



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.017

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.017

· 临床诊治经验与教训 ·

奥美拉唑四联疗法联合瑞巴派特对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者胃肠激素水平、溃疡愈合情况及幽门螺杆菌根除率的影响

韩芳 张利娟 杜勇

[关键词] 胃溃疡; 幽门螺杆菌; 奥美拉唑四联疗法; 瑞巴派特; 胃肠激素; 溃疡愈合; 根除率

[中图分类号] R573 [文献标识码] B

胃溃疡(GU)是由多种因素引起的常见于中老年人的消化性溃疡,其中幽门螺杆菌(Hp)是引起GU的常见原因^[1]。GU患者临床症状以反酸、食欲下降为主,部分患者无明显症状,但会出现胃穿孔或胃出血;该病进展减慢,发展为胃癌的几率不足1%,长期患有GU会导致患者身体机能严重下降^[2-3]。临床治疗GU以药物为主,通过根除Hp,抑制胃酸分泌,加快溃疡愈合^[4]。既往治疗GU多采用奥美拉唑四联疗法,虽疗效尚可,但长期服用易使Hp产生耐药性^[5]。有研究表明,瑞巴派特可抑制Hp发育,保护胃黏膜,且不易产生耐药性^[6-8],但关于两者联合治疗GU的疗效尚未明确。基于此,本研究探讨奥美拉唑四联疗法联合瑞巴派特对Hp阳性GU患者的治疗效果。

对象与方法

1. 对象:选取2021年3月~2022年3月于泰康同济(武汉)医院就诊的Hp阳性GU患者96例。纳入标准:(1)均符合GU诊断标准^[9],且为初治;(2)Hp阳性;(3)年龄≥18岁。排除标准:(1)入院前予以GU药物治疗;(2)肝肾功能不全;(3)胃穿孔或胃出血;(4)既往消化道手术史;(5)恶性肿瘤;(6)不耐受本研究中使用的药物;(7)精神类疾病。按照随机数字表法将所有患者分为对照组和联合组,每组各48例。对照组男28例、女20例,年龄27~57岁,平均年龄(36.26±4.19)岁;病程2~8年,平均病程(4.62±1.20)年;溃疡直径0.4~1.7cm,平均溃疡直径(0.96±0.21)cm;溃疡部位:胃窦26例,胃体13例,胃角9例。联合组男30例、女18例,年龄27~58岁,平均年龄(36.34±4.51)岁;病程2~7年,平均病程(4.23±1.36)年;溃疡直径0.4~1.5cm,平均溃疡直径(0.92±0.18)cm;溃疡部位:胃窦23例,胃体11例,胃角14例。两组患者上述一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经泰康同济(武汉)医院伦理委员会审核批准,所有患者或家属均知情同意。

2. 方法

(1)治疗方案:对照组采用奥美拉唑四联疗法治疗:奥美拉唑镁肠溶片每次20mg+克拉霉素片每次500mg+枸橼酸铋钾颗粒每次200mg+阿莫西林胶囊每次1g口服,每日各2次。

联合组在奥美拉唑四联疗法治疗基础上,加用瑞巴派特片每次0.1g口服,每日3次。两组患者均治疗2周。

(2)观察指标:①溃疡愈合情况和Hp根除率:溃疡愈合分为瘢痕期、愈合期及活动期,溃疡愈合率(%)=(总例数-活动期例数)/总例数×100%^[7]。Hp根除^[10]:停药1个月后应用¹⁴C尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)检测Hp,如Hp≤100dpm则为阴性,表示Hp已根除。②一般临床资料,包括治疗前后炎症因子[肿瘤坏死因子(TNF)-α、IL-6、C反应蛋白(CRP)]及胃肠激素[生长抑素(SS)、胆囊收缩素(CCK)、肾上腺髓质素(AM)]水平。③临床疗效评估:根据《临床诊疗指南:消化系统疾病分册》^[11]制定临床疗效评估标准:治愈:溃疡和临床症状、体征不再出现;有效:溃疡面积减少量≥50%,临床症状、体征显著缓解;无效:溃疡面积减少量<50%,临床症状、体征无缓解。总有效率(%)=(总例数-无效例数)/总例数×100%。④记录治疗期间不良反应发生情况。

3. 统计学处理:应用SPSS 20.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床疗效比较:治疗2周后,联合组治愈31例、有效13例、无效4例,总有效率为91.67%;对照组治愈19例、有效17例、无效12例,总有效率为75.00%。联合组患者总有效率高于对照组($P<0.05$)。

2. 两组患者溃疡愈合和Hp根除情况比较:治疗2周后,联合组患者溃疡愈合率和Hp根除率均高于对照组($P<0.05$)。见表1。

3. 两组患者治疗前后炎症因子及胃肠激素水平比较:治疗前两组患者炎症因子及胃肠激素水平比较差异均无统计学意义。

表1 两组患者溃疡愈合和Hp根除情况比较[例,(%)]

组别	例数	溃疡愈合	Hp根除
对照组	48	38(79.17)	34(70.83)
联合组	48	46(95.83)	43(89.58)
χ^2 值		6.095	5.315
P值		0.014	0.021

作者单位:430000 武汉,泰康同济(武汉)医院消化内科(韩芳、杜勇);武汉市中心医院重症医学科(张利娟)
通讯作者:杜勇, E-mail: duyong05@tkhealthcare.com

表 2 两组患者炎症因子及胃肠激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/L)	IL-6 (μ g/L)	CRP (mg/L)	SS (pg/ml)	CCK (ng/L)	AM (pg/ml)	
对照组	治疗前	48	3.51 \pm 0.24	23.83 \pm 4.39	4.41 \pm 0.52	8.64 \pm 1.81	19.03 \pm 3.12	68.76 \pm 10.91
	治疗后	48	2.64 \pm 0.43 ^a	13.78 \pm 2.53 ^a	2.42 \pm 0.36 ^a	10.31 \pm 2.30 ^a	16.86 \pm 3.45 ^a	54.63 \pm 8.28 ^a
联合组	治疗前	48	3.32 \pm 0.45	23.76 \pm 4.21	4.53 \pm 0.47	8.34 \pm 1.56	18.79 \pm 3.59	68.29 \pm 10.24
	治疗后	48	1.17 \pm 0.27 ^{ab}	9.55 \pm 2.30 ^{ab}	1.16 \pm 0.13 ^{ab}	15.49 \pm 2.61 ^{ab}	13.25 \pm 2.31 ^{ab}	47.44 \pm 7.46 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同期对照组比较,^b $P < 0.05$

义($P > 0.05$)。治疗 2 周后,两组患者 TNF- α 、IL-6、CRP、CCK 及 AM 水平均低于同组治疗前,SS 水平高于同组治疗前;治疗后联合组患者 TNF- α 、IL-6、CRP、CCK 及 AM 水平均低于同期对照组,SS 水平高于同期对照组($P < 0.05$)。见表 2。

4. 两组患者药物不良反应情况比较:治疗期间,联合组患者出现便秘 1 例、头晕头痛 1 例、腹胀腹泻 3 例、恶心呕吐 1 例,不良反应发生率 12.50%;对照组患者出现头晕头痛 1 例、腹泻腹胀 2 例、恶心呕吐 1 例,不良反应发生率为 8.33%。两组患者药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

Hp 是 GU 的主要致病因素,患者胃黏膜上皮细胞脱落坏死,在胃黏膜形成溃疡面,由于 Hp 的持续作用,胃黏膜不断被破坏,且胃黏膜受损,使得 Hp 更易根植于胃黏膜,产生恶性循环,导致溃疡面迁延不愈^[12]。GU 比十二指肠溃疡更为严重,进一步可引起胃穿孔或胃出血,甚至还有癌变风险,因此,寻找有效的治疗方案至关重要^[13]。临床治疗 GU 一般采用质子泵抑制剂 + 抗生素,并由此形成三联疗法、四联疗法^[14]。奥美拉唑具有较强的生物作用,作为第一代质子泵抑制剂,可发挥特异性靶向作用,快速抑制胃酸分泌;此外,其为脂溶性弱碱,在酸性环境中转化为活性形式,可降低胃内酸度,从而为抗生素的药效发挥创造有利环境,协同根除 Hp^[15-16]。但有研究显示,奥美拉唑四联疗法的反复使用会导致 Hp 的耐药性增强,且还会有 Hp 变异风险,影响溃疡治疗效果^[17-18]。

有研究认为,GU 的治疗不仅要根除 Hp,促进溃疡面愈合,还应当发挥黏膜屏障保护作用^[19]。瑞巴派特可调节相关酶的表达,加快前列腺素 E₂ (PGE₂) 的分泌,从而保护胃黏膜,还可抑制 Hp 感染,不易使 Hp 产生耐药性^[20]。本研究发现,治疗后联合组总有效率、溃疡愈合率和 Hp 根除率均显著高于对照组,说明奥美拉唑四联疗法联合瑞巴派特治疗可改善临床疗效,提高溃疡愈合和 Hp 根除效果。瑞巴派特在 GU 中的作用机制如下:(1)介导氧化反应,清除氧自由基,避免胃黏膜由于氧化应激反应受损;(2)增强 PGE₂ 的表达,增加胃黏膜血流灌注,促进胃黏膜上皮细胞修复,从而加快溃疡愈合;(3)促进碱性黏液大量分泌,从而中和胃酸,抑制胃酸过多;(4)具有黏附性,可与 Hp 拮抗竞争,降低 Hp 在胃黏膜的附着点,提高 Hp 清除效率。Hp 黏附于胃黏膜,可促进中性粒细胞活化,使得 TNF- α 、IL-6 和 CRP 等炎症因子大量分泌,加重溃疡。本研究发现,治疗后联合组炎症因子水平低于同期对照组,提示瑞巴派特治疗能抑制炎症反应。瑞巴派特可促进一氧化氮合酶基因的表达,降低中性粒细胞活性,从而避免炎症因子大量产生,抑制炎症反应。SS 可调节胃泌素,其水平下降会加重溃疡;CCK 可促进胃酸分泌;AM 能抑制内皮素的血管收缩功能,影响溃疡愈合。本研究

还发现,治疗后联合组 SS 水平高于同期对照组,CCK 和 AM 水平低于同期对照组,证实瑞巴派特可调节胃肠激素水平。瑞巴派特可促进 PGE₂ 和蛋白合成,提高胃肠动力,间接调节胃肠激素水平。治疗期间,两组药物不良反应发生情况比较差异无统计学意义且不良反应发生率较低,提示瑞巴派特治疗安全性好。

综上所述,对于 Hp 阳性 GU 患者,采用奥美拉唑四联疗法联合瑞巴派特治疗方案,不仅能改善临床疗效,提高溃疡愈合和 Hp 根除效果,还可改善炎症因子和胃肠激素水平,且安全性好,适宜推广。

参 考 文 献

- [1] 何凤,蓝宇. 消化性溃疡反复出血危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(8): 535-538.
- [2] 沈少津,宋毓飞. 埃索美拉唑在成人活动期胃溃疡治疗中的临床观察[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(12): 2053-2054.
- [3] 朱怀平. 埃索美拉唑与奥美拉唑治疗胃溃疡的效果比较[J]. 河北医药, 2019, 41(18): 2843-2845.
- [4] 夏艳,赵倩义,王春芳. 胃康灵胶囊联合雷贝拉唑治疗胃溃疡的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(1): 122-125.
- [5] 王会卿,张彦. 索法酮替代铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌相关胃炎的疗效分析[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(10): 704-705.
- [6] 董瑛,陈芳,徐芳. 瑞巴派特对慢性萎缩性胃炎患者胃蛋白酶和胃泌素及炎症因子水平的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(2): 259-262.
- [7] 赵喜. 瑞巴派特联合艾普拉唑对消化性溃疡患者炎症水平及复发的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(23): 3939-3941.
- [8] 方宝霞,乌月,李鹏,等. 瑞巴派特药理作用及临床应用研究进展[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2): 208-213.
- [9] 葛均波,徐永健. 内科学(第 8 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 369-374.
- [10] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016 年,西安)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 508-511.
- [11] 中华医学会. 临床诊疗指南:消化系统疾病分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 149-187.
- [12] 于丽,孔阳. 革拉胃痛颗粒联合四联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(3): 175-177, 182.
- [13] 刘慧,郁磊,张治凤,等. 替普瑞酮改良四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者效果及对胃黏膜形态、TGF- β 、Smad 3、胃肠激素影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(5): 38-43.
- [14] 尉佳林,余发全,何桂榕,等. 埃索美拉唑为基础的四联疗法对消化性溃疡患者幽门螺杆菌根除率、炎症因子及生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(18): 3585-3588.
- [15] 王准,龚天斌. 奥美拉唑联合多潘立酮在胃溃疡患者中的临床效果分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(8): 921-923.
- [16] 杨爽,李加雄,曾彬. 奥美拉唑与莫沙必利联用对慢性胃炎病人降钙素原与胃泌素的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(11): 2305-2308.
- [17] 苏卫仙,刘倩,杜丙杰,等. 革拉胃痛颗粒联合艾司奥美拉唑四联疗法治疗 Hp 相关性慢性胃炎的疗效及对外周血 T 淋巴细胞亚群和血清炎症相关细胞因子水平的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(6): 419-423, 430.
- [18] 尚辉辉,王静,吕娟,等. 四联疗法与序贯疗法对部队官兵幽门螺杆菌感染所致消化性溃疡疗效比较[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(2): 182-184.
- [19] 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.
- [20] 刘婷婷,贺学强,胡艳艳. 瑞巴派特片配合四联疗法对幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(11): 1304-1307.

(收稿日期:2022-09-20)

(本文编辑:高婷)