

瑞巴派特三联疗法用于胃溃疡伴胃出血的临床观察

朱晨宇*, 杨振华#(三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院胃肠外科, 湖北 宜昌 443000)

中图分类号 R573.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0766-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.13

摘要 目的:观察瑞巴派特三联疗法用于胃溃疡伴胃出血的疗效和安全性。方法:130例胃溃疡伴胃出血患者随机分为对照组(65例)和观察组(65例)。对照组患者给予奥美拉唑肠溶胶囊20 mg,口服,每日2次+铝碳酸镁片500 mg,口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予瑞巴派特片0.1 g,口服,每日3次。两组疗程均为12周。观察两组患者的临床疗效,嗝气、腹痛、腹胀、呕血/便血缓解时间,治疗前后临床症状评分,再出血发生情况及不良反应发生情况。结果:观察组患者近期总有效率显著高于对照组,临床症状与体征缓解时间均显著短于对照组,再出血发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者临床症状评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者临床症状评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:瑞巴派特三联疗法用于胃溃疡伴胃出血的近期疗效显著,可有效改善患者的消化道症状,降低再出血发生风险,且未增加不良反应的发生。

关键词 瑞巴派特;奥美拉唑;铝碳酸镁;胃溃疡;胃出血;疗效;安全性

Clinical Observation of Rebamipide Triple Therapy in the Treatment of Gastric Ulcer with Bleeding

ZHU Chenyu, YANG Zhenhua (Dept. of Gastrointestinal Surgery, the First College of Clinical Medical Science, There Gorges University/Yichang Central People's Hospital, Hubei Yichang 443000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of rebamipide triple therapy in the treatment of gastric ulcer with bleeding. METHODS: 130 patients with gastric ulcer with bleeding were randomly divided into control group (65 cases) and observation group (65 cases). Control group received Omeprazole enteric-coated capsule 20 mg, orally, twice a day+Aluminum magnesium carbonate tablet 500 mg, orally, once a day; observation group was additionally received Rebamipide tablet 0.1 g, orally, 3 times a day. They were treated for 12 weeks. Clinical efficacy, remission time of belching, abdominal pain, bloating, hematemesis/hematochezia, clinical symptom score before and after treatment, rebleeding and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, remission time of symptoms and signs were significantly shorter than control group, the incidence of rebleeding was significantly lower than control group, with statistical significances ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the clinical symptom score ($P>0.05$). After treatment, the clinical symptom scores in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with statistical significances ($P<0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Rebamipide triple therapy shows obvious short-term efficacy in the treatment of gastric ulcer with bleeding, which can effectively improve patients' gastrointestinal symptoms, reduce rebleeding risk, and does not increase the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Rebamipide; Omeprazole; Aluminum magnesium carbonate; Gastric ulcer; Gastric bleeding; Efficacy; Safety

胃溃疡是消化系统常见病与多发病之一,幽门螺杆菌感染、饮食、胃酸分泌异常、应激及遗传因素在其发生发展过程中发挥着关键作用^[1]。胃出血为胃溃疡的主要并发症类型之一,患者多表现为嗝气、腹痛、腹胀、呕血及便血等,严重者甚至出现穿孔,威胁患者生命安全^[2]。目前,临床治疗胃溃疡伴胃出血推荐采用药物保守治疗方案,但传统质子泵抑制剂联合胃黏膜保护剂的近期疗效欠佳,再出血发生率较高,无法满足临床需要^[3]。因此,如何有效缓解胃溃疡伴胃出血患者的临床症状与体

征,加快病情康复进程,降低再出血发生率已成为临床研究的重点。瑞巴派特为新型抗溃疡病新药,近年来已被证实在加快胃黏膜修复进程和改善胃部屏障功能方面效果确切,但有关其用于胃溃疡伴胃出血方面的研究仍较为缺乏^[4]。为此,在本研究中笔者观察了瑞巴派特三联疗法用于胃溃疡伴胃出血的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年2月—2016年2月我院收治的130例胃溃疡伴胃出血患者,按随机数字表法将所有患者分为对照组(65例)和观察组(65例)。对照组男性41例,女性

* 副主任医师。研究方向:胃肠外科。E-mail: 869195836@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:胃肠外科。电话:0717-6488451

24例;年龄30~58岁,平均年龄为(45.61±5.83)岁;溃疡病程1~13年,平均病程为(5.74±1.22)年;溃疡直径0.5~1.6 cm,平均直径为(0.98±0.24)cm。观察组男性43例,女性22例;年龄28~58岁,平均年龄为(45.52±5.85)岁;溃疡病程1~12年,平均病程为(5.67±1.25)年;溃疡直径0.5~1.7 cm,平均直径为(1.02±0.27)cm。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《中华胃肠病学》中关于胃溃疡的相关诊断标准^[5];②首次出现呕血/便血症状;③溃疡直径<2.0 cm。排除标准:①胃底或食管静脉曲张;②胃癌;③有胃肠道手术史;④酗酒;⑤严重肝、肾功能障碍;⑥对本研究所用药物过敏;⑦妊娠期或哺乳期妇女;⑧临床资料不全。

1.3 治疗方法

对照组患者给予奥美拉唑肠溶胶囊(海南海灵化学制药有限公司,规格:20 mg/粒,批准文号:国药准字H10920092)20 mg,口服,每日2次+铝碳酸镁片(拜耳医药保健有限公司,规格:500 mg/片,批准文号:国药准字H20013410)500 mg,口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予瑞巴派特片(浙江大冢制药有限公司,规格:0.1 g/片,批准文号:国药准字H20020541)0.1 g,口服,每日3次。两组疗程均为12周。

1.4 观察指标

观察两组患者嗝气、腹痛、腹胀、呕血/便血缓解时间,治疗前后临床症状评分,再出血发生情况及不良反应发生情况。临床症状评分标准见表1。

表1 临床症状评分标准

Tab 1 Clinical symptom score criteria

症状	0分	1分	2分	3分
嗝气	无	症状轻微,不影响正常生活	介于1分与3分之间,影响正常生活	症状严重,影响正常生活
腹痛	无	症状轻微,不影响正常生活	介于1分与3分之间,影响正常生活	症状严重,影响正常生活
腹胀	无	症状轻微,不影响正常生活	介于1分与3分之间,影响正常生活	症状严重,影响正常生活
呕血/便血	无	症状轻微,不影响正常生活	介于1分与3分之间,影响正常生活	症状严重,影响正常生活

1.5 疗效判定标准

治愈:呕血/便血症状基本消失,胃镜可见溃疡病灶完全愈合;显效:呕血/便血症状明显减轻,胃镜下溃疡病灶面积较治疗前缩小>75%;有效:呕血/便血症状有所减轻,胃镜下溃疡病灶面积较治疗前缩小>50%;无效:未达上述标准^[6]。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2

检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期临床疗效比较

观察组患者近期总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者近期临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of short-term clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	65	11	24	18	12	81.54
观察组	65	19	33	11	2	96.92*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者临床症状与体征缓解时间比较

观察组患者临床症状与体征缓解时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者临床症状与体征缓解时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 3 Comparison of the remission time of clinical symptoms and signs between 2 groups ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	<i>n</i>	嗝气	腹痛	腹胀	呕血/便血
对照组	65	4.56±0.92	5.06±1.48	6.78±1.51	3.31±0.84
观察组	65	3.10±0.75*	3.89±1.04*	5.20±1.17*	2.65±0.53*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后临床症状评分比较

治疗前,两组患者临床症状评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者临床症状评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后临床症状评分比较($\bar{x} \pm s, 分$)

Tab 4 Comparison of the scores of clinical symptoms and signs between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, score$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	65	10.54±2.28	7.11±1.60*
观察组	65	10.60±2.31	3.32±0.78**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$; vs. control group, * $P<0.05$

2.4 两组患者再出血发生率比较

对照组患者有8例出现再出血,再出血发生率为12.31%;观察组患者有1例出现再出血,再出血发生率为1.54%;观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

3 讨论

胃溃疡具有发病率高、反复迁延及恶变风险高等特点,已成为导致日常生活质量下降的消化系统疾病^[7]。

表5 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups(case)

组别	n	恶心呕吐	腹泻	头晕	肝功能异常	总发生率,%
对照组	65	4	1	1	0	9.23
观察组	65	5	0	1	1	10.77

患者在病情持续进展中极易出现胃出血症状,如不及时控制可能诱发低血容量性休克、穿孔,死亡风险极高。已有研究证实,胃溃疡发病机制主要由侵袭和防御两方面因素相互作用导致,其中病原菌感染、胃酸过量分泌及服用药物对于胃黏膜损伤属于侵袭因素,而胃黏膜屏障为防御因素;在侵袭因素强于防御因素时可导致胃溃疡发生;因此,胃溃疡伴胃出血治疗的关键在于有效抑制胃酸分泌,提高胃黏膜保护功能^[8]。

奥美拉唑为质子泵抑制剂,其因抑酸效果佳、起效快及毒副作用小等特点而被临床广泛用于治疗消化性溃疡^[9],其主要作用机制为抑制 H^+-K^+-ATP 酶活性,降低胃壁细胞对 H^+ 转运水平,从而发挥高效胃酸合成分泌抑制作用^[10]。铝碳酸镁是临床应用较为广泛的制酸类胃黏膜保护剂,其通过以晶格结构覆盖于溃疡面,有效阻滞胃酸及其他侵袭因素对创面的损伤;此外,该药还能刺激胃黏膜糖脂类中间产物合成,增加黏液中磷脂水平,进而有效降低胃液内胆酸浓度^[11]。但有临床研究显示,质子泵抑制剂联合铝碳酸镁治疗胃溃疡特别是合并胃出血者个体疗效差异较大,易反复发作^[12]。

瑞巴派特为新型多靶点胃黏膜保护剂,其能有效提高血管生成素合成水平,加快胃上皮细胞增殖速率,并对胃黏膜微小血管内皮细胞生长发挥直接刺激作用;同时,还可通过提高表皮生长因子及其受体表达水平,激活环氧化酶-丝裂原激活蛋白激酶途径,进而显著提高内源性前列腺素合成水平,增加胃黏膜血流灌注量和黏液糖蛋白复合物分泌量;其在清除氧自由基,降低局部炎症反应水平方面的作用亦被证实^[13]。

本研究结果显示,观察组患者近期总有效率显著高于对照组,临床症状与体征缓解时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义。治疗后,两组患者临床症状评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,瑞巴派特三联疗法用于胃溃疡伴胃出血的疗效显著,可有效改善患者的消化道症状。观察组患者再出血发生率显著低于对照组,差异有统计学意义。这证实,瑞巴派特三联疗法可降低再出血发生率,这可能与瑞巴派特可改善胃黏膜屏障功能,促进胃黏膜修复有关。已有研究显示,多种保护效应共同作用相较于传统胃黏膜保护剂,在促进胃黏膜屏障功能恢复方面优势更为明显^[14]。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这说明,瑞巴派特三联疗法并未增加不良反应的发生。

综上所述,瑞巴派特三联疗法用于胃溃疡伴胃出血的近期疗效显著,可有效改善患者的消化道症状,降低

再出血发生风险,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小、随访时间短,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 曾丽妮,练海燕,潘美云.培菲康联合三联疗法与含铋剂四联疗法在治疗幽门螺旋杆菌阳性消化性溃疡的疗效比较[J].世界华人消化杂志,2014,22(21):3174-3177.
- [2] Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains [J]. *Helicobacter*, 2012, 17(3):269-276.
- [3] Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis[J]. *Digestion*, 2011, 83(2):253-260.
- [4] 田笑笑,杜浩,郑玉峰,等.埃索美拉唑与瑞巴派特联合使用在预防非甾体抗炎药相关性胃黏膜损伤中的疗效研究[J].中国全科医学,2013,16(7):2047-2049.
- [5] 萧树东,许国铭.中华胃肠病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:353-353.
- [6] 莫翠毅,杨维忠.奥美拉唑联合克拉霉素、阿莫西林治疗老年消化性溃疡35例[J].中国老年学杂志,2014,34(2):478-479.
- [7] Singh D, Laya AS, Vaidya OU, et al. Risk of bleeding after percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(5):973-980.
- [8] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the maastricht IV/florence consensus report [J]. *Gut*, 2012, 61(4):646-664.
- [9] 夏永欣,尚品杰,刘晓政,等.奥美拉唑联合谷氨酰胺四联疗法治疗应激性溃疡的临床效果[J].世界华人消化杂志,2013,21(33):3762-3766.
- [10] Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(2):905-913.
- [11] 周劲峰,叶婷婷,张昌林.克拉霉素、阿莫西林、兰索拉唑三联疗法联合瑞巴派特治疗老年消化性胃溃疡效果及对胃黏膜形态学的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(21):6171-6173.
- [12] 罗晓霞.莫沙比利联合瑞巴派特治疗慢性萎缩性胃炎124例临床研究[J].实用医学杂志,2012,28(20):3452-3453.
- [13] Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T, et al. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(5):595-602.

艾拉莫德分别联合甲氨蝶呤和双醋瑞因对难治性类风湿关节炎患者相关指标的影响比较

李连菊*,王京旭(邢台市人民医院风湿免疫科,河北 邢台 054000)

中图分类号 R684.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0769-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.14

摘要 目的:比较艾拉莫德分别联合甲氨蝶呤和双醋瑞因对难治性类风湿关节炎(RRA)患者相关指标的影响。方法:98例RRA患者随机分为对照组(48例)和观察组(50例)。对照组患者口服艾拉莫德片25 mg,每日2次+甲氨蝶呤片初始剂量10 mg,每周1次,2周后增加至12.5 mg,并于第2个周期加量至15 mg,每周1次。观察组患者口服艾拉莫德片(用法用量同对照组)+双醋瑞因胶囊50 mg,每日2次。两组均以4周为1个周期,共治疗6个周期。观察两组患者治疗前后晨僵时间、28个关节压痛数、28个关节肿胀数、28个关节的疾病活动度(DAS28)评分、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、白细胞介素1(IL-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(TAOC)、早期血流峰值(E峰)、左室舒张晚期血流峰值(A峰)、E/A、左室射血分数(LVEF)及不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者晨僵时间、28个关节压痛数、28个关节肿胀数、DAS28评分、ESR、RF、IL-1、TNF- α 、CRP、VEGF、MDA、TAOC、A峰均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者SOD、E峰、E/A、LVEF均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:艾拉莫德联合双醋瑞因治疗RRA在改善患者心功能、氧化-抗氧化系统失衡及降低炎症反应作用方面均优于艾拉莫德联合甲氨蝶呤,而两者安全性相当。

关键词 难治性类风湿关节炎;艾拉莫德;甲氨蝶呤;双醋瑞因;心功能;炎症反应;安全性

Comparison of the Effects of Igaratimod Combined with Methotrexate and Diacerein Respectively on Related Indexes of Refractory Rheumatoid Arthritis

LI Lianju, WANG Jingxu (Dept. of Rheumatism and Immunology, People's Hospital of Xingtai, Hebei Xingtai 054000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effects of iguratimod combined with methotrexate and diacerein respectively on related indexes of refractory rheumatoid arthritis (RRA). METHODS: 98 RRA patients were randomly divided into control group (48 cases) and observation group (50 cases). Control group received Igaratimod tablet 25 mg, twice a day+Methotrexate tablet with initial dose of 10 mg, once a week, increased to 12.5 mg after 2 weeks, increased to 15 mg in the second courses, once a week. Observation group received Igaratimod tablet (the same dosage and usage with control group)+Diacerein granule 50 mg, twice a day. 4-week was a course, they were treated for 6 courses. Morning stiffness time, the numbers of 28 joints tenderness and swelling, 28 joint disease activity score (DAS28), erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), IL-1, vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor (TNF)- α , C-reaction protein (CRP), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAOC), early peak flow (peak E), left ventricular late flow peak flow (peak A), E/A and left ventricular ejection fraction (LVEF) before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: Before treatment, morning stiffness time, the numbers of 28 joints tenderness and swelling, DAS28 score, ESR, RF, IL-1, TNF- α , CRP, VEGF, MDA, TAOC and peak A in 2 groups were significantly lower than before treatment, and observation group was significantly lower than control group; SOD, peak E, E/A and LVEF in 2 groups were significantly higher than before treatment, and observation group was significantly higher than control group, with statistical significances ($P<0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Igaratimod combined with diacerein is superior to iguratimod combined with methotrexate in improving cardiac function, oxidation-antioxidant imbalance play and reducing inflammatory reactions in the treatment of RRA, with similar safety.

KEYWORDS Refractory rheumatoid arthritis; Igaratimod; Methotrexate; Diacerein; Cardiac function; Inflammatory reaction; Safety

[14] 张影,代宏勋,刘彦,等.瑞巴派特联合雷贝拉唑对拜阿司匹林相关性慢性糜烂性胃炎的疗效观察[J].四川医学,

2012,33(10):1762-1765.

(收稿日期:2016-06-28 修回日期:2016-12-21)

(编辑:陈宏)

* 副主任医师。研究方向:类风湿性关节炎。E-mail: 1806247750@qq.com