

## · 药物临床 ·

# 铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗活动期胃溃疡的随机、平行对照、多中心临床研究

铝碳酸镁研究协作组

**【摘要】 目的** 比较铝碳酸镁咀嚼片(商品名:达喜®)联用奥美拉唑或单用奥美拉唑治疗成人活动期胃溃疡患者的临床症状改善情况、内镜下溃疡愈合率以及组织学溃疡愈合质量。**方法** 采用多中心、随机、平行对照研究,将 88 例经胃镜证实伴幽门螺杆菌感染的成人活动期胃溃疡患者,随机分为试验组(45 例)和对照组(43 例)。治疗第 1 周,两组均予幽门螺杆菌根除三联疗法,试验组同时给予铝碳酸镁咀嚼片每次 1000 mg,每日 4 次嚼服。第 2~6 周,试验组给予铝碳酸镁(剂量服法同前)联合奥美拉唑胶囊 20 mg,每晨 1 次口服。对照组仅给予奥美拉唑胶囊 20 mg,每晨 1 次口服。第 7~8 周,试验组继续给予铝碳酸镁咀嚼片(剂量服法同前),对照组停药。**结果** 首次服药后上腹痛消失时间对照组为 2 d,试验组仅 0.5 d,两组间差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。治疗第 1 周末,试验组改善腹痛、腹胀、反酸、嗝气、呕吐的发生频率显著优于对照组( $P < 0.05$ ),试验组改善腹痛程度亦显著优于对照组( $P < 0.01$ )。治疗 8 周后,两组内镜下溃疡愈合总有效率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。病理组织学检查显示试验组腺体密度和腺管形态恢复显著优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 治疗活动期胃溃疡,在质子泵抑制剂有效抑酸基础上,联合应用兼有抗酸、抗胆汁作用的胃黏膜保护剂铝碳酸镁,能更快缓解多种临床症状,尤其是迅速缓解胃痛。加用铝碳酸镁能显著促进胃黏膜组织形态结构的恢复,提高溃疡愈合质量。

**【关键词】** 胃溃疡; 幽门螺杆菌感染; 铝碳酸镁; 溃疡愈合质量

**Evaluation of hydrotalcite combined with omeprazole in treatment of gastric ulcer: A multi-center, randomized, controlled clinical trial** Talcid Research Group

Corresponding author: YUAN Yao-zong, Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical symptoms relief, ulcer healing rate and the histologic quality of ulcer healing after the treatment of hydrotalcite (Talcid®) combined with omeprazole or omeprazole alone in the patients with active gastric ulcer. **Methods** A multi-center, randomized, parallel controlled clinical study was conducted. Eighty-eight patients with active gastric ulcer and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection were randomized into the study group ( $n=45$ ) and control group ( $n=43$ ). In the 1st week, both of the two groups received *H. pylori* eradication regimen. The study group received hydrotalcite 1.0 g four times a day additionally. In the 2nd to 6th week, the study group received omeprazole 20 mg once a day with hydrotalcite 1.0 g four times a day, the control group only received omeprazole 20 mg once a day. In the 7th to 8th week, the study group received hydrotalcite (dose as above) and the control group with no drugs. **Results** After the first dose, the study group relieved the abdominal pain in 0.5 day, while the control group in 2 days ( $P < 0.001$ ). At the end of first week, the study group was significantly more effective than the control group in reducing frequencies of abdominal pain, abdominal distension, heartburn, acid reflux and belching. The study group was significantly more effective than the control group in reducing severity of abdominal pain as well. There was no significant difference between the two groups on the ulcer healing rate evaluated by endoscopy. A better mucosa restoration on gland density and morphology was observed in the study group ( $P < 0.05$ ) at the end of 8 weeks. **Conclusion** In active gastric ulcer, the treatment of combined with omeprazole can better relieve the dyspeptic symptoms and improve the quality of ulcer healing on histology as well.

**【Key words】** Gastric ulcer; *Helicobacter pylori* infection; Hydrotalcite; Quality of ulcer healing

消化性溃疡是临床常见病和多发病,因胃黏膜攻击因子过强和(或)防御修复因子减弱,失平衡而引发。目前主要治疗手段是抑制胃酸分泌和根除幽门螺杆菌(*Hp*),注重于抑制攻击因子。铝碳酸镁(商品名:达喜®)是一种兼有抗酸、抗胆汁作用的胃黏膜保护剂,能显著增强胃黏膜防御修复因子。本研究观察在 *Hp* 根除及质子泵抑制剂(PPI)有效抑酸基础上,加用铝碳酸镁对临床症状、内镜下溃疡愈合率以及组织学溃疡愈合质量的影响。

### 对象与方法

#### 一、研究对象

活动期胃溃疡患者 88 例,年龄 18~70 岁,性别不限。具有上腹痛、腹胀、反酸、嗝气、烧心等症状中 2 个以上症状;经内镜诊断为良性活动期胃溃疡(直径 0.2~2.0 cm,数目不超过 2 个);*Hp* 快速尿素酶检查(++)或以上。所有患者均获得书面知情同意。癌性溃疡和未能排除癌变的溃疡、复合性溃疡、卓-艾综合征、幽门梗阻、有严重心、肝、肾功能不全、妊娠或哺乳期妇女、入选前 1 周曾服用任何类型 PPI 或 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂者及对铝碳酸镁或对本次研究药物过敏者均不纳入本研究。

#### 二、试验设计及治疗方案

本试验为多中心、随机、平行对照研究,患者随机分为试验组或对照组。第 1 周:两组均予 *Hp* 根除三联疗法(奥美拉唑胶囊 20 mg+克拉霉素片 500 mg+甲硝唑 400 mg,每日 2 次,口服),试验组同时给予铝碳酸镁咀嚼片每次 1000 mg,每日 4 次嚼服。第 2~6 周:试验组给予奥美拉唑胶囊 20 mg,每晨 1 次口服联合铝碳酸镁咀嚼片(剂量服法同前),对照组仅给予奥美拉唑胶囊 20 mg,每晨 1 次口服治疗。第 7~8 周:试验组继续给予铝碳酸镁咀嚼片,对照组停药。8 周疗程结束后两组患者接受胃镜复查,在原胃溃疡处边缘取活检 4 块,活检标本送病理检查。

#### 三、观察指标

1. 临床症状严重程度与发生频率积分:严重程度,无症状为 0 分;症状较轻不影响日常活动为 1 分;症状明显、部分影响日常活动为 2 分;症状严重,如不用药物不能进行日常活动为 3 分。症状发生频率,不发生为 0 分;1 周仅 1 d 有症状为 1 分;1 周 2~4 d 有症状为 2 分;1 周 5 d 或以上有症状为 3

分。评估两组患者首次服药后上腹痛症状消失时间。比较治疗前与治疗(第 1 周末、第 2 周末、第 6 周末)两组患者临床症状积分。

2. 内镜下溃疡愈合率:溃疡及周围炎症全部消失为痊愈;溃疡消失但仍有炎症,内镜下为 S1、S2 期,疤痕周围黏膜充血为显效;溃疡面积缩小 50% 以上,内镜 H1、H2 期为有效;溃疡面积缩小不及 50% 为无效<sup>[1]</sup>。溃疡愈合总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%,比较两组溃疡愈合的总有效率。

3. 组织学溃疡愈合质量:观察 5 项指标:①胃黏膜慢性炎症(单个核细胞)浸润程度;②胃黏膜活动性炎症(中性粒细胞)浸润程度。以①~②评估炎症程度,根据悉尼慢性胃炎分类标准的直观模拟评分法(visual analogue scale)<sup>[2]</sup>分为正常、轻度、中度和重度 4 个等级,分别记为 0、1、2 和 3 分。③黏膜层厚度;④腺体形态;⑤腺体密度。以③~④评估组织学结构的异常程度,分为正常、轻度、中度和重度 4 个等级,分别记为 0、1、2 和 3 分。比较两组上述指标的积分情况。

#### 四、统计学分析

试验前两组数据可比性采用 Fisher 精确概率法、*t* 检验和非参数统计等方法统计。组内比较采用配对 *t* 检验、方差分析和非参数统计方法。组间比较、计量资料采用方差分析法,分类和等级资料采用 CMH 法检验。双侧检验,以  $\alpha=0.05$  为显著性水平。

### 结 果

#### 一、基线资料

共入组病例数 88 例,试验组 45 例,对照组 43 例。试验组完成胃镜复查 43 例,对照组 41 例。试验组与对照组患者治疗前各临床症状严重程度及频率积分差异无统计学意义( $P>0.05$ ),两组具可比性。

#### 二、临床症状严重程度与发生频率

首次服药后,上腹痛消失时间对照组为 2 d,试验组为 0.5 d,两组间差异有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗 1 周后,试验组各临床症状(腹痛、腹胀、反酸、烧心、嗝气)严重程度与发生频率均较治疗前显著改善( $P<0.05$ )。对照组烧心和嗝气发生频率无显著改善,其余指标也较治疗前显著改善。试验组腹痛程度改善显著优于对照组( $P<0.01$ );试验组改善腹痛、腹胀、反酸、烧心、嗝气的发生频率显

著优于对照组,见表 1。

治疗 2~8 周后,两组患者各临床症状严重程度与发生频率均较治疗前显著改善,但组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 治疗 1 周后两组症状积分比较

临床症状	严重程度平均积分			发生频率平均积分		
	试验组	对照组	P 值	试验组	对照组	P 值
腹痛	0.24	0.56	0.0078	0.60	1.51	0.0001
腹胀	0.40	0.58	0.0946	0.62	1.28	0.0105
反酸	0.09	0.23	0.1093	0.20	0.56	0.0477
烧心	0.07	0.23	0.0511	0.16	0.56	0.0322
嗝气	0.16	0.23	0.3500	0.31	0.65	0.0095

### 三、内镜下溃疡愈合率

8 周后试验组溃疡愈合总有效率为 95.35%,对照组为 100%,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 四、组织学溃疡愈合质量

1. 治疗前:两组胃黏膜慢性炎症、炎症活动性、黏膜厚度、腺体密度和腺体形态结构 5 项指标均差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2. 治疗 8 周后:试验组 5 项指标均较治疗前显著改善( $P<0.05$ ),见图 1。对照组腺体密度无明显恢复( $P>0.05$ ),其余指标也较治疗前显著改善。试验组胃黏膜腺体密度和腺管形态的恢复显著优于对照组( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 治疗后两组胃黏膜腺体密度和腺管形态变化比较

项目	试验组(例)	对照组(例)	P 值
腺体密度			
好转	24	13	0.0351
不变	12	14	
减退	7	12	
腺管形态			
好转	29	16	0.0176
不变	13	21	
减退	1	2	

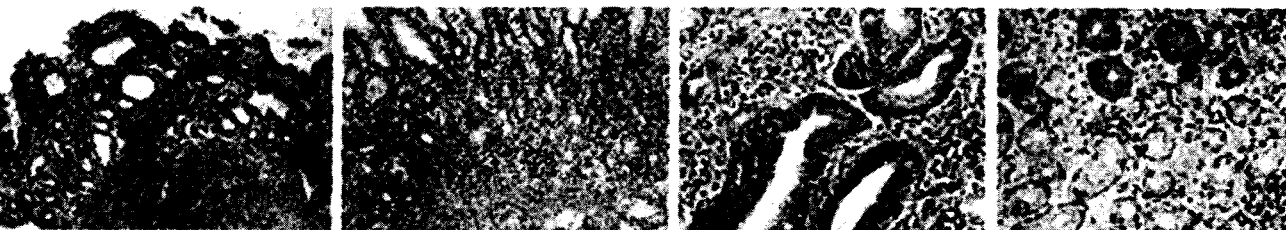


图 1 试验组治疗前后胃黏膜腺体密度和腺管形态变化(H-E 染色)  
 A: 治疗前胃黏膜层固有腺体密度明显减少伴有管腔大小、形态不规则( $\times 100$ 倍); B: 治疗后胃黏膜层腺体密度明显恢复,仅部分浅层腺体轻度扩张( $\times 100$ 倍); C: 治疗前胃黏膜层腺管腔大小不均、形态不规则( $\times 400$ 倍); D: 治疗后胃黏膜层腺体形态明显恢复,腺体排列基本正常( $\times 400$ 倍)。

图 1 试验组治疗前后胃黏膜腺体密度和腺管形态变化(H-E 染色)

## 讨 论

在消化性溃疡治疗中,基于“无酸无溃疡”和“无 Hp 无溃疡”的理论,使用制酸药和 Hp 根除成为治疗常规,大大提高了临床溃疡愈合率<sup>[3]</sup>。

Tarnawski 等<sup>[4]</sup>发现在常规治疗后,虽然内镜检查溃疡愈合,但却往往存在组织学和超微结构显著异常,表现为黏膜层变薄,大量无功能结缔组织充填,腺体减少,胃腺扩张、排列紊乱等。异常组织结构降低了黏膜对攻击因子的防御能力,被认为是溃疡复发的病理学基础,也与临床溃疡往往在原位或邻近部位复发的事实相符。据此,Tarnawski 在 1990 年夏威夷国际消化病大会首先提出了“溃疡愈合质量(quality of ulcer healing)”的概念,指出溃疡愈合不仅需要大体上的愈合,还需恢复其正常组织学结构和功能。临床治疗不仅要关注溃疡愈合速度,还要关注溃疡愈合质量,力求达到胃黏膜结构和功能的真正愈合<sup>[3]</sup>。

Tarnawski 等<sup>[5,6]</sup>的研究显示,胃黏膜保护剂铝碳酸镁比奥美拉唑能显著提高大鼠实验性胃溃疡的愈合质量,包括提高黏膜厚度,减少结缔组织含量,促进腺体形态与数量恢复。

本研究证实,铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗比单用奥美拉唑能使溃疡患者的组织形态结构恢复更好,显著提高临床溃疡愈合质量。

铝碳酸镁是具有层状网络晶格结构的胃黏膜保护剂,覆盖于溃疡部位保护创面,提供  $\text{HCO}_3^-$ , 修补黏液碳酸氢盐屏障,促进溃疡组织的表皮生长因子(EGF)及其受体<sup>[7]</sup>、成纤维生长因子(bFGF)及其受体的高表达<sup>[6]</sup>。

EGF 是溃疡上皮重建的强烈促进剂<sup>[3,7]</sup>,能促进溃疡周边正常上皮(愈合带)细胞移行覆盖溃疡创面(早期修复),并促进上皮细胞分裂、分化、增殖,最

终完成再上皮化,同时使某些低分化细胞进入溃疡底部肉芽组织形成小管,转化为腺体,称为晚期修复。bFGF 能显著促进肉芽组织内皮细胞形成新生血管,对保证足够血供、促进溃疡愈合至关重要<sup>[7]</sup>。铝碳酸镁促进 EGF 与 bFGF 的高表达,被认为是其促溃疡愈合的分子学机制<sup>[5,6]</sup>。

本研究显示,消化性溃疡治疗中加用铝碳酸镁比单用 PPI 更好,不仅提高组织学溃疡愈合质量,而且能更快地改善上腹痛、腹胀、烧心、嗝气、反酸等临床症状。提示在 PPI 治疗基础上,联合应用胃黏膜保护剂铝碳酸镁具有即刻中和胃酸,吸附消除胆汁酸作用,对溃疡治疗有重要价值。

本研究观察到活动性炎症消退很迅速,而慢性炎症细胞浸润消退较缓慢,即使内镜下溃疡病灶进入疤痕期,组织学上完全修复仍需相当长一段时间。因此,在活动性溃疡愈合后,继续用铝碳酸镁维持治疗可能具有其临床意义,值得进一步研究。

**协作组单位:**上海交通大学医学院附属瑞金医院消化科(孙菁、袁耀宗);上海交通大学医学院附属仁济医院消化科(戈之铮、邱德凯);上海市消化疾病研究所病理室(陈晓宇、施尧);第二军医大学长海医院消化科(李兆申);复旦大学附属华山医院消化科(蒋义斌、钟良)

## 参 考 文 献

- 1 上海雷贝拉唑协作组:国产雷贝拉唑钠治疗十二指肠球部溃疡的多中心随机对照临床研究.中华消化杂志,2005,25:425-426.
- 2 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. Am J Surg Pathol, 1996, 20:1161-1181.
- 3 李兆申,湛先保,许国铭,主编.胃黏膜损伤与保护—基础与临床.上海:上海科学技术出版社,2004.
- 4 Tarnawski A, Hollander D, Krause WJ, et al. "Healed" experimental gastric ulcers remain histologically and ultrastructurally abnormal. J Clin Gastroenterol. 1990,12(suppl 1):S139-S147.
- 5 Tarnawski A, Tomikawa M, Ohta M, et al. Antacid talcoid activates in gastric mucosa genes encoding for EGF and its receptor. The molecular basis for its ulcer healing action. J Physiol Paris, 2000,94:93-98.
- 6 Tarnawski A, Wahlstrom KJ, Ohta M, et al. Treatment with antacid hydrotalcit activates gastric mucosal genes encoding for EGF, bFGF and FGF receptor-1. The molecular mechanism for its ulcer healing action. Gastroenterology,1996,110(suppl 4): A276.
- 7 Tarnawski A, Santos AM, Hanke S, et al. Quality of gastric ulcer healing. Is it influenced by antiulcer drugs? Scand J Gastroenterol,1995, 208: 9-13.

(收稿日期:2005-06-10)

(本文编辑:侯虹鲁)

## · 病例报告 ·

### 肝小血管瘤破入胆管致上消化道反复大出血一例

杨宏伟 施慧英 刘正丽 刘光明 陈碧娜

患者女,33岁,因间断呕血2个月,加重3h入院。患者于2个月前无诱因出现上腹部疼痛、恶心、呕吐,吐鲜血色液体1500ml,在当地医院行急诊剖腹探查,术中见胆囊积留凝血块,行胆囊切除术。1个月前再次呕鲜血色液体在外院就诊,行胃镜、超声、CT等未能查明原因,经对症治疗,症状消失出院。2周前因大量呕鲜血色液体伴黑便来我院住院治疗,症状消失后于4d前出院。3h前再次大量呕鲜血色液体伴头晕、心悸入院。否认肝炎、溃疡病史。体检:体温36.5℃,脉搏120次/min,呼吸20次/min,血压75/45mmHg(1mmHg=0.133kPa)。神清语明,皮肤黏膜苍白、无黄染,淋巴结无肿大,心肺(-),右侧腹部见长约15cm的手术瘢痕,无静脉曲张,腹软,肝脾无肿大,全腹无压痛,脐下5cm可触及子宫。心电图:窦性心动过速,心肌缺血。急诊胃镜见胃内陈旧血性液体,胃黏膜散在附着陈旧性血丝、血块,幽门见

暗红色液体反流至胃内。十二指肠乳头开口处见一条状血凝块延伸至十二指肠腔并有新鲜血溢出。入院诊断:上消化道大出血、失血性休克、中期妊娠。当日肝动脉造影见左、右肝动脉显示清楚,肝左叶见0.5cm×0.8cm,肝右叶见0.8cm×1.0cm大小血管瘤,左、右肝动脉分叉处见造影剂外溢流至胆总管,用0.2cm×0.5cm明胶海绵及0/5丝线混入造影剂行栓塞。术后患者上腹部持续疼痛,向后背部放射,排柏油样便6次,总量约2000g。术后第4天解黄色软便,上腹痛减轻,术后第11天出院,随访至今未发生呕血及黑便。

**讨论** 肝血管瘤多无症状,破入胆管少见,诊断也困难。本例反复发生消化道大出血,先后行剖腹探查、胆囊切除术、胃镜、超声、CT等检查均未能确诊,最后经肝动脉造影才确诊。由此可见数字减影血管造影术在少见原因消化道出血疑难诊断、治疗方面有至关重要的作用。此种病例应尽早行血管造影明确诊断,发现出血灶即行介入治疗。

(收稿日期:2005-05-26)

(本文编辑:沈洁)