瑞巴派特改良四联疗法用于幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡的临床观察Δ

郭洪礼*，张　涛，梁红亮（三六三医院消化内科，成都　610041）

中图分类号　R975+.6　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2021）12-1497-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2021.12.15

摘　要　目的：观察瑞巴派特改良四联疗法用于幽门螺旋杆菌（HP）阳性胃溃疡的疗效和安全性。方法：将2018年3月—2020年3月于我院接受治疗的HP阳性胃溃疡患者150例按随机数字表法分为传统组和改良组，每组各75例。传统组患者给予阿莫西林胶囊1.0 g，口服，每天2次+克拉霉素片0.5 g，口服，每天2次+奥美拉唑肠溶胶囊20 mg，口服，每天2次+胶体果胶铋胶囊200 mg，口服，每天2次；改良组患者给予瑞巴派特胶囊0.1 g，口服，每天3次+阿莫西林胶囊+克拉霉素片+奥美拉唑肠溶胶囊（用法用量同传统组）。两组患者均连续用药8周，并于停药2周后复查。观察两组患者停药2周后的HP根除率、总有效率，治疗前及停药2周后的血清胃动素（MTL）、胆囊收缩素（CCK）、胃泌素17（G17）、胃蛋白酶原Ⅰ（PGⅠ）、PGⅡ水平及PGⅠ/PGⅡ比值，并记录不良反应发生情况。结果：改良组患者的HP根除率、总有效率均显著高于传统组（$P<0.05$）。治疗前，两组患者血清中MTL、CCK、G17、PGⅠ、PGⅡ水平和PGⅠ/PGⅡ比值比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者血清中CCK、G17、PGⅠ、PGⅡ水平均显著低于同组治疗前，且改良组显著低于传统组（$P<0.05$）；MTL水平和PGⅠ/PGⅡ比值均显著高于同组治疗前，且改良组显著高于传统组（$P<0.05$）。两组患者的不良反应总发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结论：瑞巴派特改良四联疗法可显著提高HP阳性胃溃疡患者的疗效及HP根除率，调节其胃肠激素及PG水平，且安全性较好。

关键词　胃溃疡；幽门螺杆菌阳性；瑞巴派特；改良四联疗法；根除率；疗效；安全性

Clinical Observation of Rebamipide Modified Quadruple Therapy in the Treatment of *Helicobacter pylori* Positive Ggastric-ulcer

GUO Hongli，ZHANG Tao，LIANG Hongliang（Dept. of Gastroenterology，No. 363 Hospital，Chengdu 610041，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE：To observe the therapeutic efficacy and safety of rebamipide modified quadruple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori*（HP）positive gastric-ulcer. METHODS：Totally 150 patients with HP positive gastric-ulcer in our hospital from Mar. 2018 to Mar. 2020 were randomly divided into traditional group and modified group according to random number table，with 75 cases in each group. Traditional group was given Amoxicillin capsules 1.0 g orally，twice a day+ Clarithromycin tablets 0.5 g orally，twice a day+ Omeprazole enteric-coated capsules 20 mg orally，twice a day+Colloidal bismuth pectin capsules 200 mg orally，twice a day. Modified group was additionally given Rebamipide capsules 0.1 g orally，3 times a day，Amoxicillin capsule，Clarithromycin tablet and Omeprazole enteric-coated capsule（same usage and dosage as traditional group）. Both groups were given medicine for consecutive 8 weeks，and were reexamined 2 weeks after drug withdrawal. After 2 weeks of treatment，HP eradication rate，total response rate，the levels of serum MTL，CCK，G17，PGⅠ and PGⅡ，PGⅠ/Ⅱ were observed in 2 groups. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS：HP eradication rate and total response rate of modified group were significantly higher than traditional group（$P<0.05$）. Before treatment，there was no significant difference in the serum levels of MTL，CCK，G17，PGⅠ or PGⅡ，PGⅠ/PGⅡ between 2 groups（$P>0.05$）. After treatment，the levels of serum CCK，G17，PGⅠ and PGⅡ in 2 groups were significantly lower than before treatment，and modified group was significantly lower than traditional group（$P<0.05$）；the serum level of MLT and PGⅠ/PGⅡ were significantly higher than before treatment，and modified group was significantly higher than traditional group（$P<0.05$）. There was no significant difference in the total incidence of ADR between 2 groups（$P>0.05$）. CONCLUSIONS：Rebamipide modified quadruple therapy can significantly improve therapeutic efficacy and HP eradication rate of HP positive gastric-ulcer patients，and regulate its gastrointestinal hormone and PG levels with good safety.

KEYWORDS　Gastric-ulcer；*Helicobacter pylori* positive；Rebamipide；Modified quadruple therapy；Efficacy；Safety

Δ 基金项目：四川省科技厅立项等科研项目（No.2018YS0333）

* 主治医师，硕士。研究方向：胃肠道疾病的诊治。电话：028-61810452。E-mail：22432716@qq.com

胃溃疡是消化系统常见疾病之一，主要临床表现为周期性上腹部疼痛，且疼痛在餐后加重。有研究显示，多项因素与胃溃疡的发生有关，如感染幽门螺杆菌（HP）、使用非甾体类抗炎药、饮酒等，其中以感染HP较为常见[1]。近年来，随着饮食结构和细菌耐药性的改变，全球HP感染率逐年增加[2-4]。有研究发现，每5例HP感染患者中就有1例可能发生消化性溃疡[5]。HP作为常见致病菌，具有感染后反复发作、病程迁延的特点，已被国际癌症研究机构列为Ⅰ类致癌因子，故若HP阳性胃溃疡治疗不当，可能会增加胃癌的患病率[6]。由此可见，根除HP将有助于胃溃疡的愈合，降低溃疡并发症的发生[7]。目前，传统三联疗法[即2种抗生素联合1种质子泵抑制剂（PPI）]的HP根除率已降至80%以下[8]。国内外多项指南推荐使用含铋剂的四联疗法根除HP，即2种抗生素联合1种PPI和1种铋剂[9-12]，该方法能够通过抑制HP的吸附、减弱HP的促氧化应激能力等途径而达到根除HP、保护胃黏膜的目的，具有较好的疗效[13]。有研究显示，铋剂四联疗法的HP根除率可达90%[14]；但随着铋剂使用的增加，腹痛、腹泻和急性肾衰竭等不良反应将严重影响胃溃疡患者的临床治疗效果[15]。因此，寻找可以替代铋剂的其他药物并对传统四联疗法进行改良以进一步提高HP根除率就显得尤为重要。瑞巴派特是一种新型的胃溃疡治疗药物，除具有促进胃黏液分泌、加快胃黏膜屏障修复、抑制HP吸附的作用外，还能抑制炎性细胞因子活化、减少炎性细胞因子释放，较铋剂作用更加全面[16]。基于此，本研究结合相关临床试验[17]，观察了瑞巴派特改良四联疗法用于HP阳性胃溃疡的疗效和安全性，旨在为临床用药提供参考。

1　资料与方法

1.1　纳入、排除与脱落标准

纳入标准：（1）符合胃溃疡临床与病理诊断标准[18]，即具有周期性上腹痛症状，胃镜下可发现胃溃疡改变，经^{13}C尿素呼气试验检测呈HP阳性；（2）无胃穿孔、胃出血等并发症；（3）对本研究使用药物无禁忌证；（4）近期未接受过糖皮质激素和/或非甾体类抗炎药治疗；（5）无心脏、肝脏、肾脏等器质性病变；（6）临床资料完整，无缺失、遗漏等；（7）患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准：（1）近期有胃、十二指肠手术史者；（2）复发性溃疡或恶变溃疡者；（3）妊娠期及哺乳期妇女；（4）治疗期间服用影响本研究指标测定与结果的药物与食物者。

脱落标准：（1）不按医嘱进行规律治疗以及疗效无法评估者；（2）中途退出研究者；（3）中途失去联系者。

1.2　研究对象

纳入2018年3月－2020年3月于我院消化科治疗的HP阳性胃溃疡患者150例，其中男性63例、女性87例。将所有患者按随机数字表法分为改良组和传统组，每组各75例。两组患者的性别、年龄、病程、溃疡直径等基本资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审批，伦理审批号为（2018）科研伦审第（003）号。

表1　两组患者基本资料比较

Tab 1　Comparison of basic data between 2 groups

组别	n	男性/女性，例	年龄（$\bar{x}\pm s$），岁	病程（$\bar{x}\pm s$），年	溃疡直径（$\bar{x}\pm s$），mm
传统组	75	29/46	43.01±9.73	1.81±0.77	5.02±1.97
改良组	75	34/41	43.67±8.71	1.83±0.80	4.53±2.11

1.3　治疗方法

传统组患者给予阿莫西林胶囊[石药集团中诺药业（石家庄）有限公司，国药准字H13023964，规格按$C_{16}H_{19}N_3O_5S$计0.25 g]1.0 g，口服，每天2次+克拉霉素片（上海现代制药股份有限公司，国药准字H20073784，规格0.25 g）0.5 g，口服，每天2次+奥美拉唑肠溶胶囊（山东罗欣药业集团股份有限公司，国药准字H20033444，规格20 mg）20 mg，口服，每天2次+胶体果胶铋胶囊[四川科伦药业股份有限公司，国药准字H20073761，规格50 mg（按Bi计）]200 mg，口服，每天2次。改良组患者给予瑞巴派特胶囊（重庆圣华曦药业股份有限公司，国药准字H20110123，规格0.1 g）0.1 g，口服，每天3次+阿莫西林胶囊+克拉霉素片+奥美拉唑肠溶胶囊（用法用量同传统组）。两组患者均连续用药8周，并于停药2周后复查。

1.4　观察指标

1.4.1　HP根除率　两组患者均于停药2周后行^{13}C尿素呼气试验，采用HCBT-01型呼吸试验测试仪（重庆九升医疗器械有限公司）检测HP根除率，所用^{13}C尿素胶囊呼气试验药盒购自深圳市中核海得威生物科技有限公司。HP根除率＝HP检测阴性患者例数/总例数×100%。

1.4.2　总有效率　两组患者均于停药2周后判定疗效。疗效判定标准——治愈：临床症状消失，胃镜下未见溃疡或溃疡愈合形成瘢痕，溃疡周边均无炎症反应，胃镜下溃疡分期为S1～S2期；有效：临床症状有所减轻，胃镜下溃疡面积明显缩小≥50%，胃黏膜充血、水肿缓解，胃镜下溃疡分期为H1～H2期；无效：临床症状无改善，胃镜下溃疡面积缩小＜50%，胃黏膜充血、水肿无改善，溃疡周边可见糜烂，胃镜下溃疡分期为A1～A2期。总有效率＝（治愈例数+有效例数）/总例数×100%[19]。

1.4.3　血清胃肠激素及胃蛋白酶原水平测定　两组患者分别于治疗前和停药2周后采集空腹静脉血，采用放射免疫法以QMT8000型免疫定量分析仪及配套试剂盒（武汉明德生物科技股份有限公司）测定血清中胃动素（MTL）、胆囊收缩素（CCK）、胃泌素17（G17）、胃蛋白酶原Ⅰ（PGⅠ）、PGⅡ水平，并计算PGⅠ/PGⅡ比值。

1.4.4　不良反应　观察两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.5　统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。计量资

料以$\bar{x}\pm s$表示，采用配对t检验；计数资料和等级资料均以率表示，前者采用χ^2检验，后者采用秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者完成情况

两组患者均完成本研究，无脱落。

2.2 两组患者HP根除率比较

改良组患者中，有70例为HP阴性，HP根除率为93.33%；传统组患者中，有61例为HP阴性，HP根除率为81.33%；改良组患者的HP根除率显著高于传统组（$P<0.05$）。

2.3 两组患者总有效率比较

改良组患者的总有效率高于传统组（$P<0.05$），详见表2。

表2 两组患者的总有效率比较

Tab 2 Comparison of total response rate between 2 groups

组别	n	治愈，例(%)	有效，例(%)	无效，例(%)	总有效率，%
传统组	75	11(14.67)	40(53.33)	24(32.00)	68.00
改良组	75	13(17.33)	51(68.00)	11(14.67)	85.33#

注：与传统组比较，#$P<0.05$

Note：vs. traditional group，#$P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后血清胃肠激素水平比较

治疗前，两组患者血清胃肠激素水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者MTL水平均显著高于同组治疗前，且改良组显著高于传统组（$P<0.05$）；CCK、G17水平均显著低于同组治疗前，且改良组显著低于传统组（$P<0.05$），详见表3。

表3 两组患者治疗前后血清胃肠激素水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab 3 Comparison of serum gastrointestinal hormones between 2 groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	MTL，ng/L		CCK，pg/mL		G17，ng/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
传统组	75	169.29±20.78	213.74±28.65*	16.91±3.01	12.18±2.18*	103.69±14.01	85.66±9.34*
改良组	75	171.36±18.33	241.52±32.19*#	15.89±2.54	10.35±1.11*#	101.72±12.84	71.39±8.95*#

注：与治疗前比较，*$P<0.05$；与传统组比较，#$P<0.05$

Note：vs. pre-treatment，*$P<0.05$；vs. traditional group，#$P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后PG水平及PGⅠ/PGⅡ比值比较

治疗前，两组患者PG水平及PGⅠ/PGⅡ比值比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者PGⅠ、PGⅡ水平均显著低于同组治疗前，且改良组显著低于传统组（$P<0.05$）；PGⅠ/PGⅡ比值显著高于同组治疗前，且改良组显著高于传统组（$P<0.05$），详见表4。

表4 两组患者治疗前后PG水平及PGⅠ/PGⅡ比值比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab 4 Comparison of PG level and PGⅠ/PGⅡ between 2 groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	PGⅠ，μg/L		PGⅡ，μg/L		PGⅠ/PGⅡ比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
传统组	75	319.32±72.19	255.76±51.88*	15.99±2.97	13.11±1.48*	15.87±3.11	19.81±3.95*
改良组	75	323.61±65.37	226.73±64.65*#	16.58±3.34	10.68±1.97*#	16.22±2.84	21.96±2.53*#

注：与治疗前比较，*$P<0.05$；与传统组比较，#$P<0.05$

Note：vs. pre-treatment，*$P<0.05$；vs. traditional group，#$P<0.05$

2.6 不良反应发生情况

治疗期间，两组患者均出现了腹泻、恶心、头晕等症状。其中，改良组患者有腹泻1例、恶心2例、头晕2例，不良反应总发生率为6.67%；传统组患者有味觉异常1例、腹泻2例、恶心2例、呕吐2例、头晕3例，不良反应总发生率为13.33%；两组患者的不良反应总发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。所有患者的上述症状经对症治疗后均明显好转，未影响后续结局指标的观察。

3 讨论

HP黏附于胃与十二指肠黏膜，是引起胃溃疡最常见的革兰氏阴性杆菌，其能够促进胃酸异常分泌和胃蛋白酶异常释放，从而导致胃黏膜损伤、糜烂，同时诱发炎症反应[20]。炎症反应可进一步刺激胃窦G细胞，引起后者负反馈调节胃泌素的释放并作用于胃壁细胞，使胃壁细胞分泌更多胃酸，加重炎症反应及黏膜损伤，扩大溃疡面积[21]。有研究显示，若不及时根除HP，会增加患者胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等不良结局的发生率[22]。

有研究显示，瑞巴派特能够增加胃黏膜血流量，刺激胃黏液和碳酸氢盐分泌，通过诱导胃黏膜环氧化酶2的表达，促进前列腺E_2合成，从而起到保护胃黏膜的作用[23-24]。另外，瑞巴派特能够清除羟基自由基，抑制炎性细胞因子的生成以及抑制各种损伤诱导的嗜中性粒细胞的激活[25]。本研究结果显示，改良组患者的HP根除率、总有效率均显著高于传统组，提示与铋剂四联疗法相比，瑞巴派特改良四联疗法对HP阳性胃溃疡的治疗效果更优。安全性方面，两组患者的不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，表明瑞巴派特改良四联疗法的安全性较好。

血清胃肠激素MTL、CCK、G17能够促进胃蛋白酶、胃酸分泌，其异常表达会造成胃酸过多分泌，从而导致溃疡加重，是评估溃疡活动程度和判断药物疗效的重要指标[26]。PG包括PGⅠ、PGⅡ，血清PGⅠ水平与胃酸分泌紧密相关，若胃酸分泌增加，则PGⅠ水平升高；在胃酸刺激胃壁形成溃疡过程中，PGⅠ和PGⅡ水平均升高，其中以PGⅡ水平升高更加明显[27]。由此可见，PGⅠ和PGⅡ与胃溃疡形成密切相关，两者比值可作为评价胃黏

膜形态及结构是否稳定的指标。本研究结果显示，治疗后，两组患者MTL水平、PGⅠ/PGⅡ比值均显著高于同组治疗前，且改良组显著高于传统组；CCK、G17、PGⅠ、PGⅡ水平均显著低于同组治疗前，且改良组显著低于传统组，提示瑞巴派特改良四联疗法在改善患者血清胃肠激素和PG水平方面的效果优于铋剂四联疗法。

综上所述，瑞巴派特改良四联疗法可显著提高HP阳性胃溃疡患者的疗效及HP根除率，调节其胃肠激素及PG水平，且安全性较好。本研究的局限性为观察时间较短、纳入样本量较小，且未能观察和检测消化道黏膜形态和相关炎症指标，故此结论有待扩大样本量进一步证实。

参考文献

[1] 晁宏军.胃溃疡的病因及防治概述[J].临床合理用药杂志，2012，5(9)：147.

[2] SAVOLDI A，CARRARA E，GRAHAM D Y，et al. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori：a systematic review and meta-analysis in world health organization regions[J]. Gastroenterology，2018，155(5)：1372-1382.

[3] KUO Y T，LIOU J M，ELOMAR EM，et al. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori in the asia-pacific region：a systematic review and metaanalysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2017，2(10)：707-715.

[4] HU Y，WAN J H，LI X Y，et al. Systematic review with meta-analysis：the global recurrence rate of Helicobacter pylori[J]. Aliment Pharmacol Ther，2017，46(9)：773-779.

[5] SIPPONEN P. Natural history of gastritis and its relationship to peptic ulcer disease[J]. Digestion，1992，1：70-75.

[6] WARREN J R. MARSHALL B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis[J]. Lancet，1983，1(8336)：1273-1275.

[7] VAN DER HULST R W，TYTGAT G N. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease[J]. Scand J Gastroenterol Suppl，1996，220：10-18.

[8] GRAHAM D Y，FISCHBACH L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance[J]. Gut，2010，59(8)：1143-1153.

[9] MAHACHAI V，VILAICHONE R K，PITTAYANON R，et al. Helicobacter pylori management in asean：the bangkok consensus report[J]. J gastroenterol Hepatol，2018，33(1)：37-56.

[10] DU Y，ZHU H，LIU J，et al. Consensus on eradication of Helicobacter pylori and prevention & control of gastric cancer in China：2019，Shanghai[J]. J Gastroenterol Hepatol，2020，35(4)：624-629.

[11] MOLINA-INFANTE J，GISBERT J P. Update on the efficacy of triple therapy for Helicobacter pylori infection and clarithromycin resistance rates in Spain：2007-2012[J]. Gastroenterol Hepatol，2013，36(6)：375-381.

[12] MCNICHOLL A G，BORDIN D S，LUCENDO A，et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates Helicobacter pylori infection in more than 90% of patients[J]. Clin gastroenterol Hepatol，2020，18(1)：89-98.

[13] LI H，WANG R，SUN H. Systems approaches for unveiling the mechanism of action of bismuth drugs New medicak applications beyond Helicobacter pylori infection[J]. Acc Chem Res，2019，52(1)：216-227.

[14] 池娟.含铋剂四联方案根除胃溃疡患者幽门螺杆菌的疗效观察[J].实用医技杂志，2020，27(6)：762-763.

[15] 刘芳勋，张晶，张华，等.铋剂在幽门螺杆菌根除中的不良反应及预防[J].临床药物治疗杂志，2014，12(5)：59-62.

[16] SAKURAL K. SASABE H，KOGA T，et al. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rabamipide：identification of monohydroxylated rebamipide as a major reaction product[J]. Free Radic Res，2004，38(5)：487-494.

[17] 朱虹，廖江涛，李亲亲，等.四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效观察[J].现代生物医学进展，2011，11(7)：1330-1332、1335.

[18] 张卓，刘毅，潘杰，等.灭幽汤联合西药治疗幽门螺杆菌感染消化性溃疡临床效果[J].中华医院感染学杂志，2021，31(10)：1476-1480.

[19] 罗哲. 瑞巴派特促进胃溃疡愈合及根除Hp的疗效[D].上海：第二军医大学，2017.

[20] 陈瑾，丁希云，王国平，等.消化性溃疡患者HP感染影响因素及胃蛋白酶水平[J].中华医院感染学杂志，2020，30(19)：2970-2974.

[21] 韦桂雪.幽门螺旋杆菌感染与胃溃疡发生的相关性研究[J].医学检验与临床，2017，28(8)：50-51.

[22] SUGANO K，TACK J，KUIPERS E J，et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gasritis[J]. Gut，2015，64(9)：1353-1367.

[23] 徐勇.胃苏颗粒联合瑞巴派特治疗活动期胃溃疡的疗效观察[J].现代药物与临床，2018，33(4)：851-855

[24] 刘新尧，王晓辉，闫志辉，等.瑞巴派特治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡90例的疗效及细胞因子变化[J].中国新药杂志，2018，14(7)：71-3.

[25] 史一杰.瑞巴派特纳米制剂及其黏膜保护作用的研究[D].沈阳：沈阳药科大学，2012.

[26] 张小雯，尹余平，杨宇成.幽门螺杆菌感染对胃溃疡患者胃肠动力及胃泌素水平的影响[J].现代消化及介入诊疗，2018，23(5)：599-601.

[27] BAEK S M，KIM N，KWON Y J，et al. Role of serum pepsinogen Ⅱ and Helicobacter pylori status in the detection of diffuse-type early gastric cancer in young individuals in South Korea[J]. Gut Liver，2020，14(4)：439-449.

（收稿日期：2021-02-01　修回日期：2021-05-31）

（编辑：陈　宏）