

## 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

曹世红, 曾忠荣\*

北海市中医医院, 广西 北海 536000

**摘要:** **目的** 分析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。**方法** 回顾2014年6月—2015年10月到北海市中医医院诊治的消化性胃溃疡的老年患者共96例, 按照随机原则分为两组, 对照组48例患者采用雷贝拉唑、阿莫西林及克拉霉素三联疗法, 观察组48例患者在此基础上加用瑞巴派特辅助治疗, 比较两组患者疗效, 观察两组患者治疗后1年复发情况, 记录治疗后嗝气、反酸、腹痛及恶心等临床症状缓解时间, 检测治疗前后胃黏膜前列腺素E2 (PGE2) 水平、转化生长因子 $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、白介素-17 (IL-17) 及白介素-25 (IL-25) 等炎症因子水平, 观察治疗期间口干、腹胀、便秘及皮肤瘙痒等不良反应发生情况。**结果** 观察组患者治疗总有效率达97.92%, 显著高于对照组的81.25% ( $P < 0.05$ ); 治疗后1年观察组患者复发率仅8.33%, 显著低于对照组的31.25% ( $P < 0.05$ ); 治疗后嗝气、反酸、腹痛及恶心等临床症状缓解时间均显著短于对照组患者 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前黏膜厚度、腺体密度、活动性炎症细胞浸润及慢性炎症细胞浸润等胃黏膜形态学评分未表现出明显差异; 治疗后两组以上指标均较治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且观察组患者降低幅度均明显大于对照组患者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前胃黏膜PGE2、TGF- $\beta$ 1、IL-17及IL-25等炎症因子水平未表现出明显差异; 治疗后两组以上指标均较治疗前明显改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者治疗后胃黏膜PGE2水平明显高于对照组患者, TGF- $\beta$ 1、IL-17及IL-25等炎症因子水平均明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗期间口干、腹胀、便秘及皮肤瘙痒等不良反应发生率未表现出明显差异。**结论** 瑞巴派特联合三联疗法治疗老年消化性胃溃疡临床疗效确切, 能够有效改善胃黏膜形态学, 降低复发率, 建议临床推广应用。

**关键词:** 消化性胃溃疡; 瑞巴派特; 三联疗法; 胃黏膜形态学

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 04-0730-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.027

## Analysis of clinical efficacy of rebamipide adjuvant therapy for elderly peptic gastric ulcer

CAO Shihong, ZENG Zhongrong

Beihai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beihai 536000, China

**Abstract: Objective** To analyze the clinical efficacy of rebamipide adjuvant therapy for elderly peptic gastric ulcer. **Methods** 96 elderly patients diagnosed with peptic gastric ulcer in our hospital from June 2014 to October 2015 were involved in this research. They were randomly divided into two groups. 48 patients in control group were treated with triple therapy of rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin, and 48 patients in observation group were treated with rebamipide based on the therapy of control group. Efficacy was compared in two groups. **Results** Total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group, recurrence rate at 1 year was obviously lower compared to control group, and remission time of belching, acid reflux, stomachache and nausea after treatment were significantly shorter than those in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, scores of mucous membrane thickness, glandular density, active inflammatory cell infiltration and chronic inflammatory cell infiltration in observation group were significantly lower than those in control group, level of gastric mucosa PGE2 was obviously higher compared to control group, and levels of TGF- $\beta$ 1, IL-17 and IL-25 were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). Adverse reaction incidences of dry mouth, abdominal distension, constipation and skin itching in two groups during treatment showed no significant difference. **Conclusion** Rebamipide adjuvant therapy is effective for elderly peptic gastric ulcer, which can

收稿日期: 2018-10-25

第一作者: 曹世红(1968—), 女, 汉族, 广西北海市人, 副主任药师, 大学本科, 主要从事医院药学工作。E-mail: crr164978@163.com

\*通信作者: 曾忠荣(1964—), 男, 汉族, 广西北海市人, 副主任药师, 大学本科, 主要从事临床药学工作。

improve gastric mucosa morphology and reduce recurrence rate, and recommend clinical popularization and application.

**Key words:** Peptic gastric ulcer; Rebamipide; Triple therapy; Gastric mucosa morphology

消化性胃溃疡是消化系统常见疾病,好发于老年人,具有病程长、易复发等特点,临床表现不典型,误诊和漏诊率高<sup>[1]</sup>。老年人身体机能衰退,胃黏膜屏障保护功能减弱,当胃酸分泌过多或幽门螺杆菌感染阳性时,极易诱发消化性胃溃疡。质子泵抑制剂能够有效减少胃酸分泌,与两种抗生素联用的三联疗法是临床根治幽门螺杆菌的常用手段。有报道显示<sup>[2]</sup>,三联疗法虽可有效缓解患者临床症状,但愈后易复发,严重影响患者生活质量。瑞巴派特是一种新型胃黏膜保护药,对于改善胃黏膜屏障功能、促进溃疡面修复具有积极作用<sup>[3]</sup>。为更好的指导临床工作,本研究配合瑞巴派特联合三联疗法治疗老年消化性胃溃疡。

## 1 一般资料和方法

### 1.1 临床资料

回顾2014年6月—2015年10月间到北海市中医医院诊治的消化性胃溃疡的老年患者共96例,所有患者确诊依据胃镜病理检查结果<sup>[4]</sup>,排除合并消化道出血、严重胃穿孔、幽门梗阻及曾行胃部手术的患者。按照随机原则分为两组,观察组48例患者,其中男27例,女21例,年龄53~81岁,平均(64.3±6.9)岁,病程1~7年,平均(5.4±1.1)年;对照组48例患者,其中男29例,女19例,年龄50~79岁,平均(63.7±6.5)岁,病程1~8年,平均(5.2±1.0)年。关于两组患者的性别、年龄及病程等因素的分析,不具有统计学意义。本研究通过伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

### 1.2 方法<sup>[5]</sup>

对照组患者采用三联疗法:雷贝拉唑(山东新华制药股份有限公司,国药准字H20080683,规格10 mg)10 mg口服,1次/d,连续给药8周;阿莫西林(山东鲁抗医药股份有限公司,国药准字H19993034,规格0.25 g)1.0 g口服,2次/d,连续给药2周;克拉霉素(山东新华制药股份有限公司,国药

准字H19990225,规格0.25 g)0.5 g口服,2次/d,连续给药2周。观察组患者在此基础上加用瑞巴派特(浙江远力健药业有限责任公司,国药准字H20010015,规格0.1 g)辅助治疗,100 mg口服,3次/d,连续给药8周。

### 1.3 观察指标和评价标准

**1.3.1 临床疗效评价<sup>[6]</sup>** 症状和溃疡病灶完全消失为显效,症状明显缓解且溃疡病灶缩小≥50%为有效,症状未见明显改善且溃疡病灶缩小<50%为无效。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

**1.3.2 观察两组患者治疗后1年复发情况**,记录治疗后暖气、反酸、腹痛及恶心等临床症状缓解时间,检测治疗前后胃黏膜PGE2水平、TGF-β1、IL-17及IL-25等炎症因子水平,观察治疗期间口干、腹胀、便秘及皮肤瘙痒等不良反应发生情况。

**1.3.3 胃黏膜形态学评分<sup>[7]</sup>** 黏膜厚度偏离正常程度分为正常、轻度、中度和重度,分别计0、1、2、3分;腺体密度、活动性炎症细胞浸润及慢性炎症细胞浸润分为正常、轻度、中度和重度,分别计0、1、2、3分。

### 1.4 统计学方法

本文运用SPSS19.0对实验获得的数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料以%表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,检验指标设为0.05。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者治疗总有效率达97.92%,显著高于对照组患者的81.25%( $P<0.05$ );治疗后1年观察组患者复发率仅8.33%,显著低于对照组患者的31.25%( $P<0.05$ ),结果见表1。

### 2.2 两组患者临床症状缓解时间比较

观察组患者治疗后暖气、反酸、腹痛及恶心等临床症状缓解时间均显著短于对照组患者,差异具

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups of patients

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% | 复发率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|-------|
| 对照 | 48  | 23   | 16   | 9    | 81.25  | 31.25 |
| 观察 | 48  | 34   | 13   | 1    | 97.92* | 8.33* |

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

有统计学意义( $P<0.05$ ),结果见表2。

### 2.3 两组患者治疗前后胃黏膜形态学评分比较

两组患者治疗前黏膜厚度、腺体密度、活动性炎症细胞浸润及慢性炎症细胞浸润等胃黏膜形态学评分未表现出明显差异;治疗后两组以上指标均较治疗前明显降低,同组治疗前后比较差异有统计

学意义( $P<0.05$ );且观察组患者降低幅度均明显大于对照组患者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结果详见表3。

### 2.4 两组患者治疗前后胃黏膜 PGE2 及炎症因子水平比较

两组患者治疗前胃黏膜 PGE2 水平、TGF- $\beta$ 1、IL-17 及 IL-25 等炎症因子水平未表现出明显差异;治疗后两组以上指标均较治疗前明显改善,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者治疗后胃黏膜 PGE2 水平明显高于对照组患者,TGF- $\beta$ 1、IL-17 及 IL-25 等炎症因子水平均明显低于对照组患者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),结果详见表4。

### 2.5 两组患者不良反应发生率比较

两组患者治疗期间口干、腹胀、便秘及皮肤瘙痒等不良反应发生率未表现出明显差异,结果详见表5。

表2 两组患者临床症状缓解时间比较

Table 2 Comparison on clinical symptom relief time between two groups of patients

| 组别 | n/例 | 缓解时间/d     |            |            |            |
|----|-----|------------|------------|------------|------------|
|    |     | 暖气         | 反酸         | 腹痛         | 恶心         |
| 对照 | 48  | 4.67±0.83  | 6.89±1.42  | 5.17±1.37  | 3.42±0.95  |
| 观察 | 48  | 3.09±0.64* | 5.08±1.06* | 3.78±0.93* | 2.54±0.62* |

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表3 两组患者治疗前后胃黏膜形态学评分比较

Table 3 Comparison on morphological grading of gastric mucosa before and after treatment between two groups

| 组别 | n/例 | 黏膜厚度      |             | 腺体密度      |             | 活动性炎症细胞浸润 |             | 慢性炎症细胞浸润  |             |
|----|-----|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
|    |     | 治疗前       | 治疗后         | 治疗前       | 治疗后         | 治疗前       | 治疗后         | 治疗前       | 治疗后         |
| 对照 | 48  | 1.16±0.33 | 0.44±0.18*  | 1.54±0.35 | 0.87±0.27*  | 1.78±0.33 | 0.88±0.23*  | 2.34±0.42 | 1.76±0.29*  |
| 观察 | 48  | 1.18±0.34 | 0.27±0.15** | 1.55±0.38 | 0.66±0.23** | 1.81±0.31 | 0.67±0.24** | 2.37±0.39 | 1.52±0.26** |

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 两组患者治疗前后胃黏膜 PGE2 及炎症因子水平比较

Table 4 Comparison on PGE2 and inflammatory factors in gastric mucosa between two groups before and after treatment

| 组别 | n/例 | PGE2/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |                | TGF- $\beta$ 1/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |              | IL-17/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |                | IL-25/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |                |
|----|-----|-----------------------------|----------------|---------------------------------------|--------------|------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
|    |     | 治疗前                         | 治疗后            | 治疗前                                   | 治疗后          | 治疗前                          | 治疗后            | 治疗前                          | 治疗后            |
| 对照 | 48  | 560.78±23.37                | 611.05±27.10*  | 80.98±8.23                            | 63.85±8.13*  | 211.27±24.67                 | 179.35±20.28*  | 1207.53±108.45               | 858.45±82.37*  |
| 观察 | 48  | 558.58±22.27                | 637.24±28.24** | 81.45±9.32                            | 55.26±6.44** | 213.85±23.87                 | 162.44±17.13** | 1214.62±112.46               | 776.12±74.65** |

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5 两组患者不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 口干/% | 腹胀/% | 便秘/% | 皮肤瘙痒/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 48  | 4.17 | 2.08 | 6.25 | 2.08   |
| 观察 | 48  | 2.08 | 0.00 | 4.17 | 4.17   |

## 3 讨论

消化性胃溃疡是临床常见疾病,发病机制复杂,好发于老年人,主要由侵袭和保护因素失衡导致。研究发现<sup>[8]</sup>,侵袭因素中胃酸分泌过多是消化性胃溃疡发生的关键因素,幽门螺杆菌感染对患者

预后起决定作用,而保护因素以胃黏膜屏障作用为主。针对老年消化性胃溃疡的治疗,质子泵抑制剂可通过抑制 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性,减少胃酸分泌,有效缓解患者临床症状,促进溃疡面愈合,而幽门螺杆菌的根治则需要配合抗菌效果较好的抗生素。目



前临床根治幽门螺杆菌的常用手段为质子泵抑制剂与两种抗生素的三联疗法<sup>[9]</sup>,但随着抗生素耐药性的出现,三联疗法幽门螺杆菌根治效果逐渐减弱,导致老年消化性胃溃疡愈后复发率高。

专家指出<sup>[10]</sup>,老年消化性胃溃疡的治疗不能仅着眼于溃疡面的愈合,还应注重增强黏膜屏障保护功能,抑制黏膜内部炎症,进而改善患者预后。瑞巴派特是一种新型多靶点胃黏膜保护药,通过调节丝裂原激活蛋白激酶和环氧化酶-2的表达,促进PGE2合成,进而增强胃黏膜屏障功能<sup>[11]</sup>;此外,瑞巴派特还可促进表皮生长因子及受体表达,配合清除机体氧自由基,抑制炎症因子释放,加快溃疡面的愈合<sup>[12]</sup>。

本临床研究显示,观察组患者治疗总有效率明显高于对照组患者,治疗后1年复发率明显低于对照组患者,证实瑞巴派特辅助治疗能够有效提高老年消化性胃溃疡临床效果,同时可降低溃疡愈后复发几率;观察组患者治疗后嗝气、反酸、腹痛及恶心等临床症状缓解时间均明显短于对照组患者,证实联用瑞巴派特能够更有效的缓解患者临床症状;观察组患者治疗后黏膜厚度、腺体密度、活动性炎症细胞浸润及慢性炎症细胞浸润等胃黏膜形态学评分均明显低于对照组患者,证实瑞巴派特可有效刺激胃黏膜自我修复作用,增加黏膜血流量<sup>[13]</sup>,抑制黏膜炎症反应;PGE2是一种胃黏膜保护因子,TGF- $\beta$ 1可调节细胞生长,抑制细胞因子产生和淋巴细胞分化<sup>[14]</sup>,IL-17是早期炎症反应启动因子,可促进炎症反应级联放大,IL-25是前炎症反应因子,可诱导多种细胞因子表达<sup>[15]</sup>,本研究中观察组患者治疗后胃黏膜PGE2水平明显高于对照组患者,TGF- $\beta$ 1、IL-17及IL-25等炎症因子水平均明显低于对照组患者,证实瑞巴派特可促进PGE2合成,增强胃黏膜保护功能,同时还可抑制多种炎症因子分泌,减轻胃黏膜炎症反应;此外,两组患者治疗期间口干、腹胀、便秘及皮肤瘙痒等不良反应发生率未表现出明显差异,证实瑞巴派特并不会增加不良反应发生率。

综上所述,瑞巴派特辅助治疗老年消化性胃溃疡临床疗效确切,能够有效改善胃黏膜形态学,减轻胃黏膜炎症反应,缓解患者临床症状,促进溃疡愈合,降低复发率,建议临床推广应用。

#### 参考文献

[1] 谢俊丽. 三联疗法联合瑞巴派特治疗老年消化性胃溃

疡效果及对胃黏膜形态学的影响[J]. 医药论坛杂志, 2017, 38(7): 141-142.

[2] 张晗, 周骥, 何元清, 等. 泮托拉唑联合瑞巴派特治疗慢性糜烂性胃炎的疗效和机理探讨[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(1): 7-10.

[3] 朱晨宇, 杨振华. 瑞巴派特三联疗法用于胃溃疡伴胃出血的临床观察[J]. 中国医药科学, 2017, 28(6): 766-769.

[4] Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T, et al. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(5): 595-602.

[5] 吴玩忠, 吴志勇, 江杰生, 等. 瑞巴派特联合雷贝拉唑三联疗法治疗Hp感染相关性消化性溃疡的效果观察[J]. 中国医药科学, 2017, 7(21): 202-208.

[6] 刘萍. 三联疗法联合瑞巴派特治疗老年消化性胃溃疡的疗效及对胃黏膜形态学的影响[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(3): 370-371.

[7] 罗志, 姜丹. 瑞巴派特联合兰索拉唑 阿莫西林 克拉霉素治疗老年胃溃疡的效果观察[J]. 保健医学研究与实践, 2016, 13(5): 53-54.

[8] 牟汝伟. 克拉霉素 阿莫西林 兰索拉唑三联疗法联合瑞巴派特治疗老年消化性胃溃疡效果及对胃黏膜形态学的影响[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2017, 5(21): 200.

[9] 杨智晖, 潘洁, 李林, 等. 替普瑞酮对幽门螺旋杆菌感染相关老年消化性溃疡的临床疗效[J]. 中国医药导报, 2016, 13(26): 140-143.

[10] Tanigawa T, Watanabe T, Ohkawa F, et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase[J]. J Clin Biochem Nutr, 2011, 48(2): 149-153.

[11] 郑冬梅. 磷酸铝凝胶联合兰索拉唑治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的临床疗效观察[J]. 临床合理用药, 2017, 10(12): 15-16.

[12] 陈雪芳. 瑞巴派特联合克拉霉素、阿莫西林、兰索拉唑对消化性胃溃疡临床疗效研究[J]. 北方药学, 2016, 13(5): 95-96.

[13] 吴舫, 窦艳霞. 莫沙比利联合瑞巴派特治疗慢性萎缩性胃炎临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(5): 100-102.

[14] 杨瑛英. 瑞巴派特辅助治疗老年胃溃疡的可行性及对溃疡复发率的影响[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(12): 1824-1825.

[15] 曾零珊. 瑞巴派特辅助治疗老年胃溃疡的效果及溃疡复发率的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2015, 36(6): 51-52.