铋剂在幽门螺杆菌根除中的不良反应及预防

刘芳勋[1,2] 张晶[1] 张华[1] 刘揆亮[2] 宿慧[2] 吴静[2]

1 首都医科大学附属北京世纪坛医院社区医疗中心（北京 100038）

2 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科（北京 100038）

【摘要】 **目的：**系统总结铋剂在根除幽门螺杆菌中的不良反应。**方法：**检索 pubmed、万方、CNKI 等数据库中与含铋剂方案根除幽门螺杆菌相关的文章。**结果：**铋剂相关的不良反应以胃肠道系统最为常见，如腹痛、腹泻、黑便和厌食、恶心 / 呕吐、口腔金属味、便秘等；其次为头晕、头痛等神经系统不良反应以及皮疹、皮肤瘙痒、肝功能异常等，与益生菌和乳铁蛋白联用可能减少不良反应的发生。**结论：**铋剂相关的不良反应大多轻微、短暂和可逆。

【关键词】铋剂；幽门螺杆菌；根除；不良反应；预防

【中图分类号】R975 【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.05.013

Types and Prevention of Adverse Reactions Related with Bismuth-Containing Regimens for Helicobacter Pylori Eradication

LIU Fang-xun[1,2], ZHANG Jing[1], ZHANG Hua[1], LIU Kui-liang[2], SU Hui[2], WU Jing[2]. Department of Community Health Center, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China

【**Abstract**】 **Objective:** To review the adverse reactions of bismuth-containing regimens for helicobacter pylori eradication. **Methods:** Literature associated with bismuth-containing therapy for helicobacter pylori was retrieved from Pubmed, WANFANG, CNKI databases etc. **Results:** The adverse reactions related with gastrointestinal system were the most common ones for bismuth , such as abdominal pain, diarrhea, feces discoloration, and anorexia, nausea /vomiting, metallic taste, constipation, etc.; followed by dizziness, headache, rash, pruritus, abnormal liver function and other adverse reactions. The administration of probiotics and lactoferrin may be associated with a reduced incidence of adverse reactions. **Conclusion:** Adverse reactions of bismuth-containing regimens for helicobacter pylori eradication were mostly mild, transient and reversible.

【**Keywords**】bismuth salts; helicobacter pylori; eradication; adverse reactions; prevention

随着幽门螺杆菌耐药率的上升，标准三联疗法，甚至延长时间的三联疗法已经不是理想的根除方案。最新的 Maastricht IV 共识和我国的井冈山共识均推荐初次治疗选择铋剂四联方案[1-2]，以提高初次治疗根除率，减少继发性耐药。然而，选择铋剂四联方案作为初次治疗方案，并且疗程放弃 7d，延长为 10d 或 14d，这可能要面对较高的不良反应发生率，尤其是铋剂的不良反应。

自幽门螺杆菌发现至今，铋剂在根除幽门螺杆菌的领域就占有很重要的地位，然而也同样存在一些问题，比如铋剂的不良反应，包括比较常见的不良反应，如头晕、恶心、腹泻[3]；比较少见的不良反应，如神经毒性、肾功能损伤、泌乳等[4-6]。笔者将针对铋剂在根除幽门螺杆菌中的不良反应及其预防进行综述。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1 铋剂

铋属于金属元素，被认为是周期表中最重的稳定元素，主要形成氧化态为 +3 价和 +5 价的化合物，其中 +3 价为最常见最稳定的状态。铋剂在临床中的应用已经超过两个多世纪，分为无机铋和有机铋。无机铋盐如硝酸铋、没食子酸铋等不溶于水，稍溶于组织液。20 世纪 70 年代澳大利亚、法国等国家长期大量滥用铋剂（每天 >10g），诱发铋剂脑病，甚至导致患者死亡，很多国家或地区已经不能获得单独的铋剂。目前有多种不同的有机铋化合物，比如胶体次枸橼酸铋、胶体果胶铋和雷尼替丁枸橼酸铋等，广泛应用于胃肠道疾病的治疗，其具有较好的水溶性和胶体性，在胃液的酸性环境作用下水溶性胶体铋能够通过枸橼酸聚合形成大分子链，进而在胃黏膜表面形成一层不溶性保护膜，抵制胃酸和胃蛋白酶对黏膜面的侵蚀，并且能够促进前列腺素释放、增加黏膜血流、刺激黏膜分泌，加速黏膜上皮修复 [7]。雷尼替丁枸橼酸铋与雷尼替丁和枸橼酸铋的混合物不同，是雷尼替丁和枸橼酸铋在特定条件下反应生成的新的化合物，具有铋剂和 H_2 受体拮抗剂的生物活性，具有抑制胃酸分泌、保护黏膜、抗幽门螺杆菌、抑制胃蛋白酶、与抗菌药物的协同作用等药理作用 [8]。

有机铋在胃黏膜形成不溶性保护膜，溶解性很低，70%~90% 从尿液和粪便中排出，仅有很少一部分（<5%）被吸收，吸收部位为上消化道。有研究 [9] 显示铁传输蛋白可能是铋的主要靶分子，铋通过与胃黏膜的铁传输蛋白及乳铁蛋白结合，转运至细胞内，分布于全身。铋在各组织中分布类似，以肾中最多，并可能运送铋至脑部引起脑中毒。通常认为血铋浓度 $< 50\ \mu g \cdot L^{-1}$ 引起严重不良反应的可能性较小，并且不良反应的发生与铋剂的水溶性和脂溶性相关，水溶性与肾毒性相关，而脂溶性与神经毒性相关，然而具体机制尚不清楚 [10]。陈婕等 [11] 的研究提示口服胶体次枸橼酸铋 2 周后，血铋浓度为 $14\sim26\ \mu g \cdot L^{-1}$，远低于可能发生严重不良反应的血铋浓度。幽门螺杆菌根除治疗疗程为 1~2 周，治疗周期短，不良反应比较少见，并且大多轻微、短暂、具有可逆性 [10]。然而，由于铋剂在酸性环境下在胃黏膜表面形成不溶性保护膜，而铋剂四联方案中的质子泵抑制剂抑制胃酸分泌，升高胃液的 pH 值，可能会与铋剂存在药物相互作用。有研究 [12] 发现质子泵抑制剂增加铋剂吸收，增加铋剂在重要脏器中的蓄积，但是口服给药 10d，血铋浓度仍 $<50\ \mu g \cdot L^{-1}$，未发现严重不良反应，提示按照正常根除幽门螺杆菌铋剂四联方案 10~14d 疗程，发生铋剂相关严重不良反应的可能性较小。

2 铋剂的不良反应

2.1 胃肠道系统不良反应

是最常见的铋剂不良反应。包括口腔黏膜色素沉着、腹痛、腹泻、黑便和厌食、恶心 / 呕吐、口腔金属味、便秘等 [13-15]。Catalano 等 [15] 的研究显示，与奥美拉唑经典三联方案（OAC）相比，雷尼替丁枸橼酸铋联合阿莫西林和克拉霉素根除幽门螺杆菌 10 d 方案（RAC）不良反应总发生率无明显差异（OAC48.1%, RAC45.1%），其中 OAC 方案腹泻发生率 30.8%，腹痛发生率 15.4%，口腔黏膜色素沉着发生率 1.9%；RAC 方案腹泻发生率 15.7%，口腔金属味发生率 5.9%，恶心发生率 13.7%。国内有研究分别观察兰索拉唑三联（31 例）和四联疗法（30 例）1 周方案幽门螺杆菌根除率分别为 83% 和 91%，不良反应无明显差异，兰索拉唑三联组有恶心、腹泻 1 例，铋剂四联组有便秘 1 例，不良反应轻微，未影响治疗，无需特殊处理，治疗期间或疗程结束停药后自行消失 [3]。Ford 等 [16] 对含铋剂方案根除幽门螺杆菌的不良反应进行系统回顾，发现腹痛、恶心 / 呕吐、腹泻和口腔金属味等消化道不良反应在铋剂组和非铋剂组之间无明显差异，而黑便的发生率与铋剂明显相关，因不良反应退出试验的比例没有增加，然而亚组分析发现口服铋剂超过 1 个月增加腹泻和恶心 / 呕吐的风险。王一平等 [17] 对

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

15 项评价雷尼替丁枸橼酸铋根除幽门螺杆菌的随机对照临床试验进行系统回顾，结果提示两组之间均以消化道不良反应为主，除黑便外，两组之间的不良反应没有统计学差异。

2.2 神经系统不良反应

含铋剂的根除幽门螺杆菌方案尚未见报道严重的神经系统不良反应，比如铋剂相关性脑病，未见死亡病例。通常表现为嗜睡、失眠、乏力、头晕和头痛[3, 14, 18]。研究显示枸橼酸铋联合奥美拉唑、阿莫西林和呋喃唑酮的四联方案神经系统不良反应为头晕（1/47）、头痛（0/47）和乏力（2/47），较奥美拉唑、阿莫西林和呋喃唑酮的三联方案神经系统不良反应减少，分别为 1/47、3/47 和 6/47。当四联方案中的呋喃唑酮剂量由 0.1g bid 增加为 0.2g bid 后，虽然幽门螺杆菌根除率由 72% 提高到 92%，但不良反应显著增加（分别为 15/47、8/47 和 9/47），并且大多影响日常生活[14]。凌赵起等[18]的研究提示老年人使用小剂量呋喃唑酮（0.1g bid）的铋剂四联方案根除幽门螺杆菌不良反应少并且轻微，根除率达 93.33%。成虹等[3]的研究提示雷尼替丁枸橼酸铋四联方案与枸橼酸铋钾的四联方案之间根除率无显著差异，而雷尼替丁枸橼酸铋组未见神经系统不良反应如头晕、嗜睡，枸橼酸铋钾组分别有 1/30、2/30 例出现头晕、嗜睡的不良反应。然而两项系统回顾研究未发现头痛、头晕等不良反应在铋剂和非铋剂组根除幽门螺杆菌方案之间存在统计学差异[16-17]。总之，目前的研究结果提示含铋剂的根除幽门螺杆菌方案的神经系统不良反应不多见而且轻微，未见严重的神经系统不良反应。

2.3 肾脏不良反应

有个案报道显示大量口服胶体次枸橼酸铋引起肾小管损伤，导致急性肾衰竭，予以透析及支持治疗后最长在服药第 64 天恢复肾功能[19]。国内报道 1 例因口服奥美拉唑、枸橼酸铋钾和克拉霉素根除幽门螺杆菌，患者一次性口服枸橼酸铋钾 0.3g×60 粒，出现少尿，急性肾衰竭，血液透析 8 次，第 20 天肾功能恢复正常[5]。铋剂主要通过肾排出，并且动物实验证实超量口服胶体次枸橼酸铋诱导大鼠出现可逆性的急性肾衰竭，主要作用部位为肾近曲小管[20]，铋剂四联方案中的抑酸剂促进铋剂吸收，增加铋在肾脏中的蓄积，电镜显示肾近曲小管细胞质的溶酶体中聚集大量黑色颗粒，部分区域呈线粒体肿胀，嵴模糊、消失等细胞受损的可逆性表现[21]。目前没有研究提示铋剂三联或四联方案根除幽门螺杆菌 1~2 周疗程引起肾功能损伤，大剂量铋剂可能出现可逆性的急性肾功能损伤。

2.4 其他系统不良反应

含铋剂的三联和四联方案根除幽门螺杆菌可见皮疹、皮肤瘙痒[12-13]、发热[14]、转移酶升高[12]、单核细胞增多[12]等其他系统的不良反应，均比较轻微，无需特殊处理，停药后均可消失。

3 铋剂副作用的预防

含铋剂的根除幽门螺杆菌方案疗程 1~2 周，用药剂量小，疗程短，目前尚无研究提示出现严重的不良反应，多为腹痛、腹泻、便秘、黑便等消化道系统，头痛、头晕等神经系统，以及皮疹、瘙痒、肝功能异常等常见的比较轻微的不良反应，通常停药可以缓解，提示规范铋剂使用疗程、剂量及人群，能够避免出现严重的不良反应。蒋珍等[22]的研究观察双歧三联活菌胶囊联用铋剂四联方案根除幽门螺杆菌，可以提高根除率，改善临床症状，降低不良反应发生率，作者认为可能与改善肠道菌群失调相关。Tursi 等[23]的研究发现乳铁蛋白联合雷尼替丁枸橼酸铋、埃索美拉唑、阿莫西林、替硝唑 7d 根除幽门螺杆菌，能够显著降低不良反应发生率，增加患者依从性，但是机制尚不清楚。

总之，铋剂相关的严重不良反应与剂量、疗程相关，根除幽门螺杆菌治疗中铋剂使用时间短、剂量小，不良反应大多轻微、短暂、具有可逆性，胃肠道系统不良反应最常见，联用益生菌和乳铁蛋白可能减少不良反应的发生。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

【参考文献】

[1] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA,et al. Management of helicobacter pylori infection-the maastricht IV/ Florence consensus report[J]. Gut, 2012, 61(5):646-664.

[2] 刘文忠 , 谢勇 , 成虹 , 等 . 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. 胃肠病学 , 2012, 17(10):618-625.

[3] 成虹，魏虹，胡伏莲 . 枸橼酸铋雷尼替丁三联与兰索拉唑三联及四联疗法根除幽门螺杆菌的研究 [J]. 中国新药杂志 , 2004, 13(5):441-445.

[4] Masannat Y, Nazer E. Pepto bismuth associated neurotoxicity: A rare side effect of a commonly used medication[J]. W V Med J, 2013, 109(3):32-34.

[5] 薛军，刘艳丽 . 枸橼酸铋钾致急性肾衰 1 例 [J]. 罕少疾病杂志，2005, 12(5):52-53.

[6] 张家宝 . 口服胶态次枸橼酸铋引起泌乳 1 例 [J]. 新药与临床 , 1992, 11(3):168.

[7] 杨桂彬，胡伏莲，金哲 . 胶体枸橼酸铋钾预防阿司匹林所致大鼠胃黏膜损伤的研究 [J]. 中国新药杂志 , 2002, 11(6):452-454.

[8] 董欣红，胡伏莲 . 枸橼酸铋雷尼替丁的临床应用进展 [J]. 中国新药杂志 , 2002, 11(6):432-436.

[9] 孙洪哲，张丽，司徒嘉怡 . 含铋类药物的生物化学和药物化学研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2002, 18(4):297-301.

[10]Serfontein WJ Mekel R. Bismuth toxicity in man ii. Review of bismuth blood and urine levels in patients after administration of therapeutic bismuth formulations in relation to the problem of bismuth toxicity in man[J]. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1979, 26(2):391-411.

[11]陈婕，易粹琼 . 长程铋剂治疗的安全性监测 [J]. 中华内科杂志，1999, 38(11):767-768.

[12] Spenard J, Aumais C, Massicotte J, et al. Influence of omeprazole on bioavailability of bismuth following administration of a triple capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline[J]. J Clin Pharmacol, 2004, 44(6):640-645.

[13] 高文 , 成虹 , 胡伏莲 , 等 . 含艾普拉唑四联七天疗法根除幽门螺杆菌的全国多中心临床研究 [J]. 中华医学杂志 , 2012, 92(30):2108-2112.

[14] Fakheri H, Merat S, Hosseini V, et al. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for helicobacter pylori eradication[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19(1):89-93.

[15] Catalano F, Branciforte G, Catanzaro R, et al. Helicobacter pylori-positive duodenal ulcer: Three-day antibiotic eradication regimen[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(10):1329-1334.

[16] Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for helicobacter pylori eradication: Systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(48):7361-7370.

[17] 王一平，王琼，田玲 . 雷尼替丁枸橼酸铋根除幽门螺杆菌的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志 , 2003, 3(2):98-104.

[18] 凌赵起 . 含铋剂四联疗法根除老年人幽门螺杆菌感染疗效观察 [J]. 福建医药杂志 , 2012, 34(1):106-107.

[19] Cengiz N, Uslu Y, Gok F, et al. Acute renal failure after overdose of colloidal bismuth subcitrate[J]. Pediatr Nephrol, 2005, 20(9):1355-1358.

[20] Leussink BT, Slikkerveer A, Engelbrecht MR, et al. Bismuth overdosing-induced reversible nephropathy in rats[J]. Arch Toxicol, 2001, 74(12):745-754.

[21] 张莉，张澍田，于中麟，等 . 根除幽门螺杆菌治疗对胶体次枸橼酸铋代谢的影响 [J]. 中华内科杂志 , 2005, 44(4):272-275.

[22] 蒋珍，范钟麟，王学红 . 益生菌联合四联疗法根治幽门螺杆菌相关性胃炎的临床研究 [J]. 中国实用医刊 , 2013, 40(9):61-62.

[23] Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, et al. Effect of lactoferrin supplementation on the effectiveness and tolerability of a 7-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure helicobacter pylori infection[J]. Med Sci Monit, 2007, 13(4):CR187-190.

欢迎刊登广告

《临床药物治疗杂志》努力创建临床药物治疗研究与交流的平台，积极促进临床医学与药学整体水平的发展；努力创建药物研发、生产、使用信息传递与沟通的平台，积极促进科技成果为人民安全有效合理用药服务。欢迎联系刊登广告。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net