11.52	1.55 $\pm$ 0.23
		治疗后	142.73 $\pm$ 16.08*	98.78 $\pm$ 8.60*	3.43 $\pm$ 0.47*
治疗	48	治疗前	123.54 $\pm$ 14.33	120.51 $\pm$ 11.46	1.49 $\pm$ 0.21
		治疗后	181.79 $\pm$ 18.67* [▲]	86.27 $\pm$ 7.49* [▲]	6.11 $\pm$ 0.56* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET-1/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	PCT/(ng·mL ⁻¹)
对照	48	治疗前	85.24 $\pm$ 11.37	52.36 $\pm$ 6.58	43.67 $\pm$ 4.29	7.28 $\pm$ 1.69
		治疗后	76.57 $\pm$ 9.68*	41.37 $\pm$ 5.48*	34.27 $\pm$ 3.28*	5.39 $\pm$ 1.25*
治疗	48	治疗前	85.32 $\pm$ 11.42	52.42 $\pm$ 6.49	43.75 $\pm$ 4.26	7.36 $\pm$ 1.71
		治疗后	62.79 $\pm$ 8.08* [▲]	25.78 $\pm$ 4.12* [▲]	22.09 $\pm$ 2.17* [▲]	3.28 $\pm$ 1.08* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组药物不良反应比较

治疗过程中,对照组发生恶心 1 例,腹泻 2 例,皮疹 1 例,便秘 1 例,不良反应发生率是 10.46%;治疗组发生恶心 1 例,腹泻 1 例,便秘 1 例,不良反应发生率是 6.25%,两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

应激性胃溃疡是胃溃疡疾病的分型,主要发病原因与急性创伤后、社会压力、饮食习惯、心理因素等诸多因素相关^[9]。特征以下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统为核心的生理反应,当应激发生时,其大脑改变脑的内分泌机能状态,以致胃黏膜损伤发生溃疡的形成^[10]。在重度颅脑损伤或者急性脑血管病患者群体中,应激性消化道溃疡出血时间多发生在 24 h 之内,且其发病率及死亡率均较高^[11]。有研究证实,在应激状态下胃黏膜细胞内蛋白质构型发生改变,产生变性聚集的蛋白,激发胃部细胞的应激反应^[12]。目前认为的发生涉及机体神经内分泌免疫功能失调,致使胃黏膜保护机制削弱,从而发展到损伤因素作用相对增强,当机体处于应激状态时,下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统亢进,分泌大量促肾上腺皮质激素,使胃液分泌增加^[13]。肾上腺皮质激素分泌增多,导致胃壁细胞和主细胞功能亢进,使胃酸胃蛋白酶攻击因子分泌增多,同时抑制胃黏膜表面细胞的更新,使胃黏膜屏障作用减退^[14]。有研究证实,应激状态下交感肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺、血栓素等分泌增加,前列腺素合成减少,使胃黏膜下毛细血管收缩,黏膜局部发生微循环障碍,屏障功能减退而引起糜烂、溃疡及出血^[15]。瑞巴派特可增加胃黏膜血流量,并具抑制幽门螺杆菌及自由基等引起的胃黏膜损伤,从而起到胃黏膜良好的保护效果作用^[16]。铝镁加是胃黏膜保护剂,可直接覆盖在胃黏膜表面,能有效快速中和胃酸的能力,起到保护胃黏膜的作用^[17]。

本研究结果显示,治疗后与对照组比较,治疗组胃动素、胃液 pH 值指标均较高;治疗组治疗后的胃泌素指标均较低,说明瑞巴派特与铝镁加一同治疗,能有效阻断胃酸分泌的最后通道,并能加快胃黏膜创面的恢复。ET-1 水平升高在应激后,可使其胃黏膜缺血、缺氧,从而加重胃内黏膜损伤出血发生。IL-6 是趋化因子,其水平升高进而浸润到黏膜部位,促进机体炎性反应,从而参与应激性胃溃疡的形成^[18]。PCT 是降钙素前肽糖蛋白,在合并胃

黏膜细菌感染时其水平升高,从而加重病情。TNF- α 是内源性蛋白因子,水平提升具有促炎作用,导致胃黏膜损伤发生溃疡,是该病发生发展过程中的攻击性炎性因子^[19]。本研究结果显示,与对照组比较,治疗组治疗后 ET-1、IL-6、PCT、TNF- α 水平均较低,说明瑞巴派特与铝镁加联合治疗疗效较好,可使临床症状缓解,并有效促进炎性因子减弱,从而加快胃溃疡病情的恢复能力。

综上所述,瑞巴派特联合铝镁加治疗应激性溃疡效果确切,可修复损伤黏膜,还可有效增强胃肠功能,可抑制炎症反应及调节炎性因子释放,值得临床借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杜秀芳,杨拯,孟玲,等. 应激性胃溃疡的治疗研究进展 [J]. 现代预防医学, 2020, 35(19): 208-211.
- [2] 李志坤,王福文. 药物治疗应激性胃溃疡的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2015, 28(1): 399-405.
- [3] 丁世兰,崔元璐. 应激性胃溃疡发病机制的研究进展 [J]. 2022, 19(13): 467-472.
- [4] 单晓云. 应激性胃溃疡的临床治疗研究 [J]. 医学信息, 2023, 36(18): 642-643.
- [5] 朱雅碧,黎红光,尚惺杰,等. 定标活检评价瑞巴派特联合胃复春对应激性胃溃疡疗效 [J]. 中国内镜杂志, 2020, 15(6): 465-469.
- [6] 马龙颖,刘若阳,吴明东,等. 铝镁加联合兰索拉唑治疗重型颅脑损伤应激性溃疡的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 31(10): 512-516.
- [7] 潘苏铭. 应激性胃溃疡诊断与治疗指南 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2019, 12(11): 82-84.
- [8] 刘新光. 消化内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 316-322.
- [9] 杜欣. 应激性胃溃疡的治疗研究 [J]. 医药前沿, 2021, 11(21): 537-541.
- [10] Alp M H, Court J H, Grant A K. Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer [J]. Gut, 2020, 11(9): 773-777.
- [11] 王鹤,曲彦,胡丹. 药物对应激性胃溃疡黏膜的保护作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2020, 15(7): 712-716.
- [12] 李亮,孙兆瑞,聂时南. 三叶肽因子在应激性胃溃疡中作用的研究进展 [A]// 全国中毒及危重症救治学术会议论文集 [C]. 北京: 中国毒理学会, 2020: 694-697.
- [13] 马海燕,马玉奎. 柴胡皂苷治疗胃溃疡作用的研究 [J].

- 齐鲁药事, 2011, 30(6): 318-319.
- [14] 沈德凯, 章复清. 大鼠应激性胃溃疡的形成与中枢神经系统, 胃和血浆中单胺 [J]. 中国危重病急救医学, 2020, 24(12): 382-386.
- [15] [Zheng L, Changqing G. Effect of high dosage Yunnan Baiyao on patients with stress gastric ulcer and their nursing [J]. *Mod Clin Nurs*, 2020, 31(19): 791-795.
- [16] 曹世红, 曾忠荣. 瑞巴派特联合三联疗法治疗老年消化性胃溃疡的临床效果分析 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(4): 730-733.
- [17] 关瑞云, 廖朝峰. 铝镁加混悬液联用埃索美拉唑治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的疗效观察 [J]. 中国内镜杂志, 2020, 19(25):691-695.
- [18] 姬润美, 张峥祥. 中西医结合治疗应激性胃溃疡的临床疗效及对相关炎性因子的影响 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(1): 355-361.
- [19] 陈绪阳, 吉茂礼, 刘雪花, 等. 外周血 MPV, PDW 与血清 $\text{TNF-}\alpha$, MMP-9 联合检测对胃癌和胃溃疡的鉴别诊断作用 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 34(1): 107-115.

【责任编辑 金玉洁】