

## 铋剂在雷贝拉唑为主的四联疗法中的作用

徐 娴, 张振玉

徐 娴, 张振玉, 南京医科大学附属南京市第一医院消化科  
江苏省南京市 210006

作者贡献分布: 徐娴为此课题做主要贡献; 课题由张振玉与徐娴  
共同设计; 研究过程在张振玉指导下由徐娴操作完成; 数据分析  
由徐娴完成; 本论文写作由徐娴完成.

通讯作者: 张振玉, 主任医师, 副教授, 江苏省南京市, 南京医科  
大学附属南京市第一医院消化科.

davidlichuanhong@yahoo.com.cn

电话: 025-52271260

收稿日期: 2009-09-03 修回日期: 2009-11-13

接受日期: 2009-11-16 在线出版日期: 2009-11-28

### Therapeutic effects of colloidal bismuth subcitrate in rabeprazole-based quadruple therapy

Xian Xu, Zhen-Yu Zhang

Xian Xu, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterol-  
ogy, Nanjing First Hospital, Affiliated to Nanjing Medical  
University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Professor Zhen-Yu Zhang, Depart-  
ment of Gastroenterology, Nanjing First Hospital, Affiliated  
to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu  
Province, China. davidlichuanhong@yahoo.com.cn

Received: 2009-09-03 Revised: 2009-11-13

Accepted: 2009-11-16 Published online: 2009-11-28

### Abstract

**AIM:** To evaluate the therapeutic effects of  
colloidal bismuth subcitrate in rabeprazole-  
based quadruple therapy in peptic ulcer patients  
positive for *Helicobacter pylori* (*H pylori*).

**METHODS:** Seventy-six peptic ulcer patients with  
*H pylori* infection were randomly divided into two  
groups: control group and experimental group.  
The control group received rabeprazole plus  
amoxicillin and levofloxacin, while the experimen-  
tal group received rabeprazole plus amoxicillin,  
levofloxacin and colloidal bismuth pectin. After a  
7-day treatment course, the therapy for peptic ul-  
cer was carried out. The eradication rate of *H pylori*  
infection, the ulcer healing rate and side-effects  
were compared between the two groups.

**RESULTS:** The eradication rate of *H pylori* in-  
fection was significantly lower in the control  
group than in the experimental group (71.05% vs

92.10%,  $P < 0.05$ ). No significant difference was  
noted in the ulcer healing rate between the two  
groups (92.11% vs 94.74%,  $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Colloidal bismuth subcitrate in  
rabeprazole-based quadruple therapy is effec-  
tive and safe in peptic ulcer patients positive for  
*H pylori*.

**Key Words:** Peptic ulcer; *Helicobacter pylori*; Quad-  
ruple therapy

Xu X, Zhang ZY. Therapeutic effects of colloidal bismuth  
subcitrate in rabeprazole-based quadruple therapy. *Shijie*  
*Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(33): 3469-3471

### 摘要

**目的:** 探讨铋剂在雷贝拉唑为主的四联疗法  
对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)阳  
性的消化性溃疡的治疗效果.

**方法:** 选取*H pylori*阳性的消化性溃疡76例, 随  
机分为对照组与试验组: 对照组使用雷贝拉  
唑+左氧氟沙星+阿莫西林, 试验组在上述药  
物外加用果胶铋, 疗程7 d, 然后进行抗溃疡治  
疗. 观察*H pylori*根除率、溃疡愈合率及不良  
反应.

**结果:** 对照组*H pylori*根除率为71.05%, 试验组  
为92.10%, 2组比较有显著性差异( $P < 0.05$ ); 对  
照组溃疡愈合率92.11%, 试验组为94.74%, 2  
组比较无显著性差异( $P > 0.05$ ).

**结论:** 铋剂在雷贝拉唑为主的四联疗法对*H pylori*  
阳性的消化性溃疡的治疗中安全、有效.

**关键词:** 消化性溃疡; 幽门螺杆菌; 四联疗法

徐娴, 张振玉. 铋剂在雷贝拉唑为主的四联疗法中的作用. 世界  
华人消化杂志 2009; 17(33): 3469-3471  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3469.asp>

### 0 引言

消化性溃疡是临床常见病、多发病, 其主要发病  
原因是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)

### 背景资料

消化性溃疡是临  
床常见病, 主要指  
发生在胃和十二  
指肠的溃疡, 其  
主要病因为胃酸  
分泌过多、胃肠  
黏膜保护减弱及  
*H pylori*感染. 根  
除*H pylori*是治疗  
消化性溃疡和防  
止溃疡复发的重要  
治疗方法.

### 同行评议者

张筱茵, 副教授,  
中国人民解放军  
第四军医大学西  
京医院消化疾病  
研究所

### 应用要点

本研究提示, 铋剂在根除*H pylori*的治疗中有其独特优势, 即: 疗效确切、相对价廉、患者的治疗依从性好, 这对*H pylori*感染的根除有很大的影响, 值得临床推广使用。

感染及胃酸和胃蛋白酶的消化作用。因此, 根除*H pylori*是治疗消化性溃疡和防止溃疡复发的重要治疗方法。本文采用雷贝拉唑、左氧氟沙星、阿莫西林及果胶铋治疗*H pylori*阳性消化性溃疡, 取得良好的效果, 现汇报如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2008-10/2009-04我院消化科经电子胃镜证实胃或/和十二指肠溃疡患者76例,  $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ -尿素呼气试验( $^{14}\text{C}$ -UBT)或快速尿素酶试验(RUT)检查有任意一项阳性者入选。其中十二指肠溃疡48例, 胃溃疡20例, 复合性溃疡8例; 男52例, 女24例, 年龄18-68(平均34.6)岁, 病程2月到3年(平均1.4年)。2组患者性别比例、年龄、病程及溃疡大小差异无统计学意义。

排除标准: (1)治疗前4 wk使用抗生素、铋剂、 $\text{H}_2$ 受体抑制剂( $\text{H}_2$ -receptor antagonist,  $\text{H}_2\text{RA}$ )和质子泵抑制剂(proton-pump inhibitor, PPI)者; (2)妊娠或哺乳期妇女; (3)患者同时服用非甾体类消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、酗酒或者存在其他影响本研究评价的严重疾病如严重心、肝、肾疾病等; (4)对所用药物过敏者; (5)年龄<18岁和>70岁; (6)胃镜下不能排除溃疡恶变者; (7)患者不能正确表达自己的主诉, 如精神病、严重神经官能症或不能合作完成本试验者。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组及治疗:** 将76例符合上述观察入选条件的患者随机分为2组, 每组38例。分别采用雷贝拉唑、左氧氟沙星及阿莫西林三联疗法作为对照组和上述三联药物外添加铋剂的四联疗法的试验组。对照组采用雷贝拉唑10 mg, 每日2次, 清晨及睡前空腹服用; 左氧氟沙星0.2 g, 每日2次, 早晚饭后30 min, 阿莫西林1.0 g, 每日2次, 早晚饭后30 min; 试验组在上述方案基础上增加果胶铋100 mg, 每日3次, 2组治疗时间均为7 d, 结束后对照组选用雷贝拉唑10 mg, 每日2次, 治疗21 d; 试验组联合应用雷贝拉唑10 mg, 每日2次, 果胶铋100 mg, 每日3次, 治疗21 d。治疗期间不用其他任何抗生素及抗溃疡的药物, 治疗结束4 wk后复查胃镜、RUT检查及 $^{13}\text{C}$ -UBT或 $^{14}\text{C}$ -UBT。

**1.2.2 疗效标准判定:** 以内镜检查结果、*H pylori*根除率、不良反应的发生率及症状评定作为判断标准: (1)内镜判断标准: (a)溃疡面消失或仅留瘢痕者为治愈; (b)溃疡面较前缩小1/2以上或仅

留少许薄白苔为好转; (c)溃疡面无明显变化为无效; (2)*H pylori*检测标准: 胃镜下分别取胃窦及胃体2块黏膜行RUT试验及 $^{13}\text{C}$ -UBT或 $^{14}\text{C}$ -UBT均为阴性视为*H pylori*已根除; (3)记录治疗过程中2组不良反应的发生情况; (4)症状评定: 主要以腹痛为观察指标, 疼痛分为无痛、轻度、中度、重度4级, 轻度为偶有疼痛或经提醒才感到; 中度疼痛为影响部分工作, 服抗酸药才能缓解; 重度疼痛需休息, 服抗酸药亦无效。治疗后疼痛消失或偶然出现轻度疼痛者为疼痛缓解。

**统计学处理** 计量资料采用 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

## 2 结果

**2.1 *H pylori*根除率** 试验组38例, *H pylori*根除35例, 根除率为92.10%; 对照组38例, *H pylori*根除27例, 根除率为71.05%。试验组*H pylori*根除率较对照组升高, 2组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.2 溃疡愈合情况** 试验组治愈率94.74%(36/38), 好转2例; 对照组溃疡治愈率92.11%(35/38), 好转1例, 2例无明显变化。2组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3 不良反应发生情况** 2组均坚持完疗程, 不良反应轻微, 主要为恶心、口干、纳差或转氨酶轻度异常。其中治疗组3例(7.89%), 对照组4例(10.52%), 2组比较无显著性差异( $P>0.05$ )。

**2.4 症状缓解率** 试验组症状缓解率为97.37%(37/38), 对照组症状缓解率为84.21%(32/38), 试验组症状缓解率较对照组为高, 但2组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

消化性溃疡是临床常见病, 主要指发生在胃和十二指肠的溃疡, 其主要病因为胃酸分泌过多、胃肠黏膜保护减弱及*H pylori*感染。目前对该病的药物治疗主要采取根除*H pylori*、抑制胃酸分泌及保护胃黏膜的原则。近年来, 认为*H pylori*为消化性溃疡的重要原因, 主要依据: (1)消化性溃疡患者*H pylori*检出率显著高于普通人群。其中在十二指肠溃疡的检出率约为90%, 胃溃疡为70%-80%。大量临床研究表明, 成功根除*H pylori*后溃疡复发率明显下降, 用常规抑酸治疗后愈合的溃疡年复发率50%-70%, 而根除*H pylori*可使溃疡复发率降至5%以下, 这表明祛除病因后消化性溃疡可获治愈<sup>[1]</sup>; (2)*H pylori*凭借其毒力

因子作用, 诱发胃和十二指肠黏膜发生炎症和免疫反应, 损伤局部黏膜的防御修复机制; 同时, *H pylori*感染可增加促胃液素和胃酸的分泌, 增强了侵袭因素, 这两方面的协同作用造成了胃十二指肠黏膜损害和溃疡形成<sup>[2]</sup>.

目前认为一个理想的根除*H pylori*的治疗方案应该包括(1)*H pylori*根除率>90%; (2)不良反应最小; (3)患者耐受性好; (4)溃疡愈合迅速、症状消失快; (5)不产生耐药性; (6)疗程短、价格低; (7)效果持续, 不易复发<sup>[3]</sup>. 但至今还没有任何一种疗法能够完全符合上述要求. 且*H pylori*的耐药问题日趋严重, 甲硝唑、克拉霉素和阿莫西林曾经为治疗*H pylori*感染的首选药物, 随着抗生素的普遍使用, 人群感染耐药性*H pylori*菌株的比例越来越高, 耐药往往成为治疗失败的主要原因. 其中甲硝唑的耐药率最高, 发展中国家可高达90%, 发达国家有的也近50%. 克拉霉素的耐药率虽然平均为10%左右, 但呈上升趋势. 其耐药性的形成与23S rRNA V区的点突变A2142G、A2143G及A2142C等密切相关. *H pylori*的阿莫西林耐药率非常低, 平均不到1%, 可分为稳定性耐药和不稳定性耐药. 据报道, 耐药菌株中未检测到 $\beta$ -内酰胺酶的活性, 其耐药性形成可能与青霉素结合蛋白变化有关<sup>[4]</sup>.

我们治疗方案的机制为: 雷贝拉唑为新一代PPI, 具有较高的解离常数(PKa), 为迄今作用时间较长、起效迅速、强度最高的抑制胃酸分泌的药物, 他可与壁细胞分泌小管和囊泡内 $H^+$ - $K^+$ -ATP酶结合, 使其不可逆的失去活性, 使壁细胞内的 $H^+$ 不能移到胃腔中, 从而阻滞胃酸的最后分泌过程, 达到治疗消化性溃疡的目的<sup>[5]</sup>. 国外研究表明, 雷贝拉唑10 mg, 每日2次, 24 h胃酸能明显受到抑制, 尤其雷贝拉唑夜间抑酸作用明显, 并无夜间酸分泌现象, 从而保证具有较高的溃疡愈合率. 同时, 雷贝拉唑的代谢很少依赖细胞色素酶P450(CYP, 最主要是CYP2C19), 而且经CYP2C19代谢后的代谢产物仍具有药理活性, 从而使雷贝拉唑根除*H pylori*的疗效较其他PPI更为稳定等也有关<sup>[6]</sup>; 左氧氟沙星是氧氟沙星的左旋体, 其体外抗菌活性约为氧氟沙星的2倍. 他通过抑制细菌DNA旋转酶的活性, 阻止细菌DNA的合成和复制而导致细菌死亡. 具有抗菌谱广、半衰期长、性质稳定、耐酸、口服易吸收等特点, 缺点为易引起胃肠道反应、过敏致瘙痒及皮疹等. 有关研究证实<sup>[7]</sup>, 左氧氟沙星对*H pylori*的最小抑菌浓度(MIC)范围与常用

的克拉霉素和阿莫西林的MIC<sub>50</sub>类似, 而耐药率却明显低于克拉霉素, 同时发现其在酸性环境下抗菌活性降低, 提示临床应用时应同时合用抑酸药; 胶体果胶铋以生物大分子果胶酸为酸根, 提高铋剂的稳定性, 联合使用果胶铋可加强黏膜防御机制, 促进黏液分泌及杀死作用, 同时由于铋剂能防止和克服*H pylori*对抗生素产生耐药, 其在*H pylori*根除治疗方案中的应用正重新受到重视<sup>[8]</sup>. 迄今为止, 尚无*H pylori*对铋剂原发或继发耐药的报道. 已证实铋剂有防止和克服*H pylori*对克拉霉素和替硝唑等抗生素产生耐药的作用, 并可与克拉霉素等发挥协同作用<sup>[9]</sup>. 本实验也说明联合使用果胶铋可作为对*H pylori*耐药菌株的感染及三联疗法失败的患者的补救措施, 提高*H pylori*根除率, 明显改善症状, 试验组不良反应包括恶心、纳差、食欲减退或转氨酶轻度异常等发生率明显降低. 总之, 铋剂在根除*H pylori*的治疗中有其独特优势, 即: 疗效确切、相对价廉、患者的治疗依从性好, 这对*H pylori*感染的根除有很大的影响, 值得临床推广使用.

#### 4 参考文献

- 1 Israel DA, Peek RM Jr. The role of persistence in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 3-7
- 2 Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Hassan C, Bernabucci V, Tampieri A, Morini S. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-563
- 3 胡伏莲. 《幽门螺杆菌感染若干问题共识意见》解读. *中国医刊* 2007; 42: 5-6
- 4 van Zwet AA, Vandenbroucke-Grauls CM, Thijs JC, van der Wouden EJ, Gerrits MM, Kusters JG. Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 1595
- 5 曾民德. 雷贝拉唑治疗消化性溃疡的多中心临床研究. *中华消化杂志* 2001; 21: 404-406
- 6 Hokari K, Sugiyama T, Kato M, Saito M, Miyagishima T, Kudo M, Nishikawa K, Ishizuka J, Komatsu Y, Mizushima T, Kagaya H, Hige S, Takeda H, Asaka M. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection and CYP2C19 genetic polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1479-1484
- 7 邹军, 扬昭徐, 覃卓明. 左旋氧氟沙星抗幽门螺杆菌的实验室评价和临床研究. *中华医学杂志* 2003; 83: 1778-1781
- 8 Wong BC, Wong WM, Wang WH, Fung FM, Lai KC, Chu KM, Yuen ST, Leung SY, Hu WH, Yuen MF, Lau GK, Chan CK, Lam SK. One-week ranitidine bismuth citrate-based triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in Hong Kong with high prevalence of metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 403-409
- 9 李岩. 消化性溃疡的药物疗法进展. *中国实用内科杂志* 2007; 27: 25-27

**同行评价**  
本文从临床实际出发, 针对铋剂在根治幽门螺杆菌方面的作用设计了临床速记对照试验, 结果有一定临床及学术价值.