· 用药研究 ·

复方铝酸铋颗粒联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡的临床效果

马晓芬, 杨小兰, 张攸龄

作者单位: 364000 福建省龙岩市第二医院
通信作者: 张攸龄, E-mail: 280522103@qq.com

【摘 要】 目的 观察复方铝酸铋颗粒联合三联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)相关性胃溃疡的临床效果。**方法** 选择2020年6月—2022年7月龙岩市第二医院收治的Hp相关性胃溃疡患者96例, 采用随机数字表法分为铝酸铋组与三联用药组各48例。三联用药组给予三联疗法, 铝酸铋组在三联用药组治疗基础上给予复方铝酸铋颗粒治疗, 2组患者均连续用药14 d。比较2组患者临床疗效, 治疗前后胃肠功能(血清胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ、胃泌素-17、胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ)、炎性因子(血清白介素-1β、C反应蛋白)及不良反应。**结果** 铝酸铋组治疗总有效率为97.92%, 高于三联用药组的83.33%($\chi^2=4.414$, $P=0.036$); 治疗14 d后, 2组患者血清胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ、胃泌素-17水平低于治疗前, 胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ高于治疗前, 且铝酸铋组降低/升高幅度大于三联用药组($P<0.01$或$P<0.05$); 2组患者血清白介素-1β、C反应蛋白水平均低于治疗前, 且铝酸铋组低于三联用药组($P<0.01$); 铝酸铋组与三联用药组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义(22.92% vs. 20.83%, $\chi^2=0.061$, $P=0.805$)。**结论** 复方铝酸铋颗粒联合三联疗法治疗Hp相关性胃溃疡效果较好, 可缓解胃肠黏膜炎性反应, 促进胃肠功能的恢复, 且安全性较高。

【关键词】 胃溃疡, 幽门螺杆菌相关性; 复方铝酸铋颗粒; 三联疗法; 胃肠功能

【DOI】 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.20.022

幽门螺杆菌(Hp)相关性胃溃疡是消化内科常见病, 相关流行病学报道, 在消化性溃疡中, Hp感染引起者占66.5%, 男性多于女性[1]。三联疗法为根除Hp的常用方案, 由2种抗生素、1种质子泵抑制剂组成, 但随着Hp耐药性增加, Hp根除率逐渐降低[2]。现阶段, 临床提出在三联疗法基础上加用铋剂治疗胃溃疡。铋剂是一种黏膜保护剂, 可沉淀于胃酸环境中, 形成弥散性保护膜, 以促使溃疡黏膜修复, 同时能抑制Hp产生的尿激酶、蛋白酶, 减轻Hp对胃黏膜的损害[3]。复方铝酸铋颗粒是一种具有抗酸性的铋剂, 该药含有碳酸镁和碳酸氢钠, 两者结合可中和胃酸, 避免过量胃酸侵蚀胃黏膜。本研究观察复方铝酸铋颗粒联合三联疗法治疗Hp相关性胃溃疡的临床效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2020年6月—2022年7月龙岩市第二医院收治的Hp相关性胃溃疡患者96例, 采用随机数字表法分为铝酸铋组与三联用药组各48例。铝酸铋组男30例, 女18例; 年龄29~73(47.58±6.37)岁; 病程1~8(4.61±2.35)个月。三联用药组男28例, 女20例; 年龄26~73(47.32±6.65)岁; 病程1~8(4.21±2.25)个月。2组患者临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: 符合《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》[4]中Hp相关性胃溃疡相关诊断标准; ^{13}C或^{14}C检测结果阳性; 年龄18岁以上; 已签署研究知情同意书; 自愿配合随访。排除标准: 对此次研究所用药物过敏; 中途退出研究; 精神异常; 合并其他消化道疾病; 因其他原因导致胃溃疡。

1.3 治疗方法 三联用药组给予三联疗法: 克拉霉素片(山东新华制药股份有限公司生产)0.5 g餐后口服, 每天2次; 艾普拉唑肠溶片(丽珠集团丽珠制药厂生产)10 mg餐前吞服, 每天2次; 阿莫西林片(华北制药股份有限公司生产)1.0 g餐后口服, 每天2次。铝酸铋组在三联用药组治疗基础上给予复方铝酸铋颗粒(辽宁奥达制药有限公司生产)2.6 g餐后口服, 每天

2次。2组患者均连续用药14 d。治疗期间保持清淡、易消化饮食,禁止饮酒、咖啡等刺激性饮品,避免食用辛辣、生冷食物。用药结束后复诊评估治疗效果。

1.4 观察指标

1.4.1 胃肠功能:采集患者清晨空腹静脉血4 ml,以速率3 000 r/min离心处理,离心半径8 cm,时间10 min,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测血清胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ、胃泌素-17、胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ水平,相关试剂盒均购自上海酶联免疫生物科技有限公司。

1.4.2 炎性因子:采集患者清晨空腹静脉血4 ml,以速率3 000 r/min离心处理,离心半径8 cm,时间10 min,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测白介素-1β、C反应蛋白水平。

1.4.3 不良反应:记录并比较2组患者治疗期间恶心、失眠、腹泻、口腔异味等不良反应发生情况。

1.5 临床疗效评定标准 参照《慢性胃炎诊疗指南》[5]中Hp感染相关性胃溃疡治疗效果评价标准,主要分为主观指标(临床症状、体征)和客观指标(^{13}C呼气试验、内镜检查)。治愈:上腹疼痛、烧心、呕吐等症状完全消失,^{13}C检查结果阴性,胃镜检查显示溃疡面积缩小>80%;显效:上腹疼痛、烧心等症状显著缓解,^{13}C检查结果阴性,胃镜检查显示胃溃疡面积缩小60%~80%;有效:症状有所减轻,^{13}C检查结果阴性,胃镜检查显示胃溃疡面积缩小30%~59%;无效:症状无明显改善,^{13}C检查结果阳性,胃镜检查显示胃溃疡面积缩小<30%。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 使用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效比较 铝酸铋组治疗总有效率为97.92%,高于三联用药组的83.33%,差异有统计学意义($\chi^2=4.414$,$P=0.036$),见表1。

表1 三联用药组与铝酸铋组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
三联用药组	48	14(29.17)	15(31.25)	11(22.92)	8(16.67)	83.33
铝酸铋组	48	16(33.33)	18(37.50)	13(27.08)	1(2.08)	97.92[a]

注:与三联用药组总有效率比较,[a]$P<0.05$

2.2 胃肠功能指标比较 治疗前,2组患者血清胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ、胃泌素-17、胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗14 d后,2组患者血清胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ、胃泌素-17水平低于治疗前,胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ高于治疗前,且铝酸铋组降低/升高幅度大于三联用药组,差异有统计学意义($P<0.01$或$P<0.05$),见表2。

2.3 炎性因子水平比较 治疗前,2组患者血清白介素-1β、C反应蛋白水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗14 d后,2组患者血清白介素-1β、C反应蛋白水平均低于治疗前,且铝酸铋组低于三联用药组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表3。

表3 三联用药组与铝酸铋组治疗前后炎性因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	白介素-1β(pg/ml)	C反应蛋白(mg/L)
三联用药组	治疗前	126.72±20.33	16.82±3.15
(n=48)	治疗后	95.25±5.43	10.17±2.32
铝酸铋组	治疗前	127.53±20.32	16.53±3.34
(n=48)	治疗后	90.19±5.39	7.62±2.56
t/P 三联用药组(治疗前后)		10.361/<0.001	11.777/<0.001
t/P 铝酸铋组(治疗前后)		12.306/<0.001	14.669/<0.001
t/P 组间值(治疗后)		4.582/<0.001	5.114/<0.001

2.4 不良反应比较 铝酸铋组与三联用药组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义(22.92% vs. 20.83%,$\chi^2=0.061$,$P=0.805$),见表4。

表4 三联用药组与铝酸铋组不良反应比较 [例(%)]

组别	例数	恶心	失眠	腹泻	口腔异味	总发生率(%)
三联用药组	48	3(6.25)	2(4.17)	2(4.17)	3(6.25)	20.83
铝酸铋组	48	2(4.17)	3(6.25)	3(6.25)	3(6.25)	22.92

表2 三联用药组与铝酸铋组治疗前后胃肠功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	胃蛋白酶原Ⅰ(μg/L)	胃蛋白酶原Ⅱ(μg/L)	胃泌素-17(pmol/L)	胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ
三联用药组	治疗前	83.69±8.54	32.54±6.24	16.63±5.25	4.25±1.47
(n=48)	治疗后	70.25±6.71	28.24±8.17	7.15±1.92	8.82±0.85
铝酸铋组	治疗前	83.45±8.77	32.36±7.22	16.82±5.72	4.39±1.29
(n=48)	治疗后	66.19±6.39	24.63±6.12	6.25±0.45	9.15±0.43
t/P 三联用药组(治疗前后)		8.574/<0.001	2.898/0.005	11.749/<0.001	18.646/<0.001
t/P 铝酸铋组(治疗前后)		11.020/<0.001	5.658/<0.001	12.763/<0.001	24.253/<0.001
t/P 组间值(治疗后)		3.036/0.003	2.450/0.016	3.162/0.003	2.400/0.019

3 讨 论

三联疗法是 Hp 相关性胃溃疡的主要治疗方案，多由阿莫西林、质子泵抑制剂、克拉霉素组成[6]。其中阿莫西林为耐药性较低的抗生素，可抑制革兰阴性菌和革兰阳性菌活性，能破坏 Hp 蛋白质合成，阻止其分化、繁殖；克拉霉素为红霉素衍生物，抗菌谱广，可抑制 Hp 活性；艾普拉唑为质子泵抑制剂，可抑制胃酸分泌，缓解胃酸对胃黏膜的损伤。但三联疗法并不能有效保护胃黏膜，促进溃疡黏膜的修复，治疗具有局限性[7]。

复方铝酸铋颗粒为临床常用铋剂，多用于治疗胃炎、胃或十二指肠黏膜溃疡，可抑制胃酸对胃黏膜的损伤，从而保护胃黏膜。本研究将复方铝酸铋颗粒应用于 Hp 相关性胃溃疡的治疗中，以弥补三联疗法的不足，提高治疗效果，结果显示，铝酸铋组治疗总有效率高于三联用药组，与韩宝祎[8]研究结果相符。提示，复方铝酸铋颗粒能增强 Hp 相关性胃溃疡治疗效果。分析原因，Hp 相关性溃疡可影响胃肠功能，Hp 感染后诱发机体免疫反应，引发炎性反应，进而损伤胃黏膜，形成胃溃疡，使胃肠功能因子表达异常，诱发腹痛、腹胀等症状[9-10]。单纯采用三联疗法虽可抑制 Hp 活性，阻止其分化、繁殖，但随着抗生素的长期使用，Hp 耐药性增加，导致抗生素药效减弱，Hp 根除率降低，还会引起胃内微生态环境紊乱，使胃黏膜修复缓慢，延缓胃肠功能恢复。

本研究结果显示，治疗 14 d 后，2 组患者血清胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ、胃泌素-17 水平低于治疗前，胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ高于治疗前，且铝酸铋组降低/升高幅度大于三联用药组，表明复方铝酸铋颗粒可促进黏膜溃疡的修复，恢复正常胃肠功能，缓解临床症状，从而提高临床疗效。究其原因，胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ是由泌酸腺胃部主细胞分泌的胃蛋白酶前体，属胃肠激素，可反映胃黏膜功能和形态，胃蛋白酶原Ⅰ水平升高提示胃酸分泌过多，胃蛋白酶原Ⅱ水平升高提示胃黏膜出现病变。胃泌素-17 为胃窦细胞分泌的胃肠激素，可刺激胃肠道运动和胃酸分泌，胃泌素-17 水平偏高时，可使胃黏膜分泌大量胃酸，加重黏膜细胞的损害，严重影响胃肠消化功能[11]。胃肠激素由胃黏膜细胞产生，反馈调节消化腺及其他胃肠激素的释放，参与胃肠组织的生长和代谢。Hp 感染后，胃肠激素分泌失调，进而影响胃肠生理功能，引起恶心、反酸、疼痛、腹胀、腹痛等症状。复方铝酸铋颗粒经口服会在胃黏膜上形成铋肽复合物，重建保护屏障，使胃黏膜免受二次损伤，还可避免胃蛋白酶、胃酸侵蚀胃黏膜，有利于黏膜溃疡面愈合和黏膜再生。此外，复方铝酸铋颗粒还能抑制 Hp 产生的磷脂酶、蛋白酶，避免产物分泌毒素而损伤胃黏膜引发炎性反应。同时该药物还可聚集于 Hp 菌体定植处，使其不规则收缩、破裂，最终杀灭引起胃黏膜炎性反应的 Hp，且联合三联疗法不会产生耐药性，能提高耐药菌株根除率，从而增强 Hp 根除效果。复方铝酸铋颗粒是一种复方制剂，有较强的抗酸性，避免胃黏膜细胞在胃酸刺激下分泌大量胃蛋白酶，还能与胃蛋白酶发生螯合作用，降低其活性。该药物可抑制胃泌酸腺细胞功能，降低胃泌素水平，减少胃酸产生，进而促使胃黏膜细胞恢复正常代谢功能，有利于提升胃动素水平，改善消化系统功能[12]。因此，采用复方铝酸铋颗粒治疗可促进胃肠激素水平的改善，恢复正常胃肠生理功能，缓解临床症状。

本研究结果显示，治疗 14 d 后，2 组患者血清白介素-1β、C 反应蛋白水平均低于治疗前，且铝酸铋组低于三联用药组。表明，复方铝酸铋颗粒联合三联疗法治疗可有效减轻胃溃疡炎性反应。分析原因，Hp 经过毒性因子定植于胃黏膜，损伤黏膜组织和内皮细胞，激活局部免疫因子，从而诱发炎性反应，损伤胃黏膜，通过采用复方铝酸铋颗粒联合三联疗法彻底清除 Hp 毒性因子，并增强胃肠组织抗酸功能，在黏膜上形成保护膜，中和胃酸，还加强黏膜屏障再生功能和抗毒性，减轻黏膜受损情况，使溃疡面愈合，进而减轻胃肠黏膜炎性反应，缓解胃炎症状，为恢复正常胃肠功能奠定良好基础[13]。

本研究结果显示，2 组患者不良反应发生率无显著差异，表明复方铝酸铋颗粒联合三联疗法具有一定的安全性。原因为复方铝酸铋颗粒是由碳酸氢钠、重质碳酸镁、茴香、弗朗鼠李皮、甘草浸膏组成的中药复方制剂，药性温和，口服后直接作用于胃黏膜，并经肝肾代谢，随尿液排出体外，不会蓄积于体内，故药物不良反应轻微。同时该药物对胃酸具有双向调节作用，可减少胃酸分泌、中和胃内酸碱度。

综上所述，复方铝酸铋颗粒联合三联疗法治疗 Hp 相关性胃溃疡效果较好，可促进胃肠激素水平恢复平衡，改善胃肠功能，缓解临床症状，减轻炎性反应，且不良反应轻微，值得推广应用。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突。

参考文献

[1] 冯正平,梁杏花,刘佛球.2191例消化性溃疡的胃镜和流行病学分析[J].重庆医学,2020,49(7):1114-1117. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.07.019.

[2] 王玺,糜玲.消化性溃疡Hp感染患者血清GAS、IL-33、miR-26a水平变化及与临床病理特征的关系[J].临床误诊误治,2022,35(6):84-88. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2022.06.019.

[3] 王艳,李文慧,司亚娟.复方嗜酸乳杆菌联合含铋剂四联疗法在Hp感染性消化性溃疡中的应用效果分析[J].中国烧伤创疡杂志,2022,34(2):145-149. DOI:10.3969/j.issn.1001-0726.2022.02.017.

[4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华消化杂志,2017,37(6):364-378. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002.

[5] 中华中医药学会.慢性胃炎诊疗指南[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(10):123-125. DOI:10.3969/j.issn.1672-2779.2011.10.089.

[6] 张云娥,史艺璇,梅琴.铋剂改良四联疗法治疗幽门螺杆菌感染活动性慢性胃炎患者的临床价值[J].临床医学研究与实践,2020,5(34):94-96,99. DOI:10.19347/j.cnki.2096-1413.202034032.

[7] 詹惠因,邝翠琼,赖建茵.复方铝酸铋颗粒治疗急性糜烂出血性胃炎的临床效果[J].临床合理用药杂志,2021,14(22):72-74. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.22.028.

[8] 韩宝祎.复方铝酸铋颗粒治疗幽门螺旋杆菌相关消化性溃疡的疗效及对患者症状影响分析[J].首都食品与医药,2021,28(16):69-70. DOI:10.3969/j.issn.1005-8257.2021.16.036.

[9] 于艳,刘铁娥,李红.幽门螺杆菌感染对血清胃蛋白酶原及胃泌素-17的影响分析[J].中华保健医学杂志,2021,23(3):240-242. DOI:10.3969/j.issn.1674-3245.2021.03.010.

[10] 张华洋.幽门螺杆菌感染与胃外疾病研究进展[J].疑难病杂志,2020,19(3):321-324. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.024.

[11] 黄妙灵,刘序友.慢性萎缩性胃炎病理改变与幽门螺旋杆菌感染及血清胃蛋白酶原、胃泌素-17的相关性[J].实用医学杂志,2020,36(20):2838-2842. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2020.20.019.

[12] 海花,乌仁图雅,陈金金."四联"疗法后延长质子泵抑制剂和铋剂治疗对幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效及安全性分析[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(11):1495-1497. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2020.11.018.

[13] 王露,党中勤.消痞和胃方结合四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎疗效及对胃功能、血清炎性因子水平影响研究[J].中华中医药学刊,2021,39(7):239-243. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2021.07.060.

(收稿日期:2023-03-24)

(上接第73页)

综上所述,盐酸氨溴索注射液与术后肺癌并发症量效呈负相关性,大剂量应用可明显降低并发症发生率,减轻炎性反应及氧化应激反应,改善肺功能。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

参考文献

[1] 刘行仁,王艳梅,杨雁.盐酸氨溴索注射液与术后肺癌患者并发症之间的量效关系[J].中国生化药物杂志,2016(7):173-175. DOI:10.3969/j.issn.1005-1678.2016.07.53.

[2] 刘锐.不同剂量盐酸氨溴索在肺癌患者肺叶切除术后恢复中的应用价值[J].实用癌症杂志,2014(7):864-866. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2014.07.045.

[3] 张劲,施子夏,张兵兵,等.不同剂量盐酸氨溴索对肺癌术后患者肺功能和并发症的影响[J].中国药业,2015,24(10):36-37.

[4] 夏文超,韩兴鹏,韩洪利,等.不同剂量沐舒坦对肺癌术后患者的肺保护效果探讨[J].重庆医学,2012,41(17):1759-1760. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.17.035.

[5] 丁鹏强,李文敏,黄浩文.大剂量氨溴索注射剂对非小细胞肺癌合并肺部感染患者肺保护作用的观察[J].海峡药学,2017(3):191-193. DOI:10.3969/j.issn.1006-3765.2017.03.100.

[6] 李凤利.不同剂量沐舒坦在肺癌围术期的肺功能保护作用[D].青岛:青岛大学,2018.

[7] 齐凯,熊汉鹏,刘小雄,等.不同剂量盐酸氨溴索对开胸手术围术期患者肺保护作用的影响[J].中国药房,2016,27(18):2479-2481. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.10.

[8] 赵颜祺,王耿.大剂量氨溴索静脉滴注对老年非小细胞肺癌(NSCLC)肺叶切除术后患者的疗效观察[J].华夏医学,2021,34(1):120-124. DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2021-01-033.

[9] 袁丰.大剂量氨溴索静脉注射在微创肺癌根治术中的应用价值[J].中国生化药物杂志,2016(5):95-97. DOI:10.3969/j.issn.1005-1678.2016.05.29.

[10] 张明远.大剂量盐酸氨溴索在胸外科围手术期的肺功能保护[J].中国药物与临床,2017,17(8):1164-1167. DOI:10.11655/zgywylc2017.08.024.

[11] 罗伟彬,吴国栋,彭学锋.不同剂量盐酸氨溴索对肺部手术患者肺部并发症的影响[J].中国医药导报,2013,10(1):71-72. DOI:10.3969/j.issn.1673-7210.2013.01.030.

[12] 张明远,郭东星.围术期应用大剂量氨溴索对胸腔镜微创手术患者的效果观察[J].中国药物与临床,2018,18(2):260-262. DOI:10.11655/zgywylc2018.02.045.

[13] 苏鹏飞,李伟,段东奎.大剂量氨溴索在肺叶切除围术期对肺功能的保护作用[J].中国老年学杂志,2014(8):2124-2125. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2014.08.049.

(收稿日期:2022-12-16)