

兰索拉唑对十二指肠溃疡愈合、幽门螺杆菌清除和生长的作用

黄雪彪, 董秀云, 周丽雅, 成红燕

黄雪彪, 董秀云, 周丽雅, 北京大学第三医院消化科 北京市 100083
成红燕, 徐州第四医院 江苏省徐州市 221009
项目负责人: 董秀云, 100083 北京市, 北京大学第三医院消化科. hdlhxb@si
na.com
电话: 010-62017691 -2527 传真: 010-62017700
收稿日期: 2004-11-23 接受日期: 2004-12-18

摘要

目的: 观察兰索拉唑对十二指肠溃疡愈合及幽门螺杆菌(*H pylori*)的清除作用, 并比较兰索拉唑、奥美拉唑及泰胃美对离体培养的 *H pylori* 生长的作用。

方法: 经胃镜检查, 确诊为 *H pylori* 阳性的十二指肠溃疡患者65例, 给予兰索拉唑30 mg/次, 1次/d, 服药1 mo, 溃疡愈合后, 改为15 mg/次, 1次/d, 维持治疗3 mo. 服药1 mo及维持治疗3 mo, 复查胃镜了解十二指肠溃疡的愈合情况, 胃黏膜组织学W-S染色检查 *H pylori*. 取培养好的CAPMN66 *H pylori* 标准菌株, 涂入不同药物浓度的培养皿内, 在37℃微氧环境下培养3-5 d, 确定兰索拉唑、奥美拉唑和泰胃美的最小抑菌浓度(MIC)。

结果: 兰索拉唑治疗1 mo后, 十二指肠溃疡愈合率为93.3% (56/60), 胃酸和胃蛋白酶分泌减少, 与治疗前比较有明显差异(107.5 ± 11.2 mEq/L vs 43.3 ± 3.2 mEq/L, $P < 0.05$ 和 910.8 ± 194.3 mg/L vs 488.2 ± 265.0 mg/L, $P < 0.01$). 兰索拉唑治疗后 *H pylori* 检出率下降, 治疗前胃窦部 *H pylori* 检出率为96%, 治疗1 mo后为64%, 36%的患者胃窦部 *H pylori* 已清除, 胃底部 *H pylori* 检出率在治疗前后变化不大. 给药1 mo和3 mo后, 胃窦部 *H pylori* 的感染程度明显减轻, 清除的比例明显增加, 治疗前为3%, 治疗后1 mo为36%, 3 mo为22%, 胃底部 *H pylori* 的感染程度也减轻. 兰索拉唑和奥美拉唑抑制离体培养的 *H pylori* 生长, 兰索拉唑MIC为12.5 mg/L, 奥美拉唑是50 mg/L, 泰胃美MIC > 1600 mg/L。

结论: 兰索拉唑促进 *H pylori* 阳性的十二指肠溃疡愈合, 抑制胃酸和胃蛋白酶分泌, 而且能清除 *H pylori*, 对胃窦部的作用更明显. 兰索拉唑和奥美拉唑抑制离体培养的 *H pylori* 的生长, 前者作用强于后者. 未观察到泰胃美有抑制 *H pylori* 生长的作用。

黄雪彪, 董秀云, 周丽雅, 成红燕. 兰索拉唑对十二指肠溃疡愈合、幽门螺杆菌清除和生长的作用. 世界华人消化杂志 2005;13(4):575-577
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/575.asp>

0 引言

根除幽门螺杆菌(*H pylori*)的标准三联疗法包括抑制胃酸的药物如质子泵抑制剂奥美拉唑或兰索拉唑, 加上二

种抗菌素, 也有用H₂受体阻断剂如法莫替丁, 加上二种抗菌素, 或替硝唑加1种抗菌素. 已有药敏实验报道, 菌株不同对抗生素的敏感性不同, 同一菌株对不同的抗生素敏感性也不同^[1-3], 故如何用药非常重要. 用抑酸药的目的是提高抗菌素的敏感性, 如青霉素类的药物在pH接近7时杀菌效果良好, 但质子泵抑制剂还有抗 *H pylori* 的作用^[1]. 我们观察了兰索拉唑对 *H pylori* 阳性的十二指肠溃疡的愈合及对 *H pylori* 生长的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 经胃镜诊断为十二指肠溃疡活动期的患者共65例, 年龄18-70岁, 平均 42.40 ± 14.41 岁, 快速尿素酶反应均为阳性, 全部患者无胃穿孔, 无严重胃出血等并发症, 无心肝肾功能障碍, 无妊娠及哺乳期妇女, 无肿瘤病史. 入选前1 mo内停用一切抗溃疡药, 但临时止痛用的抗胆碱能药物除外。

H pylori 标准菌株购于中国预防医学科学院流行病学微生物研究所, 批号CAPMN66。

1.2 方法 所有入选的患者均给予兰索拉唑口服, 30 mg/次, 1次/d, 共服4 wk. 为防止溃疡复发, 在溃疡愈合后, 改为15 mg/次, 1次/d, 维持治疗3 mo. 治疗前及治疗后1 mo及3 mo, 均由有经验的医师做胃镜, 取活检, 并自胃黏液池吸取胃液, 检查胃液pH值, 用中和法测定酸度, 用比色法测定胃蛋白酶浓度. 按统一标准对溃疡形态进行分期. 取活检的部位是距幽门2-3 cm处, 取窦小弯组织2块, 大弯处1块, 胃体小弯1块, 其中胃窦1块, 做快速尿素酶试验(RUT), 其余3块做病理学检查及W-S染色检查 *H pylori*, 依细菌量的多少, 将 *H pylori* 感染程度分为4级: 0级(-)全片未见 *H pylori*; 一级(+), 胃黏膜表面或胃小凹都能见到稀疏散在的 *H pylori*; 二级(++), 胃黏膜表面及多数胃小凹内见到散在的 *H pylori*, 有的地方成群; 三级(+++), 多数胃小凹内可见密集成堆的 *H pylori*. 药物最小抑菌浓度(MIC)的测定: 参照Lwahi *et al* ^[4]的方法, 用固相培养. 先用二甲基亚砜溶液溶解药物, 其浓度为10 g/L, 兰索拉唑和奥美拉唑用蒸馏水稀释成100 mg/L, 再倍比稀释, 然后用微孔滤过膜滤过除菌, 取药液1 mL, 放入直径8 cm的圆形消毒的培养皿内, 每个培养皿内放入高压消毒的改良Skirrow培养基10 mL, 仔细地摇匀后, 用接种环挑起细菌放入生理盐水内, 使菌株浓度达到 15×10^{11} CFU/L, 用标准比度管比较的方法, 确定细菌的浓度后, 再用接种环挑起细菌放入平皿内, 将平皿放入培养罐内, 抽气后再充含6 mL/L氧的混合气体, 放入培养

表1 兰索拉唑对溃疡愈合、胃酸分泌和 *H pylori* 清除的作用

	<i>n</i>	溃疡愈合率(%)	胃液总酸度(mEq/L)	胃蛋白酶(mg/L)	尿素酶阳性率(%)	组织 <i>H pylori</i> 检出率(%)	
						胃窦	胃体
治疗前	60		107.5 ± 11.2	910.8 ± 194.3	100	96	95
治疗后		0	0	0	0	0	0
1 mo	56	93	43.3 ± 3.2 ^a	488.2 ± 265.0 ^b	38	63	89
3 mo	54		61.6 ± 10.7 ^b	580.1 ± 198.6 ^b	85	77	81

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 对照组.

表2 兰索拉唑对胃窦、胃底部部 *H pylori* 感染程度的影响

		<i>H pylori</i> 感染程度(级别)			
		0	1	2	3
胃窦	治疗前	3	24	46	27
	治疗后	0	0	0	0
	1 mo	36	34	18	12
	3 mo	22	20	34	22
胃底部	治疗前	4	66	15	15
	治疗后	0	0	0	0
	1 mo	3	49	25	23
	3 mo	10	39	45	6

表内数字为 *H pylori* 感染程度的百分数(%).

箱内, 温度在 37℃ 左右, 培养 3-5 d, 观察 *H pylori* 生长情况, 肉眼观察 *H pylori* 为半透明灰白色小隆起, 显微镜下观察, 直径 0.5-20 mm, 边缘整齐, Gram 染色阳性, 呈弧形或海鸥形, 找出无细菌生长的最小的抑菌浓度 (MIC). 泰胃美的稀释方法: 取 6.25 mL 的蒸馏水放入 10 g/L 浓度的药液中, 其浓度为 1 600 mg/L, 再倍比稀释, 以下过程同兰索拉唑和奥美拉唑.

统计学处理 比较治疗前后胃酸和胃蛋白酶分泌浓度的差异用 *t* 检验.

2 结果

2.1 兰索拉唑促进 *H pylori* 阳性的溃疡愈合, 抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌 治疗 1mo 后十二指肠溃疡的愈合率为 93.3% (56/60), 胃酸与胃蛋白酶的浓度和治疗前比较有明显差异 (*P*<0.05 和 *P*<0.01) (表 1). 兰索拉唑能清除 *H pylori*, 特别是对胃窦部的作用更明显, *H pylori* 的感染程度减轻, 服药后 *H pylori* 阳性检出率下降, 数量减少, 尿素酶阳性检出率治疗后也下降 (表 1). 用维持剂量治疗 3 mo 后, 胃窦部快速尿素酶阳性率和组织 *H pylori* 检出率仍低于治疗前, 但和治疗 1 mo 时比较 *H pylori* 检出率明显增加 (表 1). 胃底部部的 *H pylori* 阳性检出率下降. 给药 1 mo 和 3 mo 后, 胃窦部 *H pylori* 的感染程度明显减轻, *H pylori* 被清除的比例明显增加, 治疗前为 3%, 治疗后 1 mo 为 36%, 3 mo 为 22%, 重

度感染的比例减少, 治疗前 4 级感染率为 27%, 治疗后 1 mo 为 12. % (表 2). 有 8 例患者经过兰索拉唑治疗 3 mo 后胃黏膜内未检查到 *H pylori*.

2.2 质子泵抑制剂有抑制 *H pylori* 生长的作用 兰索拉唑作用强于奥美拉唑, 兰索拉唑的 MIC 为 12.50 mg/L, 而奥美拉唑的 MIC 为 50 mg/L. 泰胃美的 MIC>1 600 mg/L (表 3).

表3 兰索拉唑、奥美拉唑和泰胃美对 *H pylori* 生长的作用

药物	浓度 (mg/L)	<i>H pylori</i> 菌落生长状况
兰索拉唑	3.13	++
	6.25	+
	12.50	0
奥美拉唑	12.50	++
	25.00	+
	50.00	0
泰胃美	400.0	+++
	800.0	+++
	1 600.0	+++

3 讨论

我们通过临床观察研究证明, 口服 30 mg/d 兰索拉唑 4 wk, 溃疡愈合率达到 90% 以上, 和文献 [4-5] 报道的结果相同, 溃疡愈合的机制是抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌, 我们再一次证明无酸无溃疡的理论. *H pylori* 和胃炎、消化性溃疡的产生复发和胃癌的发生有密切的关系 [6], 我们观察到, 虽然 *H pylori* 感染存在, 但胃酸和胃蛋白酶分泌受到抑制溃疡就能愈合, 故认为无 *H pylori* 无溃疡的理论不能成立.

Kuipers *et al* 观察到长期用奥美拉唑治疗反流性食管炎患者, 治疗 12 mo, 有 1/3 的患者 *H pylori* 被根除 [11], 我们观察到, 大约 10% 的患者, 组织学 W-S 染色未检查到 *H pylori*, 尿素酶又是阴性, *H pylori* 被根除. 我们发现, 兰索拉唑使胃窦部 *H pylori* 的阴性比率增加 30% 以上, 这可能是该类药物促进十二指肠溃疡愈合作用的机制之一, 同时胃底部部 *H pylori* 感染率也有所下降, 但变化不大. 从另一方面看, 前期研究已发现, 胃窦部血流量略高于胃体部 [7], 是否胃窦部血流丰富, 所以达到胃窦部药物多, 杀菌的作用强于胃体

部,有待于进一步证实.抑酸药是否对 *H pylori* 有直接作用,有人报道,抑制胃酸从而使 *H pylori* 在胃内分布发生变化,相关性胃炎加重^[8-9],1991年 Laghi *et al* 也发现兰索拉唑有抗 *H pylori* 的作用^[1],但对其机制了解不多,只知道他能改变 *H pylori* 的形态,影响 *H pylori* 的活力,后来有人报道质子泵抑制剂能抑制 *H pylori* 的ATP酶活性^[2].本文的工作在一定程度上支持了这一论点.通过离体培养,我们发现H₂受体阻断剂泰胃美没有抑制 *H pylori* 生长的作用,而兰索拉唑和奥美拉唑有抑制 *H pylori* 生长的作用,可能是后者抑制 *H pylori* 的ATP酶活性,也可能通过其他的机制.药物抑菌或杀菌的作用机制是多方面的,也比较复杂,有待于继续研究.

总之,根据我们的结果,每天给患者服用兰索拉唑15 mg维持量时,胃窦 *H pylori* 感染程度有恢复的倾向,其阳性检出率分别为治疗1 mo时63%,3 mo时77%,说明小剂量的兰索拉唑抑制 *H pylori* 的作用弱,这个结果和Marshall的结果一致^[10],提示停药后溃疡可能复发.Kuipers *et al* 观察到长期用少量奥美拉唑治疗反流性食管炎^[11],未发现不良反应.所以我们推测当溃疡愈合后,如果用半治疗剂量的兰索拉唑或奥美拉唑维持治疗3 mo或6 mo,溃疡的复发率一定减少,但还需要大量临床实验来验证.

4 参考文献

- 1 Iwahi T, Satoh H, Nakao M, Iwasaki T, Yamazaki T, Kubo K, Tamura T, Imada A. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:490-496
- 2 Mauch F, Bode G, Malfertheiner P. Identification and characterization of an ATPase system of *Helicobacter pylori* and the effect of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1993;88: 1801-1802
- 3 Pavicic MJ, Namavar F, Verboom T, van Winkelhoff AJ, De Graaff J. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to several antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1184-1186
- 4 Hawkey CJ, Long RG, Bardhan KD, Wormsley KG, Cochran KM, Christian J, Moules IK. Improved symptom relief and duodenal ulcer healing with lansoprazole, a new proton pump inhibitor, compared with ranitidine. *Gut* 1993;34:1458-1462
- 5 McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and long term proton pump inhibitor therapy. *Gut* 2004;53:5-7
- 6 Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, Festen HP, Meuwissen SG. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-1528
- 7 董秀云, 森治树. 辣椒煎液对胃黏膜血流量的影响和细胞保护作用. *中华消化杂志* 1989;9:335-337
- 8 Logan RPH, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummett PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12-16
- 9 Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1401-1406
- 10 Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackburn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;2:1437-1442
- 11 Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, Festen HP, Dent J, Zeitoun P, Havu N, Lamm M, Walan A. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:12-20

编辑 张海宁