

铝碳酸镁联合奥美拉唑对比奥美拉唑治疗胃溃疡疗效和安全性的Meta分析^Δ

蔡林坤^{1*}, 彭卓崙^{2#}, 黄 适³, 黄雅兰¹, 陶丽芬¹, 蓝斯莹¹(1.广西中医药大学研究生学院, 南宁 530001; 2.广西中医药大学第一附属医院消化内科, 南宁 530023; 3.广西中医药大学附属瑞康医院消化内科, 南宁 530011)

中图分类号 R573.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)13-1841-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.13.23

摘要 目的:系统评价铝碳酸镁联合奥美拉唑对比奥美拉唑治疗胃溃疡的疗效和安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 PubMed、Embase、Medline、Cochrane 图书馆、中国知网、维普网和万方数据,检索时限均为自建库起至2018年8月,收集铝碳酸镁联合奥美拉唑(试验组)对比奥美拉唑(对照组)治疗胃溃疡的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的文献进行资料提取,并采用 Cochrane 系统评价手册5.0.1进行质量评价后,采用 Rev Man 5.3 统计学软件对有效率、不良反应发生率、胃溃疡出血复发率、临床症状改善所需时间、住院时间进行 Meta 分析。结果:共纳入 16 项 RCT,合计 1 802 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者有效率[RR=1.24, 95%CI(1.19, 1.29), $P<0.001$]显著高于对照组,胃溃疡出血复发率[RR=0.27, 95%CI(0.17, 0.45), $P<0.001$]、临床症状改善所需时间[MD=-2.04, 95%CI(-2.25, -1.83), $P<0.001$]、住院时间[MD=-4.25, 95%CI(-4.55, -3.95), $P<0.001$]均显著低于(短于)对照组,差异均有统计学意义;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.68, 95%CI(0.46, 1.02), $P=0.06$]。结论:与单用奥美拉唑相比,铝碳酸镁联合奥美拉唑可显著提高胃溃疡患者的临床治疗有效率,降低其胃溃疡出血复发率、缩短其临床症状改善所需时间以及住院时间,且不会增加不良反应发生率。

关键词 铝碳酸镁;奥美拉唑;胃溃疡;疗效;安全性;Meta 分析

Efficacy and Safety of Hydrotalcite Combined with Omeprazole versus Omeprazole for Gastric Ulcer: A Meta-analysis

CAI Linkun¹, PENG Zhuoyu², HUANG Shi³, HUANG Yalan¹, TAO Lifen¹, LAN Siying¹(1.Graduate School, Guangxi University of TCM, Nanning 530001, China; 2.Dept. of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, China; 3.Dept. of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of TCM, Nanning 530011, China)

- vant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity. Long-term results of two consecutive prospective protocol studies[J]. *Cancer*, 1990, 65(3): 439-445.
- [18] BACCI G, PICCI P, RUGGIERI P, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. The istituto rizzoli experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin[J]. *Cancer*, 1990, 65(11): 2539-2553.
- [19] WANG L, GEBHARDT M, RAINUSSO N. *Osteosarcoma: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and histology*[EB/OL].[2018-12-23].<http://www.uptodate.com/contents/osteosarcoma-epidemiology-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-histology>.
- [20] LUETKE A, MEYERS PA, LEWIS I, et al. Osteosarcoma treatment: where do we stand? A state of the art review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(4): 523-532.
- [21] BERNER K, JOHANNESSEN TB, BERNER A, et al. Time-trends on incidence and survival in a nationwide and unselected cohort of patients with skeletal osteosarcoma[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(1): 25-33.
- [22] ANNINGA JK, GELDERBLOM H, FIOCCO M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand?[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(16): 2431-2445.
- [23] 许静,徐康康.甲氨蝶呤神经系统毒性研究进展[J]. *中国药房*, 2010, 21(2): 176-179.

(收稿日期:2019-03-03 修回日期:2019-05-15)

(编辑:刘明伟)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of hydrotalcite combined with omeprazole for gastric ulcer, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Embase, Medline, the Cochrane library, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about hydrotalcite combined with omeprazole (trial group) versus omeprazole alone (control group) for gastric ulcer during the database establishment to Aug. 2018. After data extraction of included literatures met inclusion criteria, and quality evaluation with Cochrane evaluator manual 5.0.1, Meta-analysis was performed for response rate, the incidence of ADR, recurrence rate of gastric ulcer bleeding, needed time of clinical symptom improvement and hospitalization stays by using Rev Man 5.3 statistical software. **RESULTS:** A total of 16 RCTs, involving 1 802 patients were included. The results of Meta-analysis showed that response rate [RR=1.24, 95% CI(1.19, 1.29), $P<0.001$] of trial group was significantly higher than that of control group; recurrence rate of gastric ulcer [RR=0.27, 95% CI(0.17, 0.45), $P<0.001$], clinical symptom improvement time [MD=-2.04, 95% CI(-2.25, -1.83), $P<0.001$] and hospitalization time [MD=-4.25, 95% CI(-4.55, -3.95), $P<0.001$] of trial group were significantly lower or shorter than those of control group, with statistical significance. There was no statistical significance in the incidence of ADR [RR=0.68, 95% CI(0.46, 1.02), $P=0.06$] between 2 groups. **CONCLUSIONS:** Compared with omeprazole alone, hydrotalcite combined with omeprazole for gastric ulcer can obviously increase the clinical response rate, decrease the recurrence rate of gastric ulcer and shorten the needed time of clinical symptom improvement and hospitalization time, but do not increase the incidence of ADR.

KEYWORDS Hydrotalcite; Omeprazole; Gastric ulcer; Efficacy; Safety; Meta-analysis

胃溃疡(Gastric ulcer)是一种临床上发病率和复发率均较高的慢性消化系统疾病,临床表现为上腹部疼痛、腹胀、嗝气反酸等,严重时可伴有呕血及黑便,甚至可引发胃穿孔、胃出血、癌变等并发症,对患者的生命健康及生活质量造成了严重的影响^[1-2]。临床上治疗胃溃疡以抑酸为主要措施,常用药物奥美拉唑是一种质子泵抑制剂,但在临床实践中发现,单用奥美拉唑抑酸治疗效果并未十分理想^[3-4]。铝碳酸镁是一种抗酸药物,通过与胃液直接反应而发挥治疗作用^[5]。近年来,在胃溃疡的治疗中,药物选择成为了国内外研究人员关注的重点,临床上将铝碳酸镁与奥美拉唑联合治疗胃溃疡及其并发症作为一种新的治疗策略^[6]。多项研究报告,铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗胃溃疡的临床疗效及安全性,但各研究样本量较小且质量不高,对其疗效及安全性问题等方面的报道结果各异,所得结论参考价值有限。鉴于目前国内外仍无比较评价铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗胃溃疡的临床疗效及安全性的系统评价或Meta分析的相关文献,为进一步明确其临床应用价值,本研究采用系统评价和Meta分析的方法,对铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗胃溃疡的有效性和安全性进行综合评价,为其在临床的合理使用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否使用盲法,语种限定为中、英文。

1.1.2 研究对象 临床经消化内镜确诊为胃溃疡的患者,其性别、年龄、病程均不限。

1.1.3 干预措施 试验组采用铝碳酸镁与奥美拉唑联合治疗,对照组使用奥美拉唑治疗。

1.1.4 结局指标 ①有效率;②不良反应发生率;③胃溃疡出血复发率;④临床症状改善所需时间;⑤住院时

间。根据胃镜检查结果评估患者临床疗效^[1],痊愈为胃镜检查显示溃疡完全消失,胃黏膜未出现炎症;显效为胃镜检查显示溃疡面积减少 $>70\%$,胃黏膜炎症显著减轻;有效为胃镜检查显示溃疡面积减少 $10\% \sim 70\%$,胃黏膜炎症有所减轻;无效为胃镜检查显示溃疡面积减少或增多 $<10\%$,胃黏膜炎症未减轻,甚至病情加重。有效率(%)=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.1.5 排除标准 ①动物研究、综述、药动学以及药效学研究等;②试验设计不严谨或统计学方法运用不恰当者;③选择性报告结果者;④重复发表的文献;⑤除常规治疗外,加用其他治疗方法而影响结果判断者;⑥没有提及明确的临床疗效评价标准者。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Medline、Cochrane 图书馆、中国知网、维普网和万方数据。文献检索仅限于中文和英文。英文检索词包括:“Hydrotalcite”“Magnesium aluminum carbonate”“Omeprazole”“Gastric ulcer”,中文检索词包括“铝碳酸镁”“奥美拉唑”“胃溃疡”。检索时限均为自建库起至2018年8月。

1.3 资料提取

制作纳入文献信息采集表,查找纳入评价文献的全文,由两位研究者经统一培训后按规范的评价方法独立评价,逐篇阅读初选文献,填写单个文献信息采集表。提取的文献信息包括第一作者及发表年份、例数、干预措施、疗程、结局指标、是否采用盲法、是否采用分配隐藏、是否进行了随访、有无失访等。

1.4 文献质量评价

根据 Cochrane 系统评价手册 5.0.1 推荐的 RCT 的偏倚风险评价方法^[7]进行质量评价:①随机分配;②分配隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者使用盲法;④对结局指标的评估采用盲法;⑤对结果数据报告完整;⑥选择

性报告研究结果;⑦其他偏倚来源。由两位评价员根据以上条目对每篇文献进行评价,包括“偏倚低风险”“偏倚风险未知”“偏倚高风险”3个等级。针对每篇纳入文献,由两位评价者独立进行方法学质量评价,如遇分歧,则与第三人讨论解决。

1.5 统计学方法

使用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3软件进行统计分析。计数资料采用相对危险度(Risk ratio, RR)为效应指标,计量资料采用均数差(Mean difference, MD)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和95%置信区间(CI)。研究结果的异质性检验采用 χ^2 检验,若同质性好($I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型分析;若异质性较大($I^2 \geq 50\%$),则先进行异质性来源分析,然后根据可能出现的异质性因素进行亚组分析或敏感性分析,即采用随机效应模型和固定效应模型2个不同模型计算效应合并值的结论是否有显著性差异,若Z值相差不大,P值均有意义则说明结论是稳健的,可消除异质性。若异质性仍存在,但各试验具有临床同质性,则采用随机效应模型合并效应量。但如果研究间存在明显的临床异质性,则不进行合并,只对其进行描述性分析^[8]。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据检索策略初步检索出579篇相关文献,其中中文文献572篇,英文文献7篇。剔除重复文献319篇,阅读题目、摘要及全文后,剔除不符合纳入标准的文献,最终纳入16篇文献^[9-24],其中15篇^[10-24]为中文文献,1篇^[9]为英文文献。文献筛选流程见图1。

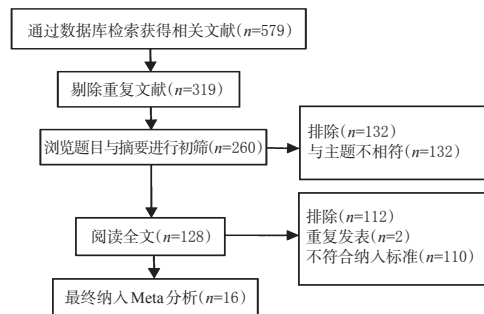


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究基本信息

16项研究合计1802例患者,其中试验组907例,对照组895例,纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	n		基线情况	干预措施		疗程,周	结局指标
	对照组	试验组		对照组	试验组		
Yang RQ(2017) ^[9]	24	24	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁1 g, tid+对照组干预措施	8	①
王霞(2018) ^[10]	43	43	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁0.5 g, bid+对照组干预措施	3	①②
李洪伟(2017) ^[11]	50	50	相似	奥美拉唑40 mg, bid	铝碳酸镁0.5 g, tid+对照组干预措施	4	①
杨静(2015) ^[12]	74	74	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁1 g, tid+对照组干预措施	8	①②
段霞(2015) ^[13]	25	25	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁2 g, tid+对照组干预措施	4	①②
谢代刚(2018) ^[14]	25	25	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁1 g, qd+对照组干预措施	2	①②③④⑤
李晓伟(2018) ^[15]	41	41	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁0.1 g, qd+对照组干预措施	2	①②③④⑤
刘天龙(2017) ^[16]	200	200	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁0.1 g, qd+对照组干预措施	2	①④
李华伟(2016) ^[17]	45	45	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁0.1 g, qd+对照组干预措施	2	①②③④⑤
赵明翀(2016) ^[18]	39	39	相似	奥美拉唑10 mg, bid	铝碳酸镁0.02 g, bid+对照组干预措施	12	①
陈素红(2016) ^[19]	80	80	相似	奥美拉唑20 mg, qd	铝碳酸镁1 g, tid+对照组干预措施	2	①
杨景帅(2016) ^[20]	50	50	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁0.1 g, bid+对照组干预措施	2	①②③
刘蜀林(2016) ^[21]	47	47	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁1 g, qd+对照组干预措施	8	①②
杨洁(2015) ^[22]	70	70	相似	奥美拉唑40 mg, bid	铝碳酸镁0.1 g, qd+对照组干预措施	4	①②③
张安民(2015) ^[23]	50	50	相似	奥美拉唑20 mg, bid	铝碳酸镁0.5 g, tid+对照组干预措施	12	①
邹彦(2015) ^[24]	32	44	相似	奥美拉唑10 mg, bid	铝碳酸镁0.02 g, bid+对照组干预措施	12	①②③

2.3 文献质量评价结果

16项研究均为RCT。16项研究^[9-24]均使用正确的随机方法,包括计算机随机、中心随机方法;1项研究^[12]提及使用双盲方法;所有研究^[9-24]的统计学方法均正确,组间分配均平衡;4项研究^[12,14-15,17]报道了治疗后随访情况,其余研究均未对退出、随访及失访等予以详细报道,详见图2、图3。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 有效率 16项研究^[9-24](1802例患者)报道了有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.19, I^2=24\%$),采

用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.24, 95% CI(1.19, 1.29), $P < 0.001$], 详见图4。

2.4.2 不良反应发生率 10项研究^[10,12-15,17,20-22,24](916例患者)报道了不良反应发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.63, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=0.68, 95% CI(0.46, 1.02), $P=0.06$], 详见图5。

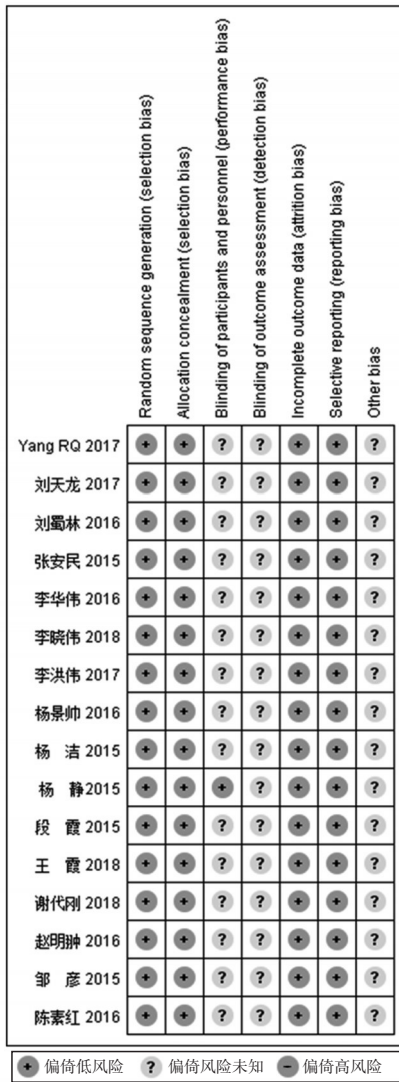


图2 偏倚风险总结

Fig 2 Summary of risk of bias

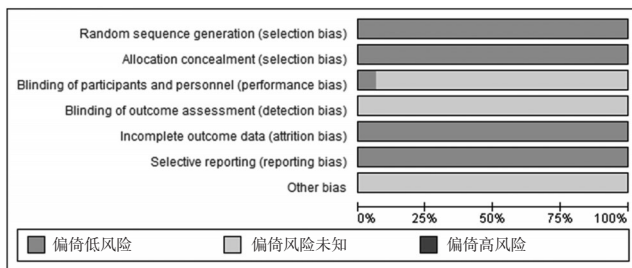


图3 偏倚风险条图

Fig 3 Bar plot of risk of bias

2.4.3 胃溃疡出血复发率 6项研究^[14-15, 17, 20, 22, 24](538例患者)报道了胃溃疡出血复发率,各研究间无统计学异质性($P=0.93, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者胃溃疡出血复发率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.27, 95%CI(0.17, 0.45), $P<0.001$],详见图6。

2.4.4 临床症状改善所需时间 4项研究^[14-17](622例患者)报道了临床症状改善时间,各研究间无统计学异质

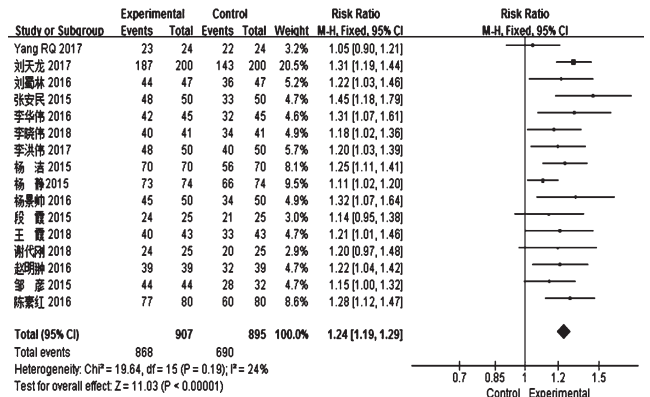


图4 有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of response rate

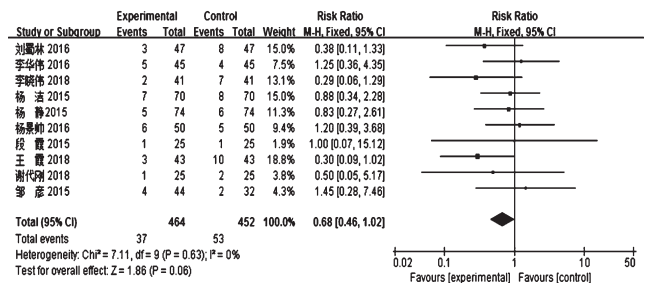


图5 不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR

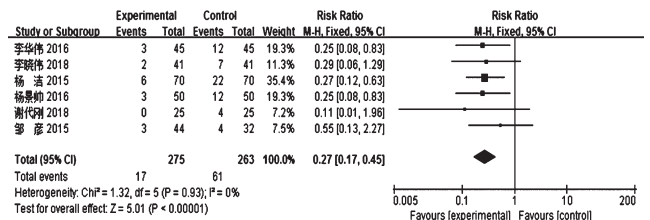


图6 胃溃疡出血复发率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of recurrence rate of gastric ulcer bleeding

性($P=0.47, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者临床症状改善所需时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.04, 95%CI(-2.25, -1.83), $P<0.001$],详见图7。

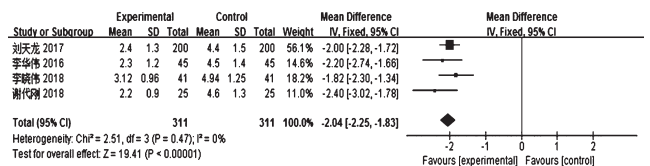


图7 临床症状改善所需时间的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of needed time of clinical symptom improvement

2.4.5 住院时间 3项研究^[14-15, 17](222例患者)报道了住院时间,各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果

显示, 试验组患者住院时间显著短于对照组, 差异有统计学意义 [MD = -4.25, 95% CI (-4.55, -3.95), $P < 0.001$], 详见图 8。

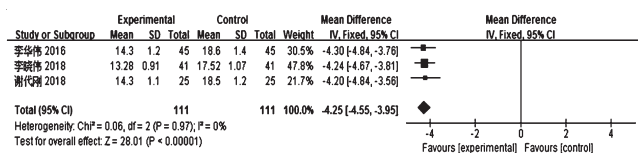


图 8 住院时间的 Meta 分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of hospital stays

2.5 发表偏倚分析

本研究中的观察指标胃溃疡出血复发率、临床症状改善时间及住院时间因纳入文献不足 10 篇未进行发表偏倚分析, 最终选取有效率和不良反应发生率为指标, 绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析, 结果见图 9、图 10。

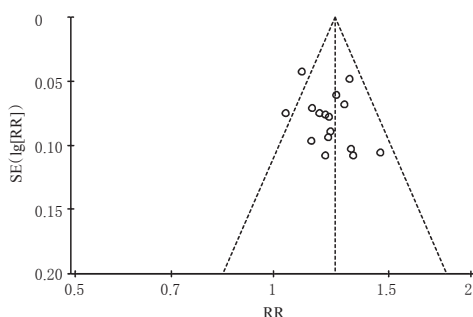


图 9 有效率的倒漏斗图

Fig 9 Inverted funnel plot of response rate

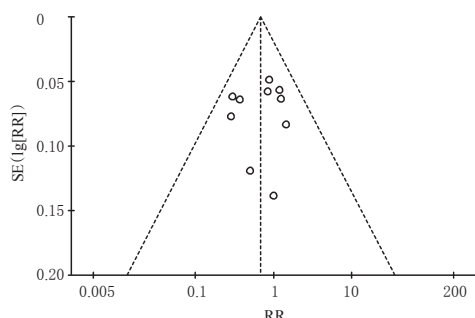


图 10 不良反应发生率的倒漏斗图

Fig 10 Inverted funnel plot of the incidence of ADR

由图 9 可知, 各研究散点分布在倒漏斗图顶部, 个别向周围分散, 分布不均匀, 提示纳入研究中有效率存在发表偏倚的可能性较大。由图 10 可知, 各研究散点均在倒漏斗图范围内, 向中间集中, 分布均匀, 提示纳入研究中不良反应发生率存在发表偏倚的可能性较小。

3 讨论

胃溃疡是位于贲门与幽门之间的慢性消化性溃疡, 具有难治愈、易复发、易癌变的特点。近年来胃溃疡的发生率呈升高趋势^[25]。胃溃疡的发病和复发机制较为复杂, 目前尚未完全阐明。一般认为其发病病因主要与两类因子之间的失衡密切相关, 一种是胃黏膜攻击因

子, 包括幽门螺杆菌(HP)感染、胃酸、胃蛋白酶和非类固醇类抗炎药等; 另一种是胃黏膜保护因子, 主要包括血管内皮生长因子、表皮生长因子、前列腺素、碱性成纤维因子等^[26]。对于胃溃疡发病机制主要可概括为以下几个方面: 首先是 HP 感染, HP 能够产生大量的抗原性物质, 产生尿素酶分解尿素, 导致上皮损伤, HP 感染可以使胃黏膜表面的活性物质以及卵磷脂浓度显著降低, 从而损伤胃黏膜。其次是胃酸和胃蛋白酶增多, 其作用机制主要是由于机体迷走神经运动纤维的功能低下, 胃内容物排空延缓, 进而导致胃酸和胃蛋白酶分泌增多, 最终形成胃溃疡。最后是黏膜屏障的损害, 当机体的防御功能由于十二指肠内容物返流入胃等原因遭到破坏而下降时, 胃酸和胃蛋白酶就会直接与胃黏膜接触, 并且对胃黏膜进行自我消化, 导致胃溃疡的发生^[27]。

针对胃溃疡的发病机制, 其治疗主要以根除 HP 感染、抑制胃酸分泌及保护胃黏膜为主。因此在临床上针对 HP 感染的胃溃疡患者可以先根除 HP, 再接着给予抑制胃酸分泌及保护胃黏膜治疗, 或许收效更佳。奥美拉唑作为质子泵抑制剂, 表现为弱碱性, 在细胞稳定性上有积极作用, 其可直接作用于胃黏膜顶端膜细胞壁以及在酸性环境壁细胞管泡中进行集聚, 达到抑制胃酸分泌, 修复溃疡创面的作用^[28]。但是如果患者长期服用奥美拉唑, 随着疗程的增加, 会增加不良反应的发生率, 不良反应可累及机体多个器官或系统, 以皮肤及其附件损害、精神系统损害和全身性损害为主, 临床上不良反应主要表现为瘙痒、皮疹、谵语、烦躁、发热、心悸、过敏性休克、白细胞减少等^[29-30]。铝碳酸镁作为一种弱碱性抗酸剂, 具有中和胃酸、保护胃黏膜的作用, 其能促进前列腺素的合成, 增加胃黏膜血流量, 刺激胃黏膜分泌 HCO_3^- , 增强黏膜修复作用^[31]。因此这两种药联用后可以通过奥美拉唑从源头上抑制胃酸分泌, 通过铝碳酸镁把已经存在的胃酸进行中和, 标本兼顾, 迅速提高胃内 pH 值, 从而达到治疗目的, 这也是单独用药与联合用药疗效差别之所在。

笔者通过全面检索铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗胃溃疡的相关文献, 结合上述 Meta 分析结果显示, 试验组患者治疗有效率显著高于对照组, 不良反应发生率与对照组相当, 胃溃疡出血复发率显著低于对照组, 临床症状改善所需时间和住院时间显著短于对照组。

本研究存在以下不足: (1) 所纳入的文献数量有限, 且纳入的研究样本量较小; (2) 部分纳入分析的研究未阐述分配隐藏方法, 存在选择偏倚可能; (3) 部分纳入分析的研究未描述盲法, 存在实施偏倚可能; (4) 部分纳入分析的研究未详细报道退出、随访及失访情况, 从而使研究质量受到影响。

综上所述, 与单用奥美拉唑相比, 铝碳酸镁与奥美拉唑联合在胃溃疡的治疗中可明显提高临床治疗有效率且不会增加其不良反应发生率, 能够显著降低其胃溃

疡出血复发率,同时可以缩短其临床症状改善所需时间及住院时间。受纳入研究方法学限制,该结论有待更多的多中心、大样本、高质量研究证实。

参考文献

- [1] SYKES BW, SYKES KM, HALLOWELL GD. A comparison of two doses of omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome: a blinded, randomised, clinical trial[J]. *Equine Vet J*, 2014, 46(4): 416-421.
- [2] LAU JY, SUNG J, HILL C, et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality[J]. *Digestion*, 2008, 84(2): 102-113.
- [3] FORNAI M, COLUCCI R, ANTONIOLI L, et al. Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID treatment: characterization of molecular mechanisms[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(1): 59-67.
- [4] KANGWAN N, PARK JM, KIM EH, et al. Quality of healing of gastric ulcers: natural products beyond acid suppression[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(1): 40-47.
- [5] 刘天扬, 杨杨, 吴雨川, 等. 铝碳酸镁片及咀嚼片的制酸速度研究[J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(11): 2087-2092.
- [6] 和冰. 奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血的临床研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(50): 9829-9832.
- [7] HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*[EB/OL]. [2018-03-06]. <http://www.cochrane-handbook.org>. 2008.
- [8] 黄雅兰, 黄国东, 蔡林坤, 等. 羟苯磺酸钙联合 RAAS 阻断剂治疗早期糖尿病肾病的 Meta 分析[J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(11): 1484-1489.
- [9] YANG RQ, MAO H, HUANG LY, et al. Effects of hydro-talcite combined with esomeprazole on gastric ulcer healing quality: a clinical observation study[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(7): 1268-1277.
- [10] 王霞. 铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗活动期胃溃疡的临床观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(3): 375-376.
- [11] 李洪伟. 铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗活动期胃溃疡的临床分析[J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36(4): 82.
- [12] 杨静. 活动期胃溃疡应用奥美拉唑与铝碳酸镁联合治疗的临床研究[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(20): 143-144.
- [13] 段霞, 张景波. 铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗活动期胃溃疡临床疗效观察[J]. *医学信息*, 2015, 28(7): 300.
- [14] 谢代刚, 汪蓓蓓, 邵礼成. 奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血的疗效观察[J]. *实用临床医学*, 2018, 19(5): 26-27, 42.
- [15] 李晓伟. 奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血的临床效果及护理[J]. *海峡药学*, 2018, 30(8): 89-90.
- [16] 刘天龙. 奥美拉唑联合铝碳酸镁对胃溃疡合并胃出血治疗的效果观察[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(75): 14782-14783.
- [17] 李华伟, 王立军, 张英. 奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血患者的临床效果及安全性评价[J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(6): 1050-1052.
- [18] 赵明翀. 奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血的疗效分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(49): 189-191.
- [19] 陈素红. 奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血的临床观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(32): 57-58.
- [20] 杨景帅. 铝碳酸镁联合奥美拉唑对胃溃疡合并胃出血的疗效分析[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(15): 154-155.
- [21] 刘蜀林. 铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗胃溃疡合并胃出血临床观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2016, 26(6): 88-89.
- [22] 杨洁. 奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(36): 43-44.
- [23] 张安民, 刘同军. 铝碳酸镁联合奥美拉唑对胃溃疡合并胃出血的疗效分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(84): 69-70.
- [24] 邹彦, 应岩富, 林才毓. 铝碳酸镁联合奥美拉唑对胃溃疡合并胃出血的疗效分析[J]. *中国药师*, 2015, 18(4): 611-613.
- [25] KOUITCHEU MABEKU LB, NANFACK NB, EYOUM BB, et al. Anti-helicobacter pylori and antiulcerogenic activity of aframomum pruinose seeds on indomethacin-induced gastric ulcer in rats[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2017, 55(1): 929-936.
- [26] 刘伟志, 裴玲燕, 王汉淙, 等. 胃溃疡合并出血发病及治疗机制研究进展[J]. *新疆医科大学学报*, 2013, 36(12): 1832-1835.
- [27] 蔡家乐. 消化性溃疡发病机制、诊断、治疗进展分析[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2011, 13(14): 10.
- [28] CHUNLERTLITH K, LIMPAPANASIT U, MAIRIANG P, et al. Outcomes of a randomized controlled trial comparing modified high dose omeprazole and amoxicillin triple therapy with standard triple therapy for helicobacter pylori eradication[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(4): 927-932.
- [29] 王子娟, 张弋. 奥美拉唑的不良反应[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(6): 842-845.
- [30] 项迎春, 徐旭东. 奥美拉唑致不良反应 96 例文献分析[J]. *中国药房*, 2008, 19(11): 863-864.
- [31] TARNAWSKI A, AHLUWALIA A, JONES MK. Gastric cytoprotection beyond prostaglandins: cellular and molecular mechanisms of gastroprotective and ulcer healing actions of antacids[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(1): 126-132.

(收稿日期: 2019-01-01 修回日期: 2019-04-01)

(编辑: 刘明伟)