

含铋剂四联疗法对胃十二指肠溃疡患者的临床疗效观察

王立金, 关 佳

北京市顺义区空港医院内科, 北京 101318

摘要: **目的** 研究含铋剂四联疗法对胃十二指肠溃疡患者疼痛症状、胃幽门螺杆菌的影响。**方法** 选取顺义区空港医院内科2014年9月—2016年12月收治的120例以疼痛为主要症状的胃十二指肠溃疡患者作为研究对象。根据随机数表法分为对照组60例,于早晚餐后30 min接受口服埃索美拉唑镁肠溶片,早晚餐后30 min口服阿莫西林胶囊、克拉霉素缓释片方案治疗;研究组60例,在对照组三联疗法基础上加服枸橼酸铋钾胶囊早晚餐前30 min口服。治疗2周后继续服用4~6周的质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂,观察两组患者疼痛缓解时间、胃幽门螺杆菌根除率,并比较症状缓解效果、药物不良反应发生率。**结果** 研究组患者上腹疼痛缓解时间低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组患者幽门螺杆菌根除率(91.7%)明显高于对照组(76.7%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者症状缓解总有效率、不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义。**结论** 采用含铋剂四联疗法治疗胃十二指肠溃疡效果显著,安全性高,能减轻患者上腹疼痛症状,提高胃幽门螺杆菌根除效果,促进溃疡愈合,值得临床推广应用。

关键词: 铋剂; 四联疗法; 胃十二指肠溃疡; 疼痛; 胃幽门螺杆菌

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)12-1777-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.022

Clinical efficacy of bismuth based quadruple therapy in patients with gastroduodenal ulcer

WANG Li-jin, GUAN Jia

Internal Medicine of Konggang Hospital, Shunyi District of Beijing, Beijing 101318, China

Abstract: Objective To study the influence of bismuth based quadruple therapy on painful symptoms and helicobacter pylori in patients with gastroduodenal ulcer. **Methods** 120 gastroduodenal ulcer patients with pain as the main syndrome in the internal medicine of Shunyi district Konggang hospital from September 2014 to December 2016 were selected as research object. According to random number table, they were divided into control group ($n = 60$) which orally took esomeprazole magnesium enteric-coated tablets before meal for 30min, and took amoxicillin capsules, clarithromycin sustained-release tablets after meal for 30 min. Research group ($n = 60$) was given bismuth potassium citrate capsules before meal for 30 min based on control group. After two-week treatment, patients continued to take proton-pump inhibitor and gastric mucosal protective agents for 4 to 6 weeks. The pain alleviation time, eradication rate of helicobacter pylori of two groups were observed. The symptom alleviation effects and the incidence of drug adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The epigastric pain alleviation time in research group was lower than that in control group ($P < 0.05$). After the treatment, the eradication rate of helicobacter pylori in research group (91.7%) was significantly higher than that in control group (76.7%) ($P < 0.05$). The total effective rate of symptom alleviation, the incidence of adverse reactions were compared between the two groups, and there was no statistical difference. **Conclusion** Bismuth based quadruple therapy for gastroduodenal ulcer is effective and has high safety, it can reduce the epigastric pain of patients, increase eradication of helicobacter pylori, promote healing of ulcer, which is worthy of clinical promotion and application.

Key words: bismuth; quadruple therapy; gastroduodenal ulcer; pain; helicobacter pylori

临床治疗胃十二指肠溃疡以抑制胃酸、根除幽门螺杆菌感染是防治胃十二指肠溃疡的重要措施; 门螺杆菌感染、保护胃黏膜治疗为主, 其中根除幽门螺杆菌感染主要选用标准三联疗法, 但因

收稿日期: 2017-04-24

作者简介: 王立金, 男, 副主任医师, 研究方向为胃肠病学。E-mail: 405822853@qq.com

近年来抗菌药物的广泛应用、不规范应用,幽门螺杆菌的耐药株不断增加,导致幽门螺杆菌感染根除难度增加^[1-3]。国外研究显示,质子泵抑制剂联合铋剂、2种抗生素的疗法即为四联疗法,其中铋剂不良反应较少,在幽门螺杆菌的二线、补救治疗中得到广泛应用,疗效明确,故建议一线治疗可采用四联疗法^[4]。质子泵抑制剂联合铋剂、甲硝唑、四环素的四联疗法是国际公认的标准四联疗法,能有效提高幽门螺杆菌感染根除率,但国内研究显示甲硝唑具有较高的耐药率,四环素存在较大的副作用,来源较为缺乏,故在国内尚未得到广泛开展与应用^[5-6]。枸橼酸铋钾作为胃黏膜保护剂,能在胃酸条件下形成弥散性保护层并覆盖溃疡面,能阻止胃酸及酶、食物侵袭溃疡,利于溃疡黏膜再生,促进溃疡愈合^[7]。本研究为减轻胃十二指肠溃疡患者疼痛症状,提高胃幽门螺杆菌根除率,采用含铋剂四联疗法治疗胃十二指肠溃疡,分析其对患者疼痛症状、胃幽门螺杆菌的影响。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

参照《消化性溃疡的中西医结合诊治方案》内制定的胃十二指肠溃疡相关诊断标准^[8]:①十二指肠溃疡:患者上腹部存在节律性疼痛,多表现为空腹痛,且食后减轻,伴有夜间疼痛;上腹部疼痛呈周期性,疼痛持续几周后能缓解数月,但呈反复性发作。②胃溃疡:慢性病程,呈周期性发作,上腹部有隐痛、钝痛或灼痛,多发于餐后30 min~2 h,且疼痛常伴有反酸、嗝气,餐后痛,进食加重;通过胃镜检查确诊为胃十二指肠溃疡,并病理检查排除恶性病变。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①所有患者入院治疗时均经胃镜检查确诊符合胃十二指肠溃疡诊断标准;②年龄>18岁;③研究前4周末接受抑制胃酸、幽门螺杆菌根除治疗、保护胃黏膜等治疗;④通过¹³C尿素呼气实验、快速尿素酶实验检测为阳性,存在幽门螺杆菌感染;⑤本研究经本院伦理委员会批准;⑥所有患者对本研究均知情,并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①存在肝肾功能不全、高血脂、凝血功能障碍、高血压及其他重要脏器疾病患者;②伴有沟通障碍者;③合并有幽门梗阻、血液系统疾病、消化道大出血、恶性肿瘤、胃穿孔等情况;④存在药物过敏史或过敏体质者;⑤妊娠期、哺乳

期患者;⑥存在神经系统疾病及食管、胃肠道手术既往史。

1.3 一般资料

选取顺义区空港医院内科2014年9月—2016年12月期间收治的120例以上腹部疼痛为主要症状的胃十二指肠溃疡患者作为研究对象。根据随机数字表法分为对照组、研究组,各60例。对照组中男33例,女27例;年龄20~65岁,平均年龄(38.9±7.6)岁;病程3个月~5年,平均病程(2.6±0.8)年。研究组中男36例,女24例;年龄20~65岁,平均年龄(39.2±7.0)岁;病程4个月~5年,平均病程(2.8±0.5)年。两组患者在年龄、病程等基本资料上比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.4 方法

对照组患者接受常规三联疗法治疗,即口服1g阿莫西林胶囊(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H13021770,规格0.5g/粒)、0.5g克拉霉素缓释片(江苏联环药业股份有限公司,国药准字H20052132,规格0.5g/片)、20mg埃索美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,国药准字H20046379,规格20mg/片),2次/d,埃索美拉唑在早餐、晚餐前30min服用,阿莫西林和克拉霉素在早餐、晚餐后30min服用,治疗2周。研究组患者在对照组治疗基础上口服0.6g枸橼酸铋钾胶囊(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H10920098,规格0.3g/粒),2次/d,在早餐、晚餐前30min服用,治疗2周。两组患者在治疗过程中禁食生冷、辛辣等刺激性食物,不可同服牛奶与咖啡,保持情绪稳定,指导患者戒烟、戒酒;活动性溃疡患者需在完成治疗后继续服用4~6周的质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂,治疗结束复查胃镜,观察患者治疗效果。

1.5 观察指标

治疗后4周观察两组患者疼痛缓解时间、胃幽门螺杆菌根除率,并比较两组患者药物不良反应发生率。

1.5.1 幽门螺杆菌清除率 根据《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》内制定的相关推荐内容^[9]:患者在完成治疗后,停止用药≥4周后行¹³C尿素呼气实验检测,结果显示为阳性表示根除无效,结果显示为阴性表示幽门螺杆菌根除;患者在治疗后4周的清晨空腹状态下漱口,平静吸气后向收集袋内连续不间断吹气4~6s,为底气,而后用少许

凉水送服1粒13C尿素胶囊,静坐30 min后(在此期间禁食水)后再向收集袋内用相同方法再吹气1次为样气,吹气过程中嘱患者用力适度均匀,以防影响实验结果,呼气完毕后立刻旋紧采集袋盖子。应用海得威HCBT-01型呼气试验测试仪检测,结果包括阳性(+)、阴性(-),阳性:DOB值 ≥ 4.0 ,阴性:DOB值 < 4.0 。

1.5.2 药物不良反应 根据《药物临床试验质量管理规范》^[10]相关规定,在患者用药治疗过程中详细询问、记录患者出现的不良反应,包括恶心呕吐、头痛、头晕、腹泻、便秘、皮疹等,依据不良反应对患者日常生活、工作造成的影响分为无影响、轻度影响、中度影响、重度影响。无影响:患者未出现不良反应;轻度影响:治疗过程中患者出现轻微不适,对日常生活、工作无影响;中度影响:患者出现不适感觉,对日常生活、工作存在一定影响,但能继续生活、工作,患者能耐受不良反应;重度影响:治疗期间患者出现严重不良反应,无法正常生活、工作,患者无法耐受,需立即停止用药。

1.6 疗效判定

治疗后4周根据《消化性溃疡的中西医结合治疗方案》中对患者上腹疼痛、反酸、腹胀、恶心、呕吐、纳差、烧心等消化道症状的发作频率(偶发:偶尔发作,持续时间几分钟;常发:每天都发作但次数少,症状持续几分钟后减轻;频发:每天都发作且次数多,症状可持续数小时)、严重程度(无:无任何症状;轻度:症状较轻且能够完全忍受,对日常生活无影响;中度:明显不适但能忍受,对日常生活有影响;重度:非常不适且无法忍受,日常生活无法进行)、症状缓解情况(显效:症状消失,无其他不适感觉;有效:症状减少超50%,不适感受明显减轻;无效:症状无任何改善或加重)等进

行疗效判定。显效:患者在治疗后主要消化道症状基本消失,无不快感,溃疡愈合,但存在炎症;好转:患者在治疗后消化道症状发作频率减少,严重程度减轻 ≥ 1 级,溃疡减少 $> 50\%$,消化道不适感明显好转;无效:患者治疗后消化道症状无变化或加重,溃疡减少 $< 50\%$ 或无变化、增加。

治疗总有效率=(显效例数+好转例数)/本组例数

1.7 统计学处理

采用SPSS20.0统计学软件进行数据分析,幽门螺杆菌根除率、药物不良反应发生率、疗效等计数资料以百分数和例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;疼痛缓解时间等计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 疼痛缓解时间

对照组患者上腹疼痛平均缓解时间为(3.6 \pm 2.3)d,研究组患者上腹疼痛平均缓解时间为(2.1 \pm 1.3)d。研究组患者上腹疼痛缓解时间少于对照组,差异有统计学意义($t=11.711$, $P=0.000$)。

2.2 症状缓解效果

治疗后研究组患者症状缓解总有效率略高于对照组,但差异无统计学意义。见表1。

2.3 不良反应发生率

研究组患者不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义。见表2。

表1 两组患者治疗后症状缓解效果比较

Table 1 Comparison on symptom relief between two groups after treatment

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 好转/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 60 | 15 | 36 | 9 | 85.0 |
| 研究 | 60 | 24 | 32 | 4 | 93.3 |

表2 两组患者不良反应发生率比较

Table 2 Comparison on incidence of adverse reactions between the two groups

| 组别 | n/例 | 无/例 | 轻度/例 | 中度/例 | 重度/例 | 总发生率/% |
|----|-----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 60 | 52 | 5 | 3 | 0 | 13.3 |
| 研究 | 60 | 54 | 4 | 2 | 0 | 10.0 |

2.4 胃幽门螺杆菌根除率

治疗后对照组患者幽门螺杆菌检测显示阳性14例,阴性46例,根除率为76.7%;研究组患者幽门螺杆菌检测显示阳性5例,阴性55例,根除率

为91.7%;研究组患者幽门螺杆菌根除率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.065$, $P=0.024$)。

3 讨论

研究发现,常规情况下幽门螺杆菌主要定植在

人体胃黏膜表面, 胃内 pH 值降低易使多数抗菌药物活性降低, 应用单一抗菌药物治疗的耐药性较高、根除率较低, 用两种抗菌药物与质子泵抑制剂联合治疗能使胃酸分泌减少, 提高胃内 pH 值, 使抗菌药物杀灭幽门螺杆菌活性的能力增强^[11]。质子泵抑制剂作为胃内质子泵抑制药物, 药效较强, 能在较低的酸性环境中转化, 其产物能与 H^+K^+ATP 酶 α 亚单位巯基进行共价结合, 抑制壁细胞 H^+K^+ATP 酶活性, 阻止胃酸分泌, 使胃蛋白酶分泌减少^[12]。质子泵抑制剂对幽门螺杆菌的作用表现为^[13]: ①能直接抑制幽门螺杆菌: 于胃内 pH 值较低环境中, 质子泵抑制剂能将胃黏膜表面黏液层穿透, 并与幽门螺杆菌表层尿素酶结合, 降低尿素酶活性, 起到抗幽门螺杆菌作用; ②协同抗菌药物: 多种抗菌药物对酸无耐受能力, 其活性在胃内 pH 值较低的酸性环境中降低, 无法充分发挥抗幽门螺杆菌作用; 应用质子泵抑制剂能减少胃酸分泌, 提高胃内 pH 值, 从而为抗菌药物杀灭幽门螺杆菌提供良好环境, 增加抗菌药物生物利用度。

本研究中对 60 例患者应用阿莫西林胶囊、克拉霉素缓释片、埃索美拉唑镁肠溶片、枸橼酸铋钾胶囊四联药物治疗, 结果显示, 研究组患者疼痛缓解时间显著快于对照组, 胃幽门螺杆菌根除率高于对照组, 症状缓解效果略高于对照组, 说明采用含铋剂四联疗法治疗胃十二指肠溃疡能减轻疼痛, 提高胃幽门螺杆菌根除率, 改善临床症状。在用药安全性方面, 两组不良反应发生率较低, 组间比较无明显差异, 说明含铋剂的四联疗法临床应用安全性较高。诸药联用治疗胃十二指肠溃疡的作用机制分析如下: ①埃索美拉唑镁肠溶片作为新型质子泵抑制剂, 成分中的埃索美拉唑作为奥美拉唑 S-异构体, 作用较强, 主要经 CYP3A4 代谢增加, 在壁细胞泌酸微管的高酸环境中浓集并转化成活性形式, 对壁细胞 H^+K^+ATP 酶活性存在抑制作用, 通过特异性靶向作用能使胃酸分泌减少, 针对吸收过程中易受胃酸影响的药物, 能增加或减少药物吸收^[14]。②阿莫西林作为青霉素类抗生素, 能通过阻止细菌细胞壁合成达到杀菌作用, 能使细菌快速转变成球形并溶解、破裂, 能从一定程度上根除幽门螺杆菌。③克拉霉素作为红霉素 6-甲氧基衍生物, 存在广谱抗菌活性, 能和细菌细胞核糖体上的 50S 亚基进行结合, 阻止细菌蛋白质合成, 抑制细菌活性或杀灭细菌, 具有半衰期长、最小抑菌浓度低、能耐受酸

等优点, 在机体被能转化为存在抗菌活性的相关代谢产物, 不易产生耐药^[15]。④枸橼酸铋钾胶囊进入人体后, 通过降低胃蛋白酶活性、增加黏液蛋白分泌、增加黏膜 PGE2 释放等作用, 能达到保护胃黏膜作用; 其有效成分枸橼酸铋钾对幽门螺杆菌的标准菌株、临床分离获得的幽门螺杆菌耐药菌株, 均存在体外抑菌、杀灭细菌作用, 与克拉霉素联合应用能起到协同抑菌、杀菌效果; 同时, 铋剂对内源性前列腺素、碳酸氢盐分泌具有刺激作用, 能与表皮生长因子结合, 能促进胃黏膜损伤、炎症修复^[16-17]。铋剂作为一种胃黏膜保护剂, 能整合溃疡面蛋白质, 对溃疡面进行覆盖, 进而保护溃疡, 避免受到胃酸、胃蛋白酶侵蚀, 促进溃疡愈合^[18]。因此, 四联疗法治疗胃十二指肠溃疡能根除或减少胃幽门螺杆菌, 含铋剂的四联疗法能降低耐药菌株发生率, 使抗生素活性提高, 加快溃疡愈合。由于观察时间较短, 未观察患者远期治疗效果及安全性, 未对远期耐药情况进行分析, 后期应增加样本量, 完善研究设计进行深入研究。

综上所述, 采用含铋剂四联疗法治疗胃十二指肠溃疡效果显著, 安全性高, 能减轻患者上腹疼痛症状, 缓解临床症状, 提高胃幽门螺杆菌根除效果, 减少耐药菌株产生, 缩短溃疡愈合时间, 从而减轻消化道不适, 促进溃疡愈合, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 涂莎, 阳惠湘. 幽门螺杆菌感染治疗的进展 [J]. 中南大学学报, 2014, 39(9): 981-988.
- [2] 尹江燕. 消化性溃疡药物治疗的进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(11): 2000-2002.
- [3] 郑晓文, 李强, 王玉平. 幽门螺杆菌治疗的新进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(7): 1316-1318, 1322.
- [4] Ierardi E, Giangaspero A, Losurdo G, et al. Quadruple rescue therapy after first and second line failure for *Helicobacter pylori* treatment: comparison between two tetracycline-based regimens [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2014, 23(4): 367-370.
- [5] Ciccaglione Antonio F, Cellini L, Grossi L, et al. A Triple and quadruple therapy with doxycycline and bismuth for first-line treatment of *helicobacter pylori* infection: A pilot study [J]. *Helicobacter*, 2015, 20(5): 390-396.
- [6] 谢川, 吕农华. 选择符合国情的幽门螺杆菌感染治疗方案 [J]. 医学与哲学, 2012, 33(10): 10-11, 26.
- [7] 张立华. 枸橼酸铋钾辅助常规三联药物方案治疗 Hp 感染阳性消化性溃疡临床研究 [J]. 湖南师范大学学报,

- 2016, 13(4): 77-79.
- [8] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 《消化性溃疡的中西医结合诊治方案》[J]. 现代消化及介入诊疗, 2005, 10(4): 245-248.
- [9] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌组, 全国幽门螺杆菌协作组. 《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(10): 655-661.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范 [J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(1): S1-S5.
- [11] 庄燕妍, 张世能. 幽门螺杆菌的耐药和治疗策略进展 [J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(7): 3-5.
- [12] Abdul-Hussein M, Freeman J, Castell D. Concomitant administration of a histamine 2 receptor antagonist and proton pump inhibitor enhances gastric acid suppression [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(12): 1124-1129.
- [13] 张国新. 质子泵抑制剂在幽门螺杆菌根除中的作用 [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(2): 137-138.
- [14] 卢万可, 宋 辉, 陶伍元. 埃索美拉唑联合抗菌药物治疗十二指肠溃疡临床观察 [J]. 西北药学杂志, 2016, 31(4): 419-421.
- [15] 伍建业, 周莹群, 郭传勇. 埃索美拉唑、克拉霉素、阿莫西林序贯疗法与三联疗法治疗 Hp 阳性十二指肠溃疡的疗效及经济学对比 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(10): 581-586.
- [16] 邓 亮, 李淑芳, 林伟章, 等. 多西环素、左氧氟沙星、枸橼酸铋钾联合奥美拉唑根除幽门螺杆菌效果观察 [J]. 中国基层医药, 2015, 22(21): 3241-3244.
- [17] Marcus E A, Sachs G, Scott D R. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(7): 922-933.
- [18] 刘 展, 张 渝, 阳 佳, 等. 铋剂四联疗法根治幽门螺杆菌的临床观察 [J]. 国际消化病杂志, 2014, 34(2): 149-150.