

## 【 临床评价 】

## 艾普拉唑联合阿莫西林治疗消化性溃疡的疗效观察

施新华<sup>1</sup>, 施弼华<sup>2</sup>, 崔志俊<sup>1\*</sup>

1. 江苏省海门市人民医院 临床药理学室, 江苏 海门 226100

2. 江苏省海门市人民医院 儿科, 江苏 海门 226100

**摘要:** **目的** 观察艾普拉唑肠溶片联合阿莫西林胶囊治疗消化性溃疡的疗效。**方法** 选择2016年1月—2019年1月江苏省海门市人民医院收治的98例消化性溃疡患者, 随机分为两组, 每组各49例。对照组服用阿莫西林胶囊治疗, 0.5 g/次, 3次/d, 于餐后30 min服用。观察组在对照组的基础上艾普拉唑肠溶片, 10 mg/次, 1次/d。两组均连续治疗4周。记录患者的临床治疗效果、HP根除率、溃疡愈合时间以及HP根除时间。并检测血清胃泌素基因和胃泌素表达水平, 血清白细胞介素-17 (IL-17) 和一氧化氮 (NO) 水平。**结果** 治疗后, 观察组的总有效率为93.88%, 显著高于对照组的75.51% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组的HP根除率高于对照组, 溃疡愈合时间和HP根除时间短于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后的血清胃泌素基因以及胃泌素表达水平均降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组更低 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后的血清IL-17和NO水平均降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组更低 ( $P < 0.05$ )。**结论** 艾普拉唑肠溶片联合阿莫西林胶囊治疗消化性溃疡疗效显著, 能降低患者的炎症反应及血清胃泌素基因和胃泌素表达水平, 值得临床推广。

**关键词:** 艾普拉唑肠溶片; 阿莫西林胶囊; 消化性溃疡; 一氧化氮; 白细胞介素-17; 胃泌素

**中图分类号:** R975      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2019) 11-2186-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.011

## Efficacy of ilaprazole combined with amoxicillin in treatment of peptic ulcer

SHI Xinhua<sup>1</sup>, SHI Bihua<sup>2</sup>, CUI Zhijun<sup>1</sup>

1. Clinical Pharmaceutics room, Haimen Peoples's Hospital, Haimen 226100, China

2. Department of Pediatrics, Haimen Peoples's Hospital, Haimen 226100, China

**Abstract: Objective** To observe the effect of Ilaprazole Enteric-coated Tablets combined with Amoxicillin Capsules in treatment of peptic ulcer. **Methods** Selected 98 cases of patients with peptic ulcer who were treated in Haimen People's Hospital from January 2016 to January 2019 were divided into two groups randomly, and each group had 49 cases. The control group was treated with Amoxicillin Capsules 30 min after meal, 0.5 g/time, three times daily. While the observation group was treated with Ilaprazole Enteric-coated Tablets on the basis of control group, 10 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. The clinical therapeutic effect, HP eradication rate, ulcer healing time and HP eradication time were recorded. Serum gastrin gene and gastrin expression levels, serum IL-17 and NO levels were detected. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 93.88%, which was significantly higher than 75.51% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the HP eradication rate in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the ulcer healing time and HP eradication time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum gastrin gene and gastrin expression in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the levels of gastrin expression in the observation group was significantly lower ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum IL-17 and NO in two groups were significantly decreased after treatment ( $P < 0.05$ ), and the observation group was significantly lower ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ilaprazole Enteric-coated Tablets combined with Amoxicillin Capsules in treatment of peptic ulcer has a significant effect. It

收稿日期: 2019-06-25

基金项目: 江苏省药学会-奥赛康临床药理学基金科研项目(201519)

第一作者: 施新华(1972—),男,江苏南通人,本科,副主任药师,研究方向为临床药学。Tel:13862855655 E-mail:shixh\_19720425@163.com

\*通信作者: 崔志俊(1968—),男,江苏海门人,本科,主任医师,研究方向为消化内科。Tel:13862855870 E-mail:shixh\_19720425@163.com

can reduce the inflammatory reaction, and the levels of gastrin gene and gastrin expression. It is worthy of clinical promotion.

**Key words:** Ilaprazole Enteric-coated Tablets; Amoxicillin Capsules; peptic ulcer; NO; IL-17; gastrin

由于现代经济社会结构的巨大转型,饮食观念的快速改变,生活工作方面各种压力的增大等多种因素相互作用使消化性溃疡的发病率逐年升高<sup>[1]</sup>。消化性溃疡具有周期性和易反复发作的特点,如不能及时有效的进行治疗可引发穿孔以及出血等并发症,而且会引起不同严重程度的心理情绪障碍,对于患者的胃肠功能产生不良的影响,最终形成恶性循环,降低其生活质量<sup>[2-3]</sup>。目前临床治疗方法虽然能够使多数患者痊愈,但极易出现复发,疗效不佳。艾普拉唑可有效抑制胃酸分泌,且能够明显抑制幽门螺杆菌,治疗消化性溃疡的效果较佳<sup>[4]</sup>。

阿莫西林是一种β-内酰胺抗生素中青霉素的一种,常应用于早期消化性溃疡的治疗,有一定的疗效,但是随着幽门螺杆菌的耐药性的逐渐增加,Hp对阿莫西林的抗药性也会增加,严重的影响了治疗效率<sup>[5]</sup>。因此,本研究主要分析了艾普拉唑联合阿莫西林对消化性溃疡患者血清胃泌素基因和胃泌素表达水平,血清白细胞介素(IL-17)和一氧化氮(NO)水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2016年1月—2019年1月江苏省海门市人民医院诊治的98例消化性溃疡患者,样本量计算方法采用预实验法。纳入标准:经内镜和病理检查确诊,无胃肠道手术史,均配合本研究。排除标准:因手术或创伤导致的应激性溃疡患者;恶性肿瘤患者;对艾普拉唑以及阿莫西林过敏者;有精神疾病者;近期采取过抗菌药物治疗者。用抽签法将患者随机分为两组。其中观察组男性26例,女性23例;年龄23~69岁,平均年龄(39.46±13.48)岁;病程1~13月,平均病程(6.47±3.12)月;溃疡面直径3.2~10.7 cm,平均溃疡面直径(6.84±1.31)cm。对照组男性27例,女性22例;年龄24~69岁,平均年龄(39.75±14.17)岁;病程1~14月,平均病程(6.68±3.24)月;溃疡面直径3.1~10.5 cm,平均溃疡面直径(6.79±1.42)cm。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 方法

对照组患者于餐后30 min服用阿莫西林胶囊(武汉健民集团随州药业有限公司生产,国药准字H42020809,规格0.25 g粒,生产批号020920、

42020809、100915),0.5 g/次,3次/d。观察组患者在对照组的基础上口服艾普拉唑肠溶片(丽珠制药厂,国药准字H20070256,规格5 mg/片,生产批号150503、161002、170708),10 mg/次,1次/d。两组均连续治疗4周。治疗期间无病例脱落,均完成相应的检测。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 临床疗效标准<sup>[6]</sup>** 治愈:胃镜检查发现患者的溃疡病灶从治疗前的活动期变为瘢痕期(甚至消失),症状基本消失;有效:胃镜检查发现患者的溃疡面积与治疗前相比缩小幅度大于50%,症状有所改善;无效:胃镜检查发现患者的溃疡面积与治疗前相比缩小幅度小于50%,症状无变化。

总有效率=(治愈+有效)/本组例数

**1.3.2 HP根除情况及溃疡愈合时间** 于治疗4周后,采取快速尿素酶试验检测幽门螺旋杆菌(HP)。记录患者的HP根除率、溃疡愈合时间以及HP根除时间。

**1.3.3 胃泌素基因表达和胃泌素水平** 在治疗前后抽取5 mL静脉血,采取RT-PCR法检测胃泌素基因表达,采取放射免疫分析法检测胃泌素水平,试剂盒均购自上海朝瑞生物公司

**1.3.4 白细胞介素-17(IL-17)和一氧化氮(NO)水平** 治疗前后抽取两组患者5 mL静脉血,采取ELISA法检测血清IL-17和NO水平,试剂盒均购自上海朝瑞生物公司。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0,两组间计量资料用 $t$ 检验,计数资料用卡方检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效对比

治疗后,观察组治疗的总有效率显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	22	15	12	75.51
观察	49	29	17	3	93.88*

与对照组比较:\* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

## 2.2 两组HP根除率、溃疡愈合时间和HP根除时间对比

治疗后,观察组的HP根除率明显高于对照组,溃疡愈合时间和HP根除时间均较对照组短,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

## 2.3 两组血清胃泌素基因表达和胃泌素水平对比

两组治疗后的血清胃泌素基因以及胃泌素表达水平均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

## 2.4 两组血清IL-17和NO水平对比

治疗前,两组血清IL-17和NO水平无差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组血清IL-17和NO水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

## 2.5 不良反应

治疗期间,对照组仅有1例发生短暂的恶心不适,随后症状即消失。其余患者未发生明显不良反应。

表2 两组HP根除率、溃疡愈合时间和HP根除时间对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of HP eradication rate, ulcer healing time and HP eradication time between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	HP根除率/%	溃疡愈合时间/周	HP根除时间/d
对照	49	79.59	5.43±1.27	10.23±1.95
观察	49	97.96*	3.92±1.15*	8.16±1.37*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表3 两组血清胃泌素基因以及胃泌素表达水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum gastrin gene and gastrin expression levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	胃泌素基因		胃泌素/(ng·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	0.34±0.09	0.24±0.05*	30.76±2.45	28.13±2.37*
观察	49	0.35±0.07	0.13±0.02**	30.86±2.93	24.36±2.19**

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IL-17和NO水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum IL-17 and NO levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	IL-17/(pg·mL <sup>-1</sup> )		NO/(μmol·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	84.27±12.56	57.42±11.38*	51.36±14.27	42.93±12.45*
观察	49	83.92±13.14	44.36±10.29**	51.23±13.59	36.87±10.03**

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

## 3 讨论

目前认为,消化性溃疡是多种病因导致的疾病,包括胃蛋白酶、胃酸、感染、环境、神经精神和生活习惯等因素,经过不同的机制或者途径造成上述因素的防护效果减弱或侵袭效果增强,进而产生消化性溃疡<sup>[7-9]</sup>。消化性溃疡患者主要表现为恶心、嗝气、反酸、上腹部的规律性的疼痛和腹胀等症状<sup>[10]</sup>。一旦治疗不及时,极易引起胃出血、幽门梗阻、胃穿孔等严重的并发症<sup>[11-12]</sup>。阿莫西林具有较为显著的杀菌效果,能将幽门螺杆菌杀死,具有消炎和抗感染的作用,其杀菌作用显著优于克林霉素,由于该

药具有比较强的耐酸性,在胃酸的环境下也可以达到杀菌的治疗目的。另外,阿莫西林具有极强的细胞壁穿透能力,能抑制菌体炎症反应的发生<sup>[13-15]</sup>。

艾普拉唑因对吡啶环以及苯并咪唑环进行了化学基团方面的修饰,使得该药具有比较独特的药代和药理特性:(1)治疗效果并不会受到细胞色素同工酶CYP2C19代谢多态性的影响,因此患者的个体差异比较小;(2)半衰期比较长,全天均可以维持比较高的抑酸水平,显著延长患者胃内pH值大于4的时间,明显降低夜间酸突破的发生率;(3)艾普拉唑5 mg的给药剂量与奥美拉唑20 mg的临床效果



基本相当,在已上市的质子泵抑制剂中,该药的等效剂量更小,安全性比较高<sup>[16-18]</sup>。本研究中,观察组有效率和HP根除率明显高于对照组;溃疡愈合时间和HP根除时间明显短于对照组,表明将艾普拉唑和阿莫西林联用可显著提高消化性溃疡患者的疗效。

Kunovský L等<sup>[19]</sup>研究发现,HP感染可以造成血清胃泌素基因表达水平升高。胃泌素是一种胃肠激素,对肠道有较强的攻击,使胃酸分泌过量,能直接导致患者出现高胃酸,血清胃泌素能够诊断消化性溃疡<sup>[20]</sup>。两组治疗后血清胃泌素基因以及胃泌素表达水平均明显降低,且观察组明显更低,表明艾普拉唑联合阿莫西林能明显降低胃泌素的分泌量,而正常水平的胃泌素分泌量,可以有效促进受损组织的修复和增生,使胃黏膜的血流量大大增加,对于机体的胃肠道黏膜具有一定的营养效果。

IL-17具有比较强的致炎性,可以促使机体局部生成趋化因子,IL-17A还具有刺激炎症因子、造血因子和趋化因子生成的作用,能促进白细胞的募集,产生促炎症反应的作用<sup>[21]</sup>。NO是机体所需的一种具有不稳定性的自由基,其水平的升高或者降低均有可能引发生理性或病理性的损伤<sup>[22]</sup>。感染幽门螺旋杆菌后,机体的胃黏膜细胞由于受到炎症的刺激,会促进大量NO的生成,从而又使细胞毒性加重,导致消化道的溃疡更为严重。因而,血清NO水平能有效反映消化性溃疡患者溃疡损伤程度以及幽门螺旋杆菌感染的程度。两组治疗后的血清IL-17和NO水平均明显降低,且观察组明显更低。表明联用艾普拉唑能降低消化性溃疡患者的血清IL-17和NO水平,使溃疡局部的炎症反应减轻。

综上,艾普拉唑肠溶片联合阿莫西林胶囊治疗消化性溃疡疗效显著,能降低患者的炎症反应及血清胃泌素基因和胃泌素表达水平,值得临床推广。

#### 参考文献

- [1] 蔡晋. 消化性溃疡临床特点及复发原因分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2017, 20(1): 27-29.
- [2] 吴小雄. 以奥美拉唑为主的三联疗法治疗小儿消化性溃疡临床分析 [J]. 医学综述, 2016, 21(11): 2253-2255.
- [3] Nojkov B, Cappell M S. Distinctive aspects of peptic ulcer disease, Dieulafoy's lesion, and Mallory-Weiss syndrome in patients with advanced alcoholic liver disease or cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(1): 446-466.
- [4] 吴军. 艾普拉唑联合瑞巴派特治疗消化性溃疡的疗效及安全性研究 [J]. 安徽医药, 2017, 21(8): 1505-1507.
- [5] 张权成. 左氧氟沙星联合奥美拉唑和阿莫西林治疗消化性溃疡 80 例的临床疗效研究 [J]. 健康之路, 2015 (12): 127.
- [6] 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.
- [7] Baracat F, Moura E, Bernardo W, et al. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials [J]. Surg Endosc, 2016, 30(6): 2155-2168.
- [8] 张兴光, 陈金梅, 王佐好, 等. 160例消化性溃疡出血的病因及临床特点分析 [J]. 国际消化病杂志, 2016, 36(5): 320-322.
- [9] Cheng H C, Wu C T, Chen W Y, et al. Risk factors determining the need for second-look endoscopy for peptic ulcer bleeding after endoscopic hemostasis and proton pump inhibitor infusion [J]. Endosc Int Open, 2016, 4(3): 255-262.
- [10] 顾廷, 黄一沁, 于晓峰, 等. 老年消化性溃疡复发相关因素分析 [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(6): 388-390.
- [11] 杨艺, 孟宪生. 消化性溃疡的研究进展 [J]. 世界中医药, 2017, 12(4): 951-955.
- [12] Soliman N A, Zineldeen D H, Katary M A, et al. N-acetylcysteine a possible protector against indomethacin-induced peptic ulcer: crosstalk between antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic mechanisms [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2017, 95(4): 396-403.
- [13] 王颖. 奥美拉唑左氧氟沙星阿莫西林三联疗法治疗消化性溃疡的疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(17): 2115-2117.
- [14] 许学新, 朱晖, 陆一峰, 等. 阿莫西林、雷贝拉唑联合克拉霉素治疗Hp相关消化性溃疡的疗效 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(34): 6711-6713.
- [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] 陈博婷, 崔莹雪, 樊耀敏. 荆花胃康胶丸联合艾普拉唑治疗十二指肠溃疡的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2937-2940.
- [17] 张天南, 欧宁, 张宏文. 艾普拉唑肠溶片在中国健康人体中药物代动力学及绝对生物利用度研究 [J]. 东南国防医药, 2017, 19(4): 372-375.
- [18] 蒲强红, 吕秋菊. 中国人群中CYP2C19基因多态性对质子泵抑制剂治疗消化性溃疡疗效影响的Meta分析 [J]. 中国药师, 2017, 20(9): 1596-1600.
- [19] Kunovský L, Dasty M, Kroupa R, et al. Gastric antral vascular ectasia and solitary rectal ulcer syndrome - two rare diagnoses as the cause of Anemia in a single patient: case report [J]. Vnitr Lek, 63(5): 339-342.
- [20] 吴大威, 杨玉双, 崔青志, 等. 艾普拉唑序贯治疗消化性溃疡的临床研究及对血清胃泌素与胃泌素基因表达的影响 [J]. 河北医学, 2018, 24(5): 791-794.
- [21] 李清清, 廖江涛, 陈钢, 等. 不同分型Hp感染消化性溃疡患者血清IL-10、IL-17、TNF- $\alpha$ 水平及临床意义 [J]. 海南医学, 2017, 28(19): 3175-3177.
- [22] 刘东莲. 兰索拉唑对胃溃疡患者血浆MDA、SOD、NO及ET-1表达的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(14): 1173-1175.