

文章编号: 1672-3384 (2004) -05-0001-03

## 消化性溃疡治疗新理念

【作者】 胡伏莲 董欣红

北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R573.1; R453.9

【文献标识码】 B

### 1 幽门螺杆菌的发现是消化性溃疡病因学和治疗学上的一场革命

消化性溃疡的发病机制非常复杂, 通常认为溃疡的发生是因为损害因素与防御因素之间的失衡。损害因素包括胃酸、胃蛋白酶、幽门螺杆菌、非甾体抗炎药、酒精、吸烟、胆汁反流及炎性介质等; 防御因素包括胃黏膜——黏液屏障、重碳酸盐、磷脂、黏膜血流、细胞更新、前列腺素和表皮生长因子等。在攻击因子中胃酸起着主导作用, 早在 1910 年 Schwartz 就有名言“没有胃酸就没有溃疡”。胃酸一直在消化性溃疡的发病机制中占据统治地位, 针对胃酸的治疗一直是治疗消化性溃疡的主要手段。在幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 未被发现之前, 几乎所有的消化性溃疡都被认为是原因不明的复发性疾病。应用抑制胃酸分泌的药物或者维持治疗都可以使溃疡愈合, 而一旦停止治疗则溃疡很快复发。因此以往的观点认为消化性溃疡是一种不可治愈的疾病, 只能通过抗酸剂或抑酸剂暂时使溃疡愈合, 而不能治愈。季节变化, 精神紧张或劳累等因素可引起溃疡复发。自从 1982 年 Warren 和 Marshall 从慢性活动性胃炎病人的胃黏膜中分离出 Hp 之后, 有些学者就提出“没有 Hp 就没有溃疡”, “没有 Hp 就没有溃疡复发”。Hp 的发现使消化性溃疡在病因学和治疗学上面临着—场革命, 根除 Hp 可以防止溃疡的复发。国内外大量临床研究证实, 根除 Hp 后可以降低或防止胃及十二指肠溃疡的复发。Mohamed 集成分析了 700 例十二指肠溃疡患者的复发情况, Hp 未根除患者 1 年内溃疡的复发率为 80%, 而 Hp 根除患者复发率仅为 4%,

胃溃疡亦如此。我们过去的一组研究亦证实, Hp 根除者溃疡完全愈合, 未根除者其愈合率为 61.9%。随访半年, Hp 根除者半年内无复发, 一年内复发率为 4%; Hp 未根除者半年内复发率为 58%, 一年内全部复发。北京地区对于 Hp 的根除治疗有一个多中心的临床研究, 248 例十二指肠溃疡患者作 Hp 根除治疗, 并随访一年内的溃疡复发率。其研究结果表明, Hp 根除组溃疡复发率仅 2.3%, 而 Hp 未根除组一年内复发率为 58.9%。Schwartz 的名言“没有胃酸就没有溃疡”至今沿用不衰, 而“没有 Hp 就没有溃疡”目前尚有争论。因为从整体上来说, 大约 5%~15% 的消化性溃疡没有合并 Hp 感染, 但停用抑酸药物溃疡复发。根除 Hp 之后可以明显降低溃疡复发率或使溃疡治愈这一事实已被大家普遍认可。

### 2 针对胃及十二指肠黏膜屏障损害的治疗是治疗消化性溃疡的基本手段

在消化性溃疡的发病机制中, 胃及十二指肠黏膜屏障的损害在消化性溃疡的发生中起着十分重要的作用。一个健康的黏膜屏障不会有溃疡形成, 溃疡的发生是黏膜屏障破坏的结果。所谓胃黏膜的防御机制是指胃黏膜有抵御各种物理和化学损伤的机能。它包括黏液、碳酸氢盐的分泌, 胃上皮细胞间的紧密连接及脂蛋白层, 胃黏膜血流及细胞的更新。当这些防御功能降低或破坏, 就可能导致溃疡形成。除了胃酸和 Hp 是损害胃及十二指肠黏膜屏障的主要原因之外, 还有各种理化因素、药物因素、胆盐、乙醇、浓茶及咖啡等, 都有可能损伤胃及十二指肠黏膜, 破坏其防御功能。药物因素, 如

解热镇痛药、抗癌药、某些抗生素、肾上腺皮质激素,特别是NSAIDs(阿司匹林),长期摄入可以诱发溃疡,原有溃疡者可使溃疡不愈或增加溃疡的复发率,以及出血、穿孔等合并症的发生率。长期服用NSAIDs患者中,约50%内镜观察有胃及十二指肠黏膜糜烂和(或)出血,5%~30%有消化性溃疡。正如前面所提及,约有5%~15%的消化性溃疡并无Hp感染,这些病人主要与长期服用NSAIDs等药物有关。NSAIDs损害胃黏膜的机制主要有两个:①破坏胃黏膜屏障。因为NSAIDs多系弱酸脂溶性药物,能直接穿过胃黏膜屏障,导致 $H^+$ 反弥散,造成黏膜损伤;②抑制前列腺素的合成,削弱黏膜的保护机制。所以,针对胃及十二指肠黏膜屏障损害的治疗是消化性溃疡治疗的基本手段。

### 3 消化性溃疡治疗新策略

随着人们对溃疡病发病机制的新认识,对溃疡病的治疗策略亦有新的变更。Hp的发现使消化性溃疡在病因学和治疗学上面临着一场革命,根除Hp可以防止溃疡复发,Hp相关性十二指肠溃疡可以治愈。但Schwartz的名言“没有胃酸就没有溃疡”至今沿用不衰,抑制胃酸分泌的药物始终是治疗溃疡病的主要手段,而保护胃及十二指肠黏膜屏障,加强防御功能乃是消化性溃疡治疗的基本方法。消化性溃疡患者病因可有不同,治疗也不尽相同,但其目的都在于消除病因、解除症状、愈合溃疡、防止复发和避免并发症。所以主要有以下3个治疗原则。

#### 3.1 降低胃酸

降低胃酸分泌的药物包括抗酸药和抑酸药两类。

3.1.1 抗酸药 主要是一些碱性制剂,其作用是中和胃酸,如氢氧化铝、铝碳酸镁等。其治疗作用在于结合和中和 $H^+$ ,从而减少 $H^+$ 向胃黏膜反弥散,同时减少进入十二指肠的胃酸;提高胃内pH,降低胃蛋白酶的活性。因此抗酸药不仅可缓解溃疡疼痛,并且能促进溃疡愈合。可溶性抗酸药止痛效果快,但长期大量应用时,副作用较大。如碳酸氢钠

易发生碱中毒;碳酸钙易发生酸反跳及乳碱综合征;氢氧化铝会出现便秘,长期铝蓄积;氧化镁可致腹泻,与氢氧化铝合用可避免各自副作用。目前常用抗酸药的复方制剂,如胃舒平(复方氢氧化铝片),乐得胃,胃必治(复方铝酸铋),胃必妥,铝碳酸镁可以减少或避免单一制剂的副作用。

3.1.2 抑酸药 主要有两大类: $H_2$ 受体拮抗剂和质子泵抑制剂(PPI)。胃酸主要是由壁细胞产生,壁细胞上存在3种受体:乙酸胆碱受体、 $H_2$ 受体和胃泌素受体。因为乙酸胆碱受体拮抗剂有较多的副作用,并且抑酸作用不强,因此一般不单独用于消化性溃疡,而是用于临时止痛或辅助治疗,如:哌仑西平(疗效同西咪替丁)、普鲁苯辛(溴丙氨气林)、阿托品、山莨菪碱(654-2)、服止宁(甲溴贝那替秦)、颠茄等。 $H_2$ 受体拮抗剂选择性竞争结合 $H_2$ 受体,从而使壁细胞内cAMP产生及分泌胃酸减少,故对治疗消化性溃疡有效。西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁分别为第一、二、三代 $H_2$ 受体拮抗剂,其中雷尼替丁较西咪替丁抗酸能力强5~10倍,副作用少;法莫替丁的抗酸能力是雷尼替丁的7倍;尼扎替丁、罗沙替丁是两种新型的 $H_2$ 受体拮抗剂,口服后生物利用度大大提高,目前国外已有使用。胃酸分泌最后一步是壁细胞分泌膜内质子泵驱动细胞内 $H^+$ 与小管内 $K^+$ 交换。PPI阻断 $H^+$ 从壁细胞转移至胃腔,阻断胃酸分泌的最后一个环节。PPI主要包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑等,由于PPI有强大的抑酸作用,并且持续时间长,可以维持胃内低酸环境,因此对消化性溃疡更为有效,可以更迅速地控制症状、促使溃疡愈合。对于十二指肠溃疡,此类药物治疗2~4周,溃疡愈合率可达75%~100%。但其长期应用的安全性一直受人们关注。

#### 3.2 保护胃及十二指肠黏膜

常用的胃黏膜保护剂有硫糖铝、前列腺素(EGF),枸橼酸铋钾、吉法酯(惠加强)、替普瑞酮、瑞巴派特、麦滋林及醋氨己酸锌等。胃黏膜保护剂种类很多,但总的作用机制为刺激前列腺素、

黏液分泌, 增加胃黏膜氨基己糖含量, 促进胃黏膜血流及增加碳酸氢盐分泌等。

### 3.3 根除幽门螺杆菌

2000 年欧洲 Hp 研究协作组于 Maastricht 关于 Hp 感染的治疗有一个共识报告, 其中提出了治疗的新观点。就 Hp 感染的治疗问题关键在于: ①什么人应该治疗? ②如何治疗? ③Hp 感染是一个公众健康问题。在 Maastricht 2 的共识中, 专家们强调 Hp 感染治疗的适应证应该与推荐治疗的科学依据相结合。其科学依据分为 5 个等级, I 级依据充分, 递增级别则依据减少。Maastricht 2 共识中强烈推荐消化性溃疡为 I 级 Hp 根除适应证。Maastricht 2-2000 年共识报告推荐: PPI 或雷尼替丁枸橼酸铋 (RBC) 标准剂量十克拉霉素 (C) 500mg 十阿莫西林 (A) 1 000mg 或甲硝唑 (M) 500mg, 每日 2 次, 疗程 7d, 为一线治疗方案。当一线治疗方案失败时, 则用四联疗法 (即补救疗法), 四联疗法由 PPI 十含铋三联组成, 对四联疗法失败者应做具体分析或转诊治疗。

以下是 2003 年安徽桐城全国 Hp 共识会议根除 Hp 推荐的治疗方案。一线方案: ①PPI/RBC(标准剂量)+A(1.0)+C(0.25)bid×7d; ②PPI/RBC(标准剂量)+M(0.4)+C(0.25)bid×7d; ③PPI/RBC(标准剂量)+A(1.0)+F(0.1)/M(0.4)bid×7d; ④B(标准剂量)+F(0.1)/M(0.4)+C(0.5)bid×7d; ⑤B(标准剂量)+M

(0.4)+T(0.5)bid×14d; ⑥B(标准剂量)+M(0.4)+A(0.5)bid×14d 也可以 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂替代 PPI (如西米替丁 400mg、雷尼替丁 150mg、法莫替丁 20mg), 但根除率可能会有所降低。方案中 PPI 使用剂量为埃索美拉唑 (E) 20mg、雷贝拉唑 (R) 10mg、兰索拉唑 (L) 30mg。奥美拉唑 (O) 20mg; RBC350mg。二线方案: ①PPI(标准剂量, 0.75~1.0)+B(标准剂量)+M(0.4tid)+T bid×(7~14)d ②PPI(标准剂量, 0.75~1.0)+B(标准剂量)+F(0.1)+T bid×(7~14)d。

注: B: 铋剂 (枸橼酸铋钾、果胶铋等); F: 呋喃唑酮; T: 四环素

当一线治疗失败时则用二线治疗, 二线治疗为补救治疗方案。以上只是推荐方案, 具体治疗时因病人而异, 在医生指导下进行治疗。

### 【参考文献】

- [1] 北京地区幽门螺杆菌多中心临床协作组. 不同组合的三联疗法对幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡疗效及一年随访研究. 中华医学杂志, 2004, 84 (17): 1161~1170
- [2] 中华医学会消化病学分会. 对幽门螺杆菌若干问题的共识意见. 中华医学杂志, 2003, 84 (6): 522~523
- [3] Malfertheiner R, Megraud F, O' Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16 (2): 167~180

(上接第 60 页)

疗程结束时(5d)有 91.67%缓解。②慢性腹泻时试验组服药后 3d 内有 37.5%患者缓解, 于疗程结束后(14d)有 91.67%缓解, 与对照组比较有显著差异 ( $P=0.0395$ ), 试验组优于对照组。③腹泻伴随症状包括腹痛、腹胀、里急后重、食欲不振、恶心、呕吐、发热等, 治疗后积分明显下降, 与对照组比较  $P>0.05$ 。④肠道菌群数量 (对数值) 治疗前后比较的研究证实, 双歧杆菌降低的患者, 枯草杆菌、屎肠球菌二联活菌肠溶胶囊可促进双歧杆菌生长, 治

疗前后差异显著 ( $P<0.01$ ), 试验组优于对照组, 但对慢性腹泻组患者, 治疗前双歧杆菌数量正常者, 服药后双歧杆菌不再增加。通过 144 例急慢性腹泻治疗研究证实枯草杆菌、屎肠球菌二联活菌肠溶胶囊治疗成年人急慢性腹泻有效、安全。

### 【参考文献】

- [1] 王惠吉, 梁晓梅, 于中麟, 等. 枯草杆菌屎肠球菌二联活菌胶囊治疗急慢性腹泻的疗效及安全性. 中国新药杂志, 2004, 13 (5): 452~455